



UNIwersYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

mgr Aleksandra Trocha

*Nowe aminoalkilofosfoniany o potencjalnej
aktywności biologicznej*

*Praca wykonana
w Zakładzie Chemii Bioorganicznej
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

*Promotor pracy:
dr hab. Iwona E. Głowacka, prof. uczelni*

Łódź 2023

*Serdeczne podziękowania składam mojemu Promotorowi
Pani prof. Iwonie E. Głowackiej za opiekę merytoryczną, cierpliwość
i nieocenioną pomoc w trakcie realizacji badań oraz pisania niniejszej
rozprawy doktorskiej.*

***Pani prof. Dorocie G. Piotrowskiej** dziękuję za cenne wskazówki i wsparcie
merytoryczne.*

*Dziękuję również wszystkim **pracownikom Zakładu Chemii Bioorganicznej**
za wszelką pomoc i życzliwą atmosferę.*

Pracę dedykuję Rodzicom.

SPIS TREŚCI

WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH.....	7
WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY.....	10
1. WSTĘP.....	14
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	22
2.1. Metody syntezy <i>N</i> -(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydu 26	24
2.2. Wykorzystanie <i>N</i> -(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydu 26 w syntezie biologicznie aktywnych związków	25
2.2.1. Pochodne amfetaminy.....	25
2.2.2. Pochodne pirolidyny i piperidyny	26
2.2.3. Pochodne aminokwasów i aminoalkoholi.....	33
3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ.....	41
3.1. Plan pracy i założenia projektu	41
3.2. Synteza enancjomerycznie czystych 1,2-diamino-, 1,2-diamino-3-hidroksy- oraz 1,2,3-triaminopropylofosfonianów.....	45
3.2.1. Synteza <i>N</i> -(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydów 26	45
3.2.2. Synteza azirydynofosfonianów 27	46
3.2.3. Synteza 1,2-di(<i>tert</i> -butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu 28	48
3.2.4. Synteza 1,2,3-tri(<i>tert</i> -butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu 29b	52
3.2.5. Synteza 3-acetoksy-1,2-di(<i>tert</i> -butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu 30b	55
3.2.6. Aktywność biologiczna otrzymanych związków.....	60
3.3. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych 2-aminopropylofosfonianów, 2-amino-3- hydroksypropylofosfonianów oraz 2,3-diaminopropylofosfonianów	66
3.3.1. Optymalizacja warunków syntezy racemicznych propylofosfonianów 36–38	67
3.3.2. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych aminopropylofosfonianów 36–38	77
3.3.3. Określenie nadmiaru enancjomerycznego (<i>ee</i>) otrzymanych związków	83
3.3.4. Aktywność biologiczna otrzymanych związków.....	87
4. PODSUMOWANIE.....	89

5. WNIOSKI	96
6. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	100
6.1. Uwagi ogólne.....	100
6.2. Synteza 2,3-dibromopropionianu metylu 22.....	102
6.3. Synteza <i>N</i>-(1-fenylloetylo)azirydino-2-karboksylanów metylu (2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-24 i (2<i>S</i>,1'<i>S</i>)-24 oraz (2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-24 i (2<i>R</i>,1'<i>R</i>)-24	102
6.4. Synteza [<i>N</i>-(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanoli (2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-25 i (2<i>S</i>,1'<i>S</i>)-25 oraz (2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-25 i (2<i>R</i>,1'<i>R</i>)-25	104
6.5. Synteza <i>N</i>-(1-fenylloetylo)azirydino-2-karboaldehydów (2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-26 i (2<i>S</i>,1'<i>S</i>)-26 oraz (2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-26 i (2<i>R</i>,1'<i>R</i>)-26	106
6.6. Synteza azirydynofosfonianów (1<i>S</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-27 i (1<i>R</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-27 oraz (1<i>R</i>,2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-27 i (1<i>S</i>,2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-27.....	108
6.7. Synteza azirydynofosfonianów (1<i>S</i>,2<i>S</i>,1'<i>S</i>)-27 i (1<i>R</i>,2<i>S</i>,1'<i>S</i>)-27.....	111
6.8. Synteza 1,2-di(<i>tert</i>-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1<i>S</i>,2<i>R</i>)-28 i (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-28 oraz (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-28 i (1<i>S</i>,2<i>S</i>)-28	112
6.9. Synteza 3-azydo-1-(benzyloamino)-2-(1-fenylloetyloamino)propylofosfonianów dietylu (1<i>S</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-29a i (1<i>R</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-29a oraz (1<i>R</i>,2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-29a i (1<i>S</i>,2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-29a.....	115
6.10. Synteza 1,2,3-tri(<i>tert</i>-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1<i>S</i>,2<i>R</i>)-29b i (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-29b oraz (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-29b i (1<i>S</i>,2<i>S</i>)-29b	119
6.11. Synteza 3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenylloetyloamino)propylofosfonianów dietylu (1<i>R</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-30a i (1<i>S</i>,2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-30a	122
6.12. Synteza 3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenylloetyloamino)propylofosfonianów dietylu (1<i>S</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>)-30a i (1<i>R</i>,2<i>S</i>,1'<i>R</i>)-30a	124
6.13. Synteza 3-acetoksy-1,2-di(<i>tert</i>-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1<i>S</i>,2<i>R</i>)-30b i (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-30b oraz (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-30b i (1<i>S</i>,2<i>S</i>)-30b	129
6.14. Synteza (<i>R</i>/<i>S</i>)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (<i>R</i>/<i>S</i>)-32.....	132
6.15. Hydrolityczny rozdział kinetyczny (<i>R</i>/<i>S</i>)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (<i>R</i>/<i>S</i>)-32.....	133
6.16. Synteza 3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (<i>R</i>/<i>S</i>)-33, (<i>R</i>)-33 oraz (<i>S</i>)-33.....	134
6.17. Synteza (azirydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu (<i>R</i>/<i>S</i>)-34, (<i>S</i>)-34 oraz (<i>R</i>)-34.....	135

6.18. Synteza [<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianów dietylu (<i>R/S</i>)- 35a , (<i>S</i>)- 35a oraz (<i>R</i>)- 35a	137
6.19. Otwarcie pierścienia azirydynowego w (<i>R/S</i>)-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianie dietylu (<i>R/S</i>)- 35a azydkiem trimetylosililu.....	139
6.20. Otwarcie pierścienia azirydynowego w (<i>R/S</i>)-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianie dietylu (<i>R/S</i>)- 35a kwasem octowym.....	140
6.21. Synteza (<i>N</i> -benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu (<i>R/S</i>)- 35b , (<i>S</i>)- 35b oraz (<i>R</i>)- 35b	141
6.22. Synteza 2-(<i>tert</i> -butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (<i>R/S</i>)- 36 , (<i>S</i>)- 36 oraz (<i>R</i>)- 36	144
6.23. Synteza 3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (<i>R/S</i>)- 37a , (<i>S</i>)- 37a oraz (<i>R</i>)- 37a	147
6.24. Synteza 3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (<i>R/S</i>)- 37b , (<i>S</i>)- 37b oraz (<i>R</i>)- 37b	149
6.25. Synteza 3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (<i>R/S</i>)- 38a , (<i>S</i>)- 38a oraz (<i>R</i>)- 38a	150
6.26. Oznaczanie nadmiaru enancjomerycznego związków (<i>R</i>)- 32 , (<i>S</i>)- 32 , (<i>R</i>)- 33 , (<i>S</i>)- 33 , (<i>S</i>)- 37a , (<i>R</i>)- 37a , (<i>S</i>)- 38a oraz (<i>R</i>)- 38a	153
8. STRESZCZENIE	174
8.1. Streszczenie w języku polskim.....	174
8.2. Streszczenie w języku angielskim	175

WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Publikacje:

- Iwona E. Głowacka, Dorota G. Piotrowska, Andrzej E. Wróblewski, **Aleksandra Trocha** „Synthesis of the four enantiomers of diethyl 1,2-di(*N*-Boc-amino)propylphosphonates” *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 1602–1607.

IF: 2.126 (2016) MNiSW: 25

- Iwona E. Głowacka, **Aleksandra Trocha**, Andrzej E. Wróblewski, Dorota G. Piotrowska „*N*-(1-Phenylethyl)aziridine-2-carboxylate esters in the synthesis of biologically relevant compounds” *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2019**, 15, 1722–1757.

IF: 2.622 (2019) MNiSW: 70

- **Aleksandra Trocha**, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka „Synthesis of Enantiomerically Pure *N*-Boc Protected 1,2,3-Triaminopropylphosphonates and 1,2-Diamino-3-Hydroxypropylphosphonates” *Molecules* **2019**, 24, 3857.

IF: 3.267 (2019) MNiSW: 140

- **Aleksandra Trocha**, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka „Synthesis of Enantiomerically Enriched Protected 2-Amino, 2,3-Diamino- and 3-Amino-2-Hydroxypropylphosphonates” *Molecules* **2023**, 28, 1466.

IF: 4.927 (2023) MNiSW: 140

- **Aleksandra Trocha**, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka „Aktywność biologiczna aminofosfonianów – najnowsze osiągnięcia” *UMedical Reports* Uniwersytet Medyczny w Łodzi, praca zaakceptowana i przyjęta do druku.

MNiSW: 80

Komunikaty konferencyjne:

- **Aleksandra Trocha**, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka „Nowe chiralne azirydynofosfoniany”, III Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”, 6–8 IX 2017, Wrocław, PP-69.
- **Aleksandra Trocha**, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka „Synteza enancjomerycznie czystych diaminopropylofosfonianów”, VI Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, 10–11 V 2018, Łódź, P-104.
- **Aleksandra Trocha**, Dorota G. Piotrowska, Iwona E. Głowacka „Synteza enancjomerycznie czystych aminofosfonianów”, IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, 19–20 V 2022, Łódź, P70.
- **Aleksandra Trocha** „Azirydynofosfoniany – synteza i zastosowania”, II Warsztaty POL-OPENSREEN, 9–10 XI 2022, Łódź.

Udział w projektach badawczych:

- Kierownik projektu „New chiral aziridinephosphonates”, nr rejestracyjny 502-03-/3-014-01/502-34-075, projekt finansowany przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 01 I 2016–31 XII 2018.

Nagrody Rektora:

- Nagroda za cykl publikacji pt. „Biologicznie aktywne fosfoniany zawierające fragment heterocykliczny”, IF: 6,646; 2018.
- Nagroda za cykl publikacji pt. „Prekursory związków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów i nukleotydów”, IF: 6,120; 2020.

Działalność naukowo-organizacyjna:

- Członek Komitetu Organizacyjnego VIII Łódzkiego Sympozjum Doktorantów Chemii, 24 IX 2021, Łódź.

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

AD-mix- α/β	katalizatory stosowane w reakcji dihydroksylowania Sharplessa
2-AEP	kwas 2-aminoetylofosfonowy, ciliatyna
3-APPA	kwas 3-aminopropylofosfonowy
Ac	grupa acetylowa
ACE	konwertaza angiotensyny
Alk	grupa alkilowa
Bn	grupa benzylowa
Boc	grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
Bu	grupa butylowa
<i>t</i> -Bu	grupa <i>tert</i> -butylowa
CMV	wirus cytomegalii
DIAD	azodikarboksylan diizopropylu
DIBAL-H	wodorek diizobutyloglinu
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylodetyloamina
DMAP	4-(dimetyloamino)pirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMHA	<i>N,N</i> -dimetyloheksyloamina
DMSO	dimetylosulfotlenek
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
DS-10000	siarczan dekstranu
EC ₅₀	stężenie związku powodujące zmniejszenie efektu cytotatycznego wywołanego przez wirus o 50%
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny
Et	grupa etylowa
EUCAST	Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości
GABA	kwas γ -aminomasłowy
GABA _B	receptor metabotropowy dla kwasu γ -aminomasłowego
Gly	glicyna
H1N1	wirus grypy A szczep H1N1
H1N2	wirus grypy A szczep H1N2
HCoV	ludzki koronawirus

HEL	linia komórkowa ludzkich embrionalnych fibroblastów płuc
Hep2	linia komórkowa ludzkiego raka krtani
Hep3B	linia komórkowa ludzkiego raka wątrobowokomórkowego
HKR	hydrolityczny rodzaj kinetyczny
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
Hsp90	białko z rodziny białek szoku cieplnego należące do białek chaperonowych
HSV-1	wirus opryszczki pospolitej typu 1
HSV-2	wirus opryszczki pospolitej typu 2
HT-1080	linia komórkowa ludzkiego włókniakomięsa
IleRS	syntetaza izoleucylo-tRNA
<i>i</i> -Pr	grupa izopropylowa
IR	spektroskopia w podczerwieni
KHMDS	heksametylodisilazan potasu
L-AP4	kwasy L-2-amino-4-fosfonobutanowy
Leu	leucyna
LiHMDS	heksametylodisilazan litu
MBC	minimalne stężenie bakteriobójcze
MCC	minimalne stężenie cytotoksyczne powodujące wykrywalne mikroskopowo zmiany morfologii niezainfekowanych komórek
MCF-7	linia komórkowa ludzkiego raka piersi
MDCK	linia komórkowa nerki psów Madin-Darby
Me	grupa metylowa
MIC	minimalne stężenie hamujące wzrost drobnoustroju
MS	sita molekularne
Ms	grupa metanosulfonylowa (metylowa)
MW	promieniowanie mikrofalowe
NBSH	hydrazyd 2-nitrobenzenosulfonylu
NMO	<i>N</i> -tlenek <i>N</i> -metylomorfoliny
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
PC-3	linia komórkowa ludzkiego raka prostaty
PCC	chlorochromian pirydyny
PDC	dichromian pirydyny

PG	grupa ochronna
Ph	grupa fenyłowa
Pr	grupa propylowa
PTSA	kwask <i>p</i> -toluenosulfonowy
RNA	kwask rybonukleinowy
RSV	syncytialny wirus dróg oddechowych
SARS-CoV-2	koronawirus drugiego zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej
SFV	wirus Semliki Forest
TBDMS	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TEA	trietyloamina
Tf	grupa trifluorometanosulfonyłowa
TFA	kwask trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TK ⁺ VZV	wirus ospy wietrznej i półpaśca kinazo-dodatni
TK ⁻ VZV	wirus ospy wietrznej i półpaśca kinazo-ujemny
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	grupa trimetylosililowa
t _R	czas retencji
tRNA	transportujący kwask rybonukleinowy
Vero	linia komórkowa tkanki nabłonkowej nerki zielonej małpy afrykańskiej

1. WSTĘP

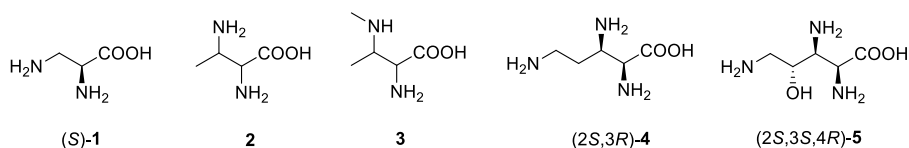
1. WSTĘP

Synteza enancjomerycznie czystych związków odgrywa bardzo ważną rolę nie tylko w wielu dziedzinach nauki, takich jak chemii, farmacji czy medycynie, ale również w przemyśle, np. kosmetycznym. W większości przypadków mechanizm działania leków oparty jest na wiązaniu się substancji aktywnej ze swoistym receptorem o komplementarnej budowie.¹ Aktywność poszczególnych stereoizomerów jest więc ściśle związana z ich budową przestrzenną co skutkuje zróżnicowanymi właściwościami farmakologicznymi oraz skutecznością działania. Często tylko jeden z izomerów wykazuje działanie farmakologiczne, podczas gdy drugi nie posiada żadnej aktywności biologicznej lub działa tylko w niewielkim stopniu, a w skrajnych przypadkach wywołuje niekorzystne działanie na organizm. Everhardus Ariëns dokonał podziału enancjomerów na eutomery, czyli enancjomery o wyższej aktywności oraz distomery wykazujące słabszą aktywność.² Iloraz aktywności eutomeru i distomeru określa się natomiast jako stosunek eudysmiczny. Im jego wartość jest wyższa, tym aktywność biologiczna jednego z enancjomerów jest silniejsza.³ Przykładem związku, którego działanie jest ściśle związane z konfiguracją absolutną centrum stereogenicznego jest powszechnie stosowany ibuprofen. Aktywność przeciwbólową, przeciwgorączkową i przeciwzapalną wykazuje jedynie enancjomer *S*. Enancjomer o konfiguracji *R* jest nieaktywny farmakologicznie i zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (kumuluje się w organizmie, a jego przetwarzanie i wydalanie obciąża wątrobę i nerki).⁴ W leczeniu stosuje się zazwyczaj enancjomer *S*, co pozwala na zmniejszenie dawki przyjmowanego leku. Bardzo ważną kwestią jest zatem dokładne zbadanie działania poszczególnych stereoizomerów, tak aby wprowadzane na rynek substancje lecznicze cechowały się skutecznością działania i bezpieczeństwem ich stosowania.

Istnieje wiele różnych metod otrzymywania enancjomerycznie czystych związków, jednak najbardziej popularne są trzy główne podejścia, do których zalicza się:

- syntezę z zastosowaniem chiralnych syntonów (chironów)⁵, najczęściej pochodzenia naturalnego, m.in. węglowodanów, aminokwasów, hydroksykwasów, terpenów;
- syntezę asymetryczną z wykorzystaniem pomocników chiralnych^{6,7} lub chiralnych katalizatorów⁸, np. kompleksów metali czy enzymów;
- rozdzielanie mieszaniny racemicznej na drodze krystalizacji, chromatografii lub rozdziału kinetycznego.⁹

Pomimo ciągle wzrastającej liczby substancji wykazujących działanie farmakologiczne poszukiwanie bardziej skutecznych leków nadal pozostaje przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych. Projektowanie nowych związków o lepszym profilu farmakologicznym i farmakokinetycznym w większości przypadków polega na modyfikacji struktury cząsteczek, których aktywność jest już dobrze udokumentowana. Kluczowa rola aminokwasów jako składników białek zachęca do podjęcia badań nad tą klasą związków. Wiele niebiałkowych aminokwasów wbudowanych jest w strukturę różnych produktów naturalnych i posiada interesujące właściwości biologiczne.¹⁰⁻¹² Wśród tej klasy związków na szczególną uwagę zasługują pochodne aminokwasów sfunkcjonalizowane dodatkowymi grupami aminowymi, których struktury przedstawione są na rysunku 1.

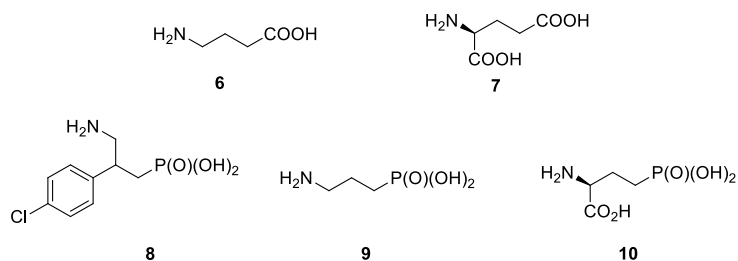


Rysunek 1. Przykłady naturalnie występujących poliaminokwasów.

Kwas (*S*)-2,3-diaminopropanowy **1** stanowi fragment strukturalny kapreomycyny¹³, antybiotyku stosowanego w leczeniu gruźlicy oraz dipeptydów Sch3717¹⁴ i A19009¹⁵ wykazujących działanie przeciwgrzybicze. Kwas 2,3-diaminobutanowy **2** występuje w strukturze kilku antybiotyków polipeptydowych, np. aspartocyny¹⁶, glumamycyny¹⁷, laspartomycyny¹⁸, tsushimycyny¹⁹, amfomycyny²⁰, feldamycyny²¹, antramycyny²², lawendomycyny²³ i cirratomycyny²⁴, zaś jego 3-(*N*-metylowa) pochodna **3** jest ważną podjednostką urydylopeptydowych antybiotyków pacydomycyny²⁵, mureidomycyn²⁶ oraz napsamycyn²⁷. Na uwagę zasługują także aminokwasy posiadające trzy grupy aminowe, np. kwas (*2S,3R*)-2,3,5-triaminopentanowy **4** i (*2S,3S,4R*)-2,3,5-triamino-4-hydroksypentanowy **5**, które są obecne w strukturze streptotrycyn i kapreomycyn.^{28,29} Zainteresowanie tą grupą związków wynika również z faktu, że aminokwasy mogą służyć jako chiralne bloki budulcowe w syntezie wielu innych związków o potencjalnym zastosowaniu w lecznictwie.

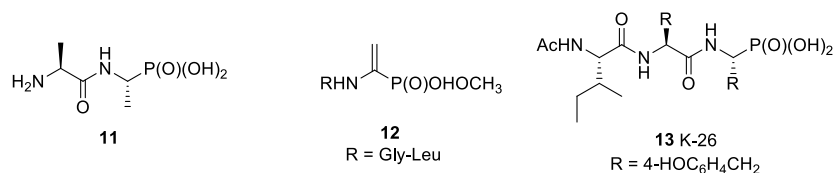
Obiecujący nurt badań w poszukiwaniu nowych, bardziej skutecznych leków związany jest z badaniami nad strukturalnymi analogami aminokwasów. Szczególnie interesujące są kwasy aminofosfonowe i ich pochodne, które powszechnie uważane są za bioizostery aminokwasów.³⁰ Pomimo różnic w budowie i właściwościach pomiędzy grupą

karboksylową i resztą kwasu fosfonowego lub jego odpowiednim estrem, aminofosfoniany mogą być rozpoznawane przez enzymy czy receptory jako fałszywe substraty lub inhibitory.³¹⁻³³ Wiązanie węgiel-fosfor jest trwałe chemicznie oraz odporne na działanie fosfataz. Co więcej, fosfoniany posiadają wyższą lipofilowość niż aminokwasy i wykazują jedynie niewielką toksyczność.³⁴ Biorąc pod uwagę powyższe aspekty synteza kwasów aminofosfonowych i ich pochodnych jest ważnym kierunkiem badań w chemii medycznej. W 1943 roku po raz pierwszy opisano syntezę kwasu aminometylofosfonowego,³⁵ jednak przez kolejne dwie dekady zainteresowanie aminofosfonianami było znikome. Dopiero wyizolowanie w 1959 roku kwasu 2-aminoetylofosfonowego (2-AEP, ciliatyna) z *Ciliated protozoa* przyczyniło się do rozwoju badań nad tą klasą związków.³⁶ W kolejnych latach potwierdzono obecność kwasu 2-aminoetylofosfonowego oraz wielu jego pochodnych w organizmach żywych.^{37,38} Udowodniono, że zarówno naturalne jak i syntetyczne kwasy aminofosfonowe, a także ich estry i krótkie peptydy wykazują szeroki zakres aktywności biologicznej.³⁹⁻⁴⁸ Z danych literaturowych wynika, że aminofosfoniany wykazują między innymi działanie przeciwutleniające³⁹, przeciwnowotworowe^{40,41}, przeciwbakteryjne^{42,43}, przeciwwirusowe⁴⁴⁻⁴⁶, stosowane są również jako inhibitory enzymów^{47,48}. Spośród zróżnicowanych strukturalnie aminofosfonianów wykazujących aktywność biologiczną najbardziej rozpoznane są analogi kwasu γ -aminomasłowego (GABA) **6** i kwasu glutaminowego **7** (Rysunek 2) będące neuroprzekaźnikami centralnego układu nerwowego, i tak faklofen **8** jest selektywnym antagonistą receptora GABA_B⁴⁹, podczas gdy kwas 3-aminopropylofosfonowy (3-APPA) **9** działa jako agonista GABA_B⁵⁰. Kwas L-2-amino-4-fosfonobutanowy (L-AP4) **10** wykazuje natomiast selektywne działanie agonistyczne w stosunku do III grupy metabotropowych receptorów glutaminergicznych (Rysunek 2).⁵¹



Rysunek 2. Struktury kwasu γ -aminomasłowego (GABA) **6** i kwasu glutaminowego **7** oraz ich fosfonianowych pochodnych **8–10**.

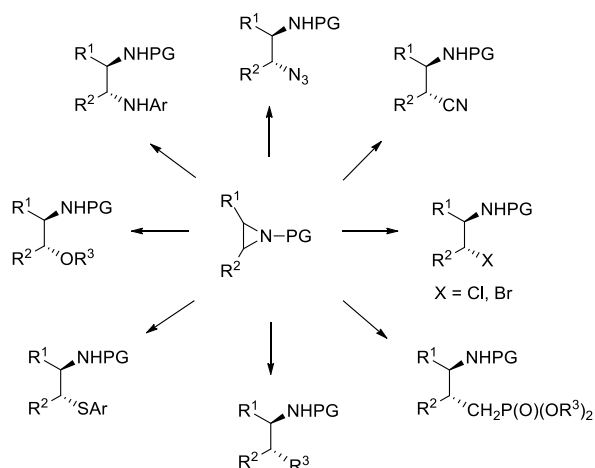
Kolejną ważną grupę związków stanowią fosfonopeptydy o krótkich łańcuchach węglowych (Rysunek 3).



Rysunek 3. Struktury fosfonopeptydów **11–13** wykazujących aktywność biologiczną.

Alafosfalina **11** jest antybiotykiem o działaniu podobnym do penicyliny czy cykloseryny^{52,53}, natomiast dehydrofos **12** wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, stosowany jest między innymi w leczeniu zakażeń *Salmonellą*⁵⁴. Naturalnie występujący fosfotripeptyd K-26 **13** jest silnym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) o aktywności porównywalnej z kaptoprylem – lekiem stosowanym w leczeniu nadciśnienia (Rysunek 3).⁵⁵

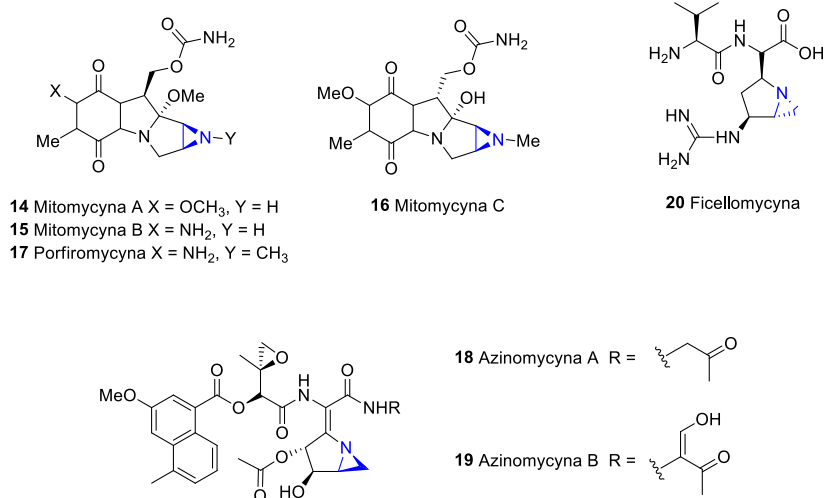
Wiadomo, że aktywność biologiczna aminofosfonianów jest ściśle związana z konfiguracją absolutną centrów stereogenicznych, dlatego bardzo ważne jest opracowanie metod enancjoselektywnej syntezy z użyciem odpowiednich prekursorów, umożliwiających otrzymanie czystych aminofosfonianów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi albo w sytuacji idealnej – enancjospetycznie. Szczególnie interesującymi blokami budulcowymi są związki zawierające w swej strukturze pierścienie azirydynowy.⁵⁶⁻⁶⁰ Podobnie jak w innych trójczłonowych pierścieniach, np. cyklopropanu czy oksiranu, w azirydynach występują duże napięcia kątowe, co sprawia, że chemia tych związków zdominowana jest przez reakcje otwarcia pierścienia.⁶¹⁻⁶⁵ Z łatwością ulegają one wysoce regio- i stereospecyficznym reakcjom z różnymi nukleofilami, co czyni je wartościowymi substratami w syntezie wielu ważnych pochodnych zawierających w swej strukturze grupę aminową, m.in. aminokwasów, diamin, aminoalkoholi czy innych związków heterocyklicznych (Schemat 1).



Schemat 1. Wybrane reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego różnymi nukleofilami.

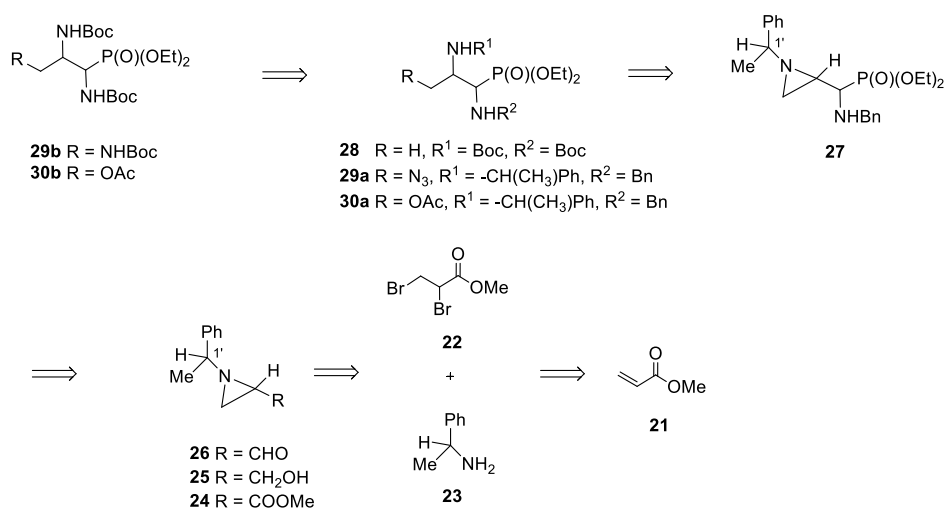
W zależności od rodzaju podstawnika obecnego na atomie azotu, azirydyny można podzielić na dwie klasy: aktywowane i nieaktywowane. Aktywowane azirydyny zawierają na atomie azotu w pierścieniu azirydynowym grupę elektroakceptorową, np. acylową, sulfonową czy fosforylową, która podczas reakcji z nukleofilem stabilizuje ujemny ładunek na atomie azotu. Nieaktywowane azirydyny posiadają natomiast podstawnik o charakterze elektronodonorowym, np. alkilowy i w reakcjach otwarcia pierścienia wymagają zastosowania silniejszego nukleofila lub katalizatora kwasowego.

Pierścień azirydynowy występuje również w strukturze wielu związków pochodzenia naturalnego, takich jak mitomycyna A, B i C (**14–16**)^{66,67}, porfiromycyna **17**⁶⁸ oraz azinomycyna A i B (**18–19**)⁶⁹ o aktywności przeciwnowotworowej czy ficellomycyna **20**⁷⁰ o działaniu przeciwbakteryjnym (Rysunek 4).



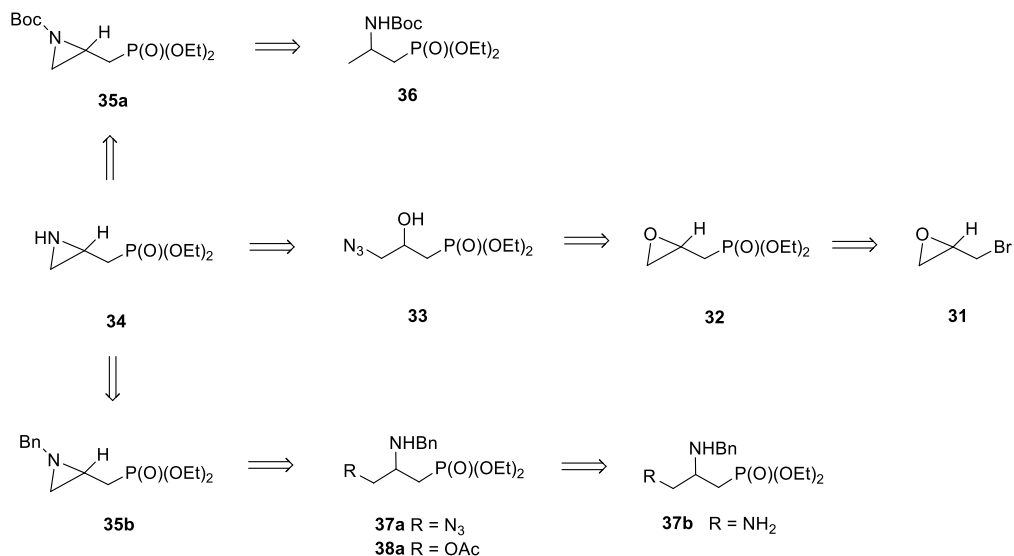
Rysunek 4. Przykłady związków zawierających pierścień azirydynowy **14–20** wykazujących aktywność przeciwnowotworową i przeciwbakteryjną.

Szerokie spektrum aktywności biologicznej obserwowane dla kwasów aminofosfonowych, ich estrów oraz krótkich fosfonopeptydów zainspirowało mnie do zaprojektowania serii nowych enancjomerycznie czystych azirydynofosfonianów stanowiących dogodny blok budulcowy w syntezie alkilofosfonianów sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi i hydroksylowymi. Celem mojej pracy było zaprojektowanie i otrzymanie enancjomerycznych azirydynofosfonianów, a następnie wykorzystanie ich w syntezie alkilofosfonianów sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi i hydroksylowymi. W końcowym etapie zsyntezowane związki zamierzałam poddać ocenie ich aktywności przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i przeciwnowotworowej. Uznałam, że docelowe enancjomerycznie czyste aminopropylofosfoniany **28–30** można otrzymać z odpowiednich azirydynofosfonianów **27** w reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego różnymi nukleofilami (Schemat 2 i 3). Enancjomerycznie czyste azirydynofosfoniany **27** posiadające grupę aminową w pozycji α , zamierzałam otrzymać z odpowiednich *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów **26** wykorzystując trójskładnikową reakcję Kabachnika-Fieldsa (Schemat 2).



Schemat 2. Retrosynteniczny schemat syntezy enancjomerycznie czystych 1,2-diamino-, 1,2-diamino-3-hydroksy- oraz 1,2,3-triaminopropylofosfonianów.

Kluczowym etapem w syntezie enancjomerycznych azirydynofosfonianów **35a** i **35b** okazała się reakcja utworzenia pierścienia azirydynowego z 3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianu, a następnie wprowadzenie grupy ochronnej na atom azotu (Schemat 3).



Schemat 3. Retrosynteniczny schemat syntezy enancjomerycznych 2-amino-, 2-amino-3-hydroksy- oraz 2,3-diaminopropylofosfonianów.

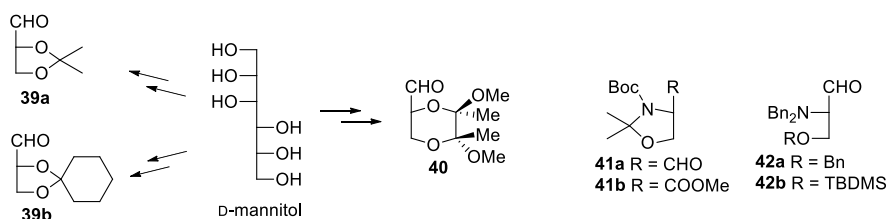
Z uwagi na fakt, iż cel syntetyczny mojej pracy dotyczył zaprojektowania i otrzymania enancjomerycznych azirydynofosfonianów, a następnie wykorzystania ich w syntezie alkilofosfonianów sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi i hydroksylowymi, część literaturowa jest opracowaniem poświęconym zastosowaniu enancjomerycznie czystych *N*-(1-fenyletylo)azirydyno-2-karboaldehydów jako chironów oraz pomocników chiralnych w syntezie związków o zróżnicowanej aktywności biologicznej.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Otrzymywanie związków enancjomerycznie czystych stanowi bardzo duże wyzwanie. Jednym ze sposobów ich pozyskiwania jest synteza z wykorzystaniem chiralnych syntonów (chironów).⁵ Cząsteczki te posiadają centra stereogeniczne o określonej konfiguracji absolutnej, co pozwala na odpowiednie planowanie ścieżki syntetycznej.

W celu zapewnienia wysokich nadmiarów enancjomerycznych, chirony otrzymuje się najczęściej ze związków naturalnych (węglowodany, aminokwasy, hydroksykwasy, terpeny), które w większości przypadków są związkami enancjomerycznie czystymi.⁵ Do najprostszych chironów należą cząsteczki zbudowane z trzech atomów węgla i posiadające jedno centrum stereogeniczne. Przykładami takich związków są pochodne aldehydu D-glicerynowego⁷¹ – aldehyd 2,3-*O*-izopropylidenowy **39a**⁷² i 2,3-*O*-cykloheksylidenowy **39b**^{73,74} oraz (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetoksy-5,6-dimetylo-1,4-dioksano-2-karboaldehyd **40**⁷⁵ (Rysunek 5) otrzymywane z D-mannitolu. Innym dobrze znanym chiralnym syntonem zawierającym trzy atomy węgla jest aldehyd Garnera **41a** (Rysunek 5) otrzymywany z L-seryny.^{76,77} O ile pochodne aldehydu D-glicerynowego są konfiguracyjnie trwałe, to istotną wadą aldehydu Garnera jest przede wszystkim jego ograniczona trwałość konfiguracyjna, co w zależności od warunków jego otrzymywania, może powodować obniżenie nadmiaru enancjomerycznego nawet do 75%. Znaczącą poprawę pod względem trwałości chemicznej i konfiguracyjnej osiągnięto w przypadku *N,N*-dibenzyloserynali **42a–b**.⁷⁸

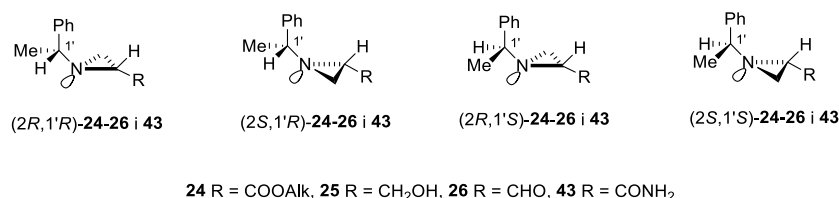


Rysunek 5. Przykłady trójwęglowych chironów.

Innym podejściem do syntezy asymetrycznej jest zastosowanie pomocnika chiralnego. Jest to fragment substratu zawierający centrum stereogeniczne, którego zadaniem jest kontrolowanie przebiegu enancjoselektywnej reakcji. Oddziaływania steryczne w stanie przejściowym powodują, że jeden z izomerów powstaje w przewadze.

Po utworzeniu nowego centrum stereogenicznego pomocnik chiralny może zostać usunięty z cząsteczki poprzez proste przekształcenie np. selektywną hydrolizę.⁷

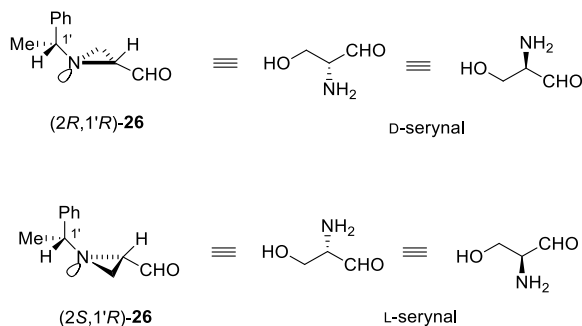
Z puli trójwęglowych chironów na szczególną uwagę zasługują pochodne kwasu *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksyowego **24–26** oraz **43** (Rysunek 6).



Rysunek 6. Struktury pochodnych kwasu *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksyowego **24–26** oraz **43**.

Pełnią one rolę chiralnych syntonów, a obecność grupy (*R*)- lub (*S*)-1-fenyletylowej czyni je dobrymi pomocnikami chiralnymi.^{79,80} W ciągu ostatnich lat wzrosło zainteresowanie *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydem **26**, który w przeciwieństwie do aldehydu Garnera **41a** i innych α -aminoaldehydów nie ulega epimeryzacji ani na drodze syntezy, ani podczas dalszych przekształceń.⁸¹ Trwałość konfiguracyjna tego związku jest wynikiem wysokiej bariery inwersji w pierścieniu azirydynowym. Dodatkowo aldehyd **26** jest również trwały chemicznie, co umożliwia oczyszczanie chromatograficzne, a następnie długotrwałe przechowywanie w niskiej temperaturze.^{81,82}

Z uwagi na fakt, że reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego różnymi nukleofilami przebiegają bardzo łatwo⁸³ i z wysoką regioselektywnością (*2R,1'R*)- i (*2R,1'S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydy (*2R,1'R*)-**26** i (*2R,1'S*)-**26** uznawane są za syntetyczne odpowiedniki (*R*)-serynalu (*D*-serynalu), podczas gdy aldehydy (*2S,1'R*)-**26** i (*2S,1'S*)-**26** są odpowiednikami (*S*)-serynalu (*L*-serynalu)⁸⁴ (Rysunek 7).

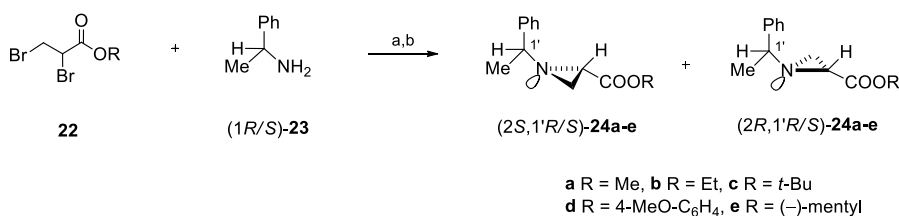


Rysunek 7. *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydy **26** jako syntetyczne odpowiedniki serynali.

Reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego w związkach **24–26** oraz **43** można zrealizować wykorzystując szereg odczynników nukleofilowych, co z kolei daje możliwość enancjoselektywnej syntezy wielu pochodnych o zróżnicowanej strukturze. W niniejszym przeglądzie skoncentrowałam się między innymi na opisanie wykorzystania enancjomerycznie czystych (*2R,1'R*)-, (*2S,1'R*)-, (*2R,1'S*)- oraz (*2S,1'S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów (*2R,1'R*)-**26**, (*2S,1'R*)-**26**, (*2R,1'S*)-**26** oraz (*2S,1'S*)-**26** do otrzymywania związków o potencjalnej aktywności biologicznej posiadających w swej strukturze łańcuch 1,3-dwupodstawionego 2-aminopropanu. Szczególne zainteresowanie tego typu pochodnymi wynika z faktu, że wiele produktów naturalnych oraz substancji stosowanych jako leki zawiera w swojej strukturze fragment 2-aminopropano-1,3-diolu.⁸⁵⁻⁹³

2.1. Metody syntezy *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu **26**

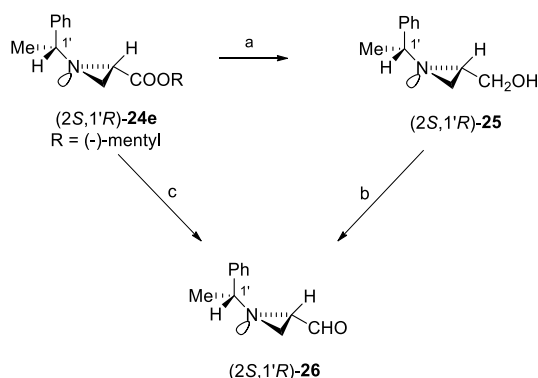
Dogodnymi substratami do syntezy *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu **26** są estry kwasu *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksyowego (np. metylowy **24a**^{84,94,95}, etylowy **24b**^{84,96,97}, *tert*-butylowy **24c**^{94,98}, 4-metoksyfenylowy **24d**⁹⁹ czy mentylowy **24e**¹⁰⁰), które z kolei otrzymuje się w reakcji odpowiedniego 2,3-dibromopropionianu z (*S*)- lub (*R*)-1-fenyletyloaminą^{84,94,95,98-101} (Schemat 4).



Schemat 4. Synteza *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksylanów **24**. Odczynniki i warunki reakcji: **a**. TEA, toluen, temp. wrzenia, 3 godz.; **b**. chromatografia kolumnowa lub selektywna krystalizacja w niskich temperaturach.

Diastereoizomeryczne estry **24a–d** można rozdzielić chromatograficznie uzyskując czyste diastereoizomery z dobrymi wydajnościami [(*2S,1'S*)-**24a** i (*2R,1'S*)-**24a** odpowiednio 45% i 40%⁸⁴; (*2S,1'S*)-**24b** i (*2R,1'S*)-**24b** odpowiednio 34% i 55%⁹⁷; (*2S,1'S*)-**24d** i (*2R,1'S*)-**24d** odpowiednio 43% i 51%⁹⁹]. Natomiast estry mentylowe (*2R,1'R*)-**24e** i (*2S,1'R*)-**24e** można wydzielić w stanie czystym na drodze krystalizacji z wydajnościami odpowiednio 39% i 31%, unikając w ten sposób żmudnego rozdzielania chromatograficznego (Schemat 4).¹⁰⁰ Jest to ważne szczególnie w przypadku syntezy na skalę przemysłową.

Jednym ze sposobów otrzymywania *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu **26** jest bezpośrednia redukcja funkcji estrowej w odpowiednim karboksylanie za pomocą wodorku diizobutyloglinu (DIBAL-H).¹⁰² Druga, najczęściej stosowana metoda obejmuje redukcję estru **24** do alkoholu **25**¹⁰¹, a następnie utlenianie w warunkach Swerna do aldehydu **26**¹⁰³ (Schemat 5).

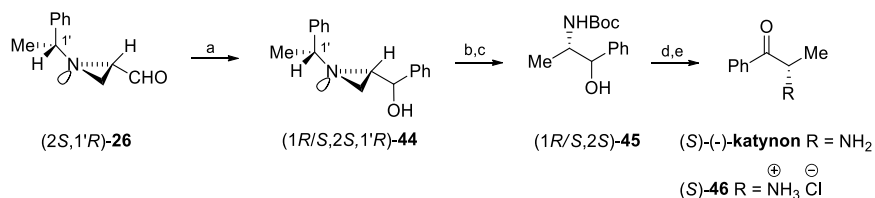


Schemat 5. Synteza *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu **26**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** LiAlH₄, Et₂O, 0°C, 1 godz., 97%; **b.** DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, TEA, -78°C, 1 godz., 95%; **c.** DIBAL-H, toluen, -78°C, 1 godz., 75%.

2.2. Wykorzystanie *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu **26** w syntezie biologicznie aktywnych związków

2.2.1. Pochodne amfetaminy

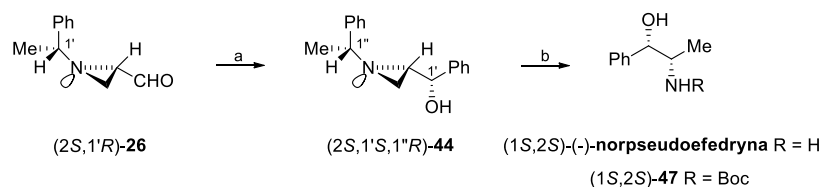
(*S*)-(-)-Katynon (Schemat 6), wyizolowany w 1930 roku z liści *Catha edulis*, jest alkaloidem o strukturze zbliżonej do amfetaminy.¹⁰⁴ Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* jednoznacznie wykazały jego sympatykomimetyczne działanie pobudzające ośrodkowy układ nerwowy.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Udowodniono, że mechanizm działania (*S*)-(-)-katynonu jest analogiczny do amfetaminy, dlatego też powszechnie uznawany jest on za naturalną amfetaminę.^{104,107}



Schemat 6. Synteza chlorowodoru (*S*)-(-)-katynonu (*S*)-**46**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** PhMgBr, Et₂O, 0°C, 96%; **b.** H₂, 10% Pd(OH)₂-C, AcOEt, temp. pok., 14 godz., 85%; **c.** H₂, 20% Pd(OH)₂-C, Boc₂O, AcOEt, temp. pok., 12 godz., 93%; **d.** PCC, CH₂Cl₂, temp. pok., 1,5 godz., 76%; **e.** 3N HCl w AcOEt, temp. pok., 30 min., 90%.

W syntezie (*S*)-(-)-katynonu jako substratu użyto (*2S,1'R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu (*2S,1'R*)-**26** (Schemat 6)¹⁰⁸, który w reakcji z bromkiem fenylmagnezowym dał mieszaninę dwóch diastereoizomerycznych alkoholi (*1R/S,2S,1'R*)-**44** w stosunku 4:1 z wydajnością 96%. W kolejnym etapie wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego i następujące po nim usunięcie grup 1-fenyletylowych doprowadziło do otrzymania pochodnych (*1R/S,2S*)-**45** z 79% wydajnością. Utlenienie alkoholu (*1R/S,2S*)-**45** do odpowiedniego ketonu, a następnie usunięcie grupy ochronnej z funkcji aminowej dały chlorowodorek (*S*)-(-)-katynonu (*S*)-**46** z wydajnością 68%. Całkowita wydajność syntezy wyniosła 52%. Drugi enancjomer – (*R*)-katynon zsyntezowany został z aldehydu (*2R,1'S*)-**26**, z całkowitą wydajnością 51%, wykorzystując analogiczną ścieżkę syntetyczną.¹⁰⁸

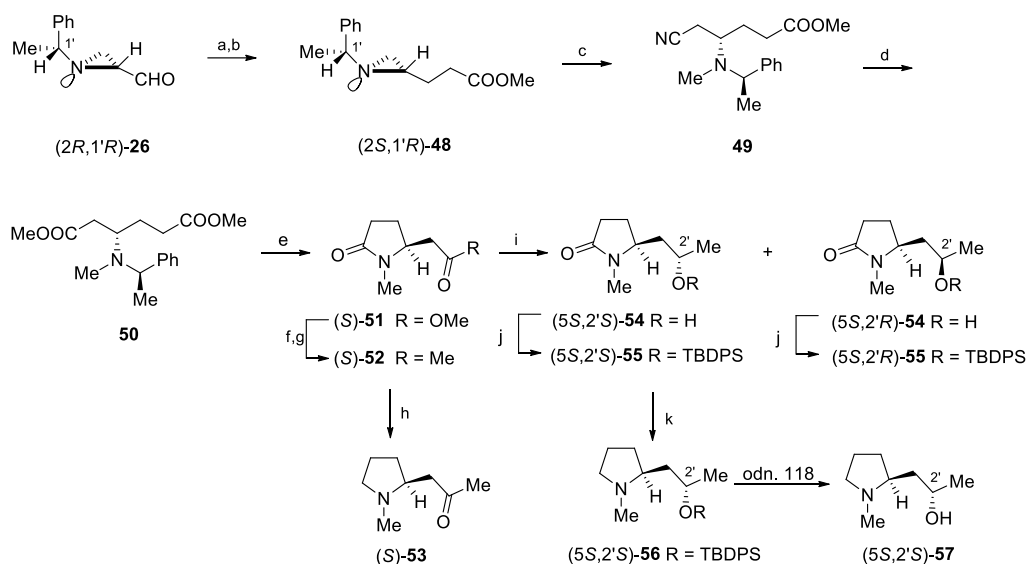
(-)-Norpseudoefedryna (Schemat 7) stanowi kolejny przykład naturalnie występującego alkaloidu o właściwościach podobnych do amfetaminy.⁸¹ W syntezie jej *N*-*tert*-butoksykarbonylowej pochodnej (*1S,2S*)-(-)-**47** (Schemat 7)⁸¹ jako substratu użyto aldehydu (*2S,1'R*)-**26**, który w reakcji z fenylolitem przekształcono w alkohol (*2S,1'S,1''R*)-**44** z 82% diastereoselektywnością i 83% wydajnością. W kolejnym etapie reakcja wodorolizy prowadzona w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu (Boc_2O) dała pochodną (-)-norpseudoefedryny (*1S,2S*)-(-)-**47** z wydajnością 85%.⁸¹



Schemat 7. Synteza *N*-(*tert*-butoksykarbonylo)norpseudoefedryny (*1S,2S*)-(-)-**47**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** PhBr, *t*-BuLi, THF, -78°C, 2 godz., 83%; **b.** (1) H₂, Pd(OH)₂-C, AcOEt, temp. pok., 6 godz.; (2) Boc₂O, temp. pok., 6 godz., 85%.

2.2.2. Pochodne pirolidyny i piperydyny

Alkaloidy pirolidynowe, takie jak (-)-higryna (*S*)-**53** wyizolowana z liści różnych roślin, m.in. *Erythroxylum*¹⁰⁹ i *Datura*¹¹⁰ oraz (-)-higrolina (*5S,2'S*)-**57** (Schemat 8), wyizolowana m.in. z *Schizanthus hookeri*^{111,112}, znane są jako prekursorzy alkaloidów tropanowych.¹¹³

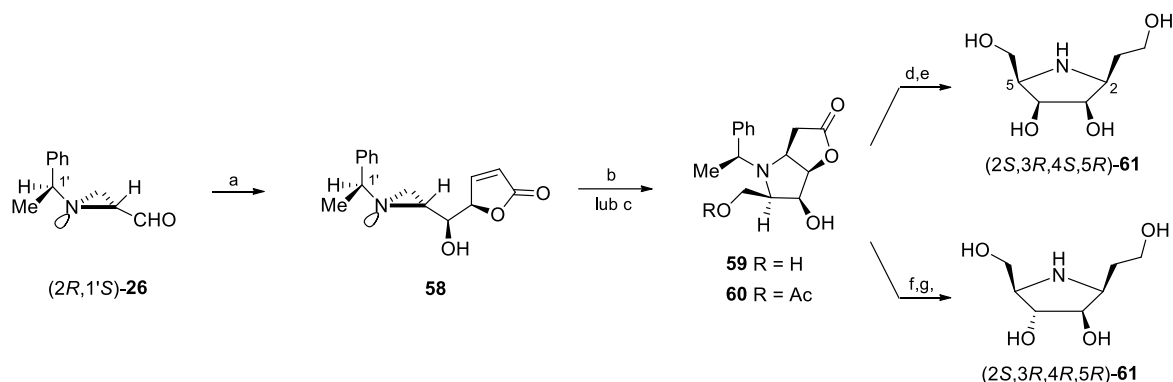


Schemat 8. Synteza (–)-higryny (S)-53 i (–)-higroliny (5S,2'S)-57. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$, MeOH, 0°C, 1 godz., 93%; **b.** hydrazyd 2-nitrobenzenosulfonylowy (NBSH), TEA, CH_2Cl_2 , 0°C do temp. pok., 12 godz.; **c.** TfOMe, NaCN, MeCN, 0°C do temp. pok., 1 godz., 94%; **d.** (1) stęż. HCl, temp. wrzenia, 1 godz.; (2) MeOH, H_2SO_4 , temp. wrzenia, 8 godz., 87%; **e.** H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, MeOH, temp. pok., 6 godz., 93%; **f.** DMHA•HCl, Me_3Al , CH_2Cl_2 , 0°C, 1 godz., 98%; **g.** MeMgBr, THF, –78°C do –45°C, 4 godz., 96%; **h.** (1) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, PTSA, MeOH, 40°C, 1,5 godz.; (2) LiAlH_4 , THF, temp. wrzenia, 1 godz.; (3) 6M HCl, 55%; **i.** NaBH_4 , CoCl₂, MeOH, –78°C, 1,5 godz. i temp. pok., 1 godz., **j.** TBDPSCl, imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , temp. pok., 1 godz., 98%; **k.** LiAlH_4 , THF, temp. wrzenia, 1 godz., 89%.

W syntezie (–)-higryny (S)-53 i (–)-higroliny (5S,2'S)-57 jako substrat wykorzystano aldehyd (2R,1'R)-26 (Schemat 8), który w pierwszym etapie poddano reakcji Wittiga¹¹⁴, a otrzymany w jej wyniku alken przekształcono w pochodną (2R,1'R)-48 wykorzystując reakcję regioselektywnego uwodornienia wiązania C=C za pomocą hydrazidu 2-nitrobenzenosulfonylu.¹¹⁵ Kluczowym etapem w zaproponowanej strategii syntezy było wprowadzenie grupy metylowej na atom azotu i następujące po nim otwarcie pierścienia w utworzonym jonie azirydyniowym anionem cyjankowym prowadzące do otrzymania związku 49 z wydajnością 94%. Hydroliza ugrupowania nitrylowego w związku 49, a następnie estryfikacja powstałego kwasu karboksylowego doprowadziła do dwuestru 50 z 87% wydajnością, który w warunkach wodorolitycznych dał γ -laktam (S)-51 z wydajnością 93%. W wyniku przekształcenia grupy metoksykarbonylowej w acetylową, przebiegającego przez utworzenie odpowiedniego amidu, uzyskano pirolidyn-2-on (S)-52 z 94% wydajnością, który następnie w sekwencji reakcji obejmującej ochronę grupy karbonylowej, redukcję γ -laktamu za pomocą glinowodoru litu oraz usunięcie acetalowej grupy ochronnej przekształcono w (–)-higrynę (S)-53 z wydajnością 55%.¹¹⁶ W celu syntezy (–)-higroliny (5S,2'S)-57 związek (S)-52 poddano reakcji z borowodorkiem sodu otrzymując dwa diastereoizomeryczne alkohole (5S,2'S)-54

i (5*S*,2'*R*)-**54**. Przeprowadzenie powstałych alkoholi w *tert*-butylodifenylosililowe pochodne (5*S*,2'*S*)-**55** i (5*S*,2'*R*)-**55** umożliwiło chromatograficzne rozdzielanie izomerów. Redukcja grupy karbonylowej za pomocą glinowodoru litu w (5*S*,2'*S*)-**55** dała związek (5*S*,2'*S*)-**56** z 89% wydajnością, który po usunięciu grup ochronnych z funkcji hydroksylowej¹¹⁷ przekształcono w docelową (–)-higrolinę (5*S*,2'*S*)-**57**.¹¹⁶

2,5-Imino-2,5,6-trideoksy-L-gulo-heptitol (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**61** (Schemat 9), wyizolowany z *Hyacinthus orientalis*, należy do grupy iminocukrów i wykazuje działanie jako inhibitor glikozydaz.¹¹⁹ Aldehyd (2*R*,1'*S*)-**26** posłużył jako związek wyjściowy w syntezie (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**61** oraz jego epimeru przy C4 – związku (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-**61** (Schemat 9).¹²⁰

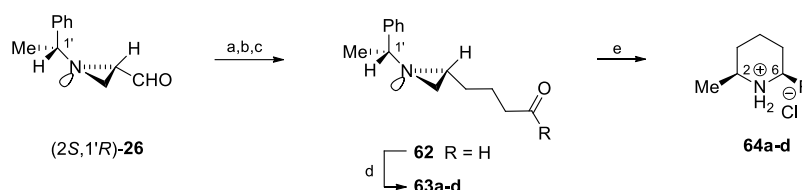


Schemat 9. Synteza naturalnego 2,5-imino-2,5,6-trideoxy-L-gulo-heptitolu (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**61** oraz jego C4 epimeru (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-**61**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** 2-trimetylosililoksyfuran, ZnBr₂, THF, 0°C, 12 godz., 85%; **b.** TFA, THF/H₂O, temp. pok., 15 godz., 95%; **c.** AcOH, CH₂Cl₂, temp. pok., 15 godz., 99%; **d.** BH₃•SMe₂, THF, temp. pok., 4 godz., 79%; **e.** H₂, Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 7 godz., 99%; **f.** (1) PPh₃, DIAD, 4-O₂NC₆H₄COOH, toluen, 100°C, 5 godz.; (2) BH₃•SMe₂, THF, 50°C, 4 godz., 79%; **g.** H₂, Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 7 godz., 99%.

W pierwszym etapie (2*R*,1'*S*)-*N*-(1-fenylloetylo)azirydino-2-karboaldehyd (2*R*,1'*S*)-**26** poddano addycji nukleofilowej z 2-trimetylosililoksyfuranem w obecności bromku cynku jako katalizatora, w wyniku której otrzymano diastereoizomerycznie czysty drugorzędowy alkohol **58** z wydajnością 85%. Następnie reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem trifluorooctowym połączona z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją powstałej aminy doprowadziła do bicyklicznego związku **59**, który po redukcji ugrupowania laktonowego i wodorolitycznym usunięciu grupy 1-fenylloetylowej przekształcono w związek (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-**61** z 74% wydajnością. Natomiast reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego w związku **59** kwasem octowym i następująca po nim wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja dały lakton **60**, który w sekwencji reakcji obejmujących reakcję Mitsunobu, redukcję grupy estrowej oraz wodorolityczne usunięcie chiralnego

pomocnika przekształcono w docelowy 2,5-imino-2,5,6-trideoksy-L-gulo-heptitol (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**61** z 77% wydajnością.¹²⁰

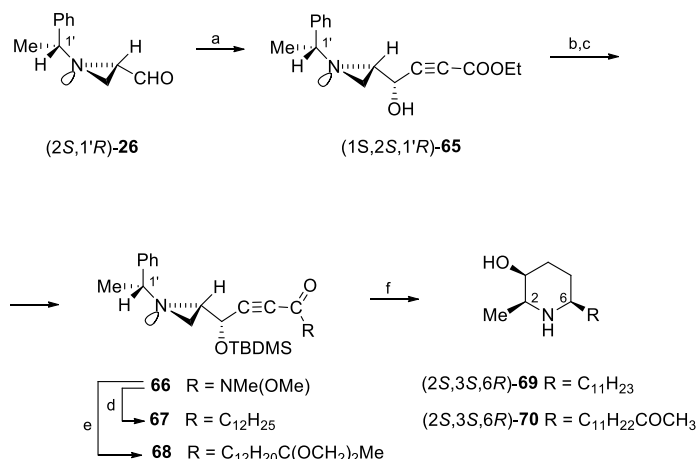
Aldehyd (2*S*,1'*R*)-**26** wykorzystany został jako substrat w syntezie naturalnie występujących alkaloidów piperdynowych, do których należą (–)-dihydropinidyna (2*S*,6*R*)-**64a**, (2*S*,6*R*)-izosolenopsyna (2*S*,6*R*)-**64b**, izosolenopsyna A (2*S*,6*R*)-**64c** oraz izosolenopsyna C (2*S*,6*R*)-**64d** (Schemat 10), wykazujących zróżnicowaną aktywność biologiczną.¹²¹



Schemat 10. Synteza (–)-dihydropinidyny (2*S*,6*R*)-**64a** (R = C₃H₇) oraz (2*S*,6*R*)-izosolenopsyn (2*S*,6*R*)-**64b** (R = C₉H₁₉), (2*S*,6*R*)-**64c** (R = C₁₁H₂₃) i (2*S*,6*R*)-**64d** (R = C₁₅H₃₁). Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ph₃P⁺(CH₂)₃OH Br[–], BuLi, THF, temp. pok., 12 godz.; **b.** 2-O₂NC₆H₄SO₂NHNH₂, TEA, temp. pok., 12 godz.; **c.** utlenianie Swerna, 94%; **d.** (1) RMgBr, THF, 0°C do temp. pok., 1 godz.; (2) odczynnik Dessa-Martina, CH₂Cl₂, 0°C do temp. pok., 1 godz., 85% dla **63a**, 91% dla **63b**, 89% dla **63c**, 86% dla **63d**; **e.** (1) H₂, 20% Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 12 godz.; (2) 1M HCl, MeOH, 88% dla **64a**, 94% dla **64b**, 92% dla **64c**, 89% dla **64d**.

(2*S*,1'*R*)-*N*-(1-Fenylloetylo)azirydino-2-karboaldehyd (2*S*,1'*R*)-**26** przekształcono w aldehyd (2*R*,1'*R*)-**62** w sekwencji reakcji obejmującej reakcję Wittiga, uwodornienie wiązania podwójnego w otrzymanym alkenie i następujące po nim utlenianie w warunkach Swerna. W kolejnym etapie związek (2*R*,1'*R*)-**62** poddano reakcjom z odpowiednimi odczynnikiem Grignarda, a otrzymane diastereoizomeryczne alkohole utleniono odczynnikiem Dessa-Martina do odpowiednich ketonów **63a-d** z dobrymi wydajnościami (85–91%). Wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego z jednoczesnym usunięciem grupy 1-fenylloetylowej i cyklizacją prowadzącą do utworzenia pierścienia piperidyny oraz następująca po nich reakcja z kwasem solnym dały ostateczne produkty **64a-d** w formie chlorowodorków z wydajnościami 88–94%.¹²²

W podobny sposób zsyntezowano dwa inne alkaloidy piperdynowe, (+)-deoksykasynę (*ang.* (+)-*deoxocassine*) (2*S*,3*S*,6*R*)-**69** i (+)-spektalinę (*ang.* (+)-*spectaline*) (2*S*,3*S*,6*R*)-**70** (Schemat 11).¹²²

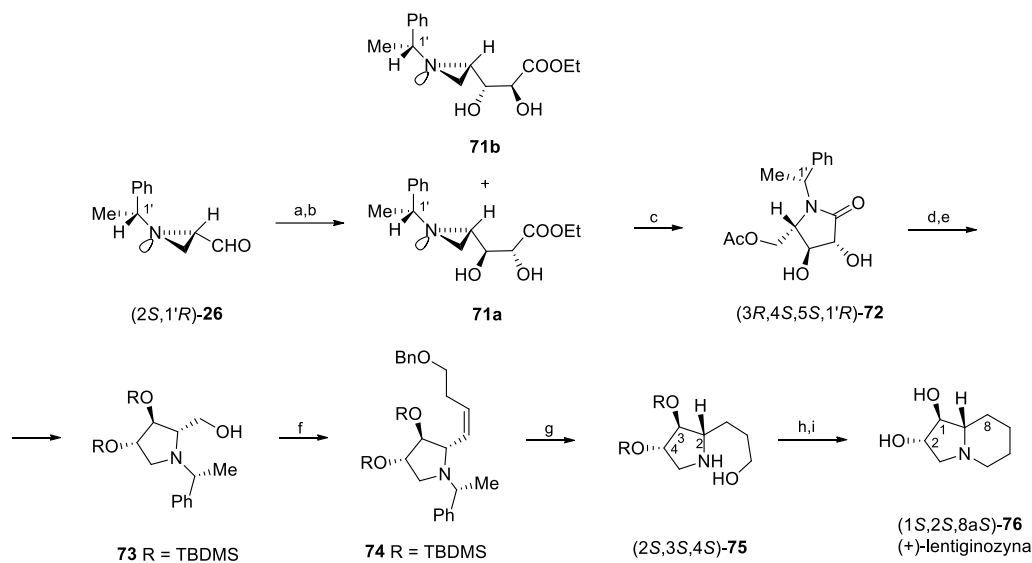


Schemat 11. Synteza (+)-deoksykasyne (2*S*,3*S*,6*R*)-**69** (R = C₁₁H₂₃) i (+)-spektaliny (2*S*,3*S*,6*R*)-**70** [R = C₁₁H₂₂C(O)Me]. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** HC≡CCOOEt, LiHMDS, THF, -78°C , 2 godz., 71%; **b.** TfOTBDMS, 2,6-lutydyna, CH₂Cl₂, 0°C , 10 min., 93%; **c.** MeONHMe, *i*-PrCl, THF, -10°C , 1 godz., 79%; **d.** C₁₂H₂₅MgBr, THF, 0°C do temp. pok., 1 godz., 90%; **e.** HC≡C(CH₂)₁₀C(OCH₂)₂CH₃, LiHMDS, THF, -78°C , 1 godz., 87%; **f.** (1) H₂, 20% Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 12 godz.; (2) 1M HCl, THF, temp. pok., 24 godz., 96% dla **69**, 92% dla **70**.

W pierwszym etapie przeprowadzono reakcję addycji propiolanu etylu do (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-fenylloetylo)azirydino-2-karboaldehydu (2*S*,1'*R*)-**26**, w wyniku której otrzymano dwa diastereoizomeryczne alkohole **65** w stosunku 8:2. Produkt główny (1*S*,2*S*,1'*R*)-**65** wydzielono chromatograficznie z wydajnością 71%, a w celu ochrony grupy hydroksylowej przekształcono go w ester silylowy, a następnie w reakcji z chlorowodorkiem *N,O*-dimetylohydroksyloaminy w amid Weinreba **66**, który z kolei w wyniku addycji odczynnika Gringarda przekształcono w związek **67** z 66% wydajnością. Natomiast reakcja związku **66** z odpowiednim alkinem dała pochodną **68** z 64% wydajnością. W kolejnym etapie w warunkach wodorolitycznych nastąpiła redukcja potrójnego wiązania z jednoczesnym otwarciem pierścienia azirydynowego, usunięciem pomocnika chiralnego oraz wewnątrzcząsteczkowym redukcyjnym aminowaniem co doprowadziło do utworzenia pierścienia piperydiny. Ostatnim etapem było usunięcie grup ochronnych z funkcji hydroksylowych, w wyniku czego otrzymano (+)-deoksykasyne (2*S*,3*S*,6*R*)-**69** i (+)-spektaliny (2*S*,3*S*,6*R*)-**70** z wydajnościami odpowiednio 96 i 92%.¹²²

Imionocukry stanowią kolejną ważną klasę związków ze względu na ich bardzo obiecującą aktywność biologiczną polegającą między innymi na hamowaniu enzymów biorących udział w przetwarzaniu węglowodanów, co może mieć duże znaczenie w leczeniu różnych chorób, np. nowotworów, cukrzycy, otyłości czy infekcji wirusowych.¹²³ (+)-Lentiginozyna (1*S*,2*S*,8*aS*)-**76** (Schemat 12) wyizolowana została w roku 1990 z liści *Astragalus lentiginosus* i należy do grupy alkaloidów

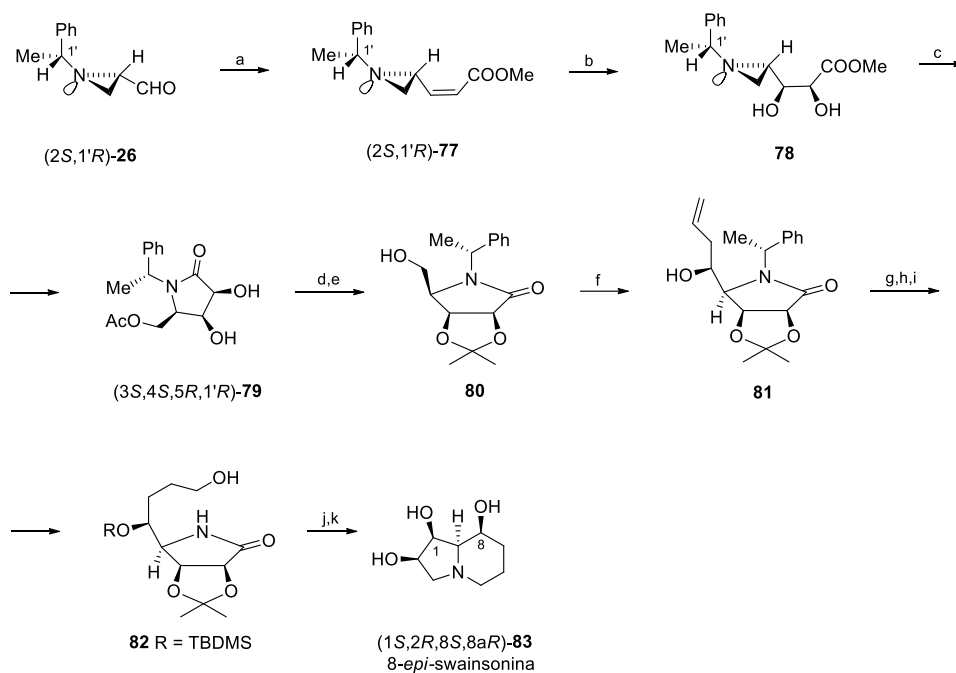
indolizydynowych. Wykazuje silne i selektywne działanie hamujące amyloglukozydazę i białka Hsp90.¹²⁴



Schemat 12. Synteza (+)-lentiginozyny (1S,2S,8aS)-76. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** (EtO)₂P(O)CH₂COOEt, LiHMDS, THF, temp. pok., 1 godz.; **b.** AD-mix- α , MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O, 0°C, 24 godz., 63%; **c.** (1) AcOH, CH₂Cl₂, temp. pok., 12 godz.; (2) toluen, 90°C, 12 godz., 72%; **d.** TfOTBDMS, 2,6-lutydyna, CH₂Cl₂, 0°C, 1 godz., 91%; **e.** (1) KOH, EtOH, temp. pok., 1 godz.; (2) BH₃•SMe₂, THF, 0°C do 70°C, 3 godz., 81%; **f.** (1) utlenianie Swerna; (2) Ph₃P⁺(CH₂)₃OBn Br⁻, *t*-BuOK, THF, 0°C do temp. pok., 1 godz., 66%; **g.** H₂, Pd(OH)₂-C, TFA, MeOH, temp. pok., 24 godz., 88%; **h.** CBr₄, PPh₃, TEA, CH₂Cl₂, 0°C do temp. pok., 6 godz., 74%; **i.** HCl, MeCN, temp. pok., 4 godz., 86%.

Opracowana metoda syntezy (+)-lentiginozyny (Schemat 12)¹²⁵ wykorzystuje jako związek wyjściowy aldehyd (2S,1'R)-26, który najpierw poddano olefinowaniu Hornera–Wadswortha–Emmonsa, a następnie otrzymany w jego wyniku alken przekształcono w wyniku asymetrycznego dihydroksylowania Sharplessa w mieszaninę estrów 71a i 71b w stosunku 11:1. Związek 71a wydzielono chromatograficznie z 63% wydajnością, a następnie poddano go reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym przebiegającej z jednoczesną cyklizacją, w wyniku której otrzymano pirolidyn-2-on (3R,4S,5S,1'R)-72 z 72% wydajnością. W sekwencji reakcji obejmującej ochronę grup hydroksylowych, hydrolizę estru i w końcowym etapie redukcję grupy karbonylowej uzyskano związek 73 z wydajnością 74%. Otrzymany alkohol utleniono w warunkach Swerna do odpowiedniego aldehydu, który następnie poddano reakcji Wittiga uzyskując alken 74 z wydajnością 66%. Uwodornienie wiązania podwójnego przebiegające z jednoczesnym usunięciem grupy benzylowej z funkcji hydroksylowej dało pochodną (2S,3S,4S)-75, którą w wyniku reakcji Appela i następującym po niej usunięciu grup ochronnych z funkcji hydroksylowych przekształcono w (+)-lentiginozynę (1S,2S,8aS)-76 z wydajnością 56%.¹²⁵

8-*epi*-Swainsonina (1*S*,2*R*,8*S*,8*aR*)-**83** (Schemat 13) jest epimerem (–)-swainsoniny, naturalnie występującego alkaloidu o udokumentowanej aktywności przeciwnowotworowej^{126,127}, a także o właściwościach przeciwwirusowych¹²⁸ i immunomodulacyjnych¹²⁹⁻¹³¹. Synteza (1*S*,2*R*,8*S*,8*aR*)-**83** zrealizowana została przy wykorzystaniu jako substratu (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu (2*R*,1'*R*)-**26** (Schemat 13).¹³²



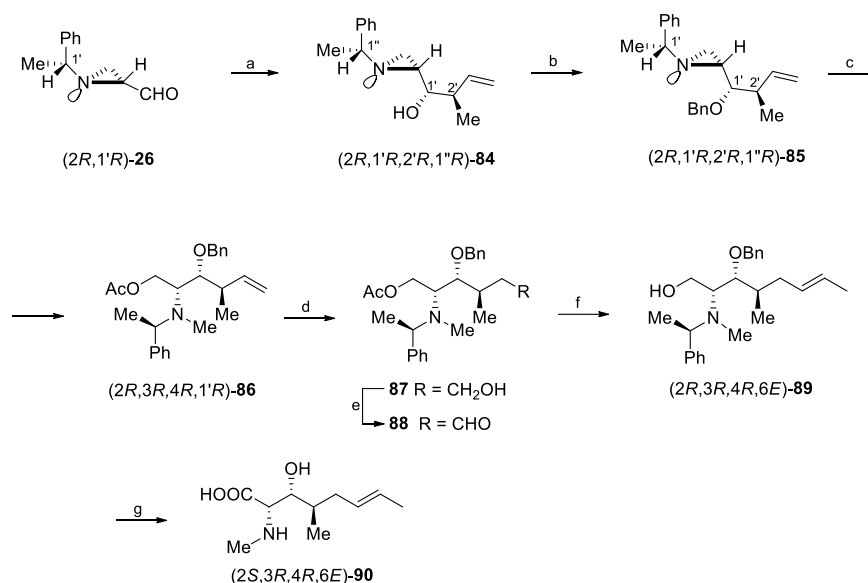
Schemat 13. Synteza 8-*epi*-swainsoniny (1*S*,2*R*,8*S*,8*aR*)-**83**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ph₃P=CHCOOMe, MeOH, 0°C, 1 godz.; **b.** AD-mix-β, MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O, temp. pok., 24 godz., 70%; **c.** (1) AcOH, CH₂Cl₂, temp. pok., 12 godz.; (2) toluen, 90°C, 12 godz., 82%; **d.** Me₂C(OMe)₂, PTSA, CH₂Cl₂, temp. pok., 1 godz., 88%; **e.** KOH, MeOH, temp. pok., 1 godz., 86%; **f.** (1) odczynnik Dess-Martina, CH₂Cl₂, temp. pok., 2 godz.; (2) H₂C=CHCH₂MgBr, (–)-Ipc₂BOMe, CH₂Cl₂/Et₂O, –78°C do 0°C, 3 godz., 63%; **g.** TfOTBDMS, 2,6-lutydyna, CH₂Cl₂, 0°C do temp. pok., 2 godz., 99%; **h.** (1) BH₃•SMe₂, THF, 0°C do temp. pok., 3 godz.; (2) H₂O₂, NaOH, MeOH, 0°C, 46%; **i.** H₂, Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 6 godz., 88%; **j.** CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, NEt₃, temp. pok., 3 godz., 79%; **k.** TFA, CH₂Cl₂, 40°C, 4 godz., 47%.

W pierwszym etapie aldehyd (2*R*,1'*R*)-**26** poddano reakcji Wittiga otrzymując dwa izomeryczne akrylany **77** w stosunku 4:1. Po rozdzieleniu chromatograficznym, *cis*-akrylan (2*S*,1'*R*)-**77** poddano asymetrycznemu dihydroksylowaniu Sharplessa, otrzymując mieszaninę dioli w stosunku 10:1, z przewagą izomeru **78**, który wydzielono z mieszaniny wykorzystując chromatografię typu flash. Otwarcie pierścienia azirydynowego w związku **78** kwasem octowym przebiegające z jednoczesną cyklizacją doprowadziło do utworzenia pirolidyn-2-onu (3*S*,4*S*,5*R*,1'*R*)-**79** z 57% wydajnością. Wprowadzenie grupy ochronnej na funkcje hydroksylowe oraz hydroliza estru dały

związek **80**, który w kolejnym etapie utleniono odczynnikami Dessa-Martina, a otrzymany aldehyd poddano asymetrycznemu allilowaniu Browna uzyskując mieszaninę diastereoizomerycznych adduktów (4:1) z przewagą izomeru **81**. Zastosowanie chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym pozwoliło na wydzielenie czystego związku **81** z wydajnością 48%. Związek **81** przekształcono następnie w pochodną siliolową, którą w kolejnych etapach poddano redukcji grupy karbonylowej i wodorolitycznemu usunięciu pomocnika chiralnego wydzielając związek **82** z 40% wydajnością. Cyklizacja Appela oraz usunięcie grup ochronnych z funkcji hydroksylowych dały 8-*epi*-swainsoninę (1*S*,2*R*,8*S*,8*aR*)-**83** z wydajnością 37%.¹³²

2.2.3. Pochodne aminokwasów i aminoalkoholi

Związek (2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-**90** (MeBmt) (Schemat 14) należy do grupy niebiałkowych aminokwasów i wbudowany jest w strukturę cyklosporyny, naturalnie występującego cyklicznego peptydu, który w medycynie stosowany jest jako środek immunosupresyjny.¹³³

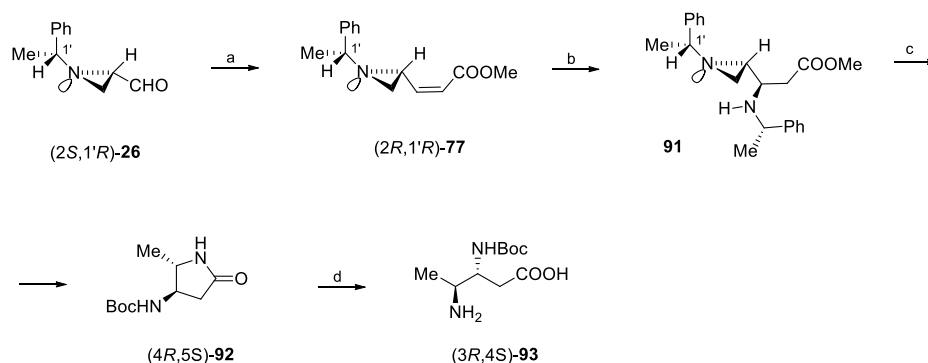


Schemat 14. Synteza MeBmt (2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-**90**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** (*S,S*)-winian diizopropylu, (*E*)-krotyloboronian, toluen, MS 4Å, -78°C, 3 godz., 87%; **b.** BnBr, NaH, THF, 0°C do temp. pok., 3 godz., 88%; **c.** (1) TfOMe, MeCN, temp. pok., 10 min.; (2) AcOCs, temp. pok., 1 godz., 69%; **d.** (1) katecholoboran, (PPh₃)₃RhCl, THF, 0°C, 3 godz.; (2) NaOH, MeOH, H₂O₂, temp. pok., 1 godz., 78%; **e.** utlenianie Swerna, 90%; **f.** 5-(etylosulfonylo)-1-fenyl-1*H*-tetrazol, KHMDS, Me₂O, -78°C, 40 min., 89%; **g.** (1) PDC, DMF, temp. pok., 15 godz.; (2) Na, NH₃ ciekły/THF, -78°C, 15 min., 61%.

Jako substrat do syntezy MeBmt (2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-**90** wykorzystano (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-fenylloetylo)azirydino-2-karboaldehyd (2*R*,1'*R*)-**26** (Schemat 14)¹³⁴, który

w wyniku addycji z (*E*)-krotyloboronianem przekształcono w azirydnoalkohol ($2R,1'R,2'R,1''R$)-**84**, powstający jako jedyny produkt. Następnie reakcja z bromkiem benzylu pozwoliła na ochronę drugorzędowej funkcji hydroksylowej z utworzeniem pochodnej ($2R,1'R,2'R,1''R$)-**85** z 77% wydajnością. W kluczowym etapie syntezy przeprowadzono metylowanie atomu azotu za pomocą triflattu metylu, a następnie regioselektywne otwarcie pierścienia azirydynowego octanem cezu, które doprowadziło do otrzymania związku ($2R,3R,4R,1'R$)-**86** jako produktu głównego, który wydzielono z wydajnością 69%. W celu wydłużenia łańcucha węglowego o dwa brakujące atomy węgla, alken ($2R,3R,4R,1'R$)-**86** poddano reakcji z katecholoboranem w obecności katalizatora Wilkinsona, w wyniku której grupa winylowa została przekształcona w grupę hydroksymetylową. Następnie otrzymany pierwszorzędowy alkohol **87** utleniono w warunkach Swerna do odpowiedniego aldehydu **88**, który w kolejnym etapie poddano reakcji Julia-Kocienski'ego uzyskując alken ($2R,3R,4R,6E$)-**89** o konfiguracji *E* z wydajnością 62%. Utlenienie funkcji hydroksymetylowej do karboksylowej za pomocą dichromianu pirydyny oraz usunięcie grup ochronnych na drodze reakcji Bircha dało ostateczny produkt ($2S,3R,4R,6E$)-**90** z wydajnością 61%.¹³⁴

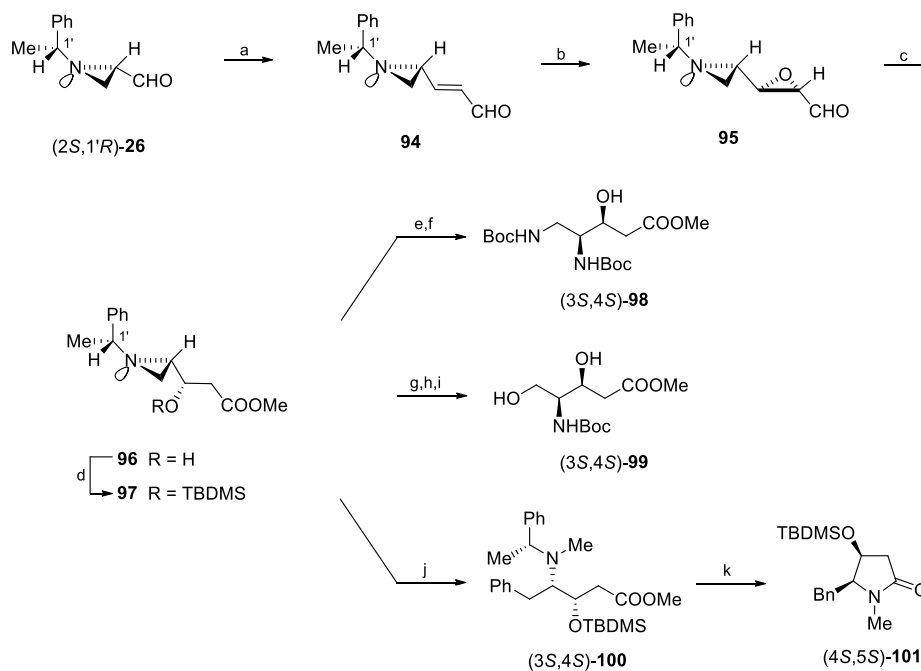
Dużym zainteresowaniem w ostatnich latach cieszą się β,γ -diaminokwasy. Zawierają one wicynalny fragment diaminowy, który występuje w strukturze wielu związków pochodzenia naturalnego, m.in. pseudoteonamidu A1 (*ang. pseudotheonamide A1*)¹³⁵, mikroskleroderminy^{136,137}, aminokarnityny¹³⁸ jak również biologicznie czynnych związków, np. 3-deoksyaminostatyny, która wzmacnia działanie inhibitorów reniny po wbudowaniu jej w łańcuch peptydu, w miejsce statyny^{139,140}. Do grupy β,γ -diaminokwasów należy kwas ($3R,4S$)-4-amino-3-(*tert*-butoksykarbonyloamino)pentanowy ($3R,4S$)-**93** (Schemat 15), który w łatwy sposób można otrzymać z enancjomerycznie czystego ($2S,1'R$)-*N*-(1-fenyletylo)azirydno-2-karboaldehydu ($2S,1'R$)-**26**.¹⁴¹



Schemat 15. Synteza kwasu (3R,4S)-4-amino-3-(*tert*-butoksykarbonyloamino)pentanowego (3R,4S)-**93**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ph₃P=CHCOOMe, MeOH, 0°C, 1 godz.; **b.** (*S*)-PhMeCHNH₂, MeOH, 50°C, 7 godz., 97%; **c.** (1) H₂, Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 4 godz.; (2) Boc₂O, MeOH, temp. pok., 4 godz., 89%; **d.** (1) LiOH, MeOH/H₂O, temp. wrzenia, 6 godz.; (2) Dowex 50W X2-200, 82%.

W pierwszym etapie, w reakcji Wittiga otrzymano dwa izomeryczne akrylany **77** w stosunku 88:12. Po ich rozdzieleniu za pomocą chromatografii kolumnowej (*Z*)-akrylan (2R,1'R)-**77** poddano reakcji Michaela z (*S*)-1-fenyletyloaminą otrzymując związek **91** z wydajnością 97%. Kolejnym etapem było wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego w otrzymanym β-aminoestrze **91** przebiegające wraz z jednoczesną cyklizacją i ochroną funkcji aminowej, co doprowadziło do uzyskania piperolidyn-2-onu (4R,5S)-**92** z 89% wydajnością. Ostatecznie związek (4R,5S)-**92** poddany został zasadowej hydrolizie, w wyniku której otrzymano docelowy kwas (3R,4S)-**93** z wydajnością 82%.¹⁴¹

(2S,1'R)-*N*-(1-Fenyletylo)azirydino-2-karboaldehyd (2S,1'R)-**26** wykorzystano jako substrat w innowacyjnej syntezie niebiałkowych γ-aminohydroksykwasów (3S,4S)-**98**, (3S,4S)-**99**, (3S,4S)-**100** oraz jego cyklicznej pochodnej (4S,5S)-**101** (Schemat 16).¹⁴²

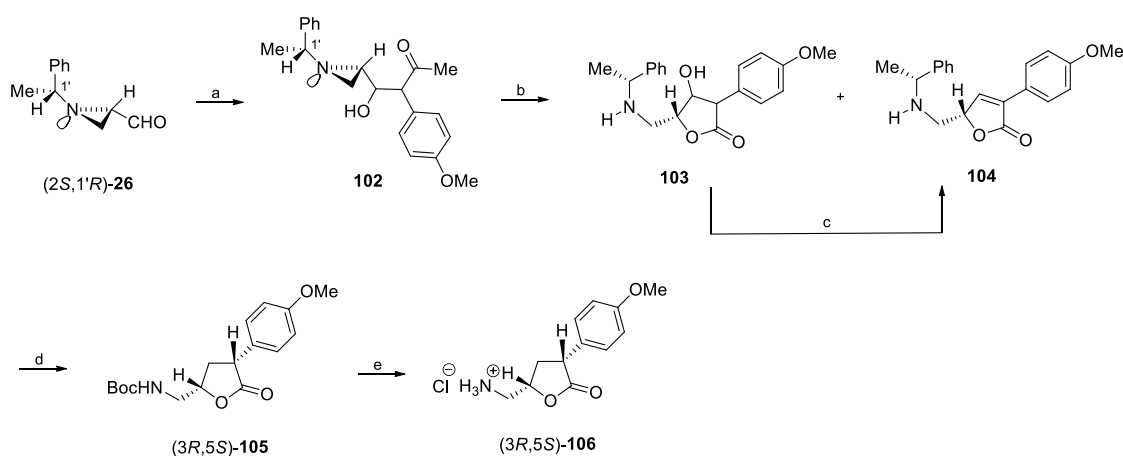


Schemat 16. Synteza (3*S*,4*S*)-4,5-di-(*tert*-butoksykarbonyloamino)-3-hydroksypentanianu metylu (3*S*,4*S*)-**98**, (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoksykarbonyloamino)-3,5-dihydroksypentanianu metylu (3*S*,4*S*)-**99** i (4*S*,5*S*)-5-benzylo-4-hydroksy-1-metylołpirolidyn-2-onu (4*S*,5*S*)-**101**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ph₃P=CHCHO, toluen, 60°C, 18 godz., 90%; **b.** 35% H₂O₂, (*S*)-[difenylo-(trimetylosililoksy)metylo]pirolidyna, EtOH, temp. pok., 6 godz.; **c.** chlorek 3-benzylo-4,5-dimetylotiazolowy, DIPEA, MeOH, CH₂Cl₂, temp. pok., 24 godz., 76%; **d.** TBDMSCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C do temp. pok., 6 godz., 96%; **e.** NaN₃, BF₃•OEt₂, MeCN, 50°C, 6 godz., 81%; **f.** H₂, 50% Pd(OH)₂-C, Boc₂O, MeOH, temp. pok., 6 godz., 91%; **g.** AcOH czysty, temp. pok., 6 godz., 85%; **h.** H₂, 50% Pd(OH)₂-C, Boc₂O, MeOH, temp. pok., 6 godz., 91%; **i.** (1) K₂CO₃, MeOH, temp. pok., 30 min., 71%; (2) HF•pirydyna, MeCN, 0°C, 30 min., 74%; **j.** TfOMe, dioksan, 0°C, 10 min. potem CuI, PhMgBr, THF, 0°C, 10 min., 68%; **k.** H₂, 50% Pd(OH)₂-C, MeOH, temp. pok., 6 godz., 92%.

W pierwszym etapie aldehyd (2*S*,1'*R*)-**26** poddano reakcji Wittiga otrzymując alken **94** z wydajnością 90%, który w wyniku stereoselektywnego epoksydowania w obecności (*S*)-[difenylo(trimetylosililoksy)metylo]pirolidyny jako katalizatora przekształcono w związek **95** z 96% diastereoselektywnością. Kolejnym etapem była reakcja otwarcia pierścienia oksiranowego z utworzeniem β-hydroksyestru **96** z 76% wydajnością. Otwarcie pierścienia azirydynowego anionem azydkowym, a następnie wodoroliza w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu pozwoliły uzyskać enancjomerycznie czysty (3*S*,4*S*)-4,5-di-(*tert*-butoksykarbonyloamino)-3-hydroksypentanian metylu (3*S*,4*S*)-**98** z wydajnością 74%. Wprowadzenie grupy ochronnej na funkcję hydroksylową w związku **96** dało pochodną **97**, którą w sekwencji reakcji obejmującej otwarcie pierścienia azirydynowego anionem octanowym, wodorolizę oraz usunięcie grup ochronnych przekształcono w 4-(*tert*-butoksykarbonyloamino)-3,5-dihydroksypentanian metylu (3*S*,4*S*)-**99** z 39% wydajnością. Pochodna związku **99** w formie wolnego kwasu karboksylowego zidentyfikowana została jako składnik peptydu (*ang. thalassospiramide a*)¹⁴³ o działaniu

immunosupresyjnym oraz jednej z klas sideroforów¹⁴⁴. Reakcja estru **97** z triflatem metylu i następujące po niej regioselektywne otwarcie pierścienia azirydynowego bromkiem fenylomagnezowym dały związek (3*S*,4*S*)-**100** z 68% wydajnością, który w warunkach wodorolitycznych przekształcono z 92% wydajnością w siliowany (4*S*,5*S*)-5-benzylo-4-hydroksy-1-metylopirolidyn-2-on **101** zawierający w swej strukturze rdzeń (+)-preussyny, związku o działaniu przeciwgrzybiczym¹⁴⁵.

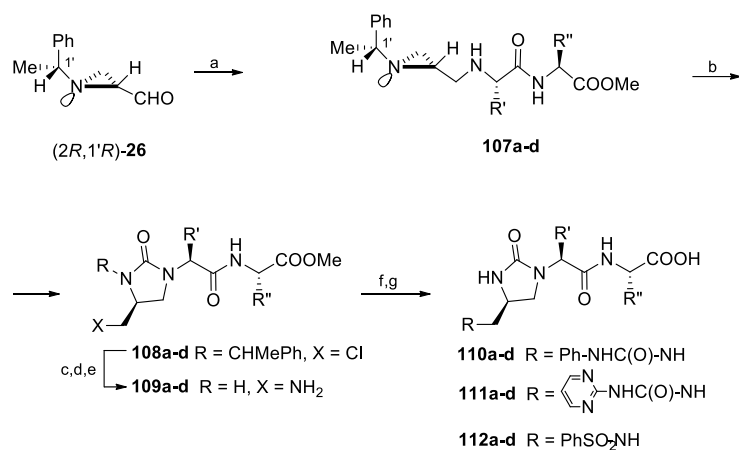
(3*R*,5*S*)-5-Aminometylo-3-(4-metoksyfenylo)dihydrofuran-2(3*H*)-on (3*R*,5*S*)-**106** (Schemat 17) jest potencjalnym selektywnym inaktywatorem monaminy B i może znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona.¹⁴⁶



Schemat 17. Synteza (3*R*,5*S*)-5-(aminometylo)-3-(4-metoksyfenylo)dihydrofuran-2(3*H*)-onu (3*R*,5*S*)-**106**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** 4-MeOC₆H₄CH₂COOMe, LiHMDS, THF, -78°C, 30 min., 94%; **b.** BF₃•OEt₂, MeCN, temp. wrzenia, 2 godz., 97%; **c.** H₂SO₄, THF, 70°C, 48 godz., 85%; **d.** H₂, Pd(OH)₂-C, Boc₂O, EtOH, 1 godz., 82%; **e.** HCl/MeOH, temp. pok., 12 godz., 99%.

Do syntezy związku **106** jako substrat wykorzystano aldehyd (2*S*,1'*R*)-**26** (Schemat 17)¹⁴⁷, który w reakcji kondensacji z 4-metoksyfenyloctanem metylu przekształcono w β-hydroksyester **102** z 94% wydajnością. W kolejnym etapie związek **102** poddano reakcji z eteratem trifluorku boru, w wyniku której nastąpiło otwarcie pierścienia azirydynowego z jednoczesnym utworzeniem pierścienia dihydrofuran-2-onu dając mieszaninę spodziewanego laktonu **103** i produktu ubocznego **104**. Potraktowanie mieszaniny związków **103** i **104** kwasem siarkowym(VI) pozwoliło na wydzielenie laktonu **104** z wydajnością 83%, ponieważ obecny w mieszaninie związek **103** w warunkach kwasowych, w wyniku dehydratacji przekształcony został w pochodną **104**. Uwodornienie wiązania podwójnego i następująca po nim ochrona funkcji aminowej dały związek (3*R*,5*S*)-**105** o konfiguracji *cis*, który w ostatnim etapie poddano kwasowej hydrolizie uzyskując docelowy produkt (3*R*,5*S*)-**106** w postaci chlorowodoru z 81% wydajnością.¹⁴⁷

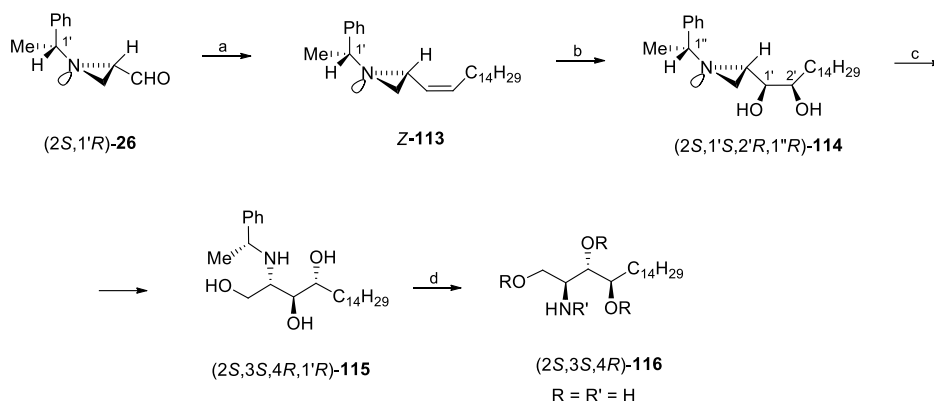
Podstawione imidazolin-2-ony ze względu na ich potencjalne zastosowanie jako inhibitory syntetazy aminoacylo-tRNA stanowią kolejną interesującą grupę związków. W syntezie tego typu układów jako substrat wykorzystano (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehyd (2*R*,1'*R*)-**26** (Schemat 18).¹⁴⁸



Schemat 18. Synteza serii dipeptydów **110–112** (**a** $R' = i\text{-Bu}$, $R'' = sec\text{-Bu}$; **b** $R' = R'' = i\text{-Bu}$; **c** $R' = sec\text{-Bu}$, $R'' = i\text{-Bu}$; **d** $R' = R'' = sec\text{-Bu}$). Odczynniki i warunki reakcji: **a.** (1) $\text{H}_2\text{NCHR}'\text{C}(\text{O})\text{NHCHR}''\text{COOMe}$, MgSO_4 , CH_2Cl_2 , temp. pok., 5 godz.; (2) NaBH_3CN , MeOH , temp. pok., 12 godz., 59% dla **107b**; **b.** trifosgen, NaH , THF, -10°C , 2 godz., 85% dla **108b**; **c.** MsOH , anizol, heksan, temp. wrzenia, 4 godz., 69% dla **b**; **d.** NaN_3 , DMF, 80°C , 12 godz., 40% dla **b**; **e.** H_2 , Pd-C, MeOH , temp. pok., 12 godz.; **f.** PhNCO , THF, temp. pok., 3 godz. (dla **110**), 56% dla **110b** lub (pirymidyn-2-ylo)karbaminian fenylu, MeCN , temp. wrzenia, 3 godz. (dla **111**) lub PhSO_2Cl , TEA, THF, temp. wrzenia, 1 godz., (dla **112**); **g.** NaOH 1*N*, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, temp. pok., 1 godz., 20% dla **110b**.

W pierwszym etapie aldehyd (2*R*,1'*R*)-**26** poddano reakcji redukcyjnego aminowania otrzymując serię drugorzędowych amin **107a-d**. Następnie w reakcji z trifosgenem związki **107a-d** przekształcone zostały w imidazolin-2-ony **108a-d** posiadające w pozycji C2 pierścienia podstawnik chlorometylowy. Kolejne etapy w przedstawionej strategii syntezy obejmowały usunięcie grupy 1-fenyletylowej za pomocą kwasu metanosulfonowego, zastąpienie atomu chloru grupą azydową oraz redukcję funkcji azydowej do aminowej przebiegającą w warunkach wodorolitycznych, które doprowadziły do otrzymania dipeptydów **109a-d**. Wszystkie uzyskane pochodne poddano następnie reakcjom z izocyjanianem fenylu, (pirymidyn-2-ylo)karbaminianem fenylu oraz chlorkiem benzenosulfonylu uzyskując dwanaście pochodnych, które w wyniku zasadowej hydrolizy grupy estrowej przeprowadzono w docelowe związki **110–112a-d**. Pomimo obiecujących wyników badań dokowania molekularnego, które przewidywały wiązanie otrzymanych związków z syntetazą izoleucylo-tRNA (IleRS), żaden z otrzymanych związków nie wykazywał aktywności hamującej.¹⁴⁸

D-*rybo*-Fitosfingozyna [(2*S*,3*S*,4*R*)-2-aminooktadekano-1,3,4-triol, (2*S*,3*S*,4*R*)-**116**] (Schemat 19) jest najbardziej rozpowszechniona spośród izomerycznych fitosfingozyn i posiada bardzo zróżnicowaną aktywność biologiczną, m.in. wykazuje działanie cytotoksyczne względem linii komórkowych białaczki ludzkiej¹⁴⁹, prawdopodobnie odpowiada również za sygnalizację stresu termicznego w drożdżach¹⁵⁰. D-*rybo*-Fitosfingozynę (2*S*,3*S*,4*R*)-**116** w dogodny sposób zsyntezowano z aldehydu (2*S*,1'*R*)-**26** (Schemat 19).¹⁵¹



Schemat 19. Synteza (2*S*,3*S*,4*R*)-2-aminooktadekano-1,3,4-triolu (D-*rybo*-fitosfingozyny) (2*S*,3*S*,4*R*)-**116**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ph₃P⁺CH₂C₁₄H₂₉ Br⁻, LiHMDS, THF, -78°C do temp. pok., 2 godz., 93%; **b.** OsO₄, NMO, Me₂O/H₂O, -10°C, 10 godz., 87%; **c.** (1) AcOH, CH₂Cl₂, temp. pok., 8 godz.; (2) KOH, EtOH, temp. pok., 3 godz., 93%; **d.** H₂, Pd(OH)₂-C, EtOH, 100 psi, temp. pok., 92%.

W pierwszym etapie, w reakcji Wittiga, otrzymano alken (*Z*)-**113** z 93% wydajnością, a następnie poddano go asymetrycznemu dihydroksylowaniu Sharplessa. Najwyższą diastereoselektywność (99:1) zaobserwowano gdy reakcja prowadzona była w temperaturze -10°C, a jako główny produkt uzyskano diol (2*S*,1'*S*,2'*R*,1''*R*)-**114**, który wydzielono z 87% wydajnością. W kolejnych etapach przeprowadzono reakcję regioselektywnego otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym, a następnie hydrolizę funkcji acetylowej, co doprowadziło do otrzymania aminotriolu (2*S*,3*S*,4*R*,1'*R*)-**115** z wydajnością 93%. Usunięcie pomocnika chiralnego przebiegające w warunkach wodorolitycznych dało enancjomerycznie czystą D-*rybo*-fitosfingozynę (2*S*,3*S*,4*R*)-**116** z wydajnością 92%.¹⁵¹

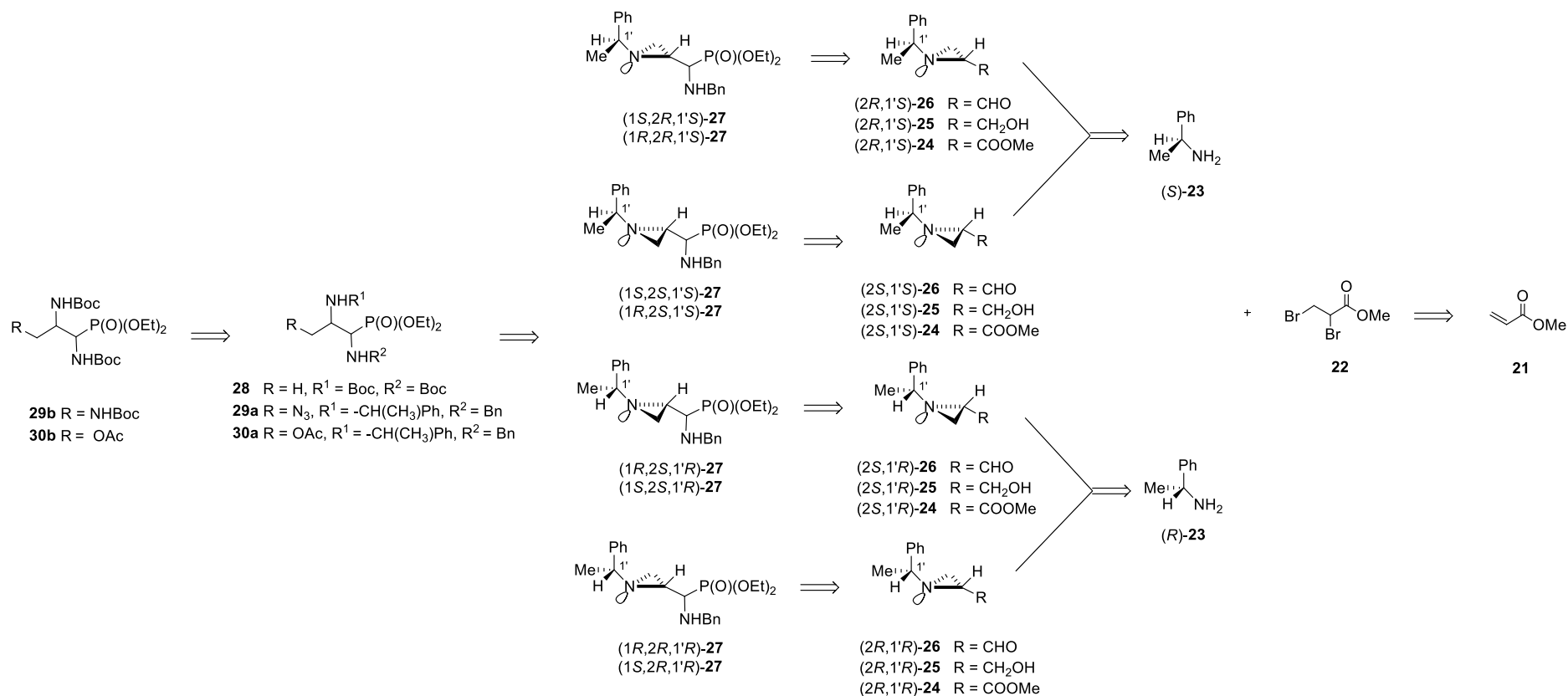
3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

3.1. Plan pracy i założenia projektu

Celem mojej pracy było zaprojektowanie i otrzymanie enancjomerycznych azirydynofosfonianów, które zamierzałam wykorzystać jako prekursory w syntezie alkilofosfonianów sfunkcjonalizowanych grupami farmakoforowymi – aminowymi i hydroksylowymi (Schemat 20 i 21). Następnie wszystkie otrzymane związki zamierzałam poddać ocenie aktywności przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i przeciwnowotworowej. Docelowe alkilofosfoniany w dogodny sposób można otrzymać z odpowiednich azirydynofosfonianów wykorzystując reakcję otwarcia pierścienia azirydynowego różnymi nukleofilami, np. anionem wodorokowym, azydkowym czy octanowym. Kluczowy etap w syntezie zaprojektowanej pierwszej serii związków polegał na reakcji Kabachnika-Fieldsa enancjomerycznie czystych (2*R*,1'*S*)- i (2*S*,1'*S*)- oraz (2*R*,1'*R*)- i (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów **26** z benzyloaminą i fosforem trietylowym, w wyniku której otrzymałam w każdym przypadku dwa diastereoizomeryczne azirydynofosfoniany **27** (Schemat 20). Synteza *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów **26** została już wcześniej opracowana i opisana w literaturze.⁸¹ Substratem, który wykorzystywałam do ich syntezy był akrylan metylu **21**, który w wyniku addycji bromu przekształciłam w 2,3-dibromopropionian metylu **22**.¹⁵² Reakcja 2,3-dibromopropionianu metylu **22** z (*S*)- i (*R*)-1-fenyletyloaminą (*S*)- **23** i (*R*)-**23** doprowadziła w każdym przypadku do otrzymania mieszaniny diastereoizomerycznych *N*-(1-fenyletylo)-azirydino-2-karboksylanów metylu **24**⁸⁴, które po rozdzieleniu chromatograficznym poddałam redukcji do odpowiednich alkoholi **25**¹⁰¹, a w końcowym etapie utlenianiu w warunkach Swerna (Schemat 20).

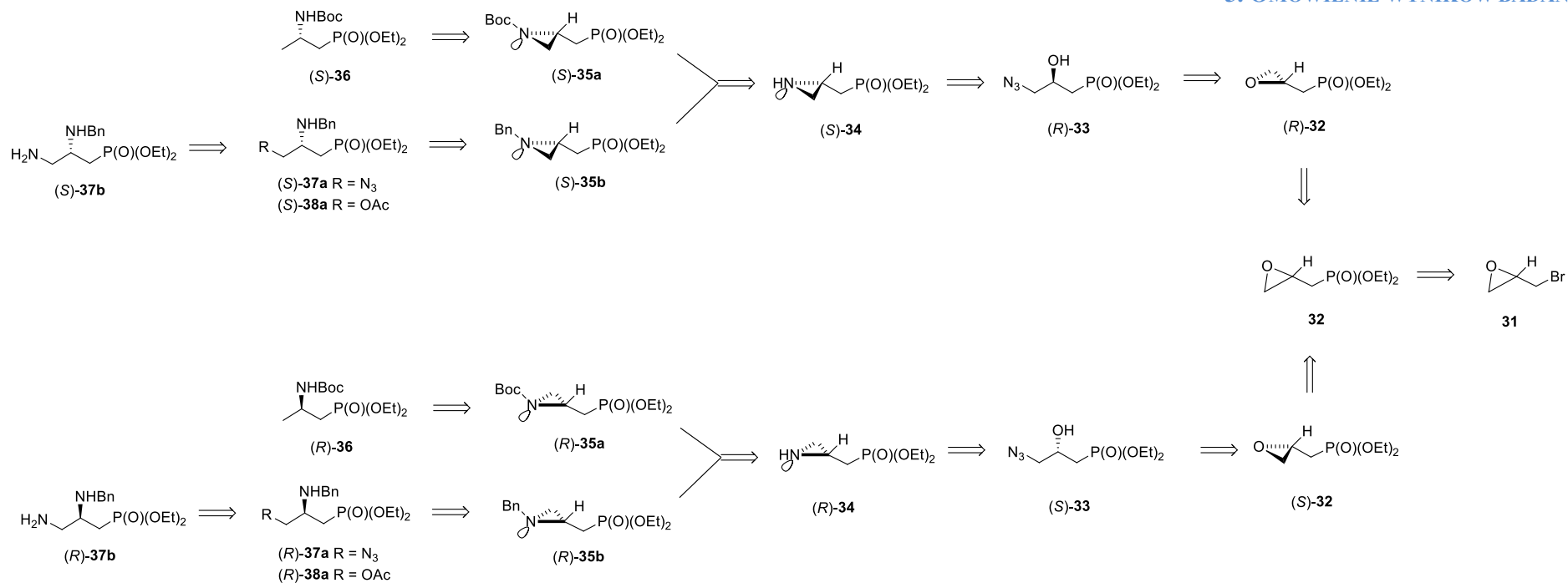
3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ



Schemat 20. Retrosyntetyczny schemat syntezy enancjomerycznie czystych 1,2-diamino-, 1,2-diamino-3-hydroksy- oraz 1,2,3-triaminopropylfosfonianów.

Do syntezy drugiej serii aminopropylofosfonianów **36–38** jako substraty wykorzystałam enancjomerycznie wzbogacone azirydynofosfoniany (*S*)-**35a** i (*R*)-**35a** oraz (*S*)-**35b** i (*R*)-**35b**, które otrzymałam z odpowiednich 3-azydo-2-hydroksyfosfonianów (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** w sekwencji reakcji obejmującej tworzenie pierścienia azirydynowego i następujące po nim wprowadzenie grupy ochronnej na atom azotu (Schemat 21). Syntezę enancjomerycznie wzbogaconych 3-azydo-2-hydroksyfosfonianów (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** przeprowadziłam według procedury opisanej w literaturze.¹⁵³ Racemiczny 2,3-epoksypropylofosfonian (*R/S*)-**32** otrzymałam w reakcji Arbuzowa z fosforynu trietylowego i (*R/S*)-epibromohydryny (*R/S*)-**31**¹⁵⁴, a następnie poddałam go hydrolitycznemu rozdziałowi kinetycznemu (HKR)¹⁵⁵ uzyskując odpowiednie enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32**. Reakcja otwarcia pierścienia epoksydowego anionem azydkowym doprowadziła do otrzymania odpowiednich azydoalkoholi (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33**. Użycie enancjomerycznie wzbogaconych azydoalkilofosfonianów (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** zamiast związków racemicznych jest uzasadnione oczekiwanymi różnicami w aktywności biologicznej poszczególnych enancjomerów. W celu opracowania metod syntezy aminopropylofosfonianów **36–38** prace rozpoczęłam od optymalizacji warunków reakcji dla związków racemicznych. Takie podejście obniża koszty odczynników przy konieczności powtarzania poszczególnych etapów reakcji podczas ich optymalizacji, a dodatkowo gwarantuje dostęp do racemicznych wzorców podczas oznaczania czystości enancjomerycznej produktów.

3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

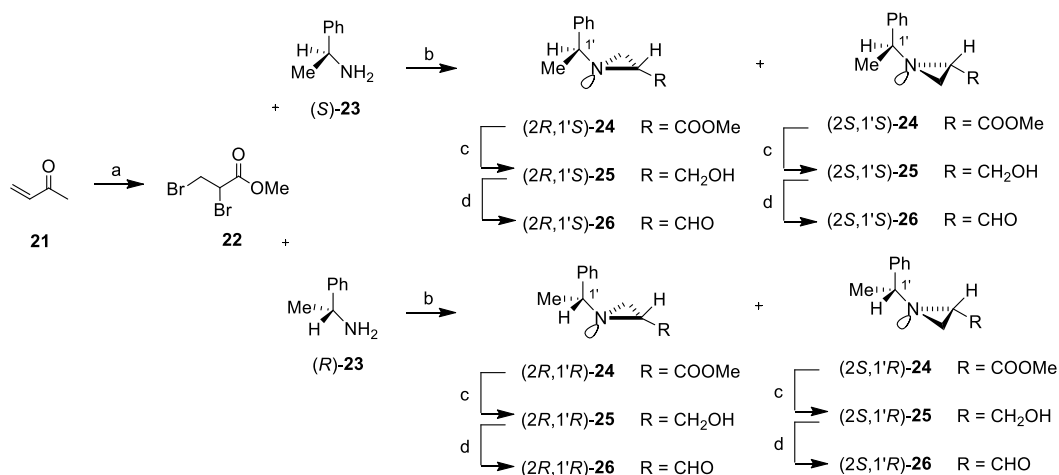


Schemat 21. Retrosyntetyczny schemat syntezy enancjomerycznie wzbogaconych 2-aminopropylfosfonianów, 2-amino-3-hydroksypropylfosfonianów oraz 2,3-diaminopropylfosfonianów.

3.2. Synteza enancjomerycznie czystych 1,2-diamino-, 1,2-diamino-3-hydroksy- oraz 1,2,3-triaminopropylofosfonianów

3.2.1. Synteza *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów **26**

Enancjomerycznie czyste *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydy **26** stanowią dogodnie substraty w syntezie azirydynofosfonianów. Wynika to z faktu, że są one trwałymi konfiguracyjnie chironami, co gwarantuje czystość enancjomeryczną w kolejnych etapach ścieżki syntetycznej, a ponadto obecna na atomie azotu grupa 1-fenyletylowa pełni rolę pomocnika chiralnego i powoduje, że reakcja Kabachnika-Fieldsa przebiega stereoselektywnie.¹⁵⁶ Wszystkie diastereoizomeryczne aldehydy (*2R,1'S*)-**26** i (*2S,1'S*)-**26** oraz (*2R,1'R*)-**26** i (*2S,1'R*)-**26** otrzymałam zgodnie z procedurą opisaną w literaturze⁸¹ (Schemat 22).



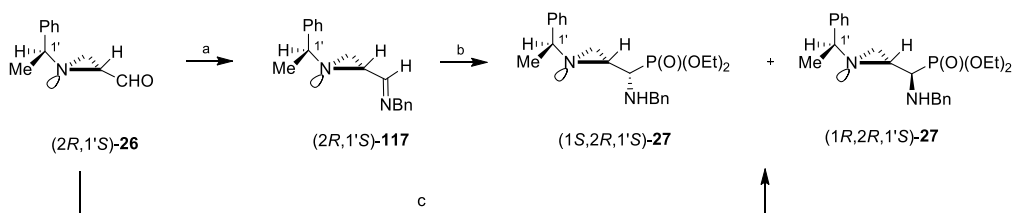
Schemat 22. Synteza (*2R,1'S*)-, (*2S,1'S*)-, (*2R,1'R*)- i (*2S,1'R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów (*2R,1'S*)-**26**, (*2S,1'S*)-**26**, (*2R,1'R*)-**26** i (*2S,1'R*)-**26**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Br₂, CH₂Cl₂, 0°C do temp. pok., 24 godz., 98%. **b.** TEA, toluen, 0°C do temp. wrzenia, 3 godz., 36% dla (*2R,1'S*)-**24**; 40% dla (*2S,1'S*)-**24**; 39% dla (*2R,1'R*)-**24** i 30% dla (*2S,1'R*)-**24**. **c.** LiCl, NaBH₄, THF:EtOH 1:2, 0°C do temp. pok., 24 godz.; 94% dla (*2R,1'S*)-**25**; 79% dla (*2S,1'S*)-**25**; 91% dla (*2R,1'R*)-**25** i 91% dla (*2S,1'R*)-**25**. **d.** DMSO, (COCl)₂, -78°C, 1 godz.; TEA, -78°C do temp. pok., 15 min., 68% dla (*2R,1'S*)-**26**; 77% dla (*2S,1'S*)-**26**; 74% dla (*2R,1'R*)-**26** i 67% dla (*2S,1'R*)-**26**.

W pierwszym etapie przeprowadziłam reakcję addycji bromu do handlowo dostępnego akrylanu metylu **21**¹⁵², w wyniku której otrzymałam 2,3-dibromopropionian metylu **22** z wydajnością 98% w postaci żółtego oleju (Schemat 22). Związek ten poddałam następnie reakcji zarówno z (*S*)- jak i (*R*)-1-fenyletyloaminą (*S*)- **23** i (*R*)-**23** w obecności trietyloaminy.⁸⁴ W reakcji z (*S*)-1-fenyletyloaminą **23** otrzymałam po oczyszczeniu i rozdzieleniu chromatograficznym diastereoizomeryczne (*2R,1'S*)- i (*2S,1'S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksylany metylu (*2R,1'S*)-**24**

i (2*S*,1'*S*)-**24** (36% i 40%), natomiast w analogicznej reakcji enancjomeru (*R*)-**23** powstała para diastereoizomerycznych (2*R*,1'*R*)- i (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboksylanów (2*R*,1'*R*)-**24** i (2*S*,1'*R*)-**24**⁸⁴ (39% i 30%). W kolejnym etapie, każdy z otrzymanych *N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboksylanów metylu **24** poddałam reakcji redukcji grupy estrowej za pomocą borowodorku litu generowanego *in situ* z borowodorku sodu i chlorku litu.¹⁰¹ Czyste (2*R*,1'*S*)- i (2*S*,1'*S*)- oraz (2*R*,1'*R*)- i (2*S*,1'*R*)-[*N*-(1-feniloetylo)azirydyn-2-ylo]metanole (2*R*,1'*S*)-**25** i (2*S*,1'*S*)-**25** oraz (2*R*,1'*R*)-**25** i (2*S*,1'*R*)-**25** wydzielłam po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym z wydajnościami odpowiednio 94% i 79% oraz 91% i 91% w postaci bezbarwnych olejów. Wszystkie (azirydyn-2-ylo)metanole **25** poddałam następnie utlenianiu w warunkach Swerna¹⁰³ otrzymując enancjomerycznie czyste (2*R*,1'*S*)-, (2*S*,1'*S*)-, (2*R*,1'*R*)- i (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydy (2*R*,1'*S*)-**26**, (2*S*,1'*S*)-**26**, (2*R*,1'*R*)-**26** i (2*S*,1'*R*)-**26** z wydajnościami odpowiednio 68% i 77% oraz 74% i 67% jako żółte oleje. Strukturę oraz czystość wszystkich związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

3.2.2. Synteza azirydynofosfonianów 27

Kluczowym etapem pierwszej części projektu było przekształcenie enancjomerycznie czystych *N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydów **26** w odpowiednie azirydynofosfoniany **27**. Z uwagi na obecność pierścienia azirydynowego i grupy aminowej w pozycji α związki te powinny wykazywać szeroki zakres aktywności biologicznej. Ponadto, różnorodność reakcji jakim mogą ulegać ze względu na obecność pierścienia azirydynowego czyni je użytecznymi blokami budulcowymi w syntezie kolejnych pochodnych o potencjalnym zastosowaniu w lecznictwie. Swoją pracę rozpoczęłam od przeprowadzenia reakcji (2*R*,1'*S*)-*N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydu (2*R*,1'*S*)-**26** z benzyloaminą w bezwodnym dichlorometanie w temperaturze 0°C (Schemat 23).

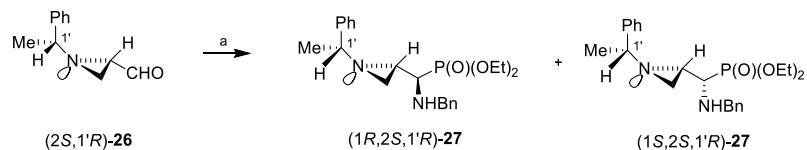


Schemat 23. Synteza azirydynofosfonianów $(1S,2R,1'S)\text{-27}$ i $(1R,2R,1'S)\text{-27}$. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** BnNH₂, MgSO₄, CH₂Cl₂, 0°C, 1 godz. **b.** P(OEt)₃, CF₃CH₂OH, temp. pok., 24 godz. **c.** P(OEt)₃, BnNH₂, CF₃CH₂OH, temp. pok., 24 godz., 13% dla $(1S,2R,1'S)\text{-27}$ i 56% dla $(1R,2R,1'S)\text{-27}$.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą widm ¹H NMR i ³¹P NMR. Po 24 godzinach w widmie ¹H NMR nie zaobserwowałam już sygnału pochodzącego od protonu grupy aldehydowej (dubletu δ = 8,93 ppm, J = 6,1 Hz), co świadczyło o całkowitym przereagowaniu aldehydu $(2R,1'S)\text{-26}$. Otrzymaną w ten sposób iminę **117** poddałam reakcji z fosforem trietylowym w temperaturze pokojowej. Na podstawie analizy widma ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej ustaliłam, że dwa diastereoizomeryczne azirydynofosfoniany $(1S,2R,1'S)\text{-27}$ i $(1R,2R,1'S)\text{-27}$ utworzyły się w stosunku 1:4. Dogodną metodą syntezy tego typu związków jest również trójskładnikowa reakcja Kabachnika-Fieldsa, w której udział bierze związek karbonylowy, amina oraz fosfor trietylowy. Reakcja $(2R,1'S)\text{-}N\text{-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehydu}$ $(2R,1'S)\text{-26}$ z benzyloaminą i fosforem trietylowym prowadzona w trifluoroetanolu, w temperaturze pokojowej przez 24 godziny doprowadziła do utworzenia dwóch diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów $(1S,2R,1'S)\text{-27}$ i $(1R,2R,1'S)\text{-27}$ w stosunku 1:4 (Schemat 23). Również w tym przypadku postęp reakcji monitorowałam za pomocą widm ¹H NMR i ³¹P NMR. Po 24 godzinach w widmie ¹H NMR nie zaobserwowałam sygnału pochodzącego od protonu grupy aldehydowej (dubletu δ = 8,93 ppm, J = 6,1 Hz), co świadczyło o całkowitym przereagowaniu aldehydu **26**. Obie metody syntezy dały identyczny efekt końcowy, ale dalszą pracę zdecydowałam się kontynuować przeprowadzając jednoetapową reakcję Kabachnika-Fieldsa. Po oczyszczeniu i rozdzieleniu na żelu krzemionkowym otrzymałam diastereoizomerycznie czyste azirydynofosfoniany $(1S,2R,1'S)\text{-27}$ i $(1R,2R,1'S)\text{-27}$ z wydajnościami odpowiednio 13% i 56% jako jasnożółte oleje.

W celu otrzymania diastereoizomerycznej pary azirydynofosfonianów $(1R,2S,1'R)\text{-27}$ i $(1S,2S,1'R)\text{-27}$ przeprowadziłam reakcję Kabachnika-Fieldsa wykorzystując enancjomerycznie czysty $(2S,1'R)\text{-}N\text{-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehyd}$ $(2S,1'R)\text{-26}$ (Schemat 24). Azirydynofosfoniany $(1R,2S,1'R)\text{-27}$ i $(1S,2S,1'R)\text{-27}$ otrzymałam

z wydajnościami odpowiednio 12% i 55% jako jasnożółte oleje. Strukturę oraz czystość związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

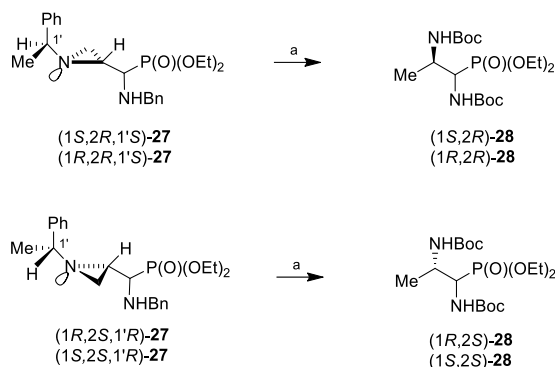


Schemat 24. Synteza azirydynofosfonianów (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**. Odczynniki i warunki reakcji: a. P(OEt)₃, BnNH₂, CF₃CH₂OH, temp. pok., 24 godz., 12% dla (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i 55% dla (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**.

Kolejny etap projektu obejmował syntezę azirydynofosfonianów (1*S*,2*S*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*S*)-**27**. W tym celu enancjomerycznie czysty (2*S*,1'*S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehyd (2*S*,1'*S*)-**26** poddałam reakcji Kabachnika-Fieldsa z benzyloaminą i fosforynem trietylowym w uprzednio opracowanych warunkach. W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej zaobserwowałam dwa sygnały (2:3) od diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów **27** [(1*S*,2*S*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*S*)-**27**]. Niestety wielokrotne próby rozdzielenia otrzymanych związków, zarówno za pomocą chromatografii kolumnowej jak i wysokosprawnej chromatografii ciekowej HPLC, zakończyły się niepowodzeniem.

3.2.3. Synteza 1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu **28**

Otrzymane enancjomerycznie czyste azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** wykorzystałam jako substraty do syntezy (1*S*,2*R*)- i (1*R*,2*R*)- oraz (1*R*,2*S*)- i (1*S*,2*S*)-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*)-**28** i (1*R*,2*R*)-**28** oraz (1*R*,2*S*)-**28** i (1*S*,2*S*)-**28** (Schemat 25).



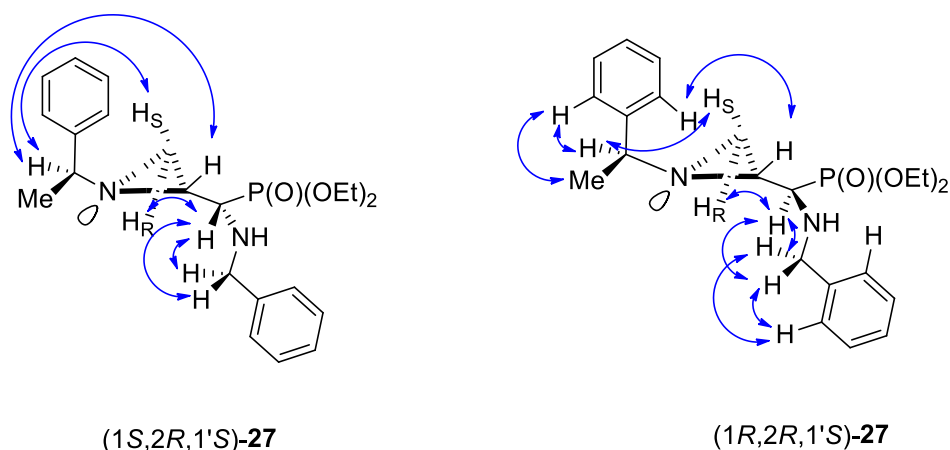
Schemat 25. Synteza $(1S,2R,1'S)$ - i $(1R,2R,1'S)$ - oraz $(1R,2S,1'R)$ - i $(1S,2S,1'R)$ -1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu $(1S,2R)\text{-28}$ i $(1R,2R)\text{-28}$ oraz $(1R,2S)\text{-28}$ i $(1S,2S)\text{-28}$. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** H_2 , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, Boc_2O , EtOH , 1 bar, 2 dni, 50% dla $(1S,2R)\text{-28}$, 61% dla $(1R,2R)\text{-28}$; 49% dla $(1R,2S)\text{-28}$ i 60% dla $(1S,2S)\text{-28}$.

W celu otwarcia pierścienia azirydynowego z jednoczesnym usunięciem grupy benzylowej i 1-fenyletylowej, a także ochrony funkcji aminowych przeprowadziłam reakcję wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu. Po oczyszczeniu chromatograficznym, a następnie krystalizacji otrzymałam czyste $(1S,2R)$ - i $(1R,2R)$ - oraz $(1R,2S)$ - i $(1S,2S)$ -1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfoniany dietylu $(1S,2R)\text{-28}$ i $(1R,2R)\text{-28}$ oraz $(1R,2S)\text{-28}$ i $(1S,2S)\text{-28}$ z wydajnościami odpowiednio 50% i 61% oraz 49% i 60% w postaci białych kryształów. Strukturę oraz czystość związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Podczas reakcji Kabachnika-Fieldsa *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydów **26** konfiguracja centrum stereogenicznego na atomie C2 w pierścieniu azirydynowym nie ulega zmianie (Schemat 23 i 24). Do ustalenia konfiguracji absolutnej powstających w reakcji azirydynofosfonianów **27** konieczne jest natomiast ustalenie konfiguracji absolutnej nowogenerowanego centrum chiralności na atomie C1. Co więcej, konfiguracje obu centów stereogenicznych w odpowiednich azirydynofosfonianach **27** będą zgodne z konfiguracjami absolutnymi otrzymanych z nich diaminofosfonianów **28**, ponieważ wodorolityczne przekształcenia związków **27** w **28** odbywają się bez zmiany konfiguracji na centrach stereogenicznych. Jeden z otrzymanych przeze mnie fosfonianów – $(1R,2S)\text{-28}$ został wcześniej otrzymany niezależną metodą przez Dondoniego i wsp.¹⁵⁷ i udowodniono jego konfigurację absolutną. Wszystkie dane spektroskopowe otrzymanego przeze mnie fosfonianu $(1R,2S)\text{-28}$ były zgodne z tymi opisanymi w literaturze.¹⁵⁷ Dodatkowo, porównałam również skręcalność właściwą otrzymanego przeze mnie fosfonianu $(1R,2S)\text{-28}$ $[\alpha]_D = -24,9$ (c 0,81, CHCl_3) z wartością opisaną w literaturze $[\alpha]_D = -21,6$ (c 0,4, CHCl_3).¹⁵⁶

Ponieważ centrum stereogeniczne na atomie C2 w azirydynofosfonianach **27**, a tym samym i w diaminofosfonianach **28** jest znane i zależy od użytego *N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydu **26** ustaliłam, że opisany wcześniej w literaturze fosfonian (1*R*,2*S*)-**28** powstał z azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*S*)-**27** otrzymanego z aldehydu (2*S*,1'*S*)-**26**. Z uwagi na stereochemiczny przebieg reakcji Kabachnika-Fieldsa drugiemu z diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów **27** otrzymanemu z aldehydu (2*S*,1'*S*)-**26** przypisałam konfigurację (1*S*,2*S*,1'*S*)-**27**, a w konsekwencji taką samą również powstałemu z niego diaminofosfonianowi (1*S*,2*S*)-**28** (Schemat 25). Ustalenia konfiguracji absolutnych w stereoizomerycznych diaminofosfonianach (1*R*,2*R*)-**28** i (1*S*,2*R*)-**28** dokonałam na podstawie porównania ich widm NMR z widmami odpowiednich enancjomerów tj. związków (1*S*,2*S*)-**28** i (1*R*,2*S*)-**28**. Tym samym ustaliłam również konfiguracje odpowiednich par diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, z których zostały otrzymane diaminofosfoniany (1*S*,2*S*)-**28** i (1*R*,2*S*)-**28** (Schemat 25).

Poprawność przypisania konfiguracji absolutnych potwierdziłam dodatkowo analizując widma ¹H NMR diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27**. Zauważyłam, że sygnał rezonansowy protonu przy atomie węgla C1 w (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** ($\delta = 2,46$ ppm) występuje w znacznie wyższym polu niż sygnał HC1 w (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** ($\delta = 3,04$ ppm). Analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku par diastereoizomerów otrzymanych w wyniku addycji nukleofila węglowego⁸¹ jak i fosforowego¹⁵⁸ do (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-feniloetylo)azirydino-2-karboaldehydu (2*S*,1'*R*)-**26**. Ponadto, zaobserwowałam efekt przesłaniania protonów H₂C–Ph [$\delta = 3,50$ i 3,61 ppm dla (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz 3,88 i 3,91 ppm dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**], jak również protonów *orto* pierścienia aromatycznego Ph–CH₂ [$\delta = 7,00$ ppm dla (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz 7,3–7,4 ppm dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**] przez pierścień aromatyczny fragmentu 1-feniloetylowego (Ph–C*). W widmie NOESY związku (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** zauważyłam korelację pomiędzy protonami *orto* Ph–C* ($\delta = 7,36$ ppm) a H–C* ($\delta = 2,45$ ppm) i Me–C* ($\delta = 1,47$ ppm) oraz pomiędzy protonami *orto* Ph–CH₂ ($\delta = 7,36$ ppm) a CH₂–Ph (3,50 i 3,61 ppm) (Rysunek 8).

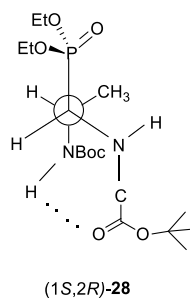


Rysunek 8. Korelacje NOESY w azirydynofosfonianach (1S,2R,1'S)-27 i (1R,2R,1'S)-27.

Występowanie korelacji NOESY pomiędzy protonem HC^*Ph ($\delta = 2,56$ ppm) a protonami H_S-C3 ($\delta = 1,45$ ppm) i $HC2$ ($\delta = 1,87$ ppm) oraz pomiędzy protonem HCP ($\delta = 3,04$ ppm) a H_R-C3 ($\delta = 2,09$ ppm) i protonami H_2CPh ($\delta = 3,88$ i $3,91$ ppm), a także dużej różnicy przesunięć chemicznych dla H_S-C3 i H_R-C3 ($\Delta\delta = 0,64$ ppm) wywołanej prądem pierścieniowym pozwoliło jednoznacznie przypisać przesunięcia chemiczne dla diastereotopowych protonów H_2C3 w widmie 1H NMR (1S,2R,1'S)-27 (Rysunek 8). Podobne zależności zaobserwowałam w przypadku drugiego diastereoizomeru (1R,2R,1'S)-27. Korelacja NOESY pomiędzy HC^*Ph ($\delta = 2,45$ ppm) a H_S-C3 ($\delta = 1,62$ ppm) oraz pomiędzy H_R-C3 ($\delta = 1,98$ ppm) a HCP ($\delta = 2,46$ ppm) jak również znaczna różnica przesunięć chemicznych dla H_S-C3 i H_R-C3 ($\Delta\delta = 0,36$ ppm) umożliwiły identyfikację prochiralnych protonów H_2C3 w widmie 1H NMR (Rysunek 8).

Ustalenie preferowanej konformacji cząsteczek o potencjalnej aktywności biologicznej jest bardzo istotnym zadaniem i powinno poprzedzać badania nad oddziaływaniami tych związków na poziomie molekularnym. Najczęściej wykorzystywana jest w tym celu analiza rentgenostrukturalna, która dostarcza informacji o długości wiązań i kątach dwuściennych pomiędzy wiązaniami oraz co najbardziej istotne o konformacji cząsteczki. Pomimo niewątpliwych zalet, metoda ta ma poważne ograniczenia. Nieprawidłowe jest założenie, że cząsteczka aktywnego związku przyjmuje taką samą konformację zarówno w roztworach jak i w sieci krystalicznej. Ustalenie uprzywilejowanych konformacji w roztworach możliwe jest przy wykorzystaniu spektroskopii NMR. Metoda ta pozwala również na określenie długości wiązań, jednakże wymaga zastosowania wysoce skomplikowanych pomiarów NMR, a uzyskane w ten sposób wyniki obarczone są większym błędem.

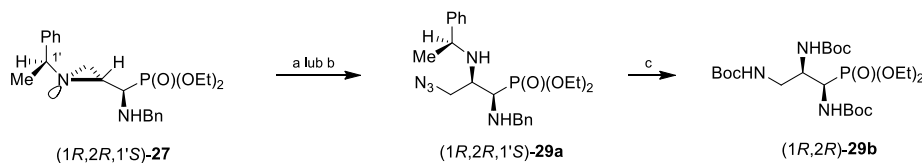
Na podstawie analizy wartości wicynalnych stałych sprzężenia $^3J(\text{H1-H2}) = 2,9 \text{ Hz}$ oraz $^3J(\text{PCCCH}_3) = 0 \text{ Hz}$ ustaliłam preferowaną konformację zsyntezowanego fosfonianu $(1S,2R)$ -**28**. Związek $(1S,2R)$ -**28** rozpuszczony w deuterowanym chloroformie przyjmuje konformację przedstawioną na rysunku 9. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy $\text{PCNC=O}\cdots\text{H-NCCH}_3$ stabilizuje cząsteczkę i pomaga przezwyciężyć zawadę steryczną między $(\text{EtO}_2)\text{P}(\text{O})$ i grupami metylowymi fragmentu *tert*-butylowego.



Rysunek 9. Preferowana konformacja fosfonianu $(1S,2R)$ -**28**.

3.2.4. Synteza 1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu **29b**

Kolejna część mojego projektu zakładała otrzymanie enancjomerycznie czystych 1,2,3-triaminopropylofosfonianów $(1R,2R)$ -**29b** i $(1S,2R)$ -**29b** oraz $(1S,2S)$ -**29b** i $(1R,2S)$ -**29b**. Syntezę tych pochodnych zrealizowałam w sekwencji reakcji obejmującej otwarcie pierścienia azirydynowego w odpowiednich azirydynofosfonianach **27** anionem azydowym, a następnie reakcją wodorolizy. W pierwszym etapie przeprowadziłam reakcję azirydynofosfonianu $(1R,2R,1'S)$ -**27** z azydkiem trimetylosililu w dichlorometanie, w temperaturze pokojowej. (Schemat 26).

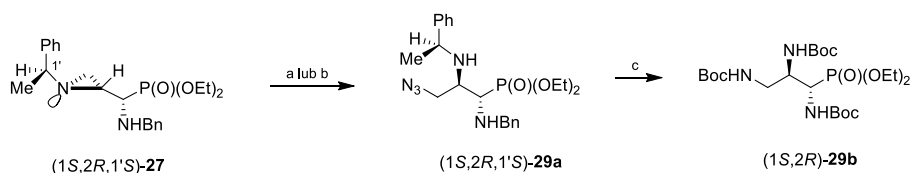


Schemat 26. Synteza $(1R,2R)$ -1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu $(1R,2R)$ -**29b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** TMSN_3 , CH_2Cl_2 , temp. pok., 15 dni, 81% **b.** TMSN_3 , temp. pok., 3 dni, 76%. **c.** H_2 , 10% Pd-C, Boc_2O , EtOH, 1 bar, 3 dni, 86%.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą widm ^{31}P NMR. Całkowite przereagowanie substratu zaobserwowałam po 15 dniach, a czysty azydofosfonian $(1R,2R,1'S)$ -**29a**, po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym wydzieliłam z wydajnością 81% w postaci jasnożółtego oleju. W celu optymalizacji warunków i skrócenia czasu reakcji azirydynofosfonian $(1R,2R,1'S)$ -**27** ponownie poddałam reakcji z TMSN_3

w temperaturze pokojowej, ale bez użycia rozpuszczalnika (Schemat 26). Postęp reakcji monitorowałam za pomocą widm ^{31}P NMR. Całkowite przereagowanie substratu zaobserwowałam po 3 dniach. Czysty produkt wydzieliłam z wydajnością 76%. Na podstawie analizy widm surowej mieszaniny poreakcyjnej ustaliłam, że reakcja przebiegała regiospecyficznie, a atak nukleofila następował jedynie na atom węgla C3 pierścienia azirydynowego. W kolejnym etapie azydofosfonian (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a** poddałam reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu stosując jako katalizator 10% Pd/C. W warunkach wodorolitycznych nastąpiła redukcja grupy azydkowej do funkcji aminowej przy jednoczesnym usunięciu grupy benzylowej i 1-fenyletoylewej, a także ochrona funkcji aminowych grupą *tert*-butoksykarbonylową. Surowy (1*R*,2*R*)-1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*R*)-**29b** oczyściłam wstępnie na żelu krzemionkowym, a następnie przez krystalizację. Czysty związek (1*R*,2*R*)-**29b** otrzymałam z wydajnością 86% w postaci białych kryształów. Jego strukturę i czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Syntezę (1*S*,2*R*)-1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (1*S*,2*R*)-**29b** przeprowadziłam w analogiczny sposób wykorzystując jako substrat diastereoizomeryczny azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (Schemat 27).

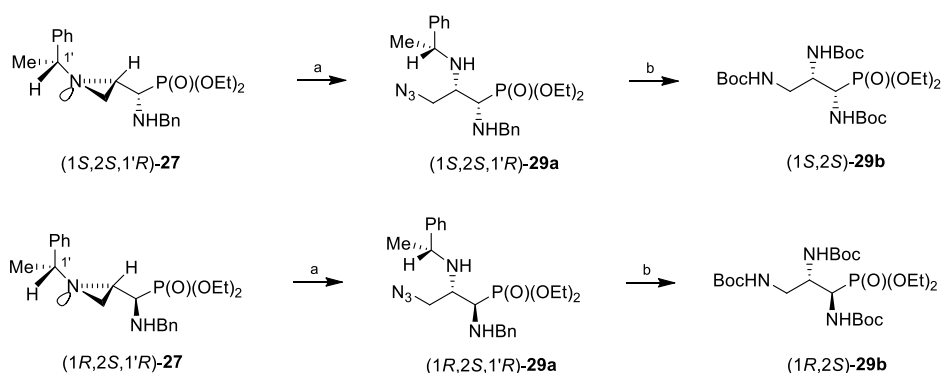


Schemat 27. Synteza (1*S*,2*R*)-1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (1*S*,2*R*)-**29b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** TMSN_3 , CH_2Cl_2 , temp. pok., 3 dni, 71%. **b.** TMSN_3 , temp. pok., 3 dni, 72%. **c.** H_2 , 10% Pd-C, Boc_2O , EtOH, 1 bar, 3 dni, 67%.

Reakcję otwarcia pierścienia azirydynowego anionem azydkowym prowadziłam w dichlorometanie w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Czysty produkt (1*S*,2*R*,1'*S*)-**28a** wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 71% w postaci jasnożółtego oleju. Następnie postanowiłam sprawdzić wpływ rozpuszczalnika na czas reakcji potrzebny do całkowitego przereagowania substratu. W tym celu azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** ponownie poddałam reakcji z TMSN_3 w temperaturze pokojowej, ale bez użycia rozpuszczalnika. Jak się jednak okazało, w tym przypadku całkowite przereagowanie substratu zaobserwowałam również po 3 dniach. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym uzyskałam czysty związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**28a**

z wydajnością 72%. W kolejnym etapie azydofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**28a** poddałam reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu. Po oczyszczeniu chromatograficznym i krystalizacji otrzymałam czysty związek (1*S*,2*R*)-**29b** z wydajnością 67% w postaci białego ciała stałego. Jego strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Związki (1*S*,2*S*)-**29a** oraz (1*R*,2*S*)-**29a** otrzymałam zgodnie z opisaną wyżej procedurą wykorzystując jako substraty odpowiednie azirydynofosfoniany (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (Schemat 28).

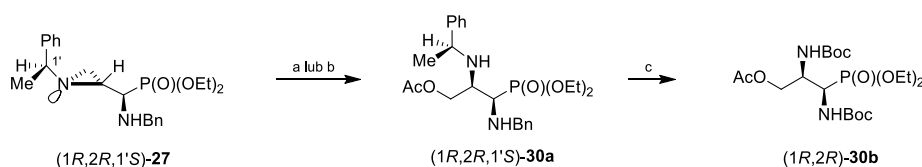


Schemat 28. Synteza (1*S*,2*S*)- i (1*R*,2*S*)-1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*S*)-**29b** i (1*R*,2*S*)-**29b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** TMSN₃, temp. pok., 3 dni, 74% dla (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a** i 77% dla (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a**. **b.** H₂, 10% Pd-C, Boc₂O, EtOH, 1 bar, 3 dni, 91% dla (1*S*,2*S*)-**29b** i 70% dla (1*R*,2*S*)-**29b**.

Reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego azydkiem trimetylosililu zarówno w związku (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** jak i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** prowadziłam bez rozpuszczalnika otrzymując azydofosfoniany (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a** z wydajnościami odpowiednio 74% i 77% w postaci jasnożółtych olejów. W kolejnym etapie fosfoniany (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a** poddałam reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym i krystalizacji uzyskałam (1*S*,2*S*)- i (1*R*,2*S*)-1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfoniany dietylu (1*S*,2*S*)-**29b** i (1*R*,2*S*)-**29b** z wydajnościami odpowiednio 91% i 70% w postaci białych kryształów, a ich czystość i strukturę potwierdziłam wykorzystując metody spektroskopowe.

3.2.5. Synteza 3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu **30b**

Kolejny etap projektu obejmował opracowanie warunków syntezy enancjomerycznie czystych (1*R*,2*R*)- i (1*S*,2*R*)- oraz (1*S*,2*S*)- i (1*R*,2*S*)-3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów (1*R*,2*R*)-**30b** i (1*S*,2*R*)-**30b** oraz (1*R*,2*S*)-**30b** i (1*S*,2*S*)-**30b**. Otrzymane enancjomerycznie czyste azirydynofosfoniany (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** wykorzystałam jako substraty w syntezie 3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów **30b**. Strategia syntezy obejmowała otwarcie pierścienia azirydynowego anionem octanowym, a następnie wodorolityczne usunięcie grupy benzylowej i 1-fenyletylowej z jednoczesną ochroną funkcji aminowych grupą *tert*-butoksykarbonylową. Pracę nad tą częścią projektu rozpoczęłam od przeprowadzenia reakcji azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** z lodowatym kwasem octowym w temperaturze pokojowej (Schemat 29). Postęp reakcji monitorowałam wykonując widma ³¹P NMR mieszaniny reakcyjnej. Po 24 godzinach stwierdziłam całkowite przereagowanie substratu, a czysty związek (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** wydzieliłam po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym z wydajnością 59% w postaci jasnożółtego oleju.

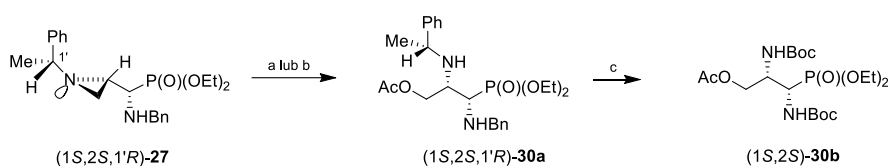


Schemat 29. Synteza (1*R*,2*R*)-3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (1*R*,2*R*)-**30b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** lodowaty AcOH, temp. pok., 24 godz., 59%. **b.** lodowaty AcOH, MW, 35–40°C, 320 W, 1,5 godz., 61%. **c.** H₂, 20% Pd(OH)₂-C, EtOH, 18 godz., 15 bar, 74%.

Zainspirowana danymi literaturowymi dotyczącymi wykorzystania promieniowania mikrofalowego w syntezie związków organicznych¹⁵⁹ postanowiłam zastosować wspomaganie mikrofalowe w reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w reaktorze mikrofalowym (Plazmatronika RM 800) w temperaturze 35–40°C skutkowało skróceniem czasu reakcji z 24 godzin do 1,5 godziny. Otrzymany tą metodą fosfonian (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** wydzieliłam z wydajnością 61%. Również w tym przypadku atak nukleofila następował wyłącznie na atom węgla C3 pierścienia azirydynowego. Analizując widma ¹H NMR oraz ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej nie stwierdziłam obecności sygnałów pochodzących od drugiego regioizomeru. Wodorolityczne usunięcie grupy 1-fenyletylowej i benzylowej wraz

z jednoczesnym wprowadzeniem na atomy azotu grup *tert*-butoksykarbonylowych doprowadziło do otrzymania fosfonianu (*1R,2R*)-**30b**, który po chromatograficznym oczyszczaniu na żelu krzemionkowym wydzieliałam z 74% wydajnością w postaci gęstego, bezbarwnego oleju. Strukturę i czystość wszystkich nowych związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

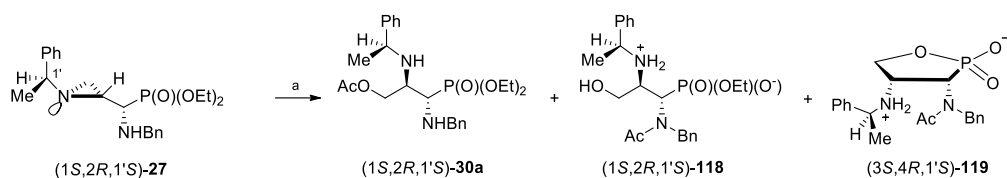
Enancjomeryczny (fosfonian (*1S,2S,1'R*)-**30a** zsyntezowałam w reakcji azirydynofosfonianu (*1S,2S,1'R*)-**27** z lodowatym kwasem octowym (Schemat 30).



Schemat 30. Synteza (*1S,2S*)-3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*1S,2S*)-**30b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** lodowaty AcOH, temp. pok., 24 godz., 53%. **b.** lodowaty AcOH, MW, 35–40°C, 320 W, 1,5 godz., 54%. **c.** H₂, 20% Pd(OH)₂-C, EtOH, 18 godz., 15 bar, 75%.

Wydajność reakcji prowadzonej przez 24 godziny w temperaturze pokojowej wyniosła 53%, natomiast w wyniku zastosowania promieniowania mikrofalowego przez 1,5 godziny otrzymałam 3-acetoksyfosfonian (*1S,2S,1'R*)-**30a** z wydajnością 54%. Reakcja wodorolizy prowadzona w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu doprowadziła do powstania związku (*1S,2S*)-**30b**, który po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym wydzieliałam z 75% wydajnością w postaci gęstego, bezbarwnego oleju (Schemat 30).

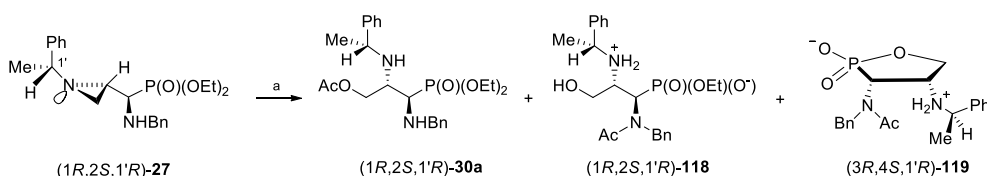
W celu otrzymania 3-acetoksyfosfonianów (*1S,2R,1'S*)-**30a** oraz (*1R,2S,1'R*)-**30a** w pierwszej kolejności przeprowadziłam reakcje azirydynofosfonianów (*1S,2R,1'S*)-**27** oraz (*1R,2S,1'R*)-**27** z lodowatym kwasem octowym we wcześniej opracowanych warunkach. Analizując widma ¹H NMR i ³¹P NMR surowych mieszanin poreakcyjnych zaobserwowałam obecność wielu niezidentyfikowanych produktów. W celu opracowania najbardziej efektywnej metody syntezy 3-acetoksyfosfonianów (*1S,2R,1'S*)-**30a** oraz (*1R,2S,1'R*)-**30a** wprowadzałam kolejne modyfikacje warunków reakcji. Postanowiłam sprawdzić wpływ czasu reakcji, temperatury, rozpuszczalnika oraz zastosowania promieniowania mikrofalowego na postęp reakcji. Najlepszy efekt uzyskałam ogrzewając azirydynofosfonian (*1S,2R,1'S*)-**27** z kwasem octowym w temperaturze wrzenia dichlorometanu przez 9 godzin (Schemat 31).



Schemat 31. Synteza (1*S*,2*R*,1'*S*)-3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianu dietylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a**. Odczynniki i warunki reakcji: **a**. lodowaty AcOH, CH₂Cl₂, temp. wrzenia, 9 godz., 24% dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a**; 10% dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**118**; 4% dla (3*S*,4*R*,1'*S*)-**119**.

Na podstawie analizy widma ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej ustaliłam, że zawierała ona 3-acetoksyfosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** (41%), wyjściowy azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (16%), monofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**118** (22%), 1,2-oksafosfolan (3*S*,4*R*,1'*S*)-**119** (5%) oraz szereg innych niezidentyfikowanych produktów ubocznych (16%). Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym czysty 3-acetoksyfosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** wydzieliłam z wydajnością 24% w postaci jasnożółtego oleju. Dodatkowe oczyszczanie wybranych frakcji za pomocą HPLC umożliwiło wydzielenie monofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**118** oraz 1,2-oksafosfolanu (3*S*,4*R*,1'*S*)-**119** z wydajnościami odpowiednio 10% i 4% w postaci białych, bezpostaciowych osadów. Strukturę i czystość wszystkich związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

W analogiczny sposób zsyntezowałam 3-acetoksyfosfonian (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a** (Schemat 32).

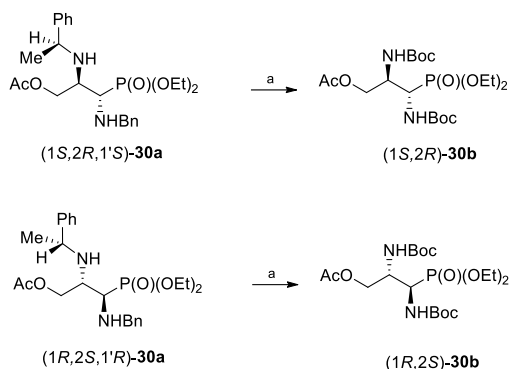


Schemat 32. Synteza (1*R*,2*S*,1'*R*)-3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianu dietylu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a**. Odczynniki i warunki reakcji: **a**. lodowaty AcOH, CH₂Cl₂, temp. wrzenia, 9 godz., 30% dla (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a**, 7% dla (1*R*,2*S*,1'*R*)-**118**, 13% dla (3*R*,4*S*,1'*R*)-**119**.

Po reakcji azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** z lodowatym kwasem octowym w dichlorometanie, w mieszaninie znajdował się docelowy produkt (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a** (54%), wyjściowy azirydynofosfonian (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (14%), monofosfonian (1*R*,2*S*,1'*R*)-**118** (10%), 1,2-oksafosfolan (3*R*,4*S*,1'*R*)-**119** (5%) oraz pozostałe produkty uboczne, których nie udało mi się wydzielić i zidentyfikować (17%). Czysty 3-acetoksyfosfonian (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a** wydzieliłam chromatograficznie z wydajnością 30% w postaci jasnożółtego oleju, natomiast monofosfonian (1*R*,2*S*,1'*R*)-**118** oraz 1,2-oksafosfolan

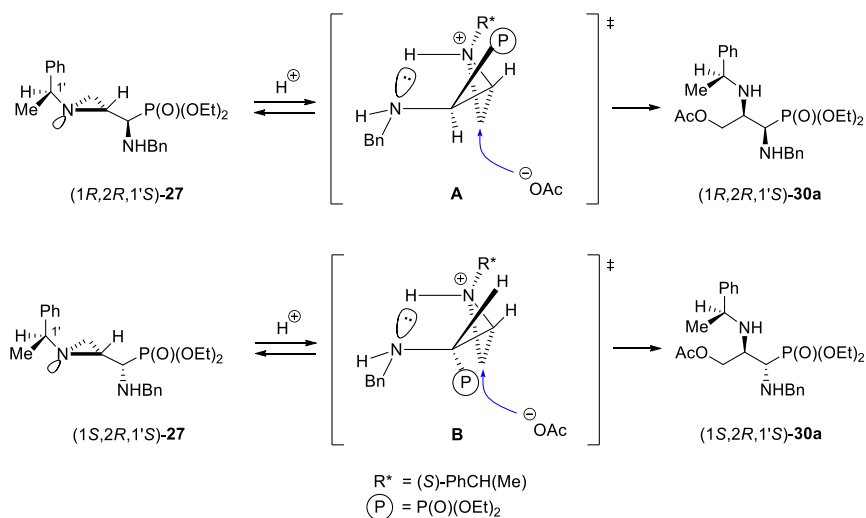
(3*R*,4*S*,1'*R*)-**119** po dodatkowym oczyszczeniu za pomocą HPLC wydzieliłam z wydajnościami odpowiednio 7% i 13% jako białe, bezpostaciowe osady.

Oba fosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a** poddałam następnie reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu pod ciśnieniem 15 barów (Schemat 33). Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym wydzieliłam pochodne (1*S*,2*R*)-**30b** oraz (1*R*,2*S*)-**30b** z wydajnościami odpowiednio 40% i 25% jako bezbarwne, gęste oleje.



Schemat 33. Synteza (1*S*,2*R*)- i (1*R*,2*S*)-3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*)-**30b** i (1*R*,2*S*)-**30b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** H₂, Pd(OH)₂-C, EtOH, 18 godz., 15 bar, 40% dla (1*S*,2*R*)-**30b**; 25% dla (1*R*,2*S*)-**30b**.

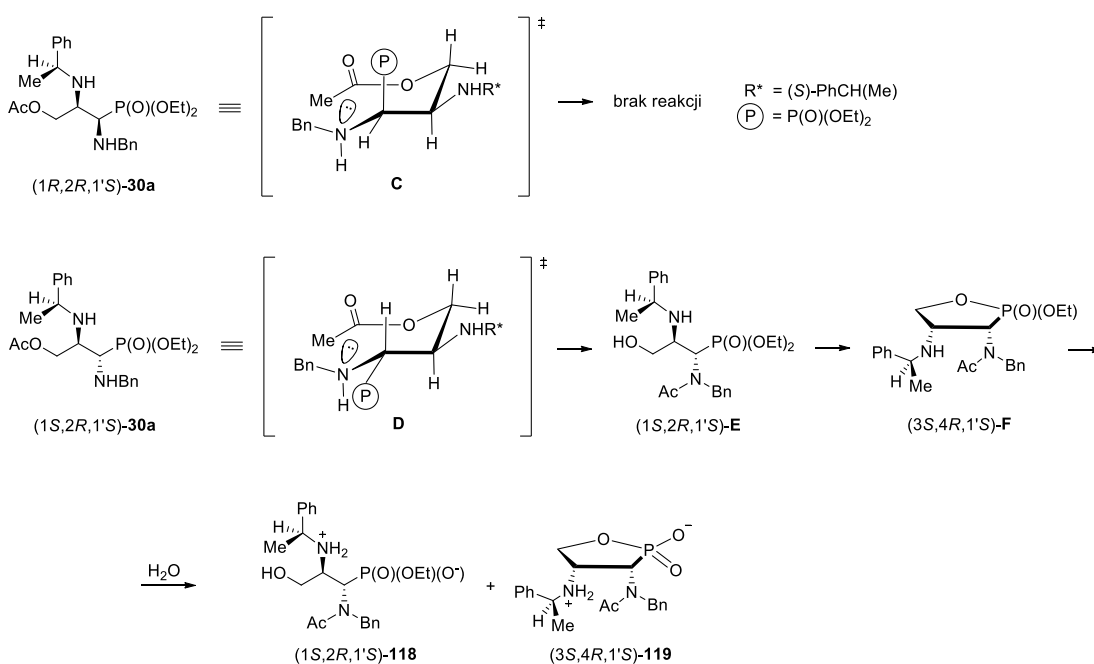
Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym zdecydowanie łatwiej przebiegała w przypadku azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i jego enancjomeru (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** niż dla diastereoizomerycznych fosfonianów – (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**. Istotną różnicę w reaktywności obu par związków można wyjaśnić rozważając prawdopodobny mechanizm tej reakcji (Schemat 34).



Schemat 34. Prawdopodobny mechanizm reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym dla azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**.

Niewątpliwie, w obecności kwasu octowego nastąpiło protonowanie atomu azotu pierścienia azirydynowego prowadzące do utworzenia jonów azirydyniowych **A** i **B**. Zakładając, że jony te były dodatkowo stabilizowane przez wiązanie wodorowe pomiędzy BnNH-C1 , to powodem obserwowanej różnicy w reaktywności było przestrzenne ułożenie grup dietoksyfosforylowych. Podejście anionu octanowego do atomu węgla C3 pierścienia azirydyny było dużo łatwiejsze w przypadku jonu **A**, podczas gdy w przypadku jonu **B** objętościowo duża grupa dietoksyfosforylowa utrudniała atak nukleofila. Podobną zależność zaobserwowano już kilka lat temu dla diastereoizomerycznych $[N-(1\text{-fenyloetylo})\text{azirydyn-2-yl}]$ hydroksymetylofosfonianów dietylu.¹⁶⁰

W celu wyjaśnienia problemu migracji grupy acetylowej z atomu tlenu na atom azotu, która miała miejsce podczas reakcji azirydynofosfonianu $(1S,2R,1'S)\text{-27}$ z lodowatym kwasem octowym, należy rozważyć możliwe stany przejściowe (Schemat 35).



Schemat 35. Prawdopodobny mechanizm migracji grupy acetylowej w $(1S,2R,1'S)\text{-30a}$ i tworzenia się $(1S,2R,1'S)\text{-118}$ oraz $(3S,4R,1'S)\text{-119}$.

Po przekształceniu 3-acetoksypropylofosfonianu $(1R,2R,1'S)\text{-30a}$ w konformer **C** przypominający swoją budową sześcioczłonowy pierścień w konformacji krzesłowej zauważyłam, że rozbudowana przestrzennie grupa dietoksyfosforylowa zajmuje pozycję aksjalną. Jest to energetycznie niekorzystna konformacja i z tego powodu migracja grupy acetylowej nie jest możliwa. W przypadku analogicznego konformera

3-acetoksypropylofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** (**D**), grupa dietoksyfosforylowa usytuowana jest w pozycji ekwatorialnej, co zapewnia zminimalizowanie niekorzystnych oddziaływań sterycznych. Takie warunki sprzyjają migracji funkcji acetylowej na atom azotu, dlatego utworzył się związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**E**, który następnie szybko uległ cyklizacji do 1,2-oksafosfolanu (3*S*,4*R*,1'*S*)-**F**. Niestety, żadnego ze związków nie udało mi się wydzielić w stanie czystym. Potwierdzeniem tej teorii było jednak wyizolowanie związku (1*S*,2*R*,1'*S*)-**118**, który utworzył się w wyniku otwarcia pierścienia w (3*S*,4*R*,1'*S*)-**F**, oraz pochodnej (3*S*,4*R*,1'*S*)-**119**.

3.2.6. Aktywność biologiczna otrzymanych związków

Azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**, 1,2-diaminopropylofosfoniany (1*S*,2*R*)-**28**, (1*R*,2*S*)-**28**, (1*R*,2*R*)-**28** i (1*S*,2*S*)-**28**, 1,2-diamino-3-azydopropylofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a**, 1,2,3-triaminopropylofosfoniany (1*S*,2*R*)-**29b**, (1*R*,2*S*)-**29b**, (1*R*,2*R*)-**29b** i (1*S*,2*S*)-**29b**, 3-acetoksy-1,2-diaminopropylofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a** oraz (1*R*,2*R*)-**30b** i (1*S*,2*S*)-**30b** poddane zostały ocenie aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej w ramach współpracy z Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej (Katedra Biologii i Biotechnologii) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ponadto, w ramach współpracy z Katedrą Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie została zbadana aktywność przeciwbakteryjna związków (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**, jak również ich zdolność do zwiększania aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyków (oksacyliny, ampicyliny, amoksycyliny oraz cyprofloksacyny), a także aktywność cytostatyczna. Z kolei, azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**, 1,2-diaminopropylofosfoniany (1*R*,2*S*)-**28**, (1*R*,2*R*)-**28** i (1*S*,2*S*)-**28**, 1,2-diamino-3-azydopropylofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a**, 1,2,3-triaminopropylofosfoniany (1*S*,2*R*)-**29b**, (1*R*,2*S*)-**29b**, (1*R*,2*R*)-**29b** i (1*S*,2*S*)-**29b**, 3-acetoksy-1,2-diaminopropylofosfoniany (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a** oraz (1*R*,2*R*)-**30b** i (1*S*,2*S*)-**30b** poddane zostały ocenie aktywności przeciwwirusowej w Instytucie Badań Biomedycznych Rega Katolickiego Uniwersytetu w Leuven, w Belgii.

3.2.6.1. Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza (Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

Aktywność przeciwbakteryjną badanych związków oceniono wobec następujących szczepów bakterii: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 oraz *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Jako związek referencyjny zastosowano amikacynę.

Aktywność przeciwgrzybiczą badanych związków oceniono wobec *Candida albicans* ATCC 10241 oraz *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404. Jako związek referencyjny zastosowano flukonazol.

Aktywności przeciwbakteryjna oraz przeciwgrzybicza zostały określone jako MIC – minimalne stężenie związku hamujące wzrost drobnoustroju oraz MBC – minimalne stężenie bakteriobójcze. Wartości parametrów MIC i MBC wyznaczono metodą seryjnych rozcieńczeń w podłożu płynnym zgodnie z rekomendacjami EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości).

Wszystkie przebadane związki wykazywały słabą aktywność zarówno przeciwbakteryjną (MIC i MBC w zakresie od 1,25 do 5 mg/ml) jak i przeciwgrzybiczą (MIC i MBC w zakresie od 0,625 do 5 mg/ml) wobec wszystkich szczepów. Najwyższą aktywność przeciwgrzybiczą wobec *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 wykazywały 1,2-diamino-3-azydopropylofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a**, 1,2,3-triaminopropylofosfonian (1*S*,2*R*)-**29b** oraz 3-acetoksy-1,2-diaminopropylofosfoniany (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a** (MIC = 0,625 mg/ml).

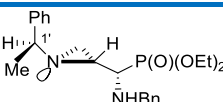
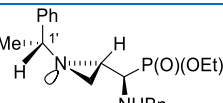
3.2.6.2. Aktywność przeciwbakteryjna (UJ CM w Krakowie)

Aktywność przeciwbakteryjną azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** oceniono wobec wybranych szczepów bakterii: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* MRSA 19415, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 oraz *Pseudomonas aeruginosa* 13001 (MDR). Jako związki referencyjne zastosowano oksacylinę, ampicylinę, amoksycylinę oraz cyprofloksacynę.

Aktywność przeciwbakteryjną określono jako MIC – minimalne stężenie związku hamujące wzrost drobnoustroju.

Spośród wszystkich przebadanych związków aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415 – gronkowca złocistego opornego na metycylinę, wykazywały enancjomeryczne azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**. Wartości parametru MIC wyznaczone dla tych związków były niższe niż dla jednego z zastosowanych leków referencyjnych – oksacyliny (Tabela 1).

Tabela 1. Wyniki aktywności przeciwbakteryjnej związków (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415.

Związek	MIC [mM] ([μ g/ml]) ^a
<i>S. aureus</i> MRSA 19415	
 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 27	0,125–0,25
 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 27	0,25
Oksacylina	0,3–0,6 (128)
Ampicylina	0,023 (8)
Amoksycylina	0,044 (16)

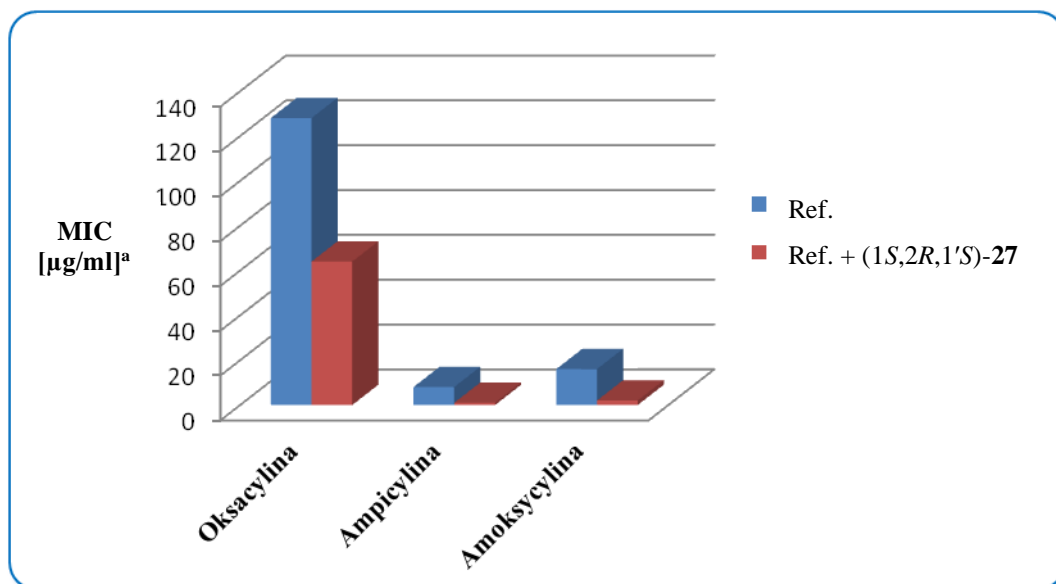
^a minimalne stężenie związku hamujące wzrost drobnoustroju.

Ponadto oceniona została zdolność azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** do zwiększania aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyków (jako adiuwanty). Zdolność do podwyższania aktywności oksacyliny, ampicyliny oraz amoksycyliny oceniono wobec szczepów *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 i MRSA 19415), natomiast w przypadku cyprofloksacyny wykorzystano szczepy *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 i 13001).

Enancjomeryczne azirydynofosfoniany – (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** w stężeniu 0,0625 mM oraz (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** w stężeniu 0,5 mM 2-krotnie podwyższały aktywność oksacyliny wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415 (zmniejszenie wartości MIC z 128 do 64 μ g/ml). Natomiast, związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** w stężeniu 0,0625 mM powodował 8-krotny wzrost aktywności ampicyliny (zmniejszenie wartości MIC z 8 do 1 μ g/ml) oraz amoksycyliny (zmniejszenie wartości MIC z 16 do 2 μ g/ml) wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415 (Wykres 1). Żaden z przebadanych związków nie wykazywał zdolności do zwiększania aktywności

antybiotyków wobec szczepów *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 oraz *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 i 13001).

Wykres 1. Zdolność azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** ($c = 0,0625$ mM) do podwyższenia aktywności antybiotyków β -laktamowych wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415.



^a minimalne stężenie związku hamujące wzrost drobnoustroju.

3.2.6.3. Aktywność cytostatyczna

Aktywność cytostatyczną azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** oceniono wobec trzech wybranych linii komórkowych: linii komórkowej ludzkiego włókniakomięsa HT-1080, linii komórkowej ludzkiego raka piersi MCF-7 oraz linii komórkowej ludzkiego raka prostaty PC-3. Aktywność cytostatyczną określono jako przeżywalność komórek nowotworowych wyrażoną jako procent kontroli (0,1% DMSO).

Spośród wszystkich przebadanych związków najbardziej aktywne były azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, które w stężeniu 100 μ M obniżały żywotność komórek linii HT-1080 odpowiednio o 27% i 33% oraz komórek linii MCF-7 o 22%. Natomiast, pozostałe dwa diastereoizomery – (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** w zakresie badanych stężeń stymulowały wzrost komórek linii MCF-7, ale nie wykazywały specyficzności wobec komórek linii HT-1080. Żaden z badanych związków nie wykazywał specyficzności wobec komórek linii PC-3.

3.2.6.4. Aktywność przeciwwirusowa

Aktywność przeciwwirusowa związków wymienionych w podrozdziale 3.2.6. została zbadana wobec szerokiej gamy wirusów DNA i RNA. Do ich namnażania wykorzystano poniższe linie komórkowe:

- linię komórkową ludzkich embrionalnych fibroblastów płuc (HEL), w której namnażano: wirusa cytomegalii (CMV szczep AD-169 oraz szczep Davis), wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1 szczep KOS), wirusa opryszczki pospolitej typu 2 (HSV-2 szczep G), wirusy ospy wietrznej i półpaśca (TK⁺ VZV szczep OKA; TK⁻VZV szczep 07-1), ludzkiego koronawirusa (HCoV szczep 229E i OC43), syncytialnego wirusa dróg oddechowych (RSV szczep Long) oraz wirusa parainfluenzy typu 3.
- linię komórkową tkanki nabłonkowej nerki zielonej małpy afrykańskiej (Vero), w której namnażano wirusy SARS-CoV-2 [szczep 1074 # 2 (Wuhan) i szczep B1.1 529 BA.1 # 3 (Omicron)], wirusa Sindbis (szczep Ar-339) oraz wirusa Semliki Forest (SFV).
- linię komórkową nerki psów Madin-Darby (MDCK), w której namnażano wirusa grypy A (szczep H1N1 i H1N2) oraz wirusa grypy B.
- linię komórkową ludzkiego raka wątrobowokomórkowego (Hep3B), w której namnażano ludzkiego koronawirusa (HCoV szczep NL63) oraz wirusa żółtej gorączki (szczep 17D).

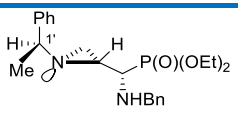
Jako związki referencyjne wykorzystano: gancyklowir, cydofowir, acyklowir, briwudynę, remdesiwir, molnupirawir, chlorochinę, rybawiryne, zanamiwir, rymantydynę oraz siarczan dekstranu (DS-10000).

Aktywność przeciwwirusową określono jako EC₅₀, czyli stężenie związku powodujące zmniejszenie efektu cytotatycznego wywołanego przez wirus o 50%. Ponadto zbadano cytotoksyczność wszystkich związków wobec niezainfekowanych komórek linii HEL, Vero, MDCK, Hep3B i Hep2 wyrażoną jako MCC, czyli minimalne stężenie cytotoksyczne powodujące wykrywalne mikroskopowo zmiany morfologii niezainfekowanych komórek.

Azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** hamował replikację cytomegalowirusa (szczep Davis) oraz wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (szczep KOS) (EC₅₀ = 54,69 μM i 44,72

μM odpowiednio dla CMV szczep Davis i HSV-1 szczep KOS), przy czym nie wpływał na morfologię komórek linii HEL w stężeniu do $100 \mu\text{M}$ (Tabela 2 i 3).

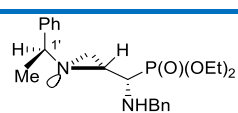
Tabela 2. Wyniki aktywności przeciwwirusowej związku (1*S*,2*R*,1'*S*)-27 wobec CMV oraz cytotoksyczności na linii komórkowej HEL.

Związek	EC ₅₀ (μM) ^a		Cytotoksyczność (μM)
	Szczep AD-169	Szczep Davis	Morfologia komórki (MCC) ^b
 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-27	> 20	54,69	≥ 100
Gancyklowir	26,95	7,05	> 394
Cydofowir	5,67	1,24	> 317

^a stężenie związku powodujące zmniejszenie efektu cytopatycznego wywołanego przez wirus o 50%.

^b minimalne stężenie cytotoksyczne powodujące wykrywalne mikroskopowo zmiany morfologii niezainfekowanych komórek.

Tabela 3. Wyniki aktywności przeciwwirusowej związku (1*S*,2*R*,1'*S*)-27 wobec HSV oraz cytotoksyczności na linii komórkowej HEL.

Związek	EC ₅₀ (μM) ^a		Cytotoksyczność (μM)
	HSV-1 (KOS)	HSV-2 (G)	Morfologia komórki (MCC) ^b
 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-27	44,72	> 20	≥ 100
Acyklowir	0,53	0,018	> 444
Briwudyna	0,18	134,29	> 300,3
Gancyklowir	0,039	–	> 394
Cydofowir	1,93	0,23	> 317

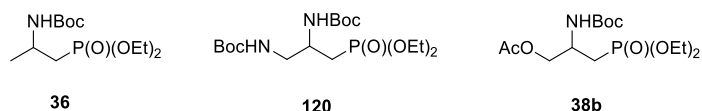
^a stężenie związku powodujące zmniejszenie efektu cytopatycznego wywołanego przez wirus o 50%.

^b minimalne stężenie cytotoksyczne powodujące wykrywalne mikroskopowo zmiany morfologii niezainfekowanych komórek.

Pozostałe związki w stężeniu do $100 \mu\text{M}$ nie wykazywały aktywności przeciwwirusowej w stosunku do badanych wirusów DNA i RNA.

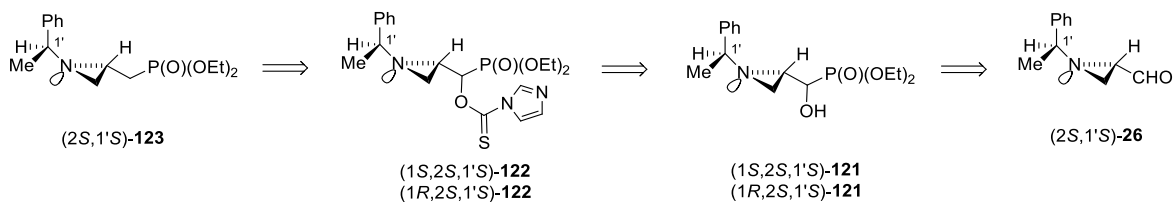
3.3. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych 2-aminopropylofosfonianów, 2-amino-3-hydroksypropylofosfonianów oraz 2,3-diaminopropylofosfonianów

Kolejnym zadaniem badawczym była synteza serii enancjomerycznie czystych 2-amino-, 2,3-diamino- oraz 2-amino-3-hydroksypropylofosfonianów **36**, **120** i **38b** (Rysunek 10).



Rysunek 10. Struktury zaprojektowanych enancjomerycznie czystych 2-amino-, 2,3-diamino- oraz 2-amino-3-hydroksypropylofosfonianów.

Zainspirowana wynikami wcześniejszych badań z użyciem jako chironów odpowiednich (azirydyn-2-ylo)karboladehydów **26** uznałam, że dogodną metodą syntezy tej serii zaprojektowanych związków będą reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego w azirydynofosfonianach **123** za pomocą różnych nukleofili. Związki **123** można z kolei otrzymać z odpowiednich [*N*-(1-fenyletylo)azirydyn-2-ylo]hydroksymetylofosfonianów dietylu **121** wykorzystując reakcję dehydrogenacji Bartona-McCombie¹⁶¹ (Schemat 36).

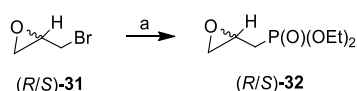


Schemat 36. Retrosyntetyczny schemat syntezy (2*S*,1'*S*)-azirydynofosfonianu (2*S*,1'*S*)-**123**.

Stosując opracowaną w naszym Zakładzie procedurę, (2*S*,1'*S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboldehyd (2*S*,1'*S*)-**26** poddałam reakcji Abramova uzyskując dwa diastereoizomeryczne fosfoniany – (1*R*,2*S*,1'*S*)-**121** oraz (1*S*,2*S*,1'*S*)-**121**¹⁶², które następnie przekształciłam w odpowiednie imidazolotiokarboksylany (1*R*,2*S*,1'*S*)-**122** oraz (1*S*,2*S*,1'*S*)-**122**. W ostatnim etapie zamierzałam przeprowadzić reakcję usunięcia drugorzędowej grupy hydroksylowej, jednakże wielokrotne próby syntezy docelowego azirydynofosfonianu (2*S*,1'*S*)-**123** zakończyły się niepowodzeniem. Z tego względu, zaproponowałam alternatywną metodę syntezy 2-aminopropylofosfonianów, 2,3-diaminopropylofosfonianów oraz 2-amino-3-hydroksypropylofosfonianów (Schemat 21, str. 44).

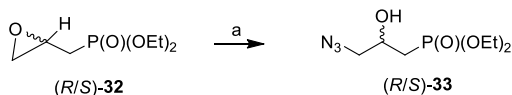
3.3.1. Optymalizacja warunków syntezy racemicznych propylofosfonianów 36–38

Synteza odpowiednich enancjomerów związków **36–38** zgodnie ze schematem 21 (str. 44) wymaga użycia enancjomerycznie wzbogaconych (*R*)- i (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** i (*S*)-**32**, które można otrzymać z racemicznego epoksydu (*R/S*)-**32** w wyniku hydrolitycznego rozdziału kinetycznego (HKR).¹⁵⁵ Prace zmierzające do otrzymania enancjomerycznie wzbogaconych fosfonianów **36–38** poprzedziłam opracowaniem i optymalizacją warunków ich syntezy z użyciem racemicznego (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32**. W tym celu handlowo dostępną (*R/S*)-epibromohydrynę (*R/S*)-**31** poddałam reakcji Michaelisa-Arbuzova z fosforem trietylowym (Schemat 37).¹⁵⁴ Surowy (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**32** oczyściłam przeprowadzając destylację pod zmniejszonym ciśnieniem co pozwoliło na otrzymanie czystego związku (*R/S*)-**32** z wydajnością 61% jako bezbarwnego oleju. Strukturę oraz czystość otrzymanego produktu potwierdziłam metodami spektroskopowymi.



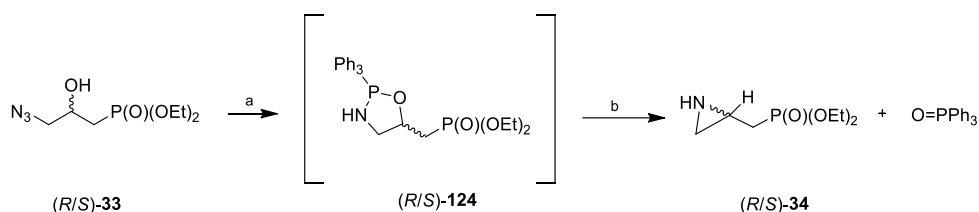
Schemat 37. Synteza (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32**. Odczynniki i warunki reakcji: a. P(OEt)₃, 130°C, 4 godz., 61%.

W kolejnym etapie (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**32** postanowiłam przekształcić w odpowiedni (*R/S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**33**. W tym celu wykorzystałam opracowaną w naszym Zespole procedurę otwarcia pierścienia epoksydowego w 2,3-epoksypropylofosfonianach dietylu **32** anionem azydowym¹⁵³ (Schemat 38). (*R/S*)-3-Azydo-2-hydroksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**33** otrzymałam z wydajnością 95% w postaci jasnożółtego oleju, a jego strukturę i czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.



Schemat 38. Synteza (*R/S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**33**. Odczynniki i warunki reakcji: a. NaN₃, (NH₄)₂SO₄, MeOH, temp. wrzenia, 4 godz., 95%.

Syntezę (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34** przeprowadziłam modyfikując procedurę literaturową.¹⁶³ Otrzymany (*R/S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**33** poddałam reakcji z tryfenylofosfiną w toluenie (Schemat 39).

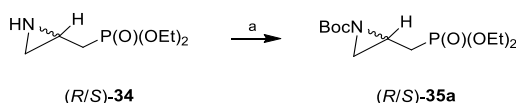


Schemat 39. Synteza (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** PPh₃, toluen, temp. pok., 2 godz.; **b.** temp. wrzenia, 1 godz., 53% (2 etapy).

W tym przypadku reakcja przebiegała z utworzeniem nietrwałego cyklicznego produktu pośredniego (*R/S*)-**124**, który w następstwie ogrzewania w temperaturze wrzenia toluenu, przekształcił się w docelowy (*R/S*)-azirydynofosfonian (*R/S*)-**34**. Produktem ubocznym w tej reakcji był tlenek trifenylfosfiny, który oddzieliłam wykonując wstępne oczyszczanie na żelu krzemionkowym. Surowy (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**34** wydzieliłam z wydajnością 53% w postaci jasnożółtego oleju. Jego strukturę potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Ostatnim etapem poprzedzającym syntezę zaprojektowanych przeze mnie sfunkcjonalizowanych alkilofosfonianów **36–38** z azirydynofosfonianów było wprowadzenie grupy ochronnej na atom azotu w pierścieniu azirydynowym w związku (*R/S*)-**34**. Mając na uwadze zróżnicowaną reaktywność aktywowanych i nieaktywowanych azirydyn postanowiłam sprawdzić wpływ rodzaju grupy ochronnej na regioselektywność reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego w otrzymanych azirydynofosfonianach. Duże zainteresowanie azirydynami jako użytecznymi syntonami do otrzymywania szeregu różnych klas związków zaowocowało opublikowaniem wielu prac, oryginalnych jak i przeglądowych, dotyczących regioselektywności nukleofilowych otwarć pierścienia azirydynowego.^{61,62,65,164,165} Stanković i wsp.⁶¹ w swojej pracy sformułowali tezę, że w przypadku aktywowanych azirydyn reakcje otwarcia pierścienia za pomocą różnych nukleofili przebiegają stosunkowo łatwo, a atak nukleofila następuje głównie na mniej zawadzony atom węgla C3. Regioselektywność reakcji nukleofilowego otwarcia nieaktywowanych azirydyn zależy natomiast od rodzaju obecnego w pierścieniu podstawnika oraz zastosowanego nukleofila. W wielu przypadkach kierunek reakcji uwarunkowany jest także czynnikami sterycznymi. Jednakże, doniesienia literaturowe wskazują, że nie zawsze można przewidzieć stereochemiczny przebieg tego typu reakcji. Dlatego w pierwszej kolejności zdecydowałam się na wprowadzenie na atom azotu pierścienia azirydyny grupy *tert*-butoksykarbonylowej o elektronoakceptorowych właściwościach. Zaprojektowane finalne aminofosfoniany miały posiadać w swej

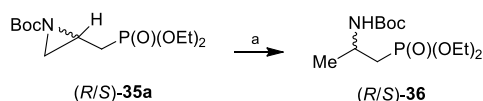
strukturze funkcje aminowe ochronione grupą *tert*-butoksykarbonylową. Wprowadzenie zatem grupy *tert*-butoksykarbonylowej na azirydynowy atom azotu miało skrócić ścieżkę syntetyczną, gdyż w następstwie otwarcia pierścienia zarówno w warunkach wodorolitycznych jak i za pomocą kwasu octowego powinienam otrzymać docelowe związki. Dodatkowym atutem było również to, że grupa *tert*-butoksykarbonylowa w łatwy sposób może zostać usunięta z cząsteczki. Dlatego zdecydowałam się na przeprowadzenie reakcji (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34** z diwęglanem di-*tert*-butylu w bezwodnym etanolu w temperaturze pokojowej (Schemat 40).



Schemat 40. Synteza (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35a**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Boc₂O, EtOH, temp. pok., 3 godz., 99%.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Po 3 godzinach zaobserwowałam całkowite przereagowanie substratu. Czysty związek (*R/S*)-**35** wydzieliłam po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym z wydajnością 99% w postaci bezbarwnego oleju. Jego strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Otrzymany (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35a** posłużył jako substrat do syntezy docelowego (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**36** (Schemat 41).

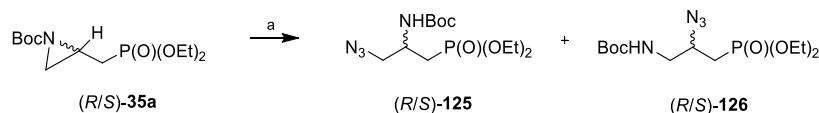


Schemat 41. Synteza (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**36**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** H₂, 20% Pd(OH)₂-C, EtOH, 1 bar, 18 godz., 77%.

W warunkach wodorolitycznych w obecności 20% Pd(OH)₂-C przeprowadziłam otwarcie pierścienia azirydynowego. Postęp reakcji monitorowałam za pomocą spektroskopii ³¹P NMR. Po 18 godzinach w widmie mieszaniny poreakcyjnej nie zaobserwowałam obecności sygnałów pochodzących od substratu. W wyniku krystalizacji otrzymałam czysty (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu

(*R/S*)-**36** z wydajnością 77% w postaci białych kryształów, których strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

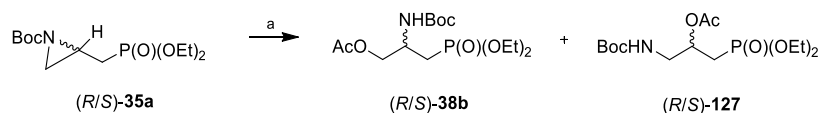
Kolejnym etapem mojego projektu była synteza 2,3-diaminopropylfosfonianu dietylu **120** (Rysunek 10, str. 66), który zamierzałam otrzymać w sekwencji reakcji obejmującej otwarcie pierścienia azirydynowego anionem azydkowym, a następnie wodorolityczne przekształcenie funkcji azydowej do aminowej. W tym celu, (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35a** poddałam reakcji z azydkiem trimetylosililu bez użycia rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej (Schemat 42).



Schemat 42. Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego w (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianie dietylu (*R/S*)-**35a** azydkiem trimetylosililu. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** TMSN₃, temp. pok., 4 dni, 27% dla (*R/S*)-**125** i 3,2% dla (*R/S*)-**126**.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, a całkowite przereagowanie substratu stwierdziłam po 4 dniach. W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej zaobserwowałam obecność dwóch sygnałów ($\delta^{31}\text{P} = 27,44$ i $26,47$ ppm), które przypisałam regioizomerycznym produktom powstającym w stosunku 71:29. Czyste związki (*R/S*)-**125** i (*R/S*)-**126** wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnościami odpowiednio 27% i 3,2% w postaci bezbarwnych olejów. Ich strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

(*R/S*)-[*N*-(*tert*-Butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35a** miał posłużyć mi również jako substrat w syntezie zaprojektowanego (*R/S*)-2-amino-3-hydroksypropylfosfonianu dietylu (*R/S*)-**38b** (Rysunek 10, str. 66). W tym celu przeprowadziłam reakcję związku (*R/S*)-**35a** z kwasem octowym bez użycia rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej (Schemat 43).



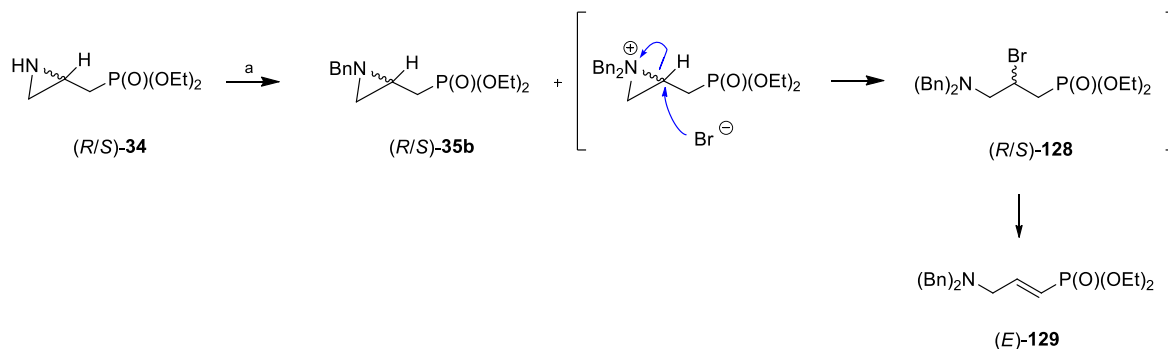
Schemat 43. Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego w *(R/S)*-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianie dietylu *(R/S)*-**35a** kwasem octowym. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** AcOH, temp. pok., 24 godz., 95% dla mieszaniny *(R/S)*-**38b** i *(R/S)*-**127**.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 24 godzinach zaobserwowałam całkowite przereagowanie substratu. W widmie ^{31}P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej obecne były sygnały pochodzące od dwóch produktów – *(R/S)*-**38b** oraz *(R/S)*-**127** w stosunku 77:23 ($\delta^{31}\text{P}$ = odpowiednio: 27,56 i 26,25 ppm). Pomimo wielokrotnych prób, stosując zarówno chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym jak i wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC), mieszaniny izomerycznych fosfonianów nie udało mi się rozdzielić. Struktury obu produktów ustaliłam na podstawie analizy widm ^1H NMR wykonanych dla frakcji wzbogaconych w odpowiednie regioizomery.

Atak nukleofila podczas reakcji azirydynofosfonianu *(R/S)*-**35a** z azydkiem trimetylosililu oraz z kwasem octowym następował zarówno na atom węgla C3 jak i C2 pierścienia azirydynowego prowadząc do powstania dwóch regioizomerycznych produktów, odpowiednio *(R/S)*-**125** i *(R/S)*-**126** oraz *(R/S)*-**38b** i *(R/S)*-**127** (Schemat 42 i 43). Przyczyną takiego przebiegu reakcji jest elektronoakceptorowy charakter obecnej na atomie azotu grupy *tert*-butoksykarbonylowej, która aktywuje pierścień azirydynowy w reakcji z nukleofilem (substytucja nukleofilowa $\text{S}_{\text{N}}2$).

Moje wcześniejsze badania dowiodły, że reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego nukleofilem azydkowym i octanowym w azirydynofosfonianach **27**, z atomem azotu ochronionym grupą 1-fenyletylową, przebiegają w pełni regioselektywnie a atak nukleofila jest uprzywilejowany od strony mniej zawadzonej przestrzennie na atom węgla C3. Analogiczna sytuacja miała również miejsce w przypadku nukleofilowych otwarć pierścienia azirydynowego w [*N*-(1-fenyletylo)azirydyn-2-ylo]hydroksymetylofosfonianach dietylu otrzymanych wcześniej w naszym Zespole.^{166,167} Dlatego też, spodziewając się podobnego przebiegu reakcji, jako substrat do syntezy zaprojektowanych aminopropylofosfonianów postanowiłam zastosować nieaktywowany azirydynofosfonian posiadający na atomie azotu grupę elektronodonorową. W tym celu, *(R/S)*-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu *(R/S)*-**34** poddałam reakcji z bromkiem

benzylu w obecności węglańka potasu w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej¹⁶⁸ (Schemat 44).



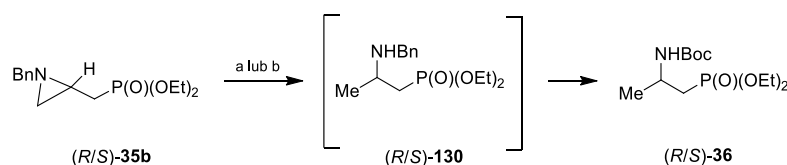
Schemat 44. Synteza *(R/S)*-(*N*-benzyloazirydyn-2-yl)metylfosfonianu dietylu *(R/S)*-**35b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** BnBr, K₂CO₃, THF, temp. pok., 24 godz., 62% dla *(R/S)*-**35b** i 12% dla *(E)*-**129**.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 24 godzinach stwierdziłam całkowite przereagowanie substratu. W widmie ³¹P NMR mieszaniny poreakcyjnej oprócz sygnału pochodzącego od oczekiwanego produktu *(R/S)*-**35b** ($\delta^{31}\text{P} = 28,55$ ppm) (85%) zaobserwowałam także obecność sygnału od produktu ubocznego ($\delta^{31}\text{P} = 27,00$ ppm) (15%). Na podstawie analizy widma ¹H NMR ustaliłam, że w strukturze związku ubocznego występują cztery protony benzyłowe, o czym świadczy obecność dwóch dubletów o przesunięciach chemicznych odpowiednio $\delta = 3,71$ i $3,57$ ppm i o stałej sprzężenia $J = 13,5$ Hz, natomiast brak charakterystycznych dubletów pochodzących od protonów pierścienia azirydynowego sugerował, że jest to związek acykliczny. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym czysty *(R/S)*-(*N*-benzyloazirydyn-2-yl)metylfosfonian dietylu *(R/S)*-**35b** wydzieliłam z wydajnością 62% w postaci bezbarwnego oleju, a jego strukturę i czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi. Nie udało mi się natomiast wydzielić w czystej postaci drugiego ze związków ($\delta^{31}\text{P} = 27,00$ ppm). Uzyskałam frakcje będące mieszaninami wspomnianego wyżej produktu ubocznego ($\delta^{31}\text{P} = 27,00$ ppm) oraz innego, nowego związku ($\delta^{31}\text{P} = 18,25$ ppm). W widmie ¹H NMR wspomnianych frakcji zaobserwowałam obecność charakterystycznych sygnałów pochodzących od protonów wiązania podwójnego. Na podstawie powyższych obserwacji można wnioskować, że podczas reakcji benzylowania, w wyniku podwójnego benzylowania na atomie azotu, oprócz oczekiwanego związku *(R/S)*-**35b** powstał również jon azirydyniowy, który jako nietrwały uległ reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego anionem bromkowym tworząc odpowiednią bromopochodną *(R/S)*-**128**, która następnie podczas oczyszczania na żelu

krzemionkowym przekształciła się w związek (*E*)-**129** w wyniku eliminacji cząsteczki HBr (Schemat 44). W celu potwierdzenia tej teorii, frakcję zawierającą związek (*R/S*)-**128** oraz (*E*)-**129** rozpuściłam w dichlorometanie i mieszałam z dodatkiem żelu krzemionkowego przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Zgodnie z oczekiwaniami, w widmie ^{31}P NMR otrzymanej mieszaniny poreakcyjnej zaobserwowałam tylko jeden sygnał ($\delta^{31}\text{P} = 18,25$ ppm) pochodzący od produktu eliminacji. Związek (*E*)-**129** wydzieliłam po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej z wydajnością 12%. Na podstawie analizy widma ^{13}C NMR oraz porównania go z danymi literaturowymi¹⁶⁹ ustaliłam, że produktem eliminacji cząsteczki HBr jest związek (*E*)-**129**.

Zaproponowany mechanizm uwzględniający tworzenie jonu azirydyniowego i otwarcie pierścienia anionem bromkowym jest zgodny z wcześniejszymi obserwacjami reaktywności jonów azirydyniowych analogicznych alkilofosfonianów.^{170,171}

Otrzymany (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylometylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35b** zastosowałam jako związek wyjściowy w syntezie (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**36** (Schemat 45).

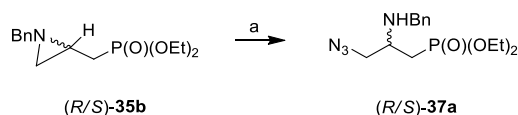


Schemat 45. Synteza (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**36**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** H_2 , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, Boc_2O , EtOH, 1 bar, 10 dni, 52 %; **b.** H_2 , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, Boc_2O , EtOH, 10 bar, 4 dni, 53%.

W celu otwarcia pierścienia azirydynowego z jednoczesnym usunięciem grupy benzylowej, a także wprowadzenia grupy *tert*-butoksykarbonylowej na funkcję aminową przeprowadziłam reakcję wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu pod normalnym ciśnieniem (Schemat 45 warunki reakcji punkt a). Postęp reakcji monitorowałam za pomocą widm ^{31}P NMR. Po 24 godzinach w widmie ^{31}P NMR wykonanym dla surowej mieszaniny poreakcyjnej nie zaobserwowałam sygnału pochodzącego od substratu, widoczne natomiast były sygnały od (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**36** ($\delta^{31}\text{P} = 28,64$ ppm) oraz od niezidentyfikowanego produktu ($\delta^{31}\text{P} = 28,97$ ppm), które utworzyły się w proporcji 47:53. W widmie ^1H NMR uzyskanej mieszaniny stwierdziłam obecność charakterystycznego dubletu pochodzącego od jednego z protonów $-\text{CH}_2$ w grupie benzylowej

($\delta^{31}\text{P} = 4,33 \text{ ppm}$, $J = 15,73 \text{ Hz}$) a także sygnałów pochodzących od atomów wodoru pierścienia aromatycznego. Najprawdopodobniej wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego następuje znacznie szybciej niż usunięcie grupy benzylowej z funkcji aminowej i zastąpienie jej grupą *tert*-butoksykarbonylową. Ubocznym produktem, który zaobserwowałam w mieszaninie poreakcyjnej był zatem produkt pośredni – (*R/S*)-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**130**. Na podstawie analizy widma ^{31}P NMR wykonanego po 72 godzinach ustaliłam, że analizowana mieszanina zawierała (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**36** oraz (*R/S*)-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**130** w stosunku 62:38. Całkowite przekształcenie związku (*R/S*)-**130** w docelowy aminofosfonian (*R/S*)-**36** zaobserwowałam po 10 dniach. Mieszaninę poreakcyjną oczyściłam wstępnie na żelu krzemionkowym, a następnie wybrane frakcje poddałam krystalizacji otrzymując czysty (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**36** z wydajnością 52% w postaci białych kryształów, których strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi. W celu optymalizacji czasu reakcji, (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35b** poddałam reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu pod ciśnieniem 10 barów (Schemat 45 warunki reakcji punkt b). Postęp reakcji monitorowałam za pomocą widm ^{31}P NMR. Po 4 dniach w surowej mieszaninie poreakcyjnej obecny był jedynie docelowy (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**36**, który po oczyszczeniu chromatograficznym i krystalizacji wydzieliłam z wydajnością 53% w postaci białych kryształów.

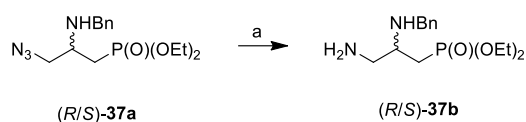
Kolejny etap prac badawczych dotyczył syntezy (*R/S*)-2,3-diaminopropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**120** (Rysunek 10, str. 66), który zamierzałam zrealizować w sekwencji reakcji obejmującej otwarcie pierścienia azirydynowego w (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianie dietylu (*R/S*)-**35b** anionem azydkowym, a następnie wodorolityczną redukcję grupy azydkowej do funkcji aminowej przy jednoczesnym usunięciu grupy benzylowej, a także ochronę funkcji aminowych grupą *tert*-butoksykarbonylową. W pierwszym etapie przeprowadziłam reakcję (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35b** z azydkiem trimetylosililu bez użycia rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej (Schemat 46).



Schemat 46. Synteza *(R/S)*-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu *(R/S)*-37a. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** TMSN₃, temp. pok., 4 dni, 84%.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, a całkowite przereagowanie substratu stwierdziłam po 4 dniach. W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej zaobserwowałam obecność sygnału od jednego produktu. Zgodnie z oczekiwaniami, w przypadku zastosowania jako substratu nieaktywowanego azirydynofosfonianu atak nukleofila następował wyłącznie na mniej zawadzony atom węgla C3 pierścienia azirydynowego. Czysty *(R/S)*-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu *(R/S)*-37a wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 84% w postaci bezbarwnego oleju, a jego strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi. W celu redukcji grupy azydkowej do funkcji aminowej przy jednoczesnym usunięciu grupy benzyłowej, a także ochrony funkcji aminowych grupą *tert*-butoksykarbonylową, otrzymany racemiczny *(R/S)*-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu *(R/S)*-37a poddałam reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu pod normalnym ciśnieniem. Postęp reakcji monitorowałam wykonując widma ³¹P NMR. Po 5 dniach w widmie mieszaniny poreakcyjnej nie zaobserwowałam obecności sygnałów pochodzących od substratu, jednak zawierała ona sygnały od kilku niezidentyfikowanych produktów, których niestety nie udało mi się rozdzielić, ani za pomocą chromatografii kolumnowej, ani za pomocą HPLC. *(R/S)*-3-Azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu *(R/S)*-37a poddałam także reakcji wodorolizy w reaktorze ciśnieniowym utrzymując ciśnienie 10 barów. Na podstawie widma ³¹P NMR wykonanego po 2 dniach ustaliłam, że mieszanina poreakcyjna miała taki sam skład jak w przypadku reakcji prowadzonej pod normalnym ciśnieniem.

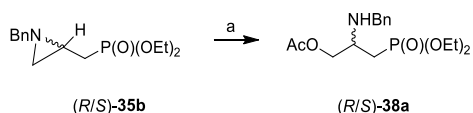
Z uwagi na trudności jakie napotkałam podczas reakcji wodorolizy zaproponowałam alternatywną metodę syntezy 2,3-diaminopropylofosfonianu dietylu. Redukcję grupy azydkowej do funkcji aminowej zrealizowałam w reakcji *(R/S)*-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu *(R/S)*-37a z trifenylofosfiną (Schemat 47).



Schemat 47. Synteza (*R/S*)-3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-37b. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** PPh₃, toluen, temp. pok. 2 godz., 88%.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 2 godzinach stwierdziłam całkowite przereagowanie substratu. Surową mieszaninę poreakcyjną oczyściłam na kolumnie chromatograficznej wydzielając czysty (*R/S*)-3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-37b z wydajnością 88% w postaci jasnożółtego oleju. Jego strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Syntezę zaprojektowanego (*R/S*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-38b (Rysunek 10, str. 66) postanowiłam przeprowadzić stosując jako substrat (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-35b. W pierwszym etapie związek (*R/S*)-35b poddałam reakcji z lodowatym kwasem octowym bez użycia rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej (Schemat 48).



Schemat 48. Synteza (*R/S*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-38a. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** AcOH, temp. pok., 24 godz., 77%.

Po 24 godzinach na płycie TLC zaobserwowałam całkowite przereagowanie substratu. W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej zaobserwowałam sygnał pochodzący od jednego produktu. Również w tym przypadku atak nukleofila następował jedynie na atom węgla C3 pierścienia azirydynowego. Czysty (*R/S*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-38a wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 77% jako bezbarwny olej, a jego strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi. W kolejnym etapie, w celu usunięcia grupy benzylowej i zastąpienia jej grupą *tert*-butoksykarbonylową, (*R/S*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-38a poddałam reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu pod normalnym ciśnieniem. Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. W widmie ³¹P NMR

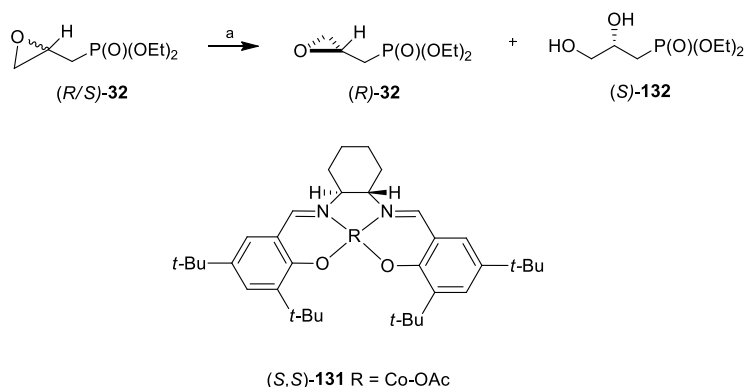
surowej mieszaniny poreakcyjnej wykonanym po 5 dniach zaobserwowałam obecność kilku produktów, których pomimo wielokrotnych prób nie udało mi się rozdzielić.

3.3.2. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych aminopropylofosfonianów 36–38

Wykorzystując opracowane dla związków racemicznych metodologie przystąpiłam do głównego zadania badawczego – syntezy enancjomerycznie wzbogaconych aminopropylofosfonianów 36–38.

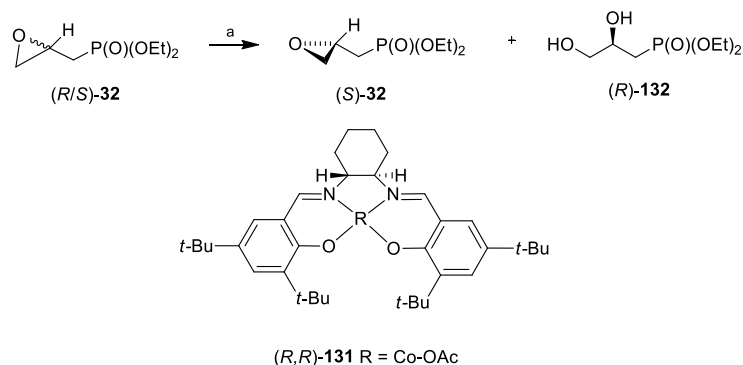
W celu syntezy enancjomerycznie wzbogaconych (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32**, epitlenek (*R/S*)-**32** poddałam hydrolitycznemu rozdziałowi kinetycznemu (HKR) w obecności katalizatora Jacobsena, odpowiednio (*S,S*)-**131** oraz (*R,R*)-**131**.¹⁵⁵

W pierwszej kolejności (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**32** poddałam hydrolitycznemu rozdziałowi kinetycznemu (HKR) w obecności (*S,S*)-salen-Co^{III}-OAc (*S,S*)-**131** jako katalizatora (Schemat 49). Po 4 dniach otrzymałam mieszaninę (*R*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-2,3-dihydroksypropylofosfonianu dietylu (*S*)-**132**. Czysty epitlenek (*R*)-**32** (*ee* = 92%; Tabela 4, str. 85) wydzieliłam za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem z wydajnością 44%.



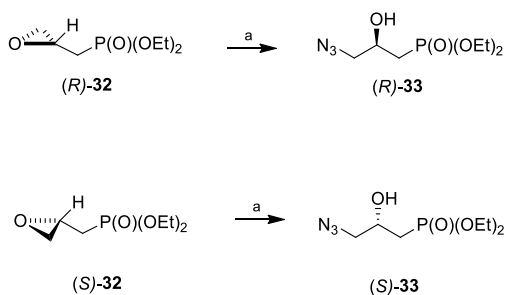
Schemat 49. Synteza enancjomerycznie wzbogaconego (*R*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R*)-**32**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** (*S,S*)-salen-Co^{III}-OAc (*S,S*)-**131**, H₂O, temp. pok., 4 dni, 44%.

Syntezę enancjomerycznie wzbogaconego (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*S*)-**32** przeprowadziłam analogicznie jak dla związku (*R*)-**32**, ale z użyciem katalizatora (*R,R*)-salen-Co^{III}-OAc (*R,R*)-**131** (Schemat 50). Czysty (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonian dietylu (*S*)-**32** (*ee* = 96%; Tabela 4, str. 85) wyodrębniłam na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem z wydajnością 45%.



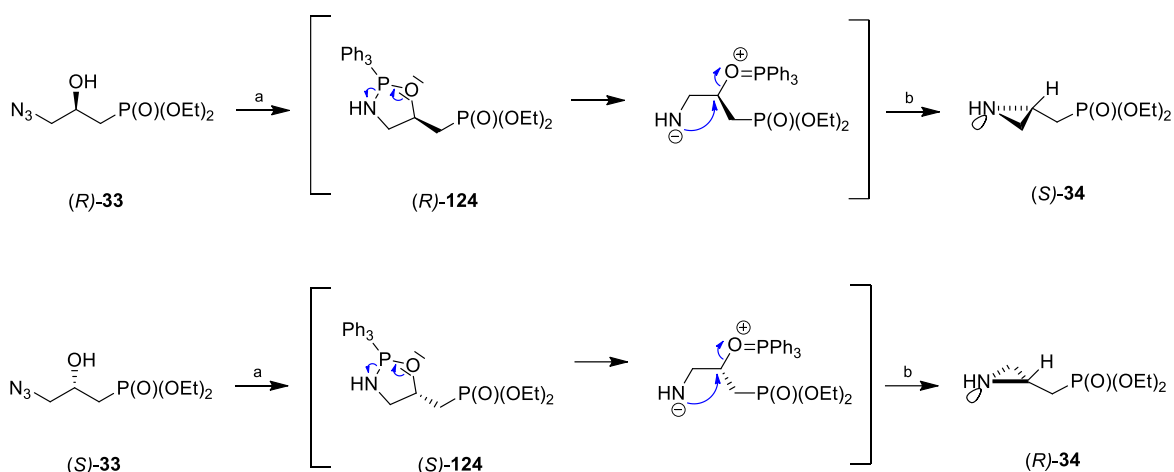
Schemat 50. Synteza enancjomerycznie wzbogaconego (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*S*)-**32**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** (*R,R*)-salen-Co^{III}-OAc (*R,R*)-**131**, H₂O, temp. pok., 4 dni, 45%.

Enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** przekształciłam następnie w odpowiednie (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** (Schemat 51). W reakcjach epitlenków (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** z azydkiem sodu w obecności siarczanu amonu¹⁵³ otrzymałam azydofosfoniany odpowiednio (*R*)-**33** (*ee* = 96%; Tabela 5, str. 85) oraz (*S*)-**33** (*ee* = 96%; Tabela 5, str. 85) z wydajnościami 92% i 84% w postaci jasnożółtych olejów, a ich struktury i czystości potwierdziłam wykorzystując metody spektroskopowe.



Schemat 51. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** NaN₃, (NH₄)₂SO₄, MeOH, temp. wrzenia, 4 godz., 92% dla (*R*)-**33** i 84% dla (*S*)-**33**.

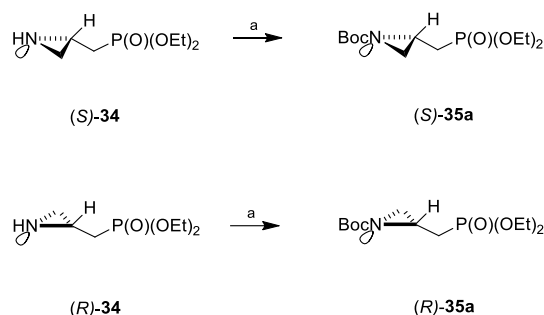
Otrzymane enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** (*ee* = 96%) przekształciłam w odpowiednie (*S*)- oraz (*R*)-(azyrydyn-2-ylo)metylofosfoniany dietylu (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34** (Schemat 52). Związki (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34** wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnościami odpowiednio 47% i 52% jako jasnożółte oleje. Ich struktury potwierdziłam metodami spektroskopowymi.



Schemat 52. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** PPh₃, toluen, temp. pok., 2 godz; **b.** temp. wrzenia, 1 godz, 47% dla (*S*)-**34** i 52% dla (*R*)-**34** (2 etapy).

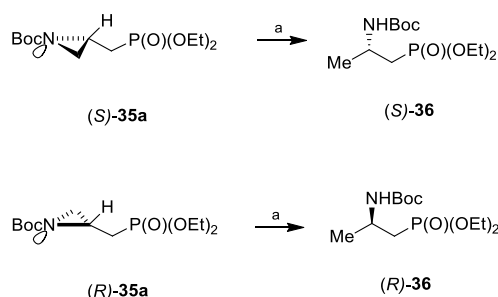
Analizując wyniki eksperymentów przeprowadzonych dla (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34** uznałam, że dogodną metodą syntezy enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**36** oraz (*R*)-**36** będzie wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego w odpowiednich (*S*)- oraz (*R*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianach dietylu (*S*)-**35a** oraz (*R*)-**35a**. Związki (*S*)-**36** oraz (*R*)-**36** można otrzymać także z (*S*)- oraz (*R*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b**, jednakże metoda ta posiada istotne wady. Po pierwsze, wydajność reakcji benzylowania (azirydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu **34** jest znacznie niższa niż w przypadku reakcji wprowadzania grupy *tert*-butoksykarbonylowej na atom azotu. Drugim ograniczeniem jest długi czas wodorolitycznego usuwania grupy benzylowej (10 dni w przypadku reakcji prowadzonej pod normalnym ciśnieniem vs. 4 dni pod ciśnieniem 10 barów).

W pierwszej kolejności enancjomerycznie wzbogacone (*S*)- oraz (*R*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfoniany dietylu (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34** poddałam reakcji z diwęglanem di-*tert*-butyłu otrzymując odpowiednie (*S*)- oraz (*R*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfoniany dietylu (*S*)-**35a** oraz (*R*)-**35a**, które po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym wydzieliłam z wydajnościami odpowiednio 90% i 99% w postaci bezbarwnych olejów (Schemat 53). Ich strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.



Schemat 53. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianów dietylu (*S*)-**35a** oraz (*R*)-**35a**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Boc₂O, EtOH, temp. pok., 3 godz., 90% dla (*S*)-**35a** i 99% dla (*R*)-**35a**.

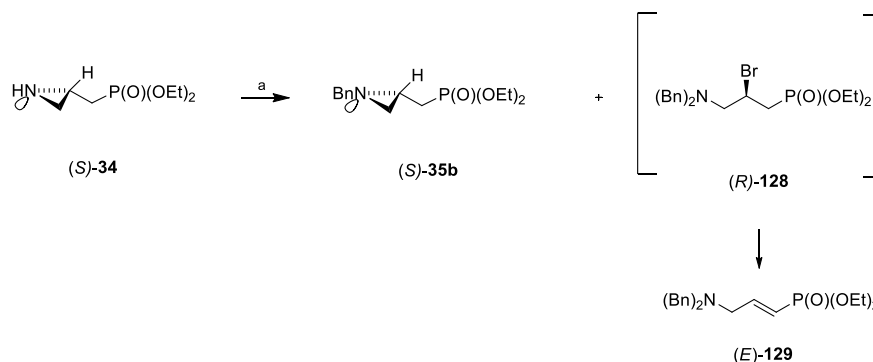
Otrzymane enancjomerycznie wzbogacone (*S*)- oraz (*R*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfoniany dietylu (*S*)-**35a** oraz (*R*)-**35a** przekształciłam w warunkach wodorolitycznych w finalne enancjomerycznie wzbogacone (*S*)- oraz (*R*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfoniany dietylu (*S*)-**36** oraz (*R*)-**36** (Schemat 54). Czyste związki (*S*)-**36** oraz (*R*)-**36** wydzieliłam z wydajnościami odpowiednio 78% i 80% jako białe kryształy, których strukturę oraz czystość potwierdziłam metodami spektroskopowymi.



Schemat 54. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**36** oraz (*R*)-**36**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** H₂, 20% Pd(OH)₂-C, EtOH, 1 bar, 18 godz., 78% dla (*S*)-**36** i 80% dla (*R*)-**36**.

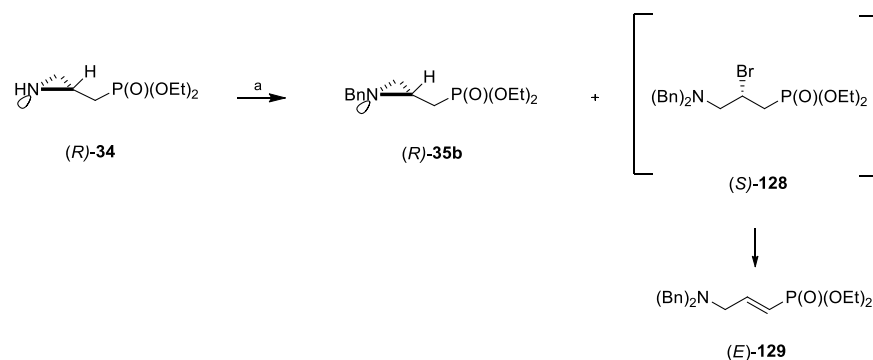
Enancjomerycznie wzbogacone (*S*)- oraz (*R*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfoniany dietylu (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b** postanowiłam wykorzystać jako substraty w syntezie 2,3-diamino- oraz 2-amino-3-hydroksypropylofosfonianów dietylu, odpowiednio (*S*)- **37b** i (*R*)-**37b** oraz (*S*)- **38a** i (*R*)-**38a**. Istotną zaletą tej metody jest fakt, że reakcje otwarcia pierścienia przebiegają regiospecyficznie, tj. atak nukleofila (anionu azydowego i octanowego) następuje wyłącznie na atom C3 pierścienia azirydynowego.

W pierwszej kolejności przeprowadziłam reakcję benzylowania enancjomerycznie wzbogaconego (*S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**34** z bromkiem benzylu w obecności węglanu potasu w tetrahydrofuranie (Schemat 55). Po 24 godzinach w widmie ^{31}P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej oprócz sygnału pochodzącego od oczekiwanego (*S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**35b** (85%) zaobserwowałam także obecność sygnału od produktu (*R*)-**128** (15%). Po oczyszczeniu chromatograficznym wydzieliłam czysty (*S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*S*)-**35b** z wydajnością 58% w postaci bezbarwnego oleju oraz frakcje zawierające mieszaninę (*R*)-2-bromo-3-(dibenzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R*)-**128** i (*E*)-[3-(dibenzyloamino)prop-1-en-1-ylo]fosfonianu dietylu (*E*)-**129** w różnych proporcjach.



Schemat 55. Synteza enancjomerycznie wzbogaconego (*S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**35b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** BnBr, K_2CO_3 , THF, temp. pok., 24 godz., 58%.

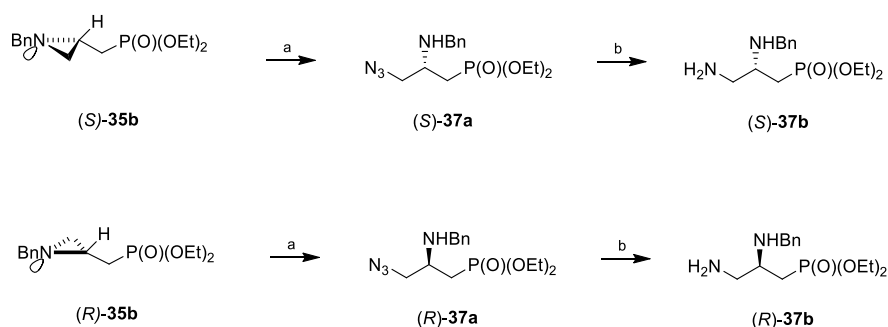
Analogicznie, reakcja enancjomerycznie wzbogaconego (*R*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**34** z bromkiem benzylu (Schemat 56) doprowadziła do powstania mieszaniny (*R*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**35b** (90%) oraz (*S*)-2-bromo-3-(dibenzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*S*)-**128** (10%).



Schemat 56. Synteza enancjomerycznie wzbogaconego (*R*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**35b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** BnBr, K_2CO_3 , THF, temp. pok., 24 godz., 68%.

Czysty (*R*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-yl)metylofosfonian dietylu (*R*)-**35b** wydzieliłam z wydajnością 68% w postaci bezbarwnego oleju. Dodatkowo uzyskałam frakcję zawierającą mieszaninę (*S*)-2-bromo-3-(dibenzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*S*)-**128** i (*E*)-[3-(dibenzyloamino)prop-1-en-1-yl]fosfonianu dietylu (*E*)-**129**. Strukturę i czystość wszystkich związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

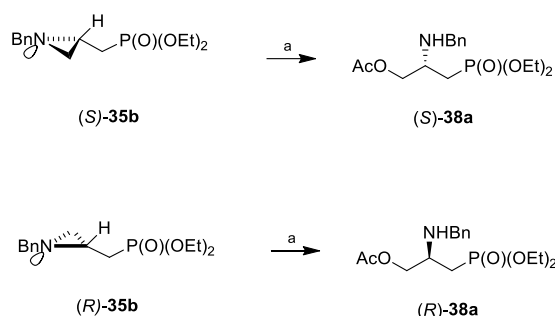
Enancjomerycznie wzbogacone 2,3-diaminopropylofosfoniany dietylu (*S*)-**37b** oraz (*R*)-**37b** otrzymałam w sekwencji reakcji obejmującej otwarcie pierścienia azirydynowego w odpowiednich (*S*)- oraz (*R*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-yl)metylofosfonianach dietylu (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b** anionem azydowym i następującą po nim redukcję grupy azydowej do funkcji aminowej (Schemat 57).



Schemat 57. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**37b** oraz (*R*)-**37b**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** TMSN₃, temp. pok., 4 dni, 83% dla (*S*)-**37a** i 85% dla (*R*)-**37a**; **b.** PPh₃, toluen, temp. pok., 2 godz., 75% dla (*S*)-**37b** i 78% dla (*R*)-**37b**.

Reakcja enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-yl)metylofosfonianów dietylu (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b** z azydkiem trimetylosililu prowadzona przez 4 dni w temperaturze pokojowej dała (*S*)- oraz (*R*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfoniany dietylu (*S*)-**37a** (*ee* = 94%; Tabela 6, str. 86) oraz (*R*)-**37a** (*ee* = 98%; Tabela 6, str. 86), które wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnościami odpowiednio 83% i 85% w postaci bezbarwnych olejów. W kolejnym etapie związki (*S*)-**37a** oraz (*R*)-**37a** poddałam reakcji redukcji grupy azydowej do aminowej trifenylofosfiną otrzymując enancjomerycznie wzbogacone (*S*)- oraz (*R*)-3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfoniany dietylu (*S*)-**37b** oraz (*R*)-**37b**. Czyste związki (*S*)-**37b** oraz (*R*)-**37b** wydzieliłam po oczyszczeniu chromatograficznym z wydajnościami odpowiednio 75% i 78% w postaci jasnożółtych olejów. Strukturę oraz czystość wszystkich związków potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

Syntezę enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**38a** oraz (*R*)-**38a** przeprowadziłam stosując jako substraty odpowiednie (*S*)- oraz (*R*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfoniany dietylu (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b** (Schemat 58).



Schemat 58. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych (*S*)- oraz (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**38a** oraz (*R*)-**38a**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** AcOH, temp. pok., 24 godz., 83% dla (*S*)-**38a** i 82% dla (*R*)-**38a**.

Reakcję (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b** z lodowatym kwasem octowym prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Czyste (*S*)- oraz (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfoniany dietylu (*S*)-**38a** (*ee* = 97%; Tabela 6, str. 86) oraz (*R*)-**38a** (*ee* = 97%; Tabela 6, str. 86) wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnościami odpowiednio 83% i 82% jako bezbarwne oleje a ich czystość oraz strukturę potwierdziłam metodami spektroskopowymi.

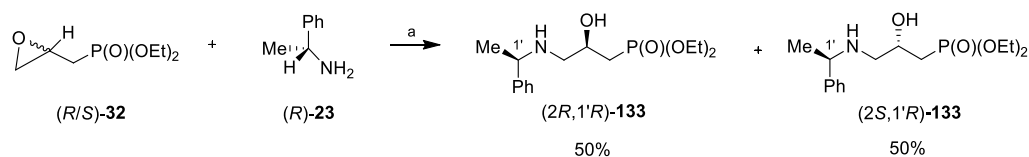
3.3.3. Określenie nadmiaru enancjomerycznego (*ee*) otrzymanych związków

Z uwagi na fakt, że w drugiej części mojego projektu otrzymałam związki enancjomerycznie wzbogacone, a nie enancjomerycznie czyste, podjęłam próby ustalenia nadmiaru enancjomerycznego każdego z otrzymanych związków.

3.3.3.1. Określenie nadmiaru enancjomerycznego (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32**

Istotnym zadaniem było określenie czystości enancjomerycznej wyjściowych (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32**. Wykorzystując fakt, że epitlenki z łatwością ulegają reakcjom otwarcia pierścienia epoksydowego różnymi nukleofilami postanowiłam przeprowadzić reakcje otrzymanych 2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu **32** z chiralną aminą. W pierwszej kolejności (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**32** poddałam reakcji

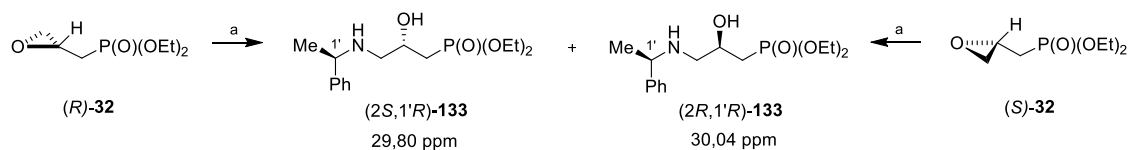
z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-**23** bez użycia rozpuszczalnika w obecności triflata wapnia¹⁷¹ jako katalizatora (Schemat 59).



Schemat 59. Synteza (*2R,1'R*)- oraz (*2S,1'R*)-3-(1-fenyletyloamino)-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*2R,1'R*)-**133** oraz (*2S,1'R*)-**133**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ca(OTf)₂, 50°C, 1 godz.

Postęp reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po godzinie zaobserwowałam całkowite przereagowanie substratu. W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny reakcyjnej obecne były dwa sygnały ($\delta^{31}\text{P} = 30,04$ ppm i 29,80 ppm) w stosunku 1:1, które przypisałam diastereoizomerycznym produktom otwarcia – (*2R,1'R*)- oraz (*2S,1'R*)-3-(1-fenyletyloamino)-2-hydroksypropylofosfonianom dietylu (*2R,1'R*)-**133** oraz (*2S,1'R*)-**133**.

W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny po reakcji (*R*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R*)-**32** z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-**23** (Schemat 60) zaobserwowałam obecność dwóch sygnałów w proporcji 96:4, odpowiednio od związku (*2R,1'R*)-**133** ($\delta^{31}\text{P} = 30,04$ ppm) oraz jego diastereoizomeru (*2S,1'R*)-**133** ($\delta^{31}\text{P} = 29,80$ ppm). Analogiczna reakcja (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*S*)-**32** z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-**23** (Schemat 60) doprowadziła do utworzenia związków (*2S,1'R*)-**133** i (*2R,1'R*)-**133** w stosunku 98:2.



Schemat 60. Synteza (*2R,1'R*)- oraz (*2S,1'R*)-2-hydroksy-3-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianu dietylu (*2R,1'R*)-**133** oraz (*2S,1'R*)-**133**. Odczynniki i warunki reakcji: **a.** Ca(OTf)₂, 50°C, 1 godz.

W tabeli 4 przedstawiona została zawartość procentowa (*2R,1'R*)- oraz (*2S,1'R*)-3-(1-fenyletyloamino)-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*2R,1'R*)-**133** oraz (*2S,1'R*)-**133** w surowej mieszaninie po reakcji odpowiednich enancjomerycznie wzbogaconych epitlenków z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-**23** oraz wartość nadmiaru enancjomerycznego obliczona na podstawie uzyskanych wyników.

Tabela 4. Wartości nadmiaru enancjomerycznego wyznaczone dla (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32**.

Numer związku	Zawartość % związku w mieszaninie reakcyjnej		<i>ee</i> [%]
	(2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 133	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 133	
(<i>R</i>)- 32	96	4	92
(<i>S</i>)- 32	2	98	96

Opracowana przeze mnie metoda określania czystości enancjomerycznej 2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** jest alternatywą do stosowanej wcześniej w naszym Zespole dwuetapowej procedury obejmującej otwarcie pierścienia epoksydowego benzyloaminą i następującą po nim estryfikację otrzymanego aminoalkoholu kwasem (*S*)-*O*-metylomigdałowego.¹⁵⁵

3.3.3.2. Określenie nadmiaru enancjomerycznego (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33**

Nadmiary enancjomeryczne dla (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** określiłam wykorzystując opracowaną w naszym Zespole metodologię z zastosowaniem chiralnego odczynnika enancjoróżnicującego.¹⁵³ Wykonałam widma ³¹P NMR mieszaniny każdego z enancjomerycznie wzbogaconych 3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu z chininą w stosunku molowym 1:4, a otrzymane wyniki przedstawiłam w tabeli 5.

Tabela 5. Wartości nadmiaru enancjomerycznego wyznaczone dla (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33**.

Numer związku	Zawartość % związku w mieszaninie		<i>ee</i> [%]
	28,99 ppm	28,70 ppm	
(<i>R</i>)- 33	2	98	96
(<i>S</i>)- 33	98	2	96

3.3.3.3. Określenie nadmiaru enancjomerycznego pozostałych związków

Celem, który zamierzałam zrealizować było ustalenie wartości nadmiaru enancjomerycznego dla każdego z otrzymanych enancjomerycznie wzbogaconych związków. Jednakże, mimo podjętych prób i zastosowaniu kilku różnych metod (chiralne odczynniki enancjoróżnicujące, HPLC z użyciem chiralnej kolumny) nie udało mi się określić czystości enancjomerycznej dla wszystkich otrzymanych pochodnych. Ostatecznie ustaliłam nadmiary enancjomeryczne dla (*S*)- i (*R*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**37a** i (*R*)-**37a** oraz (*S*)- i (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**38a** i (*R*)-**38a** wykorzystując wysokosprawną chromatografię cieczową HPLC na chiralnej kolumnie Chiralpack AD w układzie rozpuszczalników heksan–izopropanol 98:2. W celu optymalizacji warunków podziału enancjomerów w pierwszej kolejności wykonałam oznaczenia dla mieszanin racemicznych (*R/S*)-**37a** i (*R/S*)-**38a**. Znajomość czasów retencji poszczególnych enancjomerów w mieszaninie racemicznej umożliwiła mi przypisanie odpowiednich pików na chromatogramach wykonanych dla enancjomerycznie wzbogaconych mieszanin i jednocześnie obliczenie nadmiaru enancjomerycznego. Uzyskane dane zebrane zostały w tabeli 6.

Tabela 6. Wartości nadmiaru enancjomerycznego wyznaczone dla (*S*)- i (*R*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**37a** i (*R*)-**37a** oraz (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**38a** i (*R*)-**38a**.

Numer związku	Czas retencji		<i>ee</i> [%]
	[min]		
<i>(R/S)</i> - 37a	33,85	49,31	–
	38,54	50,69	
<i>(S)</i> - 37a	33,13	97,12	94
	38,63	2,88	
<i>(R)</i> - 37a	34,21	0,99	98
	38,38	99,01	
<i>(R/S)</i> - 38a	65,97	50,10	–
	72,83	49,90	
<i>(S)</i> - 38a	67,45	98,48	97
	72,99	1,52	
<i>(R)</i> - 38a	58,96	1,16	97
	63,42	98,84	

3.3.4. Aktywność biologiczna otrzymanych związków

Azirydynofosfoniany (*R/S*)-**35a**, (*R*)-**35a**, (*S*)-**35a**, (*R/S*)-**35b**, (*R*)-**35b** i (*S*)-**35b**, 2-aminopropylofosfoniany (*R/S*)-**36**, (*R*)-**36** i (*S*)-**36**, 2-amino-3-azydopropylofosfoniany (*R/S*)-**37a**, (*R*)-**37a** i (*S*)-**37a**, 2,3-diaminopropylofosfoniany (*R/S*)-**37b**, (*R*)-**37b** i (*S*)-**37b** oraz 3-acetoksy-2-aminopropylofosfoniany (*R/S*)-**38a**, (*R*)-**38a** i (*S*)-**38a** przekazane zostały do oceny aktywności przeciwwirusowej (Instytut Badań Biomedycznych Rega Katolickiego Uniwersytetu w Leuven), przeciwnowotworowej przeciwbakteryjnej, a także zdolności do zwiększania aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyków (Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie). Aktualnie oczekuję na wyniki badań biologicznych przekazanych związków.

4. PODSUMOWANIE

4. PODSUMOWANIE

Celem mojej pracy była synteza i ocena aktywności biologicznej nowych, enancjomerycznych propylofosfonianów sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi i hydroksylowymi. Dogodnymi substratami do syntezy tego typu układów były odpowiednie (azirydyn-2-ylo)metylofosfoniany, które na drodze reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego różnymi nukleofilami, tj. anionem wodorkowym, azydkowym czy octanowym przekształciłam w docelowe aminopropylofosfoniany sfunkcjonalizowane dodatkowym podstawnikiem aminowym i hydroksylowym. Mając na uwadze oczekiwane różnice w aktywności biologicznej poszczególnych enancjomerów zaprojektowałam i zsyntezowałam dwie serie enancjomerycznych propylofosfonianów, pierwszą odpowiednio sfunkcjonalizowaną w pozycjach C1, C2 i C3 oraz drugą z podstawnikami w pozycjach C2 i C3.

Kluczowym etapem w syntezie pierwszej serii enancjomerycznie czystych związków była reakcja Kabachnika-Fieldsa odpowiednich enancjomerycznie czystych (2*R*,1'*S*)- oraz (2*S*,1'*R*)-(N-(1-fenyletylo)-azirydyno-2-karboaldehydów (2*R*,1'*S*)-**26** oraz (2*S*,1'*R*)-**26** z benzyloaminą oraz fosforem trietylowym, prowadząca w każdym przypadku do utworzenia pary diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów **27** w stosunku 1:4. Otrzymałam cztery nowe enancjomerycznie czyste azirydynofosfoniany – (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**. Konfigurację absolutną nowogenerowanego centrum stereogenicznego na atomie węgla C1 w poszczególnych diastereoizomerach ustaliłam na podstawie analizy widm ¹H NMR odpowiednich azirydynofosfonianów. Jednakże, w przypadku zastosowania jako substratu (2*S*,1'*S*)-N-(1-fenyletylo)azirydyno-2-karboaldehydu (2*S*,1'*S*)-**26** otrzymałam parę diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów (1*S*/*R*,2*S*,1'*S*)-**27** w stosunku 2:3, których pomimo wielokrotnych prób nie udało mi się rozdzielić. Dlatego do dalszych przekształceń użyłam jedynie azirydyny (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**, wydzielone jako pojedyncze izomery.

Enancjomerycznie czyste azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** poddałam reakcji wodorolitycznego otwarcia pierścienia azirydynowego otrzymując odpowiednie (1*S*,2*R*)-, (1*R*,2*S*)-, (1*R*,2*R*)- i (1*S*,2*S*)-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfoniany dietylu (1*S*,2*R*)-**28**, (1*R*,2*S*)-**28**, (1*R*,2*R*)-**28** i (1*S*,2*S*)-**28**. Jeden z zsyntezowanych przeze mnie fosfonianów (1*R*,2*S*)-**28** został

wcześniej otrzymany niezależną metodą, a jego konfiguracja absolutna została udowodniona. Zatem, porównując dane spektroskopowe związku (1*R*,2*S*)-**28** z danymi literaturowymi, ustaliłam konfigurację centrum stereogenicznego na atomie węgla C1, a tym samym potwierdziłam konfigurację odpowiedniego azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, z którego otrzymałam diaminofosfonian (1*R*,2*S*)-**28**.

Enancjomerycznie czyste *N*-Boc-pochodne 1,2,3-triaminopropylofosfonianów (1*S*,2*R*)-**29b**, (1*R*,2*S*)-**29b**, (1*R*,2*R*)-**29b** oraz (1*S*,2*S*)-**29b** otrzymałam w sekwencji reakcji obejmującej regiospecyficzne otwarcie pierścienia azirydynowego w odpowiednich azirydynofosfonianach (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** anionem azydkowym (atak nukleofila na atom węgla C3 pierścienia azirydynowego) i następującą po nim wodorolityczną redukcję funkcji azydowej do aminowej wraz z jednoczesnym usunięciem grupy 1-feniloetylowej oraz wprowadzeniem *tert*-butoksykarbonylowych grup ochronnych.

Azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** posłużyły również jako substraty w syntezie enancjomerycznie czystych odpowiednio ochronionych 1,2-diamino-3-hydroksypropylofosfonianów (1*S*,2*R*)-**30b**, (1*R*,2*S*)-**30b**, (1*R*,2*R*)-**30b** oraz (1*S*,2*S*)-**30b**. Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego anionem octanowym (atak nukleofila na atom węgla C3 pierścienia azirydynowego) oraz wodoroliza w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu doprowadziły do otrzymania docelowych związków. Reakcja azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i jego enancjomeru (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** z kwasem octowym, w odróżnieniu od analogicznej reakcji diastereoizomerycznych fosfonianów (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**, przebiegała z utworzeniem szeregu produktów ubocznych, spośród których wyizolowałam oraz scharakteryzowałam związki **118** i **119**. Analiza prawdopodobnego mechanizmu reakcji otwarcia pierścienia anionem octanowym oraz rozważenie stanów przejściowych umożliwiły wyjaśnienie takiego przebiegu reakcji.

Wszystkie otrzymane azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** jak również odpowiednio sfunkcjonalizowane aminopropylofosfoniany [z wyjątkiem (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a**, (1*S*,2*R*)-**30b** i (1*R*,2*S*)-**30b**] poddane zostały ocenie aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej w ramach współpracy z Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej (Katedra Biologii i Biotechnologii) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. We współpracy

z Katedrą Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie zbadana została aktywność przeciwbakteryjna oraz zdolność do zwiększania aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyków, a także aktywność przeciwnowotworowa azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**. Ponadto, w ramach współpracy z Instytutem Badań Biomedycznych Rega Katolickiego Uniwersytetu w Leuven oceniono aktywność przeciwwirusową wszystkich azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** oraz aminopropylofosfonianów [z wyjątkiem (1*S*,2*R*)-**28**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a**, (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a**, (1*S*,2*R*)-**30b** i (1*R*,2*S*)-**30b**].

Wszystkie przebadane związki wykazywały słabą aktywność przeciwbakteryjną wobec następujących szczepów – *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 oraz *Pseudomonas aeruginosa* 13001 (MDR). Na uwagę zasługują azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**, które hamowały wzrost gronkowca złocistego opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* MRSA 19415 [MIC = 0,125–0,25; 0,25 oraz 0,3–0,6 μM odpowiednio dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**, (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i dla oksacyliny]. Największym osiągnięciem tej części projektu było wykazanie, że związki (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** działają jako adiuwanty antybiotyków β-laktamowych w stosunku do szczepu MRSA. Związki te 2-krotnie podwyższyły aktywność oksacyliny wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415, a związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** powodował również 8-krotny wzrost aktywności ampicyliny oraz amoksycyliny wobec tego szczepu.

Związki (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** wykazywały aktywność cytostatyczną wobec komórek nowotworowych linii HT-1080 (obniżenie żywotności komórek nowotworowych odpowiednio o 27% i 33%) oraz wobec komórek linii MCF-7 (spadek żywotności o 22%).

(1*S*,2*R*,1'*S*)-Azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** hamował replikację cytomegalowirusa (szczep Davis) oraz wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (szczep KOS) (EC₅₀ = 54,69 μM i 44,72 μM odpowiednio dla CMV szczep Davis i HSV-1 szczep KOS), przy czym nie wpływał na morfologię komórek linii HEL w stężeniu do 100 μM.

Optymalizację warunków reakcji dla poszczególnych etapów syntezy propylofosfonianów **36–38** sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi i hydroksylowymi przy C2 i C3, zaprojektowanych jako druga seria związków, przeprowadziłam na układach

racemicznych, a następnie przeprowadziłam syntezę odpowiednich związków enancjomerycznie wzbogaconych.

Prekursorem fosfonianów **36–38** był (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**34**, który z kolei otrzymałam z (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32** na drodze dwóch przekształceń obejmujących otwarcie pierścienia epoksydowego anionem azydkowym i utworzenie pierścienia azirydynowego w otrzymanym (*R/S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianie dietylu (*R/S*)-**33**.

Związek (*R/S*)-**34** w reakcji z diwęglanem di-*tert*-butylu lub bromkiem benzylu dał odpowiednio aktywowany azirydynofosfonian (*R/S*)-**35a** i nieaktywowany (*R/S*)-**35b**. Podczas syntezy *N*-benzylowego azirydynofosfonianu (*R/S*)-**35b** oprócz oczekiwanego produktu tworzył się także związek (*R/S*)-**128**, który następnie ulegał przekształceniu w pochodną (*E*)-**129**.

Syntezę zaprojektowanego (*R/S*)-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**36** przeprowadziłam w warunkach wodorolitycznych wykorzystując zarówno aktywowany [(*R/S*)-**35a**] jak i nieaktywowany [(*R/S*)-**35b**] azirydynofosfonian jako materiał wyjściowy. Jednakże, reakcja z użyciem jako substratu związku (*R/S*)-**35a** była znacznie szybsza i bardziej wydajna.

(*R/S*)-[*N*-(*tert*-Butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35a** zastosowałam także jako substrat w reakcjach otwarcia pierścienia azirydynowego anionem azydkowym oraz octanowym. W obu przypadkach atak nukleofila następował zarówno na atom węgla C3 jak i C2 pierścienia azirydynowego prowadząc do powstania mieszaniny dwóch regioizomerycznych produktów otwarcia pierścienia. Wydzieliłam czysty (*R/S*)-2-amino-3-azydopropylofosfoanian (*R/S*)-**125** oraz jego regioizomer – (*R/S*)-3-amino-2-azydopropylofosfoanian (*R/S*)-**126**, natomiast wielokrotne próby rozdzielania (*R/S*)-3-acetoksy-2-aminopropylofosfonianu (*R/S*)-**38b** i (*R/S*)-2-acetoksy-3-aminopropylofosfonianu (*R/S*)-**127** zakończyły się niepowodzeniem.

(*R/S*)-(*N*-Benzylazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35a** poddałam reakjom otwarcia pierścienia azirydynowego anionem azydkowym i octanowym. W obu przypadkach reakcje przebiegały regiospecyficznie, a atak nukleofila następował od strony mniej zawadzonej przestrzennie na atom węgla C3.

Otrzymany (*R/S*)-3-azydo-2-(benzylamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**37a** zamierzałam przekształcić w finalny 2,3-diaminopropylofosfonian **120** na drodze reakcji wodorolizy w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu. Jednakże, z uwagi na trudności jakie napotkałam podczas tej reakcji, zaproponowałam alternatywną metodę syntezy 2,3-diaminopropylofosfonianu, która polegała na redukcji funkcji azydowej do aminowej za pomocą trifenylofosfiny prowadzącej do 3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfonianu (*R/S*)-**37b**.

Podobnie, nie udało mi się przekształcić (*R/S*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**38a** w pochodną (*R/S*)-**38b** z funkcją aminową ochronioną grupą *tert*-butoksykarbonylową.

Syntezę enancjomerycznie wzbogaconych fosfonianów **36–38** przeprowadziłam wykorzystując jako substraty odpowiednie enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** (*ee* = odpowiednio 92 i 96%). Związki (*S*)-**36** oraz (*R*)-**36** otrzymałam w wyniku wodorolitycznego otwarcia pierścienia azirydynowego w aktywowanych azirydynofosfonianach (*S*)-**35a** oraz (*R*)-**35a**, natomiast w syntezie związków (*S*)-**37b** i (*R*)-**37b** oraz (*S*)-**38a** i (*R*)-**38a** jako substrat wykorzystywałam nieaktywowane azirydynofosfoniany (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b**.

Opracowałam metodę określania czystości enancjomerycznej (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** (*ee* = odpowiednio 92 i 96%) polegającą na reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego (*R*)-1-feniloetyloaminą (*R*)-**23** w obecności triflatu wapnia jako katalizatora.

Nadmiary enancjomeryczne (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** (*ee* = 96%) określiłam wykorzystując opracowaną w naszym Zespole metodologię z zastosowaniem chininy jako chiralnego odczynnika enancjoróżnicującego.

Nadmiary enancjomeryczne (*S*)- oraz (*R*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**37a** i (*R*)-**37a** (*ee* = odpowiednio 94 i 98%) oraz (*S*)- oraz (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**38a** i (*R*)-**38a** (*ee* = 97%) ustaliłam przy wykorzystaniu wysokosprawnej chromatografii ciekowej HPLC na chiralnej kolumnie. Mimo podjętych prób nie udało mi się określić czystości optycznej dla pozostałych nowych związków.

Wszystkie nowe związki (racemiczne jak i enancjomerycznie wzbogacone) przekazane zostały do oceny aktywności przeciwwirusowej (Instytutu Badań Biomedycznych Rega Katolickiego Uniwersytetu w Leuven), a także do oceny aktywności przeciwbakteryjnej, działania jako adiuwanty antybiotyków β -laktamowych oraz aktywności cytostatycznej (Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie). Aktualnie oczekuję na wyniki badań biologicznych przekazanych związków.

5. WNIOSKI

5. WNIOSKI

- Dogodną metodą syntezy enancjomerycznie czystych (benzyloamino)-[*N*-(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianów dietylu **27** posiadających grupę aminową w pozycji α jest trójskładnikowa reakcja Kabachnika-Fieldsa odpowiedniego enancjomerycznie czystego *N*-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehydu **26** z benzyloaminą i fosforem trietylowym.
- Diastereoizomeryczne azirydynofosfoniany (*1S,2R,1'S*)-**27** i (*1R,2R,1'S*)-**27** oraz (*1R,2S,1'R*)-**27** i (*1S,2S,1'R*)-**27** tworzą się w reakcji Kabachnika-Fieldsa w stosunku 1:4, a następnie mogą zostać efektywnie rozdzielone. Konfiguracje absolutne nowogenerowanych centrów stereogenicznych można ustalić w oparciu o analizę widm ^1H NMR poszczególnych diastereoizomerów.
- Reakcja Kabachnika-Fieldsa (*2S,1'S*)-*N*-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehydu (*2S,1'S*)-**26** prowadzi do powstania pary diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów (*1S/R,2S,1'S*)-**27** w stosunku 2:3, których rozdział za pomocą zarówno chromatografii kolumnowej jak i HPLC nie jest możliwy.
- Wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego w azirydynofosfonianach **27** wraz z jednoczesnym usunięciem grupy benzylowej i 1-fenylloetylowej oraz wprowadzenie *tert*-butoksykarbonylowych grup ochronnych na funkcje aminowe jest dogodną metodą syntezy odpowiednich 1,2-diaminopropylofosfonianów **28**.
- Reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego w azirydynofosfonianach **27** anionem azydkowym i octanowym przebiegają regiospecyficznie, a atak nukleofila następuje wyłącznie od strony mniej zawadzonej przestrzenie na atom węgla C3 pierścienia azirydyny.
- Syntezę enancjomerycznie czystych 1,2,3-triaminopropylofosfonianów **29b** przeprowadzić można z azirydynofosfonianów **27** w sekwencji reakcji obejmującej otwarcie pierścienia azirydynowego azydkiem trimetylosililu i następującą po niej wodorolityczną redukcję funkcji azydowej do aminowej.
- Zastosowanie promieniowania mikrofalowego skraca czas reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym w enancjomerycznych azirydynofosfonianach (*1R,2R,1'S*)-**27** i (*1S,2S,1'R*)-**27** (24 godz. vs. 1,5 godz.).
- Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego kwasem octowym w azirydynofosfonianach (*1S,2R,1'S*)-**27** i (*1R,2S,1'R*)-**27** przebiega znacznie

trudniej niż w przypadku diastereoizomerów – (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** i prowadzi do utworzenia wielu produktów ubocznych.

- Enancjomerycznie czyste 3-acetoksyfosfoniany **30a** można przekształcić w pochodne **30b** w warunkach wodorolitycznych.
- Azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** wykazują aktywność przeciwbakteryjną wobec gronkowca złocistego opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* MRSA 19415 na poziomie wyższym niż oksacylina.
- Związki (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** podwyższają aktywność oksacyliny, a pochodna (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** powoduje wzrost aktywności ampicyliny oraz amoksycyliny wobec szczepu *Staphylococcus aureus* MRSA 19415.
- Azirydynofosfoniany (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** wykazują aktywność cytostatyczną wobec komórek nowotworowych linii HT-1080 oraz MCF-7.
- Azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** hamuje replikację cytomegalowirusa (szczep Davis) oraz wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (szczep KOS), przy czym nie wpływa na morfologię komórek linii HEL w stężeniu do 100 μM.
- Enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** są użytecznymi prekursorami w syntezie enancjomerycznie wzbogaconych azirydynofosfonianów (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34**.
- Enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfoniany dietylu (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34** stanowią wartościowe substraty w syntezie aktywowanych i nieaktywowanych azirydynofosfonianów, odpowiednio (*R*)- **35a** i (*S*)-**35a** oraz (*R*)- **35b** i (*S*)-**35b**.
- Dogodną metodą syntezy enancjomerycznie wzbogaconych (*R*)- oraz (*S*)-2-aminopropylofosfonianów (*R*)-**36** oraz (*S*)-**36** jest wodorolityczne otwarcie pierścienia azirydynowego w aktywowanych azirydynofosfonianach (*R*)-**35a** oraz (*S*)-**35a**.
- W reakcji azirydynofosfonianów **35a** z azydkiem trimetylosililu albo kwasem octowym, atak nukleofila (anion azydkowy lub octanowy) następuje zarówno na atom C3 jak i C2 pierścienia azirydynowego prowadząc do utworzenia mieszaniny dwóch regioizomerycznych produktów.
- Reakcje nieaktywowanych azirydynofosfonianów **35b** z azydkiem trimetylosililu i z kwasem octowym przebiegają regiospecyficznie, a atak nukleofila następuje wyłącznie na atom C3 pierścienia azirydyny.

- Enancjomerycznie wzbogacone (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfoniany (*R*)- oraz (*S*)-**37a** można przekształcić w (*R*)- oraz (*S*)-2,3-diaminopropylofosfoniany (*R*)- **37b** oraz (*S*)-**37b** redukując funkcję azydową do aminowej za pomocą trifenylofosfiny.
- Nadmiary enancjomeryczne (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32** można ustalić wykorzystując reakcję otwarcia pierścienia epoksydowego chiralną aminą.
- Nadmiary enancjomeryczne (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33** można określić wykorzystując chininę jako chiralny odczynnik enancjoróżnicujący.
- Dogodną metodą oznaczania nadmiaru enancjomerycznego (*S*)- i (*R*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**37a** i (*R*)-**37a** oraz (*S*)- i (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*S*)-**38a** i (*R*)-**38a** jest wysokosprawna chromatografia cieczowa przy zastosowaniu chiralnej kolumny.

6. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

6. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

6.1. Uwagi ogólne

Temperatury topnienia otrzymanych związków oznaczyłam na aparacie „Boetius” i podałam niekorygowane.

Reakcje, w których zastosowałam promieniowanie mikrofalowe prowadzone były w Reaktorze Mikrofalowym Plazmatronika RM 800.

Widma w podczerwieni zostały wykonane na spektrometrze Bruker Alpha-T FT-IR; dla cieczy w formie filmu, a dla ciał stałych jako wypraski w bromku potasu. Podałam tylko pasma charakterystyczne dla poszczególnych związków.

Widma NMR zostały wykonane na następujących spektrometrach: ^1H NMR – Varian Gemini 2000BB (200 MHz) oraz Bruker Avance III (600 MHz) stosując jako rozpuszczalniki CDCl_3 , C_6D_6 oraz D_2O w obecności TMS jako wzorca wewnętrznego; ^{13}C NMR – Bruker Avance III (151 MHz); ^{31}P NMR – Bruker Avance III (243 MHz).

Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Analizy Elementarnej Zakładu Chemii Bioorganicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na przyrządzie Perkin Elmer PE 2400 CHNS.

Pomiary polarymetryczne zostały wykonane na aparacie Optical Activity PolAAR 3001.

Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach TLC firmy Merck (nr katalogowy 1.05735.0001) pokrytych żelem krzemionkowym Kieselgel 60F254, stosując jako układy rozwijające mieszaniny: chloroform–metanol, dichlorometan–metanol, dichlorometan–heksan, octan etylu–heksan, toluen–izopropanol, heksan–izopropanol, a następnie wywoływałam w parach jodu.

Chromatografie kolumnowe wykonałam na żelu krzemionkowym firmy Merck 60 o granulacji 70-230 mesh (nr katalogowy 1.07734.9025).

Oczyszczanie wybranych związków było przeprowadzone za pomocą półpreparatywnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykorzystując system Waters składający się z pompy Waters 2545, detektora UV Waters 2998 oraz autosamplera Waters 2767. Do kontroli aparatury wykorzystano oprogramowanie MassLynx (wersja 4.1). Oczyszczanie przeprowadzono na kolumnie a Xbridge C18 OBD, 5 μm (19 \times 100 mm) z przepływem 17 ml/min.

Oznaczanie nadmiaru enancjomerycznego było przeprowadzone za pomocą analitycznej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykorzystując system

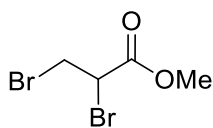
Waters składający się z pompy Waters 2545, detektora UV Waters 2998 oraz autosamplera Waters 2767. Oprogramowanie MassLynx (wersja 4.1) zostało wykorzystane do kontroli aparatury. Analizy przeprowadzono na kolumnie Chiralpack AD, 10 μ m (0.46 \times 250 mm) z przepływem 1 ml/min.

Rozpuszczalniki oczyściłam i suszyłam według procedur literaturowych.¹⁷³⁻¹⁷⁵

Niżej wymienione związki otrzymałam zgodnie z procedurami opisanymi w literaturze: 2,3-dibromopropionian metylu **22**,¹⁵² (2*R*,1'*S*)-, (2*S*,1'*S*)-, (2*S*,1'*R*)- oraz (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksylany metylu (2*R*,1'*S*)-**24**, (2*S*,1'*S*)-**24**, (2*S*,1'*R*)-**24** oraz (2*R*,1'*R*)-**24**,⁸⁴ (2*R*,1'*S*)-, (2*S*,1'*S*)-, (2*S*,1'*R*)- oraz (2*R*,1'*R*)-[*N*-(1-fenyletylo)azirydyn-2-yl]metanole (2*R*,1'*S*)-**25**, (2*S*,1'*S*)- **25**, (2*S*,1'*R*)-**25** oraz (2*R*,1'*R*)-**25**,¹⁰¹ (2*R*,1'*S*)-, (2*S*,1'*S*)-, (2*S*,1'*R*)- oraz (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydy (2*R*,1'*S*)-**26**, (2*S*,1'*S*)-**26**, (2*S*,1'*R*)-**26** oraz (2*R*,1'*R*)-**26**,¹⁰³ (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**22** oraz (*S*)-**22**,¹⁵⁵ (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfoniany dietylu (*R*)-**23** oraz (*S*)-**23**,¹⁵³ (*R*)- oraz (*S*)-(azirydyn-2-yl)metylofosfoniany dietylu (*R*)-**24** oraz (*S*)-**24**.¹⁶³

Handlowo dostępne substraty wykorzystane w pracy zakupione zostały od wybranych dostawców: akrylan metylu **21**, brom, (*S*)- oraz (*R*)-1-fenyletyloamina (*S*)-**23** oraz (*R*)-**23**, trietyloamina, chlorek litu, borowodrek sodu, chlorek oksalilu, dimetylosulfotlenek, fosforyn trietylowy, benzyloamina, diwęglan di-*tert*-butylu, 20% Pd(OH)₂-C, 10% Pd-C, azydek trimetylosililu, kwas octowy, (*R/S*)-epibromohydryna (*R/S*)-**21**, (*R,R*)-(-)*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylosalicydeno)-1,2-cykloheksanodiaminokobalt(II), (*S,S*)-(+)*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylosalicydeno)-1,2-cykloheksanodiaminokobalt(II), azydek sodu, siarczan(VI) amonu, trifenylofosfina, bromek benzylu, węglan potasu.

6.2. Synteza 2,3-dibromopropionianu metylu **22**¹⁵²



Do roztworu akrylanu metylu (8.609 g, 0.10 mol) w dichlorometanie (20 ml) ochłodzonego do temperatury 0°C wkropiłam roztwór bromu (17.578 g, 0.11 mol) w dichlorometanie (15 ml). Zawartość kolby doprowadziłam do temperatury pokojowej i mieszałam przez 24 godziny. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałam tiosiarczanem sodu (1 × 20ml). Warstwę wodną reekstrahowałam dichlorometanem (3 × 6 ml). Połączone warstwy organiczne przemyłam nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu (1 × 20 ml) i suszyłam nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam czysty związek **22** (24.160 g, 98%) jako jasnożółty olej.

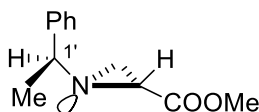
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.48 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, CHBr), 3.96 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH_aH_bBr), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.71 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH_aH_bBr).

6.3. Synteza *N*-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboksylanów metylu (**2*R*,1'*S***)-**24** i (**2*S*,1'*S***)-**24** oraz (**2*S*,1'*R***)-**24** i (**2*R*,1'*R***)-**24**⁸⁴

Ogólna procedura

Do roztworu 2,3-dibromopropionianu metylu **22** (1.00 mmol) w toluenie (0.5 ml) wkropiłam trietyloaminę (2.00 mmol) w toluenie (0.5 ml) utrzymując temperaturę w zakresie 0–2°C. Całość mieszałam przez 15 minut, a następnie wkropiłam (*S*)- lub (*R*)-1-fenyletyloaminę (*S*)-**23** lub (*R*)-**23** (1.00 mmol) w toluenie (0.5 ml). Mieszanie kontynuowałam w temperaturze wrzenia toluenu przez 3 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wydzielony osad odsączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem, a przesącz zatężyłam na wyparce. Surowy produkt oczyściłam chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan–octan etylu (5:1, 4:1, 3:1, v/v). Wydzieliłam czyste diastereoizomery (**2*S*,1'*S***)-**24** i (**2*R*,1'*S***)-**24** oraz (**2*R*,1'*R***)-**24** i (**2*S*,1'*R***)-**24**.

- *(2R,1'S)-N-(1-Fenyletylo)aziridyno-2-karboksylan metylu (2R,1'S)-24*

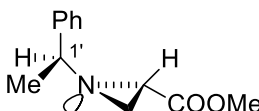


Postępując zgodnie z ogólną procedurą z 2,3-dibromopropionianu metylu **22** (9.382 g, 38.16 mmol), trietyloaminy (10.60 ml, 76.32 mmol) i (*S*)-1-fenyletyloaminy (*S*)-**23** (4.90 ml, 38.16 mmol) otrzymałam związek (*2R,1'S*)-**24** (2.826 g, 36%) w postaci żółtego oleju.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.35–7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 3.68 (s, 3H, CH_3), 2.55 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCH_3), 2.34 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 2.09 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, HC2), 1.79 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH_3).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.38–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 3.70 (s, 3H, CH_3), 2.59 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCH_3), 2.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 2.11 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, HC2), 1.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH_3).

- *(2S,1'S)-N-(1-Fenyletylo)aziridyno-2-karboksylan metylu (2S,1'S)-24*



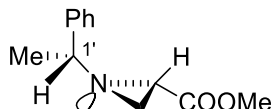
Postępując zgodnie z ogólną procedurą z 2,3-dibromopropionianu metylu **22** (9.382 g, 38.16 mmol), trietyloaminy (10.60 ml, 76.32 mmol) i (*S*)-1-fenyletyloaminy (*S*)-**23** (4.90 ml, 38.16 mmol) otrzymałam związek (*2S,1'S*)-**24** (3.109 g, 40%) w postaci żółtego oleju.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.42–7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 3.76 (s, 3H, CH_3), 2.55 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCH_3), 2.22 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, HC2), 2.14 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 1.62 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH_3).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, CH_3), 2.58 (q, $J = 6.6$ Hz,

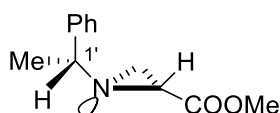
1H, HCCH₃), 2.24 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, HC2), 2.18 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_aH_bC3), 1.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_aH_bC3), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH₃).

- (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-Fenylloetylo)azirydino-2-karboksylan metylu (2*S*,1'*R*)-**24**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z 2,3-dibromopropionianu metylu **22** (8.12 g, 33.02 mmol), trietyloaminy (9.20 ml, 66.04 mmol) i (*R*)-1-fenylloetyloaminy (*R*)-**23** (4.23 ml, 33.02 mmol) otrzymałam związek (2*S*,1'*R*)-**24** (2.048 g, 30%) w postaci żółtego oleju.

- (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-Fenylloetylo)azirydino-2-karboksylan metylu (2*R*,1'*R*)-**24**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z 2,3-dibromopropionianu metylu **22** (8.12 g, 33.02 mmol), trietyloaminy (9.20 ml, 66.04 mmol) i (*R*)-1-fenylloetyloaminy (*R*)-**23** (4.23 ml, 33.02 mmol) otrzymałam związek (2*R*,1'*R*)-**24** (2.670 g, 39%) w postaci żółtego oleju.

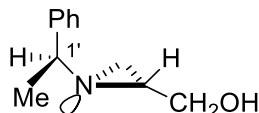
6.4. Synteza [*N*-(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanoli (2*R*,1'*S*)-**25** i (2*S*,1'*S*)-**25** oraz (2*S*,1'*R*)-**25** i (2*R*,1'*R*)-**25**¹⁰¹

Ogólna procedura

Do roztworu *N*-(1-fenylloetylo)azirydino-2-karboksylanu metylu **24** (1.00 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie tetrahydrofuranu i etanolu w stosunku 1:2 (8.8 ml) dodałam chlorek litu (3.00 mmol). Całość ochłodziłam do 0°C i porcjami dodawałam borowodorek sodu (3.00 mmol). Mieszanie kontynuowałam w 0°C przez 2 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam aceton (3.7 ml), rozcieńczyłam ją chloroformem (10 ml) i zasypałam bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Środek suszący odsączyłam przez warstwę Celitu nasączonego chloroformem i odparowałam rozpuszczalniki. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie

chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników chloroform–metanol (20:1, v/v).

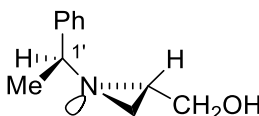
- *(2R,1'S)-[(1-Fenyletylo)azirydyn-2-ylo]metanol (2R,1'S)-25*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2R,1'S)-N*-(1-fenyletylo)azirydyno-2-karboksylanu metylu (*(2R,1'S)-24* (2.034 g, 9.91 mmol), chlorku litu (1.270 g, 29.73 mmol) i borowodoru sodu (1.124 g, 29.73 mmol) otrzymałam związek *(2R,1'S)-25* (1.658 g, 94%) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 3.63 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.32 (dt, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 2.54 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCH_3), 1.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C}_3$), 1.69 (ddt, $J = 6.7$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, HC_2), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C}_3$), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH_3).

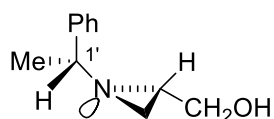
- *(2S,1'S)-[(1-Fenyletylo)azirydyn-2-ylo]metanol (2S,1'S)-25*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2S,1'S)-N*-(1-fenyletylo)azirydyno-2-karboksylanu metylu (*(2S,1'S)-25* (1.392 g, 6.78 mmol), chlorku litu (0.862 g, 20.34 mmol) i borowodoru sodu (0.768 g, 20.34 mmol) otrzymałam związek *(2S,1'S)-25* (0.950 g, 79%) w postaci bezbarwnego oleju.

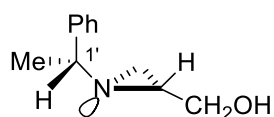
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.41–7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 3.89 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.47 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.12 (brs, 1H, OH), 2.55 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCH_3), 1.85 (ddt, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, HC_2), 1.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C}_3$), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH_3), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C}_3$).

- *(2S,1'R)-[(1-Fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanol (2S,1'R)-25*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2S,1'R)-N-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboksylanu metylu (2S,1'R)-24* (5.550 g, 27.04 mmol), chlorku litu (3.438 g, 81.12 mmol) i borowodorku sodu (3.069 g, 81.12 mmol) otrzymałam związek *(2S,1'R)-25* (4.342 g, 91%) w postaci bezbarwnego oleju.

- *(2R,1'R)-[(1-Fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanol (2R,1'R)-25*



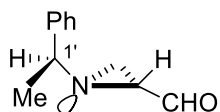
Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2R,1'R)-N-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboksylanu metylu (2R,1'R)-24* (3.113 g, 15.17 mmol), chlorku litu (1.929 g, 45.51 mmol) i borowodorku sodu (1.721 g, 45.51 mmol) otrzymałam związek *(2R,1'R)-25* (2.439 g, 91%) w postaci bezbarwnego oleju.

6.5. Synteza *N-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehydów (2R,1'S)-26 i (2S,1'S)-26 oraz (2S,1'R)-26 i (2R,1'R)-26*¹⁰³

Ogólna procedura

Do roztworu chlorku oksalilu (1.10 mmol) w dichlorometanie (2.5 ml) w atmosferze argonu w temperaturze -78°C wkropliłam dimetylosulfotlenek (2.20 mmol) w dichlorometanie (2.5 ml). Całość mieszałam przez 30 minut, a następnie dodałam [(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanol **25** (1.00 mmol) w dichlorometanie (1 ml). Po 15 minutach dodałam trietyloaminę (5.00 mmol) i mieszałam przez kolejne 15 minut. Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej, a następnie przemyłam wodą (2×3 ml). Połączone warstwy wodne ekstrahowałam dichlorometanem (5×3 ml). Warstwy organiczne suszyłam nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, odsączyłam środek suszący i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan–octan etylu (4:1, v/v).

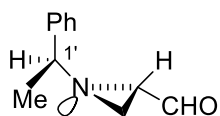
- *(2R,1'S)-N-(1-Fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehyd (2R,1'S)-26*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2R,1'S)-[N-(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanolu (2R,1'S)-25* (1.542 g, 8.70 mmol), chlorku oksalilu (0.84 ml, 9.57 mmol), dimetylosulfotlenku (1.36 ml, 19.14 mmol) i trietyloaminy (6.06 ml, 43.50 mmol) otrzymałam związek *(2R,1'S)-26* (1.043 g, 68%) jako żółty olej.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, CHO), 7.33–7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 2.63 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCH_3), 2.39 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 2.13–2.05 (m, 1H, HC2), 1.95 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 1.48 ($J = 6.6$ Hz, 3H, HCCH_3).

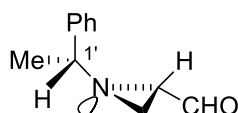
- *(2S,1'S)-N-(1-Fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehyd (2S,1'S)-26*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2S,1'S)-[N-(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanolu (2S,1'S)-25* (0.364 g, 2.05 mmol), chlorku oksalilu (0.20 ml, 2.26 mmol), dimetylosulfotlenku (0.32 ml, 4.52 mmol) i trietyloaminy (1.43 ml, 10.27 mmol) otrzymałam związek *(2S,1'S)-26* (0.276 g, 77%) jako żółty olej.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHO), 7.39–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 2.62 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, HCCH_3), 2.26–2.17 (m, 1H, HC2, $H_aH_b\text{C3}$), 1.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $H_aH_b\text{C3}$), 1.45 ($J = 6.5$ Hz, 3H, HCCH_3).

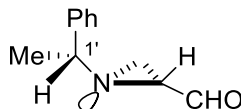
- *(2S,1'R)-N-(1-Fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehyd (2S,1'R)-26*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2S,1'R)-[N-(1-fenylloetylo)azirydyn-2-ylo]metanolu (2S,1'R)-25* (5.284 g, 29.81 mmol), chlorku oksalilu (2.90 ml, 32.79 mmol), dimetylosulfotlenku (4.70 ml, 65.58 mmol) i trietyloaminy (20.80 ml, 149.05 mmol)

otrzymałam związek (2*S*,1'*R*)-1-fenyletylo-azirydno-2-karboaldehyd (2*S*,1'*R*)-**26** (3.485 g, 67%) jako żółty olej.

- (2*R*,1'*R*)-*N*-(1-Fenyletylo)azirydno-2-karboaldehyd (2*R*,1'*R*)-**26**



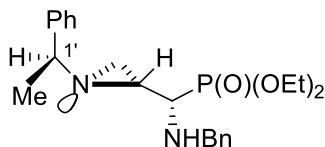
Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (2*R*,1'*R*)-[*N*-(1-fenyletylo)azirydyn-2-ylo]metanolu (2*R*,1'*R*)-**25** (2.439 g, 13.76 mmol), chlorku oksalilu (1.32 ml, 15.14 mmol), dimetylosulfotlenku (2.15 ml, 30.28 mmol) i trietyloaminy (9.60 ml, 68.80 mmol) otrzymałam związek (2*R*,1'*R*)-**26** (1.781 g, 74%) jako żółty olej.

6.6. Synteza azirydynofosfonianów (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**

Ogólna procedura

Mieszaninę *N*-(1-fenyletylo)azirydno-2-karboaldehydu **26** (1.00 mmol), benzyloaminy (1.20 mmol) i fosforynu trietylowego (0.95 mmol) w trifluoroetanolu (1 ml) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent octan etylu otrzymując czyste diastereoizomery (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**.

- (1*S*)-(Benzyloamino)-{(*R*)-*N*-[(*S*)-1-fenyletylo]azirydyn-2-ylo}metylofosfonian dietylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (2*R*,1'*S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydno-2-karboaldehydu (2*R*,1'*S*)-**26** (3.601 g, 20.55 mmol), benzyloaminy (2.70 ml, 24.66 mmol) i fosforynu trietylowego (3.35 ml, 19.52 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (1.009 g, 13%) jako jasnożółty olej.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.33–7.23 (m, 10H, H_{Ar}), 4.12–4.04 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 3.91 (AB, $J = 13.5$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{Ph}$), 3.88 (AB, $J = 13.5$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{Ph}$), 3.04 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_{CP}), 2.56 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_{CCH_3}), 2.09 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{CCP}$), 1.87 (dtd, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_{CCP}), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{CCP}$), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, HCCH_3), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 144.39, 139.95, 128.45, 128.31, 127.03, 126.90, 126.84, 69.81 (CCH_3), 62.17 (d, $J = 7.2$ Hz, CCOP), 62.07 (d, $J = 7.2$ Hz, CCOP), 52.76 (d, $J = 161.2$ Hz, CP), 52.56 (d, $J = 6.3$ Hz, CH_2Ph), 36.97 (CCP), 29.89 (d, $J = 4.1$ Hz, CCCP), 22.99 (CCH_3), 16.52 (d, $J = 5.0$ Hz, CCOP), 16.49 (d, $J = 5.0$ Hz, CCOP).

$^{31}\text{P NMR}$ (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.36$ ppm.

IR (film): $\nu_{\text{max}} = 3462, 3061, 2979, 2928, 1452, 1238, 1027, 754, 701$ cm^{-1} .

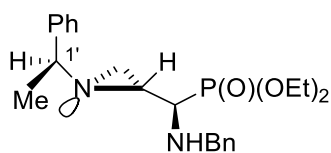
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.8$ (c 1.16, CHCl_3).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 64.16; H. 7.78; N. 6.80.

oznaczono: C. 64.11; H. 7.92; N. 6.83.

- *(1R)-(Benzyloamino)-{(R)-N-[(S)-1-fenyletylo]azirydyn-2-ylo}metylofosfonian dietylu (1R,2R,1'S)-27*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z *(2R,1'S)-N-(1-fenyletylo)azirydino-2-karboaldehydu (2R,1'S)-26* (3.601 g, 20.55 mmol), benzyloaminy (2.70 ml, 24.66 mmol) i fosforynu trietylowego (3.35 ml, 19.52 mmol) otrzymałam związek *(1R,2R,1'S)-27* (4.392 g, 56%) jako jasnożółty olej.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27–7.16 (m, 6H, H_{Ar}), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.16–4.11 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 3.61 (AB,

$J = 13.0$ Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.50 (AB, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_aCH_bPh), 2.46 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, HCP), 2.45 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, HCCCH₃), 1.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 1.80 (dddd, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, HCCP), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, HCCCH₃), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 143.95, 140.04, 128.61, 128.08, 128.00, 127.60, 127.18, 126.65, 70.32, 62.30 (d, $J = 7.2$ Hz, CCOP), 62.27 (d, $J = 7.2$ Hz, CCOP), 59.22 (d, $J = 158.9$ Hz, CP), 52.49 (d, $J = 6.3$ Hz, CH₂Ph), 39.34 (d, $J = 4.3$ Hz, CCP), 32.92 (CCCP), 22.19 (CCH₃), 16.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 × CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.61$ ppm.

IR (film): $\nu_{\max} = 3456, 3061, 2980, 2929, 1453, 1234, 1026, 756, 700$ cm⁻¹.

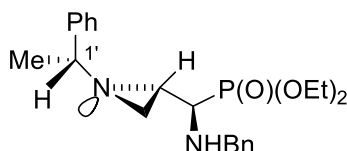
$[\alpha]_D^{20} = +1.9$ (c 0.90, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₂₂H₃₁N₂O₃P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 64.16; H. 7.78; N. 6.80.

oznaczono: C. 64.16; H. 7.89; N. 6.92.

- (1*R*)-(Benzyloamino)-{(*S*)-*N*-[(*R*)-1-fenylloetylo]azirydyn-2-ylo}metylofosfonian dietylu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-fenylloetylo)azirydyno-2-karboaldehydu (2*S*,1'*R*)-**26** (0.736 g, 4.20 mmol), benzyloaminy (0.55 ml, 5.04 mmol) i fosforynu trietylowego (0.68 ml, 3.99 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.196 g, 12%) jako jasnożółty olej.

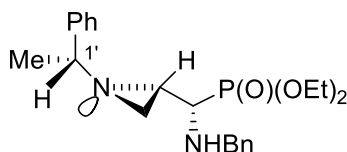
$[\alpha]_D^{20} = -36.8$ (c 1.35, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₂₂H₃₁N₂O₃P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 64.16; H. 7.78; N. 6.80.

oznaczono: C. 64.42; H. 7.85; N. 6.88.

- (1*S*)-(Benzyloamino)-{(*S*)-*N*-[(*R*)-1-fenyletylo]azirydyno-2-ylo}metylofosfonian dietylu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (2*S*,1'*R*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydyno-2-karboaldehydu (2*S*,1'*R*)-**26** (0.736 g, 4.20 mmol), benzyloaminy (0.55 ml, 5.04 mmol) i fosforynu trietylowego (0.68 ml, 3.99 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.925 g, 55%) jako jasnożółty olej.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.9 \text{ (} c \text{ 1.13, CHCl}_3\text{)}.$$

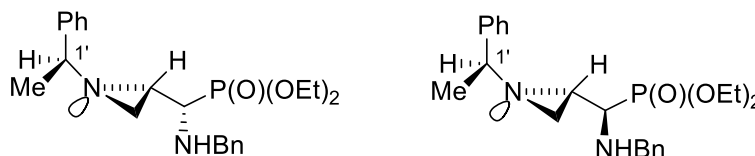
Analiza elementarna dla C₂₂H₃₁N₂O₃P × H₂O:

obliczono: C. 62.78; H. 7.84; N. 6.65.

oznaczono: C. 62.45; H. 7.72; N. 6.82.

6.7. Synteza azirydynofosfonianów (1*S*,2*S*,1'*S*)-**27** i (1*R*,2*S*,1'*S*)-**27**

Mieszaninę (2*S*,1'*S*)-*N*-(1-fenyletylo)azirydyno-2-karboaldehydu (2*S*,1'*S*)-**26** (0.144 g, 0.82 mmol), benzyloaminy (0.11 ml, 0.99 mmol) i fosforynu trietylowego (0.13 ml, 0.78 mmol) w trifluoroetanolu (1 ml) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników chloroform–metanol (100:1, v/v). Otrzymałam czystą mieszaninę diastereoizomerycznych azirydynofosfonianów (1*S*/*R*,2*S*,1'*S*)-**27** w stosunku 2:3 (0.224 g, 68%) w postaci żółtego oleju.



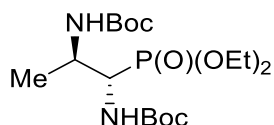
³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 25.60, 25.18 ppm.

6.8. Synteza 1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*)-**28** i (1*R*,2*R*)-**28** oraz (1*R*,2*S*)-**28** i (1*S*,2*S*)-**28**

Ogólna procedura

Do roztworu azirydynofosfonianu **27** (1.00 mmol) w etanolu (5 ml) dodałam diwęglan di-*tert*-butylu (2.20 mmol) oraz katalityczną ilość 20% Pd(OH)₂-C (0.050 g). Przepuściłam strumień gazu obojętnego (argon) i całość mieszałam pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze wodoru przez 2 dni. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam strumień argonu, a następnie przesączyłam ją przez warstwę Celitu nasączonego etanolem. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam wykonując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym wykorzystując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol, (100:1, v/v). Połączone frakcje krystalizowałam z heksanu.

- (1*S*,2*R*)-1,2-di(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*S*,2*R*)-**28**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.101 g, 0.25 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.120 g, 0.55 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*)-**28** (0.052 g, 50%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 74–76°C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, HNCHP), 5.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, HNCHCH₃), 4.25 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, HCP), 4.20–4.12 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 4.11–4.00 (m, 1H, CHCP), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6.89 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, HNCHP), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, HNCHCH₃), 4.24 (ddd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, HCP), 4.04–3.96 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 3.79–3.75 (m, 1H, CHCP), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.37 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃CH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.45 (C=O), 155.32 (d, J = 6.7 Hz, C=O), 80.28, 79.46, 63.06 (d, J = 6.7 Hz, CCOP), 62.37 (d, J = 6.7 Hz, CCOP), 50.55 (d, J = 152.9 Hz, CP), 48.00 (CCP), 28.39 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.26 ($3 \times \text{CH}_3$), 17.80 (CCCP), 16.43 (d, J = 5.7 Hz, CCOP), 16.32 (d, J = 5.7 Hz, CCOP).

^{31}P NMR (243 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 23.61 ppm.

IR (KBr): ν_{max} = 3426, 3282, 2977, 1723, 1704, 1501, 1163 cm^{-1} .

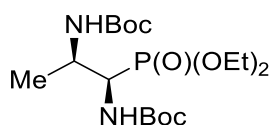
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +25.9 (c 0.58, CHCl_3).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \times 1.25 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 47.11; H. 8.66; N. 6.47.

oznaczono: C. 46.95; H. 8.43; N. 6.18.

- (1*R*,2*R*)-1,2-di(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*R*)-28



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-27 (0.109 g, 0.27 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.130 g, 0.60 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*R*)-28 (0.068 g, 61%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 83–86°C.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H, HNCHP), 4.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H, HNCHCH₃), 4.20–4.14 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 4.10–4.03 (m, 1H, CHCP), 4.00 (ddd, J = 17.1 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, HCP), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃CH).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 6.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H, HNCHP), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H, HNCHCH₃), 4.00–3.86 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$, HCP, CHCP), 1.37 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃CH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.67 (d, J = 6.8 Hz, C=O), 155.57 (C=O), 80.12, 79.45, 62.72 (d, J = 6.8 Hz, CCOP), 62.57 (d, J = 6.8 Hz, CCOP), 52.19 (d,

$J = 151.6$ Hz, CP), 46.98 (CCP), 28.38 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.28 ($3 \times \text{CH}_3$), 18.73 (CCCCP), 16.45 (d, $J = 5.9$ Hz, CCOP), 16.31 (d, $J = 5.9$ Hz, CCOP).

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.81$ ppm.

IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3321, 2978, 1716, 1685, 1511, 1166$ cm^{-1}

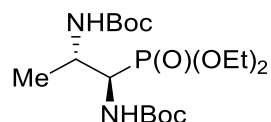
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.5$ (c 0.92, CHCl_3).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$:

obliczono: C. 49.75; H. 8.60; N. 6.83.

oznaczono: C. 49.70; H. 8.55; N. 6.94.

- (1*R*,2*S*)-1,2-di(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*S*)-**28**¹¹⁷



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.161 g, 0.40 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.192 g, 0.88 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*)-**28** (0.080 g, 49%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 69–70°C.

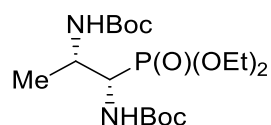
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.9$ (c 0.81, CHCl_3).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 48.64; H. 8.58; N. 6.67.

oznaczono: C. 48.61; H. 8.64; N. 6.59.

- (1*S*,2*S*)-1,2-di(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*S*,2*S*)-**28**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.300 g, 0.75 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.358 g, 1.64 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*)-**28** (0.185 g, 60%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 86–88°C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.1 \text{ (} c \text{ 0.94, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla C₁₇H₃₅N₂O₇P:

obliczono: C. 49.75; H. 8.60; N. 6.83.

oznaczono: C. 50.09; H. 8.90; N. 6.98.

6.9. Synteza 3-azydo-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a** i (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a** oraz (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a**

Ogólna procedura

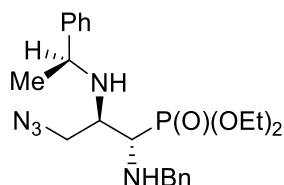
Metoda A

Mieszaninę azirydynofosfonianu **27** (1.00 mmol) i azydku trimetylosililu (3.00 mmol) w dichlorometanie (4 ml) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 15 dni [dla (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a**] lub przez 3 dni [dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a**]. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–octan etylu (4:1, *v/v*).

Metoda B

Mieszaninę azirydynofosfonianu **27** (1.00 mmol) i azydku trimetylosililu (3.00 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Surowy produkt zateżyłam na wyparce i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–octan etylu (4:1, *v/v*).

- (1*S*,2*R*)-3-Azydo-1-(benzyloamino)-2-[(*S*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.100 g, 0.25 mmol) i azydku trimetylosililu (0.098 ml, 0.75 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a** (0.078 g, 71%) jako jasnożółty olej.

Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.207 g, 0.51 mmol) i azydku trimetylosililu (0.205 ml, 1.54 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**29a** (0.164 g, 72%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.32–7.02 (m, 10H, H_{Ar}), 4.00–3.96 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 3.90–3.85 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 3.69 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, HCCH₃), 3.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.52 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 3.35 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 3.03 (dd, *J* = 19.9 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, HCP), 2.99 (dddd, *J* = 20.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, HCCP), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, HCCH₃), 1.03 i 1.02 (2 × t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 145.48, 139.65, 128.53, 128.37, 128.31, 127.14, 126.86, 62.42 (d, *J* = 7.1 Hz, CCOP), 61.96 (d, *J* = 7.1 Hz, CCOP), 55.77, 55.52 (d, *J* = 156.9 Hz, CP), 55.10 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₂Ph), 52.64 (d, *J* = 6.4 Hz, CCCP), 51.75 (d, *J* = 2.1 Hz, CCP), 24.45, 16.56 (d, *J* = 5.9 Hz, CCOP), 16.48 (d, *J* = 5.9 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 26.19 ppm.

IR (film): ν_{max} = 3448, 3317, 3028, 2980, 2099, 1453, 1234, 1026, 756, 701 cm⁻¹.

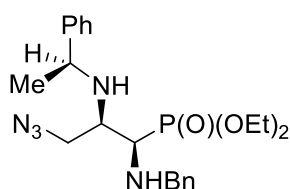
[α]_D²⁰ = -26.3 (c 1.20, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₂₂H₃₂N₂O₃P:

obliczono: C. 59.31; H. 7.24; N. 15.72.

oznaczono: C. 59.05; H. 7.41; N. 15.79.

- (1*R*,2*R*)-3-Azydo-1-(benzyloamino)-2-[(*S*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.736 g, 1.83 mmol) i azydku trimetylosililu (0.721 ml, 5.49 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*R*,1'*S*)-**29a** (0.664 g, 81%) jako jasnożółty olej.

Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z azirydynofosfonianu (*1R,2R,1'S*)-**27** (0.213 g, 0.53 mmol) i azydku trimetylosililu (0.211 ml, 1.59 mmol) otrzymałam związek (*1R,2R,1'S*)-**29a** (0.179 g, 76%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.29–7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.19–7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.11–7.08 (m, 1H, H_{Ar}), 7.07–7.04 (m, 1H H_{Ar}), 3.99–3.92 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 3.89 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.85–3.77 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 3.76 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.72 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, HCCH₃), 3.36 (ddd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 3.29 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 3.07 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, HCP), 3.02 (ddt, *J* = 13.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, HCCP), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, HCCH₃), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 144.78, 139.84, 128.48, 128.44, 128.40, 127.24, 127.09, 126.78, 62.39 (d, *J* = 7.2 Hz, CCOP), 61.92 (d, *J* = 7.2 Hz, CCOP), 55.20, 55.11 (d, *J* = 149.3 Hz, CP), 54.31 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₂Ph), 53.44 (d, *J* = 3.8 Hz, CCP), 51.07 (d, *J* = 8.7 Hz, CCCP), 24.82 (CCH₃), 16.57 (d, *J* = 5.8 Hz, CCOP), 16.41 (d, *J* = 5.8 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, C₆D₆): δ = 26.51 ppm.

IR (film): ν_{max} = 3449, 3314, 3028, 2978, 2927, 2101, 1453, 1234, 1025, 701 cm⁻¹.

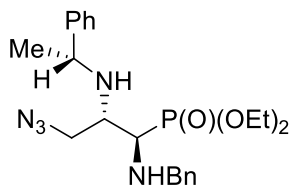
[α]_D²⁰ = -73.1 (*c* 1.46, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₂₂H₃₂N₂O₃P:

obliczono: C. 59.31; H. 7.24; N. 15.72.

oznaczono: C. 59.25; H. 7.23; N. 15.62.

- (1*R*,2*S*)-3-Azydo-1-(benzyloamino)-2-[(*R*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.221 g, 0.55 mmol) i azydku trimetylosililu (0.219 ml, 1.65 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a** (0.189 g, 77%) jako jasnożółty olej.

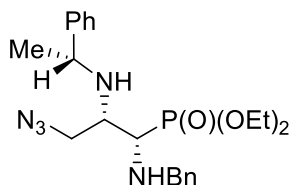
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.6 \text{ (} c \text{ 1.33, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla C₂₂H₃₂N₂O₃P:

obliczono: C. 59.31; H. 7.24; N. 15.72.

oznaczono: C. 59.19; H. 7.32; N. 15.57.

- (1*S*,2*S*)-3-Azydo-1-(benzyloamino)-2-[(*R*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z azirydynofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.201 g, 0.50 mmol) i azydku trimetylosililu (0.199 ml, 1.50 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a** (0.165 g, 74%) jako jasnożółty olej.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70.7 \text{ (} c \text{ 1.23, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla C₂₂H₃₂N₂O₃P:

obliczono: C. 59.31; H. 7.24; N. 15.72.

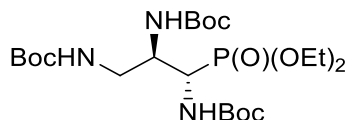
oznaczono: C. 59.03; H. 7.45; N. 15.62.

6.10. Synteza 1,2,3-tri(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*)-29b i (1*R*,2*R*)-29b oraz (1*R*,2*S*)-29b i (1*S*,2*S*)-29b

Ogólna procedura

Do roztworu 3-azydo-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianu dietylu **29a** (1.00 mmol) w etanolu (5 ml) dodałam diwęglan di-*tert*-butylu (3.30 mmol) oraz katalityczną ilość 20% Pd-C (0.050 g). Przepuściłam strumień gazu obojętnego (argon) i całość mieszałam pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze wodoru przez 3 dni. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam strumień argonu, a następnie przesaczyłam przez warstwę Celitu nasączonego etanolem. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam wykonując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym wykorzystując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol, (100:1, 50:1, v/v). Połączone frakcje poddałam krystalizacji z heksanu.

- (1*S*,2*R*)-1,2,3-tri(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*S*,2*R*)-29b



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-29a (0.075 g, 0.17 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.121 g, 0.56 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*)-29b (0.066 g, 67%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 126–128°C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.58 (brs, 1H, HNCHP), 5.14 (brs, 1H, HNCHCHP), 5.14 (brs, 1H, HNCH₂), 4.42–4.28 (m, 1H, HCP), 4.24–4.12 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 4.10–3.98 (m, 1H, HCCP), 3.47–3.31 (m, 2H, CH₂CCP), 1.47 i 1.46 (2 × s, 27H, 3 × (CH₃)₃C), 1.37 i 1.35 (2 × t, J = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.51 (C=O), 155.91 (C=O), 155.24 (d, J = 6.0 Hz, C=O), 80.42, 79.68, 79.60, 63.36 (d, J = 6.8 Hz, CCOP), 62.69 (d, J = 6.8 Hz, CCOP), 52.30, 48.23 (d, J = 152.4 Hz, CP), 42.26, 28.36, 28.25, 16.43 (d, J = 5.8 Hz, CCOP), 16.34 (d, J = 5.8 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 22.40 ppm.

IR (KBr): ν_{max} = 3380, 3352, 2978, 1697, 1537, 1172 cm⁻¹.

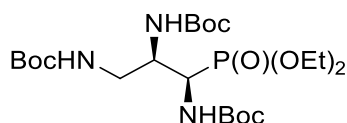
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.2 \text{ (} c \text{ 1.31, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times 0.25 \text{ H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 49.85; H. 8.46; N. 7.93.

oznaczono: C. 49.70; H. 8.21; N. 7.66.

- *(1R,2R)-1,2,3-tri(tert-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu*
(1R,2R)-29b



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu *(1R,2R,1'S)-29a* (0.106 g, 0.24 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.171 g, 0.79 mmol) otrzymałam związek *(1R,2R)-29b* (0.108 g, 86%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 131–134°C.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.44 (brs, 1H, *HNCHP*), 5.33 (brs, 1H, *HNCHCHP*), 5.25 (brs, 1H, *HNCH}_2*), 4.20–4.16 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 4.13–4.08 (m, 1H, *HCCP*), 4.06–4.01 (m, 1H, *HCP*), 3.51–3.32 (m, 2H, *CH}_2\text{CCP}*), 1.46 (s, 27H, $3 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.36 i 1.35 ($2 \times \text{t}$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.78 (*C=O*), 156.34 (*C=O*), 155.82 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, *C=O*), 80.20, 79.65, 79.58, 63.13 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, *CCOP*), 62.67 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, *CCOP*), 51.67, 49.49 (d, $J = 156.4 \text{ Hz}$, *CP*), 42.26, 28.37, 28.33, 28.26, 16.44 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, *CCOP*), 16.31 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, *CCOP*).

$^{31}\text{P NMR}$ (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.54 \text{ ppm}$.

IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3355, 2980, 2931, 1710, 1680, 1520, 1172 \text{ cm}^{-1}$.

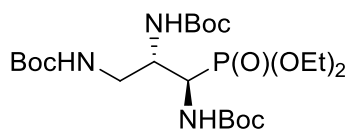
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.6 \text{ (} c \text{ 1.14, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times 0.25 \text{ H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 49.85; H. 8.46; N. 7.93.

oznaczono: C. 49.72; H. 8.42; N. 7.65.

- (1*R*,2*S*)-1,2,3-tri(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*S*)-**29b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**29a** (0.099 g, 0.22 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.160 g, 0.73 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*)-**29b** (0.090g, 70%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 129–133°C.

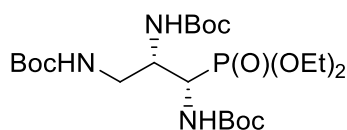
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.5 \text{ (} c \text{ 1.33, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times 0.25 \text{ H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 49.85; H. 8.46; N. 7.93.

oznaczono: C. 49.79; H. 8.54; N. 7.65.

- (1*S*,2*S*)-1,2,3-tri(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*S*,2*S*)-**29b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**29a** (0.096 g, 0.22 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.155 g, 0.71 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*)-**29b** (0.103 g, 91%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 136–138°C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.5 \text{ (} c \text{ 1.17, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_9\text{P} \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 49.43; H. 8.49; N. 7.86.

oznaczono: C. 49.70; H. 8.42; N. 7.62.

6.11. Synteza 3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** i (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a**

Ogólna procedura

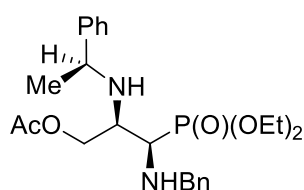
Metoda A

Roztwór azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** lub (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (1.00 mmol) w kwasie octowym (34.90 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną zatężyłam z toluenem (3 × 10 ml). Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–octan etylu (4:1, v/v).

Metoda B

Roztwór azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** lub (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (1.00 mmol) w kwasie octowym (34.90 mmol) ogrzewałam w reaktorze mikrofalowym (Plazmatronika RM 800, 800 W) w temperaturze 35–40°C przez 1.5 godziny. Mieszaninę reakcyjną zatężyłam z toluenem (3 × 10 ml). Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–octan etylu (4:1, v/v).

- (1*R*,2*R*)-3-Acetoksy-1-(benzyloamino)-2-[(*S*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.158 g, 0.39 mmol) i kwasu octowego (0.784 ml, 13.70 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** (0.107 g, 59%) jako jasnożółty olej.

Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z azirydynofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.203 g, 0.50 mmol) i kwasu octowego (1.00 ml, 17.59 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** (0.143 g, 61%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.34–7.22 (m, 10H, *H*_{Ar}), 4.22 (ddd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 4.19–4.12 (m, 3H, CH₃CH₂OP, *H*_aCH_bCCP), 4.08–3.97 (m, 3H, CH₃CH₂OP, *H*_aCH_bPh), 3.90 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, HCCH₃), 3.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.02 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, HCP), 2.98 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, HCCP), 1.94 (s, 3H, CH₃CO), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, HCCH₃), 1.31 i 1.25 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹H NMR (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.37–7.36 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.31–7.30 (m, 2H, Ar-*H*), 7.19–7.13 (m, 6H, *H*_{Ar}), 4.40 (ddd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 4.33 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 4.04–4.00 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 3.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.84 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.89–3.82 (m, 3H, CH₃CH₂OP, HCCH₃), 3.24 (dddd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, HCCP), 3.16 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, HCP), 1.53 (s, 3H, CH₃CO), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, HCCH₃), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.65 (C=O), 144.85, 139.88, 128.57, 128.34, 128.32, 127.15, 126.96, 126.91, 63.00 (d, *J* = 10.3 Hz, CCCP), 62.24 (d, *J* = 7.2 Hz, CCOP), 61.83 (d, *J* = 7.2 Hz, CCOP), 55.15, 54.74 (d, *J* = 150.1 Hz, CP), 53.28 (d, *J* = 3.7 Hz, CCP), 53.15 (d, *J* = 4.7 Hz, CH₂Ph), 25.08, 20.86, 16.53 (d, *J* = 5.7 Hz, CCOP), 16.39 (d, *J* = 5.7 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 27.02 ppm.

IR (film): ν_{max} = 3459, 3335, 3028, 2979, 2929, 2867, 1739, 1453, 1367, 1235, 1027, 963, 763, 702 cm⁻¹.

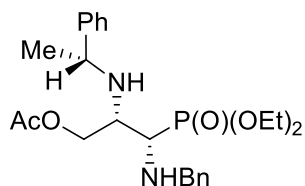
[α]_D²⁰ = -78.0 (*c* 1.28, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₂₄H₃₅N₂O₅P:

obliczono: C. 62.32; H. 7.63; N. 6.06.

oznaczono: C. 62.12; H. 7.64; N. 6.12.

- (1*S*,2*S*)-3-Acetoksy-1-(benzyloamino)-2-[(*R*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z azirydynofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.224 g, 0.56 mmol) i kwasu octowego (1.112 ml, 19.42 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a** (0.137 g, 53%) jako jasnożółty olej.

Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z azirydynofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.201 g, 0.50 mmol) i kwasu octowego (0.997 ml, 17.42 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a** (0.125 g, 54%) jako jasnożółty olej.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75.2 \text{ (} c \text{ 1.34, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla C₂₄H₃₅N₂O₅P:

obliczono: C. 62.32; H. 7.63; N. 6.06.

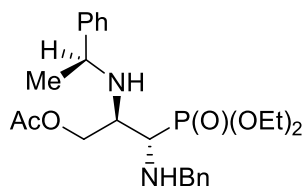
oznaczono: C. 62.12; H. 7.50; N. 6.21.

6.12. Synteza 3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** i (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a**

Ogólna procedura

Do roztworu azirydynofosfonianu **27** (1.00 mmol) w dichlorometanie (4 ml) dodałam kwas octowy (3.00 mmol). Całość mieszałam w temperaturze wrzenia dichlorometanu przez 9 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateżyłam z toluenem (3 × 10 ml). Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–octan etylu (4:1, v/v). Wybrane frakcje poddałam dodatkowemu oczyszczaniu za pomocą HPLC wykorzystując jako fazę ruchomą mieszaninę rozpuszczalników acetonitryl–woda (28:72, v/v) z przepływem 17 ml/min.

- (1*S*,2*R*)-3-Acetoksy-1-(benzyloamino)-2-[(*S*)-1-fenyletyloamino]propylofosfonian dietylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.157 g, 0.39 mmol) i kwasu octowego (0.067 ml, 1.17 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** (0.044 g, 24%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35–7.23 (m, 8H, *H*_{Ar}), 7.20–7.18 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.36 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 4.29 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 4.24–4.19 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 4.13–4.08 (m, 2H, CH₃CH₂OP), 3.95 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, HCCH₃), 3.56 (AB, *J*_{AB} = 13.1 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.53 (AB, *J*_{AB} = 13.1 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 2.98 (dddd, *J* = 23.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, HCCP), 2.95 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, HCP), 2.02 (s, 3H, CH₃CO), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, HCCCH₃), 1.34 i 1.32 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.73 (C=O), 145.57, 139.66, 128.46, 128.33, 128.19, 127.09, 127.01, 126.98, 64.28 (CCCP), 62.66 (d, *J* = 7.3 Hz, CCOP), 61.71 (d, *J* = 7.3 Hz, CCOP), 55.68, 55.61 (d, *J* = 150.1 Hz, CP), 53.58 (d, *J* = 4.0 Hz, CCP), 52.21 (d, *J* = 9.7 Hz, CH₂Ph), 24.89, 20.93, 16.57 (d, *J* = 5.8 Hz, CCOP), 16.38 (d, *J* = 5.8 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 25.74 ppm.

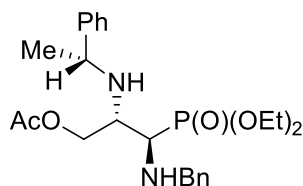
IR (film): ν_{max} = 3456, 3321, 3028, 2978, 1738, 1453, 1367, 1235, 1028, 963, 702 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = -35.3 (c 0.98, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₂₄H₃₅N₂O₅P:

obliczono: C. 62.32; H. 7.63; N. 6.06.
oznaczono: C. 62.09; H. 7.89; N. 5.99.

- (1*R*,2*S*)-3-Acetoksy-1-(benzyloamino)-2-[(*R*)-(1-fenyloetyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*S*,1'*R*)-30*a*



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-27 (0.147 g, 0.37 mmol) i kwasu octowego (0.063 ml, 1.11 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*,1'*R*)-30*a* (0.051 g, 30%) jako jasnożółty olej.

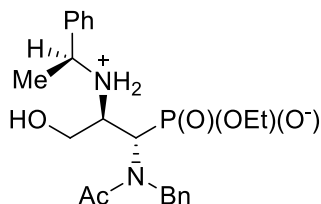
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.9 \text{ (} c \text{ 0.70, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla C₂₄H₃₅N₂O₅P:

obliczono: C. 62.32; H. 7.63; N. 6.06.

oznaczono: C. 62.28; H. 7.93; N. 6.03.

- (1*S*,2*R*)-{1-(*N*-Benzylacetamido)-2-[(*S*)-(1-fenyloetyloamino)-3-hydroksypropylo}fosfonian etylu (1*S*,2*R*,1'*S*)-118



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-27 (0.157 g, 0.39 mmol) i kwasu octowego (0.067 ml, 1.17 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*,1'*S*)-118 (0.017 g, 10%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 104–106°C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48–7.37 (m, 7H, H_{Ar}), 7.34–7.32 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.58 (brs, 1H, NH), 5.36 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 5.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, HCCH₃), 4.86 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 4.54–4.46 (m, 3H, CH₂CCP, HCP), 4.05–3.99 (m, 1H, HCHOP), 3.78–3.73 (m, 1H, HCHOP), 3.72–3.65 (m, 1H, HCCP), 2.06 (s, 3H, CH₃CO), 1.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, HCCH₃), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.92 (d, $J = 5.7$ Hz, $\text{C}=\text{O}$), 138.57, 134.05, 129.44, 129.22, 128.73, 128.18, 126.40, 125.93, 67.45, 60.72 (d, $J = 6.2$ Hz, CCOP), 60.19 (d, $J = 7.7$ Hz), 59.96 (d, $J = 139.0$ Hz, CP), 55.81, 49.08, 18.63, 16.78 (d, $J = 5.7$ Hz, CCOP), 12.81.

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.93$ ppm.

IR (film): $\nu_{\text{max}} = 3386, 3063, 2982, 1644, 1591, 1453, 1359, 1217, 1043, 948, 702$ cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.6$ (c 1.09, CHCl_3).

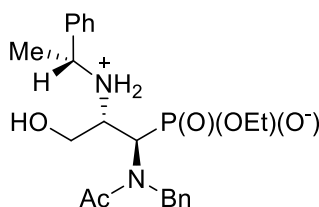
$t_{\text{R}} = 4.03$ min. (acetonitryl–woda 28:72, v/v).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 59.59; H. 7.27; N. 6.32.

oznaczono: C. 59.47; H. 7.20; N. 6.15.

- (1*R*,2*S*)-{1-(*N*-Benzylacetamido)-2-[(*R*)-(1-fenyletylo)amino]-3-hydroksypropylo}fosfonian etylu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**118**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.147 g, 0.37 mmol) i kwasu octowego (0.063 ml, 1.11 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*,1'*R*)-**118** (0.012 g, 7%) jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 101–103°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.6$ (c 0.88, CHCl_3).

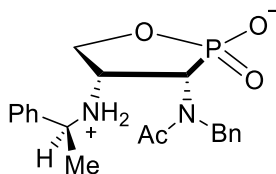
$t_{\text{R}} = 4.03$ min. (acetonitryl–woda 28:72, v/v).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \times 1.25 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 57.83; H. 7.39; N. 6.13.

oznaczono: C. 57.58; H. 7.02; N. 5.85.

- (3*S*,4*R*)-3-(*N*-Benzylacetamido)-4-[(*S*)-*N*-(1-fenyletylo)]amino-1,2-oksafosfolan
(3*S*,4*R*,1'*S*)-**119**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** (0.157 g, 0.39 mmol) i kwasu octowego (0.067 ml, 1.17 mmol) otrzymałam związek (3*S*,4*R*,1'*S*)-**119** (0.006 g, 4%) jako bezbarwny gęsty olej.

¹H NMR (600 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.49–7.37 (m, 10H, *H*_{Ar}), 5.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *HCCH*₃), 5.14 (dddd, *J* = 21.0 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, *HCCP*), 5.06 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, *H*_a*CH*_bPh), 4.75 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, *H*_a*CH*_bPh), 4.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, *HCP*), 3.60 (ddd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, *H*_a*CH*_bCCP), 3.55 (ddd, *J* = 20.6 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, *H*_a*CH*_bCCP), 2.47 (s, 3H, *CH*₃CO), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *HCCH*₃).

¹³C NMR (151 MHz, D₂O): δ [ppm] = 166.02 (d, *J* = 2.1 Hz, C=O), 138.15, 132.60, 129.41, 129.32, 129.08, 128.83, 128.60, 126.56, 64.04 (d, *J* = 10.4 Hz, *CCCP*), 63.24 (d, *J* = 5.5 Hz, *CCP*), 55.38, 54.57 (d, *J* = 130.6 Hz, *CP*), 49.88, 16.56, 11.77.

³¹P NMR (243 MHz, D₂O): δ = 29.81 ppm.

IR (film): ν_{\max} = 3406, 3063, 2980, 1650, 1594, 1238, 1087, 703 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$ = -24.7 (*c* 0.75, MeOH).

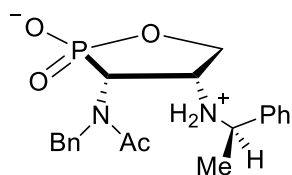
t_R = 1.91 min. (acetonitryl–woda 28:72, *v/v*).

Analiza elementarna dla C₂₀H₂₅N₂O₄P × 1.25 H₂O:

obliczono: C. 58.46; H. 6.75; N. 6.82.

oznaczono: C. 58.23; H. 6.51; N. 6.63.

- (3*R*,4*S*)-3-(*N*-Benzylacetamido)-4-[(*R*)-*N*-(1-fenyletylo)amino]-1,2-oksafosfolan (3*R*,4*S*,1'*R*)-**119**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z azirydynofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**27** (0.147 g, 0.37 mmol) i kwasu octowego (0.063 ml, 1.11 mmol) otrzymałam związek (3*R*,4*S*,1'*R*)-**119** (0.019 g, 13%) jako bezbarwny gęsty olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +24.9 \text{ (} c \text{ 0.82, MeOH).}$$

$t_R = 1.91$ min. (acetonitryl–woda 28:72, v/v).

Analiza elementarna dla $C_{20}H_{25}N_2O_4P \times 1.75 H_2O$:

obliczono: C. 57.21; H. 6.84; N. 6.67.

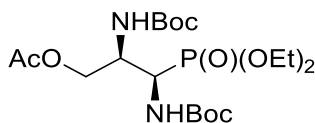
oznaczono: C. 56.86; H. 6.37; N. 6.21.

6.13. Synteza 3-acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (1*S*,2*R*)-**30b** i (1*R*,2*R*)-**30b** oraz (1*R*,2*S*)-**30b** i (1*S*,2*S*)-**30b**

Ogólna procedura

Do roztworu 3-acetoksy-1-(benzyloamino)-2-(1-fenyletyloamino)propylofosfonianu dietylu **30a** (1.00 mmol) w etanolu (10 ml) dodałam diwęglan di-*tert*-butylu (2.20 mmol) oraz katalityczną ilość 20% Pd(OH)₂-C (0.050 g). Przepuściłam strumień gazu obojętnego (argon) i całość mieszałam w reaktorze ciśnieniowym pod ciśnieniem 15 barów przez 18 godzin. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam strumień argonu, a następnie przesaczyłam ją przez warstwę Celitu nasączonego etanolem. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam wykonując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym wykorzystując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol (100:1, 50:1, v/v).

- (1*R*,2*R*)-3-Acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*R*)-**30b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*R*,2*R*,1'*S*)-**30a** (0.160 g, 0.35 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.166 g, 0.76 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*R*)-**30b** (0.120 g, 74%) jako bezbarwny olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.39 (brs, 1H, *HNCHP*), 5.24 (brs, 1H, *HNCHCHP*), 4.33–4.30 (m, 1H, *H_aCH_bCCP*), 4.30–4.20 (m, 3H, *H_aCH_bCCP*, *CHCP*, *CHP*), 4.20–4.15 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 1.45 (s, 18H, 2 × (CH₃)₃C), 1.35 i 1.34 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.63 (C=O), 155.69 (C=O), 155.59 (d, *J* = 6.5 Hz, C=O), 80.29, 79.84, 63.57, 62.93, 49.68, 48.11 (d, *J* = 155.8 Hz, CP), 28.31, 28.26, 20.83, 16.46 (d, *J* = 5.6 Hz, CCOP), 16.32 (d, *J* = 5.9 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 22.00 ppm.

IR (film): ν_{max} = 3320, 2980, 2933, 1748, 1715, 1684, 1240, 1166, 1050, 1025 cm⁻¹.

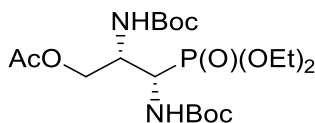
[α]_D²⁰ = +7.0 (*c* 1.23, CHCl₃).

Analiza elementarna dla C₁₉H₃₇N₂O₉P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 47.80; H. 8.02; N. 5.87.

oznaczono: C. 47.91; H. 7.78; N. 5.85.

- (1*S*,2*S*)-3-Acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*S*,2*S*)-**30b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**30a** (0.133 g, 0.29 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.138 g, 0.63 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*S*)-**30b** (0.101 g, 75%) jako bezbarwny olej.

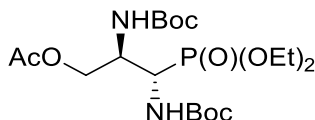
$$[\alpha]_D^{20} = -7.2 \text{ (} c \text{ 1.21, CHCl}_3\text{)}.$$

Analiza elementarna dla C₁₉H₃₇N₂O₉P:

obliczono: C. 48.72; H. 7.96; N. 5.98.

oznaczono: C. 48.68; H. 8.20; N. 6.14.

- (1*S*,2*R*)-3-Acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*S*,2*R*)-**30b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*S*,2*R*,1'*S*)-**30a** (0.040 g, 0.09 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.042 g, 0.19 mmol) otrzymałam związek (1*S*,2*R*)-**30b** (0.016 g, 40%) jako gęsty bezbarwny olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, HNCHP), 5.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, HNCHCNP), 4.38 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 4.28–4.13 (m, 6H, H_aCH_bCCP, CHCP, CHP, 2 × CH₃CH₂OP), 2.10 (s, 3H, CH₃CO), 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.35 i 1.34 (2 × t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.61 (C=O), 155.46 (C=O), 155.02 (d, *J* = 5.4 Hz, C=O), 80.61, 80.03, 63.62, 63.49 (d, *J* = 7.1 Hz, CCOP), 62.62 (d, *J* = 7.4 Hz, CCOP), 50.88 (d, *J* = 3.7 Hz), 47.29 (d, *J* = 155.1 Hz, CP), 28.33, 28.26, 20.85, 16.45 (d, *J* = 5.6 Hz, CCOP), 16.27 (d, *J* = 6.1 Hz, CCOP).

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.08$ ppm.

IR (film): $\nu_{\text{max}} = 3319, 2958, 2925, 1743, 1712, 1239, 1165, 1045, 1026$ cm^{-1} .

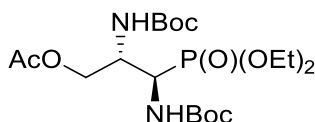
$[\alpha]_D^{20} = +12.7$ (c 0.71, CHCl_3).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{P} \times 0.25 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 48.25; H. 7.99; N. 5.93.

oznaczono: C. 48.14; H. 8.37; N. 5.86.

- (1*R*,2*S*)-3-Acetoksy-1,2-di(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (1*R*,2*S*)-**30b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z propylofosfonianu (1*R*,2*S*,1'*R*)-**30a** (0.040 g, 0.09 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.042 g, 0.19 mmol) otrzymałam związek (1*R*,2*S*)-**30b** (0.010 g, 25%) jako bezbarwny olej.

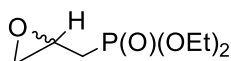
$[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (c 0.61, CHCl_3).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 47.80; H. 8.02; N. 5.87.

oznaczono: C. 47.77; H. 7.85; N. 5.87.

6.14. Synteza (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32**¹⁵⁴



Do kolby trój szyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w kolumnę Vigreux i zestaw do destylacji dodałam (*R/S*)-epibromohydrinę (*R/S*)-**31** (13.718 g, 0.10 mol) i fosforyn trietylowy (17.20 ml, 0.10 mol), a następnie przepuściłam strumień argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałam w temperaturze 130°C przez 4 godziny. Surowy produkt oczyściłam za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując

związek (*R/S*)-**32** (11.859 g, 61%) jako bezbarwny olej o temperaturze wrzenia 58–60°C (0.01 mmHg).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.22–4.11 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 3.21 (ddtd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, HCCP), 2.88 (ddd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 3.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 2.62 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 2.24 (ddd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 15.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.89 (ddd, *J* = 19.9 Hz, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.38 i 1.37 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

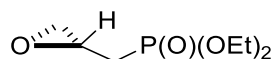
³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 26.19 ppm.

6.15. Hydrolityczny rozdział kinetyczny (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32**¹⁵⁵

Ogólna procedura

Mieszaninę (*S,S*)-Salen Co^{II} lub (*R,R*)-Salen Co^{II} (0.024 g, 0.04 mmol), toluenu (0.5 ml) oraz kwasu octowego (4.6 μl, 0.07 mmol) mieszałam przy dostępie powietrza w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Rozpuszczalnik odparowałam na wyparce rotacyjnej, a pozostałość wysuszyłam za pomocą pompy membranowej. Następnie do kolby dodałam epitlenek (*R/S*)-**32** (3.604 g, 18.56 mmol) i całość ochłodziłam w łaźni lodowej do temperatury 0°C, po czym do kolby wkropliłam wodę (0.20 ml, 11.00 mmol). Po godzinie usunęłam łaźnię lodową i całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam octan etylu (7 ml) oraz bezwodny siarczan(VI) magnezu. Środek suszący odsączyłam, rozpuszczalnik odparowałam a surowy produkt oczyściłam poprzez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.

- (*R*)-2,3-Epoksypropylofosfonian dietylu (*R*)-**32**

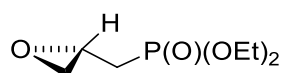


Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32** (3.604 g, 18.56 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**32** (1.598 g, 44%) jako bezbarwny olej o temperaturze wrzenia 65–67°C (0.02 mmHg).

$[\alpha]_D^{20} = +3.5$ (*c* 1.60, EtOH).

$ee = 92\%$.

- (*S*)-2,3-Epoksypropylofosfonian dietylu (*S*)-**32**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32** (3.604 g, 18.56 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**32** (1.630 g, 45%) jako bezbarwny olej o temperaturze wrzenia 80–82°C (0.2 mmHg).

$[\alpha]_D^{20} = -3.9$ (c 1.45, EtOH).

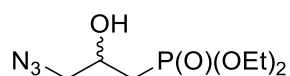
$ee = 96\%$.

6.16. Synteza 3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R/S*)-**33**, (*R*)-**33** oraz (*S*)-**33**¹⁵³

Ogólna procedura

Do roztworu 2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32**, (*R*)-**32** lub (*S*)-**32** (1.00 mmol) w bezwodnym metanolu (0.7 ml) dodałam azydek sodu (2.40 mmol) oraz siarczan(VI) amonu (1.80 mmol). Całość ogrzewałam w temperaturze wrzenia metanolu przez 4 godziny. Rozpuszczalnik odparowałam, a pozostałość zawiesiłam w octanie etylu (5 ml) i przesączyłam przez warstwę Celitu nasączonego octanem etylu.

- (*R/S*)-3-Azydo-2-hydroksypropylofosfonian dietylu (*R/S*)-**33**

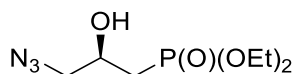


Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**32** (2.999 g, 15.45 mmol), azydku sodu (2.411 g, 37.09 mmol) oraz siarczanu(VI) amonu (3.675 g, 27.82 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**33** (3.489 g, 95%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.23–4.12 (m, 5H, 2 × CH₃CH₂OP, HCCP), 3.42 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 3.37 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 2.07–1.97 (m, 2H, H_aCH_bP, H_aCH_bP), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.07$ ppm.

- (*R*)-3-Azydo-2-hydroksypropylofosfonian dietylu (*R*)-**33**

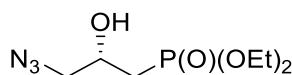


Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*R*)-**32** (1.565 g, 8.06 mmol), azydku sodu (1.258 g, 19.34 mmol) oraz siarczanu(VI) amonu (1.917 g, 14.51 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**33** (1.764 g, 92%) jako jasnożółty olej.

$$[\alpha]_D^{20} = -4.6 \text{ (} c \text{ 1.60, CHCl}_3\text{)}.$$

$$ee = 96\%.$$

- (*S*)-3-Azydo-2-hydroksypropylofosfonian dietylu (*S*)-**33**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianu dietylu (*S*)-**32** (1.764 g, 9.09 mmol), azydku sodu (1.417 g, 21.80 mmol) oraz siarczanu(VI) amonu (2.161 g, 16.35 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**33** (1.815 g, 84%) jako jasnożółty olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +4.3 \text{ (} c \text{ 1.59, CHCl}_3\text{)}.$$

$$ee = 96\%.$$

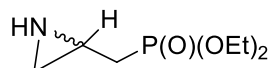
6.17. Synteza (azydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu (*R/S*)-**34**, (*S*)-**34** oraz (*R*)-**34**¹⁶³

Ogólna procedura

Do kolby zabezpieczonej przed dostępem wilgoci za pomocą kaniuli przeniosłam roztwór 3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**33**, (*R*)-**33** lub (*S*)-**33** (1.00 mmol) w toluenie (3.5 ml). Następnie dodałam trifenylofosfinę (1.00 mmol) rozpuszczoną w toluenie (3.5 ml) i całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez 2 godziny, a następnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 1 godzinę. Toluen

odparowałam, a tlenek trifenylfosfiny oddzieliłam chromatograficznie na żelu krzemionkowym używając jako eluentu mieszaniny chloroform–metanol (100:1, 50:1, 30:1, v/v).

- *(R/S)*-(Azirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**34**

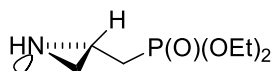


Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**33** (0.296 g, 1.25 mmol) i trifenylfosfiny (0.327 g, 1.25 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**34** (0.254 g, 53%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.21–4.11 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 2.32–2.24 (m, 1H, HCCP), 2.03 (ddd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 15.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 1.79 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 15.3 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 1.37 i 1.36 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

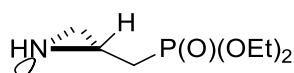
³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 28.51 ppm.

- *(S)*-(Azirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*S*)-**34**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianu dietylu (*R*)-**33** (0.909 g, 3.83 mmol) i trifenylfosfiny (1.005 g, 3.83 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**34** (0.346 g, 47%) jako jasnożółty olej.

- *(R)*-(Azirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R*)-**34**



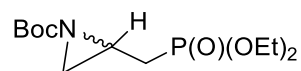
Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianu dietylu (*S*)-**33** (0.259 g, 1.09 mmol) i trifenylfosfiny (0.286 g, 1.09 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**34** (0.109 g, 52 %) jako jasnożółty olej.

6.18. Synteza [N-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianów dietylu (*R/S*)-35a, (*S*)-35a oraz (*R*)-35a

Ogólna procedura

Do roztworu (azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-34, (*S*)-34 lub (*R*)-34 (1.00 mmol) w bezwodnym etanolu (3.6 ml) dodałam diwęglan di-*tert*-butylu (1.10 mmol). Całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Rozpuszczalnik odparowałam, a mieszaninę reakcyjną oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej używając jako eluentu mieszaniny chloroform–metanol (100:1, 50:1, *v/v*).

- (*R/S*)-[N-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*R/S*)-35a



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-34 (0.244 g, 1.27 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.304 g, 1.39 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-35a (0.368 g, 99%) jako bezbarwny olej.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 3.92–3.83 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 2.66 (dddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, HCCP), 2.15 (ddd, $J = 17.9$ Hz, $J = 15.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{P}$), 2.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{CCP}$), 1.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{CCP}$), 1.52 (ddd, $J = 19.1$ Hz, $J = 15.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{P}$), 1.33 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.01 i 1.00 ($2 \times \text{t}$, $J = 7.0$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.18–4.08 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 2.63 (ddd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, HCCP), 2.37–2.31 (m, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{P}$), 2.35 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{CCP}$), 2.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{CCP}$), 1.63 (ddd, $J = 19.2$ Hz, $J = 15.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{P}$), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.89 (C=O), 81.55, 61.93 (d, $J = 6.4$ Hz, CCOP), 32.02 (d, $J = 5.6$ Hz, CCP), 32.00 (d, $J = 9.5$ Hz, CCCP), 29.58 (d, $J = 140.0$ Hz, CP), 27.90, 16.51 (d, $J = 6.3$ Hz, CCOP).

$^{31}\text{P NMR}$ (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.78$ ppm.

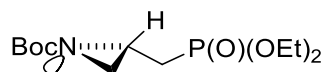
IR (film): $\nu_{\text{max}} = 2981, 2933, 1720, 1232, 1053$ cm^{-1} .

Analiza elementarna dla: $C_{12}H_{24}NO_5P \times 0.25 H_2O$:

obliczono: C. 48.40; H. 8.29; N. 4.71.

oznaczono: C. 48.26; H. 8.46; N. 4.59.

- *(S)*-[*N*-(*tert*-Butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*S*)-**35a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**34** (0.063 g, 0.33 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.078 g, 0.36 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**35a** (0.086 g, 90%) jako bezbarwny olej.

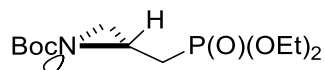
$$[\alpha]_D^{20} = -52.6 (c 1.11, CH_2Cl_2).$$

Analiza elementarna dla: $C_{12}H_{24}NO_5P \times 0.25 H_2O$

obliczono: C. 48.40; H. 8.29; N. 4.71.

oznaczono: C. 48.26; H. 8.56; N. 4.90.

- *(R)*-[*N*-(*tert*-Butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonian dietylu (*R*)-**35a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**34** (0.077 g, 0.40 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.096 g, 0.44 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**35a** (0.116 g, 99%) jako bezbarwny olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +57.3 (c 1.19, CH_2Cl_2).$$

Analiza elementarna dla: $C_{12}H_{24}NO_5P \times 0.25 H_2O$:

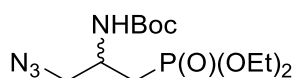
obliczono: C. 48.40; H. 8.29; N. 4.71.

oznaczono: C. 48.11; H. 8.44; N. 4.95.

6.19. Otwarcie pierścienia azirydynowego w (R/S)-[N-(tert-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianie dietylu (R/S)-35a azydkiem trimetylosililu

Mieszaninę (R/S)-[N-(tert-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (R/S)-**35a** (0.134 g, 0.46 mmol) i azydku trimetylosililu (0.158 g, 1.37 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Surową mieszaninę poreakcyjną zatężyłam na wyparce i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników chloroform–heksan (1:1, v/v). Otrzymałam czysty (R/S)-3-azydo-2-(tert-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (R/S)-**125** (0.042 g, 27%) oraz (R/S)-2-azydo-3-(tert-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (R/S)-**126** (0.005 g, 3.2%) jako bezbarwne oleje.

- (R/S)-3-azydo-2-(tert-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (R/S)-**125**



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.23 (bs, 1H, HNCHP), 4.17–4.07 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 4.07–3.98 (m, 1H, CHCP), 3.60 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 3.50 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_aCH_bCCP), 2.13–2.07 (m, 1H, H_aCH_bP), 2.02 (ddd, *J* = 18.1 Hz, *J* = 15.4 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.34 i 1.33 (2 × t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.93 (C=O), 79.92, 62.08 (d, *J* = 6.4 Hz, CCOP), 61.94 (d, *J* = 6.6 Hz, CCOP), 54.15 (d, *J* = 8.3 Hz, CCCP), 46.32, 28.33, 27.94 (d, *J* = 138.3 Hz, CP), 16.43 (d, *J* = 5.8 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 27.44 ppm.

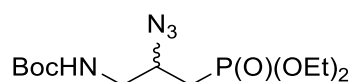
IR (film): ν_{max} = 3284, 2981, 2871, 2102, 1710, 1528, 1168 cm⁻¹.

Analiza elementarna dla: C₁₂H₂₅N₄O₅P:

obliczono: C. 42.85; H. 7.49; N. 16.66.

oznaczono: C. 42.80; H. 7.78; N.16.42.

- (*R/S*)-2-azydo-3-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**126**



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.95 (bs, 1H, HNCHP), 4.19–4.09 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 3.90–3.81 (m, 1H, CHCP), 3.42 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{CCP}$), 3.25–3.18 (m, 1H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{CCP}$), 2.01 (dd, $J = 18.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{H}_a\text{CH}_b\text{P}$ i $\text{H}_a\text{CH}_b\text{P}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.76 ($\text{C}=\text{O}$), 79.89, 62.09 (d, $J = 6.6$ Hz, CCOP), 57.59, 45.05 (d, $J = 13.3$ Hz, CCCP), 28.95 (d, $J = 142.9$ Hz, CP), 28.34, 16.42 (d, $J = 6.0$ Hz, CCOP), 16.38 (d, $J = 6.0$ Hz, CCOP).

$^{31}\text{P NMR}$ (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.47$ ppm.

IR (film): $\nu_{\text{max}} = 3317, 2978, 2926, 2113, 1707, 1522, 1165$ cm^{-1} .

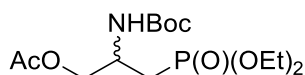
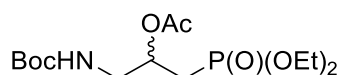
Analiza elementarna dla: $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$:

obliczono: C. 42.85; H. 7.49; N. 16.66.

oznaczono: C. 42.75; H. 7.68; N. 16.39.

6.20. Otwarcie pierścienia azirydynowego w (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianie dietylu (*R/S*)-**35a** kwasem octowym

Mieszaninę (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35a** (0.093 g, 0.32 mmol) i lodowatego kwasu octowego (0.636 ml, 11.11 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Surowy produkt zatężyłam na wyparce z toluenem (3×10 ml) i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol (200:1, 50:1 v/v). Otrzymałam czystą mieszaninę (*R/S*)-3-acetoksy-2-(*tert*-butoksykarbonyloamino)-propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**38b** oraz (*R/S*)-2-acetoksy-3-(*tert*-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**127** (0.106 g, 95%) w postaci bezbarwnego oleju.

(R/S)-**38b**(R/S)-**127**

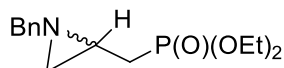
^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.56$ ppm (**38b**), 26.25 ppm (**127**).

6.21. Synteza (*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianów dietylu (*R/S*)-**35b**, (*S*)-**35b** oraz (*R*)-**35b**

Ogólna procedura

Do roztworu (azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34**, (*S*)-**34** lub (*R*)-**34** (1.00 mmol) w tetrahydrofuranie (9 ml) dodałam węglan potasu (2.50 mmol) i bromek benzylu (1.00 mmol). Całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Rozpuszczalnik odparowałam, a mieszaninę reakcyjną oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej używając jako eluentu mieszaniny dichlorometan–metanol (100:1, 50:1, *v/v*).

- (*R/S*)-(N-Benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R/S*)-**35b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34** (0.254 g, 1.32 mmol) i bromku benzylu (0.225 g, 1.32 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**35b** (0.231 g, 62%) jako bezbarwny olej.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.34–7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 4.14–4.04 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 3.61 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{Ph}$), 3.30 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{Ph}$), 2.14 (ddd, $J = 17.9$ Hz, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{P}$), 1.82–1.70 (m, 3H, H_{CCP} , $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{P}$, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{CCP}$), 1.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, $H_{\text{a}}\text{CH}_{\text{b}}\text{CCP}$), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 138.81, 128.42, 128.10, 127.16, 64.36, 61.70 (d, $J = 6.4$ Hz, CCOP), 61.63 (d, $J = 6.5$ Hz, CCOP), 33.94 (d, $J = 7.1$ Hz, CCCP), 33.42 (d, $J = 3.0$ Hz, CCP), 29.98 (d, $J = 138.4$ Hz, CP), 16.46 (d, $J = 6.0$ Hz, CCOP).

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.55$ ppm.

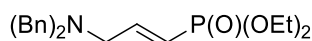
IR (film): $\nu_{\max} = 3029, 2984, 2831, 1251, 1028, 735 \text{ cm}^{-1}$.

Analiza elementarna dla: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P} \times 0.75 \text{ H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 56.66; H. 7.98; N. 4.72.

oznaczono: C. 56.56; H. 7.90; N. 4.82.

- *(E)*-[3-(Dibenzylamino)prop-1-en-1-ylo]fosfonian dietylu (*E*)-**129**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**34** (0.254 g, 1.32 mmol) i bromku benzylu (0.225 g, 1.32 mmol) otrzymałam związek **130** (0.059 g, 12%) jako żółty olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 4H, H_{Ar}), 7.31 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 4H, H_{Ar}), 7.24 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 6.82 (ddt, $J = 22.5 \text{ Hz}$, $J = 17.2 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H, H_{CCP}), 6.04–5.94 (m, 1H, H_{CP}), 4.10–4.01 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 3.59 (s, 4H, CH_2Ph), 3.25–3.22 (m, 2H, CH_2CCP), 1.31 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 150.85 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, CCP), 138.94, 128.67, 128.35, 127.13, 118.69 (d, $J = 187.5 \text{ Hz}$, CP), 61.7 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, CCOP), 58.23, 55.78 (d, $J = 22.5 \text{ Hz}$, CCCP), 16.40 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.25 \text{ ppm}$.

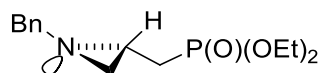
IR (film): $\nu_{\max} = 3085, 3061, 3028, 2982, 2714, 1633, 1602 \text{ cm}^{-1}$.

Analiza elementarna dla: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P} \times 0.25 \text{ H}_2\text{O}$:

obliczono: C. 66.74; H. 7.60; N. 3.71.

oznaczono: C. 66.51; H. 7.54; N. 3.79.

- *(S)*-(*N*-Benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*S*)-**35b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*S*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**34** (0.158 g, 0.82 mmol) i bromku benzylu (0.140 g, 0.82 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**35b** (0.135 g, 58%) jako bezbarwny olej.

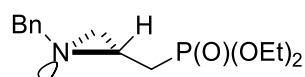
$$[\alpha]_D^{20} = -28.1 \text{ (} c \text{ 1.01, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₂NO₃P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 57.53; H. 7.93; N. 4.79.

oznaczono: C. 57.38; H. 7.94; N. 4.95.

- *(R)*-(*N*-Benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonian dietylu (*R*)-**35b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R*)-(azirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**35b** (0.192 g, 0.99 mmol) i bromku benzylu (0.170 g, 0.99 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**35b** (0.192 g, 68%) jako bezbarwny olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +28.6 \text{ (} c \text{ 1.53, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₂NO₃P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 57.53; H. 7.93; N. 4.79.

oznaczono: C. 57.61; H. 7.97; N. 4.84.

6.22. Synteza 2-(tert-butoksykarbonyloamino)propylofosfonianów dietylu (R/S)-36, (S)-36 oraz (R)-36*Ogólna procedura***Metoda A**

Do roztworu [*N*-(tert-butoksykarbonylo)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (R/S)-35a, (S)-35a lub (R)-35a (1.00 mmol) w etanolu (5 ml) dodałam katalityczną ilość 20% Pd(OH)₂-C (0.025 g). Przepuściłam strumień gazu obojętnego (argon) i całość mieszałam pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze wodoru przez 18 godzin. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam strumień argonu, a następnie przesaczyłam przez warstwę Celitu nasączonego etanolem. Rozpuszczalnik odparowałam a surowy produkt oczyściłam wykonując krystalizację z heksanu.

Metoda B

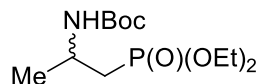
Do roztworu (*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (R/S)-35b (1.00 mmol) w etanolu (5 ml) dodałam diwęglan di-*tert*-butylu (1.10 mmol) oraz katalityczną ilość 20% Pd(OH)₂-C (0.025 g). Przepuściłam strumień gazu obojętnego (argon) i całość mieszałam pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze wodoru przez 10 dni. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam strumień argonu, a następnie przesaczyłam przez warstwę Celitu nasączonego etanolem. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam wykonując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym wykorzystując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan-izopropanol (100:1, 50:1, 30:1, v/v). Połączone frakcje poddałam krystalizacji z heksanu.

Metoda C

Do roztworu (*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (R/S)-35b (1.00 mmol) w etanolu (11 ml) dodałam diwęglan di-*tert*-butylu (1.10 mmol) oraz katalityczną ilość 20% Pd(OH)₂-C (0.025 g). Przepuściłam strumień gazu obojętnego (argon) i całość mieszałam w reaktorze ciśnieniowym pod ciśnieniem 10 barów przez 4 dni. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam strumień argonu, a następnie przesaczyłam przez warstwę Celitu nasączonego etanolem. Rozpuszczalnik odparowałam, a surowy produkt oczyściłam wykonując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym wykorzystując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników

heksan–izopropanol (100:1, 50:1, 30:1, *v/v*). Połączone frakcje poddałam krystalizacji z heksanu.

- (*R/S*)-2-(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**36**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z (*R/S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonyloamino)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35a** (0.148 g, 0.51 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**36** (0.114 g, 77%) jako białe kryształy o temperaturze topnienia 58–61°C.

Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda B) z (*R/S*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35b** (0.064 g, 0.23 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.054 g, 0.250 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**36** (0.035 g, 52%) jako białe kryształy o temperaturze topnienia 59–62°C.

Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda C) z (*R/S*)-(*N*-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35b** (0.063 g, 0.22 mmol) i diwęglanu di-*tert*-butylu (0.053 g, 0.24 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**36** (0.035 g, 53%) jako białe kryształy o temperaturze topnienia 57–61°C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.07 (bs, 1H, *HNCHCP*), 4.16–4.05 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 4.05–3.92 (m, 1H, *HCCP*), 2.06 (ddd, *J* = 18.7 Hz, *J* = 15.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, *H_aCH_bP*), 1.98 (td, *J* = 16.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, *H_aCH_bP*), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃CH).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.99 (C=O), 79.22, 61.70 (d, *J* = 6.4 Hz, CCOP), 61.56 (d, *J* = 6.6 Hz, CCOP), 42.49, 32.39 (d, *J* = 133.4 Hz, CP), 28.41 (3×CH₃), 21.68, 16.44 (d, *J* = 6.1 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 28.64 ppm.

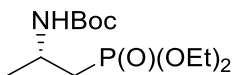
IR (film): ν_{max} = 3418, 3050, 2981, 1698, 1542, 1172 cm⁻¹.

Analiza elementarna dla: $C_{12}H_{26}NO_5P \times 0.5 H_2O$:

obliczono: C. 48.08; H. 8.91; N. 4.67.

oznaczono: C. 48.33; H. 9.04; N. 4.77.

- *(S)*-2-(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*S*)-**36**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z (*S*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonyloamino)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (*S*)-**35a** (0.041 g, 0.14 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**36** (0.032 g, 78%) jako białe kryształy o temperaturze topnienia 67–69°C.

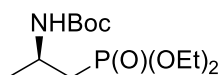
$$[\alpha]_D^{20} = -10.9 \text{ (} c \text{ 1.04, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: $C_{12}H_{26}NO_5P \times 0.25 H_2O$:

obliczono: C. 48.08; H. 8.91; N. 4.67.

oznaczono: C. 48.37; H. 9.14; N. 4.62.

- *(R)*-2-(*tert*-Butoksykarbonyloamino)propylofosfonian dietylu (*R*)-**36**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą (metoda A) z (*R*)-[*N*-(*tert*-butoksykarbonyloamino)azirydyn-2-ylo]metylofosfonianu dietylu (*R*)-**35a** (0.041 g, 0.14 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**36** (0.033 g, 80%) jako białe kryształy o temperaturze topnienia 71–73°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +10.9 \text{ (} c \text{ 1.10, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: $C_{12}H_{26}NO_5P \times 0.75 H_2O$:

obliczono: C. 46.68; H. 8.98; N. 4.54.

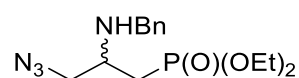
oznaczono: C. 46.67; H. 8.68; N. 4.42.

6.23. Synteza 3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*R/S*)-**37a**, (*S*)-**37a** oraz (*R*)-**37a**

Ogólna procedura

Mieszaninę azirydynofosfonianu (*R/S*)-**35b**, (*S*)-**35b** lub (*R*)-**35b** (1.00 mmol) i azydku trimetylosililu (3.00 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Surowy produkt zatężyłam na wyparce i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol (200:1, v/v).

- (*R/S*)-3-Azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**37a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylometylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35b** (0.106 g, 0.37 mmol) i azydku trimetylosililu (0.147 ml, 1.12 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**37a** (0.103g, 84%) jako bezbarwny olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35–7.30 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.25–7.23 (m, 1H, *H*_{Ar}), 4.13–4.03 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 3.83 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.80 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.53 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 3.40 (ddd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 0.5 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 3.16–3.10 (m, 1H, *H*CCP), 2.00 (ddd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, *H*_aCH_bP), 1.96 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, *H*_aCH_bP), 1.30 i 1.29 (2 × t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.65, 128.51, 128.19, 127.18, 61.82 (d, *J* = 6.1 Hz, CCOP), 61.80 (d, *J* = 6.5 Hz, CCOP), 54.40 (d, *J* = 10.3 Hz, CCCP), 52.36 (d, *J* = 2.2 Hz, CCP), 51.22, 28.76 (d, *J* = 139.7 Hz, CP), 16.44 (d, *J* = 5.9 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 28.94 ppm.

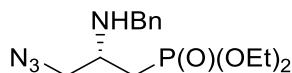
IR (film): ν_{max} = 3454, 3028, 2983, 2868, 2103, 1453, 1236, 1026, 737, 699 cm⁻¹.

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₃N₄O₃P × 0.25 H₂O:

obliczono: C. 50.83; H. 7.16; N. 16.94.

oznaczono: C. 50.92; H. 7.23; N. 16.96.

- (2*S*)-3-Azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*S*)-**37a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**35b** (0.073 g, 0.26 mmol) i azydku trimetylosililu (0.101 ml, 0.77 mmol) otrzymałam związek (*S*)-**37a** (0.070g, 83%) jako bezbarwny olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +7.5 \text{ (c 1.06, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

$$ee = 94\%.$$

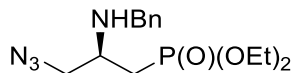
$$t_R = 33.13 \text{ min. (heksan-izopropanol 98:2, v/v)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₃N₄O₃P × 0.25 H₂O:

obliczono: C. 50.83; H. 7.16; N. 16.94.

oznaczono: C. 50.99; H. 7.21; N. 16.69.

- (*R*)-3-Azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R*)-**37a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**35b** (0.130 g, 0.46 mmol) i azydku trimetylosililu (0.181 ml, 1.38 mmol) otrzymałam związek (*R*)-**37a** (0.128 g, 85%) jako bezbarwny olej.

$$[\alpha]_D^{20} = -6.5 \text{ (c 1.20, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

$$ee = 98\%.$$

$$t_R = 38.38 \text{ min. (heksan-izopropanol 98:2, v/v)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₃N₄O₃P × 0.25 H₂O:

obliczono: C. 50.83; H. 7.16; N. 16.94.

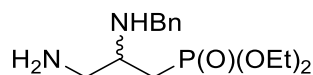
oznaczono: C. 51.05; H. 7.34; N. 16.66.

6.24. Synteza 3-amino-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*R/S*)-**37b**, (*S*)-**37b** oraz (*R*)-**37b**

Ogólna procedura

Mieszaninę 3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**37a**, (*S*)-**37a** lub (*R*)-**37a** (1.00 mmol) i trifenylofosfiny (1.00 mmol) w toluenie (6 ml) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Surowy produkt zatężyłam na wyparce i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol (50:1, 30:1, 15:1, 10:1 v/v).

- (*R/S*)-3-Amino-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**37b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**37a** (0.081 g, 0.25 mmol) i trifenylofosfiny (0.065 g, 0.25 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**37b** (0.065 g, 88%) jako jasnożółty olej.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35–7.30 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.25–7.22 (m, 1H, *H*_{Ar}), 4.13–4.03 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 3.81 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.77 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, *H*_aCH_bPh), 3.02–2.94 (m, 2H, *H*_aCH_bCCP, *H*CCP), 2.71 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, *H*_aCH_bCCP), 2.02 (ddd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 15.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, *H*_aCH_bP), 1.92 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 15.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, *H*_aCH_bP), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃CH₂OP), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 140.16, 128.45, 128.20, 127.02, 61.70 (d, *J* = 6.6 Hz, CCOP), 61.66 (d, *J* = 6.6 Hz, CCOP), 53.89 (d, *J* = 2.6 Hz, CCP), 50.99, 44.86 (d, *J* = 10.2 Hz, CCCP), 28.60 (d, *J* = 139.7 Hz, CP), 16.46 (d, *J* = 5.9 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 30.33 ppm.

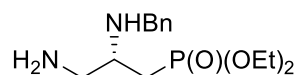
IR (film): ν_{max} = 3442, 3287, 3061, 3028, 2984, 2968, 1639, 1225, 1026, 700 cm⁻¹.

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₅N₂O₃P × 1.5 H₂O:

obliczono: C. 51.37; H. 8.62; N. 8.56.

oznaczono: C. 51.48; H. 8.36; N. 8.81.

- (2*S*)-3-Amino-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (2*S*)-**37b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (2*S*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (2*S*)-**37a** (0.026 g, 0.08 mmol) i trifenylofosfiny (0.021 g, 0.08 mmol) otrzymałam związek (2*S*)-**37b** (0.018 g, 75%) jako jasnożółty olej.

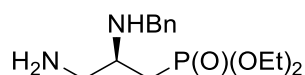
$$[\alpha]_D^{20} = -3.7 \text{ (} c \text{ 0.84, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₅N₂O₃P × 1.25 H₂O:

obliczono: C. 52.09; H. 8.59; N. 8.68.

oznaczono: C. 52.07; H. 8.83; N. 8.39.

- (2*R*)-3-Amino-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (2*R*)-**37b**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (2*R*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (2*R*)-**37a** (0.050 g, 0.15 mmol) i trifenylofosfiny (0.040 g, 0.15 mmol) otrzymałam związek (2*R*)-**37b** (0.036 g, 78%) jako jasnożółty olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +4.6 \text{ (} c \text{ 0.93, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₄H₂₅N₂O₃P × 1.5 H₂O:

obliczono: C. 51.37; H. 8.62; N. 8.56.

oznaczono: C. 51.48; H. 8.36; N. 8.81.

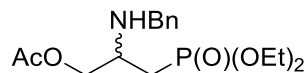
6.25. Synteza 3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (*R/S*)-**38a**, (*S*)-**38a** oraz (*R*)-**38a**

Ogólna procedura

Roztwór (*N*-benzyloazirydyn-2-yl)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35b**, (*S*)-**35b** lub (*R*)-**35b** (1.00 mmol) w kwasie octowym (35.00 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną zatężyłam z toluenem (3 × 10 ml).

Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników dichlorometan–metanol (100:1, v/v).

- (*R/S*)-3-Acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (*R/S*)-**38a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R/S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R/S*)-**35b** (0.101 g, 0.36 mmol) i kwasu octowego (0.714 ml, 12.48 mmol) otrzymałam związek (*R/S*)-**38a** (0.094g, 77%) jako bezbarwny olej.

¹H NMR (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.36–7.06 (m, 5H, H_{Ar}), 4.21–4.15 (m, 2H, H_aCH_bCCP, H_aCH_bCCP), 3.93–3.80 (m, 4H, 2 × CH₃CH₂OP), 3.73 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_aCH_bPh), 3.25 (ddq, *J* = 12.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, HCCP), 1.91 (ddd, *J* = 18.7 Hz, *J* = 15.3 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.86 (ddd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 15.3 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_aCH_bP), 1.61 (s, 3H, CH₃CO), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃CH₂OP).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.86 (C=O), 139.84, 128.46, 128.22, 127.10, 65.91 (d, *J* = 12.2 Hz, CCCP), 61.77 (d, *J* = 6.5 Hz, CCOP), 51.37 (d, *J* = 3.1 Hz, CCP), 51.27, 28.55 (d, *J* = 140.3 Hz, CP), 20.93, 16.43 (d, *J* = 6.4 Hz, CCOP).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 29.24. ppm

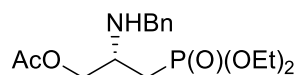
IR (film): ν_{max} = 3457, 3028, 2982, 2926, 1739, 1453, 1239, 1028, 964, 737, 700 cm⁻¹.

Analiza elementarna dla: C₁₆H₂₆NO₅P × 0.25 H₂O:

obliczono: C. 55.25; H. 7.68; N. 4.03.

oznaczono: C. 55.05; H. 7.92; N. 4.19.

- (2*S*)-3-Acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (2*S*)-**38a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*S*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*S*)-**35b** (0.040 g, 0.14 mmol) i kwasu octowego (0.283 ml, 4.94 mmol) otrzymałam związek (2*S*)-**38a** (0.040 g, 83%) jako bezbarwny olej.

$$[\alpha]_D^{20} = +19.4 \text{ (} c \text{ 0.98, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

$$ee = 97\%.$$

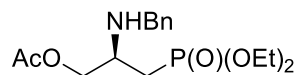
$$t_R = 67.45 \text{ min. (heksan-izopropanol 98:2, } v/v\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₆H₂₆NO₅P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 54.54; H. 7.73; N. 3.98.

oznaczono: C. 54.79; H. 7.96; N. 4.13.

- (2*R*)-3-Acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonian dietylu (2*R*)-**38a**



Postępując zgodnie z ogólną procedurą z (*R*)-(N-benzyloazirydyn-2-ylo)metylofosfonianu dietylu (*R*)-**35b** (0.058 g, 0.21 mmol) i kwasu octowego (0.410 ml, 7.17 mmol) otrzymałam związek (2*R*)-**38a** (0.057 g, 82%) jako bezbarwny olej.

$$[\alpha]_D^{20} = -14.4 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

$$ee = 97\%.$$

$$t_R = 63.42 \text{ min. (heksan-izopropanol 98:2, } v/v\text{)}.$$

Analiza elementarna dla: C₁₆H₂₆NO₅P × 0.5 H₂O:

obliczono: C. 54.54; H. 7.73; N. 3.98.

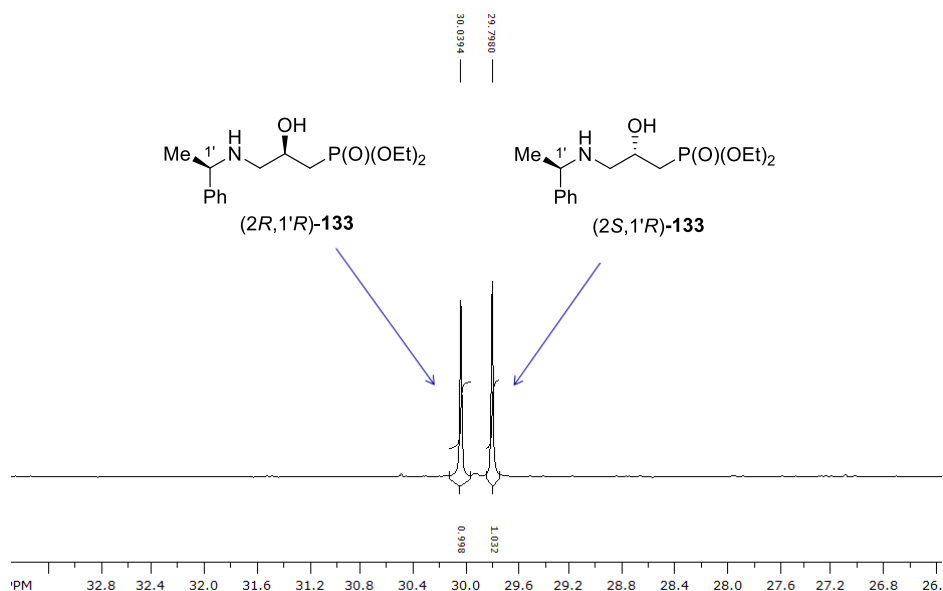
oznaczono: C. 54.84; H. 7.90; N. 4.17.

6.26. Oznaczanie nadmiaru enancjomerycznego związków (*R*)-**32**, (*S*)-**32**, (*R*)-**33**, (*S*)-**33**, (*S*)-**37a**, (*R*)-**37a**, (*S*)-**38a** oraz (*R*)-**38a**

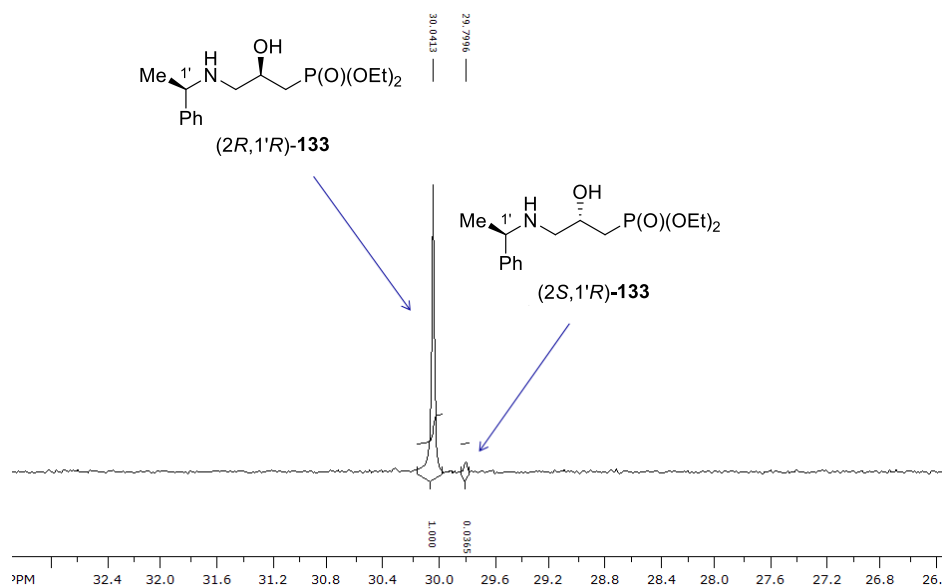
6.26.1. Oznaczanie nadmiaru enancjomerycznego (*R*)- oraz (*S*)-2,3-epoksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-**32** oraz (*S*)-**32**

Ogólna procedura

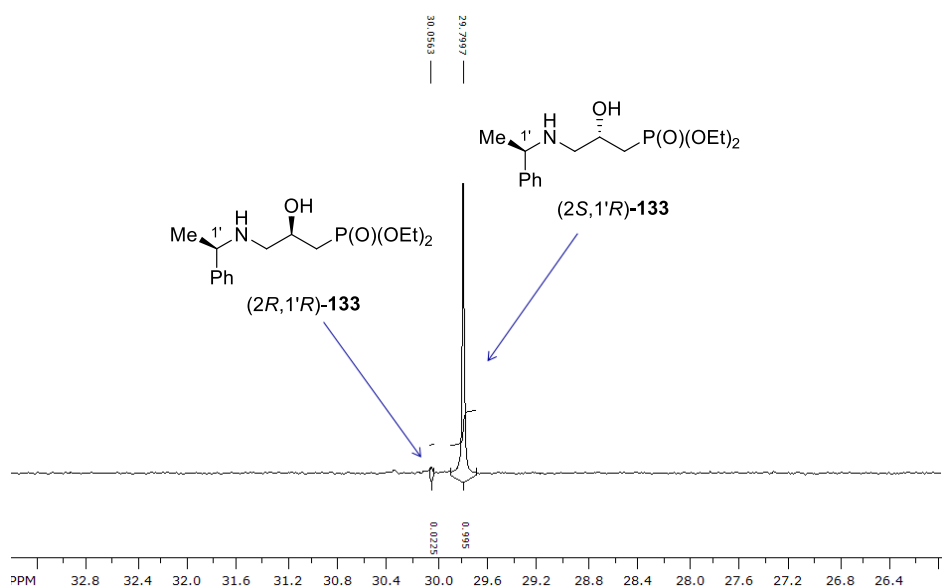
Mieszaninę surowego epitlenku (*R/S*)-**32**, (*R*)-**32** lub (*S*)-**32** (1.00 mmol), (*R*)-1-fenyletyloaminy (*R*)-**23** (1.10 mmol) i triflata wapnia (0.05 mmol) ogrzewałam w temperaturze 50°C przez 1 godzinę. Po tym czasie wykonałam widmo ³¹P NMR surowej mieszaniny reakcyjnej (Rysunek 11–13).



Rysunek 11. Widmo ³¹P NMR surowej mieszaniny po reakcji epitlenku (*R/S*)-**32** z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-**23**.



Rysunek 12. Widmo ^{31}P NMR surowej mieszaniny po reakcji epitenku (*R*)-32 z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-23.

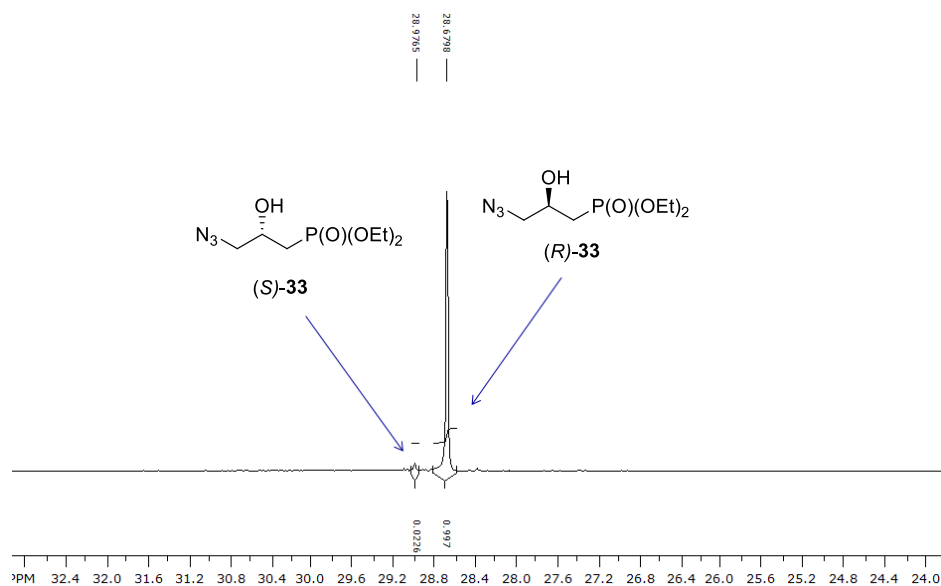


Rysunek 13. Widmo ^{31}P NMR surowej mieszaniny po reakcji epitenku (*S*)-32 z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-23.

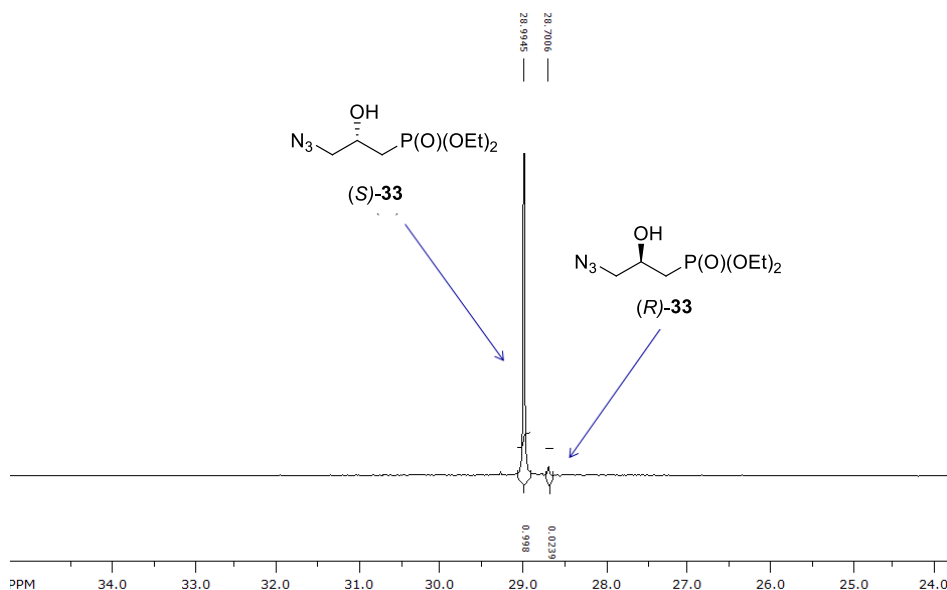
6.26.2. Oznaczanie nadmiaru enancjomerycznego (*R*)- oraz (*S*)-3-azydo-2-hydroksypropylofosfonianów dietylu (*R*)-33 oraz (*S*)-33

Ogólna procedura

W rurce NMR umieściłam azydoalkohol (*R*)-33 lub (*S*)-33 oraz chininę w stosunku molowym 1:4 rozpuszczone w 0.7 ml deuterowanego chloroformu, a następnie wykonałam widmo ^{31}P NMR (Rysunek 14 i 15).



Rysunek 14. Widmo mieszaniny surowego azydoalkoholu (*R*)-33 z chininą.

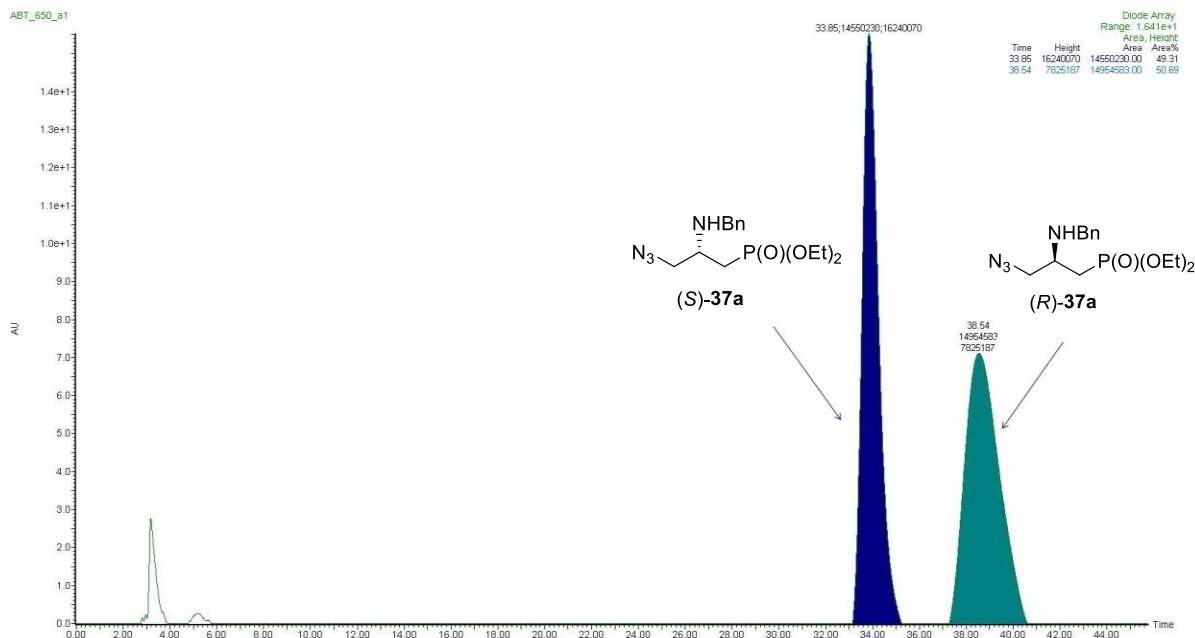


Rysunek 15. Widmo mieszaniny surowego azydoalkoholu (*S*)-33 z chininą.

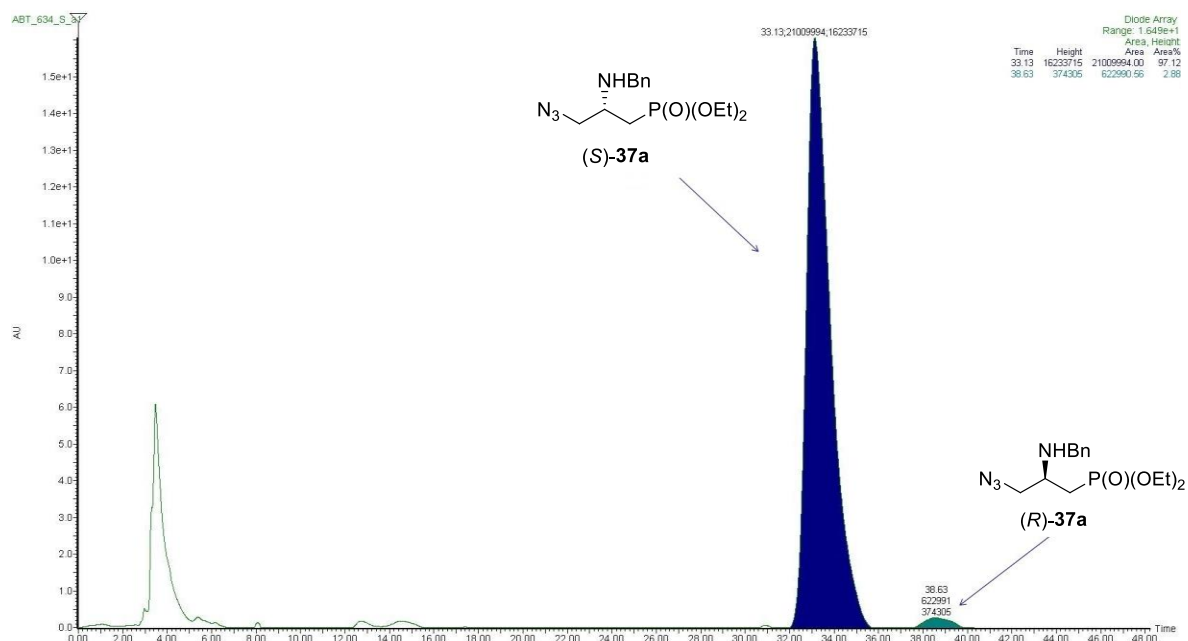
6.26.3. Oznaczanie nadmiaru enancjomerycznego (S)- i (R)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (S)-37a i (R)-37a oraz (S)- i (R)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianów dietylu (S)-38a i (R)-38a

Ogólna procedura

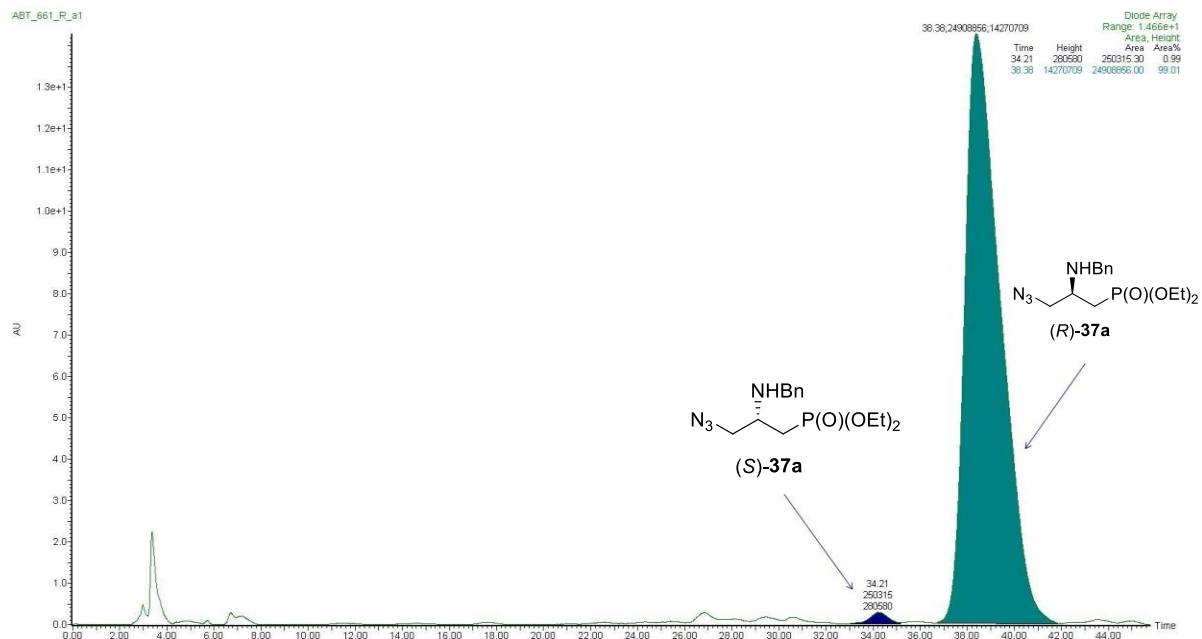
Próbkę związku (*R/S*)-37a, (*S*)-37a, (*R*)-37a, (*R/S*)-38a, (*S*)-38a lub (*R*)-38a rozpuszczoną w heksanie ($c = 0.008$ g/ml) nastrzyknęłam na chiralną kolumnę Chiralpack AD. Jako fazę ruchomą zastosowałam mieszaninę rozpuszczalników heksan–izopropanol 98:2 z przepływem 1ml/min. Odpowiednie chromatogramy przedstawiłam na rysunkach 16–21.



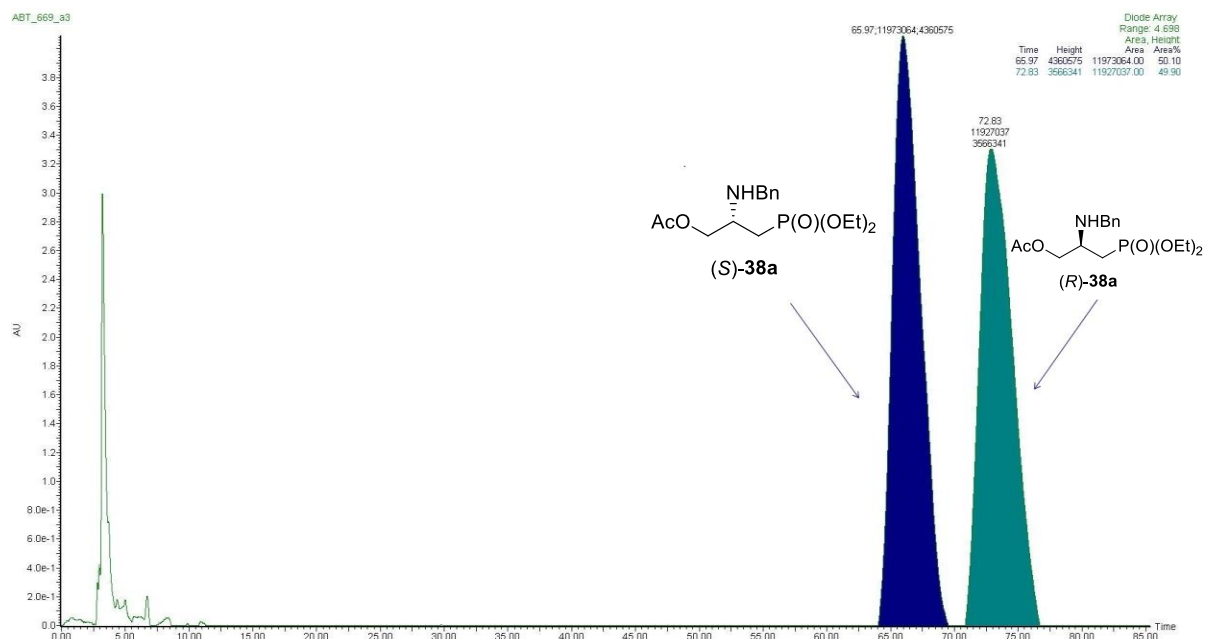
Rysunek 16. Chromatogram dla (*R/S*)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-37a.



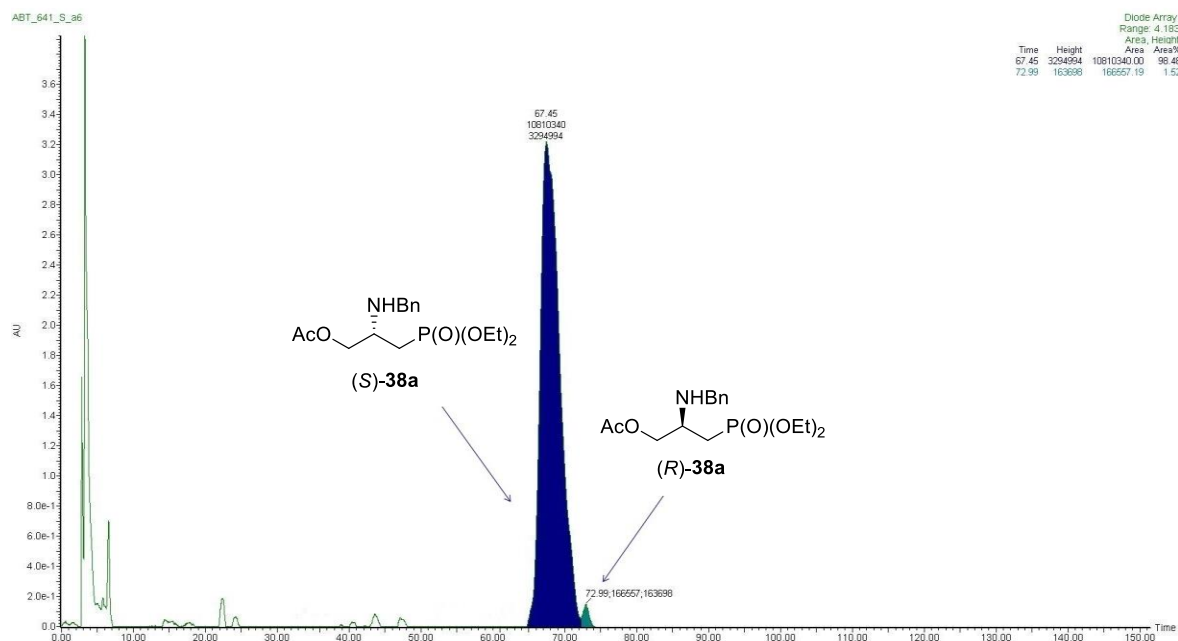
Rysunek 17. Chromatogram dla (S)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (S)-37a.



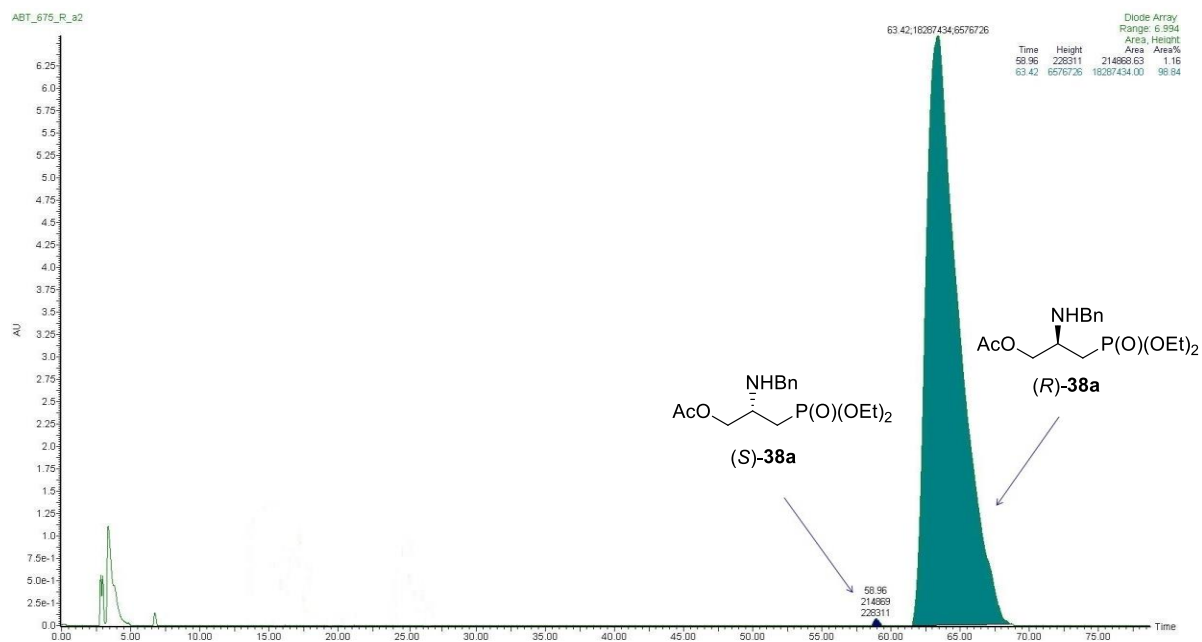
Rysunek 18. Chromatogram dla (R)-3-azydo-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (R)-37a.



Rysunek 19. Chromatogram dla (*R/S*)-3-acetoksy-2-(benzylamino)propylofosfonianu dietylu (*R/S*)-38a.



Rysunek 20. Chromatogram dla (*S*)-3-acetoksy-2-(benzylamino)propylofosfonianu dietylu (*S*)-38a.



Rysunek 21. Chromatogram dla (*R*)-3-acetoksy-2-(benzyloamino)propylofosfonianu dietylu (*R*)-38a.

7. LITERATURA CYTOWANA

7. LITERATURA CYTOWANA

1. Zejc, A.; Gorczyca, M. *Chemia Leków*, PZWL, Warszawa, **2002**.
2. Ariens, E. J., *European Journal of Clinical Pharmacology* **1984**, 26 (6), 663-668.
3. Testa B., Mayer J. M., *Stereochemical aspects of drug action and disposition*, Springer, Berlin **2003**, s. 143-159.
4. Adams, S. S.; Bresloff, P.; Mason, C. G., *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1976**, 28 (3), 256-257.
5. Hanessian, S., *Total synthesis of natural products : The chiron' approach*, Pergamon Press, Oxford, **1983**.
6. Diaz-Munoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; de Rezende, D. C.; Diaz, M. A. N., *Chirality* **2019**, 31 (10), 776-812.
7. Gnás, Y.; Glorius, F., *Synthesis-Stuttgart* **2006**, (12), 1899-1930.
8. Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353 (11-12), 1825-1864.
9. Fogassy, E.; Nogradi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Palovics, E.; Kiss, V., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, 4 (16), 3011-3030.
10. Ding, Y.; Ting, J. P.; Liu, J. S.; Al-Azzam, S.; Pandya, P.; Afshar, S., *Amino Acids* **2020**, 52 (9), 1207-1226.
11. Bell, E. A.; Watson, A. A.; Nash, R. J., *Natural Product Communications* **2008**, 3 (1), 93-110.
12. Hedges, J. B.; Ryan, K. S., *Chemical Reviews* **2020**, 120 (6), 3161-3209.
13. Wang, M.; Gould, S. J., *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58 (19), 5176-5180.
14. Rane, D. F.; Girijavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K.; Pike, R. E.; Saksena, A. K.; McPhail, A. T., *Tetrahedron Letters* **1993**, 34 (20), 3201-3204.
15. Andruszkiewicz, R.; Chmara, H.; Borowski, E., *Journal of Antibiotics* **1984**, 37 (11), 1479-1482.

16. Martin, J. H.; Hausmann, W. K., *Journal of the American Chemical Society* **1960**, 82 (8), 2079-2079.
17. Inoue, M.; Hitomi, H.; Mizuno, K.; Fujino, M.; Miyake, A.; Nakazawa, K.; Shibata, M.; Kanzaki, T., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1960**, 33 (7), 1014-1015.
18. Naganawa, H.; Hamada, M.; Maeda, K.; Okami, Y.; Takeuchi, T.; Umezawa, H., *Journal of Antibiotics* **1968**, 21 (1), 55-&.
19. Shoji, J. I.; Kozuki, S.; Okamoto, S.; Sakazaki, R.; Otsuka, H., *Journal of Antibiotics* **1968**, 21 (7), 439-&.
20. Bodanszky, A. A.; Bodanszky, M., *Journal of Antibiotics* **1970**, 23 (3), 149-154.
21. Argoudelis, A. D.; Mizesak, S. A.; Baczynskyj, L.; Wnuk, R. J., *Journal of Antibiotics* **1976**, 29 (10), 1117-1119.
22. Shimada, N.; Morimoto, K.; Naganawa, H.; Takita, T.; Hamada, M.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H., *Journal of Antibiotics* **1981**, 34 (12), 1613-1614.
23. Uchida, I.; Shigematsu, N.; Ezaki, M.; Hashimoto, M., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1985**, 33 (7), 3053-3056.
24. Shiroza, T.; Ebisawa, N.; Furihata, K.; Endo, T.; Seto, H.; Otake, N., *Agricultural and Biological Chemistry* **1982**, 46 (3), 865-867.
25. Zhang, W. J.; Ntai, I.; Bolla, M. L.; Malcolmson, S. J.; Kahne, D.; Kelleher, N. L.; Walsh, C. T., *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133 (14), 5240-5243.
26. Lam, W. H.; Rychli, K.; Bugg, T. D. H., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2008**, 6 (11), 1912-1917.
27. Chatterjee, S.; Nadkarni, S. R.; Vijayakumar, E. K. S.; Patel, M. V.; Ganguli, B. N.; Fehlhaber, H. W.; Vertesy, L., *Journal of Antibiotics* **1994**, 47 (5), 595-598.
28. Wagner, I.; Musso, H., *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1983**, 22 (11), 816-828.
29. DeMong, D. E.; Williams, R. M., *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125 (28), 8561-8565.

30. Kukhar V. P., H. H. R., *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, New York, **1999**.
31. Ordonez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C., *Tetrahedron* **2009**, *65* (1), 17-49.
32. Viveros-Ceballos, J. L.; Ordonez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C., *Molecules* **2016**, *21* (9).
33. Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (17), 5955-5980.
34. Horsman, G. P.; Zechel, D. L., *Chemical Reviews* **2017**, *117* (8), 5704-5783.
35. Pikel, J.; *US Patent 2.328.358*, **1943**.
36. Horiguchi, M.; Kandatsu, M., *Nature* **1959**, *184* (4690), 901-902.
37. Hammerschmidt, F., *Liebigs Annalen Der Chemie* **1988**, (6), 531-535.
38. Hammerschmidt, F.; Vollenkle, H., *Liebigs Annalen Der Chemie* **1989**, (6), 577-583.
39. Reddy, K. M. K.; Santhisudha, S.; Mohan, G.; Peddanna, K.; Rao, C. A.; Reddy, C. S., *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2016**, *191* (6), 933-938.
40. Wang, Q. M.; Yang, L.; Ding, H.; Chen, X. R.; Wang, H.; Tang, X. H., *Bioorganic Chemistry* **2016**, *69*, 132-139.
41. Li, Y. J.; Wang, C. Y.; Ye, M. Y.; Yao, G. Y.; Wang, H. S., *Molecules* **2015**, *20* (8), 14791-14809.
42. Sivala, M. R.; Devineni, S. R.; Golla, M.; Medarametla, V.; Pothuru, G. K.; Chamarthi, N. R., *Journal of Chemical Sciences* **2016**, *128* (8), 1303-1313.
43. Dake, S. A.; Raut, D. S.; Kharat, K. R.; Mhaske, R. S.; Deshmukh, S. U.; Pawar, R. P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (8), 2527-2532.
44. Zhou, J.; Fan, H. T.; Song, B. A.; Jin, L. H.; Bhadury, P. S.; Hu, D. Y.; Yang, S., *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2011**, *186* (1), 81-87.
45. Yang, X. A.; Song, B. A.; Jin, L. H.; Wei, X.; Bhadury, S. P.; Li, X. Y.; Yang, S.; Hu, D. Y., *Science China-Chemistry* **2011**, *54* (1), 103-109.

46. Wu, L. T.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Jin, L. H., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2011**, *48* (2), 389-396.
47. Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M., *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *32* (7), 1652-1661.
48. Wanat, W.; Talma, M.; Pawelczak, M.; Kafarski, P., *Pharmaceuticals* **2019**, *12* (3).
49. Kerr, D. I. B.; Ong, J.; Prager, R. H.; Gynther, B. D.; Curtis, D. R., *Brain Research* **1987**, *405* (1), 150-154.
50. Vigot, R.; Batini, C., *Neuroscience Research* **1999**, *34* (3), 141-147.
51. Ma, D. W., *Bioorganic Chemistry* **1999**, *27* (1), 20-34.
52. Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S., *Nature* **1978**, *272* (5648), 56-58.
53. Maruyama, H. B.; Arisawa, M.; Sawada, T., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1979**, *16* (4), 444-451.
54. Johnson, R. D.; Kastner, R. M.; Larsen, S. H.; Ose, E. E., *U.S. Patent* 4.482.488, **1984**.
55. Ntai, I.; Bachmann, B. O., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 3068–3071.
56. Dolence, E. K.; Roylance, J. B., *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, *15* (20), 3307-3322.
57. Cytlak, T.; Saweliew, M.; Kubicki, M.; Koroniak, H., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13* (39), 10050-10059.
58. Weglarz-Tomczak, E.; Staszewska, K.; Talma, M.; Mucha, A., *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (43), 4812-4814.
59. Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V., *Tetrahedron* **2007**, *63* (32), 7679-7689.
60. Zygmunt, J., *Tetrahedron* **1985**, *41* (21), 4979-4982.
61. Stankovic, S.; D'Hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H. J., *Chemical Society Reviews* **2012**, *41* (2), 643-665.
62. Singh, G. S., *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol 129* **2019**, *129*, 245-335.

63. Lu, P. F., *Tetrahedron* **2010**, 66 (14), 2549-2560.
64. Tanner, D., *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1994**, 33 (6), 599-619.
65. Sabir, S.; Kumar, G.; Verma, V. P.; Jat, J. L., *Chemistryselect* **2018**, 3 (13), 3702-3711.
66. Hata, T.; Sano, Y.; Sugawara, R.; Matsumae, A.; Kanamori, K.; Shima, T.; Hoshi, T., *Journal of Antibiotics* **1956**, 9 (4), 141-146.
67. Sugawara, R.; Hata, T., *Journal of Antibiotics* **1956**, 9 (4), 147-151.
68. Evans, J. S.; Gray, J. E.; Musser, E. A., *Antibiotics and Chemotherapy* **1961**, 11 (7), 445-&.
69. Ishizeki, S.; Ohtsuka, M.; Irinoda, K.; Kukita, K. I.; Nagaoka, K.; Nakashima, T., *Journal of Antibiotics* **1987**, 40 (1), 60-65.
70. Argoudelis, A. D.; Reusser, F.; Whaley, H. A.; Baczynskyj, L.; Mizesak, S. A.; Wnuk, R. J., *Journal of Antibiotics* **1976**, 29 (10), 1001-1006.
71. Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G., *Organic Preparations and Procedures International* **2015**, 47 (6), 415-442.
72. Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T., *Tetrahedron* **1986**, 42 (2), 447-488.
73. Sugiyama, T.; Sugawara, H.; Watanabe, M.; Yamashita, K., *Agricultural and Biological Chemistry* **1984**, 48 (7), 1841-1844.
74. Grauert, M.; Schollkopf, U., *Liebigs Annalen Der Chemie* **1985**, (9), 1817-1824.
75. Michel, P.; Ley, S. V., *Synthesis-Stuttgart* **2003**, (10), 1598-1602.
76. Garner, P., *Tetrahedron Letters* **1984**, 25 (51), 5855-5858.
77. Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. P., *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 2641-2659.
78. Reetz, M. T., *Chemical Reviews* **1999**, 99 (5), 1121-1162.
79. Wosinska-Hrydczuk, M.; Skarzewski, J., *Molecules* **2020**, 25 (21).

80. Juaristi, E.; Leon-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J., *Tetrahedron-Asymmetry* **1999**, *10* (13), 2441-2495.
81. Hwang, G. I.; Chung, J. H.; Lee, W. K., *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61* (18), 6183-6188.
82. Lee, W. K.; Ha, H. J., *Aldrichimica Acta* **2003**, *36* (2), 57-63.
83. Akhtar, R.; Naqvi, S. A. R.; Zahoor, A. F.; Saleem, S., *Molecular Diversity* **2018**, *22* (2), 447-501.
84. Haner, R.; Olano, B.; Seebach, D., *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70* (7), 1676-1693.
85. Babczinski, P.; Matern, U.; Strobel, G. A., *Plant Physiology* **1978**, *61* (1), 46-49.
86. Darabantu, M.; Mager, S.; Ple, G.; Puscas, C., *Heterocycles* **1995**, *41* (10), 2327-2356.
87. Adachi, K.; Kohara, T.; Nakao, N.; Arita, M.; Chiba, K.; Mishina, T.; Sasaki, S.; Fujita, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5* (8), 853-856.
88. Kiuchi, M.; Adachi, K.; Kohara, T.; Minoguchi, M.; Hanano, T.; Aoki, Y.; Mishina, T.; Arita, M.; Nakao, N.; Ohtsuki, M.; et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43* (15), 2946-2961.
89. Bieberich, E.; Kawaguchi, T.; Yu, R. K., *Journal of Biological Chemistry* **2000**, *275* (1), 177-181.
90. Bieberich, E.; Hu, B.; Silva, J.; MacKinnon, S.; Yu, R. K.; Fillmore, H.; Broaddus, W. C.; Ottenbrite, R. M., *Cancer Letters* **2002**, *181* (1), 55-64.
91. Xaplanteri, M. A.; Andreou, A.; Dinos, G. P.; Kalpaxis, D. L., *Nucleic Acids Research* **2003**, *31* (17), 5074-5083.
92. Adachi, K.; Chiba, K., *Perspectives in Medicinal Chemistry* **2007**, *1*, 11-23.
93. Ueoka, R.; Fujita, T.; Iwashita, T.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S., *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* **2008**, *72* (11), 3055-3058.
94. Harada, K.; Nakamura, I., *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1978**, (13), 522-523.

95. Farooq, S.; Swain, W. E.; Daepfen, R.; Rihs, G., *Tetrahedron-Asymmetry* **1992**, 3 (1), 51-63.
96. Bosies, E.; Berger, H.; Kampe, W.; Bicker, U.; Grafe, A., *U.S. Patent* 4.409.236, **1983**.
97. Moran-Ramalla, R.; Liz, R.; Gotor, V., *Organic Letters* **2008**, 10 (10), 1935-1938.
98. Alezra, V.; Bonin, M.; Micouin, L.; Policar, C.; Husson, H. P., *European Journal of Organic Chemistry* **2001**, (13), 2589-2594.
99. Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K., *Tetrahedron-Asymmetry* **1992**, 3 (6), 681-684.
100. Lee, W. K.; Park, C. S.; Lim, Y. H.; Ha, H.J., *PCT Int. Pat. Appl.* WO2002012186A1, **2002**.
101. Lim, Y. H.; Lee, W. K., *Tetrahedron Letters* **1995**, 36 (46), 8431-8434.
102. Ha, H. J.; Jung, J. H.; Lee, W. K., *Asian Journal of Organic Chemistry* **2014**, 3 (10), 1020-1035.
103. Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D., *Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43 (12), 2480-2482.
104. Kalix, P., *Pharmacology & Toxicology* **1992**, 70 (2), 77-86.
105. Kohli, J. D.; Goldberg, L. I., *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1982**, 34 (5), 338-340.
106. Lemieux, A. M.; Li, B. S.; al'Absi, M., *Journal of Ethnopharmacology* **2015**, 160, 78-85.
107. Patel, N. B., *East African Medical Journal* **2000**, 77 (6), 329-332.
108. Hwang, G. I.; Chung, J. H.; Lee, W. K., *Tetrahedron* **1996**, 52 (37), 12111-12116.
109. Glass, R. L., *Journal of Liquid Chromatography* **1995**, 18 (14), 2877-2883.
110. McGaw, B. A.; Woolley, J. G., *Phytochemistry* **1978**, 17 (2), 257-259
111. Gambaro, V.; Labbe, C.; Castillo, M., *Phytochemistry* **1983**, 22 (8), 1838-1839.
112. Sanmartin, A.; Rovirosa, J.; Gambaro, V.; Castillo, M., *Phytochemistry* **1980**, 19 (9), 2007-2008.

113. Milen, M.; Abranyi-Balogh, P.; Keglevich, G., *Current Organic Synthesis* **2014**, *11* (6), 889-901.
114. Yoon, D. H.; Ha, H. J.; Kim, B. C.; Lee, W. K., *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (16), 2181-2183.
115. Lee, B. K.; Sung, B. J.; Lee, W. K.; Yoon, D. H.; Ha, H. J., *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2009**, *30* (12), 3123-3126.
116. Lee, J.; Lee, J. E.; Ha, H. J.; Son, S. I.; Lee, W. K., *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (6), 856-858.
117. Knight, D. W.; Salter, R., *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (32), 5915-5918.
118. Kociński, P. J. *Protecting groups*, 3rd ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **2005**.
119. Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J., *Journal of Natural Products* **1998**, *61* (5), 625-628.
120. Lee, H.; Kim, J. H.; Lee, W. K.; Cho, J.; Nam, W.; Lee, J.; Ha, H. J., *Organic and Biomolecular Chemistry* **2013**, *11* (22), 3629-3634.
121. Jones, T. H.; Blum, M. S.; Fales, H. M., *Tetrahedron* **1982**, *38* (13), 1949-1958.
122. Yadav, N. N.; Choi, J.; Ha, H. J., *Organic and Biomolecular Chemistry* **2016**, *14* (27), 6426-6434.
123. Philippe Compain, O. R. M., *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley, **2007**.
124. Cardona, F.; Goti, A.; Brandi, A., *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, (10), 1551-1565.
125. Yoon, H.; Cho, K. S.; Sim, T., *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25* (6-7), 497-502.
126. Sun, J. Y.; Yang, H.; Miao, S.; Li, J. P.; Wang, S. W.; Zhu, M. Z.; Xie, Y. H.; Wang, J. B.; Liu, Z.; Yang, Q., *Phytomedicine* **2009**, *16*, 1070.
127. Kajimoto, T.; Node, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2009**, *9*, 13.

128. Elbein, A. D.; Dorling, P. R.; Vosbeck, K.; Horisberger, M., *Journal of Biological Chemistry* **1982**, 257, 1573.
129. Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H., *Journal of Antibiotics* **1985**, 38, 926.
130. Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terno, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H., *Journal of Antibiotics* **1985**, 38, 936.
131. Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Molyneux, R. J.; Olden, K., *Cancer Research* **1988**, 48, 1410.
132. Lee, B. K.; Choi, H. G.; Roh, E. J.; Lee, W. K.; Sim, T., *Tetrahedron Letters* **2013**, 54 (6), 553-556.
133. Faulds, D.; Goa, K. L.; Benfield, P., *Drugs* **1993**, 45 (6), 953-1040.
134. Kim, Y.; Yoon, D. H.; Ha, H. J.; Kang, K. Y.; Lee, W. K., *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (45), 5918-5920.
135. Shioiri, T.; Irako, N., *Chemistry Letters* **2002**, (2), 130-131.
136. Zhu, J. D.; Ma, D. W., *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, 42 (43), 5348-5351.
137. Qureshi, A.; Colin, P. L.; Faulkner, D. J., *Tetrahedron* **2000**, 56 (23), 3679-3685.
138. Calvisi, G.; Dell'Uomo, N.; De Angelis, F.; Dejas, R.; Giannesi, F.; Tinti, M. O., *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2003 (23), 4501-4505.
139. Schostarez, H. J., *Journal of Organic Chemistry* **1988**, 53 (15), 3628-3631.
140. Yoo, D.; Kwon, S.; Kim, Y. G., *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, 16 (22), 3762-3766.
141. Yoon, D. H.; Ha, H. J.; Kim, B. C.; Lee, W. K., *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (16), 2181-2183.
142. Mao, H.; Jeong, H.; Yang, J.; Ha, H. J.; Yang, J. W., *Chemistry-a European Journal* **2018**, 24 (10), 2370-2374.

143. Oh, D. C.; Strangman, W. K.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W., *Organic Letters* **2007**, 9 (8), 1525-1528.
144. Baars, O.; Zhang, X. N.; Gibson, M. I.; Stone, A. T.; Morel, F. M. M.; Seyedsayamdost, M. R., *Angewandte Chemie-International Edition* **2018**, 57 (2), 536-541.
145. Huang, P. Q.; Geng, H.; Tian, Y. S.; Peng, Q. R.; Xiao, K. J., *Science China-Chemistry* **2015**, 58 (3), 478-482.
146. Erdem, S. S.; Ozpinar, G. A.; Boz, U., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2014**, 29 (1), 81-86.
147. Kim, S.; Lee, W. K.; Ha, H. J., *Synthesis-Stuttgart* **2019**, 51 (4), 885-888.
148. Eum, H.; Lee, Y.; Kim, S.; Baek, A.; Son, M.; Lee, K. W.; Ko, S. W.; Yun, S. Y.; Lee, W. K.; Ha, H. J., *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2010**, 31 (3), 611-614.
149. TamiyaKoizumi, K.; Murate, T.; Suzuki, M.; Simbulan, C. M. G.; Nakagawa, M.; Takemura, M.; Furuta, K.; Izuta, S.; Yoshida, S., *Biochemistry and Molecular Biology International* **1997**, 41 (6), 1179-1189.
150. Dickson, R. C.; Nagiec, E. E.; Skrzypek, M.; Tillman, P.; Wells, G. B.; Lester, R. L., *Journal of Biological Chemistry* **1997**, 272 (48), 30196-30200.
151. Yoon, H. J.; Kim, Y. W.; Lee, B. K.; Lee, W. K.; Kim, Y.; Ha, H. J., *Chemical Communications* **2007**, (1), 79-81.
152. AlDulayymi, A. R.; AlDulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Gerrard, M. E.; Koza, G.; Harkins, S. D.; Roberts, E., *Tetrahedron* **1996**, 52 (10), 3409-3424.
153. Głowacka, I. E., *Tetrahedron-Asymmetry* **2009**, 20 (19), 2270-2278.
154. Griffin, C. E.; Kundu, S. K., *Journal of Organic Chemistry* **1969**, 34 (6), 1532-&.
155. Wroblewski, A. E.; Halajewska-Wosik, A., *Tetrahedron-Asymmetry* **2000**, 11 (10), 2053-2055.
156. Sravya, G.; Balakrishna, A.; Zyryanov, G. V.; Mohan, G.; Reddy, C. S.; Reddy, N. B., *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2020**, 196 (4), 353-381.

157. De Risi, C.; Perrone, D.; Dondoni, A.; Pollini, G. P.; Bertolasi, V., *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2003 (10), 1904-1914.
158. Wroblewski, A. E.; Drozd, J., *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18 (9), 1134-1141.
159. Caddick, S.; Fitzmaurice, R. Microwave enhanced synthesis. *Tetrahedron* **2009**, 65 (17), 3325-3355.
160. Wroblewski, A. E.; Drozd, J., *Tetrahedron-Asymmetry* **2011**, 22 (2), 200-206.
161. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **1975**, (16), 1574-1585.
162. Wroblewski, A. E.; Drozd, J., *Tetrahedron Asymm.* **2007**, 18 (9), 1134-1141.
163. Nesterov, V. V.; Kolodiaznyy, O. I., *Tetrahedron* **2007**, 63 (29), 6720-6731.
164. Hu, X. E., *Tetrahedron* **2004**, 60 (12), 2701-2743.
165. Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N., *Chemical Reviews* **2007**, 107 (5), 2080-2135.
166. Wroblewski, A. E.; Drozd, J., *Tetrahedron-Asymmetry* **2009**, 20 (19), 2240-2246.
167. Wroblewski, A. E.; Drozd, J., *Tetrahedron-Asymmetry* **2011**, 22 (2), 200-206.
168. Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Maddocks, S. J.; Elsegood, M. R. J., *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **2002**, (24), 2827-2832.
169. Laureyn, I.; Stevens, C. V.; Soroka, M.; Malysa, P., *Arkivoc* **2003**, 102-115.
170. Piotrowska, D. G.; Wroblewski, A. E., *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2009**, 184 (4), 998-1016.
171. Piotrowska, D. G.; Wróblewski, A. E., *Tetrahedron* **2003**, 59, 8405-8410.
172. Wroblewski, A. E.; Halajewska-Wosik, A., *Synthesis-Stuttgart* **2006**, (6), 989-994.
173. Vogel, A. I., *Preparatyka Organiczna*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa, **1984**.
174. Bochwic, B., *Preparatyka Organiczna*, PWN, Warszawa, **1975**.

175. Wróbel, J. T., *Preparatyka i elementy syntezy organicznej*, PWN, Warszawa, **1983**.

8. STRESZCZENIE

8. STRESZCZENIE

8.1. Streszczenie w języku polskim

Inspiracją do zaprojektowania dwóch serii enancjomerycznych propylofosfonianów sfunkcjonalizowanych dodatkowymi grupami farmakoforowymi – aminowymi i hydroksylowymi było szerokie spektrum aktywności biologicznej obserwowanej dla kwasów aminofosfonowych, ich estrów oraz krótkich fosfonopeptydów. Dogodnymi substratami w syntezie zaprojektowanych propylofosfonianów były odpowiednie azirydynofosfoniany.

Kluczowym etapem w syntezie enancjomerycznie czystych azirydynofosfonianów, posiadających grupę aminową w pozycji α , była trójskładnikowa reakcja Kabachnika-Fieldsa odpowiedniego enancjomerycznego *N*-(1-feniloetylo)azirydyno-2-karboaldehydu z benzyloaminą i fosforinem trietylowym. Natomiast azirydynofosfoniany nieposiadające podstawnika aminowego w pozycji α otrzymane zostały jako związki enancjomerycznie wzbogacone w sekwencji reakcji obejmującej tworzenie pierścienia azirydynowego i następujące po nim wprowadzenie elektronoakceptorowej bądź elektronodonorowej grupy ochronnej na atom azotu.

Wszystkie azirydynofosfoniany poddane zostały reakcjom nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego prowadzącym do otrzymania zaprojektowanych propylofosfonianów sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi i hydroksylowymi odpowiednio w pozycjach C1, C2 i C3 (pierwsza seria związków) oraz C2 i C3 (druga seria pochodnych). Zbadany został wpływ rodzaju grupy ochronnej obecnej na azirydynowym atomie azotu na regioselektywność reakcji otwarcia pierścienia w azirydynofosfonianach.

Podjęte zostały próby ustalenia czystości enancjomerycznej wszystkich nowych enancjomerycznie wzbogaconych związków. Nadmiary enancjomeryczne określono dla czterech pochodnych.

Enancjomerycznie czyste azirydynofosfoniany oraz aminopropylofosfoniany przebadane zostały pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, przeciwwirusowej oraz cytostaticznej. Najwyższą aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i cytostaticzną wykazywał azirydynofosfonian (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27**. Wszystkie enancjomerycznie wzbogacone związki przekazano do oceny ich aktywności biologicznej.

8.2. Streszczenie w języku angielskim

The wide spectrum of biological activity of aminophosphonic acids, their esters, and short phosphonopeptides has become an inspiration to design two series of enantiomeric propylphosphonates functionalized with additional pharmacophores – amino and hydroxy groups. The respective aziridinephosphonates were convenient substrates for the synthesis of designed propylphosphonates.

The key step in the synthesis of enantiomerically pure aziridinephosphonates, having amino group in the α position, was a one-pot three-component Kabachnik-Fields reaction of respective enantiomeric *N*-(1-phenylethyl)aziridine-2-carbaldehydes with benzylamine and triethyl phosphite. On the other hand, aziridinephosphonates without any substituent at α position have been obtained as enantiomerically enriched compounds in a two-step reaction sequence involving aziridine ring formation followed by the introduction of an electro-withdrawing or an electron-donating group on the nitrogen atom.

All aziridinephosphonates were subjected to the nucleophilic aziridine ring opening reactions leading to the formation of the designed propylphosphonates functionalized with amino and hydroxyl groups at C1, C2 and C3 (first series of compounds) as well as at C2 and C3 positions (the second series of derivatives). The influence of the nature of the protection group present at the nitrogen atom on the regioselectivity of the ring-opening reaction in aziridinephosphonates has been examined.

Attempts to determine the enantiomeric purity of all new enantiomerically enriched compounds have been made. The enantiomeric excess was established for four derivatives.

The enantiomerically pure aziridinephosphonates and aminopropylphosphonates were examined for antibacterial, antifungal, antiviral, and cytostatic activities. Aziridinephosphonate (1*S*,2*R*,1'*S*)-**27** showed the highest antibacterial, antiviral and

cytostatic activities. Biological screening of all enantiomerically enriched compounds is currently in progress.