

Dr inż. Tomasz Olszewski
 Zakład Chemii Organicznej
 Wydział Chemiczny
 Politechnika Wroclawska
 Wybrzeże Wyspiańskiego 27
 50-370 Wrocław

Autoreferat

- Imię i Nazwisko **Tomasz Olszewski**
- Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.
 - Dyplom **doktora nauk chemicznych w dyscyplinie chemia**, Wydział Chemiczny Politechnika Wroclawska, **2006**
 Tytuł rozprawy doktorskiej: *Original syntheses of new biomolecules; from imidazole and thiazole derivatives of α -aminophosphonic acids and γ -amino- α -, β -dihydroxy carboxylic acids derivatives to disaccharide mimics.*
 Promotor rozprawy: prof. dr hab. inż. Bogdan Boduszek
 - Dyplom **magistra inżyniera chemii**, Wydział Chemiczny Politechnika Wroclawska, **2002**
- Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.
 - 2013** – obecnie, **adiunkt naukowo-dydaktyczny**, Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska.
 - 2012 - 2013** – **asystent naukowo-dydaktyczny**, Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska.
 - 2006 – 2008** - **asystent naukowy**, Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska.
- Wykaz najważniejszych osiągnięć naukowo-badawczych

Lp.	Rodzaj osiągnięcia	Przed doktoratem	Po doktoracie	Łącznie
	Publikacje w czasopismach wyróżnionych przez			
1.	<i>Journal Citation Reports</i> ;	8	35	43
	w tym jako autor do korespondencji z gwiazdką	1	17	18
2.	Kierowanie projektami badawczymi	0	2	2
3.	Udział w projektach badawczych	1	3	4
4.	Zgłoszenia patentowe	2	7	9
5.	Patenty	0	7	7
6.	Liczba cytowań bez autocytowań*	7	218	225
7.	<i>Impact factor</i> ** publikacji	14.932	85.189	100.121
8.	Liczba punktów MNiSW**	196	941	1 137
9.	Index Hirscha*	1	11	11

*Według bazy Web of Science (WoS); **Zgodny z rokiem opublikowania.

5. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art.16, ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm.):
- a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Nowe heterocykliczne α -podstawione fosfoniany i fosfiniany. Synteza i właściwości.

- b) Wykaz publikacji będących podstawą osiągnięcia naukowego (autor/autorzy, tytuł, nazwa wydawnictwa, rok wydania, wolumin, strony):

Podstawą osiągnięcia naukowego jest cykl 9 publikacji o spójnej tematyce i znajdujących się na liście filadelfijskiej; ich sumaryczny impact factor (IF) (zgodny z rokiem opublikowania) wynosi 21.591 a liczba punktów MNiSW wynosi 246.

H.1. Tomasz Krzysztof Olszewski, Joanna Gałęzowska, Bogdan Boduszek,* Henryk Kozłowski: *New heterocyclic mono- and bis(α -hydroxymethyl)phosphinic acids: Synthesis and Cu^{II} binding abilities, Eur. J. Org. Chem., 2007, 3539–3546 [IF 2.914, MNiSW 32].*

H.2. Tomasz Krzysztof Olszewski,* Bogdan Boduszek: *Synthesis of new thiazole-2, -4, and -5-yl-(amino)methylphosphonates and phosphinates: unprecedented cleavage of thiazole-2 derivatives under acidic conditions, Tetrahedron 2010, 66, 8661-8666 [IF 3.011, MNiSW 32].*

H.3. Joanna Michalska, Bogdan Boduszek, Tomasz K. Olszewski*: *New quinoline-2, -3, and 4-yl-(amino) methylphosphonates: Synthesis and study on the C–P bond cleavage in quinoline-2 and -4 derivatives under acidic conditions, Heteroatom Chemistry 2011, 22, 617-624 [IF 1.243, MNiSW 25].*

H.4. Tomasz K. Olszewski,* Bogdan Boduszek: *Application of bis(trimethylsilyl) phosphonite in the efficient preparation of new heterocyclic α -aminomethyl-H-phosphinic acids, Synthesis 2011, 3, 0437-0442 [IF 2.466, MNiSW 27].*

H.5. Bogdan Boduszek, Tomasz K. Olszewski,* Waldemar Goldeman, Kamila Grzegolec, Patrycja Blazejewska: *Preparation of new imidazol-2-yl-(amino)methylphosphonates, phosphinates and phosphine oxides and their unexpected cleavage under acidic conditions, Tetrahedron 2012, 68, 1223-1229 [IF 2.803, MNiSW 30].*

H.6. Tomasz K. Olszewski*: *Environmentally Benign Syntheses of α -Substituted Phosphonates: Preparation of α -Amino- and α -Hydroxyphosphonates in Water, in Ionic Liquids, and under Solvent-Free Conditions, Synthesis 2014, 46, 0403–0429; (Artykuł przeglądowy) [IF 2.689, MNiSW 25].*

H.7. Tomasz K. Olszewski*: *Asymmetric synthesis of α -hydroxymethylphosphonates and phosphonic acids via hydrophosphonylation of aldehydes with chiral H-phosphonate, Tetrahedron: Asymmetry 2015, 26, 393–399 [IF 2.155, MNiSW 25].*

H.8. Tomasz K. Olszewski, Elżbieta Wojaczyńska,* Robert Wiczorek, Julia Bąkowicz: *α -Hydroxyphosphonic acid derivatives of 2-azanorbornane: synthesis, DFT calculations, and crystal structure analysis, Tetrahedron: Asymmetry 2015, 26, 601-607 [IF 2.155, MNiSW 25].*

H.9. Tomasz K. Olszewski,* Mateusz Majewski: *Highly diastereoselective addition of chiral H-phosphonate to tert-butylsulfinyl aldimines: A convenient approach to (R)- α -aminophosphonic acids, Tetrahedron: Asymmetry 2015, 26, 846-852 [IF 2.155, MNiSW 25].*

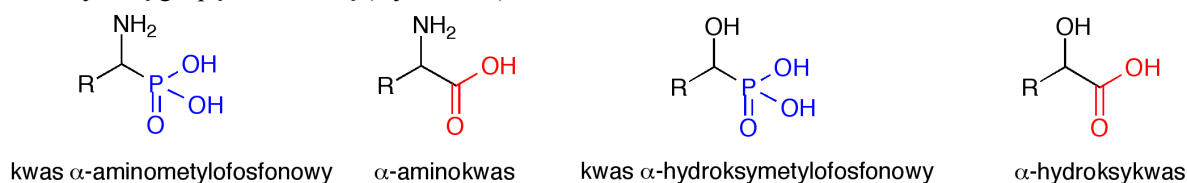
Ponadto, nowe związku oraz nowe metody syntezy będące przedmiotem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe są także przedmiotem 4 przyznanych patentów krajowych oraz 1 zgłoszenia

patentowego. Nowe związki opisane w pracy H.1. są chronione 2 patentami krajowymi nr. prawa wyłącznego 210606 oraz 210525. Nowa asymetryczna metoda syntezy α -hydroksymetylofosfonianów i kwasów fosfonowych będąca przedmiotem artykułu H.7. jest chroniona 1 patentem krajowym nr. prawa wyłącznego 221240. Nowe kwasy α -hydroksymetylofosfonowe pochodne 2-azanorbortanu opisane w pracy H.8. są przedmiotem 1 patentu krajowego decyzja z dnia 21.12.2015 r. na podstawie zgłoszenia patentowego P.407598. Nowa asymetryczna metoda syntezy α -aminometylofosfonianów i kwasów fosfonowych opisana w pracy H.9. jest przedmiotem 1 zgłoszenia patentowego P.410604.

- c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

I. WSTĘP

α -Podstawione kwasy fosfonowe oraz ich pochodne są przedmiotem zainteresowania z uwagi na ich interesującą aktywność biologiczną.¹ Szczególnie kwasy α -amino- oraz α -hydroksyfosfonowe są interesujące dla chemików medycznych z uwagi na ich podobieństwo strukturalne do naturalnych α -amino- oraz α -hydroksykwasów, w których słabo kwasowa, jednoujemna, płaska oraz mniej rozbudowana przestrzennie grupa karboksylowa jest zastąpiona przez bardziej kwasową, dwuujemną i tetraedryczną grupę fosfonową (Rysunek 1).



Rysunek 1. Ogólne struktury kwasów α -amino- oraz α -hydroksykarboksylowych oraz ich fosfonowych analogów.

Właściwości fizykochemiczne grupy fosfonowej są różne od właściwości grupy karboksylowej w odniesieniu do rozpuszczalności, powierzchni polarnej oraz sposobu wiązania się z miejscem działania farmakologicznego.² Z uwagi na swoją tetraedryczną geometrię, właściwości chelatujące oraz możliwość występowania jako donor lub akceptor protonów w fizjologicznym pH, grupa kwasu fosfonowego posiada unikalne zdolności oddziaływania z układami biologicznymi. Dodatkowo, tetraedryczna struktura grupy fosfonowej oraz podstawników znajdujących się w jej pobliżu jest podobna do tetraedrycznego stanu przejściowego hydrolizy wiązania peptydowego. Dzięki tym właśnie cechom związki zawierające grupę fosfonową często znajdują zastosowanie w procesie projektowania nowych leków oraz substancji wiodących i znajdują zastosowanie między innymi jako znakomite inhibitory enzymów, związki o działaniu antybakteryjnym,³ antywirusowym,⁴ oraz jako potencjalne leki stosowane w leczeniu m.in. takich chorób jak cukrzyca,⁵ astma,⁶ procesy zapalne,⁷

- Wybrane aktualne artykuły przeglądowe: a) Grzywa, R., Sienczyk, M. *Current Pharmaceutical Design* **2013**, *19*, 1154; b) Mucha, A., Kafarski, P., Berlicki, L. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5955; c) Orsini, F., Sello, G., Sisti, M. *Curr. Med. Chem.*, **2010**, *17*, 264.
- Macchiarulo, A., Pellicciari, R. *J. Mol. Graphics Modell.*, **2007**, *26*, 728.
- a) Grembecka, J., Mucha, A., Cierpicki, T., Kafarski, P. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2641; b) Snoeck, R., Holy, A., Dewolf-Peeters, C., Van Den Oord, J., De Clercq, E., Andrei, G. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, *46*, 3356.
- a) Huang, J., Chen, R. *Heteroat. Chem.*, **2000**, *11*, 480; b) Frechette, R. F., Ackerman, C., Beers, S., Look, R., Moore, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2169.
- a) Combs, A. P. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 2333; b) Dang, Q., Kasibhatla, S. R., Xiao, W., Liu, Y., DaRe, J., Taplin, F., Reddy, K. R., Scarlato, G. R., Gibson, T., van Poelje, P. D., Potter, S. C., Erion, M. D. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 441.
- Maryanoff, B. E. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 769.
- a) Mattes, H., Carcache, D., Kalkman, H. O., Koller, M. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5367; b) Lassaux, P., Hamel, M., Gulea, M., Delbruck, H., Mercuri, P. S., Horsfall, L., Dehareng, D., Kupper, M., Frere, J.-M., Hoffmann, K., Galleni, M., Bebrone, C. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 4862.

niewydolność serca,⁸ malari,⁹ wirusa zespołu nabytego braku odporności (HIV)¹⁰ oraz nowotworu.¹¹ Warto dodać, że znane są zastosowania związków zawierających grupę fosfonową jako proleki.¹²

Z drugiej strony, proste układy heterocykliczne wykazują często złożoną aktywność biologiczną i należą do jednej z najważniejszych klas związków w chemii medycznej oraz są powszechne w wielu naturalnie występujących strukturach o istotnym znaczeniu dla żywych organizmów, takich jak aminokwasy, neuroprzekazniki, zasady azotowe nukleotydów, witaminy i inne.¹³ Biorąc pod uwagę powyższe fakty, połączenie grupy fosfonowej z układami heterocyklicznymi może zaowocować powstaniem związków o interesujących właściwościach chemicznych i biologicznych¹⁴ takich heterocyklicznych fosfonianów i w związku z tym opracowanie procedur umożliwiających wydajną syntezę tego typu połączeń jest szczególnie pożądane.

Ze względu na duże znaczenie biologiczne α -podstawionych fosfonianów w ostatnich latach odnotowano znaczący postęp w otrzymywaniu tych związków, zarówno w postaci racemicznej jak i optycznie czynnej.¹⁵ Jednakże, syntezy heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianów są opisane w literaturze w stosunkowo niewielkim stopniu. Ta sytuacja może być uzasadniona, w pewnej części, przez trudny dostęp do niektórych heterocyklicznych związków karbonylowych, ich wysoką cenę, a także przez niestabilność wiązania C-P w przypadku wybranych α -podstawionych fosfonianów, zwłaszcza w warunkach kwasowych lub w przypadku długotrwałego narażenia na wysoką temperaturę. Pierwszym przykładem syntezy heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianów było otrzymanie estrów dietylowych kwasów 2-pirydylo-metylo(N-aryloamino)fosfonowych w reakcji aldimin pochodnych pirydyny z wodorofosfonianem (dalej określane jako H-fosfonian) dietylu w obecności etanolanu sodu opisane przez Lugovkina w 1970 roku.¹⁶ Następnie Mastalerz i współpracownicy¹⁷ opisali syntezę kwasów α -aminometylofosfonowych pochodnych tiofenu-2 oraz furanu-2 na drodze kwaśnej hydrolizy odpowiednich α -aminometylofosfonianów powstałych w reakcji H-fosfonianu di(p-metylobenzylowego) z iminami otrzymanymi z odpowiednich aldehydów heterocyklicznych i 1-fenyl-cyklopentylaminy. Z kolei Hubert i współpracownicy¹⁸ opisali syntezę kwasów α -aminometylofosfonowych pochodnych pirolu-2 oraz furanu-2 na drodze odblokowania odpowiednich estrów dietylowych lub dibenzylowych otrzymanych w reakcji H-fosfonianów z heterocyklicznymi aldiminami. W latach 90-tych B. Boduszek opublikował serię artykułów dotyczących syntezy α -podstawionych fosfonianów pochodnych m.in. pirolu-2, tetrazolu, imidazolu-4(5) i pirydyny.¹⁹ Zastosowana metodologia polegała na wykorzystaniu H-fosfonianów dialkylowych

-
8. Kumar, T. S., Zhou, S.-Y., Joshi, B. V., Balasubramanian, R., Yang, T., Liang, B. T., Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 2562.
 9. Haemers, T., Wiesner, J., Van Poecke, S., Goeman, J., Henschker, D., Beck, E., Jomaa, H., Van Calenbergh, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 1888.
 10. a) Schols, R., De Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, *37*, 332; b) Robbins, B. L., Srinivas, R. V., Kim, C., Bischofberger, N., Fridland, A. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998**, *42*, 612.
 11. Kafarski, P., Lejczak, B. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 30.
 12. a) De Clercq, E. *Med. Res. Rev.*, **2011**, *31*, 118; b) Hecker, S. J.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2328.
 13. a) Quin, L. D., Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, Wiley-Interscience, **2010**; b) Joule, J. A., Mills, K. *Heterocyclic Chemistry, 5th Edition*, Wiley-Blackwell, **2010**; c) *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Editors: Majumdar, K. C., Chattopadhyay, S. K. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**; d) Parashar, R. K., Negi, B. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, CRC Press, **2014**.
 14. Artykuły przeglądowe: a) Van der Jeught, S., Stevens, C. V. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2672; b) Moonen, K., Laureyn, I., Stevens, C. V. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6177.
 15. Wybrane aktualne artykuły przeglądowe: a) Ordonez, M., Viveros-Ceballos, J. L., Cativiela, C., Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745; b) Dziegielewska, M., Pieta, J., Kaminska, E., Albrecht, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 677; c) Rulev, A. Y. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 26002; d) Ordonez, M., Sayago, J. L., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369; e) Mucha, A. *Molecules* **2012**, *17*, 13530; f) Kudzin, M. H., Kudzin, Z. H., Drabowicz, J. *Arkivoc* **2011**, vi, 227; g) Kudzin, Z. H., Kudzin, M. H., Drabowicz, J., Stevens, C. V. *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 2015; h) Demmer, Ch. S., Krogsgaard-Larsen, N., Bunch, L. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7981; i) Ordonez, M., Rojas-Cabrera, H., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *69*, 17; j) Merino, P., Marques-Lopez, E., Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 1195; k) Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3295.
 16. Lugovkin, B. P. *Zh. Obshch. Khim.*, **1970**, *40*, 562.
 17. Lukszo, J., Kowalik, J., Mastalerz, P. *Chem. Lett.*, **1978**, 1103.
 18. Hubert, C., Oussaid, B., Moghadam, E., Koenig, M., Garrigues, B. *Synthesis* **1994**, 51.
 19. a) Boduszek, B. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1995**, *104*, 63; b) Boduszek, B. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1996**, *113*, 209; c) Boduszek, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12483; d) Boduszek, B. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1997**, *122*, 27; e) Boduszek, B., Halama, A., Latajka, R. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2000**, *158*, 141; f) Boduszek, B. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1999**, *433*, 144.

lub diarylowych w reakcji z heterocyklicznymi aldiminami otrzymywanymi w procesie kondensacji heterocyklicznych aldehydów z pierwszorzędowymi aminami alifatycznymi lub aromatycznymi. Zaobserwował on, że układy heterocykliczne ulegały degradacji gdy reakcje prowadzone były w obecności nadmiaru H-fosfonianu w podwyższonej temperaturze i bez rozpuszczalnika. W celu rozwiązania tego problemu zastosował on toluen jako medium reakcyjne, równomolowy stosunek H-fosfonianu i aldiminy oraz temperaturę reakcji nie przekraczającą 110 °C, co skutkowało poprawieniem wydajności reakcji i otrzymaniem pożądaných heterocyklicznych α -aminometylofosfonianów. Ponadto, usiłując otrzymać kwasy α -aminometylofosfonowe pochodne pirydyny-2 oraz -4 w klasyczny sposób, to znaczy na drodze kwaśnej hydrolizy odpowiednich estrów dietylowych kwasów α -aminometylofosfonowych, zaobserwował on rozpad wyjściowych estrów będący wynikiem pęknięcia wiązania C-P.^{19c} W celu uniknięcia konieczności stosowania kwaśnej hydrolizy, w roku 2001 B. Boduszek opisał wykorzystanie silylowanych estrów fosfonowych jako efektywnych nukleofilów w reakcji z heterocyklicznymi iminami.²⁰ Ponadto, należy dodać, że w literaturze znane są także nieliczne metody syntezy wybranych heterocyklicznych α -aminometylofosfonianów pochodnych tiofenu, furanu i pirydyny w obecności katalitycznych ilości TaCl₅·SiO₂,²¹ AlCl₃,²² InCl₃,²³ oraz SmI₂.²⁴ Należy wspomnieć również o pracy Jacobsena i współpracowników opisującej efektywną asymetryczną metodę syntezy α -aminometylofosfonianów pochodnych między innymi tiofenu, furanu, pirolu i pirydyny w reakcji N-benzyl-aldimin z H-fosfonianem di(2-nitrobenzylowym) w Et₂O w 4°C i w obecności katalitycznych ilości katalizatora tiomocznikowego (10%mol) (*ee* w zakresie od 81 do 99 % w zależności od struktury substratu karbonylowego użytego do przygotowania imin).²⁵

Prowadząc badania naukowe w grupie profesora Boduszka od roku 2000 do czasu uzyskania stopnia naukowego doktora w 2006 roku zajmowałem się syntezą heterocyklicznych α -aminometylofosfonianów oraz kwasów fosfonowych na drodze addycji silylowanych estrów fosfonowych oraz H-fosfonianów do heterocyklicznych imin pochodnych aldehydu 1-benzylimidazolowego-5,²⁶ tiazolowego-2²⁷ oraz pirydylowego-2, -3 i -4.²⁸ Niniejsze osiągnięcie naukowe jest moim autorskim rozwinięciem tematyki syntezy nowych heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianów oraz kwasów fosfonowych i fosfinowych. Swoje badania prowadziłem w zespole profesora Boduszka.

Główne cele naukowe jakie sobie postawiłem na początku realizacji niniejszej pracy to:

- Opracowanie efektywnych i prostych metod syntezy nowych heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianów, kwasów fosfonowych i fosfinowych, także w formie optycznie czynnej.
- Synteza i charakteryzacja otrzymanych nowych α -podstawionych fosfonianów, kwasów fosfonowych i fosfinowych.
- Zbadanie rozpadu wiązania C-P zaobserwowanego w przypadku niektórych α -podstawionych fosfonianów, kwasów fosfonowych i fosfinowych.

19. c) Boduszek, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12483.

20. a) Boduszek, B. *Pol. J. Chem.*, **2001**, *75*, 663; b) Boduszek, B., Vegh, D., Korenova, A., Uher, M. *Pol. J. Chem.*, **2001**, *75*, 1271. The developed methodology was inspired mostly by the work of Afarinkia *et al.* and further optimised, c) Afarinkia, K., Rees, C. W., Codogan, J. I. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175.

21. Chandrasekhar, S., Prakash, S. J., Jagadeshwar, V., Narsihmulu, C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5561.

22. Manjula, A., Vittal, R. B., Neelakantan, P. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 2963.

23. Ranu, B. C., Hajra, A., Jana, U. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1141.

24. Xu, F., Luo, Y., Deng, M.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4728.

25. Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4102-4103.

26. a) Boduszek, B., T. Olszewski, *Pol. J. Chem.*, **2002**, *76*, 161; b) Olszewski, T., Boduszek, B. *Pol. J. Chem.*, **2005**, *79*, 553.

27. Olszewski, T. K.* Boduszek, B., Sobek, S., Kozłowski, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2183.

28. a) Boduszek, B., Olszewski, T., Goldeman, W., Konieczna, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2006**, *181*, 787; b) Goldeman, W., Olszewski, T. K., Boduszek, B., Sawka-Dobrowolska, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4506; c) Guzik, M., Olszewski, T. K., Boduszek, B. *Pol. J. Chem.*, **2007**, *81*, 1879.

II. REZULTATY

II.1. Synteza nowych heterocyklicznych kwasów mono- oraz bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych w warunkach przyjaznych środowisku.

Jak już wspominałem wcześniej, z uwagi na bardzo interesujące właściwości biologiczne jakimi obdarzone są α -hydroksy- oraz α -aminofosfoniany i kwasy fosfonowe, metody efektywnej syntezy tych związków są intensywnie rozwijane od wielu lat.¹⁵ Jednak od niedawna obserwuje się nowy trend w tych badaniach związany z zastosowaniem w syntezie warunków przyjaznych środowisku. W celu podsumowania osiągnięć na tym polu przygotowałem artykuł przeglądowy, który ukazał się w 2014 roku w czasopiśmie *Synthesis*.²⁹ Bazując na danych opisanych w literaturze przedstawiłem aktualny stan wiedzy dotyczący otrzymywania α -hydroksy- oraz α -aminofosfonianów w środowisku wodnym, z zastosowaniem cieczy jonowych oraz w warunkach bez rozpuszczalnika, które to warunki można uznać za przyjazne środowisku.

W przypadku otrzymywania α -aminofosfonianów w tych warunkach na podstawie zebranej literatury można stwierdzić, że najczęściej stosowane są dwa podejścia:

1. Bezpośrednia kondensacja substratu karbonylowego, aminy oraz nukleofila fosforowego, zwana reakcją Kabachnika-Fieldsa,³⁰ i uznawana przez wielu za najbardziej bezpośrednią drogą syntezy α -aminofosfonianów. Mechanizm tej reakcji nie jest do końca wyjaśniony, jednak można postulować, że opiera się on na powstawaniu iminy a następnie jej reakcji z nukleofilem fosforowym. Reakcja ta bardzo często prowadzona jest w obecności kwasu Lewisa lub Brønsteda, pełniącego funkcję katalizatora. Jednak powstająca w trakcie reakcji woda rozkłada (dezaktywuje) katalizator stąd też konieczność stosowania dodatkowych reagentów takich jak na przykład bezwodny $MgSO_4$ lub sita molekularne w celu usuwania wody.
2. Hydrofosfonylowanie imin, czasami także nazywane reakcją Pudovika, będące alternatywą dla reakcji Kabachnika-Fieldsa. Zaletą tej metody jest fakt, że nie zachodzi konkurencyjna reakcja nukleofila fosforowego z substratem karbonylowym i powstawanie α -hydroksyfosfonianów jako produktów ubocznych.

W oparciu o zebraną literaturę widać wyraźnie, że obie metody syntezy α -aminofosfonianów mogą z powodzeniem być prowadzone w warunkach przyjaznych środowisku, czyli w wodzie, z zastosowaniem cieczy jonowych oraz bez rozpuszczalnika. Jednak w przypadku reakcji w wodzie konieczne jest stosowanie na przykład surfaktantów w celu polepszenia rozpuszczalności reagentów w środowisku reakcyjnym. Dodatkowo, w połączeniu z kwasem Lewisa, otrzymuje się surfaktanty pełniące jednocześnie funkcję katalizatora reakcji powstawania α -aminofosfonianów w wodzie. Lepszą alternatywą wydaje się być zastosowanie cieczy jonowych jako medium reakcyjne. Są to z reguły związki handlowo dostępne, które zapewniają rozpuszczalność reagującym substratom stosowanym zarówno w reakcji Kabachnika-Fieldsa jak i w reakcji Pudovika, a ponadto dodatkową zaletą jest możliwość ich powtórnego wykorzystania po zakończeniu reakcji i wydzieleniu produktu.

15. Wybrane aktualne artykuły przeglądowe: a) Ordonez, M., Viveros-Ceballos, J. L., Cativiela, C., Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745; b) Dziegielewski, M., Pieta, J., Kaminska, E., Albrecht, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 677; c) Rulev, A. Y. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 26002; d) Ordonez, M., Sayago, J. L., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369; e) Mucha, A. *Molecules* **2012**, *17*, 13530; f) Kudzin, M. H., Kudzin, Z. H., Drabowicz, J. *Arkivoc* **2011**, *vi*, 227; g) Kudzin, Z. H., Kudzin, M. H., Drabowicz, J., Stevens, C. V. *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 2015; h) Demmer, Ch. S., Krogsgaard-Larsen, N., Bunch, L. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7981; i) Ordonez, M., Rojas-Cabrera, H., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *69*, 17; j) Merino, P., Marques-Lopez, E., Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 1195; k) Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3295.

29. [H.6.] Olszewski, T. K. *Synthesis* **2014**, *46*, 0403 (Artykuł przeglądowy).

30. Aktualny artykuł przeglądowy dotyczący prowadzenia reakcji Kabachnika-Fieldsa w warunkach zielonej chemii: Kafarski, P., Górny vel Górniak, M., Andrsiak, I. *Current Green Chemistry*, **2015**, *2*, 218.

Wreszcie, opisane są metody syntezy α -aminofosfonianów bez rozpuszczalnika i stosując nukleofil fosforowy w nadmiarze (z reguły 1.2 do 3.0 eq.) jako medium reakcyjne, jednak reakcje te z reguły wymagają podwyższonej temperatury od 50 do 100 °C. Wyjątkiem od tej reguły jest zastosowanie silylowanych fosfoestrów, gdyż te reakcje przybiegają w temperaturze pokojowej. Dodatkowo, tradycyjne ogrzewanie może być zastąpione promieniowaniem mikrofalowym co znacznie skraca czas reakcji i z reguły wpływa pozytywnie na wydajności otrzymywanych produktów.

Z kolei, w przypadku otrzymywania α -hydroksymetylofosfonianów w warunkach przyjaznych środowisku także dwie metody można uznać za najbardziej przydatne:

1. Bezpośrednia kondensacja substratów karbonylowych z H-fosfonianem dialkilo- lub diarylowym, często zwana reakcją Pudovika.
2. Reakcja substratów karbonylowych z estrami trójwartościowego fosforu, reakcja Abramova.

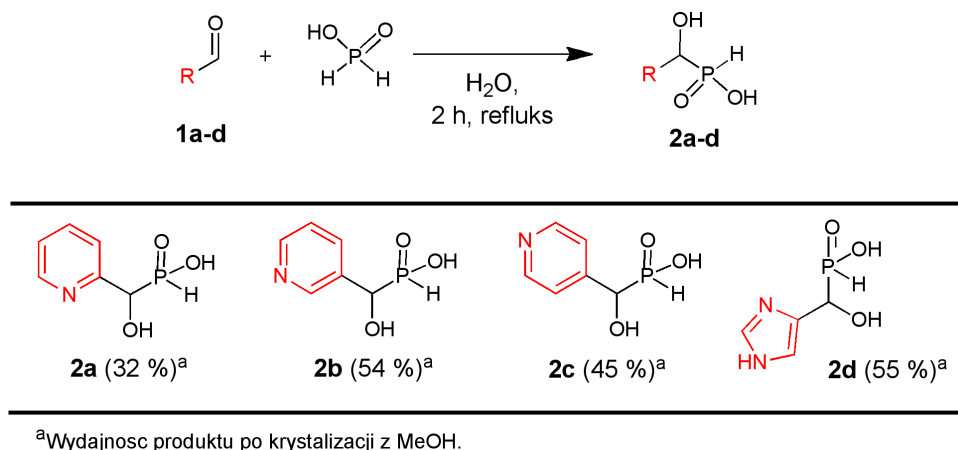
W literaturze jest zdecydowanie mniej doniesień dotyczących syntezy α -hydroksymetylofosfonianów w warunkach przyjaznych środowisku niż w przypadku otrzymywania α -aminometylofosfonianów, jednak stosowane sposoby na efektywne przeprowadzenie opisanych reakcji są bardzo podobne. Opisane są głównie doniesienia o reakcjach prowadzonych w wodzie oraz w warunkach bez rozpuszczalnika, jednak prawie zawsze stosowane są dodatkowe reagenty, które pełnią rolę katalizatora lub umożliwiają rozpuszczenie reagentów.

Podsumowując, w artykule przeglądowym pokazałem, że istnieje wiele sposobów na efektywne otrzymanie α -hydroksy- i α -aminometylofosfonianów w warunkach przyjaznych środowisku. Z praktycznego punktu widzenia, reakcje prowadzone bez rozpuszczalnika, a w szczególności te z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego, wydają się być bardziej interesujące niż te wykorzystujące ciecze jonowe czy wodę jako medium reakcyjne. Ponadto, należy dodać, że ciągle pozostają nierozwiązane problemy. Z pewnością należy do nich otrzymywanie α -aminometylofosfonianów na bazie ketonów. Natomiast, w przypadku α -hydroksymetylofosfonianów zastosowanie, w reakcji ketonów z H-fosfonianem dietylowym, tetraetoksytytanu $Ti(OiPr)_4$ czy amidowych kompleksów iterbu (reakcja prowadzona bez rozpuszczalnika), częściowo rozwiązuje ten problem. Innym zadaniem, które czeka na rozwiązanie jest asymetryczna synteza α -hydroksy- i α -aminometylofosfonianów w warunkach przyjaznych środowisku. Do tej pory jedynie zastosowanie chiralnych imin w reakcji hydrofosfonylowania zostało wykorzystane, jednak ze słabymi rezultatami, nadmiar diastereomeryczny (*de*) w granicach 56-61%. W przypadku syntezy α -hydroksymetylofosfonianów zastosowanie $Ti(OiPr)_4$ oraz chiralnej iminy jako liganda w warunkach bez rozpuszczalnika pozwoliło na otrzymanie α -hydroksymetylofosfonianów z nadmiarem enancjomerycznym (*ee*) zaledwie 55%. Rozwój asymetrycznych metod syntezy α -hydroksy- i α -aminometylofosfonianów w warunkach przyjaznych środowisku jest więc bardzo pożądany.

Wśród substratów stosowanych w syntezie α -podstawionych fosfonianów i fosfinianów w warunkach przyjaznych środowisku znajdują się typowe aldehydy aromatyczne i alifatyczne jednak zastosowanie pochodnych heterocyklicznych jest stosunkowo rzadko opisywane w literaturze, dlatego temat ten uznałem za interesujący. Jako wkład w rozwój wydajnych metod otrzymywania α -podstawionych fosfinianów w warunkach przyjaznych środowisku opracowałem metodę otrzymywania nowych kwasów mono- oraz bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych pochodnych pirydyny-2, -3 i -4 oraz imidazolu-4 wykorzystując reakcję odpowiednich aldehydów heterocyklicznych z wodnym roztworem kwasu podfosforowego (H_3PO_2) stosując wodę jako rozpuszczalnik.³¹ Klasycznie kwasy α -hydroksymetylofosfinowe otrzymuje się w reakcji kwasu podfosforowego (H_3PO_2) z

31. [H.1.] Olszewski, T. K., Gałęzowska, J., Boduszek, B., Kozłowski, H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3539.

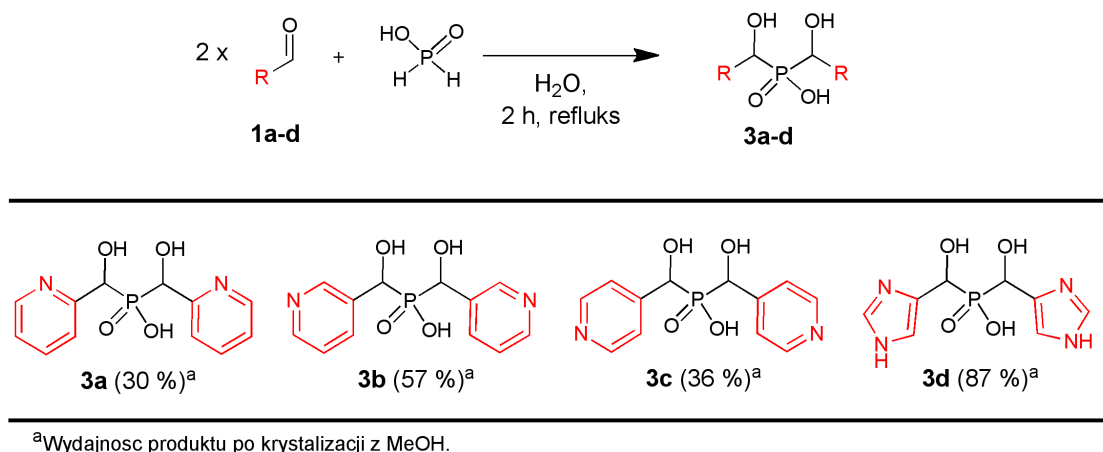
substratami karbonylowymi.³² Reakcja ta z reguły wymaga stosowania bezwodnego kwasu podfosforowego lub długotrwałego ogrzewania reagentów w obecności kwasu mineralnego. Jednak w przypadku heterocyklicznych pochodnych pirydyny oraz imidazolu zauważyłem, że odpowiednie aldehydy 2-, 3- i 4-pirydylowy oraz 4-imidazolowy znakomicie reagują z handlowym wodnym roztworem H₃PO₂ (50% roztwór) w ciągu zaledwie 2h w 100 °C i stosując wodę jako rozpuszczalnik reakcyjny (Schemat 1).³¹



Schemat 1. Synteza kwasów α -hydroksymetylofosfinowych **2a-d**.

W tych przyjaznych środowisku warunkach otrzymałem oczekiwane kwasy α -hydroksymetylofosfinowe **2a-d** z zadowalającymi wydajnościami (32-55%) po krystalizacji surowych produktów z metanolu. Otrzymane kwasy **2a-d** izolowałem jako mieszaniny racemiczne. Kwasy **2b-d** są według mojej wiedzy nowe i zostały otrzymane oraz scharakteryzowane po raz pierwszy.

Z kolei reakcje kwasu podfosforowego (H₃PO₂, 50% wodny roztwór) z dwukrotnym nadmiarem odpowiedniego heterocyklicznego aldehydu **1a-d** i w obecności HCl prowadziły do odpowiednich kwasów bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych **3a-d**. Surowe kwasy **3a-d** oczyszczałem na drodze krystalizacji z metanolu uzyskując czyste produkty z dobrymi wydajnościami (30-87%) (Schemat 2). Kwasy **3b-d** są według mojej wiedzy nowe i otrzymane oraz scharakteryzowane po raz pierwszy.



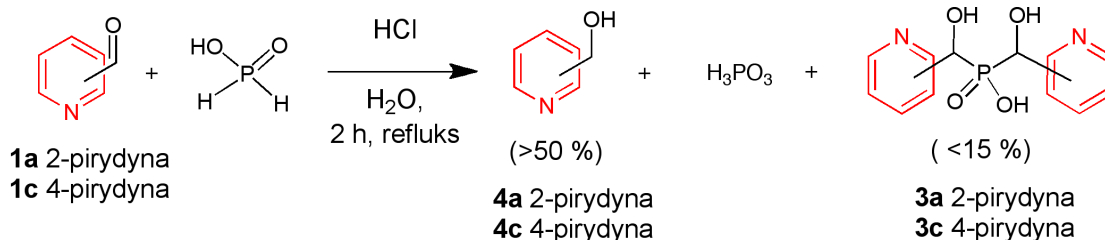
Schemat 2. Otrzymywanie kwasów bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych **3a-d**.

Z uwagi na obecność dwóch chiralnych atomów węgla kwasy bis(α -hydroksymetylo)fosfinowe **3a-d** otrzymywałem w postaci mieszaniny diastereoizomerów (forma mezo oraz D i L) w stosunku bliskim 1:1 w oparciu o widma ³¹P NMR.

31. [H.1.] Olszewski, T. K., Gałęzowska, J., Boduszek, B., Kozłowski, H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3539.

32. a) Vassiliou, S. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2015**, 12, 237; b) Montchamp, J.-L. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2388.

Ponadto, zauważyłem, że ogrzewanie, w refluksie, równomolowych ilości aldehydów 2-pirydylowego (**1a**) lub 4-pirydylowego (**1c**) z kwasem podfosforawym (H_3PO_2) w obecności HCl prowadzi nie do oczekiwanych kwasów α -hydroksymetylofosfinowych lecz do alkoholi **4a** i **4c**, H_3PO_3 oraz śladowych ilości kwasów bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych **3a** lub **3b** (Schemat 3).



Schemat 3. Reakcja kwasu podfosforawego z aldehydem 2- oraz 4-pirydylowym w obecności HCl.

Należy dodać, że analogiczna reakcja ale bez HCl prowadzi wyłącznie do oczekiwanych kwasów α -hydroksymetylofosfinowych **2a,c**. W przypadku aldehydu 3-pirydylowego (**1b**) oraz 4-imidazolowego (**1d**), reakcja z H_3PO_2 prowadzi do odpowiednich heterocyklicznych kwasów α -hydroksymetylofosfinowych **2b** i **2d** nawet w obecności HCl. W świetle uzyskanych rezultatów można więc stwierdzić, że heterocykliczne kwasy α -hydroksymetylofosfinowe **2a** i **2c** pochodne pirydyny-2 oraz -4 ulegają rozpadowi z rozerwaniem wiązania C-P i powstaniem odpowiednich alkoholi pirydylowych **4a,c** oraz H_3PO_3 (Schemat 3) (zjawisko opisane szczegółowo w sekcji **II.IV**).

Z uwagi na obecność atomu azotu, we fragmencie heterocyklicznym, oraz tlenu, grupy kwasu fosfinowego, o potencjalnych właściwościach chelatujących, zbadano właściwości koordynacyjne otrzymanych kwasów mono- oraz bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych **2a-d**, **3a-d**. Badania wykonano we współpracy z dr Joanną Gałęzowską oraz profesorem Henrykiem Kozłowskim z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Na podstawie uzyskanych rezultatów chelatowania jonów Cu^{II} stwierdzono, że otrzymane kwasy mono- oraz bis(α -hydroksymetylo)fosfinowe są dobrymi chelatorami jonów tego metalu. Jak oczekiwano miejsca koordynujące były zlokalizowane na atomie azotu fragmentu heterocyklicznego oraz tlenu grupy kwasu fosfinowego. Najlepszym chelatorem, z uwagi na „kleszczową” strukturę oraz miejsca koordynujące zlokalizowane na atomach azotu fragmentów imidazolowych, okazał się być kwas bis(α -hydroksymetylo)fosfinowy **3d**.

Ponadto kwasy bis(α -hydroksymetylo)fosfinowe **3d** i **3c** zostały zastosowane jako modele w badaniach wykorzystujących powierzchniowo wzmocnioną spektroskopię ramanowską (SERS) (we współpracy z dr Edytą Podstawką, z Uniwersytetu Jagiellońskiego, obecnie dr hab. Edyta Proniewicz, prof. AGH).^{33,34}

II.II. Otrzymywanie heterocyklicznych kwasów α -aminometylofosfinowych w reakcji heterocyklicznych aldimin z fosfoninem bis(trimetylsilylowym).

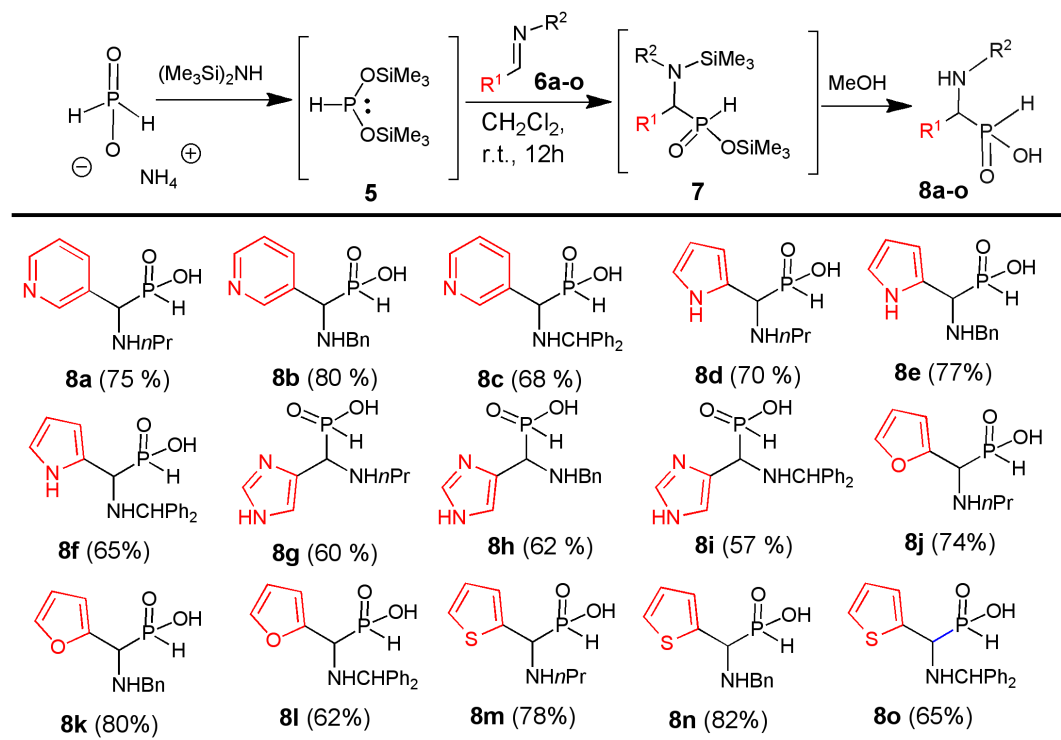
Kontynuując prace nad syntezą heterocyklicznych α -podstawionych kwasów fosfinowych badałem reakcję addycji kwasu podfosforawego (H_3PO_2) do heterocyklicznych imin³⁵ w celu otrzymania odpowiednich heterocyklicznych kwasów α -aminometylofosfinowych. Proste kwasy α -aminometylofosfinowe często używane są jako bloki budulcowe w syntezie bardziej skomplikowanych struktur jak na przykład fosfonowych pseudopeptydów, o interesujących

33. Podstawka, E., Kudelski, A., Olszewski, T. K., Boduszek, B., *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 10035.

34. Podstawka, E., Olszewski, T. K., Boduszek, B., Proniewicz, L. M. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 12013.

35. a) Schmidt, H. *Chem. Ber.*, **1948**, *81*,477; b) Baylis, K. E.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1984**, 2845; c) Hamilton, R.; Walker, B., Walker, B. J. *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 4451.

właściwościach biologicznych szczególnie jako inhibitory enzymów.³⁶ Jednak mimo wielu podjętych prób, reakcje kwasu podfosforowego z heterocyklicznymi iminami a także soli kwasu podfosforowego z pierwszorzędowymi aminami a następnie ich reakcji z heterocyklicznymi aldehydami, nie przyniosły oczekiwanych efektów. Otrzymywane heterocykliczne kwasy α -aminometylofosfinowe izolowałem z bardzo niskimi wydajnościami. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem jest redukcja heterocyklicznych imin w obecności H_3PO_2 . Poszukując alternatywnej metody syntezy, nie wymagającej stosowania kwasu podfosforowego, natrafiłem na zastosowanie fosfoninu bis(trimetylsilylowego) (**5**) (dalej okreśłany jako BTSP) jako nukleofila fosforowego w reakcji z iminami.³⁷ Reagent ten otrzymywałem in situ ogrzewając w 120°C podfosforyn amonu z heksametylodisilazaniem.³⁸ Obecność przestrzennie rozbudowanych grup trimetylosilylowych w reagentcie **5** zwiększa jego nukleofilowość z uwagi na występowanie stabilnego trójwiązalnego atomu fosforu z wolną parą elektronową. Dodatkowo brak możliwości tautomerizacji do mniej reaktywnej formy pięciowiązalnej decyduje o silnie nukleofilowym charakterze. W konsekwencji reakcje BTSP (**5**) z heterocyklicznymi iminami przebiegały czysto już w temperaturze pokojowej w ciągu 12h. Nie obserwowałem niepożądanych produktów rozpadu heterocyklicznych imin, utlenienia wiązania P-H czy rozpadu wiązania C-P w finalnych produktach. Przeprowadziłem szereg reakcji BTSP (**5**) z różnymi iminami heterocyklicznymi pochodnymi pirydyny, pirolu, imidazolu, tiofenu i furanu (Schemat 4). Po zadaniu metanolem powstających silylowanych produktów pośrednich **7** uzyskiwałem oczekiwane heterocykliczne kwasy α -aminometylofosfinowe, które izolowałem z dobrymi wydajnościami (57-82%) po krystalizacji surowych produktów z metanolem.



Schemat 4. Otrzymywanie heterocyklicznych kwasów α -aminometylofosfinowych **8a-o**.

36. Wybrane artykuły: a) Vassiliou, S., Xeilari, M., Yiotakis, A., Grembecka, J., Pawelczyk, J., Kafarski, P., Mucha, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3187; b) Lewkowski, J., Skowronski, R., Krasowska, D., Karpowicz, R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1589; c) Mores, A., Matziari, M., Beau, F., Cuniasse, P., Yiotakis, A., Dive, V. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2216; d) Yang, Y., Coward, J. K. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5748.
37. Grobelny, D. *Synthesis* **1987**, 942; b) Boyd, E. A., Regan, A. C., James, K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 813; c) Jiao, X.Y., Verbruggen, C., Borloo, M., Bollaert, W., De Groot, A., Dommosse, R., Haemers, A. *Synthesis* **1994**, 23; d) Boyd, E. A., Regan, A. C., James, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4223; e) Jiao, X.-Y., Borloo, M., Verbruggen, C., Haemers, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1103.
38. [H.4.] Olszewski, T. K., Boduszek, B. *Synthesis* **2011**, *3*, 0437.

II.IV. Rozpad wiązania C-P w heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianach, fosfininach oraz kwasach fosfonowych i fosfinowych pochodnych tiazolu-2, chinoliny-2, -4 oraz imidazolu-2.

Związki fosforoorganiczne, z reguły, są uznawane za stabilne i niepodatne na rozpad w warunkach silnie kwaśnych czy zasadowych. Wiązanie węgiel-fosfor (C-P) w tych związkach jest uznawane za odporne na rozerwanie, jednak w literaturze można znaleźć odstępstwa od tej reguły.⁴² W przypadku heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianów, fosfinianów oraz kwasów fosfonowych, w roku 1986 B. Boduszek opisał rozpad wiązania C-P w α -aminometylofosfonianach pochodnych pirydyny-2 w warunkach kwasowych.⁴³ Podjął on dalsze próby wyjaśnienia tego zjawiska i kontynuował badania nad rozpadem pochodnych pirydyny,^{43,28} a także estrów dietylowych kwasu 4-chinolino(N-butylamino)metylofosfonowego,^{19c} oraz kwasów α -aminometylofosfonowych pochodnych chromonu, kumaryny i pyronu.⁴⁴ Warto wspomnieć, że wiązanie C-P łatwo ulega biodegradacji przez mikroorganizmy obecne w naturze.⁴⁵ Z uwagi na aktywność biologiczną α -podstawionych fosfonianów oraz kwasów fosfonowych i ich zastosowanie w rolnictwie oraz chemii medycznej dalsze studia nad mechanizmem chemicznego rozpadu wiązania C-P w tych związkach są ciekawym tematem badawczym i mogą wpłynąć na lepsze zrozumienie mechanizmu rozpadu wiązania C-P zachodzącego w naturze.

Charakter rozpadu wiązania C-P w heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianach, fosfinianach oraz kwasach fosfonowych w warunkach kwasowych nie jest do końca jasny pomimo przeprowadzonych prób jego wyjaśnienia na drodze eksperymentalnej^{28,43,44,46a} oraz na drodze badań teoretycznych.^{46b,c} Postuluje się jednak dwa mechanizmy rozpadu wiązania C-P w warunkach kwasowych (Schemat 9). Na przykładzie pochodnych pirydyny, według pierwszego mechanizmu, dysocjacyjnego [$S_N1(P)$], w protonowanym związku przejściowym **B** (schemat 9), elektroakceptorowy charakter azotu pirydylowego wywołuje ciąg elektronów w swoim kierunku co skutkuje rozerwaniem wiązania C-P i powstaniem heterocyklicznego fragmentu **C**, w postaci nietrwałej enaminy, oraz fragmentu fosforowego **D** z dodatnim ładunkiem na atomie fosforu. Związek przejściowy **D** można uznać za protonowany metafosforan, który jest nietrwały i reaguje z rozpuszczalnikiem reakcji (cząsteczką wody w przypadku przedstawionym na schemacie 9) tworząc odpowiedni produkt fosforowy **F** (np. kwas fosforowy (H_3PO_4), gdy $R^3=R^2=OH$). Z kolei enamina **D** przekształca się, na drodze tautomeryzacji, w bardziej trwałą aminę **E**. Natomiast według drugiego mechanizmu, asocjacyjnego [$S_N2(P)$], rozerwanie wiązania C-P jest wynikiem ataku nukleofilowego cząsteczki rozpuszczalnika (wody, dla przykładu pokazanego na schemacie 9) na atom fosforu w protonowanym związku pośrednim **B**. Dalsze przegrupowania prowadzą do powstania produktów rozpadu **E** oraz **F** analogicznych do tych powstających w wyniku rozpadu zachodzącego zgodnie z pierwszym mechanizmem. Oba mechanizmy zakładają protonowanie wyjściowego substratu **A** przed

19. c) Boduszek, B., *Tetrahedron* **1996**, *38*, 12483;

28. a) Boduszek, B., Olszewski, T., Goldeman, W., Konieczna, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2006**, *181*, 787; b) Goldman, W., Olszewski, T. K., Boduszek, B., Sawka-Dobrowolska, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4506.

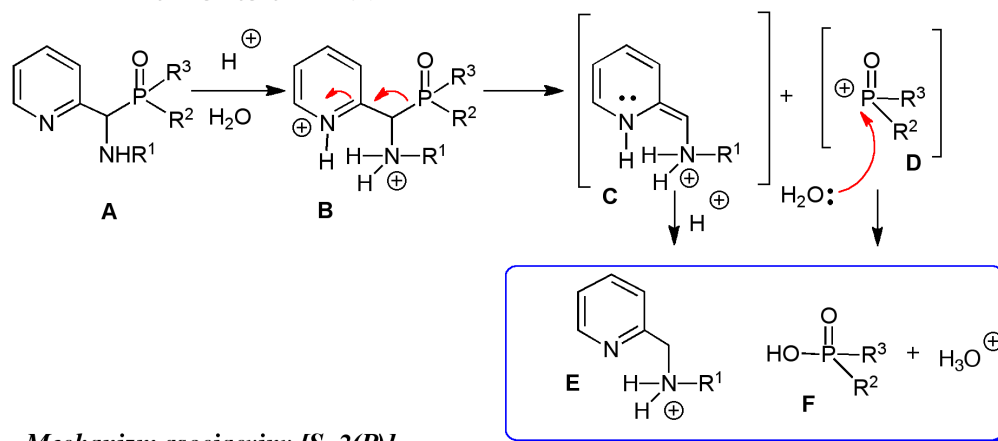
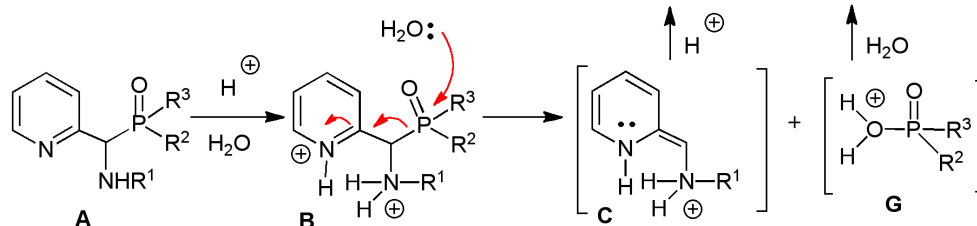
42. a) Drąg, M., Jezierski, A., Kafarski, P. *Chem. Commun.*, **2004**, 1132; b) Lee, S. Y., Lee, C.-W., Oh, Y. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7017; c) Hong, J. E., Shin, W. S., Jang, W. B., Oh, D. Y. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2199; d) Quin, L. D., Xiao-Ping, W., Breuer, E., Majana, M., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6281; e) Katzhendler, J., Karaman, R., Gibson, D., Breuer, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans., II* **1989**, 589; f) Kudzin, Z. H., Mkrzan, J., Skowroński, R. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1989**, *42*, 41; g) Breuer, E., Karaman, R., Leader, H., Goldblum, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 671; h) Calvo, K. C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3654; i) Warren, S. G., *J. Chem. Soc., C* **1966**, 1349.

43. a) Boduszek, B., Wieczorek, J. S., *Journal f. Prakt. Chemie* **1986**, *H4*, 627; b) Boduszek, B., Latajka, R., Leśniak, W. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2000**, *165*, 53; c) Boduszek, B. *Synthetic Communications*, **2003**, *33*, 4087; d) Goldman, W., Boduszek, B. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2009**, *184*, 1413.

44. Boduszek B., Latajka, R., Walkowiak, U. *Polish J. Chem.*, **2001**, *75*, 63.

45. Chang, W.-C., Mansoorabadi, S. O., Liu, H.-W. *J. Am. Chem.Soc.*, **2013**, *135*, 8153, i literatura tam cytowana.

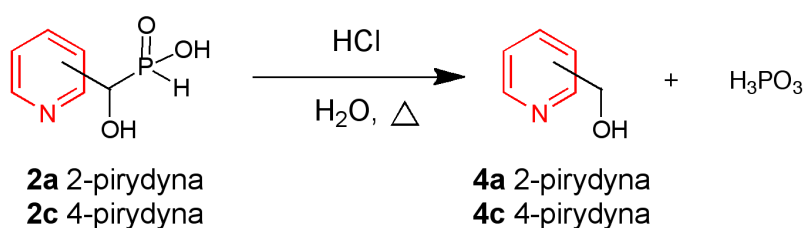
46. a) Deron, A., Gancarz, R., Gancarz, I., Halama, A., Kuzma, L., Rychlewski, T., Zon, J. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1999**, *144-146*, 437; b) Doskocz, M., Roszak, Sz., Gancarz, R. *J. Mol. Model.*, **2008**, *14*, 435; c) Doskocz, M., Roszak, Sz., Majumdar, D., Doskocz, J., Gancarz, R., Leszczyński, J. *J. Phys. Chem., A* **2008**, *112*, 2077.

Mechanizm dysocjacyjny [$S_N1(P)$]**Mechanizm asocjacyjny [$S_N2(P)$]**

Schemat 9. Postulowane mechanizmy rozpadu wiązania C-P w heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianach w warunkach kwasowych na przykładzie pochodnych pirydyny-2.

rozpadem wiązania C-P, więc można uznać protonowanie jako siłę napędową, której wystąpienie umożliwia zajście dalszych procesów przedstawionych na schemacie 9. W trakcie prowadzenia samodzielnych badań opisanych w niniejszym osiągnięciu naukowym miałem możliwość poszerzenia stanu wiedzy na temat rozpadu wiązania C-P w heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianach.

Pracując nad syntezą nowych kwasów mono- oraz bis(α -hydroksymetylo)fosfinowych pochodnych imidazolu oraz pirydyny w reakcji kwasu podfosforowego (H_3PO_2) z aldehydami heterocyklicznymi (sekcja II.I)³¹ zauważyłem, że kwasy α -hydroksymetylofosfinowe pochodne pirydyny-2 oraz -4, **2a** oraz **2c**, ulegają rozpadowi w środowisku kwaśnym (Schemat 10).



Schemat 10. Rozpad wiązania C-P w kwasach α -hydroksymetylofosfinowych pochodnych pirydyny-2 oraz -4, **2a** oraz **2c**, w środowisku kwaśnym.

Należy dodać, że odpowiednie kwasy α -hydroksymetylofosfonowe pochodne pirydyny-3 oraz -4 są stabilne w tych warunkach.^{19c} Podobnie kwasy bis(α -hydroksymetylo)fosfinowe **3a-d** oraz kwas α -hydroksymetylofosfinowy pochodna pirydyny-3, **2b**, okazały się być trwale w środowisku kwaśnym. Długotrwałe ogrzewanie **2b** w obecności 1M HCl prowadziło jedynie do częściowego jego utlenienia do kwasu fosfonowego pod działaniem tlenu z atmosfery.

31. [H.1.] Olszewski, T. K., Gałęzowska, J., Boduszek, B., Kozłowski, H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3539.

19. c) Boduszek, B., *Tetrahedron* **1996**, *38*, 12483.

W celu zebrania dodatkowych informacji o naturze zaobserwowanego rozpadu wykonałem szereg pomiarów kinetycznych. Wykorzystałem więc kwasy **2a** oraz **2c** jako modelowe substraty a badania prowadziłem wykorzystując spektroskopię ^{31}P NMR. Zauważyłem, że pochodne pirydyny-4 ulegają rozpadowi znacznie wolniej niż pochodne pirydyny-2. Zakładając że reakcja rozpadu jest reakcją pierwszego rzędu obliczyłem stałe szybkości reakcji. Okazało się, że rozpady przebiegają szybciej w roztworach niedeuterowanych rozpuszczalników. Obliczyłem także kinetyczny efekt izotopowy (k_H/k_D), który wyniósł 6.96 oraz 3.24 odpowiednio dla pochodnych pirydyny-2 oraz -4. Wysokie wartości k_H/k_D świadczą o tym, że protony mają wpływ na szybkość reakcji. Ponadto, dla związku **2a** przeprowadziłem pomiary kinetyczne w 85°C oraz 75°C co pozwoliło na obliczenie energii aktywacji (E_a), entalpii (ΔH^\ddagger), oraz entropii (ΔS^\ddagger). Niska wartość energii aktywacji świadczy o łatwości rozpadu wiązania C-P w związku **2a**. Z kolei wartość entropii (ΔS^\ddagger) wynosząca $-95.67 \text{ Jmol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ może świadczyć o nietłwym protonowaniu atomu tlenu⁴⁷ w grupie fosfinowej przed rozpadem. Uzyskane wartości parametrów kinetycznych, chociaż zostały obliczone na podstawie widm ^{31}P NMR, dają ogólne pojęcie o zachodzącym procesie rozpadu wiązania C-P. Na ich podstawie oraz na podstawie wyizolowanych produktów rozpadu można postulować dwa mechanizmy rozpadu, przez analogię do α -aminometylofosfonowych pochodnych pirydyny-2 i -4 (Schemat 9), z tą różnicą, że finalne produkty rozpadu opisanych tutaj kwasów α -hydroksymetylofosfinowych pochodnych pirydyny, **2a** oraz **2c**, to odpowiednie alkohole **4a,c** oraz kwas fosfonowy (H_3PO_3).³¹

Występowanie zjawiska rozpadu wiązania C-P w heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianach nie ogranicza się jedynie do pochodnych pirydyny-2 i -4. Zaobserwowałem to zjawisko także w przypadku pochodnych tiazolu-2,³⁹ chinoliny-2 i -4⁴⁰ a także imidazolu-2.⁴¹

W przypadku estrów dietylowych kwasu α -aminometylofosfonowego pochodnych tiazolu-2, **12a** i **12b**, zauważyłem, że ich hydroliza w obecności kwasu solnego nie prowadzi do oczekiwanych kwasów fosfonowych (Schemat 7, sekcja II. III.). Nieoczekiwanie, produktami reakcji były aminy drugorzędowe **12a,b** oraz kwas fosforowy (H_3PO_4).³⁹ W celu uniknięcia obecności mineralnego kwasu oczekiwane kwasy α -aminometylofosfonowe pochodne tiazolu-2 otrzymałem w reakcji silylowanych estrów fosfonowych, z odpowiednimi iminami (Schemat 8, sekcja II. III.). Dodatkowo, otrzymałem odpowiednie fosfinotlenki difenyłowe pochodne tiazolu-2 w reakcji fosfinotlenku difenyłowego z odpowiednimi iminami.^{27,39} Jednak otrzymane kwasy α -aminometylofosfonowe i fosfinowe, **13a-d**, pochodne tiazolu-2 okazały się być niestabilne, podobnie jak ich estry dietylowe a także fosfinotlenki difenyłowe, **12c,d**, w obecności kwasu mineralnego i ulegały rozpadowi z rozerwaniem wiązania C-P (Schemat 11). Ogrzewając związki **13a-d** oraz **12c,d** do 3h w refluksie i w obecności wodnego 1M HCl a następnie zatężając mieszaninę reakcyjną i neutralizując ją stałym Na_2CO_3 i ekstrahując chlorkiem metylenu, izolowałem drugorzędowe aminy **14** (Schemat 11). Natomiast z pozostałej fazy wodnej po zakwaszeniu wodnym 0.5 M HCl, rozpuszczeniu w etanolu i ochłodzeniu wypadł osad kwasu difenylofosfinowego **17** (w przypadku fosfinotlenków **12c,d**) lub kwasu fenylofosfinowego **16** (w przypadku kwasów fosfinowych **13c,d**), który następnie wydzielałem na drodze sączenia. Dodatkowo, przeprowadziłem pomiary kinetyczne rozpadu wiązania C-P na modelowym związku, fosfinotlenku α -aminometylodifenyłowym **12c** stosując spektroskopię ^{31}P NMR.

27. Olszewski, T. K., Boduszek, B., Sobek, S., Kozłowski, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2183.

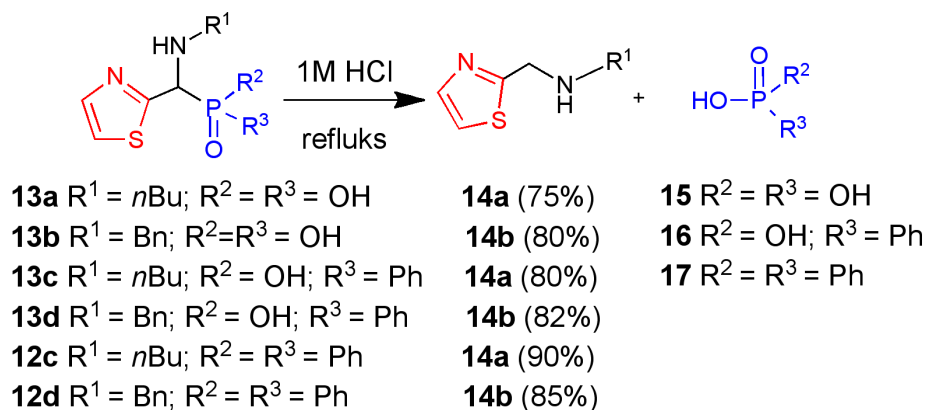
31. [H.1.] Olszewski, T. K., Gałęzowska, J., Boduszek, B., Kozłowski, H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3539.

39. [H.2.] Olszewski, T. K., Boduszek, B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8661.

40. [H.3.] Michalska, J., Boduszek, B., Olszewski, T. K. *Heteroatom Chemistry* **2011**, *22*, 617.

41. [H.5.] Boduszek, B., Olszewski, T. K., Goldman, W., Grzegolec, K., Blazejewska, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1223.

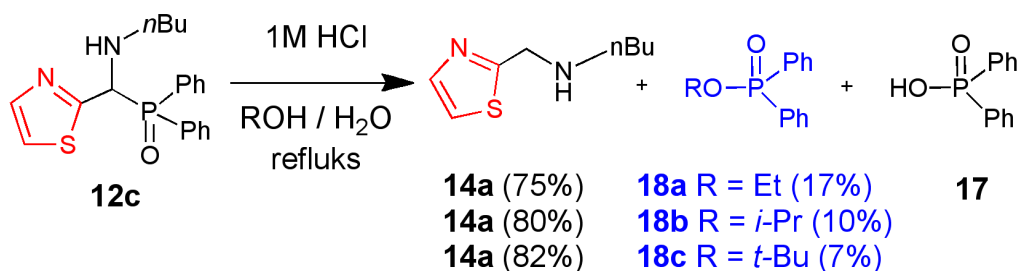
47. Tyssee, D. A., Bausher, L. P., Haake, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8066.



Schemat 11. Rozpad wiązania C-P w α -aminometylofosfonowych pochodnych tiazolu-2, **13a-d** oraz **12c,d**.

Pomiary prowadziłem bezpośrednio w kuwetach NMR rozpuszczając znaną ilość badanego związku **12c** w znanej objętości 50% (v/v) wodnego metanolu z dodatkiem zdefiniowanej ilości HCl.⁴⁸ Ilości powstającego produktu fosforowego oraz konsumowanego materiału wyjściowego określałem na podstawie integracji sygnałów na widmach ³¹P NMR rejestrowanych w odstępach czasu. Na widmie ³¹P NMR obserwowałem pojawienie się sygnału przy $\delta_p \sim 25$ ppm, którego intensywność zwiększała się wraz z upływem czasu i należącego do kwasu difenylofosfinowego **17**, oraz zanikającego w czasie sygnału przy $\delta_p \sim 31$ ppm odpowiadającego substratowi **12c**. Zakładając, że przeprowadzone rozpady są reakcją pierwszego rzędu obliczyłem stałe szybkości reakcji (k_{obs}) i zauważyłem, że ich wartości silnie zależą od stężenia stosowanego kwasu solnego.³⁹

Dodatkowo przeprowadziłem eksperymenty rozpadu fosfinotlenku α -(*N*-butyloamino)metylo difenyloвого **12c** w obecności alkoholi i w środowisku kwaśnym (Schemat 12). Otrzymanie odpowiednich estrów kwasu difenylofosfinowego **18a-c** potwierdziłoby słuszność postulowanych mechanizmów rozpadu heterocyklicznych α -aminometylofosfonianów (Schemat 9) także w przypadku α -aminometylofosfonianów pochodnych tiazolu-2. Jeśli w trakcie rozpadu powstaje protonowany metafosforan⁴⁹ to otrzymanie odpowiednich estrów **18** byłoby częściowo potwierdzeniem jego obecności.



Schemat 12. Rozpad fosfinotlenku α -(*N*-butyloamino)metylodifenylowego **12c** w środowisku kwaśnym i w obecności alkoholu.³⁹

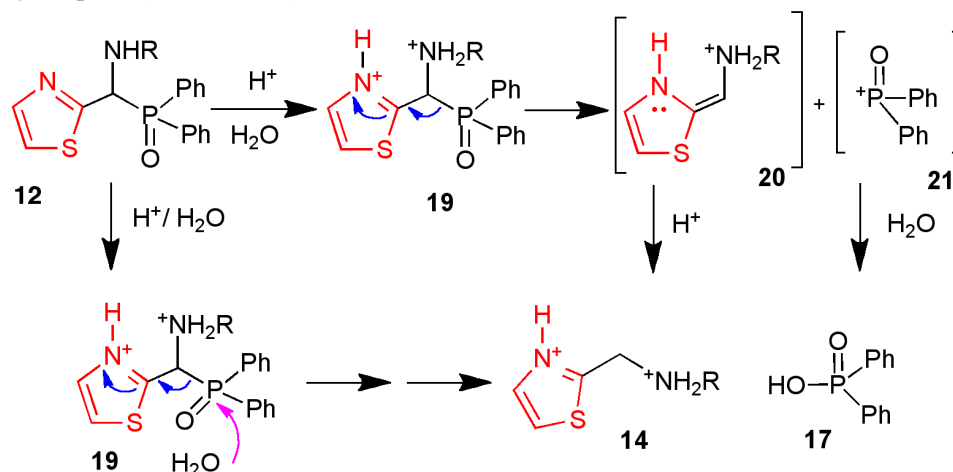
39. [H.2.] Olszewski, T. K., Boduszek, B *Tetrahedron* **2010**, 66, 8661.

48. Rozpad kwasów α -aminometylofosfonowych oraz α -aminometylofosfinowych pochodnych tiazolu-2, odpowiednio **13a,b** oraz **13c,d**, przebiegał bardzo szybko co uniemożliwiało przeprowadzenie rzetelnych badań kinetycznych. Próby kinetyczne przeprowadzono więc na fosfinotlenkach α -aminometylodifenyloowych **12c,d**, które okazały się być bardziej trwałe w obecności kwasu. W przypadku badania rozpadu związku **12c** konieczne było zastosowanie metanolu w celu uniknięcia wypadania stałego kwasu difenylofosfinowego **17** w trakcie prowadzenia pomiarów.

49. a) Haake, P., Ossip, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3513; b) Haake, P., Ossip, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4841.

Z uwagi na fakt, że metafosforan (HOPO_2) uznawany jest za silny elektrofil⁵⁰ jako reakcję testową na potwierdzenie obecności tego indywiduum chemicznego stosuje się reakcję fosforylacji alkoholi, w szczególności sterycznie zatłoczonych.^{50,51} Należy dodać, że powstanie odpowiednich estrów **18a-c**, można także wytłumaczyć zakładając drugi, asocjacyjny, mechanizm rozpadu wiązania C-P. Badania nad rozpadem związku **12c** prowadziłem w 50% wodnym roztworze odpowiedniego alkoholu. Roztwory zawierające próbkę związku **12c** rozpuszczoną w etanolu, izopropanolu lub tert-butanolu, zawierające zdefiniowaną ilość 1M HCl ogrzewałem przez 1h w refluksie a przebieg reakcji monitorowałem stosując spektroskopię ³¹P NMR. Po tym czasie przerabiałem mieszaninę reakcyjną i izolowałem drugorzędową aminę **14a**, odpowiednie estry alkilowe kwasu difenylofosfinowego **18a-c** oraz kwas difenylofosfinowy **17** (Schemat 12). W związku z zawadą przestrzenną podstawnika R najniższą wydajność otrzymałem dla estru **18c**, pochodnej tert-butanolu, natomiast najwyższą dla estru **18a**, pochodnej etanolu (Schemat 12).

W oparciu o opisane powyżej wyniki eksperymentalne oraz dane literaturowe, dla rozpadu fosfinotlenków α -aminometylodifenylowych pochodnych tiazolu-2, **12** można postulować dwa mechanizmy rozpadu (Schemat 13).³⁹



Schemat 13. Postulowane mechanizmy rozpadu wiązania C-P w fosfinotlenkach α -aminometylodifenylowych pochodnych tiazolu-2, **12**.

Mechanizm dysocjacyjny zakłada rozpad wiązania C-P w protonowanym fosfinotlenku α -aminometylodifenylowym pochodnej tiazolu-2, **19** czego skutkiem jest powstanie jako produktów rozpadu odpowiedniej nietrwałej enminy **20** oraz związku fosforowego **21** (analogu metafosforanu). Następnie nietrwały związek fosforowy **21** reaguje z rozpuszczalnikiem reakcyjnym (wodą) w wyniku czego powstaje jako finalny produkt kwas difenylofosfinowy **17**. Z kolei enamina **20** przekształca się w bardziej trwałą aminę **14**, jako finalny i drugi produkt procesu rozpadu. Z drugiej strony, mechanizm asocjacyjny zakłada najpierw nukleofilowy atak rozpuszczalnika reakcyjnego (wody) na atom fosforu w protonowanym wyjściowym fosfinotlenku α -aminometylodifenylowym pochodnym tiazolu-2, **19** a następnie rozerwanie wiązania C-P prowadzące do produktów rozpadu analogicznych do tych opisanych w przypadku pierwszego mechanizmu (Schemat 13). Siłą napędową w przypadku obu mechanizmów wydaje się być protonowanie substratu **12**. Z uwagi na fakt, że kwasy α -aminometylofosfonowe, oraz ich estry dietylowe a także kwasy fosfinowe pochodne tiazolu-2, **13a,b**, **12a,b**, oraz **13c,d** zachowują się podobnie w obecności silnego kwasu mineralnego, można założyć, że ich rozpad przebiega również według proponowanych mechanizmów z tą różnicą, że powstające

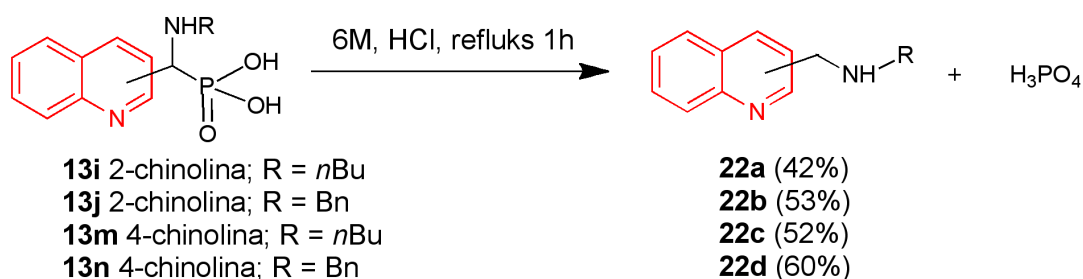
39. [H.2.] Olszewski, T. K., Boduszek, B. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8661.

50. Westheimer, F. H. *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 313.

51. Quin, L. D. *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 137, 525.

produkty fosforowe po rozpadzie to kwas fosforowy (w przypadku kwasów fosfonowych **13a,b** oraz ich estrów etylowych **12a,b**) oraz kwas fenylofosfinowy (w przypadku kwasów fosfinowych **13c,d**). Dodatkowo, otrzymałem nowe kwasy α -aminometylofosfonowe, fosfinowe oraz fosfinotlenki difenylowe pochodne tiazolu-4 i -5, **13e-h** (Schemat 8, sekcja II.III.) i zbadałem ich zachowanie w obecności silnego kwasu.³⁹ Ogrzewanie związków **13e-h** przez 3h w obecności 1M HCl nie prowadziło do ich rozpadu, który to fakt dodatkowo potwierdza słuszność proponowanych mechanizmów przedstawionych na schemacie 13. W obecności silnego kwasu z pewnością następuje protonowanie azotu tiazolowego w związkach **13e-h**, lecz w przeciwieństwie do pochodnych tiazolu-2, gdzie istnieje możliwość utworzenia struktury enaminy **20** (Schemat 13), dla pochodnych tiazolu-4 i -5 brak takiej możliwości stąd związki te nie ulegają rozpadowi.

Po zakończeniu prac nad pochodnymi tiazolu zająłem się badaniami rozpadu wiązani C-P w pochodnych chinoliny. Sprawdzając możliwość otrzymania kwasów α -aminometylofosfonowych pochodnych chinoliny zauważyłem, że kwaśna hydroliza estrów dietylowych kwasu α -(N-benzyloamino)metylofosfonowego (**12j**) nie prowadzi do oczekiwanego kwasu fosfonowego. Jako produkty reakcji wyizolowano drugorzędową aminę **22d**. Śledząc przebieg reakcji wykorzystując spektroskopię ³¹P NMR obserwowano zanik sygnału pochodzącego od wyjściowego substratu i pojawienie się silnego sygnału przy przesunięciu chemicznym $\delta_p \sim 1.0$ ppm, co wskazywało na obecność kwasu fosforowego (H₃PO₄).^{40,19c} Oczekiwane kwasy α -aminometylofosfonowe pochodne chinoliny, **13i-n** otrzymano więc na drodze addycji silylowanych estrów fosfonowych do imin chinolinowych. Okazało się jednak, że otrzymane kwasy α -aminometylofosfonowe pochodne chinoliny-2 oraz -4 także są niestabilne w środowisku silnego kwasu mineralnego, podobnie jak ich estry (Schemat 14). Takie zachowanie pochodnych chinoliny można tłumaczyć podobieństwem tego związku do pirydyny, jednak możliwość wystąpienia rozpadu z rozerwaniem wiązani C-P w kwasach α -aminometylofosfonowych pochodnych chinoliny nie była do tej pory potwierdzona eksperymentalnie.



Schemat 14. Rozpad wiązania C-P obserwowany w kwasach α -aminometylofosfonowych pochodnych chinoliny-2 oraz -4, **13i,j** oraz **13m,n** w środowisku kwaśnym.

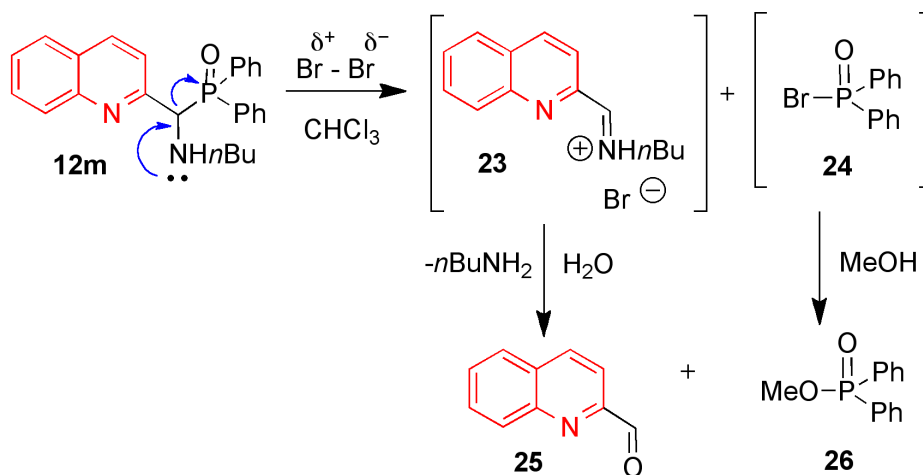
Przez analogię do pirydyny można postulować dwa mechanizmy rozpadu prowadzące do rozerwania wiązania C-P w kwasach α -aminometylofosfonowych pochodnych chinoliny-2 oraz -4; mechanizm dysocjacyjny i asocjacyjny, oba prowadzące do odpowiednich amin **22a-d** oraz kwasu fosforowego (Schemat 14). Potwierdziły to wyniki eksperymentów przeprowadzonych na związkach **13i,j** oraz **13m,n**.⁴⁰ Kwasy α -aminometylofosfonowe pochodne chinoliny-3 okazały się być stabilne w tych warunkach, co także potwierdzono eksperymentalnie.

Dodatkowo, w przypadku α -aminometylofosfonianów pochodnych chinoliny zauważyłem, że rozpad wiązania C-P zachodzi również w rozpuszczalniku aprotynowym (CHCl₃) oraz w obecności bromu

39. [H.2.] Olszewski, T. K., Boduszek, B. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8661.

40. [H.3.] Michalska, J., Boduszek, B., Olszewski, T. K. *Heteroatom Chemistry* **2011**, 22, 617.

19. c) Boduszek, B., *Tetrahedron* **1996**, 38, 12483.



Schemat 15. Rozpad wiązania C-P w obecności Br_2 i w aprotonowym rozpuszczalniku, CHCl_3 .

(Br_2) jako elektrofila (Schemat 15).^{40,52} Ogrzewanie α -aminometylofosfitotlenku difenylowego **12m** (1 mmol) w CHCl_3 przez 3h w obecności Br_2 (3 mmol) po odparowaniu rozpuszczalnika prowadziło do powstania bromo-pochodnej **24** oraz iminy **23**. Dodanie metanolu i prowadzenie reakcji przez dodatkowe 5h w temperaturze pokojowej a następnie ekstrakcja chlorkiem metylenu zakwaszonej mieszaniny reakcyjnej prowadziło do wydzielenia estru metylowego kwasu difenylofosfinowego **26** z 80% wydajnością, oraz aldehydu 2-chinolinowego (produktu rozpadu iminy **23**). W prezentowanym przykładzie rozpad wiązania C-P w obecności bromu jako elektrofila oraz w aprotonowym rozpuszczalniku zachodzi więc głównie według pierwszego (dysocjacyjnego) mechanizmu.

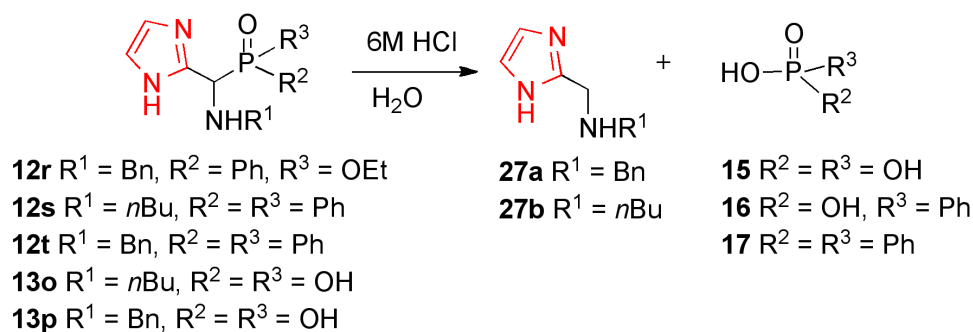
W dalszej kolejności zająłem się zbadaniem możliwości rozpadu wiązania C-P w α -aminometylofosfonianach pochodnych imidazolu-2.⁴¹ Podobnie jak w przypadku diestrów etylowych kwasów α -aminometylofosfonowych pochodnych tiazolu-2 oraz chinoliny-2 i -4 także w przypadku pochodnych imidazolu-2 kwaśna hydroliza diestrów nie prowadziła do oczekiwanych kwasów fosfonowych lecz do rozkładu wyjściowych substratów i izolacji kwasu fosforowego oraz aminy **27**. Oczekiwane kwasy α -aminometylofosfonowe pochodne imidazolu-2 otrzymano w reakcji silylowanych estrów fosfonowych z iminami pochodnymi imidazolu-2.⁴¹ Jednak kwasy te również ulegały rozpadowi w środowisku kwaśnym z rozerwaniem wiązania C-P, co potwierdzono eksperymentalnie (Schemat 16). Dodatkowo rezultaty przeprowadzonych pomiarów kinetycznych z wykorzystaniem spektroskopii ^{31}P NMR wskazywały na wpływ protonów na szybkość reakcji (wartość określająca kinetyczny efekt izotopowy $k_H/k_D > 1$). Ponadto dla pochodnej **12t** obliczona niska wartość energii aktywacji ($E_a = 79.15 \text{ kJmol}^{-1}$), sugeruje łatwość rozpadu tego typu związków. W oparciu o zebrane dane oraz analogię do pochodnych tiazolu-2, można postulować dwa mechanizmy rozpadu α -aminometylofosfonowych pochodnych imidazolu-2; dysocjacyjny lub asocjacyjny. Należy dodać, że badane przeze mnie wcześniej pochodne imidazolo-4(5)-aminometylofosfonowe były stabilne w obecności silnego kwasu mineralnego.²⁶

26. a) Boduszek, B., Olszewski, T. *Pol. J. Chem.*, **2002**, 76, 161; b) Olszewski, T., Boduszek, B. *Pol. J. Chem.*, **2005**, 79, 553.

40. [H.3.] Michalska, J., Boduszek, B., Olszewski, T. K. *Heteroatom Chemistry* **2011**, 22, 617.

41. [H.5.] Boduszek, B., Olszewski, T. K., Goldman, W., Grzegolec, K., Błazejewska, P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1223.

52 Niedawno Drabowicz *et al.* opisali podobne zjawisko a mianowicie oksydacyjną defosforylację kwasów 1-aminoalkanofosfonowych w obecności Br_2 . Proponowany mechanizm zakłada N-bromowanie kwasów 1-aminoalkanofosfonowych a następnie przegrupowanie powstałego produktu przejściowego do cyklicznej pięciowiązalnej pochodnej fosforowej a następnie jej rozpad z rozerwaniem wiązania C-P prowadzącego do powstania bromofosfonianu, który hydrolizuje do kwasu fosforowego, oraz iminy. Następnie imina rozpada się do amoniaku i aldehydu. a) Drabowicz, J., Jordan, F., Kudzin, M. H., Kudzin, Z. H., Stevens, Ch. V., Urbaniak, P. *Dalton Trans.*, **2015**, doi: 10.1039/C5DT03083H.

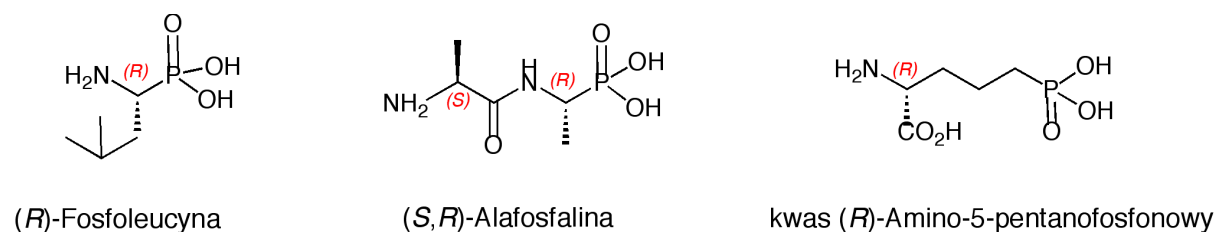


Schemat 16. Rozpad pochodnych α -aminometylofosfonianów, fosfinotlenków oraz kwasów fosfonowych i fosfinowych pochodnych imidazolu-2 w obecności HCl.

Ponadto, w trakcie prowadzonych badań nad rozpadem α -aminometylofosfonianów pochodnych imidazolu-2 zauważyłem, że związki te również rozpadają się w obecności elektrofila (Br₂) oraz w aprotonowym rozpuszczalniku (CHCl₃). Potwierdzono to eksperymentalnie dla pochodnej **13o**. Proponowany mechanizm rozpadu zakłada, podobnie jak dla pochodnych chinoliny, rozerwanie wiązania C-P z równoczesnym powstaniem bromofosfonianu, który w reakcji z metanolem daje odpowiedni ester metylowy kwasu difenylfosfinowego (**26**) oraz iminę pochodną imidazolu-2, która rozpada się do wyjściowego aldehydu imidazolowego-2.

II.V. Asymetryczna synteza heterocyklicznych oraz aromatycznych i alifatycznych α -podstawionych fosfonianów i kwasów fosfonowych.

Dotychczas opisane syntezy były prowadzone w wersji nieasymetrycznej, w konsekwencji otrzymywane związki były mieszaninami racemicznymi. Z literatury wiadomo jednak, że chiralność ma istotny wpływ na aktywność biologiczną α -podstawionych fosfonianów oraz kwasów fosfonowych. Do najbardziej znanych przykładów zaliczyć można (*R*)-fosfoleucynę, bardziej aktywny inhibitor aminopeptydazy leucyny niż jej przeciwny enancjomer,⁵³ (*S,R*)-alafosfalinę wykazującą najlepszą aktywność antybakteryjną spośród wszystkich możliwych diastereoizomerów tego związku,⁵⁴ oraz kwas (*R*)-amino-5-pentanofosfonowy silniejszy antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) niż przeciwny enancjomer (Rysunek 2).⁵⁵ W konsekwencji, projektowanie asymetrycznych metod otrzymywania α -podstawionych fosfonianów oraz kwasów fosfonowych jest bardzo ważnym tematem badawczym. W tym aspekcie, najczęściej stosowanym sposobem syntezy jest kondensacja nukleofila fosforowego z substratem karbonylowym lub aldiminą w celu otrzymania α -podstawionych fosfonianów. Chiralność produktu może być kontrolowana przez zastosowania chiralnych pomocników (chiralnych substratów karbonylowych, amin czy nukleofili fosforowych) lub



Rysunek 2. Przykłady optycznie czynnych kwasów aminoalkanofosfonowych aktywnych biologicznie.

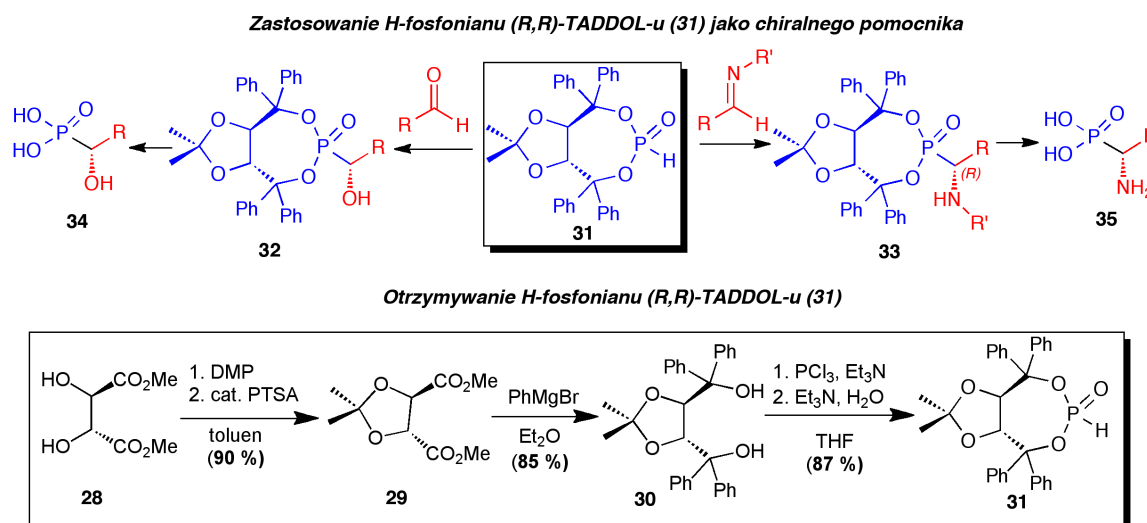
53. Stamper, C., Bennet, B., Edwards, T., Holz, R. C., Ringe, D., Petsko, G. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7035.

28. a) Solodenko, V. A., Kukhar, V. P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *32*, 66; b) Atherton, F. R., Hassall, F. R. *Nature* **1978**, *272*, 56.

55. Evans, R. H., Francis, A. A., Jones, A. W., Smith, D. A. S., Wathius, J. W. *Br. J. Pharmacol.*, **1982**, *75*, 65.

stosując odpowiednie katalizatory.¹⁵ Mimo dużego postępu w tej dziedzinie, dalszy rozwój asymetrycznych sposobów otrzymywania α -podstawionych fosfonianów oraz kwasów fosfonowych jest wciąż pożądany.

Moim wkładem w rozwój tej dziedziny jest opracowanie asymetrycznego sposobu syntezy heterocyklicznych oraz aromatycznych i alifatycznych α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonianów oraz kwasów fosfonowych bazującego na diastereo selektywnym hydrofosfonylowaniu aldehydów^{56,57} oraz chiralnych aldimin⁵⁸ wykorzystując chiralny H-fosfonian (*R,R*)-TADDOL-u, **31**.⁵⁹ Związek **31** pełni funkcję chiralnego pomocnika i w reakcji z aldehydami oraz chiralnymi iminami prowadzi do powstania α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonianów, odpowiednio **32** oraz **33** z dobrymi i bardzo dobrymi diastereo selektywnościami (Schemat 17). Należy dodać, że symetria C_2 tego chiralnego pomocnika nie powodują powstania dodatkowego centrum chiralności na atomie fosforu w produktach **32** oraz **33** ułatwiając w ten sposób interpretację wyników hydrofosfonylowania. Diastereo selektywność reakcji oznaczam stosując spektroskopię ³¹P NMR (widma mierzone dla surowej mieszaniny reakcyjnej). Następnie wyizolowanie produktu reakcji hydrofosfonylowania w postaci czystego diastereoizomeru i usunięcie chiralnego pomocnika pozwoliło na otrzymanie optycznie czynnych kwasów α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonowych, odpowiednio **34** oraz **35**.



Schemat 17. Otrzymywanie H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u, **31** i zastosowanie jako chiralnego pomocnika w asymetrycznej syntezie kwasów α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonowych, **34** i **35**. DMP – 2,2-dimetoksypropan; PTSA – kwas *p*-toluenosulfonowy.

H-Fosfonian **31** można łatwo otrzymać w multigramowych ilościach z (*R,R*)-TADDOL-u **30** a ten z handlowo dostępnego estru metylowego kwasu winowego (*2S,3R*)-**28** (Schemat 17). Należy dodać, że koncepcja asymetrycznej syntezy α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonianów oraz kwasów fosfonowych w oparciu o addycję chiralnych nukleofilów fosforowych do substratów karbonylowych

15. Wybrane aktualne artykuły przeglądowe: a) Ordonez, M., Viveros-Ceballos, J. L., Cativiela, C., Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745; b) Dziegielewski, M., Pieta, J., Kaminska, E., Albrecht, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 677; c) Rulev, A. Y. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 26002; d) Ordonez, M., Sayago, J. L., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369; e) Mucha, A. *Molecules* **2012**, *17*, 13530; f) Kudzin, M. H., Kudzin, Z. H., Drabowicz, J. *Arkivoc* **2011**, *vi*, 227; g) Kudzin, Z. H., Kudzin, M. H., Drabowicz, J., Stevens, C. V. *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 2015; h) Demmer, Ch. S., Krogsgaard-Larsen, N., Bunch, L. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7981; i) Ordonez, M., Rojas-Cabrera, H., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *69*, 17; j) Merino, P., Marques-Lopez, E., Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 1195; k) Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3295.
56. [H.7.] Olszewski, T. K., *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 393.
57. [H.8.] Olszewski, T. K., Elżbieta Wojaczyńska, Robert Wieczorek, Julia Bąkowicz *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 601.
58. [H.9.] Olszewski, T. K., Mateusz Majewski *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 846.
59. Użyteczność **31** jako chiralnego pomocnika potwierdziłem na podstawie addycji do achiralnych aldimin N-difenylofosfonowych: Palacios, F., Olszewski, T. K., Vicario, J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 4255.

oraz imin jest słabo znana i opisana w stosunkowo nielicznych pracach. Opisana jest addycja fosforowych pochodnych (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentolu, *endo*-(1*S*)-(-)-borneolu i diacetonu-D-glukozy do aldehydów⁶⁰ oraz imin.^{60,61} Zastosowanie cyklicznych diamidów kwasu fosfonowego w reakcji z aldehydami.⁶² Użycie spirofosfonianów w procesie hydrofosfonylowania długołańcuchowych aldimin,⁶³ H-fosfonianu BINOLu w reakcji z achiralnymi tiazolinami⁶⁴ oraz zastosowanie chiralnych silylowanych fosforowych pochodnych efedryny,⁶⁵ estru metylowego kwasu winowego,⁶⁶ oraz BINOLu⁶⁷ w reakcji z aldehydami. Tak więc zastosowanie H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u, **31** jako chiralnego pomocnika w asymetrycznej syntezie α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonianów oraz kwasów fosforowych stanowi oryginalny wkład w rozwój tej dziedziny. Zaproponowane rozwiązanie charakteryzuje się łatwym dostępem do chiralnego pomocnika, możliwością zastosowania dla szerokiej gamy substratów, dobrymi i bardzo dobrymi diastereoselektywnościami procesu hydrofosfonylowania oraz łatwością usunięcia chiralnego pomocnika.

Badając użyteczność H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u **31** w syntezie α -hydroksymetylofosfonianów do badań wstępnych wybrałem aldehyd propionowy oraz benzaldehyd jako modelowe substraty.⁵⁶ W przypadku aldehydu alifatycznego gdy reakcję prowadziłem w obecności Et₃N, oraz w celu zwiększenia diastereoselektywności w -78°C w obecności LDA, *n*Buli czy NaH lub LiHMDS obserwowane diastereoselektywności były słabe (stosunek diastereoizomerów (*dr*) 69:31 w najlepszym przypadku). Przełom nadszedł wraz z zastosowaniem Et₂Zn gdyż α -hydroksymetylofosfonian **32b** otrzymałem z *dr* 95:5. Z literatury wiadomo, że reakcja Et₂Zn z H-fosfonianami prowadzi do powstania adduktów fosforo-cynkowych, które są bardzo reaktywne ale trudno rozpuszczalne stąd konieczność stosowania tetrametyloetylenodiaminy (TMEDA) w celu zwiększenia rozpuszczalności w niskiej temperaturze.⁶⁸ Testując analogiczny zestaw reakcji dla benzaldehydu zauważyłem najlepszą diastereoselektywność dla reakcji prowadzonych w obecności LDA. Zarówno w przypadku aldehydu alifatycznego jak i aromatycznego najlepszym rozpuszczalnikiem reakcyjnym okazał się THF zapewniając dobrą rozpuszczalność reagentów w niskiej temperaturze oraz najlepszą diastereoselektywność reakcji.⁵⁶ Zoptymalizowane warunki reakcji zastosowałem do różnych aldehydów (Schemat 18).⁵⁶ W przypadku aldehydów alifatycznych *dr* obserwowane dla oczekiwanych alifatycznych α -hydroksymetylofosfonianów **32a-c** sięgały 95:5. Rozmiar podstawnika alifatycznego miał niewielki wpływ na diastereoselektywność procesu hydrofosfonylowania; w przypadku rozgałęzionego α -hydroksymetylofosfonianu **32c** wartości *dr* były nieco niższe niż dla liniowych odpowiedników **33a** i **32b**. Z kolei w serii aldehydów aromatycznych diastereoselektywność reakcji hydrofosfonylowania mieściła się w granicach od 90:10 do 92:8.

56. [H.7.] Olszewski, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 393.

60. Kolodiazhnyi, O. I., Grishun, E. V., Sheiko, S., Demchuk, O., Thoennesses, H., Jones, P. G., Schmutzler, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1645.

61. a) Łyżwa, P. *Heteroatom Chemistry* **2014**, 25, 15; b) Kolodiazhnyi, O. I., Sheiko, S., Grishun, E. V. *Heteroatom Chemistry* **2000**, 11,138; c) Kolodiazhnyi, O. I. *Phosphorous, Sulfur Silicon and Relat. Elem.*, **2002**, 177, 2111; d) Sergei, S., Irina, G., Eugeni, G., Kolodiazhnyi, O. I. *Phosphorous, Sulfur Silicon and Relat. Elem.*, **2002**, 177, 2269.

62. a) Blazis, V. J., Koeller, K. J., Spilling, S. D. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 931; b) Blazis, V. J., De la Cruz, A., Koeller, K. J., Spilling, C. D. *Phosphorous, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, **1993**, 75, 159; c) Blazis, V. J., Koeller, K. J., Spilling, S. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 499; d) Devitt, P. G., Kee, T. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10987; e) Moreno, G. E., Quintero, L., Bernes, S., Anaya de Parrodi, C. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4245.

63. a) Dejgnat, C., Etemad-Maghadam, G., Ricco-Lattes, I. *Chem Commun.*, **2003**, 1858; b) Vercruyese, K., Dejgnat, C., Munoz, A., Etemad-Maghadam, G. *Eur J. Org. Chem.*, **2000**, 281.

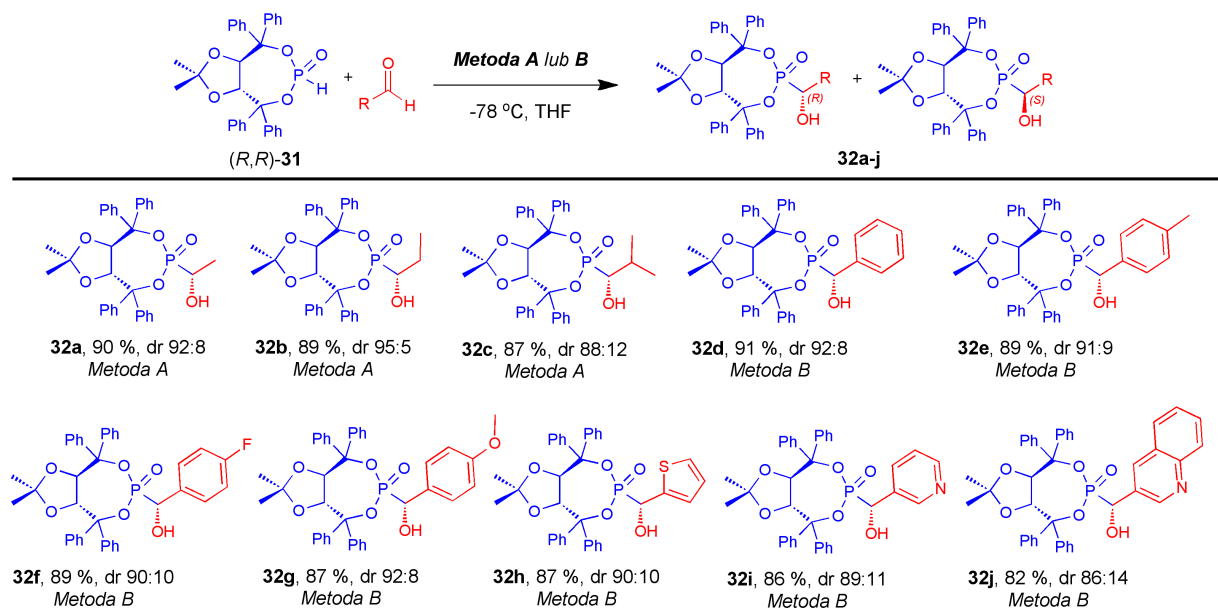
64. Schlemminger, I., Willecke, A., Maison, W., Koch, R., Lutzen, A., Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2804.

65. a) Sum, V., Kee, T. P., Thorton-Pett, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 743; b) Cain, M. J., Cawley, A., Sum, V., Brown, D., Thorton-Pett, M., Kee, T. P. *Inorganica Chimica Acta* **2003**, 345, 154.

66. Pickersgil, I. F., Devitt, P. G., Kee, T. P., Thorton-Pett, M. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1643.

67. Greene, N., Kee, T. P. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1651.

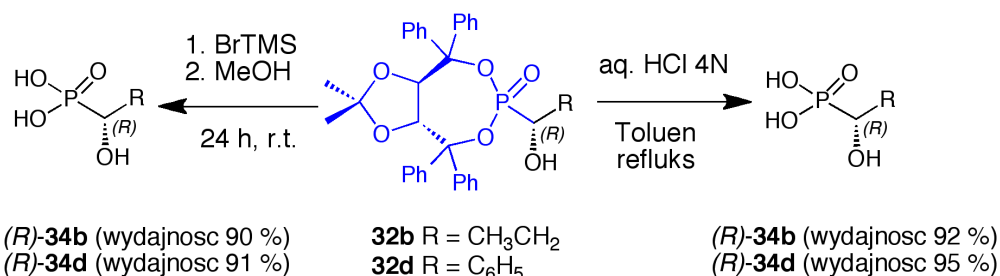
68. a) Enders, D., Tadashi, L., Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 4605; b) Noltes, J. G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 84, 782; c) Boesma, J., Noltes, J. G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, 92, 229.



Metoda A: (*R,R*)-31 (1.0 eq.), Et₂Zn (1.1 M w Toluenu) (1.0 eq.), TMEDA (1.2 eq.), aldehyd (1.0 eq.), -78 °C, THF, 12 h;
Metoda B: (*R,R*)-31 (1.0 eq.), LDA (1.0 eq.), aldehyd (1.0 eq.), -78 °C, THF, 12 h; dr w oparciu o widmo ³¹P NMR surowej mieszaniny reakcyjnej.

Schemat 18. Diastereoselektywne hydrofosfonylowanie aldehydów z wykorzystaniem (*R,R*)-31, zakres reakcji.

Niewielkie różnice obserwałem w zależności od rodzaju podstawnika w pierścieniu aromatycznym. Wreszcie przeprowadziłem reakcje hydrofosfonylowania także dla aldehydów heterocyklicznych pochodnych pirydyny-3, chinoliny-3 oraz tiofenu-2 i otrzymałem oczekiwane heterocykliczne α -hydroksymetylofosfoniany **32h–j** z *dr* sięgającym 90:10. W oparciu o powyższe rezultaty można twierdzić, że prezentowana metoda jest uniwersalna i prowadzi do oczekiwanych produktów z dobrymi i bardzo dobrymi diastereoselektywnościami. Warto dodać, że izolacja głównego diastereoizomeru odbywa się na drodze krystalizacji surowego produktu z eteru dietylowego unikając stosowania czasochłonnej chromatografii kolumnowej. W celu otrzymania kwasów α -hydroksymetylofosfonowych opracowałem dwie metodologie usuwania chiralnego pomocnika (Schemat 19). Wydzielone czyste, główne diastereoizomery α -hydroksymetylofosfonianów **32b** oraz **32d** rozpuszczone w toluenie poddałem reakcji z kwasem solnym (Schemat 19). Reakcję prowadziłem w refluksie przez 2 h. Po tym czasie rozdzieliłem fazy i warstwę wodną zawierającą wolne kwasy odparowałem na próżni a surowe kwasy α -hydroksymetylofosfonowe krystalizowałem z absolutnego EtOH.



Schemat 19. Usunięcie chiralnego pomocnika i otrzymanie kwasów α -hydroksymetylofosfonowych.

Warto dodać, że usunięcia chiralnego pomocnika można także dokonać w łagodniejszych warunkach stosując bromotrimetylosilan (BrTMS). Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w CH₂Cl₂ przez 12h a następnie przekształca się powstałe silylowe produkty pośrednie w oczekiwane kwasy

fosfonowe dodając metanol. Rekrytalizacja surowego produktu z absolutnego etanolu prowadzi do czystych kwasów α -hydroksymetylofosfonowych **34b** oraz **34d** (Schemat 19).

W celu oznaczenia konfiguracji absolutnej otrzymanych kwasów α -hydroksymetylofosfonowych **34**, przekształciłem je w odpowiednie diestry metylowe w reakcji z trimetylosilylową pochodną diazometanu (TMSCHN₂), reagentem stosowanym często w reakcjach estryfikacji kwasów fosfonowych. Oznaczone wartości skręcalności właściwej roztworów diestrów metylowych porównałem z wartościami opisanymi w literaturze co pozwoliło stwierdzić, że otrzymane kwasy posiadają konfigurację (*R*) stereogenicznego atomu węgla α . Co za tym idzie wyjściowe kwasy α -hydroksymetylofosfonowe **34** oraz główne diastereoizomery α -hydroksymetylofosfonianów **32** powinny także posiadać konfigurację (*R*) na atomie węgla α . Dodatkowo, kwas α -hydroksymetylofosfonowy **34d** przekształciłem w jego sól z cykloheksyloaminą i przez porównanie wartości skręcalności optycznej z danymi literaturowymi dodatkowo potwierdziłem konfigurację absolutną (*R*) otrzymanej pochodnej.⁵⁶

Podsumowując, zastosowanie H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u **31** jako chiralnego pomocnika w reakcji hydrofosfonylowania achiralnych aldehydów heterocyklicznych oraz aromatycznych i alifatycznych pozwoliło, po zoptymalizowaniu warunków reakcji, na otrzymanie odpowiednich α -hydroksymetylofosfonianów z dobrymi diastereoselektywnościami. Po wydzieleniu czystego diastereoizomeru, na drodze prostej krystalizacji, oraz usunięciu chiralnego pomocnika otrzymałem optycznie czynne kwasy α -hydroksymetylofosfonowe o konfiguracji (*R*) na nowo utworzonym centrum stereogenicznym.

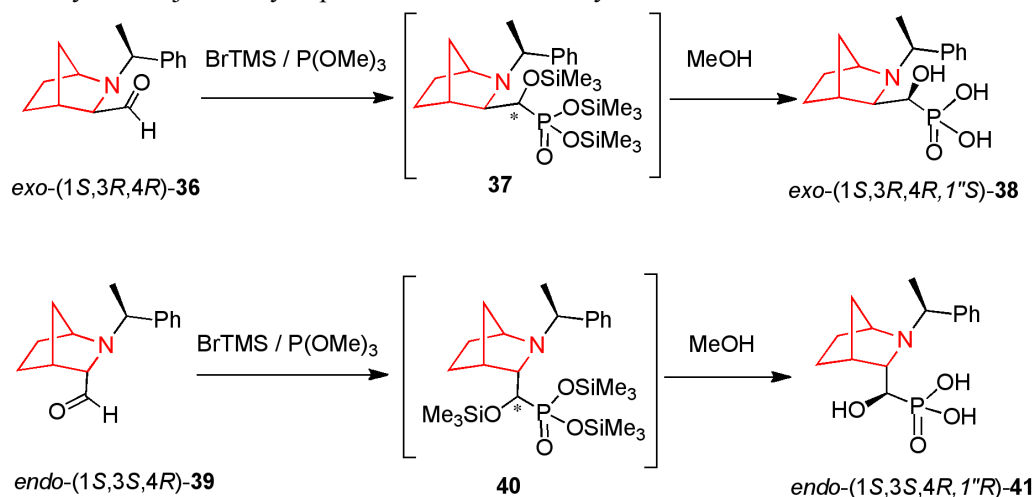
Kontynuując zainteresowania asymetryczną syntezą heterocyklicznych α -hydroksymetylofosfonianów oraz kwasów fosfonowych zająłem się otrzymaniem nowych kwasów α -hydroksymetylofosfonowych pochodnych 2-azanorbornanu.⁵⁷ Układy zawierające w swojej strukturze bicykliczny fragment 2-azanorbornanu znane są ze swoich interesujących właściwości biologicznych oraz szeroko stosowane w katalizie, jako organokatalizatory oraz ligandy.⁶⁹ Połączenie tego fragmentu z grupą zawierającą fosfor może prowadzić do związków o interesujących właściwościach chemicznych i biologicznych. Oczekiwane kwasy α -hydroksymetylofosfonowe pochodne 2-azanorbornanu *exo*-**38** oraz *endo*-**41** otrzymałem na drodze hydrofosfonylowania odpowiednich aldehydów 2-azanorbornylowych *exo*-**36** oraz *endo*-**39** (*oba aldehydy zostały zsyntezowane przez dr hab. inż. Elżbietę Wojaczyńską z Politechniki Wrocławskiej*). Wykorzystując aldehyd *exo*-**38** w pierwszych próbach syntezy zauważyłem, że chiralny, bicykliczny układ 2-azanorbornanu trudno ulega hydrofosfonylowaniu. W reakcji z H-fosfonianem dietylowym, HP(O)(OEt)₂ w temperaturze pokojowej i w obecności trietyloaminy obserwowałem jedynie śladowe ilości (>5%) oczekiwanego produktu, to jest diestru etylowego kwasu α -hydroksymetylofosfonowego. Analogiczna reakcja przeprowadzona w temperaturze wrzenia toluenu przez 5 dni prowadziła z 50% konwersją do oczekiwanego estru z *dr* 74:26. Zastosowanie w analogicznych warunkach stałego K₂CO₃, jako zasady, skutkowało spadkiem konwersji reakcji do 30% (wartości *dr* nie oznaczono). Wreszcie zastąpienie HP(O)(OEt)₂ sterycznie mniej przeszkodzonym i bardziej reaktywnym HP(O)(OMe)₂ wpłynęło na nieznaczne zwiększenie konwersji reakcji do 60% (*dr* 75:25). Przetestowałem także możliwość zastosowania H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u **31** jako przestrzennie rozbudowanego, chiralnego nukleofila fosforowego, co korzystnie wpłynęło na diastereoselektywność reakcji (*dr* 90:10). Jednak z drugiej strony konieczność stosowania wysokiej temperatury oraz długiego czasu reakcji (refluks toluenu przez 5 dni) powodowało rozpad nukleofila (*R,R*)-**31** do wyjściowego TADDOL-u, i w konsekwencji słabej (55%) konwersji reakcji. Wreszcie w roli nukleofila

56. [H.7.] Olszewski, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 393.

57. [H.8.] Olszewski, T. K., Wojaczyńska, E., Wieczorek, R., Bąkiewicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 601.

69. Wojaczyńska, E., Wojaczyński, E., Kleniewska, K., Dorsz, M., Olszewski, T. K. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, 13, 6116 ([Artykuł przeglądowy](#)).

fosforowego w reakcji z aldehydami 2-azanorborylowymi *exo*-**36** oraz *endo*-**39** zastosowałem silylowane estry fosfonowe, generowane *in situ* w reakcji fosforynu trimetylowego (P(OMe)₃) z bromotrimetylosilanem (BrTMS) (Schemat 20). Oczekiwane kwasy α -hydroksymetylofosfonowe pochodne 2-azanorbornanu *exo*-**38** oraz *endo*-**41** otrzymałem z dobrymi wydajnościami i w krótkim czasie (12 h, temperatura pokojowa) po dealkilacji silylowych związków pośrednich **37** oraz **40**. Warto zwrócić uwagę na wysoką diastereoselektywność tej reakcji (*dr* >95:5). Na widmie ³¹P NMR obserwowałem czysty diastereoizomer kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *exo*-**38** (δ_P 14.56 ppm, D₂O) oraz czysty diastereoizomer kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *endo*-**41** (δ_P 17.11 ppm, D₂O) po rekrystalizacji surowych produktów z mieszaniny EtOH/Et₂O.

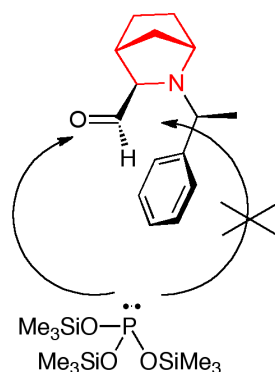


Schemat 20. Otrzymywanie kwasów α -hydroksymetylofosfonowych *exo*-**38** oraz *endo*-**41**.

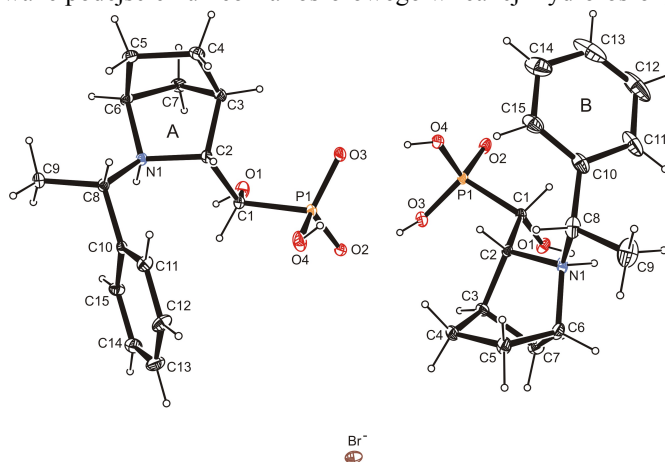
W celu określenia konfiguracji absolutnej powstałego nowego centrum stereogenicznego na atomie węgla α w kwasach *exo*-**38** oraz *endo*-**41** posłużono się modelowaniem molekularnym wykorzystując teorię funkcjonału gęstości (DFT) (współpraca z dr hab. Robertem Wieczorkiem z Uniwersytetu Wrocławskiego). Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami dla reakcji aldehydów 2-azanorborylowych *exo*-**36** oraz *endo*-**39** z mieszaniną BrTMS / P(OMe)₃ najbardziej stabilne termodynamicznie okazały się być produkty **37** oraz **40** o konfiguracji nowego centrum stereogenicznego odpowiednio (1''*S*) oraz (1''*R*) (Schemat 20). Dealkilacja tych produktów pośrednich powinna więc prowadzić do oczekiwanych kwasów α -hydroksymetylofosfonowych pochodnych 2-azanorbornanu *exo*-**38** oraz *endo*-**41** z zachowaniem konfiguracji absolutnej. Taki przebieg reakcji hydrofosfonylowania może być wynikiem preferowanego podejścia nukleofila fosforowego do grupy karbonylowej substratu *exo*-**36** oraz *endo*-**39** od mniej osłoniętej strony (Rysunek 3). Dostęp do karbonylowego atomu węgla w *exo*-**36** oraz *endo*-**39** jest utrudniony z jednej strony przez obecność grupy N- α -metylobenzylowej, a podejście od strony nieosłoniętej prowadzi do powstania kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *exo*-**38**, o konfiguracji (*S*) nowego centrum stereogenicznego w przypadku zastosowania aldehydu *exo*-**36**. Natomiast, kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *endo*-**41** o konfiguracji (*R*) w przypadku użycia aldehydu *endo*-**39**. Podobne wytłumaczenie opisano w literaturze dla reakcji aldehydu *exo*-**36** ze związkami Grignarda prowadzącej do drugorzędowych alkoholi.⁷⁰ Słuszność powyższych rozważań potwierdziła struktura rentgenograficzna kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *exo*-**38** (współpraca z dr Julią Bąkowicz z Politechniki Wrocławskiej) o konfiguracji (*S*) na atomie węgla bezpośrednio związanym z atomem fosforu (Rysunek 4).

57. [H.8.] Olszewski, T. K., Wojaczyńska, E., Wieczorek, R., Bąkowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 601.

70. Brandt, P., Hedberg, C., Lawonn, K., Pinho, P., Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 1692.



Rysunek 3. Uprzywilejowane podejście nukleofila fosforowego w reakcji hydrofosforylowania.



Rysunek 4. Struktura rentgenograficzna kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *exo*-38.

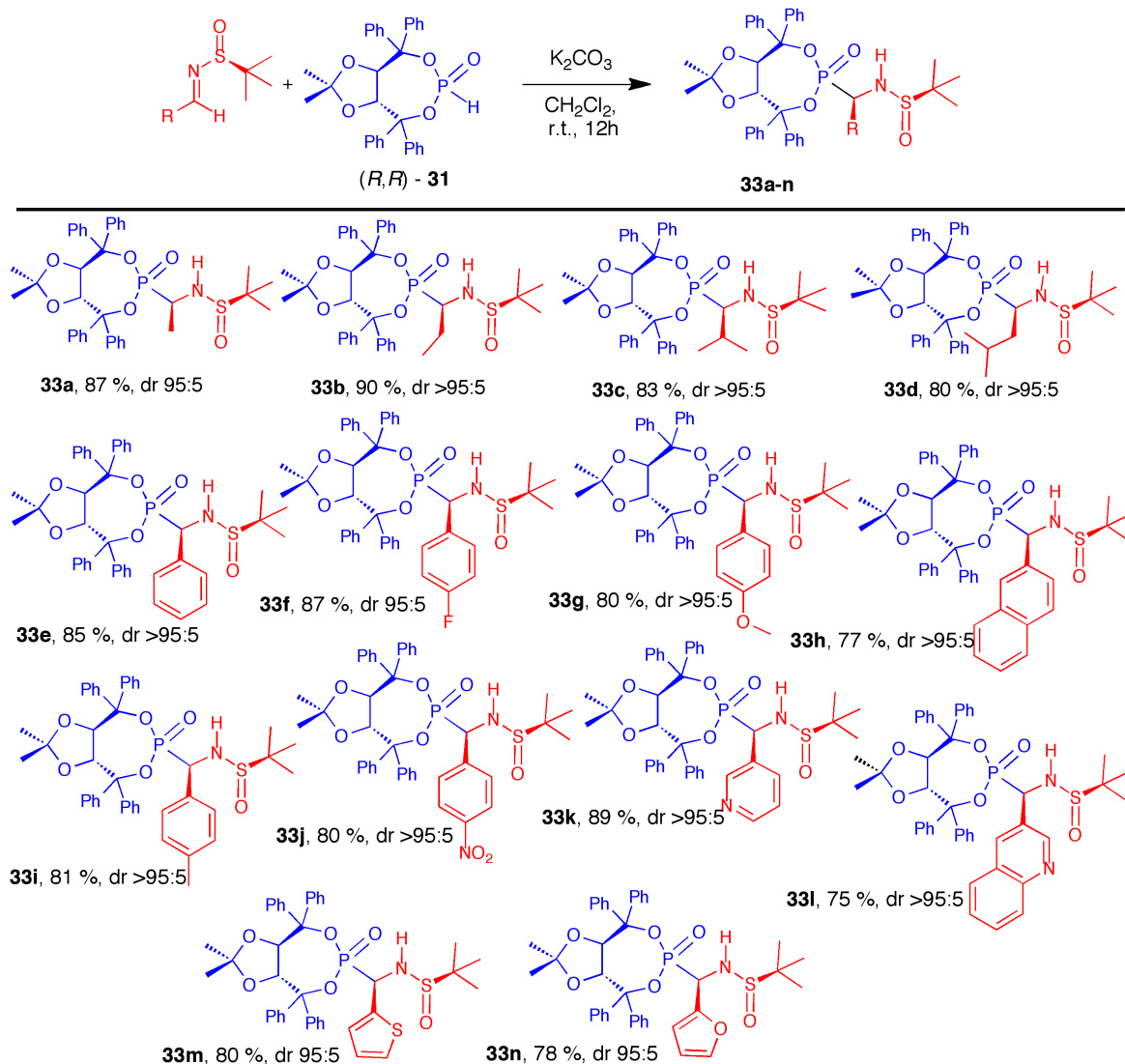
Warto wspomnieć, że kryształ kwasu α -hydroksymetylofosfonowego *exo*-38 składał się z dwóch cząsteczek różniących się protonowaniem grupy fosfonowej. Obie cząsteczki posiadały ładunek dodatni na trzeciorzędowym atomie azotu. W jednej z nich ładunek dodatni był kompensowany obecnością ujemnego ładunku na jednej z grup hydroksylowych przy atomie fosforu, tak więc ta cząsteczka miała formę zwitterjonu (jon obojnaczy) (zjawisko opisywane w literaturze dla innych kwasów aminoalkilofosfonowych). Natomiast w drugiej cząsteczce obie grupy hydroksylowe przy atomie fosforu były protonowane a ładunek dodatni kompensowany obecnością anionu Br⁻, tak więc tą cząsteczkę można określić jako sól (bromowodurek).

Podsumowując, uzyskane rezultaty pokazują, że heterocykliczne pochodne 2-azanorbornanu nie są łatwymi substratami w reakcji hydrofosforylowania w klasycznych warunkach. Jednak zastosowanie silylowanych estrów fosfonowych pozwoliło na otrzymanie pożądaných kwasów α -hydroksymetylofosfonowych z dobrymi wydajnościami oraz w łagodnych warunkach i relatywnie krótkim czasie. Warto wspomnieć o wysokiej diastereoselektywności tej reakcji za sprawą obecności heterocyklicznego chiralnego układu 2-azanorborylowego. W przypadku aldehydu 2-azanorborylowego *exo*-36, otrzymałem kwas α -hydroksymetylofosfonowy o konfiguracji (*S*) nowego centrum stereogenicznego, którego struktura i konfiguracja zostały potwierdzone rentgenograficznie.

Następnie zająłem się opracowaniem asymetrycznej metody syntezy heterocyklicznych oraz aromatycznych i alifatycznych α -aminometylofosfonianów oraz kwasów fosfonowych. Zastosowałem addycję H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u **31** do chiralnych (*S*)-*N*-*tert*-butylosulfinoimin (Schemat 17).⁵⁸ W trakcie optymalizacji warunków reakcji, stosując iminę otrzymaną w reakcji (*S*)-*tert*-butanosulfinoamidu z benzaldehydem zauważyłem, że najlepsze rezultaty otrzymuje się gdy reakcja

58. [H.9.] Olszewski, T. K., Majewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2015, 26, 846.

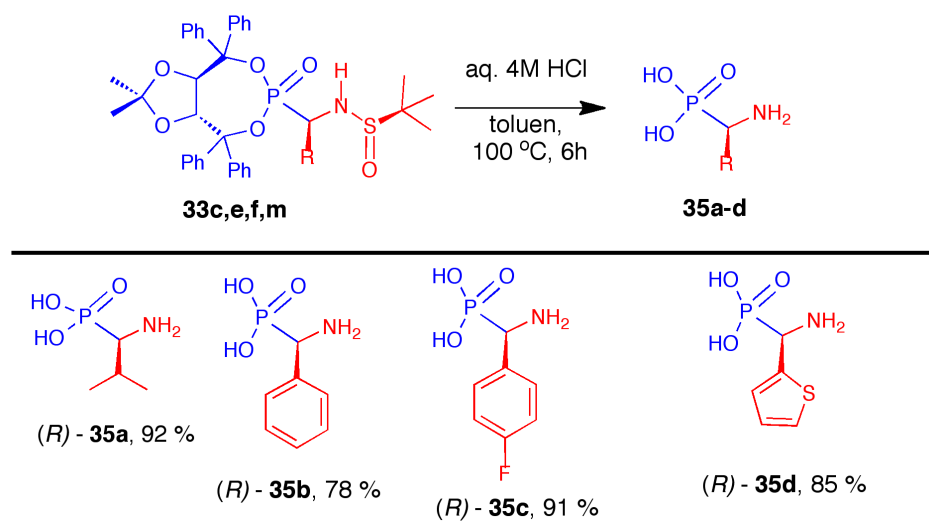
prowadzona jest w temperaturze pokojowej przez 12h w obecności K_2CO_3 i stosując CH_2Cl_2 jako rozpuszczalnik (produkt **33e** otrzymałem z *dr* >95:5).⁷¹ Zastosowanie innych zasad jak Et_3N , Cs_2CO_3 czy $RbCO_3$ oraz innego rozpuszczalnika reakcyjnego jak THF czy Et_2O powodowało spadek diastereo selektywności reakcji. Należy dodać, że wykorzystanie (*R*)-*N*-*tert*-butylosulfinoiminy w tej reakcji powodowało powstanie mieszaniny diastereoizomerów z *dr* 22:78. Natomiast na widmie ^{31}P NMR surowej mieszaniny reakcyjnej obserwowałem sygnał należący do głównego diastereoizomeru przesunięty w kierunku wyższego pola w przeciwieństwie do położenia sygnału odpowiadającego głównemu diastereoizomerowi powstałemu w reakcji z enancjomerem (*S*), który to sygnał był przesunięty w kierunku niższego pola. Zoptymalizowane warunki reakcji zastosowałem dla szeregu heteroaromatycznych oraz alifatycznych i aromatycznych (*S*)-*N*-*tert*-butylosulfinoimin (Schemat 21). W przypadku imin alifatycznych, diastereo selektywność reakcji nie zależała od kształtu łańcucha alifatycznego. Jednak wydajności finalnych produktów **33c,d** w przypadku rozgałęzionych imin były nieco niższe, prawdopodobnie z uwagi na utrudniony dostęp przestrzennie rozbudowanego nukleofila fosforowego (*R,R*)-**31** do wiązania C=N (Schemat 21). Dla imin pochodnych aldehydów



Schemat 21. Synteza α -aminometylofosfonianów **33a-n**; *dr* w oparciu o widmo ^{31}P NMR rejestrowane dla surowej mieszaniny reakcyjnej; Wydajności podane dla czystego produktu.

71. Zastosowanie innych chiralnych aldimin pochodnych chiralnych optycznie czystych amin, takich jak czyste enancjomery α -metylobenzyloaminy, α -metylo-1-naftyloaminy oraz α -metylo-2-naftyloaminy w reakcji z (*R,R*)-**31** zostało również sprawdzone lecz reakcje te przebiegały ze znacząco gorszymi diastereo selektywnościami.

aromatycznych rodzaj podstawnika w pierścieniu aromatycznym praktycznie nie miał wpływu na diastereoselektywność reakcji hydrofosfonylowania w otrzymanych produktach **33e–j**. Natomiast najniższą wydajność (77%) uzyskałem dla α -aminometylofosfonianu **33h** będącego pochodną iminy powstałej w reakcji aldehydu 2-naftyłowego z (*S*)-*tert*-butanosulfinoamidem, substratu najbardziej rozbudowanego przestrzennie. Przetestowałem także heterocykliczne (*S*)-*N-tert*-butylosulfinoiminy otrzymując odpowiednie heterocykliczne α -aminometylofosfoniany **33k–n** z dobrymi diastereoselektywnościami oraz wydajnościami. Następnie, aby otrzymać kwasy α -aminometylofosfonowych a także oznaczyć konfigurację absolutną stereogenicznego atomu węgla α , usunąłem oba chiralne pomocniki na drodze kwaśnej hydrolizy. Wybrałem czyste, główne diastereoizomery α -aminometylofosfonianów **33c,e,f,m**, rozpuściłem w toluenie i potraktowałem wodnym 4M HCl w 100°C przez 6h. Po tym czasie po oddzieleniu warstwy wodnej i odparowaniu rozpuszczalnika surowe produkty krystalizowałem z absolutnego etanolu z dodatkiem tlenku propylenu. Pomiar skręcalności właściwej wykonany dla roztworów otrzymanych w ten sposób kwasów α -aminometylofosfonowych **35a–d** i porównanie uzyskanych wartości z danymi literaturowymi pozwoliło stwierdzić, że otrzymane kwasy posiadają konfigurację (*R*) (Schemat 22).



Schemat 22. Usunięcie chiralnych pomocników - synteza kwasów (*R*)- α -aminometylofosfonowych **35a–d**.⁵⁸

Reasumując, opracowałem wysoce diastereoselektywną metodę syntezy α -aminofosfonianów oraz kwasów fosfonowych polegającą na hydrofosfonylowaniu (*S*)-*N-tert*-butylosulfinoimin z wykorzystaniem H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u **31** jako chiralnego nukleofila fosforowego. Jest to, według mojej wiedzy, pierwszy opisany w literaturze przykład na zastosowanie podwójnej indukcji asymetrycznej wykorzystując (*S*)-*N-tert*-butylosulfinoiminy i chiralny nukleofil fosforowy w syntezie α -aminofosfonianów oraz kwasów fosfonowych. Zastosowanie tego rozwiązania pozwala na uzyskanie lepszych diastereoselektywności niż w przypadku stosowania jedynie (*S*)-*N-tert*-butylosulfinoimin w reakcji z niechiralnym nukleofilem fosforowym. Zastosowanie łatwo dostępnego (*R,R*)-**31** pozwala na uzyskanie wysokich diastereoselektywności reakcji hydrofosfonylowania (*dr* >95:5) zróżnicowanych heterocyklicznych, alifatycznych oraz aromatycznych (*S*)-*N-tert*-butylosulfinoimin. Ponadto izolacja głównego diastereoizomeru odbywa się na drodze krystalizacji, bez konieczności stosowania czasochłonnej chromatografii. Jednoczesne usunięcie obu chiralnych pomocników pozwala na otrzymanie optycznie czystych kwasów α -aminometylofosfonowych o konfiguracji (*R*) nowego centrum stereogenicznego na atomie węgla α .

58. [H.9.] Olszewski, T. K., Majewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 846.

III. PODSUMOWANIE

W ramach prac badawczych prowadzących do powstania niniejszego osiągnięcia naukowego otrzymano szereg nowych heterocyklicznych α -podstawionych fosfonianów, fosfinianów oraz kwasów fosfonowych, fosfinowych i fosfinotlenków difenylowych. Związki te zostały zsyntezowane w oparciu o nowe procedury lub stosując metody znane z literatury lecz wprowadzając stosowne modyfikacje umożliwiające ich efektywne zastosowanie w planowanych syntezach i otrzymanie żądanych produktów z dobrymi wydajnościami. Część z opisanych syntez prowadziła do produktów w postaci mieszanin racemicznych, jednak aspekt syntezy asymetrycznej został również poruszony. W tym celu opracowałem metodę polegającą na wykorzystaniu H-fosfonianu (*R,R*)-TADDOL-u jako chiralnego nukleofila fosforowego w reakcji diastereoselektywnego hydrofosfonylowania aldehydów oraz chiralnych (*S*)-*N-tert*-butylosulfinoimin. Warto również wspomnieć o opracowanej asymetrycznej syntezie nowych kwasów α -hydroksymetylofosfonowych pochodnych 2-azanorbornanu w procesie diastereoselektywnej addycji silylowanych estrów fosfonowych do aldehydów 2-azanorbornyloowych, gdzie obserwowałem interesującą indukcję asymetryczną wywołaną obecnością chiralnego substratu. Niektóre z otrzymanych przeze mnie związków zostały przetestowane pod kątem ich zastosowania jako chelatory jonów Cu^{II} (*współpraca z profesorem Henrykiem Kozłowskim z Uniwersytetu Wrocławskiego*) a także stanowiły modele w badaniach wykorzystujących powierzchniowo wzmocnioną spektroskopię ramanowską (SERS) (*współpraca z dr Edytą Podstawką z Uniwersytetu Jagiellońskiego*). Ponadto w ramach przeprowadzonych prac badawczych dokonałem eksperymentalnego potwierdzenia możliwości rozerwania wiązania C-P w otrzymanych heterocyklicznych α -hydroksy- oraz α -aminofosfonowych pochodnych pirydyny-2 i -4, tiazolu-2, chinoliny-2 i -4 oraz imidazolu-2. W oparciu o literaturę, wyniki przeprowadzonych eksperymentów kinetycznych oraz izolację produktów rozpadu proponowane są dwa mechanizmy rozpadu. Mechanizm dysocjacyjny [$\text{S}_{\text{N}}1(\text{P})$], według którego rozpad wiązania C-P zachodzi z utworzeniem protonowanego ‘metafosforanu’, oraz alternatywny asocjacyjny mechanizm [$\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$], który zakłada atak nukleofila (np. cząsteczki wody) na fosfor a następnie rozpad wiązania C-P. Dodatkowo, ciekawym aspektem przeprowadzonych prac nad rozpadem wiązania C-P jest odkrycie możliwości wystąpienia tego procesu w aprotonowym rozpuszczalniku (CHCl_3) w obecności bromu (Br_2) jako elektrofila.

Do najważniejszych osiągnięć prezentowanego osiągnięcia naukowego zaliczam:

1. Opracowanie efektywnej metody syntezy nowych kwasów mono- oraz bis(hydroksymetylo) fosfinowych pochodnych imidazolu-4 oraz pirydyny-2, -3 i -4, w warunkach przyjaznych środowisku i opartej na addycji handlowego kwasu podfosforowego (H_3PO_2) (50% wodny roztwór) do odpowiednich aldehydów heterocyklicznych, [H.1].
2. Zastosowanie fosfoninu bis(trimetylsilylowego) (BTSP) jako nukleofila fosforowego w reakcji z heterocyklicznymi aldiminami w celu otrzymania nowych heterocyklicznych kwasów α -aminometylofosfinowych, [H.4].
3. Synteza nowych α -aminometylofosfonianów, fosfinianów oraz fosfinotlenków pochodnych tiazolu-4 i -5, chinoliny-2, -3 i -4 oraz imidazolu-2 w reakcji odpowiednich imin z H-fosfonianem dietylowym, estrem etylowym kwasu fenylofosfinowego oraz fosfinotlenkiem difenylowym, [H.2, H.3, H.5].
4. Otrzymanie nowych kwasów α -aminometylofosfonowych i fosfinowych pochodnych tiazolu-4 i -5, chinoliny-2, -3 i -4 oraz imidazolu-2 w reakcji heterocyklicznych aldimin z silylowanymi estrami fosfonowymi generowanymi *in situ* w reakcji fosforynu trimetylowego lub estru etylowego kwasu fenylofosfinowego z bromotrimetylosilanem, [H.2, H.3, H.5].
5. Eksperymentalne potwierdzenie możliwości rozpadu wiązania C-P w α -podstawionych fosfonianach, fosfinianach oraz kwasach fosfonowych i fosfinowych pochodnych tiazolu-2,

- imidazolu-2 oraz chinoliny-2 i -4, w warunkach kwasowych i w obecności protonowego rozpuszczalnika, [H1, H2, H3, H5].
6. Eksperymentalne potwierdzenie możliwości rozpadu wiązania C-P w fosfinotlenkach α -aminometylodifenylowych pochodnych imidazolu-2 oraz chinoliny-2 w aprotonowym rozpuszczalniku (CHCl_3) i w obecności bromu jako elektrofila, [H.3, H.5].
 7. Asymetryczna synteza heterocyklicznych oraz alifatycznych i aromatycznych α -hydroksy- oraz α -aminometylofosfonianów i kwasów fosfonowych w reakcji diastereoselektywnego hydrofosfonylowania aldehydów oraz chiralnych (*S*)-*N*-*tert*-butylosulfinoimin wykorzystując jako chiralny nukleofil fosforowy H-fosfonian (*R,R*)-TADDOL-u, [H.7, H.9].
 8. Otrzymanie nowych heterocyklicznych kwasów α -hydroksymetylofosfonowych pochodnych 2-azanorbornanu w reakcji diastereoselektywnej addycji silylowanych estrów fosfonowych, generowanych *in situ* w reakcji fosforynu trimetylowego z bromotrimetylosilanem, z aldehydami 2-azanorbornylowymi, [H.8].
 9. Wykorzystanie wybranych związków opisanych w niniejszym osiągnięciu naukowym jako chelatorów jonów Cu^{II} oraz jako modeli w badaniach z zastosowaniem powierzchniowo wzmocnionej spektroskopii ramanowskiej (SERS).

d) Opis innych osiągnięć naukowych

Dyplom **magistra inżyniera chemika** uzyskałem w **2002** po ukończeniu studiów na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, a tematem mojej pracy dyplomowej, realizowanej w zespole profesora Bogdana Boduszka, była synteza heterocyklicznych kwasów α -aminometylofosfonowych oraz α -aminometylofosfinotlenków pochodnych aldehydu 1-benzylimidazolowego-5.^{26a} W trakcie studiów, a tuż przed uzyskaniem dyplomu, miałem okazję przebywać przez 5 miesięcy, w ramach programu ERASMUS, w École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, Montpellier (Francja) w zespole profesora Henri-Jean Cristau gdzie zajmowałem się chemią fosforoorganiczną.

Studia doktoranckie rozpocząłem w 2002 roku na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod opieką profesora Bogdana Boduszka. W trakcie pierwszego roku doktoratu odbyłem 5-miesięczny staż naukowy, w ramach stypendium Marie-Curie, na Uniwersytecie w Aarhus w Danii w grupie Chemii Bioorganicznej profesora Mikaela Bolsa, prowadząc badania z zakresu chemii sacharydów i badając reakcję tworzenia wiązania glikozydowego.⁷² W trakcie drugiego roku studiów doktoranckich otrzymałem stypendium Rządu Francji, przyznawane na drodze konkursu przez Ambasadę Francji w Warszawie, na prowadzenie doktoratu we współpracy (*en cotutelle*) z Laboratoire de Chimie Organique Biomoléculaire, Montpellier (Francja) pod kierownictwem Pani profesor Claude Grison. Stypendium to umożliwiło mi prowadzenie badań we Francji przez 5 miesięcy każdego roku w ciągu kolejnych 2 lat. Wiodącym tematem prowadzonych prac naukowych było opracowywanie nowych metod syntezy i ich zastosowanie do otrzymywania związków o aktywności biologicznej. Zakres prac badawczych był zróżnicowany, obejmował szeroko rozumianą chemię organiczną i dotyczył w szczególności syntezy heterocyklicznych kwasów α -aminometylofosfonowych i fosfinowych oraz fosfinotlenków pochodnych tiazolu-2²⁷ i pirydyny,^{28a,b} syntezy produktów naturalnych (otrzymywanie substancji odpowiedzialnej za otwieranie liści w roślinie *Aeshynomene indica L.*, na drodze asymetrycznej dihydroksylacji Sharplessa winylowego analogu glicyny, jako kluczowego etapu w syntezie),⁷³ a na chemii sacharydów i zastosowaniu

26. a) Boduszek, B., T. Olszewski, *Pol. J. Chem.*, **2002**, 76, 161; b) Olszewski, T., Boduszek, B. *Pol. J. Chem.*, **2005**, 79, 553.

72. Buelow, A., Meyer, T., Olszewski, T. K., Bols, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 2, 323.

27. Olszewski, T. K., Boduszek, B., Sobek, S., Kozłowski, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2183.

28. a) Boduszek, B., Olszewski, T., Goldeman, W., Konieczna, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2006**, 181, 787; b) Goldeman, W., Olszewski, T. K., Boduszek, B., Sawka-Dobrowolska, W. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4506.

73. Claudel, S., Olszewski, T. K., Mutzenardt, P., Aroulanda, C., Coutrot, P., Grison, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1787.

przegrupowania Claisena, jako nowej ścieżki syntezy nowych pochodnych cukrowych skończywszy.⁷⁴ Rezultaty uzyskane w trakcie realizacji studiów doktoranckich zostały opublikowane w **8 artykułach naukowych**, wszystkie w czasopismach z bazy Journal Citations Reports (JCR), o sumarycznym **IF** równym **14.932**. Ponadto były prezentowane na 5 konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz były przedmiotem **2 krajowych zgłoszeń patentowych** (patenty przyznane w 2012 roku). Stopień naukowy **doktora chemii** uzyskałem w **2006** roku (*z wyróżnieniem*) i został on nadany zarówno przez Radę Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej jak i przez Université Montpellier II, Francja. *Otrzymałem także nagrodę Rektora Politechniki Wrocławskiej za wyróżniająca się rozprawę doktorską.*

W roku 2006, po otrzymaniu stopnia doktora, zostałem zatrudniony jako asystent naukowy w Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, gdzie pracowałem m.in. nad asymetryczną syntezą α -aminometylofosfinotlenków pochodnych pirydyny,^{28c} a następnie wyjechałem na szereg staży podoktorskich. Jednak będąc za granicą aktywnie współpracowałem z zespołem profesora Boduszka i brałem czynny udział w inicjowaniu nowych tematów badawczych, planowaniu wykonywanych syntez oraz interpretacji uzyskanych rezultatów eksperymentalnych i redagowaniu na ich podstawie publikacji naukowych.

W roku 2007 przybywałem jako post-doc w National Hellenic Research Foundation, w Atenach w Grecji, gdzie przez 12 miesięcy pracowałem nad syntezą dendrymerów i byłem zaangażowany w otrzymywanie tetraestrowego dendrymeru pierwszej generacji z zastosowaniem ultradźwięków i promieniowania mikrofalowego.⁷⁵ W roku 2008 przenieśliśmy się do Hiszpanii gdzie, przebywając jako post-doc na University of Basque Country, przez 18 miesięcy prowadziłem badania z zakresu chemii fosforoorganicznej.⁵⁹ W roku 2009 wróciłem ponownie do Francji i pracy z Panią profesorem Claude Grison jako post-doc w Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive (CEFE-CNRS), Montpellier. Prace badawcze skupiały się na chemii sacharydów, a w szczególności diastereoselektywnej syntezie prekursorów linkozaminy,⁷⁶ zastosowaniu β -bromo- α -ketonitryli pochodnych cukrowych jako prekursorów w konwersji aldoz w ich pochodne amidowe oraz tioestrowe,⁷⁷ oraz syntezie sacharydowego fragmentu związków o aktywności antybakteryjnej.⁷⁸ Ponadto prowadziłem badania z zakresu chemii fosforoorganicznej do których mogę zaliczyć zastosowanie fosforamidów jako bloków budulcowych w stereoselektywnej syntezie związków pochodzenia naturalnego takich jak: kwas 9-okso- oraz 10-hydroksy-2(*E*)-dekenowy, składniki mleczka pszczelego pszczoły miodnej *Apis mellifera*,^{79,80} oraz składnika feromonu śródziemnomorskiej muszki owocowej, *Ceratitis capitata*, nonen-6(*E*)-1-ol.⁸¹

Po powrocie do Polski w 2011 roku pracowałem jako Kierownik Projektu w firmie chemicznej Apeiron Synthesis zlokalizowanej we Wrocławskim Parku Technologicznym prowadząc badania w dziedzinie metatezy olefin. W trakcie tego okresu miałem styczność z chemią o dużym potencjale aplikacyjnym oraz syntezą w skali przemysłowej. Brałem udział i koordynowałem prace zespołu nakierowane na opracowanie efektywnej syntezy izopropoksy-4-nitro-2-(*E,Z*)-1-propenylobenzenu, kluczowego substratu w przemysłowej syntezie nitro-podstawionego katalizatora Hoveydy-Grubbsa. Synteza opierała się na nitrowaniu 2-izopropoksy-5-nitrobenzaldehydu dymiącym kwasem azotowym

74. Grison, C., Olszewski, T. K., Crauste, C., Fruchier, A., Didierjean, C., Coutrot, P. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6583.

28. c) Guzik, M., Olszewski, T. K., Boduszek, B. *Pol. J. Chem.*, **2007**, *81*, 1879.

75. Wiesbrock, F., Patteux, C., Olszewski, T. K., Blanrue, A., Heropoulos, G. A., Steele, B. R., Micha-Screttas, M., Calogeropoulou, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *25*, 4344.

59. Palacios, F., Olszewski, T. K., Vicario, J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 4255.

76. Serra, F., Coutrot, P., Esteve-Quellejeu, M., Herson, P., Olszewski, T. K., Grison, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *10*, 1841.

77. Olszewski, T. K., Grison, C. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2010**, *29*, 275.

78. Olszewski, T. K., Serra, F., Grison, C., Herson, P. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2011**, *30*, 94.

79. Olszewski, T. K., Bomont, C., Coutrot, P., Grison, C. *Journal of Organometallic Chemistry* **2010**, *695*, 2354.

80. Olszewski, T. K., Grison, C., Bomont, C., Coutrot, P. *Annales de la Société entomologique de France*, **2011**, *47*, 45.

81. Olszewski, T. K., Grison, C. *Heteroatom Chemistry* **2010**, *21*, 139.

stosując specjalnie zaprojektowany reaktor przepływowy.⁸² Ponadto brałem udział w powstawaniu nowych katalizatorów rutenowych do zastosowania w reakcji metatezy olefin, o właściwościach pożądanych przez przemysł farmaceutyczny tzn. katalizatorów wydajnych, stabilnych, dających możliwość ponownego wykorzystania, oraz pozwalających na łatwe usunięcie pozostałości rutenu z produktu po reakcji metatezy.⁸³ Jeden z opracowanych katalizatorów pod nazwą GreenCat jest obecnie dostępny handlowo z firmy STREM. Dodatkowo, byłem odpowiedzialny za proces prezentowania i zachęcania potencjalnych partnerów przemysłowych do wprowadzania do swoich praktyk reakcji metatezy, pokazując użyteczność tej transformacji w syntezie związków o zróżnicowanej strukturze. Byłem współautorem artykułów przeglądowych opisujących zalety stosowania aktywowanych obecnością grupy wyciągającej elektrony (EWG) katalizatorów rutenowych jako narzędzi w syntezie organicznej,⁸⁴ oraz możliwości zastosowania metatezy olefin w syntezie związków o aktywności farmaceutycznej.⁸⁵ Ponadto, brałem udział w projekcie mającym na celu pokazanie, że metateza olefin może być efektywnie prowadzona w rozpuszczalnikach przyjaznych środowisku (bez konieczności ich wcześniejszego oczyszczania czy osuszania), i bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnego, wbrew powszechnemu przekonaniu, że transformacja ta wymaga inertej atmosfery oraz specjalnie przygotowywanych rozpuszczalników.⁸⁶ Dodatkowo, pracowałem nad rozwojem nowych metod otrzymywania kompleksów miedzi i srebra z N-heterocyklicznymi karbenami (NHC).⁸⁷

W 2012 roku powróciłem na Politechnikę Wrocławską gdzie zostałem zatrudniony najpierw jako asystent naukowo-dydaktyczny a w 2013 roku awansowałem na stanowisko adiunkta. W tym okresie zakończyłem prace nad habilitacją i kontynuowałem współpracę z profesorem Claude Grison, która dotyczyła zastosowania polimetalicznych katalizatorów, przygotowanych na bazie biomasy otrzymywanej z roślin akumulujących metale ciężkie, w reakcji Dielsa-Aldera,⁸⁸ reakcji Garcia Gonzaleza⁸⁹ oraz reakcji cyklicznych alkenów z kwasami karboksylowymi.⁹⁰ Ponadto, kontynuowałem współpracę z dr hab. Edytą Proniewicz (z domu Podstawka) z Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie, czego rezultatem były kolejne prace dotyczące badań, otrzymanych przeze mnie fosfinotlenków α -aminometylodifenyloowych pochodnych pirydyny, prowadzonych z wykorzystaniem powierzchniowo wzmocnionej spektroskopii ramanowskiej (SERS).⁹¹ W tym samym okresie współpraca z dr hab. inż. Elżbietą Wojaczyńską z Politechniki Wrocławskiej zaowocowała opublikowaniem artykułu przeglądowego dotyczącego 2-azanorbornanu jego syntezy i zastosowania jako bloku budulcowego oraz liganda w katalizie.⁹²

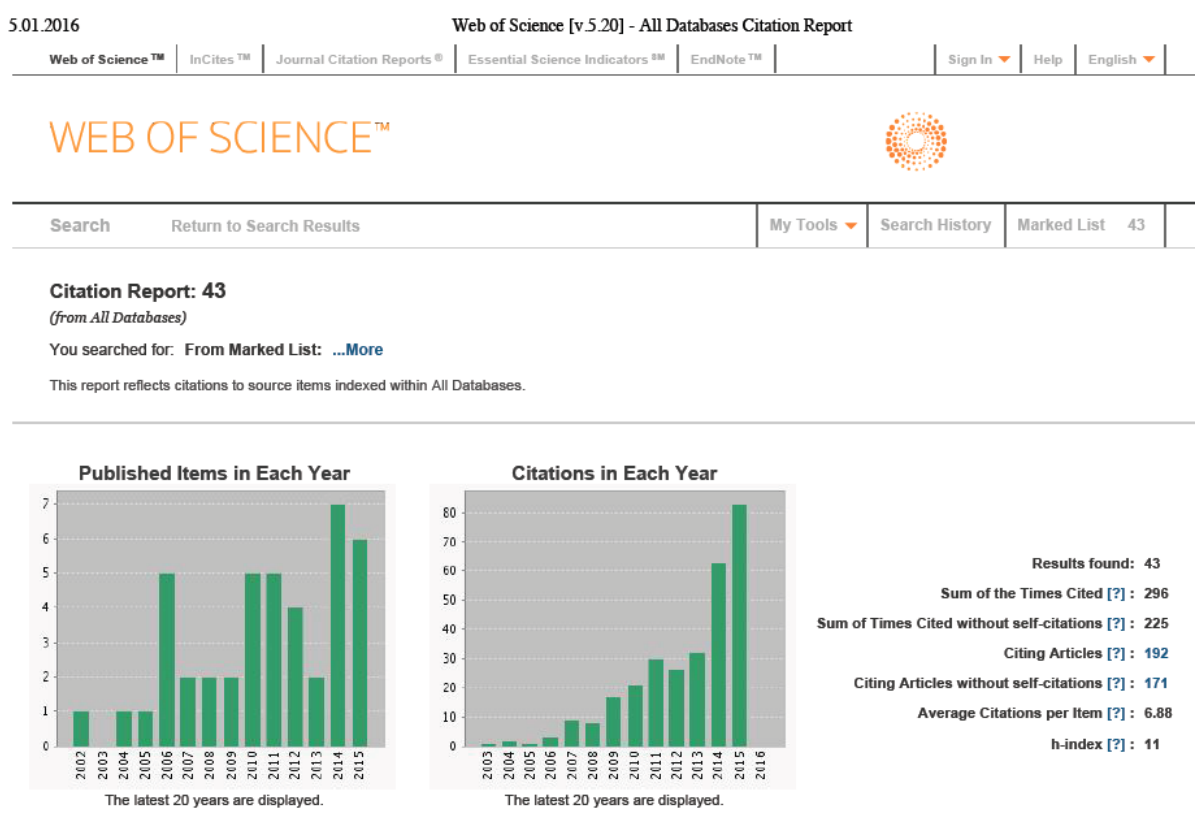
Po uzyskaniu stopnia doktora, w latach 2007-2015 rezultaty moich badań oraz badań prowadzonych we współpracy z innymi naukowcami były przedmiotem **35 artykułów naukowych**, wszystkie w czasopismach z bazy Journal Citations Reports (JCR), o sumarycznym **IF = 85.189**. Były prezentowane na 20 konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz są przedmiotem **5 udzielonych patentów krajowych** oraz **2 zgłoszeń patentowych**.

-
82. a) Knapkiewicz, P., Skowerski, K., Jaskólska, D. E., Barbasiewicz, M., **Olszewski, T. K.** *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 1430; b) Knapkiewicz, P., Skowerski, K., Jaskólska, D. E., Kowalski, P., **Olszewski, T. K.** *Przegląd Elektrotechniczny* **2012**, *88*, 98.
83. Skowerski, K., Kasprzycki, P., Bieniek, M., **Olszewski, T. K.** *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7408. Link do strony STREM; http://www.strem.com/catalog/v/44-0750/59/ruthenium_1448663-06-6 (ostatnie logowanie 12.01.2016).
84. **Olszewski, T. K.**, Bieniek, M., Skowerski, K., Karol Grela, *Synlett* **2013**, *24*, 903; ([Artykuł przeglądowy](#)).
85. **Olszewski, T. K.**, Figlus, M., Bieniek, M. *Chimica Oggi-Chemistry Today* **2014**, *32*, 22-24, 26; ([Artykuł przeglądowy](#)).
86. Skowerski, K., Bialecki, J., Tracz, A., **Olszewski, T. K.** *Green Chemistry* **2014**, *16*, 1125.
87. **Olszewski, T. K.**, Jaskólska, D. E., *Heteroatom Chemistry* **2012**, *23*, 605.
88. Escande, V., **Olszewski, T. K.**, Grison, C. *Comptes Rendus Chimie* **2014**, *17*, 731.
89. Escande, V., **Olszewski, T. K.**, Petit, E., Grison, C. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1915.
90. Escande, V., **Olszewski, T. K.**, Grison, C. *Environmental Science and Pollution Research* **2015**, *22*, 5653.
91. a) Proniewicz, E., Pięta, E., Zborowski, K., Kudelski, A., Boduszek, B., **Olszewski, T. K.**, Kim, Y., Proniewicz, L. M. *Journal of Physical Chemistry A* **2014**, *118*, 5614; b) Pięta, E., Proniewicz, E., Boduszek, B., **Olszewski, T. K.**, Kim, Y., Proniewicz, L. M., *Journal of Spectroscopy* **2014**, 894749/1; c) Pięta, E., Proniewicz, E., Boduszek, B., **Olszewski, T. K.**, Nattich-Rak, M., Kim, Y. *Applied Surface Science* **2015**, *335*, 167.
69. Wojaczyńska, E., Wojaczyński, E., Kleniewska, K., Dorsz, M., **Olszewski, T. K.** *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 6116 ([Artykuł przeglądowy](#)).

Podsumowując, począwszy od studiów doktoranckich aż do dnia dzisiejszego byłem zaangażowany w szereg projektów o różnicowanej tematyce z obszaru szeroko rozumianej chemii organicznej, od chemii sacharydów i chemii fosforoorganicznej przez syntezę produktów naturalnych, katalizę a w ostatnim czasie syntezę asymetryczną. Wyniki uzyskane w ramach każdego z tych projektów były przedmiotem publikacji naukowych i/lub zgłoszeń patentowych.

Na mój całościowy dorobek naukowych składa się (Rysunek 5):

- **Autorstwo 43 artykułów naukowych** (8 z nich przed uzyskaniem stopnia doktora), wszystkie z bazy Journal Citations Reports (JCR), i sumarycznych **IF** równy **100.121** (14.932 dla tych artykułów opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora) oraz **7 przyznanych patentów krajowych** (2 z nich na podstawie zgłoszeń patentowych dokonanych przed uzyskaniem stopnia doktora);
- **Suma cytowań** (bez autocytowań) równa **225** (według bazy Web of Science);
- **Indeks Hirscha** równy **11** (według bazy Web of Science).



Rysunek 5. Liczba publikacji, cytowań oraz indeks Hirscha (według Web of Science, 5-01-2016).

Ponadto, w latach 2007-2015 **recenzowałem 21 artykułów naukowych dla 17 znanych czasopism m.in.:** *New Journal of Chemistry*, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *ACS Catalysis*, *CrystEngComm*, *Current Organic Chemistry*.

Należy wspomnieć, że dotychczas **kierowałem 2 zakończonymi projektami badawczymi:**

1. „*Asymetryczna synteza alfa-podstawionych kwasów fosfonowych w reakcji hydrofosfonylowania z wykorzystaniem chiralnych nukleofili fosforowych*”, numer grantu IP2012 036372, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) w ramach programu Iuventus Plus, lata realizacji **2013-2015** (kwota dofinansowania 254 999,00 zł), realizowany w Politechnice Wrocławskiej.

2. "Opracowanie i uruchomienie produkcji wysoko-aktywnych katalizatorów metatezy olefin do zastosowań w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym", numer grantu UDA-POIG.01.04.00-02-058/09-00; UDAPOIG. 04.01.00-02-058/09-00, Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości (PARP), grant w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (POIG) działanie 1.4.-4.1, lata realizacji **2010-2012** (kwota dofinansowania 1 046 160,00 zł), realizowany w Apeiron Synthesis Sp. z o. o.

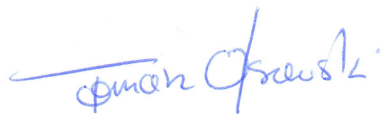
Moje plany naukowe na najbliższą przyszłość to:

1. Dalszy rozwój asymetrycznych metod syntezy związków fosforoorganicznych z zastosowaniem chiralnych związków pomocniczych oraz metod katalitycznych.
2. Zastosowanie zielonych rozpuszczalników oraz warunków przyjaznych środowisku w asymetrycznej syntezie związków fosforoorganicznych.
3. Dalszy rozwój "ekologicznych katalizatorów" oraz ich zastosowanie w syntezie organicznej.
4. Synteza katalizatorów opartych o strukturę N-heterocyklicznych karbenów (NHC) do zastosowań w reakcjach w wodzie.

Oprócz prowadzenia badań naukowych, mam szereg obowiązków dydaktycznych, do których należy prowadzenie zajęć takich jak: *Podstawy Chemii Organicznej (laboratorium)*, *Chemia Organiczna-metody syntez (laboratorium)*, *Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych (seminarium)*. Ponadto byłem promotorem **11 prac inżynierskich**, **7 prac dyplomowych**, opiekunem **3 studentów w ramach projektów badawczych**, **4 studentów wymiany międzynarodowej ERASMUS**. Obecnie jestem także promotorem pomocniczym w **1 przewodzie doktorskim** oraz opiekunem naukowych w **1 przewodzie doktorskim**.

19.01.2016r.

.....
Data



.....
Podpis Wnioskodawcy