

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko

Dariusz Cał

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania:

Tytuł technika chemika o specjalności technologia procesów chemicznych uzyskałem w 1984 roku w technikum chemicznym w Łodzi przy ul. Tamka 12.

Tytuł magistra uzyskałem w 1990 roku na Wydziale Matematyki Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Pracę magisterską zatytułowaną „Reakcje fotoaddycji 4,4,5-trifenylo-3-oksy-1-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-onu w obecności sensybilizatorów transferu monoelektronowego” wykonałem w Zakładzie Syntezy Organicznej Instytutu Chemii UŁ pod kierunkiem prof. dr hab. Romualda Bartnika i opieką dr Zofii Cebulskiej.

Stopień doktora nauk chemicznych uzyskałem w 2000 roku na Wydziale Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, na podstawie pracy doktorskiej pt. „Reakcje pochodnych 3-chloro-4,4,4-trifluorobut-2-enalu z odczynnikami nukleofilowymi”, której promotorem był prof. dr hab. Romuald Bartnik. (we współpracy z Laboratorium Chemii Organicznej III Uniwersytetu Claude Bernard w Lyonie, którego kierownikiem był prof. Andre Larent).

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

Uniwersytet Łódzki, Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej:

1990- 1992: starszy referent chemik

1992-2000: asystent

2000- do chwili obecnej: adiunkt

4. Liczbowe zestawienie dorobku:

- łącznie 13 prac cytowanych przez Web of Science (w tym 12 prac eksperymentalnych oraz 1 materiały konferencyjne)
- przed obroną pracy doktorskiej 4 prace (sumaryczny *impact factor* 4.716, 110 pkt. Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, cytowane 34 razy)
- po obronie pracy doktorskiej 8 prac oraz 1 cytowane przez WoS materiały konferencyjne, w tym jako autor do korespondencji - 6 prac (3 prace jako jedyny autor, sumaryczny *impact factor* 18.948, 170 pkt. MNiSW, cytowane 60 razy)

Sumaryczny IF wszystkich prac: 23.664

Suma punktów MNiSW: 280

Całkowita liczba cytowań: 94, 86 bez autocytowań (wg WoS)

Średnia liczba cytowań pojedynczej pracy: 7.23 (wg WoS)

Indeks Hirsch'a: 5 (wg WoS)

5. Tytuł osiągnięcia naukowego.

Cykl publikacji: „**Funkcjonalizowane kwasy aminofosfonowe**”

6. Spis publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

H1. **Cal, D***; Bartnik, R.

A convenient one-pot synthesis of β -(trifluoromethyl)allylaminophosphonic and benzylaminophosphonic acids

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2009**, 184, 1054-1064

IF = 0.515 (15 pkt. MNiSW)

Mój wkład polegał na: przygotowaniu projektu, syntezie, wydzieleniu, oczyszczeniu oraz charakterystyce wszystkich otrzymanych związków, interpretacji wyników, całkowitej redakcji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem. Mój udział oceniam na 90%.

H2. **Cal, D**

A convenient synthesis of ω -[(arylfosfonometyl)amino]alkylfosfonic and carboxylic acids via in situ generated arylideneaminoalkylfosfonic or carboxylic acids

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2010**, 185, 816-824

IF = 0.621 (15 pkt. MNiSW)

Mój wkład polegał na: przygotowaniu projektu, syntezie, wydzieleniu, oczyszczeniu oraz charakterystyce wszystkich otrzymanych związków, interpretacji wyników, całkowitej redakcji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem. Mój udział oceniam na 100%.

H3. **Cal, D**

A Convenient Synthesis of ω -(2-Aryl-4-oxothiazolidin-3-yl)alkylfosfonic Acids via In Situ-Generated Arylideneaminoalkylfosfonic Acids

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2010**, 185, 2233-2237

IF = 0.621 (15 pkt. MNiSW)

Mój wkład polegał na: przygotowaniu projektu, syntezie, wydzieleniu, oczyszczeniu oraz charakterystyce wszystkich otrzymanych związków, interpretacji wyników, całkowitej redakcji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem. Mój udział oceniam na 100%.

H4. Bartnik, R.; **Cal, D***

A New Route to 3-Phosfonylpyrazoles

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2010**, 185, 1858-1861

IF = 0.621 (15 pkt. MNiSW)

Mój wkład polegał na: charakterystyce wszystkich otrzymanych związków, interpretacji wyników, całkowitej redakcji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem. Mój udział oceniam na 60%.

H5. **Cal, D***; Zagórski, P

Synthesis of Phosphorylated Enaminoketones and Their Application in the Preparation of Trifluoromethyl-functionalized 2-Phosphonopyrroles

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2011**, 186, 2295-2302

IF = 0.716 (15 pkt. MNiSW)

Załącznik 1

Mój wkład polegał na: przygotowaniu projektu, syntezie, wydzieleniu, oczyszczeniu oraz charakterystyce wszystkich otrzymanych związków końcowych, interpretacji wyników, całkowitej redakcji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem. Mój udział oceniam na 80%.

H6. Cal, D

A convenient synthesis of 2-hydrazinoethylphosphonic acid and derivatives

Tetrahedron Lett. **2012**, 53, 3774–3776

IF = 2.397 (30 pkt. MNiSW)

Mój wkład polegał na: przygotowaniu projektu, syntezie, wydzieleniu, oczyszczeniu oraz charakterystyce wszystkich otrzymanych związków, interpretacji wyników, całkowitej redakcji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem. Mój udział oceniam na 100%.

7. Zwięzłe omówienie wyników zawartych w publikacjach dotyczących osiągnięcia naukowego.

Związki fosforoorganiczne znalazły szereg zastosowań w biologii, medycynie oraz syntezie organicznej. Znaczenie kwasów i estrów aminofosfonowych jest powszechnie znane. Kwasy aminofosfonowe posiadające dwie lub więcej grup fosfonowych lub dodatkową grupę karboksylową, układ heterocykliczny i/lub grupę trifluorometylową stanowią klasę związków, które wykazują szereg przydatnych właściwości i zastosowań. Tak np. kwasy aminofosfonowe posiadające dwie lub więcej grup fosfonowych lub karboksylowych są stosowane do wytwarzania nowych materiałów (sensory, katalizatory, wymiennicze jonów).^{1,2} Niektóre kwasy aminoalkilodifosfonowe znalazły zastosowanie w chemii medycznej, np. do leczenia chorób kości.^{3,4} Obecność grupy fosfonowej może mieć także wpływ na funkcje biologiczne związków heterocyklicznych.⁵ Natomiast wprowadzenie fluoru do struktury związku organicznego może zmienić jego stabilność metaboliczną, powinowactwo wiązania i lipofilowość, a tym samym poprawić biodostępność.⁶ Do tej pory otrzymano szereg fluorowanych kwasów aminofosfonowych i wykazały one wysoką aktywność przeciwwirusową,⁷ zwiększona aktywność jako środki owadobójcze, grzybobójcze, aktywatory wzrostu roślin,⁸ lepszą skuteczność w blokowaniu enzymów⁹ oraz trwałość.^{10,11}

W cyklu prac H1-H6 przedstawiłem wyniki moich badań dotyczących syntezy funkcjonalizowanych kwasów aminofosfonowych, posiadających dwie grupy fosfonowe lub dodatkowo grupę karboksylową, układy heterocykliczne i / lub grupę trifluorometylową. W publikacjach H1-H3 opisałem syntezy oparte głównie na zastosowaniu generowanych *in situ* kwasów arylideneaminoalkilofosfonowych. W pozostałych publikacjach opisałem syntezy oparte na takich substratach jak ester dietylowy kwasu 3-etoksyakryloilofosfonowego (H4), fosforylowane enaminoketony (H5) oraz kwas hydrazynoetylofosfonowy (H6).

¹ Ying, S.-M.; Mao, J.-G. *J. Mol. Struct.*, **2005**, 748, 63.

² Turner, A.; Jaffres, P. A.; Mac Lean, E. J.; Villemin, D.; Mc Kee, V.; Hix, G. B. *Dalton Trans.* **2003**, 1314.

³ Palacios, F.; Gil, M. J.; de Marigorta, E. M.; Rodriguez, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6319.

⁴ Loussouarn, A.; Ouadi, A.; Morandau, L.; Remaud, P.; Giles, R.; Gestin, J.-F.; Webb, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3539.

⁵ (a) Dang, Q.; Brown, B. S.; Liu, Y.; Rydzewski, R. M.; Robinson, E. D.; van Poelje, P. D.; Reddy, M. R.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2880; (b) Van der Jeught, S.; Stevens, Ch. V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2672; (c) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, Ch. *Chem. Rev.* **2004**, 109, 6177; (d) Olszewski, T. K.; Boduszek, B. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8661.

⁶ H.-J. Bohm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Muller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *Chem. Bio. Chem.* **2004**, 5, 637.

⁷ Song, B.-A.; Wu, Y.-L.; Hu, D.-Y.; He, X.-Q.; Jin, L.-H. *Molecules* **2003**, 8, 186.

⁸ Yuan, C.; Huang, W.; Zhang, Y. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* **1999**, 144–146, 625.

⁹ Li, X.; Bhondori, A.; Holmes, C. P.; Szardenings, A. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4301.

¹⁰ de Medina, P.; Ingrassia, L. S.; Mulliez, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8424.

¹¹ Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Chem. Rev.* **2006**, 108, 3868.



Publikacja H1

„A convenient one-pot synthesis of β -(trifluoromethyl)allylaminophosphonic and benzylaminophosphonic acids”

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2009**, *184*, 1054-1064

W tym artykule, na początku przedstawiłem syntezę funkcjonalizowanych grupą trifluorometylowa kwasów alliloaminofosfonowych z wykorzystując dwa łatwe do otrzymania^{12,13} syntony: 3-chloro-4,4,4-trifluoro-2-fenylobutenal (**1**) i 3-etylosulfanylo-4,4,4-trifluoro-2-fenylobutenal (**2**). Wychodząc z kwasu aminometylofosfonowego (wybranego jako związek modelowy) oraz równomolowej ilości akroleiny **1** nie zaobserwowałem tworzenia się iminy (THF, reflux 48 h), w przeciwieństwie do alkilo lub aryloamin.¹⁴ Przeprowadziłem próby z użyciem różnych rozpuszczalników ale najlepszy rezultat uzyskałem w przypadku metanolu z dodatkiem NEt_3 (3 eq). Kwas aminometylofosfonowy tylko częściowo rozpuszcza się w metanolowym roztworze trietyloaminy. Po dodaniu akroleiny **1** (1 eq, temp. pokojowa, 2 h), uzyskałem klarowny roztwór. Po odparowaniu rozpuszczalnika z próbki, uzyskaną oleistą pozostałość rozpuściłem w CDCl_3 . Na widmie ^1H NMR widoczny jest multiplet przy δ 8.33–8.75 ppm pochodzący od protonów iminowych $\text{CH}=\text{N}$ diastereoizomerów 1-aza-1,3-dienu będącego jedynym produktem. Związek ten był mniej trwały niż jego nie zawierające fosforu analogi.¹⁴ Na przykład już po kilku godzinach z jego roztworu w chloroformie ilościowo выпадаł osad aminokwasu. Następnie azadien zredukowałem borowodorkim sodu uzyskując kwas aminofosfonowy **3a** będący mieszaniną diastereoizomerów (42:58, na podstawie ^{19}F NMR i potwierdziłem ^{31}P NMR). W podobny sposób otrzymałem aminokwasy **3b–h** (Tabela I).

TABELA I Synteza kwasów β -(trifluorometylo)allilaminofosfonowych **3a-h**

X	-(C)_n	Warunki	Produkt	Stosunek diastereoizomerów ^a	Wydajność (%)
Cl	$-\text{CH}_2-$	rt, 2h	3a	58:42	60
Cl	$-(\text{CH}_2)_2-$	rt, 2h	3b	35:65	38
Cl	$-(\text{CH}_2)_3-$	rt, 14h	3c	39:61	37
Cl		rt, 2h	3d	44:56	56
SEt	$-\text{CH}_2-$	rt, 2h	3e	13:87	54
SEt	$-(\text{CH}_2)_2-$	rt, 2h	3f	79:21	42
SEt		rt, 2h	3g	90:10	35
SEt	$-(\text{CH}_2)_3-$	40°C, 2.5h	3h	8:92	65

^aBased on ^{19}F -NMR

¹² Alvernhe, G.; Greif, D.; Langlois, B.; Laurent, A.; Le Drean, I.; Pulst, M.; Selemi, A.; Weissenfels, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 167.






¹³ Laurent, A. J.; Le Drean, I. M.; Selemi, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3071.

¹⁴ Selemi, A.; El Gaid, M. M.; Alvernhe, G. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *72*, 1.

Załącznik 1

Zachęcony wynikami uzyskanymi dla akrolein **1** i **2**, postanowiłem wykonać próby z innymi aldehydami. Okazało się, że w przeciwieństwie do aldehydów alifatycznych, próby wykonane z aromatycznymi aldehydami dały bardzo dobre wyniki (Tabela II).

TABELA II Synteza kwasów benzyloaminofosfonowych **4a-e**

Ar-CHO	Warunki	Produkt	Wydajność (%)
$\text{Ar}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{2. NaBH}_4, \text{ MeOH}]{\text{1. H}_2\text{N}-(\text{C})_n\text{-PO}_3\text{H}_2, \text{ NEt}_3, \text{ MeOH}} \text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(\text{C})_n\text{-PO}_3\text{H}_2$		4 a-e	
Ar-CHO	$-(\text{C})_n-$	Warunki	Wydajność (%)
	-CH ₂ -	40 min	4a 45
	-(CH ₂) ₂ -	180 min	4b 45
	PhCH=	30 min	4c 60
	MeCH=	40 min	4d 58
	-(CH ₂) ₃ -	6 h	4e 71

Uzyskane rezultaty zaprezentowałem wcześniej na konferencji w 1998 r.¹⁵ oraz częściowo w pracy doktorskiej, jednak badania wymagały uzupełnienia (otrzymałem nowe związki **4b,d,e** oraz uzupełniłem analizy pozostałych związków) a tworzące się aldiminy okazały się bardzo użyteczne do dalszych syntez (publikacje H2 i H3), dlatego niniejszą pracę zamieściłem w cyklu publikacji.

Publikacja H2

„A convenient synthesis of ω-[(arylphosphonomethyl)amino]alkylphosphonic and carboxylic acids via in situ generated arylideneaminoalkylphosphonic or carboxylic acids”
Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2010**, 185, 816-824

W tym artykule, na początku przedstawiłem syntezę kwasów aminofosfonowych posiadających dwie grupy fosfonowe wykorzystując wytwarzane *in situ* kwasy arylidenoaminoalkilofosfonowe (metodą opisaną w publikacji H-1). Synteza wymaga trzech etapów (Tabela I). Najpierw, wychodząc z kwasu aminoalkilofosfonowego (1eq) oraz aldehydu aromatycznego (1eq) w metanolu z dodatkiem NEt₃ (3 eq) wytwarza się iminę. Etap ten wymaga 1-2 h. Następnie dodaje się fosforyn dietylowy i kontynuuje mieszanie przez 12-72 h. Ostatni etap to hydroliza stęż. kwasem solnym pozostałości po odparowaniu rozpuszczalnika prowadząca do aminodikwasów fosfonowych **1a,b,c,e,f,g**. W przypadku gdy substratem był furfural w celu uzyskania aminodikwasu **1d**, zamiast kwasu solnego zastosowałem otrzymywany *in situ* jodek trimetylosililu^{16,17} w acetonitrylu, a wytworzony ester trimetylosililowy rozłożyłem metanolem.

¹⁵ „Regioselektywna synteza kwasów aminofosfonowych na bazie trifluorometyloakroleiny”

Bartnik, R.; *Cal. D.* 5 Ogólnopolskie Sympozium Chemii Organicznej, Konstancin-Jeziorna, 11-14.11.1998.

¹⁶ Paolucci, C.; Mattioli, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4487.

¹⁷ Maguire, A. R.; Plunkett, S. J.; Papot, S.; Clynes, M.; O'Connor, R.; Tonhey, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 745.

Załącznik 1

TABELA I Synteza kwasów ω -[(arylofosfonometylo)amino]alkilofosfonowych 1a-g

$\text{Ar}-\text{CHO}$	$-(\text{CH}_2)_n-$	Warunki tworzenia iminy	Warunki addycji	Warunki hydrolizy	Produkt	Wydajność (%)
	-CH ₂ -	rt, 1 h	rt, 12 h	stęż. HCl (aq), reflux 7 h	1a	71
	-CH ₂ -	rt, 1 h	rt, 48 h	stęż. HCl (aq), reflux 7 h	1b	54
	-CH ₂ -	rt, 1 h	rt, 72 h	stęż. HCl (aq), reflux 7 h	1c	43
	-CH ₂ -	rt, 1 h	rt, 12 h	Me ₂ Si/MeCN, 24 h, następnie MeOH/H ₂ O	1d	60
	-(CH ₂) ₂ -	rt, 2h	rt, 48 h	stęż. HCl (aq), reflux 7 h	1e	32
	-(CH ₂) ₂ C(OH)(PO ₃ H ₂)-	rt, 1 h	50°C, 2 h	stęż. HCl (aq), reflux 7 h	1f	29
	-(CH ₂) ₃ C(OH)(PO ₃ H ₂)-	rt, 1 h	50°C, 2 h	stęż. HCl (aq), reflux 7 h	1g	51

W literaturze opisana została reakcja addycji fosforynu dietylowego do imin otrzymanych z aminokwasów aromatycznych.¹⁸ Zachęcony wynikami uzyskanymi dla kwasów aminoalkilofosfonowych, postanowiłem wykonać próby z niearomatycznymi aminokwasami karboksylowymi celem syntezy aminokwasów fosfonowokarboksylowych. Reakcje prowadziłem w podobnych warunkach jak w przypadku kwasów aminoalkilofosfonowych. (Tabela II).

TABELA II Synteza kwasów ω -[(arylofosfonometylo)amino]alkanowych 2a-f

$\text{Ar}-\text{CHO}$	$-(\text{CH}_2)_n-$	Warunki tworzenia iminy	Warunki addycji	Hydrolysis conditions	Produkt	Wydajność (%)
	-CH ₂ -	rt, 1 h	rt, 12 h	stęż. HCl aq, reflux 2 h	2a	60
	-CH ₂ -	rt, 1 h	rt, 12 h	stęż. HCl aq, reflux 7 h	2b	39
	-CH ₂ -	rt, 4 h	rt, 72 h	stęż. HCl aq, reflux 6 h	2c	30
	-(CH ₂) ₂ -	rt, 1 h	rt, 48 h	stęż. HCl aq, reflux 2 h	2d	77
	-(CH ₂) ₂ -	rt, 1h	rt, 12 h	stęż. HCl aq, reflux 2 h	2e	68
	-(CH ₂) ₃	rt, 1 h	rt, 12 h	stęż. HCl aq, reflux 2 h	2f	64

¹⁸ (a) Failla, S.; Finocchiero, P.; Latronico, M. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* **1995**, *101*, 1; (b) Failla, S.; Finocchiero, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* **1995**, *107*, 79; (c) Failla, S.; Finocchiero, P.; Haegele, G.; Kalachenko, V. I. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* **1997**, *128*, 63.

Załącznik 1

Otrzymane aminodikwasy fosfonowe oraz kwasy aminofosfonowokarboksyłowe są związkami trwałymi i mogą być przechowywane bez rozkładu przez wiele miesięcy. Niniejsza nowa i prosta metoda umożliwia otrzymywanie kwasów aminodifosfonowych oraz aminofosfonokarboksyłowych o różnej długości łańcucha pomiędzy grupą aminową oraz grupą fosfonową lub karboksylową z łatwo dostępnych aminokwasów oraz aldehydów aromatycznych lub heteroaromatycznych. Reakcja jest ogólna, wydajności średnie lub dobre a otrzymane produkty nie wymagają oczyszczania chromatograficznego.

Publikacja H3

„A Convenient Synthesis of ω -(2-Arylo-4-oxothiazolidin-3-yl)alkylphosphonic Acids via In Situ-Generated Arylideneaminoalkylphosphonic Acids”

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2010**, *185*, 2233-2237

W tym artykule, przedstawiłem syntezę kwasów ω -(2-arylo-4-oksothiazolidyno-3-yl)alkilofosfonowych wykorzystując wytwarzane *in situ* kwasy arylidenoaminoalkilofosfonowe (metodą opisaną w publikacji H-1). Synteza wymaga dwóch etapów (Tabela I). Na początku wytwarza się iminę (z kwasu aminoalkilofosfonowego i aldehydu aromatycznego w metanolu z dodatkiem trietyloaminy). Następnie dodaje się merkaptooctan metylu i kontynuuje mieszanie przez 12-48 h. Tworzące się kwasy tiazolidynofosfonowe **1a-c** wydzieliłem po prostej obróbce.

TABELA I Synteza kwasów ω -(2-arylo-4-oksothiazolidyno-3-yl)alkilofosfonowych **1a-f**

Ar-CHO	-(CH ₂) _n -	R	Warunki tworzenia iminy	Warunki addycji	Produkt	Wydajność (%)
	-CH ₂ -	H	rt, 1 h	rt, 12 h	1a	50
	-(CH ₂) ₂ -	H	rt, 3 h	rt, 24 h	1b	41
	-(CH ₂) ₃ -	H	50 °C, 1.5 h	50 °C, 1.5 h /rt, 12 h	1c	73
	-CH ₂ -	CH ₃	rt, 1 h	rt, 48 h	1d	61
	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	rt, 1h	rt, 12 h	1e	49
	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	50 °C, 1h	50 °C, 4 h /rt, 12 h	1f	67

W podobny sposób wychodząc z estru metylowego kwasu 2-merkaptopropionowego otrzymałem kwasy tiazolidynofosfonowe **1d-f** (w postaci mieszaniny diastereoizomerów), jednak próby z estrem metylowym kwasu 2-merkpto-2-metylopropionowego zawiodły, a wyjściowe aminokwasy zostały odzyskane. Podobnie niepowodzeniem zakończyły się próby z użyciem merkaptooctanu metylu i kwasu 1-amino-1-metylofosfonowego lub kwasu 1-aminocykloheksylofosfonowego jako substratów. Tak więc prawdopodobnie zawada

Załącznik 1

przestrzenna zarówno w merkaptostrze oraz w kwasie aminofosfonowym ogranicza zakres tej metody.

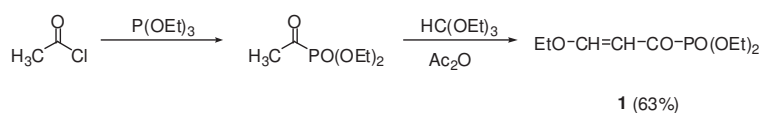
Przedstawiona tutaj metoda pozwala na otrzymywanie kwasów tiazolidynofosfonowych z łatwo dostępnych kwasów aminofosfonowych, aldehydów aromatycznych oraz estru kwasu merkaptooctowego lub 2-merkaptopropionowego. Uzyskane wydajności są umiarkowane lub dobre i unika się etapu hydrolizy, który jest niezbędny podczas otrzymywania tej klasy związków.¹⁹

Publikacja H4

„A New Route to 3-Phosphonylpyrazole”

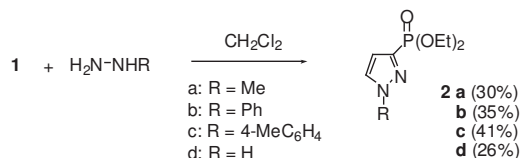
Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2010**, *185*, 1858-1861

W tym artykule opisałem syntezę 1-podstawionych oraz niepodstawionych pirazoli posiadających grupę dietoksyfosfonylową w pozycji 3. Wyjściowy ester dietylowy kwasu 3-etoksyprop-2-enoilofosfonowego (**1**) został otrzymany w dwóch etapach (Schemat I)



SCHEMAT I

Najpierw w reakcji Arbuzowa chlorku acetylu z fosforem dietylowym otrzymuje się ester dietylowy kwasu acetylofosfonowego,²⁰ który następnie ogrzewano do wrzenia w kwasie octowym z ortomrówczanem trietylu przez 16 h. Czysty produkt został wyodrębniony w wyniku destylacji pod zmniejszonym z wydajnością 63%. Podobny związek: ester dimetylowy kwasu 3-etoksy-2-enoilofosfonowego został opisany w literaturze jako produkt reakcji Arbuzowa chlorku 3-etoksyprop-2-enoilu z fosforem trimetylowym.²¹ Następnie zbadaliśmy reakcję β -etoksyenonu **1** z czterema hydrazynami (Schemat II).



SCHEMAT II

Reakcję prowadzono w dichlorometanie i zaobserwowano niewielki egzotermiczny efekt cieplny. Otrzymane 3-fosfonopirazole **2a–d** oczyszczano chromatograficznie a ich struktura została potwierdzona na podstawie danych analitycznych oraz spektroskopowych. Dane dla związków **2a–d** są zgodne z danymi literaturowymi,^{22,23,24} natomiast związki **2a,c** są nowe. Czysty kwas pirazolofosfonowy **3** otrzymano w wyniku hydrolizy estru **2b** 20%-owym roztworem kwasu solnego (ogrzewano do wrzenia przez 10 h) a następnie obróbce z użyciem tlenu propylenu (Schemat III).

¹⁹ Cutshall, N. S.; O'Day, C.; Prezhdo, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *14*, 3374.

²⁰ Mc Connel, R. L.; Coover, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4450.

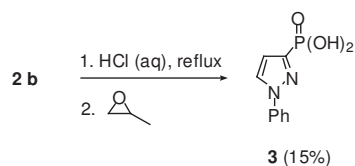
²¹ Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.

²² Midura, W. H.; Krysiak, J. A.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14791.

²³ Mc Nulty J.; Still, I. W. *J. Synth. Commun.* **1992**, *22*, 979.

²⁴ Chen, H.; Quian, D.-Q.; Xu, G.-X.; Liu, Y.-X.; Chen, X.-D.; Shi, X.-D.; Cao, R.-Z.; Liu, L.-Z. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4025.

Załącznik 1



SCHEMAT III

Podsumowując, została tutaj przedstawiona nowa i prosta metoda syntezy 1-*H* lub 1-podstawionych 3-fosfonopirazoli oparta na reakcji łatwego do otrzymania etoksyakryloilofosfonianu dietylu z hydrazynami.

Publikacja H5

„Synthesis of Phosphorylated Enaminoketones and Their Application in the Preparation of Trifluoromethyl-functionalized 2-Phosphonopyrroles”

Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **2011**, *186*, 2295-2302

W pracy przedstawiłem pierwsze próby syntezy nowych funkcjonalizowanych grupą trifluorometylową 2-fosfonopiroli. W badaniach tych jako substraty użyłem fosforylowane enaminoketony.

3-Chloro-4,4,4-trifluoro-2-phenylbutenal (**1a**) jest znanym uniwersalnym reagentem do syntezy zarówno acyklicznych i cyklicznych związków funkcjonalizowanych grupą trifluorometylową.²⁵ Akroleinę tą można w reakcji z estrem etylowym N-benzyloglicyny przekształcić enaminoketon, który poddany cyklizacji prowadzi do odpowiedniego pirolu zawierającego grupę trifluorometylową i karboksylową.²⁶ W naszej obecnej pracy, najpierw wykorzystałem akroleinę **1a** oraz fosforowy analog N-benzyloglicynianu do otrzymania enaminoketonu **2a**. W podobny sposób otrzymałem enaminoketony **2b,c** (Tabela I).

TABELA I Synteza enaminoketonów 2a-c

Enaminoketon	R ¹	R ²	Warunki	Wydajność %
2a	CF ₃	Ph	NEt ₃ /Et ₂ O, rt, 96h	59
2b	CF ₃	COOEt	THF, rt, 48h	68
2c	CH ₃	Ph	NEt ₃ /Et ₂ O, rt, 240h	63

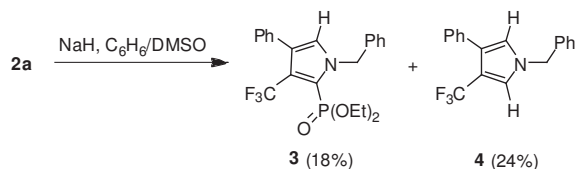
Enaminoketon **2a** otrzymałem w postaci jednego diastereoizomeru (tylko jeden sygnał ³¹P i ¹⁹F NMR), jednakże jego konfiguracji (*E* lub *Z*), nie udało się określić. Enaminoketon **2b** otrzymałem w postaci mieszaniny diastereoizomerów (6:4, na podstawie ³¹P NMR i potwierdzone ¹⁹F NMR). Enaminoketon **2c** otrzymałem w postaci jednego diastereoizomeru (jeden sygnał ³¹P NMR), którego konfigurację określiłem jako *E* na podstawie widma NOESY, na którym widoczna jest korelacja pomiędzy protonem winylowym i protonami

²⁵(a) Arnoud, R.; Bensadat, A.; Ghobsi, A.; Laurent, A.; Le Drean, I.; Lesniak, S.; Abdelaziz, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 844–853; (b) Diab, J.; Laurent, A.; Le Drean, I. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 145–147; (c) Greif, D.; Pulst, M.; Riedel, D.; Weeks, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 91–103.

²⁶Bartnik, R.; Bensadat, A.; Cal, D.; Faure, R.; Khatimi, N.; Laurent, A.; Laurent, E.; Rizzon, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *134*, 725–734.

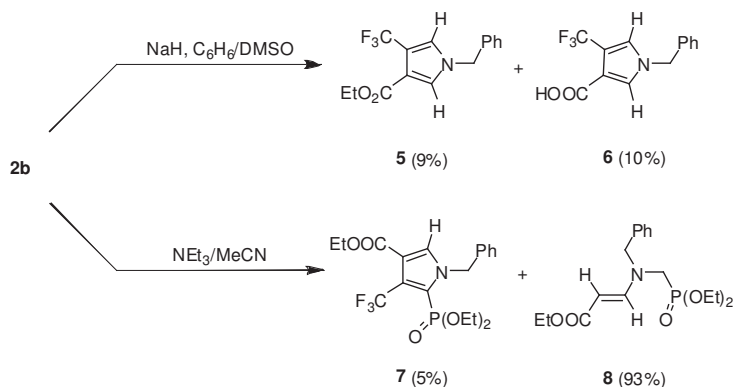
Załącznik 1

metylowymi w grupie acetylowej. Następnie przeprowadziłem próbę cyklizacji enaminketonu **2a** używając NEt_3 (3 eq.) oraz MeCN jako rozpuszczalnika, lecz po 72 h ogrzewania w mieszaninie znajdował się jedynie substrat. Dopiero po zastosowaniu ostrzejszych zasadowych warunków - NaH (2 eq.), $\text{C}_6\text{H}_6/\text{DMSO}$ - które również były wykorzystywane do cyklizacji enaminketonów niefosforylowanych,²⁶ otrzymałem 2-fosfonopiol **3** oraz zdefosforylowany²⁷ pirol **4** (Schemat I).



SCHEMAT I

Struktura pirolu **3** została potwierdzona w eksperymencie NOESY, w którym zaobserwowałem korelację pomiędzy protonem H-5 pierścienia pirolowego i protonami benzyłowymi. Strukturę pirolu **4** potwierdziłem w eksperymencie HMBC, w którym sygnał z benzyłowego atomu węgla koreluje z sygnałami protonów pirolu H-2 i H-5. Zatem otrzymaliśmy tu jedynie produkty cyklizacji 5-egzotrygonalnej w przeciwieństwie do cytowanej²⁶ cyklizacji niefosforylowanych enaminketonów gdzie tworzyły się także produkty cyklizacji 3-egzotrygonalnej. W reakcji enaminketonu **2b**, prowadzonej w tych samych warunkach uzyskałem jedynie zdefosforylowane produkty 5 egzotrygonalnej cyklizacji **5** i **6** (Schemat II).



SCHEMAT II

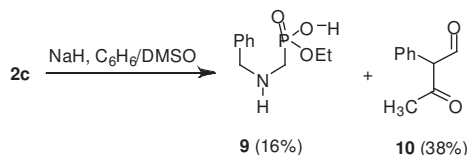
Struktury tych produktów potwierdziły widma NOESY, w których widoczna jest korelacja pomiędzy protonami benzyłowymi i dwoma protonami pirolowymi oraz brak korelacji pomiędzy dwoma protonami pirolowymi. Ponieważ obecność grupy elektroakceptorowej (COOEt) może w zasadowych warunkach sprzyjać rozerwaniu wiązania węgiel-fosfor,²⁷ przeprowadziłem próbę cyklizacji **2b** w obecności słabszej zasady, używając NEt_3 (3 eq.) oraz MeCN jako rozpuszczalnika i po 20 h ogrzewania do wrzenia uzyskałem 2-fosfonopiol **7** oraz enaminoester **8**.²⁸ Strukturę **8** ustaliłem na podstawie korelacji NOESY pomiędzy protonem pirolowym H-2 i protonami benzyłowymi. Konfigurację *E* enaminoestru **8** ustaliłem na podstawie widma ^1H NMR, gdzie charakterystyczna stała sprzężenia dla protonów winylowych wynosi ok. 13 Hz. Dodatkowym potwierdzeniem jest korelacja NOESY

²⁷ Griffin, C. E.; Peller, R. P.; Peters, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 91–96.

²⁸ Synteza enaminoestrów jest nadal bardzo interesująca ze względu na ich potencjał syntetyczny i biologiczny: Ke, Y. Y.; Li, Y. J.; Jia, J. H.; Sheng, W. J.; Han, L.; Gao, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1389–1391.

Załącznik 1

pomiędzy protonami dwóch grup metylenowych połączonych z atomem azotu oraz protonem winylowym H-2. Podczas próby cyklizacji enaminketonu **2c** (który posiada grupę metylową zamiast grupy trifluorometylowej) zastosowałem łagodne zasadowe warunki (NEt_3 3 eq., MeCN), lecz po 7 dniach ogrzewania do wrzenia w mieszaninie znajdował się jedynie substrat. Po zastosowaniu ostrzejszych zasadowych warunków - NaH (2 eq.), $\text{C}_6\text{H}_6/\text{DMSO}$ - otrzymałem jedynie produkty hydrolizy **9**, znany 2-acetylofenyloacetaldehyd **10**²⁹ oraz 43% nieprzereagowanego substratu (Schemat III).



SCHEMAT III

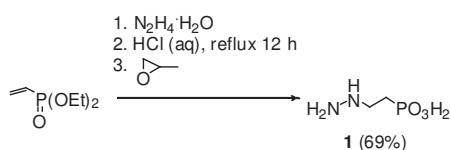
Tak więc w przeciwieństwie do enaminketonów fluorowanych lub niefosforylowanych²⁶ w tym przypadku, nie uzyskano pochodnych pirolu.

Ostatnio rozszerzyłem badania związane z wykorzystaniem β -chloroakrolein w syntezie heterocykli funkcjonalizowanych grupą fosfonową. Wyniki tych badań zamieściłem w przygotowywanej aktualnie publikacji (manuskrypt wysłałem do edytora) dotyczącej syntezy fosfotiofenów.

Publikacja H6

„A convenient synthesis of 2-hydrazinoethylphosphonic acid and derivatives”
Tetrahedron Letters **2012**, 53, 3774–3776

W pracy przedstawiłem pierwszą, (możliwą do przeprowadzenia także na dużą skalę) metodę otrzymywania kwasu hydrazynoetylofosfonowego oraz przykłady jego wykorzystania w syntezie różnych aza-heterocykli posiadających grupę fosfonową. Drogę syntezy kwasu 2-hydrazynoetylofosfonowego przedstawia Schemat I.



SCHEMAT I

Do wodzianu hydrazyny (20 eq.) dodałem winylofosfonian dietylowy (1 eq.) i zaobserwowałem niewielki egzotermiczny efekt cieplny. Po 24 h mieszania nadmiar hydrazyny oddestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (odzyskany hydrat hydrazyny może być ponownie użyty). Aby usunąć ślady wodzianu hydrazyny pozostałość odparowuje się z wodnym roztworem wodorotlenku sodu (2 eq.) a następnie z wodą. Hydroliza kwasem solnym (ogrzewanie do wrzenia przez 12 h) a następnie obróbka z użyciem tlenu propylenu prowadzi do kwasu hydrazynofosfonowego **1** z wydajnością 69%.

Kondensacja kwasu hydrazynofosfonowego **1** z aldehydami lub ketonami aromatycznymi prowadzi z dobrymi wydajnościami do trwałych hydrazonów **2a-e**. (Tabela I). Natomiast nie udało się otrzymać hydrazonów wychodząc z aldehydów lub ketonów alifatycznych.

²⁹ Pappas, S. P.; Alexander, J. E.; Long, G. L.; Zehr, R. D. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1258–1259.

Załącznik 1

TABELA I
Kondensacja kwasu hydrazynofosfonowego **1** z aldehydami i ketonami aromatycznymi

$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} + \text{H}_2\text{N}-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \xrightarrow{\text{a or b}} \text{Ar}-\overset{\text{R}}{\text{C}}=\text{N}-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$			
Ar	R	Produkt	Wydajność ^c (%)
	H	2a	79
	H	2b	92
	H	2c	88
Ph	Me	2d	83
	Me	2e	67

^a Warunki reakcji: MeOH-H₂O, reflux 12 h.

^b Warunki reakcji: (i) NaHCO₃, MeOH-H₂O, reflux 12 h; (ii) HCl (aq).

^c Wydzielony czysty produkt

Wolne kwasy hydrazynoalkilofosfonowe nie były do tej pory wykorzystane do syntezy związków heterocyklicznych. Przykłady syntetycznych zastosowań kwasu hydrazynofosfonowego **1** do otrzymywania azaheterocykli posiadających grupę alkilofosfonową przedstawia Tabela II.

TABELA II
Synteza N-(fosfonoetylo)heterocykli z kwasu hydrazynofosfonowego **1**

X	Y	R ¹	R ²	Produkt	Wydajność ^c (%)	
Ac	-	Me	Me	3a	56	
CO ₂ Et	-	Me	OH	3b	87	
CO ₂ Et	-	CF ₃	OH	3c	32	
CN	-	Ph	NH ₂	3d	67	
-		-	-	4a	56	
-		-	-	4b	90	

^a Warunki reakcji: (i) NaHCO₃, H₂O-MeOH, reflux 15 min; (ii) .conc. HCl (aq); (iii) propylene oxide, MeOH.

^b Warunki reakcji: (i) NaHCO₃, H₂O, reflux 3 h; (ii) HCl (aq).

^c Warunki reakcji: (i) MeOH-H₂O, reflux 18 h.

^d Warunki reakcji: (i) Na₂CO₃, H₂O, reflux 15 min; (ii) HCl (aq).

^e Wydajność czystego produktu.

Kwas hydrazynofosfonowy **1** oraz jego heterocykliczne pochodne **3a-d** to krystaliczne i trwałe substancje które można przechowywać w temperaturze pokojowej bez oznak rozkładu. Ich struktury zostały potwierdzone przez NMR, IR oraz analizę elementarną.

Załącznik 1

Struktury związków **3b-d** zostały potwierdzone w eksperymencie HMBC w którym sygnał pirazolowego atomu węgla C-5 koreluje z sygnałem protonów metylenowych CH₂N.

Tomasz Cal