



**UNIwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
w Lublinie**

**Wydział Chemii
Instytut Nauk Chemicznych**

mgr Adam Włodarczyk

**Cykliczne aminoalkohole jako pomocniki chiralne w
syntezie enancjomerycznie czystych P-stereogennych
fosfin i ich pochodnych**

Rozprawa doktorska
wykonana w Katedrze Chemii Organicznej i Krystalochemii
pod kierunkiem dr hab. inż. Marka Stankeviča, prof. UMCS

Lublin 2023

Spis treści

1.	Streszczenie.....	3
1.1.	Wersja polska	3
1.2.	Wersja angielska.....	4
2.	Biogram i bibliografia	5
3.	Cel Pracy	9
4.	Część Literaturowa	10
4.1.	Metody syntezy chiralnych związków fosforoorganicznych	10
4.2.	Synteza z użyciem pomocników chiralnych	10
4.3	Syntezy z użyciem chiralnych amin	30
4.4	Syntezy z użyciem chiralnych aminoalkoholi	42
4.4.1	Syntezy z wykorzystaniem efedryny i jej analogów	43
4.4.2	Syntezy z wykorzystaniem prolinolu i jego analogów	47
4.4.3	Syntezy z wykorzystaniem innych aminoalkoholi	54
5	Badania Własne	61
5.1	Zarys koncepcji badań	61
5.2	Synteza substratów	62
5.3	Synteza boranów oksazafosfolidyn	64
5.4	Rozpoznanie reaktywności boranów oksazafosfolidyn.....	67
5.5	Rozpoznanie aktywności katalitycznej ligandów oksazafosfolidynowych	74
5.6	Synteza siarczków oksazafosfolidyn	77
5.7	Rozpoznanie reaktywności siarczków oksazafosfolidyn	79
5.8	Synteza P-stereogennych związków z chlorooksazafosfolidyny	83
5.9	Synteza P-stereogennych związków z wykorzystaniem 2-(piperidyn-2-ylo)etanolu	86
5.10	Podsumowanie	105
6	Część doświadczalna	106
6.1	Synteza amidów kwasów fosfonawych	106
6.2	Synteza boranów oksazafosfolidyn	109
6.3	Otwarcie pierścienia oksazafosfolidynowego w reakcji z nukleofilami	111
6.4	Reakcje otwierania pierścienia oksazafosfolidynowego w reakcji z roztworem solwatowanych elektronów	114
6.5	Reakcja wymiany amidu na ester w amidach kwasu boranatofosfinowego	115

6.6	Synteza chiralnych boranów fosfin	117
6.7	Synteza siarczków oksazafosfolidyn	118
6.8	Reakcja siarczku oksazafosfolidynowego w mocnymi nukleofilami	120
6.9	Reakcje substytucji estrów kwasów boranatofosfinowych.....	123
6.10	Katalityczne uwodornienie z udziałem wydzielonych fosfin jako ligandów.....	124
6.11	Próby syntezy z zastosowaniem fosforynu trietylu jako źródła fosforu.....	125
6.12	Synteza pochodnych 1,3,2-oksazafosfinanów z 2-(piperydyn-2-yl)etanolu.....	125
6.13	Dane krystalograficzne analizowanych związków	131
7	Wykaz skrótów	139
8	Literatura	140

1. Streszczenie

1.1. Wersja polska

Celem niniejszej pracy było opracowanie kompletnej procedury dającej dostęp do chiralnych fosfin. Za źródło chiralności, indukującej chiralność *P*-stereogennych molekuł obrałem optycznie czynne aminoalkohole. Szereg zalet stojących za tymi dwufunkcyjnymi związkami przemawia za nimi jako wysoce użytecznymi substratami w syntezie z zastosowaniem pomocników chiralnych. Pierwszym problemem do rozwiązania było sprawdzenie efektywności działania prolinolu jako pomocnika chiralnego w zaplanowanej syntezie. Doniesienia literaturowe wskazywały, że większość etapów jest możliwych do przeprowadzenia jednak synteza docelowych fosfin nie była opisana. Eksperymentalnie wykazałem, że możliwe jest otrzymywanie *P*-stereogennych fosfin na drodze trój etapowej syntezy z pozyskanych we wcześniejszych etapach oksazafosfolidyn.

Jako że jedną z idei całego projektu była synteza związków przy użyciu jak najprostszych i najpowszechniej dostępnych odczynników, chciałem zastąpić wrażliwy i wymagający kompleks boranu prostszym odczynnikiem jakim jest siarka w charakterze zabezpieczenia atomu fosforu przed utlenieniem. Syntezy odpowiednich związków P=S okazały się równie wydajne i proste z tą przewagą względem kompleksów BH₃, że w znakomitej większości dawały one produkty, które były krystaliczne. Było to o tyle istotne, że zakładana procedura miała być możliwa do zastosowania w skali multigramowej. Taka preparatyka z założenia powinna wykluczać procesy chromatograficznego oczyszczania, a krystalizacja pozwoliła otrzymać produkt wysokiej czystości. O ile *P*-stereogenny prekursor powstawał wydajnie i dawał się łatwo oczyścić, o tyle jego dalsza transformacja (zwłaszcza podstawienie nukleofilowe estru kwasu tiofosfinowego) okazała się być niewykonalna. Podjęte przezemnie próby redukcji wiązania P=S również nie przyniosły oczekiwanych skutków, wobec czego zaniechałem poszukiwania dalszych rozwiązań w tym zakresie. Tym samym mogę stwierdzić, że siarczki 1,3,2-oksazafosfolidyn mogą być cennym źródłem *P*-stereogennych molekuł jednak o ograniczonej możliwości modyfikacji.

Próby rozszerzenia metodologii o kolejne szkielety aminoalkoholi skłoniły mnie do sprawdzenia 2-(2-hydroksyetylo)piperydyny jako pomocnika chiralnego. Problemy z rozdziałem enancjomerów tego związku zachęciły mnie do użycia go w formie racemicznej. Pomimo że, reakcja przebiega w sposób stereospecyficzny, to użycie racemicznego aminoalkoholu skutkowało powstawaniem równomolowej mieszanki antypodów optycznych produktów.

Część opisanych wyników została opublikowana w artykule: „Prolinol as a Chiral Auxiliary in Organophosphorus Chemistry” *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, str.1931–1941, którego jestem współautorem.

1.2. Wersja angielska

The aim of this project was to develop a complete synthetic procedure giving access to chiral phosphines and its derivatives. As a starting material, I've chosen optically active aminoalcohols as the source of chirality-inducing P-stereogenic molecules. A number of advantages speak in favor of the usage of these bifunctional compounds as a highly useful chiral substrate. The first investigation was about to test the effectiveness of prolinol as a chiral auxiliary in the planned synthesis. Literature reports showed that most of the steps were feasible; however, the complete synthesis of the target phosphines was yet not described. Experimentally, I demonstrated that it is possible to obtain P-stereogenic phosphines in a three-stage synthesis from oxazaphospholidines obtained in earlier steps.

Since one of the ideas of the whole project was to synthesize molecules using the simplest and most widely available reagents, I wanted to replace the sensitive and demanding borane complex with a more common reagent such as sulfur as a form of protection of the phosphorus atom from oxidation. The syntheses of the corresponding P=S compounds turned out to be simple and highly effective. An important advantage over the phospho-borane complexes was that the vast majority of products were crystalline. This was important because the assumed procedure was to be feasible on a multigram scale. Such a preparation should exclude chromatographic purification processes, and crystallization is an equivalent substitute for yielding a high-purity product. While the P-stereogenic precursor was formed efficiently and could be easily purified, its further transformation (especially the nucleophilic substitution of the thiophosphinic acid ester) proved to be impossible to conduct. Attempts I made to reduce the P=S bond were also unsuccessful, so I abandoned the investigation for further solutions in this area. Thus, I can conclude that 1,3,2-oxazaphospholidine sulfides can be a valuable source of P-stereogenic molecules, however, with limited possibilities.

Attempts to extend the methodology to other aminoalcohol skeletons drove me to examine 2-(2-hydroxyethyl)piperidine as a chiral auxiliary. Problems with separating the enantiomers of this compound encouraged me to use it in racemic form. Such an operation has had some limited success in allowing me to obtain several stereoisomers as pure compounds by mostly rising in racemic mixtures of enantiomers.

Part of the described experiments were published in the article: „Prolinol as a Chiral Auxiliary in Organophosphorus Chemistry” *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, pp. 1931–1941, of which I am a co-author.

2. Biogram i bibliografia

Studia chemiczne rozpocząłem w 2003 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, na kierunku Chemia Podstawowa i Stosowana. Studia zakończyłem w 2008 roku obroną pracy magisterskiej zatytułowanej "Katalizowane solami miedzi sprzęganie związków >P(O)H z haloarenami" wykonanej pod opieką, wówczas jeszcze, dr inż. Marka Stankeviča, a promotorem której był prof. dr hab. Kazimierz Michał Pietrusiewicz. Jeszcze przed zakończeniem studiów zostałem zatrudniony w Zakładzie Chemii Organicznej na stanowisku technicznym. Na tym stanowisku pracowałem do 2018 roku, kiedy to zatrudniono mnie na stanowisku asystenta w tym samym Zakładzie.

W trakcie pracy brałem udział w realizacji kilku projektów badawczych:

- 1 Grant zespołowy Prorektora d/s Nauki UMCS - „Kompleksy miedzi(I) i niklu(II) jako efektywne katalizatory tworzenia wiązania C-P pomiędzy związkami typu >P(O)H i haloarenami w reakcji sprzęgania typu Ullmanna” - kierownik prof. K.M. Pietrusiewicz. 2008 – wykonawca
- 2 Grant MNiSW Nr N N204 2328 34 - „Selektywna funkcjonalizacja pochodnych trzeciorzędowych fosfin zawierających podstawniki aryłowe przy użyciu metali alkalicznych jako metoda syntezy związków fosforoorganicznych o użytecznych właściwościach” - kierownik dr inż. M. Stankevič. 2008 – 2011 – wykonawca
- 3 Grant MNiSW Nr N204 4452 40 - „Chiralne P-stereogenne fosforinanony: asymetryczna synteza i kataliza” - kierownik prof. dr hab. K. M. Pietrusiewicz. 2011-2014 – wykonawca
- 4 Grant NCN Nr 2016/23/N/ST5/02716 (PRELUDIUM) - „Cykliczne aminoalkohole jako pomocniki chiralne w syntezie enancjomerycznie czystych P-stereogennych fosfin i ich pochodnych” 2017-2021- kierownik.

Jestem autorem i współautorem publikacji:

1. „Sodium in liquid ammonia - a versatile tool in modifications of arylphosphine oxides”, Stankevič M., Włodarczyk A., Jaklińska M., Parcheta R., Pietrusiewicz K. M., *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8761 (IF=3,025)
2. “Efficient copper(I)-catalyzed coupling of secondary phosphine oxides with aryl halides”, Stankevič M., Włodarczyk A., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 73 (IF=2,817)
3. “The Reactivity of Arylphosphorus Acid Amides Under Birch Reduction Conditions”, Stankevič M., Włodarczyk A., Nieckarz D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 4351(IF=3,154)
4. “L-Menthol-assisted synthesis of P-stereogenic phosphinous acid amides and phosphine-boranes”, Włodarczyk A., Kozioł A.E., Stankevič M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1589–1600; (IF=2,834)

5. "Prolinol as a Chiral Auxiliary in Organophosphorus Chemistry", Koziół A.E., Włodarczyk A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1931–1941; (IF=3,021)
6. "Resolution of P-Stereogenic 1-Phenylphosphin-2-en-4-one 1-Oxide into Two Enantiomers by (R,R)-TADDOL and Conformational Diversity of the Phosphinenone Ring and TADDOL in the Crystal State", Łastawiecka E., Włodarczyk A., Koziół A. E., Małuszyńska H., Pietrusiewicz K.M., *Molecules* **2021**, 26, 6873. (IF=4,411)
7. "Transition Metal Catalyzed P-C(sp²) constructing couplings", Włodarczyk A., *Tetrahedron*, **2022**, 106–107, 132550

Jestem autorem prezentacji następujących komunikatów konferencyjnych:

1. „Birch reduction in the chemistry of organophosphorus compounds”, Stankevič M., Nieckarz D., Włodarczyk A., Jaklińska M., Pietrusiewicz K. M., LIV Zjazd PTChem i SITPChem, 18-22 września 2011, Lublin, K-07
2. "Phenylphosphonous acid-borane menthyl ester *N,N*-diethylamide - a novel reagent for enantiomerically pure phosphines and phosphinous acid derivatives", Włodarczyk A., Stankevič M., Pietrusiewicz K. M., 9th International Congress of Young Chemists, YoungChem 2011, 12-16 października 2011, Kraków, T-14
3. „Wykorzystanie (-)-mentolu jako pomocnika chiralnego do otrzymywania prekursorów *P*-stereogennych fosfin”, Włodarczyk A., Stankevič M.; VIII Seminarium Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych, 19-22 października 2016, Łądek Zdrój, K-24
4. „A new entry to *P*-stereogenic six-membered phosphorus heterocycles”, Łastawiecka E., Frynas S., Włodarczyk A., Pietrusiewicz K. M, Progress in Organic Synthesis, 23-25 czerwca 2016, Gdańsk, L-9
5. „A functionalized *P*-stereogenic phosphorinanones, readily available and versatile chiral synthons”, Łastawiecka E., Frynas S., Włodarczyk A., Pietrusiewicz K. M., 21st International Conference on Phosphorus Chemistry, 5-10 czerwca 2016, Kazań, Rosja
6. „(L)-Prolinol jako pomocnik chiralny do otrzymywania *P*-stereogennych fosfin i ich pochodnych”, Włodarczyk A., XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 8-11 kwietnia 2018, Warszawa, K-19
7. "(L)-Prolinol-assisted preparation of single enantiomers of phosphine precursors", Włodarczyk A., Stankevič M. 22nd International Conference on Phosphorus Chemistry, 8-13 lipca 2018, Budapeszt, Węgry, SO55
8. „(L)-Prolinol jako efektywny odczynnik diastereoróżnicujący dla pozyskiwania *P*-stereogennych boranów fosfin i ich pochodnych”, Włodarczyk A., Stankevič M., Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych, 17-20 października 2018., Karpacz, K-6

oraz współautorem posterów:

1. „Palladium and copper-catalyzed formation of P-C bonds from aryl halides and $>P(O)H$ -type compounds”, Stankevič M., Włodarczyk A., Lubańska M., Pietrusiewicz K.M., Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, X Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem, 22 listopada 2007, Łódź, P-17
2. „Kompleksy miedzi(I) jako katalizatory reakcji sprzęgania haloarenów ze związkami typu $>P(O)H$ ”, Stankevič M., Włodarczyk A., Sowa S., Szmigielska A., Pietrusiewicz K.M., VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, VIII OSCO, 10-12 kwietnia 2008, Łódź, P-73
3. “Metal-catalysed coupling of H-phosphinates and sec. phosphine oxides with iodoarenes”, Włodarczyk A., Stankevič M., Sowa S., Pietrusiewicz K.M., 6th International Congress of Young Chemists, YoungChem 2008, 15-19 października 2008, Kraków, P-76
4. “Reactions of organophosphorous compounds possessing P-N bond with alkali metals”, Włodarczyk A., Stankevič M., Pietrusiewicz K.M., 7th International Congress of Young Chemists, YoungChem 2009, 14-18 października 2009, Warszawa, P-25
5. “Reactions of organophosphorous compounds possessing P-N bond with alkali metals”, Włodarczyk A., Stankevič M., Pietrusiewicz K.M., Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, XII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem, 27 listopada 2009, Łódź, P-5
6. “Functionalisation of phosphines oxides with Birch reaction”, Włodarczyk A., Stankevič M., Pietrusiewicz K.M., 8th International Congress of Young Chemists, YoungChem 2010, 6-10 października 2010, Reda, P-30
7. “Functionalisation of phosphines oxides with Birch reaction”, Włodarczyk A., Stankevič M., Pietrusiewicz K.M., Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, XIII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem, 19. listopada 2010, Łódź, P-32
8. „Redukcja Bircha w chemii związków fosforoorganicznych”, Stankevič M., Jaklińska M., Wójcik K., Włodarczyk A., Nieckarz D., Pietrusiewicz K.M., IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, OSCO IX, 6-9 kwietnia 2011, Warszawa, P-
9. „Phenylphosphonous acid-borane menthyl ester *N,N*-diethylamide - the synthesis, resolution and applications”, Stankevič M., Włodarczyk A., Pietrusiewicz K.M., LIV Zjazd PTChem i SITPChem, 18-22 września, Lublin, P-74
10. „Dearomatization of arylphosphorous acids derivatives with alkali metals”, Nieckarz D.; Stankevič M., Włodarczyk A., Pietrusiewicz K.M., Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, XIV Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem, 18 listopada 2011, Łódź, P-12

11. „Easy acces to enantiopure organophosphorous species – resolution and applications of phenylphosphonous acid borane amide”, Nieckarz D.; Stankevič M., Włodarczyk A., Pietrusiewicz K.M., Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, XIV Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem 18 listopada 2011, Łódź, P-31
12. “Birch reduction of phosphorus acid amides - a general view”, Włodarczyk A., Stankevič M., XV International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 16 listopada 2012, Łódź
13. “Making a Wolf more polite, simple modifications of Wolff-Kishner reaction”, Włodarczyk A., Pietrusiewicz K.M, 13th International Congress of Young Chemists, YoungChem2015, 7-11 października 2015, Kraków, P-68
14. “Making a Wolf more polite, simple modifications of Wolff-Kishner reaction”, Włodarczyk A., Pietrusiewicz K.M, 18th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 20 listopada 2015, Łódź, P-101
15. “Ester L-mentylowy *N,N*-dietyloamid kwasu fenylo boranatofosfonawego – nowy prekursor obydwu enancjomerów *P*-stereogennych boranów fosfin”, Włodarczyk A., Stankevič M., 60. Zjazd PTChem, 17-21 września 2017, Wrocław, S01P159
16. “An old friend with a good habits. L-(-)-Menthol assisted resolution of phenylphosphonous acid-borane ester amide – a convenient precursor for *P*-chiral phosphine boranes”, Włodarczyk A., Stankevič M., XX International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 23-24 listopada 2017, Łódź, P-142
17. „LemPhos - nowy *P*-chiralny ligand dla potrzeb katalizy asymetrycznej”, Włodarczyk A., Ponikiewski Ł, 64 Zjazd PTChem, 18-23 września 2022, Lublin, S01P44

3. Cel Pracy

Celem pracy było zbadanie możliwości wykorzystania prolinolu jako pomocnika chiralnego dla otrzymywania chiralnych fosfin i ich pochodnych. Jakkolwiek znane są w literaturze doniesienia odnośnie wykorzystania prolinolu jako czynnika diasteroróżnicującego oraz dość liczne przykłady szkieletów związków fosforoorganicznych z fragmentem prolinolu, kompletna koncepcja zakładająca wykorzystanie wspomnianego aminoalkoholu w funkcji pomocnika chiralnego i sekwencji transformacji chemicznych dających dostęp do *P*-stereogennych związków nie została w literaturze przedstawiona. Zadanie jakie przede mną przedstawiono wymagało zbadania wykonalności poszczególnych transformacji i (o ile to możliwe) opracowaniu nowej metodologii otrzymywania *P*-chiralnych związków z wykorzystaniem prolinolu jako pomocnika chiralnego.

4. Część Literaturowa

4.1. Metody syntezy chiralnych związków fosforoorganicznych

Klasyczny podział metod syntetycznych mających na celu otrzymywanie chiralnych związków organicznych klasyfikuje trzy zasadnicze sposoby otrzymywania, są to: rozdział mieszanin racemicznych, desymetryzacja prochiralnych substratów i synteza asymetryczna. Każda z tych metod ma swoje wady i zalety, każda z nich ma specyficzny zakres stosowalności i wymagania dotyczące substratów i warunków w jakich może być użyta. Tak więc nie ma metody idealnej mogącej pokryć całkowite zapotrzebowanie ze strony przemysłu czy sektora naukowo-badawczego na różne chiralne związki organiczne. Taki układ sił i środków wymusza ciągłe poszukiwanie nowych metod syntetycznych dających dostęp do nowych molekuł lub adaptujących wcześniej opisane procedury dla nowych cząsteczek. Z uwagi na obszerność zagadnienia syntezy związków chiralnych skupię się jedynie na metodzie wykorzystującej rozdział mieszanin racemicznych i wariacji tej metody znanej jako synteza z wykorzystaniem pomocnika chiralnego.

Podejmując próby otrzymania jakiegokolwiek chiralnego związku musimy mieć na względzie, iż cząsteczki zawierające jedno centrum stereogeniczne (enancjomery) nie mogą zostać odseparowane bez wpływu dodatkowego chiralnego pola. Do tego celu używa się zazwyczaj kolumn chromatograficznych z chiralną fazą stacjonarną lub wprowadza się inne chiralne cząsteczki (kwasy, aminy, alkohole etc.), które tworzą odpowiednie pochodne, które to są diastereoizomerami. Związki chiralne zawierające w swoim szkielecie więcej niż jedno centrum asymetryczne (diastereoizomery) częstokroć różnią się między sobą na tyle znacząco, że możliwe jest ich wyodrębnienie poprzez krystalizację, destylację czy rozdział chromatograficzny w stanie diastereomerycznie czystym.

4.2. Synteza z użyciem pomocników chiralnych

Metodologia syntetyczna, która bazuje na wykorzystaniu łatwo dostępnego chiralnego związku (zazwyczaj pochodzenia naturalnego) jako nośnika informacji stereogenicznej, który to związek jest połączony ze strukturą badanego (czy syntezowanego) prekursora docelowego związku, lecz w wyniku przemian chemicznych pozbywamy się tego nośnika chiralności i nie występuje on już w produkcie końcowym jest nazywana syntezą z użyciem pomocnika chiralnego. W charakterze takich pomocników używać można wielu cząsteczek, jednak należy mieć na względzie kryteria funkcjonalności takiegoż związku:

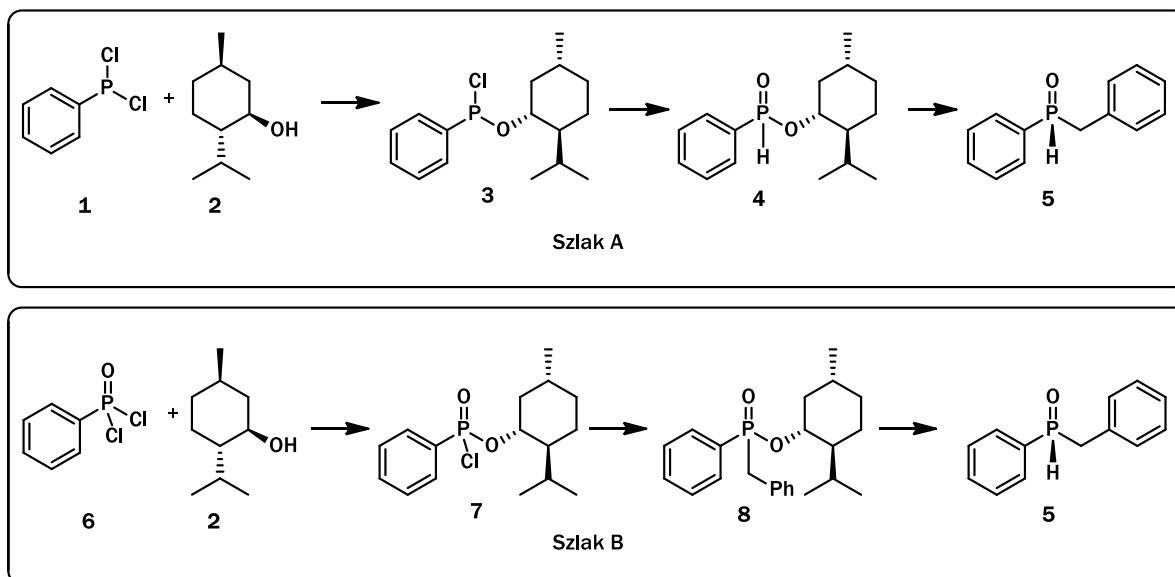
- łatwa dostępność (niska cena)

- wysoka skuteczność diastereoróżnicująca
- trwałość wiązań tworzących oś pomocnik-prekursor docelowej molekuly
- możliwość rozerwania wiązania pomocnik-prekursor docelowej molekuly

Łatwość dostępu do znacznych ilości pomocnika chiralnego ma duże znaczenie, jeśli planowana synteza dotyczy skali multi-gramowej lub jest projektowana dla zastosowań przemysłowych, gdzie skala procesu wymusza zastosowanie dużych ilości odczynników. Wobec tego dodać można, że pomocnik chiralny powinien być tani. Efektywność tworzenia mieszanin diastereomerycznych nie stanowi zazwyczaj problemu, problemem może być to na ile różnią się od siebie utworzone diastereomery, tj. czy współkryształizują czy raczej wypadają z roztworów selektywnie, czy różnią się polarnościami czy mają różna indeksy chromatograficzne itp. Diastereoizomery różniące się właściwościami fizykochemicznymi zazwyczaj łatwo jest rozdzielić, natomiast te o zbliżonych właściwościach wymagają żmudnych procesów i zabiegów. Z kolei dwa ostatnie punkty, choć z pozoru przeciwstawne sobie, stanowią kluczowe kryterium określające tę metodologię jako syntezę z użyciem pomocnika chiralnego. Pomocnik chiralny musi być trwale połączony z prekursorem syntezowanej substancji wiązaniem kowalencyjnym tak aby nie ulec podstawieniu, eliminacji czy hydrolizie w warunkach prowadzonych reakcji. Po przeprowadzeniu zaplanowanych transformacji pomocnik chiralny musi dać się usunąć ze szkieletu docelowej molekuly nie pozostając w jej strukturze, gdyż wtedy byłby elementem architektury molekularnej a nie czasowo wszczepionym pomocnikiem. W charakterze pomocników chiralnych dominującą rolę odgrywa kilka klas związków alkohole, aminy, aminoalkohole i aminokwasy. Po krótko omówię dotychczas opisane w literaturze najistotniejsze przykłady.

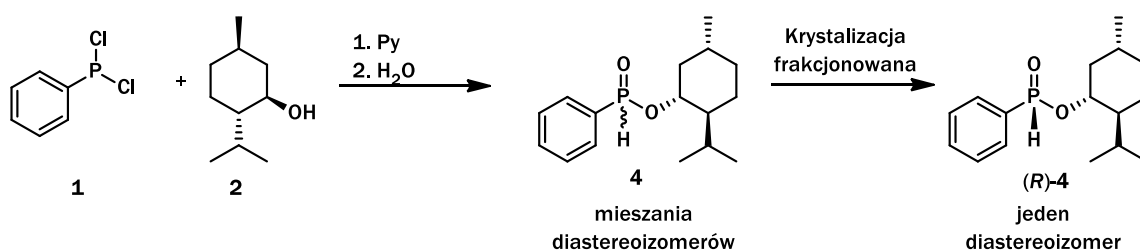
4.2 Syntezy z użyciem chiralnych alkoholi

Pierwsze próby wykorzystania chiralnych związków pochodzenia naturalnego dla pozyskiwania chiralnych związków fosforoorganicznych zostały opublikowane przeszło pół wieku temu przez Emmicka i Letsingera.¹ Powszechnie znany już wówczas (*L*)-mentol został wykorzystany jako pomocnik chiralny w syntezie niesymetrycznych tlenków drugorzędowych fosfin. [Schemat 1]



Schemat 1 Synteza niesymetrycznych tlenków drugorzędowych fosfin według metodologii Emmicka i Letsingera

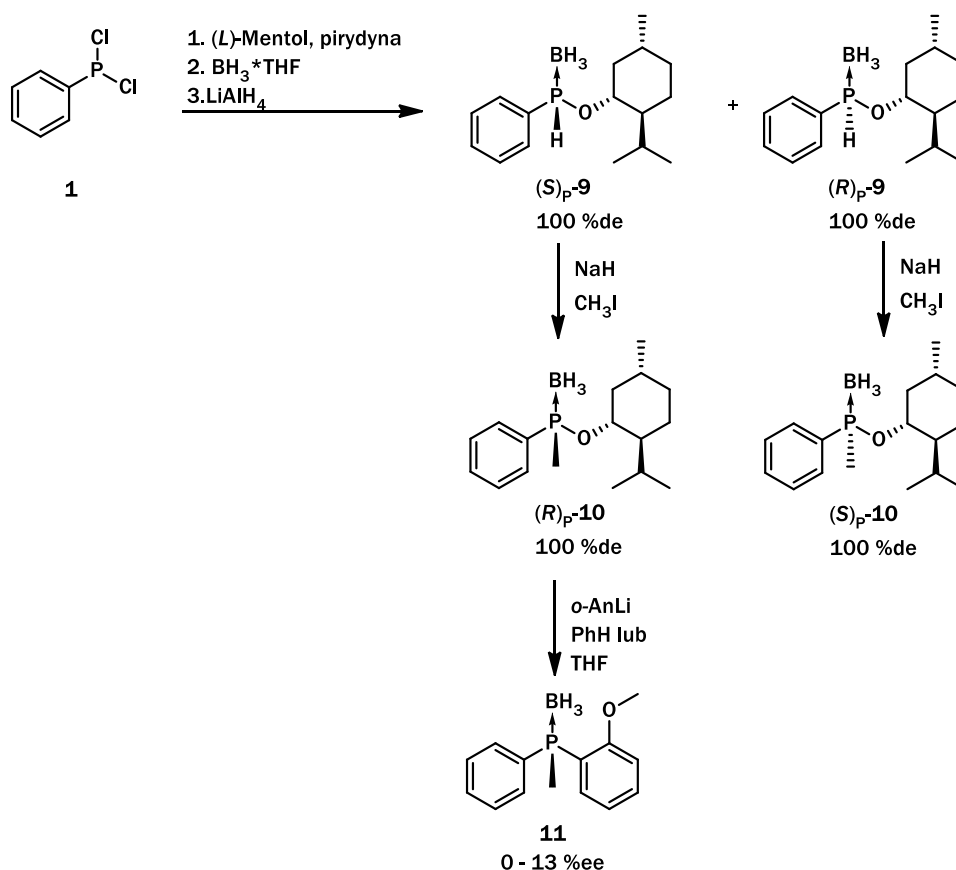
Autorzy tej pracy^{1b} przedstawili i sprawdzili dwa zbliżone szlaki syntetyczne wiodące do niesymetrycznych tlenków drugorzędowych fosfin. Szlak A prowadził przez związek (4), którego nie udało się autorom wydzielić w postaci diastereoмерно czystej co uznali za niepowodzenie i zaniechali dalszych badań w tym kierunku. Szlak B prowadził przez związek (8), który to został wydzielony w postaci kryształu, co zostało przez autorów błędnie zinterpretowane, iż mają do czynienia z pojedynczym P-epimerem. Otrzymany ostatecznie tlenek fosfiny (5) cechowała niska wartość skręcalności właściwej co zostało przypisane charekterystyce produktu. Dalsze badania dotyczyły racemizacji w warunkach kwaśnych i zasadowych i faktycznie ostatecznie badacze otrzymali nieaktywny optycznie związek co mogło zostać odczytane jako obserwacja spójna ze zbudowaną teorią. Podobne w zakresie tematycznym i czasie były badania prowadzone przez Mislowa i współpracowników². Badacze w analogiczny sposób zsyntetyzowali związek (4) i poddając go krystalizacji frakcjonowanej otrzymali produkt, którego poprzednikom otrzymać się nie udało. Z powodzeniem wydzielili i scharakteryzowali diastereoмерно czysty ester mentylovu kwasu fenylfosfinawego (*R*)-(4). [Schemat 2]



Schemat 2 Synteza i rozdział mieszaniny diastereoomerów H-fosfinianu mentylovu

Powyższa procedura cieszy się uznaniem do dziś i jest nadal używana przez wielu chemików jako wygodny prekursor różnych P-chiralnych molekuł. Dopiero kilka lat temu Han, Zhao i współpracownicy wnikliwie przyjrzeni się całościowemu mechanizmowi powstawania H-fosfinianu mentylu optymalizując proces jego powstawania pod kątem warunków reakcji i zastosowanych warunków³. Należy tu zwrócić uwagę, że H-fosfinian mentylu jest użytecznym materiałem wyjściowym, gdyż posiada dwa labilne podstawniki (proton i grupę mentoksylową), które można bardzo łatwo podstawić innymi nukleofilami. Taki szkielet daje szeroki wachlarz możliwych modyfikacji wyjściowej struktury z zachowaniem informacji optycznej na atomie fosforu. Pierwotny szkielet zsyntezowano z dichlorofenylu fosfiny (**1**) i każdy produkt zbudowany tą metodą zawierał podstawnik fenylowy co jednak ograniczało zasób możliwych do otrzymania związków.

Bliźniaczo podobna metoda została zaproponowana przez Imamoto i współpracowników.⁴ Novum, względem wyżej wspomnianej procedury Mislowa, zawierało się w użyciu boranu ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) dla utworzenia kompleksu $>\text{P} \rightarrow \text{BH}_3$. Intensywny rozwój chemii fosforu u schyłku lat 80 XX wieku odkrył boran (BH_3 i jego liczne kompleksy) jako użyteczny odczynnik kompleksujący z fosforem. [Schemat 3]

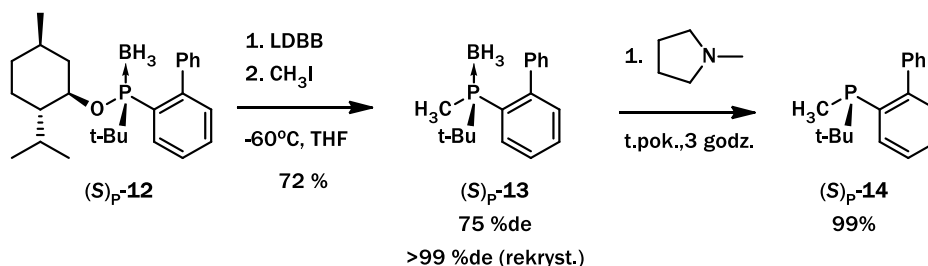


Schemat 3 Synteza i rozdzielanie boranu drugorzędowej fosfiny według Imamoto

Chemicy projektujący związki fosforowe jako ligandy napotykają często istotny problem jakim jest konieczność wydzielenia wolnych fosfin tj. w postaci z trójkoordynacyjnym atomem fosforu (λ^3).

Najczęściej otrzymywano tlenki lub siarczki fosfin, które wymagają redukcji wiązania (P=O lub P=S) co było (i nadal jest) trudnym i niewdzięcznym procesem. Zastosowanie boranów fosfin w zastępstwie tlenków czy siarczków pozwalało ominąć ten problem, jako że deprotekcja kompleksu fosfinoboranu przebiega w łagodniejszych warunkach z mniej agresywnymi odczynnikami. Dodatkowo w toku dalszych prac Imamoto i współpracownicy wykorzystali chiralne fosfiny w charakterze ligandów w reakcji addycji związków cynkoorganicznych do α,β -nienasyconych ketonów.⁵

Ciekawą funkcjonalność estrów kwasów boranatofosfinowych Tsuruta i Imamoto opublikowali w krótkim komunikacie.⁶ We wcześniejszych pracach podstawienie grupy mentoksylovej było realizowane przy pomocy odczynników litoorganicznych, które jako mocne nukleofile wypierały stabilniejszą grupę odchodzącą jaką był mentoksyl. Tutaj pomocnika chiralnego pozbywano się redukując wiązanie P-O przy pomocy LDBB i powstały anion gazony był przy pomocy jodku metylu. [Schemat 4]

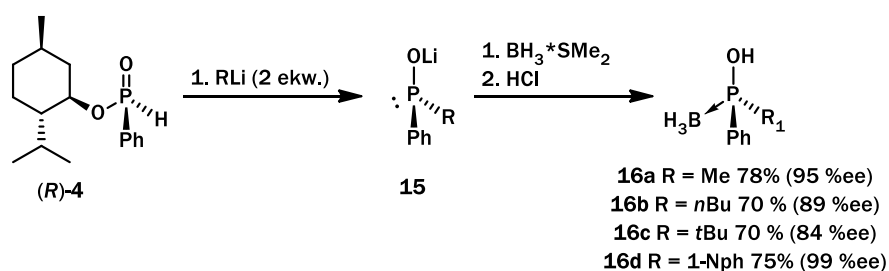


Schemat 4 Synteza 3^o fosfin z estru mentylovego kwasu boranatofosfinowego

Wspomniana metodologia jest istotna z punktu widzenia stereochemii. Przy takim doborze odczynników otrzymujemy produkt z retencją konfiguracji (pomijając częściową racemizację). Jeśli w reakcji użylibyśmy metylolitu to skutek przebiegu reakcji według mechanizmu SN2, otrzymalibyśmy produkt o odwróconej konfiguracji. Tym samym używając z tego samego prekursora, możliwe jest otrzymanie dwóch przeciwstawnych enancjomerów P-chiralnej fosfiny.

Zarówno wspomniany powyżej H-fosfinian mentylu jak i jego analog boranowy są wysoko cenionymi substratami w syntezach odpowiednio tlenków i boranów fosfin (czy też zbliżonych klas tych związków). Jednak w większości przypadków wybór pomiędzy typem substratu (P=O czy P→BH₃) przyjęty jest na wstępnym etapie również dla tego, że sekwencja reakcji prowadzących od >P=O do >P→BH₃, lub w odwrotną stronę od P→BH₃ do >P=O nie zawsze jest wykonalne. Z tym większym uznaniem należy spojrzeć na każdą raportowaną metodę dającą możliwość wzajemnego przekształcania w obrębie tych kluczowych klas związków fosforoorganicznych. Zespół Buono zaprezentował taką metodę syntezy, gdzie rozprzyczynając syntezę z H-fosfinianu mentylu (P=O) otrzymywali odpowiednie kwasy boranatofosfinowe (P→BH₃).⁷ [Schemat 5] W omawianym przypadku podstawienie pomocnika chiralnego (mentoksyłu) w stereospecyficznej reakcji pozwalało uzyskać

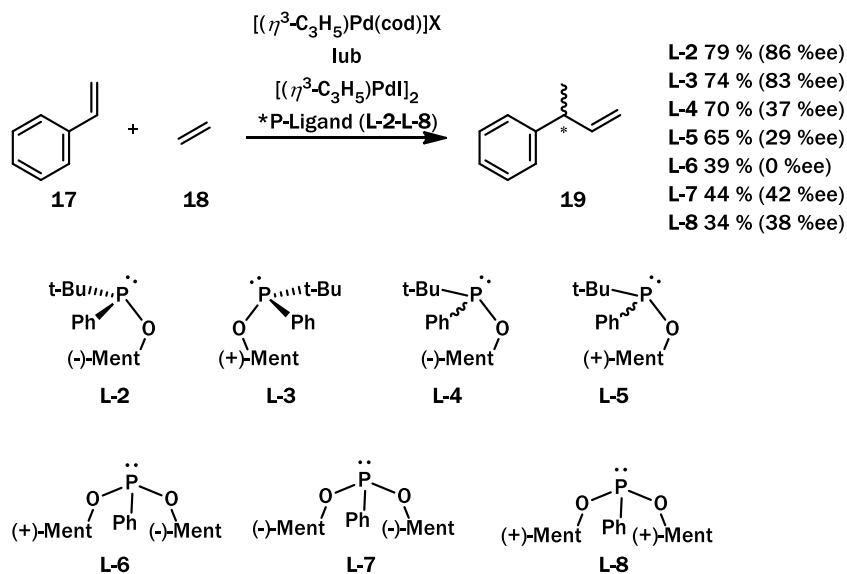
produkt przejściowy na tyle stabilny, aby nie ulegał racemizacji i jednocześnie na tyle reaktywny, aby ulegał reakcji z boranem.



Schemat 5 Synteza kwasów boranatofosfinowych z H-fosfinianu mentylu

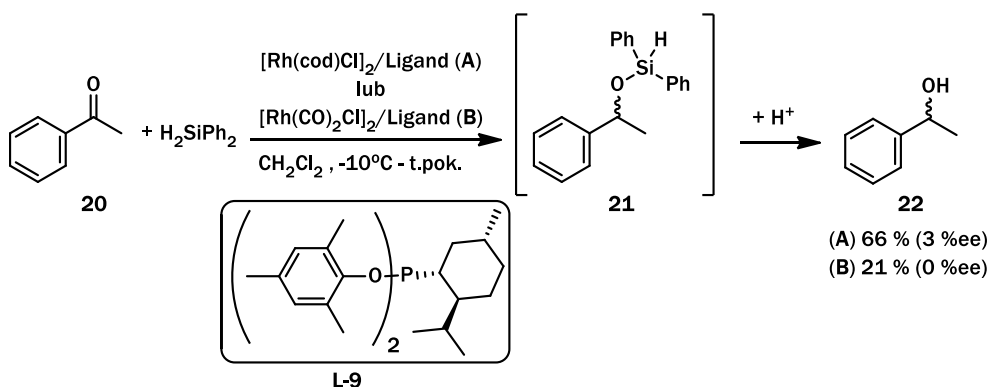
W tym samym artykule autorzy zaproponowali również przeprowadzenie tej reakcji z dodatkiem chlorku trimetylosillilowego, który dodawali po reakcji z odczynnikami litoorganicznymi w celu wytworzenia eteru sillilowego, którego obecność uniemożliwiała wystąpienia przejścia tautomerycznego do $\sigma^3\lambda^4$ koordynacyjnej formy związku. Takie rozwiązanie pozwoliło nieco podnieść uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne, ale zauważalnie zmniejszało wydajność wydzielanych produktów.

Fosfiny są szeroko stosowane jako ligandy w katalizie asymetrycznej jednak, aby je otrzymać należy przekształcić otrzymane (we wcześniej wspomnianych publikacjach) związki w docelowe fosfiny. Można także wykorzystać bezpośrednio chiralny H-fosfinian lub jego boranowy analog w charakterze katalizatora/ligandu. Jedną z publikacji dokumentującą takie badania opublikowali Vogt i współpracownicy.⁸ W swoich badaniach skupili się nad reakcją hydrowinylowania styrenu i efektami jej katalitycznych modyfikacji. [Schemat 6] Jako katalizatora użyli dwóch kompleksów palladu a w charakterze ligandu sprawdzono 7 różnych pochodnych trójkoordynacyjnych związków fosforoorganicznych zawierających podstawnik mentylowy ((+) lub (-) mentol). Badane katalizatory odznaczały się wysoką selektywnością tworzenia izomeru rozgałęzionego do liniowego oraz dosyć wysoką steretoselektywnością (do 86 %ee).



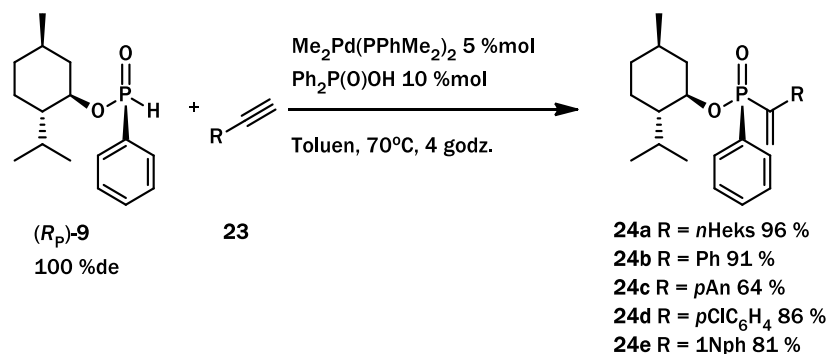
Schemat 6 Hydrowinylowanie styrenu

Analogiczne molekuly posłużyły również jako ligandy w reakcji katalitycznego hydrosililowania acetofenonu przy pomocy kompleksów rodu.⁹ Zhorow i współpracownicy podjęli próby otrzymania chiralnego alkoholu z acetofenonu z wykorzystaniem chiralnych fosforynów, jako źródłem chiralnego pola. [Schemat 7] W kilku, powiązanych tematycznie, publikacjach ten zespół badawczy opisał rezultaty eksperymentów przeprowadzonych na analogicznej reakcji modelowej jednak z zastosowaniem szerszej gamy ligandów typu fosforynowego i chiralnymi fragmentami w postaci borneolu i winianu di-*izo*-propylu. Również w tym przypadku użyto kompleksu rodu, jako katalizatora, a otrzymane wyniki były podobne do wcześniejszych osiągnięć. Chiralny alkohol otrzymywano z wydajnościami sięgającymi 70% i nadmiarami enancjomerycznymi dochodzącymi do 24 %ee.



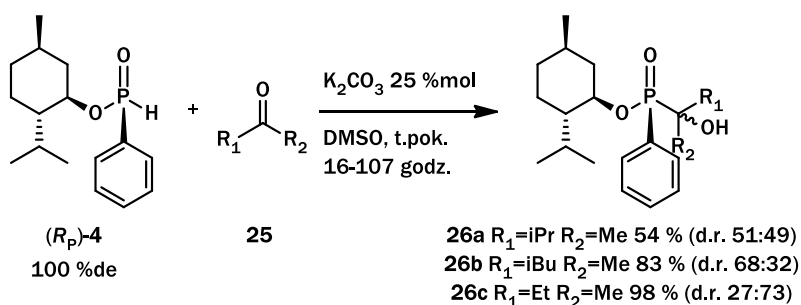
Schemat 7 Hydrosililowanie acetofenonu z wykorzystaniem chiralnych fosforynów jako ligandów

Han i współpracownicy opublikowali wyniki badań, w których prowadzili reakcję addycji H-fosfinianu mentylu do alkinów w obecności kompleksów palladu.¹⁰ Chiralny substrat fosforoorganiczny był przyłączany w reakcji addycji do różnych alkinów i w efekcie otrzymywano szereg P-stereogenicznych alkenylofosfinianów z estrowym podstawnikiem mentylowym. [Schemat 8]



Schemat 8 Synteza alkenylofosfinianów wg. Hana i współpracowników

Zhao i współpracownicy wykorzystali diastereomerycznie czysty H-fosfinian mentylu jako substrat w reakcji addycji nukleofilowej do prochiralnych ketonów.¹¹ W zoptymalizowanych warunkach autorom udawało się uzyskiwać produkty z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, jednak efektywność stereoselektywna tej reakcji różniła się w dość szerokim zakresie. [Schemat 9]

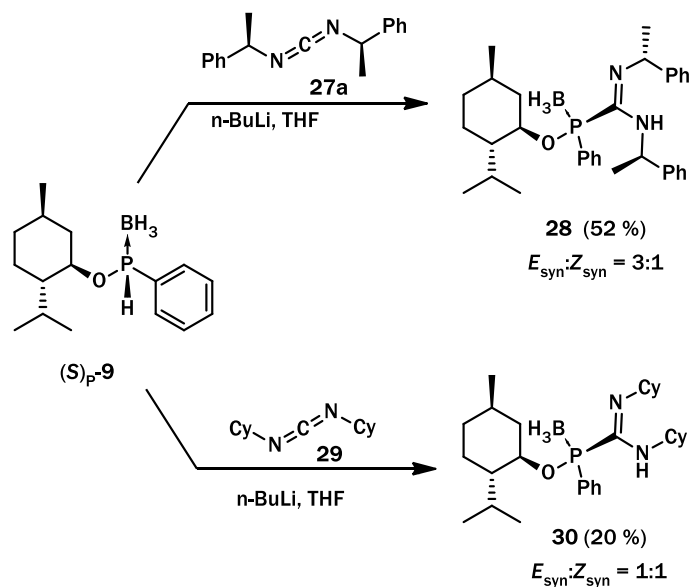


Schemat 9 Hydrofosfinowanie prochiralnych ketonów wg. Zhao i współpracowników

Czynnikiem decydującym o powodzeniu stereochemicznym reakcji była budowa ketonu biorącego udział w reakcji. Jeśli keton posiadał dwa podstawniki o małym zróżnicowaniu i relatywnie niewielkim zatłoczeniu to otrzymywano mieszaniny o niskich wartościach %de. Jeśli zaś użyto ketonu, którego składowe różniły się znacznie (np. Ph i Me) to otrzymywano produkty powyżej 50 %de, a kilkakrotnie nawet powyżej 90 %de. Niskie wydajności osiągnięte w części eksperymentów przypisywano niskiej elektrofilowości ketonów użytych w poszczególnych reakcjach. W warunkach zasadowych, jakie zastosowano, w powstałym β-hydroksyfosfinianie możliwa jest eliminacja ketonu z odtworzeniem wyjściowych substratów co czyni tą reakcję procesem równowagowym. Badacze stwierdzili, że wydłużenie czasu reakcji znacząco zwiększa nadmiar enancjomeryczny produktu wzrastając z 24 %de (po 1 godz.) do 96 %de (po 72 godz.) z zachowaniem jednakowych wydajności osiągniętych w obydwu wariantach.

Również boran 2°fosfinianu mentylu był używany jako substrat w reakcjach addycji w charakterze nukleofila. Busacca z zespołem otrzymali serię adduktów boranów fosfin do karbodiimin z zamiarem końcowym otrzymania analogów fosfaguanidyn.¹² W znakomitej większości reakcji używali

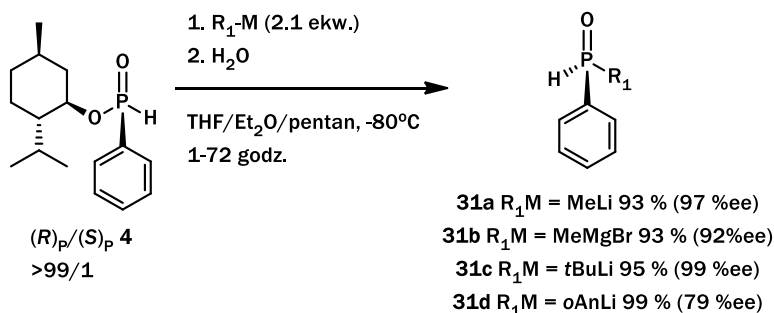
symetrycznie podstawionych boranów fosfin jak i karbodiimin, jednak dla pełnego rozpoznania czynników mających wpływ na końcowe rezultaty użyli również P-chiralnego H-fosfinianoboranu. [Schemat 10]



Schemat 10 Addycja fosfinoboranu do karbodiiminy

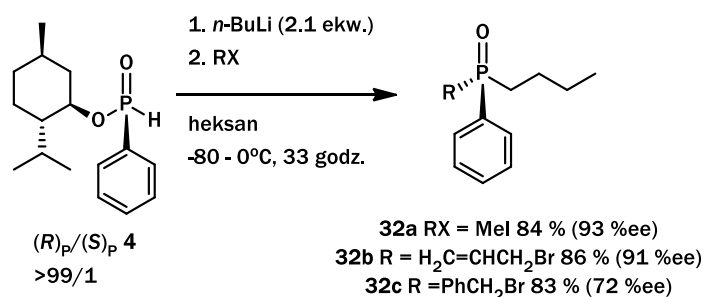
Autorzy zauważyli, że pomimo zastosowania diastereomerycznie czystego substratu nie wpłynął on znacząco na selektywność tworzenia izomerów *E/Z*. Przebieg reakcji nie wpływał na centrum stereogenne na atomie fosforu i nie powodował utraty jego czystości optycznej.

Odmianą metodologię addycji opisali Xu, Zhao i Han.¹³ Wykorzystując H-fosfinian mentylu jako substrat i stosując łatwodostępne odczynniki metaloorganiczne przeprowadzili syntezę kilkudziesięciu P-chiralnych tlenków fosfin z bardzo dobrymi wydajnościami i bardzo wysokimi nadmiaram enancjomerycznymi. [Schemat 11]. W typowej reakcji badacze używali chiralnego substratu fosforoorganicznego i odpowiedniego odczynnika metaloorganicznego, który użyty w dwukrotnym nadmiarze pełnił dwie funkcje. Pierwszą: działając jako zasada wrywał kwaśny proton z H-fosfinianu generując anion na atomie fosforu, który to anion poprzez tautomeryzację tworzył trójkoordynacyjny odpowiednik. Drugą: w reakcji podstawienia nuklofilowego wprowadzał na atom fosforu odpowiednią grupę z jednoczesnym odejściem podstawnika mentylowego. Mieszaninę reakcyjną obrabiano dodając wody (źródło protonów). Uzyskiwane w trakcie poszczególnych etapów molekuly utrzymywały wysoki poziom organizacj podstawników wywiedziony z P-chiralnego substratu, tym samym zapobiegając racemizacji otrzymywanych tlenków fosfin.



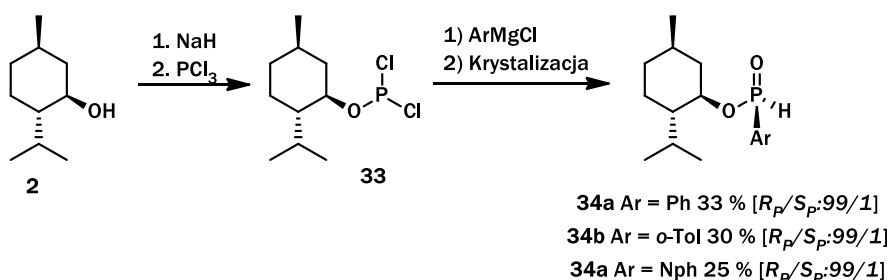
Schemat 11 Synteza 2° tlenków fosfin wg Xu, Zhao i Han

Ta strategia syntetyczna daje również dostęp do P-chiralnych 3° tlenków fosfin jednak w dosyć ograniczonym zakresie. Jeśli zamiast wody (donor protonu) zastosuje się halogenek alkilu to anion na atomie fosforu zadziała jak nukleofil w reakcji podstawienia nukleofilowego. Jednak anion tlenku 2° fosfiny jest dosyć zatłoczony i aby taka reakcja zaszła efektywnie konieczne jest stosowanie 1° haloalkanów. [Schemat 12]



Schemat 12 Synteza 3° tlenków fosfin wg Xu, Zhao i Han

W 2011 zespół Buono opublikował wyniki badań których celem było otrzymanie zatłoczonych sterycznie P-chiralnych boranów fosfin. ¹⁴ Docelowe molekuly otrzymywali oni na drodze syntezy nieznacznie różniące się od wcześniej wspomnianych. [Schemat 13]

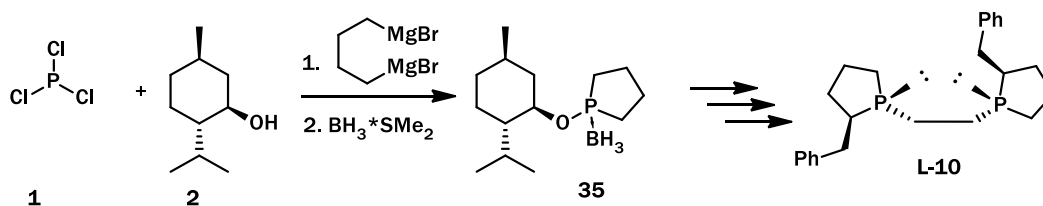


Schemat 13 Synteza drugorzędowych tlenków fosfin wg. Buono i współpracowników

Zaprezentowana metodologia pozwalała na uzyskiwanie szkieletów fosfin niezawierających fragmentu fenylowego (w poprzednich publikacjach był niemal zawsze obecny) dzięki zastosowaniu PCl_3 jako źródła fosforu. Dalsze reakcje pozwalały otrzymać z dobrymi wydajnościami różne chiralne

tlenki drugorzędowych fosfin i kwasy boranofosfinowe z fragmentem *tert*-butylowym. Wcześniej takie molekuly były trudno osiągalne.

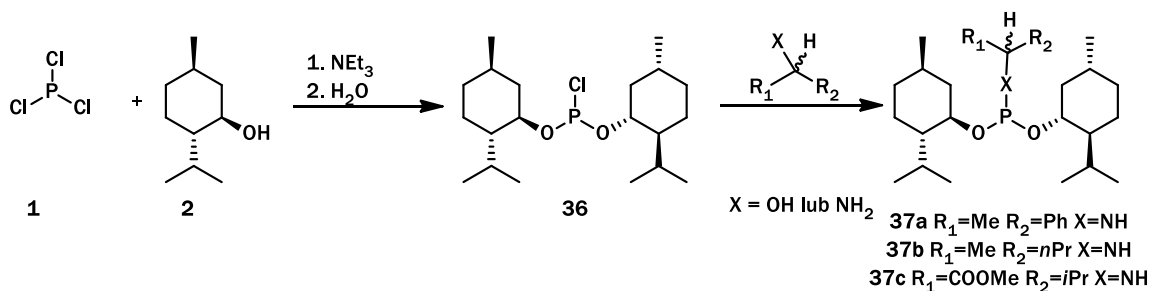
Mentol w roli pomocnika chiralnego został wykorzystany przez Garretta Hoge w jego syntezie prowadzącej do otrzymania P-chiralnych bis fosfinowych ligandów.¹⁵ Otrzymany w reakcji mentolu z PCl_3 półprodukt, autor poddał kolejno reakcji z odczynnikami magnezoorganicznym a następnie kompleksem boranu z siarczkiem dimetylu co pozwoliło otrzymać stabilny boran fosfolanu. [Schemat 14]



Schemat 14 Synteza P-chiralnych bis fosfolanów z wykorzystaniem mentolu

Otrzymany związek posłużył, po dalszych modyfikacjach, do stworzenia ligandu bis fosfinowego **L-10**. Selektywność tego ligandu została zbadana w reakcjach katalitycznego uwodornienia asymetrycznego. Kilka pochodnych kwasu α -acetamido akrylowego i α -acetamido cynamonowego poddano działaniu katalizatora spreparowanego z otrzymanego ligandu i kompleksu rodu. Otrzymano produkty z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi 68-95 %ee, a w dwóch przypadkach ok 30 %ee. Tą samą metodą uwodorniono prekursor związku CI-1008 (leku przeciw padaczkowego) jako związku użytecznego w farmacji. Przy zastosowaniu optymalnych warunków produkt uzyskiwano z nadmiarem enancjomerycznym 97 %ee.

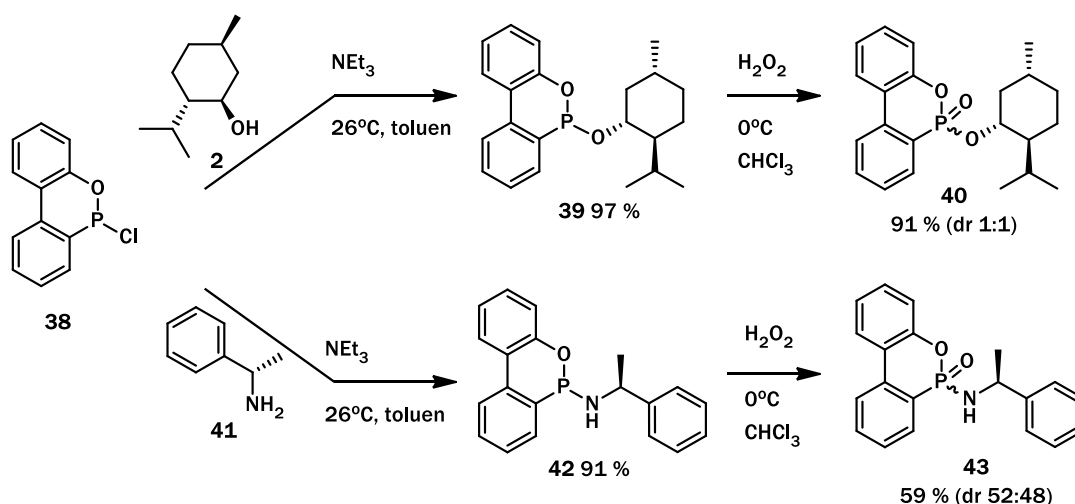
Chiralne związki fosforoorganiczne (różnych klas) zsyntezowane powyżej wspomnianymi metodami są bardzo powszechnie wykorzystywane w charakterze substratów co świadczy o użyteczności tych procedur. Dla wielu publikacji możliwość zaobserwowania zmian układów stereochemicznych jest kluczowa a takie związki posiadają chiralne centrum ulokowane na atomie fosforu co jest znacznym ułatwieniem, bo pozwala rejestrować sygnały przy pomocy spektroskopii ^{31}P NMR. Z tego też powodu zespół Kolodiaznego przetestował ester dimetylowy kwasu chlorofosfonowego **36** jako odczynnik przesunięcia chemicznego.¹⁶ [Schemat 15] Związek otrzymano w reakcji trójchlorku fosforu z dwoma ekwiwalentami (-)-mentolu i po wydzieleniu w formie czystej dodawano do roztworu zawierającego badany alkohol lub aminę.



Schemat 15 Synteza odczynnika przesunięcia chemicznego wg Kolodiaznego i współpracowników

We wszystkich wzmiankowanych związkach udało się zaobserwować separowane dwa sygnały ³¹P NMR wynikające z obecności diastereomerycznych produktów. Nawet w przypadku amin, gdzie centrum chiralne było odległe od atomu azotu o 11 atomów sygnały były wyraźnie obserwowane ³¹P NMR. Dodatkowo badacze spreparowali kilka mieszanin o ustalonej proporcji enancjomerów i testowany związek wykazał zgodność wskazań z dokładnością $\pm 2\%$ potwierdzając swoją użyteczność jako odczynnik przesunięcia chemicznego w spektroskopii ³¹P NMR.

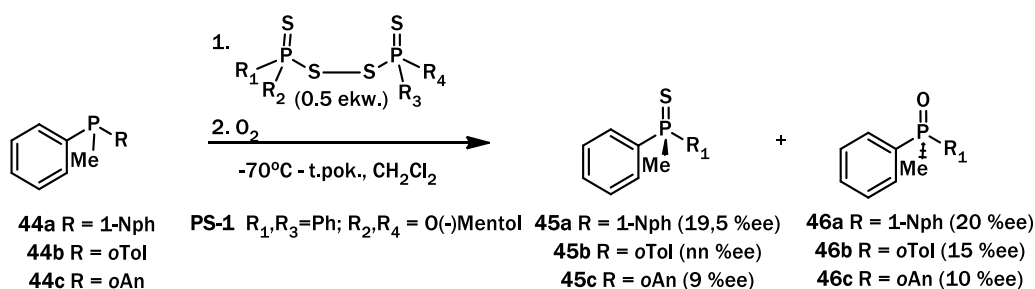
Keglevich i współpracownicy użyli mentolu do syntezy i rozdziłu diastereomerów heterocyklicznych oksafosforinienów.¹⁷ [Schemat 16] W omawianym przypadku badacze zdecydowali się wprowadzić fragment mentylowy niemal na końcu syntezy tym samym zmniejszając sposobności oddziaływań międzymolekularnych. Oprócz mentolu zastosowano także α -fenyloetyloaminę jako pomocnik chiralny. Otrzymane po pierwszym etapie trójkoordynacyjne związki fosforowe poddano utlenianiu z wykorzystaniem nadtlenku wodoru. Niestety w obydwu przypadkach otrzymano niemal równomolowe mieszaniny diastereomerów i do ich rozdziłu konieczna była dodatkowa krystalizacja, co gorsza frakcje otrzymane z krystalizacji cechowały nadmiary diastereomerycznie rzędu 90 %de (amid) i 70 %de (ester). Rozszerzeniem prac i próbą uzyskania lepszej separacji diastereomerów miała być transformacja trójkoordynacyjnych związków do kompleksów boranowych.



Schemat 16 Synteza i rozdziel diastereomerycznej mieszaniny oksafosforinanu

Pomimo podjętych prób derywatywacja fosfin do odpowiednich boranów nie polepszyła znacząco efektów podjętych syntez.

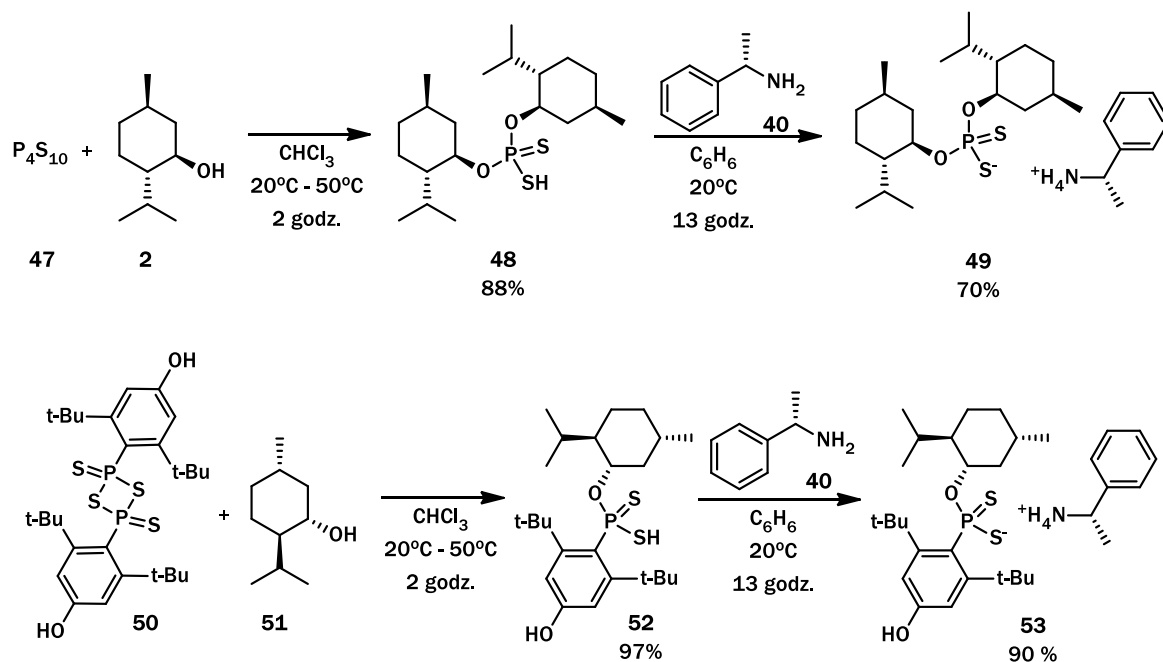
Bardzo ciekawy koncepcyjnie artykuł opublikował zespół Mikołajczyka - wykorzystanie P-chiralnego disiarczku mentylu jako odczynnika siarki w reakcji enancjoselektywnego siarczowania fosfin w warunkach rozdziału kinetycznego.¹⁸ Do reakcji użyli oni kilku rodzajów disiarczków o różnych szkieletach a wśród nich trzech zawierających fragment mentylowy. [Schemat 17] Chiralne disiarczki przygotowano według opisanych procedur i następnie użyto ich do siarczowania racemicznych trzeciorzędowych fosfin.



Schemat 17 Enancjoselektywne siarczowanie fosfin - rozdział kinetyczny

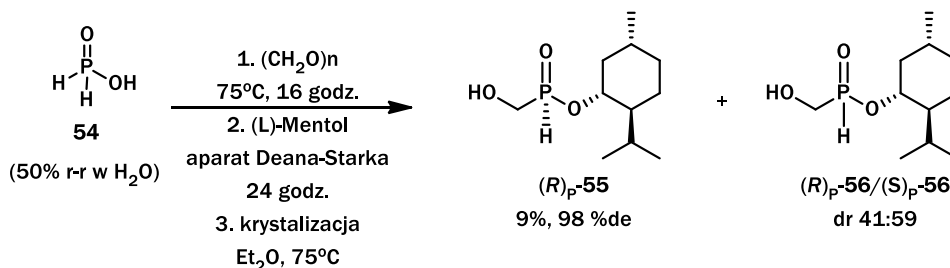
Najlepsze wyniki uzyskane przez badaczy, sięgały niespełna 28 %ee (zarówno dla siarczku i tlenku) i niezależnie od użytego disiarczku osiągnano zbliżone rezultaty dla poszczególnych fosfin co sugeruje że różnicowanie enancjomerów było w większej mierze zależne od fosfiny i/lub że różnica efektywności stereoselektywnej pomiędzy **PS-1** a **PS-2** jest znikoma i dają one niemal identyczne. Co jest jeszcze warte zauważenia to fakt użycia różnych diastereomerów mentolu, w związku oznaczonym **PS-1** użyli (-)-mentol zaś w, nieujętych na schemacie, **PS-2** (-)-neomentol które to są diastereoizomerami. Oprócz wymienionych na schemacie 16 disiarczków autorzy użyli 3 inne związki, których nie wyszczególniam, gdyż wychodzą poza zakres opracowania.

Grupa badawcza z uniwersytetu w Kazaniu opublikowała kilka prac wykorzystujących połączenie atomu fosforu z podstawnikiem mentylowym.¹⁹ Jak motywują autorzy, związki, które otrzymywali, były interesujące z uwagi na ich potencjalnie biolaktwyne, agrochemicznie lub biobójcze zastosowanie. W omawianych pracach ciekawy był dobór substraty fosforowego, mianowicie w jednym przypadku użyto P₄S₁₀, a w drugim analogu odczynnika Lawesson'a [Schemat 18]. Badacze używali zarówno (L)-(-)-mentolu jak i jego antypodu (D)-(+)-mentolu argumentując to chęcią otrzymania przeciwnie skonfigurowanych P-epimerów, które to miałyby wykazać odmienną aktywność biologiczną i spodziewając się eutomeryczności któregoś z nich. Niestety o dalszych badaniach ani aktywności autorzy nie donoszą.



Schemat 18 Synteza soli kwasu ditiofosforowego i ditiofosfonowego

Mentol został wykorzystany przez Bergera i Montchampa do syntezy i rozdziłu diastereomerycznej mieszaniny H-fosfinianu mentylu jednak jako źródła fosforu nie użyli oni związku typu P-Cl a wodny roztwór kwasu fosfinowego.²⁰ [Schemat 19]

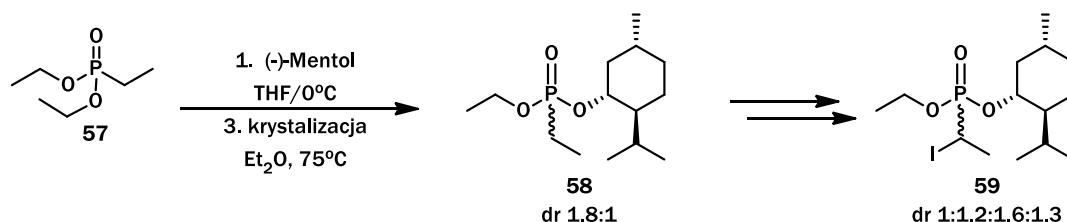


Schemat 19 Synteza H-fosfinianu (1-hydroksymetylo)mentylu

Zaprezentowane podejście do syntezy fosfinianów stanowi cenny wkład do preparatyki prekursorów chiralnych fosfin, z uwagi na niespotykane dotychczas warunki i niezbyt często stosowane źródło fosforu jakim jest kwas fosfinowy. Wcześniej wspomniane procedury jako źródło fosforu wykorzystywały PCl_3 , który to związek wymaga warunków bezwodnych i beztlenowych. Kwas fosfinowy istnieje w postaci wodnego roztworu i zdecydowanie łatwiej nim operować. Choć same syntezy także wymagają bezwodnych i beztlenowych warunków to od strony praktycznej jawią się jako zdecydowanie prostsze, czystsze (min.: nie wymagają sączenia w celu pozbycia się soli amoniowych) i bardziej przyjazne dla operatora. Podтверждение wysokiego potencjału aplikacyjnego można odnaleźć w cytowanych pracach, gdzie autorzy prezentują wykorzystanie opisywanego prekursora do

otrzymywania P-chiralnych związków fosforoorganicznych w postaci enancjomerycznie czystej, lub cechujące się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.

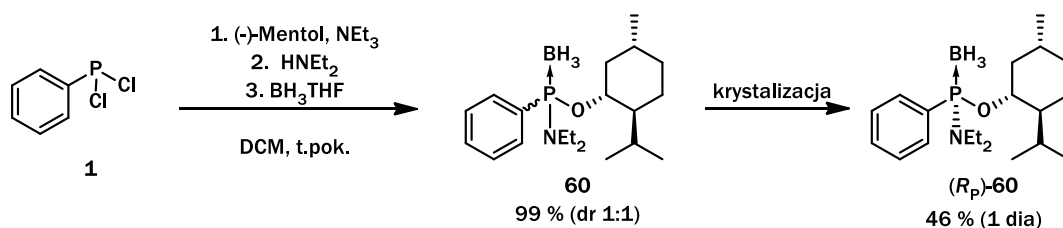
Wysoka efektywność różnicowania diastereomerycznego została także wykorzystana przez Bałczewskiego i współpracowników do zobrazowania aspektów stereochemicznych w badanych reakcjach.²¹ W omawianej pracy autorzy wykorzystali ester etylowo mentylowy kwasu fosfonowego jako substrat w reakcjach tworzenia niesymetrycznych fosfonianów. [Schemat 20]



Schemat 20 Synteza diastereomerów estrów kwasu fosfonowego

Obecność pomocnika chiralnego ułatwiała obserwację w widmie ³¹P NMR, gdyż otrzymane P-epimery dawały sygnały dosyć łatwe do detekcji i możliwe do przypisania do poszczególnych struktur.

Chiralny szkielet mentolu został również wykorzystany przez nasz zespół w charakterze pomocnika chiralnego. W 2018 roku opublikowaliśmy pracę, w której przedstawiliśmy syntezę i rozdział mieszaniny diastereoizomerów monoestru monoamidu kwasu fenylu boranatofosfonowego.²² [Schemat 21] Zaprojektowany związek udało się wydzielić z dosyć dobrą wydajnością, a pojedynczy P-epimer został uzyskany poprzez krystalizację.

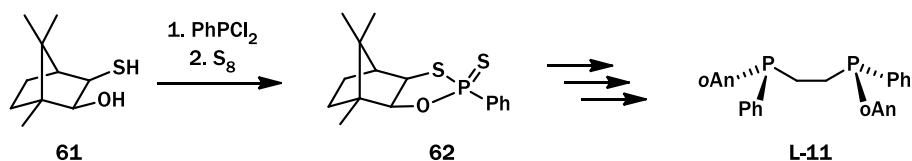


Schemat 21 Otrzymywanie P-stereogennego monoestru monoamidu kwasu boranatofosfoawego

Dalsze transformacje pokazały, że związek **60** jest użytecznym prekursorem w syntezie chiralnych fosfin i z jego wykorzystaniem możliwe było otrzymanie P-stereogennych amidów kwasu boraatofosfinowego praktycznie w formie optycznie czystej. Co więcej redukcja wiązania P-N możliwa była z wykorzystaniem roztworu sodu w ciekłym amoniaku i otrzymany anionorodnik można zgasić odczynnikami alkilującymi tworząc borany 3°fosfiny. Ta metodologia pozwalała otrzymać borany fosfin o bardzo wysokiej czystości optycznej, jednak konieczność użycia w dwóch etapach odczynników

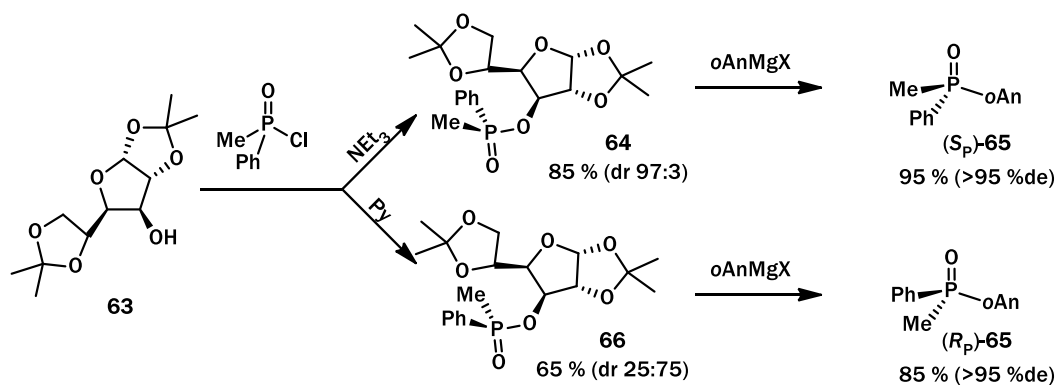
alkilujących, uszczupła zasób możliwych do otrzymania szkieletów fosfin ograniczając się do dialkylfosfin.

Corey i współpracownicy przedstawili sposób syntezy P-stereogennych fosfin przy użyciu tioalkoholu otrzymanego z (+)-kamfory.²³ [Schemat 22] Zaproponowany pomocnik chiralny jest możliwy do otrzymania w kilkietapowej syntezie z użyciem powszechnie dostępnych odczynników. Użycie fosforynu **62** w 6-etapowej syntezie umożliwiało otrzymywanie ligandu diPAMP **L-11** w postaci diastereomerycznie czystej z całkowitą wydajnością 38%.



Schemat 22 Synteza DIPAMP z 3-merkaptokamfan-2-olu

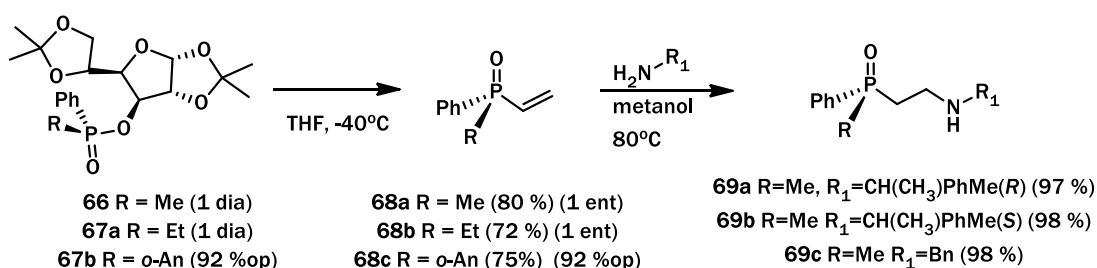
Oprócz łatwo dostępnego mentolu, jednymi z podstawowych chiralnych bloków budulcowych zawierających grupę (grupy) hydroksylowe są cukry. Złożoność budowy i możliwość wystąpienia nieporządkanych reakcji ubocznych wymusza użycie odpowiednio spreparowanych węglowodanów. Pomyślnie próby takich działań zostały opublikowane przez zespół badawczy z Sevilli.²⁴ W swoich badaniach starali się opracować metodologię syntezy dającą dostęp do chiralnych tlenków fosfin. Zaplanowany cel został osiągnięty w syntezie z użyciem diacetalowej pochodnej glukozy (DAG) **63**. [Schemat 23] Chlorofosfina w formie racemicznej poddana reakcji ze wspomnianym blokiem budulcowym pozwalała otrzymać produkt z bardzo wysoką wydajnością chemiczną, a odpowiednio dobierając parametry reakcji możliwe było otrzymanie produktu w sposób diastereoselektywny jako mieszaniny diastereomerów w stosunku 97:3, którą można łatwo doczyścić chromatograficznie lub przez krystalizację.



Schemat 23 Otrzymywanie P-stereogennych fosfinianów z pomocą pochodnej glukozy

Oprócz ujętego na Schemacie 24 diacetonianu glukozy używano także sacharydu zabezpieczonego acetalem powstałym w reakcji z cykloheksanonem, obydwa glukozydy wykazywały niemal identyczną reaktywność w dalszych reakcjach. Oczyszczone substraty w postaci pojedynczych diastereomerów poddano reakcji z odczynnikami Grignarda co pozwoliło otrzymać tlenki fosfin z dobrymi wydajnościami i z wysoką czystością enancjomeryczną (>95 %ee). W najnowszej publikacji^{24c} badacze wykorzystali tą samą strategię do otrzymywania fosfinamidów, produkty otrzymywali z dobrymi wydajnościami w formie enancjomerycznie czystszej. Wydzielone amidy zostały wdrożone do procesów otrzymywania związków fosforowych zawierających dodatkowe grupy funkcyjne min.: fosfonamidową czy sulfotlenkową.

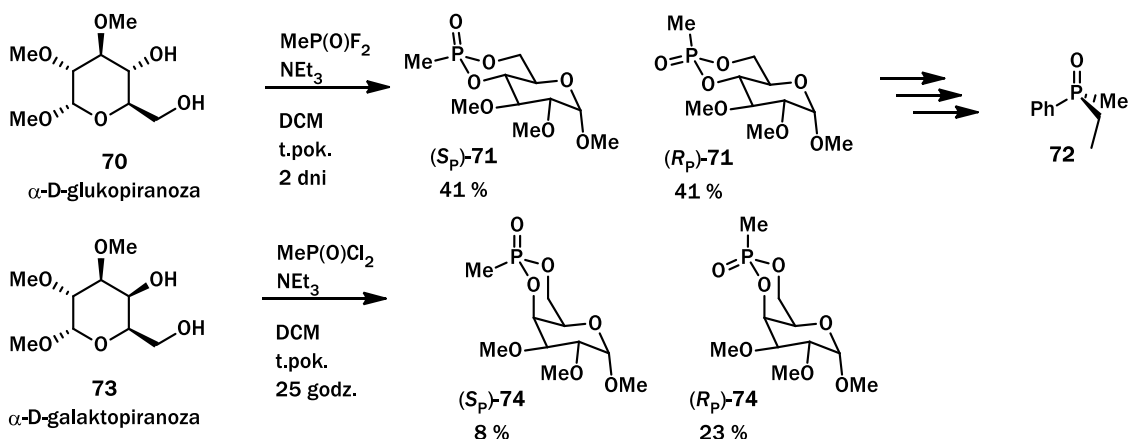
Powyzsza procedura została zaadoptowana przez zespół Hii do syntezy tlenków winylofosfin.²⁵ [Schemat 24] Autorzy powtórzyli badania w zakresie optymalizacji diastereoselektywnego podstawienia nukleofilowego na atomie fosforu osiągając niemal identyczne rezultaty. W odróżnieniu do poprzedniej publikacji, zdecydowali się na użycie glukozy zabezpieczonej di-cykloheksylidenoacetalem i taki glukozyd poddali reakcji z bromkiem winylomagnezowym otrzymując enancjomerycznie czyste produkty.



Schemat 24 Synteza β -aminofosfinotlenków

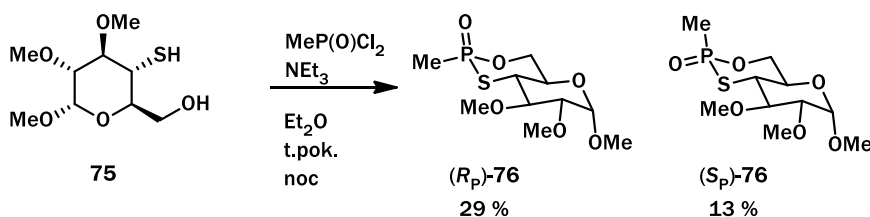
Wydzielone β -aminofosfinotlenki zostały zredukowane do postaci fosfin i użyte w katalitycznej asymetrycznej redukcji ketonów kompleksami rutenu. Nadmiary enancjomeryczne produktów wahały się w przedziale 70-90 %ee w pojedynczych przypadkach spadając poniżej lub wzrastając powyżej tych wartości.

Cykl prac zespołu Incha, które chronologicznie są pierwszymi wzmiankami, o wykorzystaniu cukrów w budowie związków fosforoorganicznych również przedstawia szereg syntez i molekuł wpisujących się w omawiany trend.²⁶ [Schemat 25] Spośród dostępnych monosacharydów użyto zabezpieczonych cukrów zasadniczych dwóch szkieletów: α -D-glukopiranozy oraz α -D-galaktopiranozy i w wyniku reakcji otrzymano odpowiednie związki fosforoorganiczne.



Schemat 25 zastosowanie pochodnych glukozy i kalaktozy do otrzymywania P-chiralnych tlenków fosfin

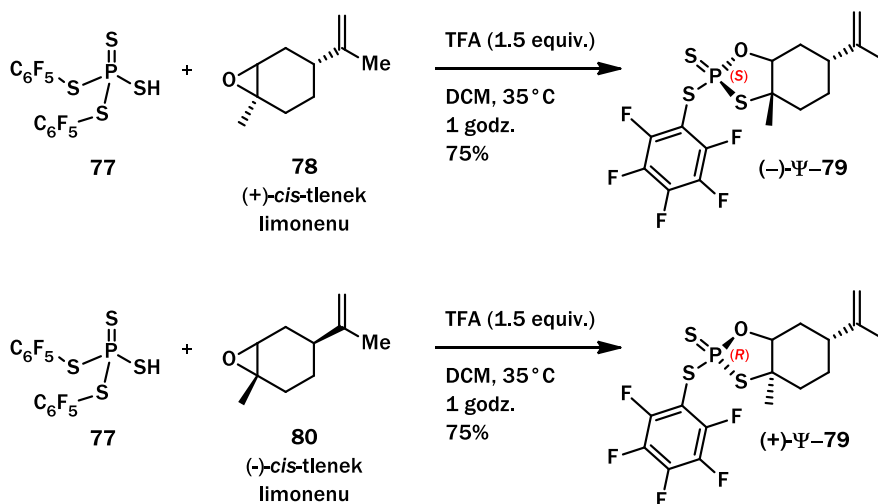
Jak powszechnie wiadomo potencjał syntetyczny sacharydów jest bardzo szeroki i zastosowanie modyfikowanych cukrów prostych w syntezie związków fosforoorganicznych również zostało opisane przez przywołany zespół badawczy do syntezy 1,3,2-oksatiofosforinanów.[Schemat 26]



Schemat 26 Zastosowanie modyfikowanej 5-b-tioglukozy do otrzymywania P-chiralnych związków

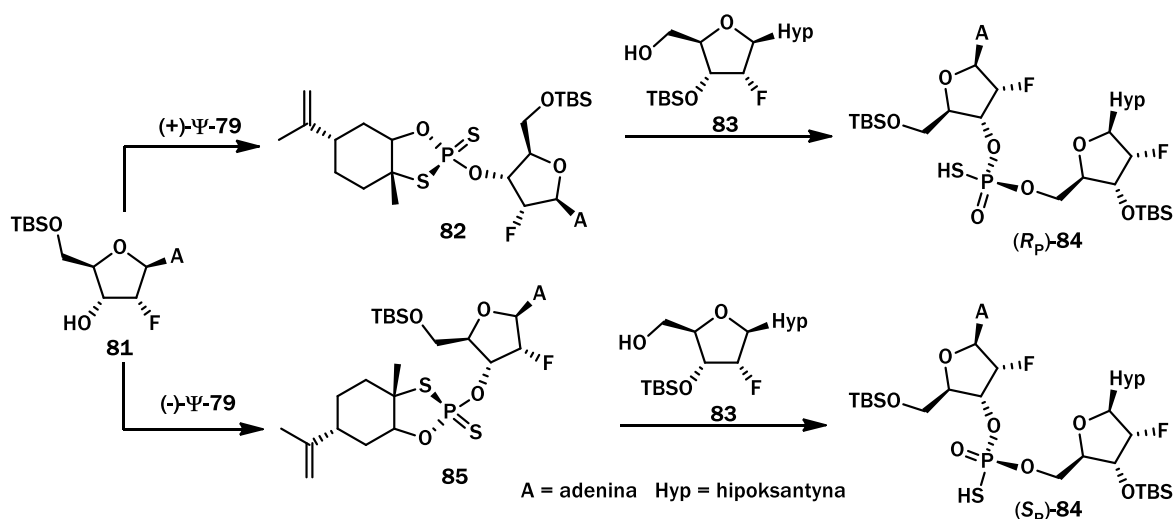
W cytowanych publikacjach badacze otrzymali i zidentyfikowali szereg nowych połączeń sacharydowych ze stereogennym atomem fosforu. Poprzez reakcje z podstawowymi odczynnikami opisali reaktywność i specyfikę poszczególnych transformacji chemicznych ustanawiając dobry punkt wyjścia dla dalszych badań.

Zupełnie nową koncepcję pomocnika opublikował niedawno Baran i współpracownicy.²⁷ Obierając jako szkielet, tlenek limonenu uzyskali produkt w postaci tritiofosforanu **79**. (odczynnik Ψ [psi] - *phosphorus-sulfur incorporation*) [Schemat 27] Jako że tlenek limonenu jest łatwodostępny w postaci dwóch przeciwnych enancjomerów, toteż autorzy otrzymali dwa produkty o przeciwstawnej konfiguracji na stereogennym centrum fosforowym.



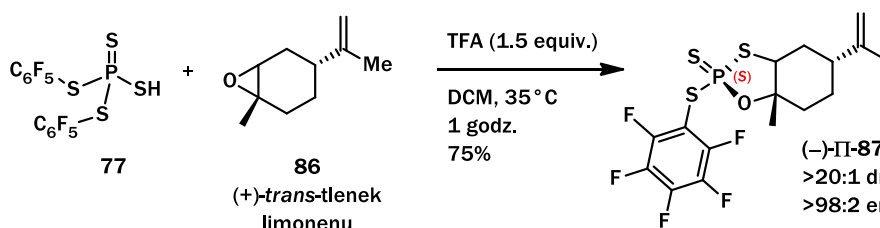
Schemat 27 Synteza obydwu enancjomerów tritiofosforynu (-)- Ψ i (+)- Ψ

Obydwa związki zostały zastosowane w syntezach których celem było otrzymanie modyfikowanych oligonukleoetydów. [Schemat 28]



Schemat 28 Otrzymywanie obydwu enancjomerów nukleotydu z odczynnika Ψ

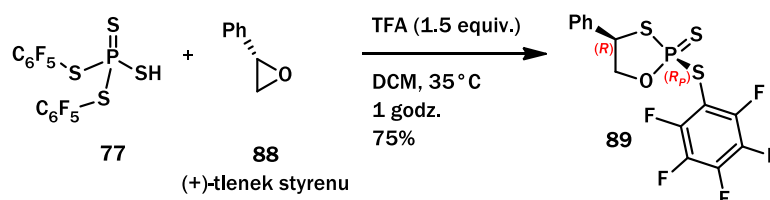
Zmiana prekursora chiralnego jakim był *cis*-limonen na izomer *trans* zaowocowała otrzymaniem bliźniaczko podobnego związku Π -87 [Schemat 29]



Schemat 29 Synteza reagenta (-)- Π

Związek (-)-**Π-87** został wykorzystany jako prekursor w czteroetapowej syntezie tlenków fosfin polegającej na sukcesywnym podstawieniu nukleofilowym grup opuszczających stereogeniczne centrum fosforowe. Finalne tlenki fosfin otrzymywano niemal czyste optycznie (średni 94 %ee), wydajności chemiczne różniły się dosyć znacznie.

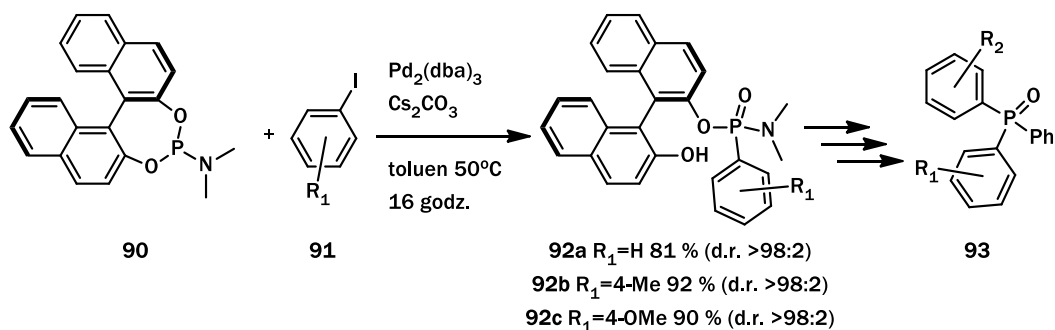
Reagent **ψ-79** okazał się niewystarczająco skuteczny dla zespołu badawczego nadzorowanego przez Zhenga i Schmidta z firmy Bristol Myers Squibb.²⁸ Opracowywana przez nich metodologia syntezy miała umożliwić otrzymywanie dinukleotydowych związków makrocyklicznych z chiralnym atomem fosforu. W toku przeprowadzonych eksperymentów okazało się że otrzymanie molekuł docelowych nie jest możliwe z użyciem tego substratu. Dlatego też naukowcy zaproponowali nowy odczynnik do wspomnianych aplikacji. [Schemat 30] Podobnie jak poprzednicy sięgnęli po optycznie czynny epoksyd **88** i w reakcji z tetratiofosforanem **77** otrzymali niemal diastereomerycznie czysty produkt **89**.



Schemat 30 Synteza P-chiralnego tritiofosforanu z tlenku styrenu i tetratiofosforanu

Zastosowanie tego bloku budulcowego pozwoliło otrzymać zaplanowane struktury dinukleotydów z zachowaniem porządku stereochemicznego na atomie fosforu.

Dosyć nową, koncepcyjnie i chronologicznie, pracą jest publikacja Feringi i współpracowników.²⁹ Autorzy donoszą o możliwości przekształcenia atropoizomerycznych fosforynów do chiralnych punktowo tlenków fosfin [Schemat 31]



Schemat 31 Synteza tlenków fosfin z wykorzystaniem BINOLu jako pomocnika chiralnego

Pierwszy etap tej transformacji wykorzystuje stereokontrolowane sprzężenie haloarenu z trójkoordynacyjnym atomem fosforu. W klasycznym układzie katalitycznym stosowanym w takiej

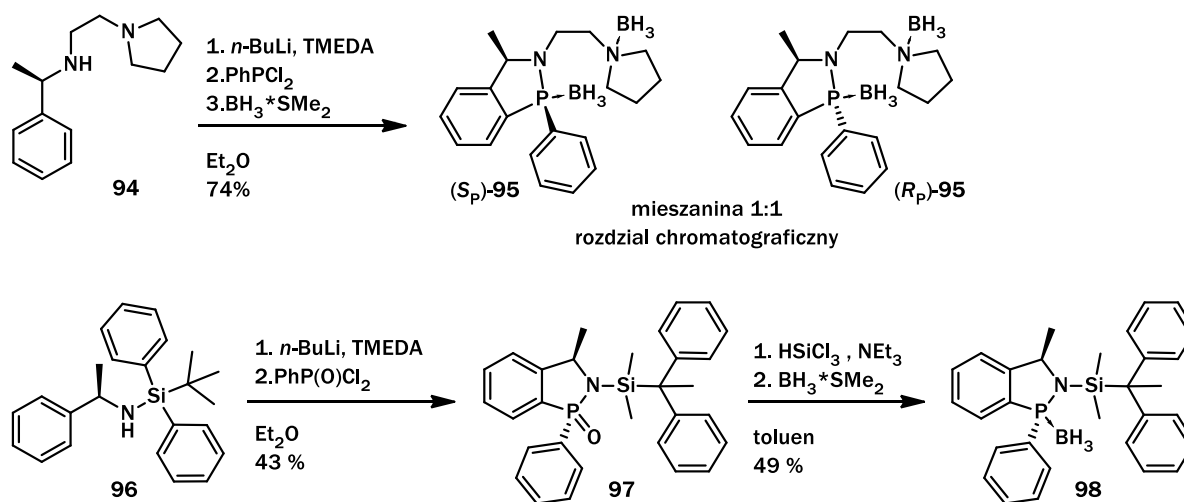
reakcji dodaje się chiralne ligandy jako nośniki informacji stereochemicznej, tutaj funkcję ligandu wyręcza BINOL powiązany z fosforem z jednej strony generując zabudowę steryczną wymuszającą podejście substratu w określony sposób, a dodatkowo utrzymując konfigurację/konformację tegoż atomu. Autorom z powodzeniem udało się otrzymać rozbudowaną bibliotekę fosfinotlenków o wysokiej czystości optycznej. Dodatkowo pokazali oni, że manipulując odpowiednio kolejnością dodawania substratów możliwe jest otrzymanie antypodów optycznych wychodząc z tego samego substratu.

W powyższym zestawieniu nie wymieniłem jeszcze jednego chiralnego bloku budulcowego bardzo często stosowanego w chemii fosforu, mianowicie TADDOL-u. Przykłady jego zastosowań, które wyszukałem pozwalały na stereokontrolowane syntezy w pozycji wicynalnej względem fosforu i hydrolizie do kwasu fosfonowego dla pozbycia się tego pomocnika chiralnego³⁰. Inna strategia wykorzystuje wpływ TADDOL-u na przebieg stereochemicznie uprzywilejowanej reakcji, ale nie pozbawia się szkieletu kwasu winowego z docelowej molekule.³¹ Tym samym nie jest to metodologia pomocnika chiralnego a bloku budulcowego co nie znajduje się w wąskim zakresie tego opracowania literaturowego

4.3 Syntezy z użyciem chiralnych amin

Podobnie jak w przypadku wykorzystania chiralnych alkoholi w charakterze pomocników chiralnych centrum chiralne (jeśli jest tylko jedno) nie musi być umiejscowione w pozycji geminalnej względem aminy, ale może znajdować się w pewnej odległości. Przyjęcie konkretnej odległości od centrum fosforowego, powyżej którego pomijałbym konkretną publikację, byłoby conajmniej dyskusyjne. W literaturze można znaleźć pokaźną liczbę publikacji odnośnie syntezy i zastosowania oksazolidyn z przyłączonym fragmentem fosfinowym lub fosfonowym jednak znakomita większość z nich wykorzystuje symetrycznie podstawiony atom fosforu (-PPh₂ lub -P(OR)₂) co wyłącza je ze zbioru zainteresowań. O czym również należy pamiętać to wiązanie P-N jest nieznacznie silniejsze od wiązania P-O (147 do 142 kcal/mol) jednak z racji znacznej różnicy pKa podstawienie grupy aminowej (z odejściem anionu amidkowego) jest dużo bardziej wymagające niż analogiczne podstawienie grupy alkoksylowej. Taka charakterystyka grup aminowych (i ich odpowiednich amidów) obniża ich atrakcyjność jako pomocników chiralnych, ale nie wyklucza ich całkowicie. I wskutek złożenia się wyżej wymienionych czynników przyczyn nie odnalazłem publikacji, w których monoamina została użyta zgodnie z koncepcją pomocnika chiralnego, tj. została usunięta ze szkieletu po przekazaniu informacji stereochemicznej. Jednak można w tym miejscu zacytować publikacje, które są w większym stopniu zbieżne z koncepcją pomocnika chiralnego.

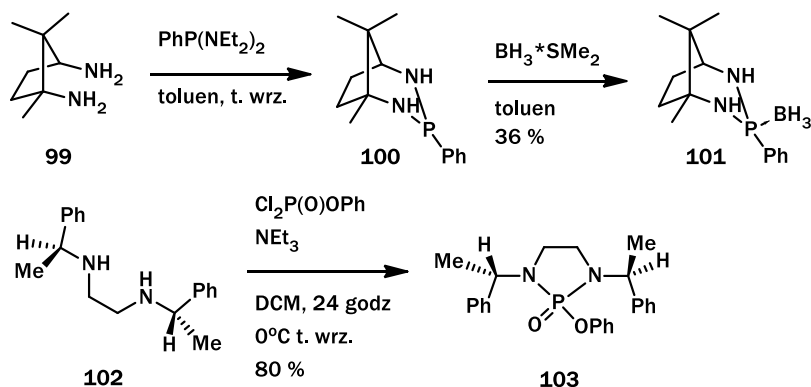
Pierwszą z takich publikacji jest praca zespołu Willsa opisując sposób syntezy i rozdzielenia P-chiralnych ligandów opartych na szkielecie azafosfolenu.³² Najistotniejszym dla powodzenia tych syntez było otrzymanie diaminy z centrum chiralnym, która to umożliwiała dalszy efektywny rozdział diastereomeryczny. [Schemat 32] Amina w połączeniu z odczynnikami litoorganicznymi pozwoliła zbudować 5-cio członowy pierścień w postaci dwóch P-diastereoizomerów, które po kompleksowaniu boranem rozdzielono na kolumnie chromatograficznej i scharakteryzowano krystalograficznie potwierdzając postuowaną strukturę. Dodatkowo w niemal identyczny sposób badacze otrzymali ligand, w którym atom azotu był związany z silnie zabudowanym atomem krzemu [Schemat 32 dolne równanie]



Schemat 32 Synteza P-chiralnych azafosfolenów

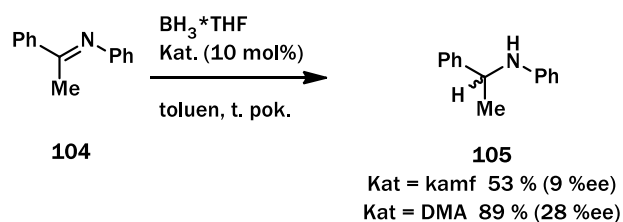
Wszystkie trzy ligandy, w formie wolnych fosfin zostały sprawdzone w modelowej reakcji podstawienia allylowego, gdzie okazało się, że [(S_P)-95 – BH₃] i [(S_P)-95 – BH₃] dają niższe nadmiary enancjomeryczne (odpowiednio 62 i 30 %ee) zaś dla ligandu (98-BH₃) udało się osiągnąć nadmiar 91 %ee w testowej reakcji.

KangYing i współpracownicy przedstawili syntezę kilku P-chiralnych związków fosforoorganicznych różnych klas i próby zastosowania w katalizie asymetrycznej.³³ Dosyć szerokie spektrum struktur zmusza do wydobycia tylko kilku najistotniejszych z punktu widzenia tego rozdziału. [Schemat 33]



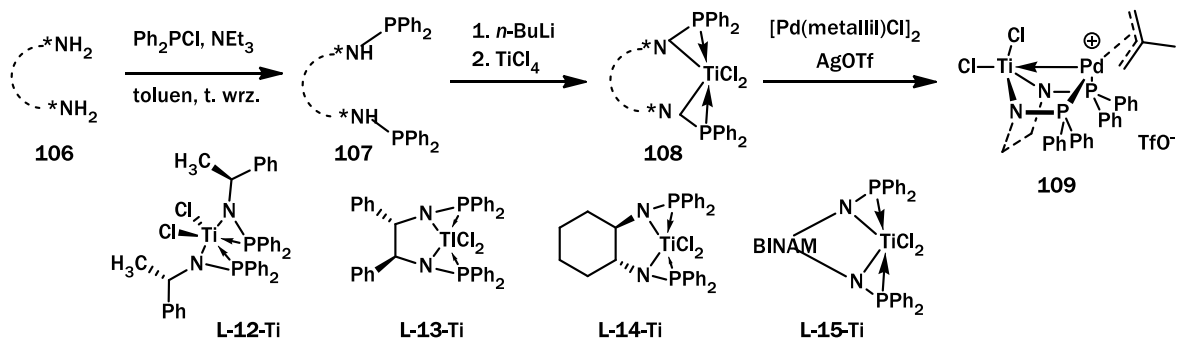
Schemat 33 P-chiralne amidy otrzymane przez Kangying i współpracowników

Tutaj również autorzy wykorzystali wpływ chiralnego pola aminy dla utworzenia centrum chiralnego na atomie fosforu z zachowaniem fragmentu aminy w finalnych molekułach. Aktywność katalityczną owych molekuł przetestowano w reakcji asymetrycznej redukcji iminy przy pomocy boranu. [Schemat 34] Dla porównania, w tej reakcji lepiej sprawdziły się katalizatory oparte na szkieletach binaftolu i prolinolu dając nadmiary enancjomeryczne odpowiednio 59 i 48 %ee.



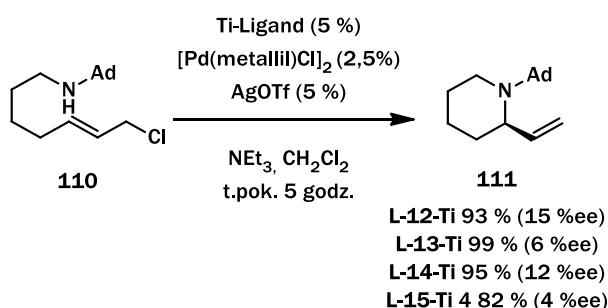
Schemat 34 Asymetryczna redukcja iminy kompleksem boranu w obecności P-chiralnego katalizatora

Łatwość z jaką można otrzymać fosfinamidy przyczyniła się do ich rozpowszechnienia jako ligandów dwucentrowych. Z kolei, stosunkowy, łatwy dostęp do chiralnych amin spowodował, że to one są częściej wybierane jako nośniki informacji stereochemicznej w konstruowanych kompleksach (katalizatorach). Jako przykład może tutaj posłużyć publikacja zespołu Michaelisa gdzie autorzy opisują syntezę i aplikację bimetalicznych kompleksów fosfinamidowych otrzymanych z C-chiralnych amin.³⁴ [Schemat 35] W reakcji chlorodifenylofosfiny z chiralną aminą otrzymywano odpowiedni fosfinamid, który poddany deprotonowaniu butylolitem i reakcji z tetrachlorkiem tytanu dawał odpowiedni kompleks. Docelowe katalizatory bimetaliczne przygotowywano *in situ* generując je z kompleksu palladu i odpowiednich dodatków.



Schemat 35 Synteza bimetalicznych kompleksów (tytan-pallad)

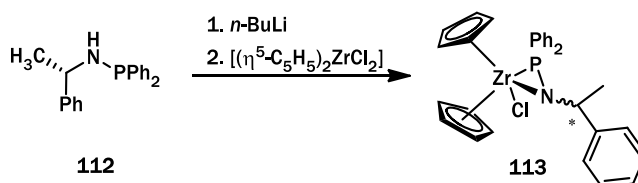
Przygotowane katalizatory zostały sprawdzone w testowej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia allilowego prowadzącego do tworzenia 2-winylopiperydyny [Schemat 36]



Schemat 36 Reakcja podstawienia allilowego katalizowana kompleksami bimetalicznymi

Pomimo otrzymywania wysokich wydajności chemicznych, autorom nie udało się uzyskać wysokich nadmiarów enancjomerycznych. O ile więc katalizator jest aktywny i wydajny, to jednak cechuje się bardzo słabą stereoselektywnością (maksymalnie 38 %ee). Może to wynikać z symetrycznej zabudowy wokół palladu, niestety w sferze domysłu pozostaje kwestia próby użycia niesymetrycznie podstawionych fosfin. Takie działanie zmieniłoby równomierną zabudowę wokół katalizatora (Pd) co powinno wpłynąć na osiągnięte wskaźniki stereoselektywności katalizatora.

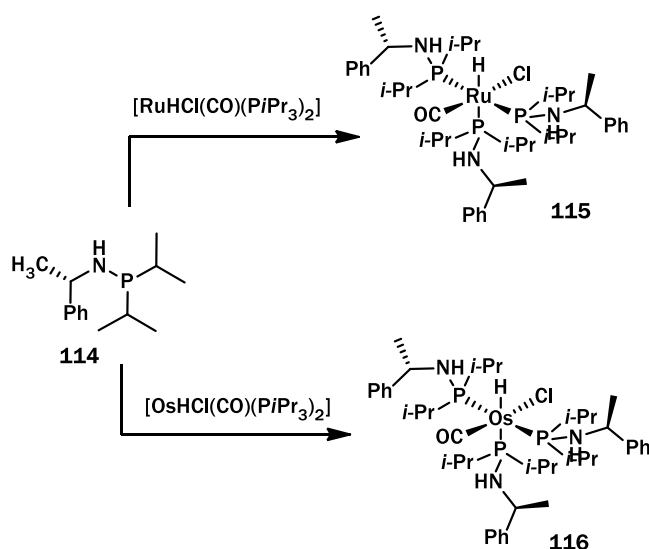
Podobne prace syntetyczne prowadzone w grupie badawczej Roesky-ego pozwoliły otrzymać niesymetrycznie podstawione kompleksy cyrkonu.³⁵ [Schemat 37]



Schemat 37 Kompleks cyrkonu otrzymany przez Roeskiego i współpracowników

Także Werner wraz ze współpracownikami przygotowali kilka kompleksów osmu i rutenu.³⁶

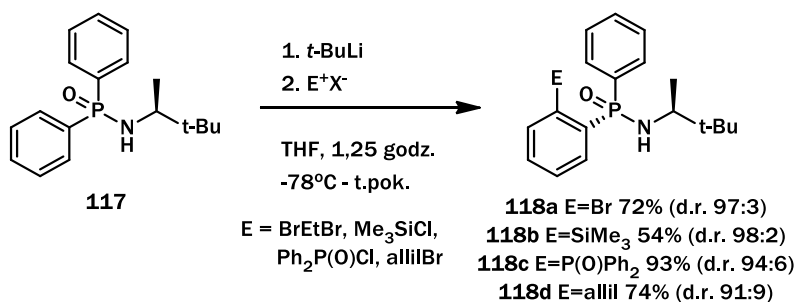
[Schemat 38]



Schemat 38 Synteza kompleksów rutenu i osmu wg Wernera i współpracowników

W dwóch wyżej wymienionych publikacjach autorzy przygotowali przedstawione związki jedynie w celu scharakteryzowania ich a żadne dalsze próby zastosowania nie zostały ujawnione.

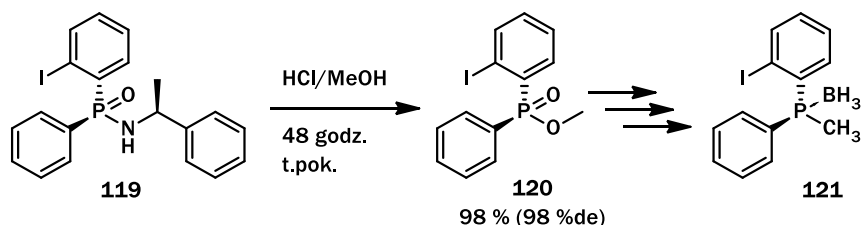
Wykorzystanie azotu (amidu) jako podstawnika wpływającego na kierunek ataku odczynników litoorganicznych znane jako Directed *ortho*- Metallation (DoM) jest często stosowaną metodą syntezy. Grupa Lopeza Ortiza kilkakrotnie korzystała z tej metodologii w połączeniu z desymetryzacją centrum fosforowego.³⁷ [Schemat 39]



Schemat 39 Reakcja DoM z wykorzystaniem amidów kwasu fosfinowego

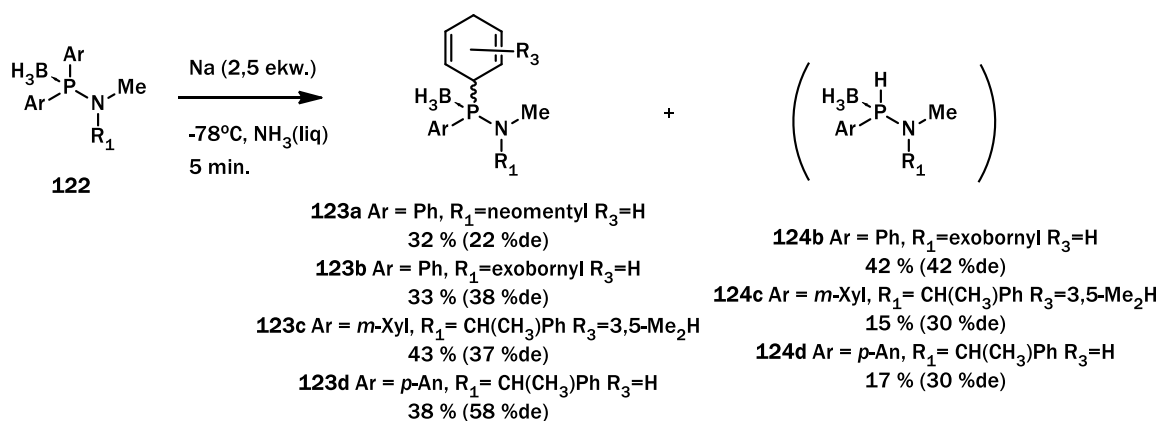
Jakkolwiek w większości prób badacze wykorzystywali chiralne podstawniki aminowe pozostawiając je w strukturze finalnego produktu, to można odnaleźć przypadek, gdzie usuwano aminę. [Schemat 40] Wyższa energia wiązania P-N (względem P-O) powoduje, że jest ono trudniejsze do redukcji, przez co potrzeba silniejszych reduktorów (nukleofili). Wyboru strategii syntetycznej w

tym zakresie nie ułatwia również skromney zbioru dotychczas opublikowanych doniesień dla takiej transformacji. W omawianej publikacji autorom udało się wydzielić produkt reakcji transestryfikacji z bardzo dobrą wydajnością i bardzo dobrym nadmiarem enancjomerycznym (wywiedzionym z substratu).



Schemat 40 Synteza P-ciralnego boranu 3^o fosfiny z amidu kwasu fosfinowego

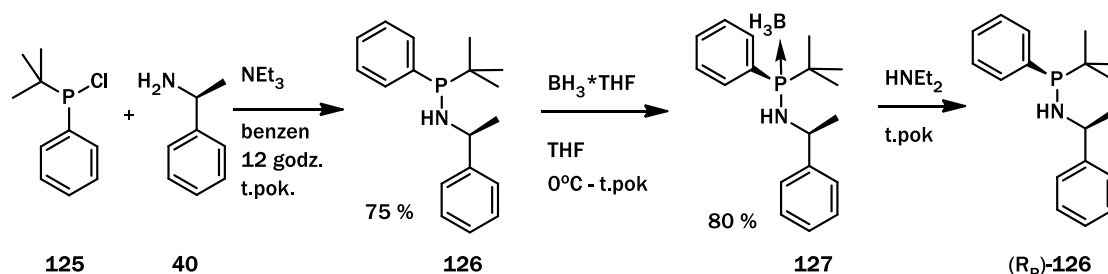
Stankevič w swojej publikacji z 2015 wykorzystał amidy kwasów boranatofosfinowych z chiralnym podstawnikiem aminowym jako substraty w reakcji desymetryzacji centrum fosforowego na drodze dearomatyzacji Bircha.³⁸ Symetrycznie podstawione fosfinoborany były poddawane reakcji z roztworami sodu w ciekłym amoniaku. [Schemat 41] Hipoteza badawcza zakładała, że o ile w sąsiedztwie centrum fosforowego znajdzie się jakiś stereodyskryminator, to w efekcie takiej reakcji następować będzie selektywna redukcja jednego z pierścieni aromatycznych związanych z fosforem.



Schemat 41 Diastereoselektywna dearomatyzacja amidów kwasów boranatofosfinowych

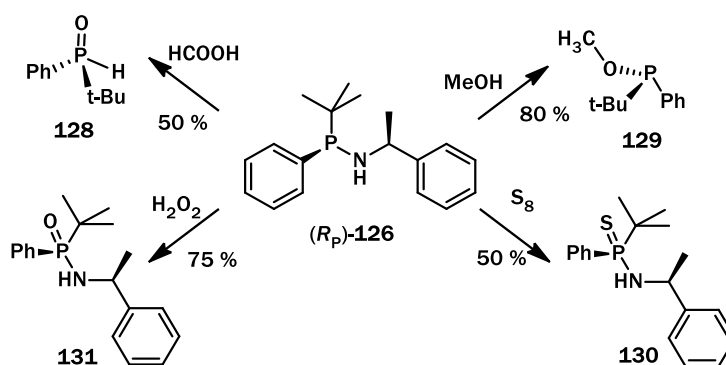
Spośród różnych klas związków fosforoorganicznych wybór amidów kwasów boranatofosfinowych był podyktowany wynikami wcześniejszych badań, w których autor wykazał, że właśnie ta grupa związków ulega najłatwiej dearomatyzacji dając najmniej produktów pobocznych. Oczekiwane produkty reakcji otrzymywano ze średnimi wydajnościami (35-50 %) w pojedynczych przypadkach z nieco wyższymi sięgającymi 75 %. Diastereoselektywność reakcji osiągała zbliżone wartości (35-50 %de) w pojedynczych przypadkach sięgając poziomu 72 %de.

Zespół pod przewodnictwem Kolodiazny'ego zajmował się dosyć szczegółowo badaniami nad licznymi połączeniami heteroorganicznymi zawierającymi ugrupowanie P-N (amidowe) powstałe w reakcji z (S)- α -fenyloetyloaminą.³⁹ [Schemat 42]



Schemat 42 Synteza i rozdział diasterymeryczny amidu kwasu boranotfosfinowego

W tych pracach znaleźć można sposób syntezy *P*-chiralnych fosfonamidów (>P-N) oraz ich przekształcenia przebiegające z usunięciem pomocnika chiralnego w postaci chiralnej aminy. Produkty tych reakcji otrzymywane były w formie pojedynczych enancjomerów lub diastereomerów [Schemat 43]

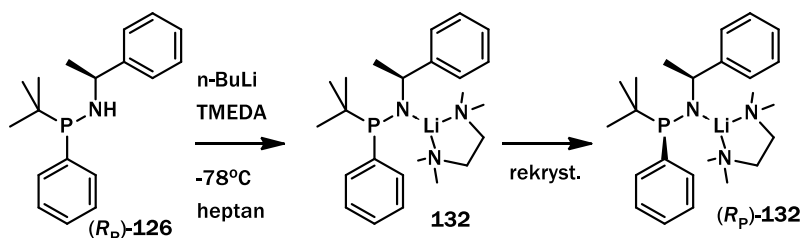


Schemat 43 Wykorzystanie aminofosfiny jako prekursora *P*-chiralnych pochodnych

Widać tutaj, że pomimo skromnego zasobu reakcji w jakich można usunąć aminę z fosfinamidów to te związki są wartościowymi prekursorami dla dalszych transformacji.

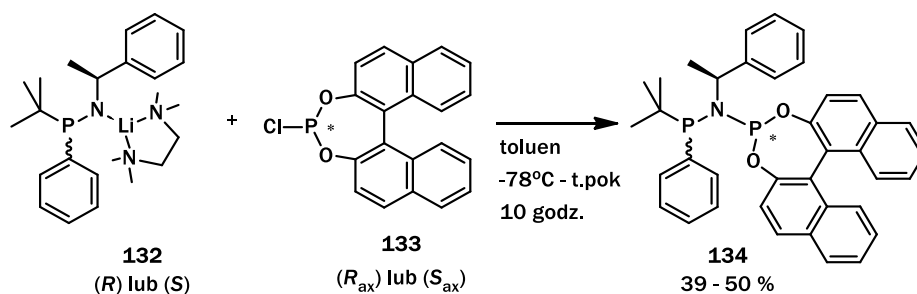
Fosfinamid opisany przez Kolodiaznego został także wykorzystany przez zespół Kramera w charakterze bloku budulcowego w konstrukcji *P*-chiralnego ligandu.⁴⁰ Opracowane ligandy posiadały dwa atomy fosforu jednak obydwa są przedstawicielami różnych klas (amid kwasu fosfinowego i monoamid diester kwasu fosfonowego P-3) oraz posiadają inną charakterystykę stereochemiczną (punktową i osiową) [Schemat 44] Do zaplanowanej syntezy niezbędne było pozyskanie optycznie czystego amidku który został w dalszym etapie wykorzystany jako nukleofil. Tutaj badacze doprecyzowują, że amid który wg Gryshkuna [^{39c}] miał tworzyć się w postaci jednego diastereomeru

powstawał jako mieszanina ok. 90:10. Jednak ten problem udało się dość łatwo pokonać rekrytalizując produkt. Co ciekawe rekrytalizacji poddali wygenerowany amidek litu a nie początkowy amid. Badacze zaznaczają, że możliwe jest pozyskanie obydwu P-epimerów w ilościach gramowych.



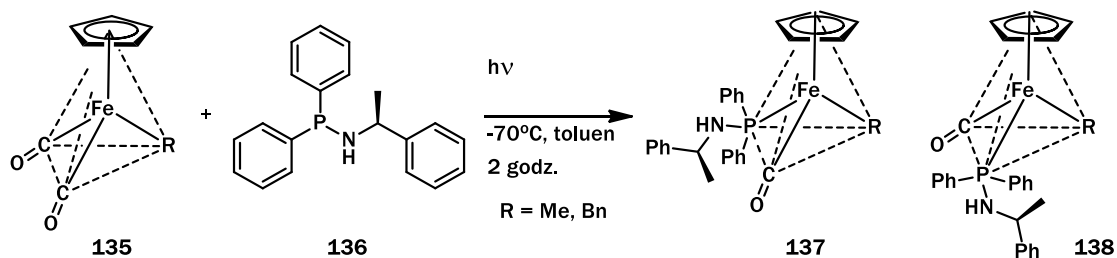
Schemat 44 Synteza i oczyszczanie amidku litu

Wydzielony i scharakteryzowany amidek poddano reakcji z serią chirofosforynów zbudowanych na szkieletach aksjalnie chiralnych biaryli. [Schemat 45] We fragmencie biarylowym wykorzystano głównie szkielet binolu w postaci (*R*) i (*S*) enancjomerów, ale także wypróbowano dwóch pochodnych bifenylu i 1,2,3,-dioksafofolanu, te jednak cechowały się dużo niższą stereoselektywnością w reakcji testowej. Reakcją testową było asymetryczne uwodornienie (*Z*)- α -acetamidocynamonianu metylu kompleksami rodu w obecności badanych ligandów. Otrzymywano produkt o czystości optycznej w zakresie 78-96 %ee, a dobierając odpowiednio konfigurację ligandu autorom udało się otrzymać produkt o przeciwnej konfiguracji z niemal identyczną selektywnością.



Schemat 45 Synteza dwucentrowych ligandów P-N-P

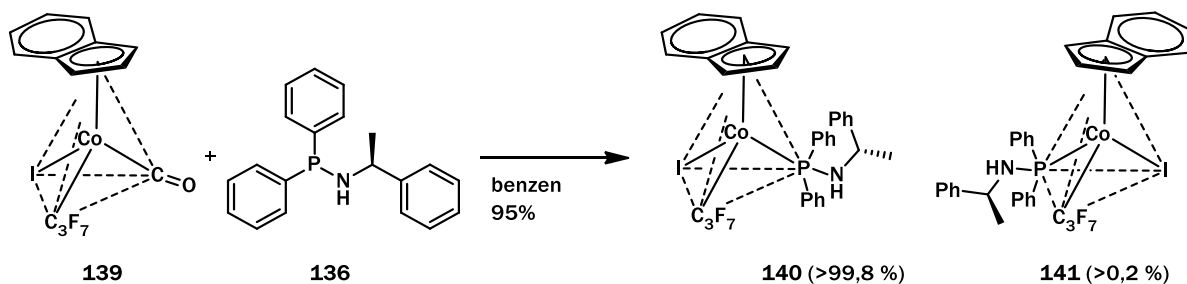
Za sprawą łatwego dostępu α -fenyloetyloamina była i jest bardzo chętnie wykorzystywana jako pomocnik chiralny, jako chiralny odczynnik (min. w postaci soli aminiowych) czy też jako fragment zabudowy sterycznej. Została wykorzystana między innymi do otrzymania diastereomerycznych kompleksów żelaza.⁴¹ [Schemat 47]



Schemat 46 Synteza chiralnych kompleksów żelaza

Przedstawione kompleksy otrzymano w proporcji ok. 1:1 co obrazuje, z jednej strony, znikomą w tym przypadku, stereoselektywność chiralnego bloku, z drugiej strony sugeruje, że tworzenie kompleksu Fe-*jest* zależne od rozpadu wiązania Fe-(CO) a tenże nie jest w żaden sposób stereokontrolowany. Wygenerowane kompleksy zostały oczyszczone i rozdzielone chromatograficznie na poszczególne diastereoizomery, a następnie w pełni scharakteryzowane przy użyciu technik spektralnych.

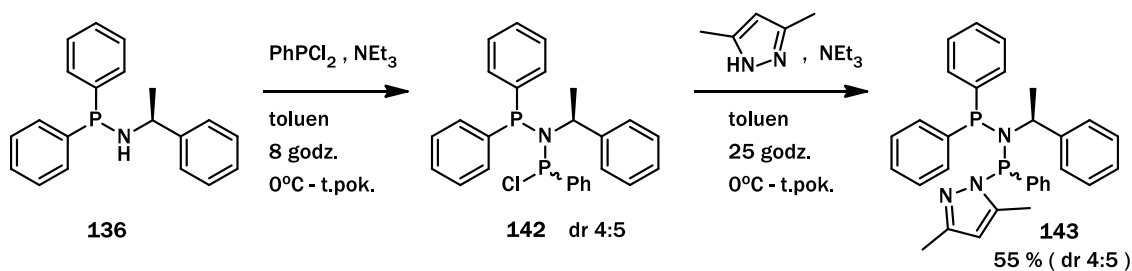
Niemal identyczna strategia syntezy została zaimplementowana przez Jablonskiego i współpracowników w syntezie asymetrycznych kompleksów kobaltu.⁴² [Schemat 47]



Schemat 47 Synteza chiralnych kompleksów kobaltu

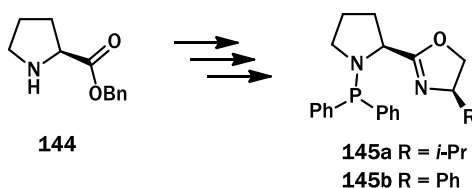
Odmienne reaktywności chemiczne (względem kompleksów żelaza) pozwoliła otrzymać kompleksy kobaltu z wysoką diastereoselektywnością przy zastosowaniu tego samego fosfinamidu. Niemal wszystkie nowo otrzymane molekuly powstawały z wysoką selektywnością lub były rozdzielone i scharakteryzowane krystalograficznie dla potwierdzenia struktury. Jako że głównym zamierzeniem autorów była preparatyka nowych połączeń metaloorganicznych, to o rugowaniu chiralnego podstawnika aminowego nie wspominają.

Krishnamurthy z zespołem opublikowali syntezę pochodnych amidofosfinianów i tworzenia kompleksów z solami metali przejściowych (Rh, Pt).⁴³ [Schemat 48] Z uwagi na problemy z wydzieleniem i potwierdzeniem struktury wydzielonych izomerów autorzy zamieścili analizę rentgenostrukturalną tylko jednego z nich a do dalszej preparatyki kompleksów użyli symetrycznego P,P-difosfinamidu.



Schemat 48 Synteza niesymetrycznego fosfinofosfonamidu

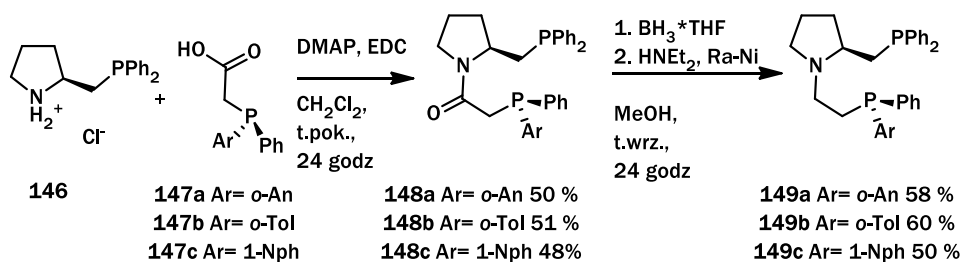
Bardzo powszechnym, wręcz rutynowym, zabiegiem w syntezie ligandów P,N jest łączenie chiralnych amin z podstawnikiem difenylofosfinowym. Takie działanie upraszcza całość syntezy, ale wyklucza możliwość wykształcenia centrum stereogenicznego na atomie fosforu. Dlatego bardziej złożonym zadaniem jest wprowadzenie niesymetrycznie podstawionego atomu fosforu (lub indukowanie asymetrii). Zainstalowanie P-chiralnej fosfiny jest wysiłkiem, który niewątpliwie warto podjąć oczekując lepszej stereoselektywności. Postępując tą drogą Xu i Gilbertson korzystając ze szkieletu proliny przygotowali serię fosfinamidów z podstawnikiem oksazolidynowym.⁴⁴ [Schemat 49]



Schemat 49 Synteza Fosfinamido-oksazolidyn

Otrzymane w kilkietapowej syntezie ligandy zostały przetestowane w reakcji podstawienia allilowego na trzech różnych substratach. Ponadto zestawiono je z dwoma, o zbliżonych strukturach, ale nie pochodzącymi od szkieletu proliny. Produkty powstawały z wysokimi wydajnościami lub niemal ilościowo a najwyższe nadmiary zanotowano dla ligandu [*i*-Pr] przy czym osiągnęte nadmiary zmieniały się znacznie w zależności od użytych substratów.

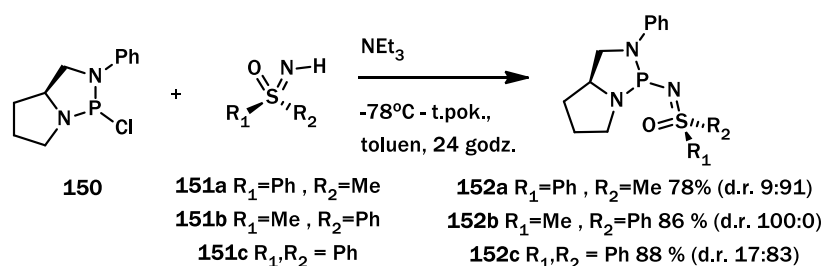
Szkielet proliny został użyty przez zespół Hii do otrzymania difosfinowych (w tym P chiralnych) ligandów.⁴⁵ [Schemat 50] Podstawnik karboksylowy proliny wymieniono na difenylofosfinę, a azot aminowy podstawiono P-chiralną fosfiną z łącznikiem etylowym.



Schemat 50 Synteza difosfin zbudowanych na szkielecie proliny

Analizę stereoselektywnej efektywności przeprowadzono w oparciu o typową reakcję podstawienia allilowego w układzie chalkonu. Ligandy **149a-c** pozwalały otrzymać produkt w zakresie 12 – 37 %ee; **148b** i **148c** odpowiednio 71 i 27 %ee, zaś **147a** i **147c** pozwalały otrzymać produkt reakcji testowej na poziomie 63 i 81 %ee.

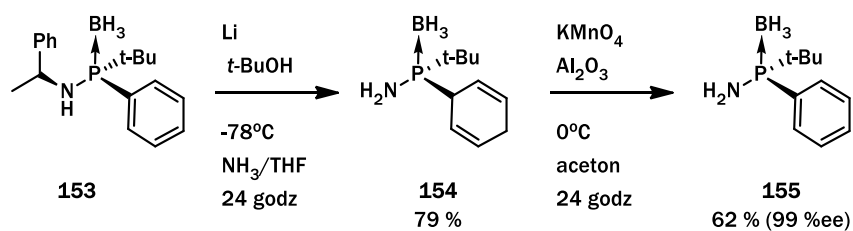
Struktura proliny była również podstawowym szkieletem, na którym Benetskiy i Bolm zbudowali pokazną gamę ligandów sulfokiminowych i sulfokamidowych.⁴⁶ [Schemat 51] Synteza docelowych molekuł rozpoczynała się od reakcji diaminy (pochodna proliny) i trichlorku fosforu. Chlorek diamidu kwasu fosfonowego (III) powstawał w postaci nierównomolowej mieszaniny P-epimerów (66 - 100 %de) co ułatwiało dalsze działania mające na celu rozdział stereoizomerów.



Schemat 51 Synteza fosfonosulfinimidów

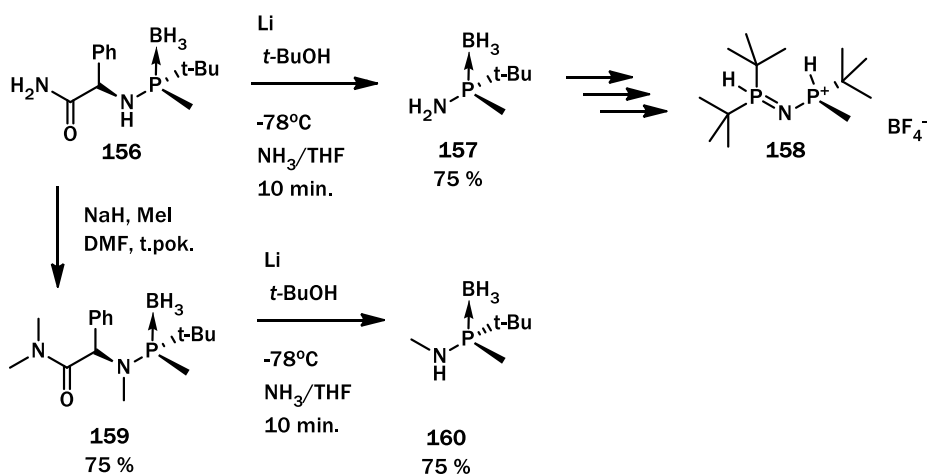
Wskazane na Schemacie 51 ligandy nie są jedynymi jakie otrzymali autorzy, jednak pozostałe swoją budową wyłamują się z ram kryteriów narzuconych w tym rozdziale. Co jednak również istotne te ujęte na schemacie ligandy dawały najwyższe nadmiary enancjomeryczne w reakcji testowej jaką była substytucja allilowa. Związek **152a** pozwalał otrzymać produkt z nadmiarem enancjomerycznym 79-92 %ee; **152b** dawał 83 – 87 %ee, zaś **152c** odznaczał się skutecznością na poziomie 84 – 89 %ee.

Grupa badawcza pod przewodnictwem Verdaguera i Riery od kilku lat sukcesywnie popublikuje prace o syntezie i zastosowaniu w katalizie licznych połączeń fosforo-aminowych w postaci enancjomerycznie czystej.⁴⁷ Jeden z pierwszych raportów pochodzących z tego zespołu opisywał sposób pozyskania P-stereogennych amidów kwasów boranatofosfinowych w reakcji redukcji wiązania C-N i odejścia podstawnika etylobenzylowego [Schemat 52]



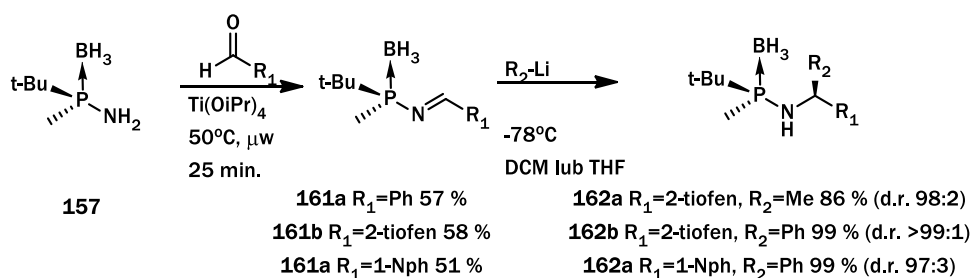
Schemat 52 Sposób otrzymywania P-Chiralnych amidów kwasów boranatofosfinowych

Zmiana w obrębie substratu i dopasowanie załozonej strategii do nowych realiów zaowocowało otrzymaniem wysoce użytecznych fosfinamidów i ich dalszym zastosowaniem w konstrukcji kompleksów z metalami przejściowymi. [Schemat 53] Skonstruowane katalizatory zostały użyte w asymetrycznym uwodnieniu estru metylowego kwasu α -acetamidocynamonowego, estru metylowego kwasu (E)-3-acetamido-2-butenowego i N-(3,4-dihydronaftalen-2-yl)acetamidu. Dla każdego z substratów odpowiedni uwodniony produkt otrzymywano z wydajnością ilościową i nadmiarem enancjomerycznym rzędu 99 %ee.



Schemat 53 Synteza ligandów do zastosowania w uwodnieniu asymetrycznym

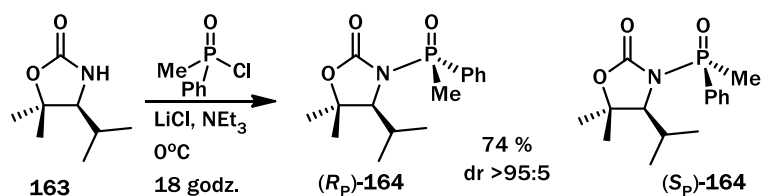
Amid **157** jest użyteczną podstawą do konstrukcji licznych pochodnych np. poprzez reakcję z aldehydami i addycją odczynników litoorganicznych do powstałej iminofosfiny [Schemat 54].



Schemat 54 Synteza amidoiminoboranów i alfa-addycja

Finałne produkty powstawały z bardzo dobrym wydajnościami i bardzo wysoką stereoselektwnością (poza pojedynczymi przypadkami). Katalizatory zbudowane na tej platformie molekularnej były użyte w kilku publikacjach tej grupy raz po raz wykazując wysoką skuteczność zarówno w wymiarze osiągniętych wydajności chemicznych jak i stereoselektwności.

Zupełnie nowy szkielet pomocnika chiralnego został przedstawiony przez Jonesa i współpracowników.⁴⁸ Oksazolidinon **163** w postaci diastereomerycznie czystej poddano reakcji z chlorkiem kwasu fenylometylofosfinowego w obecności zasady. Optymalizacja warunków reakcji i reagentów pozwoliła otrzymać produkt z wysoką diastereoselektwnością i z dobrą wydajnością. [Schemat 55] Enancjomer powstający w przewadze został doczyszczony i w postaci pojedynczego izomeru sprawdzano jego reaktywność na dalszym etapie.



Schemat 55 Diastereoselektywna substytucja chloru - synteza amidu

Pomocnik chiralny można było podstawić w dosyć łatwo przy pomocy odczynników magnezoorganicznych i w wyniku reakcji substytucji możliwe było otrzymanie tlenków 3°fosfin z dobrymi wydajnościami i o nadmiarach enancjomerycznych powyżej 96 %ee.

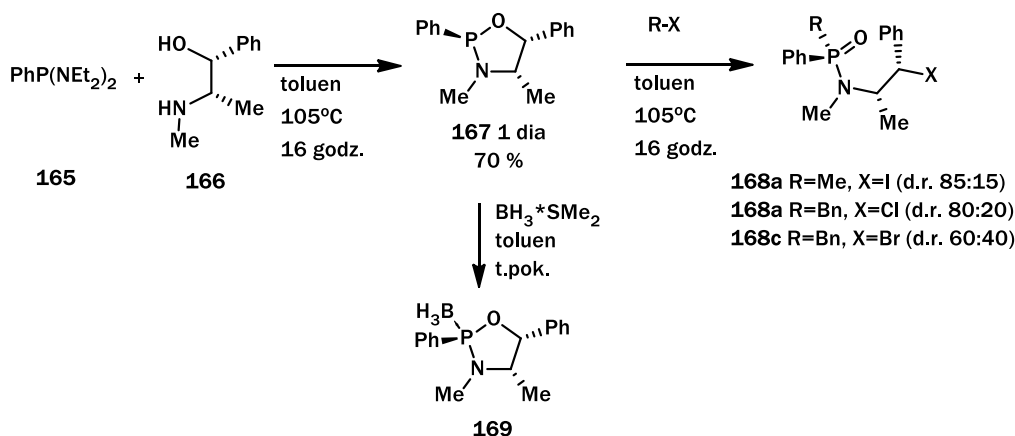
4.4 Syntezy z użyciem chiralnych aminoalkoholi

Wybór aminoalkoholi jako pomocników chiralnych jest przykładem bardzo przemyślanej strategii syntezy. Z uwagi na zamierzone zastosowanie dla otrzymania nowych związków fosforoorganicznych, reakcja aminoalkoholu z fosforem (jako P-Cl lub P-N) prowadzi do utworzenia dwóch różnych wiązań (P-O i P-N) o odmiennej reaktywności. To pozwala na chemoselektywnie podstawienie wybranego połączenia i w odróżnieniu od np. Taddolu (gdzie są dwa wiązania P-O) zdecydowanie łatwiej jest zachować wygenerowany asymetryczny układ przestrzenny podstawników na atomie fosforu. Taki układ wymusza przeprowadzenie dodatkowych reakcji, ale mając w perspektywie utratę, wcześniej uzyskanej czystości optycznej, jest to wysiłek, który warto podjąć. Co jest równie istotne zasób chiralnych aminoalkoholi jest bardzo duży a właściwie niewyczerpany. Można je dosyć łatwo pozyskać min przez redukcję naturalnych aminoalkoholi, stereoselektywne otwarcie epoksydów, aminowanie pozycji α karbonylowej i asymetryczna redukcja ketonu, addycja Michaela do

α,β -nienasyconych karbonyłów itp.. Można więc przypuszczać, że potencjał tej strategii skusi jeszcze nie raz badaczy do jej implementowania w chemii fosfororganicznej.

4.4.1 Syntezy z wykorzystaniem efedryny i jej analogów

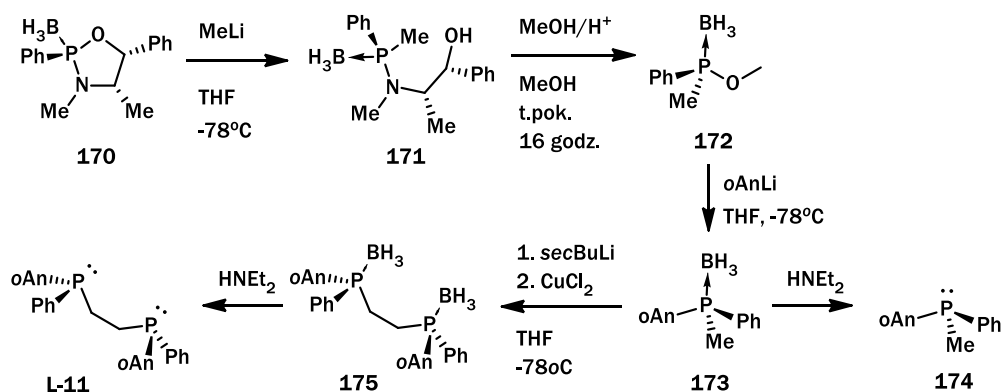
Najbardziej znana i najczęściej wykorzystywana procedura opublikowana przez Jugé i współpracowników wykorzystuje efedrynę i jej izomery do otrzymywania chiralnych P-stereogennych związków.⁴⁹ Docelową klasą związków jaką otrzymali badacze były fosfiny, ale pośrednie produkty również okazały się interesujące z uwagi na mnogość potencjalnych modyfikacji jakim można je poddać. [Schemat 56]



Schemat 56 Otrzymywanie oksazafosfolidyn z (-)-efedryny i bisdietyloamidu kwasu fenylofosfonowego

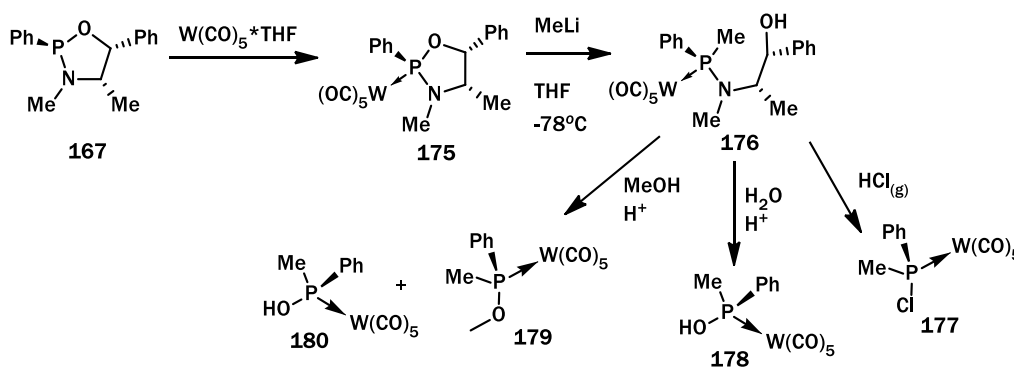
Warto tutaj zwrócić uwagę na bazowy odczynnik fosforowy użyty w tej reakcji, mianowicie bisamid kwasu fosfonowego. Możliwe jest użycie w tej reakcji również PhPCl_2 , jednak wtedy reakcja przebiega z wydzielaniem chlorowodoru, który należy wiązać przy pomocy np. trietyloaminy. To z kolei prowadzi do utworzenia soli amoniowych które należy odfiltrować, aby otrzymać czysty produkt. Wszystkie procesy należy wykonywać w atmosferze obojętnej, aby uniknąć nieporządanego utlenienia fosforu. Ta reakcja prowadzi do uzyskania mieszaniny P-epimerów ok. 3:2. Jeśli zaś jako substrat wykorzystamy bisamid i reakcję prowadzić będziemy we wrzącym toluenie to jako produkt uboczny reakcji wymiany otrzymamy dietyloaminę, którą możemy łatwo oddestylować w razie potrzeby. Co więcej w tej temperaturze atom fosforu swobodnie epimeryzuje i poprzez dynamiczny rozdział kinetyczny (a raczej termodynamiczny) stan równowagi ustala się poprzez wytworzenie stabilniejszego diastereoizomeru. Tak więc reakcja prowadzona w takich warunkach charakteryzuje się wysoką ekonomią atomową, gdyż cały substrat możemy przetransformować do produktu. W przypadku rozdziału mieszaniny racemicznej, w najlepszym wypadku, tylko połowa substratu mogłaby utworzyć zamierzony produkt. Jugé zauważył, że ustalona na wcześniejszych etapach konfiguracja 2- λ^3 -1,3,2-

oksazafosfolidyny, w reakcja Michaelisa-Arbuzova ulega w znacznym stopniu racemizacji. Jako powód zaistnienia tego zjawiska, zapostulowali wzajemnie niekorzystne ułożenie wolnej pary fosforu i pozycji węgla 4, na którym zachodzi podstawienie halogenkiem z rozerwaniem wiązania C-O. Jak wcześniej wspomniałem finalnie autorzy otrzymywali fosfiny (względnie difosfiny) z zamiarem zastosowania ich w charakterze ligandów w katalizie asymetrycznej. [Schemat 57]



Schemat 57 Synteza mono- i di-fosfin wg. Juge i współpracowników

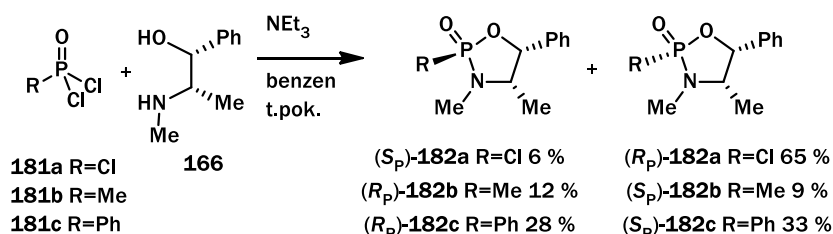
Cała synteza zaprezentowana na Schemacie 57, została ona przeprowadzona z udziałem reakcji stereospecyficznych z wysoką wydajnością chemiczną. Substytucja nukleofilowa z użyciem odczynników litoorganicznych dawała produkt z niemal całkowitym zachowaniem czystości enancjomerycznej i (poza otwarciem pierścienia oksazafosfolidyny) z inwersją konfiguracji. Wymiana amidu na ester ma taką samą charakterystykę, ale tutaj obserwowana jest częściowa (rzędu kilku %ee) racemizacja. Ciekawa alternatywa dla powszechnie spotykanych fosfino –tlenków, -boranów i –siarczków została opublikowana w jednej z publikacji.^{49b} Kompleksy karbonylowolframu z fosforem były znane wcześniej, tutaj zostały zastosowane jako rozwinięcie opracowywanej metodologii. [Schemat 58]



Schemat 58 Transformacje kompleksu pentakarbylo wolframu z 1,3,2-oksazafosfolidyną

Reakcje zaprezentowane na Schemacie 58 stanowiły ważny krok na drodze rozpoznania stereochemii reakcji oksazafosfolidyn gdyż zgodnie ze stanem wiedzy każda z reakcji substytucji wiązania P-N powinna przebiegać z inwersją konfiguracji z zachowaniem czystości optycznej. Eksperymenty wykazały, że reakcja hydroliza i metanolizy w warunkach kwaśnych prowadziła do otrzymania kwasu, w którym stwierdzono ubytek nadmiaru enancjomerycznego o ok. 50 %ee. Ester metylowy ulegał marginalnej racemizacji (ok. 5 %ee) natomiast odnośnie reakcji z gazowym chlorowodorem autorzy zasygnalizowali spadek czystości optycznej wraz ze wzrostem stężenia użytego HCl jednak precyzyjna wartość nie została podana.

Opisana powyżej koncepcja syntetyczna mocno zakorzeniła się w chemii fosforoorganicznej i często jest przywoływana (czy tytułowana) jako metoda Jugé. Chronologicznie jednak można odnaleźć wcześniejsze publikacje, gdzie użyte są łudząco podobne substraty.⁵⁰ [Schemat 59]



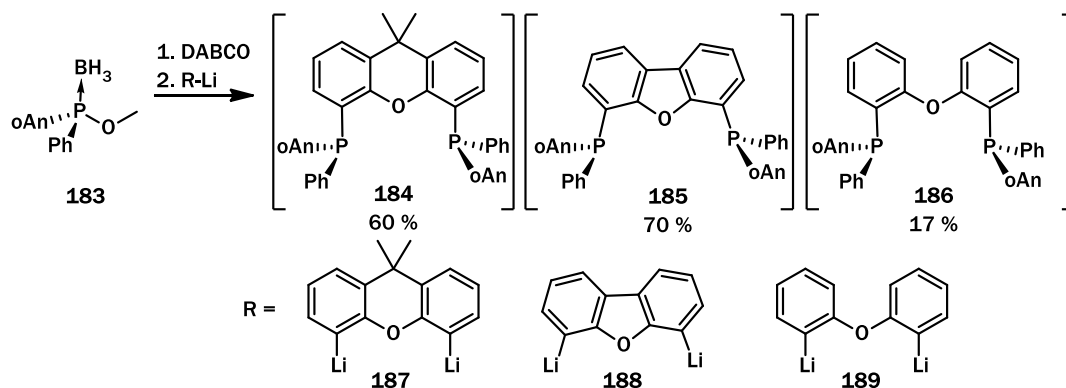
Schemat 59 Otrzymywanie 1,3,2-oksazafosfolidyn z (-)-efedryny i RPOCl_x

Zauważalne są jednak różnice, które przemawiają na korzyść procedury Jugé. Najważniejszą z nich jest to że reakcja pomiędzy RP(NEt₂)₂ a efedryną prowadzi do utworzenia jednego diastereomeru eliminując konieczność rozdzielania diastereomerycznego. Reakcja >PCl₂ z efedryną prowadzi do utworzenia skalemicznych mieszanin, które muszą być rozdzielone na poszczególne epimery. Znaczna część przekształceń ukazana w tych publikacjach jest spójna z wcześniej przywołanymi. Z punktu widzenia użytkownika metoda Juge jest bardziej przyjazna użytkownikowi i zapewne to świadczy o jej przewadze względem reakcji z pochodnymi halofosfin.

Efedryna jest jednym ze stereoizomerycznych aminoalkoholi różniących się konfiguracją poszczególnych centrów asymetrii oraz podstawnikami na atomie azotu. Innymi przedstawicielami są (+)-efedryna, (-)-pseudoefedryna, (+)-norefedryna i każdy z wymienionych związków został użyty w procedurze Jugé.⁵¹ Osiągane wydajności i nadmiary enancjomer są porównywalne w analogicznych reakcjach.

Powyzsza sekwencja reakcji była wykorzystana wielokrotnie w syntezach fosfin (ew. difosfin) o zróżnicowanych szkieletach. Jednym z ograniczeń jakie limituje możliwości syntetyczne jest

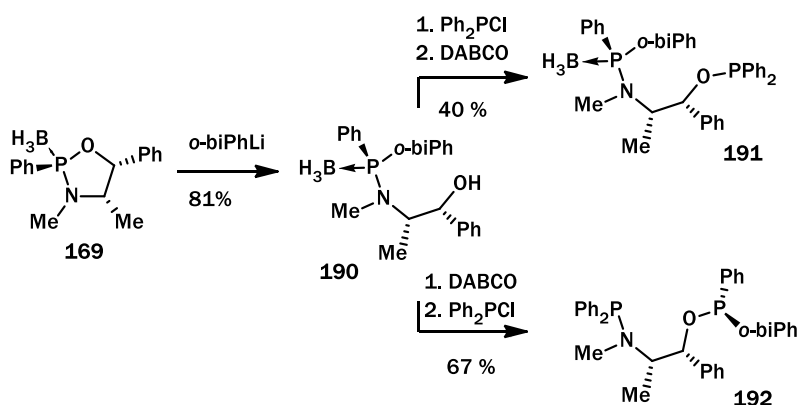
dostępność nukleofilu jakiego można wygenerować. Jedne z ciekawszych przykładów odczynników litoorganicznych zastosowali Borner i współpracownicy.⁵²[Schemat 60]



Schemat 60 Synteza difosfin wg. Bornera i współpracowników

Istotną zmianą w utartym schemacie metodologii Jugé, była w tym przypadku zmiana w sekwencji reakcji deprotekcji boranu fosfiny i wprowadzenia nukleofila litoorganicznego. W znakomitej większości przypadków deprotekcja jest ostatnim etapem otrzymywania wolnych fosfin, w tym przypadku, pozbycie się boranu ułatwia przebieg reakcji tak ze względów sterycznych jak i elektronowych wzmagając nukleofilowość atomu fosforu.

Oczywiście przedstawiona procedura nie musi obligatoryjnie prowadzić do fosfin jako molekuł funkcjonalnych, możliwe do otrzymania fosfoniny i amidofosfiny również mogą być wartościowymi ligandami w katalizie.⁵³ [Schemat 60]



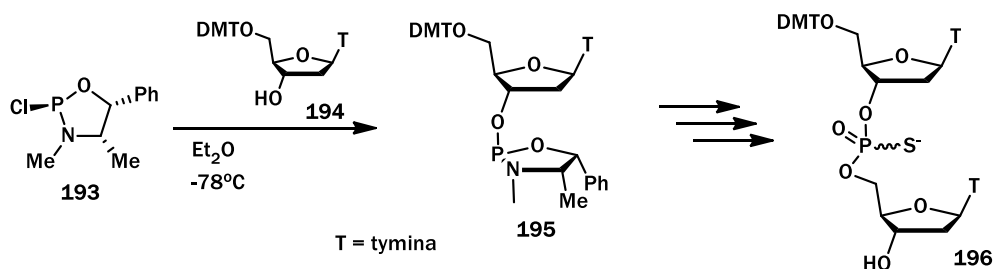
Schemat 61 Otrzymanie fosforyno-amindofosfin

Przedstawiona na Schemacie 61 synteza przebiega w sposób stereoselektywny na każdym z etapów, co pozwala otrzymać diastereomerycznie czyste produkty w dwóch wariacjach z *P*-chiralnym centrum związanym z atomem tlenu lub atomem azotu. Sprawność stereoselektywna otrzymanych

ligandy została przetestowane w reakcji podstawienia allilowego i o ile produkty otrzymywano z wysokimi wydajnościami, to osiągnięte nadmiary enancjomeryczne osiągały średnio wysokie wartości (60-70 %ee) w pojedynczych przypadkach wybijając się ponad 90 %ee.

Metoda Jugé była i jest wykorzystywana wielokrotnie jako narzędzie do syntezy P-stereogennych fosfin z zamiarem zastosowania ich w reakcjach asymetrycznych (katalitycznych i stechiometrycznych) dlatego wymienianie wszystkich przykładów jej wykorzystania nie jest tutaj celowe, gdyż poza mnożeniem przykładów i rozbudowaniem objętości, nie wniosłoby wartości jakościowej. Dlatego też powyższy wątek pozostawię nie uszczegóławiając dalej.

Przedstawiony tok postępowania pozwalający otrzymywać P-stereogenne związki został także zaadoptowany do syntezy optycznie czynnych nukleotydów.⁵⁴ [Schemat 62]



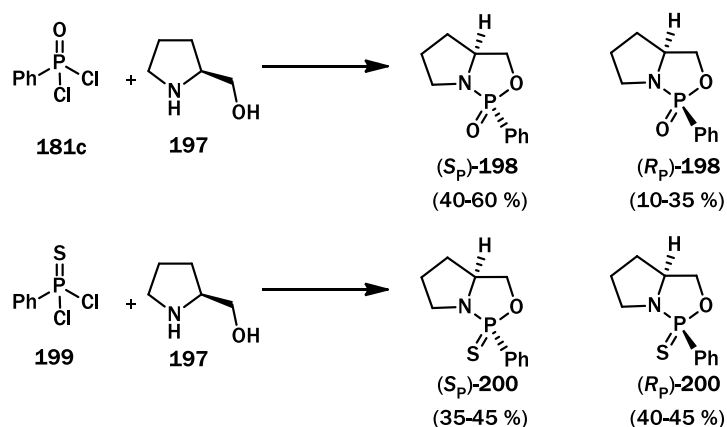
Schemat 62 Synteza nukleotydów z 1,3,2-oksazafosfolidyn

2-Chloro-1,3,2-oksazafosfolidyna **195** użyta w sekwencji reakcji, została zaadoptowana jako łatwo modyfikowalny substrat fosforowy w konstrukcji P-chiralnych nukleotydów. Co prawda poszczególne produkty pośrednie powstawały z częściową utratą czystości optycznej, ale autorzy donoszą, że ich proces chromatograficzny pozwalał na skuteczny rozdział izomerów. Skonstruowane nukleotydy miały zostać dalej użyte w syntezie oligonukleotydów, możliwość tworzenia oligomerycznych struktur z optycznie czystych substratów zdecydowanie upraszcza syntezę oraz zmniejsza ilość potencjalnych stereoizomerów.

4.4.2 Syntezy z wykorzystaniem prolinolu i jego analogów

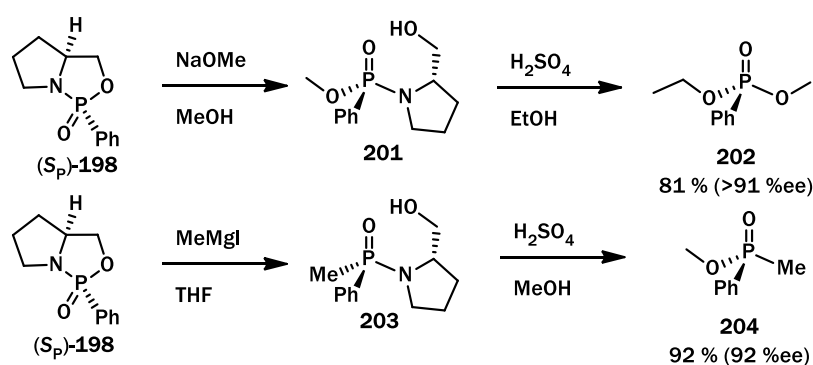
Naturalne aminokwasy pomimo niezbyt zasobnego zbioru, stanowią niewyczerpane źródło zasilania dla różnorodnych eksperymentów. Jeśli więc te skromne molekuly są tak atrakcyjne, to każda ich modyfikacja potęguje zakres możliwych zastosowań. I tak na przykład łatwo dostępny, wyniku redukcji proliny, aminoalkohol prolinol został użyty przez Zespół Koizumi do otrzymania bicyklicznych fosfinooksazolin.⁵⁵ [Schemat 63] Reakcja dichlorku kwasu fenylo fosfonowego i tiofosfonowego z

prolinolem prowadził do utworzenia mieszaniny dwóch diastereomerów z których każdy został wydzielony w stanie czystym i w pełni scharakteryzowany.



Schemat 63 Otrzymywanie 2-okso-1,3,2-fosfinooksazolidyn i 2-tio-1,3,2-fosfinooksazolidyn

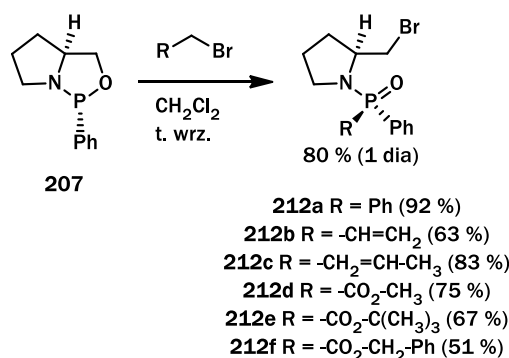
Badanie reaktywności i stereospecyficzności reakcji rozpoczęto od transestryfikacji w warunkach zasadowych. [Schemat 65]



Schemat 64 Otrzymywanie chiralnego fenylofosforynu z oksazafosfolu

Finalny produkt po dwóch etapach otrzymywano z niewielkim ubytkiem nadmiaru enancjomerycznego co oznacza, że każda z reakcji jest stereospecyficzna, co więcej obydwie przebiegają z inwersją konfiguracji ($\text{S}_\text{N}2@P$). Podstawienie nukleofilowe z mocnymi nukleofilami typu odczynników Grignarda również pozwalało utrzymać wysoką czystość enancjomeryczną, ale w odniesieniu do znanych z literatury przykładów analogicznych reakcji zachodziło z inwersją konfiguracji. Autorzy przyczyny takiego przebiegu reakcji upatrują w geometrii molekuly, a dokładniej w bicyklicznym połączeniu dwóch pierścieni 5-członowych.

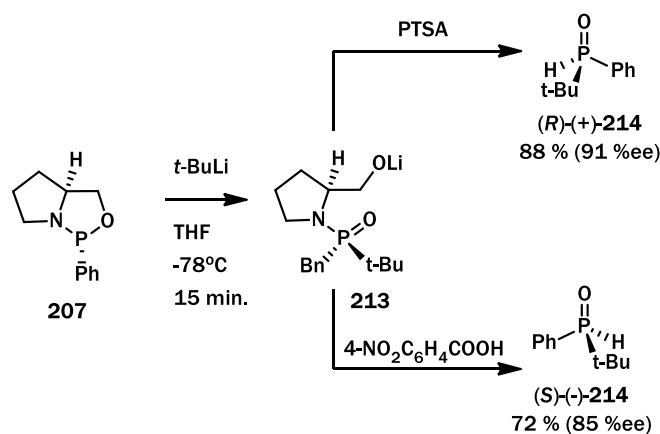
postaci pojedynczych diastereomerów, które na dalszym etapie badań posłużyły jako ligandy do konstrukcji kompleksów z metalami przejściowymi.



Schemat 67 Reakcja Michaelisa-Arbuzova z prolinookszazoliną

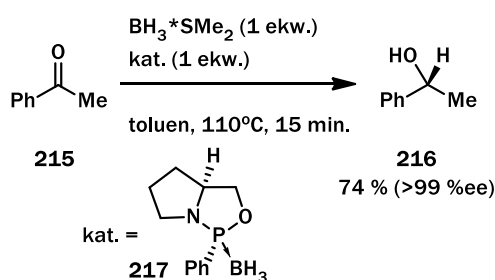
Dopełnieniem rozpoznania reaktywności była reakcja prolinookszazolin ze związkami typu α -halogenoketonów znana jako reakcja Perkowa. Przeprowadzona reakcja cechowała się słabą chemoselektywnością tworząc mieszaniny 2-3 różnych produktów.

Zespół Buono dosyć intensywnie weryfikował efekty stosowania prolinolu w połączeniach fosforoorganicznych i w jednej z publikacji opisuje niecodzienną technikę otrzymania dwóch enancjomerów amidu kwasu boranatofosfinowego z jednego prekursora.⁵⁹ [Schemat 68] Otwarcie pierścienia oksazafosolidyny w reakcji z *tert*-butylolitem i następująca po nim hydroliza pozwalały otrzymać tlenek drugorzędowej fosfiny z dobrą wydajnością, ale towarzyszyła temu częściowa racemizacja. Niemniej jednak nadspodziewanie łatwoosiągane są obydwa enancjomery tlenku fosfiny, konfiguracja produktu zmieniała się w zależności od tego jaki kwas został użyty do hydrolizy. Mocne kwasy (o ujemnej wartości pK_a) dawały enancjomer (*R*), natomiast słabsze kwasy (pK_a ok 3-5) pozwalały otrzymać izomer (*S*).



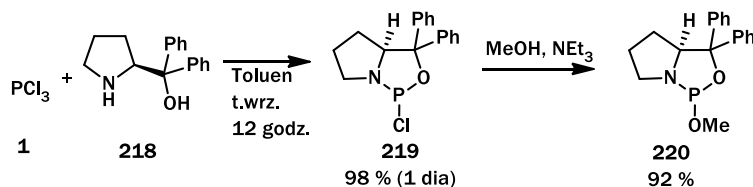
Schemat 68 Otrzymywanie antypodów optycznych tlenku *t*-butylofenylofosfiny przez hydrolizę amidu

Prolinol oprócz zastosowania jako pomocnik chiralny był wykorzystywany wielokrotnie w powiązaniu ze związkami fosforoorganicznymi jako blok budulcowy. W kilku doniesieniach literaturowych można odnaleźć zastosowanie tego typu związków w asymetrycznych redukcjach ketonów przy pomocy boranów.⁶⁰ [Schemat 69] W znakomitej większości przedstawionych przykładów otrzymywano alkohole z bardzo dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, choć aby uzyskać wysoką stereoselektywność konieczne było stosowanie jednego ekwiwalenta katalizatora co w zasadzie czyni taką reakcję stechiometryczną a nie katalityczną. Jak się również okazało dzięki tej procedurze można otrzymać chiralne deuterowane alkohole, warunkiem do tego jest zastosowanie deuterowanego boranu (BD₃). Wodór, który przyłącza się do węgla grupy karbonylowej pochodzi z boranu i zastosowanie kompleksu deuteroboranu pozwala bardzo prosto, efektywnie i stereoselektywnie wprowadzić deuter w pozycję geminalną do grupy hydroksylowej.



Schemat 69 Asymetryczna redukcja ketonów boranem z wykorzystaniem boranu oksazafsfoliodyny

Cząsteczka proliny jest bardzo istotnym związkiem dla szeregu stereoselektywnych reakcji działając jako katalizator lub wchodząc w skład ligandu (np. katalizator Hayashi-Jorgensena) W piśmiennictwie można również napotkać przykłady zastosowania modyfikowanych szkieletów proliny w charakterze bloków budulcowych związków fosforoorganicznych.⁶¹ [Schemat 70] Znakomita większość tych publikacji skupia się na otrzymaniu P-stereogennych związków bez usuwania chiralnego bloku budulcowego tym samym są one mniej istotne dla moich rozważań.

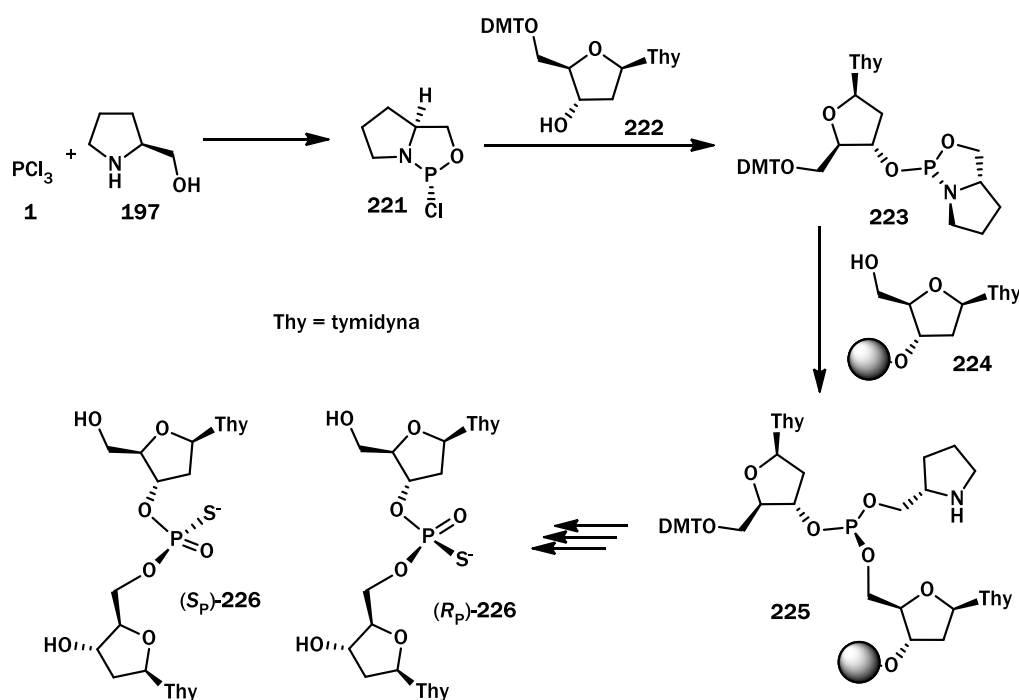


Schemat 70 Konstrukcja ligandów oksazafosfopidynowych do uwodornienia asymetrycznego

W przywołanym przykładzie autorzy zastosowali otrzymane ligandy w reakcji uwodornienia asymetrycznego katalizowanego kompleksami rodu. Rezultaty tych eksperymentów różnią się znacznie w dosyć szerokim zakresie i są zależne w największym stopniu od zatłoczenia atomu α względem

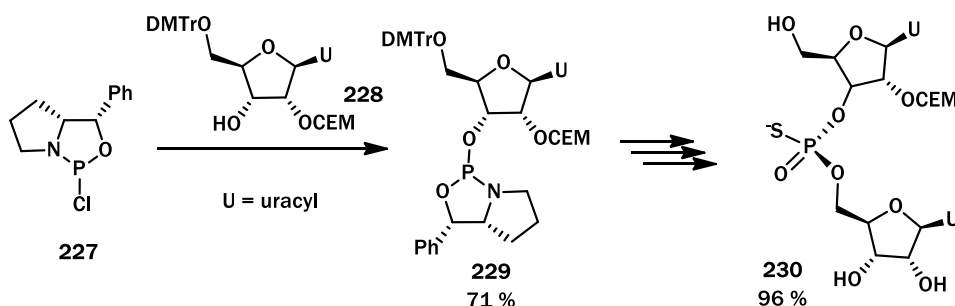
fosforu. Oprócz przedstawionego na Schemacie 70 estru metylowego badacze skonstruowali analogiczne amidy i fosfiny, których pozycja wicynalna może posiadać więcej podstawników niż podstawowy ester.

Podobnie jak efedryna i jej izomery prolinol również znalazł zastosowanie w konstrukcji chiralnych nukleozydów.⁶² [Schemat 71] Nukleozydy są szalenie interesującymi molekułami z ogromnym potencjałem aplikacyjnym jednak ich konstrukcja, zwłaszcza sterokontrolowana, jest dość problematyczna. Jedną z metod syntezy wykorzystuje obecność chiralnych pomocników które są podstawiane w sekwencji reakcji prowadząc do otrzymania optycznie czystych lub wzbogaconych produktów. Zespół Iyera opublikował między innymi syntezę nukleozydów powstałych z dezoksyrybozy kwasu tiofosforowego.



Schemat 71 Stereokontrolowana synteza nukleozydów tiofosforanowych

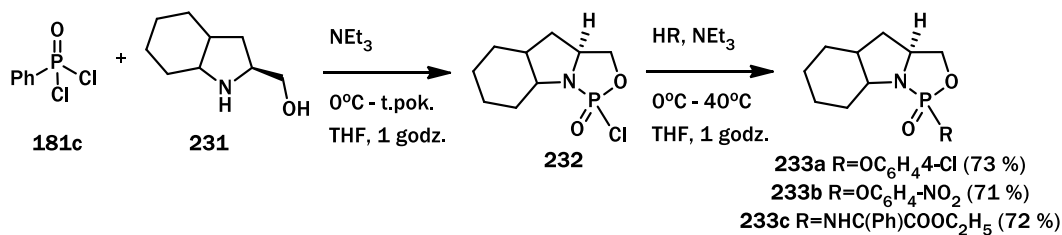
Wielokrotnie pomocniki chiralne rodziny proliny były stosowane przez zespół naukowy Takeshi Wada, który od wielu lat zajmuje się zagadnieniami syntezy oligonukleotydów.⁶³ [Schemat 72]



Schemat 72 Synteza nukleozydów tiofosforanowych z pomocą fenyloprolinolu

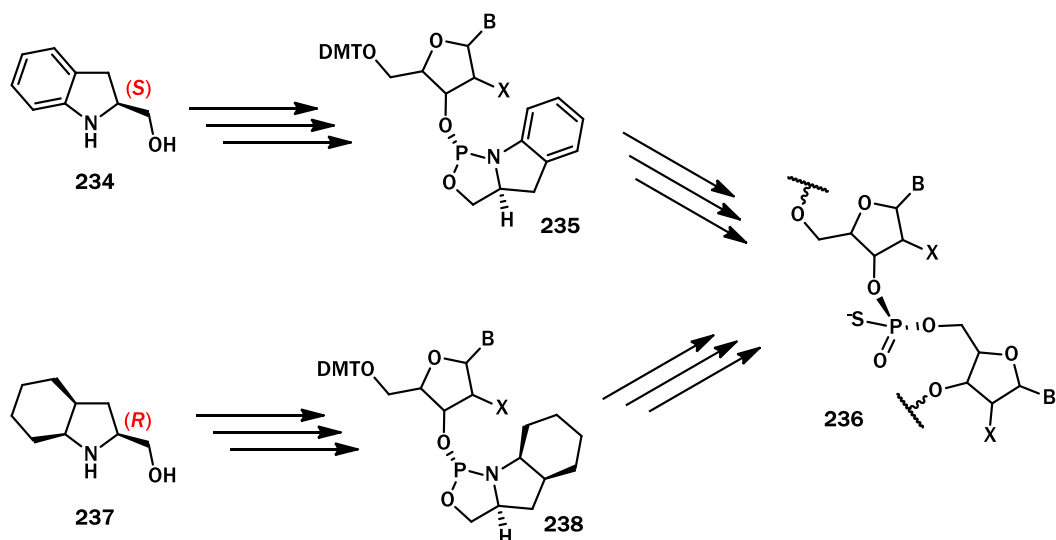
Otrzymane w powyższy sposób cząsteczki i konsekwentna możliwość formowania *si*RNA i/lub miRNA pozycjonują je jako obiekty zainteresowania farmkaologów i medyków ze względu na możliwość zastosowania do post-transkrypcyjnego wyciszania genów.

Krótką wzmiankę o użyciu molekuly o dużej zbieżności strukturalnej z proliną, zamieścili badacze z Uniwersytetu w Tirupati w Indiach.⁶⁴ [Schemat 73] Informacje podane przez autorów są dosyć zdawkowe i nie precyzują oni min. konfiguracji atomu fosforu ani tworzenia się innych izomerów. Czasopismo w którym opublikowano ten artykuł skupia się na farmakochemii i być może dlatego aspekty syntetyczne czy stereochemiczne są opisywane mniej szczegółowo. Brak jest również jakichkolwiek informacji o dalszych poczynaniach czy choćby planach wykorzystania tych związków. Zaprezentowano natomiast badania odnośnie zastosowania pod kątem aktywności antybakteryjnej i przeciwgrzybiczej prezentując jednak słabszą aktywność niż stosowane komercyjnie dostępne preparaty.



Schemat 73 Synteza 1,3,2-oksazazolidyn z zastosowaniem szkieletu oktahydroindanolu

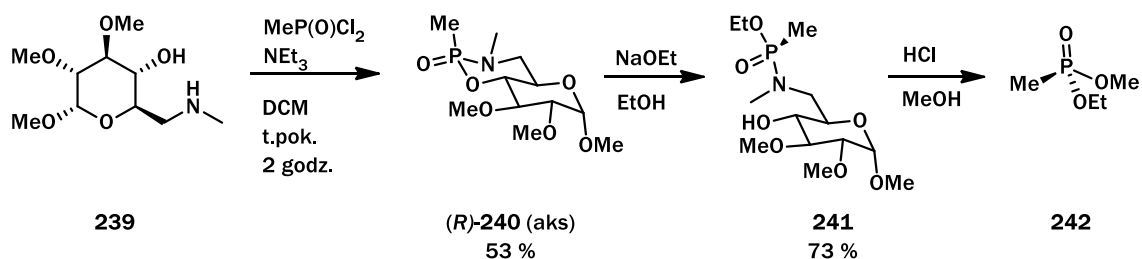
Dosyć niedawno ukazała się publikacja, w której autorzy wykorzystują dihydro- **234** i oktahydro- **237** indol w stereokontrolowanej syntezie oligonukleotydów.⁶⁵ [Schemat 74]



Schemat 74 Synteza oligonukleotydów z użyciem indolowych pomocników chiralnych

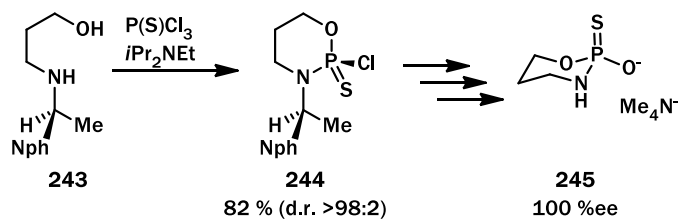
4.4.3 Syntezy z wykorzystaniem innych aminoalkoholi

Wspomniana we wcześniejszym fragmencie grupa badawcza Thomasa Incha, której głównym obiektem badań były sacharydowe połączenia fosforoorganiczne, skonstruowała aminoalkohol modyfikując cząsteczkę glukozy.⁶⁶ [Schemat 75]



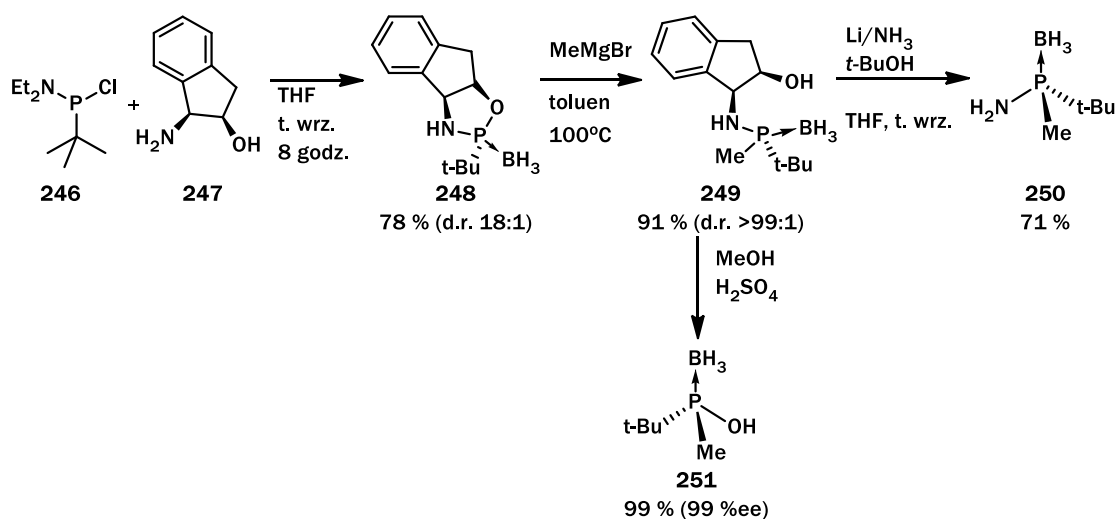
Schemat 75 Aminosacharydowe pomocniki chiralne w syntezie związków fosforoorganicznych

Dosyć powszechnie używane pomocniki chiralne budowane są na rdzeniu 3-aminopropanolu jednak większość z nich używane jest w charakterze bloku budulcowego, czyli pozostaje związane z chiralnym centrum fosforowym co nie jest domeną tego przeglądu. Dla przykładu przywołam jedną z publikacji zespołu prof. Mikołajczyka, gdzie wykorzystano aminopropanol z chiralnym centrum na atomie węgla do indukowania centrum asymetrii na atomie fosforu i po kilku dalszych transformacjach otrzymano sól amoniową tiofosforanamidu.⁶⁷ [Schemat 76]



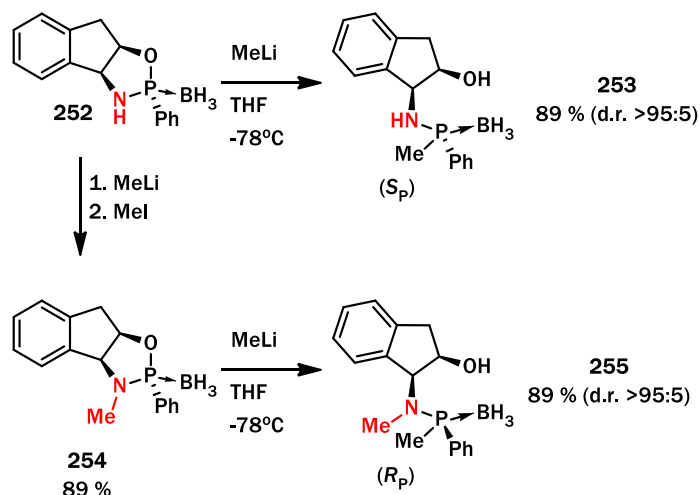
Schemat 76 Aminopropanolowy chiralny blok budulcowy wykorzystywany w konstrukcji 1,3,2-oksazafosforinów

Aminoindanol jest łatwodostępnym związkiem, który można otrzymać (kupić) w postaci diastereomerycznie czystej.⁶⁸ Był między innymi wykorzystany jako pomocnik chiralny do otrzymywania niesymetrycznie podstawionych sulfotlenków i zapewne wiedzeni tym sukcesem naukowcy z Barcelony zaimplementowali aminoindanol do pozyskiwania P-stereogennych związków organicznych.⁶⁹ [Schemat 77] W kilku publikacjach zespół kierowany przez Verdaguera i Riere przedstawił syntezę i transformacje prowadzące do otrzymania amidów kwasów boranatofosfinowych oraz, po poddaniu metanolizie, kwasów boranatofosfinowych.



Schemat 77 Steroselektywna synteza wspomagana aminoindanolem

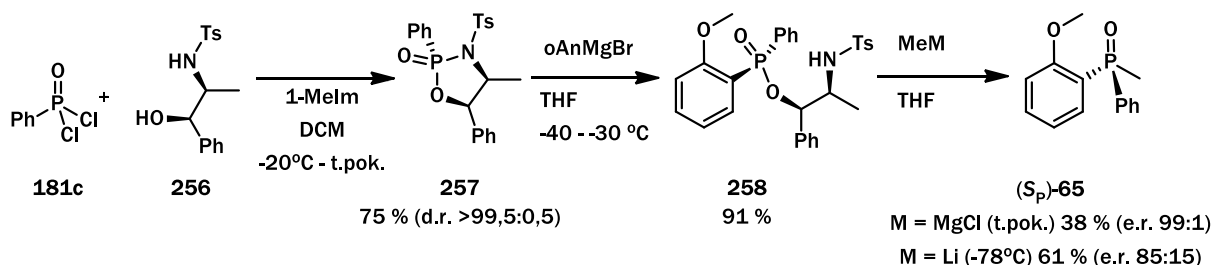
Próby rozszerzenia tej metodologii na warianty z innymi podstawnikami na atomie fosforu doprowadziło do zarejestrowania ciekawego efektu stereochemicznego. [Schemat 78]



Schemat 78 Otrzymywanie P-epimerów amidu kwasu boranotfosfinowego z oksazafosfolidyny otrzymanej z cis-aminoindanolu

W zależności od rzędowości aminy połączonej z atomem fosforu, reakcja podstawienia odczynnikami litoorganicznymi prowadziła do otrzymania diastereomerów o przeciwnej konfiguracji na atomie fosforu. W przypadku analogicznej reakcji oksazafosfolidyn ze szkieletem efedryny obserwowana jest retencja konfiguracji, natomiast oksazafosfolidyn ze szkieletem prolinolu dają produkty z inwersją konfiguracji na atomie fosforu. W tym przypadku mamy możliwość dosyć łatwego manipulowania właściwościami produktu w zależności od użytego substratu.

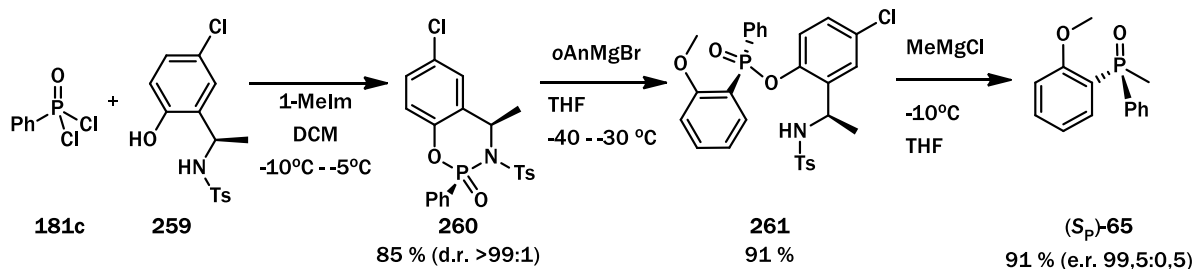
Typowa sekwencja reakcji polegająca na sukcesywnym podstawieniu wiązania P-O a następnie P-N została zmieniona przez Hana i współpracowników.⁷⁰ Głównym zamierzeniem badaczy była aktywacja mało reaktywnego wiązania P-N. Sposobem rozwiązania tego problemu była aktywacja azotu przez wprowadzenie grupy tosyłowej [Schemat 79]. Pierwsze eksperymenty przeprowadzono na N-tosylonorefedynie i zgodnie z przewidywaniem zauważono że reakcja z mocnym nukleofilem prowadzi do podstawienia wiązania P-N, a dopiero druga reakcja z analogicznym odczynnikiem metaloorganicznym daje produkt substytucji wiązania P-O.



Schemat 79 Modyfikacja procedury Juge przy pomocy N-tosylowanej aminy

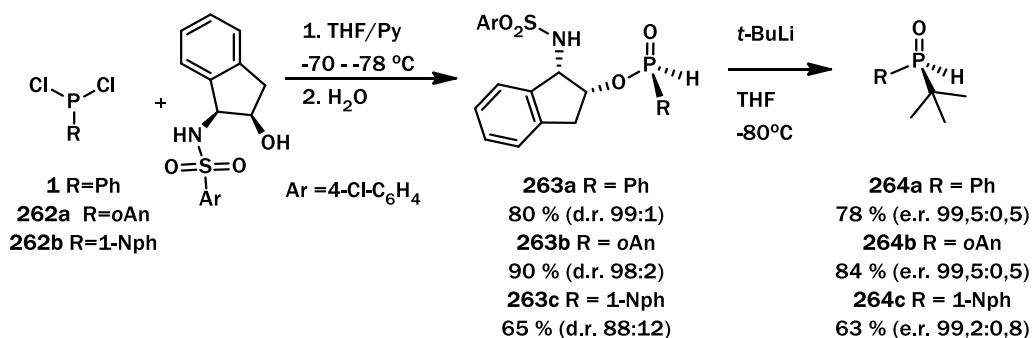
W zaprezentowanej sekwencji przekształceń chemicznych zbadano także przebieg stereochemiczny i stwierdzono, że każda z reakcji podstawienia P-N i P-O przebiega z inwersją

konfiguracji. W kontekście znaczącego wzrostu efektywności substytucji wiązania P-N, głównym mankamentem stała się teraz substytucja P-O. Autorzy stwierdzili, że przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, iż grupa ulegająca podstawieniu (O-alkil) jest słabą grupą opuszczającą o zbyt wysokim pK_a . Rozwiązaniem tego problemu mogłoby być wprowadzenie grupy fenolowej (lub ogólniej O-arylowej) o istotnie mniejszej wartości stałej kwasowości. Splot spostrzeżeń wyniesionych z wcześniejszych eksperymentów i założeń opartych o stan wiedzy zaowocowały wprowadzeniem nowego pomocnika chiralnego skonstruowanego w odpowiedzi na postawione warunki. [Schemat 80]



Schemat 80 Otrzymywanie P-stereogennych tlenków fosfin z (R)-2-(1-aminoetylo)-4-chlorofenolu

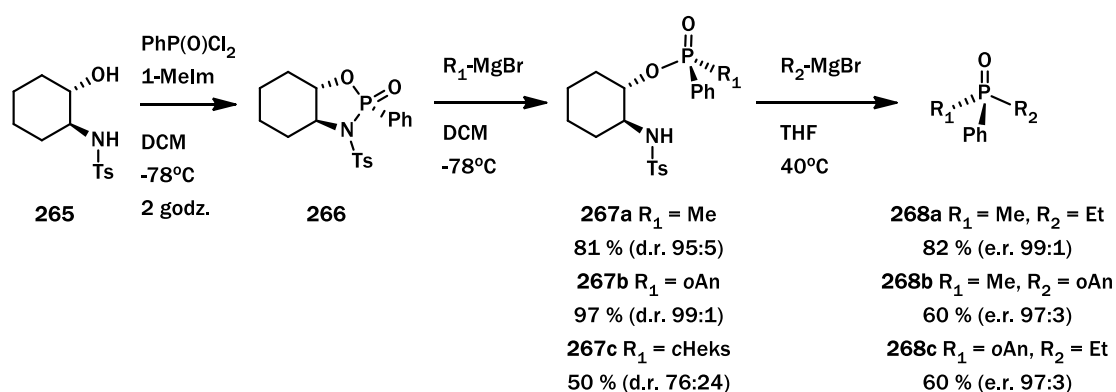
Powyższa synteza posłużyła do otrzymania pokaznego zestawu tlenków fosfin z dobrymi wydajnościami i praktycznie w formie pojedynczych enancjomerów. W odosobnionych przypadkach notowano częściowy spadek nadmiaru enancjomerycznego do poziomu 90 %ee. Analiza rentgenostrukturalna otrzymanych produktów pośrednich potwierdziła, że obydwie reakcje podstawienia z odczynnikami Grignarda zachodzą z inwersją konfiguracji. N-Tosylowa aktywacja dawała zauważalne efekty w postaci enancjomerycznie czystych związków otrzymywanych z wysokimi wydajnościami, dlatego też autorzy postanowili postąpić analogicznie z *cis*-aminoindanolem. [Schemat 81] Zaznaczyć tu jednak należy, że tym razem jako grupy aktywującej użyto 4-chlorofenylosulfonu a nie jak poprzednio tosyłanu.



Schemat 81 Synteza chiralnych tlenków drugorzędowych fosfin z wykorzystaniem aktywowanego aminoindanolu

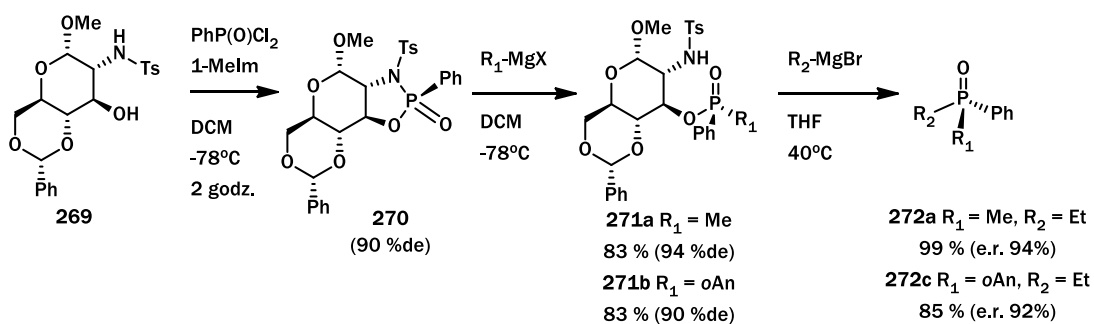
W tej części badań autorzy zawęzili profil produktów do drugorzędowych tlenków fosfin, w których jednym z podstawników jest grupa *tert*-butylowa. W wyniku reakcji otrzymywano z dobrymi wydajnościami tlenki fosfin o wysokim stopniu czystości optycznej, które po rekrystalizacji pozwalały otrzymać pojedyncze enancjomery tlenków drugorzędowych fosfin.

Tosyloamidowa modyfikacja nieskomplikowanych chiralnych bloków budulcowych utworzyła nowy nurt w poszukiwaniach efektywnych pomocników chiralnych. Na fali tego nurtu Andrioletti z zespołem wprowadzili grupę tosyloową na atom azotu w jednym z możliwie najprostszych szkieletów cząsteczkowych jakim był (1*S*,2*S*)-2-aminocykloheksanol.⁷¹ [Schemat 82]



Schemat 82 Synteza *P*-chiralnych fosfinotlenków z 1,2-aminocykloheksanolu

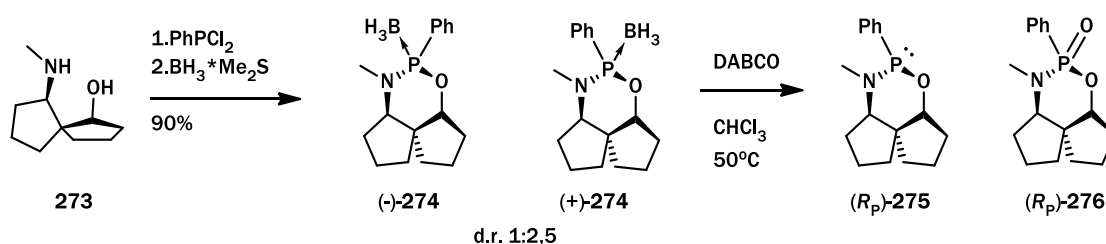
Pomimo ogromnego podobieństwa strukturalnego i zbieżności z wcześniej przywołanymi przykładami, zastosowany chiralny pomocnik nie pozwalał na osiągnięcie bardzo zatłoczonych struktur fosfinotlenków nie poddając się reakcji. Reakcje podstawienia P-O wymagały znacznie wyższej temperatury przez co uzyskiwano częściowo zracementowane produkty. Rekrystalizacja wystarczała jednak, aby otrzymać pojedyncze *P*-epimery produktów. Ten sam zespół badawczy opublikował także wyniki badań z zastosowania innego łatwo dostępnego monosacharydu jakim jest glukozamina.⁷² Odpowiednio przygotowaną molekułę α -glukozaminy podano reakcji z chlorkiem kwasu fenylofosfonowego [Schemat 83]



Schemat 83 Otrzymywanie *P*-Chiralnych tlenków fosfin z wykorzystaniem *N*-tosyloglukozaminy

Tutaj również udało się otrzymać produkty z dobrymi wydajnościami i z wysoką stereoselektywnością, a w przypadku, kiedy obserwowano racemizację, produkty można było wzbogacić przez krystalizację, co prowadziło do uzyskania molekuł w postaci diastereomerycznie czystszej. Niedogodnością tego protokołu syntetycznego jest problematyczny rozdział i oczyszczanie mieszaniny produktów reakcji glukozaminy z dichlorkiem kwasu fenylfosfonowego. O ile autorom udało się, przez krystalizację, wydzielić główny anomer, o tyle rozdział chromatograficzny i separacja izomerów jest trudna, co wymusza prowadzenie reakcji na mieszaninie anomerów α i β , lub stosowanie wydzielonego przez krystalizację substratu, który powstaje w niezbyt wydajnie. Usprawnieniem tej metodologii miało być prowadzenie reakcji na atomie fosforu- $\sigma^3\lambda^3$ i próba taka została przeprowadzona z powodzeniem uzyskując produkt z nieco wyższą wydajnością i wyższym nadmiarem enancjomerycznym niż w pierwotnej wersji reakcji.

Bardzo ciekawą architekturę molekularną chiralnego bloku budulcowego wprowadził Keay i współpracownicy.⁷³ Badacze użyli spirocyklicznego aminoalkoholu (**273**) o szkielecie składającym się z dwóch pierścieni pięciocłonowych z grupą aminową i hydroksylową spozycjonowaną tak, aby możliwe było powstanie nowych wiązań z dichlorofenylofosfiną użytą w reakcji jako substrat. [Schemat 84]

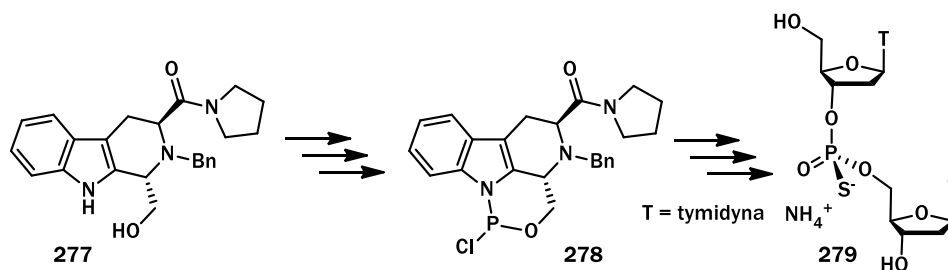


Schemat 84 6-amino-spiro[4.4]nonan-1-ol jako chiralny blok budulcowy do syntezy 1,3,2-oksazafosforinów

O ile produkty otrzymywane były z dobrymi wydajnościami, to jednak otrzymywano trudną do rozdzielania mieszaninę epimerów. W toku prac udało się wydzielić krystaliczny produkt, którego analiza rentgenostrukturalna pozwoliła ustalić strukturę związku. Dalsze transformacje również przebiegały z utworzeniem mieszanin produktów i jak na Schemacie 84 w wyniku dekompleksowania boranu otrzymywano mieszaninę fosfiny i fosfinitlenku. Autorzy skonstruowali także dimeryczną strukturę, gdzie jako substratu użyli pierwszorzędowej aminy i po wprowadzeniu łącznika metylenowego uzyskali C₂ symetryczną strukturę. Wydzielone związki zostały zastosowane do syntezy kompleksów z rodem, które to kompleksy zostały użyte do asymetrycznego uwodornienia. Produkt reakcji uwodornienia otrzymano z najwyższym nadmiarem enancjomerycznym 15 %ee.

Jak już wcześniej wspominałem aminoalkohole można łatwo otrzymać z aminokwasów w wyniku tylko jednej reakcji. Jednak pomimo tak łatwego dostępu zaledwie kilka z nich zostało użytych

w reakcjach ze związkami fosforowymi.⁷⁴ Związek **277**, który otrzymano z tryptofanu został z powodzeniem zastosowany jako pomocnik chiralny w stereokontrolowanej syntezie nukleotydów tiofosforforylowych. [Schemat 85]



Schemat 85 Stereokontrolowana synteza nukleotydów z wykorzystaniem pochodnych tryptofanu

Pomimo konieczności przeprowadzenia dosyć złożonej, wieloetapowej syntezy autorzy rysowali perspektywę implementacji opisanego procedury do syntezy na nośniku stałym, która to jest najpowszechniejszą metodą syntezy tego typu związków.

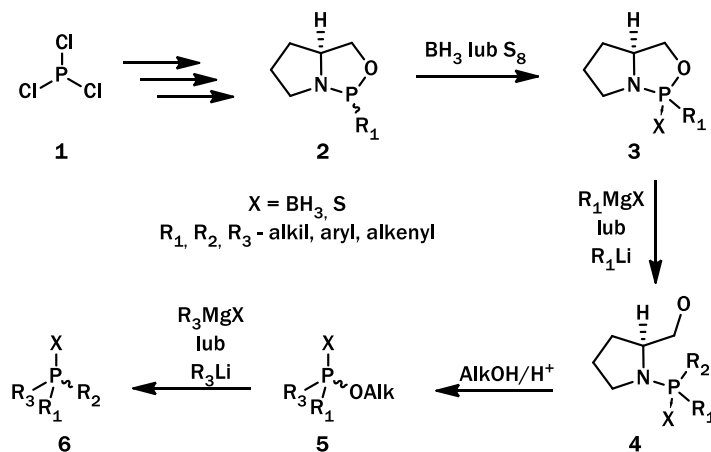
Podsumowując część literaturową można stwierdzić, że w świetle przywołanych przykładów można dostrzec potencjał jaki niesie synteza asymetryczna związków fosforoorganicznych. Pomimo, że pierwsze (chronologicznie) doniesienia literaturowe w tym zakresie sięgają pół wieku wstecz to widać wyraźnie, że w obecnych czasach w periodykach naukowych pojawia się wiele nowych, interesujących doniesień. W szczególnie interesującym, z mojego punktu widzenia, zakresie syntezy tj. z wykorzystaniem pomocników chiralnych klasy amonoalkohli również zauważyć można nowe koncepcje. Zasadnym jest tu wspomnieć, że opracowane metodologie mają zastosowanie nie tylko w preparatyce ligandów fosfinowych dla potrzeb katalizy asymetrycznej, ale także w stereokontrolowanej konstrukcji nukleotydów, co znacznie zwiększa potencjał aplikacyjny otrzymywanych związków chociażby jako nowych substancji czynnych w farmaceutykach. Tym samym uważam że podjęcie badań, mających na celu uzupełnienie stanu wiedzy co do fragmentarycznie opisanych metodologii jest uzasadnionym działaniem, które może przynieść istotną korzyść w postaci opracowania skuteczniejszych metod otrzymywania *P*-stereogennych molekuł.

5 Badania Własne

Numeracja związków w części literaturowej i badaniach własnych jest niezależna.

5.1 Zarys koncepcji badań

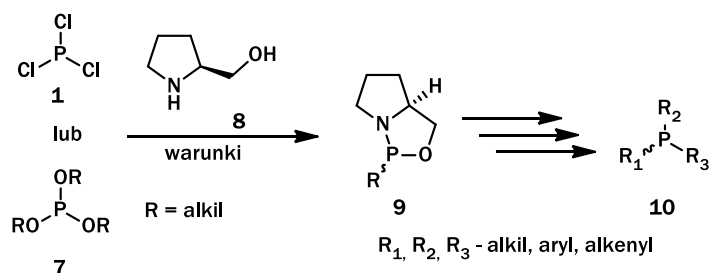
Głównym zamysłem całego projektu badawczego było opracowanie warunków pozwalających otrzymywać chiralne fosfiny z powszechnie stosowanych prostych związków fosforoorganicznych oraz prostych i łatwo dostępnych pomocników chiralnych (ze szczególnym uwzględnieniem prolinolu). [Schemat 86] Syntezę substratów zaplanowałem zaczynając z trichlorku fosforu i na drodze znanych i opisanych przekształceń planowałem otrzymać 1,3,2-oksazafosolidyny **5**, zarówno w formie związanej z boranem jak i siarką.



Schemat 86 Synteza substratów i plan badań

Posiadając takie substraty planowałem sprawdzić, jak zachowują się one wobec mocnych nukleofili metaloorganicznych typu magnezo i litoorganicznych w szczególności, czy oczekiwane produkty podstawienia/otwarcia pierścienia powstają w sposób stereospecyficzny. Powodzenie tego etapu pozwoliłoby mi sprawdzić, czy otrzymane amidy kwasów boranatofosfinawych **4** są dostatecznie trwałe i stabilnymi prekursorami dla otrzymania analogicznych estrów **5** oraz wywiedzionych od nich trzeciorzędowych fosfin **6**. Planowałem także sprawdzić, czy bezpośrednia transformacja od związku **4** do **6** bez etapu estru **5** jest wykonalna, choć już na etapie planowania jawiła się ona jako mało realna.

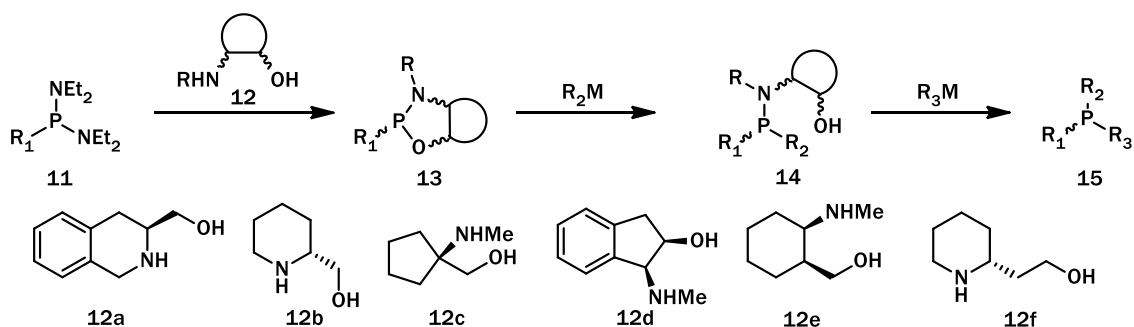
Kolejna część planu badawczego skupiała się na wykorzystaniu łatwo dostępnych związków fosforowych jako prekursorów do otrzymywania *P*-stereogennych prekursorów fosfin. [Schemat 87]



Schemat 87 Wykorzystanie łatwodostępnych związków fosforu w syntezie P-chiralnych prekursorów fosfin

W tej części planowałem sprawdzić, na ile wykonalne jest zastąpienie znanych i opisanych amidów kwasów fosfonowych odczynnikami powszechnie dostępnymi w handlu a więc łatwodostępnymi, tanimi i nie wymagającymi dodatkowych zabiegów przygotowawczych.

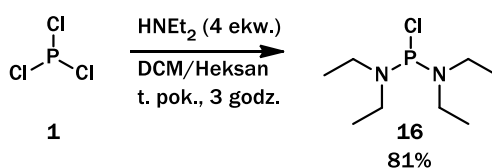
Jako że dwie powyżej opisane składowe planu badawczego opierały się na szkieletie prolinolu, ostatnią część projektu miało stanowić sprawdzenie innych dostępnych aminoalkoholi w charakterze pomocników chiralnych i ich efektywności w procesie dyskryminacji diastereoizomerów. [Schemat 88]



Schemat 88 Zastosowanie cząsteczek aminoalkoholi w otrzymywaniu P-stereogennych molekuł

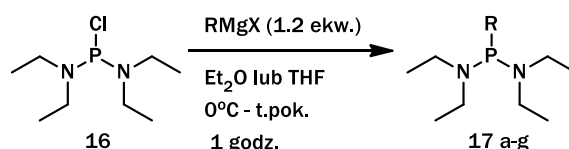
5.2 Synteza substratów

Badania rozpocząłem od przygotowania niezbędnych substratów. Pierwszą reakcją była reakcja trichlorku fosforu **1** z dietyloaminą, która doprowadziła do uzyskania bis(N,N-dietyloamidu) kwasu chlorofosforowego **16** zgodnie z warunkami określonymi w literaturze.⁷⁶ [Schemat 89]



Schemat 89 bis(N,N-dietyloamid) kwasu chlorofosfonowego 16

Wydzielony i oczyszczony amid poddałem serii reakcji z różnymi odczynnikami metaloorganicznymi, głównie odczynnikami Grignarda uzyskując w ten sposób zestaw substratów różniących się zarówno po kątem zatłoczenia sterycznego generowanego wokół atomu fosforu jak i gęstością elektronową. [Schemat 90, Tabela 1]



Schemat 90 Synteza bis(*N,N*-dietyloamidów) kwasu fosfonowego (**17 a-f**)

Tabela 1 Wydajności bis(*N,N*-dietyloamidów) kwasu fosfonowego (**17 a-f**)

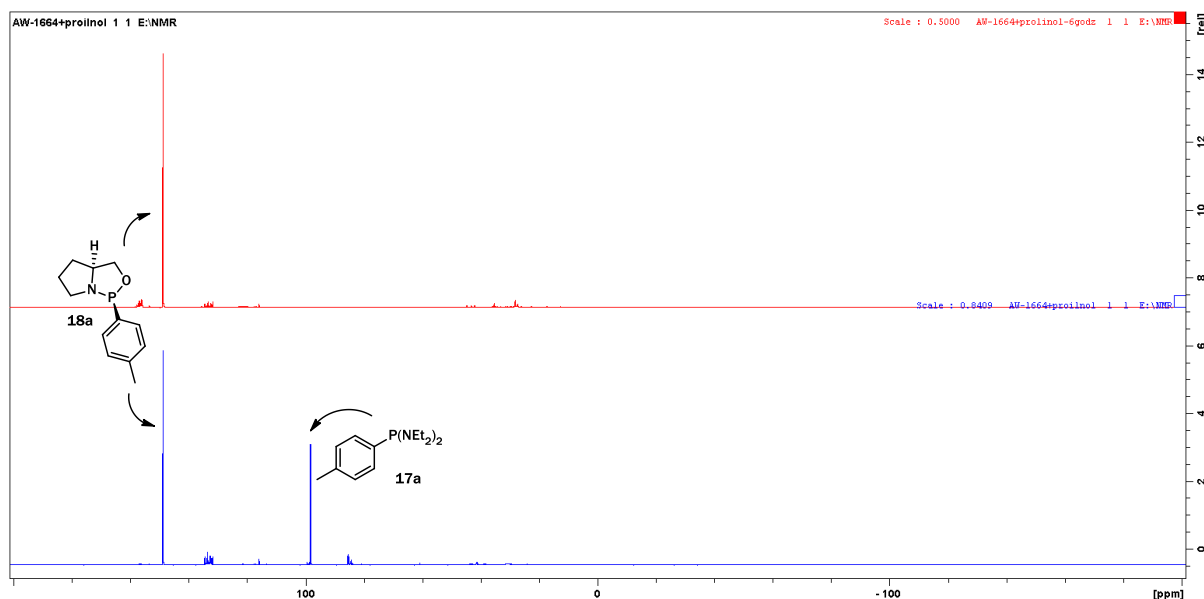
Produkt	R	Wydajność
17a	<i>p</i> -Tol	98%
17b	<i>o</i> -An	43%
17c	1-Nph	83%
17d	<i>t</i> -Bu	99%
17e	<i>c</i> -Hex	37%
17f	<i>c</i> -Pent	67%
17g	Mezytyl	47%

W wypróbowanym przeze mnie zestawie odczynników metaloorganicznych jako nukleofili można zauważyć pewien wpływ zawady sterycznej na wydajność oczekiwanego produktu, aczkolwiek nie jest on najprawdopodobniej jedynym czynnikiem wpływającym na wydajność produktu. Odczynnik Grignarda otrzymany z halogenku mezytylu tworzył produkt z wydajnością 47%, a z drugiej strony analog *tert*-butylowy otrzymałem niemal ilościowo. Równie zastanawiająca jest sytuacja w przypadku nukleofili wywodzących się z cykloheksanu i cyklopentanu, gdzie różnica w wydajności sięgała 30%. Należy zakładać, że potencjalnym czynnikiem wpływającym na wydajność produktu może być jego podatność na hydrolizę w obecności śladowych ilości wody, znajdującej się chociażby w postaci pary wodnej.

Zgodnie z procedurą opisaną przez Juge i współpracowników⁴⁹ zdecydowałem się na użycie *bis*-amidów jako substratów w dalszych etapach założonej przeze mnie ścieżki syntezy, gdyż pozwala to na osiągnięcie lepszej „ekonomii atomowej” tzn. teoretycznie możliwe jest przekształcenie całej populacji cząstek w jeden diastromer w warunkach, w których możliwe jest zajście procesu epimeryzacji centrum chiralności znajdującego się na atomie fosforu.

5.3 Synteza boranów oksazafosfolidyn

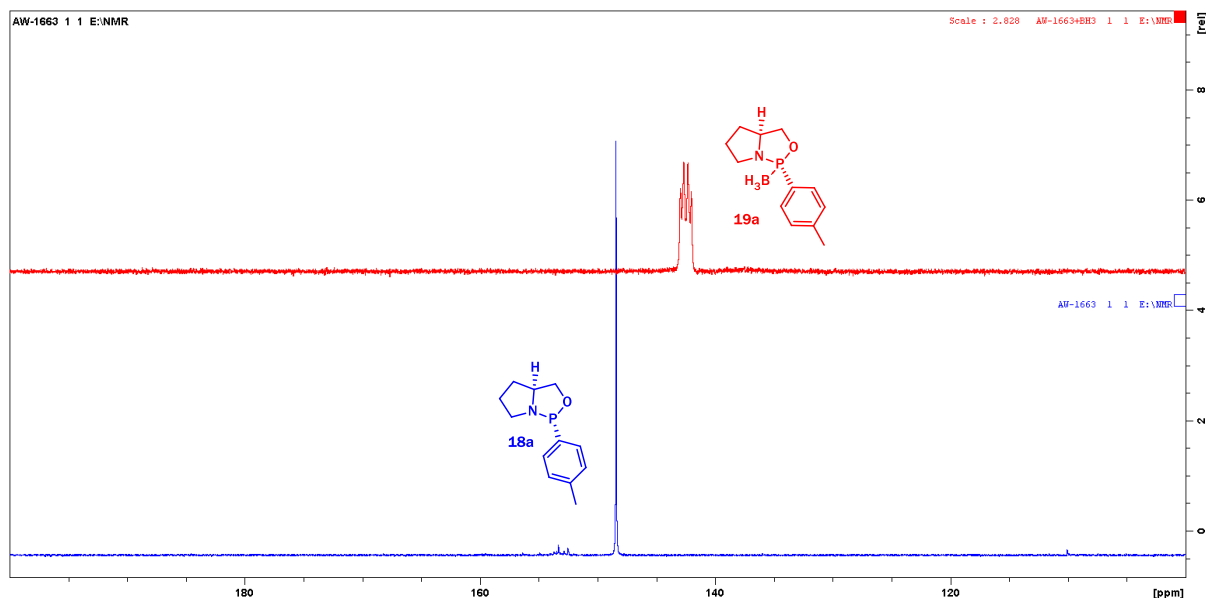
Otrzymane amidy poddałem reakcji z prolinolem we wrzącym toluenie, co pozwoliło na przeprowadzenie reakcji wymiany obu podstawników amidowych na atomie fosforu z utworzeniem pięcioczłonowego pierścienia oksazafosfolidynowego. [Schemat 91] Następnie po sprawdzeniu postępu reakcji przy pomocy techniki ^{31}P NMR dodawałem kompleks $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ w celu zabezpieczenia atomu fosforu przed utlenianiem oraz dla zabezpieczenia trwałości konfiguracyjnej atomu fosforu. Na tym etapie reakcje przebiegały dosyć schematycznie i w większości bezproblemowo. Jak już wspomniałem postęp reakcji można było śledzić przy pomocy widm ^{31}P NMR. [Rysunek 1]



Rysunek 1 Monitorowanie postępu reakcji przy pomocy widma ^{31}P NMR

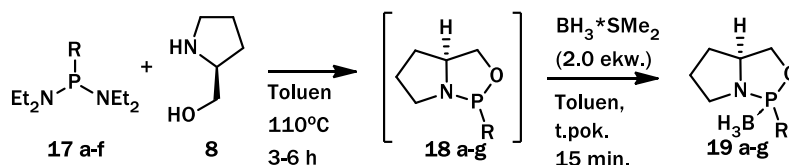
Na Rysunku 1 przedstawiłem przykładowe widmo reakcji substratu **17a** z prolinolem. Po 1 godzinie ogrzewania (dolne niebieskie widmo) obserwowałem powstawanie produktu (148 ppm) z jednoczesnym zanikaniem sygnału substratu (98 ppm). Po 6 godzinach (górne czerwone widmo) sygnał pochodzący od substratu zniknął całkowicie, co pozwalało na dalszą obróbkę mieszaniny reakcyjnej poprzez dodatek boranu lub bezpośrednio destylację produktu **18**. Produkt ten był jednak bardzo podatny na utlenienie i wymagał przechowywania w atmosferze obojętnej i zużycia w przeciągu 2-3 dni. Dlatego też produkty reakcji były wydzielane głównie w postaci kompleksów z BH_3 . Obserwacja widma ^{31}P NMR pozwalała ustalić optymalny czas prowadzenia reakcji, ale także pozwoliła zobrazować efektywność powstawania jednego P-epimeru syntezowanego związku. Dodatkowo, sygnał pochodzący od związku zawierającego wiązanie koordynacyjne $\text{P}\rightarrow\text{BH}_3$ jest bardzo charakterystyczny (szeroki multiplet) i wynikający z właściwości atomu boru, co w znaczny sposób ułatwia analizę mieszaniny i dodatkowo pozwalała ocenić konwersję substratu do produktu po addycji kompleksu

boranu do mieszaniny reakcyjnej. [Rysunek 2] Po kilku minutach od dodania handlowego kompleksu BH_3 zaobserwowałem całkowity zanik sygnału substratu (dolne niebieskie widmo) i pojawienie się charakterystycznego sygnału $P \rightarrow BH_3$ (górne czerwone widmo).



Rysunek 2 Zmiana struktury wygaśnię w widmie ^{31}P NMR po dodaniu kompleksu BH_3

Wydajności wydzielonych i oczyszczonych produktów podaję w Tabeli 2.



Schemat 91 Synteza boranów oksazafosfolidyn z amidów kwasu fosfonowego i Prolinolu

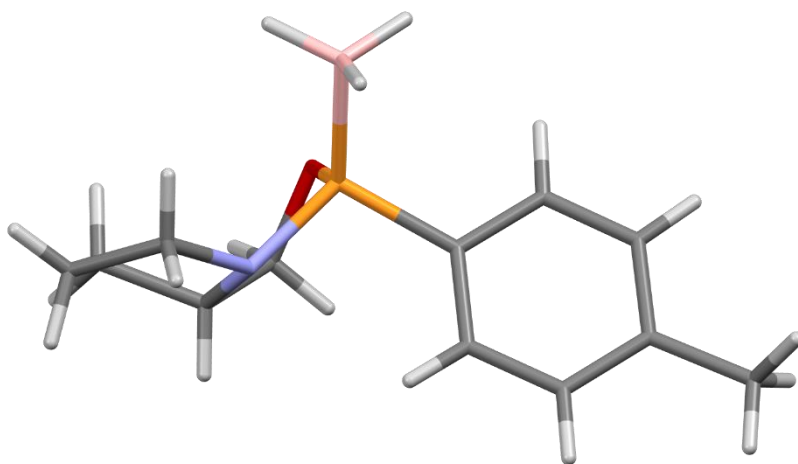
Tabela 2 Wydajności wydzielonych boranów oksazafosfolidyn

L.p.	Nr produktu	Wydajność (%) (konwersja %)	$[\alpha]_D^{25}$ (c= in $CHCl_3$) [de]
1	<i>p</i> -Tol (19a)	100(100) [32 % ^[a]]	+123,1; (1,0) [100 %de]
2	<i>o</i> -An (19b)	32(100)	+87,1; (1,145) [100 %de]
3	1-Nph (19c)	14(100)	+49,5; (1,0) [100 %de]
4	<i>t</i> -Bu (19d)	7(100)	+76,6; (1,325) [100 %de]
5	<i>c</i> -Hex (19e)	36(100)	+66,9; (1,925) [100 %de]
6	<i>c</i> -Pent (19f)	51(100)	+73,9; (0,955) [100 %de]
7	Mezetyl (19g)	0(0)	---[b]

[a]- wydajność po krystalizacji; [b]- brak reakcji

W przeprowadzonej serii reakcji również wyraźnie zauważalny był wpływ zawady sterycznej na wydajność produktu. I tak, w przypadku podstawnika mezytylowego nie zaobserwowałem w ogóle

produktu reakcji. Również silnie zatłoczony analog *tert*-butylowy powstawał z bardzo słabą wydajnością rzędu 7% (związek **6d**). Oczyszczanie mieszanin reakcyjnych stwarzało wrażenie dość łatwego i niewymagającego procesu, jednak po wnikliwej analizie zauważyłem że niskie wydajności wynikają w głównej mierze z rozkładu produktu podczas oczyszczania na kolumnie chromatograficznej. Niestety zabiegu tego nie mogłem pominąć, ponieważ otrzymane produkty to w większości oleiste ciecze, których nie sposób było oczyścić innymi metodami. Jedynie analog *p*-tolilowy udało mi się otrzymać w postaci krystalicznej. Jeden z wydzielonych kryształów poddałem analizie rentgenostrukturalnej potwierdzając strukturę związku. [Rysunek 3]



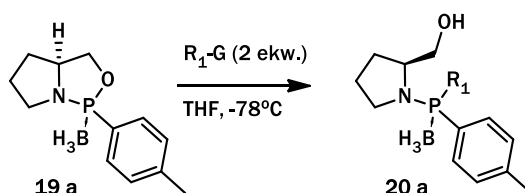
Związek	30a
Wzór sumaryczny	C ₁₂ H ₁₉ BNOP
Grupa przestrzenna	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
Wymiary komórki elementarnej	a 7.6840(2) b 11.0636(3) c 14.9848(3)
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 90 γ 90
Objętość komórki elementarnej	1273.9
Z,Z'	Z : 4 Z' : 1
R-Factor (%)	2.9

Rysunek 3 Analiza krystalograficzna X-ray związku 19a

Konfiguracja absolutna (*S*)-prolinolu (**8**) wymusza konfigurację powstającego centrum optycznego na atomie fosforu kierując podstawnik *para*-tolilowy w relacji *anti* do grupy –CH₂OH prolinolu. Badania krystalograficzne potwierdzają założenia syntezy. Otrzymane kryształy nie posiadają centrum inwersji, co z kolei świadczy o tym że otrzymany związek posiada tylko jedną konfigurację w badanej sieci kryształu. Nie zaobserwowano innych form krystalicznych podczas krystalizacji.

5.4 Rozpoznanie reaktywności boranów oksazafosfolidyn

Związek **19a** został przeze mnie zastosowany jako modelowy substrat w reakcjach z różnymi nukleofilami metaloorganicznymi. Z literatury wiadomym jest, iż do otwarcia pierścienia oksazafosfolidynowego (w formie $>P\rightarrow BH_3$ lub $>P=O$) niezbędne jest użycie mocnych nukleofilów węglowych, takich jak odczynniki Grignarda czy też związki litoorganiczne. Tak więc do optymalizacji tej reakcji użyłem kilku powszechnie stosowanych nukleofilów podanych w Tabeli 3. (Schemat 9; Tabela 3)



Schemat 92 Otwarcie pierścienia oksazafosfolidyn w reakcji z różnymi odczynnikami metaloorganicznymi

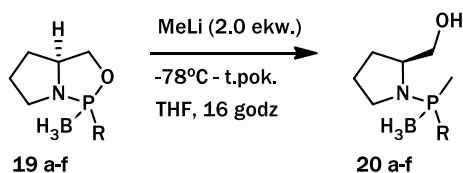
Tabela 3 Reakcja substytucji nukleofilowej w pierścieniu oksazafosfolidynowym z różnymi nukleofilami

L.p.	Nr produktu	R ¹ -G	Wydajność (%)
1	20a	Zn(Me) ₂	0
2	20a	Zn(Et) ₂	0
3	20a	<i>i</i> -PrMgCl*LiCl	0
4	20a	MeMgBr	0
5	20a	MeMgBr ^[a]	37 (dr 5:2)
6	20a	MeLi	78
7	20aa	PhLi	60
8	20ab	<i>t</i> -BuLi	0

[a] – toluen 110°C

Pierwsze próby otwarcia pięciocłonowego pierścienia podjąłem wykorzystując odczynniki cynkoorganiczne z nadzieją, że te relatywnie łagodne odczynniki nukleofilowe pozwolą, w dalszej perspektywie, na wprowadzenie funkcjonalizowanych podstawników (np. zawierających grupę formylową lub karbonylową) co nie jest możliwe stosując, np. odczynniki Grignarda. Jednak cynkoorganiczne nukleofile okazały się nieefektywne w tej reakcji. Jakikolwiek postęp tej reakcji zauważyłem dopiero, kiedy zastosowałem bromek metylomagnezowy ale w temperaturze 110 °C. Co gorsza, zaobserwowałem tworzenie się mieszaniny diastereomerów. Dopiero zastosowanie odczynników litoorganicznych (Tabela 4, L.p. 6 i 7) pozwoliło na uzyskanie pożądaných produktów z dobrymi wydajnościami. Jednak zatłoczenie steryczne dookoła atomu fosforu miało dość duży wpływ na efektywność takiej reakcji, gdyż w przypadku użycia *t*-butylolitu jako nukleofila taka reakcja nie zaszła.

W warunkach, które uznałem za najbardziej efektywne, poddałem reakcji z metylolitem pozostałe wydzielone wcześniej borany oksazafosfolidyn (**19a-f**).



Schemat 93 Reakcja Metylolitu z boranami oksazafosfolidyn

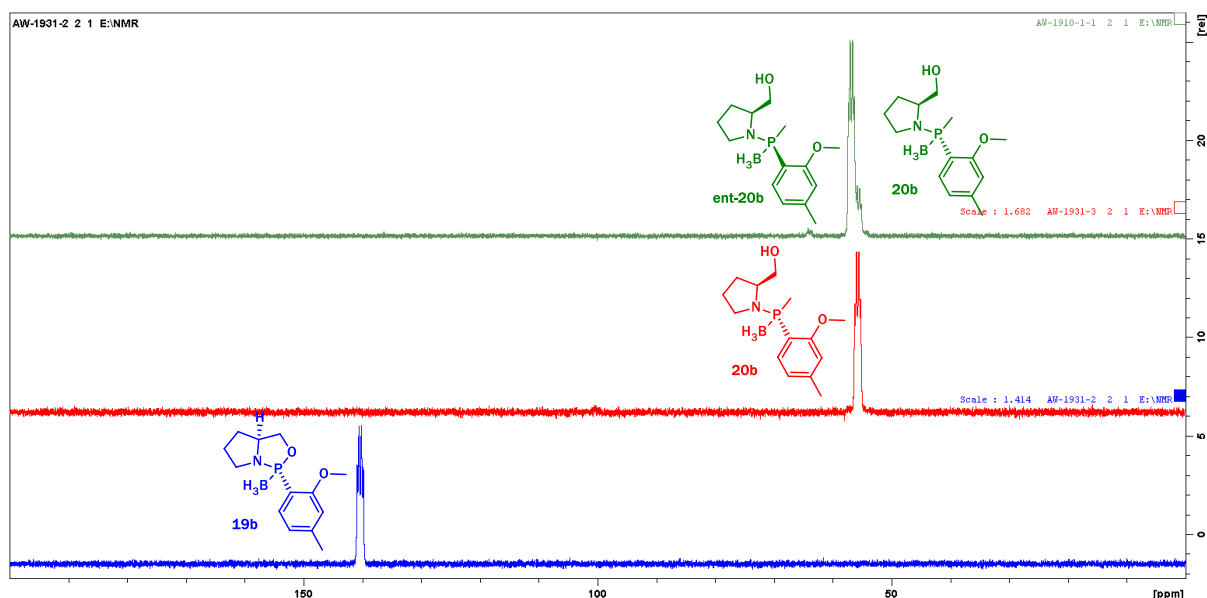
Tabela 4 Wydajności reakcji Boranów oksazafosfolidyn z Metylolitem

L.p.	Nr produktu	Wydajność (%de)	$[\alpha]_D$ (c, CHCl_3)
1	<i>p</i> -Tol (20a)	78 (100 %de)	-16,5 (1,075)
2	<i>o</i> -An (20b)	31 (62 %de)	-1,01 (1,05)
3	1-Nph (20c)	56 (98 %de)	-3,35 (1,105)
4	<i>t</i> -Bu (20d)	0[a]	---
5	<i>c</i> -Hex (20e)	34 (98 %de)	-6,15 (1,3)
6	<i>c</i> -Pent (20f)	47 (85 %de)	+1,44 (1,45)
7	<i>p</i> -Tol (20aa) ^[a]	60 (100 %de)	-31,6 (0,99)

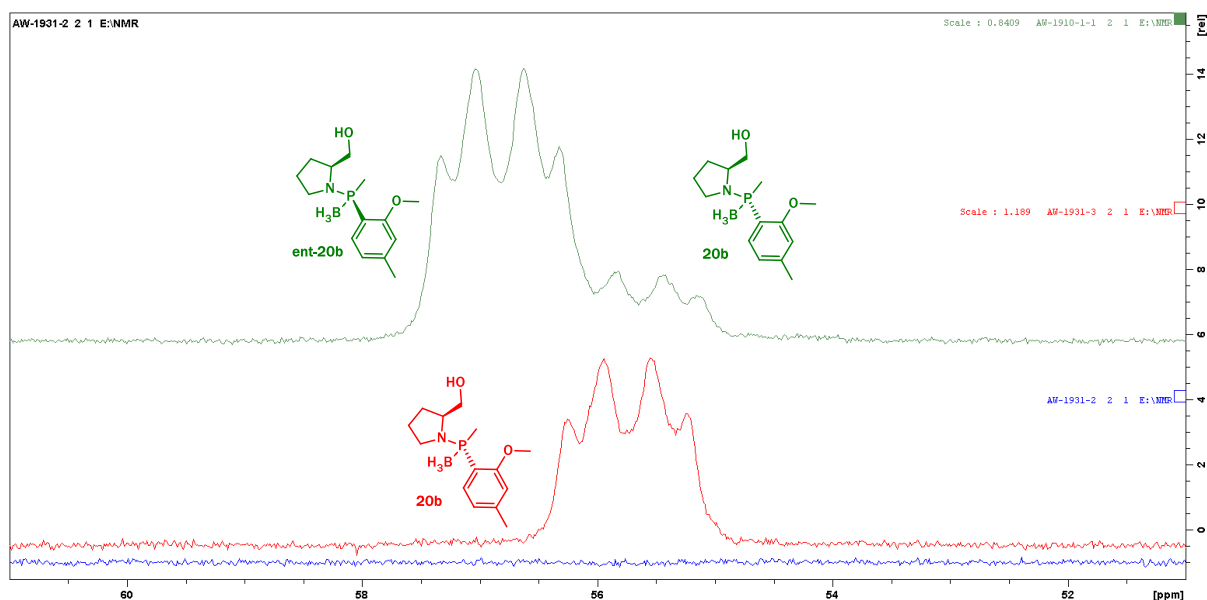
[a] – fenylolit użyty jako nukleofil

Widma ^{31}P NMR uzyskiwane bezpośrednio z reakcji lub z mieszaniny reakcyjnej po obróbce pozwalały ocenić jakościowo przebieg podstawienia, [Rysunek 4] co zostało zobrazowane na przykładzie substratu **20b** [Tabela 4, L.p. 2] W wyniku reakcji podstawienia metylolitem obserwowałem sygnały pochodzące od dwóch diastereomerów [Rysunek 4 górne zielone widmo], co później znalazło potwierdzenie w widmie ^1H . Dla porównania, na Rysunku 4 umieściłem widmo substratu (dolne niebieskie widmo), którego to wartość przesunięcia różni się o ok. 90 ppm od produktu, dzięki czemu bardzo łatwo mogłem rejestrować postęp reakcji. Powstająca w reakcji mieszanina diastereomerów niestety nie dała się rozdzielić na poszczególne *P*-epimery. Natomiast ten sam produkt udało mi się otrzymać w postaci pojedynczego diastereomeru w wyniku redukcji wiązania P-O sodem w ciekłym amoniaku i następczej reakcji alkilowania jodkiem metylu [Rysunek 4 środkowe czerwone widmo]. Zwrócę tutaj uwagę na jeszcze jeden szczegół widoczny na Rysunku 4 – porównując zielone i czerwone widmo (odpowiednio z reakcji z metylolitem oraz sodem i jodkiem metylu) można odnieść wrażenie, że w przewodzie powstają przeciwne epimery. Tutaj jednak różnica przesunięć sygnałów ^{31}P NMR jest na tyle niewielka, że nie pozwala bezsprzecznie stwierdzić, że sygnały nie uległy przesunięciu np. przez efekt stężenia. Niestety, również ocena jednego z podstawowych parametrów jakim jest skręcalność właściwa nie dawała odpowiedzi, gdyż w przypadku reakcji z litem i jodkiem metylu [Rysunek 5 czerwone widmo] otrzymywałem jeden czysty diastereoizomer i oznaczyłem jego skręcalność. Natomiast produkt reakcji z metylolitem (Rysunek 5 zielone widmo) wydzieliłem jako mieszaninę

dwóch diastereoizomerów. Brak dostępu do drugiego epimeru powodował, że nieznaną była jego skręcalność właściwa, znajomość której pozwoliłaby chociaż aproksymować wartość skręcalności właściwej mieszaniny otrzymanej w reakcji. Zagadnienie to jest o tyle istotne, że gdyby faktycznie w obu tych reakcjach powstawały w przewodzie przeciwne P-epimery to same te reakcje musiałyby przebiegać według mechanizmów o przeciwnym profilu stereochemicznym. Porównanie widm ^{31}P NMR dwóch omawianych produktów zamieszczam na Rysunku 5].



Rysunek 4 Monitorowanie przebiegu reakcji podstawienia $\text{Sn}2@P$ przy pomocy widma ^{31}P NMR

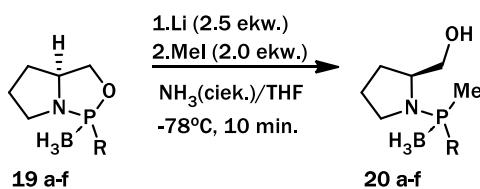


Rysunek 5 Porównanie widm ^{31}P NMR produktów 20b otrzymanych różnymi metodami

Oczywistą niedogodnością, która się tutaj uwydatnia, jest wąski zakres nukleofilów jakie można wprowadzić na atom fosforu na tym etapie. Z uwagi na duże zatłoczenie steryczne w zasadzie tylko podstawnik metylowy może być tutaj wykorzystany dając produkt z akceptowalnymi wydajnościami.

Niestety większość amidów kwasu boranatofosfinawych [Tabela 4, L.p. 2-6], które były produktami tej reakcji, powstawała w postaci mieszaniny diastereomerów. Tylko związek **7a** [Tabela 4, L.p. 1] tworzył się w sposób stereospecyficzny.

Wobec nieco rozczarowujących wyników substytucji wiązania estrowego P-O przy pomocy metylolitu, postanowiłem wypróbować reakcję redukcji P-O przy pomocy metali alkalicznych rozpuszczonych w ciekłym amoniaku i następczego alkilowania powstającego anionorodnika. Po wstępnym rozpoznaniu warunków zdecydowałem się na zastosowanie litu jako reduktora i jodku metylu jako czynnika alkilującego. Powstające produkty były identyczne jak te w reakcji z metylolitem, co ułatwiało obserwację przebiegu reakcji i analizę jej efektów. [Schemat 94, Tabela 5]



Schemat 94 Redukcja/alkilowanie wiązania P-O z użyciem litu w ciekłym amoniaku

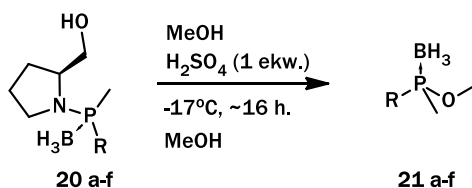
Tabela 5 Wydajność reakcji redukcji P-O/alkilowania

L.p.	Nr produktu	R=	Wydajność (de)
1	20a	<i>p</i> -Tol	46 (26 %de)
2	20b	<i>o</i> -An	14 (100 %de)
3	20c	1-Nph	12 (10 %de)
4	20d	<i>t</i> -Bu	13 (12 %de)[a]
5	20e	<i>c</i> -Hex	12 (44 %de)
6	20f	<i>c</i> -Pent	21 (50 %de)

Wyniki tej reakcji były dalekie od oczekiwanych zarówno co do wydajności wydzielonych produktów jak i czystości diastereomerycznej. Ciekawym przypadkiem jest tutaj produkt **7b** (Tabela 5, L.p. 2) który powstawał ze znikomą wydajnością jednak z zachowaniem wysokiej czystości optycznej centrum stereogenicznego. Przepuszczalnie jest to efektem ligowania litowej pochodnej przez znajdujący się w pozycji orto podstawnik metoksyloxi, co wpływa na stabilność całej struktury i umożliwia podejście czynnika alkilującego z tylko jednej strony w efekcie dając tylko jeden diastereomer. Należy zwrócić uwagę, że ta metoda redukcji-alkilowania jest bardziej efektywna, co widać na przykładzie związku **20d**. W reakcji z metylolitem nie ulegał on reakcji w ogóle, natomiast reakcja tego samego substratu z roztworem solwatowanych elektronów w kierunku redukcji wiązania P-O zachodziła bardziej efektywnie.

Bardzo niskie wydajności wydzielonych produktów zniechęciły mnie także do dalszego badania stereochemii tej reakcji. Opisane powyżej obserwacje były niewątpliwie bardzo zajmującym problemem badawczym, jednak zamysł opracowania wydajnej strategii syntetycznej skłonił mnie do zaniechania badań w zakresie redukcji metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku i nie badałem dalej tej reakcji.

Zastosowanie badanej metodologii do otrzymywania chiralnych fosfin i/lub ich analogów wymagało obrania strategii transformacji poszczególnych podstawników na łatwe do zastąpienia i wprowadzenia w ich miejsce innych przewidzianych w sekwencji substytucji, porządkanych w docelowych strukturach. Podstawnik amidowy obecny w produkcie po reakcji otwarcia pierścienia jest grupą o niskiej zdolności do podstawienia, wobec czego konieczne było znalezienie metody pozwalającej na jego wymianę na inną grupę, chętniej ulegającą substytucji pod wpływem nukleofila. Najpowszechniej stosuje się tutaj reakcję z metanolem w obecności katalitycznej ilości kwasu, co pozwala otrzymać odpowiedni ester. [Schemat 95]



Schemat 95 Reakcja transestryfikacji amidów kwasów boranatofosfinowych

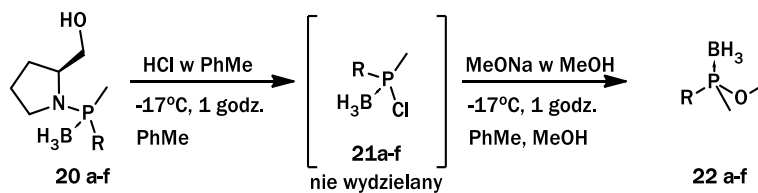
Tabela 6 Wydajności i nadmiary enancjomeryczne reakcji transestryfikacji

L.p.	Nr produktu	R=	Wydajność (%ee) [a]
1	21a	<i>p</i> -Tol	67 (82 %ee)
2	21c	1-Nph	25 (89 %ee)
3	21e	<i>c</i> -Hex	25 (n.n.)[b]
4	21f	<i>c</i> -Pent	33 (n.n.)[b]

[a] – nadmiary enancjomeryczne określono przy pomocy HPLC z chiralną kolumną

[b] – nadmiarów enancjomerycznych nie określono gdyż związki nie są widoczne dla detektora uv-vis

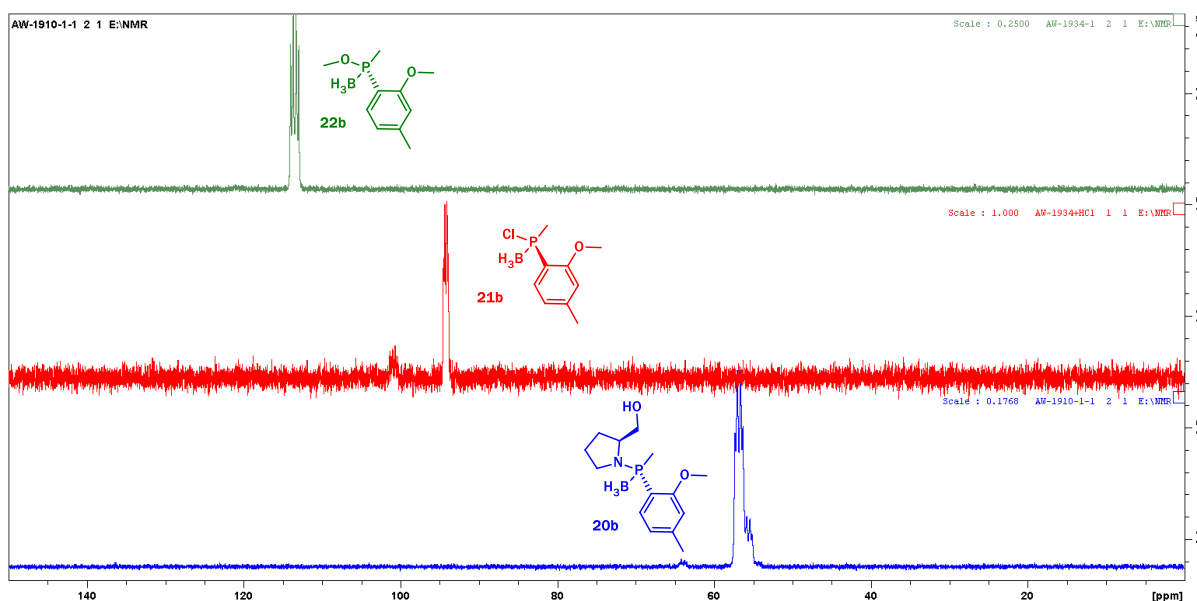
Estry kwasów boranatofosfinowych można także otrzymać w reakcji amidów z kwasem chlorowodorowym i podstawienia powstającego chlorku przy pomocy, np. metanolanu sodu. [Schemat 13, Rysunek 6] Reakcja przebiegała dosyć szybko i wydajnie, a jej postęp można było łatwo sprawdzić przy pomocy spektroskopii NMR.



Schemat 96 Synteza estrów kwasów boranatofosfinowych z wykorzystaniem chlorowodoru.

L.p.	Nr produktu	R=	Wydajność (%ee) [a]
1	22a	<i>p</i> -Tol	(0 %ee)
2	22b	<i>o</i> -An	60 (0%ee)
3	22c	1-Nph	10 (0 %ee)
4	22e	<i>c</i> -Hex	19 (0 %ee)
5	22f	<i>c</i> -Pent	2 (0 %ee)

Pierwsze próby przeprowadziłem intencjonalnie wykorzystując mieszaniny diastereomeryczne związków **21**, co miało mi ułatwić ewentualną obserwację spadku czystości enancjomerycznej. Na Rysunku 5 przedstawiłem przebieg reakcji związku **20a** otrzymanego na wcześniejszym etapie prac. Sygnał substratu w postaci mieszaniny dwóch diastereoizomerów (Rysunek 6 dolne niebieskie widmo) po godzinie zanikał całkowicie dając praktycznie czysty chlorek kwasu boranatofosfinowego **21b** (Rysunek 6 środkowe czerwone widmo). Chlorki kwasowe **21** nie były wydzielane, lecz poddawałem je bezpośrednio reakcji z metanolanem sodu w celu utworzenia odpowiedniego estru. Po dodaniu metanolanu sodu obserwowałem przesunięcie sygnału do regionu typowego dla estrów kwasów boranatofosfinowych **22b** (Rysunek 6 górne zielone widmo).



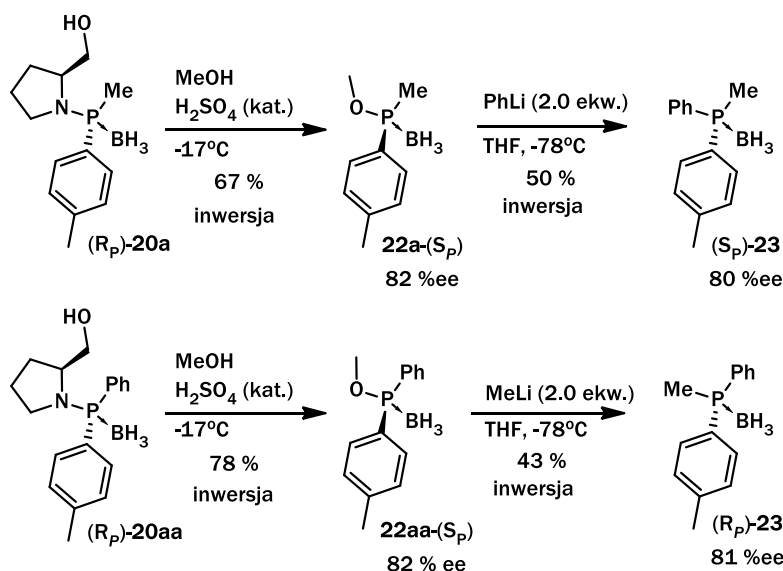
Rysunek 6 Przebieg reakcji wymiany amidu na ester obserwowany w widmie ^{31}P NMR

Istotny był tu aspekt stereochemii całego procesu. Otóż obydwie reakcje (chlorowania i podstawienia nukleofilowego) przebiegają z inwersją konfiguracji na atomie fosforu ($\text{S}_\text{N}2@P$). Tak więc

powiniennem otrzymać produkt o konfiguracji przeciwnej niż produkt powstający w reakcji transestryfikacji z metanolem w obecności kwasu siarkowego. Tutaj rozczarowująco okazało się, że produkty reakcji są racemiczne, co gorsza wydajności osiągnęte w tej reakcji także były niskie.

Estry metylowe kwasów boranatofosfinowych (**22a-f**) powstawały z dosyć słabymi wydajnościami. W trakcie ich tworzenia notowałem znaczny spadek czystości optycznej centrum fosforowego. Dla dwóch produktów reakcji (Tabela 6, L.p. 3 i 4) nie mogłem określić nadmiaru enancjomerycznego na drodze chromatograficznej z wykorzystaniem kolumny z chiralnym wypełnieniem, gdyż związki te nie posiadają żadnych ugrupowań chromoforowych, co czyniło je niewidocznymi dla detektora UV-Vis w posiadanym przez nas chromatografie cieczowym.

Cała opracowywana metodologia miała w zamyśle dawać łatwy dostęp do chiralnych fosfin (lub ich pochodnych). Z uwagi na to, iż w wyniku reakcji wymiany diamidu z prolinolem ma miejsce termodynamiczne równowagowanie *P*-epimerów i jeden z nich tworzy się preferencyjnie, synteza dwóch antypodów optycznych jest utrudniona. Można tego dokonać między innymi w wyniku zmiany sekwencji dodawania poszczególnych substratów. Docelowe pochodne (borany fosfin) otrzymałem w wyniku znanych reakcji estrów metylowych kwasów boranatofosfinowych (**22 a-f**) z odpowiednimi odczynnikami litoorganicznymi (zestawienie całej ścieżki syntetycznej na Schemacie 97).

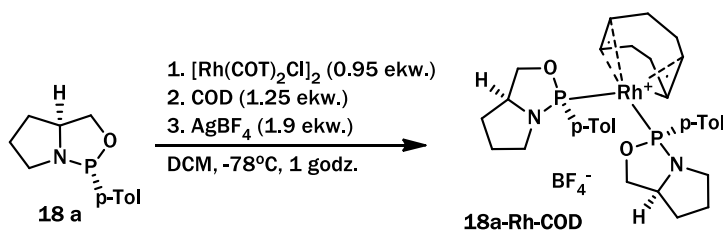


Schemat 97 Synteza dwóch enancjomerów boranu fenylo(*p*-tolilo)metylo fosfiny (9)

Jak widać na Schemacie 97, możliwe jest otrzymanie obydwóch enancjomerów związku (9) jednak na etapie transestryfikacji zauważalny jest znaczący spadek czystości optycznej, co czyni ten sposób postępowania mało atrakcyjnym. Również gama produktów możliwych do uzyskania tą drogą jest dosyć wąska.

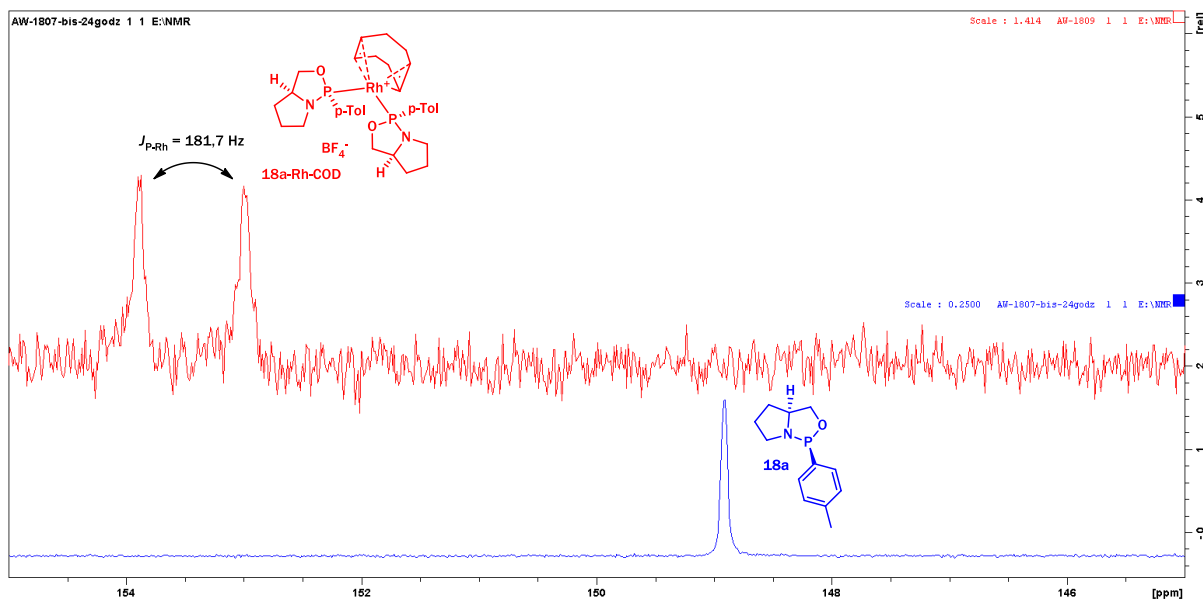
5.5 Rozpoznanie aktywności katalitycznej ligandów oksazafosfolidynowych

Struktury zawierające trójkoordynacyjny atom fosforu (**18 a-g**) otrzymywane po etapie wymiany bis(*N,N*-dietyloamidu) z prolinolem nie były wydzielane w czystej postaci (poza jednym przypadkiem **18a**) jednak możliwe jest otrzymanie ich w formie użytecznej do tworzenia kompleksów z metalami przejściowymi dla celów katalitycznych. Pierwsze próby syntezy katalizatorów przeprowadziłem z użyciem kompleksu rodu. [Schemat 98]



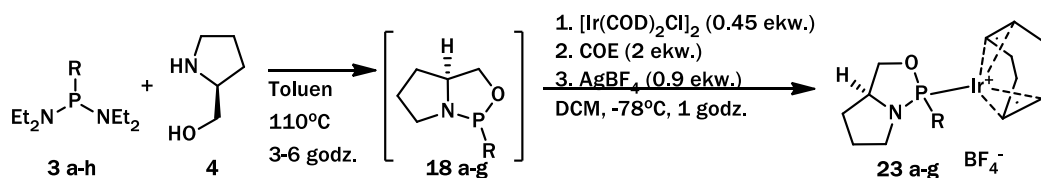
Schemat 98 Synteza kompleksów Rodu użytych w reakcjach katalitycznego uwodornienia

Tworzenie kompleksów z chiralnymi P-ligandami zaobserwowałem przy pomocy widm ^{31}P NMR obserwując stałą sprzężenia kompleksu **18a-Rh-COD** $J_{\text{P-Rh}} = 181,7 \text{ Hz}$ ($\delta = 153,4 \text{ ppm}$). Na Rysunku 7 przedstawiam widmo ^{31}P NMR otrzymanego kompleksu. Pik na dolnym niebieskim widmie pochodzi od substratu/ligandu **18a**, który przygotowałem wcześniej i dodałem do roztworu zawierającego prekatalizator. Po 30 minutach ligand uległ reakcji z kompleksem rodu czego dowodem jest zmiana położenia sygnału i obecność stałej sprzężenia [Rysunek 7 górne czerwone widmo] wskutek oddziaływań spinowo-spinowych pomiędzy fosforem a rodem. Niestety, pomimo wnikliwej analizy i złożonej preparatyki katalizatora, utworzony kompleks okazał się być całkowicie nieefektywny i nie dawał produktu w modelowej reakcji uwodornienia pozostawiając nieprzereagowany substrat.



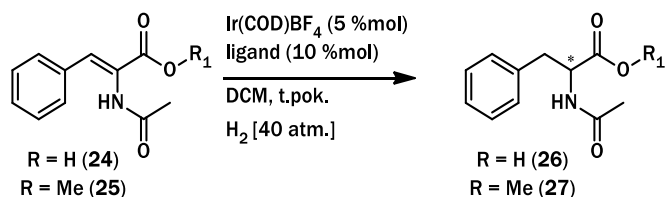
Rysunek 7 Widmo ^{31}P NMR kompleksu **18a-Rh-COD**

Wobec braku aktywności przygotowanych katalizatorów na bazie rodu postanowiłem sprawdzić efektywność katalityczną analogicznych kompleksów zsyntetyzowanych z użyciem irydu. Postępując w analogiczny sposób przygotowałem prekatalizator i zmieszałem go z wcześniej przygotowanym ligandem **18a-g**. Tak przygotowany katalizator dodawałem do mieszaniny reakcyjnej przygotowanej równolegle. Całość zamykałem w autoklawie i po 24 godzinach poddawałem analizie.



Schemat 99 Synteza kompleksów Irydu z *P*-chiralnymi trójkordynacyjnymi ligandami

Otrzymane kompleksy sprawdziłem następnie w charakterze katalizatorów w reakcjach katalitycznego uwodornienia asymetrycznego kilku modelowych związków: kwasu i estru metylowego kwasu α -acetamidocynamonowego [Schemat 100] Kwas **24** w ogóle nie ulegał uwodornieniu i po zakończeniu reakcji obserwowałem w mieszaninie poreakcyjnej tylko substrat, przez co zdecydowałem się użyć pochodnej estrowej **25**, która to w tych samych warunkach dawała produkt z konwersją 100% o nadmiarach enancjomerycznych podanych w Tabeli 7. Związki **18a-f** chechowały się zbliżoną efektywnością stereoróżnicującą dając produkt reakcji uwodornienia w zakresie 79-86 %ee. Analiza chromatograficzna pozwoliła ustalić, że produkt reakcji powstaje w dominującej przewadze enancjomeru *S*.

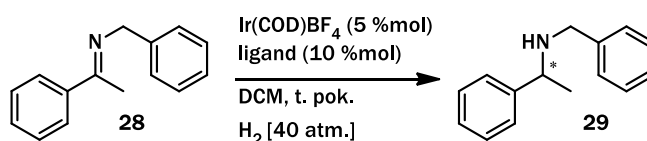


Schemat 100 Katalityczne uwodornienie asymetryczne pochodnych kwasu α -acetamidocynamonowego

Tabela 7 Katalityczne asymetryczne uwodornienie pochodnych kwasu α -acetamidocynamonowego

L.p.	Nr produktu	Nr ligandu (R=)	Konwersja z GCMS (%)	%ee (konfiguracja absolutna) [a]
1	26	18a (<i>p</i> -Tol)	0	-
2	26	18b (<i>o</i> -An)	0	-
3	26	18c (1-Nph)	0	-
4	26	18e (<i>c</i> -Hex)	0	-
5	26	18f (<i>c</i> -Pent)	0	-
6	26	(R)_P-23 - <i>p</i> -TolPhMe	0	-
7	27	18a (<i>p</i> -Tol)	100	86 (S)
8	27	18b (<i>o</i> -An)	100	83 (S)
9	27	18c (1-Nph)	100	85 (S)
10	27	18e (<i>c</i> -Hex)	100	79 (S)
11	27	18f (<i>c</i> -Pent)	100	86 (S)
12	27	(R)_P-23 - <i>p</i> -TolPhMe	100	3 (S)

Drugą próbą, jaką podjąłem dla zbadania efektywności ligandów w katalizie asymetrycznej, była reakcja uwodornienia imin z wykorzystaniem tych samych katalizatorów [Schemat 101, Tabela 8]. W tym przypadku reakcja przebiegała bezproblemowo z całkowitą konwersją substratu, zauważalny jest jednak duży rozrzut osiąganych nadmiarów enancjomerycznych. Poza kompleksami wywodzącymi się ze związków **18c** i **18e**, imina **28** ulegała uwodornieniu dając produkt praktycznie racemiczny. Określone w Tabeli 8 niskie wartości %ee i przypisana do nich konfiguracja absolutna produktu mogą być nieco mylące, gdyż przy oznaczaniu tak niskiej wartości błąd względny całkowania pola powierzchni piku może błędnie wpłynąć na szacowanie całkowitej wartości osiągniętego nadmiaru enancjomerycznego i wprowadzić wątpliwość co do konfiguracji otrzymanych produktów. Natomiast ligandy **18c** i **18e** wykazały efektywność niemal identyczną jak w reakcji uwodornienia przedstawionej na Schemacie 100, z nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 79% i 83% ee.



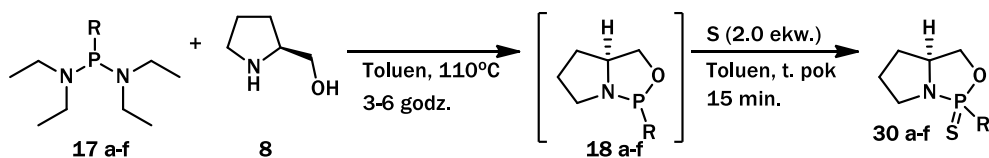
Schemat 101 Katalityczne asymetryczne uwodornienie iminy

Tabela 8 Katalityczne asymetryczne uwodornienie imin z różnymi ligandami

L.p.	Nr ligandu (R=)	Konwersja z GCMS (%)	%ee (konfiguracja absolutna) [a]
1	18a (<i>p</i> -Tol)	100	2 (R)
2	18b (<i>o</i> -An)	100	8 (S)
3	18c (1-Nph)	100	79 (S)
4	18e (<i>c</i> -Hex)	100	83 (S)
5	18f (<i>c</i> -Pent)	100	3 (S)
6	(R)_p-23 - <i>p</i> -TolPhMe	100	2 (R)

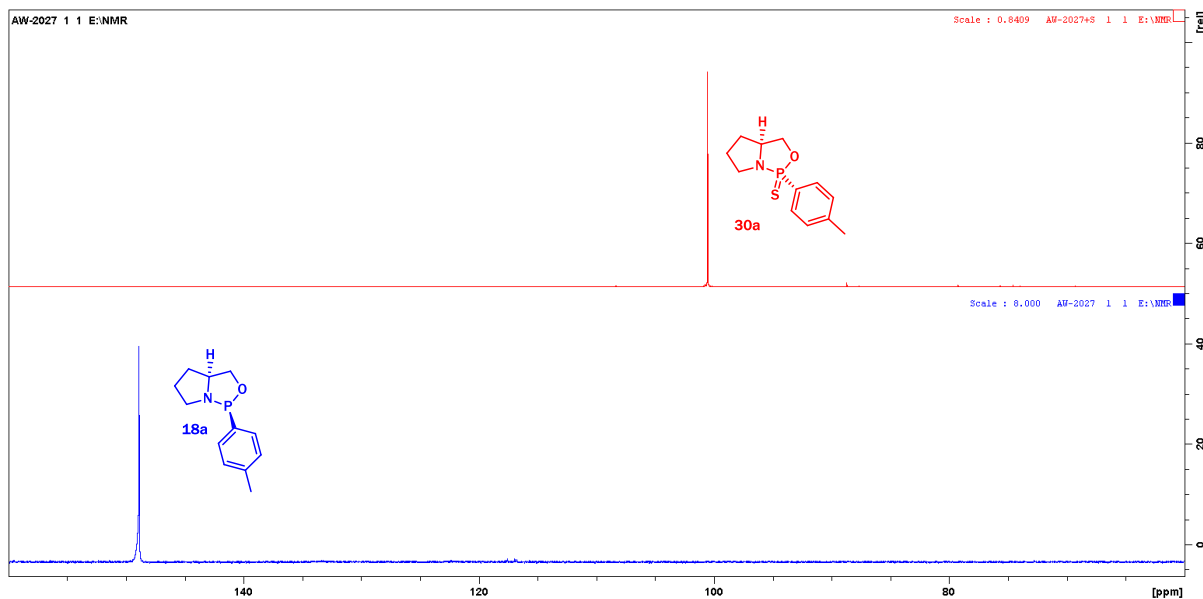
5.6 Synteza siarczków oksazafosfolidyn

Jako że borany oksazafosfolidyn ujawniły szereg cech nieporządkanych, postanowiłem wprowadzić modyfikację w rozwijanej metodologii i zastąpiłem kompleksy BH₃ siarką w celu otrzymania odpowiednich siarczków oksazafosfolidyn. Syntezę siarczków przeprowadziłem identycznie jak boranów, jedynie w ostatnim etapie zamiast kompleksu BH₃ dodawałem elementarną siarkę (Schemat 102, Tabela 9).



Schemat 102 Synteza siarczków oksazafosfolidyn

Kluczowy etap syntezy, którym była wymiana grup amidowych na atomie fosforu na aminoalkohol, przebiegał identycznie jak we wcześniej opisanej syntezie, dlatego też śledzenie postępu reakcji także nie stanowiło problemu. Dzięki spektroskopii ³¹P NMR mogłem także łatwo ocenić postęp reakcji siarkowania. [Rysunek 8] Po stwierdzeniu zaniku substratu dodawałem siarkę i po zaledwie kilku minutach (3-5 min) obserwowałem przesunięcie sygnału substratu (148 ppm Rysunek 8 dolne niebieskie widmo) do położenia ok. 98 ppm w skali ³¹P NMR (Rysunek 8 górne czerwone widmo).

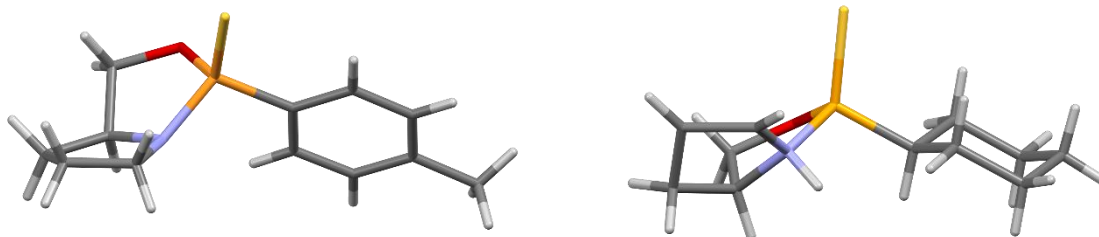


Rysunek 8 Synteza Siarczku oksazafosolidyny 30a

Tabela 9 Synteza siarczków oksazafosolidyn - wydajności otrzymanych produktów

L.p.	Nr. produktu	R =	Wydajność (%de)	$[\alpha]_D^{25}$ (c= w CHCl ₃)
1	30a	<i>p</i> -Tol	73 (100)	+126,4 (1,29)
2	30b	<i>o</i> -An	55 (100)	+117,75 (1,07)
3	30c	1-Nph	37 (100)	-13,72 (1,035)
4	30d	<i>t</i> -Bu	28 (100)	+71,25 (1,075)
5	30e	<i>c</i> -Heks	25 (100)	+68,15 (1,215)
6	30f	<i>c</i> -Pent	61 (100)	+57,12 (2,885)

Zakładane produkty w większości udało mi się wydzielić z umiarkowanymi wydajnościami. Zauważalnie niższe wydajności obserwowałem dla zatłoczonych sterycznie produktów, taka tendencja zgodnie wpisuje się w zaobserwowany wcześniej trend. W trakcie oczyszczania i wydzielenia poszczególnych siarczków (**30 a-f**) zaobserwowałem istotną przewagę siarczków nad boranami, a mianowicie nowo uzyskane związki są stabilne w warunkach chromatograficznych i w odróżnieniu od boranów nie ulegają dekompozycji, mogą być bez obaw nanoszone na kolumnę i oczyszczane eluują bez zauważalnych strat. Co więcej, większość wydzielonych związków w temperaturze pokojowej jest krystalicznymi ciałami stałymi, co umożliwia identyfikację i analizę rentgenostrukturalną. Możliwość tworzenia kryształów pozwala otrzymywać większość z nich poprzez krystalizację z pominięciem procesów chromatograficznego oczyszczania, co ma znaczenie w kontekście jednego z założeń projektu, czyli opracowania metody dającej dostęp do *P*-chiralnych związków w ilościach gramowych. Korzystając ze sprzyjających właściwości, dwa z otrzymanych związków (**30a** i **30e**) poddałem analizie rentgenostrukturalnej potwierdzając ich zakładaną strukturę. [Rysunek 9]



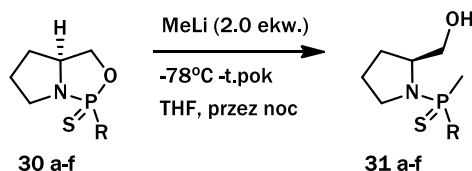
Związek	30a	Związek	30e
Wzór sumaryczny	C ₁₂ H ₁₆ NOPS	Wzór sumaryczny	C ₁₁ H ₂₀ NOPS
Grupa przestrzenna	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	Grupa przestrzenna	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
Wymiary komórki elementarnej	a 10.7334(5) b 10.9263(5) c 11.2312(5)	Wymiary komórki elementarnej	a 7.0140(2) b 7.9791(3) c 23.3174(7)
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 90 γ 90	Kąty komórki elementarnej	α 90 β 90 γ 90
Objętość komórki elementarnej	1317.15	Objętość komórki elementarnej	1304.97(7)
Z,Z'	Z : 8 Z' : 2	Z,Z'	Z : 4 Z' : 1
R-Factor (%)	3.94	R-Factor (%)	4.76

Rysunek 9 Struktury związków **30a** i **30e** potwierdzone analizą rentgenostrukturalną.

Obydwa związki krystalizowały w układzie rombowym grupie przestrzennej P 2₁ 2₁ 2₁ co świadczy o dużym podobieństwie strukturalnym obydwu związków. Również w tym przypadku związki tworzą sieci niecentrosymetryczne, co świadczy o tym że w syntezie powstał tylko jeden epimer. Szkielet bicyklicznej oksazafosfolidyny

5.7 Rozpoznanie reaktywności siarczków oksazafosfolidyn

Mając na względzie założenia projektu jak i osiągnięte wcześniej rezultaty postanowiłem powtórzyć sekwencję postępowania sprawdzoną na analogach boranów oksazafosfolidyn. Tak więc reakcja nukleofilowego otwarcia pierścienia oksazafosfolidyn z metylolitem jako pierwsza w kolejności pozwoliła na wprowadzenie małego podstawnika metylowego na atom fosforu (Schemat 103). Reakcja przebiega czysto i na widmie ³¹P NMR widoczny jest tylko jeden sygnał (produkt), który udało mi się w większości wydzielić z dobrymi wydajnościami (Tabela 10). Wyjątkiem był związek zawierający podstawnik *tert*-butylowy [Tabela 10, L.p. 4], który okazał się całkowicie niereaktywny i w widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny obserwowałem sygnał tylko od substratu.



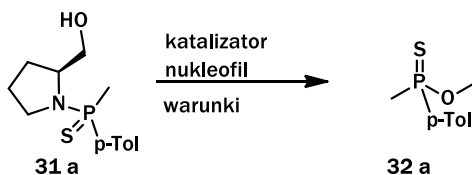
Schemat 103 Otwieranie pierścienia siarczku oksazafosfolidyny z metylolitem

Tabela 10 Reakcja silnych nukleofilów z siarczkami oksazafosfolidyn

l.p.	Nr. produktu	R =	R ₂ M	Wydajność (de)	[α] _D = (c= w CHCl ₃)
1	31a	<i>p</i> -Tol	MeLi	64 (100% de)	-19,3 (1,43)
2	31b	<i>o</i> -An	MeLi	78 (100% de)	-18,35 (1,695)
3	31c	1-Nph	MeLi	70 (100% de)	-35,42 (2,405)
4	31d	<i>t</i> -Bu	MeLi	0	-
5	31e	<i>c</i> -Heks	MeLi	70 (100% de)	-8,63 (1,39)
6	31f	<i>c</i> -Pent	MeLi	67 (100% de)	+5,49 (1,475)
7	31g	<i>p</i> -Tol	<i>n</i> -BuLi	59 (100% de)	-5,3 (1,3)
8	31h	<i>p</i> -Tol	<i>o</i> -AnLi	51 (83% de)	+19,68 (1,58)
9	31a ^[*]	<i>p</i> -Tol	MeMgI	53 (100% de)	-

[*] – toluen, 110°C

Otrzymane amidy kwasu tiofosfinowego (**31**) poddałem kilku próbnym reakcjom z mocnymi nukleofilami litoorganicznymi. Podobnie do omawianych wcześniej amidów kwasów boranatofosfinawych (**20a-f**), otrzymane tutaj amidy cechują się małą reaktywnością wobec tych nukleofilów, tak więc spróbowałem przekształcić je w odpowiednie estry metylowe na drodze katalizowanej kwasem reakcji wymiany amidu na ester w obecności metanolu. [Schemat 104] Tutaj warto zauważyć kolejną przewagę amidów kwasów tiofosfinowych nad amidami kwasów boranatofosfinawych: mianowicie związki te ulegały reakcji podstawienia nukleofilem metoksylowym z lepszymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Oczywiście reakcja ta wymagała optymalizacji warunków [Tabela 11] jednak z mojej perspektywy, estry i amidy kwasu tiofosfinowego były łatwiejsze do wydzielenia, nie wykazywały objawów rozkładu i przynajmniej część z nich przybierała formę krystaliczną.



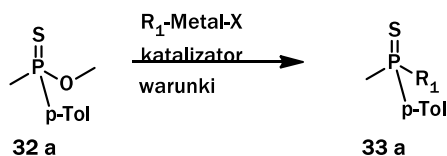
Schemat 104 Wymiana amidu na ester w kwasie tiofosfinowym

Tabela 11 Efektywność reakcji wymiany amidu na ester w kwasie tiofosfonowym

I.p.	Katalizator (ekw.)	Nukleofil	Warunki	Wydajność (%) [%ee (skręcalność)]
1	TsCl	MeONa	THF, t.pok. 1 godz	0
2	<i>p</i> -TsOH (2,0)	MeONa (2,5)	THF, 0°C. 1 godz	29 [62 %ee (+)]
2	<i>p</i> -TsOH (2,0) H ₂ O(2,0)	MeONa (4,0)	THF, t.pok. 1 godz	38 (0 %ee)
3	HCl w toluenie (2,0)	MeONa (2,5)	PhMe, 2 godz. -30°C –t.pok	35 [53 %ee (-)]
4	HCl w toluenie (2,0)	MeONa (2,5)	Toluen, t.pok. 1 godz	60 (0 %ee)
5	(Me) ₂ HSiCl (2,0)	MeONa (2,0)	DCM, t.pok 4 godz.	59 (0 %ee)
6	H ₂ SO ₄ (1,2)	MeOH (nadmiar)	-30°C, MeOH 2 godz.	57 [20 %ee (+)]
7	H ₂ SO ₄ (0,5)	MeOH (nadmiar)	-17°C, MeOH 2 godz.	48 [99 %ee (+)]
8	H ₂ SO ₄ (0,8)	MeOH (nadmiar)	-17°C, MeOH 2 godz.	99 [98 %ee (+)]

Po dopracowaniu warunków reakcji udało mi się otrzymać ilościowo ester **33a** z wysoką czystością enancjomeryczną, co potwierdziłem wykonując analizę chromatograficzną z użyciem kolumny z chiralem wypełnieniem jako fazy stacjonarnej. Ponieważ związek **31a** i **32a** przygotowałem w dużej ilości, dalsze transformacje postanowiłem przeprowadzić na tych modelach i w dopracowanych na tym przykładzie warunkach poddać reakcjom pozostałe analogi związków z serii **31**.

Pierwszą z zaplanowanych reakcji miała być substytucja nukleofilowa na atomie fosforu. [Schemat 105] Otrzymany chiralny ester wydawał się być wygodnym prekursorem fosfin i miałem nadzieję, że posłuży jako substrat w następnej reakcji z odczynnikami metaloorganicznymi. Jednak otrzymany ester metylowy kwasu tiofosfinowego również okazał się być praktycznie niereaktywny wobec odczynników lito i magnezoorganicznych. [Tabela 12] Powodowany chęcią zachowania chiralności na centrum fosforowym musiałem korzystać z bardziej zatłoczonych sterycznie nukleofili stąd taki ich dobór w Tabeli 12. Ku mojemu zaskoczeniu, bardzo reaktywne odczynniki litoorganiczne, które sprawdzały się w poprzednich etapach, tutaj nie dawały żadnych rezultatów i obserwowałem w mieszaninach poreakcyjnych obecność wyłącznie nieprzereagowanego substratu. Zastosowanie odczynnika Grignarda we wrzącym toluenie dało odpowiedni produkt, jednak z niską wydajnością. Wszelkie próby zastosowania katalizatorów czy zmiany warunków reakcji okazały się także nieskuteczne. Dlatego też nie przeprowadzałem tej reakcji na pozostałych otrzymanych substratach **31b-h** i wywiedzionych z nich estrach ponieważ uznałem tą drogę za nierokującą powodzenia i wstrzymałem się z dalszymi reakcjami.

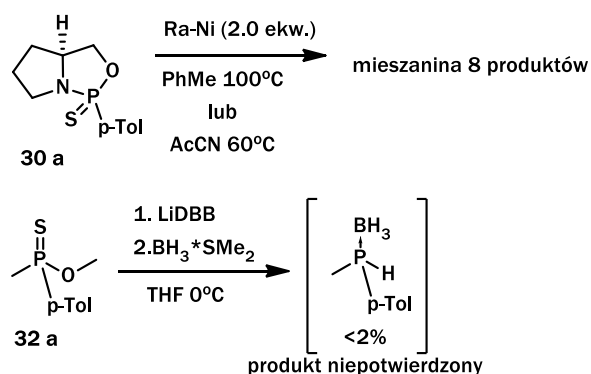


Schemat 105 Podstawienie nukleofilowe estru metylowego kwasu tiofosfonawego odczynnikami metaloorganicznymi

Tabela 12 Wydajności reakcji Sn2@P z odczynnikami metaloorganicznymi

I.p.	R ₁ -Metal-X	Katalizator	Warunki	Wydajność (%)
1	tBuMgBr	-	THF, -78°C - t.pok. 16 godz	0
2	tBuLi	-	THF, -78°C - t.pok. 16 godz	0
2	oAn-Li	-	THF, -78°C - t.pok. 16 godz	0
3	oAn-MgBr	-	toluen -110°C, 16 godz	27
4	oAn-MgBr	TfONa	toluen, t.pok. 16 godz	0
5	Et-MgBr	TfONa	THF temp. wrz., 2 godz	0
6	Et-MgBr	CuBr*DMS	THF, -78°C - t.pok. 16 godz	0
7	2-Li-C ₆ H ₄ -CH(OEt) ₂	-	THF, -78°C - t.pok. 16 godz	0
8	2-Li-C ₆ H ₄ -CH(OEt) ₂	-	-17°C, MeOH	0
9	2-BrMg-C ₆ H ₄ -CH(OEt) ₂	-	toluen, t.pok. 16 godz	0

Zamierzonymi produktami prowadzonych reakcji miały być fosfiny, co wymagałoby redukcji wiązania P=S na którymś z etapów. Uznałem więc, że warto podjąć próbę redukcji wiązania P=S i uzyskać szkielet chiralnego λ³-fosfininu, związku o rozpoznanej reaktywności ulegającego podstawieniu nukleofilowemu grupy metoksylowej. Pierwsze próby redukcji wiązania P=S przeprowadziłem z zastosowaniem niklu Raneya w toluenie. O ile detekcja produktu (a raczej zanik substratu) przy pomocy TLC był stosunkowo łatwy do zaobserwowania, to potwierdzenie otrzymania produktu nie było jednoznaczne. [Schemat 106]



Schemat 106 Próby redukcji wiązania P=S przy użyciu Niklu Raneya i LiDBB

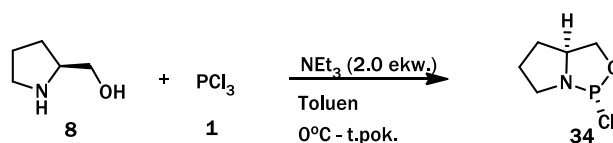
Widma surowych mieszanin reakcyjnych nie dawały praktycznie żadnych sygnałów w widmie ³¹P NMR, co można wytłumaczyć obecnością paramagnetycznych kompleksów niklu, które zmieniały magnetyzację próbki i uniemożliwiały detekcję sygnałów w zakresie spektralnym. Oczekiwany produkt z łatwością mógłby się kompleksować z jonami niklu i przez to detekcja takich kompleksów również

była utrudniona w widmie ^{31}P NMR. Zakładany fosfinin był reaktywnym związkiem (podatnym na utlenienie), dlatego ekstrakcja czy rozdział chromatograficzny nie były rozpatrywane. Drugim sposobem redukcji wiązania P=S, jaki starałem się wprowadzić dla rozwiązania istniejącego problemu, była reakcja z LDBB lub naftalienidkiem litu. Tutaj także nie uzyskałem satysfakcjonujących wyników, gdyż w prowadzonych reakcjach otrzymywałem mieszaniny 6-10 różnych związków, a ewentualne tworzenie się zakładanego produktu reakcji zachodziło w ilościach śladowych. [Schemat 106]

Na ten moment nie udało mi się dopracować warunków redukcji wiązania P=S, co pozwoliłoby na przeprowadzenie reakcji podstawienia nukleofilowego na atomie fosforu.

5.8 Synteza P-stereogennych związków z chlorooksazafosfolidyny

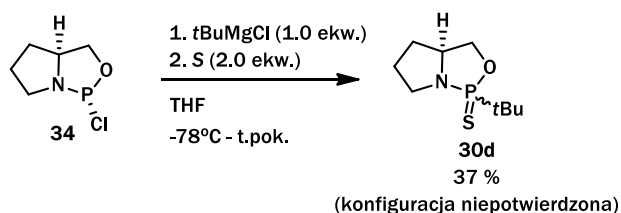
Jednym z założeń prowadzonych badań było wykorzystanie powszechnie dostępnych odczynników i możliwe uproszczenie całego procesu syntetycznego. W taką koncepcję badań wpisywała się synteza odpowiednich związków fosforoorganicznych z trichlorku fosforu i prolinolu [Schemat 107]



Schemat 107 Synteza chlorku oksazafosfolidyny z trichlorku fosforu i prolinolu

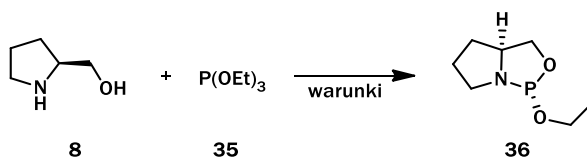
Znana jest w literaturze (opisana między innymi przez zespół Wady) procedura pozwalająca otrzymać chlorooksazafosfolidynę. Przebiega ona z umiarkowaną wydajnością generując przy tym odpad jakim jest sól amoniowa. Przebieg tej reakcji wymaga rygorystycznego zabezpieczenia przed dostępem tlenu, gdyż każda manipulacja nienależycie przeprowadzona skutkuje drastycznym obniżeniem wydajności. Pomimo dosyć wymagającego procesu otrzymywania, produkt tej reakcji jest istotną alternatywą dla wcześniej używanych amidów z uwagi na to, iż jego zastosowanie umożliwia otrzymywanie między innymi oksazafosfolidyn zawierających zatłoczone podstawniki na atomie fosforu. Co więcej, związek ten był przeze mnie wyczekiwany z uwagi na możliwość śledzenia aspektów stereochemicznych reakcji. Konkludując: osiągnięta wydajność i charakterystyka syntezy skłoniły mnie do porzucenia tej ścieżki jako generalnej drogi to otrzymywania prekursora dla *P*-chiralnych fosfoninów, jednak sam produkt był niewątpliwie cennym substratem do otrzymywania oksazafosfolidyn z dużym objętościowym podstawnikiem przyłączonym do atomu fosforu. [Schemat 108] Związek 34 użyty jako substrat pozwolił mi otrzymać *P*-*tert*-butylo oksazafosfolidynę w postaci λ^3 -

fosfoininu. Moje plany zakładały przekształcenie tego związku w siarczek, co uczyniłem, jednak ten sposób syntezy umożliwia również wprowadzenie boranu czy tlenu na atomu fosforu.



Schemat 108 Synteza P-siarczku P-tert-butylo-1,3,2-oksazafosfolidyny

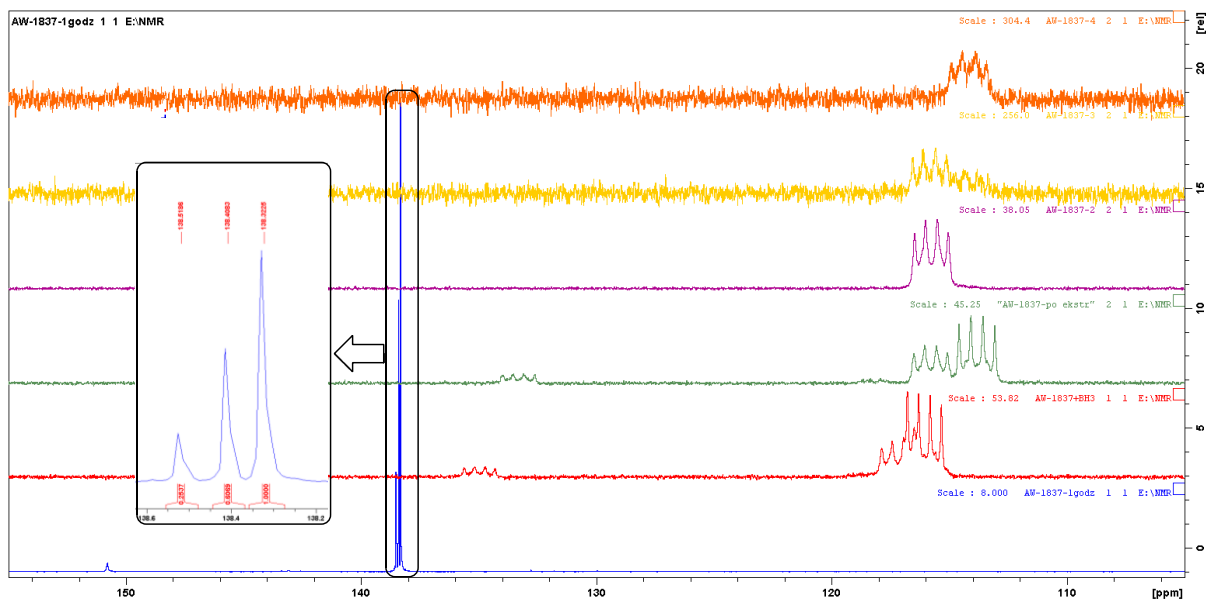
Dalsze poszukiwania łatwodostępnego uniwersalnego prekursora *P*-chiralnych związków skłoniły mnie do zastosowania fosforynu trietylu w charakterze źródła fosforu. Ten tani i łatwo dostępny odczynnik stanowiłby ciekawą alternatywę dla chloropochodnych fosfin, wpisując się w trendy zielonej chemii i aktualnych kierunków rozwoju chemii fosforu. W analogicznych dla diamidów warunkach reakcji fosforyn i prolinol ogrzewane przez dobę nie dawały żadnej reakcji. [Schemat 109]



Schemat 109 Synteza oksazafosfolidyny z użyciem fosforynu trietylu

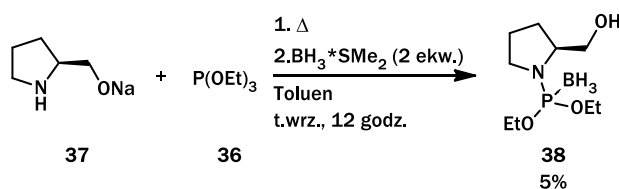
I.p.	dodatek	Warunki	konwersja (%) z ³¹ P NMR
1	-	toluen, t.wrz., 24 godz.	0
2	-	toluen, 130°C., μw, 20 godz.	0
3	NaH (2,1 ekw.)	THF, 0°C-t.wrz., 48 godz.	0
4	H ₂ O (1,0 ekw)	toluen, t.wrz., 24 godz.	0
5	<i>p</i> TsOH (1,0 ekw)	toluen, t.wrz., 24 godz.	0
6	Ti(Oi-Pr) ₄ (1,0 ekw)	toluen, 130°C., μw, 20 godz.	0
7	NaOH (1,0 ekw) BH ₃ *SMe ₂ (2,0 ekw)	Toluen, t.wrz., 12 godz	40

Próby modyfikacji warunków reakcji, poprzez wprowadzenie katalitycznych ilości wody lub kwasu nie zmieniły obrazu reakcji. Zastosowanie 1 ekwiwalenta zasady NaOH i azeotropowe odestylowanie powstającej wody pozwoliło otrzymać sól sodową L-prolinolu, do której dodałem fosforyn trietylu i ogrzewałem przez 12 godzin.



Rysunek 10 Nałożone widma ^{31}P NMR reakcji wymiany fosforynu trietylu z solą sodową L-Prolinolu

Po godzinie prowadzenia reakcji zaobserwowałem powstanie trzech związków o przesunięciach 138,3; 138,4 i 138,5 ppm w stosunku odpowiednio 1,0:0,60:0,25. Sygnał przy 138,3 pochodził od substratu natomiast pozostałe dwa od spodziewanego produktu. Po 12 godzinach prowadzenia reakcji stosunek sygnałów ostatecznie ustalił się na poziomie 1,0:0,89:0,17. [Rysunek 10 widmo niebieskie]. Po zaobserwowaniu innych niż substrat sygnałów w widmie ^{31}P NMR postanowiłem dodać kompleks boranu, co miało zapobiec utlenieniu powstałych produktów. Wówczas w widmie obserwowałem wyraźnie dwa nakładające się multiplety ok. 116 i 117 ppm i jeden znacznie mniej intensywny ok. 135 ppm [Rysunek 10 widmo czerwone]. Po ekstrakcji (woda : chlorek metylenu) te sygnały uległy separacji [Rysunek 10 widmo zielone] i tak opracowaną mieszaninę reakcyjną naniosłem na kolumnę chromatograficzną, co pozwoliło mi otrzymać czysty związek w jednej z frakcji [Rysunek 10, widmo fioletowe]. Analiza otrzymanego obrazu spektralnego pozwoliła przypisać strukturę związku jak na Schemacie 110.



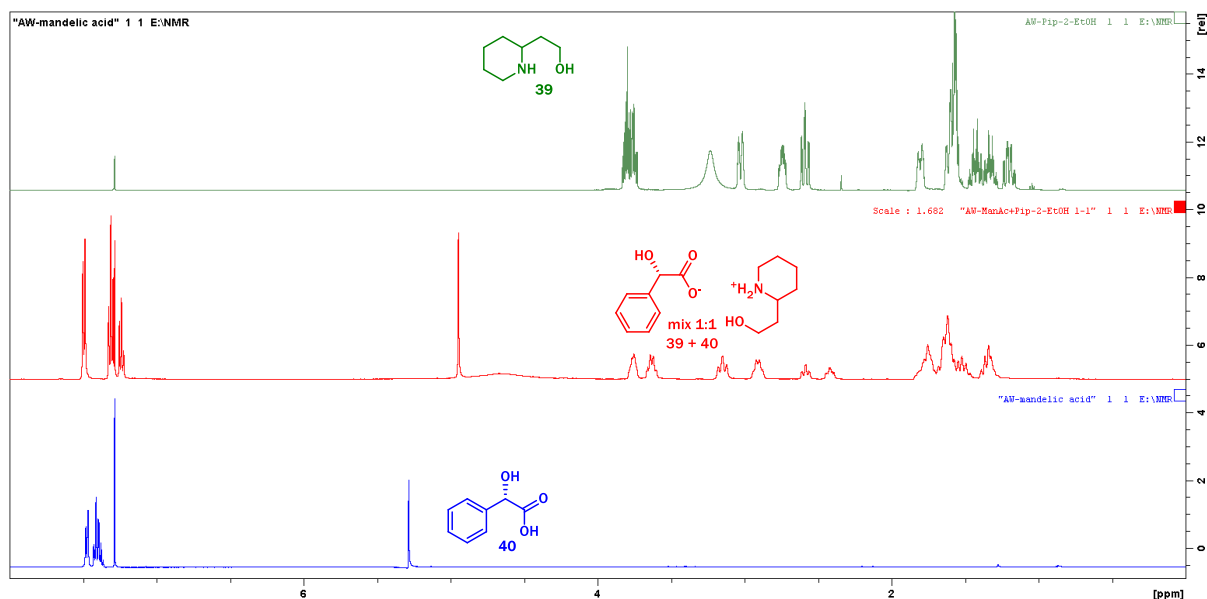
Schemat 110 Synteza estru (S)-dietylowo (pirolidyn-2-ylometylowy) kwasu boranofosfonowego z soli sodowej prolinolu

Pozostałe frakcje [Rysunek 10 widmo żółte i pomarańczowe] zawierały śladowe ilości produktu, lub stanowiły mieszaniny kilku związków przez co ich analiza nie była jednoznaczna. Jako że całkowita

wydajność tego procesu była niska, pozostawiłem ten kierunek badań nie poszukując efektywniejszych rozwiązań w tym zakresie.

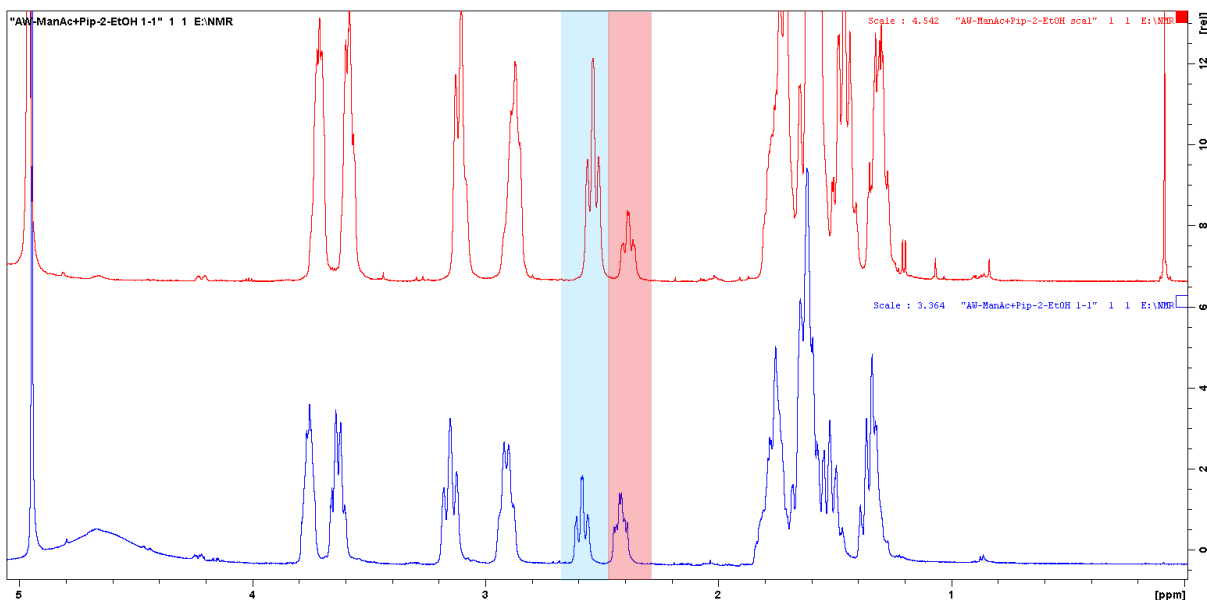
5.9 Synteza P-stereogennych związków z wykorzystaniem 2-(piperidyn-2-ylo)etanolu

Poszukiwanie innych szkieletów aminoalkoholi zwróciło mnie do niestosowanego wcześniej w chemii fosforoorganicznej piperidylo-2-etanolu (**39**). Główną motywacją wyboru tegoż właśnie pomocnika chiralnego jest fakt, że w odróżnieniu od prolinolu i większości opisanych w literaturze przypadków w reakcji z nim powstaje sześcioczłonowy heterocykliczny oksazaforforinan, a obecność pierścienia piperydyny spowoduje utworzenie układu dwóch pierścieni sześcioczłonowych - bicyklicznego układu typu [4.4.0]. Związek ten jest stosunkowo łatwo dostępny. W handlu jest dostępny w postaci racematu oraz w formie optycznie czystej. Procedura rozdziału przy pomocy kwasu kamforosulfonowego została opisana w roku 1960 przez Toy i Pricea⁷⁵. Postanowiłem więc zastosować tę procedurę i postępując zgodnie z opisem zamieszczonym w publikacji udało mi się otrzymać krystaliczny produkt o czynności optycznej zgodnej z opisaną w literaturze, jednak pomimo licznych prób nie udało mi się otrzymać frakcji o skręcalności wskazującej na rozdzielanie enancjomerów związku **39**. Potwierdzenia uzyskanych wyników starałem się dostarczyć analizując skalemiczny aminoalkohol przy pomocy HLPC z chiralną kolumną. Tu jednak przeszkodą był brak grup chromoforowych w strukturze analizowanej molekule, przez co jest ona niewidoczna dla detektora UV-Vis w posiadanym przez nas aparacie. W widmie ¹H NMR otrzymanej soli nie zauważyłem istotnej zmiany intensywności ani przesunięcia sygnałów względem początkowego stanu, co świadczy o słabym oddziaływaniu pomiędzy cząsteczką kwasu kamforosulfonowego i 2-(2-hydroksyetylo)piperydyny w roztworze. Postanowiłem sprawdzić, czy inne optycznie czynne kwasy organiczne spowodują zauważalne zmiany w widmie NMR co pozwoliłoby ocenić stosunek enancjomerów związku **39**. Jako pierwszy wybrałem (S)-(+ kwas migdałowy **40** i zmieszałem go z 1 ekwiwalentem **rac-39**.



Rysunek 11 Widma ^1H NMR mieszaniny kwasu (S)-(+)-migdałowego i 2(2-hydroksyetylo)piperyny

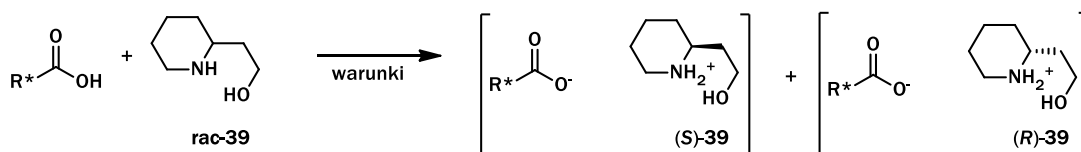
W widmie ^1H NMR zaobserwowałem separację pierwotnych sygnałów [Rysunek 11, środkowe czerwone widmo]. Na rysunku umieściłem dla porównania widmo kwasu migdałowego [Rysunek 11 dolne niebieskie widmo] oraz widmo **rac-39** [Rysunek 11 górne zielone widmo]. Jednak kiedy zmieszałem optycznie czynny (46 %ee) związek **39**, (otrzymany z rozdziału z kwasem kamforosulfonowym) z kwasem (S)-(+)-kwas migdałowym okazało się że zarówno w widmie ^1H jak i ^{13}C NMR można zaobserwować różnicowanie sygnałów pochodzących od poszczególnych enancjomerów związku **39**.



Rysunek 12 Oddziaływanie racemicznej i skalemicznej 2(2-hydroksyetylo)piperyny z kwasem (S)-(+)-migdałowym

Najbardziej widoczne było to dla sygnałów przy 2,4 i 2,5 ppm. W przypadku mieszaniny **rac-12** i (S)-(+)-kwasu migdałowego te sygnały miały jednakowe pole powierzchni w wzajemnym stosunku 1:1

[Rysunek 12, dolne niebieskie widmo]. Kiedy zaś użyłem optycznie czynny związek **39**, [Rysunek 12, górne czerwone widmo] to stosunek sygnałów zmienił się do 1:2,8 co odpowiada 47 %ee. Tak więc kwas migdałowy może zostać użyty jako odczynnik przesunięcia chemicznego do oznaczania nadmiaru enancjomerycznego 2(2-hydroksyetylo)piperydyny. Niestety dalsze próby podniesienia uzyskanego nadmiaru enancjomerycznego nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Dlatego też postanowiłem spróbować rozdzielić związek *rac*-**39** z innymi chiralnymi kwasami organicznymi. Z założenia ograniczyłem się tylko do kwasów karboksylowych i to tych, które były dostępne w Katedrze. Zmieszałem po 1 ekwiwalencie *rac*-**39** i wybrany kwas. [Schemat 111, Tabela 11] W dobranym rozpuszczalniku roztwarzałem obydwie komponenty aż do całkowitego ich rozpuszczenia i pozostawiałem (w większości) w temperaturze pokojowej. Jeśli pojawiała się frakcja krystaliczna to pobierałem go z roztworu i sprawdzałem jego czynność optyczną przy pomocy polarymetru. Jeśli skręcalność była inna niż w wyjściowym układzie wtedy podejmowałem dalsze kroki służące rozdzieleniu antypodów optycznych **39**. Niestety, poza opisanym kwasem kamforosulfonowym, żaden z zastosowanych kwasów nie pozwolił mi otrzymać choćby wzbogaconego enancjomerycznie związku **39**. W niektórych przypadkach nie otrzymywałem w ogóle formy krystalicznej a jedynie oleistą ciecz, albo wypadający kryształ był mieszaniną racemiczną.



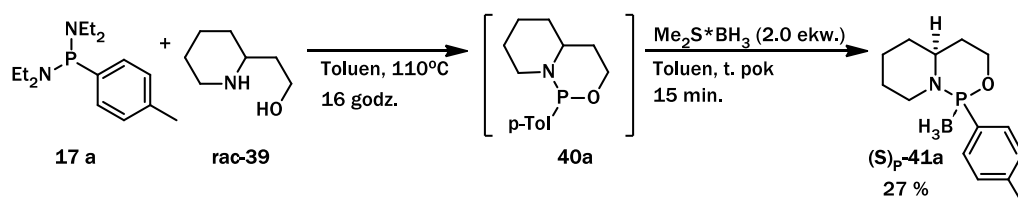
Schemat 111 Rozdział enancjomeryczny *pip*-*etOH* z chiralnymi kwasami karboksylowymi

Tabela 13 Próby rozdziału na enancjomery *rac*-**12** z wykorzystaniem chiralnych kwasów organicznych

Kwas (n ekw.)	Rozpuszczalnik	Wynik
(1R)-(-)-kamforosulfonowy (1 ekw.)	EtOH	47 %ee
	Aceton (rekryst.)	47 %ee
(L)-(+)-winowy (1 ekw.)	MeOH	0 %ee
	<i>i</i> PrOH/MeOH	0 %ee
(L)-(-)-DBTA (1 ekw.)	Aceton/EtOAc	0 %ee
	EtOH/Et ₂ O	0 %ee
(S)-(+)-Migdałowy (1 ekw.)	<i>i</i> PrOH	oleista ciecz
	EtOH/ <i>i</i> Pr ₂ O	oleista ciecz

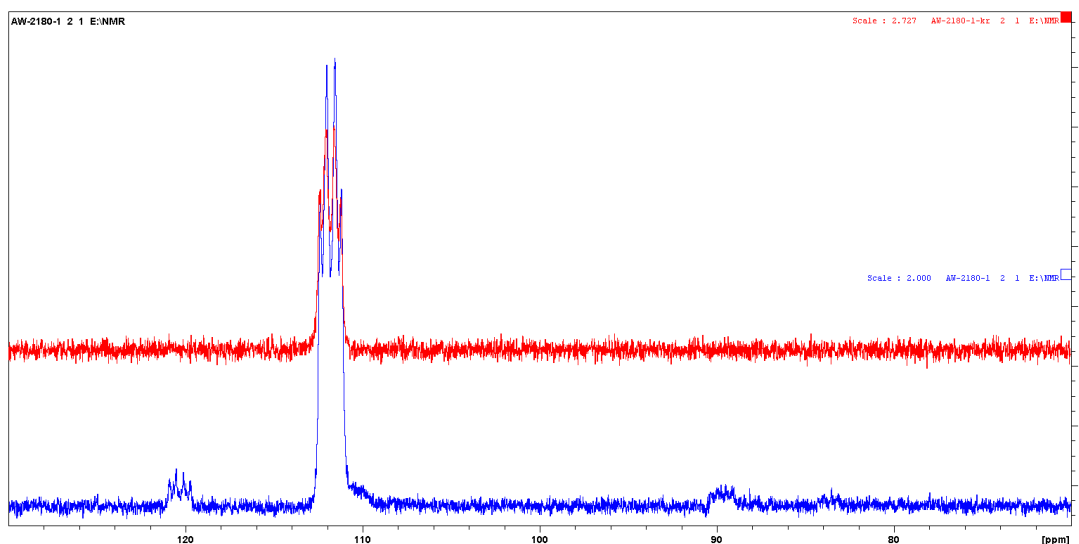
Wobec utrudnionego dostępu do optycznie czystego **39** postanowiłem użyć racemicznej formy mając nadzieję, że powstające produkty dadzą się zaobserwować i/lub wydzielić w postaci diastereomerycznie czystej. Jako pierwszy w planowanej serii poddałem reakcji amid **17a** ze związkiem *rac*-**39**. Zastosowałem analogiczne warunki jak w we wcześniejszych reakcjach tego typu, tj. ogrzewałem w toluenie pod chłodnicą zwrotną przez noc (ok. 16 godzin). Po tym czasie pobrałem

próbkę i na NMR nie zaobserwowałem substratu wobec czego dodałem kompleks boranu, poddałem mieszaninę reakcyjną obróbce i oczyściłem chromatograficznie otrzymując czysty produkt. (Schemat 112)



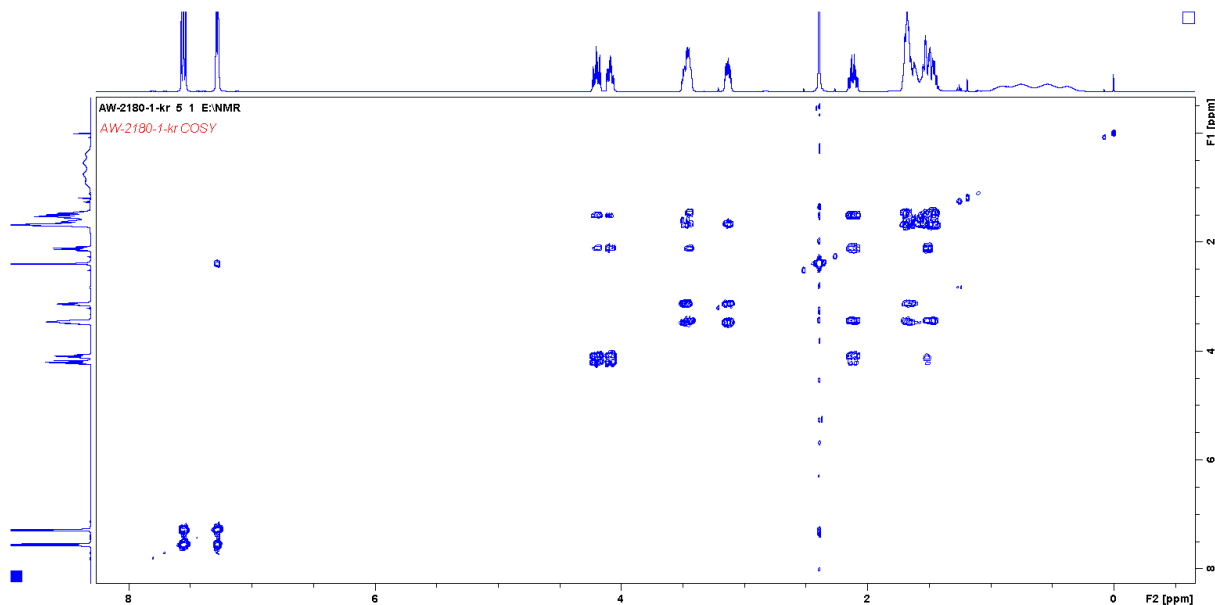
Schemat 112 Synteza chiralnej oksazafosfolidyny z rac-12

W widmie surowej mieszaniny reakcyjnej, jak i w widmie reakcji po addycji $\text{BH}_3^*\text{SMe}_2$ obserwowałem słabe sygnały od spodziewanych stereoizomerów (ok. 3-5%). Jednak po chromatograficznym oczyszczeniu reakcji (rysunek 5 dolne niebieskie widmo) i rekrystalizacji produktu (Rysunek 13 górne czerwone widmo) produktu otrzymałem związek o przesunięciu $\delta = 111,38$ ppm (^{31}P NMR).



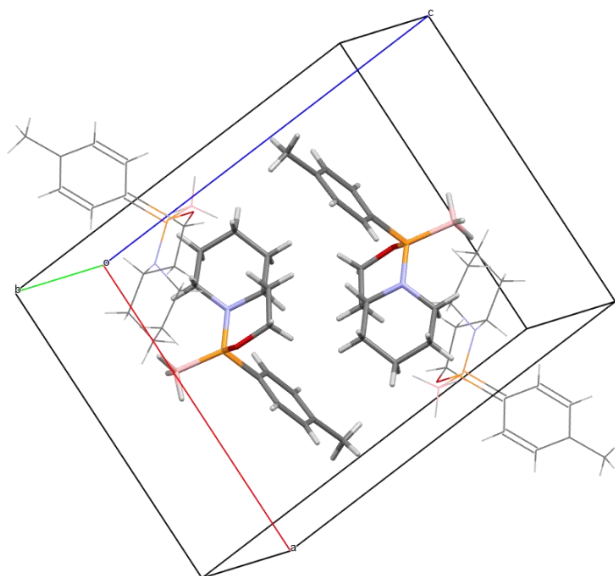
Rysunek 13 Widma ^{31}P NMR etapów oczyszczania (S_p)-41a

Porównując obraz spektralny poszczególnych etapów reakcji mogę postawić tezę, że w reakcji tworzą się różne diastereoizomery, jednak większości z nich pozbywam się na etapie oczyszczania z uwagi na znaczną różnicę między nimi (min. różnica wartości R_f). Analiza widm 2D NMR związku (S_p)-15a potwierdziła oczekiwaną strukturę jednak użycie racemicznego substratu **12** o nieustalonej konfiguracji uniemożliwiło przypisanie względnej konfiguracji poszczególnych atomów i przez to konfiguracji absolutnej całej molekuly. [Rysunek 14]



Rysunek 14 Widmo ^1H - ^1H COSY związku 41a

Otrzymany produkt bardzo łatwo krystalizował a w krystalizatorze obserwowałem tylko jedną formę kryształów. Z tego powodu postanowiłem przeprowadzić badanie z użyciem rentgenowskiej analizy strukturalnej, która pozwoliła jednoznacznie określić konfigurację otrzymanego związku **41a**. [Rysunek 15]

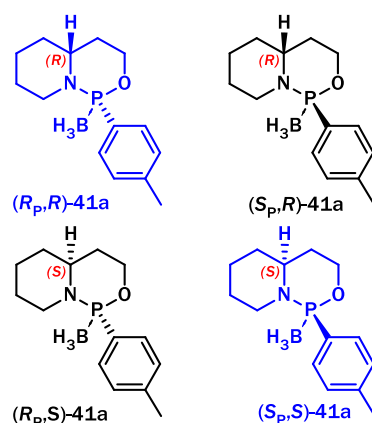


Rysunek 15 Struktura związku 41a

Związek	41a
Wzór sumaryczny	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BNOP}$
Grupa przestrzenna	$P 2_1 / n$ (14)
Wymiary komórki elementarnej	a 12.6149(2) b 7.707048(13) c 16.7784(3)

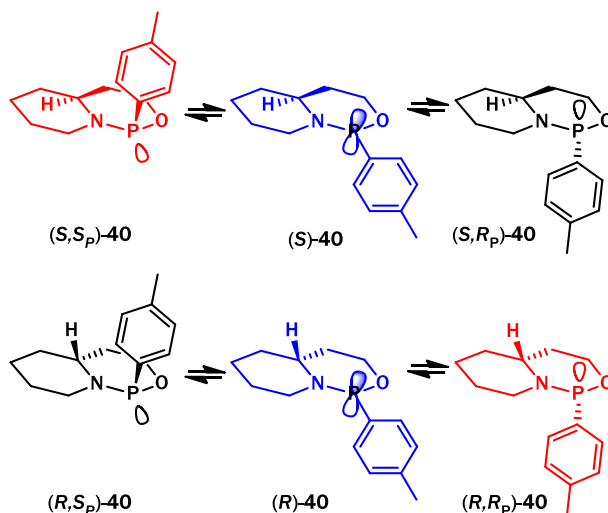
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 90.060(2) γ 90
Objętość komórki elementarnej	1496.52
Z,Z'	Z: 4 Z': 1
R-Factor (%)	4.00

Analiza rentgenostrukturalna pozwoliła ustalić że otrzymałem związek w postaci pary enancjomerów (S_p,R) i (R_p,S) występujących w komórce elementarnej w proporcji 2:2. Bicykliczny szkielet tego związku przyjmuje konformację analogiczną do geometrii *cis*-dekalinu. Powstający związek posiadał dwa centra chiralności (generowane na atomie fosforu i obecne na trzeciorzędowym atomie węgla) co oznacza, że może występować w postaci czterech diastereoizomerów. Spodziewane izomery przedstawiam na Rysunku 16, na czarno narysowane są scharakteryzowane produkty, a niebieskim kolorem narysowane są struktury, których nie wydzieliłem pomimo że spodziewałem się je zobserwować.



Rysunek 16 Diastereoizomery związku 41a

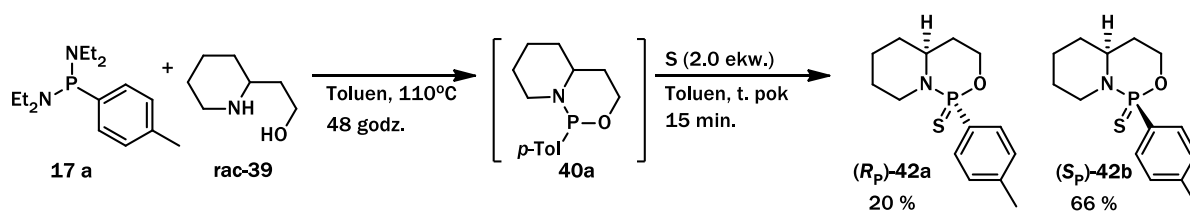
Para enancjomerów związku **41a** (R_p,S) i (S_p,R) udało mi się wydzielić z wydajnością 27%, pozostałych nie wydzieliłem podczas rozdzielania chromatograficznego. Na ten moment nie potrafię określić dlaczego nie obserwuję pozostałych izomerów. Zakładając swobodę epimeryzacji centrum fosforowego λ^3 -fosfoninamidu **40** (tak, jak to miało miejsce w reakcji z prolinolem lub efedryną) można założyć, że powinienem obserwować mieszaninę dwóch diastereoizomerów. Na Rysunku 17 przedstawiam przypuszczalny przebieg epimeryzacji centrum stereogenicznego na atomie fosforu dla obydwu enancjomerów związku **39**. W obydwu wariantach spodziewałem się otrzymać związki, gdzie podstawnik *p*-tolilowy i pierścień heterocykliczny znajdują się w położeniu *anti* względem szkieletu oksazafosfinanowego (struktury narysowane kolorem czarnym). Położenie *syn* powodowałoby wystąpienie niekorzystnych oddziaływań *syn*-aksjalnych.



Rysunek 17 Epimeryzacja centrum fosforowego diastereoimerów związku 40

Jak dotychczas nie udało mi się wyjaśnić, dlaczego nie obserwuję drugiego ze spodziewanych diastereoizomerów. Możliwe jest także to że drugi diastereoizomer (lub para enancjomerów) powstaje w bardzo małej ilości z uwagi na dużą różnicę energii powstawania (względem utworzonego 41a) co jest wynikiem niekorzystnych oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych.

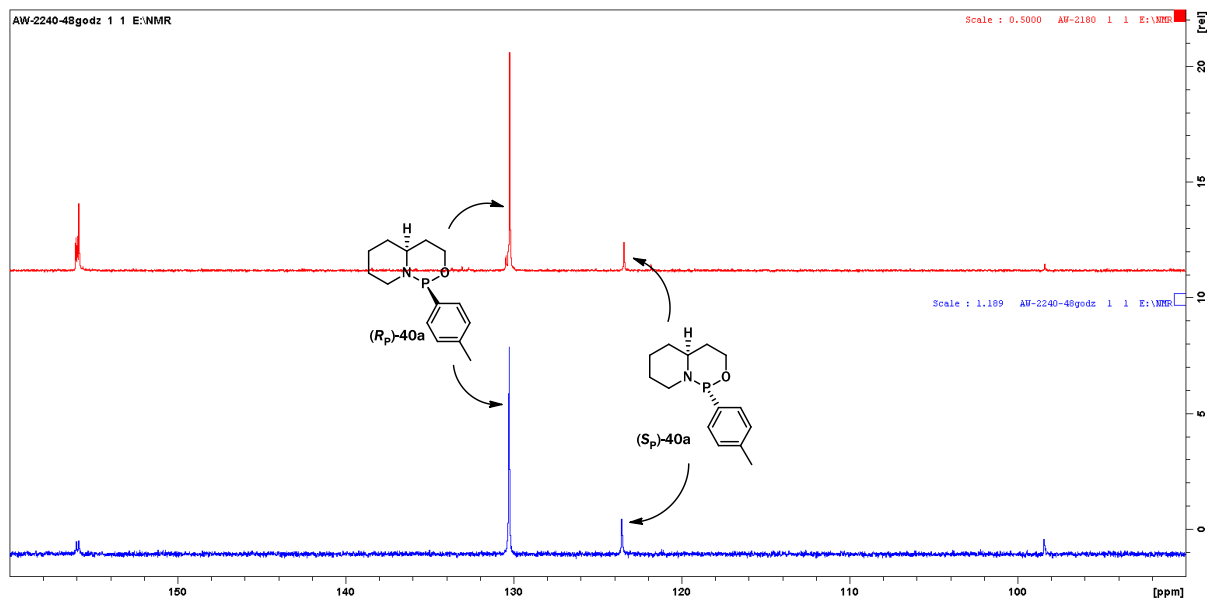
Ponieważ na wcześniejszym etapie badań zauważyłem dużą różnicę w reaktywności pomiędzy analogicznymi szkieletami różniącymi się sposobem utlenienia atomu fosforu ($P \rightarrow BH_3$; $P=O$; $P=S$), postanowiłem zbadać otrzymany związek także pod tym kątem. W tym celu zmodyfikowałem reakcję otrzymywania **41a** i na końcowym etapie dodałem siarkę aby otrzymać odpowiedni analog siarkowy. [Schemat 113] Wybór siarczku był podyktowany tym, że miałem nadzieję na otrzymanie krystalicznego produktu reakcji, który w razie potrzeby mógłby posłużyć do analizy rentgenostrukturalnej.



Schemat 113 Otrzymywanie siarczku oksazafosfinanu

Tym razem reakcję prowadziłem znacznie dłużej (48 godz.) i w widmie ^{31}P NMR zauważyłem przewagę w tworzeniu jednego izomeru [Rysunek 18]. W przypadku syntezy **41a** (Rysunek 18 górne czerwone widmo) otrzymywałem mieszaninę z większą dystrybucją sygnałów ok. 156 ppm (co najmniej

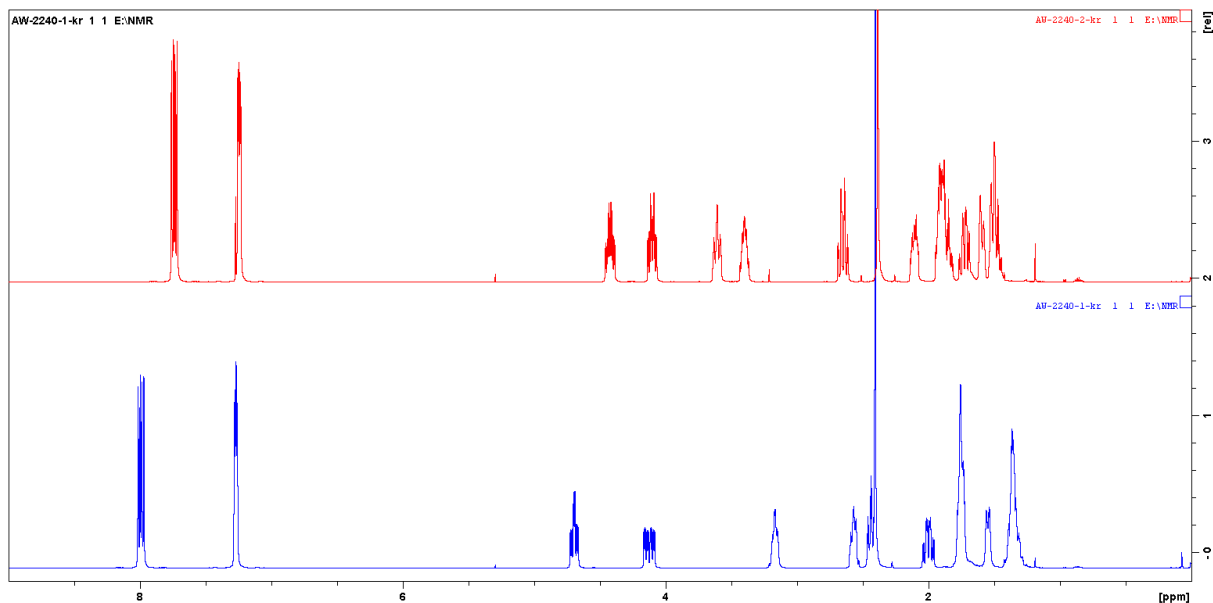
3 sygnały). Kiedy reakcja prowadzona była dłużej [Rysunek 18 dolne niebieskie widmo] intensywność tych sygnałów znacznie spadała na korzyść sygnałów 123 i 131 ppm.



Rysunek 18 Porównanie przebiegu reakcji wymiany diamidu 3a i aminoalkoholu rac-12 po 16(góra) i 48(dół) godzinach.

Analogicznie jak w przypadku reakcji z prolinolem czy efedryną, wymiana diamidu na aminoalkohol **39** w strukturze produktu prowadzi do powstania izomerów różniących się trwałością. Prowadzenie reakcji w wydłużonym czasie pozwala osiągnąć stan, w którym układ preferencyjnie formuje najkorzystniejszy energetycznie izomer. Fakt, że proces ten przebiega znacznie dłużej niż we wcześniejszych reakcjach może wskazywać, że różnica pomiędzy powstającymi produktami przejściowymi jest niewielka i potrzeba więcej czasu dla ustalenia się stanu równowagi dynamicznej pomiędzy dwoma epimerami.

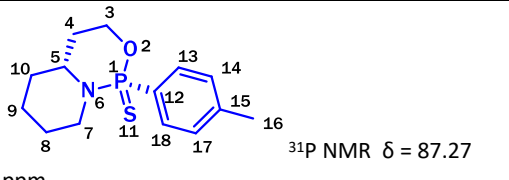
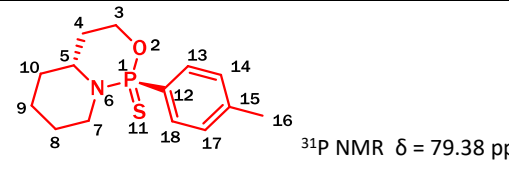
Dodanie elementarnej siarki pozwoliło otrzymać dwa produkty w niezmiennym stosunku ok.: 5:1. W tym przypadku udało mi się chromatograficznie rozdzielić dwa związki i obydwa w pełni scharakteryzować. Analiza NMR ujawniła dość duże różnice pomiędzy diastereoizomerami zarówno w zakresie widma ^1H , gdyż różnice przesunięć analogicznych diasterotopowych protonów dochodziły do $\Delta = 0,3$ ppm w obu stereioizomerach. [Rysunek 19]



Rysunek 19 Porównanie widm ^1H NMR obydwu diastereoizomerów 16a

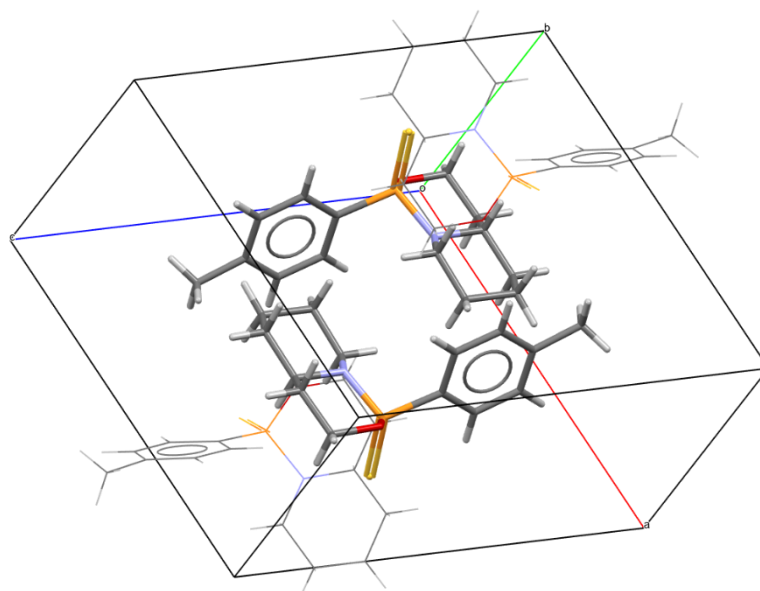
Analiza strukturalna produktów możliwa była dzięki wykorzystaniu widm heterokorelacyjnych, jednak nie dała pełnej odpowiedzi na temat konfiguracji absolutnej i konieczna była analiza rentgenostrukturalna. O ile produkt powstający w przewodzie dosyć łatwo krystalizował i uzyskanie kryształu dobrej jakości nie stanowiło problemu, o tyle produkt mniejszościowy wymagał więcej zabiegów ale i w tym przypadku udało mi się otrzymać krystaliczny produkt o parametrach odpowiednich do analizy rentgenostrukturalnej.

Tabela 14 Zestawienie sygnałów ^1H i ^{13}C NMR obydwu diastereoizomerów 42a

				
Nr	^1H (500 MHz, CDCl_3)	^{13}C (126 MHz, CDCl_3)	^1H (500 MHz, CDCl_3)	^{13}C (126 MHz, CDCl_3)
3	4.13 (dddd, $J=24.28$, 11.03, 4.41, 1.58 Hz, 1 H) 4.70 (dddd, $J=13.04$, 11.23, 5.36, 1.89 Hz, 1 H)	63.62 (d, $J=6.36$ Hz)	4.42 (1 H, dddd, $J=14.5$, 11.3, 7.6, 3.2 Hz) 4.10 (1 H, dddd, $J=12.5$, 11.1, 7.9, 3.2 Hz)	63.73 (d, $J=8.2$ Hz)
4	2.00 (tdd, $J=13.52$, 13.52, 11.43, 4.41 Hz, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 1 H)	34.31 (d, $J=3.63$ Hz)	2.07 - 2.14 (1 H, m) 1.81 - 1.95 (1 H, m)	32.09 (d, $J=5.4$ Hz)
5	3.14 - 3.21 (m, 1 H)	54.20 (d, $J=3.63$ Hz)	3.36 - 3.44 (1 H, m),	56.25 (d, $J=2.7$ Hz)
7	2.42 - 2.47 (m, 1 H) 2.54 - 2.61 (m, 1 H)	46.01 (d, $J=1.82$ Hz),	2.65 (1 H, dtd, $J=13.1$, 11.6, 11.6, 2.7 Hz) 3.57 - 3.64 (1 H, m)	46.19 (d, $J=4.5$ Hz)
8	1.28 - 1.43 (m, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 1 H)	23.74 (d, $J=1.82$ Hz)	1.81 - 1.95 (2 H, m),	24.47 (d, $J=4.5$ Hz)
9	1.28 - 1.43 (m, 1 H) 1.52 - 1.58 (m, 1 H)	25.00 (d, $J=12.72$ Hz)	1.42 - 1.54 (2 H, m)	24.20
10	1.28 - 1.43 (m, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 1 H)	33.88 (d, $J=8.17$ Hz)	1.56 - 1.62 (1 H, m) 1.68 - 1.77 (1 H, m)	32.64 (d, $J=2.7$ Hz)
12		128.26 (d, $J=144.41$ Hz)		132.32 (d, $J=131.7$ Hz)

13	7.96 - 8.03 (m, 2 H)	132.40 (d, $J=11.81$ Hz)	7.70 - 7.77 (2 H, m)	131.12 (d, $J=11.8$ Hz)
14	7.25 - 7.29 (m, 2 H)	128.85 (d, $J=15.44$ Hz)	7.22 - 7.26 (2 H, m)	129.00 (d, $J=14.5$ Hz)
15		143.38 (d, $J=2.72$ Hz)		142.08 (d, $J=2.7$ Hz)
18	2.41 (s, 3 H)	21.58 (d, $J=1.82$ Hz)	2.38 (3 H, s)	21.44

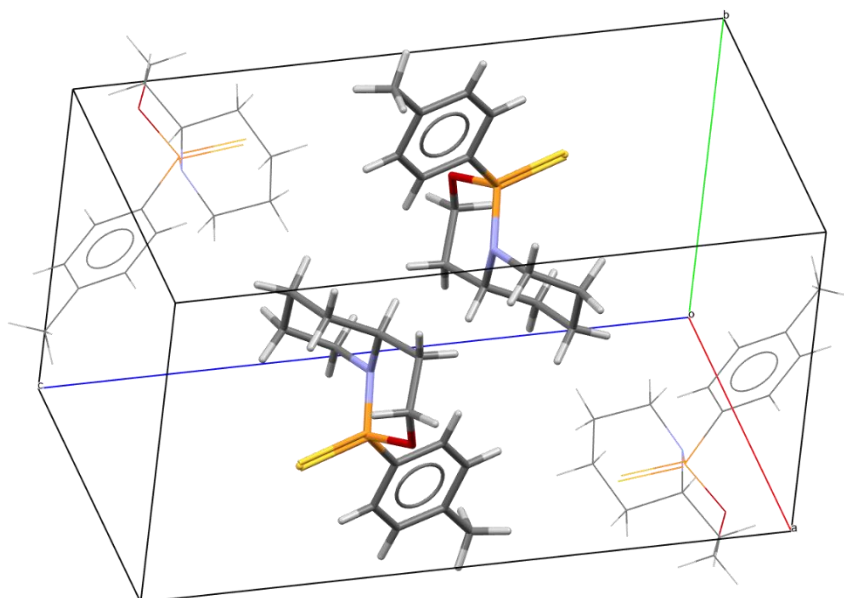
Analiza rentgenostrukturalna wykazała, że otrzymałem różne diastereoizomery występujące w postaci par enancjomerów [Rysunek 20 i 21]. Związek **42a** tworzył komórkę elementarną zawierającą 2 cząsteczki o konfiguracji (R_P, S) oraz 2 cząsteczki o konfiguracji (S_P, R) co daje równomolową mieszaninę. Można zaobserwować, że w każdej z molekuł, bicycliczny układ [4.4.0] zbudowany z dwóch pierścieni sześciocłonowych, przyjmujących konformacje krzesłowe tworzy strukturę o geometrii znanej z min. *trans*-dekaliny. Na Rysunku 20 pokazana jest komórka elementarna kryształu związku **42a**. Dla przejrzystości widoczne są dwie z czterech molekuł obecnych w komórce.



Rysunek 20 Rentgenograficzna struktura związku **42a**

Związek	(R_P)-42a
Wzór sumaryczny	C ₁₄ H ₂₀ NOPS
Grupa przestrzenna	P 2 ₁ /n (14)
Wymiary komórki elementarnej	a 11.3015(4) b 11.5002(3) c 12.1675(4)
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 110.546(4) γ 90
Objętość komórki elementarnej	1480.81
Z, Z'	Z: 4 Z': 2
R-Factor (%)	3.54

Struktura kryształu **42b** wykazała duże podobieństwo z opisaną wcześniej dla związku **42a**. [Rysunek 21] Także w tym przypadku komórka elementarna zawierała cztery cząsteczki produktu reakcji również w stosunku 2:2. Również tym razem w komórka elementarna zawierała pary enancjomerów jednak o innej konfiguracji absolutnej: (*S_p*,*S*) i (*R_p*,*R*) co odróżniało związek **42b** od **44a**.

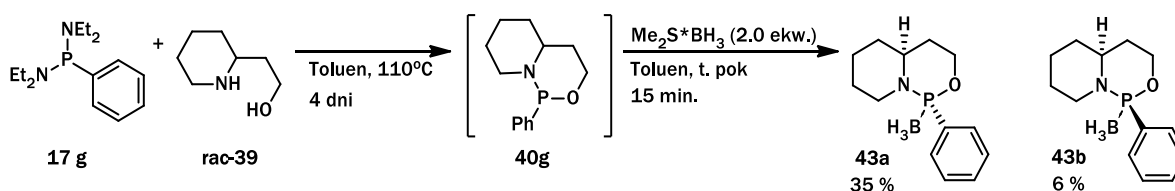


Związek	(<i>S_p</i>)- 42b
Wzór sumaryczny	C ₁₄ H ₂₀ NOPS
Grupa przestrzenna	P 2 ₁ / c (14)
Wymiary komórki elementarnej	a 7.66910(14) b 11.18968(20) c 16.9518(3)
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 97.3819(18) γ 90
Objętość komórki elementarnej	1442.66
Z , Z'	Z : 4 Z' : 1
R-Factor (%)	3.22

Rysunek 21 Struktura związku **42b**

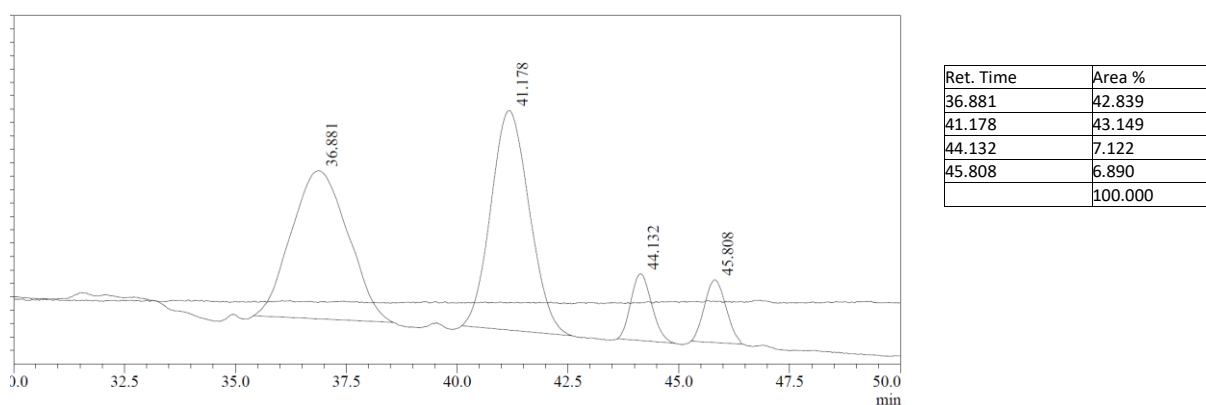
Geometria bicyklicznego układu związek **42b** w odróżnieniu od **42a** wykazuje podobieństwo do *cis*-dekalinu co powoduje że podstawnik *para*-tolilowy znajduje się w pozycji ekwatorialnej unikając niekorzystnych oddziaływań z synaksjalnych.

Kolejnym związkiem, który otrzymałem, był analog posiadający podstawnik fenylowy na atomie fosforu. Pierwszą z nich była odpowiednia pochodna amidoestrowa kwasu boranatofosfonowego. [Schemat 114]



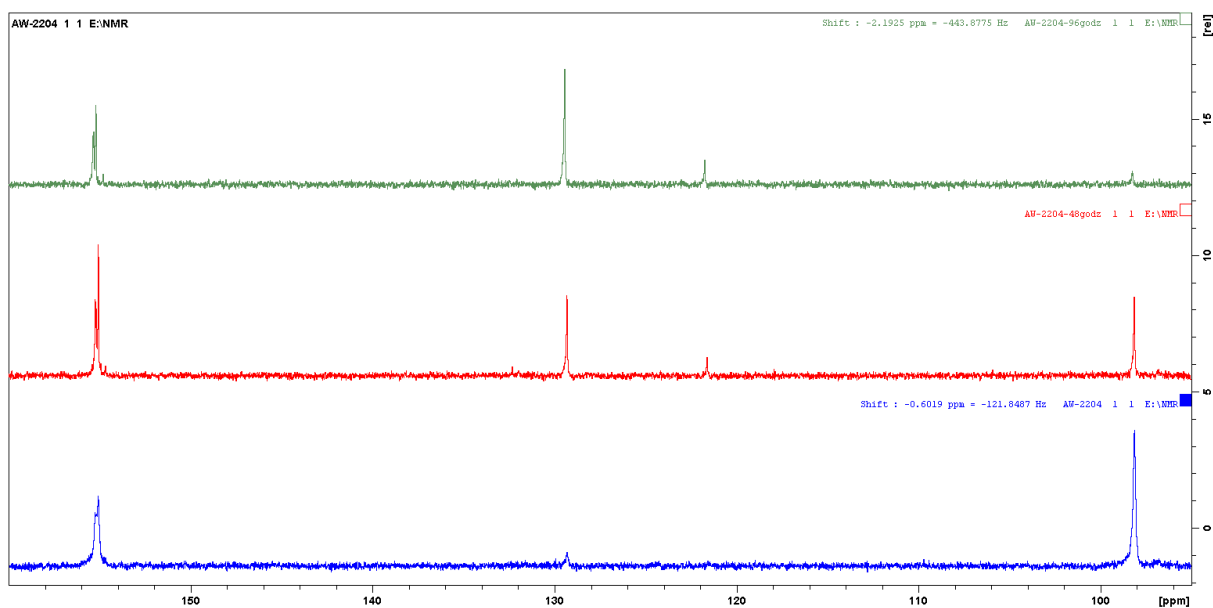
Schemat 114 Synteza fenylofosforinanu

W tym przypadku reakcja była prowadzona aż przez 4 dni, gdyż przez długi czas obserwowałem obecność nieprzereagowanego substratu w mieszaninie reakcyjnej. Po tym czasie obserwowałem, co prawda, sygnał substratu (>3%), jednak widząc pojawiające się produkty utlenienia zakończyłem ten etap syntezy i dodałem kompleks $BH_3 \cdot SMe_2$. [Rysunek 19] Widmo surowej mieszaniny reakcyjnej wykazało obecność 5 głównych związków w regionie odpowiadającym oczekiwanym produktom kolejno: 121,62; 129,40; 155,06; 155,17; 155,24 ppm. Z kolei po dodaniu boranu obserwowałem trzy główne sygnały odpowiadające oczekiwanym produktom: 112,75; 121,75 i 132,12 ppm. Rozdział chromatograficzny pozwolił wydzielić główny produkt (111,42 ppm) z wydajnością 35%. Analiza NMR potwierdziła otrzymanie zakładanego produktu, jednak nie udało się ustalić konfiguracji absolutnej związku. Również pomimo wielu prób nie udało mi się otrzymać produktu w formie krystalicznej, który nadawałby się do analizy rengenostukturalnej. Produktu uboczny **43b** (119,61 ppm), którego wydajność wyniosła 6%, nie został wyizolowany w formie czystej umożliwiającej analizę 2D NMR. Wstępna analiza widm skłania mnie jednak do stwierdzenia, że mam do czynienia z diastereomerem wydzielonego związku. Związek **43a** poddałem także analizie chromatograficznej na kolumnie z wypełnieniem chiralnym. [Rysunek 22]



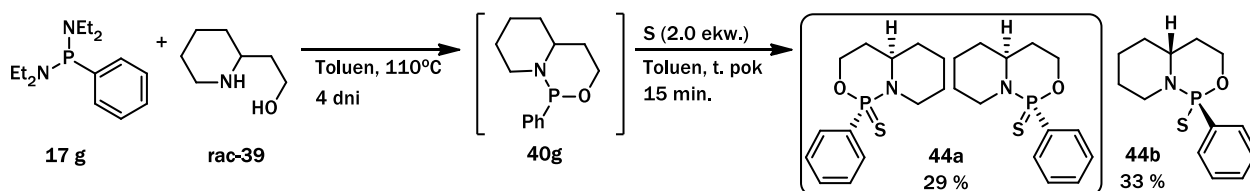
Rysunek 22 Chromatogram i tabela pików rozdziału związku **43a** na chiralnej kolumnie chromatograficznej (OJ-RH)

Uzyskany chromatogram [Rysunek 22] wskazuje, że mam do czynienia z dwoma związkami w proporcji 86:14 i każdy z nich dzieli się dając dwa piki o równej intensywności (zgodnie z tabelą pików obok chromatogramu). Niestety, w widmie NMR nie dostrzegam sygnałów, które sugerowałyby obecność dwóch diastereoizomerów. Pewną poszlaką w poszukiwaniu korelacji analizy struktury jest widmo mieszaniny reakcyjnej przed dodaniem boranu. Na Rysunku 23 umieściłem dla porównania widma ^{31}P NMR reakcji ze Schematu 113 kolejno po 24, 48 i 96 godzinach. Po 24 godzinach [Rysunek 22 dolne niebieskie widmo] widać jest jeszcze wyraźnie sygnał substratu (98 ppm) i mieszaninę 2-3 produktów około 156 ppm, oraz formujący się produkt o przesunięciu 129 ppm. Po 48 godzinach [Rysunek 22 środkowe czerwone widmo] zauważalnie ubywa substratu i zwiększa się intensywność pików przy 129 i 112 ppm. Po 96 godzinach [Rysunek 22 górne zielone widmo] w miarę ogrzewania otrzymuję produkt o przesunięciu 129 ppm i pojawia się sygnał ok. 112 ppm o względnej intensywności bardzo zbliżonej do tej odczytanej z chromatogramu. Porównując molekuły zawierające podstawniki fenyłowy i *p*-tolilowy na atomie fosforu wyraźnie widać, że niepodstawiony pierścień aryłowy jest trudniejszym przypadkiem zarówno w rozdziale, oczyszczaniu jak i w krystalizacji.



Rysunek 23 Postęp reakcji tworzenia związku 43a i 43b

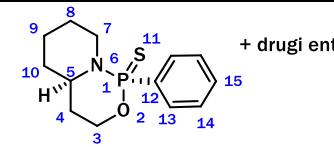
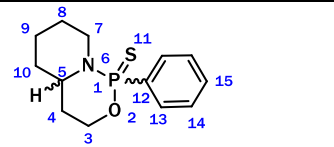
Synteza analogu siarkowego 1-fenylooksazafosfinanu przebiegała dokładnie tak samo jak w opisanym powyżej przypadku i wymagała ogrzewania w temperaturze wrzenia przez 4 dni. [Schemat 115]



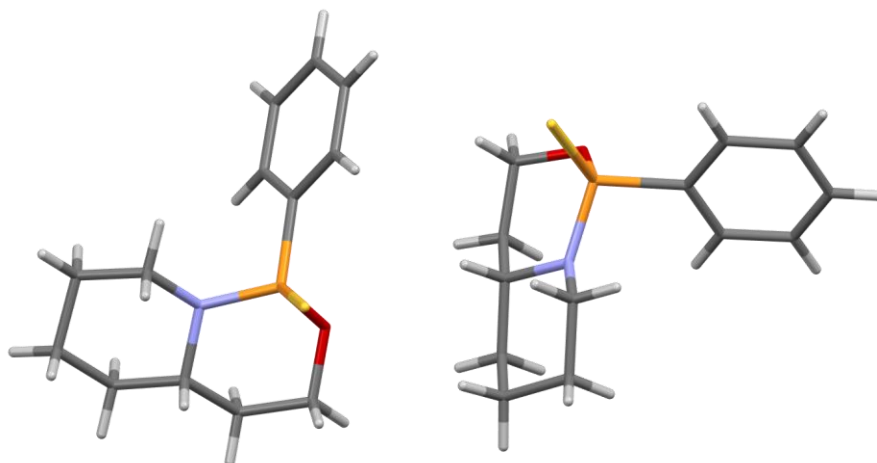
Schemat 115 Synteza siarczków P-fenilo-oksazafosforinanów

Siarkowy analog był zdecydowanie łatwiejszy w oczyszczaniu i rozdziale. W trakcie rozdzielania chromatograficznego udało mi się wydzielić dwie frakcje. Analiza widm NMR potwierdziła otrzymanie zakładanych szkieletów związków, jednak ich konfiguracja pozostawała nieznana. Otrzymany obraz spektralny wziętem za dwa diastereomerycznie czyste produkty o sygnałach zamieszczonych w Tabeli 15.

Tabela 15 Przypisanie sygnałów NMR w strukturach związków 44a i 44b

Nr at.	 44a		 44b	
	^1H (500 MHz, CDCl_3)	^{13}C (126 MHz, CDCl_3)	^1H (500 MHz, CDCl_3)	^{13}C (126 MHz, CDCl_3)
3	4.14 (1 H, dddd, $J=24.3, 11.3, 4.4, 1.6$ Hz) 4.70 (1 H, dddd, $J=13.2, 12.3, 5.0, 1.9$ Hz)	63.65 (d, $J_{\text{P-C}}=5.4$ Hz),	4.11 (dddd, $J=12.40, 10.90, 7.88, 3.15$ Hz, 1 H), 4.43 (dddd, $J=14.30, 11.00, 7.50, 3.15$ Hz, 1 H),	63.88 (d, $J_{\text{P-C}}=8.17$ Hz),
4	1.71 - 1.80 (1 H, m) 2.01 (1 H, ddd, $J=25.0, 14.0, 4.7$ Hz)	34.24 (d, $J_{\text{P-C}}=3.6$ Hz)	1.60 (d, $J=13.24$ Hz, 1 H) 1.72 (ddd, $J=23.90, 12.20, 3.90$ Hz, 1 H)	32.65 (d, $J_{\text{P-C}}=2.72$ Hz),
5	3.18 (1 H, td, $J=10.5, 2.7$ Hz)	54.20 (d, $J_{\text{P-C}}=3.6$ Hz)	3.36 - 3.45 (m, 1 H),	56.18 (d, $J_{\text{P-C}}=2.72$ Hz),
7	2.41 - 2.49 (1 H, m) 2.54 - 2.61 (1 H, m)	46.02 (s)	2.67 (ddd, $J=23.96, 11.98, 2.52$ Hz, 1 H) 3.64 (td, $J=12.00, 2.21$ Hz, 1 H)	46.21 (d, $J_{\text{P-C}}=5.45$ Hz),
8	1.27 - 1.43 (1 H, m) 1.71 - 1.80 (1 H, m)	23.69 (s)	1.44 - 1.56 (m, 1 H) 1.79 - 1.87 (m, 1 H),	24.53 (d, $J_{\text{P-C}}=4.54$ Hz)
9	1.27 - 1.43 (1 H, m) 1.52 - 1.58 (1 H, m)	24.95 (d, $J_{\text{P-C}}=12.7$ Hz),	1.87 - 1.95 (m, 1 H) 1.44 - 1.56 (m, 1H)	24.16 (s)
10	1.27 - 1.43 (1 H, m) 1.71 - 1.80 (1 H, m)	33.84 (d, $J_{\text{P-C}}=8.2$ Hz),	1.87 - 1.95 (m, 1 H), 2.07 - 2.15 (m, 1 H)	32.04 (d, $J_{\text{P-C}}=6.36$ Hz),
12		131.46 (d, $J_{\text{P-C}}=141.7$ Hz)		135.67 (d, $J_{\text{P-C}}=129.30$ Hz)
13	8.06 - 8.15 (2 H, m)	132.28 (d, $J_{\text{P-C}}=11.8$ Hz),	7.84 (ddd, $J=14.19, 7.50, 1.26$ Hz, 2 H)	130.93 (d, $J_{\text{P-C}}=11.81$ Hz),
14	7.46 (2 H, td, $J=7.5, 3.9$ Hz),	132.65 (d, $J_{\text{P-C}}=3.6$ Hz)	7.40 - 7.46 (m, 2 H),	128.29 (d, $J_{\text{P-C}}=14.53$ Hz),
15	7.52 - 7.58 (1 H, m)	128.05 (d, $J_{\text{P-C}}=14.5$ Hz)	7.46 - 7.50 (m, 1 H),	131.52 (d, $J_{\text{P-C}}=2.72$ Hz),

Związek **44a** udało mi się jednak otrzymać w postaci krystalicznej i dzięki temu mogłem określić konfigurację absolutną związku. [Rysunek 24] Rozwikłanie struktury krystalograficznej pokazało, że mam do czynienia z parą enancjomerów związku **44a**.

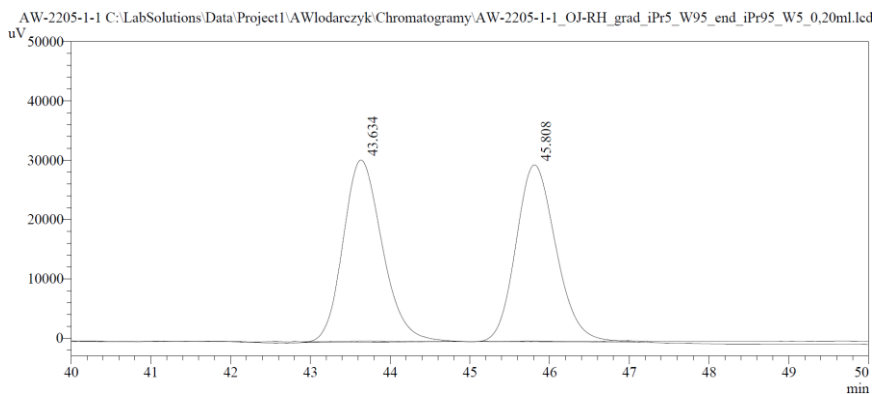


Rysunek 24 Struktura związku 44a

Związek	(Rp)-44a
Wzór sumaryczny	C ₁₃ H ₁₈ NOPS
Grupa przestrzenna	P c a 2 ₁ (29)
Wymiary komórki elementarnej	a 22.7541(4) b 7.32190(10) c 16.6922(3)
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 90 γ 90
Objętość komórki elementarnej	2780.97
Z,Z'	Z: 8 Z': 2
R-Factor (%)	3.26

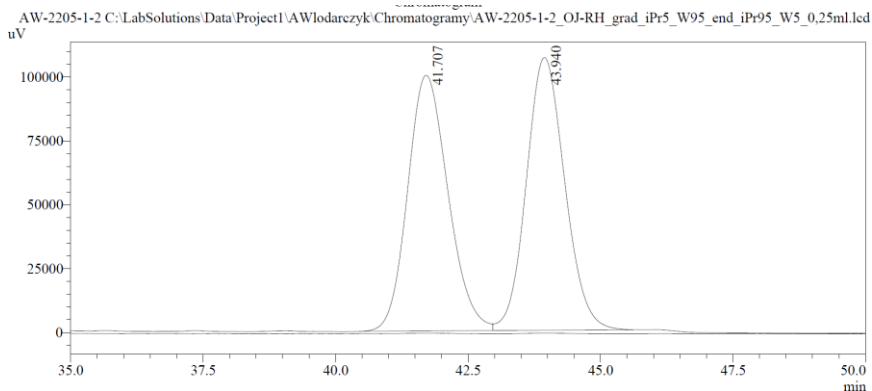
Obecność dwóch enancjomerów dodatkowo udało mi się udokumentować dzięki zastosowaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej z zastosowaną kolumną z chiralną fazą stacjonarną, co pozwoliło mi na potwierdzenie, że mam do czynienia z równomolową mieszaniną enancjomerów. [Rysunek 25]

Ret. Time	Pow. %
43.634	50.351
45.808	49.649
	100.000



Rysunek 25 Rozdział chromatograficzny 18a na chiralnej kolumnie OJ-RH

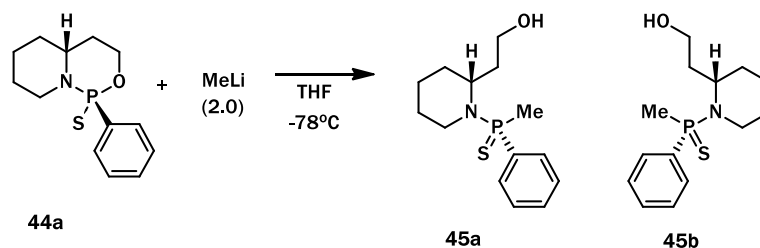
Niestety, dotychczas nie udało mi się otrzymać produktu w formie krystalicznej o odpowiedniej jakości kryształu do wykorzystania w analizie rentgenostrukturalnej. Mam jednak ograniczone podstawy by twierdzić, że druga z wydzielonych frakcji może także zawierać dwie enancjomeryczne formy związku **43b**. Pierwszym argumentem potwierdzającym moją tezę jest chromatogram z rozdziału związku **43b** na chiralnej kolumnie. [Rysunek 26]



Ret. Time	Pow. %
41.707	49.617
43.940	50.383
	100.000

Rysunek 26 Rozdział chromatograficzny 43b na chiralnej kolumnie OJ-RH

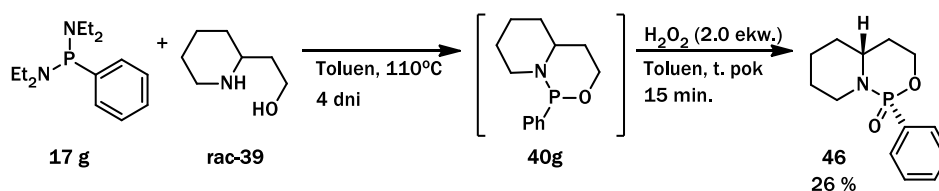
Widać tu wyraźnie, że związek, co do którego zakładałem, że jest pojedynczym izomerem, ulega rozdziałowi na kolumnie chromatograficznej z chiralnym wypełnieniem dając dwa sygnały o równej intensywności, co jest charakterystyczne dla racematów. Drugim argumentem potwierdzającym moją hipotezę jest wynik reakcji związku **44a** z metylolem, którą zdołałem przeprowadzić. [Schemat 115]



Schemat 116 Otwarcie pierścienia oksazafosforinanu z metylolitem

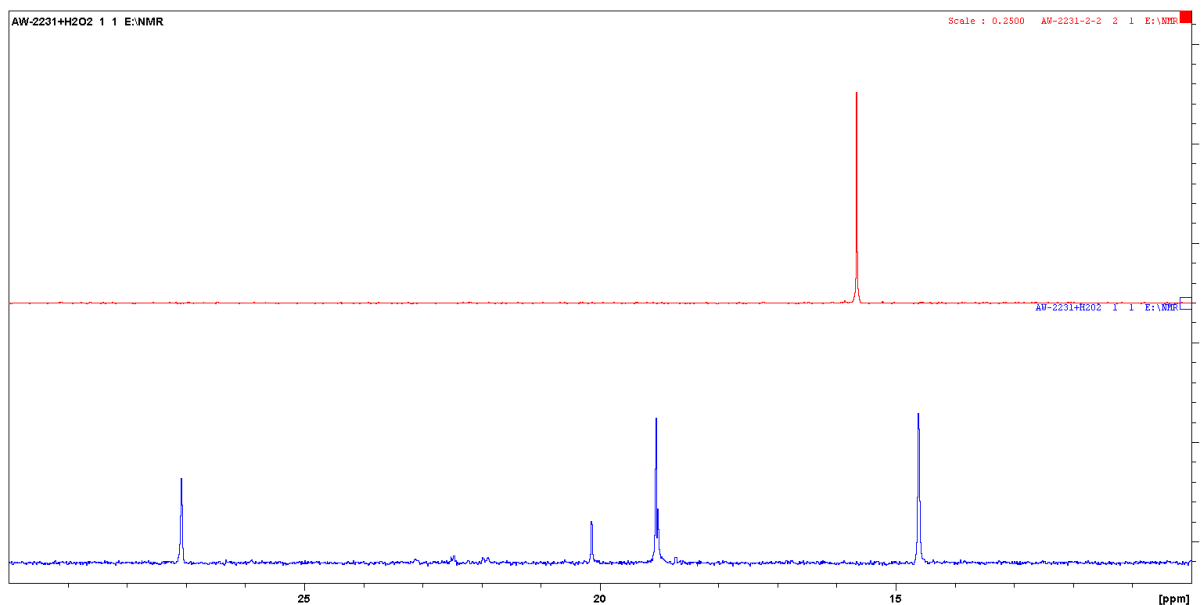
Po reakcji wydzieliłem dwa główne produkty w proporcji ok. 1:5. Struktury związków przedstawione na Schemacie 116 są niepewne, niepotwierdzona jest także ich konfiguracja.

Zgodnie z powyższą procedurą zsyntezowałem także analogiczną cząsteczkę zawierającą ugrupowanie P=O. [Schemat 117]



Schemat 117 Synteza P-tlenku oksazafosforininu

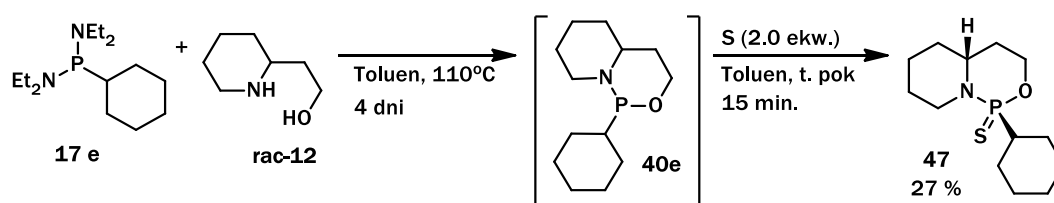
Reakcja przebiegła analogicznie do dwóch wyżej opisanych przykładów i po dodaniu nadtlenu wodoru otrzymałem mieszaninę 5 głównych związków [Rysunek 27, dolne niebieskie widmo]. Jednak po oczyszczeniu i wydzieleniu z kolumny otrzymałem jeden czysty związek o przesunięciu $\delta = 15,6$ ppm w widmie ^{31}P NMR [Rysunek 27, górne czerwone widmo].



Rysunek 27 Synteza P=O oksazafosforinanu

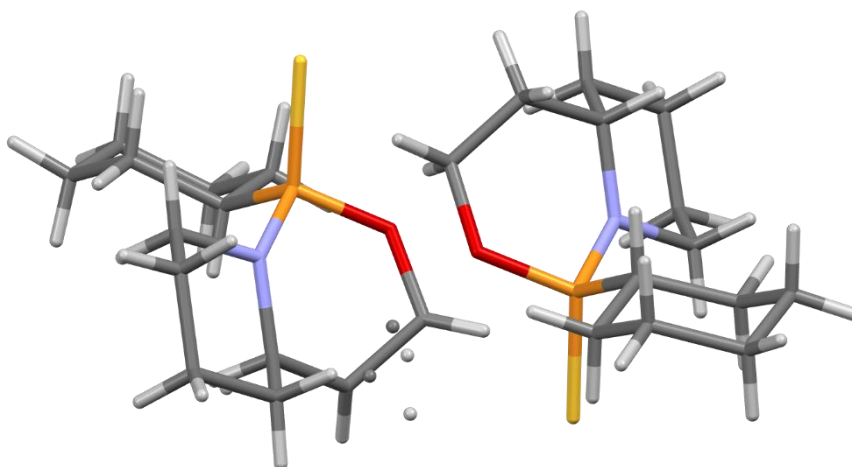
Fosfinian **45** wydzieliłem dosyć łatwo jednak jest to oleista ciecz, której nie udało mi się przekształcić w krystaliczny produkt, co uniemożliwiło mi jego analizę rentgenostrukturalną. Oprócz tego jest to związek znacznie bardziej polarny przez co analiza chromatograficzna wymaga jest nieco bardziej wymagająca. Próby rozdzielenia chromatograficznego na kolumnie z wypełnieniem chiralnym dotychczas nie dały odpowiedzi czy mam do czynienia z mieszaniną enancjomerów, jednak na podstawie niskiej wartości skręcalności właściwej związku ($[\alpha]_D = -1.97^\circ$) przyjmuję że tutaj także otrzymałem równomolową mieszaninę diastereomerów.

Ostatnim związkiem o szkielecie oksazafosforinanu, który do tej pory udało mi się uzyskać w czystej postaci, jest analog zawierający grupę cykloheksylową na atomie fosforu. [Schemat 118]



Schemat 118 Synteza P-siarczku P-cykloheksylo oksazafosforinanu

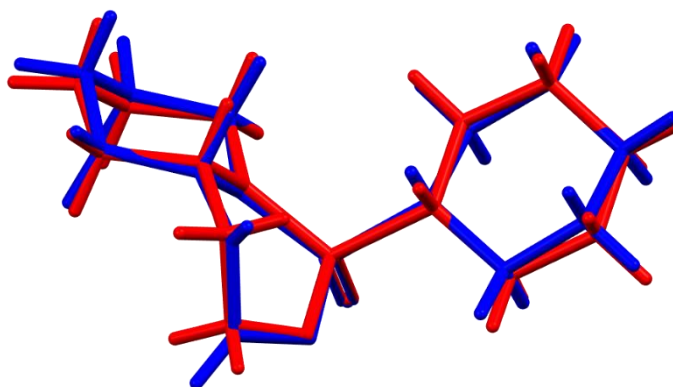
Zebrane dane analityczne dotyczące tego związku wskazują, że również mam do czynienia z jakąś bliżej nie określoną formą racemiczną - skręcalność właściwa ($[\alpha]_D = -0,027^\circ$) odpowiada niemal racemicznym mieszaninom. Niestety, ten związek jest niewidoczny w zakresie UV-Vis, przez co analiza chromatogramów w moim przypadku nie była możliwa, ponieważ nie dysponujemy sprzętem pozwalającym wykrywać takie molekuly. Po wielu próbach udało mi się także otrzymać związek **47** w postaci kryształu o dobrej jakości pozwalającej na wykonanie analizy rentgenostrukturalnej i tym sposobem ustaliłem strukturę związku. [Rysunek 28]



Rysunek 28 Struktura związku **47** ustalona rentgenograficznie

Związek	47
Wzór sumaryczny	C ₁₃ H ₂₃ NOPS
Grupa przestrzenna	P 2 ₁ /n (29)
Wymiary komórki elementarnej	a 12.8674(4) b 11.3994(4) c 20.6717(8)
Kąty komórki elementarnej	α 90 β 95.822(3) γ 90
Objętość komórki elementarnej	3016.50(18)
Z,Z'	Z : 8 Z' : 2
R-Factor (%)	5.79

Związek **47** otrzymałem w postaci pary enancjomerów, co spójnie koreluje z wcześniej opisanymi przypadkami. Analiza rentgenostrukturalna przeprowadzona w temperaturze pokojowej ujawniła że jeden z enancjomerów wykazuje ograniczoną ruchomość konformacyjną, przez co na Rysunku 28 zauważyć można dodatkowe atomy (dwa węgla i dwa wodoru) niezwiązane ze strukturą właściwej molekuly. Ich obecność jest wynikiem zmiany położenia grup -CH₂- w trakcie pomiaru co daje taki obraz struktury. Opracowanie struktury w programie Mercury polegające na przekształceniu jednego z enancjomerów przez srodek symetrii i nałożeniu na siebie powstałych szkieletów pokazało że struktura przestrzenna enancjomerów wykazuje minimalnie różnice. [Rysunek 29]



Rysunek 29 Nałożone struktury enancjomerów związku **47**

Widoczne na Rysunku 29 różnice mogły zostać wykrte dzięki analizie rentgenostrukturalnej w cieple stałym (w kryształach) i pozwalają zauważyć, że pomimo że związki posiadają przeciwnie konfiguracje centrów asymetrii to nie są swoimi idealnymi lustrzanymi odbiciami. Analiza NMR każdorazowo wykonywana była w roztworze (zazwyczaj w CDCl₃) gdzie te enancjomery mają dużo większą swobodę

gdyż nie są związane w sieci krystalicznej. Dlatego też w widmie NMR (^1H i ^{13}C) nie obserwowałem żadnego różnicowania pomiędzy tymi diastereomerami.

5.10 Podsumowanie

Zastosowanie aminoalkoholi jako pomocników chiralnych zdecydowanie ułatwia i usprawnia syntezę *P*-stereogennych związków organicznych. Zastosowanie chiralnego łatwo dostępnego prolinolu pozwala szybko i wydajnie uzyskać dostęp do oksazafosolidyn. Oksazafosolidyny są również wygodnymi prekursorami *P*-chiralnych amidów kwasów boranatofosfinawych i amidów kwasów tiofosfinowych. Uzyskane ze wspomnianych klas związki są jednak ograniczone do produktów zawierających metyl jako produkt otwarcia 5-członowego heterocyklu na drodze reakcji z metylolitem. Dalsze przekształcenie w syntetycznie użyteczne chiralne związki także jest obarczone restrykcjami: jeśli mowa o amidach kwasów boranatofosfinawych to czystość optyczna spada przy wymianie amidu na ester, zaś amidy kwasów tiofosfinawych przy wymianie amid-ester zachowują nadmiar enancjomeryczny ale powstałe estry są bardzo odporne na podstawienie nukleofilowe.

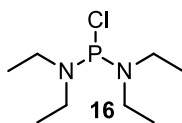
Co zaś się tyczy molekuł zbudowanych z pomocą piperydylo-2-etanolu: jest to niewątpliwie interesująca alternatywa zwłaszcza z uwagi na użycie racemicznych substratów dających możliwość otrzymywania różnych diastereoizomerów. Stereospecyficzny przebieg reakcji wymiany amidu na aminoalkohol zdecydowanie upraszcza cały proces pozyskiwania *P*-chiralnych związków. Konsekwencją użytego przeze mnie racemicznego aminoalkoholu było otrzymanie produktów również w postaci racemicznej. Oczywistym rozwinięciem będzie ponowne przeprowadzenie opisanych syntez z zastosowaniem optycznie czynnego piperydylo-2-etanolu. Niestety, udało mi się zsyntetyzować i w pełni charakteryzować tylko część zaprojektowanych molekuł. Tym niemniej w mojej opinii niosą one one duży potencjał, który wymusza przeprowadzenie dalszych eksperymentów.

6 Część doświadczalna

Syntezy związków przedstawionych w niniejszej pracy zostały w całości zrealizowane w Katedrze Chemii Organicznej i Krystalochemii. Wszystkie reakcje prowadzone były w atmosferze argonu w uprzednio osuszonych i odtlenionych naczyniach. Rozpuszczalniki użyte w reakcjach: THF, eter dietylowy, toluen suszono sodem/potasem i destylowano w obecności ketenu benzofenonu jako wskaźnika; dichlorometan destylowano z nad P_4O_{10} ; metanol suszono nad wiórami magnezu i przechowywano nad sitami molekularnymi 4\AA w atmosferze argonu. Pozostałe odczynniki pobierano bezpośrednio z dostarczonych przez producentów pojemników bez dodatkowego oczyszczania. Otrzymane związki oczyszczałem przy pomocy chromatografii kolumnowej z użyciem SiO_2 60-240 μm i odpowiedniego eluentu. Czystość i strukturę otrzymanych molekuł ustalałem przy pomocy technik spektralnych dostępnych w Katedrze: chromatograf gazowy sprzężony z spektrometrem mas GC-MS Shimadzu 2010S, wysokorozdzielcza spektrometria masowa HRMS-IT-TOF. Struktury związków analizowałem za pomocą spektrometru magnetycznego rezonansu jądowego Bruker Ascend 500MHz. Czynność optyczną mierzyłem na polarymetrze Perkin-Elmer 241MC. Nadmiary enancjomeryczne ustalałem z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z użyciem kolumn z chiralnym wypełnieniem CSP-HPLC. Temperatury topnienia mierzone przy pomocy aparatu Büchi-MP-560. Analiza rentgenostrukturalna przeprowadzona została na dyfraktometrze Supernova.

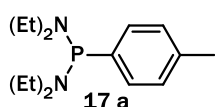
6.1 Synteza amidów kwasów fosfonawych

Synteza Bis(N,N-dietyloamid)kwasu chlorofosforawego (16): W Suchej i zaargonowanej 2 L kolbie 3-szyjnej zaopatrzonej we wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia i mieszadło mechaniczne, umieszczono 400 mL heksanu i PCl_3 (63 g, 0,46 mol, 1 ekw.). Do wkraplacza dodano dietyloaminę (134g, 1,84 mol, 4 ekw.) i 100 mL heksanu. Mieszaninę heksanu i dietyloaminy wkraplano przez ok. 2 godz. utrzymując reakcję w temperaturze pokojowej (w razie potrzeby chłodząc kolbę zimną wodą). Po zakończeniu dodawania reakcję pozostawiono na 2 godz. ciągle mieszając. Po upływie wyznaczonego czasu, mieszaninę przesączono przez aparat do sączenia. Otrzymany przesącz zatężono na wyparce, a otrzymaną oleistą ciecz poddano destylacji próżniowej zbierając frakcję t.w.=75-80°C (przy ciśnieniu 0,1 Tr)

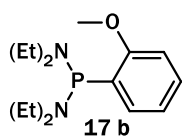


Bis(N,N-dietyloamid)kwasu chlorofosforawego (**16**). Otrzymano 78 g produktu (81%), którego analizy wykazały zgodność z danymi analitycznymi dostępnymi w literaturze.⁷⁶

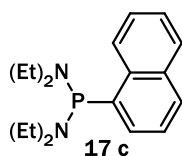
Ogólna procedura syntezy bis(*N,N*-dietyloamidów)kwasów fosfonawych. W 2-szyjnej kolbie (250 mL), uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło magnetyczne i doprowadzenie gazu obojętnego, umieszczono 20 mL THF i CIPNEt₂ (**16**) (25 mmol, 1 ekw.). Kolbę z zawartością schłodzono do temperatury -78 °C umieszczając w łaźni CO₂/aceton. Następnie przy pomocy strzykawki lub kanuli dodawano powoli roztwór RMgBr (2 ekw.) w THF. Po dodaniu całości reagenta kolbę wyjęto z łaźni chłodzącej i ogrzano do temperatury otoczenia przy ciągłym mieszaniu zawartości za pomocą mieszadła magnetycznego. Mieszaninę ogrzaną do temperatury pokojowej przesączono przy pomocy aparatu do filtracji ze spiekim szklanym a uzyskany filtrat poddano destylacji rozpuszczalnika za pomocą wyparki próżniowej. Zatężony produkt przeniesiono do kolby i destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem.



Bis(*N,N*-dietyloamid) kwasu *p*-toluenofosfonawego (**17a**). Otrzymano z CIPNEt₂ (**16**) (25 mmol, 1 ekw.) i *p*-TolMgBr (30 mmol). Surowy produkt destylowano zbierając frakcję t.w.= 120-125°C (2mmHg) w ilości 6,52 g (98%, 24,5 mmol) w postaci jasnożółtego oleju. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H), 2.37 (s, 3H), 3.06 - 3.16 (m, 8H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 2H) ppm. ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ = 97.24 ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 14.57 (d, *J*_{C-P} = 3.6 Hz), 21.14, 42.67 (d, *J*_{C-P} = 17.3 Hz), 128.91 (d, *J*_{C-P} = 3.6 Hz), 130.95 (d, *J*_{C-P} = 16.3 Hz), 136.91, 138.44 (d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.⁷⁷

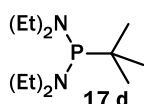


Bis(*N,N*-dietyloamid) kwasu *o*-anizylofosfonawego (**17b**). Przygotowano zgodnie z ogólną procedurą otrzymywania amidów kwasów fosfonowych z *o*-AnMgBr (50 mmol), i **16** (25 mmol). Po destylacji (143°C @ 2mmHg) wydzielono 3,03 g (43 %, 10,7 mmol) jako bezbarwny olej. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.07 - 1.14 (m, 12 H), 2.99 - 3.13 (m, 8 H), 3.82 (s, 3 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.93 - 7.00 (m, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H) ppm. ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ = 89.54 ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 14.66 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 43.22 (d, *J*_{C-P} = 18.2 Hz), 54.79 (s), 109.68 (s), 120.17 (s), 129.10 (d, *J*_{C-P} = 1.8 Hz), 129.62 (d, *J*_{C-P} = 9.1 Hz), 131.70 (d, *J*_{C-P} = 5.4 Hz), 160.04 (d, *J*_{C-P} = 16.4 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.⁷⁷

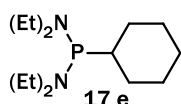


Bis(*N,N*-dietyloamid) kwasu 1-naftylofosfonawego (**17c**). Przygotowano zgodnie z ogólną procedurą otrzymywania amidów kwasów fosfonowych z (30 mmol), i **16** (25 mmol) po destylacji (157-161°C @ 2 mmHg) wydzielono 6,27 g (83 %, 20,7 mmol) jako bezbarwny olej. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 12 H), 3.10 -

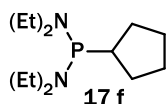
3.19 (m, 8 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.65 (s, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 8.37 - 8.43 (m, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 93.86 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 14.76 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 43.62 (d, *J*_{C-P} = 17.3 Hz), 125.07 (s), 125.42 (s), 126.42 (s), 126.53 (s), 126.85 (d, *J*_{C-P} = 50.0 Hz), 128.37 (d, *J*_{C-P} = 1.8 Hz), 128.58 (d, *J*_{C-P} = 1.8 Hz), 129.00 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 133.60 (s), 133.77 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.⁷⁷



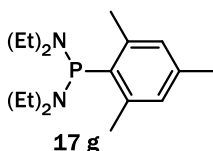
Bis(N,N-dietyloamid) kwasu t-butylofosfonawego (17d). Przygotowano zgodnie z ogólną procedurą otrzymywania amidów kwasów fosfonowych z *t*-BuMgBr (30 mmol), i **16** (25 mmol) po destylacji (90-95°C @ 2mmHg) wydzielono 5,75 g (99 %, 24mmol) jako bezbarwny olej. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 12 H), 1.08 - 1.12 (m, 9 H), 3.04 - 3.12 (m, 8 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 110.56 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 14.78 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 28.56 (d, *J*_{C-P} = 20.0 Hz), 38.78 (d, *J*_{C-P} = 20.0 Hz), 44.60 (d, *J*_{C-P} = 18.2 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.⁷⁸



Bis(N,N-dietyloamid) kwasu c-heksylofosfonawego (17e). Przygotowano zgodnie z ogólną procedurą otrzymywania amidów kwasów fosfonowych z (30 mmol) i **2** (25 mmol) po destylacji (120°C @ 2mmHg) wydzielitem 2,39 g (37 %, 9 mmol) jako bezbarwny olej. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 12 H), 1.09 - 1.18 (m, 2 H), 1.19 - 1.31 (m, 3 H), 1.62 - 1.75 (m, 3 H), 1.75 - 1.88 (m, 3 H), 2.93 - 3.06 (m, 8 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 98.50 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 14.51 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 26.22 (d, *J*_{C-P} = 13.6 Hz), 26.93 (d, *J*_{C-P} = 12.7 Hz), 28.58 (d, *J*_{C-P} = 20.9 Hz), 37.67 (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz), 42.51 (d, *J*_{C-P} = 14.5 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.⁷⁸



Bis(N,N-dietyloamid) kwasu c-pentylofosfonawego (17f). Przygotowano zgodnie z ogólną procedurą otrzymywania amidów kwasów fosfonowych z *c*-PentMgBr (30 mmol), i **2** (25 mmol) po destylacji (105°C @ 2mmHg) wydzielono 2,26 g (37 %, 9,25 mmol) jako bezbarwny olej. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 12 H), 1.39 - 1.50 (m, 2 H), 1.52 - 1.60 (m, 2 H), 1.61 - 1.74 (m, 4 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 2.92 - 3.06 (m, 8 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 97.26 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 14.74 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 26.82 (d, *J*_{C-P} = 8.2 Hz), 29.14 (d, *J*_{C-P} = 26.3 Hz), 34.51 (d, *J*_{C-P} = 1.8 Hz), 42.54 (d, *J*_{C-P} = 13.6 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.

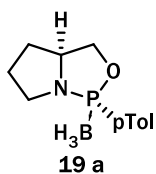


Bis(N,N-dietyloamid)kwasu mezytylofosfonawego (17g). Przygotowano zgodnie z ogólną procedurą otrzymywania amidów kwasów fosfonowych z MezMgBr (30 mmol), i **2** (25 mmol) po destylacji (145°C @ 2mmHg) wydzielono 3,45 g (47 %, 11,75 mmol) jako bezbarwny olej.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.13 (t, J = 7.09 Hz, 12 H), 2.32 (s, 3 H), 2.53 (s, 6 H), 3.01 - 3.15 (m, 8 H), 6.82 - 6.88 (m, 2 H) ppm. $^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ = 99.41 ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 14.66 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.63 Hz), 20.70 (s), 21.53 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 15.44 Hz), 44.35 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 18.17 Hz), 129.98 (s), 136.56 (s), 137.27 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 81.74 Hz), 140.03 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 17.26 Hz) ppm. Dane analityczne zgodne z opisanymi w literaturze.

6.2 Synteza boranów oksazafosfolidyn

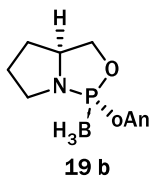
Ogólna procedura syntezy boranów oksazafosfolidyn: W 2-szyjnej kolbie (100 mL), uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod mniejszym ciśnieniem, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło magnetyczne i doprowadzenie gazu obojętnego, umieszczono bis(N,N)-dietyloamid kwasu fosfonawego (10 mmol) i dodano (*L*)-Prolinol (10 mmol). Następnie dodano 10 mL toluenu i w miejsce wlotu gazu obojętnego zamontowano balon z argonem. Całość umieszczono w łaźni i ogrzewno utrzymując w stanie łagodnego wrzenia przez ok 24 godziny. Po upływie tego czasu pobrano próbkę (na $^{31}\text{P NMR}$) i po stwierdzeniu braku substratu dodawano kompleks $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (15 mmol) i pozostawiono na ok 5 minut. Reakcję przelano do rozdzielacza z 5% r-rem HCl (50 mL) i ekstrahowano. Następnie warstwę organiczną przemyto kolejno 5% r-rem NaHCO_3 (50 mL) i wodą (50 mL). Warstwę organiczną osuszono przy pomocy MgSO_4 odsączone od osadu i zatężono na wyparce próżniowej. Otrzymany olej naniesiono na kolumnę i wymywano mieszaniną heksan:octan etylu 6:1.



Boran (1R,3aS)-1-(*p*-tolilo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**19a**).

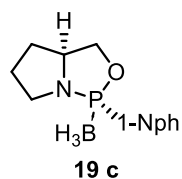
Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17a** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,2350 g (100 %; 0,1 mmol) jako bezbarwny olej. Produkt poddano krystalizacji z mieszaniny 4mL eteru dietylowego, 4mL MTBE i 8mL heksanu i po krystalizacji otrzymano 0,075 g (0,32 mmol) białego kryształu. **T.T.** t = 95,2-96,7. **TLC** R_f = 0.34 (heksan-octan etylu 10-1). **ORP** $[\alpha]_D^{20}$ = +123.1° (c = 1.0 w CHCl_3) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.46 - 1.13 (m, 3 H), 1.70 - 1.77 (m, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 2.05 - 2.13 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.12 - 3.20 (m, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 2 H), 3.88 - 3.94 (m, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 2 H), 7.63 - 7.68 (m, 2 H) ppm. $^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ = 141.51 ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 21.55, 26.39 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.82 Hz), 30.51 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.72 Hz), 48.36 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.36 Hz), 62.50 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.82 Hz), 72.08 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.45 Hz),

129.16 (d, $J_{C-P} = 10.90$ Hz), 130.29 (d, $J_{C-P} = 11.81$ Hz), 131.21 (d, $J_{C-P} = 69.94$ Hz), 142.31 (d, $J_{C-P} = 1.82$ Hz) ppm. **HRMS** [M+MeOH+H] obliczone 268.1634 zmierzone 268.1629. **Dane krystalograficzne** w sekcji 6.13. CCDC No. 2038641.



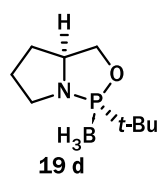
Boran (1R,3aS)-1-(*o*-anizylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**19b**).

Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17b** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,0803 g (32% 0,32 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.35$ (heksan-octan etylu 10-1). $[\alpha]_D = +87.1^\circ$ ($c = 1.145$ w $CHCl_3$) **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 0.45 - 1.12$ (m, 3 H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.69 (td, $J = 11.7, 6.0$ Hz, 1 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.01 - 2.09 (m, 1 H), 2.78 - 2.90 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 3.78 (dd, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 1 H), 3.85 (td, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 4.30 (dd, $J = 14.9, 8.7$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1 H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 12.3, 7.6$ Hz, 1 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 140.22$ (m) ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 11.81, 26.44$ (d, $J_{C-P} = 1.8$ Hz), 30.50 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz), 48.03 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 49.09, 55.90, 62.36 (d, $J_{C-P} = 1.8$ Hz), 72.58 (d, $J_{C-P} = 5.4$ Hz), 111.44 (d, $J_{C-P} = 5.4$ Hz), 120.41, 120.50, 122.39 (d, $J_{C-P} = 65.4$ Hz), 132.32 (d, $J_{C-P} = 10.9$ Hz), 133.69 (d, $J_{C-P} = 1.8$ Hz), 160.85 (d, $J_{C-P} = 5.4$ Hz) ppm. **HRMS** [M+MeOH+H] obliczone 284.1573 zmierzone 284.1579.



Boran (1R,3aS)-1-(1-naftylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**19c**).

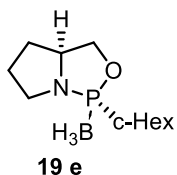
Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17c** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,0352 g (14%, 0,13 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.34$ (heksan-octan etylu 10-1). $[\alpha]_D = +49.5^\circ$ ($c = 1.0$ w $CHCl_3$) **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 0.61 - 1.36$ (m, 3 H), 1.69 - 1.76 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 2 H), 2.06 - 2.14 (m, 1 H), 3.34 (ddt, $J = 12.5, 10.3, 7.2, 7.2$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.81 (m, 1 H), 3.87 (ddd, $J = 10.4, 8.8, 6.0$ Hz, 1 H), 4.00 (ddt, $J = 12.1, 10.5, 6.0, 6.0$ Hz, 1 H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H), 7.47 - 7.63 (m, 3 H), 7.87 - 7.98 (m, 3 H), 8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 141.23$ (m) ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 26.45$ (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz), 30.94 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz), 48.29 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz), 61.96 (s), 72.23 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 124.51 (d, $J_{C-P} = 10.0$ Hz), 126.26 (s), 126.51 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz), 126.72 (s), 128.70 (s), 130.19 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 130.39 - 131.04 (m), 132.40 (d, $J_{C-P} = 13.6$ Hz), 132.54 (d, $J_{C-P} = 1.8$ Hz), 133.70 (d, $J_{C-P} = 8.2$ Hz) ppm. **HRMS** [M-BH₃+H] obliczone 258.1041 zmierzone 258.1042.



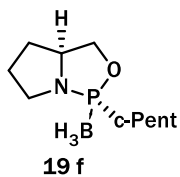
Boran (1R,3aS)-1-(*t*-butylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**19d**).

Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17d** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,014 g (7%; 0,07 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.375$ (heksan-octan etylu 10-1). $[\alpha]_D = +76.6^\circ$ ($c = 1.325$ w $CHCl_3$) **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 0.10 - 0.88$ (m, 4 H), 1.10 (d, $J = 14.8$ Hz, 10 H), 1.65 - 1.71 (m, 1 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.94 - 2.02 (m, 1 H), 2.91 - 3.00 (m, 1 H), 3.50 (td, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H),

4.33 (ddd, $J = 15.1, 8.7, 6.5$ Hz, 1 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 167.80(\text{m})$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 23.71$ (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 26.22 (s), 29.33 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 34.97 (d, $J_{\text{C-P}} = 40.9$ Hz), 48.64 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz), 62.83 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz), 73.06 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz) ppm. **HRMS** $[\text{M-BH}_3+\text{H}]$ obliczone 188.1197 zmierzone 188.1199.



Boran (1R,3aS)-1-(c-heksylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**19e**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17e** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,081 g (36% 0,36 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.50$ (heksan-octan etylu 10-1). $[\alpha]_D = +66.9^\circ$ ($c = 1.952$ w CHCl_3) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.11 - 0.78$ (m, 3 H), 1.16 - 1.33 (m, 5 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 1.83 (m, 3 H), 1.84 - 1.95 (m, 3 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 2.97 (dddd, $J = 13.95, 10.64, 9.14, 5.99$ Hz, 1 H), 3.52 (td, $J = 8.51, 4.10$ Hz, 1 H), 3.62 (tdd, $J = 11.11, 11.11, 7.41, 3.15$ Hz, 1 H), 3.78 - 3.84 (m, 1 H), 4.28 (ddd, $J = 13.24, 8.67, 6.46$ Hz, 1 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 160.89$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 25.16$ (d, $J_{\text{C-P}} = 12.72$ Hz), 25.86 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.82$ Hz), 26.06, 26.17 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.72$ Hz), 29.59 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.72$ Hz), 41.42 (d, $J_{\text{C-P}} = 43.60$ Hz), 48.47 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.45$ Hz), 62.44, 72.45 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.54$ Hz) ppm. **HRMS** $[\text{M+MeOH+H}]$ obliczone 260.1952 zmierzone 260.1942.

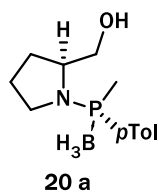


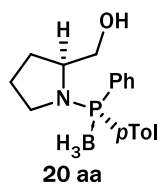
Boran (1R,3aS)-1-(c-pentylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**19f**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17f** (1 mmol) i **b** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,1086 g (51% 0,51 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.34$ (heksan-octan etylu 10-1). $[\alpha]_D = +73.9^\circ$ ($c = 1.145$ w CHCl_3) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.14 - 0.79$ (m, 3 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 1.61 - 1.72 (m, 5 H) 1.75 - 1.91 (m, 4 H) 2.00 (ddt, $J_{\text{C-P}} = 12.45, 9.62, 6.94, 6.94$ Hz, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.97 (dddd, $J = 13.95, 10.56, 8.91, 5.99$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 (tdd, $J = 11.11, 11.11, 7.41, 3.15$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 1 H) 4.30 (ddd, $J = 13.08, 8.83, 6.46$ Hz, 1 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 162.26$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 26.07$ (d, $J_{\text{C-P}} = 1.82$ Hz) 26.26 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.36$ Hz) 26.33 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.36$ Hz) 26.57 (s) 26.71 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.72$ Hz) 29.65 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.72$ Hz) 41.23 (d, $J_{\text{C-P}} = 45.41$ Hz) 48.51 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.45$ Hz) 62.48 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.82$ Hz) 72.38 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.45$ Hz) ppm. **HRMS** $[2\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]$ obliczone 463.3196 zmierzone 463.3186

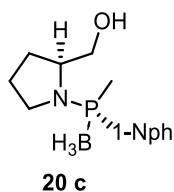
6.3 Otwarcie pierścienia oksazafosfolidynowego w reakcji z nukleofilami

Ogólna procedura otwierania pierścienia oksazafosfolidynowego przy pomocy metylo litu: W kolbie Schlencka uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem zawierającej mieszankę magnetyczną umieszczono substrat a następnie odtleniono kolbę trójrotnie naprzemiennie przyłączając argon i próżnię. Następnie dodano ok. 5-10 mL THF i

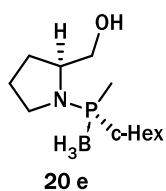
rozpuszczono substrat. Następnie kolbę umieszczono w łaźni CO₂/aceton i po schłodzeniu dodano strzykawką odpowiednią ilość MeLi. Mieszaninę pozostawiono na noc (ok. 16 godz.). Następnego dnia dodano szczyptę (ok 200 mg) stałego NH₄Cl i pozostawiono ok. 5 minut. Roztwór przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem przez warstwę celitu. Otrzymany przesącz zatężono przy pomocy wyparki próżniowej. Otrzymany olej naniesiono na kolumnę chromatograficzną i rozwijano mieszaniną chloroform:metanol 50:1 (obj.) jako eluentem.


 (R_p)-((S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu metylo-*p*-toliloborاناتofosfinawego (**20a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19a** (0,309 mmol) po obróbce wydzielono 0,0605 g (78 %) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f=0.28 (chloroform-metanol 50-1). **ORP** [α]_D = -16,5° (c=1.075 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.24 - 0.93 (m, 3 H) 1.39 - 1.48 (m, 1 H) 1.52 (d, J = 9.46 Hz, 3 H) 1.54 - 1.63 (m, 3 H) 1.68 - 1.95 (m, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 2.80 - 2.86 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 7.01 - 7.07 (m, 3 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 55.15 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 12.04 (d, J_{C-P} = 49.05 Hz) 21.44 (s) 25.06 (d, J_{C-P} = 4.54 Hz) 29.01 (d, J_{C-P} = 4.54 Hz) 47.33 (d, J_{C-P} = 2.72 Hz) 61.13 (d, J_{C-P} = 5.45 Hz) 65.54, 128.43 (d, J_{C-P} = 59.90 Hz) 129.43 (d, J_{C-P} = 9.08 Hz) 130.48 (d, J_{C-P} = 9.99 Hz) 141.53 (d, J_{C-P} = 2.72 Hz) ppm. **HRMS** [M-BH₃+O+H] obliczone 254.1304 zmierzone 254.1302

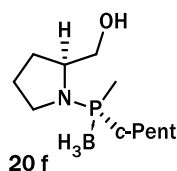

 (R_p)-((S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu fenylo-*p*-toliloborاناتofosfinowego (**20aa**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19a** (0,385 mmol) i fenylo-litu (0,769 mmol) po obróbce wydzielono 0,0715 g (60 %) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f= 0.41 (chloroform-metanol 50-1). **ORP** [α]_D= -31,6° (c=0.99 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.69 - 1.42 (m, 3 H), 1.61 - 1.75 (m, 1 H), 1.84 - 2.00 (m, 3 H), 2.38 - 2.46 (m, 3 H), 2.88 - 2.98 (m, 1 H), 3.06 - 3.15 (m, 1 H), 3.52 (dd, J=10.9, 6.5 Hz, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H), 7.41 - 7.55 (m, 5 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 59.83 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 21.47, 25.31 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 28.91 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz), 48.45 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz), 61.27 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz), 65.68 - 65.82 (m), 115.27, 120.39, 127.13 (d, J_{C-P} = 62.7 Hz), 128.51 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz), 128.49 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz), 129.27 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz), 130.94 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz), 131.82 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz), 131.94 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz), 132.17 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz), 132.34 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz), 141.66 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz) ppm. **HRMS** [M-BH₃+O+H] obliczone 254.1304 zmierzone 254.1302



(R_P)-((S)-2-(hydroxymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu metylo-1-naftyloboranatofosfinowego (**20c**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19c** (1.834 mmol), po obróbce wydzielono 0.3041 g (56%) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.36 (heksan-octan etylu 2-1). **ORP** [α]_D = -3.35 (c=1.105 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.71 - 1.34 (m, 3 H), 1.58 - 1.66 (m, 1 H), 1.76 - 1.91 (m, 4 H), 1.94 (s, 2 H), 2.68 - 2.75 (m, 1 H), 3.01 - 3.06 (m, 1 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 7.48 - 7.64 (m, 3 H), 7.75 (ddd, J = 12.7, 7.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 7.97 - 8.01 (m, 1 H), 8.48 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 56.25 (major dia), 59.21 (minor dia) ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 14.08 (d, J_{C-P} = 46.3 Hz), 24.96 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz), 28.64 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz), 47.23, 61.33 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz), 65.52, 124.71 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz), 125.82 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz), 126.46, 126.88, 128.34 (d, J_{C-P} = 59.9 Hz), 129.11 - 129.33 (m), 130.87 (d, J_{C-P} = 9.1 Hz), 132.54 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz), 133.15 (d, J_{C-P} = 9.1 Hz), 133.77 (d, J_{C-P} = 7.3 Hz) ppm. **HRMS** [M+Na] obliczone 310.1500 zmierzone 310.1500



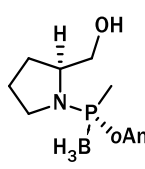
(R_P)-((S)-2-(hydroxymetylo)pirolidn-1-ylo)amid kwasu c-hek sylometyloboranatofosfinowego (**20e**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19e** (1.725 mmol), po obróbce wydzielono 0.1426 g (34%) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.32 (toluen-octan etylu 9-1). **ORP** [α]_D = -6.15 (c=1.3 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.16 - 0.85 (m, 3 H), 1.17 - 1.30 (m, 3 H), 1.39 (d, J = 9.5 Hz, 3 H), 1.41 - 1.50 (m, 2 H), 1.59 - 1.66 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 2 H), 1.80 - 1.97 (m, 8 H), 3.04 - 3.16 (m, 2 H), 3.40 - 3.45 (m, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.78 (br. s., 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 63.28 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 11.07 (d, J_{C-P} = 42.7 Hz), 24.93 (d, J_{C-P} = 3.6 Hz), 25.92 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz), 26.58 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz), 26.63 (d, J_{C-P} = 27.2 Hz), 28.82 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 35.69 (d, J_{C-P} = 38.1 Hz), 46.04 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz), 61.58 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 65.58 ppm. **HRMS** [M-H] obliczone 242.1837 zmierzone 242.1849

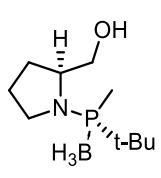


(R_P)-((S)-2-(hydroxymetylo)pirolidn-1-ylo)amid kwasu c-pentylometyloboranatofosfinowego (**20f**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19f** (2.375 mmol), po obróbce wydzielono 0.2558 g (47%) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.39 (heksan-octan etylu 9-1). **ORP** [α]_D = +1.44 (c=1.455 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.15 - 0.80 (m, 3 H), 1.39 (d, J=9.1 Hz, 3 H) major dia, 1.46 (d, J=9.1 Hz, 3 H) minor dia, 1.53 - 1.62 (m, 2 H), 1.62 - 1.68 (m, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 6 H), 1.79 - 1.96 (m, 5 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.49 - 3.54 (m, 1 H), 3.77 - 3.85 (m, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 65.8 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 12.39 (d, J_{C-P} = 42.7 Hz), 24.98 (d, J_{C-P} = 3.6 Hz), 26.54 (d, J_{C-P} = 7.3 Hz), 26.64, 27.13 J_{C-P} = 2.7 Hz), 27.69 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 28.84 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 35.05 (d, J_{C-P} = 40.0 Hz), 46.32, 61.36, 65.51 ppm. **HRMS** [M-H] obliczone 228.1680 zmierzone 228.1684

6.4 Reakcje otwierania pierścienia oksazafosfidynowego w reakcji z roztworem solwatowanych elektronów

Ogólna procedura otwierania pierścienia oksazafosfidynowego przy pomocy roztworu litu w ciekłym amoniaku: Kolbkę 3-szyjną (50 mL) uprzednio pozbawioną wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzoną w chłodnicę z CO₂/aceton (tzw. Cold finger) mieszadło magnetyczne i balon z argonem. Kolbkę umieszczono w łaźni CO₂/aceton. Następnie wykroplono ok. 10 mL ciekłego amoniaku i dodano lit. Roztwór pozostawiono na 5 minut do rozтворzenia metalu. Następnie dodano substrat rozpuszczony w 5 mL THF i pozostawiono na 5 minut. Następnie dodano jodek metylu pozostawiono na kolejne 5-10 minut. Następnie dodano ok. 0,2 g stałego NH₄Cl i pozostawiono na 5 min. Po tym czasie reakcję przelano do kolby 250 mL zamontowano na wyparkę dla pozbycia się amoniaku. Do kolby dodano 10 ml chlorku metylenu do rozpuszczenia produktów reakcji i przesączono przez warstwę celitu. Przy pomocy wyparki próżniowej z otrzymanego roztworu odparowano rozpuszczalnik i otrzymany olej naniesiono na kolumnę chromatograficzną w celu oczyszczenia i wydzielenia produktów.

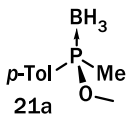

 (Rp)-((S))-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-yloamid kwasu o-anizylometyloboranatofosfinowego (**20b**). Otrzymano zgodne z ogólną procedurą z **19b** (0.5 mmol), po oczyszczeniu otrzymano 0.0187 g (14% 0.07 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.19 (heksan-octan etylu 2-1). **ORP** [α]_D = -1.90° (c=1.05 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.49 - 1.14 (3 H, m), 1.69 - 1.78 (2 H, m), 1.81 (3 H, d, J = 9.5 Hz), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 1.91 - 2.04 (1 H, bm), 3.08 - 3.14 (1 H, m), 3.15 - 3.22 (1 H, m), 3.36 - 3.41 (1 H, m), 3.46 - 3.50 (1 H, m), 3.80 - 3.87 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 6.94 - 6.97 (1 H, m), 7.02 - 7.06 (1 H, m), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.69 - 7.74 (1 H, m) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 55.77 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 12.36 (d, J_{C-P} = 47.2 Hz), 25.49 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 29.28 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 48.29, 55.50, 60.79 (d, J_{C-P} = 3.6 Hz), 65.31 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz), 111.17 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz), 120.42 (d, J_{C-P} = 55.4 Hz), 121.00 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz), 133.24 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz), 133.88 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz), 160.79 ppm. **HRMS** [M+Na] obliczone 290.1449 zmierzone 290.1446

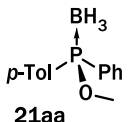

 (Rp)-((S))-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-yloamid kwasu metylo-*p*-toliloboranatofosfinowego (**20d**). Otrzymano zgodne z ogólną procedurą z **19d** (0.9529 mmol), po oczyszczeniu wydzielono 0.0271 g (13%) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.72 (heksan-*i*-PrOH-chloroform 10-1-1). **ORP** [α]_D = -41.46 (c=1.365 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = ppm 0.21 - 0.90 (m, 3 H), 1.16 (d, J = 13.9 Hz, 3 H) (major dia), 1.17 (d, J = 13.9 Hz, 3 H) (minor dia), 1.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) (major dia), 1.43 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) (minor dia), 1.68 - 1.75 (m, 1 H) (mixed), 1.79 - 1.93 (m, 4 H) (mixed), 3.05 - 3.15 (m, 1 H) (mixed), 3.18 (dd, J = 9.3, 8.4 Hz, 1 H)

(minor dia), 3.24 (dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1 H) (major dia), 3.35 (s, 1 H) (major dia), 3.35 (s, 1 H) (minor dia), 3.39 (dd, $J = 9.5, 3.8$ Hz, 1 H) (major dia), 3.51 (dd, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1 H) (minor dia), 3.79 - 3.85 (m, 1 H) (minor dia), 4.00 - 4.07 (m, 1 H) (major dia). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 72.4$ (major dia), 72.3 (minor dia) ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 6.80$ (d, $J_{\text{C-P}} = 38.1$ Hz) (minor dia), 7.94 (d, $J_{\text{C-P}} = 42.7$ Hz) (major dia), 23.71 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz) (major dia), 24.72 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz) (minor dia), 25.71 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz) (major dia), 26.00 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz) (minor dia), 26.16 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz) (major dia), 28.08 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz) (major dia), 28.30 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz), 28.87 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz) (minor dia), 32.79 (d, $J_{\text{C-P}} = 42.7$ Hz), 33.93 (d, $J_{\text{C-P}} = 32.7$ Hz) (minor dia), 48.36 (s), 48.80 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz) (minor dia), 58.82 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz) (mixed), 59.15 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz), 59.48 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz) (minor dia), 75.00 (minor dia), 76.15 (major dia) ppm. **HRMS** [M-H] obliczone 230.1837 zmierzony 230.1836

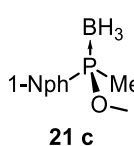
6.5 Reakcja wymiany amidu na ester w amidach kwasu boranatofosfinowego

Ogólna procedura syntezy estrów kwasów boranatofosfinowych na drodze wymiany amidu na ester : (**8a-h**): W kolbie Schlencka uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod mniejszym ciśnieniem, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono substrat (0.1 mmol), dodano bezwodny metanol (5 mL) i stężony kwas siarkowy (0.1 mmol). Kolbkę zatkało korkiem i umieszczono w zamrażarce (-17°C) na 48 godzin. Po tym czasie dodano małą ilość K_2CO_3 (ok. 100 mg) dla zobojętnienia kwasu i po kilku minutach przesączono przez warstwę celitu. Przesącz zatężono na wyparce. Następnie naniesiono na kolumnę chromatograficzną i eluowano przy pomocy mieszniny heksan:chloroform:metanol 50:50:1.

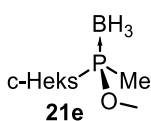
 **21a** Ester metylowy kwasu (*S*)-metylo-*p*-toliloboranatofosfinowego (**21a**). Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą transestryfikacji amidów z **20a** (1 mmol), po wydzieleniu otrzymano 0.1219 g (67% 0.670 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.52$ (heksan-octylu 10-1). **HPLC** 82% ee Daicell OJ-H (4.5x250mm); 99:1 heksan:*i*-PrOH; 1mL/min $t_R = 12.5$ min i $t_R = 14.2$ min. **ORP** $[\alpha]_D = +83.3^\circ$ ($c = 1.64$ w CHCl_3) (82 % ee). **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.44 - 1.13$ (m, 3 H), 1.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.55 (d, $J = 12.3$ Hz, 3 H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.64 - 7.74 (m, 2 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 112.40$ (m) ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 16.02$ (d, $J_{\text{C-P}} = 47.2$ Hz), 21.61, 53.48 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 128.63 (d, $J_{\text{C-P}} = 41.8$ Hz), 129.51 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 130.80 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.8$ Hz), 142.81 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz) ppm. **HRMS** [M-BH₃+O+Na] obliczone 207.0545 zmierzony 207.0545

 **21aa** Ester metylowy kwasu (*S*)-fenylo-*p*-toliloboranatofosfinowego (**21aa**). Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą transestryfikacji amidów z **20aa** (1.478 mmol), po wydzieleniu otrzymano 0.2813 g (78%) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.58$ (heksan-octan

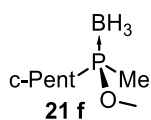
etylu 10-1). **HPLC** 82 %ee Daicell AS-H (4.5x250mm); heksan:MeOH:iPrOH 98:1:1; 0.25 mL/min $t_R = 23.2$ min i $t_R = 23.9$ min **ORP** $[\alpha]_D = +8.3^\circ$ ($c = 0.965$ w CHCl_3) **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta =$ ppm 0.67 - 1.42 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.64 (dd, $J = 10.4, 8.2$ Hz, 2 H), 7.73 (dd, $J = 9.9, 8.7$ Hz, 2 H) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 107.21$ ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 21.57$ (s), 53.94 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 128.10 (d, $J_{\text{C-P}} = 64.5$ Hz), 128.58 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz), 129.41 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz), 131.17 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.8$ Hz), 131.38 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz), 131.74 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 131.81 (d, $J_{\text{C-P}} = 64.5$ Hz), 142.52 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz) ppm. **HRMS** [2M-BH₃+O+Na] obliczone 515.1512 znalezione 515.1518 Pozostałe dane analityczne są zgodne ze z opisanymi w literaturze.^[79]



21 c Ester metylowy kwasu (S)-metylo-1-naftyloboranatofosfinawego (**21c**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą transestryfikacji amidów z **20b** (1 mmol), po wydzieleniu otrzymano 0,057 g (25% 0.2614 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.70$ (heksan:chloroform:methanol 50:50:1). **ORP** $[\alpha]_D = +36.08$ ($c = 1.02$ w CHCl_3) **HPLC** 89%ee Daicell OJ-H (4.5x250mm); 95:5 heksan:iPrOH; 0.5mL/min $t_R = 24.4$ min and $t_R = 25.3$ min **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.65 - 1.33$ (m, 3 H), 1.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 3 H), 7.52 - 7.68 (m, 3 H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 8.22 (ddd, $J = 15.9, 7.1, 0.9$ Hz, 1 H), 8.51 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1 H) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 116.67$ ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 15.81$ (d, $J_{\text{C-P}} = 51.8$ Hz), 53.59 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 124.85 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.5$ Hz), 125.26 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz), 126.32 - 126.49 (m), 127.02 (d, $J_{\text{C-P}} = 48.1$ Hz), 127.56, 129.38 - 129.52 (m), 132.67 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 133.62, 133.65 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 134.86 (d, $J_{\text{C-P}} = 20.0$ Hz) ppm. **HRMS** [2M-BH₃+O+Na] obliczone 463.1199 znalezione 463.1187



21e Ester metylowy kwasu (S)-c-heksylometyloboranatofosfinawego (**21e**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą transestryfikacji amidów z **20e** (1 mmol), po wydzieleniu otrzymano 0,057 g (25% 0,2614 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.85$ (toluen:octan etylu 10:1). **ORP** $[\alpha]_D = -2.3^\circ$ ($c = 0.95$ w CHCl_3) **HPLC** nadmiar enancjomeryczny nie został ustalony, związek jest niewidoczny w detektorze UV-Vis **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.14 - 0.77$ (m, 3 H), 1.19 - 1.36 (m, 5 H), 1.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 3 H), 1.69 - 1.77 (m, 2 H), 1.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H), 1.88 - 1.96 (m, 2 H), 3.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 3 H) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 126.36$ ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 11.05$ (d, $J_{\text{C-P}} = 39.1$ Hz), 25.24, 25.32, 25.84, 26.29 (d, $J_{\text{C-P}} = 15.4$ Hz), 26.29 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz), 37.97 (d, $J_{\text{C-P}} = 41.8$ Hz), 54.10 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz) ppm. **HRMS** [2M-BH₃+O+Na] obliczone 463.1199 znalezione 463.1187

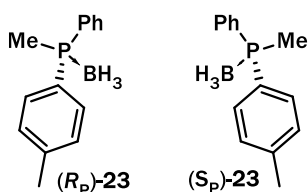


Ester metylowy kwasu (*S*)-metylo-*c*-pentyloboranatofosfinowego (**21f**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą transestryfikacji amidów z **20f** (1 mmol), po wydzieleniu otrzymano 0.0528 g (33 %, 0.33mol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.49$ (heksan: octan etylu 10:1). **ORP** $[\alpha]_D^{25} = +2,6$ ($c=1$ w CHCl_3) **HPLC** nadmiar enancjomeryczny nie został ustalony, związek jest niewidoczny w detektorze UV-Vis. **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.13 - 0.77$ (m, 3 H), 1.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 3 H), 1.57 - 1.79 (m, 6 H), 1.83 - 1.91 (m, 2 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 3.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 3 H) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 127.22$ ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 12.39$ (d, $J_{\text{C-P}} = 39.06$ Hz), 26.43 (d, $J_{\text{C-P}} = 20.89$ Hz), 26.76 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.72$ Hz), 37.94 (d, $J_{\text{C-P}} = 43.60$ Hz), 54.01 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.63$ Hz) ppm. **EA** obliczone: C 55.52 H 11.34 O 10.00 znalezione: C 55.49 H 11.36 O 10.05.

Ogólna procedura syntezy estrów kwasów boranatofosfinowych na drodze syntezy chlorku i podstawienia nukleofilowego z metanolem (21a-h): W kolbie Schlencka uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej mieszadełko magnetyczne umieszczono substrat (0.1 mmol) i chlorowodór (w postaci roztworu w Et_2O lub toluenie) (1 ekw.). Kolbkę zamknięto korkiem i umieszczono w łaźni chłodzącej (-5°C) na 0,5 godziny. Po tym czasie dodano bezwodny metanol i pozostawiono w temp. pokojowej na kolejne 0,5 godziny. Następnie dodano do zobojętnienia stałego K_2CO_3 (ok. 100 mg) i przesączono przez warstwę celitu. Z przesączu odparowano rozpuszczalnik przy pomocy wyparki próżniowej. Otrzymany olej naniesiono na kolumnę chromatograficzną i wymywano przy pomocy układu heksan:octan 6:1.

6.6 Synteza chiralnych boranów fosfin

Ogólna procedura syntezy trzyczłonowych boranów fosfin: W kolbie Schlencka uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej mieszadełko magnetyczne umieszczono substrat a następnie odtleniono kolbę trójrotnie naprzemienne przyłączając argon i próżnię. Następnie dodano ok. 5 mL THF i pozostawiono do rozpuszczenia substratu. Kolbę umieszczono w łaźni chłodzącej $\text{CO}_2/\text{aceton}$, po schłodzeniu dodano strzykawką odpowiednią ilość odczynnika litoorganicznego. (2 ekwiwalenty). Reakcję pozostawiono na noc (ok. 16 h) pozwalając dogrzeć się do temp. pokojowej. Następnego dnia dodano szczyptę (ok. 200 mg) stałego NH_4Cl i pozostawiono na ok. 5 min. Mieszaninę przesączono przez warstwę celitu i otrzymany przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Otrzymany olej naniesiono na kolumnę chromatograficzną i rozwijano w układzie chloroform:metanol 50:1 (obj.).

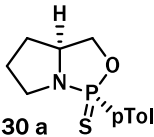


Boran fenylometylo-*p*-tolilofosfiny (**23**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z 8aa (1.478 mmol), wydzieliłem 0.1449 g (43%) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.58$ (heksan-octan etylu 10–1). **HPLC** Daicell OJ-H (4.5×250 mm); 99:1 heksan:*i*PrOH; 1 mL/min $t_R = 37.0$ min i $t_R = 40.0$ min. Lub Daicell

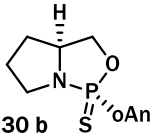
OD-H (4.5×250 mm); 99:1 heksan:*i*PrOH; 1 mL/min $t_R = 8.16$ min i $t_R = 8.61$ min. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.64\text{--}1.33$ (m, 3 H), 1.85 (d, $J = 10.1$ Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 7.24–7.29 (m, 2 H), 7.41–7.51 (m, 3 H), 7.56 (dd, $J = 10.6, 8.0$ Hz, 2 H), 7.62–7.68 (m, 2 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 9.21$ (m) ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 12.02$ (d, $J_{\text{C-P}} = 41.8$ Hz), 21.47, 126.88 (d, $J_{\text{C-P}} = 58.1$ Hz), 128.77 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 129.61(d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz), 130.94 (d, $J_{\text{C-P}} = 56.3$ Hz), 131.00 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 131.64 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz), 131.78 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 141.62 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz) ppm. **HRMS** [2M-BH₃+O+Na] obliczone 483.1613 znalezione 483.1605 Dane zgodne z opisanymi w literaturze.

6.7 Synteza siarczków oksazafosfolidyn

Ogólna procedura syntezy siarczków oksazafosfolidyn: W 2-szyjnej kolbie (100 mL), uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod mniejszym ciśnieniem, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadłko magnetyczne i doprowadzenie gazu obojętnego, umieszczono bis(N,N)-dietyloamid kwasu fosfonawego (10 mmol) i dodano (*L*)-Prolinol (10 mmol). Następnie dodano 10 mL toluenu i w miejsce wlotu gazu obojętnego zamontowano balon z argonem. Całość umieszczono w łaźni i ogrzewno utrzymując w stanie łagodnego wrzenia przez ok 24 godziny. Po upływie tego czasu pobrano próbkę (na ^{31}P NMR) i po stwierdzeniu braku substratu dodawano dodawałem siarkę (15 mmol) i pozostawiałem na ok 5 minut. Po tym czasie reakcję przenieśliśmy do kolbki i zatężyłem na wyparce. Otrzymany olej naniósłem na kolumnę i wymywałem mieszaniną heksan:octan etylu 6:1.

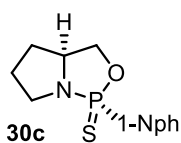


Siarczek (1R,3aS)-1-(*p*-tolilo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**30a**).
 Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17a** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,1849 g (73 %; 0,73 mmol) jako ciemnożółte ciało stałe. Po krystalizacji z mieszaniny 4mL eteru dietylowego i 8mL heksanu i otrzymano 0,075 g (0,32 mmol) bezbarwnego kryształu. **T.T.** $t = 65,3\text{--}66,6$. **TLC** $R_f = 0.49$ (heksan-octan etylu 6-1). **ORP** $[\alpha]_D = +96.53^\circ$ ($c = 1.27$ w CHCl_3)
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.73 - 1.80$ (m, 1 H), 1.93 - 2.00 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.92 (ddt, $J = 17.77, 10.44, 7.33, 7.33$ Hz, 1 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 4.09 - 4.16 (m, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.77 - 7.83 (m, 2 H). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 101.16$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 21.48$ (d, $J_{\text{P-C}} = 1.82$ Hz), 27.12 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.82$ Hz), 29.73 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.63$ Hz), 47.16 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.72$ Hz), 63.70 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.45$ Hz), 70.10 (s), 128.87 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.44$ Hz), 130.76 (d, $J_{\text{P-C}} = 12.72$ Hz), 132.72 (d, $J_{\text{P-C}} = 146.23$ Hz), 142.39 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.73$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 254,0768 zmierzone 254,0768. Dane krystalograficzne w sekcji 6.13



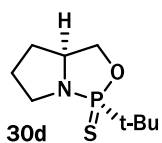
Siarczek (1R,3aS)-1-(*o*-anizylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**30b**).
 Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17b** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,1481 g (55 %; 0,55 mmol) jako bezbarwny olej. Po krystalizacji z

mieszaniny 4mL eteru dietylowego, 4mL MTBE i 8mL heksanu i otrzymano 0,075 g (0,32 mmol) białego kryształu. **T.T.** $t = 98,2-99,9$. **TLC** $R_f = 0.21$ (heksan-octan etylu 6-1). **ORP** $[\alpha]_D = +117.75^\circ$ ($c=1.07$ w CHCl_3) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 1.68 - 1.78$ (m, 1 H), 1.92 - 2.07 (m, 3 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 3.87 (td, $J = 8.28, 4.57$ Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 6.92 (t, $J = 7.57$ Hz, 1 H), 6.99 (td, $J = 7.33, 3.31$ Hz, 1 H), 7.45 (t, $J = 7.72$ Hz, 1 H), 7.95 (ddd, $J = 17.50, 7.72, 1.89$ Hz, 1 H). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 98.14$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 27.17$ (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 30.21 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 47.35 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz), 55.99 (s), 63.04 (d, $J_{P-C} = 7.27$ Hz), 70.40 (s), 111.46 (d, $J_{P-C} = 7.27$ Hz), 120.24 (d, $J_{P-C} = 15.44$ Hz), 124.09 (d, $J_{P-C} = 142.60$ Hz), 133.54 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 133.83 (d, $J_{P-C} = 10.90$ Hz), 159.76 (d, $J_{P-C} = 2.73$ Hz) ppm. **HRMS** $[\text{M}+\text{H}]$ obliczone 270,0717 zmierzone 270,0718.



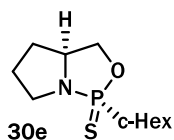
Siarczek (1R,3aS)-1-(1-naftylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**30c**).

Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **17c** (1 mmol) i **8** (1 mmol) po obróbce wydzielono 0,1070 g (37 %; 0,37 mmol) jako bezbarwny olej. Po krystalizacji z mieszaniny 4mL eteru dietylowego i 8mL heksanu i otrzymano 0,075 g (0,32 mmol) białego kryształu. **T.T.** $t = 121,6-123,2$. **TLC** $R_f = 0.36$ (heksan-octan etylu 6-1). **ORP** $[\alpha]_D = -13.72^\circ$ ($c=1.035$ w CHCl_3) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 1.76 - 1.84$ (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 3 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 4.17 - 4.30 (m, 2 H), 7.46 (td, $J = 7.65, 3.31$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.85 - 7.97 (m, 2 H), 8.00 (dd, $J = 17.34, 6.94$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J = 8.51$ Hz, 1 H). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 97.82$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 26.80$ (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 30.27 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 47.45 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 62.44 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz), 70.08 (s), 124.32 (d, $J_{P-C} = 15.44$ Hz), 126.28 (s), 126.88 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz), 126.97 (s), 128.73 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 128.84 (d, $J_{P-C} = 9.08$ Hz), 131.36 (d, $J_{P-C} = 12.72$ Hz), 132.36 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz), 133.67 (d, $J_{P-C} = 11.81$ Hz), 133.81 (d, $J_{P-C} = 141.69$ Hz) ppm. **HRMS** $[\text{M}+\text{H}]$ obliczone 238,0948 zmierzone 238,0948.

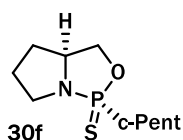


Siarczek (1R,3aS)-1-(*tert*-butylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**30d**).

Otrzymano w reakcji P-chloro oksazafosfolidyny **34** (1,47 mmol) z chlorkiem *tert*-butylo magnezowym (1,47 mmol) i siarką (2,93 mmol) po obróbce wydzielono 0,1196 g (37 %; 0,546 mmol) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.57$ (heksan-octan etylu 6-1). **ORP** $[\alpha]_D = +71.25^\circ$ ($c = 1.075$ w CHCl_3) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 1.20$ (d, $J = 18.60$ Hz, 9 H), 1.64 - 1.71 (m, 1 H), 1.80 - 1.99 (m, 3 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 3.65 (td, $J = 8.99, 1.58$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.87 - 3.95 (m, 1 H), 4.23 (ddd, $J = 22.70, 8.83, 6.31$ Hz, 1 H). **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 127.50$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 24.79$ (s), 27.07 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 29.53 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz), 38.95 (d, $J_{P-C} = 98.09$ Hz), 63.86 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 70.44 (s) ppm. **HRMS** $[\text{M}+\text{H}]$ obliczone 221,0998 zmierzone 221,0996.



Siarczek (1R,3aS)-1-(cyklo-heksylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**30e**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **3a** (1 mmol) i **4** (1 mmol) po obróbce wydzieliłem 0,2350 g (100 %; 0,1 mmol) jako bezbarwny olej. Rozpuściłem go następnie w 4mL eteru dietylowego i 8mL heksanu i po krystalizacji otrzymałem 0,075 g (0,32 mmol) białego kryształu. **T.T.** t = 121,6-123,2. **TLC** R_f = 0.57 (heksan-octan etylu 6-1). **ORP** [α]_D = +68.15° (c=1.215 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.06 - 1.31 (m, 5 H), 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 1.68 - 2.01 (m, 8 H), 2.73 - 2.83 (m, 1 H), 3.57 (td, J = 8.91, 2.36 Hz, 1 H), 3.68 (dddd, J = 14.31, 10.68, 7.17, 3.47 Hz, 1 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 4.15 (ddd, J = 22.07, 8.51, 6.31 Hz, 1 H). **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 119.46 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 25.51 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 25.69 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 25.83 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 26.12 (s), 26.14 (s), 26.68 (s), 29.28 (d, J = 2.72 Hz), 45.66 (d, J = 99.00 Hz), 47.43 (s), 63.17 (d, J = 4.54 Hz), 69.78 (s) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 246,1081 zmierzone 246,1080. Dane Krystalograficzne w sekcji 6.13

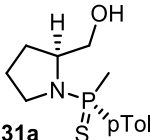


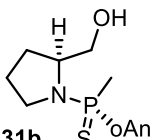
Siarczek (1R,3aS)-1-(cyklo-pentylo)heksahydropirrolo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfolu (**30f**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **3a** (1 mmol) i **4** (1 mmol) po obróbce wydzieleno 0,2350 g (100 %; 0,1 mmol) jako bezbarwny olej. Po krystalizacji z mieszaniny 4mL eteru dietylowego i 8mL heksanu i otrzymano 0,075 g (0,32 mmol) białego kryształu. **T.T.** t = 121,6-123,2. **TLC** R_f = 0.57 (heksan-octan etylu 6-1). **ORP** [α]_D = +57.12° (c=2.88 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.51 - 1.61 (m, 2 H), 1.62 - 1.99 (m, 10 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.84 (dddd, J = 18.56, 10.29, 8.67, 5.99 Hz, 1 H), 3.64 (td, J = 8.91, 2.36 Hz, 1 H), 3.76 (dddd, J = 14.23, 10.68, 7.09, 3.63 Hz, 1 H), 3.91 (dq, J = 9.24, 6.75, 6.75, 6.75, 3.94 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, J = 22.70, 8.51, 6.31 Hz, 1 H). **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 121.60 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 26.17 (s), 26.90 (s), 27.90 (s), 28.04 (s), 29.40 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 46.09 (d, J_{P-C} = 103.54 Hz), 47.66 (s), 63.52 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 69.88 (s) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 232,0925 zmierzone 232,0925.

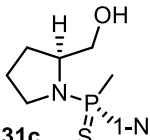
6.8 Reakcja siarczku oksazafosfolidynowego w mocnych nukleofilami

Ogólna procedura otwierania pierścienia oksazafosfolidynowego przy pomocy metylo litu: W kolbie Schlencka uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zawierającej mieszadło magnetyczne umieszczono substrat a następnie odtleniono kolbę trójrotnie naprzemiennie przyłączając argon i próżnię. Następnie dodano ok. 5-10 mL THF i rozpuszczono substrat. Następnie kolbę umieszczono w łaźni CO₂/aceton i po schłodzeniu dodano strzykawką odpowiednią ilość MeLi. Mieszaninę pozostawiono na noc (ok. 16 godz.). Następnego dnia dodano szczyptę (ok 200 mg) stałego NH₄Cl i pozostawiono ok. 5 minut. Roztwór przesączono pod

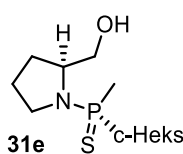
zmniejszonym ciśnieniem przez warstwę celitu. Otrzymany przesącz zatężono przy pomocy wyparki próżniowej. Otrzymany olej naniesiono na kolumnę chromatograficzną i rozwijano mieszaniną chloroform:metanol 50:1 (obj.) jako eluentem.


31a (S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (S_p)-metylo-*p*-tolilotiofosfinowego (**31a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19a** (1,405 mmol) po obróbce wydzielono 0,2442 g (64 %) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.17 (chloroform). **ORP** [α]_D = -18,99° (c=1.295 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 2.07 (d, *J* = 13.24 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.41 (dd, *J* = 11.82, 5.20 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J* = 11.98, 4.10 Hz, 1 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 8.04, 2.68 Hz, 2 H), 7.87 (dd, *J* = 13.08, 8.04 Hz, 2 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 62.62 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 21.49 (d, *J*_{P-C} = 1.82 Hz), 24.00 (d, *J*_{P-C} = 76.29 Hz), 25.34 (d, *J*_{P-C} = 7.27 Hz), 29.46 (d, *J*_{P-C} = 6.36 Hz), 47.62 (d, *J*_{P-C} = 1.82 Hz), 60.76 (s), 64.90 (d, *J*_{P-C} = 4.54 Hz), 129.45 (d, *J*_{P-C} = 100.82 Hz), 129.33 (d, *J*_{P-C} = 12.72 Hz), 131.48 (d, *J*_{P-C} = 11.81 Hz), 142.50 (d, *J*_{P-C} = 2.73 Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 270,1081 zmierzone 270,1082


31b (S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (S_p)-*o*-anizylometylotiofosfinowego (**31b**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19b** (0,5152 mmol) po obróbce wydzielono 0,115 g (78 %) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.22 (chloroform). **ORP** [α]_D = -18,35° (c=1.695 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.65 - 1.71 (m, 1 H), 1.79 - 1.86 (m, 2 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 2.18 (d, *J* = 13.87 Hz, 3 H), 2.85 - 2.92 (m, 1 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 3.32 (dd, *J* = 11.19, 6.15 Hz, 1 H), 3.54 (dd, *J* = 11.19, 4.26 Hz, 1 H), 3.61 - 3.68 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.94 (dd, *J* = 7.72, 5.52 Hz, 1 H), 7.11 (tdd, *J* = 7.53, 7.53, 1.97, 0.95 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 8.34 (ddd, *J* = 17.10, 7.64, 1.73 Hz, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 63.06 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 22.25 (d, *J*_{P-C} = 77.20 Hz), 25.27 (d, *J*_{P-C} = 6.36 Hz), 29.70 (d, *J*_{P-C} = 4.54 Hz), 47.29 (d, *J*_{P-C} = 1.82 Hz), 55.59 (s), 60.19 (s), 64.44 (d, *J*_{P-C} = 4.54 Hz), 110.67 (d, *J*_{P-C} = 6.36 Hz), 119.78 (d, *J*_{P-C} = 95.37 Hz), 120.89 (d, *J*_{P-C} = 13.62 Hz), 134.11 (d, *J*_{P-C} = 2.72 Hz), 137.03 (d, *J*_{P-C} = 12.71 Hz), 159.59 (d, *J*_{P-C} = 1.82 Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 286,1030 zmierzone 286,10301

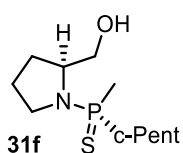

31c (S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (S_p)-metylo-1-naftylotiofosfinowego (**31c**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **19a** (0,5284 mmol) po obróbce wydzielono 0,1132 g (70 %) jako bezbarwny olej. **TLC** R_f = 0.15 (chloroform). **ORP** [α]_D = -35,42° (c=2.405 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.77 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 2.05 (m, 3 H), 2.26 (d, *J* = 13.24 Hz, 3 H), 3.17 - 3.28 (m, 3 H), 3.40 (d, *J* = 11.03 Hz, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 7.95 (d, *J* = 7.88 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 8.54 (d, *J* = 8.51 Hz, 1 H), 8.75 (ddd, *J* = 18.99, 7.01, 0.79 Hz, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 61.58 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 23.47 (d, *J*_{P-C} = 76.29 Hz), 25.31 (d, *J*_{P-C} = 8.17 Hz), 29.38 (d, *J*_{P-C} = 6.36 Hz),

47.13 (d, $J_{P-C} = 2.73$ Hz), 61.27 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 65.07 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 124.80 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 124.90 (d, $J_{P-C} = 16.35$ Hz), 126.13 (s), 127.45 (d, $J_{P-C} = 94.46$ Hz), 127.46 (s), 129.50 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 131.83 (d, $J_{P-C} = 7.27$ Hz), 133.59 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 133.76 (d, $J_{P-C} = 9.99$ Hz), 136.48 (d, $J_{P-C} = 14.53$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 306,1081 zmierzony 306,1082



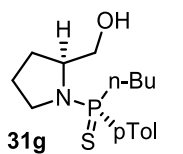
(S)-2-(hydroxymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (S_P)-
 cykloheksylometylofosfinowego (**31e**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z

31e **19a** (0,5034 mmol) po obróbce wydzielono 0,0924 g (70 %) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.18$ (chloroform). **ORP** $[\alpha]_D = -35,42^\circ$ ($c = 2.405$ w CHCl_3) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** $\delta = 1.14 - 1.37$ (m, 5 H), 1.66 - 1.75 (m, 5 H), 1.80 - 2.05 (m, 9 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 3.13 - 3.21 (m, 1 H), 3.42 - 3.51 (m, 2 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** $\delta = 75.49$ ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** $\delta = 17.93$ (d, $J_{P-C} = 69.94$ Hz), 25.22 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz), 25.78 (dd, $J_{P-C} = 18.17, 1.82$ Hz), 26.41 (d, $J_{P-C} = 9.08$ Hz), 26.52 (d, $J_{P-C} = 9.08$ Hz), 27.10 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz), 28.95 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz), 40.53 (d, $J_{P-C} = 65.39$ Hz), 46.44 (s), 60.62 (s), 65.57 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 262,1394 zmierzony 262,1393



(S)-2-(hydroxymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (S_P)-
 metylocyklopentylotiofosfinowego (**31f**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z

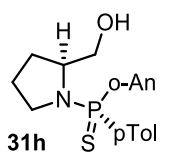
31f **30f** (0,6896 mmol) po obróbce wydzielono 0,1148 g (67 %) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.11$ (chloroform). **ORP** $[\alpha]_D = +5,49^\circ$ ($c = 1.475$ w CHCl_3) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** $\delta = 1.53 - 1.64$ (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 7 H), 1.77 - 1.96 (m, 7 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 3.94 - 4.03 (m, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** $\delta = 76.91$ ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** $\delta = 19.48$ (d, $J_{P-C} = 69.03$ Hz), 25.32 (d, $J_{P-C} = 5.45$ Hz), 26.44 (s), 26.52 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 26.79 (s), 28.20 (s), 28.75 (d, $J_{P-C} = 5.45$ Hz), 40.29 (d, $J_{P-C} = 67.21$ Hz), 46.67 (s), 60.50 (s), 65.70 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 248,1238 zmierzony 248,1238



(S)-2-(hydroxymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (S_P)-*n*-butylo *p*-tolilo
 tiofosfinowego (**31g**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **30a** (1,452 mmol) i *n*-

31g BuLi (1,6M w heksanie) (2,904 mmol, $V = 1,81\text{cm}^3$) po obróbce wydzielono 0,2670 g (59 %) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.39$ (heksan:chloroform 1:1). **ORP** $[\alpha]_D = -5,3^\circ$ ($c = 1.3$ w CHCl_3) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.79$ (t, $J = 7.30$ Hz, 3 H), 1.06 - 1.19 (m, 1 H), 1.20 - 1.33 (m, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.93 (m, 2 H), 2.10 - 2.27 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.35 (dd, $J = 12.14, 4.89$ Hz, 2 H), 3.47 (dd, $J = 11.35, 4.41$ Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 2 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** $\delta = 69.48$ ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** $\delta = 13.46$ (s), 21.31 (s), 23.44 (d, $J_{P-C} = 18.17$ Hz), 24.64 (s), 25.05 (d, $J_{P-C} = 7.27$ Hz), 29.19 (d, $J_{P-C} = 5.45$ Hz), 34.52 (d, $J_{P-C} = 73.57$ Hz), 47.33 (s), 60.48 (s), 64.68 (d, $J_{P-C} = 4.54$ Hz), 127.85 (d, $J_{P-C} = 98.09$ Hz),

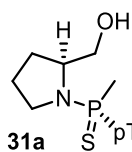
129.08 (d, $J_{P-C} = 12.72$ Hz), 131.69 (d, $J_{P-C} = 9.99$ Hz), 142.14 (d, $J_{P-C} = 2.73$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 312,1551 zmierzony 312,1550



(*S*)-(2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (*R_p*)-*o*-anizylo-*p*-tolilotiofosfinowego (**31h**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **30a** (0,4204 mmol) i *o*-AnLi (1,261 mmol) po obróbce wydzielono 0,0725 g (48 %) jako mieszaninę 2

diastereoizomerów w stosunku 1:0,092 (83 %de) jako bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.25$ (chloroform). **ORP** $[\alpha]_D = +19,68^\circ$ ($c=1,58$ w $CHCl_3$) **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 1.70 - 1.77$ (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 3.30 (br. s., 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 6.84 - 6.88 (m, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 2 H), 8.38 (ddd, $J = 17.10, 7.80, 1.89$ Hz, 2 H) ppm. **^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 65.50; 65.55$ ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** $\delta = 21.36$ (s), 25.63 (d, $J_{P-C} = 5.45$ Hz), 29.43 (d, $J_{P-C} = 4.54$ Hz), 49.02 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 55.12 (s), 60.44 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz), 64.45 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 111.24 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz), 120.64 (d, $J_{P-C} = 100.82$ Hz), 120.90 (d, $J_{P-C} = 13.62$ Hz), 128.39 (d, $J_{P-C} = 14.53$ Hz), 130.17 (d, $J_{P-C} = 108.99$ Hz), 132.49 (d, $J_{P-C} = 11.81$ Hz), 134.16 (d, $J_{P-C} = 2.73$ Hz), 136.59 (d, $J_{P-C} = 11.81$ Hz), 141.57 (d, $J_{P-C} = 2.73$ Hz), 159.83 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 362,1343 zmierzony 362,1343

Ogólna procedura otwierania pierścienia oksazafosfolidynowego przy pomocy jodku metylo magnezowego: W suchym i zaargonowanym schlenku zawierającym mieszadełko magnetyczne umieściłem substrat a następnie dodałem ok 5-10 mL toluenu i rozpuściłem substrat. Następnie dodałem strzykawką odpowiednią ilość MeMgI. Mieszaninę umieściłem w łaźni olejowej w temp. 110°C i pozostawiłem na noc (ok 16 godz.). Następnego dnia dodałem szczyptę (ok 200 mg) stałego NH_4Cl i pozostawiłem na ok 20 minut. Roztwór przesączyłem pod zmniejszonym ciśnieniem przez warstwę celitu. Otrzymany przesącz zatężyłem na wyparce próżniowej i oczyściłem na kolumnie chromatograficznej w układzie chloroform:metanol 50:1 (obj.) jako eluentem.

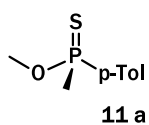


(*S*)-(2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu (*S_p*)-metylo-*p*-tolilotiofosfinowego (**31a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **30a** (0,4078 mmol) i MeMgI (0,5M w THF) (1,223mmol; $V=2,44cm^3$) po obróbce wydzielilem 0,0583 g (53 %). Analiza spektralna wykazała zgodność otrzymanego produktu z wcześniej otrzymanym w reakcji z metylolitem.

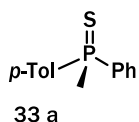
6.9 Reakcje substytucji estrów kwasów boranatofosfinowych

Ogólna procedura syntezy estrów kwasów tiofosfinowych: W kolbie Schlencka uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej mieszadełko magnetyczne umieszczono substrat a następnie dodano rozpuszczalnik i pozostawiono na kilka minut do całkowitego rozтворzenia się substancji. Następnie kolbę umieszczono w łaźni

chłodzącej i dodano chlorowódor w postaci roztworu (w Et₂O lub toluenie). Po ok 15 minutach dodano metanolan sodu (0,5M MeOH) i pozostawiono na 15 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie całość przesączono przez warstwę celitu, zatężono na wyparce i naniesiono na kolumnę chromatograficzną. Związek wymywano z kolumny z użyciem chloroformu jako eluentu.



Ester metylowy kwasu (*R_p*)-metylo-*p*-tolilotiofosfinowego (**11a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **9a** (1,405 mmol) po obróbce wydzielono 0,2442 g (64 %) jako bezbarwny olej. **TLC** *R_f* = 0.17 (chloroform). **ORP** [α]_D = +63.1 (c=1,03 w CHCl₃) **HPLC** *Chiralcell OJ-H* Heksan:iPrOH 98:2 (0,5 mL/min.) *t_R* = 35,6 min i *t_R* = 45,7 min; lub *Chiralcell OJ-H* Heksan:*i*-PrOH 90:10 (0,5 mL/min.) *t_R* = 19,6 min i *t_R* = 24,9 min **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 2.00 (d, *J* = 13.87 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.55 (d, *J* = 14.19 Hz, 3 H), 7.30 (dd, *J* = 7.88, 2.84 Hz, 2 H), 7.81 (dd, *J* = 13.24, 7.88 Hz, 2 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 90.15 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 21.49 (s), 23.65 (d, *J_{P-C}* = 83.56 Hz), 50.88 (d, *J_{P-C}* = 6.36 Hz), 129.19 (d, *J_{P-C}* = 13.62 Hz), 129.83 (d, *J_{P-C}* = 100.82 Hz), 131.05 (d, *J_{P-C}* = 11.81 Hz), 142.74 (d, *J_{P-C}* = 2.73 Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 201.0503 zmierzone 201.0503



Siarczek (*R_p*)-fenylometylo-*p*-tolilofosfiny (**33a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą z **9a** (1,405 mmol) po obróbce wydzielitem 0,2442 g (64 %) jako ciemnożółty kryształ. **TLC** *R_f* = 0.17 (chloroform). **ORP** [α]_D = -0.02 (c=1,075 w CHCl₃) **HRMS** [M+H] obliczone 277.0816 zmierzone 277.0816 Dane analityczne zgodne z opublikowanymi w literaturze⁸⁰

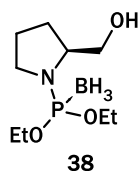
6.10 Katalityczne uwodornienie z udziałem wydzielonych fosfin jako ligandów

Ogólna procedura reakcji uwodornienia katalitycznego kompleksami irydu: W kolbie Schlencka (25 mL) uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej mieszadłko magnetyczne umieszczono kompleks [Ir(COD)₂Cl]₂ (0,95 ekwiwalenta) i dodano 5 mL bezwodnego odtlenionego DCM. Kolbkę umieszczono w łaźni CO₂/aceton. Do schłodzonego roztworu dodano AgBF₄ (1,9 ekwiwalenta) i pozostawiono na 30 minut w -78°C. Po upływie tego czasu dodano uprzednio przygotowany ligand rozpuszczony w 5 mL DCM i całość pozostawiono na kolejne 30 minut w -78°C w. Do fiolki, zawierającej mieszadłko magnetyczne, odważono 50 mg estru metylowego kwasu α-acetamido cynamonowego. Następnie fiolkę odtleniono przez trójkratne przejście cyklu próżnia/argon i dodano przygotowany katalizator irydowy. Fiolkę przeniesiono do autoklawu, który następnie przepłukano wodorem i napełniono do ciśnienia roboczego. Autoklaw ustawiono na mieszadło magnetycznym, reakcję prowadzono przez 24 godziny. Po upływie wyznaczonego czasu otwierano autoklaw a jego zawartość przesączono przez warstwę

celitu. Otrzymany przesącz zateżono na wyparce próżniowej i poddano analizie GCMS dla ustalenia konwersji i HPLC dla ustalenia osiągniętego nadmiaru enancjomerycznego

6.11 Próby syntezy z zastosowaniem fosforynu trietylu jako źródła fosforu

W 2-szyjnej kolbie (100 mL) uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej mieszadłko magnetyczne umieszczono prolinol ($m = 0,0965$ g; $n = 0,9539$ mmol; $v = 0,093$ cm³) i dodano stały NaOH ($m = 0,038$ g; $n = 0,9539$ mmol) oraz bezwodny toluen (20 mL). Następnie zamontowano nasadkę azeotropową i oddestylowano 10 mL azeotropu w celu pozbycia się wody. Następnie do kolbki dodano fosforyn trietylu ($m = 0,1585$ g; $n = 0,9539$ mmol, $v = 0,093$ cm³) i kolbkę utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia przez 6 godzin. Po upływie tego czasu reakcję schłodzono do temperatury pokojowej i dodano strzykawką BH₃*SMe₂ ($n = 1,908$ mmol, $v = 0,181$ cm³). Po ok. 5 minutach reakcję przeniesiono do rozdzielacza i dodano 20 mL chloroformu i ekstrahowano kolejno przy użyciu: 3% wodnego r-r HCl; 5% wodnego r-ru NaHCO₃ i wody (każdorazowo ok. 50 mL). Następnie do fazy organicznej dodano stałego Na₂SO₄. Roztwór przesączono na sączku karbowanym i oddestylowano rozpuszczalnik na wyparceza. Otrzymany olej naniesiono na kolumnę chromatograficzną i eluowano w układzie heksan:octan etylu 10:1. Otrzymano produkt z wydajnością 5% ($m = 0,0213$ g; $n = 0,0906$ mmol)

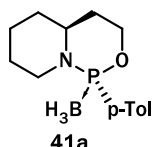


(S)-2-(2-(hydroksymetylo)pirolidyn-1-ylo)amid kwasu dietyloboratanofosforawego (**38**). jako bezbarwny olej. TLC R_f = 0.212 (heksan - octan etylu 10-1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.09 - 0.79$ (m, 3 H), 1.36 (td, $J = 6.90, 2.52$ Hz, 6 H), 1.55 - 1.74 (m, 1 H), 1.77 - 2.13 (m, 4 H), 2.91 (dq, $J = 11.98, 8.41$ Hz, 1 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 4.05 - 4.18 (m, 5 H), 4.48 (ddd, $J = 11.19, 5.36, 2.68$ Hz, 1 H) ppm. ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) $\delta = 115.76$ ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 16.20$ (d, $J_{P-C} = 5.45$ Hz), 23.45 (s), 26.67 (s), 55.17 (s), 63.23 (d, $J_{P-C} = 4.54$ Hz), 63.54 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 63.64 (d, $J_{P-C} = 2.72$ Hz), 65.29 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz) ppm. HRMS [M+H] obliczone 236.1586 zmierzone 236.1586

6.12 Synteza pochodnych 1,3,2-oksazafosfinów z 2-(piperydyn-2-ylo)etanolu

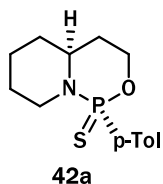
Ogólna procedura syntezy 1,3,2-oksazafosfinów z 2-(piperydyn-2-ylo)etanolu: W 2-szyjnej kolbie (100 mL), uprzednio pozbawionej wilgoci i tlenu poprzez wygrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadłko magnetyczne i doprowadzenie gazu obojętnego umieszczono 2-(piperydyn-2-ylo)etanol (**rac 39**) (1mmol, 1 ekw.) bezwodny toluen (ok. 25 mL). Zawartość kolbki mieszano kilka minut aż substrat wozpuścił się całkowicie, a następnie dodano

strzykawką odpowiednią ilość diamidu kwasu fosfonowego (1 mmol, 1 ekw.). Całość umieszczono w czaszy grzewczej i utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia monitorując postęp reakcji. Po upływie założonego czasu pobierałem próbkę na NMR dla oceny postępu reakcji i jeśli w widmie stwierdzono obecność sygnału substratu kontynuowano ogrzewanie. Jeśli oceniono reakcję za zakończoną to, w zależności od syntezowanego związku, dodawano strzykawką kompleks boran siarczek dimetylu (2 ekw.), lub dosypywano siarkę (1,5 ekw.) lub dolewano nadtlenek wodoru (2 ekw.) i pozostawiano na ok 10 minut. Następnie dodawano 30 mL chloroformu i całość przelano do rozdzielacza ekstrahując fazę organiczną kolejno: 5% roztworem HCl, 5% roztworem NaHCO₃, i nasyconym roztworem NaCl. Fazę organiczną osuszono za pomocą Na₂SO₄, powstały osad oddzielono przy pomocy sączka karbowanego a otrzymany filtrat zatężono na wyparce próżniowej oddestylowując rozpuszczalniki. Otrzymaną gęstą ciecz nanoszono na kolumnę chromatograficzną i eluowano fazą ruchomą taką jak podana w opisie TLC.



Boran (1R,4aS)-1-(p-tolilo)oktahydropirydo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu (**41a**).

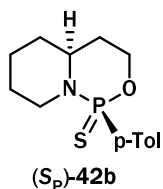
Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17a** (1,877 mmol) i **rac-39** (1,877 mmol) po obróbce wydzielono 0,1364 g (27 %; 0,5184 mmol) jako biały kryształ. **T.T.** t = 86.4-89.4°C. **TLC** R_f = 0.255 (heksan - octan etylu 10-1). **ORP** [α]_D = -4,86° (c=1,275 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 0.29 - 0.99 (m, 3 H), 1.42 - 1.73 (m, 7 H), 2.12 (dtd, J = 14.46, 10.19, 10.19, 4.26 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 3.14 (ddt, J = 11.94, 7.76, 3.70, 3.70 Hz, 1 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 4.09 (tdd, J = 10.88, 10.88, 4.73, 2.84 Hz, 1 H), 4.20 (ddt, J = 15.09, 11.07, 4.10, 4.10 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 7.88, 1.89 Hz, 2 H), 7.56 (dd, J = 9.46, 8.20 Hz, 2 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 111.82 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 21.44 (s), 21.67 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 25.66 (d, J_{P-C} = 9.99 Hz), 29.61 (d, J_{P-C} = 6.36 Hz), 31.82 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 44.23 (d, J_{P-C} = 7.27 Hz), 51.88 (d, J_{P-C} = 5.45 Hz), 64.87 (d, J_{P-C} = 9.08 Hz), 129.53 (d, J_{P-C} = 62.67 Hz), 129.50 (d, J_{P-C} = 9.99 Hz), 130.84 (d, J_{P-C} = 9.99 Hz), 141.62 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 264.1688zmierzone 264.1688. **Dane krystalograficzne** : w sekcji 6.13



Siarczek ((1R,4aS)-1-(p-tolilo)oktahydropirydo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu ((R_p)-**42a**).

Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17a** (m = 0,7833 g; n = 2,94 mmol) i **rac-39** (m = 0,3799 g; n = 2,94 mmol) po kolumnie wydzielono 0,1662 g (20 %; 0,5907 mmol) jako jasnożółty olej. Następnie rozpuszczono go w 4mL MTBE i 4mL heksanu i po krystalizacji otrzymano bezbarwny kryształ. **T.T.** t = 117.9-119.2°C. **TLC** R_f = 0.55 (heksan - octan etylu 6-1). **ORP** [α]_D = -0,96° (c=1.865 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.28 - 1.43 (m, 3 H), 1.52 - 1.58 (m, 1 H), 1.72 - 1.80 (m, 3 H), 2.00 (tdd, J = 13.52, 13.52, 11.43, 4.41 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 4.13 (dddd, J = 24.28, 11.03, 4.41, 1.58 Hz, 1 H), 4.70 (dddd, J = 13.04, 11.23, 5.36, 1.89 Hz, 1 H), 7.25 - 7.29

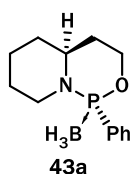
(m, 2 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H) ppm. ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ = 87.25 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 21.58 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 1.82 Hz), 23.74 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 1.82 Hz), 25.00 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 12.72 Hz), 33.88 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 8.17 Hz), 34.31 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 3.63 Hz), 46.01 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 1.82 Hz), 54.20 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 3.63 Hz), 63.62 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 6.36 Hz), 128.26 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 144.41 Hz), 128.85 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 15.44 Hz), 132.40 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 11.81 Hz), 143.38 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 2.72 Hz) ppm. HRMS [M+H] obliczone 282,1081 zmierzony 282,1082. Dane krystalograficzne w sekcji 6.13



Siarczek (1S,4aS)-1-(p-tolilo)oktahydropirydo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu ((S_P)-42b).

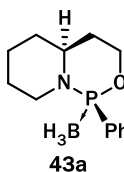
Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów i wydzielono 0,5465 g (66 %; 1,942 mmol) jako żółto-brązowy olej. Następnie rozpuszczono go w 4mL MTBE i 4mL heksanu i po krystalizacji w -17°C otrzymano bezbarwny kryształ. T.T.

t = 79.7-81.3°C. TLC R_f = 0.36 (heksan - octan etylu 6-1). ORP [α]_D = -1,07° (c=1.5 w CHCl_3) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 1.56 - 1.62 (m, 1 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 1.81 - 1.95 (m, 3 H), 2.07 - 2.14 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.65 (dtd, J = 13.12, 11.65, 11.65, 2.68 Hz, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 1 H), 4.10 (dddd, J = 12.53, 11.11, 7.88, 3.15 Hz, 1 H), 4.42 (dddd, J = 14.50, 11.35, 7.57, 3.15 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.70 - 7.77 (m, 2 H) ppm. ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ = 79.38 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 21.44 (s), 24.20 (s), 24.47 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 4.54 Hz), 32.09 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 5.45 Hz), 32.64 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 2.72 Hz), 46.19 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 4.54 Hz), 56.25 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 2.72 Hz), 63.73 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 8.17 Hz), 129.00 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 14.53 Hz), 131.12 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 11.81 Hz), 132.32 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 131.70 Hz), 142.08 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 2.72 Hz) ppm. HRMS [M+H] obliczone 282.1081 zmierzony 282.1082. Dane krystalograficzne w sekcji 6.13



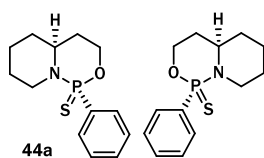
Boran (1S,4aS)-1-fenylooktahydropirydo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu (43a). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z 17g (8,33 mmol) i rac-39 (8,33 mmol) po obróbce wydzielono 0,7236 g (35 %; 2,905 mmol) jako bezbarwny olej.

TLC R_f = 0.32 (heksan - octan etylu 6-1). ORP [α]_D = -1.62 (c=1.05 w CHCl_3) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.30 - 0.98 (m, 3 H), 1.45 - 1.74 (m, 8 H), 2.13 (ddt, J = 19.86, 10.09, 4.10, 4.10 Hz, 2 H), 2.78 - 2.90 (m, 8 H), 3.14 - 3.20 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 1 H), 4.07 - 4.15 (m, 1 H), 4.24 (dddd, J = 18.92, 8.51, 4.41, 2.52 Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.65 - 7.70 (m, 2 H) ppm. ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ = 111.38 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 21.76 (s), 25.79 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 9.99 Hz), 29.64 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 7.27 Hz), 31.86 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 3.63 Hz), 44.43 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 7.27 Hz), 49.11 (s), 51.99 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 5.45 Hz), 65.13 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 9.08 Hz), 128.87 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 9.99 Hz), 130.86 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 10.90 Hz), 131.31 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 2.72 Hz), 133.20 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 59.95 Hz) ppm. HRMS [M+H] obliczone 250.1532 zmierzony 250.1532.



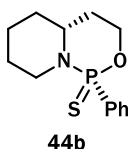
Boran (1S,4aS)-1-fenylooktahydro-pyrido[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu (**43a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17g** (8,33 mmol) i **rac-39** (8,33 mmol) po obróbce wydzielono 0,1231 g (6 %; 0,4943 mmol) jako mieszanina z **43a**.

TLC $R_f = 0.29$ (heksan - octan etylu 6-1). **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 0.35 - 1.04$ (m, 3 H), 1.31 - 1.75 (m, 5 H), 1.83 (br. s., 1 H), 1.93 (br. s., 1 H), 2.68 (br. s., 1 H), 2.80 (s, 1 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.17 - 3.25 (m, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.44 (br. s., 1 H), 7.51 (br. s., 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.92 (br. s., 2 H) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 119.26$ ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 25.57$ (d, $J_{P-C} = 8.17$ Hz), 33.10 (d, $J_{P-C} = 8.17$ Hz), 33.78 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 46.07 (d, $J_{P-C} = 8.17$ Hz), 52.29 (s), 55.48 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 65.53 (d, $J_{P-C} = 6.36$ Hz), 128.42 (d, $J_{P-C} = 10.90$ Hz), 131.18 (d, $J_{P-C} = 12.80$ Hz), 132.29 (d, $J_{P-C} = 1.82$ Hz), 133.72 (d, $J_{P-C} = 69.03$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 250.1532 zmierzony 250.1532.



Siarczek (1S,4aS)-1-fenylooktahydro-pyrido[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu (**44a**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17g** (8,286 mmol) i **rac-39** (8,286 mmol) po obróbce wydzielono 0,6444 g (29 %; 2,41 mmol) jako biały kryształ. Wydzielony jako para enancjomerów **T.T.** $t =$

72.3-73.3°C. **TLC** $R_f = 0.29$ (heksan - octan etylu 6-1). **ORP** $[\alpha]_D = -117,25^\circ$ ($c = 1.02$ w CHCl_3) **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 1.27 - 1.43$ (m, 4 H), 1.52 - 1.58 (m, 1 H), 1.71 - 1.80 (m, 3 H), 2.01 (ddd, $J = 25.00, 14.00, 4.73$ Hz, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H), 3.18 (td, $J = 10.48, 2.68$ Hz, 1 H), 4.14 (dddd, $J = 24.28, 11.35, 4.41, 1.58$ Hz, 1 H), 4.70 (dddd, $J = 13.20, 12.30, 5.04, 1.89$ Hz, 1 H), 7.46 (td, $J = 7.49, 3.94$ Hz, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** $\delta = 87.00$ ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 23.69, 24.95$ (d, $J_{P-C} = 12.72$ Hz), 33.84 (d, $J_{P-C} = 8.17$ Hz), 34.24 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 46.02, 54.20 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz), 63.65 (d, $J_{P-C} = 5.45$ Hz), 128.05 (d, $J_{P-C} = 14.53$ Hz), 131.46 (d, $J_{P-C} = 141.69$ Hz), 132.28 (d, $J_{P-C} = 11.81$ Hz), 132.65 (d, $J_{P-C} = 3.63$ Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 268.0925 zmierzony 268.0925. **Dane krystalograficzne** w sekcji 6.13.

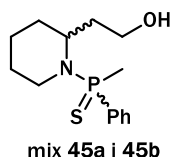


Siarczek (1S,4aS)-1-fenylooktahydro-pyrido[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu (**44b**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17g** (8,286 mmol) i **rac-39** (8,286 mmol) po obróbce wydzielono 0,7318 g (33 %; 2,737 mmol) jako

bezbarwny olej. **TLC** $R_f = 0.24$ (heksan - octan etylu 6-1). **ORP** $[\alpha]_D = -2,97^\circ$ ($c = 1.18$ w CHCl_3) **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** $\delta = 1.44 - 1.56$ (m), 1.60 (d, $J = 13.24$ Hz), 1.72 (ddd, $J = 23.90, 12.20, 3.90$ Hz), 1.79 - 1.87 (m), 1.87 - 1.95 (m), 2.07 - 2.15 (m), 2.67 (ddd, $J = 23.96, 11.98, 2.52$ Hz), 3.36 - 3.45 (m), 3.64 (td, $J = 12.00, 2.21$ Hz), 4.11 (dddd, $J = 12.40, 10.90, 7.88, 3.15$ Hz), 4.43 (dddd, $J = 14.30, 11.00, 7.50, 3.15$ Hz), 7.40 - 7.46 (m), 7.46 - 7.50 (m), 7.84 (ddd, $J = 14.19, 7.50, 1.26$ Hz) ppm. **$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3)** δ

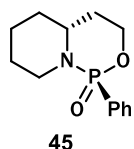
= 78.86 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 24.16 (s), 24.53 (d, J_{P-C} = 4.54 Hz), 32.04 (d, J_{P-C} = 6.36 Hz), 32.65 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 46.21 (d, J_{P-C} = 5.45 Hz), 56.18 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 63.88 (d, J_{P-C} = 8.17 Hz), 128.29 (d, J_{P-C} = 14.53 Hz), 130.93 (d, J_{P-C} = 11.81 Hz), 131.52 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 135.67 (d, J_{P-C} = 129.30 Hz) ppm.

HRMS [M+H] obliczone 268.0925 zmierzony 268.0925. **Dane krystalograficzne :**



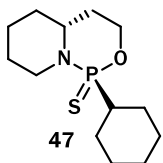
(2-(2-Hydroksy)etylo)amid kwasu fenylometylotiofosfinowego (**45a i 45b**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą otwierania pierścienia oksazafosfolidynowego **44a** (0,6789 mmol) przy pomocy metylu litu (1,358 mmol) po obróbce wydzielono 0,1507 g (78 %; 0,5318 mmol) jako jasnożółty olej. **TLC** R_f = 0.45 (heksan:/PrOH:CHCl₃ – 10:1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (mieszanina sygnałów izomerów major i minor) δ = 1.23 - 1.33 (m, 1 H), 1.37 - 1.52 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 3 H), 1.66 - 1.75 (m, 1 H), 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 2.11 (d, J = 13.24 Hz, 3 H), 2.48 - 2.70 (m, 2 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.91 (qd, J = 13.14, 2.52 Hz, 1 H), 2.97 - 3.02 (m, 1 H), 3.04 - 3.11 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.82 - 3.89 (m, 1 H), 4.17 - 4.25 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 3 H), 7.87 - 7.94 (m, 2 H), 7.97 (dd, J = 6.46, 1.42 Hz, 1 H) ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ = 63.22(major), 64.34(minor) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 21.21 (d, J_{P-C} = 76.29 Hz), 22.41 (d, J_{P-C} = 51.77 Hz), 24.95 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 25.07 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 29.48 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 30.11 (d, J_{P-C} = 4.54 Hz), 32.38 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 32.48 (s), 40.09 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 40.28 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 46.97 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 48.38 (s), 59.06 (s), 59.16 - 59.21 (m), 64.17 - 64.81 (m), 67.11 (d, J_{P-C} = 37.24 Hz), 67.21 (d, J_{P-C} = 44.50 Hz), 128.39 (d, J_{P-C} = 11.81 Hz), 128.53 (d, J_{P-C} = 12.72 Hz), 130.26 (d, J_{P-C} = 11.81 Hz), 130.63 (d, J_{P-C} = 10.90 Hz), 131.05 (d, J_{P-C} = 10.90 Hz), 131.19 (d, J_{P-C} = 10.90 Hz), 131.42 (d, J_{P-C} = 2.73 Hz), 131.43 - 131.50 (m) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 284.1238 zmierzony 284.1237.



Tlenek (1R,4aR)-1-fenylotahydropirydo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfininu (**45**). Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17g** (5,873 mmol) i **rac-39** (5,873 mmol) po obróbce wydzielono 0,3808 g (26 %; 1,514 mmol) jako jasnożółty olej.

TLC R_f = 0.40 (octan etylu). **ORP** $[\alpha]_D^{25} = -1,97^\circ$ (c=1.2 w CHCl₃) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.34 - 1.47 (m, 1 H), 1.50 - 1.71 (m, 4 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 2.06 - 2.13 (m, 1 H), 2.47 (tdd, J = 12.45, 12.45, 6.94, 2.84 Hz, 1 H), 3.27 - 3.35 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 4.14 (dddd, J = 19.23, 11.03, 8.20, 2.84 Hz, 1 H), 4.37 (dddd, J = 16.00, 9.60, 6.40, 3.15 Hz, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 2 H) ppm. ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ = 15.66 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 24.26 (s), 25.37 (d, J_{P-C} = 4.54 Hz), 32.65 (d, J_{P-C} = 5.45 Hz), 33.36 (d, J_{P-C} = 2.73 Hz), 45.12 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 56.06 (s), 64.21 (d, J_{P-C} = 6.36 Hz), 128.37 (d, J_{P-C} = 13.62 Hz), 131.51 (d, J_{P-C} = 170.75 Hz), 131.47 (d, J_{P-C} = 9.99 Hz), 131.58 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 252.1153 zmierzony 252.1153.



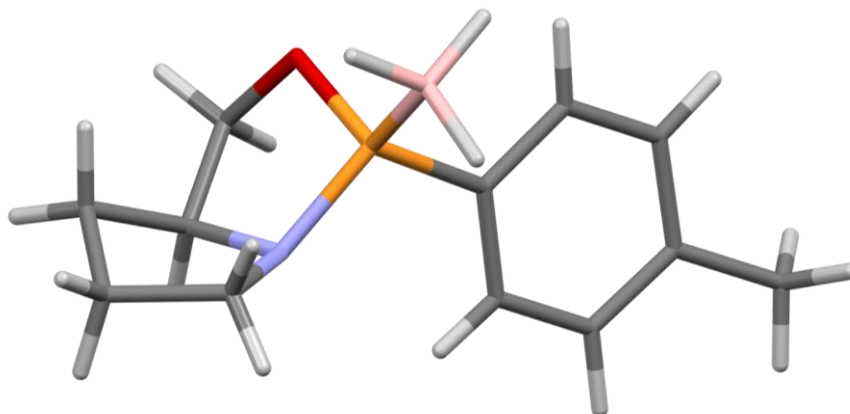
Siarczek (1R,4aR)-1-c-heksylooktahydropirydo[1,2-c][1,3,2]oksazafosfinanu (**47**).

Otrzymano zgodnie z ogólną procedurą syntezy 1,3,2-oksazafosfinanów z **17e** (2,587 mmol) i **rac-39** (2,587 mmol) po obróbce wydzielono 0,2051 g (27 %; 0,7502 mmol) jako jasnożółty olej. Pozostawiony na ok. 2 tygodnie w temperaturze pokojowej

krystalizuje samoczynnie dając jasno brązowy kryształ. **T.T.** t = 62.8-64.0 °C **TLC** R_f = 0.29 (heksan:THF:MTBE:CHCl₃ – 35:1:1:1). **ORP** [α]_D = -0,02° (c=1.05 w CHCl₃) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ = 1.07 - 1.24 (m, 3 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 3 H), 1.53 - 1.91 (m, 9 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.06 (ddt, J = 14.07, 9.50, 4.61, 4.61 Hz, 1 H), 2.54 - 2.66 (m, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 1 H) ppm. **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃)** δ = 95.47 ppm. **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ = 24.09 (s), 24.63 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 25.61 (s), 26.09 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 26.22 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 26.70 (d, J_{P-C} = 4.54 Hz), 26.77 (d, J_{P-C} = 1.82 Hz), 31.89 (d, J_{P-C} = 4.54 Hz), 32.27 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 43.96 (d, J_{P-C} = 91.73 Hz), 46.64 (d, J_{P-C} = 3.63 Hz), 54.84 (d, J_{P-C} = 2.72 Hz), 62.21 (d, J_{P-C} = 8.17 Hz) ppm. **HRMS** [M+H] obliczone 274.13945 zmierzone 274.1394. **Dane krystalograficzne** w sekcji 6.13

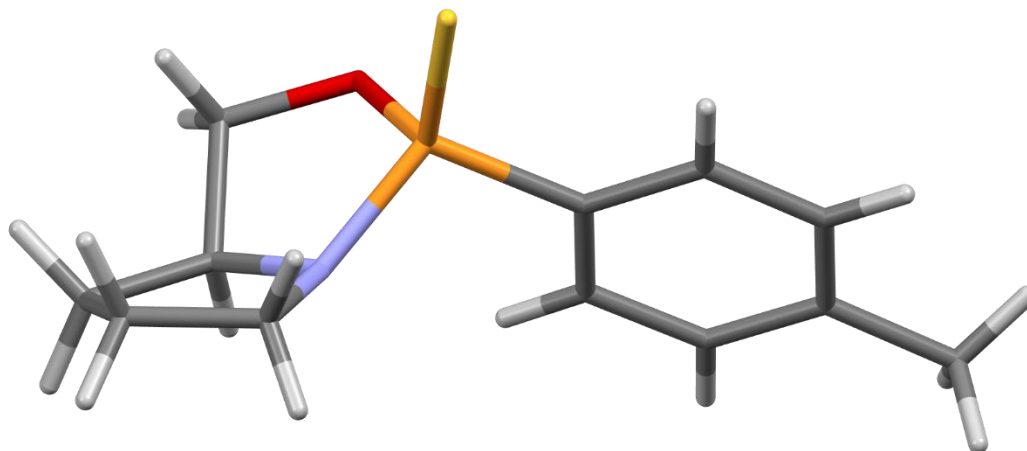
6.13 Dane krystalograficzne analizowanych związków

19a



Identification code	1672-kr
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₉ BNOP
Formula weight	235.07
Temperature/K	296
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.6840(2)
b/Å	11.0636(3)
c/Å	14.9848(3)
α/°	90.00
β/°	90.00
γ/°	90.00
Volume/Å ³	1237.9(5)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.168
μ/mm ⁻¹	1.516
F(000)	
Crystal size/mm ³	
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	0 to 0
Index ranges	-0 ≤ h ≤ 0, -0 ≤ k ≤ 0, -0 ≤ l ≤ 0
Reflections collected	0
Independent reflections	0 [R _{int} = 0.0, R _{sigma} = 0.0]
Data/restraints/parameters	0/0/0
Goodness-of-fit on F ²	0
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0000, wR ₂ = 0.0
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0000, wR ₂ = 0.0
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.0/-0.0
CCDC No.	2038641

30a (2206-1)



Empirical formula: C₁₁H₁₄NOPS

Formula weight: 239.26

Temperature/K: 296

Crystal system: orthorhombic

Space group: P2₁2₁2₁

a/Å : 10.7334(5)

b/Å : 10.9263(5)

c/Å : 11.2312(5)

α/° : 90

β/° : 90

γ/° : 90

Volume/Å³ : 1317.15(10)

Z : 8

ρ_{calc}/cm³ : 1.496

μ/mm⁻¹ : 3.950

F(000) : 591.0

Crystal size/mm³ : 0.2 × 0.2 × 0.1

Radiation : Cu Kα (λ = 1.54184)

2θ range for data collection/° : 11.298 to 146.778

Index ranges : -12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 9

Reflections collected : 3198

Independent reflections : 2248 [R_{int} = 0.0230, R_{sigma} = 0.0322]

Data/restraints/parameters : 2248/0/147

Goodness-of-fit on F² : 1.004

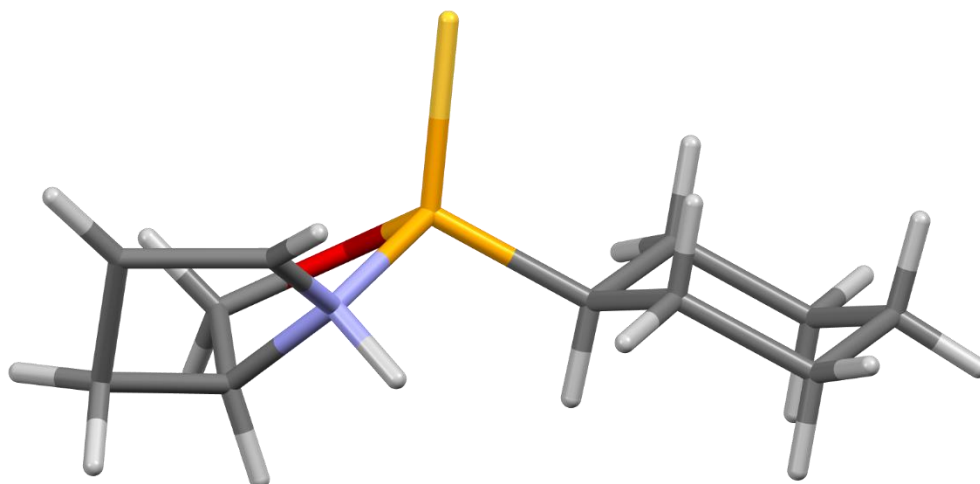
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)] : R₁ = 0.0394, wR₂ = 0.1038

Final R indexes [all data] : R₁ = 0.0453, wR₂ = 0.1086

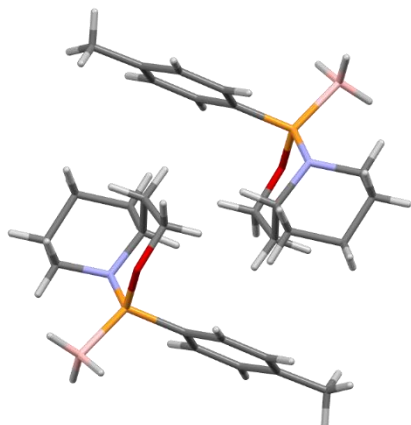
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³ : 0.15/-0.22

Flack parameter : 0.01(3)

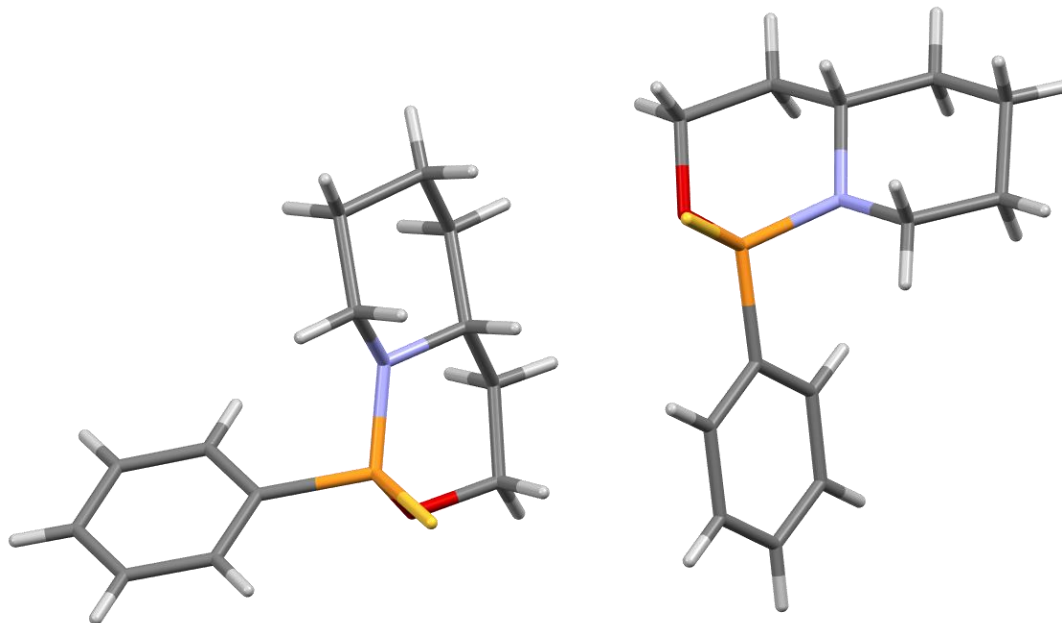
30e (2043-1-1)



Empirical formula	C ₁₁ H ₂₀ NOPS
Formula weight	245.32
Temperature/K	296
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.0140(2)
b/Å	7.9791(3)
c/Å	23.3174(7)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	1304.97(7)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.249
μ/mm ⁻¹	3.500
F(000)	528.0
Crystal size/mm ³	0.4 × 0.3 × 0.1
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	7.582 to 145.044
Index ranges	-5 ≤ h ≤ 8, -9 ≤ k ≤ 9, -28 ≤ l ≤ 25
Reflections collected	3022
Independent reflections	2156 [R _{int} = 0.0239, R _{sigma} = 0.0394]
Data/restraints/parameters	2156/0/136
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1366
Final R indexes [all data]	R1 = 0.0506, wR2 = 0.1405
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.32/-0.43
Flack parameter	0.04(2)

41a


Identification code 2180-1
 Empirical formula $C_{14}H_{23}BNOP$
 Formula weight 263.11
 Temperature/K 296
 Crystal system monoclinic
 Space group $P2_1/n$
 $a/\text{\AA}$ 12.6149(2)
 $b/\text{\AA}$ 7.07048(13)
 $c/\text{\AA}$ 16.7784(3)
 $\alpha/^\circ$ 90
 $\beta/^\circ$ 90.060(2)
 $\gamma/^\circ$ 90
 Volume/ \AA^3 1496.52(5)
 Z 4
 $\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$ 1.168
 μ/mm^{-1} 1.516
 $F(000)$ 568.0
 Crystal size/ mm^3 $0.7 \times 0.5 \times 0.1$
 Radiation $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)
 2θ range for data collection/ $^\circ$ 8.766 to 144.592
 Index ranges $-15 \leq h \leq 14, -8 \leq k \leq 6, -20 \leq l \leq 20$
 Reflections collected 3860
 Independent reflections 2258 [Rint = 0.0239, Rsigma = 0.0326]
 Data/restraints/parameters 2258/0/177
 Goodness-of-fit on F^2 1.061
 Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0400, wR2 = 0.1132$
 Final R indexes [all data] $R1 = 0.0448, wR2 = 0.1185$
 Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$ 0.35/-0.20

44a

 Empirical formula: C₁₃H₁₈NOPS

Identification code 2205-1-1

Formula weight: 267.31

Temperature/K: 296

Crystal system: orthorhombic

 Space group: Pca2₁

a/Å : 22.7541(4)

b/Å : 7.32190(10)

c/Å : 16.6922(3)

α/° : 90

β/° : 90

γ/° : 90

 Volume/Å³ : 2780.97(8)

Z : 8

 ρ_{calc}/cm³ : 1.277

 μ/mm⁻¹ : 3.023

F(000) : 1136.0

 Crystal size/mm³ : 0.5 × 0.2 × 0.2

Radiation : Cu Kα (λ = 1.54184)

2θ range for data collection/° : 7.77 to 145.112

Index ranges : -27 ≤ h ≤ 27, -9 ≤ k ≤ 5, -20 ≤ l ≤ 14

Reflections collected : 6660

 Independent reflections : 3537 [R_{int} = 0.0230, R_{sigma} = 0.0273]

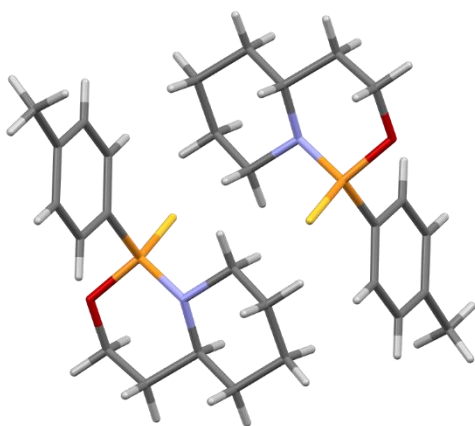
Data/restraints/parameters : 3537/1/307

 Goodness-of-fit on F² : 1.039

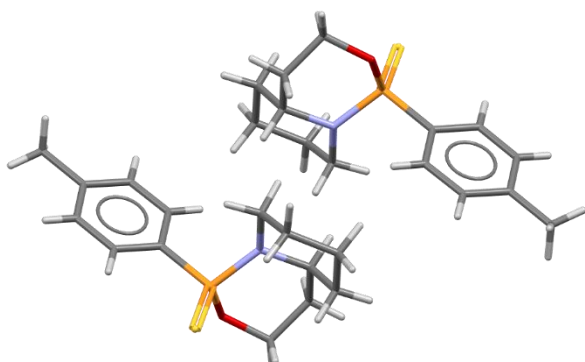
 Final R indexes [I ≥ 2σ(I)] : R₁ = 0.0326, wR₂ = 0.0855

 Final R indexes [all data] : R₁ = 0.0359, wR₂ = 0.0889

 Largest diff. peak/hole / e Å⁻³ : 0.19/-0.19

42a


Identification code 2240-1
 Empirical formula $C_{14}H_{20}NOPS$
 Formula weight 281.34
 Temperature/K 296
 Crystal system monoclinic
 Space group $P2_1/n$
 $a/\text{\AA}$ 11.3015(4)
 $b/\text{\AA}$ 11.5002(3)
 $c/\text{\AA}$ 12.1675(4)
 $\alpha/^\circ$ 90
 $\beta/^\circ$ 110.546(4)
 $\gamma/^\circ$ 90
 Volume/ \AA^3 1480.81(8)
 Z 4
 $\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$ 1.262
 μ/mm^{-1} 2.863
 $F(000)$ 600.0
 Crystal size/ mm^3 0.4 × 0.3 × 0.2
 Radiation Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)
 2θ range for data collection $^\circ$ /9.196 to 144.93
 Index ranges $12 \leq h \leq 13$, $-13 \leq k \leq 14$, $-14 \leq l \leq 13$
 Reflections collected 5366
 Independent reflections 2845 [$R_{\text{int}} = 0.0250$, $R_{\text{sigma}} = 0.0333$]
 Data/restraints/parameters 2845/0/165
 Goodness-of-fit on F^2 1.042
 Final R indexes [$|I| \geq 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0354$, $wR_2 = 0.0952$
 Final R indexes [all data] $R_1 = 0.0410$, $wR_2 = 0.1011$
 Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$ 0,32/0,30

42b

2240-2

Identification code 2240-2

 Empirical formula $C_{14}H_{20}NOPS$

Formula weight 281.34

Temperature/K 296

Crystal system monoclinic

 Space group $P2_1/c$
 $a/\text{\AA}$ 7.66910(14)

 $b/\text{\AA}$ 11.18968(20)

 $c/\text{\AA}$ 16.9518(3)

 $\alpha/^\circ$ 90

 $\beta/^\circ$ 97.3819(19)

 $\gamma/^\circ$ 90

 Volume/ \AA^3 1442.66(5)

Z 4

 $\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$ 1.295

 μ/mm^{-1} 2.939

F(000) 600.0

 Crystal size/ mm^3 0.4 × 0.4 × 0.3

 Radiation Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)

 2θ range for data collection/ $^\circ$ 9.494 to 145.168

 Index ranges $-8 \leq h \leq 9$, $-13 \leq k \leq 11$, $-20 \leq l \leq 20$

Reflections collected 5479

 Independent reflections 2800 [$R_{\text{int}} = 0.0183$, $R_{\text{sigma}} = 0.0229$]

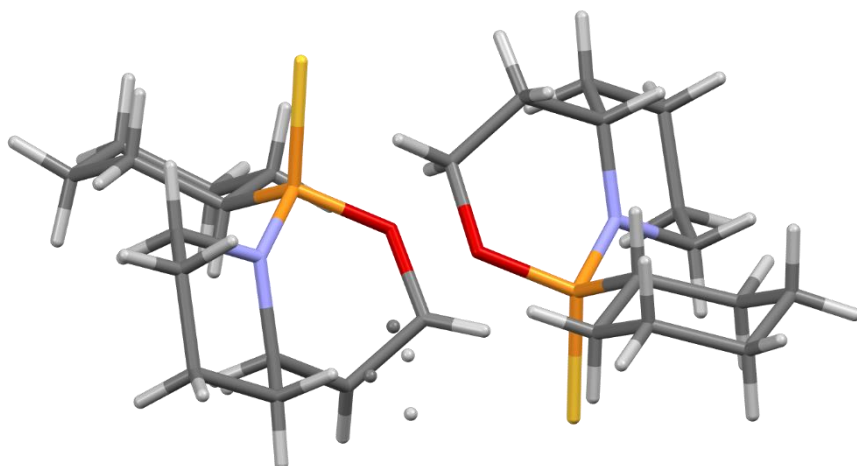
Data/restraints/parameters 2800/0/165

 Goodness-of-fit on F^2 1.073

 Final R indexes [$|I| \geq 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0322$, $wR_2 = 0.0880$

 Final R indexes [all data] $R_1 = 0.0355$, $wR_2 = 0.0909$

 Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$ 0,29/0,27

47 (2249-1-1)


Identification code	2249-1-2
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₃ NOPS
Formula weight	272.35
Temperature/K	296
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	12.8674(4)
b/Å	11.3994(4)
c/Å	20.6717(8)
α/°	90
β/°	95.822(3)
γ/°	90
Volume/Å ³	3016.50(18)
Z	8
ρ _{calc} /cm ³	1.199
μ/mm ⁻¹	2.788
F(000)	1176.0
Crystal size/mm ³	0.4 × 0.25 × 0.25
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	7.756 to 152.094
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 14, -23 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	12698
Independent reflections	6153 [R _{int} = 0.0221, R _{sigma} = 0.0263]
Data/restraints/parameters	6153/0/313
Goodness-of-fit on F ²	1.045
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0579, wR ₂ = 0.1662
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0720, wR ₂ = 0.1849
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.47/-0.26

7 Wykaz skrótów

An - anizyl, metoksyfenyl

CEM - 2-cyanoetoksymetyl

COD - 1,4-cyklooktadien

COT – cyklookten

dia - diastereoizomer

DBB - 4,4'-di-*tert*-butylobifenyl

ent - enancjomer

e.p. – para elektronowa

(L)-(+)-DBTA - kwas dibenzoilo winowy

DMT - DMTr - 4,4-dimetoksytrytyl

1-Melm - 1-metyloimidazol

MTBE – eter metylo-*tert*-butylowy

Mez – mezytyl – 2,4,6-trimetylofenyl

o - orto

Ph – fenyl

PhMe – toluene

Pow. - powierzchnia

PTSA - kwas *para*-toluenosulfonowy

p-Tol – *para*-tolil, 4-metylofenyl

T – tymina, 5-metylopirymidyno-2,4(1H,3H)-dion

Tf – triflan, trifluorometanosulfonian

U – uracyl, 1*H*-pirymidyn-2,4-dion

μw – mikrofałe

8 Literatura

- ¹ a) Emmick, T. L., & Letsinger, R. L. (1968). Unsymmetrical secondary phosphine oxides. Synthetic, isotopic exchange, and stereochemical studies. *Journal of the American Chemical Society*, 90(13), 3459–3465. <https://doi.org/10.1021/ja01015a030>; b) Červinka, O., Bělovský, O., & Hepnerová, M. (1970). Optically active β -naphthylphenylphosphine oxide. *J. Chem. Soc. D*, 0(9), 562–562. <https://doi.org/10.1039/C29700000562>
- ² a) Farnham, W. B., Murray, R. K., & Mislow, K. (1970). Stereospecific alkylation of menthyl phenylphosphinate. *Journal of the American Chemical Society*, 92(19), 5809–5810. <https://doi.org/10.1021/ja00722a083> b) Farnham, W. B., Murray, R. K., & Mislow, K. (1971). The absolute configuration of menthyl methylphosphinate: a reassignment and its stereochemical consequences. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, 12, 605. <https://doi.org/10.1039/c29710000605>; c) Korpiun, O., Mislow, K., Soborovskij, L. Z., Zinovjev, J. M., Khim, O. (1967). Configurational Correlation of Phosphinates by Nuclear Magnetic Resonance and Optical Rotatory Dispersion. *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 92, Issue 5); d) Korpiun, O., Lewis, R. A., Chickos, J., Mislow, K., Berlin, K. D., Pagilagan, R. U., Org Chem, J., Axelrod, M., Bickart, P., Jacobus, J., Green, M., Mislow, K. (1967). Resolution of ethylmethylphenylphosphine oxide provided the first example of an optically active phosphorus compound: *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 89, Issue 3); e) Lewis R. A., Korpiun O., Mislow K. (1967) Stereospecific Alkylation of Menthyl Phenylphosphinate. *Journal of the American Chemical Society*, (Vol. 89, Issue 3) 5809-5810;
- ³ Wang, W.-M., Liu, L.-J., Zhao, C.-Q., & Han, L.-B. (2015). Diastereoselective Hydrolysis of Asymmetric P-Cl Species and Synthesis of Optically Pure (R_P)-(-)-Menthyl H-Phenylphosphinate. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(11), 2342–2345. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500126>
- ⁴ a) Imamoto, T., Oshiki, T., Onozawa, T., Kusumoto, T., & Sato, K. (1990). Synthesis and reactions of phosphine-boranes. Synthesis of new bidentate ligands with homochiral phosphine centers via optically pure phosphine-boranes. *Journal of the American Chemical Society*, 112(13), 5244–5252. <https://doi.org/10.1021/ja00169a036>; b) Imamoto, T. (1993). Synthesis and reactions of new phosphine - boranes. *Pure and Applied Chemistry*, 65(4), 655–660. <https://doi.org/10.1351/pac199365040655>; c) Tsuruta, H., & Imamoto, T. (2001). P-Chirogenic Monodentate Phosphine Ligands Bearing 2-Biphenyl Group. *Synlett*, 2001(Special Issue), 0999–1002. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14645>; d) Imamoto T., Kusumoto T., Suzuki N., Sato K.; (1985) Phosphine Oxides and LiAlH₄-NaBH₄-CeCl₃: Synthesis and Reactions of Phosphine-Boranes *Journal of the American Chemical Society*.107, 5301-5303
- ⁵ Takahashi, Y., Yamamoto, Y., Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). P-chiral o-phosphinophenol as a P/O hybrid ligand: Preparation and use in Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition of diethylzinc to acyclic enones. *Journal of Organic Chemistry* (22), 9009–9012. <https://doi.org/10.1021/jo051034y>
- ⁶ Tsuruta H., Imamoto T. (2001). P-Chirogenic Monodentate Phosphine Ligands Bearing 2-Biphenyl Group. *Synlett*, 0999–1002. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14645>
- ⁷ Moraleda D., Gatineau D., Martin D., Giordano L., Buono G. (2008). A simple route to chiral phosphinous acid-boranes. *Chemical Communications*, 26, 3031–3033. <https://doi.org/10.1039/b802817f>
- ⁸ Bayersdorfer R., Ganter B., Englert U., Keim W., Vogt D. (1998) Asymmetric hydrovinylation of styrene applying cationic allyl palladium complexes of a P-chiral ligand *J.Organomet.Chem.* 552, 187–194
- ⁹ a) Zhorov E.Y., Gavrilov K.N., Pavlov V.A., Teleshev T., Nifant'ev E., Klabunovskii E. I.(1991) New chiral phosphite catalysts for asymmetric hydrosilylation. *Russ Chem. Bull.* 871-876; b) Zhorov E.Y., Gavrilov K.N., Pavlov V.A., Teleshev A.T., Gorshkova, L. S., Nifant'ev, E.E., Klabunovskii E.I., Zelinskii, N. D. (1990). Enantioselective metal complex catalysis. 6. Rhodium catalysts for asymmetric hydrosilylation based on chiral phosphites. *Russ.Chem.Bull.*, 1314-1315
- ¹⁰ Han L.-B., Zhao C.-Q., Onozawa S.-Y., Goto M., Tanaka M. (2002). Retention of Configuration on the Oxidative Addition of P-H Bond to Platinum (0) Complexes: The First Straightforward Synthesis of Enantiomerically Pure P-Chiral Alkenylphosphinates via Palladium-Catalyzed Stereospecific Hydrophosphinylation of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, 124, 3. <https://doi.org/10.1021/ja025816>
- ¹¹ Sun Y.M., Xin N., Xu Z.Y., Liu L.J., Meng F.J., Zhang H., Fu B.C., Liang Q.J., Zheng H.X., Sun L.J., Zhao C.Q., Han L.B. (2014). Addition of optically pure H-phosphinate to ketones: Selectivity, stereochemistry and mechanism. *Organic and Biomolecular Chemistry* 12, 46, 9457–9465. <https://doi.org/10.1039/c4ob01574f>
- ¹² Busacca C.A., Milligan J.A., Rattanangkool E., Ramavarapu C., Chen A., Saha A.K., Li Z., Lee H., Geib S.J., Wang G., Senanayake C.H., Wipf P. (2014). Synthesis of phosphaguanidines by hydrophosphination of carbodiimides with phosphine boranes. *Journal of Organic Chemistry*, 79(20), 9878–9887. <https://doi.org/10.1021/jo501841s>

- ¹³ Xu Q., Zhao C.-Q., Han L.-B. (2008). Stereospecific Nucleophilic Substitution of Optically Pure H-Phosphinates: A General Way for the Preparation of Chiral P-Stereogenic Phosphine Oxides. *Journal of the American Chemical Society*, 130(38), 12648–12655. <https://doi.org/10.1021/ja804412k>
- ¹⁴ Gatineau, D., Giordano, L., & Buono, G. (2011). Bulky, optically active P-stereogenic phosphine-boranes from pure H-menthylphosphinates. *Journal of the American Chemical Society*, 133(28), 10728–10731. <https://doi.org/10.1021/ja2034816>
- ¹⁵ Hoge G. (2003) Synthesis of both enantiomers of a P-chirogenic 1,2-bisphospholanoethane ligand via convergent routes and application to rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of CI-1008 (pregabalin). *Journal of the American Chemical Society*, 125(34), 10219–10227. <https://doi.org/10.1021/ja034715o>
- ¹⁶ a) Kolodiazny O.I., Demchuk O.M., Gerschkovich A.A. (1999). Application of the dimethyl chlorophosphate for the chiral analysis of amines, amino acids and peptides. *Tetrahedron: Asymmetry* 10, 1729–1732; b) Nesterov V.V, Grishkun E.V, Kolodyazny O. I. (2004). Convenient Method for Determination of Optical Purity of Chiral Alcohols and Amines. *Russian Journal of General Chemistry* Vol. 74, No. 12, 2004, 1947-1948.
- ¹⁷ a) Keglevich G., Szelke H., Kerényi A., Kudar V., Hanusz M., Simon K., Imre T., Ludányi K. (2005). New chiral P-ligands: P-amino- and P-cycloalkoxy dibenzo[c.e][1,2] oxaphosphorines. *Tetrahedron Asymmetry*, 16(24), 4015–4021. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.11.006> ; b) Keglevich G., Kerényi A., Körtvélyesi T., Ludányi K., Drahos L. (2010). Borane and Platinum Complexes of Benzo-1,3,2-Dioxaphospholane Derivatives. *Letters in Organic Chemistry* Vol. 7, 235-239. <https://doi.org/10.2174/157017810791112504>
- ¹⁸ a) Łopusinski A., Łuczak L., Michalski J., Kozioł A.E., Gdaniec M. (1991). Stereospecific Synthesis of P-Epimeric (*S_P,S_P*)-Bis-[(–)-menthyloxy(phenyl)-thiophosphoryl] Disulphide. An Unusual Case of Steric Selection, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 889–890; <https://doi.org/10.1039/C39910000889> b) Perlikowska W., Gouygou M., Mikolajczyk M., Daran J.C. (2004). Enantiomerically pure disulfides: Key compounds in the kinetic resolution of chiral P III-derivatives with stereogenic phosphorus. *Tetrahedron Asymmetry*, 15(22), 3519–3529. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.09.014>; c) Perlikowska W., Gouygou M., Mikolajczyk M., Daran J.C. (2004). Enantiomerically pure disulfides: Key compounds in the kinetic resolution of chiral P III-derivatives with stereogenic phosphorus. *Tetrahedron Asymmetry*, 15(22), 3519–3529; <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.09.014>
- ¹⁹ a) Nuretdinov I.A., Gubskaya V.P., Karaseva I.P. (1998). Synthesis, UV and CD spectroscopy of optically active selenophosphorus compounds. *Phosphorus Sulphur and Silicon Vols. 136,137 & 138 pp. 573-576*; b) Nizamov I.S., Sofronov A.V., Al'metkina L.A., Musin R.Z., Cherkasov R.A. (2010). Synthesis of optically active O,O-Di-L(-)- and O,O-Di-D(+)- menthyldithiophosphoric acids and their ammonium salts. *Russian Journal of General Chemistry*, 80(8), 1722–1723. <https://doi.org/10.1134/S1070363210080268>; c) Sofronov A.V., Al'Metkina L.A., Nikitin E.N., Nizamov I.S., Cherkasov R.A. (2010). Optically active arylidithiophosphonic acids and their salts based on L(-)-menthol and D(+)-menthol. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 46(2), 300–301 <https://doi.org/10.1134/S1070428009020260>
- ²⁰ a) Berger O., Montchamp J.-L. (2013). A General Strategy for the Synthesis of P-Stereogenic Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(43), 11377–11380. <https://doi.org/10.1002/anie.201306628>; b) Berger, O., & Montchamp, J.-L. (2016). General synthesis of P-stereogenic compounds: the menthyl phosphinate approach. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(31), 7552–7562. <https://doi.org/10.1039/C6OB01413E>
- ²¹ Bałczewski, P., Szadowiak, A., Bodzioch, A., Biały, T., Wiczorek, W. M., & Szyrej, M. (2007). The difference in reactivity of (–)-mono and dimethyl vs. diethyl alkylphosphonates in the α-lithiation reaction: Carbanionic synthesis of unknown (–)-dimethyl 1-iodoalkylphosphonates and their first use in the radical iodine atom transfer addition (I-ATRA) and cyclisation (I-ATRC) reactions. *Journal of Organometallic Chemistry*, 692(5), 997–1009. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.10.069>
- ²² Włodarczyk A., Kozioł A.E., Stankevič M. (2018). (L)-Menthol-Assisted Synthesis of P-Stereogenic Phosphinous Acid Amides and Phosphine-Boranes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(13), 1589–1600. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800065>
- ²³ Corey E.J., Chen Z., Tanoury G.J. (1993). A New and Highly Enantioselective Synthetic Route to P-Chiral Phosphines and Diphosphines *Journal of the American Chemical Society*, 115 (28), 11000–11001 <https://doi.org/10.1021/ja00076a072>
- ²⁴ a) Benabra A., Alcudia A., Khiar N., Ferwtndez I., Alcudia F. (1996). Unprecedented Base Effect On the Synthesis of Chiral Phosphinate Esters: A New Route to P-Chiral Phosphine Oxides of High Enantiomeric Purity. *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 7, Iss., 3353-3356, [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(96\)00441-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(96)00441-7) ; b) Fermindev I., Khtar N., Roca A., Benabra A., Alcudia A., Esparlero L., Alcudia F. (1999) A Generalization Of The Base Effect On The Diastereoselective Synthesis Of Sulfinic And Phosphinic Esters. *Tetrahedron Letters* vol.40, iss. 10, 2029-2032, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00171-9) ; c) Chelouan A., Recio R., Álvarez E., Khiar N., Fernández I.

(2016). Stereoselective Synthesis of P-Stereogenic N-Phosphinyl Compounds. *European Journal of Organic Chemistry*, iss. 2, 255–259, <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501260>

²⁵ Oliana M., King F., Horton P.N., Hursthouse M.B., Hii K.K. (2006). Practical synthesis of chiral vinylphosphine oxides by direct nucleophilic substitution. Stereodivergent synthesis of aminophosphine ligands. *Journal of Organic Chemistry*, 71(6), 2472–2479. <https://doi.org/10.1021/jo052575q>

²⁶ a) Cooper D.B., Inch T.D., Lewis G. J., (1974) Use of carbohydrate derivatives for studies of phosphorus stereochemistry. Part I. Stereochemistry of 1,3,2-dioxaphosphorinan-2-ones and synthesis of optically active phosphine oxides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1043–1048, <https://doi.org/10.1039/P19740001043>; b) Cooper D.B., Harrison J.M., Inch T.D., Lewis G.J., (1974) Use of carbohydrate derivatives for studies of phosphorus stereochemistry. Part II. Synthesis and configurational assignments of 1,3,2-oxathiaphosphorinan-2-ones and 1,3,2-dioxaphosphorinan-2-thiones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1049–1052, <https://doi.org/10.1039/P19740001049>; c) Harrison, J.M., Inch T.D., Lewis G.J., (1974) Use of carbohydrate derivatives for studies of phosphorus stereochemistry. Part III. Stereochemical course of nucleophilic displacements of 2-substituents in 1,3,2-dioxaphosphorinan-2-ones and related compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1053–1057, <https://doi.org/10.1039/P19740001053>; d) Cooper D.B., Harrison J.M., Inch T.D., Lewis G.J., (1974) Use of carbohydrate derivatives for studies of phosphorus stereochemistry. Part IV. Ring-opening reactions of 1,3,2-dioxaphosphorinan-2-ones and related compounds with grignard reagents and with sodium methoxide. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1058–1068, <https://doi.org/10.1039/P19740001058>.

²⁷ a) Knouse K.W., deGruyter J.N., Schmidt M.A., Zheng B., Vantourout J.C., Kingston C., Mercer S.E., McDonald I.M., Olson R.E., Zhu Y., Hang C., Zhu J., Yuan C., Wang Q., Park P., Eastgate M.D., Baran P.S. (2018) Unlocking P(V): Reagents for chiral phosphorothioate synthesis. *Science* Vol.361, Iss.6408, 1234-1238. DOI: [10.1126/science.aau3369](https://doi.org/10.1126/science.aau3369); b) Vantourout J.C., Adusumalli S.R., Knouse K.W., Flood D.T., Ramirez A., Padiál N. M., Istrate A., Maziarz K., Degruyter J.N., Merchant R.R., Qiao J.X., Schmidt M.A., Deery M.J., Eastgate M.D., Dawson P.E., Bernardes G.J.L., Baran P.S. (2020). Serine-Selective Bioconjugation. *Journal of the American Chemical Society*, 142(41), 17236–17242. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05595> ; c) Xu D., Rivas-Bascón N., Padiál N.M., Knouse K.W., Zheng B., Vantourout J.C., Schmidt M.A., Eastgate M.D., Baran P.S. (2020). Enantiodivergent Formation of C-P Bonds: Synthesis of P-Chiral Phosphines and Methylphosphonate Oligonucleotides. *Journal of the American Chemical Society*, 142(12), 5785–5792. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b13898> ; d) Zheng B., Hang C., Zhu J., Purdum G.E., Sezen-Edmonds M., Treitler D.S., Yu M., Yuan C., Zhu Y., Freitag A., Guo S., Zhu G., Hritzko B., Paulson J., Shackman J.G., He B.L., Fu W., Tai, H.C., Ayers S., Schmidt M.A. (2022). P(III) vs P(V): A P(V) Reagent for Thiophosphoramidate Linkages and Application to an Asymmetric Synthesis of a Cyclic Dinucleotide STING Agonist. *Journal of Organic Chemistry*, 87(4), 1934–1940. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01055>

²⁸ Zheng B., Hang C., Zhu J., Purdum G.E., Sezen-Edmonds M., Treitler D.S., Yu M., Yuan C., Zhu Y., Freitag A., Guo S., Zhu G., Hritzko B., Paulson J., Shackman J.G., He B.L., Fu W., Tai H.C., Ayers S., Schmidt M.A. (2022). P(III) vs P(V): A P(V) Reagent for Thiophosphoramidate Linkages and Application to an Asymmetric Synthesis of a Cyclic Dinucleotide STING Agonist. *Journal of Organic Chemistry*, 87(4), 1934–1940. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01055>

²⁹ Mondal A., Thiel N.O., Dorel R., Feringa B.L. (2022). P-chirogenic phosphorus compounds by stereoselective Pd-catalysed arylation of phosphoramidites. *Nature Catalysis*, 5(1), 10–19. <https://doi.org/10.1038/s41929-021-00697-9>

³⁰ a) Enders, D., Tedeschi, L. and Bats, J.W. (2000), Asymmetric Synthesis of α -Substituted β -Nitrophosphonic Acids by Phospha-Analogous Michael Addition to Aromatic Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39: 4605-4607. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20001215\)39:24<4605::AID-ANIE4605>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001215)39:24<4605::AID-ANIE4605>3.0.CO;2-X); b) Olszewski, T. K., Majewski, M. (2015). Highly diastereoselective addition of chiral H-phosphonate to tert-butylsulfinyl aldimines: a convenient approach to (R)- α -aminophosphonic acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 26(15–16), 846–852. <https://doi.org/10.1016/J.TETASY.2015.06.008> ; c) Olszewski, T. K. (2015). Asymmetric synthesis of α -hydroxymethylphosphonates and phosphonic acids via hydrophosphonylation of aldehydes with chiral H-phosphonate. *Tetrahedron: Asymmetry*, 26(7), 393–399. <https://doi.org/10.1016/J.TETASY.2015.03.002>

³¹ a) Vicario, J., Ortiz, P., Palacios, F. (2013). Synthesis of Tetrasubstituted α -Aminophosphonic Acid Derivatives from Trisubstituted α -Aminophosphonates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(31), 7095–7100. <https://doi.org/10.1002/EJOC.201300950>

b) Gbubele J.D., Olszewski T.K. (2021). Asymmetric synthesis of organophosphorus compounds using H-P reagents derived from chiral alcohols. In *Organic and Biomolecular Chemistry* Vol. 19, Iss.13, 2823–2846 <https://doi.org/10.1039/d1ob00124h>

- ³² Brenchley G., Merifield E., Wills M., Fedouloff M. (1994). A New Class of Chiral Phosphorus Catalyst for Asymmetric Palladium Catalysed Allylic Substitution Reactions. *Tetrahedron Letters* Vol. 35, Iss. 17, 2791-2794; [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)77034-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77034-1)
- ³³ Kangying Li., Zhenghong Z., Guofeng Z., Chuchi T. (2003). Synthesis of chiral phosphorus reagents and their catalytic activity in asymmetric borane reduction of N-phenyl imine of acetophenone. *Heteroatom Chemistry*, 14(6), 546–550. <https://doi.org/10.1002/hc.10190>
- ³⁴ Ence C.C., Walker W.K., Stokes R.W., Martinez E.E., Sarager S.M., Smith S.J., Michaelis D.J. (2019). Synthesis of chiral titanium-containing phosphinoamide ligands for enantioselective heterobimetallic catalysis. *Tetrahedron*, 75(24), 3341–3347. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.04.063>
- ³⁵ Wiecko M., Girnt D., Rastätter M., Panda T.K., Roesky P.W. (2005). Zirconium complexes having a chiral phosphanylamine in the co-ordination sphere. *Dalton Transactions*, 12, 2147–2150. <https://doi.org/10.1039/b503956h>
- ³⁶ Schlünken C., Esteruelas M.A., Lahoz F.J., Oro L.A., Werner H. (2004). Synthesis, molecular structure and catalytic activity of six-coordinate chloro(hydrido)- and dihydridoruthenium(II) and -osmium(II) complexes with the chiral ligands *PiPr*₂NH(Me)Ph, (*S,S*)-Chiraphos and (*S,S*)-Diop. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 12, 2477–2487. <https://doi.org/10.1002/ejic.200300898>
- ³⁷ a) el Hajjouji H., Belmonte E., García-López J., Fernández I., Iglesias M.J., Roces L., García-Granda S., el Laghdach A., López Ortiz F. (2012). Transformations of diphenylphosphinothioic acid tertiary amides mediated by directed ortho metallation. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10(29), 5647–5658. <https://doi.org/10.1039/c2ob25395j>; b) del Águila-Sánchez M.A., Navarro Y., García López J., Guedes G.P., López Ortiz F. (2016). Synthesis of P-stereogenic diarylphosphinic amides by directed lithiation: Transformation into tertiary phosphine oxides via methanolysis, aryne chemistry and complexation behaviour toward zinc(II). *Dalton Transactions*, 45(5), 2008–2022. <https://doi.org/10.1039/c5dt02860d>
- ³⁸ Stankevič M. (2015). Diastereoselective desymmetrization of diarylphosphinous acid-borane amides under Birch reduction. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(21), 6082–6102. <https://doi.org/10.1039/c4ob02440k>
- ³⁹ a) Kolodiaznyi O.I., Prynada N. (2000). Alkylamides of trivalent phosphorus-acids: phosphorus-nitrogen diad tautomerism. *Tetrahedron Letters* 41, 7997-8000; b) Kolodyaznyi O.I., Andrushko N.v. (2001). Phosphorus-Nitrogen Diad Prototropic Tautomerism of Phosphonous Bis(1-methylbenzylamides) *Russian Journal of General Chemistry* 71, 1819–1820 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1013979416496>, c) Grishkun E.v, Kolodyazhnaya A.O., Kolodyaznyi O.I. (2003). Synthesis of Chiral tert-Butylphenylphosphine Oxide *Russian Journal of General Chemistry* 73, 1823–1824, <https://doi.org/10.1023/B:RUGC.0000018664.98642.48> d) Kolodiaznyi O.I., Gryshkun E.v, Andrushko N.v, Freytag M., Jones P.G., Schmutzler R. (2003). Asymmetric synthesis of chiral N-(1-methylbenzyl)aminophosphines. *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 181–183, [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00750-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00750-4), e) Kolodyaznyi O.I., Andrushko N.v, Grishkun E.v. (2004). Stereoselective Reactions of Optically Active Derivatives of α -Methylbenzylaminophosphine. *Russian Journal of General Chemistry*, Vol. 74, No. 4, 2004, pp. 515-522, <https://doi.org/10.1023/B:RUGC.0000031849.78207.1c>
- ⁴⁰ Moritz J.O., Chakraborty S., Müller B.H., Spannenberg A., Kamer P.C.J. (2020). P-chirogenic diphosphazanes with axially chiral substituents and their use in rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Journal of Organic Chemistry*, 85(22), 14537–14544. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01108>
- ⁴¹ a) Brunner H., Vogt H. (1980). Optisch aktive Übergangsmetallekomplexe. LXIV Neue optisch aktive Cp(CO)Fe-acyl-komplexe mit aminophosphinliganden. *Journal of Organometallic Chemistry* (Vol. 191).181-192; [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)88566-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)88566-6); b) Brunner H., Vogt H. (1981). Optisch aktive Übergangsmetallkomplexe. LXXIV. neue optisch aktive komplexe des typs C₅H₅Fe(COCH₃)(L)L' und C₅H₅Fe(CO)(R)L. *Journal of Organometallic Chemistry* (Vol. 210), 223 – 236, [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)82234-2](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)82234-2) .
- ⁴² a) Jablonski C., Burrow T., Jones P. G. (1989). Preparation, crystal structure, absolute configuration, and conformational analysis of (-)₄₃₆-(S)-(-)-diphenyl-1-phenylethylaminophosphine(η^5 -pentamethylcyclopentadienyl)-(dimethylphosphonato) cobalt(III). *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 310, 173-185, [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(89\)87283-3](https://doi.org/10.1016/0022-328X(89)87283-3); b) Jablonski C., Zhou Z., Bridson J.N. (1992) Synthesis, characterization, crystal structure, and solution conformation of (-)₄₃₆-(S_{Co},S_C)-(η⁵-C₉H₇)Co*(C₃F₇)I (Ph₂PNHC*H(CH₃)Ph, an easily resolvable chiral-at-metal complex *Journal of Organometallic Chemistry*,vol. 492 379-389, [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(92\)83186-L](https://doi.org/10.1016/0022-328X(92)83186-L); c) Jablonski C., Ma H., Hynes R.C. (1992). Synthesis, Structure, and Absolute Configuration of Chiral, Pseudooctahedral Perfluoroalkyl-Substituted Dimethylphosphonate Complexes. In *Organometallics* 11, 2796–2802, <https://doi.org/10.1021/om00044a018>; d) Jablonski C.R., Ma, H., Chen, Z., Hynes, R. C., Bridson, J. N., & Bubenik, M. P. (1993). Diastereoselective Arbuzov Dealkylation of Cobalt(III) Perfluoroalkyl Prochiral Phosphonite Complexes. *Organometallics* 1993,12, 917-926, <https://doi.org/10.1021/om00027a047>.

- ⁴³ Kamalesh Babu R.P., Krishnamurthy S.S., Nethaji M. (1995). Short-bite Chiral Diphosphazanes Derived From (S)- α -Methyl Benzyl Amine and Their Pd, Pt and Rh Metal Complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* (Vol. 6, Issue 2) 427-438 [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00028-N](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00028-N)
- ⁴⁴ Xu G., Gilbertson S.R. (2002). Facile synthesis of proline based phosphineoxazoline ligands by formation of a PN bond. *Tetrahedron Letters* 43, 2811–2814, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00346-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00346-5)
- ⁴⁵ Lam H., Horton P.N., Hursthouse M.B., Aldous D.J., King K.H. (2005). Synthesis of P-chirogenic diarylphosphinoacetic acids and their proline derivatives for palladium-catalysed allylic alkylation reactions. *Tetrahedron Letters*, 46(47), 8145–8148. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.136>
- ⁴⁶ Benetskiy E.B., Bolm C. (2011). Synthesis of phosphorylated sulfoximines and sulfenamides and their application as ligands in asymmetric metal catalysis. *Tetrahedron Asymmetry*, 22(3), 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.02.005>
- ⁴⁷ a) Revés M., Ferrer C., León T., Doran S., Etayo P., Vidal-Ferran A., Riera A., Verdaguer X. (2010). Primary and secondary aminophosphines as novel P-stereogenic building blocks for ligand synthesis. *Angewandte Chemie - International Edition*, 49(49), 9452–9455. <https://doi.org/10.1002/anie.201004041> ; b) Flores-Gaspar A., Orgué S., Grabulosa A., Riera A., Verdaguer X. (2015). Borane as an efficient directing group. Stereoselective 1,2-addition of organometallic reagents to borane P-stereogenic N-phosphanylimines. *Chemical Communications*, 51(10), 1941–1944. <https://doi.org/10.1039/c4cc09106j>; c) Salomó E., Prades A., Riera A., Verdaguer X. (2017). Dialkylammonium tert-Butylmethylphosphinites: Stable Intermediates for the Synthesis of P-Stereogenic Ligands. *Journal of Organic Chemistry*, 82(13), 7065–7069. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01180> ; d) Cabré A., Khaizourane H., Garçon M., Verdaguer X., Riera A. (2018). Total Synthesis of (R)-Sarkomycin Methyl Ester via Regioselective Intermolecular Pauson-Khand Reaction and Iridium-Catalyzed Asymmetric Isomerization. *Organic Letters*, 20(13), 3953–3957. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01525>; e) Cabré A., Romagnoli E. Martínez-Balart P., Verdaguer, X., & Riera A. (2019). Highly Enantioselective Iridium-Catalyzed Hydrogenation of 2-Aryl Allyl Phthalimides. *Organic Letters*, 21(23), 9709–9713. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03865> ; f) Biosca M., Salomó E., de La Cruz-Sánchez P., Riera A., Verdaguer X., Pàmies O., Diéguez M. (2019). Extending the Substrate Scope in the Hydrogenation of Unfunctionalized Tetrasubstituted Olefins with Ir-P Stereogenic Aminophosphine-Oxazoline Catalysts. *Organic Letters*, 21(3), 807–811. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b04084> .
- ⁴⁸ Adams H., Collins R.C., Jones S., Warner C.J.A. (2011). Enantioselective preparation of P-chiral phosphine oxides. *Organic Letters*, 13(24), 6576–6579. <https://doi.org/10.1021/ol202916j>
- ⁴⁹ a) Juge S., Genet J.P. (1989). Asymmetric synthesis of phosphinates, phosphine oxides and phosphines by Michaelis Arbuzov rearrangement of chiral oxazaphospholidine. *Tetrahedron Letters* Vol. 30, Iss. 21, 1989, 2783-2786, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99124-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99124-X); b) Juge S., Stephan M., Achi S., Genet J.P. (1990). New asymmetric synthesis of tertiary phosphines via phosphinous complexes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 49–50(1–4), 267–270. <https://doi.org/10.1080/10426509008038957>; c) Juge S., Wakselman M., Stephan M., Genet J.P. Evidence of the loss of chirality at the phosphonium step in the Arbuzov rearrangement *Tetrahedron Letters* Vol.31. No.31. 4443-4444. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97643-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97643-3); d) Jugé S., Stephan M., Merdès R., Genet J. P., Halut-Desportes S. (1993). Stereochemistry of the P-C bond formation in an oxazaphospholidine borane complex. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 6, 531–533. <https://doi.org/10.1039/C39930000531>
- ⁵⁰ a) Cooper D.B., Harrison J.M., Inch T.D. (1974) Preparation, stereochemistry and some reactions of 1,3,2-oxazaphospholanes. *Tetrahedron Letters* Vol. 15, Iss.31, 2697 - 2700, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)92333-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92333-0); b) Cooper D.B., Hall C.R., Harrison J.M., Inch T.D.(1977) 1,3,2-Oxazaphospholidines from (–)-ephedrine. Intermediates for the stereospecific synthesis of optically active dialkyl alkylphosphonothioates and -selenoates, trialkyl phosphoro-thioates and -selenoates, dialkyl methylphosphonates, and trialkyl phosphates. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions. 1*, 1969-1980, <https://doi.org/10.1039/P19770001969>; c) Hall R., Inch T.D.(1979) Preparation of some Chiral Alkyl Alkyl Phosphorothioates and Stereo-chemical Studies of their Conversion into other Chiral Organophosphates. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions. 1*, 1104-1111; <https://doi.org/10.1039/P19790001104>
- ⁵¹ Rippert A.J., Linden A., Hansen H.-J. (2000) Formation of Diastereoisomerically Pure Oxazaphospholes and Their Reaction to Chiral Phosphane-Borane Adducts. *Helvetica Chimica Acta*, 83: 311-321. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2675\(20000216\)83:2<311::AID-HLCA311>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(20000216)83:2<311::AID-HLCA311>3.0.CO;2-I)
- ⁵² Holz J., Rumpel K., Spannenberg A., Paciello R., Jiao H., Börner A. (2017). P-Chirogenic Xantphos Ligands and Related Ether Diphosphines: Synthesis and Application in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *ACS Catalysis*, 7(9), 6162–6169. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01260>
- ⁵³ Jaillat A., Darcel C., Bayardon J., Schlachter A., Salomon C., Rousselin Y., Harvey P., Jugé S. (2020). Design of P-chirogenic aminophosphine-phosphinite ligands at both phosphorus centers: Origin of enantioselectivities in Pd-

- catalyzed allylic reactions. *Journal of Organic Chemistry*, 85(22), 14391–14410. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00536>
- ⁵⁴ Iyer R.P., Yu D., Ho N.-H., Tan W., Agrawal S. (1995). A Novel Nucleoside Phosphoramidite Synthone Derived from (1R, 2S)-Ephedrine. *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 6, Iss. 5, 1051-1054, [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00122-6](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00122-6)
- ⁵⁵ a) Koizumi T., Yanada (nee Ishizaka) R., Takagi H., Hirai H., Yoshii E. (1981) Stereochemistry of the base-catalyzed methanolysis of 2-phenyl-tetrahydropyrrolo-1,3,2-oxazaphospholes. *Tetrahedron Letters* Vol. 22 Iss. 5, 477-480, [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(81\)80130-X](https://doi.org/10.1016/0040-4039(81)80130-X) ; b) Koizumi T., Yanada(nee Ishizaka) R., Takagi H., Hirai H., Yoshii E. (1981) Grignard reaction of 2-phenyl-tetrahydropyrrolo-1,3,2-oxazaphospholes, observation of the stereospecific inversion of configuration. *Tetrahedron Letters* Vol. 22 Iss. 6, 571-572, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90157-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90157-1) .
- ⁵⁶ Richter W.J. (1984) Asymmetrische Synthese von 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidinen. *Chemische Berichte*, 117: 2328-2336. <https://doi.org/10.1002/cber.19841170706>
- ⁵⁷ Faure B. Archavlis A. Buono G. (1989) Stereoselective synthesis of (*R*_p)-benzylphenyl-[2-(*S*)-bromomethylpyrrolidine-1-yl]phosphine oxide from (*S*)-(+)-prolinol by the Michaelis–Arbuzov reaction: application in the synthesis of a chiral hybrid phosphine–phosphine oxide ligand. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 805-807 <http://dx.doi.org/10.1039/C39890000805>
- ⁵⁸ Faure B., Pardigon O., Buono G. (1997) Reactivity of chiral hybrid phosphine-phosphine oxide ligands on activated halide compounds: Synthesis and coordination studies of chiral hybrid phosphine-phosphine oxide ligands. *Tetrahedron* Vol. 53, Iss. 34, 11577-11594, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00749-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00749-7)
- ⁵⁹ Leyris A., Nuel D., Giordano L., Achard M., Buono G. (2005). Enantioselective synthesis of both enantiomers of tert-butylphenylphosphine oxide from (*S*)-prolinol. *Tetrahedron Letters*, 46(50), 8677–8680. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.058>
- ⁶⁰ a) Brunel J.-M., Pardigon O., Faure B., Buono G. (1992) Enantioselective borane reduction of ketones catalysed by a chiral oxazaphospholidine–borane complex. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Iss.3 287-288, <http://dx.doi.org/10.1039/C39920000287>; b) Buono G., Brunel J.-M., Faure B., Pardigon O., (1993) Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by a Chiral Oxazaphospholidine Borane Complex. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 75:1-4, 43-46, DOI: [10.1080/10426509308037360](https://doi.org/10.1080/10426509308037360) ; c) Brunel J.-M., Chiodi O., Faure B., Fotiadu F., Buono G. (1997) Use of new chiral tricoordinated phosphorus borane complexes in enantioselective borane reduction of ketones: Complexes structure and mechanistic studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 529, Iss. 1–2, 285-294, [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(96\)06614-4](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(96)06614-4); d) Chiodi O., Fotiadu F., Sylvestre M., Buono G., (1996) Enantioselective reduction of ketones by borane catalysed by oxazaphospholidine oxides. *Tetrahedron Letters*, Vol. 37, Iss. 1, 39-42, [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02078-0](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02078-0).
- ⁶¹ Bondarev O.G., Goddard R. (2006). New modular P-chiral ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron Letters*, Vol. 47, Iss. 51, 9013–9015, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.10.122>
- ⁶² a) Iyer R.P., Yu D., Ho N.-H., Tan W., Agrawal S. (1995). A Novel Nucleoside Phosphoramidite Synthone Derived from IR, 2S-Ephedrine. *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 6, Iss. 5, 1051-1054, [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00122-6](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00122-6) ; b) Iyer R.P., Guo M.-J., Yu D., Agrawal S. (1998) Solid-phase stereoselective synthesis of oligonucleoside phosphorothioates: The nucleoside bicyclic oxazaphospholidines as novel synthons. *Tetrahedron Letters*, Vol. 39, Iss. 17, 2491-2494, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00380-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00380-3); c) Guo M.-J., Yu D., Iyer R.P., Agrawal S. (1998) Solid-phase stereoselective synthesis of 2'-O-methyl-oligoribonucleoside phosphorothioates using nucleoside bicyclic oxazaphospholidines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 8, Iss. 18, 2539-2544, [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00450-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00450-8) ; d) Rosmanitz P., Eisenhardt S., Bats J.W., Engels J.W. (1994) New proline derived chiral building blocks for nucleoside methylphosphonate synthesis. *Tetrahedron*, Vol. 50, Iss. 19, 5719-5734, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85640-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85640-4).
- ⁶³ a) Oka N., Yamamoto M., Sato T., Wada, T. (2008). Solid-phase synthesis of stereoregular oligodeoxyribonucleoside phosphorothioates using bicyclic oxazaphospholidine derivatives as monomer units. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 130 Iss. 47, 16031–16037. <https://doi.org/10.1021/ja805780u> ; b) Nukaga Y., Yamada K., Ogata T., Oka N., Wada T. (2012). Stereocontrolled solid-phase synthesis of phosphorothioate oligoribonucleotides using 2'-O-(2-cyanoethoxymethyl)-nucleoside 3'-O-oxazaphospholidine monomers. *Journal of Organic Chemistry*, vol. 77, Iss. 18, 7913–7922. <https://doi.org/10.1021/jo301052v> ; c) Hara R.I., Saito T., Kogure T., Hamamura Y., Uchiyama N., Nukaga Y., Iwamoto N., Wada T. (2019). Stereocontrolled Synthesis of Boranophosphate DNA by an Oxazaphospholidine Approach and Evaluation of Its Properties. *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 84, Iss.12, 7971–7983. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00658> d) Oka N., Wada T. (2011). Stereocontrolled synthesis of oligonucleotide analogs containing chiral internucleotide phosphorus atoms. *Chemical Society Reviews*, Vol.40, Iss. 12, 5829–5843, <https://doi.org/10.1039/c1cs15102a>

- ⁶⁴ Naidu M.R.K., Reddy C.B., Rasheed S., Naga C. (2011) Synthesis and bioassay of 2-substituted-1, 3, 2-oxazaphosphole 2-ones. *Der Pharma Chemica* Vol.3, Iss.3, 382-388 (Vol. 3, Issue 3)
- ⁶⁵ Sakamuri S., Liu D., Eltepu L., Liu B., Reboton L.J., Preston R., Bradshaw C.W., (2020). Identification of aT ricyclic P III Chiral Auxiliary for Solid-Supported Synthesis of S tereopure Phosphorothioate-Containing Oligonucleotides. *ChemBioChem* Vol.21, Iss.9, 1298-1303, <https://doi.org/10.1002/cbic.201900631>
- ⁶⁶ a) Harrison J.M., Inch T.D., Lewis G.J. (1975) Use of carbohydrate derivatives for studies of phosphorus stereochemistry. Part V. Preparation and some reactions of tetrahydro-1,3,2-oxazaphosphorine-2-ones and -2-thiones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, Iss. 19, 1892-1902, <http://dx.doi.org/10.1039/P19750001892> ; b) Hall C.R., Inch T.D., Lewis G.J., Chittenden R.A., (1975) Stereospecific synthesis from carbohydrate precursors of (R)- and (S)-ethyl isopropyl methyl phosphate and other optically active neutral phosphorus esters. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Iss. 17, 720-721, <http://dx.doi.org/10.1039/C39750000720>
- ⁶⁷ Mikołajczyk M., Łuczak J., Sieroń L., Wieczorek M.W. (2012) Stereoselective synthesis of both enantiomers of P-chirogenic 2-oxo-2-thio-1,3,2-oxazaphosphorinane tetramethylammonium salt as key precursors to structurally diverse chiral derivatives. *Tetrahedron* Vol. 68, Iss. 1, 126-132, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.10.085>.
- ⁶⁸ Gallou I., Senanayake C.H. (2006) *cis*-1-Amino-2-indanol in Drug Design and Applications to Asymmetric Processes. *Chemical Reviews*, vol.106 Iss.7, 2843-2874, <https://doi.org/10.1021/cr050970a>
- ⁶⁹ a) León T., Riera A., Verdaguer X. (2011). Stereoselective synthesis of P-stereogenic aminophosphines: Ring opening of bulky oxazaphospholidines. *Journal of the American Chemical Society*, vol.133, Iss.15, 5740–5743. <https://doi.org/10.1021/ja200988c> ; b) Zijlstra H., León T., de Cózar A., Guerra C.F., Byrom D., Riera A., Verdaguer X., Bickelhaupt F.M. (2013). Stereodivergent SN₂@P reactions of borane oxazaphospholidines: Experimental and theoretical studies. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 135, Iss.11, 4483–4491. <https://doi.org/10.1021/ja400208t> ; c) Orgué S., Flores-Gaspar A., Biosca M., Pàmies O., Diéguez M., Riera A., Verdaguer X. (2015). Stereospecific SN₂@P reactions: Novel access to bulky P-stereogenic ligands. *Chemical Communications*, Vol. 51, Iss.99, 17548–17551. <https://doi.org/10.1039/c5cc07504a>; d) Salomé E., Orgué S., Riera A., Verdaguer X. (2016). Efficient Preparation of (S)- and (R)- *tert*-Butylmethylphosphine-Borane: A Novel Entry to Important P-Stereogenic Ligands. *Synthesis*, Vol. 48, Iss. 16, 2659–2663. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561854>.
- ⁷⁰ a) Han Z.S., Goyal N., Herbage M.A., Sieber J.D., Qu B., Xu Y., Li Z., Reeves J.T., Desrosiers J.N., Ma S., Grinberg N., Lee H., Mangunuru H.P.R., Zhang Y., Krishnamurthy D., Lu B.Z., Song J.J., Wang G., Senanayake C.H. (2013). Efficient asymmetric synthesis of P -chiral phosphine oxides via properly designed and activated benzoxazaphosphinine-2-oxide agents. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 135, Iss. 7, 2474–2477. <https://doi.org/10.1021/ja312352p> ; b) Han Z.S., Wu H., Xu Y., Zhang Y., Qu B., Li Z., Caldwell D.R., Fandrick K.R., Zhang L., Roschangar F., Song J.J., Senanayake C.H. (2017). General and Stereoselective Method for the Synthesis of Sterically Congested and Structurally Diverse P-Stereogenic Secondary Phosphine Oxides. *Organic Letters*, Vol.19, Iss. 7, 1796–1799. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00568>.
- ⁷¹ Copey L., Jean-Gérard L., Framery E., Pilet G., Robert V., Andrioletti B. (2015). Experimental and theoretical investigations of the stereoselective synthesis of P-stereogenic phosphine oxides. *Chemistry - A European Journal*, Vol. 21, Iss. 25, 9057–9061. <https://doi.org/10.1002/chem.201501324>
- ⁷² a) D'Onofrio A., Copey L., Jean-Gérard L., Goux-Henry C., Pilet G., Andrioletti B., Framery E. (2015). D-Glucosamine as a novel chiral auxiliary for the stereoselective synthesis of P-stereogenic phosphine oxides. *Organic and Biomolecular Chemistry*, Vol. 13, Iss. 34, 9029–9034. <https://doi.org/10.1039/c5ob01323b> ; b) Copey L., Jean-Gérard L., Andrioletti B., Framery E. (2016). Synthesis of P-stereogenic secondary phosphine oxides using α -d-glucosamine as a chiral precursor. *Tetrahedron Letters*, Vol.57 Iss. 5, 543–545. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.074>
- ⁷³ Benoit W.L., Parvez M., Keay B.A. (2009). Development of P-stereogenic 2-phenyl-1,3,2-oxazaphosphorine ligands and their unexpected sensitivity to oxidation. *Tetrahedron Asymmetry*, Vol.20, Iss.1, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.12.027>
- ⁷⁴ Lu Y., Just G. (2000). Stereoselective synthesis of R_p- and S_p-dithymidine phosphorothioates via chiral indolooxazaphosphorine intermediates derived from tryptophan. *Angewandte Chemie - International Edition*, Vol. 39, Iss.24, 4521–4524 [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20001215\)39:24<4521::AID-ANIE4521>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001215)39:24<4521::AID-ANIE4521>3.0.CO;2-M)
- ⁷⁵ Toy M.S., Price C.C. (1960) d- and l- Polyconidine *Journal of the American Chemical Society* 1960, 82, 10, 2613–2616, <https://doi.org/10.1021/ja01495a055>

- ⁷⁶ a) Gillon B.H., Noonan K.J.T., Feldscher B., Wissenz J.M., Kam Z.M., Hsieh T., Kingsley J.J., Bates J.I., Gates D.P. (2011). Molecular studies of the initiation and termination steps of the anionic polymerization of P=C bonds. *Https://Doi.Org/10.1139/V07-121*, 85(12), 1045–1052. <https://doi.org/10.1139/V07-121>; b) Qin L., Ren X., Lu Y., Li Y., Zhou, J. (2012.). Intermolecular Mizoroki-Heck Reaction of Aliphatic Olefins with High Selectivity for Substitution at the Internal Position. *Angewandte Chemie International Edition*. 51, 24; 5915-5919. <https://doi.org/10.1002/anie.201201806>
- ⁷⁷ a) Stankevič M., Włodarczyk A., Nieckarz D. (2013), The Reactivity of Arylphosphorus Acid Amides Under Birch Reduction Conditions. *Eur. J. Org. Chem.*, 4351-4371. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300344>; b) Contrella N., D., Sampson J.R., Jordan R.F. (2014). Copolymerization of Ethylene and Methyl Acrylate by Cationic Palladium Catalysts That Contain Phosphine-Diethyl Phosphonate Ancillary Ligands. *Organometallics* 33 (13), 3546-3555 <https://doi.org/10.1021/om5004489>
- ⁷⁸ Diemert K., Kuchen W., Lorenzen D. (1989). Reaktionen koordinierter Liganden: V. Pentacarbonylhalogenaminophosphinkomplexe (CO)₅MPRXNR'₂ durch Umsetzung von (CO)₅MPR(NR'₂)₂ mit Halogenwasserstoff. *Journal of Organometallic Chemistry*, 378(1), 17–31. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(89\)85002-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(89)85002-8)
- ⁷⁹ BASF SE; Börner A., Holz, Jens., Rumpel K., US2019/211040, 2019, A1.
- ⁸⁰ Demchuk O.M., Świerczyńska W., Dziuba K., Frynas S., Flis A., Pietrusiewicz K.M. (2017). Raney-Ni reduction of phosphine sulfides. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 192(1), 64–68. <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1225052>