

**Instytut Chemii Bioorganicznej  
Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu**



**Rozprawa doktorska**

***Boranofosfoniany – właściwości i nowe drogi syntezy***

**Mgr Tomasz Jakubowski**

**Promotor: Prof. dr hab. Jacek Stawiński**

**Promotor pomocniczy: Dr Joanna Romanowska**

**Poznań 2020**



*Pracę tę dedykuję **Gosi**, mojemu Słońcu oraz **Filipowi i Jackowi**,  
których uśmiechy przynoszą największą radość*



*Dziękuję mojemu Promotorowi, **prof. dr. hab. Jackowi Stawińskiemu**,  
na którego zaangażowanie, wsparcie, cierpliwość i wyrozumiałość zawsze mogłem liczyć.  
Godziny spędzone na wspólnych dyskusjach były dla mnie nie tylko wymianą poglądów,  
ale przede wszystkim wskazywaniem drogi i przekazywaniem pasji.*

Dziękuję również:

**Dr Joannie Romanowskiej**, dzięki której moja przygoda w Instytucie mogła się zacząć i na której dobre słowo i uśmiech zawsze mogłem liczyć,

**Prof. dr. hab. Adamowi Kraszewskiemu**, za cenne rady i życzliwość każdego dnia,

**Prof. dr. hab. Michałowi Sobkowskiemu**, za wszystkie wskazówki, podpowiedzi i uśmiech,

**Drogim: Justynie Gołębowskiej i Marcie Rachwałak**, za niezliczone rozmowy na chemiczne i nie tylko chemiczne tematy, za zainteresowanie, wsparcie i uśmiech, za wszelką pomoc tak w błahych, jak i w poważnych sprawach, i za cały ten czas, który razem spędziliśmy,

Wszystkim **Pracownikom Zakładu Chemii Komponentów Kwasów Nukleinowych**, którzy zawsze chętnie dzielili się swoim doświadczeniem,

Wszystkim **Pracownikom Instytutu Chemii Bioorganicznej**, z którymi miałem przyjemność pracować, za profesjonalizm i życzliwość,

**Rodzinie**, która jest dla mnie fundamentem, za to, że zawsze jesteście.



## Streszczenie

### ***Boranofosfoniany – właściwości i nowe drogi syntezy***

**Mgr Tomasz Jakubowski**

Molekularne podstawy działania żywych komórek są przedmiotem bardzo intensywnych badań, mających na celu nie tylko dokładne poznanie mechanizmów procesów komórkowych, ale również wykorzystanie zdobytej wiedzy dla opracowywania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu rozmaitych schorzeń. Dla realizacji tych trudnych często zadań wykorzystuje się modyfikowane kwasy nukleinowe lub ich fragmenty, które mają inne właściwości biologiczne niż ich naturalne odpowiedniki. Takie analogi nukleotydów mogą służyć jako bardzo precyzyjne narzędzia w badaniach mechanizmów procesów komórkowych oraz stanowić podstawę opracowywania nowych terapeutyków lub diagnostyków medycznych. Jedną z bardziej obiecujących chemicznych modyfikacji kwasów nukleinowych jest zastąpienie niemoistkowego atomu tlenu grupy fosforanowej, grupę boranową, dająca związki nazywane boranofosfonianami.

Celem mojej pracy doktorskiej było więc zaprojektowanie i opracowanie nowych, wydajnych metod syntezy mono- i diestrów boranofosfonianowych oraz przebadanie właściwości chemicznych tych związków, zwłaszcza w kontekście reakcji utleniania i możliwości przekształcania w pochodne zawierające nowy motyw strukturalny, wiązanie P-B-N.

Dla efektywnego tworzenia wiązania P-B, poszukiwałem nowych systemów boranujących oraz nowych sposobów generowania nukleofilowych, terwalentnych form z *H*-fosfonianów, jako potencjalnych substratów. W tym celu zaproponowałem, w miejsce powszechnie stosowanych kompleksów boranowych, użycie różnych borowodorków metali jako nowego źródła boranu, co pozwoliło mi opracować nową, efektywną metodę syntezy mono- i diestrów boranofosfonianowych. W trakcie tych badań zaobserwowałem bardzo duży wpływ rodzaju użytego rozpuszczalnika na przebieg reakcji boranowania, jak i utleniania wodorku grupy boranowej, dla którego znalazłem mechanistyczne wyjaśnienie.

Badania nad generowaniem *in situ* nukleofilowych form fosforynowych z odpowiednich *H*-fosfonianów pokazały, że silne, nieorganiczne jak i organiczne zasady (sód, wo-



dorki metali, alkoholany, DBU) mogą stanowić realną alternatywę dla dotychczas stosowanej w tym celu reakcji silylowania. Przeprowadzone w tym zakresie badania mechanistyczne stanowiły podstawę opracowania kilku nowych, ogólnych metod syntezy mono- i diestrów boranofosfonianowych wykorzystujących nowe metody aktywowania *H*-fosfonianów w procesie boranowania .

Badając reakcję utleniania grupy  $-BH_3$  w boranofosfonianach zaproponowałem użycie kationu dimetoksytrytylowego jako nowego, alternatywnego do dotychczas stosowanego jodu, akceptora anionu wodorkowego. Szczegółowe badania mechanistyczne pozwoliły na opracowanie nowej koncepcyjnie metody syntezy związków zawierających jako motyw strukturalny ugrupowanie P-B-N. Ponadto zaproponowałem mechanistyczne wyjaśnienie procesu powolnego rozpadu monoestrów boranofosfonianowych, zachodzącego w trakcie przechowywania tych związków, oraz sposobów jego zapobiegania.

Podsumowując, badania metodyczne przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej pozwoliły mi na opracowanie nowych, ogólnych metod syntezy mono- i diestrów boranofosfonianowych oraz ich analogów. Metody te charakteryzują się wysokimi wydajnościami, prostotą eksperymentalną, szerokim spektrum substratowym i znacząco poszerzają arsenał syntetyczny dla otrzymywania tej klasy związków. Zdobyta wiedza o mechanizmach badanych reakcji pozwoliła na głębsze poznanie chemii tej klasy związków i może stanowić podstawę do dalszych badań nad opracowywaniem nowych analogów boranofosfonianów nukleozydów z różnymi modyfikacjami na grupie boranowej.

## Abstract

### ***Boranephosphonates - properties and new synthetic routes***

**Tomasz Jakubowski, MSc**

The molecular basis of living cells is subject to very intensive research, aimed not only at understanding the mechanisms of cellular processes, but also at using the acquired knowledge to develop new therapeutic strategies in the treatment of various diseases. The instrumental role plays here modified nucleic acids that have different biological properties than their natural counterparts. Such compounds are indispensable research tools in studying enzymatic reaction mechanisms and provide basis for the development of new nucleic acids based-therapeutics and medicinal diagnostics. One of the most promising chemical modification of nucleic acids is the replacement of the non-bridging oxygen atom of the phosphate function by the borane group, to give compounds called boranephosphonates.

The goal of my doctoral dissertation was therefore to design and develop new, efficient methods for the synthesis of boranephosphonate mono- and diesters and to study chemical properties of these compounds, especially those relevant to their oxidation and possible conversion to derivatives with a new structural motif, the P-B-N bonding.

For effective the P-B bond formation, I was exploring for new boronating systems and also, new ways to generate nucleophilic, reactive trivalent forms from *H*-phosphonate esters that have been used as starting materials. To this end, I investigated various metal borohydrides as a new borane source, instead of the commonly used for this purpose borane complexes. This resulted in the development a new, effective method for the synthesis of boranephosphonate mono- and diesters that favourable compared with the existing ones. During these studies, I observed a high impact of the type of solvent used on the course of the boronation reaction, as well as the oxidation of the borane hydride, for which I found a mechanistic explanation.

Studies on the *in situ* generation of nucleophilic trivalent phosphite forms from the corresponding *H*-phosphonate esters have shown that strong, inorganic and organic bases (sodium, metal hydrides, alcoholates, DBU) can be a viable alternative to the silylation reaction used so far. The mechanistic studies provided the basis for the development

of couple of efficient, general methods for the synthesis of boranephosphonate mono- and diesters, using these new means for activation of *H*-phosphonates in the boronation process.

Studying the oxidation reaction of the  $\text{-BH}_3$  group in boranephosphonates, I envisaged a dimethoxytrityl cation as a new, alternative to the previously used iodine for this purpose, hydride anion acceptor. Detailed mechanistic studies in this subject allowed the development of a conceptually new method for the synthesis of pyridiniumboranephosphonates, as B-modified analogues containing the P-B-N structural motif. In addition, I proposed a mechanistic explanation for the observed slow degradation process of boranephosphonates monoesters that occurs during the storage of these compounds, and showed how to prevent it.

To sum up, the methodological research carried out as part of this dissertation allowed me to develop new, general methods for the synthesis of boranephosphonate mono- and diesters, and their analogues. These methods that are high yielding, experimentally simple, and of broad substrate scope, significantly expand the synthetic arsenal for the preparation of this class of compounds. The acquired mechanistic knowledge of the investigated reactions has provided for deeper understanding of the chemistry of this class of compounds and can be a starting point for further work on the development of new nucleoside boranephosphonate analogues with various modifications on the borane group.

## Lista publikacji

1. Rachwałak M., Jakubowski T., Romanowska J.  
Nowe trendy w projektowaniu pronukleotydów anty-HIV  
*Na pograniczu Chemii i Biologii*, tom XXXIV, 11-28, **2015**
2. Jakubowski T., Rachwałak M., Romanowska J.  
Chemia H-fosfonianów w syntezie związków biologicznie aktywnych  
*Na Pograniczu Chemii i Biologii*, tom XXXIV, 101-112, **2015**
3. Rachwałak M., Roźniewska M., Gołębiewska J., Jakubowski T., Dąbrowska A., Romanowska J.  
Nukleozydo 5'-difosforany i ich analogi – synteza i wybrane właściwości biologiczne  
*Na Pograniczu Chemii i Biologii*, tom XXXVII, 211-220, **2018**
4. Gołębiewska J., Rachwałak M., Jakubowski T., Romanowska J., Stawiński J.  
Reaction of Boranephosphonate Diesters with Amines in the Presence of Iodine: The Case for the Intermediacy of H-Phosphonate Derivatives  
*J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5496-5505
5. Romanowska J., Kołodziej K., Sobkowski M., Rachwałak M., Jakubowski T., Gołębiewska J., Kraszewski A., Boryski J., Dąbrowska A., Stawiński J.  
Aryl H-phosphonates 19. New anti-HIV pronucleotide phosphoramidate diesters containing amino- and hydroxypyridine auxiliaries  
*Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 47-58
6. Zgłoszenie patentowe: „Nowy analog nukleozydo difosforanu, kompozycja farmaceutyczna zawierająca analog nukleozydo difosforanu, jego zastosowanie i sposób syntezy”  
Romanowska J., Gołębiewska J., Rachwałak M., Jakubowski T.,  
P.422 415, 31.07.**2017**r.

## Spis treści

Streszczenie	8
Abstract	10
Lista publikacji	12
I Wstęp	16
1.1. Właściwości chemiczne boru i boranów	16
1.2. Boranofosfoniany	21
1.2.1. Właściwości chemiczne boranofosfonianów	21
1.2.2. Stosowane strategie syntetyczne w otrzymywaniu boranofosfonianów nukleozydów	23
1.2.2.1. Strategia amidofosforynowa	24
1.2.2.2. Strategia <i>H</i> -fosfonianowa	26
1.2.2.3. Czynniki boranofosfonylujące	29
1.2.3. Synteza di- i trifosforanów nukleozydów zawierających grupę $BH_3$ przy atomie fosforu $\alpha$	31
1.2.4. Synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów)	40
1.2.4.1. Synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów) na podłożu stałym wg strategii <i>H</i> -fosfonianowej	40
1.2.4.2. Synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów) na podłożu stałym wg strategii boranofosfotriestrowej	44
1.2.4.3. Stereoselektywna synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów)	46
1.2.5. Właściwości i zastosowania biologiczne boranofosfonianów	48
II Cel pracy	52
III Dyskusja wyników	54
3.1. Synteza boranofosfonianów mono- i diestrów	54
3.1.1. Metody wykorzystujące różne źródła boranu	54
3.1.1.1. Borowodorek sodu	54
3.1.1.2. Inne borowodorki jako źródła boranu	66
3.1.2. Metody wykorzystujące aktywne terwalentne postacie <i>H</i> -fosfonianów diestrów, z wyłączeniem siliowanych fosforanów	70
	13

3.1.2.1.	Aktywacja <i>H</i> -fosfonianów metalicznym sodem	72
3.1.2.2.	Aktywacja <i>H</i> -fosfonianów wodorkami metali	75
3.1.2.3.	Inne sposoby tworzenia <i>in situ</i> aktywnych postaci <i>H</i> -fosfonianów	84
3.1.3.	Podsumowanie badań nad nowymi metodami syntezy boranofosfonianów mono- i diestrów	87
3.2.	Synteza pirydynioboranofosfonianów	91
3.2.1.	Utlenianie grupy boranowej boranofosfonianów monoestrów jodem w obecności pirydyny	93
3.2.2.	Utlenianie grupy boranowej boranofosfonianów mono- i diestrów za pomocą kationów trytylowych w obecności pirydyny lub jej pochodnych	98
3.3.	Stabilność chemiczna boranofosfonianów monoestrów	108
3.4.	Podsumowanie	117
IV	Część eksperymentalna	120
4.1.	Informacje ogólne	120
4.1.1.	Odczynniki chemiczne i rozpuszczalniki	120
4.2.	Techniki analityczne i preparatywne	120
4.2.1.	Chromatografia kolumnowa i cienkwarstwowa (TLC)	120
4.2.2.	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR)	121
4.3.	Część preparatywna	121
4.3.1.	Synteza związków wyjściowych	121
4.3.1.1.	Procedura otrzymywania 5'- <i>H</i> -fosfonianu AZT, sól Et <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	122
4.3.1.2.	Procedura otrzymywania <i>H</i> -fosfonianu diestru AZT-etylowego i bis-AZT	122
4.3.1.3.	Procedura otrzymywania <i>H</i> -fosfonianów monoestrów: etylowego, izopropylowego, fenylowego i benzyłowego, sole Et <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	123
4.3.1.4.	Procedura otrzymywania <i>H</i> -tiofosfonianodiestru AZT-etylowego	123
4.3.2.	Synteza boranofosfonianów mono- i diestrów	123
4.3.2.1.	Synteza z wykorzystaniem borowodorku sodu – metoda A	123
4.3.2.2.	Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem sodu – metoda B	124
4.3.2.3.	Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem wodorku sodu – metoda C	124

4.3.2.4.	Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem alkoholów sodu – metoda D	124
4.4.	Synteza pirydynioboranofosfonianów mono- i diestrów	125
4.4.1.	Synteza metodą <i>one-pot two-steps</i> z wykorzystaniem jodu jako utleniacza – metoda E	125
4.4.2.	Synteza z użyciem chlorku dimetoksytrytylu jako utleniacza – metoda F	126
4.5.	Charakterystyka spektralna otrzymanych produktów.	126
4.5.1.	Boranofosfoniany mono- i diestry	126
4.5.2.	Pirydynioboranofosfoniany mono- i diestry	129
V.	Literatura	132

## I Wstęp

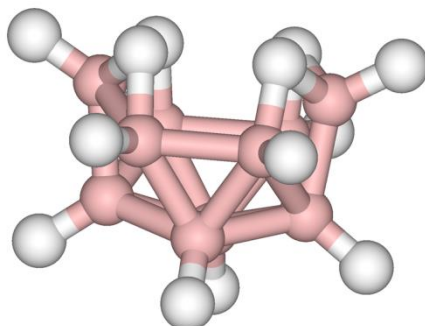
W trakcie studiów chemicznych, zwłaszcza na kursie dotyczącym chemii nieorganicznej, jednym z poruszanych zagadnień jest chemia boru. Pierwiastek ten, jak i związki, w skład których wchodzi, omawiane są dość ogólnie, bez zgłębiania tematu. Jednak dopiero dogłębne przyjrzenie się pozwala dostrzec ich niezwykle interesujące właściwości. Bor, wyizolowany po raz pierwszy w roku 1808<sup>1</sup>, należy do półmetali i znajduje się w 13 grupie układu okresowego, w okresie 2, choć jego cechy znacznie odbiegają od pozostałych pierwiastków tej grupy. Mimo niewielkiej reaktywności, nie występuje w przyrodzie w stanie wolnym, natomiast znanych jest wiele minerałów, z których najbardziej pospolite to boraks, kolemanit i kernit. Pierwiastkowy bor znajduje zastosowanie przy produkcji półprzewodników, jak również prętów ochronnych w reaktorach jądrowych, dzięki wyjątkowo dużemu przekrojowi czynnemu w stosunku do neutronów. Ze związków boru warto wymienić te powszechnie znane, jak choćby kwas ortoborowy i jego sole, ale to połączenia z halogenami i wodorem stanowią ich najliczniejszą część<sup>1</sup>.

### 1.1. Właściwości chemiczne boru i boranów

Atom boru, posiadając zaledwie 3 elektrony walencyjne, nie jest zdolny do uzyskania oktetu elektronowego poprzez uwspólnianie elektronów. Powstające wówczas cząsteczki z triskoordynowanym atomem boru mają geometrię płaską trójkątną. Niezhybrydowany, pusty orbital *p* powoduje, iż tego typu substancje są bardzo silnymi kwasami Lewisa i z wielką łatwością koordynują do siebie pary elektronowe pochodzące od innych atomów. Na szczególną uwagę zasługują połączenia z atomami wodoru, zwane boranami, które w przypadku braku wolnych par elektronowych w najbliższym otoczeniu, reorganizują swoją strukturę, tworząc dwuelektronowe wiązania wielocentrowe. Ma to na celu zminimalizowanie deficytu elektronowego poszczególnych atomów poprzez redystrybucję elektronów na więcej niż 2 atomy tworzące wiązanie. Oczywiście nie zmienia to łącznej liczby elektronów, ale zgodnie z teorią orbitali molekularnych, pozwala na ich lepsze rozlokowanie. Borany nadal jednak są wysoce reaktywne i wrażliwe na czynniki nukleofilowe, utleniające, redukujące czy zasadowe. O skuteczności redystrybucji gęstości elektronowej świadczy fakt, iż bardziej złożone formy boranów, takie jak np. dekaboran B<sub>10</sub>H<sub>14</sub> (**rys. 1**),

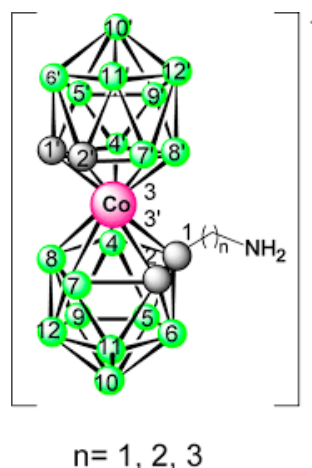


ulegają atakowi elektrofilowemu cząsteczki jodu. Obliczenia oparte na teorii orbitali molekularnych wskazują na nadmiar ładunku przypisany do atomów boru, mimo formalnego deficytu elektronowego<sup>1</sup>.



**Rys. 1.** Struktura przestrzenna dekaboranu.

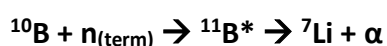
Borany tworzą skomplikowane przestrzennie układy, mogące zawierać także atomy innych, oprócz boru i wodoru, pierwiastków, np. połączenia z węglem nazywane karbaboranami, które pozwalają na generowanie anionów, jak i wprowadzanie modyfikacji na atomach węgla. Zwłaszcza ta ostatnia cecha, otwierając wiele możliwości syntetycznych, służy otrzymywaniu różnorodnych pochodnych karbaboranów, mających zastosowanie m.in. do zwiększania odporności termicznej polimerów. Poza tym aniony karbaboranowe wykazują podobieństwo strukturalne oraz elektronowe do jonu cyklopentadienylowego  $C_5H_5^-$  i tworzą kompleksy z kationami metali przejściowych, np.  $Fe^{2+}$  czy  $Co^{3+}$ . Niewątpliwą zaletą tych związków jest fakt, iż atomy węgla nadal pozostają reaktywnymi centrami w strukturze, co pozwala na tworzenie kompleksów z innymi cząsteczkami, również o znaczeniu biologicznym, za pomocą różnorodnych mostków, m.in. aminowych<sup>1</sup> (**rys. 2.**). W ten sposób można także funkcjonalizować polimery, nadając im właściwości przewodnictwa prądu elektrycznego, a nawet półprzewodnikowe.



**Rysunek 2.** Struktura kompleksu dikarbollidowego z modyfikacją na atomie węgla C1.

W najaktualniejszych natomiast trendach badań nad nowymi materiałami znaleźć można informacje o borofenie<sup>2</sup>, jako następcy grafenu, lecz o zdecydowanie korzystniejszych cechach i w konsekwencji – znacznie szerszym, potencjalnym spektrum zastosowań. Dwuwymiarowe warstwy atomów boru zdają się być materiałem przyszłości, mogącym zrewolucjonizować poprzez elektrotechnikę otaczający nas świat urządzeń elektrycznych. Warto wspomnieć choćby o właściwościach nadprzewodnikowych, antyferromagnetycznych czy wreszcie cechach topologicznych, pozostających dotąd w sferze przewidywań i matematycznych rozważań. Chemiczne właściwości pozwalają na zastosowanie boru jako niezwykle czułego detektora dla HCN, CO czy NO, jak również jako katalizatora redukcji elektrochemicznej CO<sub>2</sub> do metanolu. Oczywiście większość przewidywanych zastosowań pozostaje nadal w fazie projektowania i testowania<sup>2</sup>.

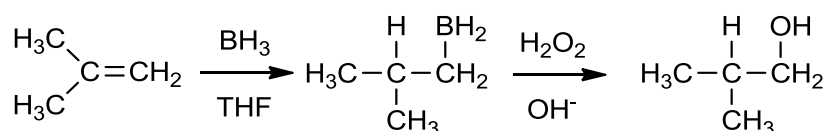
Kolejną, niezwykle obiecującą w odniesieniu do zastosowań terapeutycznych w onkologii, grupą substancji zawierających atomy boru, są pochodne wzbogacone o izotop <sup>10</sup>B. Proces jego rozpadu zachodzi w wyniku napromieniowania atomów boru termicznymi neutronami o energii niższej niż 0,5 eV. Powstający wówczas izotop <sup>11</sup>B w stanie wzbudzenia, ulega dalszemu rozpadowi, emitując jądra helu oraz atomy litu, co sumarycznie można przedstawić w poniższej reakcji:



Zaletą *neutron boron capture therapy* (NBCT) jest fakt, że neutrony termiczne niosą tak niską energię, iż nie powodują innych przemian promieniotwórczych. Poza tym

cząstki alfa są cząstkami mało przenikliwymi i działają praktycznie tylko w miejscu powstania. Jeśli dodamy do tego możliwość selektywnego wprowadzania cząsteczek zawierających izotop  $^{10}\text{B}$  do wytypowanych komórek, otrzymujemy precyzyjne narzędzie w walce z komórkami nowotworowymi. W celu uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego stosuje się związki bogate w atomy boru, przede wszystkim klastery boranowe. Obecnie w wielu ośrodkach na świecie prowadzone są badania kliniczne, w których NBCT stanowi alternatywną lub uzupełniającą w stosunku do radioterapii, metodę leczenia nowotworów głowy, szyi i mózgu<sup>3</sup>. Niestety, poważnym ograniczeniem tej techniki jest wymóg stosowania termicznych neutronów, które można uzyskiwać w reaktorach jądrowych, stąd, mimo obiecujących wyników, NBCT nie jest powszechnie dostępnym, standardem terapeutycznym<sup>4</sup>.

Łatwo dostępną i dobrze zbadaną grupę związków boru stanowią wspomniane wcześniej borany. Związki te są jednak toksyczne, o nieprzyjemnym zapachu, wrażliwe na wilgoć i tlen (niektóre z nich na powietrzu ulegają samozapłonowi). Dlatego nie są zbyt chętnie i szeroko stosowanymi odczynnikami w laboratoriach. Wyjątek pod tym względem stanowią reakcje hydroborowania<sup>5</sup>, w których stosuje się borowodór (boran) skoordynowany do donora pary elektronowej, najczęściej tetrahydrofuranu. Kompleksy takie są wystarczająco stabilne, by można było łatwo nimi manipulować, a jednocześnie donowanie pary elektronowej nie jest wystarczające i cały kompleks nadal jest aktywnym kwasem Lewisa, z deficytem elektronów na atomie boru. Hydroborowanie oksydatywne weszło na stałe do kanonu reakcji otrzymywania alkoholi, których struktura uniemożliwia powstawanie ich w reakcji addycji wody wobec  $\text{H}^+$  czy w oksyrtęciowaniu. Tym samym stanowią świetne uzupełnienie tych metod, co zostało nagrodzone przyznaniem Nagrody Nobla w dziedzinie chemii dla profesora Herberta Browna w roku 1979. Przebieg reakcji hydroborowania przedstawia **schemat 1**.

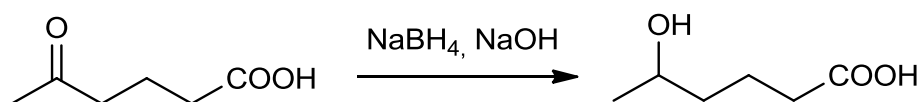


**Schemat 1.** Przykład reakcji hydroborowania.

Oczywiście, oprócz podstawowej wersji prowadzenia reakcji za pomocą niezwykle wrażliwego na wilgoć i powietrze kompleksu boranu z THF, rozwinięto wiele innych podejść syntetycznych, z których warto wspomnieć choćby o wykorzystywaniu bardziej stabilnych związków boru, jak choćby kompleksów z aminami czy estrów kwasu borowego. Z powodu ich niskiej reaktywności metody takie wymagają użycia kompleksów metali jako katalizatorów. Obecnie z powodzeniem rozwijane są nowe warianty katalizatorów, co stwarza nowe możliwości syntetyczne hydroborowania alkenów i alkinów<sup>6, 7</sup>.

Zdecydowanie większą popularność uzyskały borowodorki metali<sup>8</sup>, których stopień reaktywności zostaje obniżony poprzez obecność nie boranu, ale anionu tetrahydroboranowego  $\text{BH}_4^-$ . Pozwala to z jednej strony na większą trwałość w trakcie przechowywania, a z drugiej na łatwą aktywację poprzez utlenianie anionu wodorkowego, którego jon  $\text{BH}_4^-$  jest nośnikiem.

W tym miejscu warto wspomnieć o formalnych ładunkach przypisywanych na podstawie wzorów elektronowych Lewisa, wskazujących na atom boru, jako posiadający nadmiarowy elektron. Gdy jednak wykona się obliczenia gęstości elektronowej, okazuje się, iż ujemnie naładowane są atomy wodoru, tzn. ładunek ujemny jest zdelokalizowany na formalnie obojętnych atomach<sup>1</sup>. Wpływa to oczywiście na reaktywność tego anionu, potwierdzając, iż rzeczywiście  $\text{BH}_4^-$  działa jako donator wodorku  $\text{H}^-$ , a atom boru nie jest podatny na atak elektrofilowy, wbrew temu, co mógłby sugerować formalny ładunek ujemny. Stąd borowodorki metali, jak choćby litu czy sodu, znalazły zastosowanie jako reduktory, zarówno w chemii nieorganicznej, jak i organicznej. W odróżnieniu od  $\text{LiAlH}_4$ , nie są silnymi reduktorami, co umożliwia selektywną redukcję w związkach zawierających jednocześnie grupy karbonylowe oraz karboksylowe. Borowodorki nie redukują bowiem kwasów karboksylowych, estrów i amidów, a jedynie ketony i aldehydy do odpowiednich alkoholi (**schemat 2**). Podobnie, jak w przypadku hydroborowania, właściwości redukujące borowodorku sodu są obecnie wykorzystywane również w innych celach, m.in. do otrzymywania nanocząstek srebra<sup>9</sup>.



**Schemat 2.** Selektywna redukcja ketokwasu do hydroksykwasu.

## 1.2. Boranofosfoniany

Jak wspomniano wyżej, boran, jako kwas Lewisa, chętnie koordynuje wolne pary elektronowe. Donorami mogą być zarówno aniony wodorkowe, jak i atomy innych niemetalu, np. siarki, azotu czy fosforu. Każde z takich połączeń, mimo bycia formalnie związkiem koordynacyjnym, posiada inne właściwości, co oznacza, że efektywność donowania elektronów jest różna. W naszym Zakładzie zajmujemy się tematyką nukleotydów, w związku z czym najbardziej mnie interesującą grupą są boranofosfoniany, stanowiące analogi tych biologicznie ważnych związków fosforu.

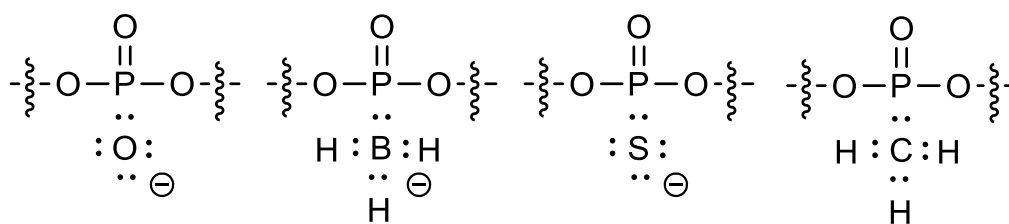
### 1.2.1. Właściwości chemiczne boranofosfonianów

Boranofosfoniany nukleozydów zostały pierwszy raz zsyntezowane w laboratorium B. Shaw w roku 1990<sup>10</sup>. Od tej pory pojawiło się wiele prac dotyczących tej klasy związków. Jednak znacznie wcześniej były znane związki chemiczne, w których grupa boranowa była skoordynowana nie do fosforynów lecz do fosfin<sup>11</sup>. Mimo, zdawałoby się, podobnej budowy, związki te wykazują odmienne właściwości, co jest bezpośrednio związane z elektronowym otoczeniem atomu fosforu, wpływającym na elektrofilowy charakter grupy boranowej. Jeśli przyjrzymy się budowie fosfin vs. fosforynów, najistotniejsza różnica dotyczy najbliższego sąsiedztwa atomu fosforu. W fosfinach istniejąca wolna para elektronowa jest zlokalizowana na atomie centralnym, co powoduje zwiększenie jego zasadowości. Przyczyną takiej dystrybucji elektronów jest chociażby zjawisko *back-donation*, które często można obserwować w organicznych związkach fosforu. W fosforynach natomiast w bezpośrednim sąsiedztwie atomu fosforu znajdują się atomy tlenu, wysoce elektroujemnego pierwiastka, posiadającego zdolność indukcyjnego wyciągnięcia gęstości elektronowej. Stanowi to powód zdecydowanie mniejszej zasadowości atomu fosforu poprzez redystrybucję wolnej pary elektronowej. Mimo że jedna i druga klasa związków koordynuje grupę boranową do atomu fosforu, powyższe zjawiska przekładają się oczywiście na siłę tworzonego wiązania oraz decydują w znacznym stopniu o zaspokojeniu lub nie, elektrofilowego charakteru przyłączonej grupy. Jeśli wiązanie chemiczne jest bardzo mocne, co ma miejsce w przypadku fosfin, centrum boranowe uzyskuje wystarczającą stabilizację i bardziej labilne stają się wiązania *B-H*, co powoduje zwiększenie właściwości re-

dukujących takiej grupy boranowej. W przypadku natomiast fosforynów koordynacja elektrofilowej grupy nie prowadzi do znaczącej stabilizacji<sup>12</sup>, czego efektem jest słabsze wiązanie P-B, ale za to silniejsze wiązania B-H, tzn. boranofosfoniany nie są tak dobrymi donorami anionów wodorkowych, jak np. anion  $\text{BH}_4^-$ . Stąd nie można oczekiwać, by boranofosfoniany redukowały związki karbonylowe, jak to ma miejsce w przypadku  $\text{NaBH}_4$ .

Boranofosfoniany nukleozydów, od momentu ich pierwszej syntezy, stanowią pewne dopełnienie znanych już wcześniej analogów nukleotydydów, w których modyfikacje chemiczne dotyczą reszty fosforanowej. W tym miejscu warta wyjaśnienia jest kwestia nomenklatury, ponieważ w obiegu publikacyjnym znajdują się dwie nazwy. Stosowane przez B. Shaw określenie *boranofosforany*<sup>10</sup> sugeruje obecność atomu fosforu związanego z atomami o wyższej niż fosfor elektroujemności. Jest to nieprawidłowe, gdyż atom boru posiada elektroujemność niższą od fosforu, zatem w takim przypadku powinno się używać sformułowania *fosfonian*. Analogicznie nazywamy *H-fosfoniany* czy *C-fosfoniany*. O ile więc pod względem chemicznym poprawne jest stosowanie nazwy *boranofosfonian*, o tyle większość prac dotyczących tej klasy związków traktuje o ich biologicznych aspektach i w związku z tym nazwę *boranofosforan* traktować należy jako akceptowalną biologiczną nazwę tych analogów fosforanów, w których jeden z atomów tlenu zastąpiony został grupą boranową, podobnie jak w tiofosforanach – atomem siarki.

Dla chemików, w przewidywaniu właściwości związków chemicznych, najistotniejszy jest rozkład gęstości elektronowej w całej cząsteczce, a zwłaszcza w miejscu, które uważamy za centrum reakcyjne. Boranofosfoniany, w kontekście analogów nukleotydydów ze zmodyfikowaną grupą fosforanową, długo były rozpatrywane pod kątem różnic w budowie i właściwościach samej grupy fosfonianowej. Grupa boranofosfonianowa jest bowiem grupą izoelektronową do grupy fosforanowej, co więcej, również niesie ze sobą ładunek ujemny. Objętością grupa  $\text{BH}_3$  przypomina natomiast grupę metylową<sup>13</sup> (**rys. 3**). Właściwości te są o tyle istotne, oprócz wpływu na reaktywność chemiczną, iż mogą decydować o podatności danej pochodnej na działanie enzymów, a właśnie ta cecha wydaje się być kluczowa dla analogów nukleotydydów. W tym aspekcie grupa boranofosfonianowa jest obiecującym mimetykiem grup fosforanowych we fragmentach kwasów nukleinowych, wnosząc jednocześnie pewne cechy, których naturalne fragmenty nie posiadają.



**Rysunek 3.** Porównanie struktur elektronowych naturalnego wiązania fosfodiesterowego (pierwsza struktura) z jego analogami.

Boranofosfoniany wykazują zdecydowanie większą lipofilowość niż naturalne diestry fosforanowe, mimo posiadania ujemnego ładunku, np. boranofosfonian ditymidylowy jest 18-krotnie bardziej lipofilowy<sup>13</sup> niż odpowiedni fosforan. Ponadto są odporne na działanie niektórych enzymów restrykcyjnych<sup>14</sup>, przy jednoczesnym byciu dobrymi substratami dla polimeraz RNA i DNA<sup>15</sup>. W tym miejscu należy podkreślić, że podstawienie niemostkującego atomu tlenu w grupie fosfodiesterowej, zawierającej dwa różne podstawniki, innym atomem lub grupą atomów, skutkuje pojawieniem się centrum asymetrii. W związku z tym może i rzeczywiście wpływa to znacząco na oddziaływanie takich analogów z enzymami. Izomery **R<sub>p</sub>** rybo- i deoksyryboboranofosfonianów nukleozydów stanowią dobry substrat dla polimeraz RNA i DNA, skutkując możliwością tworzenia łańcuchów o konfiguracji **S<sub>p</sub>** internukleotydomowych wiązań boranofosfonianowych<sup>14</sup>. Warta podkreślenia jest również niska toksyczność boranowych pochodnych<sup>16</sup>, co jest niezwykle istotne w świetle potencjalnych zastosowań tych związków jako terapeutyków.

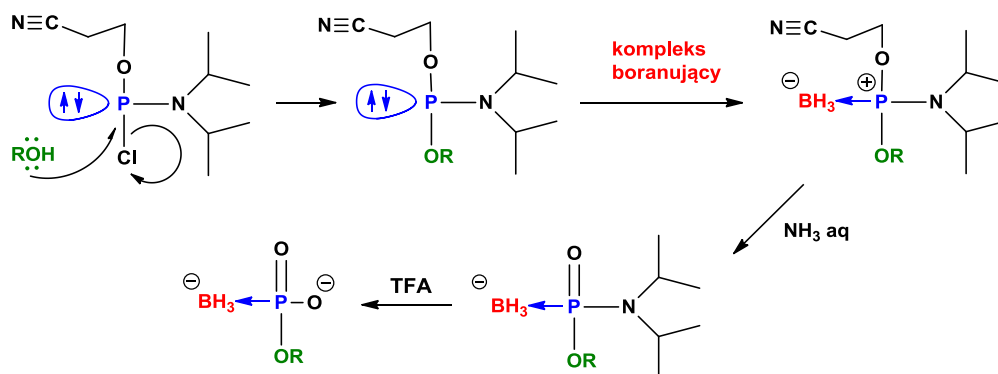
### 1.2.2. Stosowane strategie syntetyczne w otrzymywaniu boranofosfonianów nukleozydów

Pierwsze prace na temat tworzenia połączeń *fosfor-boran* zostały opublikowane w latach 50-tych XX wieku<sup>17</sup>. Nie dotyczyły jednak estrów kwasów fosforowych obecnych w żywych organizmach, lecz połączeń grupy boranowej z fosfinami. Substratami dla tych reakcji, przebiegających zwykle w temperaturze -78°C, były odpowiednie mono-, di- lub trimetylofosfiny oraz diboran. Przez kolejne dziesięciolecia metody syntezy ulegały niewielkim modyfikacjom, umożliwiającym otrzymywanie nowych wariantów strukturalnych, bazujących jednak zawsze na wysokiej zasadowości fosfinowego i nukleofilowości atomu fosforu oraz na diboranie, jako źródle grupy -BH<sub>3</sub>. Jednocześnie poświęcano wiele uwagi ba-

daniom właściwości zsyntetyzowanych związków pod kątem ich stabilności, ścieżek, mechanizmów i rodzajów produktów rozpadu oraz tworzeniu polimerycznych łańcuchów zawierających wiązania -P-B-P-B-. Jednak dopiero w latach 90-tych XX wieku opisano metodę syntezy fosfinoboranów<sup>18</sup> z wykorzystaniem, znacznie mniej reaktywnych niż fosfiny, tlenków fosfin. Substancje tego typu nie są zasadami Lewisa, więc wymagają pewnego rodzaju aktywacji. Zachodzi ona poprzez redukcję tlenku fosfiny za pomocą LiAlH<sub>4</sub> i wygenerowanie *in situ* cząsteczki fosfiny, podatnej na elektrofilowy atak grupy boranowej. W tym stosunkowo prostym układzie niezwykle istotną rolę odgrywał chlorek ceru(III), z jednej strony koordynując tlenek fosfiny i umożliwiając jego redukcję, a z drugiej aktywując względnie mało reaktywny borowodorek sodu. Zsyntetyzowane w ten sposób związki chemiczne poddawano różnorodnym reakcjom chemicznym, otrzymując wiele nowych pochodnych<sup>18</sup>, włączając w to polimeryczny łańcuch fosfinoboranowy z grupami -BH<sub>2</sub>- pełniącymi rolę mostków.

### 1.2.2.1. Strategia amidofosforynowa

Niemal równolegle ukazała się praca, opisująca wyniki grupy B. Shaw, dotyczące syntezy pierwszych boranofosfonianów nukleozydów<sup>10</sup>. Zasadniczo plan syntetyczny opierał się na tym samym założeniu, co dla fosfin, czyli koordynacji wolnej pary elektronowej atomu fosforu do wolnego orbitalu atomu boru w boranie. Jednak estry kwasu ortofosforowego(V), nie spełniając takiego warunku, są nieprzydatnymi w tym procesie. W związku z tym wybrano pochodne amidofosforynowe, posiadające permanentną wolną parę elektronową zlokalizowaną na atomie fosforu. Na **schemacie 3** przedstawiono ogólną ścieżkę syntetyczną dla boranofosfonianów z użyciem amidofosforynów<sup>10</sup>.



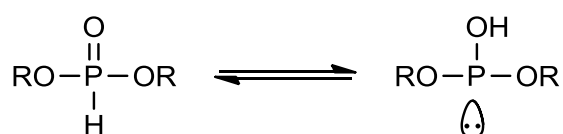
**Schemat 3.** Synteza boranofosfonianów z użyciem chloroamidofosforynu jako substratu.



Pierwszy etap, polegający na fosfitylacji nukleozydu, jest dobrze znaną reakcją wykorzystywaną przy syntezie oligonukleotydów<sup>19, 20</sup>. Otrzymany w ten sposób amidodiester fosforynowy, dzięki obecności wolnej pary elektronowej, jest zasadą Lewisa i bierze udział w procesie wymiany grupy boranowej z kompleksem boranowym, w tym przypadku diizopropylodiaminowym<sup>10</sup>. Pośredniego produktu nie izolowano, lecz traktowano mieszaninę reakcyjną roztworem wodnym amoniaku, co powodowało  $\beta$ -eliminację grupy cyjanoetylowej przy jednoczesnym odblokowaniu funkcji 3'-OH pierścienia deoksyrybozy (blokada acetylowa). Ostatnim krokiem była hydroliza wiązania amidowego, zachodząca w obecności kwasu trifluorooctowego. Produkt uzyskano z wydajnością 52% stosując chromatografię jonowymienną<sup>10</sup>. Metoda ta okazała się również odpowiednia do syntezy pochodnych trifosforanów nukleozydów, w których grupa boranowa przyłączona jest do atomu fosforu  $\alpha$ , poprzez użycie w miejsce amoniaku nadmiaru difosforanu tri-*n*-butyloamoniowego<sup>10</sup>. Niestety wydajność tego procesu wyniosła zaledwie 30%. Głównym powodem niskiej efektywności była wysoka reaktywność amidofosforynów i ich czułość na obecność niewielkich nawet ilości tlenu rozpuszczonego w używanych rozpuszczalnikach. Problem ten rozwiązano przepuszczając przez wszystkie stosowane solwenty argon, zwiększając wydajność reakcji o ok. 20%<sup>13</sup>. Metoda ta została wykorzystana do syntezy wielu pochodnych, bazujących zarówno na naturalnie występujących nukleozydach, jak i analogów o znanych właściwościach antywirusowych lub przeciwnowotworowych<sup>21</sup>. Niestety, używanie mocnego kwasu, jakim jest kwas trifluorooctowy, ograniczało metodę do syntezy pochodnych, niezawierających ugrupowań wrażliwych na kwasy. W celu rozszerzenia spektrum potencjalnych produktów zmodyfikowano etap fosfitylacji, stosując amidofosforyn bis-cyjanoetylo-*N,N*-diizopropylowy, generowany *in situ*, powodujący powstawanie triestru fosforynowego w miejsce tworzonych wcześniej amidów, co pozwalało na uniknięcie końcowego etapu hydrolizy w kwasowym środowisku<sup>21</sup>. Rozszerzyło to wachlarz możliwości syntetycznych metody, nie eliminując jednak ryzyka tworzenia produktów ubocznych w postaci fosforanów<sup>10</sup>, co wynikało z wrażliwości fosforynów i amidofosforynów na utlenianie.

### 1.2.2.2. Strategia *H*-fosfonianowa

Z powodu konieczności stosowania takich form związków fosforu, które są donorami pary elektronowej, nie ma możliwości obniżenia ich podatności na utlenianie, a wręcz byłoby to niekorzystne dla koordynowania grupy boranowej. W związku z tym można by jedynie zaproponować generowanie nukleofilowego centrum fosforowego bezpośrednio w środowisku reakcji, używając do tego celu estrów kwasu *H*-fosfonowego, które w nieskomplikowany, szybki i wydajny sposób można przeprowadzić w zasady Lewisa, wykorzystując fakt występowania ich w roztworze w dwóch formach tautomerycznych<sup>22</sup> (*rys. 4*).

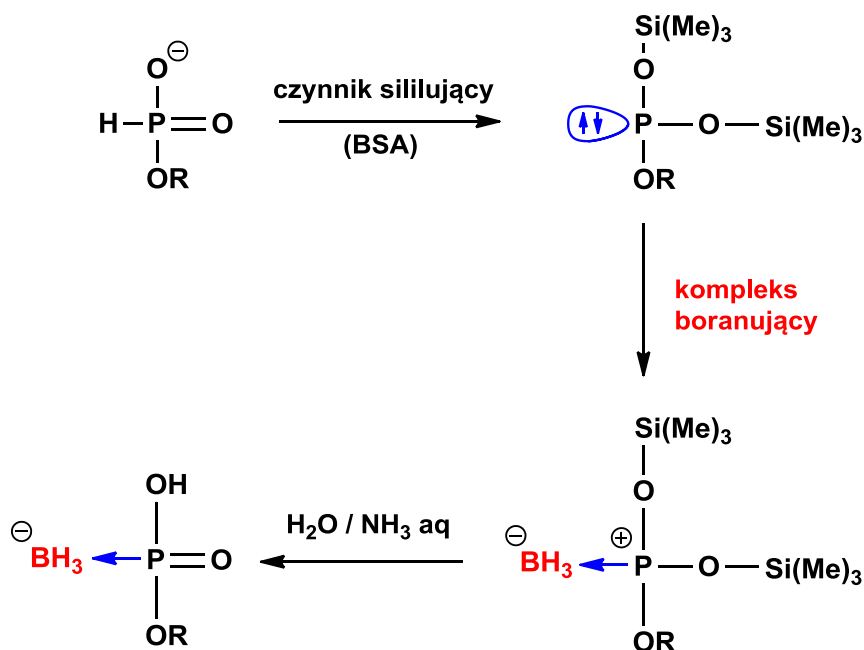


**Rysunek 4.** Formy tautomeryczne diestrów kwasu *H*-fosfonowego.

Równowaga tego procesu jest mocno przesunięta w lewo, to jest w kierunku formy tautomerycznej, w której atom fosforu ma charakter elektrofilowy i jest odporny na działanie utleniaczy (forma *H*-fosfonianowa). W związku z tym *H*-fosfoniany, zarówno mono- jak i diestry, można przechowywać przez dość długi okres czasu bez zauważalnego rozkładu. Inne cechy charakteryzują drugą z form tautomerycznych, posiadającą wolną parę elektronową i będącą miękkim centrum nukleofilowym. Jej reaktywność jest przez to znacznie większa. Bardzo łatwo ulega utlenianiu, pod wpływem nawet niezbyt silnych utleniaczy, jak choćby siarki<sup>23</sup> czy jodu<sup>24</sup>. Właściwość ta została wykorzystana do syntezy wielu nowych klas analogów fosforanów, m.in. tio- i selenofosforanów, czy fosforamidów. Umożliwia również otrzymywanie mono-, di- i triestrów kwasu fosforowego, stosując jako substraty odpowiednie estry kwasu *H*-fosfonowego<sup>25</sup>.

W celu przesunięcia równowagi między tautomerami na korzyść formy terwalentnej, należy użyć zasady i/lub czynnika sililującego. Bazując na doświadczeniach naszego Zakładu<sup>25</sup>, najczęściej wybieranym przez nas układem była trietyloamina i chlorek trimetylosililu. Pojawienie się wolnej pary elektronowej przy atomie fosforu istotnie wpływa na jego właściwości magnetyczne, co z kolei manifestuje się wyraźnymi zmianami w przesunięciach chemicznych w widmach <sup>31</sup>P NMR<sup>26</sup>.

Stabilność substratów, szybki i nieskomplikowany sposób generowania ich aktywnej formy, możliwość śledzenia reakcji spektroskopią  $^{31}\text{P}$  NMR i wysokie wydajności tworzenia produktów wpłynęły na wykorzystanie estrów kwasu *H*-fosfonowego do otrzymywania wielu analogów fosforanów<sup>25</sup>. Rozległe spektrum zastosowań syntetycznych tej klasy związków zostało jeszcze rozszerzone, przez grupę B. R. Shaw<sup>13</sup>, o pochodne zawierające ugrupowanie boranowe. Do tego celu wykorzystane zostały *H*-fosfoniany monoestry, przeprowadzane w postać terwalentną za pomocą *N,O*-bis-trimetylosyliloacetamidu (BSA). Odczynnik ten nie wymaga użycia zasady, jeśli stosowany jest w wystarczająco dużych nadmiarach. Jest to sytuacja korzystna, gdyż każda zasada, obecna w medium reakcyjnym, może stanowić czynnik koordynujący grupę  $\text{BH}_3$ , a tym samym konkurować o nią z atomami fosforu. Po kluczowym etapie boranowania wystarczająca jest zwykle hydroliza w obojętnych lub zasadowych warunkach, prowadząca z dobrą wydajnością (65-80%) do końcowego produktu<sup>27</sup>. Ogólny przebieg syntezy przedstawia **schemat 4**.

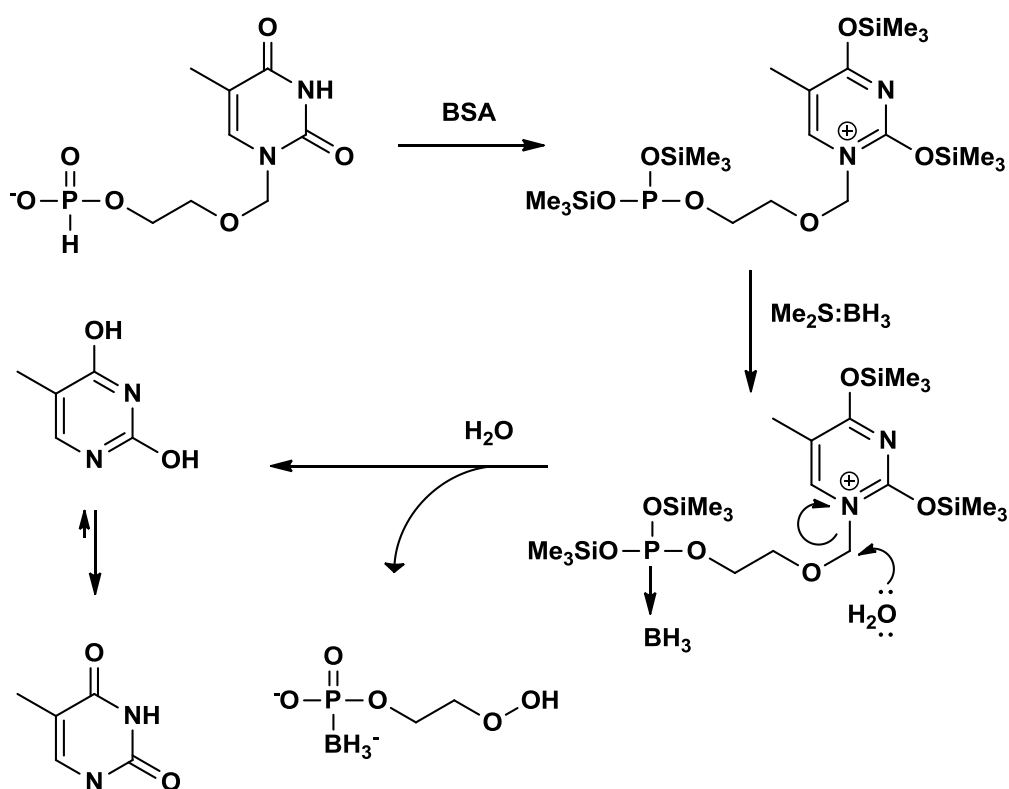


**Schemat 4.** Synteza boranofosfonianów z użyciem *H*-fosfonianu monoestru jako substratu.

To podejście syntetyczne umożliwiło otrzymywanie z dobrymi wydajnościami (65-80%) zarówno boranofosfonianów nukleozydów, jak i ich analogów, w tym pochodnych di-deoksynukleozydów<sup>13</sup>. Strategia pozwoliła również uzyskać nieorganiczny boranofosfonian, w postaci soli amonowej kwasu boranofosfonowego<sup>28</sup>. W tym ostatnim przypadku wysoka wydajność reakcji (93%) wynikała między innymi z braku konieczności stosowania metod chromatograficznych do oczyszczenia produktu, gdyż wszystkie zanieczyszczenia

były usuwane poprzez odparowanie. Przy okazji testowania różnych grup ochronnych dla fosforynów nukleozydów zauważono, iż te, do usunięcia których konieczna jest hydrogenacja, nie były odpowiednie dla uzyskania zamierzonego produktu, ponieważ w trakcie zdejmowania blokad następował rozpad wiązania P-B i tworzenie kwasu fosforowego<sup>28</sup>.

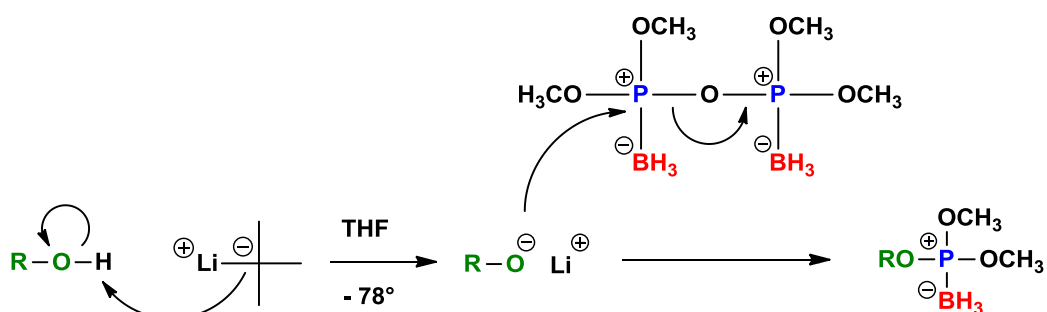
Uniwersalność strategii *H*-fosfonianowej nie sprawdziła się dla pochodnych acyklonukleozydowych, które otrzymywano z ekstremalnie niskimi wydajnościami<sup>13</sup>. Okazało się, iż kluczowe dla tej klasy związków jest silylowanie, które, przebiegając przy znacznych nadmiarach stosowanych odczynników, może zachodzić również na karbonylowych atomach tlenu obecnych w zasadach azotowych. Wówczas, w odróżnieniu od analogów ryboty i deoksyrybonukleozydów, dodatni ładunek zlokalizowany na atomie azotu generuje centrum elektrofilowe na sąsiadującym z nim atomie węgla  $\alpha$ . Możliwy staje się wówczas atak wody, w następstwie czego dochodzi do degradacji cząsteczki, z uwolnieniem zasady azotowej<sup>13</sup> (*schemat 5*).



**Schemat 5.** Proponowany mechanizm rozpadu boranofosfonianu acyklicznego analogu nukleozydu w czasie prób syntezy.

### 1.2.2.3. Czynniki boranofosfonylujące

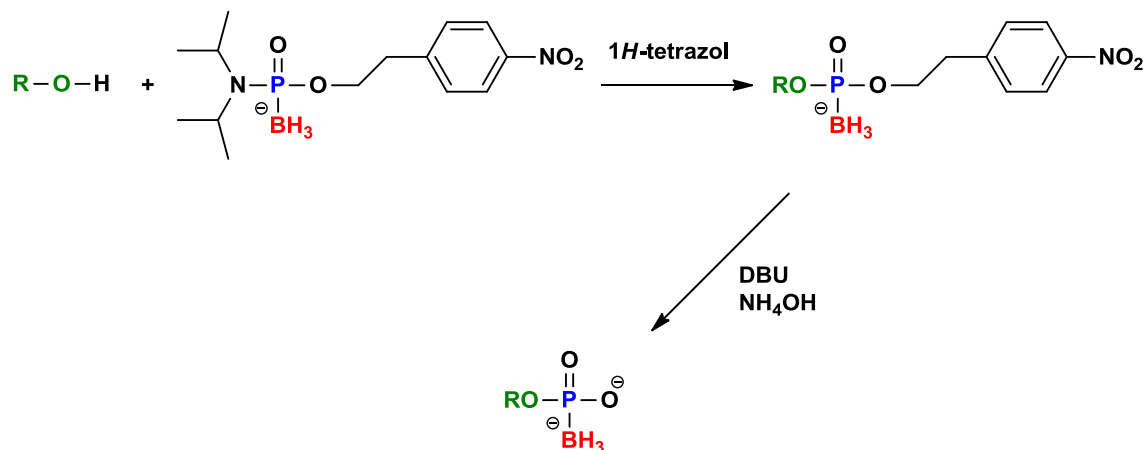
Planując syntezę, można zakładać różne ścieżki reakcji oraz użycie różnych substratów. Nie inaczej jest w przypadku boranofosfonianów, dla których, oprócz opisanych poprzednio strategii syntetycznych, polegających na reakcjach estrów kwasu fosfonowego lub amidofosforynów, możliwe jest również bezpośrednie wprowadzanie grupy boranofosfonowej za pomocą czynników boranofosfonylujących. Reagenty takie powinny posiadać centrum elektrofilowe, tzn. atom fosforu winien być podatny na atak pary elektronowej grupy hydroksylowej odpowiedniego nukleozydu. Pierwszym, zaproponowanym przez Imamoto w 1997 roku, czynnikiem umożliwiającym taką reakcję był boranopirofosfonian tetrametylowy<sup>29</sup>. Jak pokazano na **schemacie 6**, synteza wymaga wygenerowania pochodnej alkoksylowej, co uzyskuje się w reakcji z *tert*-butylolitem w temperaturze  $-78^{\circ}\text{C}$ . Otrzymany wówczas alkohol jest wystarczająco silnym nukleofilem i efektywnie atakuje jeden z atomów fosforu czynnika boranofosfonylującego. Silnie zasadowe warunki tego procesu wymuszają użycie blokad kwasolabilnych, np. dimetoksytrytylowych<sup>29</sup>. Stosowanie ich jest jednak w tym przypadku dyskusyjne, gdyż eksperymenty Caruthersa<sup>30</sup> wskazują na niekompatybilność tej strategii blokowania w stosunku do związków zawierających wiązania P-B. Niemniej, grupa Imamoto opisuje, iż wydajność otrzymywania produktu wyniosła 70%, co należy uznać za dobry wynik. Mankamentem tej metody jest fakt, iż uzyskuje się boranofosfonian w postaci triestru<sup>29</sup>, wymagającego usunięcia dwóch grup metylowych, co nie jest łatwym zadaniem.



**Schemat 6.** Synteza boranofosfonianu z wykorzystaniem boranopirofosfonianu tetrametylowego.

Problem ten rozwiązuje inny czynnik boranofosfonylujący opracowany w laboratorium B. Shaw<sup>13</sup>, mianowicie ester 2-(4-nitrofenylo)etylowy *N,N*-diizopropylboranoami-

dofosfonianu. Po pierwsze, nie wymaga on użycia alkoholanów, gdyż atom fosforu jest wystarczająco elektrofilowy, by ulegać atakowi grupy hydroksylowej z udziałem 1*H*-tetrazolu jako katalizatora, co znacznie ułatwia prowadzenie reakcji. Drugą zaletą tego odczynnika jest sposób usuwania grupy estrowej, przebiegający poprzez  $\beta$ -eliminację pod wpływem DBU i prowadzący do otrzymania monoestrów boranofosfonianów z dobrymi wydajnościami<sup>13</sup>. Przebieg syntezy ilustruje **schemat 7**.



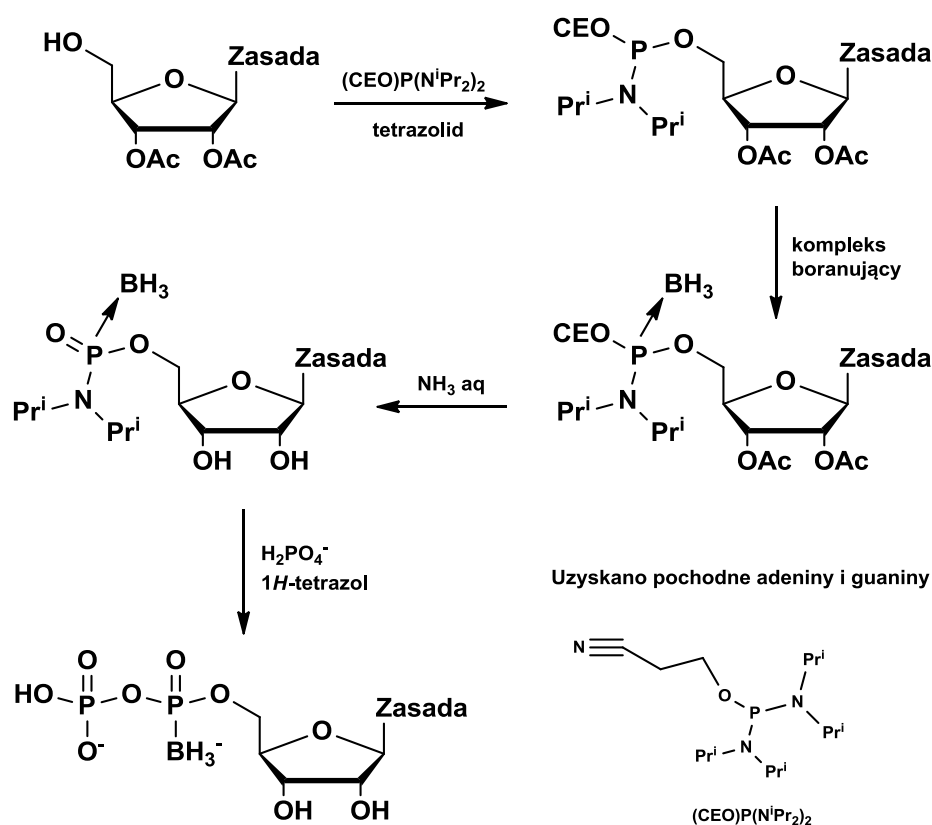
**Schemat 7.** Synteza boranofosfonianów z wykorzystaniem czynnika boranofosfonylującego zaproponowanego przez zespół B. Shaw<sup>13</sup>.

W przypadku planowania syntezy boranofosfonianów z użyciem czynników boranofosfonylujących należy oczywiście uwzględnić konieczność ich wcześniejszej syntezy, gdyż nie są one dostępne handlowo. Z kolei stosowanie wcześniej opisanych strategii z etapem boranowania wymusza przeprowadzenie większej ilości operacji syntetycznych z użyciem nukleozydów lub ich analogów, co może generować dodatkowe trudności, jak i zwiększać koszty, zwłaszcza w przypadku drogich pochodnych. Wybór ścieżki syntetycznej zależy więc od doświadczenia laboratorium w danej metodyce, jak i możliwości finansowych. W związku z tym wydaje się uzasadnione poszukiwanie nowych, prostych i efektywnych metod otrzymywania boranofosfonianów, wychodzących naprzeciw oczekiwaniom syntetyków, co było jednym z celów mojej pracy doktorskiej.

### 1.2.3. Synteza di- i trifosforanów nukleozydów zawierających grupę $BH_3$ przy atomie fosforu $\alpha$

Opisane wcześniej metody otrzymywania boranofosfonianów dotyczyły przypadków, w których do nukleozydu dołączona była tylko jedna grupa fosfonianowa. Oczywiście, pod względem właściwości chemicznych i biologicznych, stanowią one interesującą grupę związków, niemniej jednak zdecydowanie więcej możliwości oferują di- i trifosforany nukleozydów, w których jeden z atomów tlenu przy atomie  $\alpha$ -P, niezaangażowany w tworzenie wiązania bezwodnikowego, jest zastąpiony grupą boranową. Analizując wymagania dotyczące atomu fosforu pod kątem jego zdolności do koordynacji boranu, uzasadnione staje się zastosowanie podejścia amidofosforynowego, jak również innych, niestosowanych do otrzymywania boranomonofosfonianów.

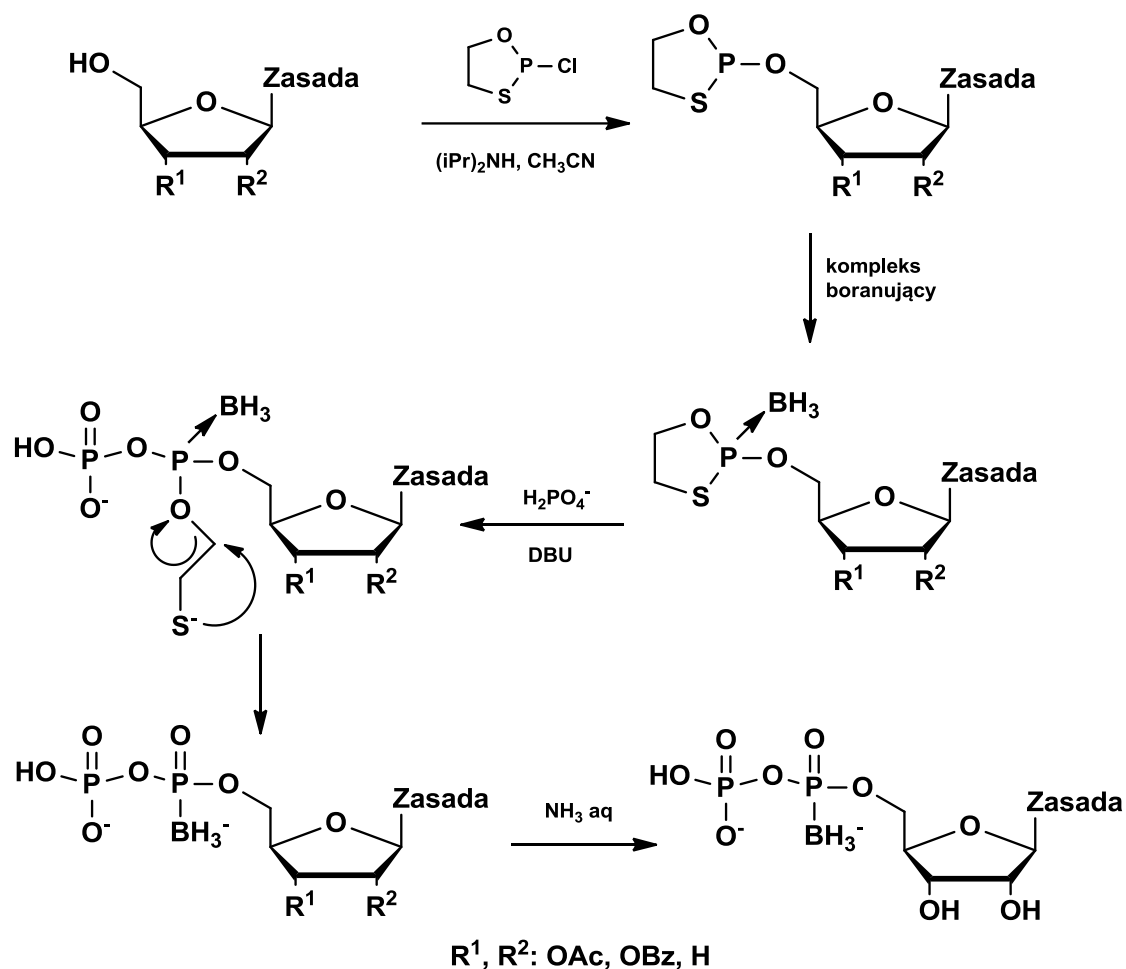
W przypadku 5'-( $\alpha$ -P-borano)-difosforanów nukleozydów pierwszą strategią syntetyczną było wykorzystanie amidofosforynów<sup>31</sup> (**schemat 8**). W metodzie zastosowano, jako środek fosfitylujący, diamidofosforyn zamiast chloroamidofosforynu. Spowodowane to było prowadzeniem reakcji na adenozyne i guanozyne, które nie posiadały grup ochronnych na funkcjach egzoaminowych mogących reagować z czynnikiem fosfitylującym. Z kolei katalizatorem substytucji jednej z grup diizopropylaminowych przez grupę hydroksylową był tetrazolid (czyli katalizator nukleofilowy), gdyż w próbach z 1*H*-tetrazolem uzyskiwano jako produkty uboczne dinukleozydowe triestry fosforynowe. Po boranowaniu i  $\beta$ -eliminacji grupy cyanoetylowej, przebiegającej z jednoczesną hydrolizą blokad estrowych na grupach 2'- i 3'-OH, poddawano uzyskany boranoamidofosfonian reakcji z fosforanem tetra-butylamoniowym w obecności 1*H*-tetrazolu. Co ciekawe, użycie tetrazolu jako katalizatora na tym etapie, nie powodowało reakcji ubocznych w postaci ataku grup hydroksylowych pierścienia rybozy i w efekcie tworzenia form cyklicznych<sup>31</sup>.



**Schemat 8.** Otrzymywanie boranodifosforanów nukleozydów z zastosowaniem strategii amidofosforynowej.

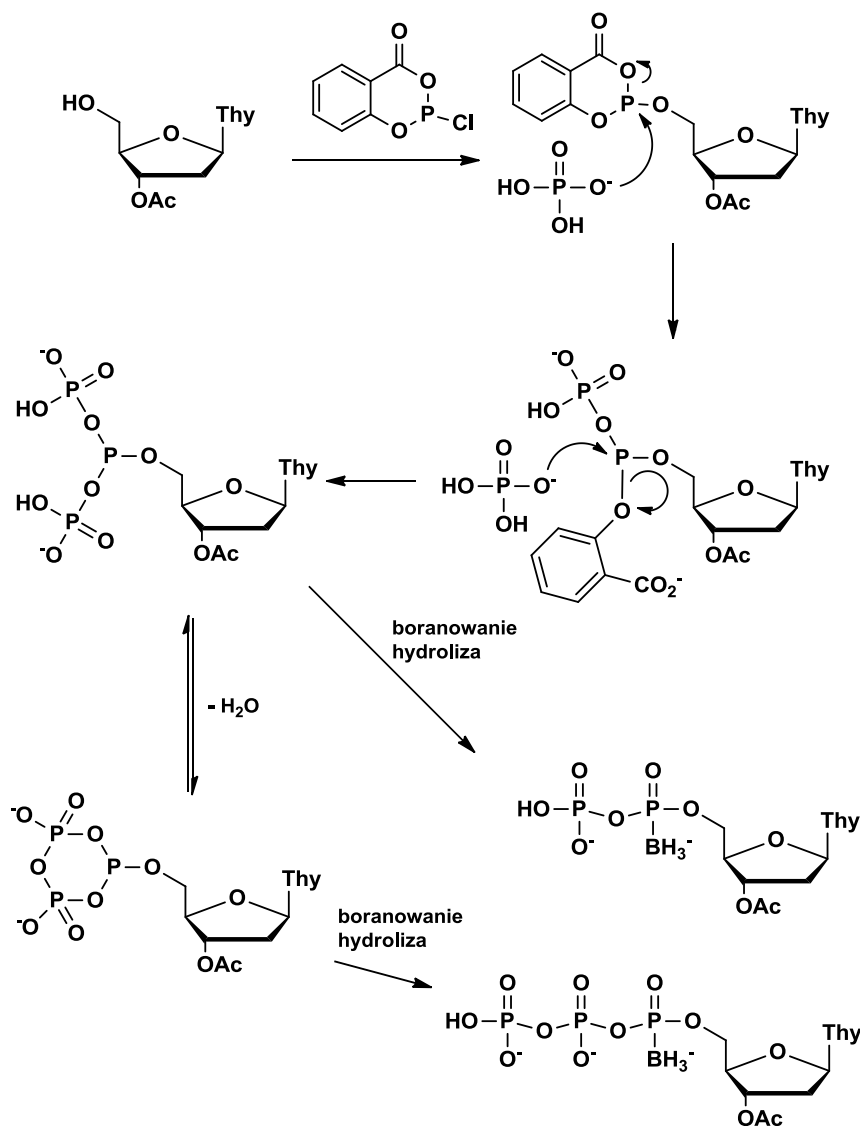
Bazując z kolei na wynikach grupy W. Steca<sup>32</sup>, dotyczących stereokontrolowanej metody syntezy oligo(tio-) i (selenofosforanów) nukleozydów z wykorzystaniem oksatiosfosforanu, w laboratorium B. R. Shaw opracowano i rozwinęto metodykę otrzymywania boranodifosforanów nukleozydów, stosując również pochodne fosforanowe<sup>33</sup>. W celu wprowadzenia do cząsteczki nukleozydu trivalentnego atomu fosforu użyto 2-chloro-1,3,2-oksatiosfosforanu<sup>33</sup>. Uzyskany produkt przejściowy poddawano boranowaniu, a powstałą cykliczną boranopochodną, bez izolacji, traktowano fosforanem tributylamoniowym w obecności DBU, otrzymując boranodifosforan. W ostatnim etapie usuwano hydrolytycznie blokady funkcji hydroksylowych. Wydajności syntezy dla pochodnych adenozy, gwanozyny, urydyny oraz tymidyny wyniosły 30-43%. Niewątpliwą zaletą tego podejścia jest brak konieczności ochrony grup egzoaminowych w zasadach azotowych, co eliminuje ryzyko ich redukcji w trakcie etapu boranowania<sup>34</sup>. Opisaną metodę syntezy przedstawia **schemat 9**.





**Schemat 9.** Synteza boranodifosforanów nukleozydów z użyciem oksatiosfosforanów.

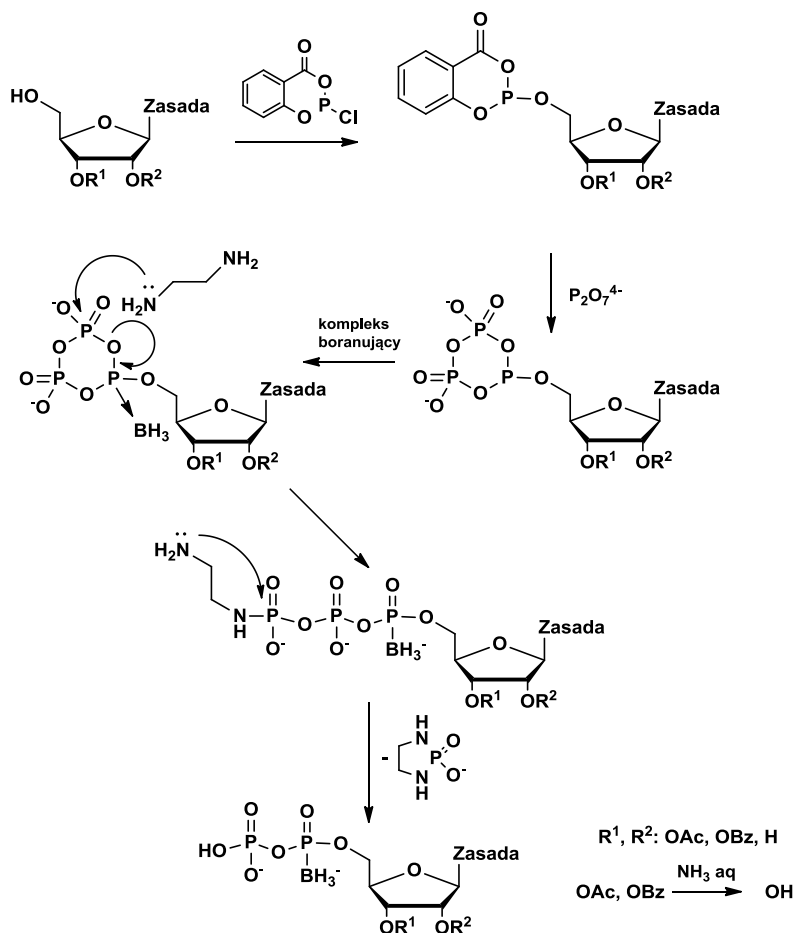
Interesująca jest również strategia fosforynowa, w której reagentem wprowadzającym terwalentny atom fosforu jest salicylochlorofosforyn<sup>35</sup>. Uzyskany fosforyn najpierw poddaje się działaniu anionu fosforanowego, a następnie boranowaniu. Wyniki eksperymentów nie były jednak obiecujące, gdyż uzyskiwano zakładany produkt – boranodifosforan nukleozydu, z wydajnością rzędu 13%. Jednocześnie wyizolowano, jako produkt uboczny (17% wydajności) boranotrifosforan nukleozydu. W związku z tym podjęto próby znalezienia przyczyny takiego przebiegu reakcji, w wyniku czego zaproponowano mechanizm<sup>35</sup> przedstawiony na **schemacie 10**.



**Schemat 10.** Proponowany mechanizm tworzenia boranodifosforanu i boranotrifosforanu tymidyny w reakcji z salicylochlorofosforanem.

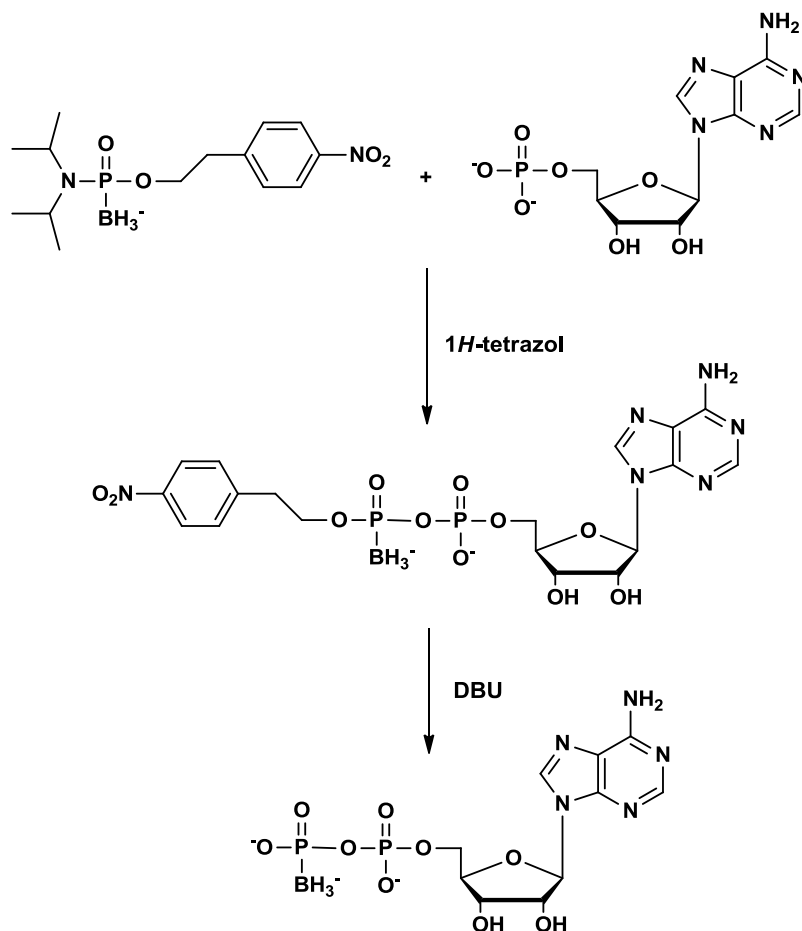
Zakłada on, iż utworzony fosforano-fosforyn, posiadający dobrą grupę opuszczającą, stanowi nadal centrum elektrofilowe i ulega kolejnemu atakowi anionu fosforanowego, generując difosforanofosforyn, w którym reszta nukleozydowa przyłączona jest do drugiego atomu fosforu. Związek taki może cyklizować poprzez eliminację cząsteczki wody lub ulegać boranowaniu bez cyklizacji. W pierwszym przypadku produktem będzie boranotrifosforan. Potwierdzeniem tej hipotezy był eksperyment z zastosowaniem substancji usuwającej wodę (TMSCl), czyli ułatwiającej cyklizację. W efekcie tego wydajność otrzymywania boranotrifosforanu nukleozydu znacząco wzrosła<sup>35</sup>.

Stąd też metodę poddano modyfikacji (**schemat 11**), opierając się na założeniach metodyki Ludwiga-Ecksteina<sup>36</sup>, dotyczącej syntezy modyfikowanych trifosforanów nukleozydów. Wychodząc z tych samych substratów i uzyskując fosforyn salicylonukleozydowy poddano go działaniu anionu pirofosforanowego, powodującego powstawanie cyklicznego produktu przejściowego<sup>35</sup>. Po etapie boranowania dodawano etylenodiaminy<sup>37</sup>, która najpierw otwierała pierścień trifosforanowy, atakując jednym z atomów azotu, a następnie dochodziło do spontanicznego ataku drugiego atomu azotu na ten sam atom fosforu, co w efekcie oznaczało defosforylację i prowadziło do boranodifosforanu nukleozydu. Niewątpliwym atutem metody jest również brak konieczności blokowania grup funkcyjnych w zasadach azotowych, niemniej jednak używany salicylochlorofosforyn nie wykazuje selektywności względem grupy 5'-OH, stąd wymagana była ochrona pozostałych grup hydroksylowych<sup>38</sup>. To podejście syntetyczne okazało się skutecznym w otrzymywaniu pochodnych różnych nukleozydów, ponadto, wykorzystując do reakcji z salicylochlorofosfolidyną, zamiast nukleozydu, 2-cyanoetanol, zsyntetyzowano również nieorganiczny boranopirofosforan<sup>13</sup>.



**Schemat 11.** Zmodyfikowana metoda syntezy boranodifosforanów nukleozydów.

Opisane wyżej metody syntezy dotyczą pochodnych, w których grupa boranowa jest przyłączona do atomu fosforu  $\alpha$ . Mimo szerokiego zastosowania difosforanów z tio- lub selenomodyfikacjami przy atomie  $\beta$ <sup>39, 40</sup>, dotychczas uzyskano jedną  $\beta$ -boranopochodną, stosując czynnik boranofosfonylujący, opisany w podrozdziale 1.2.2.3. Zamiast jednak reagować z nukleozydem, został on poddany działaniu 5'-monofosforanu adenozy, w którym rolę nukleofila pełnił atom tlenu grupy fosforanowej (**schemat 12**). Produkt końcowy 5'- $\beta$ -P-boranodifosforan uzyskano z wydajnością 57%<sup>13</sup>.

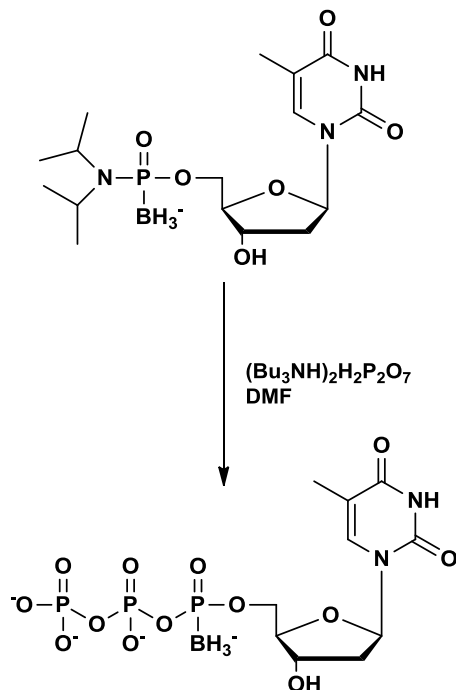


**Schemat 12.** Synteza 5'- $\beta$ -P-boranodifosforanu adenozy z wykorzystaniem czynnika boranującego i 5'-fosforanu nukleozydu.

Do syntezy  $\alpha$ -P-boranotrifosforanów nukleozydów zastosowano natomiast dwie strategie: amidofosforynową oraz fosforynową.

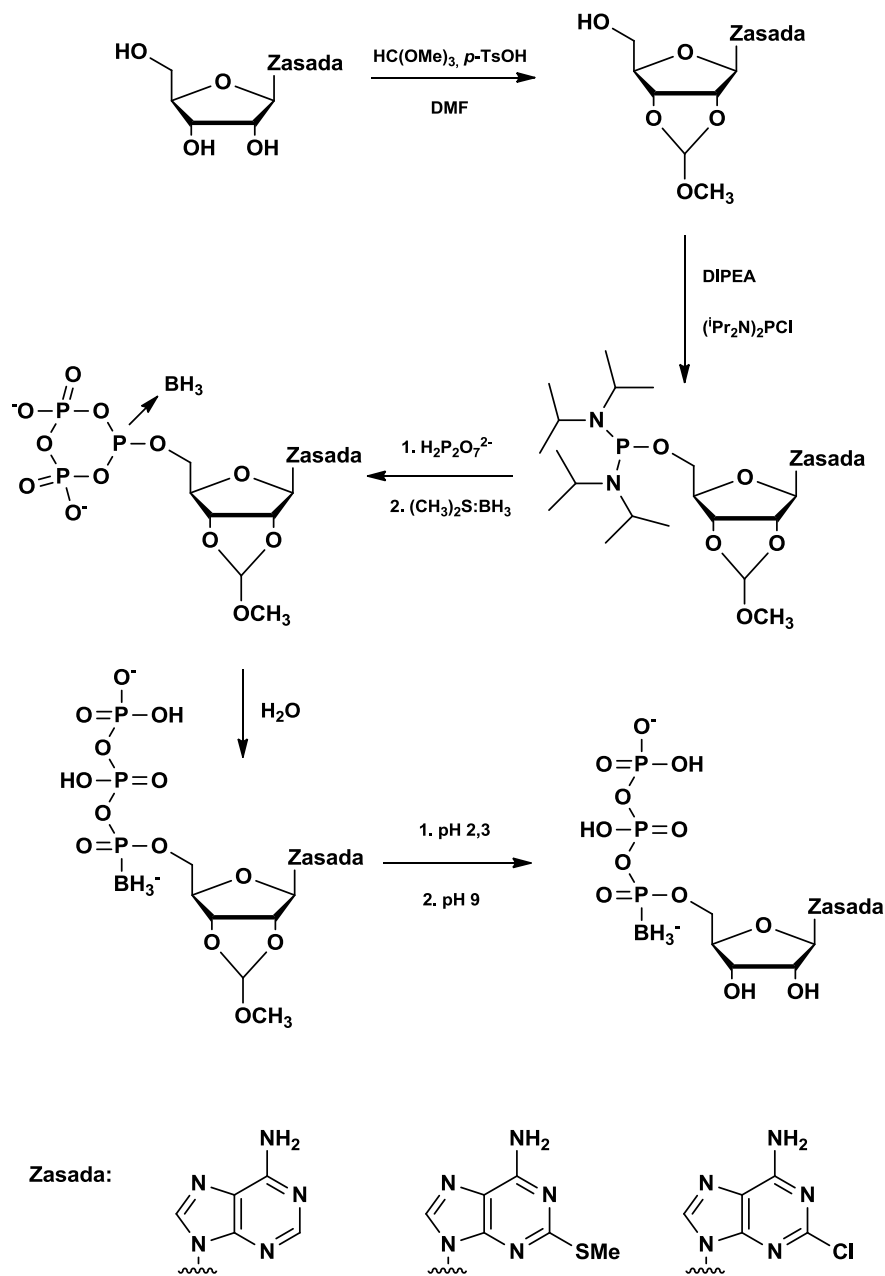
Pierwsza z nich (**schemat 13**) zakładała początkowo użycie, jako kluczowego substratu, amidoboranofosfonianu nukleozydu, generowanego w reakcji chloro-cyanoetylo-diizopropylamidofosforynu z nukleozydem, a następnie jego boranowaniu i  $\beta$ -eliminacji grupy cyanoetylowej<sup>10</sup>. Wówczas, poddając go działaniu soli di-(tri-n-butyloamoniowej)

kwasu pirofosforowego, uzyskiwano końcowy produkt (pochodną 2'-deoksytymidyny) z wydajnością ok. 30%. Niestety, w metodzie tej występują liczne niedogodności, m.in. konieczność izolacji kluczowego produktu pośredniego, czy też stosowanie grup ochronnych dla funkcji egzoaminowych zasad nukleinowych<sup>10</sup>.



**Schemat 13.** Synteza  $\alpha$ -P-boranotrifosforanu tymidyny z wykorzystaniem amidoboranofosfonianu nukleozydu.

W związku z tym zmodyfikowano ją, używając bis-(diizopropylamino)-chlorofosforynu do fosfitylacji nukleozydu z zablokowanymi funkcjami 2'- i 3'-OH. Wygenerowany kluczowy związek pośredni reagował kolejno z anionem pirofosforanowym i kompleksem boranującym, tworząc cykliczny produkt przejściowy. Ten, poddany hydrolizie najpierw w wodzie, a następnie w roztworach buforowych, przechodził w finalny 5'- $\alpha$ -P-boranotriphosforan nukleozydu<sup>41</sup> (**schemat 14**).

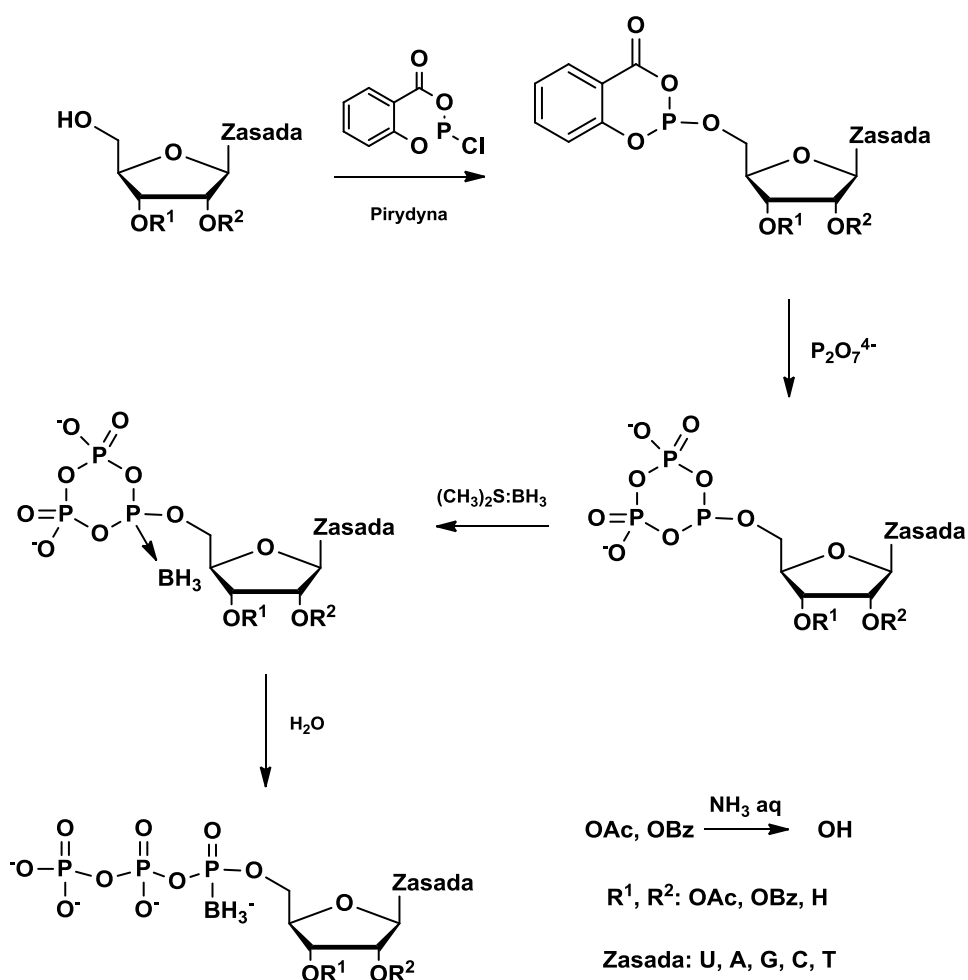


**Schemat 14.** Otrzymywanie 5'- $\alpha$ -P-boranotrifosforanów nukleozydów metodą amidofosforynową z użyciem bis-(diizopropylamino)chlorofosforynu.

Zaletami tej metody są: brak konieczności blokowania i odblokowywania grupy 5'-OH przy wprowadzaniu blokad pozostałych grup hydroksylowych, stosowanie nukleozydów z niechronionymi funkcjami egzoaminowymi, prowadzenie fosfitylacji, fosforylacji, boranowania i hydrolizy bez izolacji produktów poszczególnych etapów. Wymienione cechy, jak również fakt przebiegu syntezy w łagodnych warunkach, powoduje, iż może ona mieć zastosowanie do otrzymywania szerokiego spektrum analogów nukleozydowych. Jednak uzyskiwane wydajności (31-43%), biorąc pod uwagę fakt, iż kluczowe etapy są typu one-

pot, nie są zadowalające<sup>41</sup>. Niemniej, wprowadzając kilka zmian, zaadoptowano tę metodę również dla potrzeb syntezy pochodnych acyklonukleozydowych<sup>13</sup>.

W strategii fosforynowej natomiast, w laboratorium B. Shaw, opracowano i rozwinięto syntezę typu *one-pot* z wykorzystaniem salicylochlorofosforynu<sup>42-44</sup> (**schemat 15**). Pierwsze 3 etapy: fosfitylacja, boranowanie i podstawienie grupą pirofosforanową, są tożsame z syntezą  $\alpha$ -P-boranodifosforanów. Różnica pojawia się na kolejnym etapie, mianowicie zamiast etylenodiaminy, powodującej defosforylację i uzyskanie jako produktu odpowiedniego difosforanu, przeprowadzono hydrolizę, otwierającą cykliczny produkt przejściowy. Metoda ta jest odpowiednia dla syntezy 5'- $\alpha$ -P-boranotrifosforanów rybo- i 2'-deoksyrybonukleozydów, a wydajności mieściły się w zakresie 25-45%<sup>42-44</sup>.



**Schemat 15.** Synteza 5'- $\alpha$ -P-boranotrifosforanów nukleozydów z wykorzystaniem salicylochlorofosforynu.

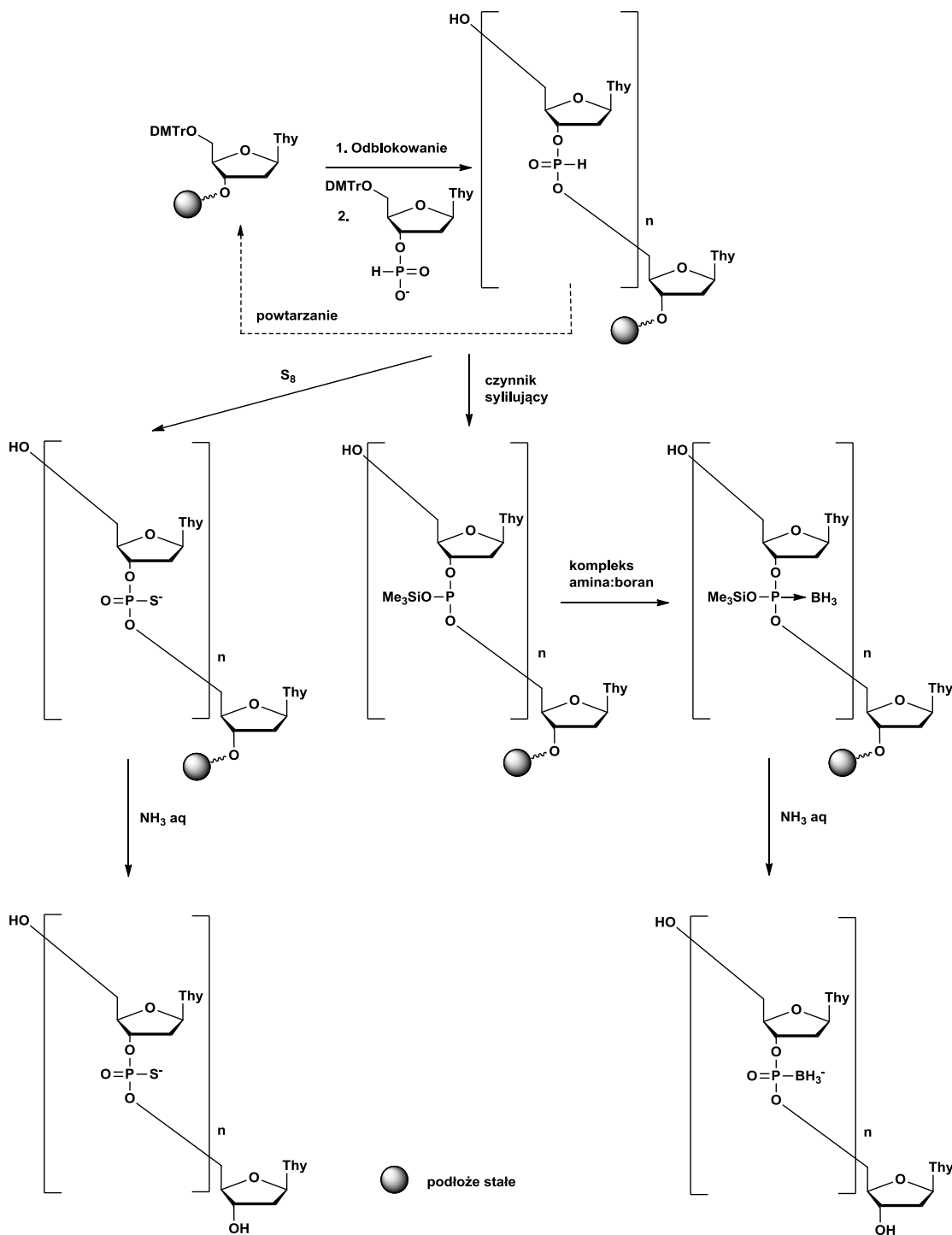
#### 1.2.4. Synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów)

Oligonukleotydy, zawierające modyfikowane grupy fosforanowe, są nie tylko ciekawe pod względem właściwości chemicznych, ale przede wszystkim stanowią niezwykle obiecującą grupę związków pod kątem właściwości biologicznych i możliwych zastosowań w szeroko rozumianej biologii<sup>45</sup>. Oprócz wykorzystania ich do śledzenia procesów komórkowych, mogą być traktowane jako ich potencjalne modulatory bądź nawet terapeutyki<sup>13</sup>. Syntezę tego typu pochodnych należy rozpatrywać na dwóch niezależnych ścieżkach, mianowicie za pomocą technik enzymatycznych oraz chemicznych. O ile metody enzymatyczne pozwalają na otrzymanie oligo(boranofosfonianów deoksyrybonukleozydów) tylko o konfiguracji *Sp*, co wynika bezpośrednio ze stereospecyficzności substratowej enzymów polimerizujących<sup>46</sup>, o tyle metody chemiczne, nie mające tego ograniczenia, są zwykle mniej wydajne, co z kolei narzuca konieczność prowadzenia dogłębnych badań metodycznych<sup>13</sup>. Niemniej jednak obydwie drogi zostały rozwinięte i stanowią w pewnym stopniu swoje uzupełnienie.

##### 1.2.4.1. Synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów) na podłożu stałym wg strategii *H*-fosfonianowej

Próby wykorzystania chemii *H*-fosfonianów dla otrzymania tej klasy związków wydają się w pełni uzasadnione<sup>27, 30, 47</sup>, ponieważ podejście to znalazło już zastosowanie przy syntezie niemodyfikowanych oligonukleotydów, oraz ich analogów z modyfikowanymi łańcuchami fosforanowymi, zawierającymi np. atomy siarki czy selenu<sup>25, 48</sup>. Jednak wprowadzanie wymienionych heteroatomów różni się od wprowadzania grupy boranowej, gdyż w tym przypadku należy wygenerować zasadę Lewisa, zdolną do koordynacji elektronodeficytowego ugrupowania  $-BH_3$ . Jak już wspomniałem we wcześniejszych rozdziałach, jest to możliwe choćby poprzez silylowanie. W przypadku tio- lub seleno-modyfikacji, nie ma konieczności tworzenia zasady Lewisa na drodze silylowania, ponieważ równowagowe stężenie formy fosforynowej jest zwykle wystarczające do efektywnego ataku wolnej pary elektronowej atomu fosforu na heteroatomy<sup>48</sup> (**schemat 16**).

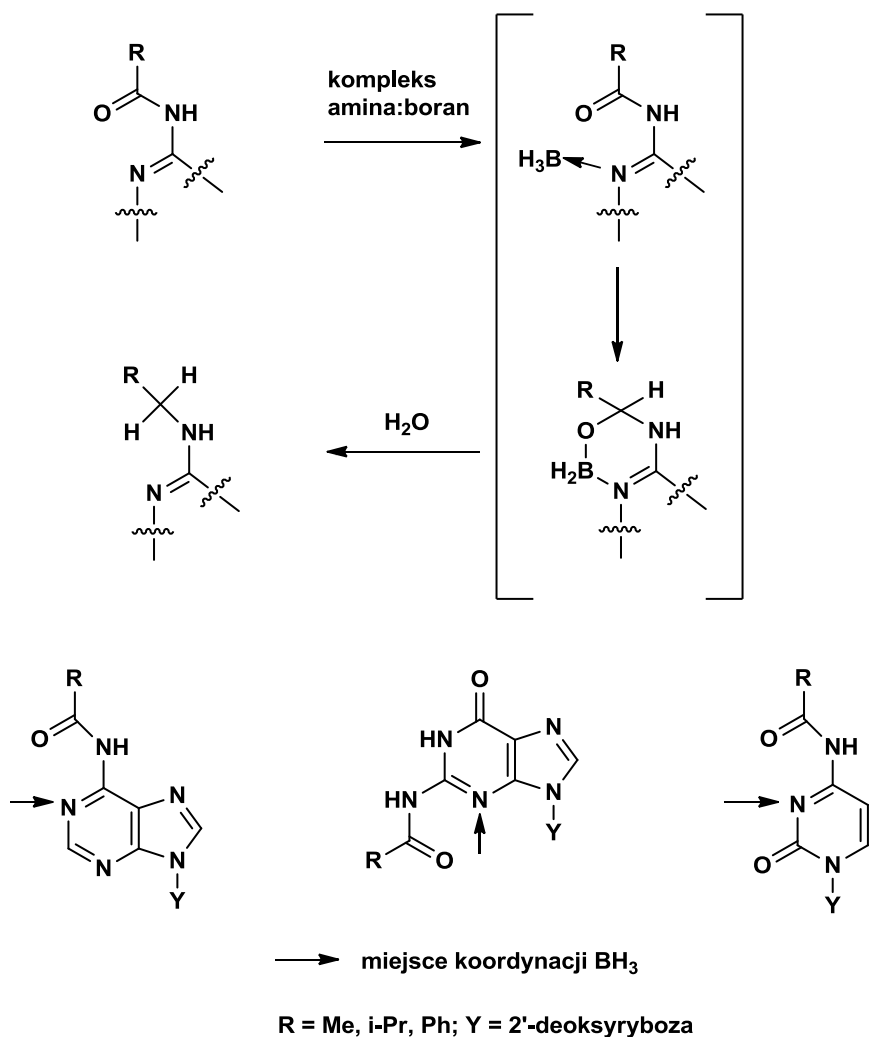




**Schemat 16.** Synteza oligo(boranofosfonianu) vs. oligo(tiofosforanu politymidynowego) na podłożu stałym z wykorzystaniem strategii H-fosfonianowej.

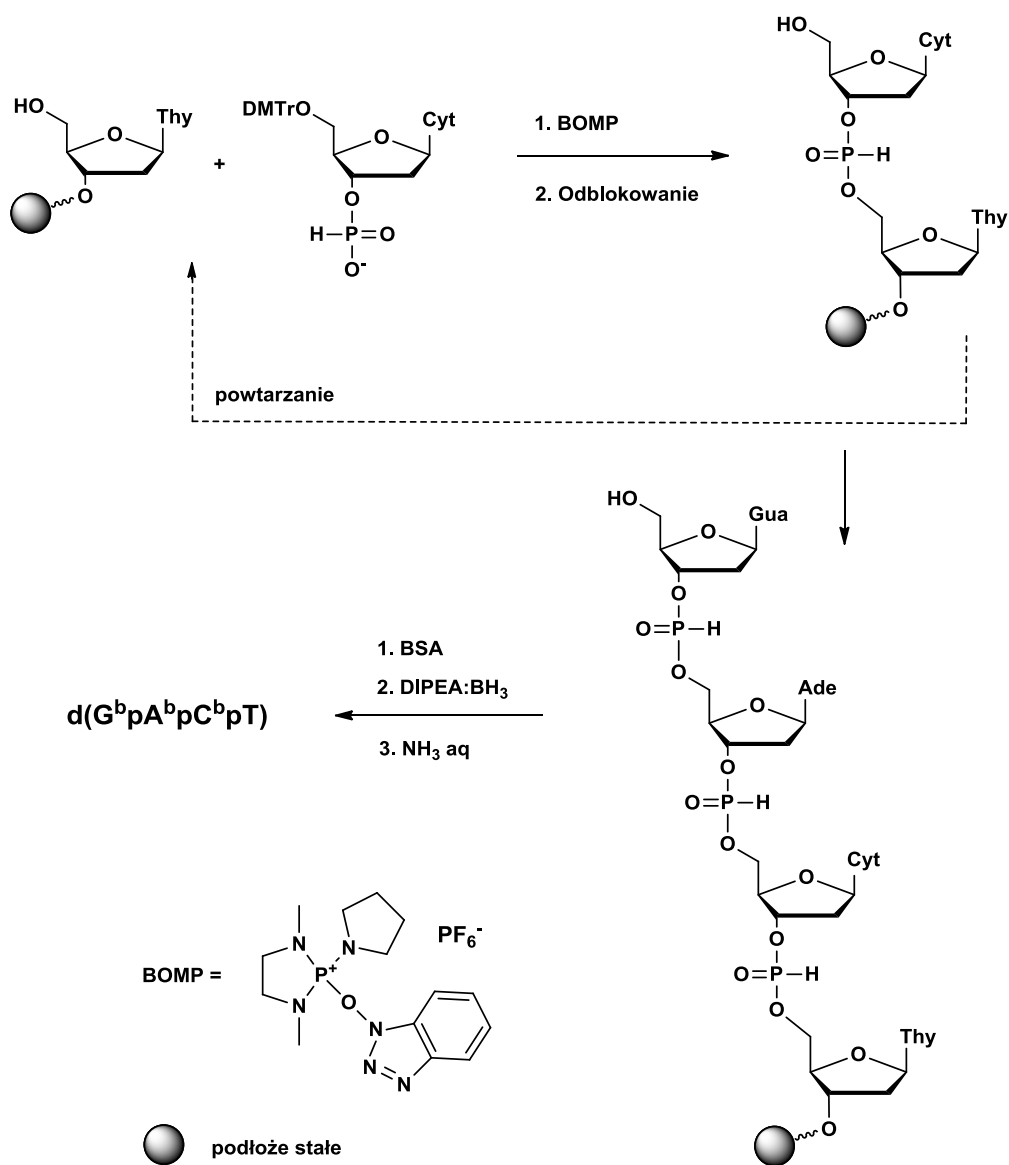
Pierwsze pozytywne wyniki otrzymywania pochodnych boranowych dotyczyły oligomerów politymidynowych, w przypadku natomiast innych nukleozydów, uzyskiwano produkty z modyfikacjami na zasadach azotowych<sup>49</sup>. Reakcją uboczną, odpowiedzialną za taki przebieg syntezy, była redukcja grup *N*-acylowych, szeroko stosowanych w celu ochrony funkcji egzaminowych, za pomocą kompleksu boranującego, do grup *N*-alkilowych,

odpornych na hydrolizę wodnym roztworem amoniaku<sup>44, 50, 51</sup>. Zaproponowany mechanizm procesu redukcji przedstawia **schemat 17**.



**Schemat 17.** *Możliwe modyfikacje zasad heterocyklicznych w kwasach nukleinowych przez odczynnik boranujący podczas syntezy boranofosforanów oligonukleozydów na podłożu stałym w strategii H-fosfonianowej.*

W celu usunięcia tych ograniczeń metody zbadano zachowanie niechronionych zasad nukleinowych wobec kompleksu używanego do boranowania<sup>41</sup>. Funkcje aminowe kompleksowały co prawda grupy boranowe, jednak proces ten był całkowicie odwracalny. Wobec tego podjęto próby syntezy, stosując nukleozydy bez grup ochronnych na grupach egzoaminowych. W wyniku tego uzyskano z zadowalającą wydajnością 48% (po izolacji technikami HPLC) tetramer, zawierający każdą z zasad nukleinowych (G, A, C, T)<sup>41</sup>. Szczegółowe warunki procesu omawia **schemat 18**.



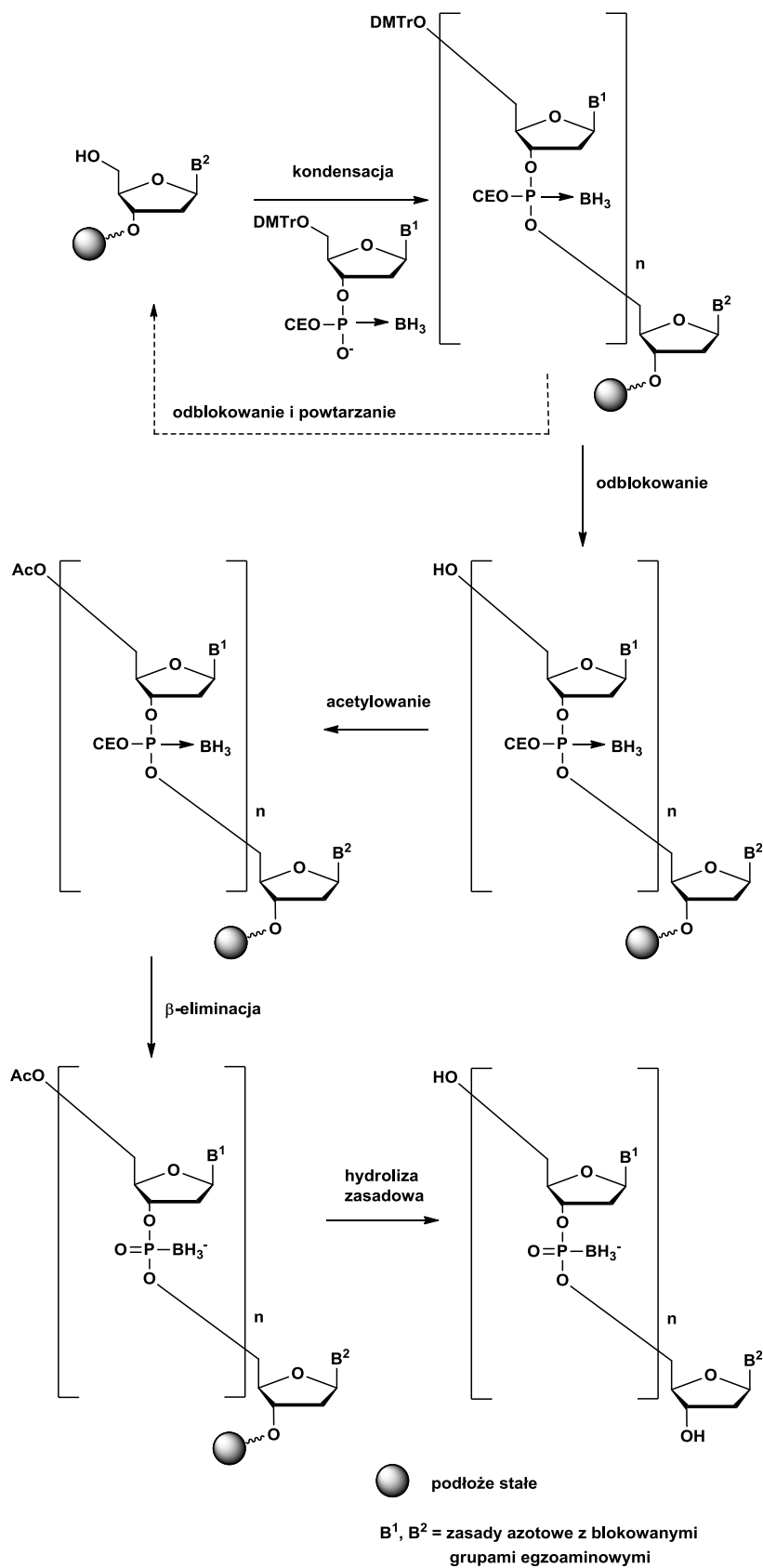
**Schemat 18.** Synteza tetrameru *d(GpApCpT)* na podłożu stałym w strategii *H*-fosfonianowej, bez grup ochronnych na funkcjach egzoaminowych.

Niestety, im dłuższe łańcuchy syntetyzowano, tym produkt końcowy otrzymywano z niższymi wydajnościami (20-30%). Prawdopodobną przyczyną była częściowa degradacja łańcucha *H*-fosfonianowego. Niemniej jednak, uważa się tę metodę za odpowiednią do otrzymywania oligomerów całkowicie boranowanych na centrach fosforowych z tym, że liczba jednostek nukleozydowych nie powinna przekraczać dziesięć<sup>41</sup>.

#### 1.2.4.2. Synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów) na podłożu stałym wg strategii boranofosfotriestrowej

Alternatywą dla omówionej wyżej metody syntezy jest zastosowanie czynników boranofosfonylujących. Kluczowy substrat w tym przypadku stanowił diester boranofosfonianowy, zawierający nukleozyd i grupę cyjanoetylową. Po jego kondensacji z kolejnym nukleozydem i uwolnieniu funkcji hydroksylowej z blokady dimetoksytrytylowej nie można było jednak usuwać grupy cyjanoetylowej, gdyż stosowana do tego celu mocna zasada (DBU) generowała grupy alkoksylowe z funkcji 5'-OH, zdolne do nukleofilowego ataku na centrum fosforowe. Powodowało to znaczące zmniejszenie wydajności całego procesu. W związku z tym wygenerowaną grupę hydroksylową blokowano acetylem, a eliminację ugrupowania cyjanoetylowego prowadzono w warunkach bezwodnych. Pozwoliło to, po finalnej hydrolizie zasadowej, otrzymać dimery z wydajnością rzędu 92%. Niestety, w przypadku dłuższych łańcuchów, synteza nie była już tak efektywna (dla 12-meru zaledwie 8-16%)<sup>52</sup>. Założenia opisanej metody przedstawia *schemat 19*.

Opisane metody otrzymywania oligonukleotydów zawierających grupy boranofosfonianowe oczywiście nie wyczerpują wachlarza syntetycznego dla tej klasy związków. Przez ostatnie lata powstały pewne ich modyfikacje, przy czym największy udział mają niewątpliwie 3 zespoły badawcze: B. Shaw, M. Caruthersa i T. Wady. Mimo obiecujących wyników w kontekście wydajności, żadna z metod nie rozwiązywała problemu związanego z chiralnym centrum boranofosforanowym, a mianowicie z powstawaniem mieszanin diastereomerycznych. Problem ten stanowi nie tylko wyzwanie dla chemików, ale jest niezwykle ważki w odniesieniu do właściwości biologicznych. Należy podkreślić przy tym, iż właśnie potencjalne zastosowanie oligo(boranofosfonianów nukleozydów) w celach diagnostycznych czy terapeutycznych stanowiło i nadal stanowi główną siłę napędową w opracowywaniu nowych, doskonalszych metod syntetycznych. Przełomem była, opublikowana w 2019 roku, praca, w której Wada przedstawił pierwszą stereokontrolowaną syntezę oligonukleotydów zawierających boranofosfoniany jako wiązania internukleotydydowe<sup>53</sup>.



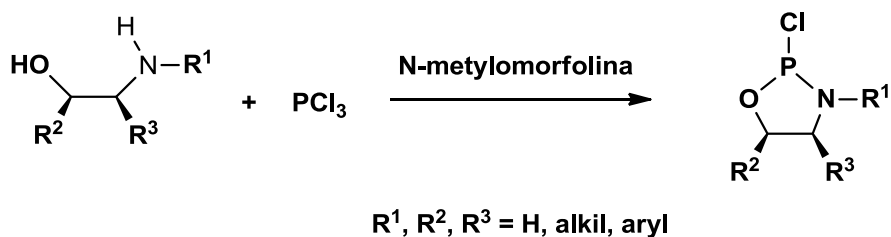
**Schemat 19.** Wykorzystanie strategii boranofosfotriestrowej w syntezie oligo(boranofosfonianów nukleozydów) na podłożu stałym.

### 1.2.4.3. Stereoselektywna synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów)

Problem ważności czystości optycznej biologicznie aktywnych związków był znany naukowcom od dziesiątek lat. Z tego powodu opracowywano nowe, stereoselektywne metody syntezy lub doskonalono techniki rozdzielania otrzymywanych mieszanin diastereomerów. Niestety, nie zawsze osiągnięto zadowalające wyniki, co przekładało się na wiele ograniczeń dla syntetyzowanych związków, zwłaszcza w kontekście ich biologicznej aktywności i potencjalnego zastosowania. Należy tutaj podkreślić, iż sytuacja jest tym bardziej skomplikowana, im więcej centrów stereogenicznych znajduje się w danej cząsteczce. Stąd to właśnie oligonukleotydy z modyfikacjami na grupie fosforanowej stanowią tę grupę związków, w której stopień skomplikowania jest bardzo wysoki. Przyjmując, iż w trakcie syntezy oligonukleotydów z P-chiralnymi wiązaniami internukleotydowymi, P-diastereomery powstają w porównywalnych ilościach (synteza niestereoselektywna), ich liczba rośnie w sposób wykładniczy z każdym kolejnym centrum stereogenicznym, zgodnie ze wzorem  $2^n$ , gdzie  $n$  stanowi liczbę centrów chiralnych. Innymi słowy, obserwujemy lawinowy przyrost liczby diastereomerów z każdym kolejnym nukleotydem w powstającym łańcuchu.

Problem tworzenia się diastereomerów nie występuje w przypadku syntezy enzymatycznej, co jest bezpośrednio związane z zasadą działania enzymów i budowy ich centrów katalitycznych. Niestety, mimo wysokiej czystości optycznej, metody enzymatyczne nie stanowią rozwiązania dla syntetyków, gdyż pozwalają na otrzymywanie tylko jednego izomeru boranofosfonianu, w tym przypadku o konfiguracji  $S_p$ , jak również są wydajne dla krótkich oligomerów, maksymalnie zawierających 50 jednostek nukleozydowych<sup>13</sup>.

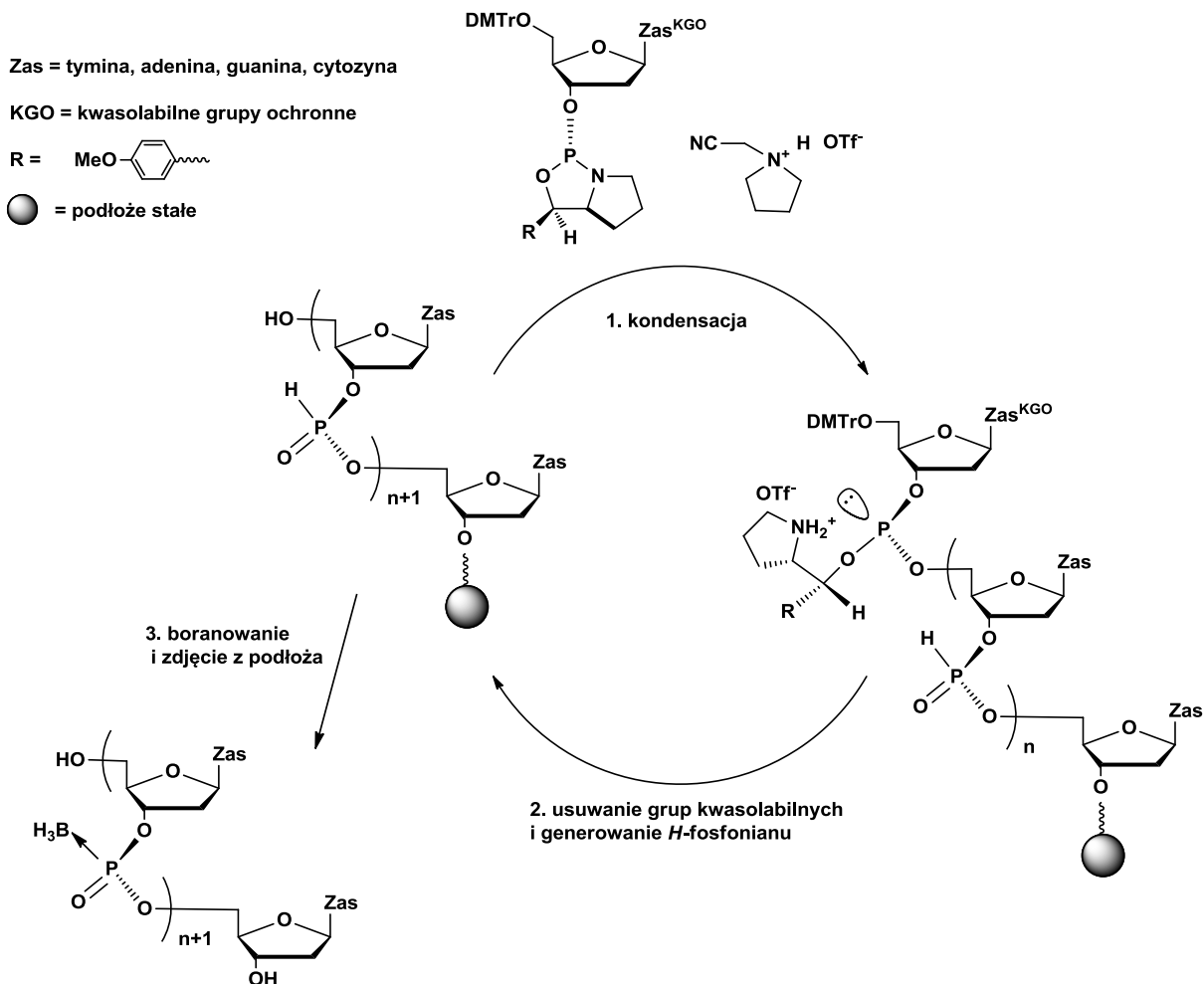
Zagadnienie stereoselektywnej syntezy oligonukleotydów dotyczy nie tylko pochodnych boranowych, gdyż każda niemostrująca modyfikacja grupy fosforanowej prowadzi do tworzenia się P-diastereomerów. W przypadku oligo(tiofosforanów nukleozydów) Wada<sup>54</sup> w 2003 roku zaproponował syntezę według strategii oksazafosfolidynowej, bazującej na czystych optycznie substratach i stereoselektywnej reakcji kondensacji. Do syntezy substratów zastosował aminoalkohole, tworzące z  $PCl_3$  cykliczne układy fosfitylujące, zachowujące konfigurację na atomie fosforu w trakcie substytucji atomu chloru grupą hydroksylową nukleozydu. Reakcję otrzymywania takich oksazafosfolidyn<sup>54</sup> przedstawia **schemat 20**.



**Schemat 20.** Reakcja otrzymywania stereoselektywnego odczynnika fosfitylującego.

Zasadniczo takie podejście powinno się sprawdzać również w przypadku borano-fosforanów, jednak z powodu właściwości redukujących kompleksów stosowanych do boranowania, opracowano nową strategię ochrony grup egzoaminowych w trakcie reakcji kondensacji, pozwalającą na usunięcie blokad przy jednoczesnym przekształceniu otrzymanej oksazafosolidyny w *H*-fosfonian. W podejściu takim produkt pośredni reakcji poddaje się silylowaniu i w takiej formie może on kompleksować grupę boranową. Zdecydowano o zastosowaniu blokady dimetoksytrytylowej dla grupy 5'-hydroksylowej nukleozydu oraz 4-metoksybenzyloksykarbonylowej dla funkcji aminowych. Obydwie grupy należą do kwasolubilnych, co jest kompatybilne z warunkami generowania *H*-fosfonianu z oksazafosolidyny. Przebieg syntezy ilustruje **schemat 21**. Metoda pozwalała na otrzymanie oligonukleotydów, zarówno w serii rybo- i deoksyrybo<sup>53</sup>, o zdefiniowanej konfiguracji na centrum boranofosforanowym, co oprócz badań spektralnych potwierdziły również testy podatności na działanie enzymów. Otwiera to niewątpliwie nowe możliwości, zwłaszcza w kontekście badania właściwości biologicznych i potencjalnego zastosowania terapeutycznego tej klasy analogów nukleotydów.

Nie jest celem niniejszej dysertacji szczegółowe opisywanie wszystkich istniejących metod syntezy boranofosfonianów, a raczej ich ogólne przybliżenie, z zaznaczeniem sposobów generowania terwalentnej postaci atomów fosforu. Opisane strategie syntetyczne można pod tym względem podzielić na dwie grupy: wykorzystujące związki o permanentnie terwalentnej formie, tj. wysoce reaktywne amidofosforyny, fosforyny, jak i wykorzystujące jako substraty stabilne formy tetraskoordynowane, ulegające w środowisku reakcji transformacji do form aktywnych, zawierających wolną parę elektronową na atomie fosforu. Każde z tych podejść posiada swoje zalety, jak i ograniczenia, co powoduje, iż żadne z nich nie wyparło pozostałych, a o wyborze sposobu syntezy boranofosfonianów decyduje zazwyczaj doświadczenie laboratoriów w danej metodyce pracy.



**Schemat 21.** Stereoselektywna synteza oligo(boranofosfonianów nukleozydów) z wykorzystaniem strategii oksazafosfolidynowej.

### 1.2.5. Właściwości i zastosowania biologiczne boranofosfonianów

Chemicy zwykle nie syntetyzują nowych substancji wyłącznie w celu zbadania ich właściwości chemicznych i określenia możliwych zastosowań, ale coraz częściej wysokim priorytetem obdarza się ich potencjalne znaczenie biologiczne. Oczywiście, zarówno chemiczne, jak i biologiczne aspekty są niezwykle ciekawe i warte głębszego poznania, niemniej jednak aktywność każdej substancji wobec materii nieożywionej i ożywionej jest bezpośrednio związana z jej składem pierwiastkowym i rozmieszczeniem przestrzennym poszczególnych atomów. Kwestie chemiczne, wynikające ze struktury boranofosfonianów, zostały opisane w rozdziale **1.2.1.**, wobec czego teraz zostaną omówione ich najważniejsze implikacje w układach biologicznych.

Boranotrifosforany nukleozydów są dobrymi substratami dla kinaz i polimeraz komórkowych<sup>55, 56</sup>, co z jednej strony pozwoliło na otrzymywanie oligo(boranofosfonianów



nukleozydów) metodami enzymatycznymi, a z drugiej potwierdziło, iż boranotrifosforany, oddziałując z enzymami, mogą potencjalnie i efektywnie modulować różne procesy w układach biologicznych. Oczywiście w organizmach żywych nie występują natywne postaci kwasów nukleinowych ze zmodyfikowanymi łańcuchami fosforanowymi (z wyjątkiem tiofosforanów<sup>57</sup>), mowa więc o celowym wprowadzaniu ich do komórek i badaniu ich wpływu na funkcje biologiczne.

Pierwsze eksperymenty, które zostały wykonane dla oligo(boranofosfonianów nukleozydów), dotyczyły możliwości tworzenia dupleksów i ich trwałości, określanej za pomocą wartości temperatury topnienia. Oligonukleotydy, zawierające pewną część zmodyfikowanych wiązań fosfodiesterowych (do 25%), hybrydowały z niemodyfikowanymi oligonukleotydami (w szeregu rybo- i deoksurybo), przy czym różnice temperatur topnienia wskazywały na mniejszą trwałość termodynamiczną takich połączeń, w stosunku do dupleksów dwóch niemodyfikowanych nici<sup>30</sup>. Skoro więc obecność modyfikacji w postaci grup boranowych nie uniemożliwia komplementarnego parowania się nici, można spodziewać się, że również enzymy mogą wiązać boranooligonukleotydy w miejsce naturalnych substratów. Jest to niezwykle istotna kwestia, gdyż ewentualne zastosowanie ich jako terapeutyków antysensowych, stawia przed nimi kilka wymagań, między innymi dobre parowanie się z komplementarnym fragmentem mRNA, indukujące aktywność RNA-H, przy jednoczesnej odporności na działanie enzymów litycznych, których aktywność skraca czas półtrwania takich hybryd<sup>30</sup>.

Przebadano stabilność fragmentów boranooligonukleotydów wobec różnych nukleaz, między innymi typu *snake venom* (3'-egzonukleaza). Okazało się, iż tylko oligonukleotydy z konfiguracją  $S_P$  wiązania boranofosfonianowego ulegały trawieniu enzymatycznemu. Wydajność katalityczna była jednak 330 razy mniejsza od tej dla analogicznego niemodyfikowanego fragmentu. Kolejne eksperymenty wykazały, że konfiguracja na atomach fosforu nie jest istotna w kontekście inhibicji kompetycyjnej tego enzymu, a obydwa P-diastereomery wiążą się ściślej do enzymu niż naturalny substrat<sup>49</sup>. Z kolei dla 5'-egzonukleazy ze śledziona bydlęcej każdy z izomerów stanowił substrat i ulegał trawieniu, ale 30 i 80 razy wolniej niż niemodyfikowany związek<sup>49</sup>. Natomiast w stosunku do endonukleaz, np. S1, P1, boranooligonukleotydy były całkowicie odporne na hydrolizę, mimo znacznych stężeń enzymów i długiego czasu inkubacji<sup>49</sup>. Ponadto porównując uzyskane wyniki, stwierdzono jed-

noznacznie, iż pochodne z modyfikacjami boranowymi są stabilniejsze nie tylko w porównaniu do natywnych cząsteczek, ale również w stosunku do tiofosforanów, uważanych za względnie odporne na trawienie przez nukleazy<sup>49</sup>.

Dupleksy, tworzące się w strategii antysensowego wyciszenia ekspresji genów, nawet, jeśli są trwałe, ulegają w końcu dysocjacji, a terapeutyczny fragment antysensowy, rozłożeniu przez enzym. W związku z tym podjęto próby wykorzystania enzymu RNA-zy H, która ma tę właściwość, iż degraduje łańcuchy mRNA tylko wtedy, kiedy są zhybrydowane z DNA<sup>30</sup>. Przebadano różne pochodne kwasów nukleinowych. Z wyników eksperymentów wywnioskowano, iż RNA-zę H aktywują tylko naturalne fragmenty DNA oraz modyfikowane w taki sposób, by wiązanie diestrowe zachowało ładunek ujemny, co wykluczało analogi C-fosfonianowe, jako elektrycznie obojętne<sup>13</sup>. Aktywne okazały się być za to tiofosforany i ditiofosforany. Przewidywano, iż także boranoooligonukleotydy będą aktywować ten enzym. Okazało się, iż proces ten przebiega bardzo wydajnie: odpowiednio 18 razy w porównaniu do natywnych oligonukleotydów i 9 razy porównując z tiofosforanami<sup>58</sup>. Co warto zaznaczyć, badane hybrydy RNA i DNA były najmniej stabilne właśnie w przypadku pochodnych boranowych, co jednak nie tylko nie zmniejszyło stopnia aktywacji RNA-zy H, ale istotnie go zwiększyło. Wysoka odporność na działanie nukleaz, przy jednoczesnym silnie pozytywnym wpływie na działanie RNA-zy H powodują, iż boranoooligonukleotydy stanowią niezwykle obiecujące analogi nukleotydów pod kątem zastosowań w terapiach antysensowych<sup>59</sup>.

W roku 1997 K. Porter *at all*<sup>14</sup> zaproponował i opracował nowy protokół sekwenjonowania kwasów nukleinowych, wykorzystujący również odporność wiązania diestrowego na działanie nukleaz w przypadku zmodyfikowania go grupą boranową. Bazując na technice PCR, powielano badane DNA, znając dokładnie sekwencję primera oraz używając jednego z trifosforanów w postaci 5'- $\alpha$ -boranotrifosforanu nukleozydu. Wówczas uzyskiwano fragmenty DNA, w którym wiązania boranofosfonianodiestrowe znajdowały się w różnych miejscach, zależnych od komplementarności zasad. Poddając taki fragment działaniu 3'-egzonukleazy, otrzymywano fragmenty DNA o różnej długości, ale zakończone zawsze tym nukleotydem, który służył do wprowadzania modyfikacji boranofosfonianowej. Następnie, po przeprowadzeniu elektroforezy na żelu poliakrylowym i analizie poszczególnych

fragmentów, odczytywano sekwencję całej badanej nici<sup>14</sup>. Technika ta jest prostsza niż sekwencjonowanie z użyciem 5'- $\alpha$ -tiotryfosforanów nukleozydów i stanowi dla niej, jak i innych metod, korzystną alternatywę.

## II Cel pracy

W części literaturowej mojej rozprawy doktorskiej pokazałem szerokie spektrum właściwości boru i jego związków, ze szczególnym uwzględnieniem boranofosfonianów nukleozydów. Jednocześnie, opisując poszczególne strategie syntetyczne dla tej klasy związków, podkreślałem pryncypialny wymóg, niezależny od ścieżki syntezy, a mianowicie obecność atomu fosforu, zdolnego kompleksować boran  $BH_3$  za pomocą wolnej pary elektronowej. Zasadniczo więc we wszystkich wspomnianych metodach najważniejszy wymóg jest tożsamy, a różnice polegają na stosowanych substratach i ewentualnie różnych drogach dochodzenia do terwalentnych form atomów fosforu. Oczywiście, różnice te są istotne i wpływają nie tylko na wydajność reakcji, ale również na techniki pracy laboratoryjnej podczas syntezy oraz oczyszczania uzyskanych produktów.

W każdej strategii syntetycznej, jako źródło grup  $BH_3$ , stosuje się jego kompleksy boranu z aminami lub sulfidami. Wynika to z trudności stosowania wolnego monoboranu, który, w przypadku braku zasady Lewisa, natychmiast reorganizuje swoją strukturę elektronową, łącząc się z drugą cząsteczką w dimeryczny diboran  $B_2H_6$ , zmniejszając tym sposobem deficyt elektronowy. Wybór kompleksu nie jest jednak nieograniczony, gdyż reakcja borowania zaliczana jest do reakcji wymiany ligandów między dwoma kwasami Lewisa i jako taka zachodzić będzie w kierunku tworzenia trwalszego termodynamicznie połączenia.

Analizując wszystkie powyższe informacje, a jednocześnie stawiając już pierwsze kroki w otrzymywaniu boranofosfonianów nukleozydów i badaniu ich właściwości chemicznych, postanowiłem rozszerzyć dostępny warsztat syntetyczny, bazujący na chemii *H*-fosfonianów. Jednocześnie, dość niespodziewane wyniki reakcji utleniania syntetyzowanych produktów, utwierdziły mnie w przekonaniu o stosunkowo niewielkim zasobie dostępnych na ten temat informacji i skłoniły do podjęcia kolejnych eksperymentów. Również kwestia obserwowanej częściowej nietrwałości otrzymywanych boranofosfonianów stanowiła interesujące dla mnie zagadnienie.

Celami mojej pracy doktorskiej były więc:

1. Badania nad nowymi możliwościami syntezy boranofosfonianów w oparciu o różne sposoby aktywacji centrum fosforowego i/lub centrum boranowego.

2. Zbadanie reaktywności monoestrów boranofosfonianowych wobec utleniaczy w obecności, lub bez, amin z ewentualnymi implikacjami syntetycznymi.
3. Zbadanie procesu „starzenia” monoestrów boranofosfonianowych w trakcie przechowywania oraz możliwości wpływania na ten proces.

## III Dyskusja wyników

### 3.1. Synteza boranofosfonianów mono- i diestrów

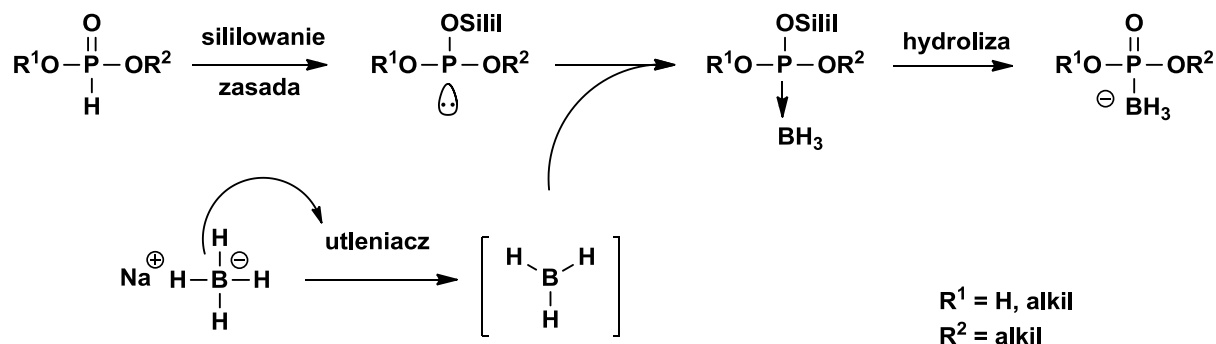
Obecnie stosowane metody syntezy boranofosfonianów opierają się na reakcjach koordynacji grupy boranowej do centrum fosforowego dysponującego wolną parą elektronową<sup>13</sup>. Jest to podejście, które wydaje się konieczne ze względu na elektronowodeficytowy charakter atomu boru i tendencję tworzenia przez niego kompleksów z donorami wolnej pary elektronowej. Jak wiadomo, kompleksy charakteryzuje określona termodynamiczna stała tworzenia, której wartość najogólniej definiuje ich trwałość. Jednak procesy odwracalne, do jakich należą reakcje kompleksowania, można kontrolować, uzyskując lepsze wydajności tworzenia, czy też odwrotnie, wyższy stopień dysocjacji kompleksu. Zmiennymi, podlegającymi w tym podejściu modyfikacji, są chociażby używane rozpuszczalniki, które posiadając zdolność kompleksowania grupy boranowej, mogą utrudniać znacząco tworzenie kompleksu. Z kolei zwracając uwagę na kwasowo-zasadowy charakter (teoria Lewisa) kompleksów P(III)-boran, możemy modulować aktywność poszczególnych reagentów, tj. zmieniać ich kwasowość i zasadowość. Tworzenie bardziej zasadowych form pochodnych P(III) oraz podwyższanie kwasowości grupy boranowej w celu efektywniejszego tworzenia boranofosfonianów były jednym z celów mojej pracy doktorskiej i zostały opisane w kolejnych rozdziałach.

#### 3.1.1. Metody wykorzystujące różne źródła boranu

##### 3.1.1.1. Borowodorek sodu

Zaproponowane przeze mnie, a niestosowane do tej pory, podejście przy syntezie boranofosfonianów, to wykorzystanie, zamiast kompleksów boranowych, źródeł  $BH_3$  *in situ*. Przykładem jest borowodorek sodu, prosta, nieorganiczna substancja o znanych właściwościach redukujących. Utleniając  $BH_4^-$ , który służy jako źródło anionu wodorkowego, możemy generować aktywną, monomeryczną formę  $BH_3$ . Jeśli w roztworze znajdują się cząsteczki lub jony będące donorami par elektronowych, powinno dojść do wiązania boranu. Metoda taka wykorzystywana jest do tworzenia kompleksów boranowych, w któ-

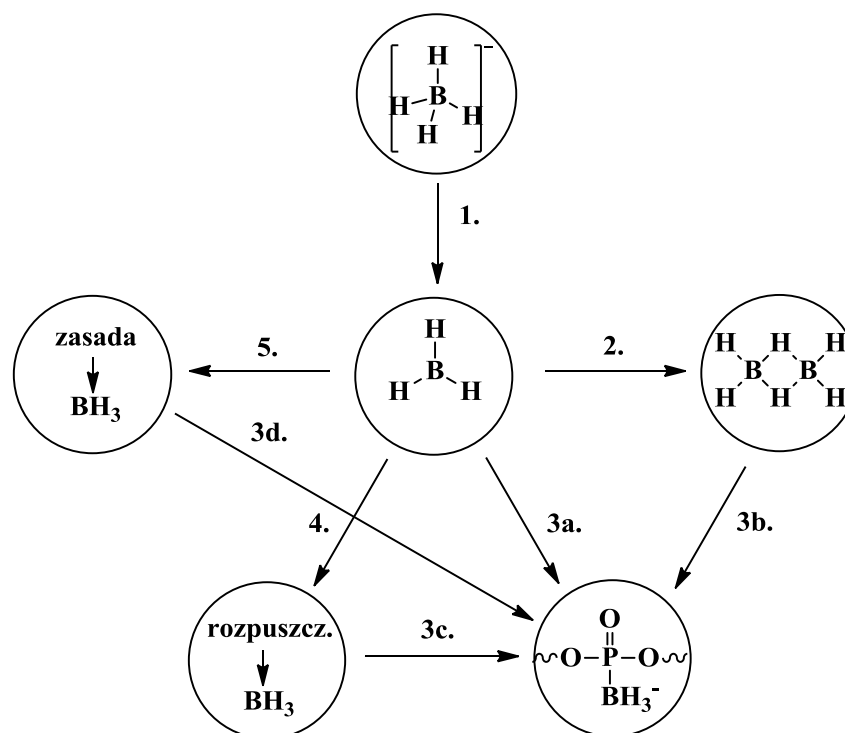
rych atomami donorowymi są siarka, tlen, azot czy fosfinowy atom fosforu<sup>11</sup>, zatem powinna działać także wówczas, gdy w środowisku reakcyjnym będzie obecna terwalentna postać *H*-fosfonianu. Idea tej koncepcji jest przedstawiona na **schemacie 22**.



**Schemat 22.** Idea strategii syntezy boranofosfonianów z wykorzystaniem borowodorku sodu jako źródła boranu i *H*-fosfonianu jako źródła *P*-nukleofila.

Pewnym mankamentem takiej metody wydaje się być konieczność rozdzielania przestrzeni reakcyjnej na dwa obszary: w jednym z nich generowana jest terwalentna forma *H*-fosfonianu, natomiast w drugim zachodzi utlenianie wodoru grupy borowodorkowej. Ma to na celu uniknięcie ryzyka prawdopodobnego konkurencyjnego procesu, czyli utleniania związku *P*(III). W związku z tym w reakcji zastosowałem niewielki nadmiar borowodorku względem utleniacza, by mieć pewność, że generowany fosforyn nie ulegnie utlenieniu przez nieprzereagowany utleniacz. Jednak rozdzielanie przestrzeni reakcyjnej jest również niewątpliwą zaletą, ponieważ umożliwia modulowanie reaktywności generowanego  $\text{BH}_3$ .

Ponieważ podejście takie do tej pory było mało poznane<sup>11</sup>, należało rozważyć spektrum zmiennych, mogących mieć wpływ na proces tworzenia oczekiwanych produktów. Przewidywane „krytyczne punkty” syntezy zostały przedstawione na **schemacie 23**.



1. Utlenianie jonu wodorkowego.

2. Dimeryzacja.

3a-d. Koordynacja do atomu fosforu.

4. Wiązanie przez rozpuszczalnik.

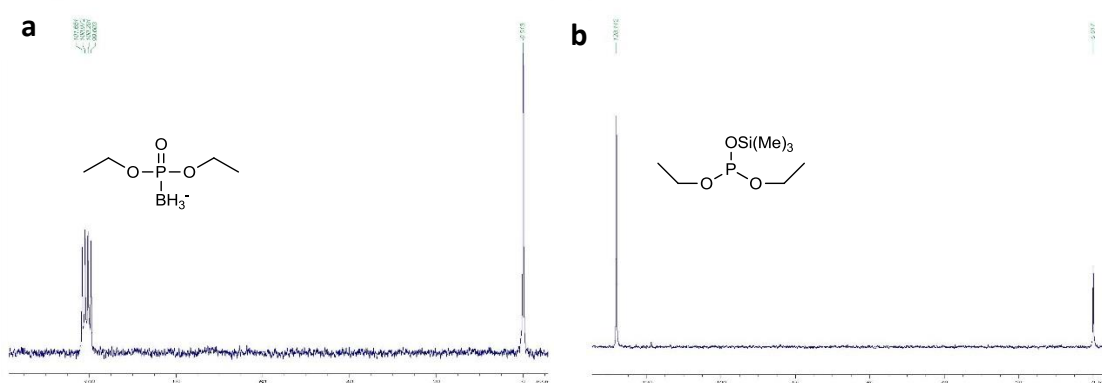
5. Wiązanie przez inne zasady Lewisa obecne w środowisku reakcyjnym.

**Schemat 23.** Przewidywane „punkty krytyczne” proponowanej metody syntezy boranofosfonianów z użyciem borowodorku sodu.

Pierwszą możliwą zmienną stanowi substancja działająca jako akceptor wodoru z grupy borowodorkowej. W tym celu przebadam powszechnie stosowane utleniacze, takie jak elementarne brom oraz jod, a także tzw. pozytywne halogeny, tj. *N*-jodo-, *N*-bromo- i *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (odpowiednio NIS, NBS i NCS). W celu rozszerzenia spektrum stosowanych związków przebadam również nadtlenek benzoilu i nadtlenek wodoru (perhydrol) jako przykłady utleniaczy niehalogenowych. W ramach eksperymentów wstępnych przeprowadziłem reakcje pomiędzy borowodorkiem sodu a każdym z tych utleniaczy w chlorku metylenu i acetonitrylu, bez obecności P-nukleofila. Warty podkreślenia jest tutaj fakt znaczących różnic w reaktywności borowodorku sodu w tych rozpuszczalnikach, co zostanie omówione szczegółowo w dalszej części tego podrozdziału. Ponieważ we wszystkich przypadkach reakcje przebiegały z porównywalną szybkością, stąd w kolejnym kroku zamierzałem określić, który z utleniaczy umożliwi otrzymanie boranofosfonianu



z wysoką wydajnością. Z powodu wielu potencjalnych zmiennych postanowiłem przyjąć pewne układy modelowe, w których możliwe było sprawdzenie wpływu konkretnego parametru. Dla testowania utleniaczy stosowałem jako rozpuszczalnik acetonitryl, a generowanie terwalentnej formy *H*-fosfonianu dietylowego prowadziłem w tym samym rozpuszczalniku przez silylowanie tego związku TMSCl w obecności trietyloaminy jako zasady – warunki te zostały wstępnie sprawdzone eksperymentalnie. Spośród testowanych utleniaczy najlepsze wyniki uzyskałem dla elementarnego jodu oraz NIS, gdzie wydajność tworzenia produktu określana metodą spektroskopii  $^{31}\text{P}$  NMR mieszanin, wynosiła ponad 98% (**rys. 5**).

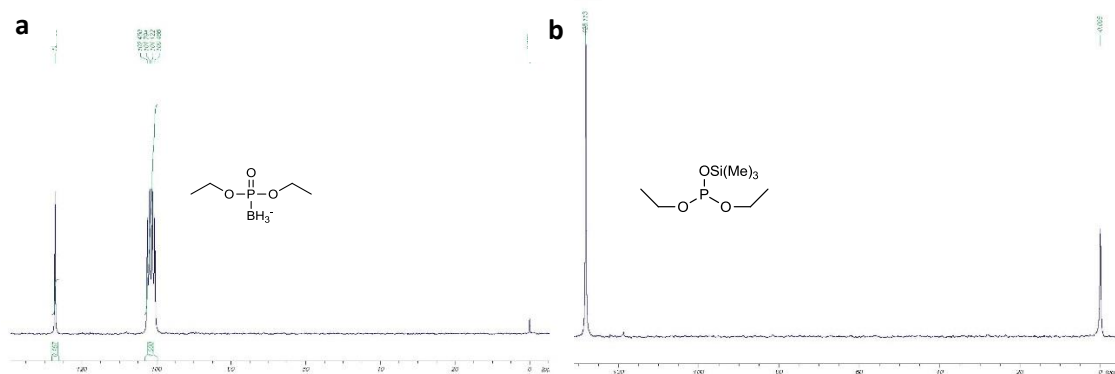


**Rys. 5.** Widma  $^{31}\text{P}$  NMR mieszanin poreakcyjnych *H*-fosfonianu dietylowego z TMSCl w acetonitrylu z użyciem jako utleniaczy dla anionu borowodorkowego: **a** – elementarnego jodu, **b** – NCS. Generowanie boranu prowadzone było w acetonitrylu.

Mimo podobnych oczekiwań wobec bromu oraz NBS i NCS, wyniki eksperymentów były odmienne i praktycznie nie uzyskałem oczekiwanego boranofosfonianu dietylowego (**rys. 5, widmo b**). Obserwując zmiany barwy w trakcie reakcji, jak również wydzielanie się gazowych produktów, stwierdzić można, że pomimo utleniania jonu wodorkowego, w roztworach tych nie dochodziło do koordynacji grupy boranowej przez wygenerowany fosforin. Przyczyn można doszukiwać się zarówno w oddziaływaniu tworzącego się  $\text{BH}_3$  z rozpuszczalnikiem, jak i koordynacji do jonów bromkowych czy chlorkowych. Porównując rozmiary anionów halogenów i atomu boru, należałoby spodziewać się lepszego dopasowania orbitali atomowych z mniejszymi chlorowcami, co mogłoby powodować tworzenie trwałych kompleksów z chlorkami i bromkami niż z jodkami. Dla potwierdzenia lub wykluczenia tej hipotezy, postanowiłem sprawdzić wpływ obecności jonów halogenowych podczas generowania  $\text{BH}_3$  na efektywność tworzenia się boranofosfonianów. Jako źródła anionów po-

służyły mi, rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, czwartorzędowe sole amoniowe. Rezultaty były zgodne z oczekiwaniami, tzn. wydajność tworzenia boranofosfonianu spadła z ponad 90% do poniżej 20% w obecności jonów bromkowych lub chlorkowych (2 ekw.). Za słuszością tej hipotezy przemawia również fakt, iż trifluoroboran  $\text{BF}_3$  jest słabym kwasem Lewisa<sup>60</sup> (słabszym np. od  $\text{BH}_3$ ), i mimo obecności mocno wyciągających elektrony atomów fluoru, dopasowanie orbitali jest tak duże, że efekt indukcyjny zostaje zrównoważony, a nawet staje się mniej istotny niż tzw. *backdonation*, powodujący zwiększenie gęstości elektronowej na elektronodeficytowym atomie boru i czyniący z niego słabszy kwas Lewisa. Znajdowało to potwierdzenie w innych eksperymentach, w których zamiast kompleksu boranu z dimetylosulfidem, używałem trifluoroboranu, nie obserwując tworzenia wiązania bor-fosfor.

Wspomniane wcześniej niehalogenowe utleniacze prowadziły do powstawania boranofosfonianu dietylowego jedynie w niewielkiej ilości, dlatego wyeliminowałem je z dalszych badań. Postanowiłem sprawdzić inne potencjalne akceptory jonu wodorkowego, m.in. kation dimetoksytrytylowy oraz kation trimetylosililowy dla generowania  $\text{BH}_3$  z  $\text{NaBH}_4$ . Używając pierwszego (DMTrCl) zaobserwowałem powstawanie produktu (boranofosfonianu) z niewielką wydajnością (poniżej 10% względem substratu na podstawie widm  $^{31}\text{P}$  NMR). Stosowanie TMSCl z kolei w początkowych eksperymentach pozwalało na uzyskiwanie wydajności rzędu 40-60%. Wobec tego przekonany byłem o podobnym mechanizmie aktywacji TMSCl jak w przypadku DMTrCl, czyli reakcji anionu wodorkowego z kationem sililowym. Jednak kolejne eksperymenty prowadzone w ten sam sposób nie prowadziły do otrzymania boranofosfonianów. Jedyną zmianą, w porównaniu do pierwszych prób, było użycie świeżo destylowanego TMSCl. Gdy natomiast do tego odczynnika dodałem niewielką ilość wody, wyniki znów przypominały wcześniejsze (*rys. 6*).



**Rysunek 6.** Widma  $^{31}\text{P}$  NMR mieszanin reakcyjnych z użyciem TMSCl w roli akceptora wodoru: **a** – częściowo zhydrolizowany odczynnik, **b** – odczynnik niezhydrolizowany. Reakcje (zarówno silylowanie i generowanie boranu) prowadzone były w acetonitrylu.

Jedynym wytłumaczeniem tych obserwacji był fakt, iż w wielokrotnie otwieranym odczynniku część chlorku TMS uległa hydrolizie, generując HCl. Podobny efekt uzyskałem również po dodaniu niewielkiej ilości wody do nowego odczynnika. Wynika z tego, iż to protony pełniły funkcję utleniacza. Idąc za tą przesłanką, sprawdziłem, czy również inne kwasy mogłyby być wykorzystane w tym celu. Wybrałem chlorek trietyloamoniowy, ponieważ w środowisku reakcyjnym była obecna trietyloamina jak i kationy trietyloamoniowe, więc nie spowodowałyby to w nim istotnej zmiany, a jednocześnie zwiększając stężenie kwasu, zwiększyłyby prawdopodobieństwo jego reakcji z borowodorkiem. Jednak mimo pewnych oczekiwań, nie obserwowałem powstawania boranofosfonianu dietylowego. Prawdopodobnie konieczne byłoby użycie mocnego kwasu, co przy zbyt dużym stężeniu wiązałoby się jednak z ryzykiem szybkiego przekazywania protonu na terwalentny atom fosforu (będący mocną zasadą), prowadząc do odtworzenia *H*-fosfonianu. Postanowiłem sprawdzić również inne źródło kationu silylowego z bardzo dobrą grupą opuszczającą, a mianowicie TMS triflat. Niestety nie obserwowałem reakcji przeniesienia anionu wodorowego i tworzenia reaktywnej grupy boranowej.

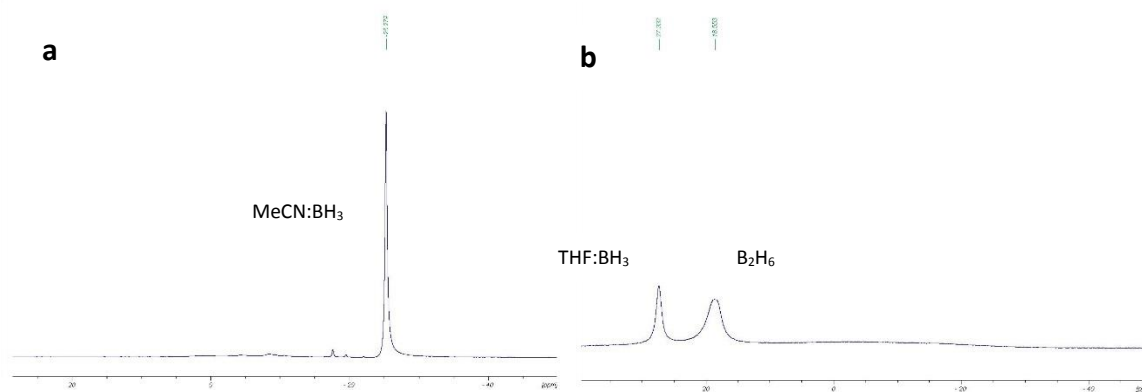
Podsumowując powyższe eksperymenty, utleniaczem działającym najlepiej, a jednocześnie łatwo dostępnym i trwałym, był elementarny jod. W związku z tym, kolejne doświadczenia, dotyczące wpływu różnych czynników na tę reakcję, zostały wykonane z użyciem jodu.

Potrąfiąc już w sposób powtarzalny prowadzić reakcję utleniania wodorku grupy  $\text{BH}_4^-$ , przystąpiłem do określenia, jakie ewentualne procesy uboczne mogą zachodzić w środowisku reakcyjnym na etapie generowania  $\text{BH}_3$  i wpływać na wydajność procesu tworzenia finalnego produktu, odpowiedniego boranofosfonianu. Znaczące według mnie i pokazane w **schemacie 23** były: możliwość dimeryzacji boranu do diboranu (**2**), oddziaływanie  $\text{BH}_3$  z rozpuszczalnikiem (**4**) oraz koordynacja boranu do innych zasad Lewisa obecnych w medium reakcyjnym (**5**).

Wszystkie wyżej wspomniane reakcje wydają się być ze sobą powiązane, mogąc stanowić dla siebie konkurencyjne procesy, a jednocześnie w sposób synergiczny utrudniać wiązanie grupy boranowej do atomu fosforu w związku P(III). Ponieważ zarówno ilości generowanego boranu, jak i zasady Lewisa, mogące z nim reagować, są bardzo małe w porównaniu do ilości rozpuszczalnika, postanowiłem więc sprawdzić w pierwszym kroku wpływ rodzaju rozpuszczalnika na przebieg reakcji syntezy. Bazując na teorii kwasów i zasad, można przewidywać różnicę reaktywności boranu w rozpuszczalnikach o właściwościach elektronodonorowych, vs. nieposiadającymi tej cechy. W związku z tym do testów wybrałem: chlorek metylenu, acetonitryl, monoglim, tetrahydrofuran oraz dioksan.

Pierwsze eksperymenty prowadziłem w taki sposób, by dany rozpuszczalnik stanowił zarówno środowisko silylowania *H*-fosfonianu, jak i utleniania jonu wodorkowego. W tych warunkach produkt (odpowiedni boranofosfonian) ilościowo powstawał tylko acetonitrylu, natomiast z ciągle dobrymi wydajnościami (ok. 80%) tworzył się również w THF, monoglimie i dioksanie. Jedynie chlorek metylenu okazał się całkowicie nieodpowiednim medium dla prowadzenia tej reakcji. Zgodnie z przewidywaniami rozpuszczalniki mogą brać aktywny udział w procesie boranowania związków P(III), tworząc silniejsze lub słabsze kompleksy z wygenerowanym boranem. W widmach  $^{11}\text{B}$  NMR procesy te są dobrze widoczne, ponieważ skoordynowana do tlenowych donorów grupa  $\text{BH}_3$  ma przesunięcie chemiczne bliskie 0 ppm. Jeśli wiązanie to jest wystarczająco mocne, produkt reakcji (boranofosfonian) powstaje w niewielkiej ilości, a jednocześnie tworzy się diboran  $\text{B}_2\text{H}_6$ , niebędący już reagentem boranującym. W chlorku metylenu obserwowałem praktycznie tworzenie się tylko dimeru  $\text{B}_2\text{H}_6$ , co tłumaczyło brak powstawania boranofosfonianu w tym rozpuszczalniku. Dla potwierdzenia tych obserwacji i hipotezy wiązania boranu przez rozpuszczalnik przeprowadziłem reakcje w taki sposób, by acetonitryl stanowił medium silylowania, a reakcja generowania boranu przebiegała w środowisku zawierającym tlenowe donory

elektronów, tj. THF i monoglim. Wyniki uzyskane w takim wariacie również pokazywały, iż konkurencyjnymi procesami dla reakcji boranowania atomu fosforu są w głównej mierze koordynacja  $BH_3$  do atomu tlenu rozpuszczalnika jak i tworzenie dimeru  $B_2H_6$ . Z kolei w acetonitrylu ilościowo tworzył się w pierwszym etapie związek o przesunięciu ok. -25 ppm ( $^{11}B$  NMR), któremu przypisałem strukturę kompleksu  $MeCN:BH_3$ . Był on na tyle trwały, że nie zaobserwowałem dalszego procesu tworzenia się diboranu, ale jednocześnie na tyle labilny, iż grupa boranowa mogła być przeniesiona na atom fosforu związku P(III) w procesie boranowania. W związku z tym rozpuszczalnikiem używanym jako standardowy do otrzymywania boranofosfonianów według badanej przeze mnie procedury został acetonitryl. Porównawcze zestawienie widm  $^{11}B$  NMR reakcji utleniania borowodorku jodem w różnych rozpuszczalnikach przedstawia **rysunek 7**.



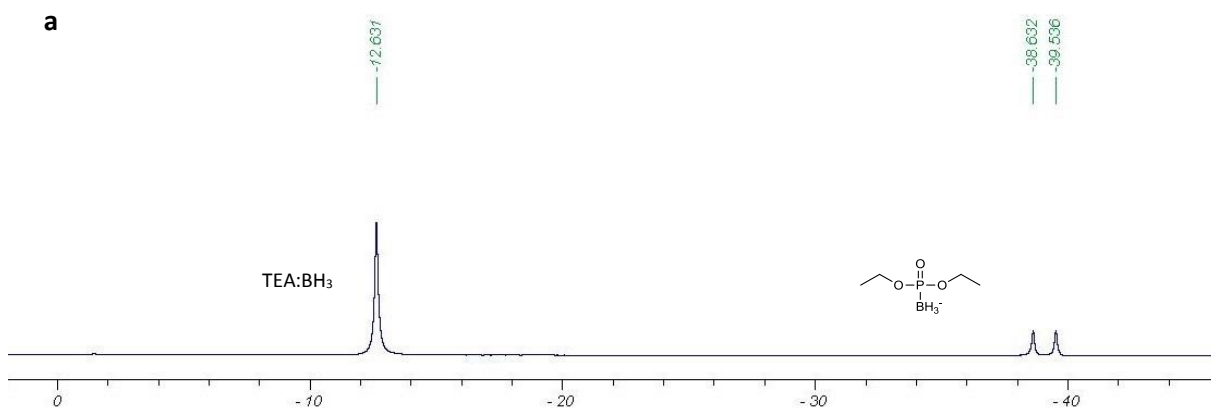
**Rysunek 7.** Widma mieszanin reakcyjnych po dodaniu jodu do borowodorku sodu: **a** – w acetonitrylu, **b** – w tetrahydrofuranie.

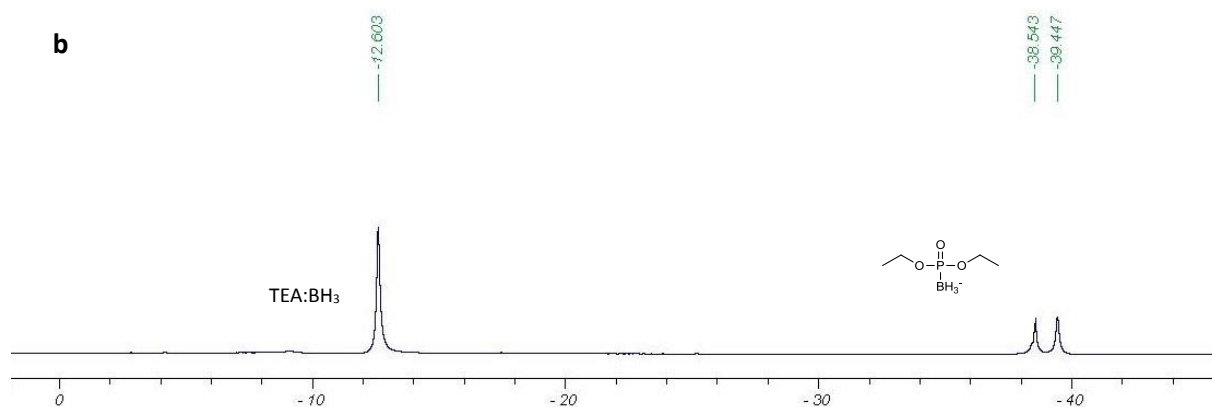
Na podstawie powyższych obserwacji można wnioskować, że metoda otrzymywania boranofosfonianów poprzez generowanie  $BH_3$  z  $BH_4^-$  polega na tworzeniu *in situ* kompleksu z rozpuszczalnikiem jako czynnika boranującego. W związku z tym zaproponowane na **schemacie 23** ścieżki **3a** i **3b** wydają się być mało prawdopodobne, ponieważ w warunkach reakcji kwas Lewisa, jakim jest grupa boranowa, reaguje najpierw z rozpuszczalnikiem o charakterze zasady Lewisa (**4**), a w przypadku jego braku, ulega dimeryzacji (**2**). O ile kompleksy z rozpuszczalnikami wykazują lepsze lub gorsze właściwości boranujące, o tyle utworzenie diboranu praktycznie uniemożliwia przeniesienie grupy  $BH_3$  na atom fosforu badanych związków P(III).

Ponieważ w badanych procesach najistotniejsze wydawało się być utworzenie kompleksu boranu skoordynowanego do nukleofila o odpowiedniej stałej trwałości, również obecność innych zasad Lewisa w medium reakcyjnym może odgrywać tu znaczącą rolę.

W związku z tym kolejny etap moich prac obejmował określenie wpływu rodzaju zasady, użytej do uzyskania terwalentnej formy etylo- i dietylowego *H*-fosfonianu.

W tym celu przebadalem wpływ następujących zasad: trietyloaminy, 1-metylopiperydyny, 1,4-dimetylopiperazyny oraz N,N-dimetyloaniliny. Tylko w obecności pierwszej z amin uzyskałem wysoką wydajność tworzenia boranofosfonianu monoestru, natomiast w pozostałych przypadkach, w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR, nie zaobserwowałem sygnału od oczekiwanego produktu. Po prześledzeniu reakcji krok po kroku okazało się, iż użyte zasady, z wyjątkiem trietyloaminy, były zbyt słabe do oderwania protonu od atomu fosforu i reakcja zatrzymywała się na etapie utworzenia silylowanego *H*-fosfonianu monoestru. W związku z tym podjąłem próby z aminami o porównywalnych do trietyloaminy wartościach  $\text{pK}_a$ : *n*-butyloaminą, *sec*-butyloaminą i trioktyloaminą. Dwie pierwsze rzeczywiście pozwalały na praktycznie ilościowe przeprowadzenie *H*-fosfonianu monoestru w boranofosfonian, natomiast trioktyloamina okazała się zbyt lipofilowa i nie mieszała się z fazą acetonitrylową i w związku z tym tworzenie formy terwalentnej z *H*-fosfonianu było utrudnione. Tak więc amina użyta do boranowania powinna cechować się wysoką zasadowością, ale użycie jej w znacznym nadmiarze (powyżej 4 ekw.) może prowadzić do ubocznej reakcji z  $\text{BH}_3$  i blokowania boranowania. Widoczne jest to bardzo dobrze na widmach  $^{11}\text{B}$  NMR (**rys. 8**), gdzie można zaobserwować charakterystyczny sygnał, przypisany kompleksowi grupy boranowej z trietyloaminą (identyfikacja na podstawie dodania wzorca wewnętrznego – handlowo dostępnego kompleksu  $\text{Et}_3\text{N}:\text{BH}_3$ ). Stąd do standardowej procedury zdecydowałem się używać trietyloaminy w ilości 3 ekw., w celu zapewnienia wystarczająco zasadowego środowiska do wygenerowania terwalentnej formy związku P(III), a jednocześnie uniknięcia nadmiernego kompleksowania powstającego boranu przez aminę.



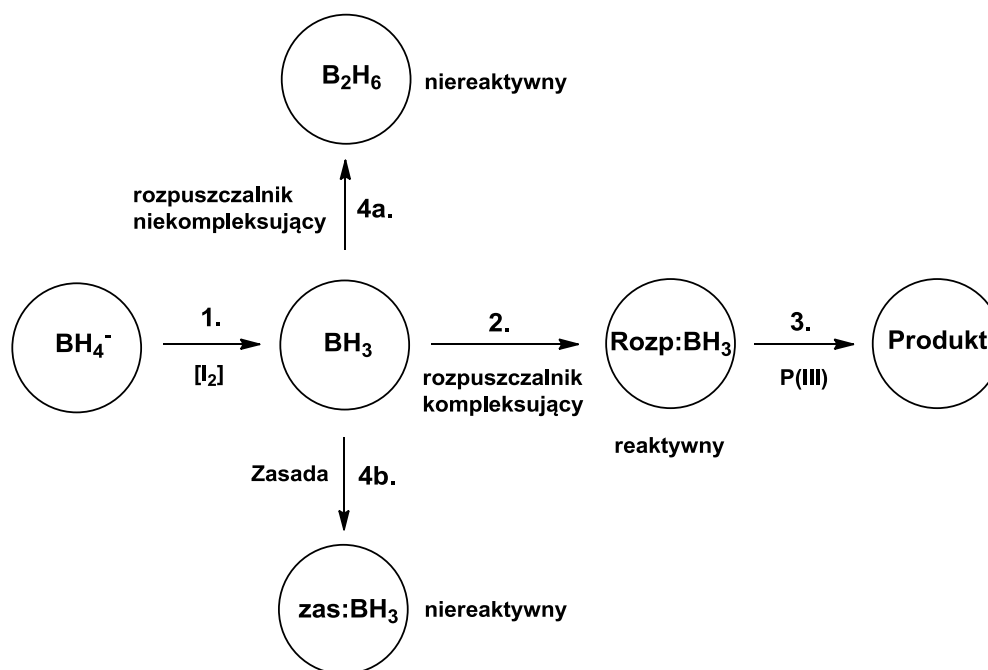


**Rysunek 8.** Widma  $^{11}\text{B}$  NMR kompleksu trietyloaminy z boranem: **a** – powstającego w reakcji, **b** – po dodaniu handlowo dostępnego odczynnika TEA:BH<sub>3</sub> do reakcji **a**.

Z procesem tworzenia terwalentnej formy *H*-fosfonianu związane jest również silylowanie, wobec czego przeprowadziłem kilka eksperymentów, stosując 3 powszechnie używane czynniki silylujące: chlorek TMS, chlorek tBDMS oraz BSA, w różnych ilościach i w obecności lub bez trietyloaminy. Dla BSA i tBDMSCl obecność aminy okazała się być niekonieczna, jednak wiązało się to z niższymi wydajnościami boranowania. W przypadku TMSCl brak aminy praktycznie uniemożliwiało tworzenie boranofosfonianu diestru. Nie zauważyłem natomiast istotnych różnic w przebiegu generowania terwalentnej formy atomu fosforu z *H*-fosfonianu diestru, jeśli w środowisku znajdowała się trietyloamina. Sam proces boranowania także nie wykazywał zależności od testowanych środków silylujących, w związku z czym jako standard postanowiłem stosować chlorek TMS. Ustalone warunki wymagały jeszcze przebadania etylowego *H*-fosfonianu jako substratu w syntezie boranofosfonianów monoestrów. Po serii doświadczeń z *H*-fosfonianem monoetylowym ustaliłem, iż korzystniejsze jest stosowanie 3 ekw. TMSCl oraz 4 ekw. Et<sub>3</sub>N, bez zmiany pozostałych punktów protokołu syntetycznego.

Podsumowując uzyskane w powyższych eksperymentach wyniki, opracowałem optymalne warunki do przeprowadzania reakcji boranowania *H*-fosfonianów mono- i diestrów przy pomocy generowanego *in situ* BH<sub>3</sub>. Ze wstępnych rozważań dotyczących krytycznych punktów syntezy (**schemat 23**), niektóre z nich zostały uprawdopodobnione, przy jednoczesnej falsyfikacji innych. Obecnie wydaje się najbardziej prawdopodobne, iż reakcja boranowania przebiega poprzez utworzenie kompleksu BH<sub>3</sub>:rozpuszczalnik (acetonitryl),

który wykazuje pożądane właściwości boranujące. Jeśli natomiast w środowisku reakcyjnym nie znajduje się rozpuszczalnik mogący stanowić zasadę Lewisa (np. dichlorometan), tworzy się dimer  $B_2H_6$ , niezdolny do boranowania. Stosowanie silnych zasad, celem uzyskania triskoordynowanej formy *H*-fosfonianu, może powodować wiązanie do ich cząsteczek  $BH_3$  i zmniejszenie ilości reaktywnego kompleksu z rozpuszczalnikiem na rzecz kompleksu z aminą o dużej stałej trwałości, niekorzystnego w otrzymywaniu boranofosfonianów. Wydaje się również mało prawdopodobne, by boranowanie zachodziło bezpośrednio, ponieważ  $BH_3$  (*in statu nascendi*) z powodu znacznej elektrofilowości triskoordynowanego i elektronodeficytowego atomu boru, ulega szybkiej koordynacji nawet do acetonitrylowego atomu azotu, uważanego powszechnie za mało nukleofilowe centrum. Jeśli z kolei brak chociaż słabej zasady Lewisa, cząsteczki boranu dimeryzują, reorganizując swoją strukturę elektronową w taki sposób, iż stają się nieaktywne względem dobrego nukleofila, jakim jest centrum fosforowe fosforynów. W oparciu o powyższe obserwacje zweryfikowałem wcześniej zaproponowane ścieżki reakcyjne. Przedstawia je **schemat 24**.

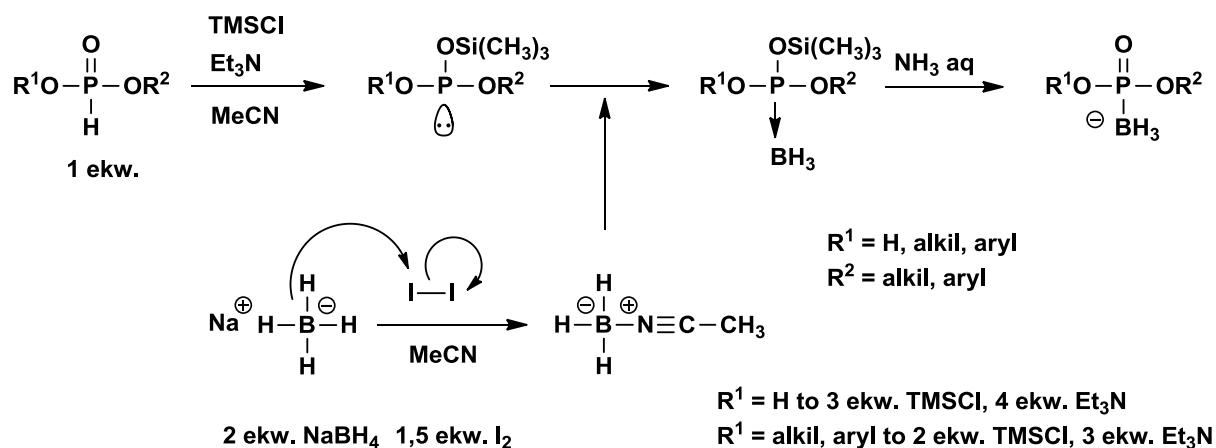


**Schemat 24.** Uprawdopodobnione ścieżki reakcyjne w czasie syntezy boranofosfonianów z wykorzystaniem generowanego  $BH_3$  z borowodoru sodu.

Zasadniczo można podsumować tę metodę syntezy boranofosfonianów jako generowanie w środowisku reakcyjnym kompleksu boranującego (proces 2) w postaci grup  $BH_3$  skoordynowanych do cząsteczek rozpuszczalnika. Jednoczesne procesy towarzyszące



(na **schemacie 24** odpowiednio **4a** i **4b**) niestety nie prowadzą finalnie do produktu, lecz stanowią reakcje konkurencyjne dla jego tworzenia. Na podstawie opisanych w niniejszym rozdziale metodycznych eksperymentów, udało się dobrać optymalne warunki dla prostego i szybkiego otrzymywania boranofosfonianów mono- i diestrów, minimalizując ryzyko konkurencyjnych procesów i praktycznie niwelując ich wpływ na wydajność metody. Standardowa procedura polegała więc na silylowaniu za pomocą chlorku TMS (2 ekw./3 ekw. – odpowiednio diester i monoester) w obecności trietyloaminy (3 ekw./4 ekw. – odpowiednio diester i monoester), a następnie dodawaniu kompleksu boranu utworzonego w reakcji borowodorku sodu (2 ekw.) z jodem (1,5 ekw.), przy czym medium wszystkich procesów stanowił acetonitryl. W związku z powyższym, zamieszczona na **schemacie 22**, idea strategii otrzymywania boranofosfonianów z użyciem borowodorku sodu, została uszczegółowiona, co przedstawia **schemat 25**.



**Schemat 25.** Protokół syntetyczny otrzymywania boranofosfonianów mono- i diestrów z H-fosfonianów z wykorzystaniem borowodorku sodu i jodu.

Tak opracowany protokół syntetyczny okazał się uniwersalny i pozwalał na otrzymanie różnych boranofosfonianów monoestrów i diestrów. Analizując użyte odczynniki można stwierdzić, że metoda ta mogłaby prowadzić do dwóch rodzajów soli boranofosfonianów: sodowej lub trietyloamoniowej. W rzeczywistości jednak, po wykonaniu widm protonowych izolowanych produktów, należy odrzucić powstawanie soli sodowych. Dokładny mechanizm wymiany kationu nie jest poznany, jednak wydaje się, iż to proces oczyszczania na kolumnie z żelazem krzemionkowym, z użyciem fazy ruchomej zawierającej trietyloaminę, ma decydujący wpływ na ostateczną postać izolowanych boranofosfonianów. Niewątpliwą zaletą tej metody syntezy boranofosfonianów jest brak konieczności stosowania handlowo

dostępnych kompleksów boranujących takich, jak  $(\text{CH}_3)_2\text{S}:\text{BH}_3$ ,  $\text{THF}:\text{BH}_3$ , które cechuje znaczna nietrwałość. Zamiast nich, kompleks taki zostaje wygenerowany bezpośrednio przed reakcją z jodu, acetonitrylu i dość stabilnego źródła boranu, jakim jest borowodorek sodu. Dodatkowo, przy zmianie rozpuszczalnika (np. użycie THF, dioksanu, monoglimu) można stosować to samo źródło czynnika boranującego.

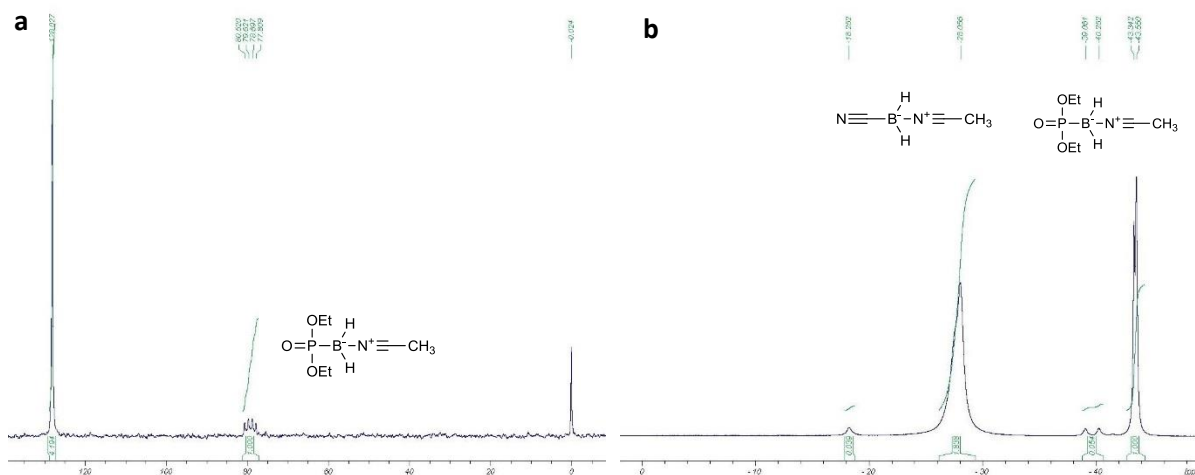
### 3.1.1.2. Inne borowodorki jako źródła boranu

Podczas optymalizacji wyżej opisanej metody syntezy boranofosfonianów, postanowiłem sprawdzić również przydatność innych dostępnych handlowo borowodorków jako źródeł boru. Testowane związki można podzielić na dwie grupy: borowodorki posiadające zmodyfikowaną część anionową lub posiadające inny niż sodowy kation. Do pierwszej grupy należały: borodeuterek sodu  $\text{NaBD}_4$ , cyjanoborowodorek sodu  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , natomiast w drugiej znalazły się: borowodorek litu  $\text{LiBH}_4$  i borowodorek tetrabutylamonowy  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ . Cyjanoborowodorek sodu miał posłużyć do sprawdzenia, czy metoda ta okaże się uniwersalna nie tylko pod kątem użytych substratów fosforowych, ale również uwzględniając substraty boranowe. Poza tym zamiana jednego atomu wodoru na grupę cyjankową, zmienia znacząco rozkład gęstości elektronowej i może wpływać na reaktywność tego substratu. W związku z powyższym uznałem, iż będzie to cenne metodycznie, tym bardziej, iż podobnych prób syntezy nie opisano dotychczas w literaturze. Z kolei potencjalne produkty, cyjanoboranofosfoniany, zostały co prawda uzyskane przez B. R. Shaw, jednak metodyka syntezy pozostaje niejasna<sup>41</sup>. Zastąpienie izotopowe wodoru deuterem, w przypadku stosowania borodeuterku sodu, nie powinno znacząco wpływać na przebieg reakcji, niemniej jednak było ciekawe pod względem możliwości zastosowania deuterowanych boranofosfonianów do różnych celów syntetycznych. Borowodorki z innymi niż sód kationami zostały wybrane w celu sprawdzenia, czy ich inna rozpuszczalność w medium reakcyjnym wpłynie na wydajność, czystość i szybkość syntezy.

Po wykonaniu wstępnych eksperymentów, badających jedynie utlenianie jodem zaproponowanych źródeł boranu w acetonitrylu, w każdym przypadku (z wyjątkiem  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) obserwowałem ilościowe tworzenie się kompleksu boran-acetonitryl, stosując do detekcji spektroskopię  $^{11}\text{B}$  NMR. W związku z tym przeprowadziłem serię eksperymentów, w ustalonych wcześniej dla borowodorku sodu optymalnych warunkach, używając

jako substratu *H*-fosfonianu dietylowego. Zgodnie z przewidywaniami boranofosfonian dietylowy powstawał szybko i wydajnie w przypadku użycia borowodorków litu, tetrabutylamonowego oraz borodeuterku sodu. Takie warunki reakcyjne więc mogą być stosowane przy syntezie deuterowanych boranofosfonianów lub gdy wymagane byłoby użycie innych niż sodowy borowodorków.

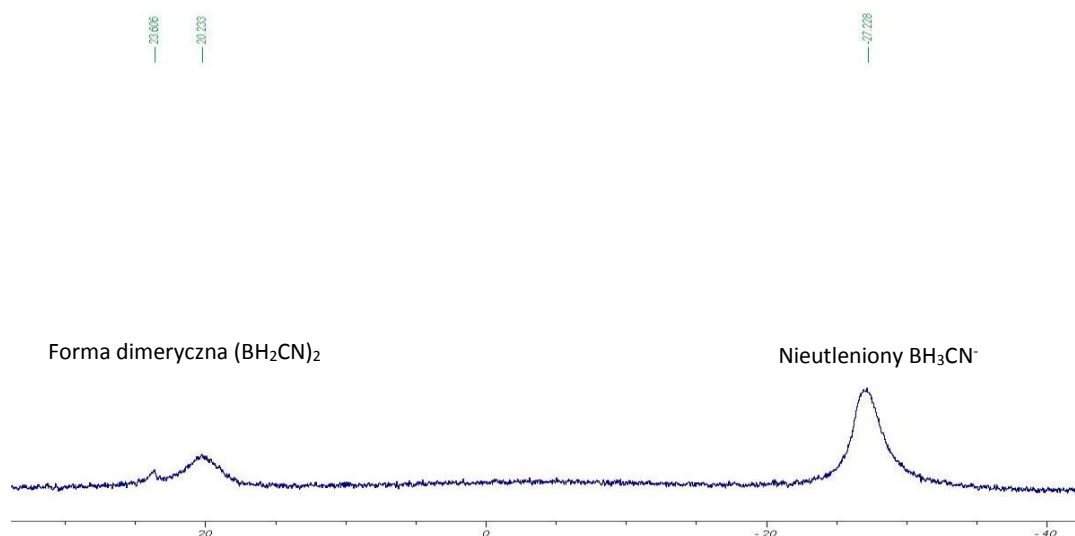
Z kolei, gdy źródłem boranu był cyjanoborowodorek sodu, obserwowałem powstawanie produktu o przesunięciu ok. 79 ppm w widmie  $^{31}\text{P}$  NMR (*rys. 9*), jednak proces ten nie był wydajny. Widmo  $^{11}\text{B}$  NMR mieszaniny reakcyjnej potwierdziło obecność grupy cyjanoboranowej przyłączonej do atomu fosforu, co widoczne było jako dublet (widmo odsprężone od protonów) o przesunięciu chemicznym ok. -43 ppm (*rys. 9*).



**Rysunek 9.** Widma mieszaniny reakcyjnej przy próbach otrzymywania cyjanoboranofosfonianu dietylowego w warunkach ustalonych dla metody z użyciem borowodorku sodu: **a** –  $^{31}\text{P}$  NMR; **b** –  $^{11}\text{B}$  NMR.

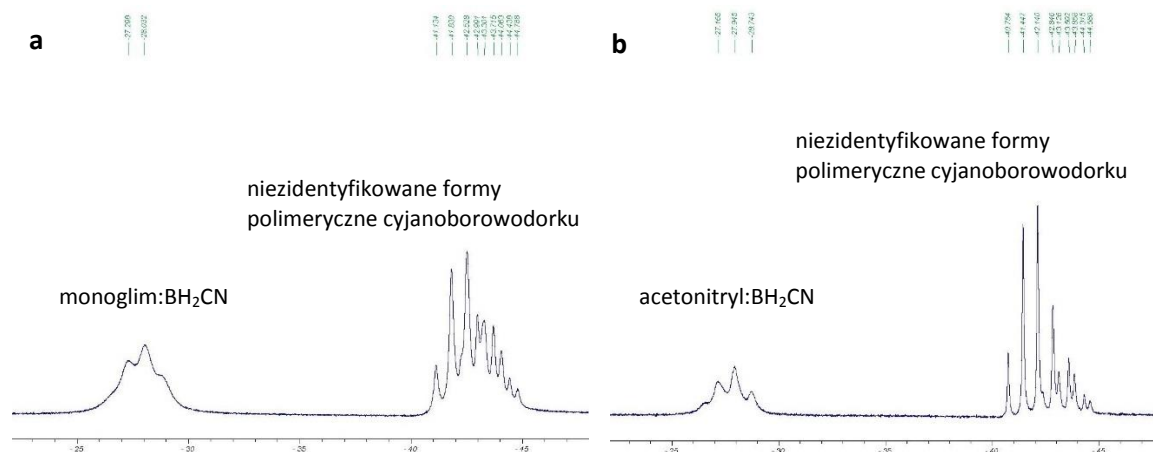
Zaobserwowane przesunięcia chemiczne odpowiadały danym znalezionym w literaturze dla tego typu związków. Zastanawiający był jednak fakt bardzo niskiej wydajności tworzenia tego typu związków, co wymagało wyjaśnienia. Pierwsza hipoteza zakładała, iż kompleks acetonitrylu i grupy cyjanoboranowej jest zbyt trwały termodynamicznie, w związku z czym do wymiany boranu pomiędzy rozpuszczalnikiem a atomem fosforu związku P(III) dochodzi w niewielkim stopniu. W związku z tym wykonałem eksperymenty stosując dioksan i tetrahydrofuran jako medium reakcyjne. W pierwszym z nich dodany jod nie uległ odbarwieniu, a reakcja utleniania wodorku przebiegała bardzo wolno. Ponadto nie obserwowałem powstawania cyjanoboranofosfonianu dietylowego, a w widmie  $^{11}\text{B}$  NMR

pojawił się sygnał o przesunięciu 20 ppm (**rysunek 10**), świadczący o reorganizacji elektronów grupy cyjanoboranej podobnie, jak w przypadku utleniania borowodorku sodu w dichlorometanie (tworzenie  $B_2H_6$ ).



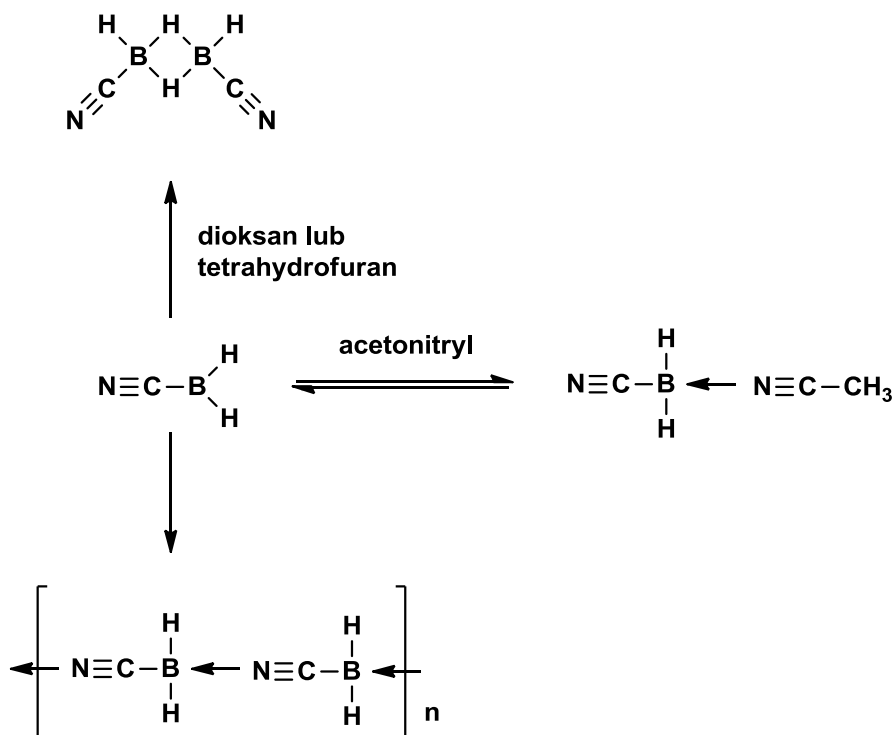
**Rysunek 10.** Widmo  $^{11}B$  NMR mieszaniny reakcyjnej w próbach syntezy cyjanoboranofofonianu dietylowego z użyciem dioksanu jako rozpuszczalnika.

Potwierdziło to wcześniejsze ustalenia o konieczności stabilizacji powstającej trikoordynowanej postaci boranu przez rozpuszczalnik, co więcej, sugerowało, iż lepszym donorem pary elektronowej dla boranu są związki zawierające atomy azotu niż tlenu. Eksperymenty te nie dały jednak odpowiedzi, czy w przypadku cyjanoborowodorku, ta stabilizacja jest zbyt silna. Zaplanowałem więc dodatkowo eksperyment z użyciem monoglimu, który wykazywał dość dobre właściwości donorowe przy utlenianiu borowodorku sodu jodem. Przeprowadziłem więc reakcję cyjanoborowodorku sodu z jodem w monoglimie, obserwując pojawienie się sygnału w widmie  $^{11}B$  NMR o przesunięciu -28 ppm i stałej sprzężenia B-H 90 Hz. Po dodaniu acetonitrylu przesunięcie nie uległo istotnej zmianie, natomiast zwiększyła się stała sprzężenia do wartości 104 Hz. Gdy natomiast eksperyment wykonałem w odwrotnej kolejności, powstały sygnał o przesunięciu -28 ppm i stałej sprzężenia 104 Hz, nie tylko nie ulegał przesunięciu po dodaniu monoglimu, ale również nie następowała zmiana stałej sprzężenia (**rysunek 11**), co może oznaczać, że acetonitryl tworzy najbardziej stabilne, spośród sprawdzonych rozpuszczalników, kompleksy.



**Rysunek 11.** Widma  $^{11}\text{B}$  NMR wykonane podczas utleniania cyjanoborowodoru sodu jodem w monoglimie (**a**), oraz po dodaniu do uzyskanej mieszaniny reakcyjnej acetonitrylu (**b**).

Nasunęło to kolejną hipotezę, iż skoro atomy boru wykazują wysokie powinowactwo do grup cyjanokowych, możliwa jest wzajemna stabilizacja atomu boru jednej grupy cyjanoboranej przez nitrylowy atom azotu kolejnej. Oczywiście, gdyby był to proces bardzo korzystny i szybki, przebiegałby równie wydajnie w każdym rozpuszczalniku. Wydaje się więc, iż jest to jednak stabilizacja poprzez tworzenie kompleksów z acetonitrylem. Można również spróbować pogodzić te dwie hipotezy, mianowicie założyć, iż kompleksy tych samych związków są najbardziej stabilne termodynamicznie, ale niepreferowane kinetycznie. W związku z tym kinetycznym produktem reakcji mógłby być kompleks z acetonitrylem, który następnie ulegałby podstawieniu przez atom azotu grupy nitrylowej kolejnego cyjanoboranu. Jeśli jednak zmienimy rozpuszczalnik na słabiej stabilizujący (dioksan, tetrahydrofuran), to nie utworzą się polimeryczne kompleksy, lecz dojdzie do reorganizacji rozkładu elektronów i powstania diboranu (**schemat 26**). Wydaje się jednak, iż na obecnym etapie badań tej kwestii nie można jednoznacznie rozstrzygnąć.



**Schemat 26.** Proponowane mechanizmy stabilizacji generowanego cyanoboranu.

Podsumowując tę część syntezy można wnioskować, iż zmiana kationu w stosowanych borowodorkach, czy zamiana izotopowa wodoru na deuter nie wpływają istotnie na przebieg syntezy boranofosfonianów i reagenty te mogą być stosowane zamiennie z borowodorkiem sodu bez konieczności zmiany warunków reakcji. Natomiast w przypadku modyfikacji na grupie boranowej (np. cyanoborowodorek sodu) zmiany rozkładu gęstości elektronicznej wydają się być na tyle znaczące, iż uniemożliwiają wydajne generowanie monomerycznego czynnika boranującego i w efekcie tworzenie finalnego produktu, cyanoboranofosfonianu. Mimo pewnych niejasności co do natury kompleksu boranu powstającego podczas utleniania cyanoborowodorku sodu jodem, jest on na tyle trwały, iż nie ulega podstawieniu przez atom fosforu związku P(III).

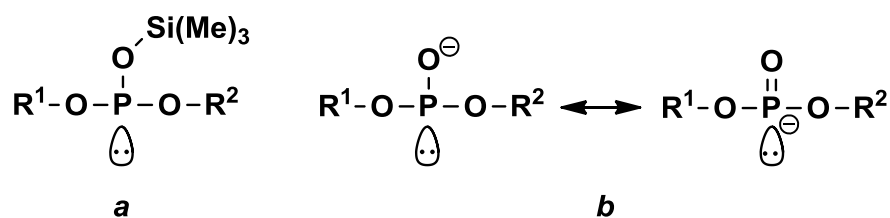
### 3.1.2. Metody wykorzystujące aktywne terwalentne postacie *H*-fosfonianów diestrów, z wyłączeniem silylowanych fosforynów

Zgodnie z tym, co zostało już zasygnalizowane, chemiczna synteza boranofosfonianów polega na wykorzystaniu kwasowo-zasadowych (wg. teorii Lewisa) właściwości grupy boranowej i terwalentnej formy związku P(III). W omówionych w części literaturowej me-

todach syntezy stosuje się albo związki P(III) z parą elektronową na atomie fosforu (np. amidofosforyny i fosforyny), charakteryzujące się wysoką reaktywnością i w konsekwencji ryzykiem zachodzenia procesów ubocznych, albo związki, w których nukleofilowy charakter atomu fosforu zostaje wygenerowany *in situ* z *H*-fosfonianów. Drugie podejście wydaje się lepsze dla wydajności reakcji, z powodu mniejszego prawdopodobieństwa zachodzenia reakcji ubocznych<sup>10, 13</sup>. W związku z tym zbadałem możliwość otrzymywania boranofosfonianów z *H*-fosfonianów, jednak zamiast powszechnie stosowanego w tym celu silylowania substratów, postanowiłem generować z nich *in situ* P-nukleofile.

Każde wiązanie chemiczne z atomem wodoru możemy rozpatrywać pod kątem jego kwasowości, czyli łatwości, z jaką będzie on odrywany przez zasadę. Oczywiście klasyczny sposób patrzenia, gdy jako zasady użyjemy wody, zawęży nam znacznie spektrum substancji o charakterze kwasowym. Jednak chemicy, zwłaszcza organicy, bardzo często wykorzystują kwasowość atomów wodoru, choćby podczas dobrze znanej każdemu studentowi chemii reakcji eliminacji halogenowodoru z chlorowcopochodnych alkilowych pod wpływem mocnych zasad. Mimo, iż zgodnie z teorią Broensteda, wiązanie *C-H* nie jest kwasowe, to występujący efekt indukcyjny zwiększa kwasowość na tyle, iż mocna zasada, jaką jest alkoholan, potrafi ten kation wodoru oderwać. W związku z tym dochodzimy do stwierdzenia, że osłabiając wiązanie pierwiastka z wodorem i/lub stosując wystarczająco silną zasadę (czyli jeszcze słabszy kwas) możemy każde takie wiązanie rozerwać. Nie inaczej jest w przypadku *H*-fosfonianów, gdzie intuicyjnie jako kwasowe atomy wodoru, rozpatrujemy te połączone z atomami tlenu, ignorując na pierwszy rzut oka obecność wiązań P-H, które również mogą ulegać rozerwaniu w odpowiednich warunkach.

W szeroko przebadanej już reakcji oksydatywnej kondensacji *H*-fosfonianów z aminami lub alkoholami wykorzystuje się formę terwalentną takich związków<sup>25</sup>, jednak nie należy jej utożsamiać z formą terwalentną anionu uzyskanego przez oderwanie atomu wodoru od atomu fosforu bez udziału czynnika silylującego. Mimo, iż obydwa indywidua (**rys. 12**) posiadają wolną parę elektronową na atomie fosforu i są dobrymi nukleofilami, to postać anionowa powinna być zdecydowanie bardziej aktywna.



$R^1, R^2 = \text{alkil, aryl}$

**Rysunek 12.** Porównanie struktur elektronowych terwalentnych form uzyskanych z *H*-fosfonianów diestrów poprzez: **a** – silylowanie w obecności zasady oraz **b** – oderwanie atomu wodoru od atomu fosforu przez mocną zasadę.

W związku z powyższym postanowiłem zbadać możliwość wykorzystania formy anionowej do syntezy boranofosfonianów. Chociaż formalnie ta postać jest fosforynem, to jednak odróżnia ją fakt, iż posiada ładunek ujemny oraz jest generowana *in situ* w środowisku reakcji. Badania metodyczne z użyciem różnych zasad pozwalających generować żądaną aktywną formę atomów fosforu stanowią treść kolejnych podrozdziałów.

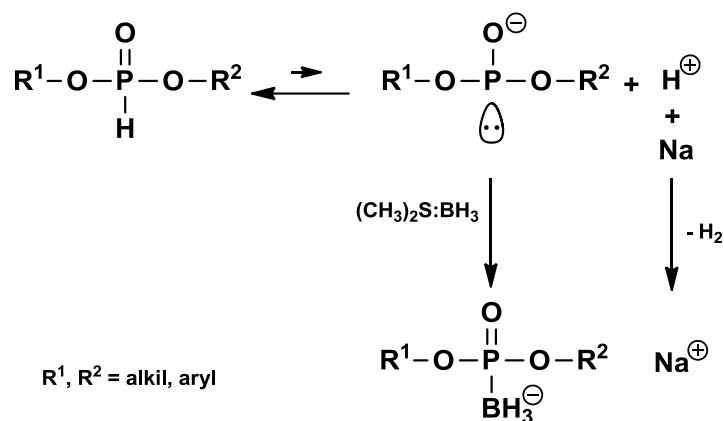
### 3.1.2.1. Aktywacja *H*-fosfonianów metalicznym sodem

Jako pierwszej substancji aktywującej *H*-fosfoniany użyłem metalicznego sodu<sup>61</sup>,<sup>62</sup>. Mimo, iż praca z tak reaktywnym metalem wymaga ostrożności, to jednak postanowiłem wykorzystać właśnie jego wysoką reaktywność do oderwania atomu wodoru od atomu fosforu. Ważną kwestią związaną z bezpieczeństwem jest w tym przypadku rodzaj stosowanego rozpuszczalnika oraz ewentualna zawartość w nim wody. Z tego względu poprzednio wykorzystywany acetonitryl, jak również dichlorometan nie mogły zostać użyte, gdyż pierwszy z nich w reakcji z sodem tworzy sól o wzorze  $\text{CH}_2\text{CNNa}$ <sup>63</sup>, a drugi może reagować wybuchowo poprzez mechanizm rodnikowy<sup>64</sup>. Wybrałem zatem etery, które nie wchodzą w reakcje z sodem. Eksperymenty wykonywałem w tetrahydrofuranie, dioksanie, eterze dietylowym oraz monoglimie. Do pierwszych reakcji użyłem *H*-fosfonianów monoestrów i diestrów. Już wstępne próby wykazały, iż wiązanie P-H w monoestrach jest zbyt mało kwaśne i nie ulega rozerwaniu nawet pod wpływem tak reaktywnego metalu jak sód. W związku z tym badania przedstawione w dalszej części tych podrozdziałów będą dotyczyć *H*-fosfonianów diestrów.

Początkowo umieściłem rozdrobniony sód w roztworach diestru dietylowego w badanych eterach i obserwowałem w widmie <sup>31</sup>P NMR, czy pojawi się sygnał o przesunięciu

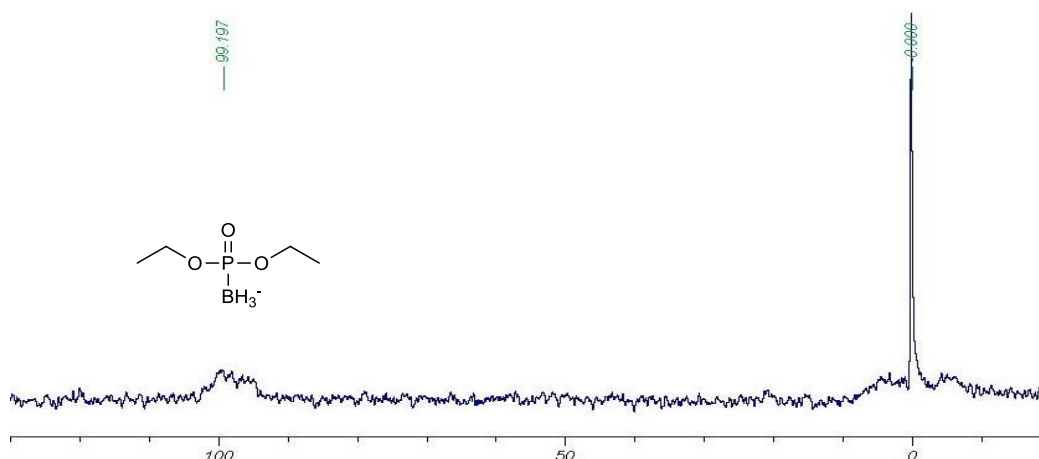


nięciu ok. 150 - 160 ppm, świadczący o powstawaniu soli sodowej substratu<sup>65</sup>. Jednak nawet po upływie 8 godzin nie obserwowałem żadnych zmian. Postanowiłem mimo to dodać kompleks boranu (dimetylosulfidowy), gdyż założyłem, że reakcja oderwania protonu od fosforu może być równowagowa i należy usuwać powstający produkt, by mogła biec wydajniej. Rzeczywiście, po wkropleniu źródła boranu, w widmach <sup>31</sup>P NMR pojawiły się sygnały od produktu – boranofosfonianu dietylowego. Reakcja nie przebiegła wydajnie w eterze dietylowym, co spowodowane było najprawdopodobniej najniższą rozpuszczalnością w nim substratu. Powstały produkt był oczywiście solą sodową i warte podkreślenia jest, iż mimo formalnie jonowego charakteru, pozostał rozpuszczony w rozpuszczalnikach niepolarnych. Wydawać by się mogło, że procesy te będą przebiegać szybko, podczas gdy po upływie 48 godzin nadal obecny był nieprzereagowany substrat. Oznaczało to, iż reakcja musi biec choć przez jeden etap posiadający wysoką barierę aktywacji. Gdy przyjrzymy się, w jaki sposób metale reagują z kwasami, zauważymy proces utleniania i redukcji przebiegający na powierzchni metalu. Łatwość redukcji jonu H<sup>+</sup> zależy więc od dwóch czynników – od mocy kwasu, wpływającej na efektywne stężenie kationów wodoru oraz od podatności metalu na utlenianie, określonej przez potencjał elektrochemiczny. Sód, jako metal bardzo aktywny chemicznie, utlenia się niezwykle łatwo, często wręcz w gwałtowny sposób, wydzielając przy tym duże ilości energii. Zatem w przypadku badanej przeze mnie reakcji, czynnikiem limitującym szybkość wydawała się być wartość stałej dysocjacji wiązania P-H. Stąd również oczywiste staje się, iż o ile diestry H-fosfonianów reagują powoli, o tyle odpowiednie monoestry nie ulegają w takich warunkach reakcji, gdyż można przyjąć, że wiązanie P-H jest zbyt silne i w roztworze nie znajdą się wystarczające ilości kationów wodoru. Ponadto wyjaśnia to, dlaczego reakcja tworzenia soli sodowej wyraźnie przyspieszała po dodaniu kompleksu boranu, mianowicie zastosowane zostało prawo działania mas poprzez kompleksowanie powstającego anionu fosforynowego. Proponowany mechanizm reakcji przedstawia **schemat 27**.



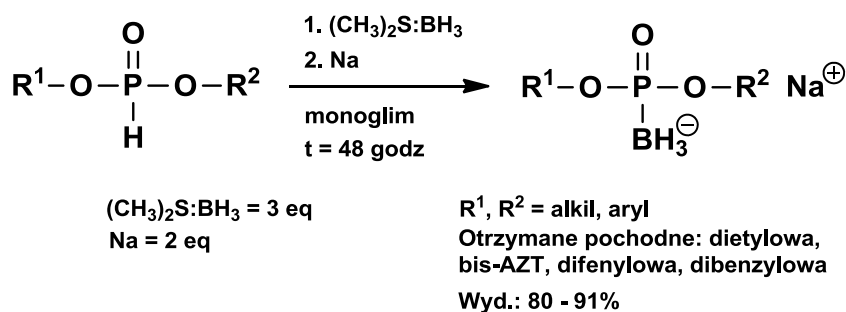
**Schemat 27.** Proponowany mechanizm syntezy boranofosfonianów diestrów poprzez generowanie anionu fosforynowego z użyciem sodu.

Spośród testowanych rozpuszczalników najlepsze efekty uzyskałem dla monoglimu. Przykładowe widmo  $^{31}\text{P}$  NMR mieszaniny reakcyjnej po 48 godzinach przedstawia **rysunek 13**.



**Rysunek 13.** Widmo  $^{31}\text{P}$  NMR mieszaniny po upływie 48 godzin dla reakcji H-fosfonianu dietylowego z sodem w obecności kompleksu boranu z dimetylosulfidem w monoglimie jako rozpuszczalniku.

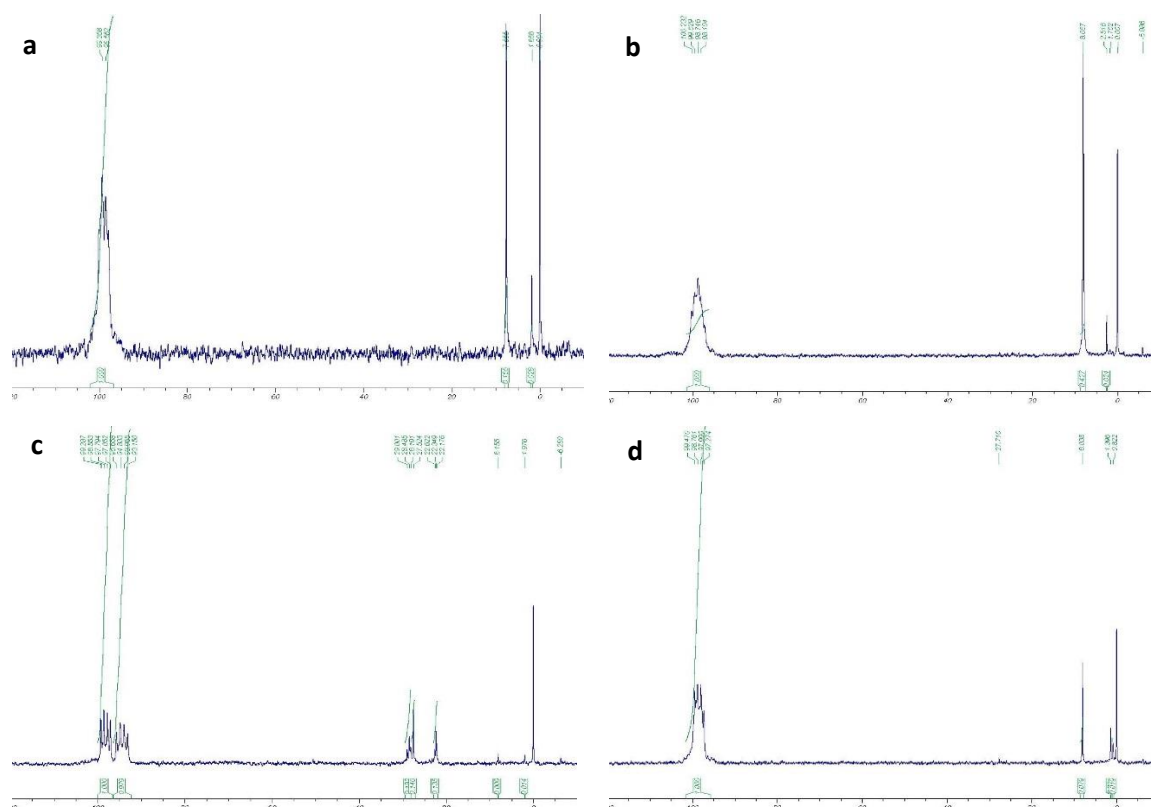
Powtarzając reakcję i stosując różne stosunki molowe reagentów ustaliłem optymalne warunki (**schemat 28**), które pozwoliły na uzyskanie szeregu boranofosfonianów diestrów. Wydajność dla diestru dinukleozydowego (bis AZT) wyniosła 91% (po izolacji). Stosując przy oczyszczaniu układ eluentów dichlorometan – metanol bez dodatku trietyloaminy, otrzymane produkty były w postaci soli sodowych.



**Schemat 28.** Zoptymalizowane warunki syntezy boranofosfonianów diestrów z użyciem sodu.

### 3.1.2.2. Aktywacja *H*-fosfonianów wodorkami metali

Zachęcony dobrymi wynikami syntezy z zastosowaniem sodu, postanowiłem sprawdzić, czy również wodorki metali aktywnych będą generować aniony fosforynowe i umożliwią otrzymanie boranofosfonianów diestrów. Istotna różnica między stosowaniem metalu a wodorku metalu polega na zmianie mechanizmu reakcji, gdyż metal mógł utleniać się w kontakcie z kationem wodoru, czyli wymagał jego obecności w roztworze, natomiast wodorek metalu zawiera już utleniony atom metalu (kation) oraz anion wodorkowy, będący bardzo silną zasadą, mogącą odrywać proton od atomu fosforu. W związku z tym właściwym reagentem jest jon  $\text{H}^-$ , a rola metalu sprowadza się do bycia przeciwjonem. Gdy w taki sposób spojrzymy na tę reakcję, wydaje się, że powinna być bardziej wydajna i szybsza niż poprzednio opisana reakcja z sodem. Ponadto również ograniczenia rozpuszczalnikowe są znacznie mniejsze i dotyczą tylko tych solwentów, które mogą reagować z silnymi zasadami, np. alkoholi. Wykonałem więc eksperymenty wstępne w 5 rozpuszczalnikach: tetrahydrofuranie, dioksanie, acetonitrylu, monoglimie oraz dichlorometanie. Źródłem boranu był kompleks dimetylosulfidowy w 4-krotnym nadmiarze molowym względem substratu (*H*-fosfonianu dietylowego), natomiast wodorek sodu użyty został w ilości molowej 2-krotnie większej niż substrat, *H*-fosfonian dietylowy. Zestawienie widm mieszanin reakcyjnych w różnych rozpuszczalnikach prezentuje **rysunek 14**.



**Rysunek 14.** Widma  $^{31}\text{P}$  NMR mieszanin reakcyjnych dla reakcji *H*-fosfonianu dietylowego z wodorkiem sodu w obecności kompleksu boranu z dimetylosulfidem w różnych rozpuszczalnikach: **a** – tetrahydrofuran; **b** – dioksan; **c** - acetonitryl; **d** – monoglim. Sygnały przy ok. 90 ppm odpowiadają produktowi, boranofosfonianowi dietylowemu, a przy ok. 8 ppm, substratowi, *H*-fosfonianowi dietylowemu.

Nie spodziewałem się istotnych różnic w przebiegu tych reakcji, jednak okazało się, iż synteza nie zachodziła we wszystkich rozpuszczalnikach tak samo wydajnie. Najwyższy stopień przereagowania zaobserwowałem w monoglimie (powyżej 90%) oraz w tetrahydrofuranie (80%), natomiast w dichlorometanie oraz dioksanie pozostało prawie 50% nieprzereagowanego substratu. Ciekawe wyniki otrzymałem w przypadku acetonitrylu (**rys. 14, widmo C**), gdyż, co prawda sygnał pochodzący od *H*-fosfonianu zaniknął, jednak oprócz oczekiwanego boranofosfonianu, powstawały liczne, niezidentyfikowane produkty uboczne. W związku z powyższym dalsze reakcje prowadziłem w monoglimie.

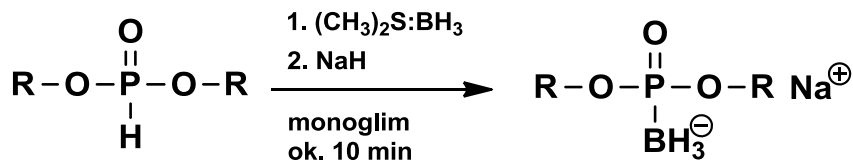
Istotnym zagadnieniem w opracowywanej metodzie syntezy był fakt, iż obecny w roztworze kompleks boranu może ulegać reakcji z anionem wodorkowym, tworząc anion  $\text{BH}_4^-$ , mogący łączyć się z kationami sodu i wytrącać w postaci  $\text{NaBH}_4$ . Stąd pierwsze próby wykonywałem w ten sposób, iż do *H*-fosfonianu dietylowego dodawałem najpierw wodorek sodu, a dopiero później kompleks boranujący, w ilości większej niż wodorek sodu. Miało

to na celu ewentualne zużycie części boranu w reakcji z nieprzereagowanym wodorkiem sodu tak, by pozostała część mogła reagować z wygenerowanym anionem fosforynowym. Przeprowadziłem szereg eksperymentów, sprawdzając różne stosunki substratów, jak również kolejność ich dodawania. W ich wyniku ustaliłem, że obecność kompleksu boranującego w medium reakcyjnym przed dodaniem wodorku sodu, nie wpływała na zmniejszenie wydajności tworzenia wiązania P-B, a wręcz ją podwyższała. Jakkolwiek fakt zwiększania wydajności był pewnym zaskoczeniem, to brak reakcji ubocznych w postaci tworzenia borowodorku sodu wydaje się uzasadniony. Przyczyną był zapewne fakt, iż anion wodorkowy jest bardzo silną zasadą, ale nie ma właściwości nukleofilowych. W konsekwencji, jeśli w otoczeniu boranu znajduje się anion fosforynowy, to on odgrywa rolę donora pary elektronowej. Zakładając taki scenariusz dodałem wodorek sodu do kompleksu boranu z dimetylosulfidem. Po ok. 10 minutach dodałem ostrożnie wodę celem zakończenia reakcji i wykonałem widmo  $^{11}\text{B}$  NMR bez odsprzęgania protonów. Wyraźny kwintet potwierdził obecność anionu  $\text{BH}_4^-$ . Świadczyło to o słuszności przyjętego założenia, iż anion wodorkowy jest zbyt słabo nukleofilowy, by konkurować z atomem fosforu, jednak w przypadku braku tego drugiego, może działać jako donor pary elektronowej dla grupy boranowej.

Podwyższenie wydajności w tej reakcji może tłumaczyć fakt, iż powstające sole sodowe mają charakter kowalencyjny, w związku z czym fosforyn sodowy nie posiada ujemnego ładunku i mimo obecności wolnej pary elektronowej na atomie fosforu, jego reaktywność i zdolność koordynowania boranu ulega zmniejszeniu w porównaniu do formy anionowej. Jeśli w roztworze przed reakcją znajduje się już boran, proces jego kompleksowania po dodaniu wodorku sodu przebiega bardzo szybko i przez generowany *in situ* anion fosforynowy. Jeśli natomiast brak jest boranu w momencie dodawania wodorku sodu, prawdopodobnie tworzy się sól sodowa fosforynu, która jest mniej nukleofilowa niż odpowiedni anion.

Testując następnie różne stosunki molowe reagentów w monoglimie jako rozpuszczalniku ustaliłem, że wystarczające jest stosowanie 4-krotnego nadmiaru kompleksu boranu z dimetylosulfidem i 2-krotnego nadmiaru wodorku sodu względem substratu fosforianowego. Reakcje z wodorkami metali, w odróżnieniu od tych z metalicznym sodem, były szybkie i przebiegały w ciągu kilku minut, co stanowi kolejne potwierdzenie hipotezy, iż limitującym szybkość etapem w reakcji z sodem jest dysocjacja wiązania P-H, co nie ma miejsca w metodzie z wykorzystaniem wodorku sodu. Izolację uzyskanych boranofosfonianów

przeprowadzałem na żelu krzemionkowym w układzie dichlorometan – metanol, a końcowe wydajności boranofosfonianów otrzymywanych w postaci soli sodowych wyniosły 70 – 85%. Optymalne warunki syntezy, jak również otrzymane w ten sposób pochodne, przedstawia **schemat 29**.



$(\text{CH}_3)_2\text{S}:\text{BH}_3 = 4$  ekw.

R = izopropyl, etyl, fenyl, benzyl, AZT

NaH = 2 ekw.

wyd. 70 - 85%

**Schemat 29.** Optymalne warunki otrzymywania boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem kompleksu boranującego i wodoroku sodu.

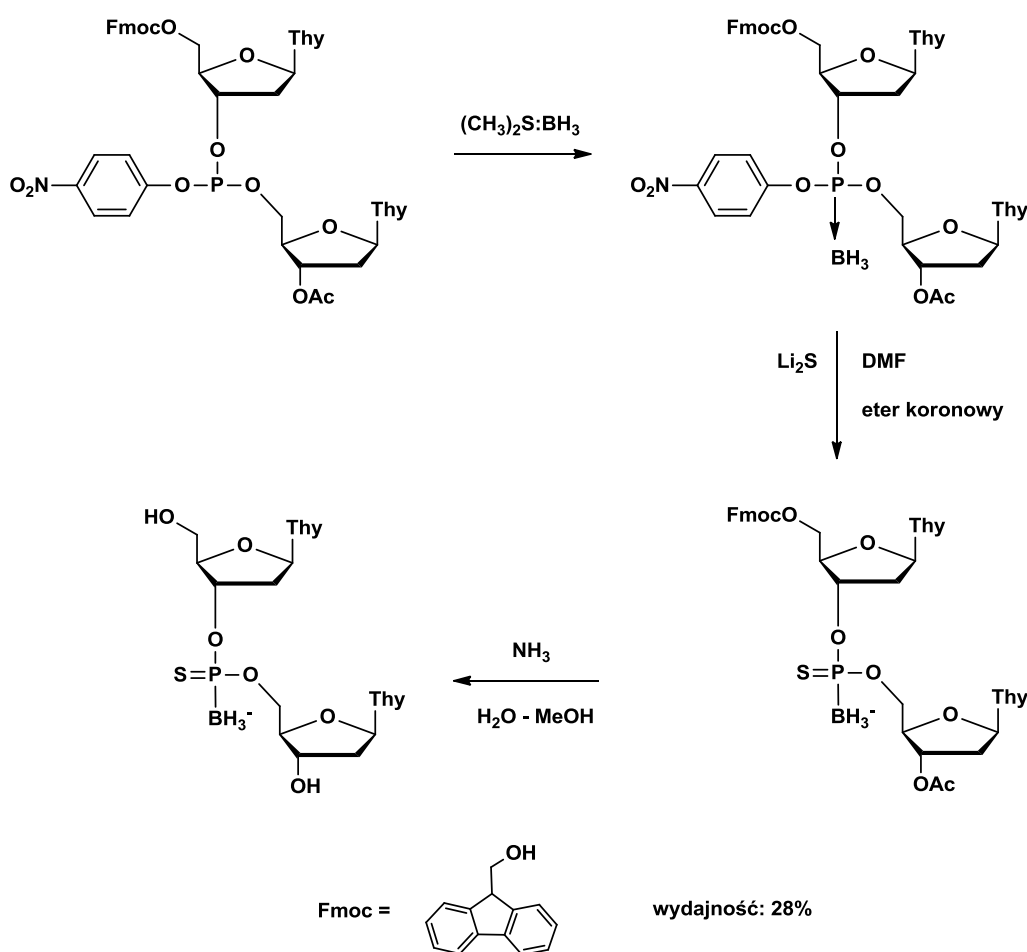
Zachęcony wynikami syntetycznymi z NaH postanowiłem sprawdzić również przydatność wodoroku wapnia jako źródła anionu wodorkowego. Miało to również uzasadnienie praktyczne, gdyż wodorek sodu jest bardzo reaktywny i przez to nietrwały, co w połączeniu z jego wysoką ceną może stanowić ograniczenie metody. Wodorek wapnia jest znacznie tańszy oraz trwalszy, co sprawia, iż jest często wykorzystywany w znacznych ilościach m.in. do osuszania rozpuszczalników.

Pierwsze próby syntetyczne przeprowadziłem w warunkach opracowanych dla wodoroku sodu, stosując jako rozpuszczalniki tetrahydrofuran, acetonitryl lub monoglim. Oczywiście ilość użytego wodoroku wapnia była dwukrotnie mniejsza niż wodoroku sodu. Po zmieszaniu reagentów i wykonaniu widm  $^{31}\text{P}$  NMR nie obserwowałem żadnych zmian, jednak w widmach  $^{11}\text{B}$  NMR można było dostrzec pojawienie się niewielkich sygnałów o przesunięciach charakterystycznych dla boranofosfonianów. Postanowiłem więc pozostawić mieszaniny reakcyjne na 24 godziny. Po upływie doby ponownie dokonałem analizy spektroskopowej. W każdym przypadku sygnał pochodzący od *H*-fosfonianu dietylowego ( $\delta_P \sim 5$  ppm) zaniknął całkowicie, natomiast pojawiły się sygnały od boranofosfonianu ( $\delta_P \sim 95$  ppm). Podobnie, jak przy użyciu wodoroku sodu, najwięcej produktów ubocznych powstało w acetonitrylu. Po hydrolizie nadmiaru wodoroku wapnia w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR oprócz sygnałów od produktów zidentyfikowałem również sygnały od *H*-fosfonianu dietylowego. W przypadku tetrahydrofuranu i acetonitrylu nieprzereagowany substrat stanowił 5% mieszaniny reakcyjnej. W acetonitrylu widoczne były również sygnały od produktów

ubocznych o przesunięciach chemicznych ok. 30 ppm, wskazujące na tworzenie się wiązań P-C. Najlepszy wynik uzyskałem w monoglimie, gdzie nieprzereagowany *H*-fosfonian stanowił zaledwie 0,7% produktów zawierających fosfor. Można więc uznać, że wykorzystanie wodoru wapnia w monoglimie jest korzystne, ale reakcje przebiegają znacznie wolniej niż w przypadku wodoru sodu. Stąd spróbowałem prowadzić je w podwyższonej temperaturze oraz zwiększyć ilości użytych reagentów względem *H*-fosfonianu. Niestety nie przyniosło to oczekiwanych efektów w postaci wzrostu szybkości syntezy. Niemniej jednak reakcje prowadzone w temperaturze pokojowej w ciągu 1 doby z wykorzystaniem monoglimu jako rozpuszczalnika, przebiegały wyjątkowo wydajnie, co potwierdzały widma  $^{31}\text{P}$  NMR mieszanin poreakcyjnych, w których widoczny był jedynie sygnał od finalnego produktu.

Bardzo interesujące i stanowiące bezsprzecznie zaletę tego podejścia syntetycznego był sposób oczyszczania produktu. Do syntezy używany był *H*-fosfonian diester, kompleks boranu z dimetylosulfidem, wodorek wapnia oraz monoglim. Zakończenie reakcji polegało na ostrożnym dodaniu wody do mieszaniny reakcyjnej. Wówczas, po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem, w kolbie pozostają tylko produkt i wodorotlenek wapnia. Okazało się, iż do takiej mieszaniny wystarczy dodać metanol, a następnie odsączyć nierozpuszczalny wodorotlenek wapnia, aby uzyskać czysty spektralnie boranofosfonian w postaci soli wapniowej. Wykonałem także wymianę kationu wapnia na trietyloamoniowy poprzez przepuszczenie rozpuszczonego w wodzie boranofosfonianu przez kolumnę z żywicą Dowex-50 w formie  $\text{H}^+$ , a następnie odparowywanie uzyskanego roztworu z trietyloaminą pod zmniejszonym ciśnieniem. Biorąc więc pod uwagę czas trwania reakcji, nie jest to metoda szybka, ale zestawiając ją z opisanymi w literaturze i wymagającymi izolacji z wykorzystaniem chromatografii cieczowej, która poza byciem czasochłonną wiąże się również z użyciem znacznej ilości rozpuszczalników, zaproponowana przeze mnie synteza z użyciem wodoru wapnia jest warta rozważenia alternatywą.

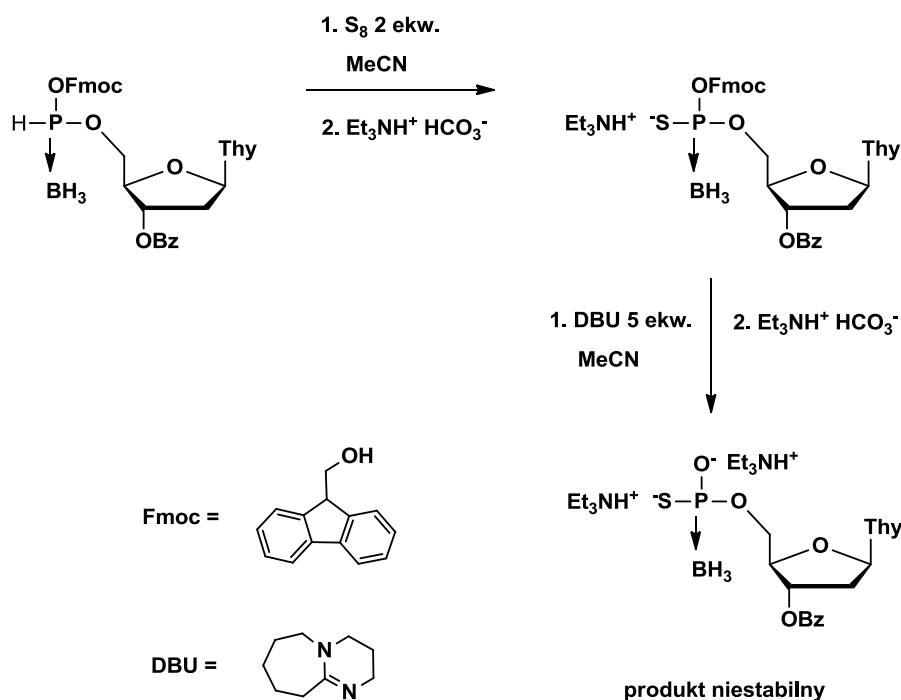
W tym miejscu należy nadmienić, iż zachęcony bardzo dobrymi wynikami w syntezie boranofosfonianów diestrów powyższą metodą postanowiłem sprawdzić, czy można ją wykorzystać w celu otrzymania boranotiofosfonianów, bazując na odpowiednich *H*-tiofosfonianach jako substratach. Podejście to różni się od literaturowych doniesień, które wykorzystują dwie ścieżki. Pierwszą z nich jest opisana przez Shaw synteza boranotiofosfonianów dinukleozydowych, polegająca na boranowaniu triestru fosforynowego, a następnie na jego sulfhydrolizie<sup>66</sup> (**schemat 30**).



**Schemat 30.** Strategia syntetyczna otrzymywania boranotiofosfonatów diestrów wg B. R. Shaw et al<sup>66</sup>.

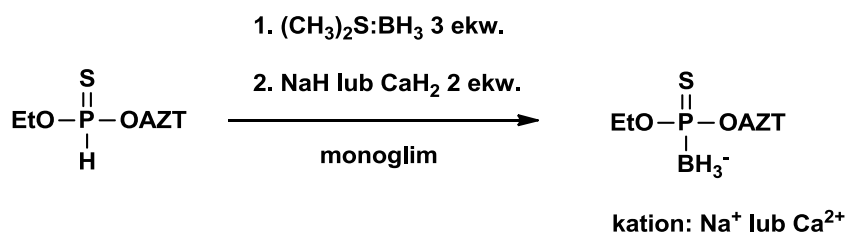
Druga natomiast, opracowana w grupie Wady i pozwalająca na otrzymanie boranotiofosfonatów monoestrów, jako substraty używa *H*-fosfiniany, które poddawane są najpierw reakcji boranowania, a uzyskane borano-*H*-fosfiniany ulegają następnie utlenieniu siarką do finalnych boranotiofosfonatów<sup>67</sup>. Warty podkreślenia jest fakt, iż etap siarkowania nie może być przeprowadzany analogicznie do *H*-fosfonatów monoestrów, które zwykle po silylowaniu utleniają się do tiofosforanów w zasadowym środowisku. W przypadku opisywanych tutaj pochodnych, silylowanie wpływało na znaczne obniżenie kwasowości atomu wodoru w borano-*H*-fosfinianie, co z kolei uniemożliwiało kluczowy etap siarkowania, tj. oderwanie protonu z wiązania P-H. W związku z tym konieczne okazało się utworzenie diestru z wiązaniami P-O-C, co sprzyjało oderwaniu protonu od atomu fosforu przez zasadę (**schemat 31**).





**Schemat 31.** Strategia syntetyczna otrzymywania boranotiofosfonianów monoestrów zaproponowana przez zespół Wady<sup>67</sup>.

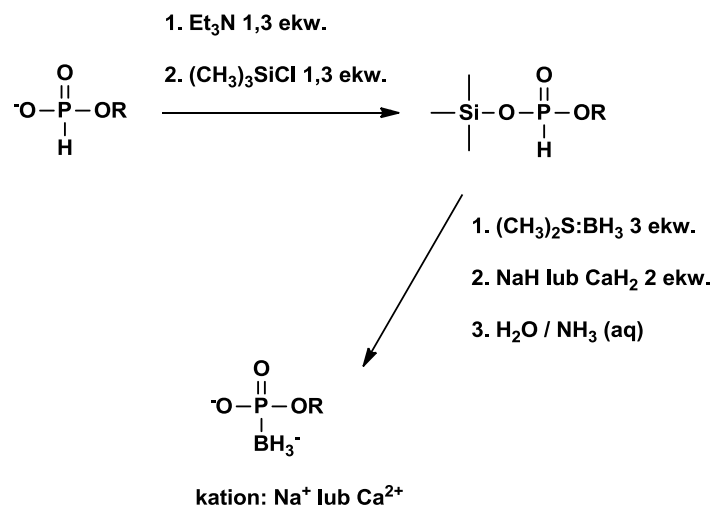
Cechą wspólną tych dwóch opisanych protokołów syntetycznych jest kolejność zasadniczych etapów: najpierw zachodzi boranowanie, a następnie siarkowanie. Uzasadnieniem konieczności takiej właśnie sekwencji syntetycznej jest to, iż *H*-tiofosfoniany nie ulegają łatwo silylowaniu, przez co nie można wygenerować z nich w ten sposób terwalentnej formy atomu fosforu, niezbędnej do koordynowania boranu. Dlatego właśnie możliwości tworzenia innych niż silylowane postaci atomu fosforu, będących zasadami Lewisa, powinny czynić możliwą do przeprowadzenia sekwencję reakcji odwrotną do tej opisanej w literaturze. Dla sprawdzenia swojej hipotezy użyłem *H*-tiofosfonianu diestru (AZT i etylowego), uzyskanego poprzez sulfuryzację *H*-fosfinianu AZT i jego kondensację z etanolem. Po dodaniu do roztworu tak otrzymanego *H*-tiofosfonianu w monoglimie kompleksu boranu i dimetylosulfidu, traktowałem mieszaninę reakcyjną wodorkami sodu lub wapnia (**schemat 32**).



**Schemat 32.** Proponowane podejście syntetyczne dla otrzymania boranotiofosfonianu diestru z wykorzystaniem wodorków sodu i wapnia.

W przypadku zastosowania wodoru wapnia nie zaobserwowałem żadnych zmian w widmie  $^{31}\text{P}$  NMR po upływie doby, natomiast reakcja w obecności wodoru sodu prowadziła w ciągu kilkunastu minut do produktu o przesunięciu chemicznym ok. 150 ppm w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR. Powstały sygnał był szeroki, a częstotliwość rezonansowa odpowiadała danym literaturowym dla boranotiofosfonianów<sup>66</sup>. Wydajność, szacowana na podstawie widma  $^{31}\text{P}$  NMR, wynosiła ok. 50%. Wobec powyższego podjąłem kolejne próby. Reakcja była powtarzalna, a wydajności zawierały się w zakresie 40 – 65%. Możliwe więc jest w zasadzie odwrócenie sekwencji reakcji w syntezie boranotiofosfonianu, co więcej, otrzymywany produkt powstaje w znacznie większej ilości, niż w przypadku syntezy opisanej przez Shaw *et al.* Niestety, izolacja powstałego boranotiofosfonianu diestru okazała się trudnym wyzwaniem, gdyż zarówno produkt jak i substrat wykazywały na tyle zbliżoną polarność, iż rozdział na kolumnie chromatograficznej okazał się nieskuteczny. Mimo wielu prób w różnych układach eluentów, nie otrzymałem produktu czystego w takim stopniu, by można go scharakteryzować spektralnie. Prawdopodobnie konieczne będzie użycie preparatywnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC. Znaczny potencjał przedstawionego przeze mnie podejścia syntetycznego uzasadnia podjęcie nie tylko dalszych prób izolacji, ale również rozszerzenia badań metodycznych.

Podsumowując ten rozdział chciałbym zaznaczyć również, iż początkowo metody syntezy boranofosfonianów z użyciem wodorów metali miały dotyczyć tylko diestrów, gdyż *H*-fosfoniany monoestry nie posiadają wystarczająco kwasowego protonu P-H. Postanowiłem spróbować ominąć ten problem poprzez silylowanie monoestrów *H*-fosfonianów. Co prawda wspomniana wyżej synteza boranotiofosfonianów opisana przez Wadę poruszała kwestię silylowania jako powodu zmniejszenia kwasowości atomu wodoru P-H i w związku z tym obniżania reaktywności atomu fosforu wobec elektrofili, to jednak uważałem, iż w przypadku stosowania bardzo silnych zasad, odrywanie protonu z wiązania P-H powinno być możliwe. Podjęte próby z użyciem silylowanych monoestrów *H*-fosfonianów potwierdziły moją hipotezę. Ogólny przebieg reakcji przedstawia **schemat 33**.



R = alkil, aryl

Rozpuszczalnik: monoglim, tetrahydrofuran, acetonitryl

**Schemat 33.** Przebieg syntezy boranofosfonianów monoestrów z wykorzystaniem wodorów sodu lub wapnia oraz czynnika siliującego.

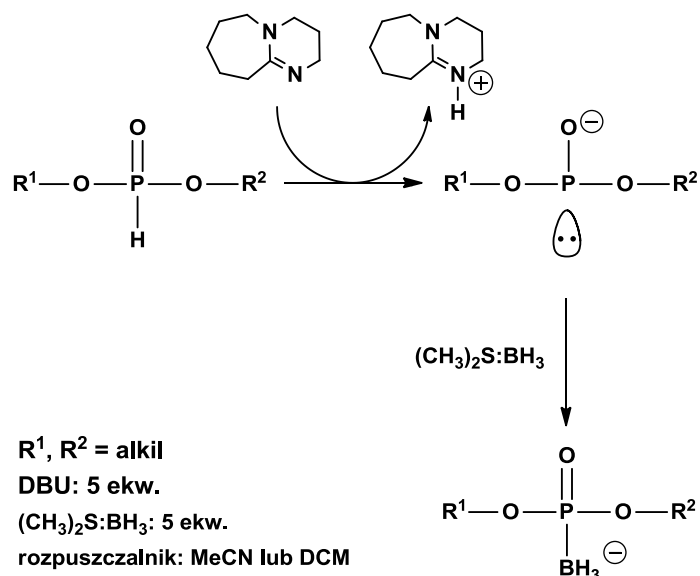
Użyte ilości chlorku trimetylosililu, jak również trietyloaminy uniemożliwiają tworzenie się formy triestru fosforynowego. Oczywiście można zadać pytanie, czy reakcja rzeczywiście przebiega bezpośrednio poprzez oderwanie atomu wodoru od siliowanego monoestru, czy też istnieje równowaga pomiędzy tri- i tetraskoordinowanymi formami tautomerycznymi siliowanego związku, z których pierwsza ulega boranowaniu. Nie można jednoznacznie wykluczyć takiego scenariusza, jednak wcześniej opisane sposoby otrzymywania boranofosfonianów zakładają zawsze uzyskanie atomu fosforu z wolną parą elektronową oraz, co ważniejsze, eksperymenty na diestrach *H*-fosfonianów, biegnące bez generowania postaci terwalentnej, nie prowadzą do powstawania boranofosfonianów. Wydaje się więc, iż w omawianym przypadku najbardziej uprawdopodobnioną wersją było oderwanie atomu wodoru P-H przez silną zasadę, jako kluczowy etap reakcji, gdyż tylko forma powstała w ten sposób mogła efektywnie koordynować boran. Niewątpliwie rozszerza to spektrum substratowe metody poprzez ominięcie bardzo niskiej kwasowości wiązania P-H w *H*-fosfonianach monoestrach. Efekt ten bezsprzecznie mógłby zostać osiągnięty również przez utworzenie połączenia P-O-C, jednak wymagałby dodatkowego kroku w celu selektywnego usunięcia blokującej grupy. W związku z tym nieskomplikowana procedura siliowania, boranowania, a następnie, w jednym kroku, hydrolizy nadmiaru odczynników i usunięcia grupy sililowej, może być użyteczną propozycją syntetyczną.

### 3.1.2.3. Inne sposoby tworzenia *in situ* aktywnych postaci *H*-fosfonianów

Oprócz opisanych w poprzednich podrozdziałach metod aktywowania *H*-fosfonianów za pomocą metali lub ich wodoroków do form mogących efektywnie kompleksować boran, postanowiłem również sprawdzić możliwość użycia mocnych organicznych zasad. Jako najbardziej oczywistą uznałem 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undeken (DBU), gdyż jest powszechnie wykorzystywana jako nienukleofilowa zasada o dużej mocy ( $pK_a$  w acetonitrylu wynosi 24,3). Próby prowadziłem z użyciem *H*-fosfonianów diestrów jako substratów, w różnych rozpuszczalnikach: dichlorometanie, tetrahydrofuranie, acetonitrylu i monoglicynie. Stosowanie silnej zasady okazało się mieć pewną przewagę nad metalami czy wodorokami metali. Po pierwsze, względy bezpieczeństwa, czyli brak ryzyka gwałtownych reakcji rodnikowych (metaliczny sód), czy powstawania wodoru (zarówno metal jak i wodoroki metali). Po drugie, DBU dobrze miesza się z organicznymi rozpuszczalnikami, co powoduje, iż reakcja jest reakcją jednofazową, bez komplikacji wynikających z heterogenności układów ciała stałe/ciecz. Jednak okazało się, że te niewątpliwe zalety nie wystarczają do tego, by reakcje z użyciem DBU przebiegały szybciej i efektywniej, a wręcz przeciwnie – wymagały dłuższego czasu, przy niższych wydajnościach, spowodowanych również trudnościami w oczyszczaniu uzyskiwanych soli boranofosfonianów z kationami  $DBUH^+$ . Mimo to podjąłem się sprawdzenia wpływu kilku czynników na przebieg tej reakcji. W przypadku monoestrów *H*-fosfonianów próby okazały się nieskuteczne. Mimo stosowania nawet znacznych nadmiarów DBU (10 ekw.) i dimetylosulfidowego kompleksu boranu oraz długiego czasu reakcji, nie obserwowałem pojawiania się sygnału ( $^{31}P$  NMR) pochodzącego od boranofosfonianu w żadnym z użytych rozpuszczalników. Wywnioskowałem więc, zgodnie z oczekiwaniami, iż DBU jest prawdopodobnie zbyt słabą zasadą, by oderwać proton od atomu fosforu w *H*-fosfonianach monoestrach i nie może zostać wykorzystana do otrzymywania boranofosfonianów monoestrów.

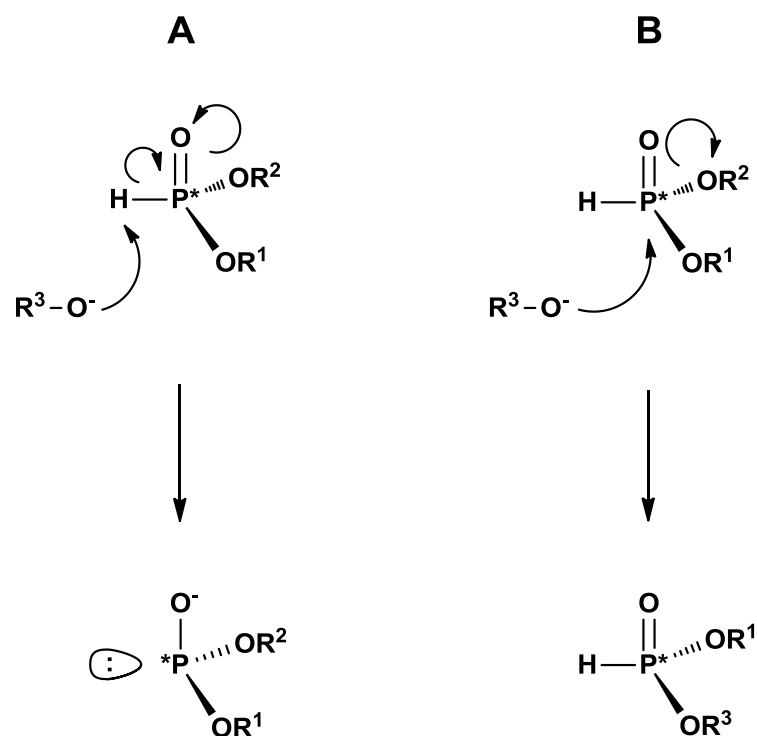
Jeśli chodzi o *H*-fosfoniany diestry, to najlepiej reagowały z DBU w obecności czynnika boranującego w dichlorometanie oraz w acetonitrylu. Zwykle, niezbyt intensywne sygnały od boranofosfonianów ( $^{31}P$  NMR), pojawiały się już po upływie godziny, jednak ilości stosowanych odczynników (zasady i kompleksu boranu) musiały zostać zwiększone z początkowych 3 do 5 ekwiwalentów, gdyż dopiero wówczas udało się skrócić czas reakcji do 72 godzin. Niestety, zwykle uzyskiwano mieszaniny produktów, a maksymalny stopień

przereagowania substratu wyniósł ok. 80%. Optymalne warunki zestawiono na **schemacie 34**.



**Schemat 34.** Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem DBU jako zasadowego aktywatora centrum fosforowego.

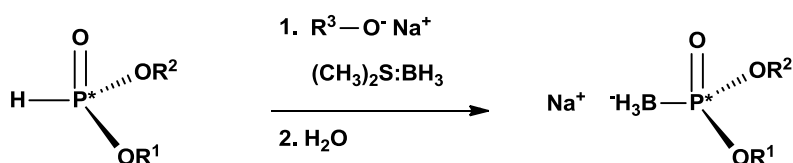
Kolejną grupą proponowanych przeze mnie zasad, mogących prowadzić do aktywacji atomu fosforu w *H*-fosfonianach, były alkoholany metali. Ich znana wysoka zasadowość jest również wykorzystywana w wielu syntezach, jednak w odróżnieniu od choćby DBU, bardzo łatwo hydrolizują, co znacznie ogranicza możliwości ich przechowywania. Wobec tego do reakcji używałem alkoholany syntezowanych bezpośrednio przed reakcją. Drugą wadą stosowanych alkoholany jest ich nukleofilowość, mogąca powodować reakcje uboczne, konkurencyjne względem odrywania protonu, np. substytucję nukleofilową na atomie fosforu o hybrydyzacji  $sp^3$ , skutkującą transestryfikacją, a jeśli substrat byłby chiralny, dodatkowo inwersją konfiguracji. W dużym uproszczeniu przedstawia to **schemat 35**.



**Schemat 35.** Konkurencyjne procesy, mogące zachodzić po dodaniu alkoholu do chiralnego *H*-fosfonianu diestru: **A** – reakcja oderwania protonu, wymagana do utworzenia formy fosforynowej oraz **B** – reakcja substytucji nukleofilowej na chiralnym atomie fosforu powodująca transestryfikację z inwersją konfiguracji. Przedstawione procesy są równowagowe.

Rzeczywiście, pierwsze eksperymenty, wykonywane z alkoholami: metanolanem i etanolanem sodu, prowadziły w niewielkim tylko stopniu do powstawania borano-fosfonianów diestrów, natomiast obserwowałem wciąż *H*-fosfoniany diestry, które w widmach <sup>31</sup>P NMR bez odsprzęgania z protonami, generowały sygnały o innej multipletowości niż substraty. Potwierdzało to jednoznacznie, iż reakcje transestryfikacji były preferowane w tych warunkach. Jakkolwiek grupa alkoksylowa jest silną zasadą i jako taka nie powinna być dobrą grupą opuszczającą, to nie należy zapomnieć, iż reakcja oderwania protonu od atomu fosforu również generuje powstawanie anionu fosforynowego, a nie obojętnej cząsteczki. W celu uniknięcia ubocznego procesu transestryfikacji postanowiłem zastosować alkohole o znacznie niższej nukleofilowości. Wybrałem do badań *tert*-butanolan sodu oraz *izo*-propanolan sodu. Sole takie uzyskiwałem w bezpośredniej reakcji sodu z osuszonym uprzednio alkoholem. Reakcje te nie przebiegały gwałtownie, a wręcz zbyt wolno, dlatego też zdecydowałem o podgrzewaniu mieszanin reakcyjnych pod chłodnicą zwrotną. Otrzymane alkohole dodawałem do mieszaniny badanego *H*-fosfonianu diestru i kom-

pleksu dimetylosulfid-boran. Jako rozpuszczalniki używałem dichlorometan, acetonitryl, tetrahydrofuran lub monoglim. W każdym z wymienionych rozpuszczalników, przy ilości 3 ekw. zasady i 3 ekw. kompleksu, następowało ilościowe generowanie odpowiedniego boranofosfonianu diestru. Zakończenie reakcji polegało na dodaniu wody, a następnie na odparowaniu mieszaniny, co w efekcie usuwało wszystkie lotne składniki, pozostawiając wodorotlenku sodu i boranofosfonian diester. Po chromatograficznym ich rozdzieleniu otrzymywane produkty miały postać soli sodowych. Syntezy prowadzono w sposób opisany na **schemacie 36**.



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = alkil, aryl  
R<sup>3</sup> = *tert*-butyl, *izo*-propyl  
rozpuszczalniki: DCM, MeCN, THF, monoglim  
alkoholan sodu: 3 ekw.  
kompleks boranu: 3 ekw.

Uzyskane pochodne:  
difenylowa, dibenzylowa,  
dietylowa, bis-AZT  
Wydajności 85-95%

**Schemat 36.** Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem nienukleofilowych alkoholanów sodu jako zasad generujących formę fosforynową.

### 3.1.3. Podsumowanie badań nad nowymi metodami syntezy boranofosfonianów mono- i diestrów

Przedstawione w podrozdziałach 3.1. metody syntezy boranofosfonianów stanowią niebadane do tej pory podejścia syntetyczne w kontekście uzyskiwania tej klasy pochodnych fosfonianowych. Zarówno stosowanie aktywnej, generowanej *in situ*, formy boranu, jak i przeprowadzenie *H*-fosfonianów w zasady Lewisa innymi sposobami niż opisane w literaturze, zdaje się być w pełni kompatybilne z otrzymywaniem prostych i strukturalnie złożonych boranofosfonianów.

W przypadku używanych borowodorków jako źródeł boru niezwykle istotną rolę odgrywa rozpuszczalnik, co zmieniło znacznie moją optykę na reaktywność związków zawierających bor. Okazuje się bowiem, iż tworzone formy z deficytem elektronowym, tzn. BH<sub>3</sub>, nie mogą istnieć w takiej postaci i natychmiast są koordynowane przez obecne

w środowisku reakcji zasady lub, w przypadku ich braku, reorganizują swoje struktury elektronowe, przechodząc w dimeryczny diboran  $B_2H_6$ , niewykazujący powinowactwa do wolnej pary elektronowej zlokalizowanej na funkcji fosforynowej. W tym miejscu właśnie warto zaznaczyć fakt, iż chemicy, projektując reakcję chemiczną i dobierając do niej rozpuszczalnik, często pamiętają o podstawowych właściwościach, typu zasadowość, kwasowość, polarność i związana z nią zdolność do rozpuszczania stosowanych substancji, niekoniecznie jednak zawsze zdają sobie sprawę z wpływu obecności lub braku wolnych par elektronowych w cząsteczkach rozpuszczalników. W praktyce laboratoryjnej, zajmując się szeroko rozumianą chemią *H*-fosfonianów, czy to syntezując odpowiednie monoestry, diestry, wykonując reakcje kondensacji oksydatywnej, najważniejszym parametrem rozpuszczalnika była jego zasadowość, która w przypadku tych związków odgrywa istotną rolę i może wręcz odpowiadać za całkowite niepowodzenie syntetyczne. Dla przykładu, reakcje kondensacji monoestrów kwasu *H*-fosfonowego z alkoholami z użyciem chlorku piwaloilu jako czynnika kondensującego, wymagają bardzo słabo zasadowego środowiska, gdyż w przeciwnym razie powstający produkt pośredni, mieszany bezwodnik acylo-*H*-fosfonianowy, bardzo łatwo przekazuje proton zasadzie, tworząc niezwykle reaktywną postać terwalentną, prowadzącą do reakcji ubocznych<sup>68</sup>. W związku z tym rozpuszczalnikami stosowanymi w tym procesie są zwykle dichlorometan lub acetonitryl, każdy z niewielkim dodatkiem pirydyny. Jak widać jednak to, co nieistotne w jednym typie reakcji, jest poniekąd najważniejsze w innym. I tak, w przypadku generowania monoboranu w dichlorometanie, powstający kwas Lewisa nie jest stabilizowany przez pary elektronowe zlokalizowane na atomie chloru rozpuszczalnika, w odróżnieniu od pary elektronowej na atomie azotu acetonitrylu, która świetnie spełnia tę rolę. W wyniku tego chlorek metylenu uniemożliwia w takich warunkach tworzenie boranofosfonianów, gdyż aktywna forma boranu przekształca się w nieaktywny diboran. Tym samym, najlepsze efekty syntetyczne w tym podejściu uzyskałem dla acetonitrylu jako rozpuszczalnika.

Drugim ciekawym aspektem dotyczącym tej metody jest rodzaj utleniacza stosowanego do wychwytywania anionu wodorkowego. *H*<sup>-</sup> związany z boranem jest silnym reduktorem i nie wymaga użycia silnych utleniaczy. Stąd standardowo posłużyłem się jodem jako akceptorem elektronów, gdyż świetnie sprawdzał się w naszym laboratorium, jako efektywny i wygodny w stosowaniu. Rzeczywiście jego przydatność została potwierdzona



także i w badanych przeze mnie reakcjach. Ciekawość jednak nasuwała myśl o przetestowaniu także innych utleniaczy. Mimo przewidywania podobnych efektów dla bromu czy chloru (w postaci tzw. pozytywnych halogenów), będących lepszymi biorcami elektronów niż jod, wyniki reakcji były odwrotne od oczekiwanych. W tym przypadku z kolei okazało się, iż nie tylko sam potencjał utleniania-redukcji odgrywa dużą rolę, ale w przypadku elektronodeficytowego atomu boru, należy uwzględnić formę, w jaką utleniacz przejdzie po akcie utlenienia anionu wodorkowego. Otóż brom i chlor tworzą HCl i HBr, generujące aniony chlorkowe i bromkowe. Są one słabymi zasadami, ale na tyle dobrze dopasowanymi geometrycznie, by silnie koordynować generowany boran. Sytuacja jest odmienna w przypadku jodu, słabo koordynującego boran, czego wyjaśnieniem zdaje się być wielkość orbitali atomowych poszczególnych chlorowców i ich różne dopasowanie do niewielkich rozmiarów pustego orbitalu  $p$  atomu boru.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż w opisanej przeze mnie metodzie nie ma konieczności stosowania nietrwałych kompleksów boranujących, takich jak dimetylosulfidowy, a generowany boran powstaje *in situ* w odpowiedniej ilości ze stosunkowo trwałego borowodorku sodu. Jakkolwiek, jedna z branych pod uwagę ścieżek reakcyjnych, zakładająca uwalnianie monoboranu i jego bezpośrednią reakcję z centrum fosforowym, nie została uprawdopodobniona, przez co hipoteza o użyciu mocniejszego kwasu Lewisa, w postaci  $BH_3$ , uległa falsyfikacji, to zaznaczyć należy, iż powstający przejściowo kompleks boranu z acetonitrylem jest bardzo dobrym kwasem Lewisa i jego generowanie nie wpływało negatywnie na przebieg reakcji, w porównaniu do kompleksu dimetylosulfidowego.

Pewnym mankamentem, choć jedynie w odniesieniu do samej techniki wykonywania syntezy tą metodą, jest rozdzielenie przestrzeni reakcyjnych. Konieczność ta, wynikająca z bardzo szybkiego utleniania atomu fosforu, powoduje również, iż należy odczekać, aż użyty utleniacz przereaguje całkowicie z nadmiarem odpowiedniego borowodorku, co może nieco wydłużać czas syntezy. Jednak, biorąc pod uwagę względną stabilność tworzonego kompleksu z acetonitrylem (kilka godzin w temperaturze pokojowej), możliwe jest jego wcześniejsze przygotowanie tak, by uniknąć prowadzenia dwóch procesów jednocześnie – silylowania  $H$ -fosfonianu i generowania czynnika boranującego.

Podsumowując, nowa metoda otrzymywania boranofosfonianów mono- i diestrów z użyciem borowodorku sodu stanowi wydajny sposób ich syntezy. Ponadto, przy

jej opracowywaniu i określaniu wpływu poszczególnych czynników, moja wiedza o zachowaniu się generowanego boranu i tworzonych przez niego kompleksów lub diboranu została znacznie rozszerzona. W tym kontekście bowiem brakuje wyraźnych wskazówek literaturowych, a temat właściwości połączeń boran-rozpuszczalnik wydaje się być niezwykle wartym zgłębiania.

Metody bazujące na wytwarzaniu form fosforynowych z *H*-fosfonianów diestrów lub monosililowanych monoestrów za pomocą sodu, nie są oczywiście całkiem nowym podejściem<sup>62, 64</sup>. Jednak już zastosowanie wodorków metali lub zasad organicznych (DBU i alkoholany) do tego celu stanowi pewną innowację. Stąd też wymagało to wielu eksperymentów, mających na celu ustalenie najkorzystniejszych warunków poprzez poznanie przebiegu reakcji. W tym kontekście sole sodowe, generowane *in situ* przez dodanie sodu do mieszaniny reakcyjnej substratu fosforowego i kompleksu boranującego, również poddano takim testom, gdyż nie były wykorzystywane wcześniej przy otrzymywaniu tej klasy pochodnych.

Reakcje *H*-fosfonianów diestrów z metalicznym sodem, mimo wysokiej wydajności (ok. 90%), przebiegały jednak wolno, czego powodem był etap polegający na utlenianiu metalu, tworzącego sieć krystaliczną i będącego w innej fazie, co wymaga obecności w roztworze kationów wodoru. Z powodu niskiej kwasowości wiązania fosfor-wodór, ilości te nie są wystarczające do efektywnego zachodzenia procesu utleniania metalu. Stąd metodę tę uznaję za ciekawą ze względu na mechanizm reakcji. Stwierdzić można, iż być może nie stanowi ona obecnie konkurencyjnego sposobu syntezy boranofosfonianów, ale może być rozważana jako racjonalna alternatywa syntetyczna.

Użycie wodorku sodu zamiast sodu metalicznego powodowało nieznaczny spadek wydajności reakcji, rekompensowany jednak przez znaczne skrócenie czasu procesu (do kilka minut). Podkreśla to kolejny raz różnicę w reaktywności metali i ich związków, w tym wypadku wodorku. Wysoka zasadowość anionu wodorkowego może zostać również wykorzystana do syntezy boranotiofosfonianów, do czego zachętę stanowią wykonane eksperymenty wstępne. W przypadku natomiast wodorku wapnia reakcja tworzenia boranofosfonianów przebiegała dość wolno (24 godziny), jednak z uwagi na bardzo wysokie wydajności, a ponadto niezwykle prostą izolację produktu, należy ją wyróżnić jako przydatną i mogącą konkurować z literaturowymi metodami syntezy boranofosfonianów diestrów z odpowiednich *H*-fosfonianów, wymagającymi sililowania, a także pracochłonnego rozdziału mieszanin poreakcyjnych (chromatografia cieczowa).

Podejście z aktywowaniem *H*-fosfonianów diestrów za pomocą zasady organicznej, np. DBU, nie przyniosło dotychczas zadowalających syntetycznych wyników, w odróżnieniu od reakcji z zastosowaniem alkoholatów metali o nienukleofilowym charakterze: *tert*-butanolanu i *izo*-propanolanu sodu. W przypadku DBU, mimo długiego czasu trwania reakcji, wciąż widoczne były sygnały od nieprzereagowanych substratów (<sup>31</sup>P NMR). Dodatkowo, obecność silnie lipofilowej zasady i jej uprotonowanej formy stanowi znaczne utrudnienie w rozdziale chromatograficznym. Tych wad pozbawione były alkoholany – reakcje z ich udziałem przebiegały wydajnie i szybko, a większość składników mieszaniny poreakcyjnej poddawała się odparowaniu, co przynosiło wymierne korzyści w trakcie rozdziału na żelu krzemionkowym.

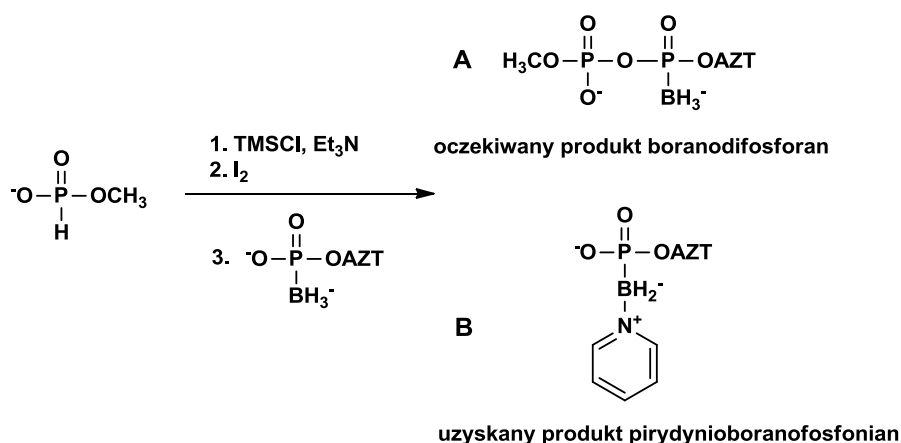
Podsumowując powyższą część syntetyczną mogę stwierdzić, iż cel, w postaci znalezienia nowych metod dla otrzymywania boranofosfonianów mono- i diestrów, został osiągnięty. Zaproponowane przeze mnie ścieżki reakcyjne stanowią nowe rozwiązania w przypadku tej klasy pochodnych fosfonianowych. Wartym podkreślenia jest fakt, iż bazują one na nieskomplikowanych założeniach, co przekłada się na stosunkowo proste wykonanie syntez, jak i na osiągnięte wysokie wydajności. Nie można oczywiście zapomnieć o konieczności ich dalszego badania pod kątem przydatności w odniesieniu do innych klas związków niż te otrzymane przeze mnie, jednak wykonane prace syntetyczne oraz spektroskopowe potwierdzają ich szerokie spektrum substratowe: od estrów alkilowych przez arylowe, alkilowo-arylowe po pochodne nukleozydowe. Dużą nadzieję wiąże także z nowym podejściem syntetycznym dla pochodnych boranotiofosfonianowych, co wymaga jeszcze znacznej ilości eksperymentów, zwłaszcza dotyczących izolacji produktów, niemniej uważam, że jest to warte dalszych badań.

### **3.2. Synteza pirydynioboranofosfonianów**

Nowe metody otrzymywania boranofosfonianów nie stanowiły mojego wyłącznego zainteresowania badawczego. Podjąłem się również zbadania i wyjaśnienia ich podstawowych właściwości chemicznych.

Pierwsze planowane eksperymenty łączyły się z realizowanym w Zakładzie projektem Lider, dotyczącym syntezy 5'-difosforanów nukleozydów o potencjalnym działaniu anty-HIV<sup>69</sup>. Wśród analizowanych pochodnych znalazły się analogi zawierające atomy

siarki, selenu oraz grupę boranową w części difosforanowej, które ze względu na opisane już właściwości biologiczne mogłyby znacząco polepszyć pewne cechy projektowanych związków, jak choćby podnieść lipofilowość czy obniżyć cytotoksyczność. Z tego powodu podjąłem się syntezy boranofosfonianów, mających być substratami do dalszych reakcji. I właśnie w trakcie wykonywania powtarzanej wielokrotnie reakcji oksydatywnej kondensacji *H*-fosfonianów, gdy jako nukleofila użyłem boranofosfonianu monoestru, zauważyłem nietypowy wynik reakcji. Otóż nie uzyskałem oczekiwanego produktu, ale w widmach <sup>31</sup>P NMR zaobserwowałem szeroki sygnał o przesunięciu chemicznym w granicach 58-62 ppm i multipletowości świadczącej o obecności atomu fosforu połączonego z atomem boru i niebędący użytym substratem boranofosfonianowym. Związek można było wyizolować na żelu krzemionkowym. Wobec tego, po określeniu prawdopodobnej struktury na podstawie wykonanej spektroskopii NMR jak i widma masowego okazało się, iż jest to nieopisany dotąd w literaturze rodzaj związku chemicznego, posiadający modyfikację na atomie boru. Grupę modyfikującą stanowiła pirydyna, a powstałą pochodną nazwałem roboczo pirydynioboranofosfonianem. **Schemat 37** pokazuje ścieżkę reakcyjną wraz z planowanym i uzyskanym produktem.



**Schemat 37.** Ścieżka reakcyjna kondensacji oksydatywnej w planowanej syntezie produktu **A**, a prowadząca do produktu **B**.

O ile identyfikacja dała jasną odpowiedź, co jest produktem reakcji, o tyle nadal niejasne było, w jaki sposób reakcja ta zachodziła i dlaczego nie obserwowałem tworzenia się oczekiwanego produktu – boranodifosforanu (**A**). W tej sytuacji poszczególne etapy procesu zostały poddane analizie w świetle możliwych mechanizmów, jak i weryfikacji tych za-

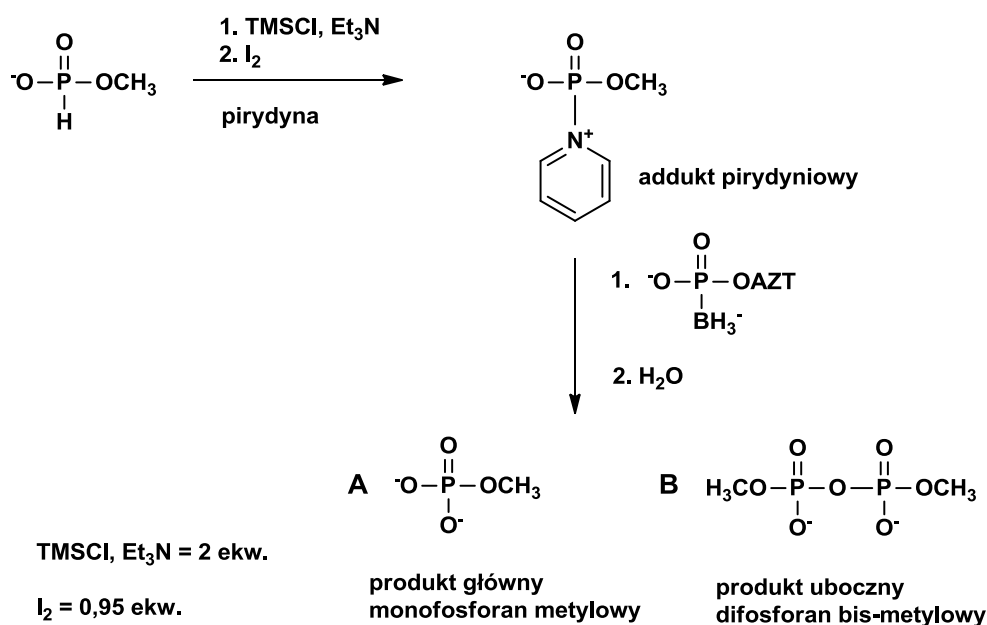
łożeń. W tym czasie okazało się także, że prace nad pochodnymi boranofosfonianów podstawionymi pirydyną na atomie boru prowadził zespół M. Caruthersa<sup>70</sup>. Mimo to postanowiłem kontynuować moje badania, w których związkami wyjściowymi były boranofosfoniany monoestry, w odróżnieniu od badań Caruthersa, które dotyczyły boranofosfonianów diestrów. W następnych podrozdziałach opisuję przeprowadzone eksperymenty dotyczące powstawania pirydynioboranofosfonianów monoestrów wraz z ich interpretacją.

### **3.2.1. Utlenianie grupy boranowej boranofosfonianów monoestrów jodem w obecności pirydyny**

Zanim wykonałem dalsze eksperymenty dotyczące możliwych ścieżek reakcyjnych i ewentualnego wpływu różnych czynników na przebieg reakcji tworzenia się pirydynioboranofosfonianów, należało zastanowić się, w jaki sposób związki te mogły powstawać w trakcie prowadzonej kondensacji oksydatywnej. Rozważałem przede wszystkim dwie hipotezy, które nie wykluczały się, a wręcz zdawały się być synergiczne. Po pierwsze, boranofosfoniany monoestry mogą nie być wystarczająco dobrymi nukleofilami, aby brać udział w reakcji kondensacji oksydatywnej. Druga hipoteza zakładała, iż być może obecny w środowisku utleniacz (jod) reagował preferencyjnie z boranofosfonianem zamiast z *H*-fosfonianem, co uniemożliwiało zajście pierwszego etapu kondensacji oksydatywnej, którym było utlenianie atomu fosforu przez jod.

W celu weryfikacji pierwszej hipotezy przyjrzałem się dokładnie warunkom prowadzenia opisywanej reakcji. Najlepszymi nukleofilami w kondensacji oksydatywnej są aminy oraz alkohole. W przypadku realizacji wspomnianego projektu Lider, jako nukleofile stosowaliśmy fosforany mono- i diestry, które użyte w odpowiednim nadmiarze prowadziły do tworzenia difosforanów z dobrą wydajnością. Podobne obserwacje poczyniono również dla tio- i selenofosforanów. Wobec tego początkowo wydawało się, iż uprawnionym jest oczekiwanie podobnego zachowania boranofosfonianów jako nukleofili. Warunki, w których prowadziłem pierwszą reakcję nie były typowymi dla kondensacji oksydatywnej, gdyż utleniacz dodawałem do mieszaniny *H*-fosfonianu i boranofosfonianu w pirydynie. Taka procedura była czasami wykorzystywana, gdyż ograniczała w znacznym stopniu uboczną reakcję, w której powstający z *H*-fosfonianu addukt pirydyniowy reagował z obecną w niewielkiej ilości wodą tworząc fosforan, a ten w reakcji z kolejną cząsteczką adduktu, generował difosforan z identycznym chemicznym otoczeniem atomów fosforu  $\alpha$  i  $\beta$  (np. bis-AZT).

W przypadku użycia boranofosfonianu monoestru jako substratu mogło to być niezwykle istotne i mieć decydujący wpływ na przebieg badanej reakcji. W związku z tym pierwsza hipoteza, dotycząca słabego nukleofilowego charakteru boranofosfonianu monoestru, nie mogła być wtedy jednoznacznie zweryfikowana, gdyż związek użyty jako nukleofil mógł reagować z utleniaczem szybciej niż z *H*-fosfonianem. Reakcja taka wydawała się być możliwa, gdyż grupa boranowa posiada wiązania B-H, mogące działać jako reduktory. Fakt ten potwierdzają publikacje dotyczące wykorzystania boranofosfonianów do redukcji kationów metali celem uzyskania nanocząstek<sup>71</sup>. W związku z tym wykonałem eksperymenty w taki sposób, by utlenianie *H*-fosfonianu z wytworzeniem adduktu pirydyniowego zachodziło przed dodaniem boranofosfonianu. Mimo tak przeprowadzonej reakcji, nie uzyskałem jednak pożądanego produktu, tzn. boranodifosforanu, a jedynymi produktami reakcji były monofosforan i difosforan z identycznymi podstawnikami przy atomach fosforu. Boranofosfonian użyty jako substrat nie ulegał żadnym przemianom w tych warunkach (**Schemat 38**).

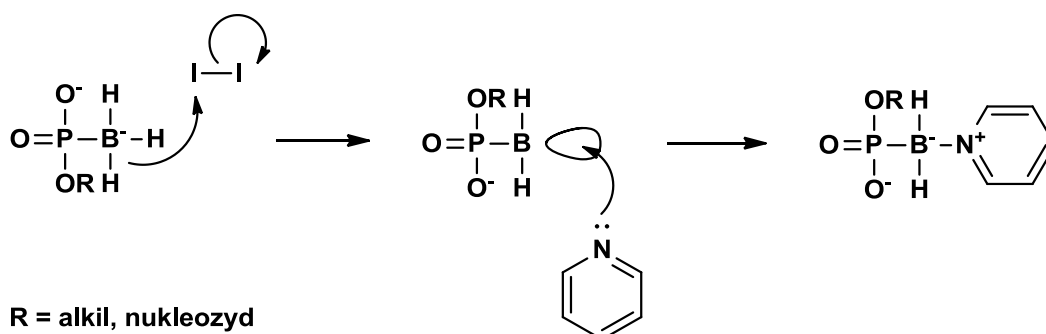


**Schemat 38.** Próba reakcji kondensacji oksydatywnej *H*-fosfonianu monoestru z boranofosfonianem monoestrem dodanym do wygenerowanego adduktu pirydyniowego.

Z powyższego wynikało, że użyty boranofosfonian monoester nie był wystarczająco dobrym nukleofilem w stosunku do adduktu pirydyniowego. Wobec tego, druga hipoteza dotycząca utleniania boranofosfonianu monoestru wydawała się być bardziej prawdopodobna, gdyż obecny w mieszaninie jod mógł szybciej reagować z grupą boranową

niż z atomem fosforu *H*-fosfonianu. Jak wspominałem, hipotezy te były synergiczne, tzn. zarówno użycie słabego nukleofila, jak i warunki utleniające, mogły sprzyjać obserwowanemu kierunkowi reakcji.

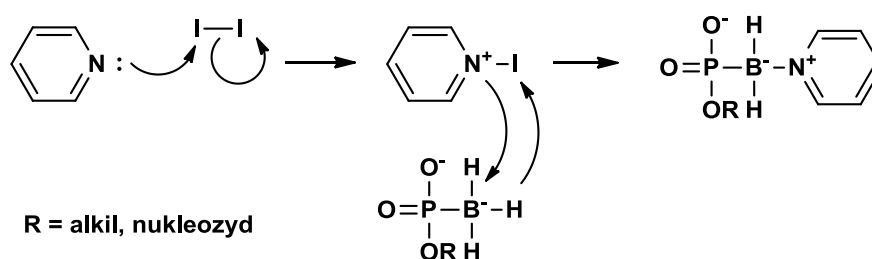
Kolejnym ważnym aspektem, choć już w kontekście samej reakcji tworzenia pirydynioboranofosfonianów, a nie prób użycia boranofosfonianów jako nukleofili w reakcji kondensacji oksydatywnej, był sam przebieg utleniania boranofosfonianu. W tym przypadku najbardziej prawdopodobna wydawała się ścieżka reakcyjna, którą ilustruje **schemat 39**.



**Schemat 39.** Rozważana ścieżka reakcyjna prowadząca do powstawania pirydynioboranofosfonianów poprzez bezpośrednie utlenianie anionu wodorkowego z grupy boranowej jodem i koordynację pirydyny do triskoordynowanej grupy  $P-BH_2$ .

Jako najprostsza i najbardziej intuicyjna, początkowo stanowiła ona jedyną rozważaną możliwość utleniania grupy boranofosfonianowej. Podobny mechanizm z trójskoordynowaną pochodną boranofosfonianu był zaproponowany przez naszą grupę badawczą dla utleniania diestrów boranofosfonianów<sup>72</sup>. Na poparcie tej hipotezy można przytoczyć fakty eksperymentalne z podrozdziałów dotyczących otrzymywania boranofosfonianów z wykorzystaniem borowodorku sodu. Obserwowane wówczas utlenianie grupy  $BH_4^-$  przez jod w różnych rozpuszczalnikach prowadziło do powstawania kompleksu boranu z rozpuszczalnikiem lub, w przypadku rozpuszczalników niedonorowych, takich jak dichlorometan, do utworzenia diboranu. O ile tworzenie kompleksów z cząsteczkami rozpuszczalników zdaje się nie rozstrzygać o możliwym mechanizmie, o tyle powstawanie diboranu było mocnym argumentem za powstawaniem, jako związku przejściowego, triskoordynowanej grupy  $BH_3$ , z deficytem elektronów. Powstający pusty orbital  $p$  na atomie boru może wówczas oddziaływać z wolnymi parami elektronowymi rozpuszczalnika lub, w przypadku braku zasad Lewisa, z orbitalami  $sp^2$  wiązań B-H, tworząc trzycentowe dwuelektronowe wiązania

B-H-B<sup>1</sup>. Jakkolwiek można podnosić kontrargument, że anion borowodorkowy nie jest tożsamy z grupą boranową w boranofosfonianach, to opierając się na wciąż redukującym charakterze funkcji P-BH<sub>3</sub><sup>73</sup> oraz na geometrii tych indywiduów, można wnioskować z dużym prawdopodobieństwem, iż kolejne etapy reakcji utleniania będą analogiczne. Sytuacja wygląda jednak bardziej skomplikowanie, gdy porównamy nie tylko substrat boranowy lecz również możliwe oddziaływanie jodu z rozpuszczalnikiem. Okazuje się bowiem, że pirydyna należy do rozpuszczalników, które tworzą kompleksy typu *charge transfer* z jodem<sup>74</sup> i dlatego należy rozważyć również drugą, obok utleniania jodem elementarnym, ścieżkę reakcyjną (**schemat 40**).



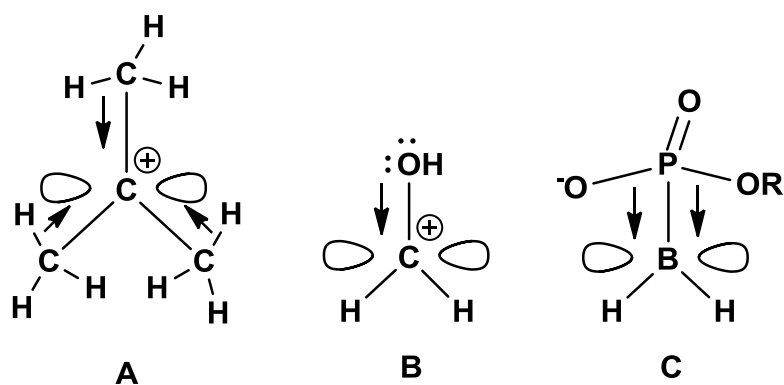
**Schemat 40.** Powstawanie pirydynioboranofosfonianu w reakcji czterocentrowej boranofosfonianu monoestru i N-jodopirydyny.

Pierwszym etapem jest wówczas nie utlenianie w obrębie grupy boranowej, ale reakcja pomiędzy pirydyną i jodem, prowadząca do kationu jodopirydyniowego, mającego jako przeciwjon anion jodkowy<sup>74</sup>. W takiej sytuacji, gdy cały jod byłby skompleksowany przez rozpuszczalnik, proces utleniania i redukcji wymagałby udziału boranofosfonianu i kationu jodopirydyniowego. Mogłoby to zachodzić więc w reakcji czterocentrowej, w której w jednym etapie następowałby atak pary elektronowej anionu wodorkowego na jod, z jednoczesnym przekazaniem pary elektronowej, należącej formalnie do pirydyny, a kompleksującej jod, na powstający wolny orbital *p* boru. Mechanizm taki był proponowany przez grupę Caruthersa dla tworzenia pirydynioboranofosfonianów z odpowiednich boranofosfonianów diestrów<sup>70</sup>.

Każdy z prezentowanych mechanizmów posiada jednak słabe punkty, które mogą być pomocne w wykluczeniu jednego lub uprawdopodobnieniu drugiego. Ścieżka ze **schematu 39** zakłada tworzenie triskoordynowanej postaci boranu, który ze swej natury jest niezwykle reaktywny. Wobec tego, jeśli reakcja miałaby biec przez wysoce reaktywny pro-



dukt przejściowy, wymagało to jego stabilizacji. Nietrudno zauważyć pewne analogie między postulowanym elektronodeficytowym boranem a karbokationami, które również wymagają stabilizacji. W stabilizacji karbokationów dominują dwa efekty. Pierwszy z nich, tzw. hiperkoniugacja, polega na oddziaływaniu gęstości elektronowej z orbitali  $sp^3$  wiązań sigma C-H (lub C-C) z wolnym orbitalem atomu węgla z deficytem elektronów. Drugi natomiast dotyczy sytuacji, w których kation tworzy się w pozycji  $\alpha$  względem heteroatomu, którego wolne pary elektronowe, w podobny sposób ale bardziej efektywny, mogą zmniejszyć ładunek dodatni na centrum węglowym. Kiedy porównamy te fakty z budową boranofosfonianów monoestrów, to zauważymy duże podobieństwo. Po pierwsze zarówno karbokationy jak i triskoordynowany boran mają płaską geometrię (hybrydyzacja atomu boru typu  $sp^2$ ), umożliwiającą efektywną hiperkoniugację z orbitalami sąsiadujących wiązań. Po drugie, w pozycji  $\alpha$  do atomu boru znajduje się fosfor z 3 atomami tlenu, które również będą mieć pozytywny wpływ na jego stabilizację. Skoro więc wcześniej postulowałem fakt, iż w trakcie utleniania anionu wodorkowego z borowodorku możliwe jest powstanie związku z wolnym orbitalem  $p$  na atomie boru, mimo jedynie niewielkiej stabilizacji (podobieństwo do  $\text{CH}_3^+$ ), to zdecydowanie większe prawdopodobieństwo tworzenia takiej formy będzie wówczas, gdy oprócz atomów wodoru przyłączony jest również atom fosforu<sup>12</sup>, w którego otoczeniu dodatkowo znajdują się wiązania P-O, prawdopodobnie zdolne do donowania wiążących i niewiążących par elektronowych (**rysunek 15**).



**Rysunek 15.** Sposoby stabilizacji dodatniego ładunku w karbokationach (**A i B**) oraz analogiczna możliwość stabilizacji triskoordynowanej elektronodeficytywnej formy  $\text{P-BH}_2$  powstającej podczas utleniania boranofosfonianu (**C**).

Z drugiej strony, patrząc na reakcje czterocentrowe, uwidacznia się wymóg dopasowania geometrycznego reagujących cząsteczek tak, by reakcja mogła zajść w jednym etapie. Powoduje to znaczne ograniczenia substratowe, a dokładniej ograniczenie w doborze

dwóch pasujących do siebie cząsteczek. Dopasowanie musi bowiem być możliwe przed zajęciem reakcji, gdyż cały proces jest jednoetapowy, a w czasie jego trwania nie zmienia się geometria układu. W omawianym przypadku, gdy jednemu z centrów reakcyjnych, tj. kationowi jodopirydyniowemu, przypisujemy hybrydyzację typu  $sp^2$ , nietrudno jest zauważyć brak istotnych zawałd sterycznych w odniesieniu do drugiego centrum, czyli grupy boranowej o hybrydyzacji typu  $sp^3$ , które uniemożliwiałyby dopasowanie reagentów. Reakcja taka musiałaby być jednak asynchroniczna z powodu braku wolnego orbitalu  $p$  przed utlenieniem wodorku. Wobec tego najpierw elektrony wiązania B-H musiałby być przekazane na atom jodu, a para elektronowa na atomie azotu oddysocjującej wówczas pirydyny zajmowałaby natychmiast tworzący się na atomie boru wolny orbital  $p$ . Taki scenariusz jest już jednak mniej prawdopodobny.

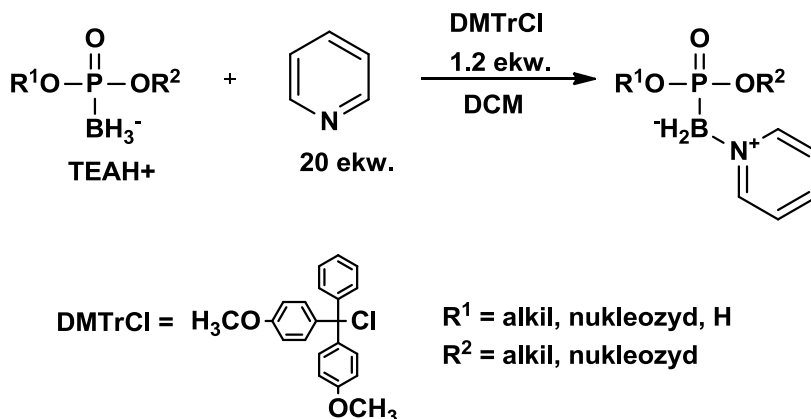
Podsumowując dotychczasowe rozważania na temat mechanizmu utleniania boranofosfonianów monoestrów jodem w obecności pirydyny, nie można wykluczyć żadnej z dwóch ścieżek mechanistycznych, choć bardziej prawdopodobna wydaje się być pierwsza z nich (**schemat 39**). Warto w tym miejscu wyjaśnić, iż cząsteczkowy jod, potrzebny do przebiegu reakcji w ten sposób, jest prawdopodobnie w pewnym stopniu obecny w mieszaninie, gdyż kompleksowanie jodu przez pirydynę jest procesem równowagowym<sup>74</sup>. W związku z tym, gdy anion jodkowy zaatakuje kation jodopirydyniowy, odtwarzający się cząsteczkowy jod może utleniać anion wodorkowy. Niemniej jednak, nie odrzucając całkowicie mechanizmu czterocentowego, należy podkreślić, że obydwie ścieżki, prowadząc do identycznego produktu, nie są dla siebie konkurencją pod kątem syntetycznym. Niewykluczone jest więc, iż obydwa dyskutowane mechanizmy mogą zachodzić jednocześnie, choć w zależności od energetyki reakcji nie z jednakowym udziałem.

### **3.2.2. Utlenianie grupy boranowej boranofosfonianów mono- i diestrów za pomocą kationów trytylowych w obecności pirydyny lub jej pochodnych**

Mimo braku rozstrzygnięcia co do mechanizmu powstawania pirydynioboranofosfonianów monoestrów w opisanych warunkach, bezspornie koniecznym etapem jest utlenienie anionu wodorkowego z grupy  $P-BH_3$ . W związku z tym, podobnie jak w przypadku badań nad otrzymywaniem boranofosfonianów z wykorzystaniem borowodorków, tak i tu postanowiłem sprawdzić inne utleniacze. Wybrałem jednak utleniacz organiczny, który

zasadniczo stosowany jest w chemii nukleozydów i nukleotydów nie jako utleniacz, ale jako odczynnik do blokowania grup hydroksylowych, mianowicie chlorek dimetoksytrytylu. W trakcie pracy bardzo często używałem go do wprowadzania grupy trytylowej jako ochrony funkcji 5'-OH rybozy lub deoksyrybozy. Związek ten zasadniczo jest 3-rzędowym chlorkiem alkilowym z trzema aromatycznymi podstawnikami fenyłowymi (lub 4-metoksyfenyłowymi). Jak wiadomo, mechanizm substytucji nukleofilowej w takim przypadku zachodzi poprzez oddysocjowanie anionu chlorkowego i utworzeniu stabilizowanego karbokationu, który ulega atakowi nukleofila (mechanizm  $S_N1$ ). Właśnie istnienie równowagi między chlorkiem trytylu i kationem trytylowym, mogącym być dobrym akceptorem wodoroku, było powodem sprawdzenia jego przydatności przy otrzymywaniu pirydynioboranofosfonianów, mimo wcześniejszych obserwacji zespołu Wady, że usuwanie trytylowych grup ochronnych w środowisku kwasowym z boranofosfonianów nukleozydów powodowało rozpad wiązania P-B, wskazując na niekompatybilność tych ugrupowań<sup>75</sup>. Pierwsze reakcje wykonałem stosując borowodorek sodu i chlorek dimetoksytrytylu (DMTrCl) w acetonitrylu, chlorku metylenu, monoglimie i tetrahydrofuranie. Niestety, wyniki tych testów były negatywne. Roztwór nie ulegał odbarwieniu mimo stosowania dużych nadmiarów borowodoru, jak również widma  $^{11}\text{B}$  NMR mieszanin reakcyjnych nie wykazywały żadnych różnic w stosunku do widm borowodoru. Postanowiłem jednak wykonać również te same próby stosując boranofosfonian monoetylowy i dietylowy. W każdej próbce roztwór zmieniał barwę z intensywnie pomarańczowej na żółtą, co świadczyło o zaniku kationu dimetoksytrytylowego. Zmieszałem więc następnie wymienione boranofosfoniany z pirydyną i dodałem DMTrCl. Nastąpiła również zmiana barwy roztworu, a widma  $^{11}\text{B}$  i  $^{31}\text{P}$  NMR wskazywały, iż powstałe produkty to pirydynioboranofosfoniany. Postanowiłem następnie zbadać, czy użycie innych rozpuszczalników z dodatkiem pirydyny również doprowadzi do powstania pożądanego produktu. W wyniku wielu testów najlepsze rezultaty uzyskiwałem w czystej pirydynie, chociaż do ilościowego przereagowania substratu i utworzenia produktu wystarczyło użycie 20 ekw. pirydyny w chlorku metylenu lub acetonitrylu. W reakcjach takich powstawały zawsze niewielkie ilości *H*-fosfonianów, które były jednak łatwe do oddzielenia za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym. Jeśli chodzi natomiast o ilość DMTrCl, to optymalne było użycie 1,2 ekw. w stosunku do boranofosfonianu. Większe ilości tego

reagenta prowadziły do tworzenia produktów ubocznych – związków z wiązaniem P-C. Okazało się również, iż metoda ta działa zarówno dla mono- jak i diestrów boranofosfonianów alkilowych i nukleozydowych (*schemat 41*).

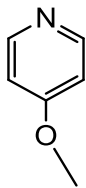
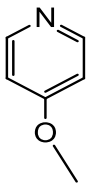
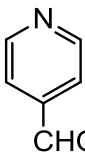
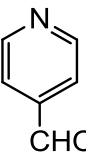
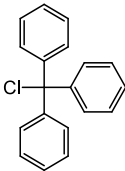
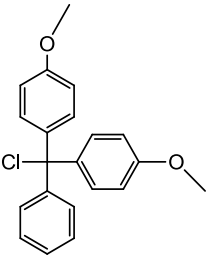
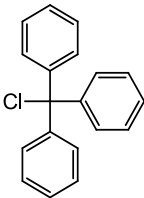
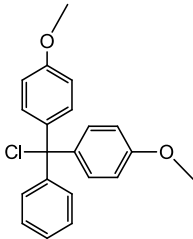


**Schemat 41.** Optymalne warunki syntezy pirydynioboranofosfonianów z użyciem chlorku dimetoksytrytylu jako utleniacza.

Równoległe do prowadzonych przeze mnie badań, w naszym laboratorium trwały intensywne prace nad tworzeniem adduktów do boranofosfonianów innych amin niż pirydyna<sup>76</sup>. Wobec tego, iż w badaniach tych używano wyłącznie jodu jako utleniacza, postanowiłem sprawdzić użyteczność chlorku dimetoksytrytylu w tych reakcjach. Rzeczywiście, w stosunku do amin, np. DABCO (1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan) i *N*-metylomorfoliny reakcje przebiegały z dobrymi wydajnościami, porównywalnymi do tych z użyciem jodu. Jednak, gdy reakcja dotyczyła różnych pochodnych pirydyny, wyniki nie były tak jednoznaczne. Z grupy użytych pochodnych pirydyn, a mianowicie: 4-formylopirydyny, 2-metylopirydyny, 2,6-dichloropirydyny, 3-hydroksypirydyny, 3-aminopirydyny i 4-metoksyperydyny, tylko dwie pierwsze pozwalały na wydajne uzyskanie oczekiwanych produktów. W pozostałych przypadkach pożądane związki powstawały, ale w znacznie mniejszych ilościach, niż jeśli do reakcji używano jodu. Te fakty wymagały wyjaśnienia, gdyż zasadniczo nie było oczywistego powodu, dla którego reakcje te miałyby przebiegać z mniejszymi wydajnościami.

Na początek starałem się znaleźć rozwiązanie na gruncie mechanistycznym. Otóż reakcje z jodem w obecności pirydyny przebiegają prawdopodobnie według dwóch mechanizmów (*schematy 39 i 40*). Jeśli przyjrzymy się częściowo jonowemu charakterowi chlorku dimetoksytrytylu, to również możemy uznać obydwie z tych ścieżek za możliwe, gdyż kation dimetoksytrytylowy mógłby tworzyć z pirydyną lub jej pochodnymi kompleksy zdolne

do utleniania anionu wodorkowego w reakcji czterocentrowej. Te wyjaśnienia nie prowadzą jednak do konkluzji w kontekście różnej reaktywności różnych pochodnych pirydyn. Dopiero po uwzględnieniu ich chemicznego charakteru, pod kątem dostępności pary elektronowej, można zauważyć, iż pierwsza z nich posiada grupę wyciągającą elektrony, czyli osłabiającą zasadowo-nukleofilowy charakter atomu azotu, z kolei pozostałe są silniejszymi zasadami, gdyż zawierają podstawniki donujące elektrony do pierścienia heteroaromatycznego. Jeśli więc reakcja miałyby przebiegać czterocentrowo, kompleks *N*-trytylopirydyniowy charakteryzujący się wysoką stabilnością powinien reagować wolniej. W celu sprawdzenia, czy tak jest, postanowiłem zbadać kilka kombinacji pirydyn z podstawnikami wyciągającymi i donującymi elektrony oraz chlorkami trytylu i dimetoksytrytylu, jako różniącymi się stopniem stabilizacji karbokationu (**tabela 1**).

Nr eksperymentu	1	2	3	4
Pirydyna				
Źródło trytylu				

**Tabela 1.** Zestawienie użytych kombinacji pochodnych pirydyny i chlorków trytylu dla ustalenia możliwego wpływu stabilności tworzonego przez nie kompleksu na wydajność syntezy pirydynioboranofosfonianów.

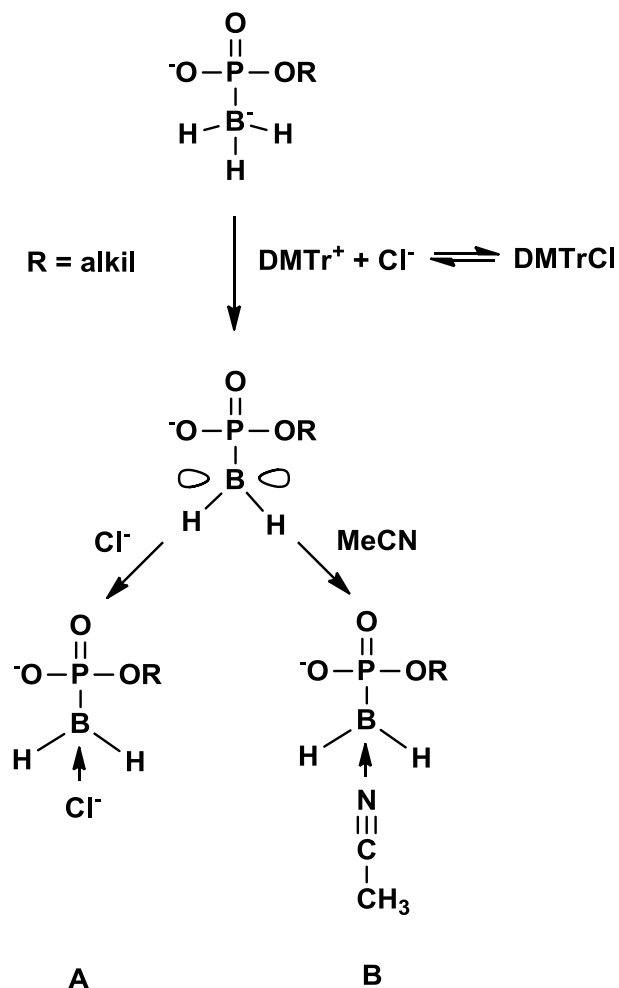
Rzeczywiście, najlepszy wynik uzyskano dla pary 4, czyli pirydyny z podstawnikiem wyciągającym elektrony i stabilnym kationem dimetoksytrytylowym. Najniższą wydajność

obserwowałem dla pary 1 i 2. Pozwalało to sądzić o stabilności tworzonych kompleksów *N*-trytylopirydyniowych, które, im bardziej trwałe, tym mniej chętnie reagowały jako utleniacze z grupą boranofosfonianową.

Mimo wstępnej zgodności tej hipotezy z eksperymentami, po porównaniu geometrii obydwóch cząsteczek, kationu *N*-trytylopirydyniowego i boranofosfonianu, mających brać udział w reakcji czterocentrowej, wydaje się ona jednak mało prawdopodobna. Kationy trytylowe ze skoordynowaną pirydyną mają centra reakcyjne o hybrydyzacji typu  $sp^2$  (azot) i  $sp^3$  (węgiel). W związku z tym istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo, iż będą mogły znaleźć w stanie przejściowym dogodne ułożenie z grupą boranofosfonianową o tetraedrycznej geometrii. Oczywiście, nie można zaprzeczyć faktom, iż stabilizacja karbokationów parą elektronową od pirydyniowego atomu azotu wpływa niezwykle istotnie na wydajność tworzenia pirydynoboranofosfonianów. I właśnie ta trwałość powoduje, iż w środowisku reakcyjnym prawdopodobnie nie ma dostępnych wolnych karbokationów, mogących utleniać wodorki. W związku z tym trwałość termodynamiczna tworzonych kompleksów, kationów trytylopirydyniowych jest niezwykle istotna, jednak nie pod kątem reakcji czterocentrowej, prawdopodobnie niemogącej mieć miejsca ze względu na stłoczenie przestrzenne reagentów, a pod kątem możliwości istnienia efektywnego stężenia kationów trytylowych.

W celu zweryfikowania, czy kation trytylowy jest aktywnym czynnikiem utleniającym, wykonałem serie eksperymentów z DMTrCl, stosując dichlorometan i acetonitryl jako rozpuszczalniki. Postawiłem hipotezę, iż rozpuszczalnik zdolny do koordynowania atomu boru (acetonitryl) powinien, po wcześniejszym utlenieniu anionu wodorkowego, tworzyć addukt do boranofosfonianu. Natomiast, kiedy użyję dichlorometanu, generowany elektronowodeficytowy atom boru mógłby stabilizować się anionami chlorkowymi lub reorganizować strukturę za pomocą drugiej utlenionej cząsteczki boranofosfonianu, tworząc dimer z wiązaniami B-H-B. W przypadku boranofosfonianów monoestrów mogłaby zachodzić również koordynacja par elektronowych obecnych na atomach tlenu. Proces ten wydaje się mniej prawdopodobny, ale w trakcie badań nad otrzymywaniem boranofosfonianów z użyciem borowodorku sodu, obserwowałem tworzenie kompleksów tetrahydrofuranu i boranu, a więc donory tlenowe mogą zasadniczo odgrywać rolę stabilizującą. Takiej stabilizacji, w formie tworzenia wiązań B-O-P, nie oczekuję natomiast w przypadku acetonitrylu, gdyż jego dobre właściwości elektronodonorowe powinny być wystarczające. Rozważane

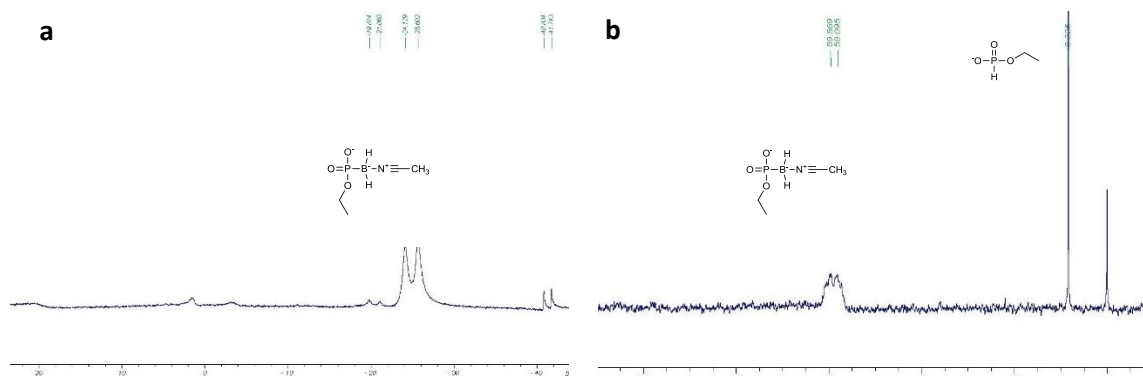
ścieżki reakcyjne, odpowiednio dla acetonitrylu i dichlorometanu jako rozpuszczalników, przedstawiają **schematy 42 i 43**.



**Schemat 42.** Hipotetyczne procesy stabilizacji pochodnej zawierającej triskoordynowany atom boru powstały przez utlenienie anionu wodorkowego boranofosfonianu za pomocą DMTrCl w acetonitrylu: **A** – koordynacja anionu chlorkowego; **B** – koordynacja acetonitrylu.

Zasadniczo, na podstawie wcześniejszych eksperymentów, mogłem stwierdzić, iż tworzenie kompleksu z acetonitrylem powinno być uprzywilejowane (**schemat 42**). W widmach  $^{11}\text{B}$  NMR pojawiały się bowiem sygnały o przesunięciu -25 ppm (tryplet, sprzężenie z 2 protonami) a w  $^{31}\text{P}$  NMR widoczny był szeroki sygnał o przesunięciu chemicznym ok. 60 ppm, co wskazywało na obecność wiązania P-B. Tworzenie się analogicznych adduktów z acetonitrylem w przypadku boranofosfonianów diestrów było postulowane przez naszą grupę badawczą<sup>76</sup>. Chcąc jednak potwierdzić strukturę takiego adduktu podjąłem próbę jego syntezy wraz z izolacją. Niestety, mimo ilościowego przekształcenia boranofosfonianu monoestru w sugerowany produkt (**schemat 42, B**), okazał się on na tyle niestabilny,

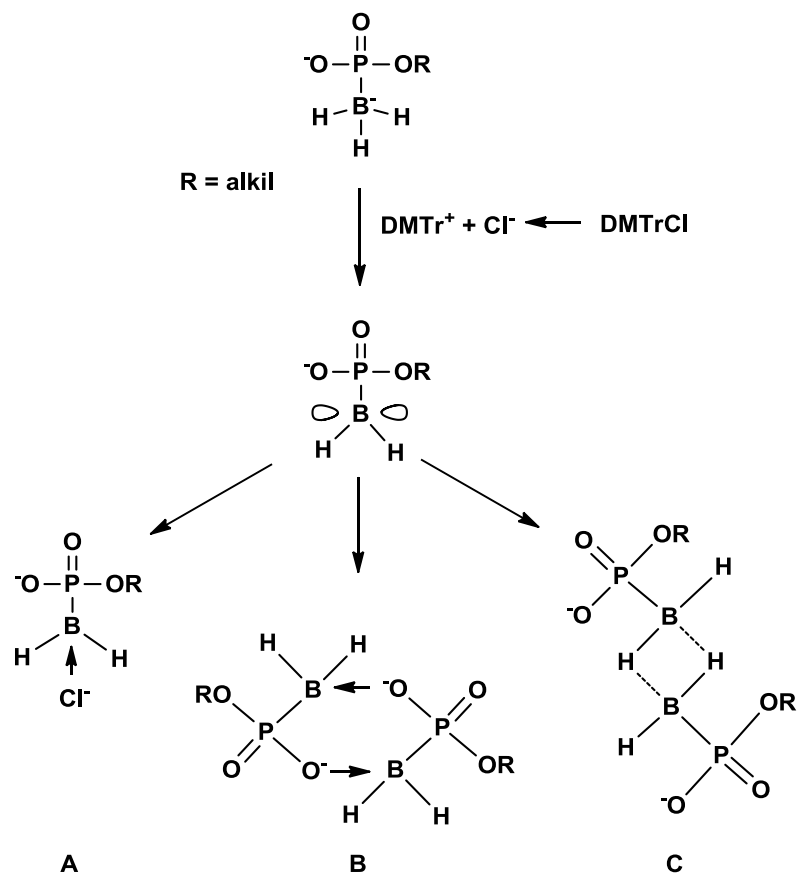
że po dodaniu wody sygnał w widmach  $^{11}\text{B}$  NMR zanikał w ciągu kilku minut, prowadząc do powstania kwasu borowego, czemu towarzyszyło generowanie  $H$ -fosfonianu, obserwowane w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR. Przykładowe widma NMR z reakcji boranofosfonianu monoetylowego z DMTrCl w acetonitrylu przedstawia **rysunek 16**.



**Rysunek 16.** Widma mieszaniny reakcyjnej boranofosfonianu monoetylowego i DMTrCl w acetonitrylu jako rozpuszczalniku: **A** –  $^{11}\text{B}$  NMR; **B** –  $^{31}\text{P}$  NMR.

Z powodu nietrwałości postulowanego kompleksu (struktura **B** na **schemacie 42**), postanowiłem wykonać eksperymenty HMBC NMR, które powinny ujawnić sprzężenia pomiędzy B-C oraz B-N. Niestety, nie obserwowałem sygnałów wskazujących na takie sprzężenia. Zarejestrowałem także analogiczne widma dla dostępnego handlowo kompleksu pirydyny i boranu. Również i w tym przypadku nie były widoczne żadne sprzężenia atomu boru, czy to z atomem azotu czy węgla, co można przypisać prawdopodobnie bardzo szybkiej wymianie liganda w takim kompleksie. Przeprowadziłem również bardzo prosty eksperyment, który nie pozwala na ustalenie wprost struktury, ale z powodu ograniczonej ilości substratów w mieszaninie reakcyjnej, pozwalałby wnioskować o uzyskiwanym produkcie. W tym celu do handlowo dostępnego kompleksu boranu z dimetylosulfidem o znanym przesunięciu chemicznym w  $^{11}\text{B}$  NMR (-20 ppm) dodałem acetonitrylu i zaobserwowałem pojawienie się wyraźnego sygnału o przesunięciu -25 ppm, który przypisałem właśnie tworzeniu się kompleksu acetonitrylu do boranu. Ponadto wykonałem reakcję utleniania boranofosfonianu za pomocą DMTrCl w obecności akrylonitrylu, w efekcie której także widoczne były sygnały o charakterystycznych przesunięciach w  $^{31}\text{P}$  i  $^{11}\text{B}$  NMR (odpowiednio  $\delta_B \sim 25$  ppm i  $\delta_P \sim 60$  ppm), sugerujące kompleksowanie grupy nitrylowej z boranem.





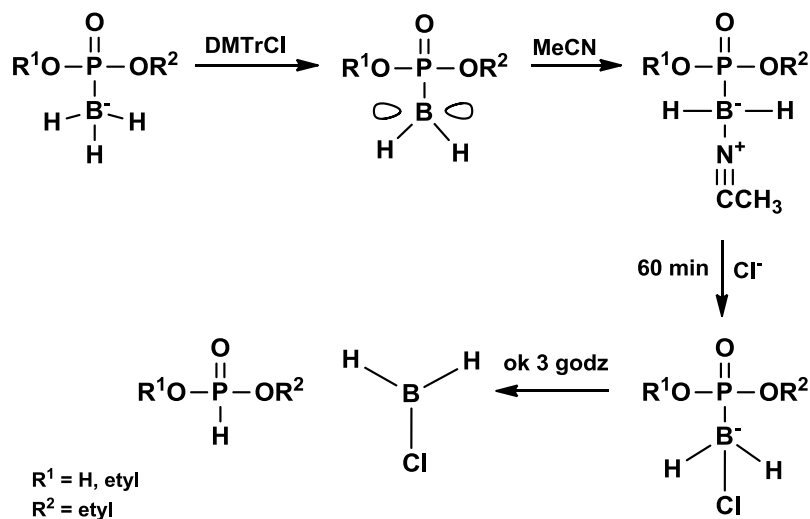
**Schemat 43.** Hipotetyczne procesy stabilizacji triskoordynowanego atomu boru w pochodnych powstałych przez utlenienie anionu wodorkowego boranofosfonianu za pomocą DMTrCl w dichlorometanie: **A** – koordynacja anionu chlorkowego; **B** – tworzenie dimerów z wykorzystaniem atomów tlenu jako donorów elektronów; **C** – tworzenie dimerów z mostkami B-H-B.

Bardziej skomplikowane okazały się procesy zachodzące w dichlorometanie z powodu braku *N*-nukleofili, wykazujących duże powinowactwo do atomów boru w grupie boranowej. Najbardziej prawdopodobną ścieżką (**schemat 43**) powinna być stabilizacja anionami chlorkowymi (**A**). Ze względu na dość dobre dopasowanie orbitali elektronowych, niewielkiego rozmiaru anionu chlorkowego, który nie powinien generować istotnych zmian w geometrii powstającego tetraedrycznego chloroboranofosfonianu w porównaniu do boranofosfonianu. Oprócz tego fakty eksperymentalne, opisywane w rozdziale dotyczącym otrzymywania boranofosfonianów, wskazują również, iż aniony chlorkowe mogą stanowić dobry donator elektronów dla grupy boranowej. Ścieżki **B** i **C** natomiast wymagałyby stosunkowo dobrego dopasowania przestrzennego triskoordynowanych boranofosfonianów, którego oczywiście wykluczyć jednoznacznie nie można, ale porównując rozmiary anionów chlorkowych, które mają prawdopodobnie nieograniczony przestrzennie dostęp do centrum borowego, to właśnie ich koordynacja powinna być kinetycznie uprzywilejowana. Jeśli

chodzi o hipotetyczne dimery **B** i **C** (*schemat 43*), musiałaby charakteryzować je znacznie większa trwałość termodynamiczna, wymuszająca przekształcenie produktu kinetycznego w termodynamiczny. Poza tym, łączenie cząsteczek w wymuszone geometrycznie dimery, zmniejszałyby entropię układu, co bez oczywistej kompensacji entalpowej, nie byłoby korzystne.

Po wykonaniu pierwszych reakcji boranofosfonianów z DMTrCl w chlorku metylenu bez obecności pirydyny, obserwowałem pojawienie się sygnałów o przesunięciu -19 ppm w widmach  $^{11}\text{B}$  NMR. Warto tu zaznaczyć, iż addukt z acetonitrylem (-25 ppm) (**B**, *schemat 42*), generowany również z udziałem chlorku dimetoksytrytylu, po ok. 20 min. zaczynał przekształcać się w produkt o przesunięciu -19 ppm ( $^{11}\text{B}$  NMR) (**A**, *schemat 43*), zanikając całkowicie po upływie godziny. Sugerowało to, iż koordynacja acetonitrylu, choć szybka, nie jest wystarczająca dla trwałej stabilizacji grupy boranowej. Natomiast aniony chlorkowe zdają się efektywniej niwelować deficyt elektronowy, tworząc chloroboranofosfoniany. Potwierdzeniem może być także fakt, że powstający wówczas chloroboranofosfonian po dysocjacji grupy chloroboranowej, mógłby generować znaczne ilości *H*-fosfonianu, co zaobserwowałem eksperymentalnie. Może to wynikać z dobrego dopasowania orbitali boru i chloru, które powoduje, iż grupa chloroboranowa staje się mniej zależna elektro-nowo od donującego atomu fosforu, w związku z czym obserwujemy obniżenie stałej trwałości wiązania P-B. Również dodanie pirydyny do chloroboranofosfonianu powoduje powstawanie pirydynioboranofosfonianu tylko w niewielkim stopniu, co wskazuje na dysocjację kompleksu **A** (*schemat 42*), a nie podstawienie atomu chloru w części boranowej.

W związku z powyższymi faktami, moje hipotezy uległy weryfikacji. Odrzucając możliwości powstawanie form dimerycznych (**B** i **C** na *schemacie 43*), wydaje się, iż najbardziej prawdopodobną ścieżką utleniania boranofosfonianów przez kationy trytylowe jest tworzenie chloroboranofosfonianów (**A**, *schemat 42*), jako form najbardziej trwałych termodynamicznie. Jeśli w środowisku obecny jest acetonitryl, początkowo obserwujemy powstawanie kinetycznego produktu – adduktu acetonitrylowego ( $\delta_B = -25$  ppm) (**B**, *schemat 42*), który w czasie ok. 60 minut zostaje całkowicie podstawiony anionami chlorkowymi ( $\delta_B = -19$  ppm), co następnie prowadzi do odtworzenia *H*-fosfonianu (w ciągu kolejnych 3 godzin). Analogiczne procesy obserwowałem również dla modelowego układu diestrowego, jakim był boranofosfonian dietylowy. Powyższy ciąg reakcji przedstawia *schemat 44*.

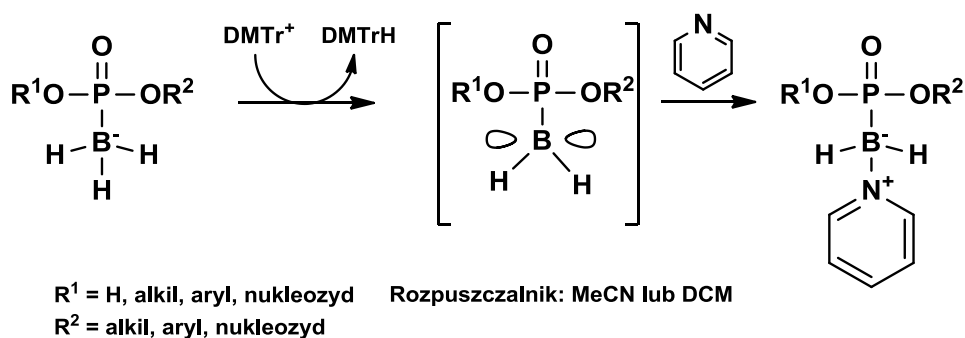


**Schemat 44.** Proponowany przebieg reakcji utleniania boranofosfonianów mono- i diestrów przez chlorek dimetoksytrytylu w acetonitrylu.

Podsumowując tę część rozważań mechanistycznych, można powiedzieć, że najlepsze warunki generowania pirydynioboranofosfonianów występują wówczas, gdy w medium znajduje się pirydyna, w ilości co najmniej 20 ekw. Jeśli reakcje przebiegają bez obecności dobrego nukleofila, pochodna z triskoordynowanym atomem boru może ulegać stabilizacji przez chlorki (w dichlorometanie) lub początkowo przez acetonitryl (reakcje w acetonitrylu), który następnie podstawiany jest przez chlorki. Kończącym etapem jest wówczas stopniowy rozpad chloroboranofosfonianu, z odtwarzaniem się odpowiedniego *H*-fosfonianu.

Ważnym wątkiem pozostaje spektrum substratowe dla reakcji otrzymywania boranofosfonianów modyfikowanych na atomie boru. Otoczenie atomu fosforu wydaje się nie odgrywać tu większej roli, gdyż z powodzeniem syntezowano i izolowano wiele pochodnych, mono- i diestrów, zarówno alkilowych, alkilowo-arylowych, czy nukleozydowych, jak również cholesterylowych. Jeśli jednak weźmiemy pod uwagę część mającą stanowić modyfikację na atomie boru, to zdecydowanie najlepsze wyniki uzyskiwane były dla pirydyny (87%), jej pochodnych z podstawnikami wyciągającymi elektrony (ok. 60%) oraz aminami takimi, jak DABCO czy *N*-metylomorfolina (ok. 40%). Niestety, dla pirydyn z podstawnikami donującymi elektrony (np. 4-metoksyperydyna) wydajność takich reakcji była bardzo niska (poniżej 10%), mimo iż analogiczne pochodne można otrzymać poprzez stosowanie jodu jako utleniacza.

W toku prowadzonych eksperymentów wyraźnie zaznaczyła się zdolność tworzenia kompleksów kationów trytylowych do pirydyn<sup>77</sup>. Ich trwałości były tym wyższe, im większą zdolność donującą elektrony miała pirydyna i im słabiej stabilizowany był kation trytylowy. Początkowo rozważana reakcja czterocentrowa tworzenia pirydynioboranofosfonianów z powodów geometrycznych wydaje się być mało prawdopodobna, a trwałość tworzonych kompleksów pirydyna-kation trytylowy wpływa na dostępną ilość kationów trytylowych, rozpoczynających reakcję poprzez akceptację anionu wodorkowego. Wobec powyższych argumentów najbardziej prawdopodobny wydaje się mechanizm przebiegający przez związek przejściowy zawierający atom boru o hybrydyzacji typu  $sp^2$ , z którym obecna w środowisku pirydyna natychmiast tworzy termodynamicznie stabilny addukt, będący finalnym produktem reakcji – pirydynioboranofosfonian (**schemat 45**).

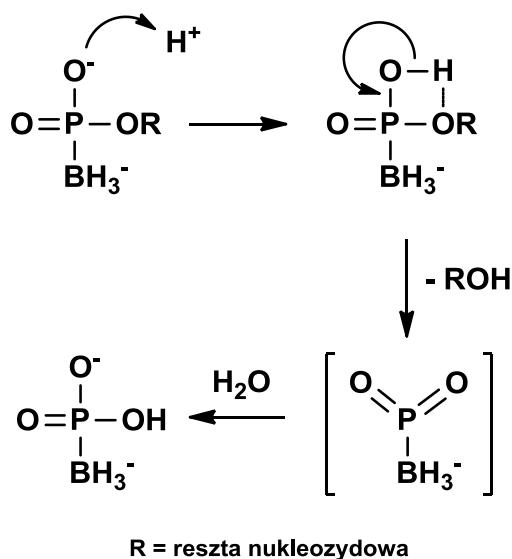


**Schemat 45.** Sugerowany przebieg reakcji tworzenia pirydynioboranofosfonianów mono- i diestrów z wykorzystaniem chlorku dimetoksytrytylu jako utleniacza.

### 3.3. Stabilność chemiczna boranofosfonianów monoestrów

Jak wcześniej opisywałem, boranofosfoniany monoestry są substancjami reaktywnymi w kontekście reakcji z utleniaczami. Jeśli z kolei rozważamy ich trwałość, to również mogą ulegać powolnej hydrolizie w roztworze (kilka dni w temperaturze pokojowej), co zostało opisane przez B. R. Shaw<sup>78, 79</sup>. W trakcie tych eksperymentów boranofosfonian tymidyny (TBP) poddawano hydrolizie przy różnych wartościach pH. Zauważono, że w całym zakresie pH 1-13, TBP hydrolizował z uwolnieniem tymidyny i nieorganicznego anionu boranofosfonianowego. Świadczyło to o dużej trwałości wiązania P-B, gdyż nie obserwowano jako produktu reakcji nieorganicznego fosforanu lub *H*-fosfonianu tymidyny. Wobec tego, że maksimum szybkości hydrolizy występowało w lekko kwasowym środowisku (pH=4) podobnie, jak dla fosforanów monoestrów<sup>80</sup>, sugerowano, iż mechanizm tej reakcji

jest analogiczny, tzn. prawdopodobnie przebiega przez tworzenie boranometafosforanu<sup>10</sup> jako związku przejściowego. Proponowany mechanizm przedstawia **schemat 46**.



**Schemat 46.** Hydroliza boranofosfonianu monoestru przebiegająca przez utworzenie boranometafosfonianu.

Mechanizm taki wydaje się bardzo prawdopodobny, ale podczas moich pierwszych prób otrzymywania boranofosfonianów monoestrów metodami opisanymi w literaturze, a dokładnie z wykorzystaniem chemii *H*-fosfonianów, zauważyłem, iż głównym produktem rozpadu podczas przechowywania boranofosfonianów monoestrów były odpowiednie *H*-fosfoniany. Proces ich powstawania bardzo często jednak poprzedzany był charakterystycznym przesunięciem sygnału boranofosfonianu monoestru w widmach <sup>31</sup>P NMR z wartości ok. 90 ppm do ok. 100 ppm. Początkowo, nie znając przyczyny tego zjawiska, przypuszczałem, iż boranofosfonian monoester ulega powolnemu rozpadowi do *H*-fosfonianu, a obserwowany sygnał generuje związek powstający w pierwszym etapie tego procesu. Równocześnie, obserwowane zjawisko przesuwania się sygnału nazwałem „starzeniem się” boranofosfonianów, a związek dający sygnał przy ok. 100 ppm w <sup>31</sup>P NMR, produktem „starzenia”, gdyż następował dość powoli, wraz z upływem czasu przechowywania. W literaturze brak było informacji na temat takiej ścieżki rozpadu boranofosfonianów monoestrów, więc wymagało to wyjaśnienia.

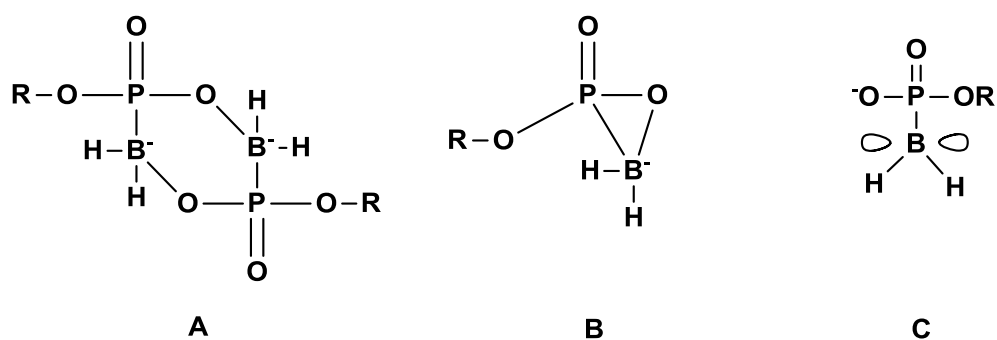
Wykonałem serię eksperymentów, które na celu miały poznanie struktury produktu „starzenia”, jak i możliwego mechanizmu tego procesu. W ich wyniku okazało się, iż boranofosfonian monoester może ulegać protonacji i to właśnie ona była prawdopodob-

nie powodem przesuwania się sygnału w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR. Widoczne to było bardzo wyraźnie, gdy do boranofosfonianu monoestru wkraplałem kwas benzenosulfonowy lub trifluorooctowy, co powodowało przesunięcie sygnału z ok. 90 do 100 ppm. Z kolei gdy do takiej mieszaniny dodawałem roztwór wodorotlenku sodu lub pirydyny jako zasad, sygnał powracał na swoje pierwotne miejsce. Potwierdzeniem tego był również fakt, iż widma  $^{11}\text{B}$  NMR, rejestrowane dla takiego eksperymentu, nie różniły się od siebie, wobec czego zachodzące procesy nie dotyczyły najprawdopodobniej najbliższego otoczenia atomu boru. Wykonałem także eksperymenty polegające na przepuszczaniu wodnego roztworu boranofosfonianu monoestru przez kolumnę z protonowaną formą żywicy jonowymiennej Dowex-50. Obserwacje były identyczne z wcześniejszymi. Ponieważ protonowanie atomu tlenu w grupie fosfonianowej wiąże się również ze zmianą gęstości elektronowej na atomie fosforu, powinno to powodować słabszą koordynację boranu i w efekcie mniejszą stabilność podczas przechowywania boranofosfonianów (osłabienie wiązania P-B). Zasadniczo, taka zmiana powinna wpływać także na właściwości redukujące boranofosfonianów, gdyż słabsze donowanie elektronów do atomu boru zmniejsza gęstość elektronową na atomach wodoru połączonych z borem.

W tym kontekście wyjaśnienia wymagał fakt źródła protonowania boranofosfonianów monoestrów podczas ich przechowywania bez dodawania kwasu. Tutaj rozwiązanie okazało się bardzo proste, choć nieoczywiste, i dotyczyło ogólnej teorii kwasów i zasad Brønsteda. Otóż, dodając roztwory wodne kwasów benzenosulfonowego czy fluorooctowego do boranofosfonianów, rzeczywistym obecnym kwasem był kation hydroniowy. Nie jest to jednak jedyny kwas, mogący transferować proton. Pamiętać należy bowiem, iż otrzymywane przeze mnie boranofosfoniany miały postać soli, zazwyczaj trietyloamoniowej. Kation  $\text{Et}_3\text{NH}^+$  jest ogólnym kwasem i jako taki mógłby protonować atomy tlenu boranofosfonianów. Jeśli tak jest, to sole boranofosfonianów z kationami metali nie powinny ulegać procesowi „starzenia”. Rzeczywiście, sole sodowe boranofosfonianów monoestrów można było przechowywać przez długi czas, nie obserwując przesunięcia ich sygnałów w spektroskopii  $^{31}\text{P}$  NMR. Można natomiast było wywołać ten efekt dodając do takich soli różne kwasy.

Niezwykłe ciekawym aspektem okazała się nie tylko protonacja, ale także zachowanie się boranofosfonianów monoestrów podczas dodawania utleniacza (jodu) w dichlorometanie jako rozpuszczalniku. Otóż, po dodaniu 0,5 ekw. jodu powstawał nowy sygnał

w widmie  $^{31}\text{P}$  NMR o przesunięciach 96-100 ppm kosztem zmniejszenia powierzchni sygnału wyjściowego (88-92 ppm). Kiedy dodawałem kolejną porcję tak, by ilość jodu była stechiometryczna, sygnał substratu zanikał całkowicie, natomiast sygnał o przesunięciu ponad 100 ppm miał postać sugerującą, iż mogą to być 2 nałożone multiplety. Jod ulegał w tym czasie całkowitemu odbarwieniu. Kiedy do takiej mieszaniny dodawałem niewielkie porcje pirydyny (po 0,1 ekw.), następowało stopniowe przesuwanie sygnałów w stronę początkowej pozycji. Gdy jednak dodawałem roztwór jodu w pirydynie, obserwowałem natychmiastowe odbarwienie mieszaniny oraz tworzenie się pirydynioboranofosfonianu. Początkowo zakładałem, że boranofosfonian pod nieobecność pirydyny ulega reakcji z jodem, tworząc formę triskoordynowaną, która, nie mając w pobliżu cząsteczek donorowych (pirydyny), ulega w pewien sposób stabilizacji, tworząc np. dimery. Opierałem to na dobrze znanej tendencji boranów do reorganizacji rozkładu elektronów w cząsteczkach. Stąd, w przypadku monoestrów, stabilizacja wydawała się prawdopodobna poprzez atomy tlenu, obdarzone ładunkiem ujemnym, które mogłyby donować parę elektronową na utworzony w czasie reakcji wolny orbital  $p$  atomu boru. Takie hipotetyczne struktury przedstawia **rysunek 17**.

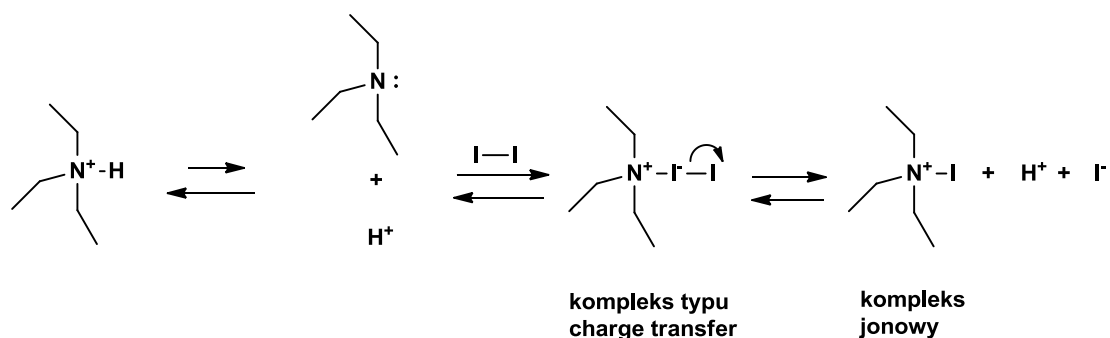


**Rysunek 17.** Hipotetyczne struktury: dimeryczne (A) i monomeryczne (B), mogące służyć stabilizacji triskoordynowanej formy boranofosfonianu oraz forma taka bez stabilizacji (C).

W celu weryfikacji tej hipotezy oparłem się na założeniu, że tak znacząca zmiana geometrii i otoczenia chemicznego atomów boru musi pociągać za sobą istotną zmianę w przesunięciach chemicznych sygnałów w widmach  $^{11}\text{B}$  NMR, tym bardziej, że taka zmiana była obserwowana w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR, mimo iż sam atom fosforu nie był w centrum postulowanej reakcji. Ku mojemu zaskoczeniu, nie zauważyłem praktycznie żadnych zmian

w widmach  $^{11}\text{B}$  NMR, więc uznałem, iż proces zachodzący po dodaniu jodu w DCM jest bardzo podobny w swym charakterze do protonacji fosforylowego atomu tlenu  $\text{P}=\text{O}$ , tym bardziej, że był to proces odwracalny. Natomiast charakterystyczny układ sygnałów w spektroskopii  $^{31}\text{P}$  NMR (nakładanie się dwóch grup sygnałów) przypisałem proponowanemu w literaturze wpływowi środowiska na oddziaływania międzycząsteczkowe, odpowiadające właśnie za charakterystyczną formę sygnałów<sup>28</sup>.

Pojawiło się jednak pytanie: co w tym układzie może stanowić źródło protonów? Jedynym kationem w mieszaninie był kation trietyloamoniowy, który jest słabym kwasem i oczywiście mógłby przekazywać proton na atom tlenu boranofosfonianu, jednak z pewnością proces ten nie byłby tak wydajny, by obserwować natychmiastowe i kompletne przesunięcie sygnałów w  $^{31}\text{P}$  NMR. Literaturowe dane odnośnie wartości  $pK_a$  boranomonofofonianu tymidyny, dotyczące co prawda warunków wodnych, wynoszą odpowiednio dla I i II stopnia dysocjacji: 6,63 i 7,06, natomiast dla trietyloaminy  $pK_a = 10,75$ . Różnica pomiędzy nimi jest na tyle duża, by znacząco ograniczyć transfer protonu. Zastanawiający był jednak fakt, iż jod odbarwiał się w trakcie tego procesu. Ponieważ jod może tworzyć kompleksy typu *charge transfer* lub kompleksy jonowe z trietyloaminą<sup>81</sup>, mogłoby to finalnie skutkować generowaniem mocnego kwasu - jodowodorowego. Kluczowa wydawała się więc obecność kationu trietyloamoniowego, będącego w równowadze z trietyloaminą. Proponowana ścieżka reakcji przedstawiona jest na **schemacie 47**.



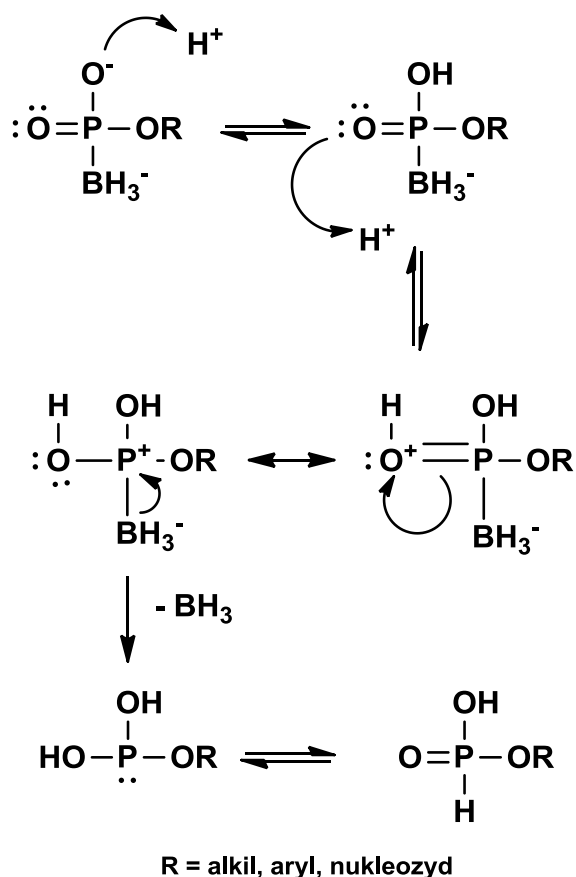
**Schemat 47.** Sugerowany sposób generowania mocnego kwasu w układzie kation trietyloamoniowy – jod.

Mechanizm taki wydaje się być uzasadniony faktami eksperymentalnymi i znaną tendencją do tworzenia kompleksów przez aminy i jod<sup>74</sup>.

Odpowiedzi wymagało jednak jeszcze jedno pytanie: dlaczego produkty rozpadu boranofosfonianu monoestru przedstawione w literaturze są inne niż te obserwowane



przeze mnie? Początkowo bowiem, porównując warunki reakcji, zauważamy środowisko kwasowe, jako wspólny mianownik. Jednak tu kończy się podobieństwo. Badania prowadzone przez zespół B. R. Shaw dotyczyły przebiegu hydrolizy w środowisku wodnym<sup>10, 78</sup>. Moje natomiast eksperymenty prowadzone były w środowisku bezwodnym. Druga różnica dotyczyła stosowanych odczynników. Dane literaturowe<sup>10</sup> odnoszą się do zakresu pH od 1 do 13 i mimo braku szczegółów procedury, należy przyjąć, iż w celu utrzymania stałej wartości pH użyte zostały odpowiednie roztwory buforowe. W takich warunkach mamy do czynienia z kwasami Broensteda o raczej słabej mocy. Gdy przyjrzeć się stosowanym przeze mnie odczynnikom, to zauważyć można mocne kwasy, będące źródłem „bardzo kwaśnych” protonów. Stąd może wynikać zasadnicza różnica w mechanizmie, gdyż w moim układzie reakcyjnym, środowisko bezwodne i mocne kwasy mogą być przyczyną protonowania nie jednego, a dwóch atomów tlenu w boranofosfonianie monoestrze. W związku z tym zmienia się diametralnie sytuacja elektronowa w boranofosfonianie monoestrze. Dyskutowany proces obrazuje **schemat 48**.



**Schemat 48.** Proponowany mechanizm rozpadu boranofosfonianu monoestru pod wpływem mocnego kwasu w środowisku bezwodnym.

Po pierwszym etapie protonowania powstaje forma z jednym formalnym ładunkiem ujemnym. Na tym etapie jest niezwykle mało prawdopodobne, żeby grupa boranowa opuściła cząsteczkę (dysocjacja kompleksu), gdyż powstawałby bardzo zasadowy anion fosforynowy. Po drugim etapie protonowania natomiast sytuacja zmienia się, gdyż tworzy się betaina z ładunkiem dodatnim na atomie tlenu. Z powodu wysokiej elektroujemności tlenu może nastąpić przesunięcie elektronów z wytworzeniem się soli fosfonowej (4-wiązalny atom fosforu), które lepiej oddaje rozkład gęstości elektronowej w cząsteczce. Wydaje się bardzo prawdopodobne, iż taka forma powinna być bardziej podatna na oddysocjowanie grupy boranowej, gdyż w wyniku tego procesu powstają dwie obojętne cząsteczki: boran oraz fosforyn. Ten ostatni z kolei ulega bardzo łatwo tautomeryzacji do tetraedrycznej postaci *H*-fosfonianu, czemu sprzyjać powinno wyraźnie kwasowe środowisko.

Wobec powyższych argumentów należy przyjąć, iż boranofosfoniany monoestry należą do związków, które mogą ulegać rozpadowi i to zarówno podczas przechowywania jak i w środowisku wodnym. O ile hydroliza kwasowa została już opisana krótko po syntezie pierwszych boranofosfonianów przez zespół B. R. Shaw<sup>10</sup>, o tyle obserwowana przeze mnie ścieżka rozpadu nie była wcześniej znana. Wynika to prawdopodobnie z różnych zastosowań, dla których boranofosfoniany zostały zsyntezowane. Dotychczas badacze skupili się bowiem przede wszystkim na właściwościach biologicznych tych analogów, co wymusza środowisko wodne, dlatego bardzo istotne było określenie ich trwałości w roztworach o różnych wartościach pH. Mnie natomiast początkowo interesowało zastosowanie boranofosfonianów monoestrów jako nukleofili w reakcji kondensacji oksydatywnej, przebiegającej w warunkach bezwodnych. Stąd nie mogłem zaobserwować hydrolizy wiązania estrowego, w zamian jednak zauważyłem nieopisaną dotąd ścieżkę rozpadu, zachodzącego spontanicznie w trakcie przechowywania soli trietyloamoniowych boranofosfonianów monoestrów lub pod wpływem mocnych kwasów dodawanych do substratu, jak również mogących powstawać w wyniku dodawania jodu w rozpuszczalnikach takich jak DCM i MeCN. Pewnym pomysłem na podwyższenie trwałości boranofosfonianów monoestrów, wynikającym wprost z sugerowanego mechanizmu, jest zastąpienie kationu trietyloamoniowego przez sodowy lub litowy. Rzeczywiście, sole takie okazały się trwałe, jednak przed dalszymi reakcjami wymagały zastąpienia kationem organicznym, ze względu na ekstremalnie niską

rozpuszczalność w badanych przeze mnie rozpuszczalnikach (m. in. THF, monoglim, MeCN, MeOH).

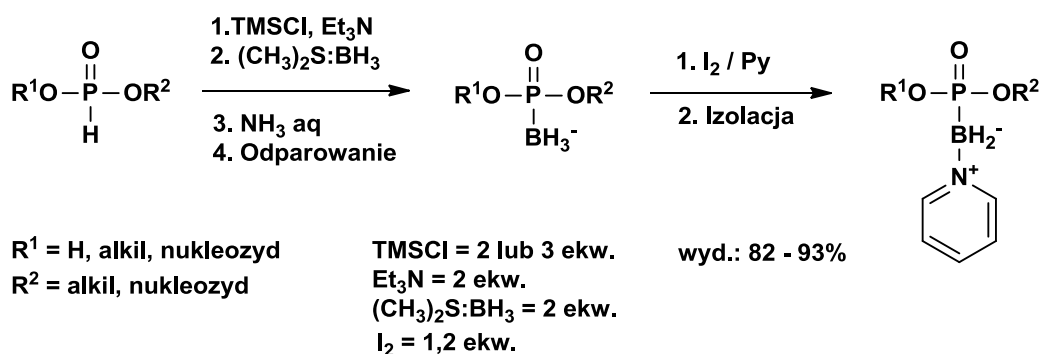
W związku z obserwowaną nietrwałością boranofosfonianów monoestrów i wiążącym się z tym spadkiem wydajności reakcji ich otrzymywania oraz innymi utrudnieniami postanowiłem sprawdzić, czy otrzymywanie pirydynioboranofosfonianów monoestrów można by przeprowadzić w sposób inny niż dotychczas. Wydawało mi się, że istotnym uproszczeniem procesu byłby brak konieczności izolacji otrzymanego boranofosfonianu, na etapie którego często obserwowałem generowanie *H*-fosfonianów. Badania te dotyczyły klasycznej metody syntezy boranofosfonianów, z użyciem bissililowanego fosforynu i kompleksu dimetylosulfidu z boranem. Zasadniczo, podczas tej reakcji nie powstają substancje mogące utrudniać syntezę pirydynioboranofosfonianu. Jedyną przeszkodą wydawała się woda, konieczna do hydrolizy nadmiaru użytego kompleksu boranującego jak i wiązań P-OSi. Pierwsze testy prowadziłem w taki sposób, iż po dodaniu wodnego roztworu amoniaku pod koniec reakcji boranowania *H*-fosfonianu monoestru i upewnieniu się (spektroskopia  $^{31}\text{P}$  NMR) co do braku *H*-fosfonianu, umieszczałem mieszaninę poreakcyjną na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Po upływie ok. 1 godziny kolbę podłączałem do linii próżniowej i pozostawiałem na kilka godzin. Wówczas, uznając, że woda została całkowicie usunięta, dodawałem roztwór jodu w pirydynie. Kontrolując reakcję za pomocą spektroskopii  $^{31}\text{P}$  NMR, obserwowałem ilościowe powstawanie produktu – pirydynioboranofosfonianu monoestru. Procedura sprawdziła się również dla boranofosfonianów diestrów, choć w tym wypadku nie było konieczności jej stosowania, gdyż diestry boranofosfoniany są zwykle trwałe.

Kolejnym krokiem było sprawdzenie, czy obecność niewielkiej ilości wody wpływają na wydajność tworzenia pirydynioboranofosfonianów. W tym celu mieszaninę po reakcji otrzymywania boranofosfonianu poddałem tylko krótkiemu odparowaniu na wyparce, celem usunięcia lotnych pozostałości, m.in. amoniaku. Trwało to zaledwie kilka minut. Po tym czasie dodawałem roztwór jodu w pirydynie. Wynik był taki sam, jak po skrupulatnym odparowaniu wody. Co więcej, w warunkach bezwodnych monoester boranofosfonian dość słabo się rozpuszczał w pirydynie, przez co mieszanina wymagała energicznego mieszania i reakcja biegła w ciągu kilkunastu minut. Jeśli natomiast w mieszaninie była obecna woda (nieodparowana lub dodana celowo do osuszonej mieszaniny), rozpuszczalność bo-

ranofosfonianu była bardzo dobra i reakcja zachodziła natychmiastowo. Podobne obserwacje, dotyczące wpływu obecności wody na tworzenie pirydynioboranofosfonianów, były poczynione także dla diestrów<sup>76</sup>.

Postanowiłem także przetestować przydatność takiego rozwiązania, czyli reakcji typu *one-pot two-steps*, jeśli czynnikiem utleniającym będzie kation trytylowy. Rzeczywiście, tworzenie pirydynioboranofosfonianów, zarówno mono- jak i diestrów przebiegało wydajnie i szybko. Tutaj jednak konieczna okazała się całkowita bezwodność środowiska, gdyż chlorek dimetoksytrytylu jest podatny na hydrolizę, a tworzący się dimetoksytrytanol, nie był utleniaczem dla anionów wodorkowych.

Opisaną modyfikację w syntezie pirydynioboranofosfonianów przedstawia **schemat 49**.



**Schemat 49.** Nowy protokół syntezy pirydynioboranofosfonianów mono- i diestrów z odpowiednich H-fosfonianów, typu *one-pot two-steps reaction*, bez izolacji produktu pośredniego – boranofosfonianu.

### 3.4. Podsumowanie

Boranofosfoniany nukleozydów stanowią bardzo ważną klasę analogów nukleotydów, w których niemostrkowy atom tlenu w funkcji fosforanowej został zastąpiony grupą boranową. Ponieważ zmodyfikowane kwasy nukleinowe lub ich fragmenty mają inne właściwości biologiczne niż ich naturalne odpowiedniki, związki takie mogą służyć jako bardzo precyzyjne narzędzia w badaniach mechanizmów procesów komórkowych oraz stanowić podstawę opracowywania nowych terapeutyków lub diagnostyków medycznych bazujących na kwasach nukleinowych.

Podjmując się badań nad boranofosfonianami w ramach mojej rozprawy doktorskiej postawiłem sobie trzy główne cele: jeden dotyczył zaprojektowania i opracowania nowych ścieżek syntetycznych dla tej klasy związków chemicznych, a dwa pozostałe, związane były z badaniami ich reaktywności w kontekście zarówno utleniania, jak i rozpadu zachodzącego w trakcie przechowywania.

Wykorzystując nowe źródła boranu, opracowałem uniwersalną metodę syntezy mono- i diestrów boranofosfonianowych. Jej unikatowość polega na generowaniu z borowodorku sodu *in situ* boranu, który w kompleksie z rozpuszczalnikiem, służył jako efektywny czynnik boranujący. W trakcie badań metodycznych uwidocznili się ogromny wpływ rodzaju rozpuszczalnika użytego do generowania boranu, na efektywność procesu boranowania. Podkreślało to wysoką reaktywność monomerycznego boranu, jak i jego wyjątkową zdolność do reorganizacji struktury elektronowej (tworzenie dimerycznej formy  $B_2H_6$ ) celem zmniejszenia deficytu elektronowego. Najlepszym dla efektywnego wychwytywania i kompleksowania generowanego boranu spośród testowanych rozpuszczalników okazał się acetonitryl, posiadający wolną parę elektronową na nitrylowym atomie azotu. Ponadto, stosując różne utleniacze halogenowe, wykazałem fundamentalną rolę, jaką mogą odgrywać w tym procesie powstające jony chlorkowe, bromkowe lub jodkowe.

Oprócz poszukiwania nowych źródeł i sposobów modulowania reaktywności grupy boranowej, badałem również możliwość wykorzystania do otrzymywania boranofosfonianów nowych, innych niż dotychczas stosowane, nukleofilowych, terwalentnych form związków P(III), generowanych z *H*-fosfonianów mono- i diestrów. Stosując czynniki takie, jak: sól, wodoroki metali czy alkoholany metali, opracowałem wydajne metody syntezy boranofosfonianów, w których reaktywnymi formami związków P(III) ulegającymi boranowaniu

były aniony fosforynowe lub odpowiednie terwalentne sole sodowe tych związków. Warto podkreślić fakt, iż badane reakcje bieły według różnych mechanizmów, prowadząc finalnie do takich samych produktów. W tej grupie metod, istotny z syntetycznego punktu widzenia, jest prosty i szybki sposób rozdziału otrzymywanych mieszanin poreakcyjnych, co niewątpliwie przełożyło się na wysokie wydajności tych protokołów syntezy.

Ważnym wątkiem mojej pracy były również badania nad utlenianiem grupy boranowej jako sposobu otrzymywania boranofosfonianów modyfikowanych na atomie boru. W miejsce zwykle stosowanego w tym celu jodu, zaproponowałem i przebadalem możliwości stosowania w charakterze akceptora jonów wodorkowych, kationów trytylowych. Było to nowatorskie podejście otwierające nowe perspektywy w syntezie związków zawierających jako motyw strukturalny wiązanie P-B-N. Przeprowadzone badania metodyczne ujawniły wiele ważnych, nieznanych dotąd aspektów chemii boranofosfonianów i pozwoliły na opracowanie nowej, efektywnej metody syntezy pochodnych zawierających modyfikacje na atomie boru, a mianowicie, mono- i diestrów pirydynioboranofosfonianowych.

W ramach prowadzonych badań wyjaśniłem również proces obserwowanej niestabilności monoestrów boranofosfonianowych podczas ich przechowywania. Związki te w fazie stałej ulegały powolnemu rozkładowi z odtworzeniem odpowiednich *H*-fosfonianów monoestrów. Pokazałem, iż prawdopodobnym źródłem tej niestabilności była obecność kationu trietyloamoniowego w tych związkach, co prowadziło do podwójnej protonacji boranofosfonianów monoestrów, w konsekwencji destabilizując wiązanie P-B.

Niestabilność monoestrów boranofosfonianowych była inspiracją do opracowania nowego podejścia w syntezie pirydynioboranofosfonianów. Pominięcie etapu izolacji monoestru boranofosfonianowego i prowadzenie reakcji jako procesu *one-pot two-steps* umożliwiło szybkie i wydajne otrzymywanie finalnych produktów, stosując zarówno jod jak i chlorek dimetoksytrytylu jako akceptory jonu wodorkowego.

Podsumowując, zaproponowane i opracowane przeze mnie nowe metody syntezy mono- i diestrów boranofosfonianowych znacząco poszerzają arsenał syntetyczny dla otrzymywania tej klasy związków i stanowią realną alternatywę dla istniejących metod. Ponadto, zdobyta wiedza mechanistyczna o badanych reakcjach pozwoliła na głębsze poznanie chemii tej klasy związków i może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań nad opracowywaniem nowych analogów boranofosfonianów nukleozydów z różnymi modyfikacjami na grupie boranowej.

Na koniec chciałbym również podkreślić, że badania nad boranofosfonianami w ramach mojej rozprawy zmusiły mnie w wielu przypadkach do odejścia od standardowego myślenia o reagentach i reakcjach chemicznych, co cenię sobie szczególnie wysoko.

## IV Część eksperymentalna

### 4.1. Informacje ogólne

#### 4.1.1. Odczynniki chemiczne i rozpuszczalniki

Rozpuszczalniki do chromatografii kolumnowej o czystości cz.d.a. zakupiono w POCh lub ChemPur: chlorek metylenu, metanol, trietyloamina. Rozpuszczalniki niezbędne do przeprowadzenia syntez oraz badań mechanistycznych (chlorek metylenu, acetonitryl, pirydyna, trietyloamina, tetrahydrofuran, monoglim, dioksan) suszono, a zawartość wody mierzono na kulometrze Titroline® 7500KF, uznając jako suche rozpuszczalniki zawierające poniżej 20 ppm wody. Pirydyna osuszana była przez destylację z nad P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> i przechowywana nad sitami molekularnymi 4 Å. Acetonitryl i chlorek metylenu były przechowywane nad sitami molekularnymi 4 Å. Trietyloamina była osuszana przez destylację z nad wodoru wapnia i przechowywana nad tym reagentem. Monoglim przechowywano nad sodem. Tetrahydrofuran oraz dioksan destylowano z nad sodu i przechowywano nad tym metalem. Większość odczynników niezbędnych do syntez i badań mechanistycznych [kwas fosfonowy, kwas fosfinowy, (9H-fluoren-9-yl)metanol, H-fosfoniany diestry: difenylowy, dietylowy, diizopropylowy, dibenzylowy, jod, chlorek piwaloilu, chlorki trytyliowe, etanol absolutny, 4-metoksypirydynę, 4-formylopirydynę, 2-metylopirydynę, 2,6-dichloropirydynę, 3-hydroksypirydynę, 3-aminopirydynę, DBU, wodoroki sodu i wapnia, metaliczny sól, *t*-butanol, borowodoroki sodu, litu, tetrabutylamoniowy, borodeuterek sodu, cyjanoborowodorek sodu, BSA, tBdMSCl] zakupiono w Sigma-Aldrich® (Merck) lub Fluka i użyto bez dodatkowego oczyszczania, za wyjątkiem chlorku trimetylosililu (TMSCl), który destylowano przed użyciem. Nukleozyd AZT (3'-azydo-3'-deoksytymidyna) zakupiono w Carbosynth.

### 4.2. Techniki analityczne i preparatywne

#### 4.2.1. Chromatografia kolumnowa i cienkowarstwowa (TLC)

Chromatografię cienkowarstwową przeprowadzano na płytkach z żel krzemionkowym 60 F<sub>254</sub> (Merck) stosując fazę rozwijającą [*v/v*]: chlorek metylenu : metanol (9:1). Do chromatografii kolumnowej używano żelu krzemionkowego Merck 60



(0,063-0,200 mm). Rozpuszczalniki odparowywano na próżniowej wyparce rotacyjnej stosując łaźnię wodną o temperaturze 40°C.

#### 4.2.2. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR)

Otrzymane boranofosfoniany monoestry jak również pirydynioboranofosfoniany scharakteryzowano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Standardowy zestaw eksperymentów NMR obejmował widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{11}\text{B}$  (widma rozprężone od  $^1\text{H}$ ). Sygnały w  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR dla pochodnych nukleozydowych przypisano na podstawie znanych i oczekiwanych przesunięć chemicznych dla 2',3'-dideoksynukleozydów (widma 2D COSY i HSQC). W widmach  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR związków zawierających stereogeniczne centrum na atomie fosforu obserwowano zwielenokrotnienie niektórych sygnałów ze względu na występowanie P-diastereoizomerów. Pomiary wykonywano w temperaturze 25°C korzystając ze spektrometru Bruker Avance II 400 zaopatrzonego w sondę o częstości rezonansowej 400,1 MHz ( $^1\text{H}$  NMR), 162 MHz ( $^{31}\text{P}$  NMR), 100,6 MHz ( $^{13}\text{C}$  NMR) i 128.4 ( $^{11}\text{B}$  NMR).

Próbki do charakterystyki spektralnej przygotowywano przez rozpuszczenie związku w 600  $\mu\text{L}$  deuterowanego rozpuszczalnika ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CDCl}_3$  lub  $\text{MeOD-d}_4$ ), w probówce o średnicy 5 mm. Podczas rejestrowania widm  $^{31}\text{P}$  NMR stosowano wzorzec zewnętrzny 2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  w  $\text{D}_2\text{O}$ . Sygnał FID opracowywano za pomocą oprogramowanie TopSpin 3.0.

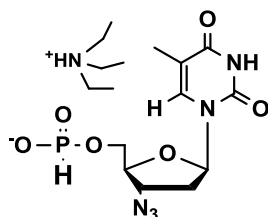
Wysokorozdzielcze widma masowe (HRMS) zarejestrowano za pomocą techniki ESI (ang. *Electrospray Ionization*) z dokładnością do 5 ppm w trybie analizy jonów ujemnych lub dodatnich na spektrometrze Thermo Fisher Scientific Q-Exactive Orbitrap firmy Bruker.

### 4.3. Część preparatywna

#### 4.3.1. Synteza związków wyjściowych

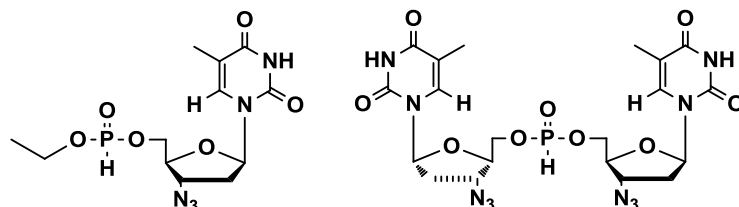
Syntezy związków wyjściowych przeprowadzone zostały według zmodyfikowanych procedur literaturowych, a dane spektralne otrzymanych związków były zgodne z literaturowymi lub preparatami otrzymanymi na innej drodze.

#### 4.3.1.1. Procedura otrzymywania 5'-*H*-fosfonianu AZT, sól Et<sub>3</sub>NH<sup>+82</sup>



Sól amoniową *H*-fosfonianu (9*H*-fluoren-9-yl)metylu (10 mmoli) rozpuszczono w mieszaninie Py:TEA (4:1, v/v) i roztwór odparowano do sucha na wyparce próżniowej. Do kolby dodano AZT (1,1 ekw.), rozpuszczono w bezwodnej pirydynie, odparowano i suszono na pompie próżniowej przez noc. Tak przygotowane reagenty rozpuszczono w 100 mL mieszaniny DCM:Py (95:5, v/v) i dodano chlorku piwaloilu (1,5 ekw.). Po upływie ok. godziny kondensacja była zakończona (kontrola <sup>31</sup>P NMR). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 100 mL DCM i przemyto trzykrotnie solanką. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu i odparowano. Następnie całość rozpuszczono w mieszaninie ACN:TEA (2:1, v/v, 60mL) i mieszano przez 20 minut. Po zakończeniu reakcji (kontrola <sup>31</sup>P NMR) rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując gradient MeOH (0-35%) w DCM. Wydajność izolacji *H*-fosfonianu AZT wynosiła 90%.

#### 4.3.1.2. Procedura otrzymywania *H*-fosfonianu diestru AZT-etylowego i bis-AZT<sup>83</sup>

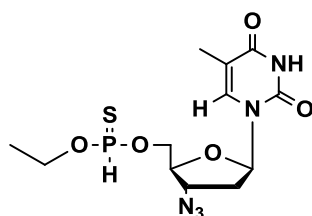


Otrzymany powyższą metodą *H*-fosfonian monoester AZT (5 mmol) w postaci soli trietyloamoniowej rozpuszczano w pirydynie, odparowywano i suszono na pompie próżniowej przez noc (AZT-etylowy) lub po rozpuszczeniu dodawano AZT (1,1 ekw.), odparowywano i suszono na pompie próżniowej przez noc (bis-AZT). Tak przygotowane reagenty (bis-AZT) rozpuszczano w 100 mL mieszaniny DCM:Py (95:5, v/v). W przypadku syntezy pochodnej AZT-etylowej po rozpuszczeniu dodawano absolutny etanol (1,5 ekw.). Następnie dodawano chlorku piwaloilu (1,5 ekw.). Po upływie ok. godziny kondensacja była zakończona (kontrola <sup>31</sup>P NMR). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczano 100 mL DCM i przemywano trzykrotnie solanką. Warstwę organiczną odparowywano, rozpuszczano w niewielkiej ilości DCM i oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując gradient MeOH (0-10%) w DCM. Wydajność izolacji *H*-fosfonianodiestru AZT-etylowego wynosiła 85%, a pochodnej bis-AZT 88%.

#### 4.3.1.3. Procedura otrzymywania *H*-fosfonianów monoestrów: etylowego, izopropylowego, fenylowego i benzylowego, sole Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>

Handlowo dostępne bis *H*-fosfonianodiestry (5 mmoli) rozpuszczano w 100 mL mieszaniny H<sub>2</sub>O:Py:Et<sub>3</sub>N (4:3:3, v/v) i kontrolowano postęp reakcji hydrolizy (<sup>31</sup>P NMR). Po zakończeniu reakcji odparowywano rozpuszczalniki, co w przypadku estrów etylowego i izopropylowego kończyło procedurę. W przypadku estrów fenylowego i benzylowego pozostałość po odparowaniu rozpuszczano w solance i ekstrahowano eterem dietylowym celem wymycia fenolu i alkoholu benzylowego. Całość odparowywano, rozpuszczano w DCM i oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelom krzemionkowym, stosując gradient MeOH (0-35%) w DCM. Wydajność izolacji *H*-fosfoniamonoestrów wyniosła: etylowy 95%, izopropylowy 85%, fenylowy 79% i benzylowy 82%.

#### 4.3.1.4. Procedura otrzymywania *H*-tiofosfonianodiestru AZT-etylowego<sup>84</sup>



Sól trietyloamoniową kwasu fosfinowego (15 mmoli) i AZT (1,5 ekw.), suszono poprzez dwukrotne odparowanie dodanej bezwodnej pirydyny i pozostawiono na pompie próżniowej przez noc. Tak przygotowane reagenty rozpuszczono w 100 mL mieszaniny DCM:Py (98:2, v/v) i dodano chlorku piwaloilu (1,3 ekw.). Po upływie około godziny kondensacja była zakończona (kontrola <sup>31</sup>P NMR). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 3 ekw. elementarnej siarki (uprzednio osuszonej poprzez odparowanie z bezwodną pirydyną) oraz 5 ekw. TEA. Po zakończeniu reakcji (ok. 1 h, kontrola <sup>31</sup>P NMR) rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelom krzemionkowym, stosując gradient MeOH (0-20%) w DCM. Wydajność otrzymanego *H*-tiofosfoniamonoestrów AZT wynosiła 92%. Następnie uzyskany związek (13,8 mmoli) osuszono poprzez odparowywanie z bezwodną pirydyną i suszono na pompie próżniowej przez noc. Po rozpuszczeniu w 100 mL mieszaniny DCM:Py (95:5, v/v) dodano etanolu absolutnego (1,5 ekw.) i chlorku piwaloilu (1,5 ekw.). Po upływie ok. godziny kondensacja była zakończona (kontrola <sup>31</sup>P NMR). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 100 mL DCM i przemyto trzykrotnie solanką. Warstwę organiczną odparowywano, rozpuszczano w niewielkiej ilości DCM i oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelom krzemionkowym, stosując gradient MeOH (0-8%) w DCM. Wydajność po izolacji *H*-tiofosfonianodiestru AZT-etylowego wynosiła 75%.

### 4.3.2. Synteza boranofosfonianów mono- i diestrów

#### 4.3.2.1. Synteza z wykorzystaniem borowodorku sodu – metoda A

Odpowiednie *H*-fosfoniany mono- i diestry w ilościach 2 mmol osuszano przez odparowanie z bezwodną pirydyną i pozostawiano na pompie próżniowej przez noc. Następ-

nie rozpuszczano je w 50 mL bezwodnego acetonitrylu i dodawano TEA (4 lub 3 ekw. odpowiednio dla mono- i diestrów) oraz TMSCl (3 lub 2 ekw. odpowiednio dla mono- i diestrów). Proces tworzenia formy terwalentnej kontrolowano za pomocą  $^{31}\text{P}$  NMR. W oddzielnej kolbie umieszczano 2 ekw.  $\text{NaBH}_4$  i 10 mL bezwodnego acetonitrylu, a następnie dodawano 1,5 ekw.  $\text{I}_2$ . Zawartość kolby intensywnie mieszano aż do całkowitego odbarwienia i natychmiast dodawano do kolby z siliwowanym *H*-fosfonianem. Po całkowitym zaniku sygnałów od form fosforynowych (kontrola  $^{31}\text{P}$  NMR) dodawano wodny roztwór amoniaku (5 ekw.) i odparowywano rozpuszczalniki. Następnie do kolby dodawano kilka mL DCM, w razie potrzeby z niewielkim dodatkiem MeOH (0,5 – 1 mL) w celu poprawy rozpuszczalności i nanoszono na kolumnę z żelalem krzemionkowym. Jako fazę ruchomą stosowano gradient MeOH (0-20%) w DCM. Wydajności produktów po izolacji wynosiły 89-95%. Szczegóły dotyczące poszczególnych produktów zawiera **tabela nr 2**.

#### **4.3.2.2. Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem sodu – metoda B**

Odpowiednie *H*-fosfoniany diestry w ilościach 2 mmol osuszano przez odparowanie z bezwodną pirydyną i pozostawiano na pompie próżniowej przez noc. Następnie rozpuszczano je w 50 mL bezwodnego monoglimu. Do roztworów dodawano kompleks boranu w dimetylosulfidzie (3 ekw.), a następnie kawałki metalicznego sodu (2 ekw.). Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą  $^{31}\text{P}$  NMR i po jej zakończeniu (48 godz.) odsączano nadmiar nieprzereagowanego sodu. Do przesączu dodawano wodnego roztworu amoniaku, odparowywano rozpuszczalniki i pozostałość rozpuszczano w niewielkiej ilości DCM. Izolację prowadzono na żelu krzemionkowym. Jako fazę ruchomą stosowano gradient MeOH (0-10%) w DCM. Wydajności produktów w postaci soli sodowych po izolacji wynosiły 80-91%. Szczegóły dotyczące poszczególnych produktów zawiera **tabela nr 2**.

#### **4.3.2.3. Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem wodoru sodu – metoda C**

Odpowiednie *H*-fosfoniany diestry w ilościach 2 mmol osuszano przez odparowanie z bezwodną pirydyną i pozostawiano na pompie próżniowej przez noc. Następnie rozpuszczano je w 50 mL bezwodnego monoglimu. Do roztworów dodawano kompleks boranu w dimetylosulfidzie (4 ekw.), a następnie wodorek sodu (2 ekw.). Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą  $^{31}\text{P}$  NMR i po jej zakończeniu (10-20 min) ostrożnie dodawano wodnego roztworu amoniaku, odparowywano rozpuszczalniki i pozostałość rozpuszczano w niewielkiej ilości DCM. Izolację prowadzono na żelu krzemionkowym. Jako fazę ruchomą stosowano gradient MeOH (0-10%) w DCM. Wydajności produktów w postaci soli sodowych po izolacji zawierały się między 70-85%. Szczegóły dotyczące poszczególnych produktów zawiera **tabela nr 2**.

#### **4.3.2.4. Synteza boranofosfonianów diestrów z wykorzystaniem alkoholów sodu – metoda D**

Odpowiednie *H*-fosfoniany diestry w ilościach 2 mmol osuszano przez odparowanie z bezwodną pirydyną i pozostawiano na pompie próżniowej przez noc. Następnie rozpuszczano je w 50 mL bezwodnego monoglimu. Do roztworów dodawano kompleks boranu w dimetylosulfidzie (3 ekw.), a następnie izopropanolan lub *tert*-butanolan sodu (3 ekw.).

Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą  $^{31}\text{P}$  NMR i po jej zakończeniu (10-20 min) ostrożnie dodawano wodny roztwór amoniaku, odparowywano rozpuszczalniki i pozostałość rozpuszczano w niewielkiej ilości DCM. Izolację prowadzono na żelu krzemionkowym. Jako fazę ruchomą stosowano gradient MeOH (0-10%) w DCM. Wydajności produktów w postaci soli sodowych po izolacji wynosiły 85-95%. Szczegóły dotyczące poszczególnych produktów **tabela nr 2**.

Nr otrzymanego produktu	1	2	3	4	5	6
Metoda						
<b>A</b>	89%	92%	94%	95%	92%	90%
<b>B</b>	-	-	82%	91%	80%	86%
<b>C</b>	-	-	75%	85%	79%	70%
<b>D</b>	-	-	95%	87%	85%	91%

**Tabela 2.** Wydajności poszczególnych procedur otrzymywania boranofosfonianów mono- i diestrów. W metodzie A produkty uzyskiwano w postaci soli trietyloamoniowych, natomiast w metodach B-D soli sodowych.

#### 4.4. Synteza pirydynioboranofosfonianów mono- i diestrów

##### 4.4.1. Synteza metodą *one-pot two-steps* z wykorzystaniem jodu jako utleniacza – metoda E

Odpowiednie *H*-fosfoniany mono- i diestry w ilościach 2 mmol osuszano przez odparowanie z bezwodną pirydyną i pozostawiano na pompie próżniowej przez noc. Następnie rozpuszczano je w 50 mL bezwodnego DCM i dodawano TEA (2 ekw.) oraz TMSCl (3 lub 2 ekw. odpowiednio dla mono- i diestrów). Proces tworzenia formy terwalentnej kontrolowano za pomocą  $^{31}\text{P}$  NMR. Do kolby dodawano kompleks dimetylosulfidu z boranem (2 ekw.). Po kontroli  $^{31}\text{P}$  NMR dodawano wodnego roztworu amoniaku (nadmiar). Następnie odparowywano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania suchej pozostałości. Zawartość kolby rozpuszczano w pirydynie (50 mL) i dodawano jodu (1,2 ekw.). Zawartość kolby intensywnie mieszano aż do całkowitego odbarwienia. Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą  $^{31}\text{P}$  NMR. Po jej zakończeniu odparowywano rozpuszczalniki. Następnie do kolby dodawano kilka mL DCM, w razie potrzeby z niewielkim dodatkiem MeOH (0,5 – 1 mL) w celu poprawy rozpuszczalności i nanoszono na kolumnę z żel krzemionkowym. Jako fazę ruchomą stosowano gradient MeOH (0-20%) w DCM. Wydajności produktów po izolacji wynosiły 82-93% (względem wyjściowych *H*-fosfonianów). Szczegóły dotyczące poszczególnych produktów zawiera **tabela nr 3**.

#### 4.4.2. Synteza z użyciem chlorku dimetoksytrytylu jako utleniacza – metoda F

Odpowiednie boranofosfoniany mono- i diestry w postaci soli trietyloamoniowych w ilościach 2 mmol osuszano przez odparowanie z bezwodną pirydyną i pozostawiano na pompie próżniowej przez noc. Następnie rozpuszczano je w pirydynie (50 mL) i dodawano 1,2 ekw. DMTrCl. Zawartość mieszało do zmiany zabarwienia z pomarańczowej na żółtą. Po zakończeniu reakcji (czas ok. 5 min., kontrola  $^{31}\text{P}$  NMR) odparowywano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość rozpuszczano w DCM (kilka mL) i наносило na kolumnę z żelom krzemionkowym. Jako fazę ruchomą stosowano gradient MeOH (0-20%) w DCM. Wydajności produktów po izolacji wynosiły 65-89%. Szczegóły dotyczące poszczególnych produktów zawiera **tabela nr 3**.

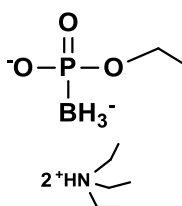
Nr produktu	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Metoda						
E	82%	89%	93%	87%	92%	90%
F	85%	86%	78%	73%	85%	87%

**Tabela 3.** Wydajności procedur otrzymywania pirydynioboranofosfonianów mono- i diestrow.

#### 4.5. Charakterystyka spektralna otrzymanych produktów.

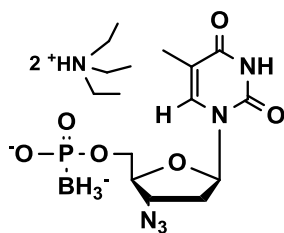
##### 4.5.1. Boranofosfoniany mono- i diestry

###### 1 A



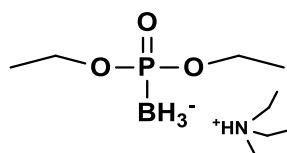
$^1\text{H}$  NMR (400,1 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.15 (br, 3H), 1.55 (t,  $^3J_{\text{H}} = 8.3$  Hz, 3H), 1.92 (t,  $^3J_{\text{H}} = 8.0$  Hz, 18H), 3.04 (q,  $^3J_{\text{H}} = 7.7$  Hz, 12H), 4.38 (q,  $^3J_{\text{H}} = 8.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100,6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 10.23, 14.98, 46.29, 65.82.  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 25°C):  $\delta_{\text{P}}$  (ppm) 90.922 (b, 1P).  $^{11}\text{B}$  NMR (128.4 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 25°C):  $\delta_{\text{P}}$  (ppm) -39.68 (d,  $^1J_{\text{B-P}} = 169$  Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**:  $m/z$  123.0364 (obliczone dla  $\text{C}_2\text{H}_9\text{BO}_3\text{P}^-$  [M-H] $^-$  123.0388)

###### 2 A



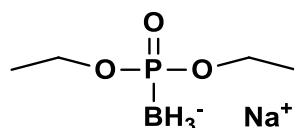
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta_H$  (ppm) 0.35 (br, 3H), 1.75 (t,  $^3J_H = 7,6$  Hz, 18H), 1.92 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.95 (q,  $^3J_H = 7.9$  Hz, 12H), 4.19 (m, 1H), 4.24 (m, 1H) 4.42 (m, 1H), 4.62 (br, 1H), 6.23 (m, 1H), 7.72 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta_C$  (ppm) 11.72, 15.24, 36.01, 48.79, 60.75, 63.11, 82.52, 84.02, 111.94, 138.09, 152.84, 167.97. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C):  $\delta_P$  (ppm) 91.358 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C):  $\delta_B$  (ppm) -39.34 (d,  $^1J_{B-P}$  192 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**:  $m/z$  343.0892 (obliczone dla C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>P<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup> 343.0853)

### 3 A



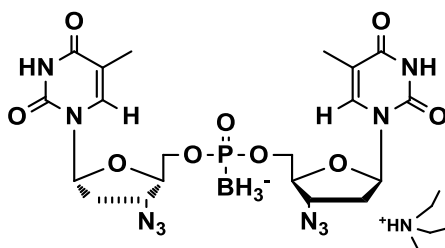
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta_H$  (ppm) 0.22 (br, 3H), 1.65 (t,  $^3J_H = 7.6$  Hz, 6H), 1.98 (t,  $^3J_H = 8.1$  Hz, 9H), 3.12 (q,  $^3J_H = 7.9$  Hz, 6H), 4.42 (q,  $^3J_H = 8.3$  Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta_C$  (ppm) 11.03, 15.21, 46.85, 67.22. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C):  $\delta_P$  (ppm) 94.854 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C):  $\delta_B$  (ppm) -40.10 (d,  $^1J_{B-P}$  181 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**:  $m/z$  157.0725 (obliczone dla C<sub>4</sub>H<sub>13</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M]<sup>-</sup> 157.0701).

### 3 B-D



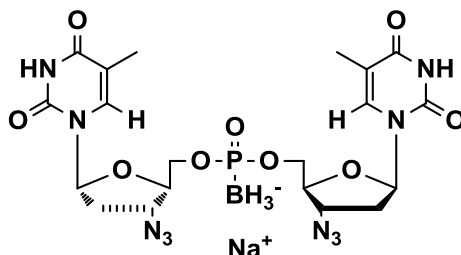
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta_H$  (ppm) 0.28 (br, 3H), 1.71 (t,  $^3J_H = 7.6$  Hz, 6H), 4.32 (q,  $^3J_H = 8.3$  Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta_C$  (ppm) 16.87, 69.42. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C):  $\delta_P$  (ppm) 95.124 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C):  $\delta_B$  (ppm) -39.80 (d,  $^1J_{B-P}$  186 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**:  $m/z$  157.0687 (obliczone dla C<sub>4</sub>H<sub>13</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M]<sup>-</sup> 157.0701).

### 4 A



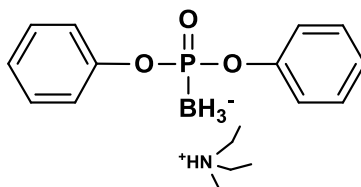
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 0.45 (br, 3H), 1.68 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 9H), 1.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 3.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.2 Hz, 6H), 4.19 (m, 2H), 4.28 (m, 2H) 4.48 (m, 2H), 4.65 (br, 2H), 6.32 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 11.23, 15.25, 37.87, 48.24, 61.29, 63.18, 84.27, 86.09, 112.03, 137.76, 154.02, 166.97. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 92.884 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -39.05 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 182 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 593.1821 (obliczone dla C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>10</sub>O<sub>9</sub>P<sup>-</sup> [M<sup>-</sup>] 593.1799).

#### 4 B-D



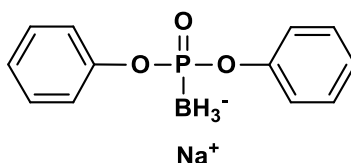
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 0.31 (br, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 4.21 (m, 2H) 4.42 (m, 2H), 4.52 (br, 2H), 6.17 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 11.81, 36.31, 60.36, 62.31, 83.02, 84.89, 111.50, 137.29, 152.16, 167.27. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 93.248 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -38.85 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 171 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 593.1785 (obliczone dla C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>10</sub>O<sub>9</sub>P<sup>-</sup> [M<sup>-</sup>] 593.1799).

#### 5 A



**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 0.22 (br, 3H), 1.98 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 9H), 3.26 (q, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.7 Hz, 6H), 7.78-8.05 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 11.92, 45.03, 114.25, 123.54, 132.98, 156.22. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 94.854 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -40.10 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 189 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 247.0719 (obliczone dla C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M<sup>-</sup>] 247.0701).

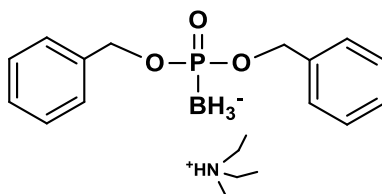
#### 5 B-D





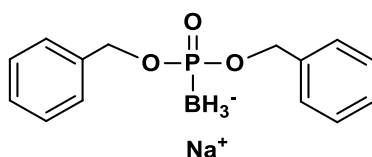
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 0.28 (br, 3H), 7.65-7.93 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 114.01, 124.68, 133.24, 155.92. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 95.028 (b, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -39.05 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 176 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 247.0716 (obliczone dla C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M<sup>-</sup>] 247.0701).

## 6 A



**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 0.32 (br, 3H), 1.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 9H), 3.34 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 6H), 5.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.54 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 11.24, 45.39, 64.68, 126.50, 127.93, 129.84, 141.23. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 94.25 (b, 1P) **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -39.84 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 183 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 275.1019 (obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M<sup>-</sup>] 275.1014).

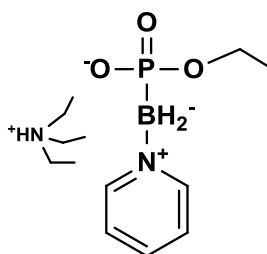
## 6 B-D



**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 0.27 (br, 3H), 5.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.49 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 65.34, 125.02, 126.99, 129.21, 144.18. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 95.20 (b, 1P) **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -40.14 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 170 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 275.1001 (obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M<sup>-</sup>] 275.1014).

## 4.5.2. Pirydynioboranofosfoniany mono- i diestry

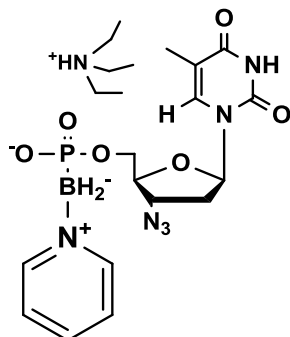
### 1' E, F



**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 1.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 3H), 1.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.2 Hz, 9H), 3.12 (q, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.1 Hz, 6H), 3.86 (q, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.59 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 11.20, 16.23, 45,45, 58.85, 124.92, 141.25, 149.28. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 60.12 (q, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub> = 165 Hz,

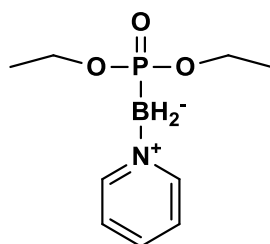
1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) -13.24 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 180 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 200.0661 (obliczone dla C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>BNO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup> 200.0653)

2' E, F



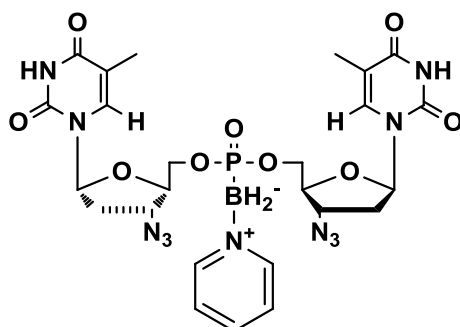
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 1.68 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7,6 Hz, 9H), 1.89 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 3.02 (q, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.9 Hz, 6H), 4.17 (m, 1H), 4.22 (m, 1H) 4.37 (m, 1H), 4.60 (br, 1H), 6.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.25 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 11.95, 14.24, 37.94, 48.12, 61.37, 63.02, 82.65, 85.28, 111.34, 126.17, 138.09, 141.87, 149.25, 152.64, 168.23. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 62.18 (br, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) -12.79 (br, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 421.1207 (obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>P<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup> 421.1202)

3' E, F



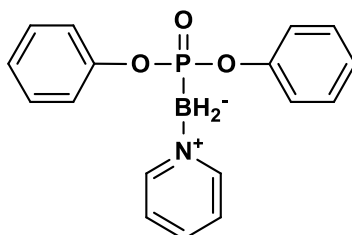
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 1.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 6H), 3.80 (q, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 4H), 7.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.50 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 16.67, 58.69, 125.95, 140.68, 148.12. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 60.62 (q, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub> = 169 Hz, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) -13.26 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 180 Hz, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 228.0957 (obliczone dla C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>3</sub>P<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup> 228.0955)

4' E, F



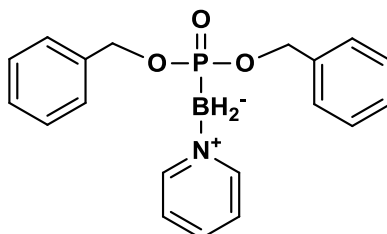
**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 1.89 (s, 6H), 2.53 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 4.32 (m, 2H) 4.42 (m, 2H), 4.66 (br, 2H), 6.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.38 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 14.26, 38.34, 61.15, 63.81, 82.05, 86.02, 111.99, 125.93, 138.20, 141.11, 148.98, 152.50, 169.05. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 61.70 (br, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -12.54 (br, 1B). **HRMS ESI(-)**: *m/z* 670.2049 (obliczone dla C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>11</sub>O<sub>9</sub>P<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup> 670.2053)

**5' E, F**



**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 7.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.50 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 16.67, 58.69, 125.95, 140.68, 148.12. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 57.13 (br, 1P). **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -15.15 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 161 Hz, 1B). **HRMS ESI(+)**: *m/z* 326.1100 (obliczone dla C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>3</sub>P<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 326.1112)

**6' E, F**



**<sup>1</sup>H NMR** (400,1 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>H</sub> (ppm) 4.90 (m, 4H), 7.10-7.29 (m, 10H), 7,38 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.44 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100,6 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C): δ<sub>C</sub> (ppm) 64.43, 125.94, 126.15, 127.51, 128.27, 138.26, 140.88, 147.90. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>P</sub> (ppm) 61.48 (b, 1P) **<sup>11</sup>B NMR** (128.4 MHz, D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25°C): δ<sub>B</sub> (ppm) -15.69 (d, <sup>1</sup>J<sub>B-P</sub> 163 Hz, 1B). **HRMS ESI(+)**: *m/z* 354.1431 (obliczone dla C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BO<sub>3</sub>P<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 354.1425).

## V. Literatura

1. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Gaus, P. L., *Chemia nieorganiczna. Podstawy*. Wydawnictwo Naukowe PWN: Warszawa, 1995.
2. Xie, S. Y.; Wang, Y.; Li, X. B., Flat Boron: A New Cousin of Graphene. *Adv. Mater.* **2019**, *31* (36), e1900392.
3. Barth, R. F.; Vicente, H.; Harling, M., Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat. Oncol.* **2012**, *7*.
4. Khaliq, H.; Juming, Z.; Ke-Mei, P., The Physiological Role of Boron on Health. *Biol Trace Elem Res* **2018**, *186* (1), 31-51.
5. Brown, H. C., Hydroboration - a powerful synthetic tool. *Tetrahedron.* **1961**, *12*, 117-138.
6. Johnson, H. C.; Torry-Harris, R.; Ortega, L.; Theron, R.; McIndoe, J. S.; Weller, A. S., Exploring the mechanism of the hydroboration of alkenes by amine-boranes catalysed by [Rh(xantphos)]<sup>+</sup>. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4* (10), 3486-3494.
7. Singh, A.; Shafiei-Haghighi, S.; Smith, C. R.; Unruh, D. K.; Findlater, M., Hydroboration of Alkenes and Alkynes Employing Earth-Abundant Metal Catalysts. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, DOI: 10.1002/ajoc.201900615.
8. Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Abraham, B.; Bond, A. C., New Developments in the Chemistry of Diborane and the Borohydrides. I. General Summary. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 186-190.
9. Dong, X.; Ji, X.; Jing, J.; Li, M.; Li, J.; Yang, W., Synthesis of Triangular Silver Nanoprisms by Stepwise Reduction of Sodium Borohydride and Trisodium Citrate. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114* (5), 2070-2074.
10. Tomasz, J.; Shaw, B. R.; Porter, K.; Spielvogel, B. F.; Sood, A., Boron-Containing Nucleic Acids. 3. 5'-P-Borane-Substituted Thymidine Monophosphate and Triphosphate. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31* (10), 1373-1375.
11. Nainan, K. C.; Ryschkewitsch, G. E., A New Synthesis of Amine- and Phosphine-Boranes. *Inorg. Chem.* **1969**, *8* (12), 2671-2674.
12. Cowley, A. H.; Damasco, M. C., A Study of the Donor-Acceptor Bond in Phosphine-Borane Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6815-6821.
13. Li, P.; Sergueeva, Z. A.; Dobrikov, M.; Shaw, B. R., Nucleoside and oligonucleoside boranophosphates: Chemistry and properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4746-4796.
14. Porter, K. W.; Briley, J. D.; Shaw, B. R., Direct PCR sequencing with boronated nucleotides. *Nucleic Acids Res.* **1997**, *25*, 1611-1617.
15. Akhtar, S.; Hughes, M.; Khan, A.; Bibby, M.; Hussain, M.; Nawaz, Q.; Double, J.; Sayyed, P., The delivery of antisense therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2000**, *44* (1), 3-21.

16. Hall, I. H.; Burnham, B. S.; Rajendran, K. G.; Chen, S. Y. S., A.; Spielvogel, B. F.; Shaw, B. R., Hypolipidemic activity of boronated nucleosides and nucleotides in rodents. *Biomed. Pharmacother.* **1993**, *47*, 79-87.
17. Burg, A. B.; Wagner, B. I., Chemistry of P—B Bonding: The Phosphinoboranes and Their Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (16), 3872-3877.
18. Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K., Synthesis and Reactions of Phosphine-Boranes. Synthesis of New Bidentate Ligands with Homochiral Phosphine Centers via Optically Pure Phosphine-Boranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244-5252.
19. Caruthers, M., Chemical synthesis of DNA and DNA analogs. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24* (9), 278-284.
20. Beaucage, S. L.; Iyer, R. P., Advances in the Synthesis of Oligonucleotides by the Phosphoramidite Approach. *Tetrahedron* **1992**, *48* (12), 2223-2311.
21. Li, P.; Shaw, B. R., Model synthesis of nucleoside boranophosphoramidate with amino acid for prodrug purpose. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24* (5-7), 675-678.
22. DoakLeon, G. O.; Freedman, D., The Structure and Properties of the Dialkyl Phosphonates. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 1, 31-44.
23. Foss, O., Di-O-Alkylmonothiophosphates and Di-O-Alkylmonoselenophosphates and the Corresponding Psuedohalogens. *Acta Chem. Scand.* **1947**, *1*, 8-31.
24. Garegg, P. J.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Strömberg, R., Nucleoside phosphonates: Part 7. Studies on the oxidation of nucleoside phosphonate esters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1987**, *1*, 1269-1273.
25. Stawiński, J.; Kraszewski, A., How oo Get the Most Out of Two Phosphorus Chemistries. Studies on H-Phosphonates. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (11), 952-960.
26. Zain, R.; Stawiński, J., Nucleoside H-phosphonates. Part 16. <sup>31</sup>P NMR studies on the transformation of nucleoside H-phosphonate monoesters into a monofunctional tervalent intermediate, nucleoside acyl silyl phosphite. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1996**, *2*, 795-799.
27. Sergueev, D.; Hasan, A.; Ramaswamy, M.; Shaw, B. R., Boranophosphates oligonucleotides: new synthetic approaches. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **1997**, *16* (7-9), 1533-1538.
28. Nahum, V.; Fischer, B., Boranophosphate salts as an excellent mimic of phosphate salts: Preparation, characterization, and properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, (20), 4124-4131.
29. Imamoto, T.; Nagato, E.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamaguchi, K.; Uchimaru, T., New boranophosphorylation reagents, dimethyl boranophosphate monopotassium salt and tetramethyl boranopyrophosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (41), 9925-9926.
30. Higson, A. P.; Sierzchala, A.; Brummel, H.; Zhao, Z. Y.; Caruthers, M. H., Synthesis of an oligothymidylate containing boranophosphate linkages. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (23), 3899-3902.
31. Lin, J. L.; He, K. Z.; Shaw, B. R., Synthesis of boron-containing ADP and GDP analogues: Nucleoside 5'-(P-alpha-boranodiphosphates). *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83* (7), 1392-1397.

32. Stec, W. J.; Grajkowski, A.; Kobylanska, A.; Karwowski, B.; Koziolkiewicz, M.; Misiura, K.; Okruszek, A.; Wilk, A.; Guga, P.; Boczkowska, M., Diastereomers of Nucleoside 3'-O-(2-Thio-1,3,2-oxathia(selena)phospholanes): Building Blocks for Stereocontrolled Synthesis of Oligo(nucleoside phosphorothioate)s. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 49, 12019-12029.
33. Li, P.; Shaw, B. R., Convenient synthesis of nucleoside borane diphosphate analogues: deoxy- and ribonucleoside 5'-P-alpha-boranodiphosphates. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (21), 7051-7057.
34. Sergueeva, Z. A.; Sergueev, D.; Shaw, B. R., Borane-amine complexes - versatile reagents in the chemistry of nucleic acids and their analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20* (4-7), 941-945.
35. Li, P.; Xu, Z. H.; Liu, H. Y.; Wennefors, C. K.; Dobrikov, M. I.; Ludwig, J.; Shaw, B. R., Synthesis of alpha-P-modified nucleoside diphosphates with ethylenediamine. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (48), 16782-16783.
36. Ludwig, J.; Eckstein, F., Rapid and efficient synthesis of nucleoside 5'-O-(1-thiotriphosphates), 5'-triphosphates and 2',3'-cyclophosphorothioates using 2-chloro-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-4-one. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 631-635.
37. Ludwig, J.; Eckstein, F., Synthesis of nucleoside 5'-O-(1,3-dithiotriphosphates) and 5'-O-(1,1-dithiotriphosphates). *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (5), 1777-1783.
38. Burgess, K.; Cook, D., Syntheses of Nucleoside Triphosphates. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (6), 2047-2060.
39. Bethell, R. C.; Lowe, G., A new synthesis of adenosine 5'-([gamma(R)-17O,18O]-gamma-thiotriphosphate) and its use to determine the stereochemical course of the activation of glutamate by glutamine synthetase. *Biochemistry* **1988**, *27* (4), 1125-1131.
40. Marlier, J. F.; J., B. S., On the mechanism of de novo polymerization by form I polynucleotide phosphorylase of *M. luteus*. *Biochemistry* **1982**, *21* (10), 2349-2356.
41. Lin, J.; Shaw, B. R., Synthesis of new classes of boron-containing nucleotides. *Nucleosides & Nucleotides* **2001**, *20* (4-7), 587-596.
42. He, K. H.; Hasan, A.; Krzyzanowska, B.; Shaw, B. R., Synthesis and separation of diastereomers of ribonucleoside 5'-(alpha-P-borano)triphosphates. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (17), 5769-5773.
43. Krzyzanowska, B. K.; He, K. Z.; Hasan, A.; Shaw, B. R., A convenient synthesis of 2'-deoxyribonucleoside 5'-(alpha-P-borano)triphosphates. *Tetrahedron* **1998**, *54* (20), 5119-5128.
44. He, K.; Porter, K. W.; Hasan, A.; Briley, J. D.; Shaw, B. R., Synthesis of 5-substituted 2'-deoxycytidine 5'-(alpha-P-borano)triphosphates, their incorporation into DNA and effects on endonuclease. *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 1788-1794.
45. Shaw, B. R.; Dobrikov, M.; Wang, X. I. N.; Wan, J.; He, K.; Lin, J.-L.; Li, P.; Rait, V.; Sergueeva, Z. A.; Sergueev, D., Reading, Writing, and Modulating Genetic Information with Boranophosphate Mimics of Nucleotides, DNA, and RNA. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *1002* (1), 12-29.

46. Li, H.; Porter, K.; Huang, F. Q.; Shaw, B. R., Boron-containing oligodeoxyribonucleotide 14mer duplexes: Enzymatic synthesis and melting studies. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23* (21), 4495-4501.
47. Zhang, J.; Terhorst, T.; Matteucci, M. D., Synthesis and hybridization properties of a boranophosphate-linked oligothymidine deoxynucleotide. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (28), 4957-4960.
48. Kers, A.; Kers, I.; Kraszewski, A.; Sobkowski, M.; Szabó, T.; Thelin, M.; Zain, R.; Stawinski, J., Nucleoside Phosphonates. Development of Synthetic Methods and Reagents. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **1996**, *15*, 361-378.
49. Sergueev, D. S.; Shaw, B. R., H-Phosphonate approach for solid-phase synthesis of oligodeoxyribonucleoside boranophosphates and their characterization. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (37), 9417-9427.
50. Sergueeva, Z. A.; Sergueev, D. S.; Ribeiro, A. A.; Summers, J. S.; Shaw, B. R., Individual isomers of dinucleoside boranophosphates as synthons for incorporation into oligonucleotides: Synthesis and configurational assignment. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83* (7), 1377-1391.
51. Lin, J. L.; He, K. Z.; Shaw, B. R., Novel 3',5'-cyclic nucleotide analogue: Adenosine 3',5'-cyclic boranomonophosphate. *Org. Lett.* **2001**, *3* (6), 795-797.
52. Shimizu, M.; Saigo, K.; Wada, T., Solid-phase synthesis of oligodeoxyribonucleoside boranophosphates by the boranophosphotriester method. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (11), 4262-4269.
53. Hara, R. I.; Saito, T.; Kogure, T.; Hamamura, Y.; Uchiyama, N.; Nukaga, Y.; Iwamoto, N.; Wada, T., Stereocontrolled Synthesis of Boranophosphate DNA by an Oxazaphospholidine Approach and Evaluation of Its Properties. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (12), 7971-7983.
54. Oka, N.; Wada, T.; Saigo, K., An Oxazaphospholidine Approach for the Stereocontrolled Synthesis of Oligonucleoside Phosphorothioates. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (27), 8307-8317.
55. Schneider, B.; Meyer, P.; Sarfati, S.; Mulard, L.; Guerreiro, C.; Boretto, J.; Janin, J.; Veron, M.; Deville-Bonne, D.; Canard, B., Activation of anti-reverse transcriptase nucleotide analogs by nucleoside diphosphate kinase: improvement by alpha-boranophosphate substitution. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20* (4-7), 297-306.
56. Meyer, P.; Schneider, B.; Safati, S.; Deville-Bonne, D.; Guerreiro, C.; Boretto, J.; Janin, J.; Veron, M.; Canard, B., Structural basis for activation of alpha-boranophosphate nucleotide analogues targeting drug-resistant reverse transcriptase. *EMBO J.* **2000**, *19* (14), 3520-3529.
57. Wang, L.; Chen, S.; Xu, T.; Taghizadeh, K.; Wishnok, J. S.; Zhou, X.; You, D.; Deng, Z.; Denon, P. C., Phosphorothioation of DNA in bacteria by *dnd* genes. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 709-710.
58. Rait, V. K.; Shaw, B. R., Boranophosphates Support the RNase H Cleavage of Polyribonucleotides. *Antisense Nucl. Acid Drug Develop.* **1999**, *9*, 53-60.

59. Wang, X.; Dobrikov, M.; Sergueev, D.; Shaw, B. R., RNase H activation by stereoregular boranophosphate oligonucleotide. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22* (5-8), 1151-1153.
60. Jonas, V.; Frenking, G.; Reetz, M. T., Comparative Theoretical Study of Lewis Acid-Base Complexes of BH<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, and SO<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc* **1994**, *116*, 8141-8753.
61. Daasch, L. W., The Structures of the Dialkyl Phosphonates and Some of their Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (19), 5301-5303.
62. Doak, G. O.; Freedman, L. D., The Structure and Properties of the Dialkyl Phosphonates. *Chem. Rev.* **1961**, *61* (1), 31-44.
63. Krüger, C., Monosodium acetonitriles, their preparation, properties and reactions. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9* (1), 125-134.
64. Saffer, A.; Davis, T. W., Reaction of Methylene Chloride and other Halide Vapors with Sodium. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67* (4), 641-645.
65. Moedritzer, K., The structure of dialkyl and diaryl phosphonates. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *22* (1-2), 19-21.
66. Lin, J. L.; Shaw, B. R., Synthesis of a novel triphosphate analogue: nucleoside alpha-P-borano, alpha-P-thiotriphosphate. *Chem. Commun.* **2000**, (21), 2115-2116.
67. Oka, N.; Takayama, Y.; Ando, K.; Wada, T., Synthesis of nucleoside 5'-boranophosphorothioate derivatives using an H-boranophosphonate monoester as a precursor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (14), 4571-4574.
68. Regberg, T.; Stawinski, J.; Ströberg, R., Nucleoside H-Phosphonates. IX. Possible Side-Reactions During Hydrogen Phosphonate Diester Formation. *Nucleosides & Nucleotides* **1988**, *7* (1), 23-35.
69. Dotychczasowymi wynikami tego projektu były: zgłoszenie patentowe (*Nowy analog nukleozydo difosforanu, kompozycja farmaceutyczna zawierająca analog nukleozydo difosforanu, jego zastosowanie i sposób syntezy* (P.422 415, 31.07.2017r.), Joanna Romanowska, Justyna Gołębiewska, Marta Rachwałak, Tomasz Jakubowski) oraz praca doktorska: *Poszukiwania nowych pochodnych 5'-difosforanów nukleozydów o potencjalnej aktywności anty-HIV. Badania chemiczne i biologiczne*, Marta Rachwałak, 2019.
70. Roy, S.; Paul, S.; Roy, M.; Kundu, R.; Monfregola, L.; Caruthers, M. H., Pyridinium Boranephosphonate Modified DNA Oligonucleotides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (3), 1420-1427.
71. Roy, S.; Olesiak, M.; Padar, P.; McCuen, H.; Caruthers, M. H., Reduction of metal ions by boranephosphonate DNA. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (46), 9130-9133.
72. Golebiewska, J.; Rachwałak, M.; Jakubowski, T.; Romanowska, J.; Stawinski, J., Reaction of Boranephosphonate Diesters with Amines in the Presence of Iodine: The Case for the Intermediacy of H-Phosphonate Derivatives. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (10), 5496-5505.
73. Roy, S.; Olesiak, M.; Shang, S.; Caruthers, M. H., Silver nanoassemblies constructed from boranephosphonate DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (16), 6234-41.



74. Carlsson, A. C.; Veiga, A. X.; Erdelyi, M., Halogen bonding in solution. *Topics in current chemistry* **2015**, *359*, 49-76.
75. Shimizu, M.; Tamura, K.; Wada, T.; Saigo, K., BH<sub>3</sub> as a protecting group for phosphonic acid: novel method for the synthesis of dinucleoside H-phosphonate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 371-374.
76. Gołębiewska, J.; Stawiński, J., Reaction of Boranephosphonate Diesters with Pyridines or Tertiary Amines in the Presence of Iodine: Synthetic and Mechanistic Studies. *J. Org. Chem.* **2020**, doi.org/10.1021/acs.joc.9b03506.
77. Kers, A.; Dembkowski, L.; Kraszewski, A.; Stawinski, J., Studies on the Reaction of Trityl Derivatives with H-Phosphonate Diesters: Their Relevance to the Synthesis of 4-Pyridylphosphonates. *Heteroatom Chemistry* **1999**, *10* (6), 492-499.
78. Xu, Z.; Sergueeva, Z. A.; Shaw, B. R., Synthesis and hydrolytic properties of thymidine boranomonophosphate. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2882-2885.
79. Li, H.; Hardin, C.; Shaw, B. R., Hydrolysis of thymidine boranomonophosphate and stepwise deuterium substitution of the borane hydrogens. P-31 and B-11 NMR studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (28), 6606-6614.
80. Emsley, J.; Hall, D., *The Chemistry of Phosphorus*. Harper & Row, London: 1976.
81. Sambhi, M. S.; Khoo, S. K., The Nature of Bonding in Amine-Iodine Complexes. *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 666-667.
82. Romanowska, J.; Szymańska-Michalak, A.; Pietkiewicz, M.; Sobkowski, M.; Boryski, J.; Stawiński, J.; Kraszewski, A., A New, Efficient Entry to Non-Lipophilic H-Phosphonate Monoesters – Preparation of Anti-HIV Nucleotide Analogues *Let. Org. Chem.* **2009**, *6*, 496-499.
83. Garegg, J.; Lindh, I.; Regberg, T.; Stawiński, J.; Strömberg, R.; Henrichson, C., Nucleoside H-phosphonates. IV. Automated solid phase synthesis of oligoribonucleotides by the hydrogenphosphonate approach. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (34), 4055-4058.
84. Stawiński, J.; Thelin, M.; Westman, E.; Zain, R., Nucleoside H-Phosphonates. 12. Synthesis of Nucleoside 3-(Hydrogen-phosphonothioate) Monoesters via Phosphinate Intermediates. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3503-3506.