

**BADANIA STEREOCHEMII ADDYCJI *H*-FOSFONIANÓW
DO CHIRALNYCH I ACHIRALNYCH DIIMIN**

Paweł Tokarz

Promotor: dr hab. Jarosław Lewkowski, prof. UŁ

**Praca doktorska
wykonana
w Katedrze Chemii Organicznej
Wydziału Chemii
Uniwersytetu Łódzkiego**

Łódź 2015

Dziękuję

*mojemu promotorowi,
profesorowi Jarosławowi Lewkowskiemu
za trud opieki i niezliczone dyskusje naukowe*

*moim przyjaciołom, zwłaszcza
Katarzynie Abramczyk
Emilii Obijalskiej
Anecie Wróblewskiej
Piotrowi Zagórskiemu
za pomoc i obecność*

*moim magistrantkom i licencjatkom,
Róży Hamera
Annie Krzyczmonik
Monice Roszkowskiej
za doskonałą współpracę.*

*Pracę dedykuję mojej żonie, Paulinie.
Podziękować Ci – to za mało.*

SPIS TREŚCI

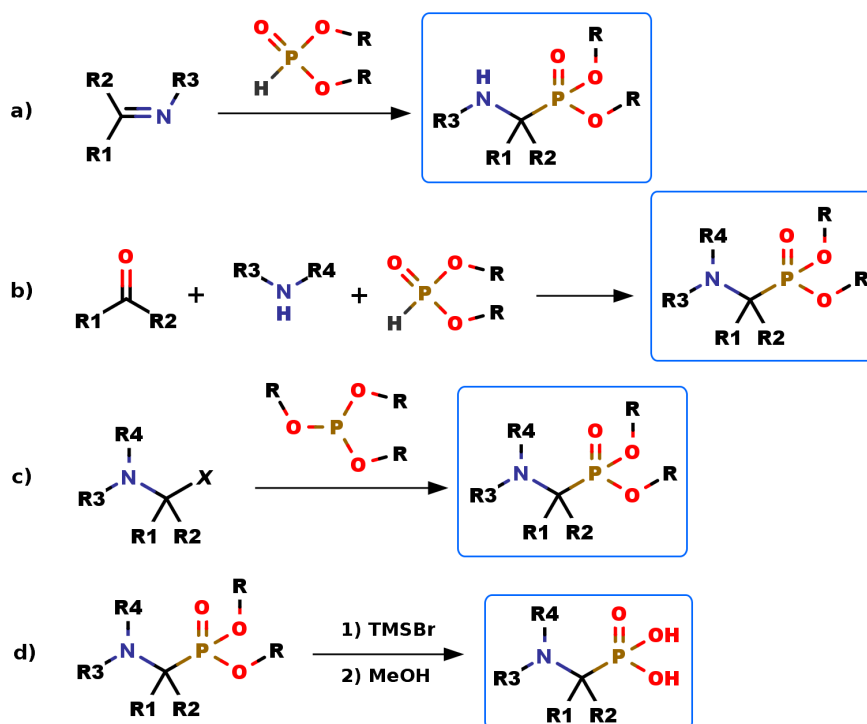
Wstęp	4
Opis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	7
Literatura	20
Życiorys i przebieg pracy naukowej	22
Wykształcenie i osiągnięcia naukowe	24
Streszczenie w języku polskim	27
Summary in English	28
Wydruki publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	29

WSTĘP

Kwasy α -aminofosfonowe i ich estry stanowią licznie reprezentowaną klasę związków chemicznych, stanowiących analogi naturalnie występujących aminokwasów karboksylowych. Z uwagi na to podobieństwo są w stanie wchodzić w podobne ścieżki metaboliczne, nierzadko wykazując działanie inhibitujące względem różnych enzymów związanych z metabolizmem aminokwasów^[1]. Literatura przedmiotu charakteryzuje się bogactwem prac dotyczących różnych form aktywności biologicznej kwasów aminofosfonowych. Jako przykład posłużyć może wykorzystanie ich w regulacji wzrostu roślin^[2].

Grupa fosfonowa jest znana ze zdolności podwyższania lipofilowości związków chemicznych i zwiększania ich zdolności do penetracji błon komórkowych, m. in. za sprawą anionowego chemicznego systemu transportu (*anionic chemical delivery system, aCDS*)^[3].

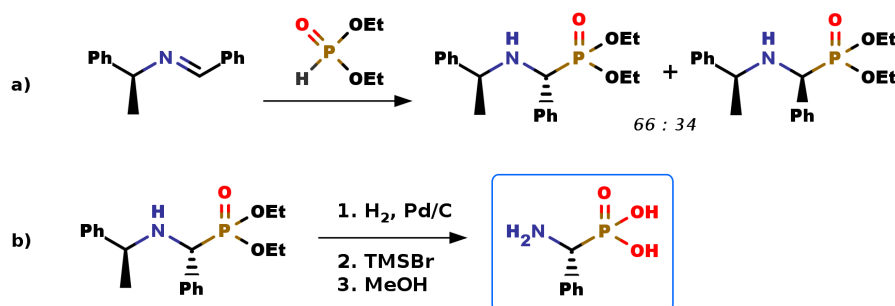
Typowe metody syntezy aminofosfonianów polegają na reakcji aza-Pudowika (addycji *H*-fosfonianów do imin) lub reakcji Kabaczniaka-Fieldsa – trójkomponentowej reakcji aminy, aldehydu lub ketonu i *H*-fosfonianu. Ponadto znane są inne metody, takie jak reakcja Arbuzowa na halogenkach aminoalkilowych i inne. Kwasy aminofosfonowe otrzymuje się zazwyczaj poprzez hydrolizę estrów alkilowych lub arylowych za pomocą kwasu solnego, wodorotlenku sodu, lub poprzez kolejno silylowanie i metanolizę powstałego estru silylowego (*Schemat 1*).



Schemat 1: Różne metody syntezy estrów i kwasów aminofosfonowych: **a)** addycja *H*-fosfonianów do imin, **b)** reakcja Kabaczniaka-Fieldsa, **c)** reakcja Arbuzowa, **d)** hydroliza estrów do kwasów.

α -Aminofosfoniany, w większości przypadków, zawierają centrum stereogeniczne na atomie węgla α , sąsiadującego z grupą fosfonową i aminową. Fakt odmiennej aktywności biologicznej różnych enancjomerów jest powszechnie znany, dlatego też duży nacisk kładzie się na stereokontrolowaną syntezę kwasów aminofosfonowych i ich estrów^[4].

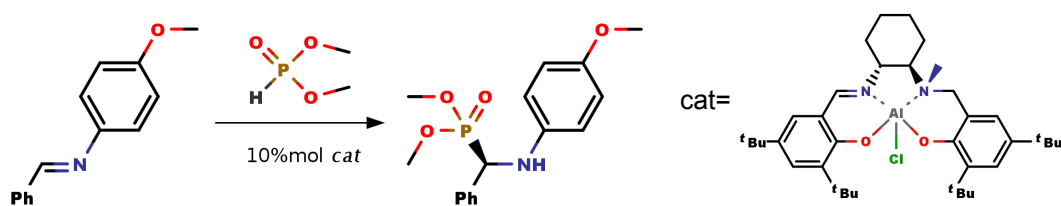
Pierwsza synteza enancjomerycznie czystych aminoestrów i aminokwasów fosfonowych, opublikowana w roku 1972, polegała na addycji *H*-fosfonianu dietylu do iminy (*S*)- α -metylobenzyloaminy i benzaldehydu, w wyniku czego powstała mieszanina diastereoizomerów (*R,S*) i (*S,S*) w stosunku 66:34. Izomery zostały następnie rozdzielone, a diastereo- i enancjomerycznie czyste estry zostały następnie poddane hydrogenolizie w celu usunięcia podstawnika na atomie azotu, oraz hydrolizie do wolnego kwasu^[5].



Schemat 2: Przykład diastereoselektywnej syntezy kwasów aminofosfonowych (a) i ich przekształcenia w enancjomerycznie czysty aminokwas fosfonowy (b).

Podstawnik α -metylobenzyloaminowy był wykorzystywany także w reakcji Kabaczniaka-Fieldsa, charakteryzując się niedużą diastereoselektywnością (56-66%)^[6].

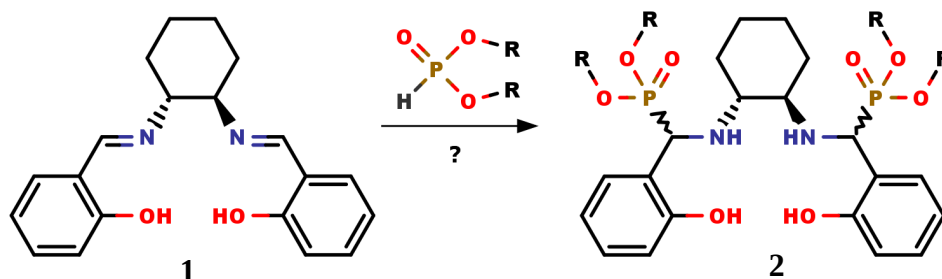
Oprócz wykorzystania podstawnika chiralnego, częstą procedurą jest zastosowanie enancjomerycznie czystego katalizatora. Na przykład salalenowy kompleks glinu dawał enancjoselektywności rzędu 87%^[7].



Schemat 3: Przykład chiralnej katalizacji reakcji addycji *H*-fosfonianu do achiralnej iminy.

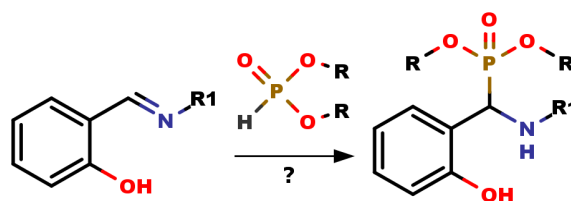
Zdając sobie sprawę, iż aminofosfoniany wykazują także zdolność do kompleksowania jonów metali przejściowych, w tym np. miedzi^[8], kobaltu, niklu, cynku^[9] i palladu^[10] postanowiliśmy zbadać stereoselektywność reakcji addycji *H*-fosfonianów dialkylowych do wybranych chiralnych diimin i otrzymać diastereoizomerycznie i enancjomerycznie czyste pochodne o charakterze chelatującym, które mogłyby być w przyszłości wykorzystane do badań nad wykorzystaniem aminofosfonianów w katalizie chiralnej.

Jako modelowy układ diiminy przyjęliśmy pochodne (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu, który stanowi często wykorzystywaną platformę do syntezy chiralnych ligandów, katalizatorów i organokatalizatorów. W szczególności naszym podstawowym celem było otrzymanie pochodnych aldehydu salicylowego, co prowadziłoby do aminofosfonianów o strukturze salanu – nasyconego odpowiednika salenu (*Schemat 4*).



Schemat 4: Propozycja syntezy bis-aminofosfonianów o strukturze salanu.

W literaturze syntezy aminofosfonianów wywodzących się z imin aldehydu salicylowego są stosunkowo nieliczne. Jedną z pierwszych prac, w których podjęto się syntezy kwasów fosfonowych należących do tej grupy jest publikacja Zonia i Mastalerza^[11]. Przedstawiono w niej metodę polegającą na ogrzewaniu iminy z *H*-fosfonianem bez rozpuszczalnika (*Schemat 5*, R = Et, R1 = allil, *n*-Pr, *i*Pr, *n*-Bu). Otrzymywana oleista substancja była poddawana hydrolizie bez uprzedniego oczyszczania estru.



Schemat 5: Addycja H-fosfonianów do pochodnych aldehydu salicylowego.

Inna procedura, polegająca na roztwarzaniu metalicznego sodu w ciekłym *H*-fosfonianie bez rozpuszczalnika i dodawaniu do tak przygotowanego roztworu iminy została wykorzystana do otrzymania bardziej złożonych układów, w tym pochodnych *trans*-1,4-diaminocykloheksanu^[12] (*schemat 5*, R = Et, R1 = cykloheksyl, *p*-metylofenyl, etyleno-1,2-diyl, cykloheksyleno-1,4-diyl i inne).

Z kolei w jednej z nowszych prac^[13] aminofosfoniany zawierające układ salicyłowy otrzymywano nie przez addycję *H*-fosfonianów do odpowiedniej iminy, ale na drodze reakcji Kabaczniaka-Fieldsa, z użyciem aldehydu salicylowego, aniliny i fosforynu dietylowego.

W praktyce większość pozostałych prac dotyczących syntezy aminoestrów fosfonowych pochodnych aldehydu salicylowego odnoszą się do wyżej wymienionych publikacji, bądź opierają się na zbliżonych metodach.

OPIS PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Publikacja 1 – praca przeglądowa^[D1]

(1R,2R)-Diaminocyclohexane

W tej krótkiej pracy zaprezentowałem współczesne zastosowania (*R,R*)-1,2-diaminocycloheksanu (*R,R*-DACH) w syntezie organicznej. Przedstawiona została synteza tytułowego związku oraz typowo używana na skalę laboratoryjną metoda rozdzielania jego izomerów z wykorzystaniem kwasu *L*-winowego. Wymieniłem trzy reprezentatywne przykłady wykorzystania *R,R*-DACH jako katalizatora chiralnego, zarówno w reakcjach przebiegających z użyciem soli metali (reakcje sprzęgania), jak i w warunkach organokatalizy.

R,R-DACH stanowi także zasadniczy element szkieletu wysokosymetrycznych cząsteczek. W publikacji przedstawiłem przykład [3+3] cyklokondensacji tej diaminy z 2,6-diformylo-4-metylofenolem, prowadzącej do powstania tzw. *triangliminy*. Różnie podstawione *triangliminy* wykazują interesujące właściwości fizykochemiczne, m.in. fluorescencyjne i koordynujące. Z uwagi na ich chiralną naturę zostały wykorzystane jako odczynniki rozpoznania chiralnego. Analogiczna kondensacja *R,R*-DACH z benzeno-1,3,5-trikarboaldehydem prowadzi do otrzymania dużej, klatkowej iminy, złożonej z czterech reszt aldehydowych i sześciu reszt aminowych. Mniejsze klatkowe struktury zbliżone budową do urotropiny były otrzymywane przez traktowanie *L*-winianu *R,R*-DACH paraformaldehydem i amoniakiem.

Układ *R,R*-DACH stanowił także kanwę, na której z użyciem różnych oksymów zostały zbudowane chiralne *N*-tlenki bisimidazoli. Były one testowane jako organokatalizatory w reakcjach aktylowania aldehydów. Innego rodzaju katalizatory na bazie tiomocznika były otrzymywane przez addycję monotosylowanego *R,R*-DACH do tiocjanianowej pochodnej *S,S*-DACH.

Na zakończenie w pracy przedstawiłem ciekawe zastosowanie *L*-winianu *R,R*-DACH jakosubstancji żelującej w nowej klasie żeli opartych na rozpuszczalnikach organicznych.

Publikacje eksperymentalne

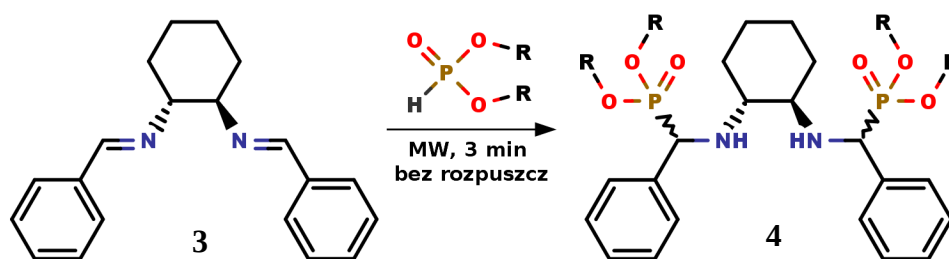
Badania wstępne

Prace nad stereoselektywną syntezą fosfonianów opartych na platformie *R,R*-DACH rozpocząłem od prób addycji *H*-fosfonianów do *N,N*-disalicylideno-1,2-diaminocycloheksanu **1** (*Schemat 4*). Niestety wszelkie typowo stosowane procedury, takie jak ogrzewanie iminy z *H*-fosfonianem w acetonitrylu, metanolu i innych rozpuszczalnikach, czy też prowadzenie reakcji bez rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej, bądź podwyższonej dały w rezultacie skomplikowane mieszaniny produktów (kilkanaście sygnałów na widmach ³¹P). Również stosowanie katalizatorów, takich jak kwas trifluoroctowy, kwas metanosulfonowy, nadchloran magnezu, chlorek glinu, chlorek żelaza itp. nie dało zadowalających rezultatów.

Publikacja 2^[D2]

Synthesis and resolution of diastereomers of (R,R)-1,2-cyclohexylenediamino-diphenylmethylphosphonates

Wobec podejrzenia, że jedynym czynnikiem przeszkadzającym w reakcji addycji do *N,N*-disalicylideno-1,2-diaminocykloheksanu może być obecność grupy -OH, postanowiłem przeprowadzić reakcję addycji do pozbawionego tej grupy *N,N*-dibenzylideno-1,2-diaminocykloheksanu **3** (Schemat 6). Wstępne próby prowadzenia procesu w acetonitrylu w temperaturze wrzenia wykazały, że reakcja zachodzi stosunkowo wolno (nawet do kilku dni). By ją przyspieszyć zastosowałem ogrzewanie mikrofalowe substratów bez rozpuszczalnika. Bazując na widmach ¹H PNMR stwierdziłem, że już 3-5 minutowe ogrzewanie było całkowicie wystarczające do zajścia reakcji. W ten sposób przeprowadziłem addycje *H*-fosfonianów: dimetylowego (**a**), dietylowego (**b**), diizopropylowego (**c**), dibenzylowego (**d**) i diallilowego (**e**).



Schemat 6: Addycja *H*-fosfonianów do *N,N*-dibenzylideno-1,2-diaminocykloheksanu.

a) $R = \text{Me}$, **b)** $R = \text{Et}$, **c)** $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **d)** $R = \text{Bn}$, **e)** $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

W przypadku każdego produktu konieczne było inne oczyszczenie mieszaniny poreakcyjnej. Pochodna tetrametylowa (**4a**) była traktowana nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu w celu usunięcia nieprzereagowanego *H*-fosfonianu a następnie oczyszczona chromatograficznie. W przypadku pochodnej tetraetylowej (**4b**) byłem w stanie otrzymać surowy, diastereoizomerycznie wzbogacony krystaliczny produkt bezpośrednio z mieszaniny poreakcyjnej. Po powtórnej krystalizacji z heksanu otrzymałem czysty diastereoizomerycznie produkt. Pochodna tetraizopropylowa (**4c**) była wstępnie oczyszczana na krótkiej kolumnie chromatograficznej a następnie przekrystalizowywana, również dając czysty diastereoizomerycznie produkt. Pochodna tetrabenzylowa (**4d**) wymagała usunięcia nieprzereagowanego fosforynu, ponieważ jego znaczny nadmiar zanieczyszczał wszystkie frakcje otrzymywane z chromatografii. W celu usunięcia substratu mieszaninę poreakcyjną rozpuszczałem w chlorku metylenu i dodawałem krystalicznego jodu, aby utlenić *H*-fosfonian. W postaci utlenionej dawał się w większości usunąć poprzez odmycie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu. Mieszanina poreakcyjna pochodnej tetraallilowej (**4e**) była bezpośrednio poddawana chromatografii.

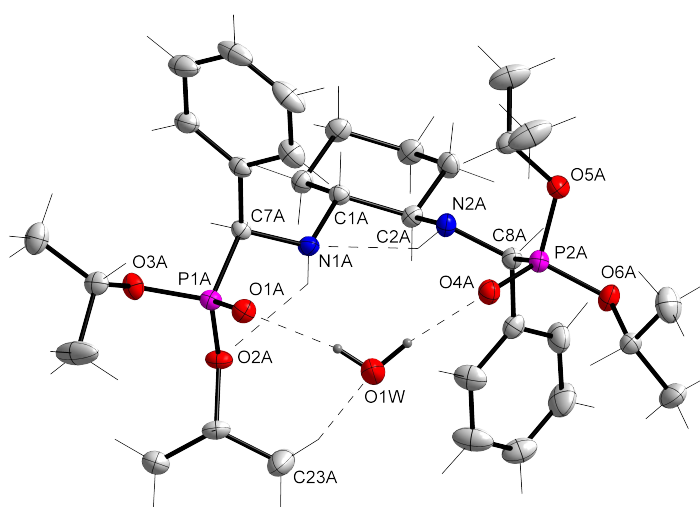
Dla każdej przeprowadzonej syntezy zbadałem stosunek powstających diastereoizomerów na podstawie widm ³¹P NMR surowych mieszanin poreakcyjnych. Najwyższą diastereo selektywnością charakteryzowała się addycja *H*-fosfonianu

diallilowego, gorszą – dibenzylowego i diizopropylowego, zaś najmniej selektywne były syntezy estrów metylowych i etylowych.

	R	W/%	<i>dr</i>
4a	CH ₃	74	10:3:3
4b	CH ₂ CH ₃	95	10:3:3
4c	CH(CH ₃) ₂	72	10:2:2
4d	CH ₂ Ph	80	10:2:2
4e	CH ₂ CH=CH ₂	74	100:9:9

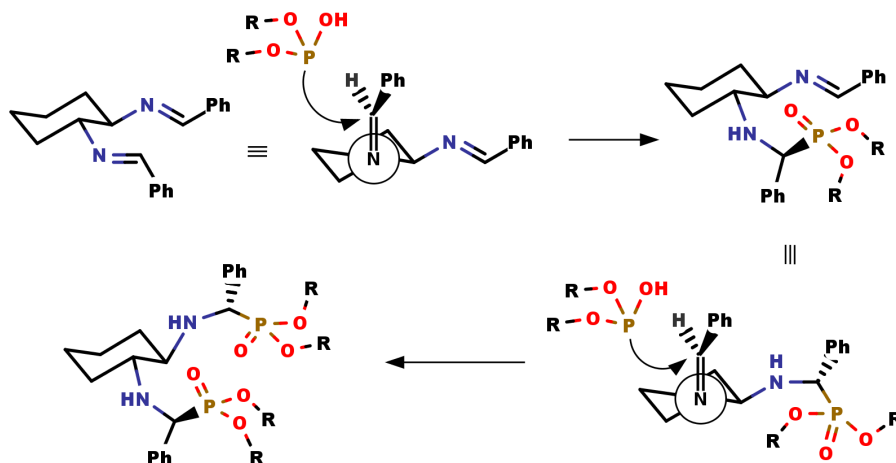
W przypadku estrów tetraetylowego i tetraizopropylowego otrzymałem kryształy wystarczające do wykonania badań krystalograficznych, na podstawie których określone zostały konfiguracje absolutne głównych diastereoizomerów. Dla ujednoznacznienia w dalszej części tekstu zostanie przyjęta konwencja zapisu konfiguracji w postaci *S,S,r,r*, gdzie dwie wielkie litery oznaczają konfigurację atomów węgla sąsiadujących z grupą fosfonową, zaś dwie małe litery – konfiguracje atomów węgla w pierścieniu cykloheksylowym, analogicznie do zapisu zastosowanego w pracy [D4].

Pomiary rentgenograficzne, wykonane przez dr hab. Katarzynę Ślepokurę z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego wykazały, że oba badane związki posiadały konfiguracje absolutne *S,S,r,r*. Szczególnie interesującą strukturą, która została zaobserwowana był hydrat pochodnej tetraizopropylowej. Zawierał on cząsteczkę wody skoordynowaną dwoma wiązaniami wodorowymi z atomami tlenu grupy fosfonowej: P=O...H-O-H...O=P. Ponadto struktura krystaliczna zawierała dwie krystalograficznie niezależne cząsteczki hydratu w komórce elementarnej, przy czym w jednej występowało także wiązanie wodorowe pomiędzy atomem tlenu cząsteczki wody a atomem wodoru metylowego z grupy izopropylowej.



Rysunek 1: Struktura krystalograficzna aminofosfonianu **4c** skoordynowanego z cząsteczką wody

By wyjaśnić stereochemię addycji przyjęliśmy założenie, że wyjściowa imina przyjmuje najkorzystniejszą energetycznie konformację *syn-syn*, co zostało uprzednio wykazane w pracy Gawrońskiego^[14] (Schemat 7). Po przedstawieniu tego konformera w projekcji Newmana łatwo jest wykazać, że strona *si* wiązania azometinowego jest mniej zatłoczona, w stosunku do strony *re*, osłoniętej układem benzylovym. Z uwagi na symetrię C_2 układu *R,R*-DACH zarówno addycja pierwszej, jak i drugiej cząsteczki nukleofila zachodzi w ten sam sposób, prowadząc do izomeru *S,S,r,r* jako głównego produktu.



Schemat 7: Proponowany mechanizm stereoselektywnej addycji *H*-fosfonianów

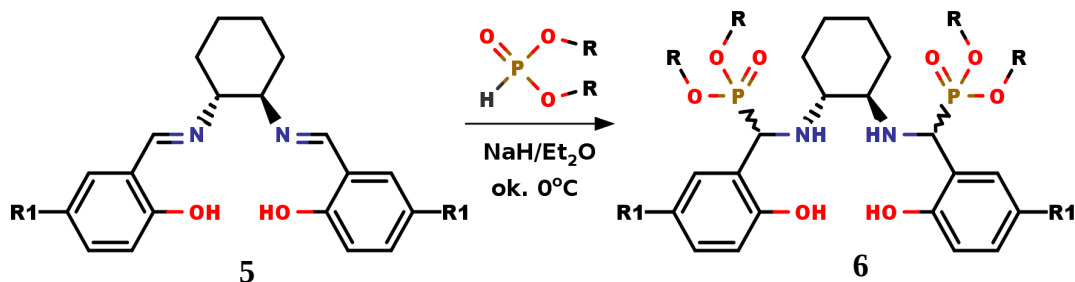
Publikacja 3^[D3]

Stereoselective addition of dialkyl phosphites to di-salicylaldimines bearing the (R,R)-1,2-diaminocyclohexane moiety

Korzystając z wyników badań nad syntezą dibenzylovych fosfonowych pochodnych *R,R*-DACH postanowiłem powrócić do problemu otrzymania pochodnych aldehydu salicylowego. Uznając, że przyczyną niepowodzenia może być atak nukleofilowy grupy -OH na atom fosforu w cząsteczce *H*-fosfonianu, postanowiłem reakcję prowadzić w warunkach, w których substrat fosforowy będzie zdeprotonowany, co powinno zwiększyć jego właściwości nukleofilowe, jak i uniemożliwić atak nukleofilowego atomu tlenu.

Analogicznie do metody przedstawionej w publikacji wymienionej we wstępie^[12] zbadałem możliwość otrzymania produktu przez rozтворzenie metalicznego sodu w nadmiarze *H*-fosfonianu i dodawaniu iminy. Procedura ta także nie doprowadziła do otrzymania produktu. Dopiero wprowadzona modyfikacja, polegająca na dodawaniu metalicznego sodu do roztworu iminy i *H*-fosfonianu w eterze dietylowym pozwoliła wydzielić aminofosfonian z mieszaniny poreakcyjnej. Z uwagi na problematyczne operowanie metalicznym sodem postanowiłem zastąpić go zawieszoną wodoru sodu w oleju mineralnym, z równie dobrym skutkiem (Schemat 8). W trakcie dodawania wodoru sodu mieszanina była chłodzona w łaźni lodowo-solnej z powodu znacznego wydzielania się ciepła. Produkt był ekstrahowany 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodu, zobojętniany rozcieńczonym kwasem solnym wobec fenoloftaleiny lub papierka wskaźnikowego i ekstrahowany octanem etylu. Procedura ekstrakcji do wody i ponownie

do rozpuszczalnika organicznego pozwalając usunąć większość zanieczyszczeń, w szczególności nadmiaru *H*-fosfonianu i oleju z wodoru sodu. Surowy produkt był oczyszczany chromatograficznie.



Schemat 8: Addycja *H*-fosfonianu do *N,N*-disalicylideno-1,2-diaminocykloheksanu w eterze dietylowym z wykorzystaniem wodoru sodu.

- a)** $R = \text{CH}_3$, $R1 = \text{H}$, **b)** $R = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R1 = \text{H}$, **c)** $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R1 = \text{H}$,
d) $R = \text{CH}_3$, $R1 = \text{OCH}_3$, **e)** $R = \text{CH}_3$, $R1 = \text{OCH}_3$.

Na podstawie widm ^{31}P NMR surowych mieszanin poreakcyjnych wykazałem, iż metoda charakteryzuje się bardzo wysoką diastereo selektywnością, z nadmiarami diastereoizomerycznymi rzędu 90% oraz dobrą wydajnością, w zakresie 72-95%.

	R	R1	W/%	<i>dr</i>
6a	CH ₃	H	74	94:1:5
6b	CH ₂ CH ₃	H	95	92:1:7
6c	CH(CH ₃) ₂	H	72	95:4:1
6d	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	80	2:96:2
6e	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	74	2:95:3

Zachęcony tak znacznymi nadmiarami diastereoizomerycznymi postanowiłem powtórzyć syntezę pochodnych benzaldehydu stosując nową metodologię, aby sprawdzić, czy możliwe będzie otrzymanie ich z lepszą stereoselektywnością. Niestety próba zastosowania nowej procedury zakończyła się niepowodzeniem. Widma surowych mieszanin poreakcyjnych wskazywały na obecność nieprzereagowanej iminy i śladowych ilości produktów. Znaczne wydłużanie czasu reakcji pozwoliło otrzymać produkty z wydajnością nieprzekraczającą kilkunastu procent bez wzrostu diastereo selektywności. Analogiczne próby z iminą zawierającą grupę metoksyłową zamiast hydroksylowej również nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Aby sprawdzić, czy położenie grupy hydroksylowej jest istotne wykonałem próbę addycji *H*-fosfonianów do iminy zawierającej grupę hydroksylową w pozycji 4 pierścienia aromatycznego, również nie otrzymując produktu. Powyższe fakty jednoznacznie wskazują na konieczną obecność grupy hydroksylowej w położeniu *orto* do grupy iminowej.

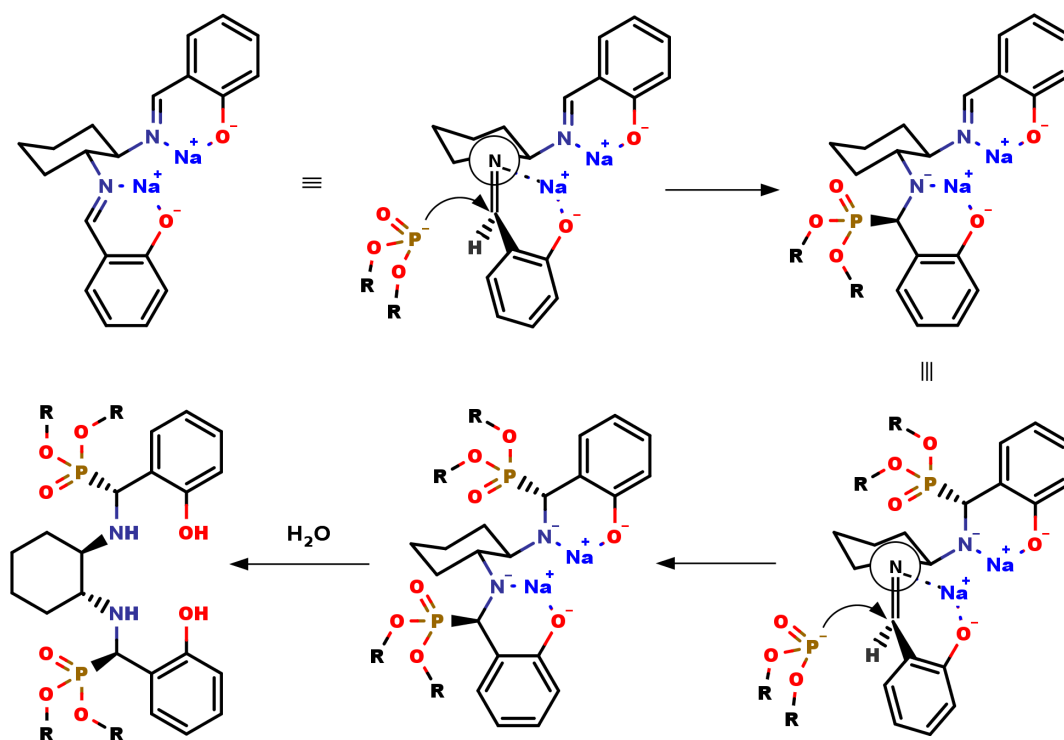
W celu sprawdzenia, czy niezbędny jest także układ 1,2-diiminy, mogącej koordynować jon sodu oraz aby sprawdzić wpływ innego podstawnika chiralnego, niż układ *R,R*-DACH

przeprowadziłem addycję do iminy aldehydu salicylowego i (*R*)- α -metylobenzyloaminy, uzyskując pożądane produkty z nadmiarami diastereoizomerycznymi rzędu 10:1.

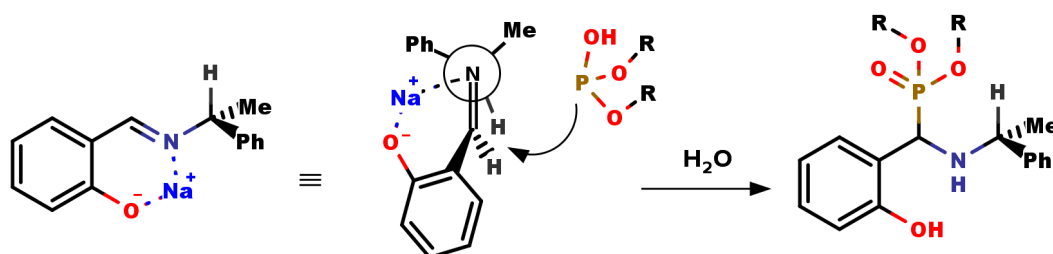
W celu określenia konfiguracji absolutnej otrzymanych produktów należało otrzymać wybrane produkty w postaci krystalicznej. Ponieważ próby krystalizacji otrzymanych aminofosfonianów zawiodły, zostały one przeprowadzone w kwas fosfonowy poprzez kolejno siliłowanie i metanolizę. We wszystkich przypadkach wykazano, iż kwas fosfonowy posiadał konfigurację *R,R,r,r*, co pozwala nam założyć identyczną konfigurację głównego diastereoizomeru aminofosfonianów. Ponadto przeprowadziliśmy syntezę aminofosfonianów zawierających dodatkową grupę metoksyłową w pierścieniach aromatycznych. W przypadku tak otrzymanego estru tetraizopropylowego byliśmy w stanie wyhodować kryształy na potrzeby pomiarów rentgenograficznych, które wykazały obecność czterech centrów asymetrii o konfiguracji *R*, a więc w pełnej zgodzie z wynikami otrzymanymi dla kwasów. Warto przy tym zwrócić uwagę, że stereochemia addycji do iminy bis-salicylidenowej z użyciem wodoru sodu jest odwrócona w stosunku do stereochemii addycji do iminy bis-benzylidenowej. Daje to potencjalne możliwości syntezyżądanego diastereoizomeru za pomocą wyboru metody syntezy.

Odpowiednie do badań krystalograficznych kryształy otrzymałem także dla estru diizopropylowego pochodnej (*R*)- α -metylobenzyloaminy. Badania strukturalne wykazały, iż nowo powstałe centrum stereogeniczne posiada konfigurację *S*.

Opierając się na wymienionych danych eksperymentalnych można przyjąć, że mechanizm reakcji rozpoczyna deprotonowanie fenolowej grupy hydroksylowej (*Schemat 9*). Powstały anion powinien wykazywać duże zdolności chelatujące, stąd uważamy że jest w stanie koordynować kation sodowy. Próby z pochodnymi (*R*)- α -metylobenzyloaminy pozwalają nam założyć, że do skoordynowania jednego kationu sodu wystarczy jeden układ anionu fenolanowego i azotu iminowego, stąd też układ diiminy jest w stanie koordynować dwa kationy sodowe. Silne odpychanie obu kationów prowadzi do przyjęcia przez oba fragmenty iminowe konformacji *anti*. Po przedstawieniu układu w projekcji Newmana staje się oczywiste, że atak nukleofila fosforowego może następować znacznie łatwiej od strony *re*, która jest mniej osłonięta. Podstawową zatem przyczyną odmiennej stereochemii reakcji, w przypadku użycia wodoru sodu w stosunku do metody termicznej jest przeciwna konformacja wokół wiązania iminowego – *syn* w pochodnej benzylidenowej, *anti* – w pochodnej salicylidenowej skoordynowanej kationem sodu.



Schemat 9: Proponowany mechanizm stereoselektywnej addycji *H*-fosfonianów do diimin opartych na układzie *R,R*-DACH

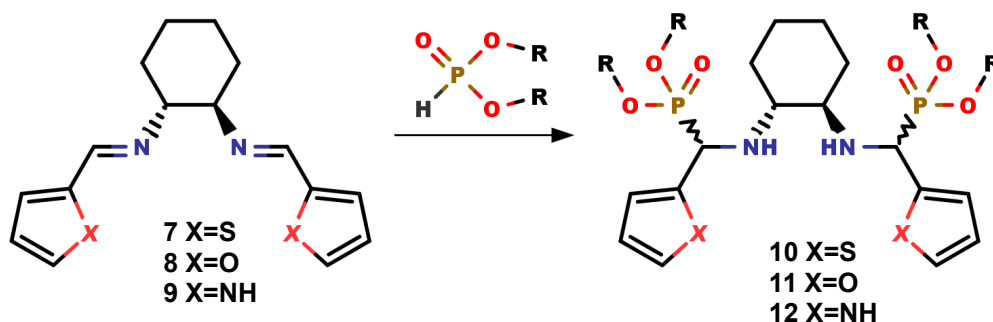


Schemat 10: Proponowany mechanizm stereoselektywnej addycji *H*-fosfonianów opartych na układzie α -metylobenzylaminy

Publikacja 4^[D4]

Diastereoselective synthesis of tetraalkyl (R,R)-1,2-cyclohexylenediamino-di-phosphonates bearing thiophene, furan and pyrrole moieties. Computational and experimental study on their formation

Trzecią częścią pracy nad stereochemią addycji *H*-fosfonianów do imin opartych na układzie *R,R*-DACH było wykorzystanie pochodnych zawierających pierścienie heteroaromatyczne: tiofen, pirol i furan (Schemat 11). W ramach nawiązanej współpracy z prof. Anną Chrostowską z Université de Pau et des Pays de l'Adour zaplanowaliśmy szczegółowe zbadanie procesu addycji metodami eksperymentalnymi i obliczeniowymi.



Schemat 11: Addycja *H*-fosfonianów do heterocyklicznych pochodnych *R,R*-DACH;
 a) *R*=Me, b) *R*=Et.

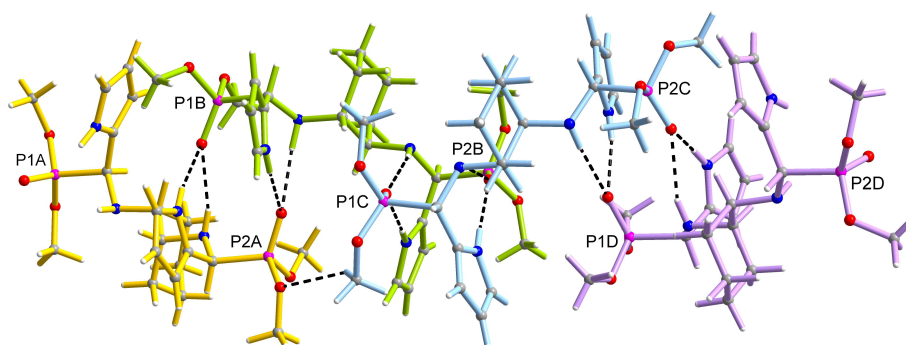
Odpowiednie iminy (7-9) zostały zsyntetyzowane przez studentkę Annę Krzyczmonik. Syntezę estrów fosfonowych rozpoczęliśmy od addycji *H*-fosfonianów do iminy zawierającej pierścienie tiofenowe, wykorzystując syntezę mikrofalową bez rozpuszczalnika. Reakcja charakteryzowała się dość znaczną diastereo selektywnością w przypadku estru tetrametylowego (**10a**) (20:2:1), lecz bardzo niską w przypadku estru tetraetylowego (**10b**) (10:8:4). Z mieszaniny reakcyjnej izolowany był główny diastereoizomer z wydajnością rzędu 40-50% w stosunku do iminy. Synteza pochodnych tiofenu również stanowiła część tej samej pracy magisterskiej.

Próby zastosowania syntezy mikrofalowej do otrzymania pochodnych pirolu (**12**) i furanu (**11**) zakończyły się niepowodzeniem – analiza widm ³¹P NMR zawierających liczne sygnały w zakresie 15-25 ppm wskazywała na złożony skład mieszaniny poreakcyjnej. Nie powiodły się także próby wyizolowania jakichkolwiek czystych produktów. Podjęte przeze mnie systematyczne eksperymenty pozwoliły wykazać, że prowadzenie reakcji przez ogrzewanie substratów w dowolnym rozpuszczalniku powodowało rozkład iminy i powstawanie bliżej nieokreślonej mieszaniny wielu produktów. Już kilkugodzinne ogrzewanie mieszaniny reagentów w rozpuszczalnikach takich jak acetonitryl, metanol czy chlorek metylenu powodowało rozkład. Najlepsze wyniki w rozpuszczalniku otrzymałem prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej w acetonitrylu przez tydzień. Dopiero całkowita eliminacja rozpuszczalnika i prowadzenie reakcji w nadmiarze *H*-fosfonianu w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze pokojowej prowadziła do otrzymania pożądaných produktów w czasie ok. 24 godzin. Produktem reakcji była mieszanina trzech diastereoizomerów. W każdym przypadku główny diastereoizomer był izolowany chromatograficznie.

Krystalizacja głównych diastereoizomerów pozwoliła ustalić konfiguracje absolutne nowo utworzonych centrów stereogenicznych. Zarówno w przypadku pochodnych tiofenu jak i furanu główny diastereoizomer miał konfigurację *S,S,r,r*, a więc taką samą, jak produkty addycji do iminy dibenzylidenu (3). Stąd można założyć, że mechanizm reakcji jest jakościowo taki sam, jak omówiony wcześniej i przedstawiony na schemacie 7. Odmienna była stereochemia addycji *H*-fosfonianu do pochodnej pirolu, dając główny diastereoizomer o konfiguracji *S,R,r,r*. Powstawania tego izomeru jako głównego produktu nie udało się wytłumaczyć w oparciu o równie prosty mechanizm. Układ pirolu jest znacznie bardziej skomplikowany od pozostałych układów heteroaromatycznych

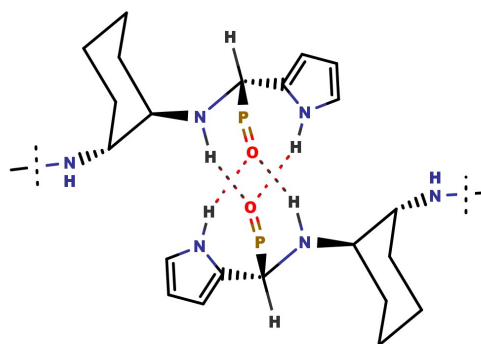
i układu benzyłowego z powodu możliwości tworzenia różnych wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych poprzez grupę NH pirolu, przez co zastosowany w pozostałych przypadkach mechanizm przestaje być wystarczający do wyjaśnienia stereochemii reakcji.

Założenie zdolności tworzenia wiązań wodorowych przez pochodne pirolu daje się łatwo poprzeć analizą struktur krystalograficznych otrzymanych aminofosfonianów. W strukturze krystalograficznej estru tetrametyłowego o konfiguracji *R,S,r,r* widoczne jest wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy dwoma grupami aminowymi związanymi z pierścieniem cykloheksylowym (a zatem bez udziału pierścieni pirolowych). Ciekawsza jest struktura krystalograficzna odpowiedniego izomeru *S,S,r,r*, której komórka elementarna zawiera cztery niezależne cząsteczki o nieco odmiennej



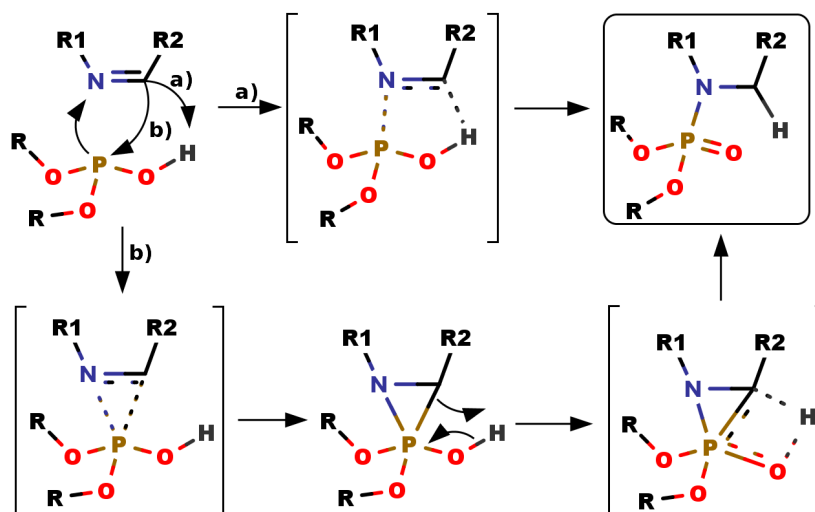
Rysunek 2: Struktura krystalograficzna izomeru *R,S,r,r* pochodnej pirolu (**12a**). Cząsteczki, połączone siecią wiązań wodorowych tworzą nieskończony, helikalny łańcuch.

geometrii. Połączone są one siecią wiązań wodorowych, w której atom tlenu grupy fosfonowej jednej cząsteczki połączony jest z dwoma aminowymi atomami wodoru drugiej cząsteczki, przy czym jedna grupa aminowa jest związana z pierścieniem cykloheksylowym, a druga wchodzi w skład pierścienia pirolowego. Równoległe te same cząsteczki powiązane są analogicznym układem wiązań wodorowych biegnących w kierunku przeciwnym (Rysunek 2 i Schemat 12).



Schemat 12: Układ wiązań wodorowych w strukturze krystalograficznej izomeru (*S,S,r,r*) pochodnej pirolowej (**12a**). Grupy metoksyłowe przy atomie fosforu zostały pominięte dla klarowności.

Aby dokładniej prześledzić proces addycji postanowiliśmy przeprowadzić obliczenia kwantowomechaniczne i znaleźć struktury i energie odpowiednich stanów przejściowych. Projekt ten był wykonywany na Uniwersytecie w Pau w laboratorium prof. Chrostowskiej. Obliczenia były wykonywane przeze mnie i przez Annę Krzyczmonik, pod opieką dra Clovisa Darrigana i dra Saida Khayara w programie Gaussian z użyciem funkcjonału CAM-B3LYP i bazy 6-311G(d,p). Obliczenia stanów przejściowych poprzedzała analiza konformacyjna substratów i produktów, w celu znalezienia układów o najniższych energiach. Obliczenia, oparte na skanowaniu po długości wiązania C-P, wykazały, że istnieją zasadniczo dwa mechanizmy addycji jednej cząsteczki nukleofila – przez pięciocząłowy stan przejściowy, lub poprzez dwa stany przejściowe i jeden trójcząłowy produkt pośredni (Schemat 13).



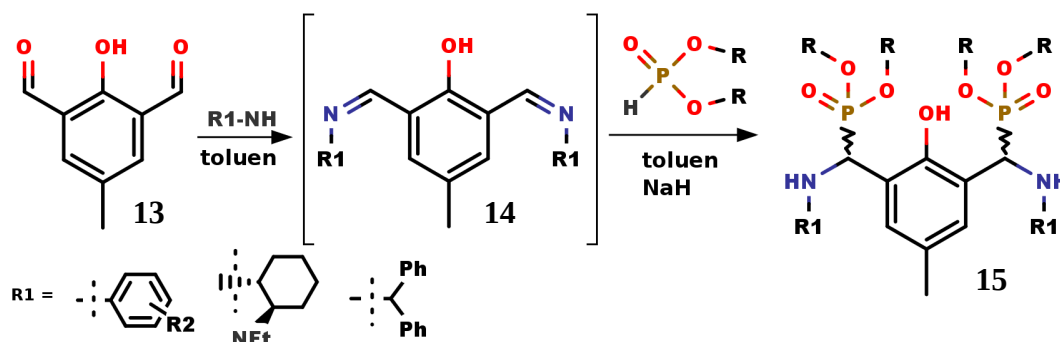
Schemat 13: Dwa możliwe mechanizmy addycji trójwiązanej formy H-fosfonianu do wiązania azometinowego - poprzez jeden, pięciocząłowy stan przejściowy, oraz poprzez dwa stany przejściowe i jeden trójcząłowy związek pośredni. Stany przejściowe oznaczono nawiasami kwadratowymi.

Różnice w barierach energetycznych dla obliczonych ścieżek reakcji były rzędu jedynie kilku kilokalorii. Biorąc pod uwagę, że obliczenia były prowadzone dla warunków fazy gazowej bez rozpuszczalnika wyciąganie wniosków dotyczących preferowanej stereochemii przy tak nieznaczących różnicach energetycznych wydaje się nieuprawnione.

Dodatkowe badania

Oprócz zaprezentowanych i opublikowanych badań podjąłem się także problemu addycji do niechiralnych diimin opartych na układzie 2,6-diformylofenolu (Schemat 14). Badania te miały na celu sprawdzenie, czy obecność pojedynczej grupy -OH jest wystarczająca do przeprowadzenia reakcji addycji H-fosfonianów do dwóch sąsiadujących z nią wiązań azometinowych. W toku tych badań, wspólnie ze studentkami Różą Hamerą i Moniką Roszkowską, przeprowadziłem próby syntezy odpowiednich imin 4-metylo-2,6-diformylofenolu. O ile z powodzeniem byliśmy w stanie wyizolować dwie

alifatyczne iminy **14e** i **14f**, o tyle wszelkie próby wyizolowania pozostałych imin kończyły się otrzymaniem mieszaniny ze znaczną ilością (rzędu 20%) aldehydu. Próby prowadzenia reakcji na tak zanieczyszczonych substratach dawały złożoną mieszaninę produktów o widmach protonowych trudnych do interpretacji.

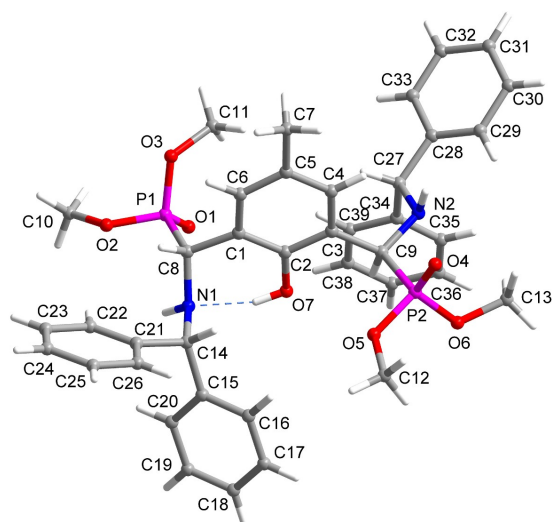


Schemat 14: Addycje H-fosfonianów do imin opartych na układzie 4-metylo-2,6-diformylofenolu.
a) $R_2 = m\text{-Me}$, **b)** $R_2 = p\text{-Me}$, **c)** $R_2 = m\text{-OMe}$, **d)** $R_2 = p\text{-OMe}$, **e)** $R_1 = R,R\text{-DACH-N-ftalimidyl}$,
f) $R_1 = \text{benzhydryl}$

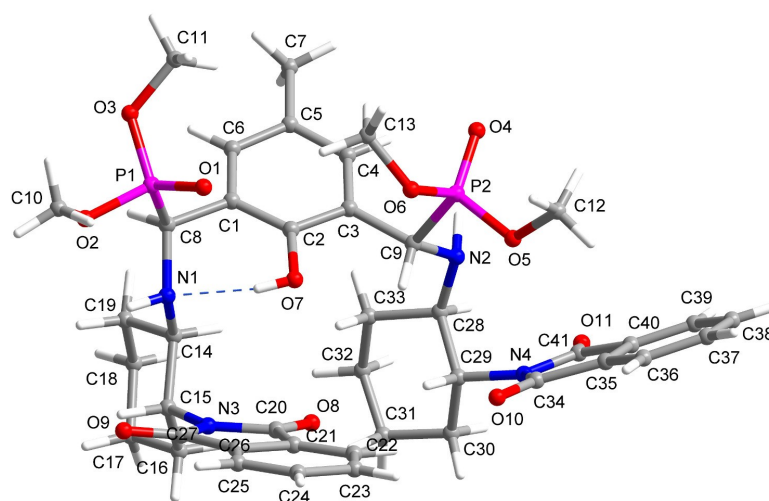
Wobec niepowodzenia w wyizolowaniu czystych, wolnych imin podjęliśmy próbę otrzymania ich w roztworze toluenowym metodą azeotropowego oddestylowania wody, a następnie po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej prowadziliśmy w tym samym roztworze reakcje addycji H-fosfonianu dimetylu z zastosowaniem wodoru sodu. Do chwili obecnej z powodzeniem wyizolowaliśmy kilka produktów oraz zanalizowaliśmy mieszaniny poreakcyjne, wykazując, że addycja zachodzi do obu wiązań azometinowych, a reakcja charakteryzuje się stereoselektywnością zbliżoną do reakcji pochodnych aldehydu salicylowego, opisanych w publikacji 3.

Otrzymane związki charakteryzują się bardzo niską rozpuszczalnością w większości rozpuszczalników, dlatego też ich oczyszczanie pozostaje problematyczne co powoduje znaczne przedłużenie się tej części badań. Niemniej – w kilku przypadkach z powodzeniem wyizolowane zostały czyste związki, które poddałem krystalizacji. Zostały one zbadane metodami rentgenograficznymi, wykazując powstawanie izomeru *mezo* (R,S), o ile nie stosowano chiralnego podstawnika na atomie azotu.

Oprócz niechiralnych imin opartych na strukturze 2,6-diformylofenolu, otrzymałem także iminę zawierającą dwa układy $R,R\text{-DACH}$ z nieiminowym atomem azotu zabezpieczonym w postaci ftalimidu (**15e**). Addycja do tej iminy zachodziła stereoselektywnie, przy czym oba nowe centra stereogeniczne przyjmowały konfigurację S , a więc dokładnie przeciwną, niż w przypadku imin salicylidenowych opartych na strukturze $R,R\text{-DACH}$.



Rysunek 3: Struktura krystalograficzna pochodnej benzhydrylowej



Rysunek 4: Struktura krystalograficzna produktu **13e**, zawierającego dwa nowoutworzone centra stereogeniczne o konfiguracji absolutnej *S*.

Ustalenie przyczyn przeciwnego charakteru indukcji asymetrycznej układu *R,R*-DACH w przypadku pochodnych salicylowych i pochodnych 2,6-diformylofenolu oraz wyjaśnienie powstawania w przewodzie izomeru *mezo* dla imin achiralnych wymaga dalszych badań, w celu opracowania szczegółowego mechanizmu reakcji.

Podsumowanie

W toku prowadzonych badań w ramach pracy doktorskiej zająłem się problemem stereochemii addycji *H*-fosfonianów do wybranych diimin, skupiając się głównie na pochodnych (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu. Wykazałem znaczącą stereoselektywność addycji do imin wywodzących się z benzaldehydu, 2-pirolokarboaldehydu, 2-

tiofenokarboaldehydu i 2-furfuralu w warunkach bezrozpuszczalnikowych. Część syntez prowadzona była z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego (pochodne benzaldehydu i 2-tiofenokarboaldehydu), część zaś w warunkach pokojowych.

Opracowałem również wysoce stereoselektywną metodę addycji *H*-fosfonianów do chiralnych imin opartych na układzie aldehydu salicylowego, która charakteryzuje się nadmiarami diastereoizomerycznymi rzędu 95%. Metoda ta polega na wytworzeniu *in situ* nukleofila z *H*-fosfonianu przez oderwanie protonu z użyciem wodoru sodu.

W większości przypadków wyizolowałem dominujący izomer, a w kilku przypadkach także izomery mniejszościowe. W niektórych przypadkach próby krystalizacji otrzymanych czystych izomerów zakończyły się powodzeniem i możliwe było wykonanie pomiarów rentgenograficznych.

Pomiary te wykazały, iż w przypadku pochodnych benzaldehydu, 2-tiofenokarboaldehydu i furfuralu dominujący izomer posiada konfigurację *S,S,r,r*, zachowując symetrię C_2 wyjściowej iminy, zaś w przypadku 2-pirolokarboaldehydu następuje złamanie tej symetrii i otrzymanie w przewodzie niesymetrycznego izomeru *R,S,r,r*. Addycja nukleofila fosfonowego do imin opartych na aldehydzie salicylowym z użyciem wodoru sodu prowadzi do otrzymania niemal wyłącznie izomeru *R,R,r,r*.

Zaproponowany zostały dwa mechanizmy tłumaczące stereoselektywność większości reakcji. Pierwszy zakłada konfigurację *anti-anti* wolnej iminy, co prowadzi do ataku nukleofila od strony *si*, i utworzenia w przewodzie izomeru *S,S,r,r*. Drugi zakłada konfigurację *syn-syn* zdeprotonowanej iminy salicylidenowej skoordynowanej z dwoma jonami sodu, co wymusza atak nukleofila od strony *re*, dając w przewodzie izomer *R,R,r,r*. Wyjątkiem od obu reguł są reakcje na iminie pochodnej 2-pirolokarboaldehydu, jednak podejrzewać należy, że istotną rolę w stereochemii tej reakcji stanowią wiązania wodorowe, które trudno uwzględnić w sposób niebudzący wątpliwości.

LITERATURA

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

- D1. P. Tokarz *Syntlett* **2013**, *24*, 1597-1598;
- D2. J. Lewkowski, P. Tokarz, T. Lis, K. Ślepokura *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 482-488;
- D3. J. Lewkowski, P. Tokarz, T. Lis, K. Ślepokura *Tetrahedron* **2014**, *70*, 810-816;
- D4. A. Chrostowska, C. Darrigan, S. Khayar, P. Bayle, J. Lewkowski, A. Krzyczmonik, Paweł Tokarz, K. Ślepokura, T. Lis *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2561-2571.

Literatura przedmiotu

- a) P. Kafarski, B. Lejczak *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **1991**, *63*, 193-215;
b) P. Kafarski, B. Lejczak *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents*, **2001**, *1*, 301-312;
- a) A. Matusiak, J. Lewkowski, P. Rychter, R. Biczak *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 7673-7678; b) G. Forlani, P. Kafarski, B. Lejczak, P. Wieczorek *J. Plant. Growth. Regul.* **1997**, *16*, 147-152;
- a) G. Somogyi, P. Buchwald, N. Bodor *Pharmazie* **2002**, *57*, 135-137;
b) M. Ambikanandan, S. Ganesh, S. Aliasgar *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2003**, *6*, 252-273;
- M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49;
- W. F. Gilmore, H. A. McBride *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4361-4361;
- B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141-1143;
- B. Saito, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978-1986;
- J. Gałęzowska, Ł. Szyrwił, P. Młynarz, S. Śliwińska, P. Kafarski, H. Kozłowski *Polyhedron* **2007**, *26*, 4287-4293;
- T. Kiss, J. Balla, G. Nagy, H. Kozłowski, J. Kowalik *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *138*, 25-30;
- E. Matczak-Jon, W. Wojciechowski *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *173*, 85-91;
- J. Zoń, P. Mastalerz *Roczniki Chemii* **1976**, *50*, 1403;
- S. Failla P. Finocchiaro, G. Hägele, V. I. Kalchenko *Phosphorus Sulfur* **1997**, *128*, 63-77;

13. A. K. Bhattacharya, K. C. Rana *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 2598–2601;
14. J. Gawroński, H. Kołbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5768-5773;

ZYCIORYS I PRZEBIEG PRACY NAUKOWEJ

Urodziłem się 3 maja 1986 roku w Łasku. Po ukończeniu szkoły podstawowej i gimnazjum rozpocząłem naukę w II Liceum Ogólnokształcącym w Zduńskiej Woli, którą zakończyłem złożeniem egzaminu maturalnego w 2005 roku. W tym samym roku rozpocząłem jednolite studia magisterskie na Wydziale Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Od III roku studiów realizowałem Indywidualny Program Studiów pod opieką dra hab. Grzegorza Andrijewskiego, prof. UŁ. W ramach programu uczestniczyłem w badaniach nad właściwościami kompleksującymi *N*-metyloimidazolo-2(3*H*)-tionów względem jonów miedzi(I), prowadzonych w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej. Równoległe uczestniczyłem w badaniach Studenckiego Koła Naukowego Chemików UŁ, dotyczących pomiarów zawartości różnych nutrientów w wodach powierzchniowych Parku Krajobrazowego Wzniesień Łódzkich, a także innych parków krajobrazowych w Polsce w ramach corocznych obozów naukowych.

29 czerwca 2010 roku obroniłem pracę magisterską, wykonaną w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej. W październiku tego samego roku rozpocząłem studia doktoranckie w Katedrze Chemii Organicznej UŁ, pod opieką dra hab. Jarosława Lewkowskiego, prof. UŁ, który zainteresował mnie tematyką chemii fosforoorganicznej, w szczególności aminofosfonianów. Pod jego kierunkiem rozpocząłem badania dotyczące stereokontrolowanej addycji *H*-fosfonianów do imin pochodnych (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu i aldehydu salicylowego. W trakcie drugiego semestru podjąłem się nieformalnej opieki eksperymentalnej pracy licencjackiej studentki III roku – Anny Krzyczmonik (obecnie doktorantka na Uniwersytecie w Turku, Finlandii). Jej praca polegała na odtworzeniu i zoptymalizowaniu literaturowych metod rozdzielania izomerów (diastereoizomerów i enancjomerów) 1,2-diaminocykloheksanu, aby można było w przyszłości rutynowo wykorzystywać je w naszym laboratorium. Będąc na drugim roku nawiązałem współpracę z prof. drem hab. Andrzejem Bojarskim z Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. W ramach współpracy, równoległe i niezależnie od badań prowadzonych w ramach doktoratu, wspólnie mgrem Piotrem Zagórskim wykonaliśmy syntezę serii fosfonowych pochodnych piperazyny. Otrzymane związki były badane pod kątem oddziaływania z receptorami serotoninowymi. Wyniki badań zostały opublikowane.

W trakcie III roku moich studiów doktoranckich mój promotor nawiązał współpracę z prof. dr. hab. Anną Chrostowską z Uniwersytetu w Pau (Francja). W ramach współpracy, razem ze studentką, Anną Krzyczmonik, wykonaliśmy syntezę serii diimin *R,R*-DACH z fufuralem, 2-tiofenokarboaldehydem i 2-pirolokarboaldehydem, a następnie przeprowadziliśmy badania stereochemii addycji modelowych *H*-fosfonianów. Anna Krzyczmonik skupiła się głównie na syntezie imin i optymalizacji warunków addycji do pochodnych tiofenu, które następnie badała metodami spektroskopii fotoelektronowej w trakcie trzymiesięcznego stażu w Pau, a także wykonała część obliczeń kwantowomechanicznych. Ja zaś opracowałem metody syntezy pochodnych furylowych i pirolowych, które w stosowanych typowo warunkach ulegały dekompozycji.

Równolegle podjąłem się opieki nad pracą magisterską Róży Hamera, której realizację rozpoczęła będąc na II roku studiów II stopnia, w ramach Indywidualnego Programu. Praca polegała na zbadaniu możliwości rozszerzenia zastosowań wspomnianej w autoreferacie metody addycji z użyciem wodoru sodu na przypadek diimin zawierających dwa wiązania azometinowe sąsiadujące z jedną tylko grupą hydroksylową. Pokrewną tematyką – próbami syntezy makrocyclicznych układów fosfonowych opartych na układzie trianglimin zajmowała się pod moją opieką licencjatka, Monika Roszkowska.

W trakcie IV roku studiów odbyłem staż na Uniwersytecie w Pau pod opieką prof. Anny Chrostowskiej, w celu dokończenia badań prowadzonych rok wcześniej przez magistrantkę i rozszerzenia ich o nowo zsyntetyzowane pochodne furanu i pirolu.

Pod koniec IV roku studiów otrzymałem propozycję wyjazdu na staż zagraniczny na Middle Tennessee State University (MTSU) pod opieką prof. Piotra Kaszyńskiego. Z przyczyn formalnych możliwy był wyjazd osoby o statusie studenta lub doktoranta, co spowodowało konieczność przedłużenia studiów doktoranckich. W ramach stażu opracowałem metodę syntezy nowych pochodnych klatki boranowej [*closo*-B₁₂H₁₂]²⁻ poprzez przeprowadzenie jej w pochodną monojodoniową [*closo*-B₁₂H₁₂-I-Ph]. Wcześniejsze próby otrzymania tego typu połączeń prowadziły zawsze do otrzymania pochodnych dijonowych. Uczestniczyłem także w badaniach kinetyki rozkładu zwitterjonów jodoniowych metodami NMR oraz synteze materiałów ciekłokrystalicznych opartych na rdzeniu klatki [*closo*-B₁₂H₁₂]²⁻.

Jestem kierownikiem grantu Preludium, który realizuję wspólnie z mgrm Piotrem Zagórskim – współautorem projektu. Celem badań prowadzonych w ramach grantu jest opracowanie metod syntezy biblioteki trifluorometylowanych, wielofunkcyjnych bloków budulcowych wychodząc z prostych cząsteczek 2,2,2-trifluoroetanofosfonianów dialkylowych oraz tlenków dialkilo-2,2,2-trifluoroetylofosfin.

WYKSZTAŁCENIE I OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE

Wykształcenie

- Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki
Magister chemii – 29 VI 2010
Indywidualny program studiów
- Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki
Studia doktoranckie – od 01 X 2010
- Instytut Informatyki Stosowanej, Politechnika Łódzka
Grafika komputerowa, studia podyplomowe – 01 X 2012 – 30 VI 2013

Publikacje

- P. Tokarz „(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexane”
Synlett **2013**, 24, 1597-1598; IF = 2.463;
- J. Lewkowski, P. Tokarz, T. Lis, K. Ślepokura „Synthesis and resolution of diastereomers of (R,R)-1,2-cyclohexylenediamino-di-phenylmethylphosphonates”
Tetrahedron: Asymmetry **2012**, 23, 482-488; IF = 2.155;
- J. Lewkowski, P. Tokarz, T. Lis, K. Ślepokura „Stereoselective addition of dialkyl phosphites to di-salicylaldehydes bearing the (R,R)-1,2-diaminocyclohexane moiety”
Tetrahedron **2014**, 70, 810-816; IF = 2.641;
- A. Chrostowska, C. Darrigan, S. Khayar, P. Baylère, J. Lewkowski, A. Krzyczmonik, P. Tokarz, K. Ślepokura, T. Lis „Diastereoselective synthesis of tetraalkyl (R,R)-1,2-cyclohexylene-diamino-di-phosphonates bearing thiophene, furan and pyrrole moieties. Computational and experimental study on their formation”
Tetrahedron **2015**, 71, 2561-2571; IF = 2.641;
- J. Lewkowski, A. Józwiak, P. Tokarz, P. M. Zagórski, R. Hamera, D. Cal, G. Satała, A. J. Bojarski „Synthesis of Some Aminophosphonates Bearing N-(Fluorophenyl)-piperazinyl Moieties and Their Activity toward Serotonin Receptors”
Heteroatom Chemistry, **2015**, DOI: 10.1002/hc.21259; IF = 1.076;
- Z. J. Witczak, T. Poplawski, A. Czubatka, J. Sarnik, P. Tokarz, A. L. Vanwert, R. Bielski „A potential CARB-pharmacophore for antineoplastic activity: Part 1.”
Bioorganic & medicinal chemistry letters **2014**, 24, 1752–1757; IF = 2.420;
- P. Tokarz, S. Domagała, P. Kaszyński, K. Woźniak „The [*closo*-B₁₂H₁₁-1-IAr]⁻ zwitterion as a precursor to monosubstituted derivatives of [*closo*-B₁₂H₁₂]²⁻”
J. Organometal. Chem., (wysłana, w recenzji).

Konferencje

- „Synteza związków kompleksowych imidazolotionu i jego pochodnych z miedzią i wybranymi metalami” – poster, 15-20 IV **2008**, Sulejów, Wiosenny Zjazd SSPTChem,;
- „Synteza i właściwości kompleksów pochodnych *N*-metyloimidazolo-2(3*H*)-tionu z wybranymi kationami” – oral presentation, 23 IV **2009**, Bartkowa, Wiosenny Zjazd SSPTChem,;
- „The synthesis and properties of copper, nickel and zink complexes of the substituted imidazolo-2(3*H*)-thiones” – poster, 17-20 III **2010**, Göttingen, 12th JCF-Frühjahrssymposium;
- „Highly Stereoselective Addition of Phosphites to Salen-like Ligand” – poster, 18-21 III **2011**, Rostock, 13th JCF-Frühjahrssymposium;
- „Synthesis of phosphonate derivatives of salens” – poster 23-26 III **2011**, Erlangen, 13th JCF-Frühjahrssymposium;
- „Stereochemistry of addition of dialkyl phosphites to disalicyldiimines bearing (*R,R*)-DACH moiety” – poster, 16 XI **2012**, Łódź, XV International meeting „Advances in Chemistry of Heteroorganic Compounds”;
- „Wysoce diastereoselektywna synteza fosfonowych pochodnych ligandów typu salen” – prezentacja ustna, 16-19 X **2012**, Polanica, Postępy w syntezie związków nieracemicznych;
- „Stereoselective modifications of salen-like ligands – chiral chelates and macrocycles” - poster, 6-9 III **2013**, Berlin, 15th JCF-Frühjahrssymposium;
- „Stereoselectivity of reaction between salicyldiimines and H-phosphonates” - prezentacja ustna, 20-23 III **2013**, Vilnius, Open Readings – nagrodzona jako najlepsza prezentacja;
- „Cytotoxicity and genotoxicity of thio-sugars and their derivatives - poster (współautor)”, 12-17 I **2014**, Bangalore, International Carbohydrate Symposium;
- „Liquid crystalline derivatives of the [closo-B₁₂H₁₂]²⁻ anion” - poster, 22-26 III **2015**, Denver 249th ACS National Meeting & Exposition.

Granty

- **Obecnie:** Kierownik grantu NCN

Trifluorometylowane fosfoniany i tlenki fosfin. Nowa strategia bezpośredniej syntezy wielofunkcyjnych bloków budulcowych

nr UMO-2014/13/N/ST5/01532

- **X 2010 – VI 2012:** W ramach programu „Doktoranci - Regionalna Inwestycja w Młodych naukowców – Akronim D-RIM, II edycja” współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego realizowałem projekt:

Addycja nukleofili fosforowych (fosforyny, kwas podfosforawy itp.) do wiązania azometinowego w ligandach typu salen oraz synteza fosforowych pochodnych salenu z zachowaniem wiązania azometinowego jako metody ich modyfikowania.

Wyróżnienia

- Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za osiągnięcia w nauce na rok 2009/2010
- List gratulacyjny Rektora Uniwersytetu Łódzkiego za osiągnięcia w nauce w roku 2008/2009
- Stypendia doktoranckie na lata: 2010/2011, 2011/2012, 2012/2013
- Stypendium rektora dla najlepszych doktorantów w latach 2012/2013, 2013/2014.
- Zwiększenie stypendium doktoranckiego z dotacji projakościowej w latach 2012/2013, 2013/2014, 2014/2015
- Nagroda za najlepszą prezentację ustną - „The best presentation award” na międzynarodowej konferencji Open Readings, Wilno, 20-23 III 2013

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Celem pracy doktorskiej było zbadanie stereochemii reakcji addycji *H*-fosfonianów do wybranych diimin. Praca w szczególności skupiała się na stereoselektywnej addycji do imin opartych na szkielecie (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu. Jako modelowe związki wykorzystano pochodne aldehydu benzoowego, salicylowego, pirolokarboaldehydu, 2-furfuralu i 2-tiofenokarboaldehydu.

W przypadku pochodnych aldehydu benzoowego i 2-tiofenokarboaldehydu reakcje prowadzone były w warunkach bezropuszczalnikowych przy zastosowaniu ogrzewania mikrofalowego. Aminofosfoniany oparte na układzie 2-pirolokarboaldehydu i 2-furfuralu otrzymywałem poprzez mieszanie iminy i odpowiedniego *H*-fosfonianu w temperaturze pokojowej przez całą dobę. Pochodne aldehydu salicylowego syntetyzowałem w warunkach zasadowych z użyciem wodoru sodu. Ta ostatnia reakcja charakteryzowała się nadzwyczaj wysoką stereoselektywnością (*de* rzędu 95%).

Wykazałem, że metoda z użyciem wodoru sodu ma zastosowanie tylko w przypadku addycji do układów posiadających grupę -OH w pozycji *orto* do wiązania azometinowego. Nie jest natomiast konieczne użycie (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu, ani w ogólności diiminy, gdyż reakcja z α -metylobenzyloaminą dawała również pozytywny wynik i znaczne nadmiary diastereoizomeryczne.

W pracy przedstawiłem proponowane mechanizmy reakcji, tłumaczące stereochemię zachodzących procesów.

Poza tym przeprowadziłem wstępne badania mające na celu sprawdzenie, czy metoda addycji do salicylidenoamin daje się rozszerzyć na układy, w których dwie grupy iminowe sąsiadują z jedną grupą -OH. Uzyskane wyniki pozytywne i równie dobre nadmiary diastereoizomeryczne jednoznacznie wskazują na możliwość rozszerzenia metody na inne, niż przedstawione układy.

SUMMARY IN ENGLISH

The aim of this study was to investigate the stereochemistry of *H*-phosphonates addition to several diimines. I concerned on stereoselective aspects of additions to imines bearing (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane moiety. As model compounds the derivatives of benzaldehyde, salicylaldehyde, 2-pirolkarboxaldehyde, 2-furfural and 2-thiophenecarboxaldehyde have been exploited.

In case of the derivatives of benzaldehyde and thiophenecarboxaldehyde the reactions were conducted under no-solvent conditions and the reaction mixtures were irradiated with microwaves. Aminophosphonates bearing pirolkarboxaldehyde and 2-furfural were obtained by simply mixing of the imine and appropriate *H*-phosphonate under ambient conditions for 24 hours. Derivatives of the salicylaldehyde were synthesized with use of sodium hydride as base. This reaction was highly stereoselective (*de* up to 95%).

I have shown, that the sodium hydride methodology is limited to additions to imines in which the azomethine bond is in *ortho* position to -OH group. However, it is not required to use (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane based imines as reaction with α -methylbenzylamine gave similar results.

In the text I have presented proposed reaction mechanisms, that explain the observed stereochemistry for different substrates.

Moreover, I have conducted experiments to test, whether the sodium hydride based method could be applied to imines, where there are two azomethine bonds neighbouring single -OH group. Positive results suggest that the method can be applied in such cases.

**WYDRUKI PUBLIKACJI
WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

ZAŁĄCZNIKI – OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW