

*Dr Wojciech Dąbkowski
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych
Polskiej Akademii Nauk
Łódź*

AUTOREFERAT

*do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie
Nauk Chemicznych w dyscyplinie Chemicznej*

***STUDIA NAD UKŁADAMI P^(III)-ARYLOKSY
I ICH ZASTOSOWANIE W SYNTEZIE
BIOFOSFORANÓW***

Pragnę podkreślić, iż ogromny wpływ na mój rozwój naukowy wywarli wybitni Profesorowie, z którymi miałem szczęście zetknąć się podczas mojej pracy naukowej

Dziękuję:

*Panu Profesorowi Janowi Michalskiemu
za możliwość rozwoju naukowego w ramach Jego zespołu.
Mam zaszczyt być Jego uczniem.*

*Panu Profesorowi Friedrichowi Cramerowi
za wprowadzenie mnie w dziedzinę chemii nukleotydów
i ciągle zainteresowanie moimi badaniami.*

*Panu Profesorowi Robertowi Letsingerowi
za umożliwienie mi stażu w Jego laboratorium.*

Spis treści

Spis treści	4
ROZDZIAŁ I: INFORMACJA O AUTORZE	7
1. WYKSZTAŁCENIE	8
2. DOROBEC NAUKOWY	8
3. UDZIAŁ W PROGRAMACH BADAWCZYCH	9
3.1. AUTOR	9
3.2. WSPÓŁAUTOR	9
4. PROMOTOR POMOCNICZY ROZPRAW DOKTORSKICH	10
5. WYRÓŻNIENIA	10
6. STAŻE ZAGRANICZNE	11
7. WSPÓŁPRACA	11
8. SPIS PUBLIKACJI	12
8.1. ARTYKUŁY MONOGRAFICZNE	13
8.2. ARTYKUŁY PRZEGLĄDOWE	14
8.3. LISTA PUBLIKACJI PRZED DOKTORATEM	15
8.4. LISTA PUBLIKACJI PO DOKTORACIE	17
9. UDZIAŁ W KONFERENCJACH NAUKOWYCH	28
9.1. UDZIAŁ W KONFERENCJACH KRAJOWYCH:	28
9.2. UDZIAŁ W KONFERENCJACH ZAGRANICZNYCH	29
10. ZGŁOSZENIA PATENTOWE	31

ROZDZIAŁ II: KOMENTARZ AUTORA DO ZBIORU PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ	32
1. SPIS PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.	33
2. NOWA KLASA BIFUNKCYJNYCH ODCZYNNIKÓW FOSFITYLUJĄCYCH: >N-P^(III)-ARYLOKSY	37
3. AKTYWACJA UKŁADÓW >N-P^(III)-OARYL	40
3.1. WSTĘP	40
3.2. AKTYWACJA AMIDOFOSFORYNÓW TRIMETYLOCHLOROSILANEM	40
3.3. MECHANIZM AKTYWACJI AMIDOFOSFORYNÓW TRIMETYLOCHLOROSILANEM	44
3.4. AKTYWACJA AMIDOFOSFORYNÓW 2,4-DINITROFENOLEM	46
3.5. MECHANIZM AKTYWACJI AMIDOFOSFORYNÓW 2,4-DINITROFENOLEM	47
4. BIFUNKCYJNE WŁAŚCIWOŚCI ARYLO AMIDOFOSFORYNÓW: >N-P^(III)- OARYL	50
5. CHEMOSELEKTYWNA REAKCJA AMINOALKOHOLI Z ARYLO AMIDOFOSFORYNAMI.	52
5.1. CHEMOSELEKTYWNA FOSFITYLACJA VIA ADDUKT FOSFORYN-DBU	53
5.2. CHEMOSELEKTYWNA FOSFITYLACJA VIA FOSFOROESTER 2,4- DINITROFENYLOWY	56
6. SYNTEZA AMIDOFLUOROFOSFORYNÓW >N-P^(III)(OR)F	56
7. SYNTEZA FLUOROFOSFORANÓW: RO-P(O)(F)OH	60
7.1. SYNTEZA RO-P(O)(F)OH Z UDZIAŁEM N,N- DIIZOPROPYLOAMIDOFOSFORYNU BIS-O,O-(4-NITROFENYLOWEGO)	61
7.2. SYNTEZA RO-P(X=O, S)(F)OH Z UDZIAŁEM R ₂ N-P(OR)F	62
8. SYNTEZA FLUOROFOSFORYNÓW: (RO)₂P-F	63
9. NOWA STRATEGIA SYNTEZY UKŁADÓW Z GRUPĄ P-CF₃	65
9.1. WSTĘP	65
9.2. NOWA METODA SYNTEZY NUKLEOTYDÓW Z GRUPĄ P-CF ₃	66
10. PODSUMOWANIE.	67
11. LITERATURA	69

ROZDZIAŁ III: POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE __ 75

1. SYNTEZA BEZWODNIKÓW FOSFOROWO-SULFONOWYCH	76
2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW Z WIĄZANIEM P-F	78
2.1. SYNTEZA $P^{(IV)}$ -F Z WYKORZYSTANIEM $P^{(III)}$ -OSiMe ₃	78
2.2. SYNTEZA FLUOROFOSFORANÓW DINUKLEOZYDYLOWYCH	79
2.3. SYNTEZA ZWIĄZKÓW Z WIĄZANIEM P-F W OPARCIU O POCHODNE FOSFORO-IMIDAZOŁOWE	80
2.4. NOWE PODEJŚCIE DO SYNTEZY ZWIĄZKÓW FOSFOROORGANICZNYCH TYPU: (RO)-P(S)(SH)F	80
3. SYNTEZA NUKLEOTYDÓW Z WIĄZANIEM P-S-3'(5')-NUKLEOZYD	81
4. NOWE METODY SYNTEZY ZWIĄZKÓW FOSFOROORGANICZNYCH Z WIĄZANIEM P-C	82
4.1. SYNTEZA ZWIĄZKÓW $P^{(IV)}$ -C VIA $P^{(III)}$ -ESTRY SILILOWE	82
4.2. SYNTEZA METYLOFOSFONIANÓW Z ZASTOSOWANIEM N,N-DIIZOPROPYLOAMIDO-METANOFOSFONIANU O - (4-NITROFENYLOWEGO)	83
4.3. SYNTEZA UKŁADÓW P-C W OPARCIU O PRZEGRUPOWANIE ESTRÓW $P^{(III)}$ -OR	84
5. ZASTOSOWANIE UKŁADÓW $P^{(III)}$-F W PROCESACH, W KTÓRYCH FLUOR JEST GRUPĄ OPUSZCZAJĄCĄ	85
5.1. ZWIĄZKI $P^{(III)}$ -F JAKO ODCZYNNIKI FOSFITYLUJĄCE	85
5.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW $P^{(III)}$ -C VIA ZWIĄZKI $P^{(III)}$ -F.	86
6. MOJE NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA	88

ROZDZIAŁ I:
INFORMACJA O AUTORZE

Dr Wojciech Dąbkowski
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych
Polskiej Akademii Nauk
Sienkiewicza 112
90-363 Łódź
Tel.: 42-6803217
e-mail: wdabkow@cbmm.lodz.pl

1. WYKSZTAŁCENIE

Data ukończenia studiów wyższych
1977, Uniwersytet Łódzki, Wydział Matematyczno-Fizyczno-Chemiczny

Obrona pracy magisterskiej
1977, „Reakcje monofenylohydrazonów związków alfa-dwukarbonylowych z fenylolitem”
promotor Prof. dr Witold Hahn

Data rozpoczęcia pracy w CBMiM PAN
1977, Zakład Związków Heteroorganicznych kierownik Prof. dr Jan Michalski

Obrona pracy doktorskiej
1985, „Bezwodniki fosforowo-sulfonowe. Synteza, przemiany i właściwości fosforylujące”
promotor Prof. dr Jan Michalski

W latach 1985-1987 odbyłem staż podoktorski w zespole Prof. Friedricha Cramera w Instytucie Medycyny Eksperymentalnej Max-Plancka w Getyndze. Realizowałem projekt badawczy, którego celem było opracowanie syntezy fluorofosforanów dinukleozydylowych i ich analogów strukturalnych.

2. DOROBK NAUKOWY

*Liczba publikacji: **62***
*Oryginalne prace badawcze: **54***
*Artykuły monograficzne: **4***
*Artykuły przeglądowe: **4***
*h-indeks: **13***

Większość publikacji ukazała się drukiem w czasopiśmie o wysokim IF, takich jak: J. Am. Chem. Soc., Angew. Chem. Int. Ed., J. Chem. Soc., Chem. Comm., Organic and Biomolecular Chemistry, New Journal of Chemistry.

3. UDZIAŁ W PROGRAMACH BADAWCZYCH

3.1. AUTOR

1. **Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 2 2664 92 03**
„Synteza P-F modyfikowanych nukleotydów. Stereochemia i badania enzymatyczne”
realizowany w okresie 01. 07. 1992 - 30. 06. 1995.
2. **Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 3 T09A 155 10**
„Chemia i stereochemia modyfikowanych oligonukleotydów zawierających wiązanie
P-F” realizowany w okresie 01. 01. 1996 - 31. 12. 1998.
3. **Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 7 T09A 155 21**
„Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów” realizowany
w okresie 01. 07. 2001 - 31. 07. 2004 r
4. **Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr T09A 139 30**
„Chemoselektywna fosfitylacja aminoalkoholi via trikordynacyjne połączenia fosforu”
realizowany w okresie 03.04.2006 – 02.04.2009.
5. **Projekt badawczy finansowany przez Narodowe Centrum Nauki: Nr N N204 407740**
„Synteza koniugatów trifosforanów nuklozydylowych z dendrymerami
polipropylenoiminowymi (PPI) oraz z polimerami polietylenoiminowymi (PEI). Zbadanie
ich aktywności przeciwnowotworowej w hodowlach komórkowych” realizowany
w okresie 13.04.2011 - 12.04.2014

3.2. WSPÓŁAUTOR

- 1 **Projekt badawczy finansowany przez Fundację Współpracy Polsko-Niemieckiej**
„Pojednanie”, Nr 2789/96/LN „Nowe metody syntezy ważnych biologicznie fosforanów
zawierających zmodyfikowane centra fosforowe” realizowany w okresie 01. 1997 -
12.1998.
- 2 **Projekt badawczy „Neue Synthesmethoden von Biophosphaten, insbesondere**
Oligonucleotiden” Nr POL-211-96 realizowany we współpracy z Max-Planck-Institut für
exp. Medizin, Göttingen (prof. F. Cramer) w okresie 1997 - 2000.
- 3 **Projekt badawczy „New Chemistry and Stereochemistry of Biophosphates” Nr POL**
01/014 realizowany w we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen
(prof. F. Cramer) w okresie 01. 07. 2001 - 31. 07. 2004.

4. PROMOTOR POMOCNICZY ROZPRAW DOKTORSKICH

Wang Qing

„New Phosphitylating Reagents in the Nucleotides Chemistry”

promotor: Prof. dr Jan Michalski

data nadania: 21 października 1992 roku

Jan Heliński

„Nowe odczynniki fosfitylujące zawierające grupę p-nitrofenolanową. Zastosowanie w chemii nukleotydów oraz innych układów o znaczeniu biologicznym”

promotor: Prof. dr Jan Michalski

data nadania: 18 grudnia 1996 roku

Jacek Wasiak

„Chemia mieszanych bezwodników organicznych kwasów fosforu i siarki”

promotor: Prof. dr Jan Michalski

data nadania: 9 lutego 1998 roku

Izabela Tworowska

„Chemia i stereochemia fluorofosforanowych pochodnych bioalkoholi i ich analogów strukturalnych”

promotor: Prof. dr Jan Michalski

data nadania: 8 października 2001 roku

Alfred Ożarek,

„Nowe aspekty reakcji Arbuzowa”

promotor: Prof. dr Jan Michalski

5. WYRÓŻNIENIA

Nagroda Sekretarza Wydziału III PAN (1988 r.) za udział w pracy p.t: „Nowe drogi syntezy analogów organicznych kwasów fosforu, pirofosforanów, halogenobezwodników oraz modyfikacji chemicznej mononukleotydów”

6. STAŻE ZAGRANICZNE

1984 *Max Planck Institute for Experimental Medicine, Getynga, Prof. F. Cramer - 2 miesiące*

1985-87 *Max Planck Institute for Experimental Medicine, Getynga, Prof. F. Cramer – 18 miesięcy*

1988-89 *Max Planck Institute for Experimental Medicine, Getynga, Prof. F. Cramer - po 2 miesiące w roku kalendarzowym.*

1989-2003 *Max Planck Institute for Experimental Medicine, Getynga, Prof. F. Cramer - po 1 miesiącu w roku kalendarzowym.*

1993 *Northwestern University, Evanston, Prof. R. Letsinger - 3 miesiące.*

7. WSPÓŁPRACA

Prof. F. Cramer, Instytut Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej, Getynga.

Prof. J. Engels, Instytut Chemii Organicznej, Uniwersytet Johanna Wolfganga Goethego, Frankfurt nad Menem.

Prof. Robert L. Letsinger, Uniwersytet Northwestern, Evanston, Illinois.

Prof. Ivar Ugi, Wydział chemii, Uniwersytet Techniczny, Monachium.

Prof. dr Maria Michalska, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej.

Prof. dr hab. Maria Bryszewska, Katedra Biofizyki Ogólnej, Uniwersytet Łódzki, Łódź.

8. SPIS PUBLIKACJI

liczba publikacji: 62

oryginalne prace badawcze: 54

przed doktoratem 7

po doktoracie 47

artykuły monograficzne: 4

artykuły przeglądowe: 4

h-indeks: 13

. ARTYKUŁY MONOGRAFICZNE

1. Oligonucleotide Phosphorofluoridates and Fluoridites.
W. Dąbkowski, J. Michalski, F. Cramer.
Methods in Molecular Biology, vol. 20: *Protocols for Oligonucleotides and Analogs*, edytor S.Agrawal, Humana Press Inc., Totowa, NJ, **1993**, rozdz. 12, str. 245-260.
Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 40%.
2. New Chemistry and Stereochemistry of Organophosphorus Compounds in Connection with Nucleosides.
J. Michalski, **W. Dąbkowski**.
Ugi-Symposium Multikomponenten-Reaction, Herausgeber Heiner Eckert, **1997**, Technische Universität, München, str 99-107.
Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 50%.
3. J. Michalski and **W. Dąbkowski** in: J.-P. Majoral (Ed.), *Topics in Current Chemistry* (**2004**), Volume: New Aspects in Phosphorus Chemistry-Volume IV: State of the Art.-Chemical Synthesis of Biophosphates and Their Analogues via P^{III} Derivatives vol. 232, 93-144.
Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Edycja artykułu była finansowana z dwóch grantów:
Komitet Badań Naukowych Nr 7 T09A 155 21 (którego byłem autorem)
Nr POL 01/014 (którego byłem współautorem).
Swój udział oceniam na 50%.
4. Michalski, J.; **Dąbkowski, W.**, and Tworowska, I. New chemistry and stereochemistry of organophosphorus compounds directed towards biology. Zhao, Yufen, Ed.
Phosphorus and Life Chemistry. **2005**; pp. 232-255.
Uwaga: Publikacja przetłumaczona na jęz. chiński - ISBN 7-302-08506-4
Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 40%.

8.2. ARTYKUŁY PRZEGLĄDOWE

1. Anhydrides of Phosphorus and Sulfur Acids.

J. Michalski, **W. Dąbkowski**, J. Wasiak.

Polish J. Chem., 1992, 66, 879-897. (IF 0. 393 w roku 2011).

Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Swój udział przy edycji artykułu oceniam na 70%.

2. New Chemistry and Stereochemistry of Tricoordinate Phosphorus Esters Containing Phosphorus-Fluorine Bond.

J. Michalski, **W. Dąbkowski**.

Comptes Rendus Chimie, **2004**, 901-907. (IF 1.920).

Edycja artykułu była wspierana funduszami z grantu, którego byłem kierownikiem (Komitet Badań Naukowych: Nr 7 T09A 155 21) oraz z Projektu Polsko-Niemieckiego, którego byłem współautorem (Nr POL 01/014 - realizowany we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen, Prof. F. Cramer). Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Swój udział przy edycji artykułu oceniam na 70%.

3. A Novel Approach to Synthesis of Nucleotides and Their Structural Analogues via Tricoordinate Phosphorus Reagents.

W. Dąbkowski, J. Michalski.

Collection Symposium Series, 2005, 7, 39-46.

Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Swój udział przy edycji artykułu oceniam na 50%.

4. Unconventional activators in the synthesis of oligonucleotides and their structural analogues.

W. Dąbkowski, J. Michalski.

Heterocycles, **2009**, 79, 265-276, (IF 1.077).

Edycja artykułu była finansowana z projektu badawczego, którego byłem kierownikiem (Komitet Badań Naukowych: Nr T09A 139 30). Uczestniczyłem aktywnie w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Swój udział przy edycji artykułu oceniam na 70%.

8.3. LISTA PUBLIKACJI PRZED DOKTORATEM

1. Synthesis of S-Sulphonyl-Phosphinothioates and Phosphinodithioates, a Novel Organo-phosphorus-Sulphur Structure.

W. Dąbkowski, A. Łopusiński, J. Michalski, Cz. Radziejewski.

Phosphorus and Sulfur 1980, 8, 375. (IF 0.601).

Wykonałem całą część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników będących przedmiotem publikacji. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (edytorski i syntetyczny) oceniam na 70%.

2. Evidence Against Phosphacylium Cation Participation in Nucleophilic Substitution at Tetracoordinated Phosphorus Atom.

J. Michalski, Cz. Radziejewski, Z. Skrzypczyński, **W. Dąbkowski**.

J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7974. (IF 10.677).

Wykonałem część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników będących przedmiotem publikacji. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 20%.

3. Phosphoric and Phosphinic Sulfonic Anhydrides - Reinvestigation and Corrections. Novel Methods of Synthesis.

W. Dąbkowski, J. Michalski, Cz. Radziejewski, Z. Skrzypczyński

Chem. Ber., 1982, 115, 1636-1643. (IF 3.12)

Wykonałem całą część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników będących przedmiotem publikacji. Uczestniczyłem w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

4. Phosphino Sulphonates, a Type of P(III)-Anhydride and Their Isomerisation into Phosphinoyl-Sulphinates: a Novel Rearrangement in Phosphorus-Sulphur Chemistry.

W. Dąbkowski, J. Michalski, Z. Skrzypczyński.

J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1982, 1260-1261. (IF 6.378).

Wykonałem całą część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników będących przedmiotem publikacji. Uczestniczyłem w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

5. Synthetic, Mechanistic and Biological Aspects of Phosphorus-Sulfonic Acids Anhydrides. Direct Evidence for the $S_N1(P)$ -Ionic Mechanism in Phosphorus Chemistry.

J. Michalski, **W. Dąbkowski**, Z. Skrzypczyński.

Phosphorus and Sulfur 1983, 18(1-3), 137-140. (IF 0.601).

Wykonałem całą część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników będących przedmiotem publikacji. Uczestniczyłem w opracowaniu tekstu pod względem

merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

6. Reactions of Phosphoric-Sulfonic Anhydrides. Studies Related to the Mechanism of Coupling Reactions in the Chemical Synthesis of Oligodeoxyribonucleotides by Phosphotriester Procedures.

W. Dąbkowski, Z. Skrzypczyński, J. Michalski, N. Piel, L. McLaughlin, F. Cramer.

Nucl. Acid. Res., 1984, 12, 9123-9135. (IF 8.278).

Wykonałem całą część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników będących przedmiotem publikacji. Uczestniczyłem w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

7. Anhydrides of Phosphorus and Sulfur Acids. 2.

Mixed Anhydrides of Phosphoric, Phosphonic and Phosphinic Acids with Sulfonic Acids and Sulfuric Monoimidazole. New Methods of Synthesis, Novel Structures, Phosphorylating Properties.

W. Dąbkowski, J. Michalski, Z. Skrzypczyński.

Chem. Ber., 1985, 118, 1809-1824. (IF 3.12).

Wykonałem całą część doświadczalną. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

8.4. LISTA PUBLIKACJI PO DOKTORACIE

1. A Convenient Synthesis of Phosphorus and Sulfonyl Substituted N-Imidazoles (Triazoles) Using the Corresponding Acid Chlorides and N-Trimethylsilyl Imidazoles (Triazoles).
W. Dąbkowski, J. Michalski, Z. Skrzypczyński.
Phosphorus and Sulfur 1986, 26, 321-326. (IF 0.601).
Zaplanowałem syntezę otrzymania docelowych produktów. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.
2. Reaction of Stannyl Esters of Phosphorus Acids with Sulfonic Acids Chlorides and Carboxylic Acids Anhydrides. A Novel Synthesis of Phosphorus-Sulfonic and Phosphoric-Carboxylic Anhydrides.
W. Dąbkowski, J. Michalski, J. Wasiak, Z. Skrzypczyński.
Croatia Chim. Acta 1986, 59, 195-198. (IF 0.614).
Zaplanowałem syntezę otrzymania docelowych produktów. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 60%.
3. A New Strategy for Dinucleotide Synthesis via Phosphite Route Involving Phosphorochloridates as Intermediates.
W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski.
Tetrahedron Lett., 1987, 28, 3559-3560. (IF 2.397).
Zaplanowałem syntezę otrzymania związków docelowych. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.
4. A New Synthesis of Phosphorofluoridates of Biological Interest. The Reaction of Phosphoro-azolides with Benzoyl Fluoride.
W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski.
Tetrahedron Lett., 1987, 28, 3561-3562. (IF 2.397).
Zaplanowałem syntezę otrzymania związków docelowych. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.
5. Fluorination of Trimethylsilyl Phosphites and Their Structural Analogues by Sulphuryl Chloride Fluoride. A Facile Preparation of Phosphorofluoridates and Related Compounds.
W. Dąbkowski, J. Michalski.
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1987, 755-756. (IF 6.378).
Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

6. A Novel Approach to the Synthesis of Deoxynucleoside Phosphorofluoridates. Part 2.

W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski.

Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3301-3302. (IF 2.397).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Badania były finansowane przez Max-Planck-Gesellschaft i Polish Academy of Sciences CPBP-01.13. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

7. Novel Synthesis of Phosphoroazolides and Phosphoranilidates by Reaction of Trimethylsilylphosphites with 1,1'-Oxalyldiazolides or 1,1'-Oxalyldianilidates.

W. Dąbkowski, J. Michalski.

Phosphorus, Sulfur and Silicon, 1990, 51/52, 203. (IF 0.601).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

8. Bis(N,N-diisopropylamino)trimethylsiloxyphosphane: A Novel Flexible Phosphitylating Reagent in Nucleoside Chemistry and Its Application in the Synthesis of P-Modified Nucleotides.

W. Dąbkowski, J. Michalski, W. Qing.

Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1990, 29, 522. (IF 13.734).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

9. Stereoselective Synthesis of Nucleoside Phosphorofluoridates.

W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski, A. Łopusiński.

Nucleosides & Nucleotides 1991, 10, 1-3, 283-286. (IF 0.713).

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 70%.

10. Silyloxyphosphanes, New Phosphitylating Reagents in Nucleotide Chemistry.

W. Dąbkowski, J. Michalski, Q. Wang.

Nucleosides & Nucleotides 1991, 10, 1/2, 601-602. (IF 0.713).

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Swój udział oceniam na 80%.

11. Reaction of Tri- and Tetra-coordinate Phosphorus Acids Azolides with Acyl Fluorides and Oxalyl Fluoride. New Strategy of P-F Bond Formation.

W. Dąbkowski, J. Wasiak, J. Michalski.

J. Fluorine Chemistry 1991, 54, 1-3, 191. (IF 1.939).

Mój udział w publikacji polegał na przygotowaniu części literaturowej. Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Swój udział oceniam na 40%.

12. *N,N*-Diisopropyl-*O*-*p*-nitrophenyl-*P*-methylphosphonoamidite: Novel Difunctional P^{III} Reagent in Oligonucleoside Methylphosphonate Synthesis Containing 4-Nitrophenoxy Group.
J. Heliński, **W. Dąbkowski**, J. Michalski.
Tetrahedron Lett., 1991, 32, 4981-4984. (IF 2.397).
Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%.
13. Fluorination of Trimethylsilyl Phosphites and Their Structural Analogues by Sulphuryl Chloride Fluoride: A Facile Preparation of Phosphonofluoridates and Related Compounds, Including Deoxynucleoside Phosphorofluoridates.
W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski.
J. Chem. Soc., Perkin I, 1992, 1447-1452. (IF 3.568)
Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym, przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.
14. Unusual Dimerisation of Diorganylimidazolyl Phosphines to Give P^{III}-P^V Diphosphorus Compounds.
W. Dąbkowski, J. Michalski, J. Wasiak.
Polish J. Chem., 1992, 66, 2081-2083. (IF 0.393 w roku 2011).
Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%.
15. New Phosphitylating Reagent in the Nucleotide Chemistry Containing Two 4-Nitrophenoxy Leaving Groups. Remarkably Fast and Clean Phosphitylations Activated by DBU Leading to Thio- and Seleno-oligonucleotides.
J. Heliński, **W. Dąbkowski**, J. Michalski.
Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6451-6454. (IF 2.397).
Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%.
16. Novel Routes to Tri- and Tetracoordinate Phosphorus-Fluorine Compounds Directed to Synthesis of P-F Modified Nucleotides.
W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski.
Phosphorus, Sulfur, and Silicon 1993, 75, 91-94. (IF 0.601).
Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 70%.

17. New Phosphitylating Reagents Containing Aryloxy Leaving Group. Applications in Nucleotide Chemistry.

J. Heliński, **W. Dąbkowski**, J. Michalski

Phosphorus, Sulfur, and Silicon 1993, 76, 135-138. (IF 0.601)

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 60%.

18. *N,N*-Diisopropyl-*O*-Methyl-*O*-4-Nitrophenyl Phosphoramidite. New Flexible Phosphitylating Reagent in the Synthesis of Thio- and Seleno- Oligonucleotides.

J. Heliński, **W. Dąbkowski**, J. Michalski.

Nucleosides & Nucleotides 1993, 12, 597-604. (IF 0.713).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%.

19. New General Synthesis of Organophosphorus P-F Compounds via Reaction of Azolides of Phosphorus Acids with Acyl Fluorides. A Novel Route to 2-Deoxynucleosidyl Phosphorofluoridates and Difluoridates.

W. Dąbkowski, J. Michalski, J. Wasiak, F. Cramer.

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 817-820. (IF 3.568).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%. Badania były finansowane z grantu -Komitet Badań Naukowych sygnatura 2-2664-92-03- którego byłem autorem.

20. Synthesis of Deoxythymidine Cyclic 3',5'-Phosphorofluoridate.

W. Dąbkowski, J. Michalski.

Polish J. Chem., 1995, 69, 979-980. (IF 0.393 w roku 2011).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem całą pracę eksperymentalną (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

21. Diastereoisomerically Pure Dinucleosidylphosphorofluoridates and their Application in Stereospecific Synthesis of Dinucleosidylphosphorofluoridothionates.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer.

J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 1435-1436. (IF 6.378).

Byłem autorem projektu, z którego były finansowane badania opisane w tej publikacji. Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 65%. Badania były finansowane z grantu -Komitet Badań Naukowych sygnatura 2-2664-92-03- którego byłem autorem.

- 22 Phosphoric-Carboxylic Anhydrides. New Synthetic Procedures and Reactions with Nucleophiles. Reexamination of the Reaction of Se-alkyl-phosphoroselenoates with Alcohols and Mercuric Trifluoroacetate.

J. Wasiak, J. Heliński, **W. Dąbkowski**, Z. Skrzypczyński, J. Michalski.

Polish J. Chem., 1995, 69, 1027-1032. (IF 0.393 w roku 2011).

Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 40%

23. Synthesis of 2'-Deoxynucleosid-3'-yl-N,N-Diisopropylaminophosphorfluoridites. A New Class of Stable P(III) Nucleotides Containing a P-F Bond.

W. Dąbkowski, I. Tworowska.

Tetrahedron Lett., 1995, 36, 7, 1095-1098. (IF 2.397).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Jestem autorem pomysłu zastosowania amidofosforynów O-arylowych w syntezie nukleotydów z grupą P-F. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%. Badania były finansowane z grantu -Komitet Badań Naukowych sygnatura 2-2664-92-03- którego byłem autorem.

24. First Synthesis of Nucleosidyl Phosphorofluoridithionates and a Convenient Synthesis of Nucleosidyl Phosphorofluoridates.

W. Dąbkowski, I. Tworowska.

Chemistry Lett., 1995 (8), 727-728. (IF 1.594).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%. Badania były finansowane z grantu -Komitet Badań Naukowych sygnatura 2-2664-92-03- którego byłem autorem.

25. Nucleoside 3'-methylphosphonofluoridates and Nucleoside 3'-methylfluoridophosphonothioates. New Convenient Intermediates in Large Scale Synthesis of Dinucleoside-(3',5')-methylphosphonates.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, R. Saiakhov.

Tetrahedron Lett., 1995, 36, 9223-9226. (IF 2.397).

Zaplanowałem projekt badawczy. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracy eksperymentalnej (syntetycznej i analitycznej) Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Zdobyłem fundusze na przeprowadzenie badań opisanych w publikacji (KBN 2-2664-92-03). Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 75%.

26. Nowe analogi nukleotydowe zawierające wiązanie P-F.

New Analogues of Nucleotides containing P-F Bond.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski

Wiadomości Chemiczne 1995, 49, 11-12.

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 60%.

27. Novel Chemistry and Stereochemistry of P-F Modified Nucleotides.

J. Michalski, **W. Dąbkowski**

Phosphorus, Sulfur and Silicon, 1996, 109-110, 265-268 (IF 0.601)

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Badania przedstawione w publikacji były finansowane z grantów, których byłem autorem lub współautorem (KBN, 2-2664-92-03-autor; projekt Polsko-Niemiecki X084-3 -współautor). Mój udział oceniam na 70%.

28. Trimethylchlorosilane: a novel activating reagent in nucleotide synthesis *via* the phosphoramidite route.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer.

J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1997, 877-878. (IF 6.378).

Zdobyłem fundusze na realizację projektu badawczego pt.: „Chemia i stereochemia modyfikowanych oligonukleotydów zawierających wiązanie P-F”. Był on finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 3 T09A 155 10. Otrzymane wyniki są przedmiotem tej publikacji. Brałem udział w wykonaniu części pracy eksperymentalnej (część syntetyczna i analityczna). Aktywnie uczestniczyłem w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników i w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 65%.

29. Highly Efficient Synthesis of Phosphorodithioates Derived from 3'-Thiothymidine by Anhydro-ring Opening of 2,3'-Anhydro-5'-tritylthymidine with O,O-Disubstituted Phosphorothioic Acids.

W. Dąbkowski, M. Michalska, I. Tworowska

J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1998, 427-428. (IF 6.378)

Byłem współautorem pomysłu na zastosowanie organicznych kwsów ditiofosforowych w syntezie modyfikowanych nukleotydów. Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Wyniki badań przedstawione w tej publikacji były finansowane z grantów:

KBN No 3T09A 146 08 (M.M.)]

KBN No 3T09A 155 10 - byłem kierownikiem grantu.

Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 40%.

- 30 Novel Unique Catalytic Activating Reagents in the Synthesis of Biophosphates *via* the Phosphoramidite Route.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer

Nucleosides & Nucleotides, 1998, 9-11, 1639-1644. (IF 0.713)

Zaplanowałem projekt badawczy, który był finansowany przez KBN 3T09A 155 10 oraz przez Fundację Współpracy Polsko-Niemieckiej No 2789/96/LN. Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania tego projektu. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Aktywnie uczestniczyłem w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 40%.

31. A Simple and efficient synthesis of Nuclotide containing 5'-S- or 3'-S-phosphorothioate linkage.

W. Dąbkowski, M. Michalska, I. Tworowska.

Nucleosides & Nucleotides, 1998, 9-11, 1635-1637. (IF 0.713)

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 40%.

32. New Efficient Synthesis of Phosphorofluoridithioates RO-P(S)(S')F and Their Structural Analogues.

I. Tworowska, **W. Dąbkowski**.

J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1998, 2611-2612. (IF 6.378)

Przedstawione wyniki otrzymałem realizując projekt badawczy „Neue Synthesemethoden von Biophosphaten, insbesondere Oligonucleotiden” Nr POL-211-96. realizowany we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen (Prof. F. Cramer). Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania tego projektu. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%. Jestem współautorem tego projektu.

33. New strategies for chemical synthesis of phosphorodithioates from 2'- or 3'-or 5' thionucleosides.

I. Tworowska, **W. Dąbkowski**.

Nucleosides & Nucleotides, 1999 18(4,5), 977-988. (IF 0.713)

Zdobyłem fundusze na przeprowadzenie badań, których wyniki są przedstawione w publikacji (Projekt finansowany przez Fundację Polsko-Niemiecką sygnatura 2789/96/LN). Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 60%

34. New Phosphitylating Reagents Containing P-F Bond and Their Application in the Synthesis of P-Fluoro Nucleosidyl Phosphates, Thiophosphates and Selenophosphates

W. Dąbkowski, I. Tworowska, E. Poniatowska, J. Michalski, F. Cramer

Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18(6,7), 1247-1248. (IF 0.713)

Zdobyłem fundusze na przeprowadzenie badań przedstawionych w publikacji

KBN sygnatura 3 T09A 155 10 -autor projektu,

Współpraca Polsko -Niemiecka sygnatura -2789/96/LN -współautor projektu,

Projekt Polsko-Niemiecki -sygnatura POL-211-96 -współautor projektu

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 70%

35. Novel Unique Activating Reagents in Synthesis of Biophosphates via Phosphoroamidite Route.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, E. Poniatowska, J. Michalski, F. Cramer

Phosphorus, Sulfur and Silicon, 1999, 144-146, 109-112. (IF 0.601)

Zdobyłem fundusze na przeprowadzenie badań przedstawionych w publikacji

KBN - sygnatura 3 T09A 155 10 - autor projektu;

Projekt Polsko-Niemiecki - sygnatura POL-211-9, -współautor projektu.

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 70%

36. 2,4-Dinitrophenol: a Novel Activating Reagent in Nucleotide Synthesis via the phosphoramidite Route. Design of New Effective Phosphitylating Reagents.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer.

Tetrahedron Lett., 2000, 41, 7535-7539. (IF 2.397).

Prezentowane w tej publikacji wyniki zostały uzyskane w ramach realizacji projektów badawczych, których byłem współautorem:

Projekt badawczy finansowany przez Fundację Współpracy Polsko-Niemieckiej „Pojednanie”, Nr 2789/96/LN,

Projekt badawczy „Neue Synthesmethoden von Biophosphaten, insbesondere Oligonucleotiden” Nr POL-211-96, realizowany we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen (Prof. F. Cramer).

Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 65%.

37. New Efficient Synthesis of Thymidine Cyclic 3', 5'-Phosphorofluoridate and Its Sulfur Analogue via the Phosphoroamidite Route

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer

Nucleosides & Nucleotides, 2000, 19 (10&12), 1779-1785. (IF 0.713)

Zaplanowałem projekt badawczy, który był finansowany z grantów

Współpraca Polsko-Niemiecka No 2789/96/LN,

Projekt Polsko-Niemiecki No Pol-211-96).

Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania tego projektu. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 40%.

38. Synthesis of Tri- and Tetra-coordinate Phosphorus Compounds Containing the PCF_3 Group by Nucleophilic Trifluoromethylation of the Corresponding PF Compounds.

I. Tworowska, **W. Dąbkowski**, and J. Michalski.

Angew. Chem. Int. Ed. 2001 40(15), 2898-2990. (IF 13.734).

Wspólnie z Profesorem Janem Michalskim opracowaliśmy projekt badawczy. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Aktywnie uczestniczyłem w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 75%.

39. Novel Phosphitylating Reagents Containing a Phosphorus-Fluorine Bond and Their Application in Efficient Synthesis of Phosphorofluoridates and Phosphorofluoridothionates.

W. Dąbkowski and I. Tworowska.

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2462-2469 (IF 3.568).

Zaplanowałem przeprowadzenie tych badań. Przedstawione wyniki otrzymałem realizując projekty badawcze finansowane przez:

Komitet Badań Naukowych: Nr 3 T09A 155 10 „Chemia i stereochemia modyfikowanych oligonukleotydów zawierających wiązanie P-F (byłem kierownikiem projektu),

„Neue Synthesmethoden von Biophosphaten, insbesondere Oligonucleotiden” Nr POL-211-96 (byłem współautorem projektu).

Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

40. The Phosphorofluoroamidite Approach to Mixed Phosphites.

I. Tworowska, **W. Dąbkowski** and J. Michalski.

J. Organometallic Chem. 2002, 643-644, 490-493. (IF 2.000).

Byłem autorem pomysłu zastosowania związków $P^{(III)}$ -F jako odczynników fosfitylujących. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%.

41. Synthesis of P-Fluorodithioacids of Phosphorus and their Synthetic Application.

I. Tworowska, **W. Dąbkowski** and J. Michalski.

Phosphorus, Sulfur and Silicon, 2002, 177, 1855-1858. (IF 0.601).

Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział oceniam na 60%.

42. Studies on the role of DBU in the reaction of P(III)-OAr system with nucleoside.

Wojciech Dąbkowski, Izabela Tworowska, Łucja Kazimierczak and Jan Michalski.

Polish Journal Chemistry, 2005, 3, 467-472. (IF 0.393 w roku 2011).

Zaplanowałem projekt badawczy. Uzyskałem fundusze na jego realizację (projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 7 T09A 155 21 „Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów”). Otrzymane wyniki były przedmiotem tej publikacji. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 60%.

43. Highly selective O-phosphitylation of amino alcohols using P^{III} reagents containing 4-nitro and 2,4-dinitroaryloxy groups.

W. Dąbkowski, A. Ozarek, I. Tworowska

New Journal of Chemistry 2005, 29, 1396-1399. (IF 2.966)

Zaplanowałem projekt badawczy. Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania selektywnej O-fosfitylacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

44. Synthesis of Phosphorofluoridates and Phosphorofluoridothioates via Phosphoramidite Approach.

W. Dąbkowski and I. Tworowska.

Organic & Biomolecular Chemistry 2005, 3, 866-874. (IF 3.568).

Zaplanowałem projekt badawczy. Uzyskałem fundusze na jego realizację:

projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych Nr 7 T09A 155 21 „Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów”;

projekt badawczy „New Chemistry and Stereochemistry of Biophosphates” Nr POL 01/014).

Otrzymane wyniki były przedmiotem tej publikacji. Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania selektywnej O-fosfitylacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

45. O-Methyl-bis-O-(4-nitrophenyl)phosphite: A novel chemoselective O-phosphitylating reagent.

Dąbkowski, Wojciech; Kazimierczak, Lucja.

Tetrahedron Letters, 2009, 50, 35, 5035-5039, (IF 2.397).

Zaplanowałem projekt badawczy, który był finansowany z grantu „Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów” (Komitet Badań Naukowych: Nr 7 T09A 155 21). Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania selektywnej O-fosfitylacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

46. Studies on the efficient generation of phosphorus-carbon bonds via a rearrangement of P^{III} esters catalysed by trimethylhalosilanes,

Dąbkowski, Wojciech; Ozarek, Alfred; Olejniczak, Sebastian; Cypryk, Marek; Chojnowski, Julian; Michalski, Jan;

Chemistry--A European Journal, 2009, 15, 7, 1747-1756, (IF 5.831).

Byłem współautorem projektu. Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania tego projektu. Aktywnie uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 40%.

- 47 Model synthesis of 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-S- α -D-mannofuranosyl-N,N-di-isopropylphosphoramidofluoridothioate and 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-Se- α -D-mannofuranosyl-N,N-diisopropylphosphoramidofluoridoselenoate via P(III)-OAr intermediates and a thiono-thiolo (selenono-selenolo) rearrangement

Dąbkowski, Wojciech; Helinski, Jan; Kazmierczak, Lucja

ARKIVOC 2010, 10, 350-357. (IF 1.057).

Zaplanowałem projekt badawczy, który był częściowo finansowany z grantu. „Chemoselektywna fosfitylacja aminoalkoholi via trikordynacyjne połączenia fosforu” (Komitet Badań Naukowych: Nr T09A 139 30). Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania tego projektu. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

9. UDZIAŁ W KONFERENCJACH NAUKOWYCH

Wyniki moich badań były prezentowane przeze mnie w formie plakatów, komunikatów, referatów oraz były wykorzystane w referatach plenarnych wygłaszanych przez Prof. Jana Michalskiego na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

9.1. UDZIAŁ W KONFERENCJACH KRAJOWYCH:

1. *II Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź – Arturówek, 3-4 czerwca 1993.*
2. *III Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa, 17-19 listopada 1994.*
3. *Zjazd Naukowy PTChem., Lublin, 25-28 września 1995.*
4. *IV Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, 22-24 stycznia 1997.*
5. *Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem., Łódź, 22 Maja 1998.*
6. *V Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, Konstancin – Jeziorna, 11-14 listopada 1998.*
7. *Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem., Łódź, 19 listopada 1999.*
8. *Jubileuszowy Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź, 10-15 września 2000.*
9. *Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, III Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem., Łódź, 17 listopada 2000.*
10. *Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych, IV Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem., Łódź, 23 listopada 2001.*
11. *VI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, 18-20 kwietnia 2002.*
12. *XLVI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Lublin, 15-18 września 2003.*
13. *VII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 25 listopada 2004.*
14. *VIII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 24 listopada 2005.*

15. IX Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 25 listopada 2006.
16. 49. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Gdańsk, 18-22 września 2006.
17. 51. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Opole, 7-11 września 2008.
18. XI Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 27 listopada 2008.
19. 52. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź, 2009.
20. XIII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 19 listopada 2010.
21. XIV Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 18 listopada 2011.
22. XV Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem- Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznej, Łódź, 16 listopada 2012.

9.2. UDZIAŁ W KONFERENCJACH ZAGRANICZNYCH

1. International Conference of Phosphorus Chemistry, Nice, France, September 5-9, 1983.
2. XIV Międzynarodowe Sympozjum Chemii Produktów Naturalnych, Poznań, Poland, September 9-14, 1985.
3. 22th International Conference on Phosphorus Chemistry, Tallinn, USSR, July 3-7, 1989.
4. 9th International Round Table Nucleoside, Nucleotides and their Biological Applications, Uppsala, Sweden, July 30 - August 3, 1990.
5. XIII International Symposium on Fluorine Chemistry, Bochum, F.R.G., September 2-6, 1991.
6. XIIth International Conference on Phosphorus Chemistry, Toulouse, France, July 6-10, 1992.
7. XVth International Conference on Organometallic Chemistry, Warszawa, Poland, August 9-14, 1992.

8. *3rd Cambridge Symposium Oligonucleotides and Analogues, New Hall, England, September 5-8, 1993.*
9. *VIIIth European Carbohydrate Symposium, Kraków, Poland, August 22-27, 1993.*
10. *Nucleosides, Nucleotides and Their Biological Applications, Leuven, Belgium, September 7-11, 1994.*
11. *Nucleic Acids Symposium, Leiden, Netherlands, August 6-11, 1995.*
12. *XIIIth International Conference on Phosphorus Chemistry, Jerusalem, Israel, July 16-21, 1995.*
13. *XI International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICPCP-XI) Kazan, Russia, September 8-13, 1996.*
14. *Nucleic Acids and Related Macromolecules: Synthesis, Structure, Function and Applications, Ulm University, Germany, September 4-9, 1997.*
15. *Gecom Conoord 97, Abbaye de Royaumont (Val d'Oise), France, May 13-2,3 1997.*
16. *9th European Carbohydrate Symposium, Utrecht, Netherlands, July 6-11, 1997.*
17. *4th Cambridge Symposium, Oligonucleotide Chemistry & Biology, Queens' College, Cambridge U.K., August 31-September 3, 1997.*
18. *Nucleic Acids and Their Constituents, Chemical Evolution underlying Biological Evolution, Poznań, Poland, May 10-13, 1998.*
19. *International Conference on Phosphorus Chemistry, Cincinnati, Ohio, USA, July 12-17, 1998.*
20. *XII International Round Table, Nucleosides, Nucleotides and Their Biological Applications, Montpellier, France, September 6-10, 1998.*
21. *The Sixth International Conference on Heteroatom Chemistry, Łódź, Poland, June 22-27, 2001.*
22. *XVth International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC 15), Sendai, Japan, July 29 - August 3, 2001.*
23. *14th European Symposium on Fluorine Chemistry, Poznań, Poland, 11-16 July, 2004.*
24. *II Międzynarodowa Konferencja Polimery Krzemioorganiczne, Dwór Ostoja, Jasionka, Poland, August 8-10, 2005.*
25. *XIV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds, Kazan, Russia, June 27- July 1, 2005.*

26. *Chemistry of Nucleic Acid Components XIIIth Symposium Spindleruv Mlyn, Czech Republic, September 3-9, 2005.*

10. ZGŁOSZENIA PATENTOWE

- I. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazo i -imidazolidów.
W.Dąbkowski, J.Michalski
P 236150 (1982)
P 253790 (1982)
P 253791 (1982).
- II. Sposób wytwarzania bezwodników fosforowo-karboksylowych i fosforowo-sulfonowych.
W.Dąbkowski, J.Michalski, Z.Skrzypczyński
P 236149 (1982).
- III. Phosphorylation and phosphitylation of hydroxy-functional compds. using trialkylsiloxanes as catalysts.
J. Michalski, W. Dąbkowski, F. Cramer.
PCT Int. Appl. WO 97 34,853 (Cl. CO7C7/12), 25 Sep 1997, SE Appl. 96/1,016, 18Mar 1996.

**ROZDZIAŁ II:
KOMENTARZ AUTORA DO ZBIORU
PUBLIKACJI BĘDĄCYCH
PRZEDMIOTEM ROZPRAWY
HABILITACYJNEJ**

1. SPIS PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.

Rozprawa habilitacyjna obejmuje materiał przedstawiony w dwunastu oryginalnych publikacjach.

Sumaryczny IF 47.78

Średni IF 3.98

1. *N,N*-Diisopropyl-*O*-Methyl-*O*-4-Nitrophenyl Phosphoramidite. New Flexible Phosphitylating Reagent in the Synthesis of Thio- and Seleno- Oligonucleotides.

J. Heliński, **W. Dąbkowski**, J. Michalski

Nucleosides & Nucleotides 1993, 12, 597-604. (IF 0.713, w roku 2012).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 75%.

2. New Phosphitylating Reagent in the Nucleotide Chemistry Containing Two 4-Nitrophenoxy Leaving Groups. Remarkably Fast and Clean Phosphitylations Activated by DBU Leading to Thio- and Seleno-oligonucleotides.

J. Heliński, **W. Dąbkowski**, J. Michalski.

Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6451-6454. (IF 2.397, w roku 2012).

Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 70%.

3. Synthesis of 2'-Deoxynucleosid-3'-yl-*N,N*-Diisopropylaminophosphorfluoridites. A New Class of Stable P(III) Nucleotides Containing a P-F Bond.

W. Dąbkowski, I. Tworowska.

Tetrahedron Lett., 1995, 36, 7, 1095-1098. (IF 2.397, w roku 2012).

*Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Jestem autorem pomysłu zastosowania amidofosforynów *O*-arylowych w syntezie nukleotydów z grupą P-F. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%. Badania były finansowane z grantu -Komitet Badań Naukowych sygnatura 2-2664-92-03- którego byłem autorem.*

4. Diastereoisomerically Pure Dinucleosidylphosphorofluoridites and their Application in Stereospecific Synthesis of Dinucleosidylphosphorofluoridothionates.

W. Dąbkowski, Izabela Tworowska, Jan Michalski, F. Cramer.

J. Chem., Chem. Commun., 1995, 1435-1436 (IF 378, w roku 2012).

Byłem autorem projektu, z którego były finansowane badania opisane w tej publikacji. Zaplanowałem syntezę opisaną w publikacji. Wykonałem część pracy eksperymentalnej (syntetyczną i analityczną). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Uczestniczyłem w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 65%. Badania były finansowane z grantu -Komitet Badań Naukowych sygnatura 2-2664-92-03- którego byłem autorem.

5. Trimethylchlorosilane: a novel activating reagent in nucleotide synthesis via the phosphoramidite route.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer

Chem. Commun., 1997, 877-878. (IF 6.378, w roku 2012), (udział własny 65%).

Zdobyłem fundusze na realizację projektu badawczego pt.: „Chemia i stereochemia modyfikowanych oligonukleotydów zawierających wiązanie P-F”. Był on finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 3 T09A 155 10. Otrzymane wyniki są przedmiotem tej publikacji. Brałem udział w wykonaniu części pracy eksperymentalnej (część syntetyczna i analityczna). Aktywnie uczestniczyłem w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników i w opracowywaniu tekstu pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 65%.

6. 2,4-Dinitrophenol: a Novel Activating Reagent in Nucleotide Synthesis via the Phosphoramidite Route. Design of New Effective Phosphitylating Reagents.

W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer.

Tetrahedron Lett., 2000, 41, 7535-7539. (IF 2.397, w roku 2012), (udział własny 65 %).

Prezentowane w tej publikacji wyniki zostały uzyskane w ramach realizacji projektów badawczych, których byłem współautorem:

Projekt badawczy finansowany przez Fundację Współpracy Polsko-Niemieckiej „Pojednanie”, Nr 2789/96/LN,

Projekt badawczy „Neue Synthesemethoden von Biophosphaten, insbesondere Oligonucleotiden” Nr POL-211-96, realizowany we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen (Prof. F. Cramer).

Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 65%.

7. Novel Phosphitylating Reagents Containing a Phosphorus-Fluorine Bond and Their Application in Efficient Synthesis of Phosphorofluoridates and Phosphorofluoridothionates.

W. Dąbkowski and I. Tworowska.

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2462-2469. (IF 3.568, w roku 2012).

Zaplanowałem przeprowadzenie tych badań. Przedstawione wyniki otrzymałem realizując projekty badawcze finansowane przez:

Komitet Badań Naukowych: Nr 3 T09A 155 10 „Chemia i stereochemia modyfikowanych oligonukleotydów zawierających wiązanie P-F (byłem kierownikiem projektu),

„Neue Synthesmethoden von Biophosphaten, insbesondere Oligonucleotiden” Nr POL-211-96 (byłem współautorem projektu).

Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

8. Synthesis of Tri- and Tetracoordinate Phosphorus Compounds Containing a PCF_3 Group by Nucleophilic Trifluoromethylation of the Corresponding PF Compounds.

I. Tworowska, **W. Dąbkowski**, and J. Michalski.

Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40(15), 2898-2990. (IF 13.560, w roku 2012).

Wspólnie z Profesorem Janem Michalskim opracowaliśmy projekt badawczy. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Aktywnie uczestniczyłem w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 75%.

9. Synthesis of Phosphorofluoridates and Phosphorofluoridothioates via Phosphoramidite Approach.

W. Dąbkowski and I. Tworowska.

Organic & Biomolecular Chemistry 2005, 3, 866-874. (IF 3.568, 2012).

Zaplanowałem projekt badawczy. Uzyskałem fundusze na jego realizację:

projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych Nr 7 T09A 155 21 „Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów”;

projekt badawczy „New Chemistry and Stereochemistry of Biophosphates” Nr POL 01/014).

Otrzymane wyniki były przedmiotem tej publikacji. Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania selektywnej O-fosfitylacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

10. Highly selective O-phosphitylation of amino alcohols using P^{III} reagents containing 4-nitro and 2,4-dinitroaryloxy groups.

W. Dąbkowski, A. Ozarek, I. Tworowska

New Journal of Chemistry 2005, 29, 1396-1399. (IF 2.966, 2012).

Zaplanowałem projekt badawczy. Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania selektywnej O-fosfitylacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Uczestniczyłem w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Brałem aktywny udział w dyskusji dotyczącej otrzymanych wyników. Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

11. O-Methyl-bis-O-(4-nitrophenyl)phosphite: a novel chemoselective O-phosphitylating reagent.

W. Dąbkowski, Ł. Kazimierczak

Tetrahedron Letters, 2009, 50, 5035-5039 (IF 2.397, w roku 2012).

Zaplanowałem projekt badawczy, który był finansowany z grantu „Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów” (Komitet Badań Naukowych: Nr 7 T09A 155 21). Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania selektywnej O-fosfitylacji. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 90%.

12. Model synthesis of 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-S- α -D-mannofuranosyl-N,N-di-isopropylphosphoramidofluoridothioate and 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-Se- α -D-manno-furanosyl-N,N-diisopropylphosphoramidofluoridoselenoate via P(III)-OAr intermediates and a thiono-thiolo (selenono-selenolo) rearrangement

Dąbkowski, Wojciech; Helinski, Jan; Kazimierczak, Lucja

ARKIVOC 2010, 10, 350-357. (IF 1.057, w roku 2012), (udział własny 80%).

Zaplanowałem projekt badawczy, który był częściowo finansowany z grantu. „Chemoselektywna fosfitylacja aminoalkoholi via trikordynacyjne połączenia fosforu” (Komitet Badań Naukowych: Nr T09A 139 30). Przeprowadziłem szereg wstępnych eksperymentów prowadzących do opracowania tego projektu. Nadzorowałem badania i nadawałem im kierunek. Brałem udział w pracach eksperymentalnych (syntetycznej i analitycznej). Opracowywałem tekst pod względem merytorycznym przygotowując go do druku. Mój udział w całości pracy (część edytorska i syntetyczna) oceniam na 80%.

2. NOWA KLASA BIFUNKCYJNYCH ODCZYNNIKÓW FOSFITYLUJĄCYCH: >N-P^(III)-ARYLOKSY

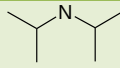
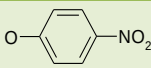
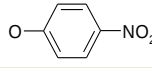
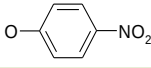
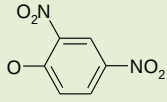
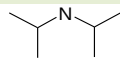
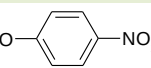
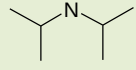
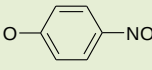
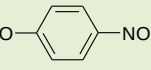
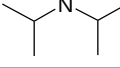
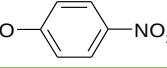
Fosfor należy do grupy pierwiastków, których znaczenie wynika z ich fundamentalnej roli biologicznej. Przemiany biologiczne, biosynteza białek, układy enzymatyczne są tego przykładem. Chemia fosforu jest dzisiaj dyscypliną dojrzałą i służy rozwojowi biologii molekularnej, medycyny i chemii.¹ W 1699 roku *Hennig Brandt* odkrył elementarny fosfor.² W XIX wieku przeprowadzono pierwsze syntezy związków fosforoorganicznych (*Jean Lassaigne, 1820; August Michaelis, 1898*).³ W 1914 roku E. Fisher dokonał pierwszej fosforylacji biomolekuły.⁴ Nadal synteza związków fosforu stanowi bardzo istotne zagadnienie. Wymaga ona rozwiązywania szeregu problemów, które dotyczą doboru odpowiednich odczynników fosfitylujących, fosfonylujących, fosforylujących, grup ochronnych oraz katalizatorów. Zostały one opisane w licznych artykułach przeglądowych i monografiach.⁵

Synteza biomolekuł fosforowych zmieniała się wraz z rozwojem chemii fosforu. Początki oparte były na tetrakoordynacyjnych połączeniach fosforu. W badaniach tych szczególne szczególną rolę odegrały prace A. Todda,⁶ H. G. Khorany,⁷ F. Cramera.⁸ Przełomem w syntezie biofosforanów było wprowadzenie w 1975 roku przez Letsingera i współpracowników do syntezy nukleotydów związków typu P^(III)-L (L = Cl).⁹ Metoda Letsingera (metoda fosforynotriestrowa) została zmodyfikowana przez Beaucage i Caruthers¹⁰ oraz Köstera¹¹ przez zastosowanie w procesach fosfitylacji amidofosforynów P^(III)-N< (metoda amidofosforynowa). Metoda ta wraz z metodą H-fosfonianową - opracowaną przez Stawinskiego¹² - z czasem stała się popularną drogą syntezy ważnych biofosforanów m.in. inozytoli, cukrów, lipidów. Zasadniczą cechą związków trikoordynacyjnego fosforu jest wolna para elektronowa determinująca cechy strukturalne, stereochemiczne oraz reaktywność tej klasy połączeń. Proces fosfitylacji jest procesem podstawienia nukleofilowego przy trikoordynacyjnym centrum fosforowym. Związki P^(III)-L (L = grupa opuszczająca) w przeciwieństwie do połączeń fosforowych P^(IV)-L, są spektakularnie bardziej reaktywne w podstawieniu nukleofilowym przy centrum fosforowym. Szybkość takich reakcji porównana została przez Westheimera do szybkości procesów enzymatycznych.¹³

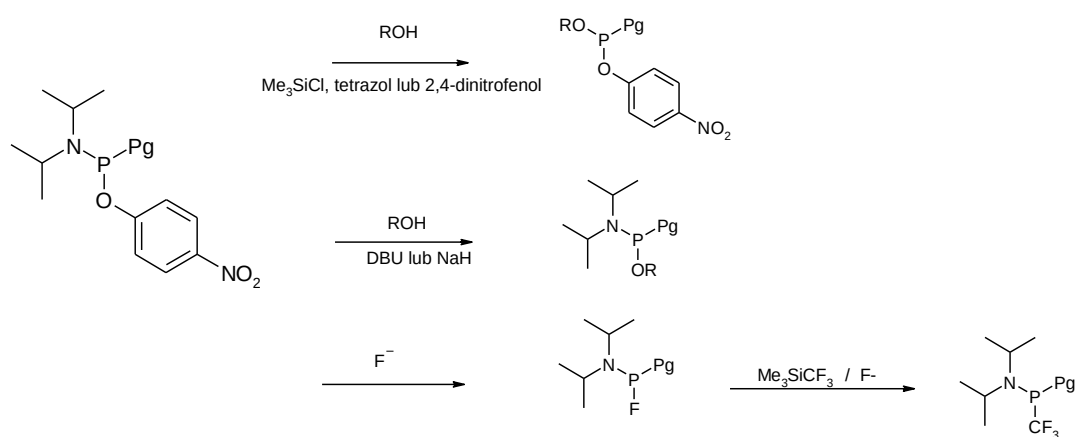
Istotny wpływ na rozwój chemii fosforu miały badania Profesora Jana Michalskiego, który stworzył łódzką szkołę chemii fosforu. W zespole Profesora Michalskiego prowadzono systematyczne studia nad wykorzystaniem w syntezie biofosforanów połączeń fosforu trikoordynacyjnego. Przedstawiona przeze mnie rozprawa jest częścią tego nurtu badawczego.

Przedmiotem moich badań jest synteza i zastosowanie związków trikoordynacyjnego atomu fosforu w procesach fosfitylacji. Jednym z kierunków tych badań było opracowanie syntezy nowych bifunkcyjnych odczynników fosfitylujących zawierających dwie grupy opuszczające: grupę amidową i aryloksy. Prowadzone przez mnie badania doprowadziły do opracowania metod syntezy tego typu połączeń (Tabela 1) oraz do ich zastosowania syntetycznego. W momencie rozpoczęcia przeze mnie badań nie było informacji o procesach fosfitylacji, w których brałaby bezpośrednio udział grupa aryloksy. Grupa p-nitrofenylowa stosowana była jako grupa ochronna dla centrum fosforowego P^(III).¹⁴ Opisane reakcje, w których grupa p-nitrofenylowa brała udział w procesach transestryfikacji, dotyczyły wyłącznie fosforanów.¹⁵

Tabela 1. Wybrane przykłady związków P^(III) zawierających grupę aryloksy.

R	R'	OAr
OCH₃		
OCH₃		
		
Cl		
		
NCCH₂CH₂O		

W przeciwieństwie do wielu połączeń trikoordynacyjnego atomu fosforu otrzymane połączenia są łatwe w przygotowaniu, trwałe i pozwalają na szereg transformacji poprzez selektywne podstawienie grupy aryloksy lub grupy amidowej (Schemat 1).



Schemat 1

W badaniach swoich pokazałem, że w sposób kontrolowany i wysoce selektywny można w amido arylofosforinach aktywować wiązanie P-N lub równie selektywnie wymusić transestryfikację z odejściem grupy aryloksylowej. Do aktywacji grupy amidowej stosowałem nowe, odkryte przeze mnie aktywatory: trimetylochlorosilan oraz 2,4-dinitrofenol. Grupę amidową aktywowałem również 1-*H*-tetrazolem i jego pochodnymi. Jak wykazałem w swoich badaniach, użycie 1-*H*-tetrazolu lub jego pochodnych może powodować niepożądane reakcje uboczne, o których piszę w dalszej części autoreferatu. Grupę p-nitrofenylową aktywowałem za pomocą NaH lub 1,8-diizobicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika, że nie jest możliwe jednoczesne aktywowanie grupy aryloksy i amidowej.

Odkryłem łatwą i wydajną przemianę układów $P^{(III)}$ -Aryloksy do $P^{(III)}$ -F, która zachodzi pod wpływem jonów fluorkowych. Donorem jonów fluorkowych mogą być łatwo dostępne sole: fluorek *tetra*-n-butyloamoniowy, fluorek cezu jak również hiperwalencyjne połączenia fluorkowe cyny $[(Ph_3SnF_2)^-Bu_4N^+]$ czy krzemu $[(Ph_3SiF_2)^-Bu_4N^+]$. Ten prosty i efektywny sposób tworzenia wiązania $P^{(III)}$ -F wykorzystałem w syntezie całej gamy nieznanych związków fluoroorganicznych. Jednym z moich spektakularnych osiągnięć jest odkrycie transformacji związków $P^{(III)}$ -F do $P^{(III)}$ -CF₃.

3. AKTYWACJA UKŁADÓW >N-P^(III)-OARYL

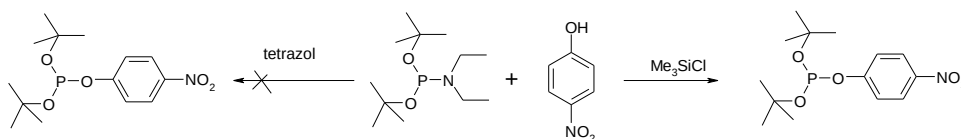
3.1. WSTĘP

Amidofosforyny są to najczęściej wykorzystywane syntony do syntezy związków fosforoorganicznych. Aktywacja wiązania amidowego [P-N] wymaga aktywatora. Klasycznym odczynnikiem aktywującym w reakcjach fosfitylacji wiązanie P-N jest 1-*H*-tetrazol lub jego pochodne.¹⁶ Inne odczynniki aktywujące odgrywają znacznie mniejszą rolę. Większość opisanych w autoreferacie procesów fosfitylacji z udziałem arylo amidofosforynów może być katalizowana 1-*H*-tetrazolem lub jego pochodnymi. Niedogodności i ograniczenia związane ze stosowaniem tego typu katalizatorów, które omówiłem szczegółowo w dalszej części autoreferatu, skłoniły mnie do poszukiwania nowych aktywatorów.

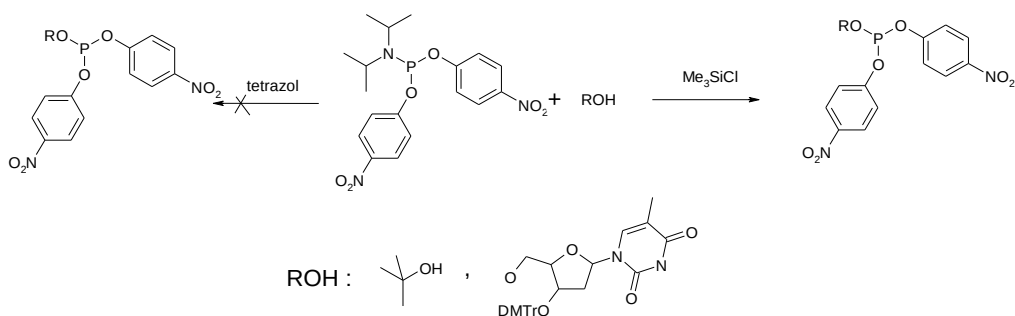
3.2. AKTYWACJA AMIDOFOSFORYNÓW TRIMETYLOCHLOROSILANEM

Pomysł zastosowania przeze mnie trimetylochlorosilanu jako aktywatora wiązania P-N powstał w oparciu o wcześniejsze obserwacje Michalskiego i współpr.¹⁷ Autorzy ci opisali wymianę jednej grupy amidowej w P(NMe₂)₃ na brom lub jod poprzez reakcję z trimetylobromosilanem lub trimetylojodosilanem. W przypadku trimetylochlorosilanu równowaga reakcji przesunięta jest w kierunku substratów. Biorąc pod uwagę szybką odwracalność wspomnianych procesów oraz fakt, że trimetylochlorosilan reaguje bardzo wolno z alkoholami, przyjąłem założenie, że trimetylochlorosilan może aktywować reakcje amidofosforynów z alkoholami. Moje oczekiwania potwierdziły fakty eksperymentalne. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że trimetylochlorosilan z powodzeniem może zastąpić 1-*H*-tetrazol i jego pochodne w procesach fosfitylacji.¹⁸ Reakcja fosfitylacji aktywowana trimetylochlorosilanem przebiega w temperaturze pokojowej w takich rozpuszczalnikach jak: THF, CH₂Cl₂ czy MeCN. Cechą tego aktywatora jest jego dostępność i działanie katalityczne, co umożliwia jego stosowanie w ilościach mniejszych niż stechiometryczne. Wspólnie ze szwedzkim koncernem Perstorp uzyskaliśmy patent na jego stosowanie. (*J. Michalski, W. Dąbkowski, F. Cramer, PCT Int. Appl. WO 97 34,853 (Cl. C07C7/12), Sep.1997, SE Appl. 96/1,016, 18 Mar 1996*).

Syntezy przedstawione na Schemacie 2 i 3 stanowią interesujący przykład, jak bardzo ważny jest dobór katalizatora dla przebiegu reakcji amidofosforynów z alkoholami. Reakcje przedstawione na Schematach 1 i 2 praktycznie nie zachodzą w obecności 1-*H*-tetrazolu. Zastępując 1-*H*-tetrazol „moim” aktywatorem – trimetylochlorosilanem - otrzymałem z wydajnością ilościową odpowiednie fosforyny.



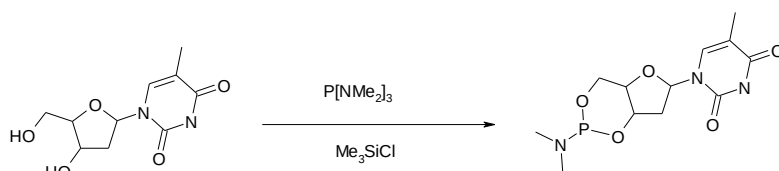
Schemat 2



Heterocycles, **2009**, 79, 265-276
Topics in Current Chemistry **2004**, vol. 232, 93-144.

Schemat 3

Sprawdziłem działanie trimetylochlorosilanu jako aktywatora w reakcji tymidyny z tris(dimetyloamino)fosfiną (Schemat 4).¹⁸

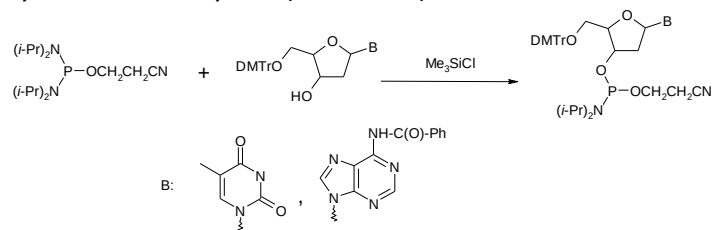


Chem. Commun., 1997, 877.

Schemat 4

Otrzymałem 3',5'cykliczny tymidyno dimetyloamidofosforyn z wydajnością 95%. Użycie w tej reakcji 1-*H*-tetrazolu jako aktywatora - opisane wcześniej przez innych autorów - jest mniej efektywne.¹⁹

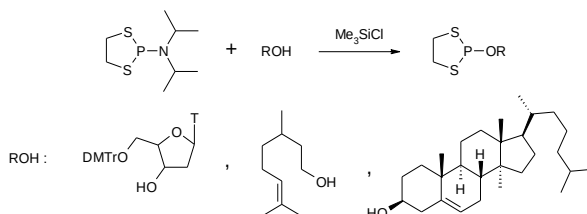
Wykazałem, że trimetylochlorosilan może być z powodzeniem stosowany do aktywacji handlowo dostępnych amidofosforynów (Schemat 5).¹⁸



Chem. Commun., 1997, 877

Schemat 5

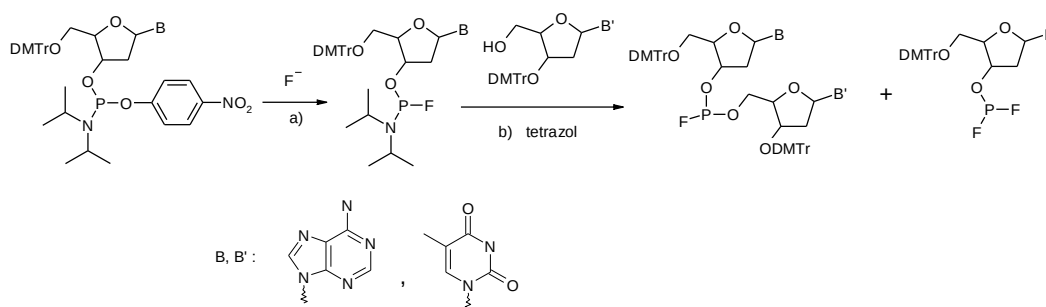
Trimetylochlorosilan okazał się znakomitą aktywatorem w syntezie pochodnych 1,3,2-dithiofosfolanowych (Schemat 6).²⁰



Chem. Commun., 1998, 2611.

Schemat 6

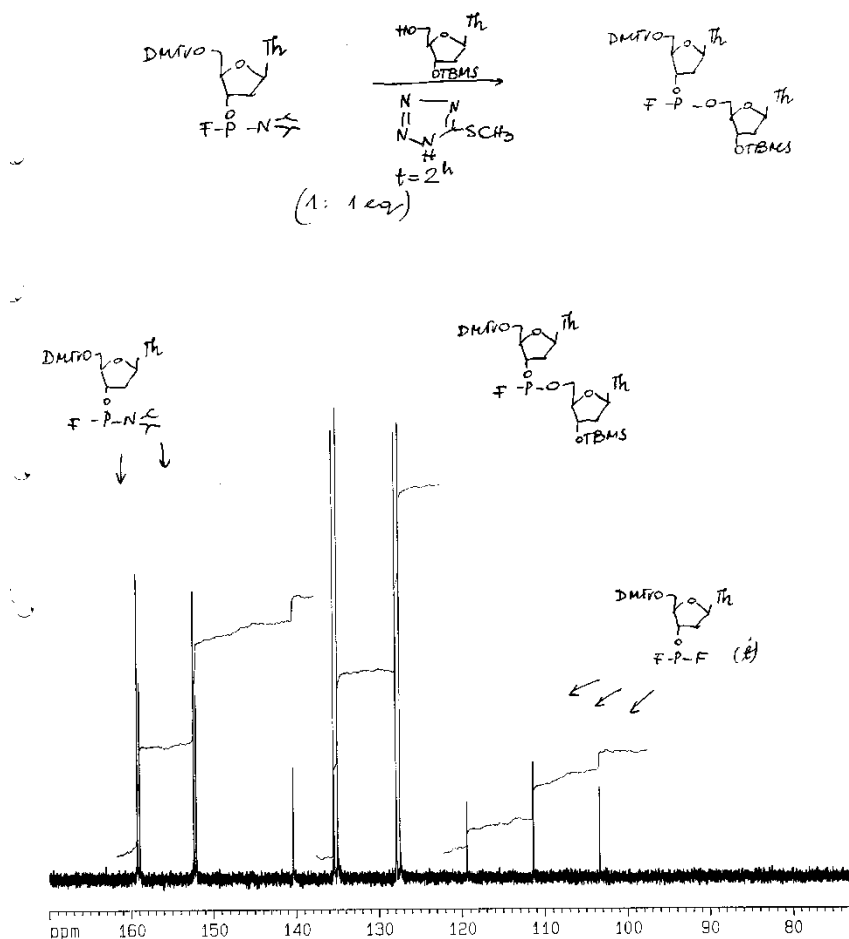
Większość opisanych w autoreferacie procesów fosfitylacji za pomocą układów zawierających ugrupowanie $P^{(III)}$ -N może być zrealizowana z użyciem 1-*H*-tetrazolu lub jego pochodnych jako katalizatorów. Jednak w przypadku reakcji alkoholi z amidofosforynami, które posiadają ligandy elektroujemne, była konieczność każdorazowego doboru optymalnej ilości katalizatora. Niedotrzymanie tego warunku prowadziło do niepożądanych procesów dysproporcjonowania (Schemat 7).²¹



Nucleosides & Nucleotides, 1998, 17(9-10), 1639-1644.

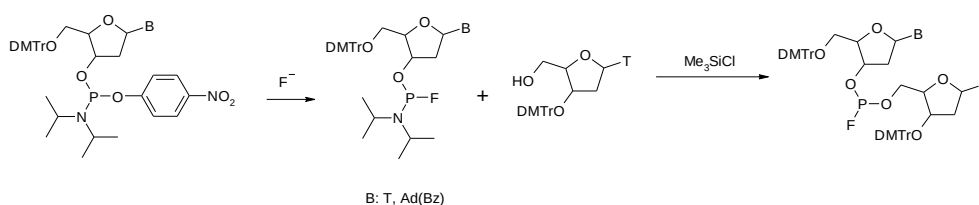
Schemat 7

Na Schemacie 8 przedstawiłem zapis widmowy [^{31}P MRJ] reakcji amidofluorofosforynu nukleozydydowego z nukleozdem aktywowanej 5-metylotio-1-H-tetrazolem.



Schemat 8

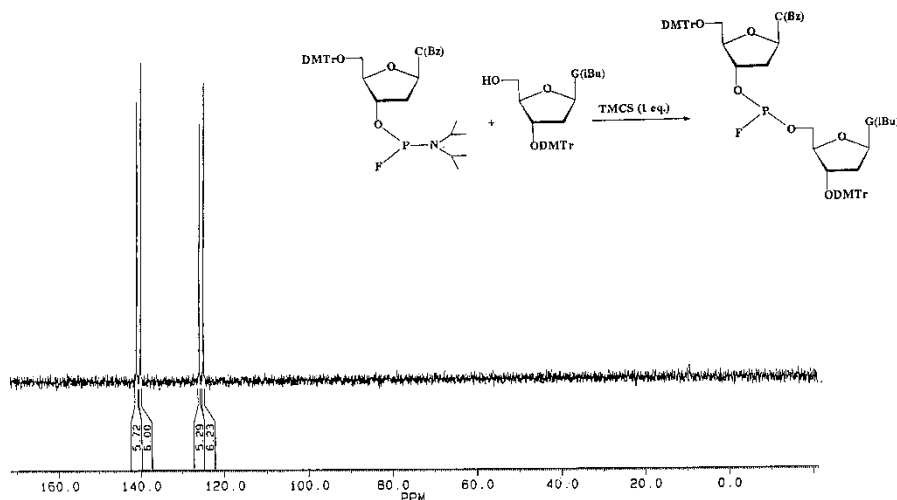
Użycie trimetylochlorosilanu jako aktywatora w reakcji fluoro amidofosforynów z nukleozydami wyeliminowało reakcję uboczną, jaką obserwowałem w przypadku stosowania 1-H-tetrazolu czy jego pochodnych (Schemat 9).¹⁸



Chem. Commun., 1997, 877.

Schemat 9

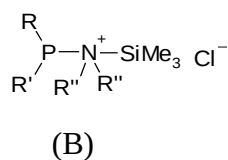
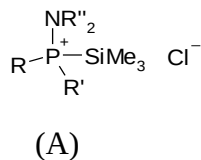
O użyteczności trimetylochlorosilanu jako aktywatora w syntezie fluoro dinukleozydów świadczy zapis widmowy (^{31}P MRJ) reakcji przedstawionej na Schemacie 9a.



Schemat 9a

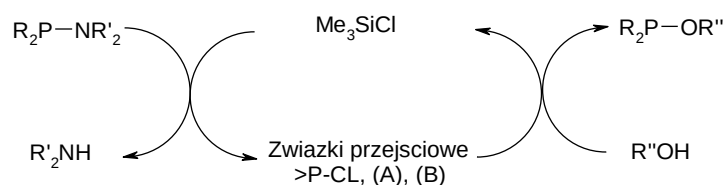
3.3. MECHANIZM AKTYWACJI AMIDOFOSFORYNÓW TRIMETYLOCHLOROSILANEM

Śledząc proces aktywacji za pomocą trimetylochlorosilanu zaobserwowałem w widmie ^{31}P MRJ sygnał w obszarze charakterystycznym dla połączeń $\text{P}^{(\text{III})}\text{-Cl}$. Obserwacja ta sugerowała, że reakcja może przebiegać z udziałem odpowiednich połączeń typu: $\text{P}^{(\text{III})}\text{-Cl}$. W rozważaniach mechanistycznych nie można wykluczyć tworzenia się soli typu **A** i **B** poprzedzających tworzenie $\text{P}^{(\text{III})}\text{-Cl}$, a mogących mieć również właściwości fosfitylujące:



Wspomniane produkty przejściowe **A** i **B** oraz $\text{P}^{(\text{III})}\text{-Cl}$ mogą reagować z alkoholem dając estry $\text{P}^{(\text{III})}\text{-OR}$. W obu przypadkach trimetylochlorosilan ulega regeneracji. Dlatego też wystarczają ilości katalityczne wspomnianego aktywatora w przeciwieństwie do syntezy z udziałem 1-*H*-tetrazolu, którego używa się w nadmiarze.

Zaproponowany przeze mnie mechanizm aktywacji trimetylochlorosilanem przedstawiony jest na Schemacie 10.¹⁸



Schemat 10

Odpowiednie dane spektroskopowe, potwierdzające postulowany przeze mnie mechanizm, przedstawione zostały w dalszej części referatu.

Można rozważyć alternatywny mechanizm, w którym reakcja między alkoholem i trimetylochlorosilanem wytwarza ester i chlorowód. Wytworzony chlorowód aktywuje wiązanie amidowe $\text{P}^{(\text{III})}-\text{N}$ „*in situ*”. Przeciwko takiemu podejściu mechanistycznemu świadczą następujące fakty:

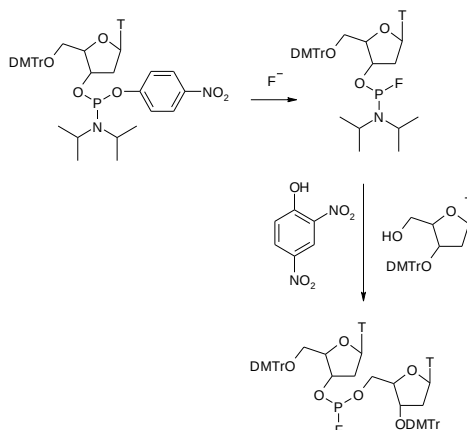
- trimetylochlorosilan z alkoholami reaguje niezwykle wolno bez obecności czynnika aktywującego
- powstający chlorowód powodowałby „znięcie” labilnych wobec kwasów grup np. DMTr. W swoich badaniach tego procesu nie obserwowałem.

Więcej przykładów zastosowania trimetylochlorosilanu jako aktywatora przedstawiam w dalszej części autoreferatu.

Wyniki badań, w których jako aktywator stosowałem trimetylochlorosilan, były przedmiotem kilku publikacji oraz opisane są przeze mnie i innych autorów w artykułach przeglądowych.^{16, 22}

3.4. AKTYWACJA AMIDOFOSFORYNÓW 2,4-DINITROFENOLEM

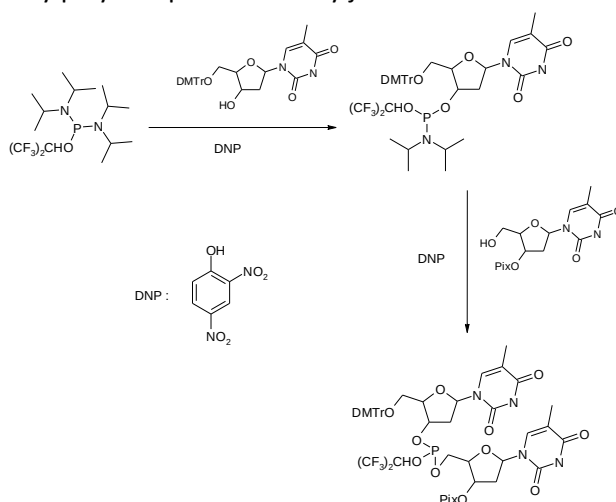
Poszukując nowych efektywnych aktywatorów dla układów amidofosforynowych zwróciłem uwagę na „kwaśne” fenole zawierające podstawniki elektronoakceptorowe. Oryginalnym aktywatorem, zastosowanym po raz pierwszy przeze mnie w procesie fosfitylacji, był 2,4-dinitrofenol, związek o wartości $pK_a=4.11$ zbliżonej do pK_a tetrazolu 4.89.²³ Jest on porównywalny w swej skuteczności z trimetylochlorosilnem i 1-*H*-tetrazolem. Liczne doświadczenia przeprowadzone z udziałem 2,4-dinitrofenolem potwierdzają jego wysoką użyteczność w procesie aktywacji wiązania P-N. Konkretny przykład fosfitylacji w obecności 2,4-dinitrofenolu przedstawiony jest na Schemacie 11.



Tetrahedron Letters 41 (2000) 7535

Schemat 11

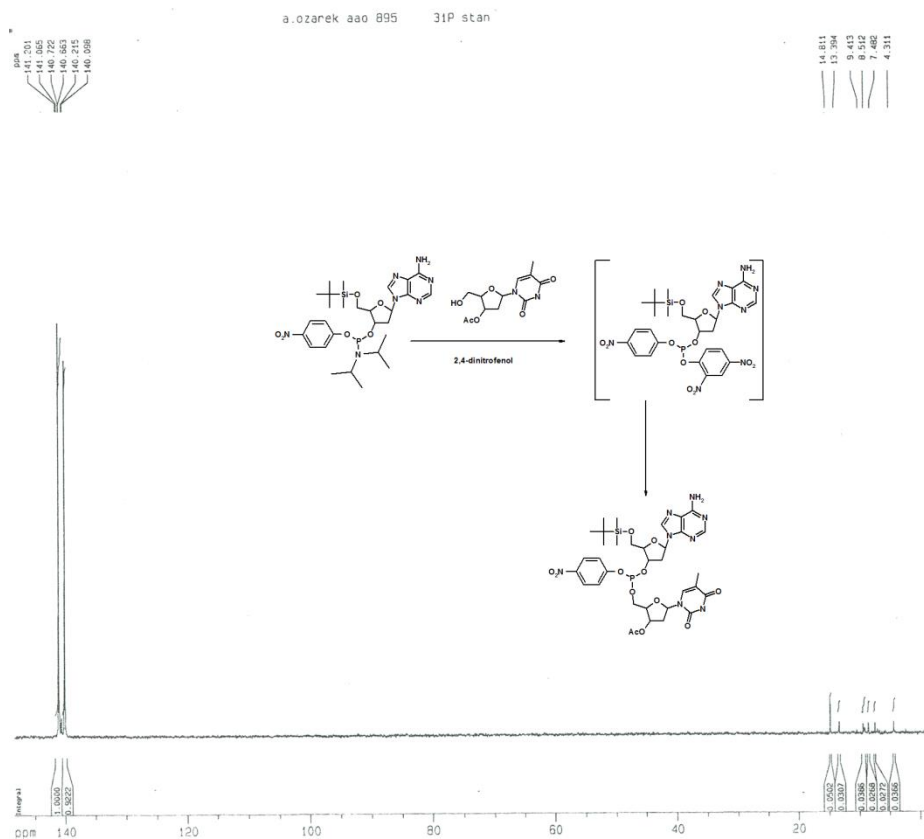
2,4-dinitrofenol okazał się katalizatorem z wyboru w reakcjach z udziałem amidofosforynów, które mają w swojej strukturze grupy wyciągające elektrony, takie jak $(CF_3)_2CHO$ czy F. Wybrany przykład przedstawiony jest na Schemacie 12.



Tetrahedron Letters 41 (2000) 7535

Schemat 12

Załączone widmo ^{31}P MRJ potwierdza wysoką skuteczność 2, 4-dinitrofenolu jako aktywatora w reakcjach amido arylofosforinów nukleozydylowych z nukleozydami (Schemat 13).²⁴



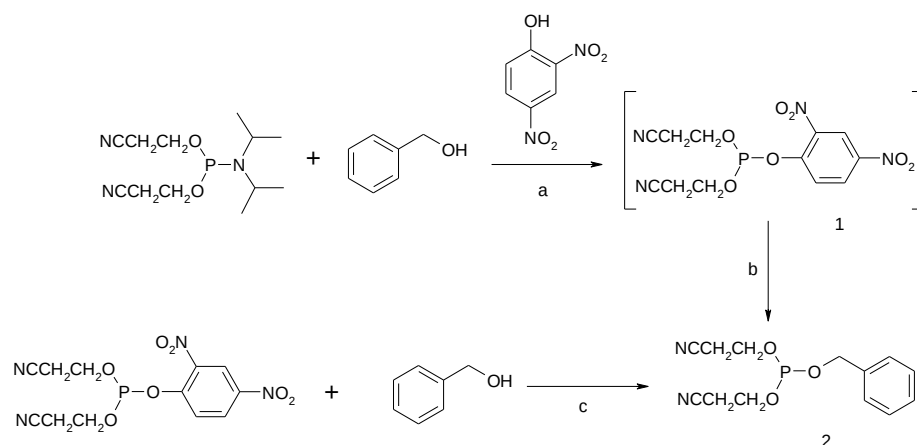
New J. Chem., 2005, 29, 1396

Schemat 13

3.5. MECHANIZM AKTYWACJI AMIDOFOSFORYNÓW 2,4-DINITROFENOLEM

W swoich rozważaniach mechanistycznych przyjąłem, że mechanizm aktywacji wiązania P^(III)-N przez 2,4-dinitrofenol jest podobny do aktywacji 1-*H*-tetrazolem. Założyłem, że reakcja amidofosforynów z alkoholami w obecności 2,4-dinitrofenolu będzie przebiegać poprzez odpowiednie fosforyny *O*-(2,4-dinitrofenylowe).

Powyższa hipoteza znalazła pełne potwierdzenie doświadczalne w zbadanej przeze mnie reakcji amidofosforynu z alkoholem benzylovym, w której katalizatorem był 2,4-dinitrofenol (Schemat 14)

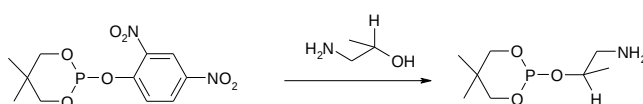


Tetrahedron Letters 41 (2000) 7535

Schemat 14

Badając tę reakcję przy pomocy ^{31}P MRJ zaobserwowałem sygnał, który z upływem czasu zanikał. Sygnał ten przypisałem fosforynowi *O*-(2,4-dinitrofenylowym) **1** (Schemat 14). W celu potwierdzenia lub wykluczenia tej hipotezy zsyntetyzowałem ten związek na niezależnej drodze. Wartość przesunięcia chemicznego w ^{31}P MRJ była porównywalna z obserwowaną wcześniej. Otrzymany związek reagował z alkoholem benzylovym do fosforynu **2** (Schemat 14).

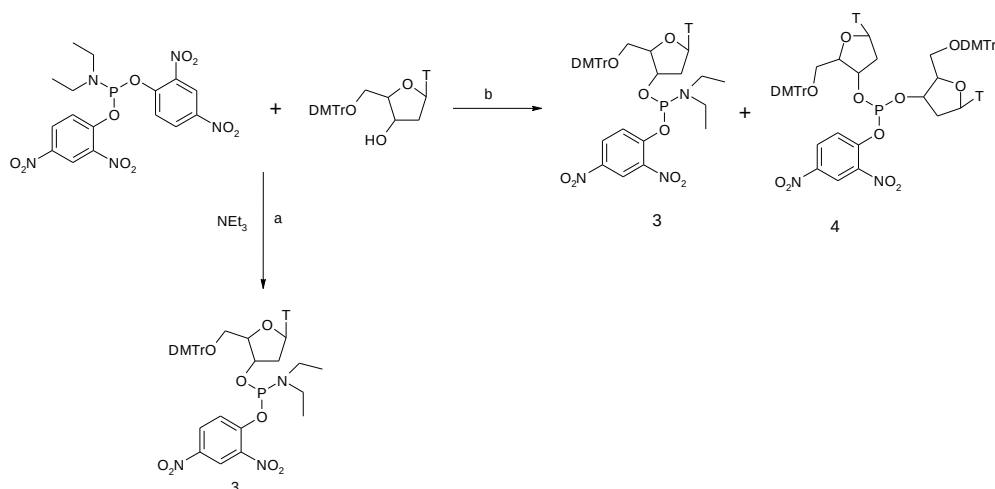
Te obserwacje wykorzystałem w późniejszych badaniach dotyczących chemoselektywnej *O*-fosfitylacji aminoalkoholi. Konkretny przykład tego typu reakcji przedstawiony jest na Schemacie 15. W reakcji tej otrzymałem produkt *O*-fosfitylacji z wydajnością 95%.²⁴



New J. Chem., 2005, 29, 1396

Schemat 15

Zaobserwowałem, że amidofosforyn z dwoma ligandami 2,4-dinitrofenoksylovymi mogą reagować z alkoholami w zależności od warunków reakcji w sposób chemoselektywny (Schemat 16 – droga a) lub prowadzić do mieszaniny produktów (Schemat 16 – droga b).²³

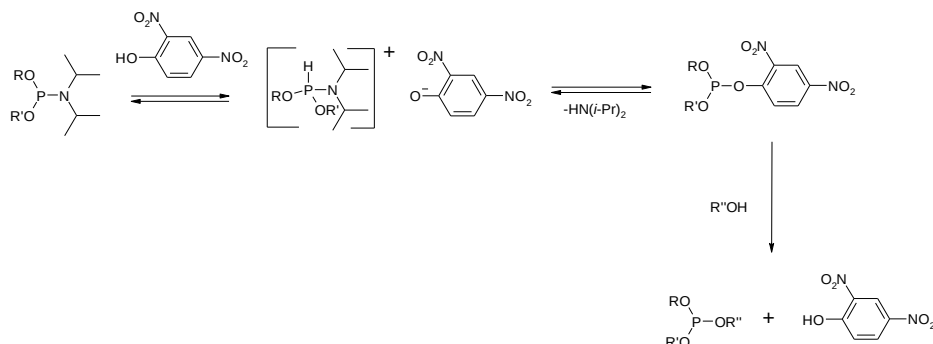


Tetrahedron Lett., 41 (2000) 7535

Schemat 16

Reakcja przedstawiona na Schemacie 16 w obecności równomolowej ilości NEt_3 prowadzi z wydajnością 90% do amidofosforynu **3**.²³

Opisane wyniki pozwoliły mi na ostateczne sformułowanie mechanizmu dla reakcji amidofosforynów z alkoholami katalizowanej 2,4-dinitrofenolem (Schemat 17).



Schemat 17

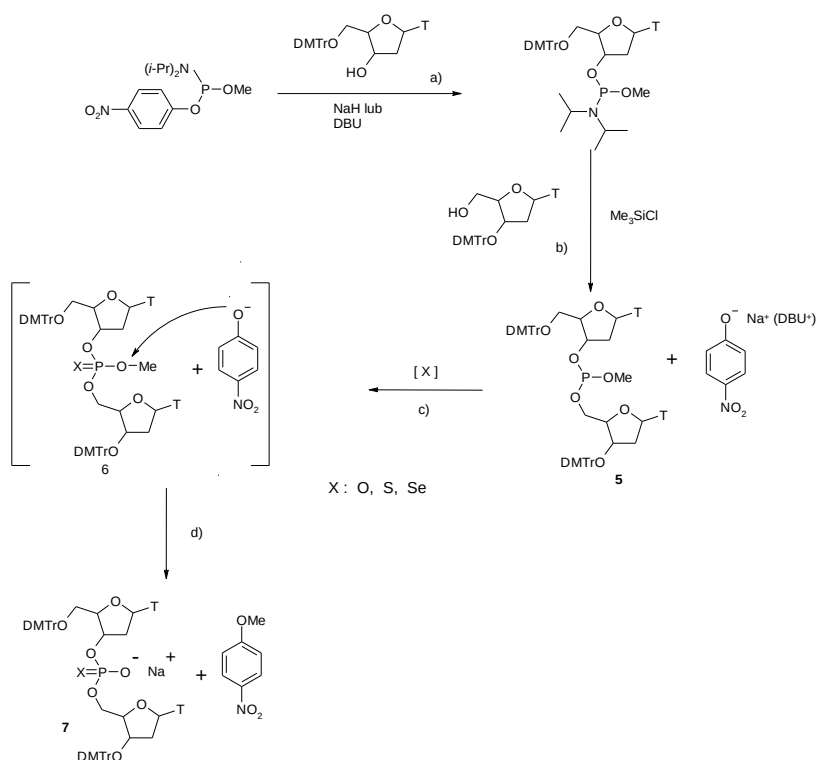
Efektywność 2,4-dinitrofenolu jako aktywatora wynika przede wszystkim z jego kwasowości oraz z tego, że jest dobrą grupą opuszczającą. Działa nie tylko jako skuteczny donor protonów, ale także jest efektywnym katalizatorem nukleofilowym. Z powodzeniem może on zastąpić 1-*H*-tetrazol, który jest drogi, higroskopijny i wybuchowy.²⁵

Liczne doświadczenia z udziałem 2,4-dinitrofenolu, przeprowadzone zarówno przeze mnie jak również przez inne zespoły, potwierdzają jego wysoką użyteczność w procesie aktywacji wiązania P-N.²⁶

4. BIFUNKCYJNE WŁAŚCIWOŚCI ARYLO AMIDOFOSFORYNÓW: >N-P^(III)-OARYL

W swoich badaniach wykazałem, że w związkach typu >N-P^(III)-OAr można w kontrolowany i wysoce selektywny sposób aktywować grupę amidową lub wymusić reakcję transestryfikacji z odejściem grupy aryloksy. W tym okresie były to badania o charakterze pionierskim.

Na Schemacie 18 przedstawiłem przykładową syntezę (tio, seleno)fosforanu (3'-5') ditymidyloвого z udziałem związku >N-P(OMe)OAr.²⁷ W pierwszym etapie aktywowałem grupę 4- nitrofenoksy z udziałem 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) lub NaH (Schemat 18, etap a). W drugim etapie reakcji aktywowana jest grupa amidowa przez trójmetylochlorosilan lub 1-*H*-tetrazol (Schemat 18, etap b). Do otrzymanego fosforynu **5** przyłączałem tlen, siarkę i selen (Schemat 18, etap c).



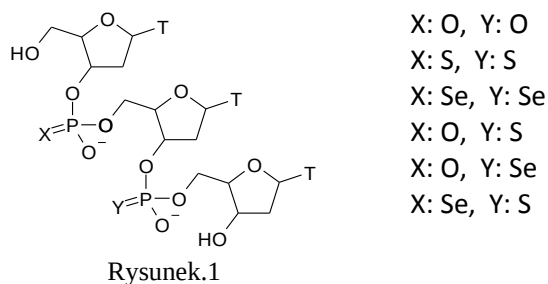
Nucleosides & Nucleotides, 1993, 12(6), 597.

Schemat 18

Na podstawie analizy widm ³¹P MRJ ¹H i ¹³C wydzielonych związków stwierdziłem, że produktem reakcji nie jest spodziewany metylofosforan 3'-5' ditymidyloвого **6** a fosforan 3'-5' ditymidyloвого **7**. Drugim produktem jest 1-metoksy 4-nitrofenol. Jak wykazałem w niezależnie przeprowadzonych eksperymentach, za taki przebieg reakcji jest odpowiedzialny obecny

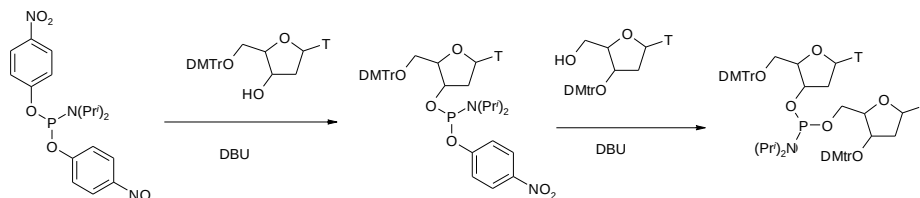
w mieszaninie reakcyjnej nitrofenolan sodu lub nitrofenolan DBU. Związki te powodują demetylację metylo(tio, seleno)fosforanu 3'-5' ditymidylowego **6** (Schemat 18). Jest to tak szybki proces, że śledząc postęp reakcji przy pomocy ^{31}P MRJ nie zaobserwowałem tworzenia się metylofosforanu 3'-5' ditymidylowego **6** czy jego odpowiednich analogów - siarkowego czy selenowego.

Metoda ta posłużyła mi do otrzymania następujących trinukleotydów (Rys 1):



Nucleosides & Nucleotides, 1993, 12(6), 597.

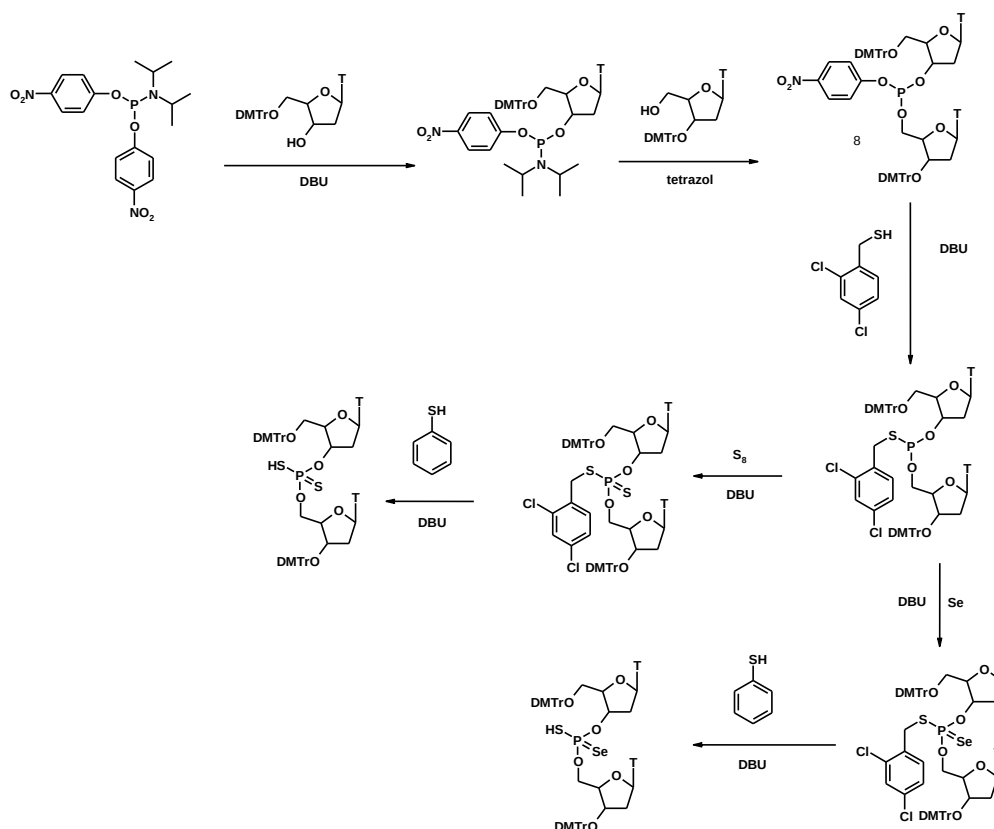
W ostatniej dekadzie XX-wieku opisałem syntezę nowego związku o właściwościach fosfitylujących: *N,N*-diizopropylamidofosforyn bis-*O,O*-(4-nitrofenylowy).²⁸ Wykazałem, że w sposób chemoselektywny można wymienić jedną grupę 4-nitrofenoksyłową (Schemat 19).



Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6451

Schemat 19

Wykorzystując bifunkcyjne właściwości związku *N,N*-diizopropylamidofosforynu bis-*O,O*-(4-nitrofenylowy) opracowałem nowe podejście do syntezy modyfikowanych nukleotydów: ditiofosforanów ditymidylowych oraz ich selenothio pochodnych. Jedno z tych podejść jest przedstawione na Schemacie 20. Wykorzystałem tutaj dobre właściwości nukleofugowe grupy 4-nitrofenoksyłowej w fosforynie **8** (Schemat 20). W okresie, w którym powstała ta praca, niewiele było informacji dotyczących syntezy tego typu analogów nukleotydowych.²⁹



Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6451-6454

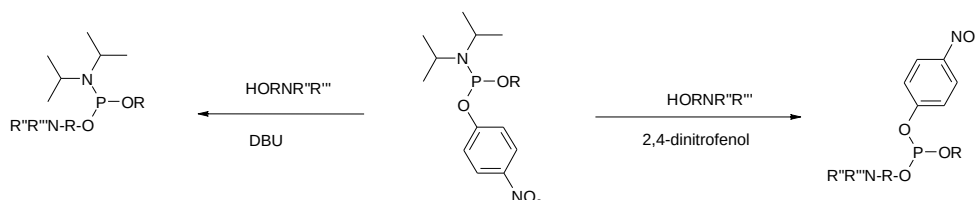
Schemat 20

5. CHEMOSELEKTYWNA REAKCJA AMINOALKOHOLI Z ARYLO AMIDOFOSFORYNAMI.

W celu zapewnienia jednoznacznego przebiegu fosfitylacji czy fosforylacji aminoalkoholu wszystkie grupy funkcyjne, które nie biorą udziału w reakcji, są przejściowo blokowane. Szczególnie jest to ważne zagadnienie w syntezie nukleotydów. Przy doborze grup ochronnych należy uwzględnić trwałość i łatwość usunięcia grupy zabezpieczającej oraz w przypadku nukleotydów wpływ warunków protekcji/deprotekcji na wiązanie N-glikozydylowe. Prowadzone są badania, których celem jest opracowanie chemo-selektywnej metody fosfitylacji czy fosforylacji. Rozwiązanie tego problemu pozwoliłoby na wyeliminowanie uciążliwych procedur blokowania i odblokowywania, które towarzyszą procesom fosfitylacji czy fosforylacji bioalkoholi. Czy istnieje zapotrzebowanie na tego rodzaju badania?. Istnieje, czego dowodem są publikowane prace w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym i stosunkowo wysokim IF.³⁰

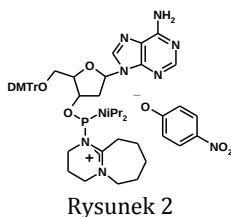
Istotnym sukcesem prowadzonych przeze mnie badań było opracowanie selektywnej *O*-fosfitylacji aminoalkoholi bez potrzeby zabezpieczenia grupy aminowej.

W swoich badaniach pokazałem, że w reakcji aminoalkoholi z arylo amidofosforinami tworzą się fosforynoestry a nie amidofosforiny (Schemat 21).



Schemat 21

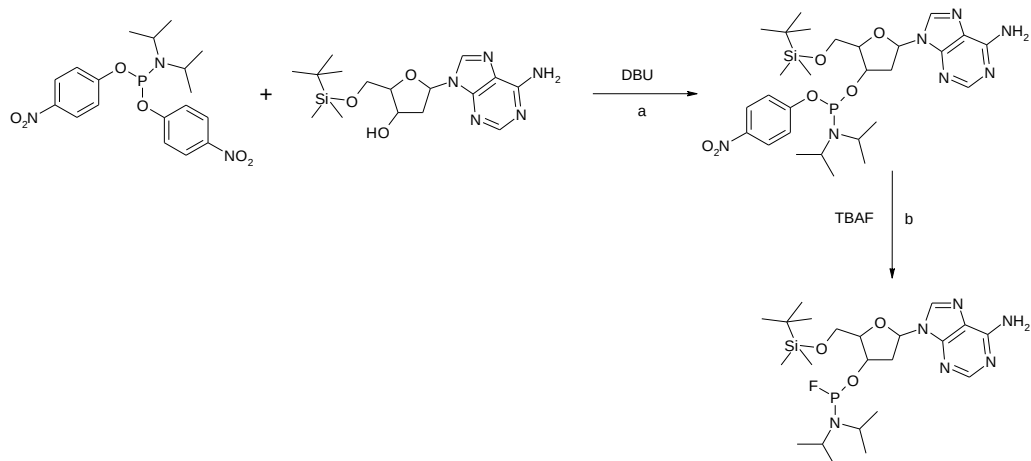
Sprawdza się to dobrze zarówno, gdy aktywowana jest grupa amidowa (*via* aktywny fosforoester 2,4-dinitrofenylowy) czy grupa *p*-nitrofenoksylova (*via* addukt fosforin-DBU). Przykładowy addukt fosforin-DBU przedstawiony jest na Rys. 2.³²



Rysunek 2

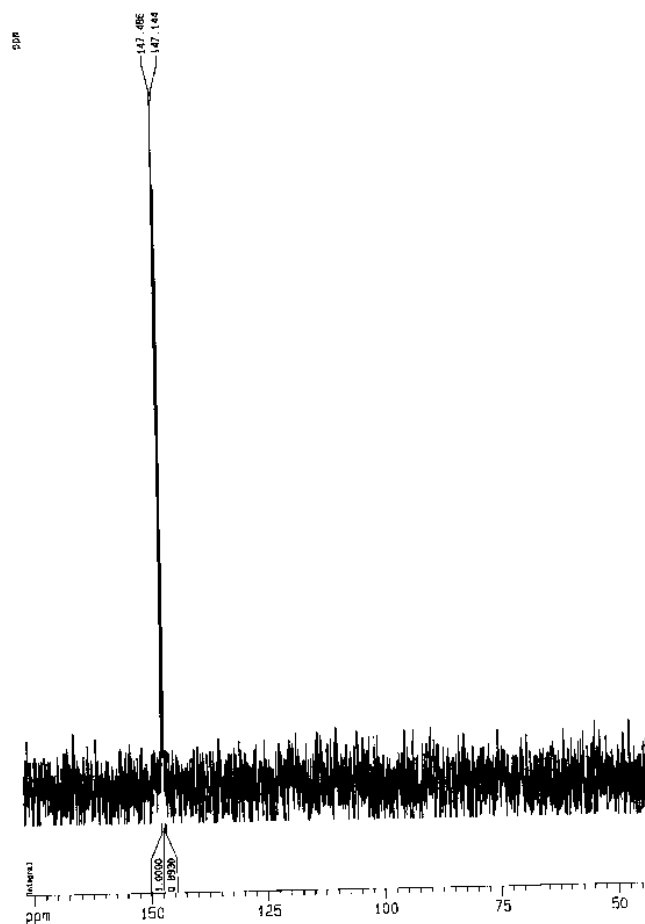
5.1. CHEMOSELEKTYWNA FOSFITYLACJA VIA ADDUKT FOSFORYN-DBU

Reakcja *N,N*-diizopropylamidofosforinu bis-*O,O*-(4-nitrofenylowego) z 5'-*O*-*tert*-butyldimetylosililo-2'-deoksyadenozyną katalizowana DBU jest jednym z wielu przykładów *O*-fosfitylacji (Schemat 22). Na załączonym widmie ³¹P MRJ, zapisanym po zakończeniu reakcji, brak jest sygnałów (³¹P MRJ 123-127 ppm), które można byłoby przypisać produktom *N*-fosfitylacji (Rys.3). Przedstawione widmo ³¹P MRJ pokazuje zarówno wysoką selektywność omawianej reakcji jak również, że wymianie uległa tylko jedna grupa 4-nitrofenoksylova (obserwowany dublet sygnałów w widmie ³¹P MRJ).²⁴



New J. Chem., 2005, 29, 1396-1399.

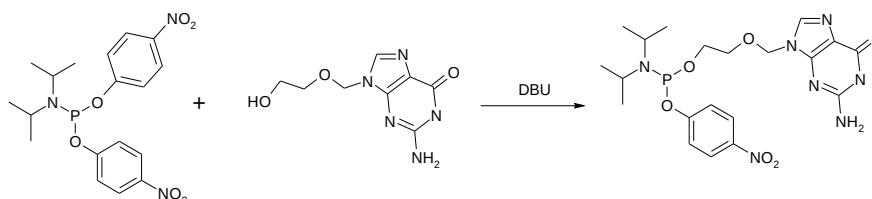
Schemat 22



Rysunek 3

Otrzymałem amidofosforyn jako mieszaninę diastereoizomerów (1:1). Struktura otrzymanego fosforynu została dodatkowo potwierdzona przez reakcję fluorkiem *tetra* n-butyloamoniowym (TBAF) prowadzącą do amido fluorofosforynu (Schemat 22 droga b).

Interesującym przykładem *O*-fosfitylacji jest opracowana przeze mnie reakcja *N,N*-diizopropylamidofosforynu bis-*O,O*-(4-nitrofenylowy) z acyklowirem katalizowana DBU (Schemat 23).²⁴

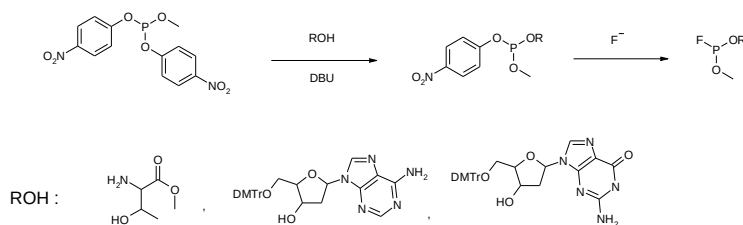


New J. Chem., 2005, 29, 1396-1399

Schemat 23

Proces *O* fosfitylacji z udziałem związków $P^{(III)}$ -OAr₂ został później zaobserwowany również przez Kraszewskiego.³¹

Inny przykład świadczący o użyteczności związków z grupą $P^{(III)}$ -Aryloksy w procesach *O*-fosfitylacji to opisana przeze mnie reakcja fosforynu *O*-metylo-bis-*O,O*-4-nitrofenylowego z aminoalkoholami, katalizowana DBU (Schemat 24).³³

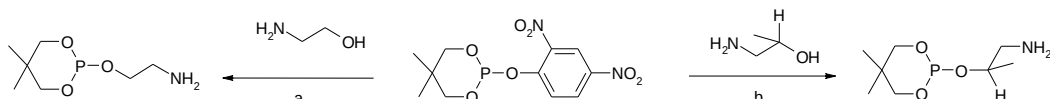


Tetrahedron Lett. 2009, 50, 5035.

Schemat 24

5.2. CHEMOSELEKTYWNA FOSFITYLACJA VIA FOSFOROESTER 2,4-DINITROFENYLOWY

Jako reakcje modelowe wybrałem reakcje 5,5-dwumetylo - 2 - (2,4-dinitrofenoksy) 1,3,2 dwuoksaforinianu z 3-amino-1-propanolem i amino-2-propanolem (Schemat 25). Reakcje przebiegają stosunkowo szybko dając produkty *O*-fosfitylacji z bardzo dobrymi wydajnościami i bez dodatkowej katalizy.²⁴

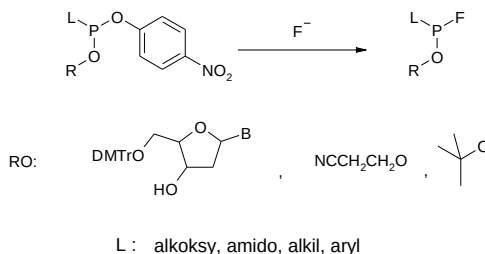


New Journal of Chemistry **2005**, 29, 1396-1399

Schemat 25

6. SYNTEZA AMIDOFLUOROFOSFORYNÓW >N-P^(III)(OR)F

Badając właściwości chemiczne związków P^(III)-OAr_{yl} zaobserwowałem, że w reakcji z jonami fluorkowymi ulegają one w sposób ilościowy przemianie do P^(III)-F (Schemat 26).



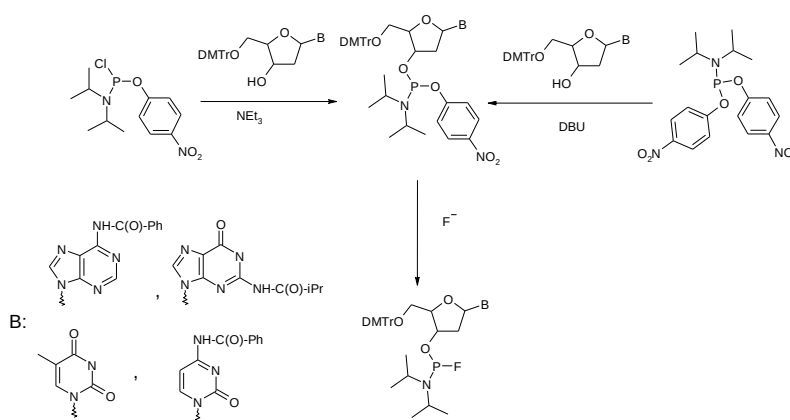
Schemat 26

Donorem jonów fluorkowych mogą być łatwo dostępne sole: fluorek *tetra*-*n*-butyloamoniowy, fluorek cezu jak również hiperwalencyjne połączenia fluorkowe cyny [(Ph₃SnF₂)⁻Bu₄N⁺] i krzemu [(Ph₃SiF₂)⁻Bu₄N⁺]. Powyższa wymiana przebiega szybko w temperaturze pokojowej i z wydajnościami w granicach 90-95 %. Opisana metoda pozwala otrzymać dowolny fluorofosforyn. Jest ona konkurencyjna do znanych metod syntezy związków P^(III)-F. Popularna metod syntezy związków P^(III)-F ze związków P^(III)-Cl jest mało efektywna dla syntezy pochodnych alkoholi (terpenoidy, nuklozydy) z grupą P^(III)-F ze względu na małą dostępność odpowiednich połączeń P^(III)-Cl.³⁴

Reakcja ma charakter ogólny, świadczą o tym liczne przykłady. Zaobserwowana przeze mnie możliwość syntezy układów $P^{(III)}-F$ w oparciu o łatwo dostępne połączenia $P^{(III)}-OAr$ stanowi istotny postęp w syntezie tych związków.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt otrzymania przeze mnie po raz pierwszy amidofluorofosforynów nukleozydylowych, których przydatność syntetyczna została potwierdzona licznymi eksperymentami.

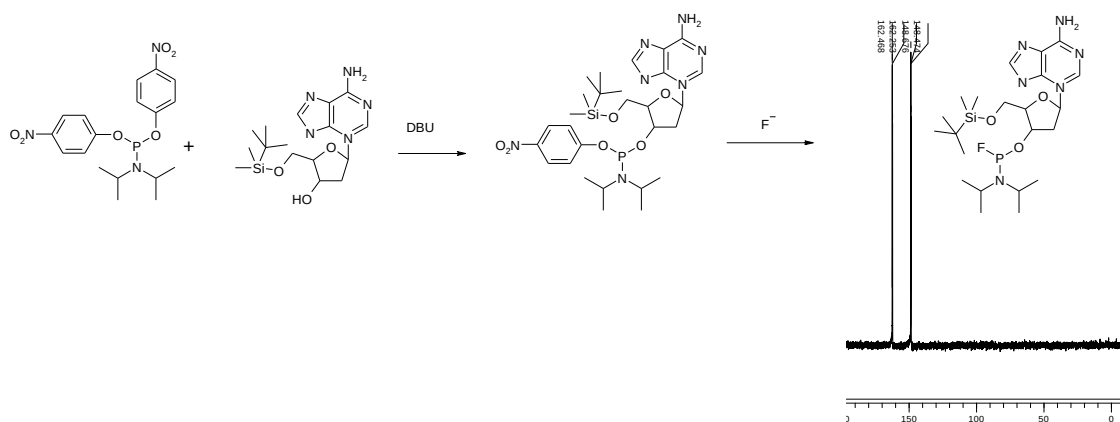
W 1995 roku opublikowałem pracę, w której opisałem syntezę nowych związków typu: $>N-P^{(III)}P(OR)F$ (Schemat 27).³⁵



Tetrahedron Lett., 1995, 36, 1095

Schemat 27

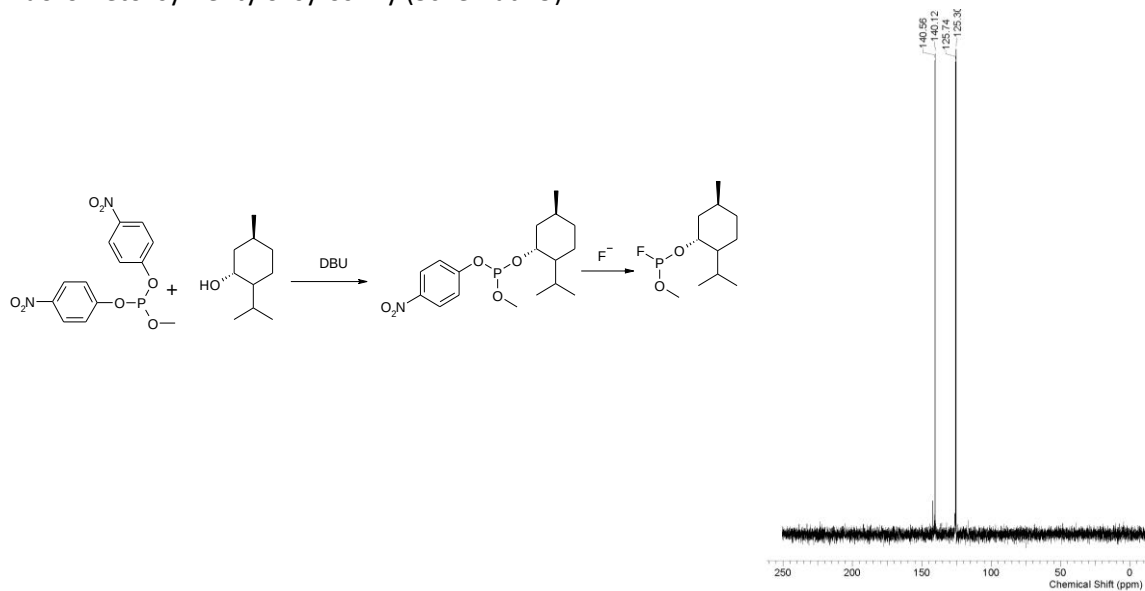
Praca opublikowana przeze mnie w 2005²⁴ roku (*New Journal of Chemistry* 2005, 29, 1396-1399) była kontynuacją badań rozpoczętych w roku 1995 (*Chemistry Letters* 1995, 727) nad syntezą układów z funkcją P-F (Schemat 28).



New Journal of Chemistry 2005, 29, 1396-1399

Schemat 28

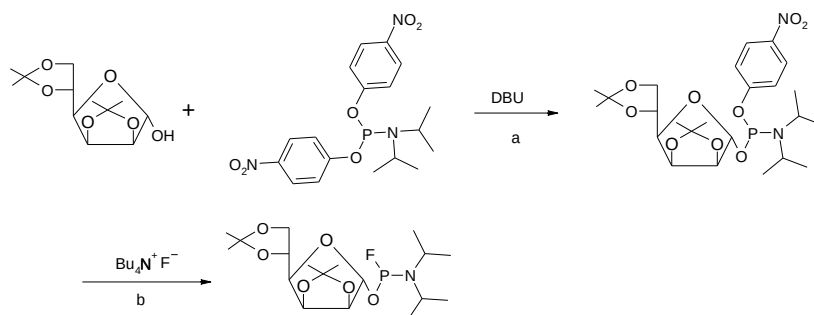
Dodatkowy przykład świadczący o użyteczności opisanej metody jest synteza fluorometoksymentyloksyfosfiny (Schemat 29).³³



Tetrahedron Lett. 2009, 50, 5035

Schemat 29

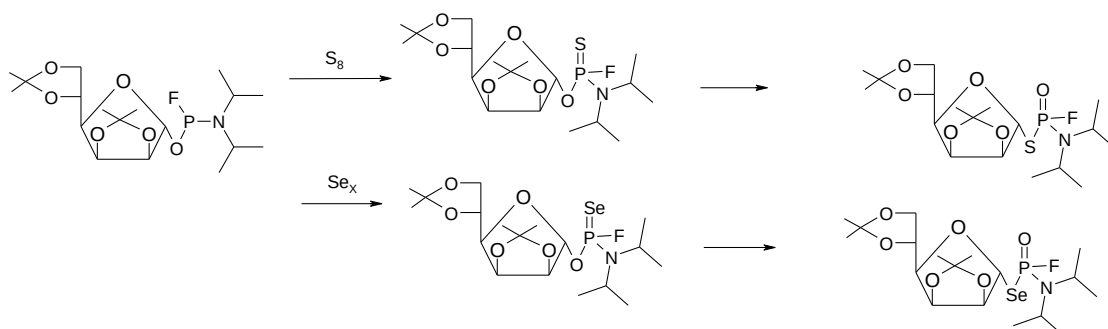
Innym interesującym przykładem syntezy układów z funkcją $(^i\text{Pr})_2\text{N-P-F}$ jest otrzymanie pochodnej mannozy (Schemat 30).³⁶



Arkivoc 2010, 10, 350.

Schemat 30

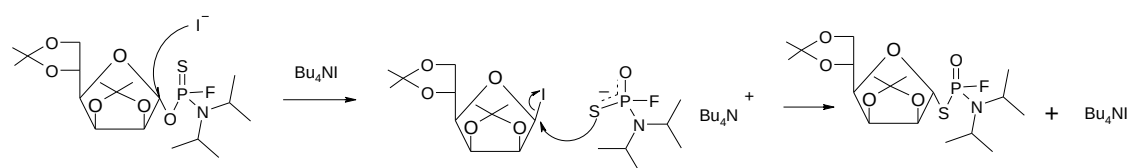
Wykazałem w swoich badaniach, że otrzymane w wyniku następczych transformacji pochodne mannozy zawierające w pozycji anomerycznej funkcję $(^i\text{Pr})_2\text{N-P(S)-F}$ czy $(^i\text{Pr})_2\text{N-P(Se)-F}$ ulegają pod wpływem jodku *tetra-n*-butyloamoniowego przegrupowaniu typu Piszczymuki (Schemat 31).³⁶



Arkivoc 2010, 10, 350.

Schemat 31

Zaproponowałem następujący mechanizm dla przgrupowania tego typu związków (Schemat 32).³⁶



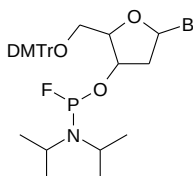
Arkivoc 2010, 10, 350.

Schemat 32

Zaprezentowany przeze mnie sposób otrzymywania związków z grupą P^(III)-F wykorzystałem jako kluczowy etap oryginalnej metody syntezy fluorofosforinów szeregu alkoholi występujących w związkach biologicznie aktywnych.

Otrzymane przeze mnie amidofluorofosforiny >N-P^(III)(OR)F są odczynnikami bifunkcyjnymi. Wykazałem w swoich badaniach, że w sposób kontrolowany może ulec podstawieniu nukleofilowemu atomu fluoru (*ten fragment badań nie jest przedmiotem przedstawionej rozprawy habilitacyjnej*) lub przy odpowiedniej aktywacji grupa amidowa. Szybkość podstawienia nukleofilowego atomu fluoru przy centrum fosforowym P^(III)-X (Cl, Br) w porównaniu z innymi halogenkami jest stosunkowo niska, co zapewnia im odpowiednią trwałość.³⁷

Amidofluorofosforyny *O*-nukleozydylowe (Rys. 4) można oczyścić metodą chromatografii kolumnowej jak również poprzez ekstrakcję ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$). Na uwagę zasługuje trwałość stereochemiczna diastereoizomerów, których udziały pozostają niezmienione przez szereg dni w temperaturze pokojowej. Kontrastuje to z nietrwałością stereochemiczną połączeń $\text{P}^{(\text{III})}\text{-Cl}$. Wynika to głównie z trwałości wiązania $\text{P}^{(\text{III})}\text{-F}$ w porównaniu do $\text{P}^{(\text{III})}\text{-Cl}$.³⁷ Obserwuje się tu również stabilizujący wpływ grupy diizopropylamidowej.



Rysunek. 4

7. SYNTEZA FLUOROFOSFORANÓW: RO-P(O)(F)OH

Istotną częścią mojej działalności naukowej jest zastosowanie w syntezie organicznej amidofosforynów *O*-arylowych. Takim doskonałym przykładem ich zastosowania jest synteza związków $(\text{RO})\text{P(O)(OH)F}$ i ich analogów siarkowych.

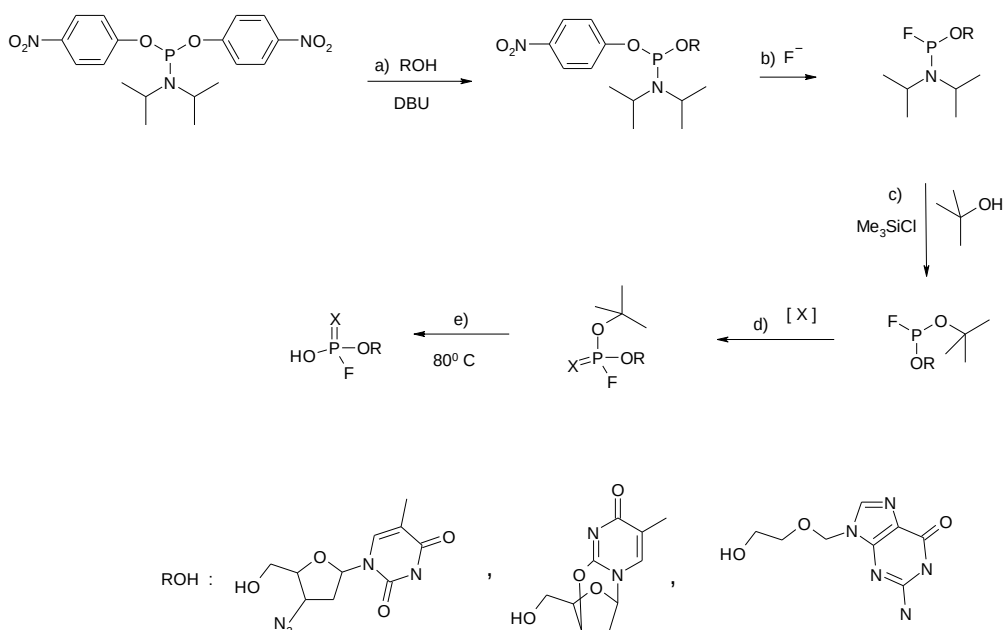
Inspiracją w tej dziedzinie były pochodzące z zespołu Profesora Cramera pionierskie badania dotyczące fluorofosforanów mononukleozydylowych, których pierwszą syntezę przeprowadził Witman.³⁸

Opracowałem nowe metody syntezy związków typu: $(\text{RO})\text{P(O)(F)OH}$ i ich analogów siarkowych. W ich syntezie wykorzystałem otrzymane przeze mnie odczynniki fosfitylujące:

- N,N*-diizopropylamidofosforynu bis-*O,O*-(4-nitrofenylowy)
- amidofluorofosforyn *N,N*-diizopropyl-*O-tert*-butylowy,
- amidofluorofosforyn *N,N*-diizopropyl-*O-β*-cyanoetylowy.

7.1. SYNTEZA RO-P(O)(F)OH Z UDZIAŁEM N,N-DIIZOPROPYLOAMIDOFOSFORYNU BIS-O,O-(4-NITROFENYLOWEGO)

Jest to rozwinięcie metody, którą opisałem w 1995r.³⁹ Była to wówczas pierwsza synteza fluorotiofosforanów mononukleozydowych. Kontynuując te badania opracowałem syntezę tych połączeń *via* N,N-diizopropylamidofosforyn bis-O,O-(4-nitrofenylowy) (Schemat 33).⁴⁰



Chemistry Letters 1995, 727
Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 866

Schemat 33

Reakcja N,N-diizopropylamidofosforynu bis-O,O-(4-nitrofenylowego) z nukleozydami charakteryzuje się wysoką selektywnością. Wymianie ulega jedna grupa 4-nitrofenoksy (Schemat 33, droga a). Proces tworzenia układu P^(III)-F z układu P^(III)-OAr (Schemat 33, droga b) zachodzi łatwo z udziałem jonów fluorkowych. Donorem jonów fluorkowych w tym przypadku był fluorek *tetra*-n-butyloamonowy. Reakcja amidofluorofosforynu nukleozydowego z β-cyanoetanołem czy *tert*-butanołem (Schemat 33, droga c) w przypadku aktywacji tetrazolem wymaga - w zależności od nukleozydu - każdorazowo doboru odpowiedniej ilości tetrazolu. W tej sytuacji wydawało się racjonalne poszukanie innego aktywatora, umożliwiającego w sposób bardziej efektywny podstawienie grupy diizopropylamidowej. Katalizatorami z wyboru okazał się trimetylochloresilan i 2,4-dinitrofenol. Otrzymany fluorofosforyn utleniano przy pomocy nadtlenu *tert*-butoksyłowego lub nasyconym roztworem siarki elementarnej w diizopropylaminie. Następnie, po usunięciu grupy β-cyanoetyłowej w obecności trietyloaminy lub grupy *tert*-butylowej termicznie (80°C), otrzymałem odpowiednie fluorofosforany mononukleozydowe i ich analogi siarkowe. Opisana metoda syntezy charakteryzuje się wysokimi wydajnościami (90-95 %).

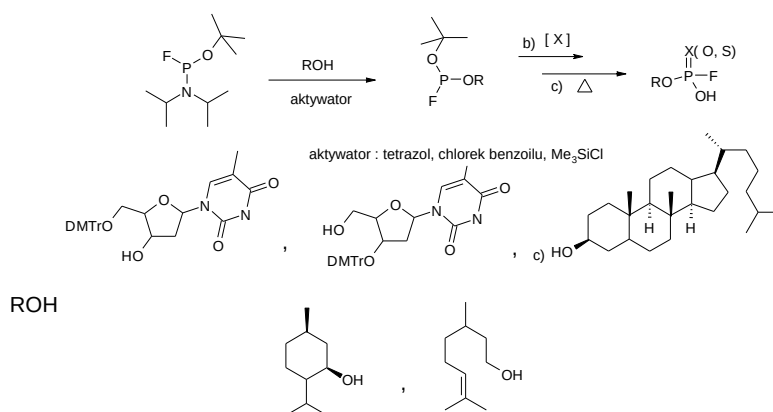
7.2. SYNTEZA $RO-P(X=O, S)(F)OH$ Z UDZIAŁEM $Ri_2N-P(OR)F$

Metoda syntezy opracowana przeze mnie polegała na zastosowaniu zsyntetyzowanych przeze mnie odczynników:⁴¹

amidofluorofosforyn N,N-diizopropyl-O-tert-butylowy,
amidofluorofosforyn N, N-diizopropyl-O-β-cyanoetylowy.

Wybór tych odczynników został podyktowany trwałością grup ochronnych przy centrum fosforowym w warunkach fosfitylacji a jednocześnie łatwością ich usunięcia w finalnym etapie syntezy.

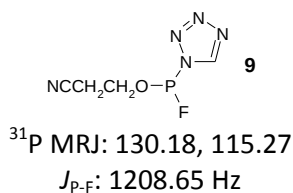
Do ilustracji tej metody wybrałem *amidofluorofosforyn N,N-diizopropyl-O-tert-butylowy* (Schemat 34).



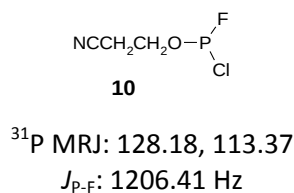
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2462

Schemat 34.

Taką samą sekwencję reakcji można powtórzyć z *amidofluorofosforynem N, N-diizopropyl-O-β-cyanoetylowym*. Synteza „analogów Wittmana” z użyciem tego odczynnika również była katalizowana trimetylochlorosilanem i 1-H-tetrazolem. Śledząc przy pomocy ³¹P MRJ postęp reakcji z udziałem tych katalizatorów (trimetylochlorosilanem i 1-H-tetrazolem) zaobserwowałem w zapisie widmowym odpowiednie sygnały, które przypisałem następującym związkom przejściowym **9**, **10**.⁴¹ Struktury te przypisałem arbitralnie, przy czym stwierdziłem, iż są to formy przejściowe. Świadczy o tym fakt ich stopniowego zaniku podczas przebiegu reakcji.



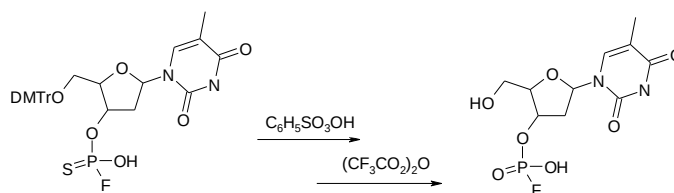
Rysunek 5



Rysunek 6

Obserwacja dotycząca tworzenia się związku **10** (Rys. 5) potwierdza zaproponowany przeze mnie mechanizm reakcji katalizowanej trimetylochlorosilanem.

Połączenia zawierające układ tiolowy efektywnie utleniłem do połączeń *oxo* za pomocą bezwodnika trifluorooctowego (Schemat 35).



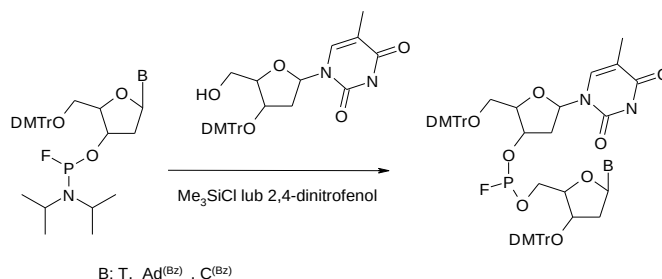
Org. Biomol. Chem., 2005, **3**, 866

Schemat 35

Metody zaproponowane przeze mnie są wydajniejsze i prostsze od metod dotychczas opisanych.⁴²

8. SYNTEZA FLUOROFOSFORYNÓW: (RO)₂P-F

Opracowałem syntezę fluorofosforynów dinukleozdylowych, w której substratami były otrzymane przeze mnie amidofluorofosforyny nukleozdylowe (Schemat 36).^{18, 23, 43}



J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 1435.

Chem. Commun., 1997 877

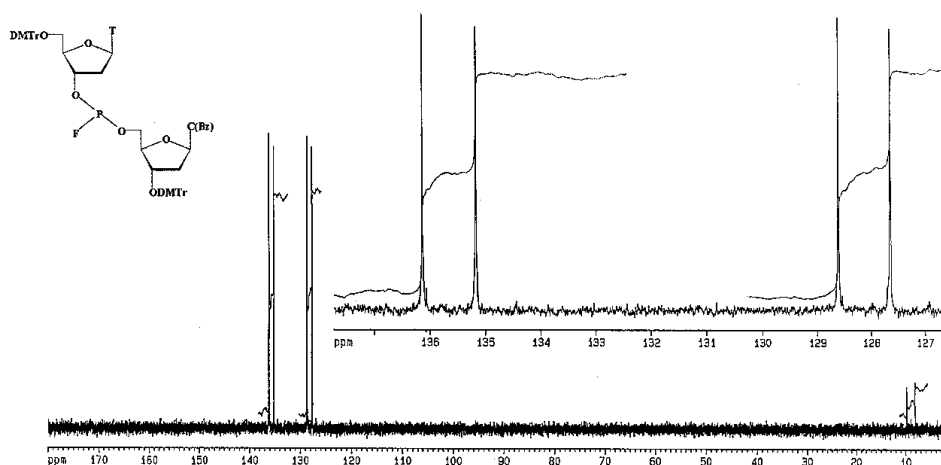
Tetrahedron Letters, 2000, **41**, 7535.

Schemat 36

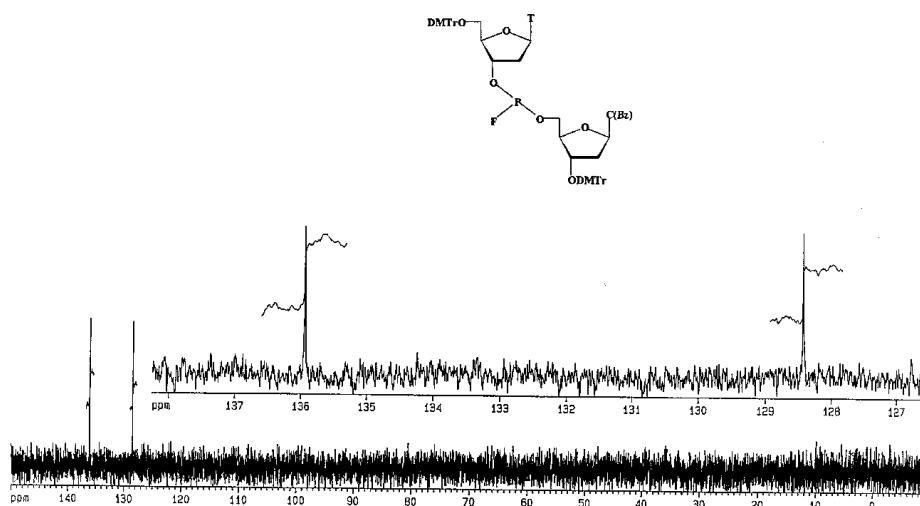
Warto podkreślić, że aktywacja grupy amidowej z użyciem trimetylochlorosilanu lub 2,4-dinitrofenolem zakończyła się pełnym sukcesem. Zastąpienie 1-*H*-tetrazolu jako aktywatora wiązania P-N przez trimetylochlorosilan lub 2,4-dinitrofenol w tym przypadku jest bardziej korzystne. Zastosowanie „moich” aktywatorów eliminuje każdorazowy dobór ilości 1-*H*-tetrazolu w zależności od użytego nukleozydu.

Reakcja przedstawiona na Schemacie 36 przebiega bez preferencji stereochemicznej bez względu na użyty aktywator. Co więcej, użycie amidofosforynów nukleozydowych wzbogaconych w jeden diastereoizomer powoduje pełną „racemizację” w sensie utworzenia mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 1:1. Brak stereoselektywności w przypadku aktywacji 1-*H*-tetrazolem jest opisany przez Steca.⁴⁴ W przypadku aktywacji trimetylochlorosilanem ten brak stereoselektywności nie jest zaskakujący w świetle mechanizmu, który proponuję dla tego procesu.

Otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów (rys 7) rozdzieliłem na czyste diastereoizomery za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym (rys. 8)



Rysunek 7



Rysunek 8

Opracowana przeze mnie metoda jest niewątpliwie nowym podejściem do syntezy chiralnych związków z grupą P^(III)-F.

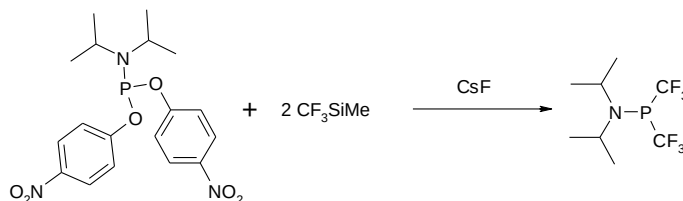
9. NOWA STRATEGIA SYNTEZY UKŁADÓW Z GRUPĄ P-CF₃

9.1. WSTĘP

Jednym z kierunków badań, które prowadziłem, było zastosowanie procesu tworzenia układów P^(III)-F ze związków P^(III)-OAr_{yl} w syntezie organicznej. Jedną z takich interesujących możliwości było odkrycie przeze mnie transformacji układu P^(III)-OAr *via* P^(III)-F w struktury P^(III)-CF₃.⁴⁵

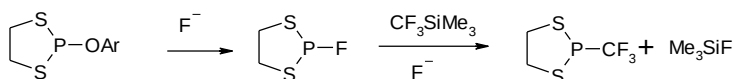
Związki fosforoorganiczne z grupą P-CF₃, mimo ich ograniczonej dostępności, są użyteczne zarówno w badaniach strukturalnych z wykorzystaniem MRJ jak i w badaniach procesów biochemicznych.⁴⁶ Chemia związków fosforoorganicznych z ligandem CF₃ jest stosunkowo nowym obszarem badawczym. Pierwsze informacje o syntezie związków >P-CF₃ pochodzą z okresu 1960–1962.⁴⁷ Synteza związków typu P-CF₃ stała się o wiele prostsza z chwilą opracowania przez Rupperta i współpracowników w 1984 roku metody otrzymywania CF₃SiMe₃.⁴⁸ Jego zastosowanie w syntezie organicznej zostało spopularyzowane przez Prakashe i obecnie występuje on jako odczynnik Rupperta-Prakashe.

Opracowane przeze mnie nowe podejście do syntezy układów z grupą P^(III)-CF₃ opiera się na łatwo dostępnych związkach typu P^(III)-OAr, które w sposób ilościowy można przeprowadzić w układy P^(III)-F. Związki P^(III)-F w reakcji z Me₃SiCF₃ katalizowanej jonami fluorkowymi ulegają transformacji do związków typu P^(III)-CF₃. Konkretny przykłady przedstawione są na Schematach 37a i 37b.



Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2898-2900

Schemat 37 a



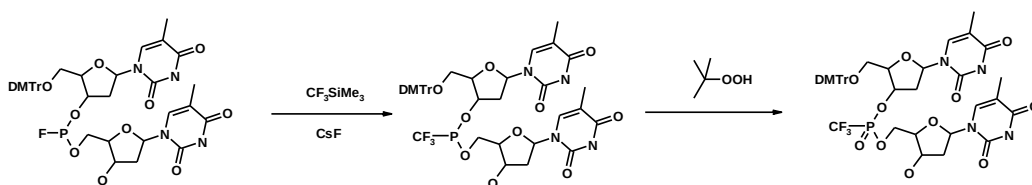
Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2898-2900.

Schemat 37 b

9.2. NOWA METODA SYNTEZY NUKLEOTYDÓW Z GRUPĄ P-CF₃

Jednym z bardziej interesujących typów związków z grupą P-CF₃ są nukleotydy. Grupa trifluorometylowa ze względów sterycznych, polarnych i elektroujemnych przypomina grupę hydroksylową, ale wykazuje lepszą lipofilowość, ponieważ nie ma ładunku ujemnego. Pierwsze informacje o syntezie układów nukleotydowych z grupą P-CF₃ pochodzą z okresu 1992- 1995.⁴⁹

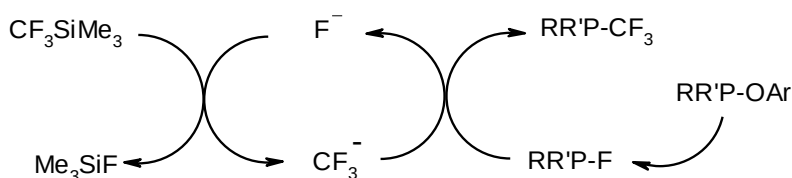
Opracowałem nową metodę syntezy dinukleotydów z grupą P-CF₃, w której substratami są opisane przeze mnie wcześniej fluorofosforyny dinukleotydowe.⁴⁵ Połączenia te w reakcji z CF₃SiMe₃ katalizowanej jonami fluorkowymi, ulegają przemianie do związków P^(III)-CF₃ (Schemat 38). Jako donory jonów fluorkowych stosowałem w tym przypadku CsF. Otrzymane połączenia P^(III)-CF₃ mogą być w sposób ilościowy przekształcone w układy P^(IV)-CF₃ przez utlenienie za pomocą nadtlenu *tert*-butylohydroksylowego (Schemat 38).



Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2898-2900.

Schemat 38

Dla omawianych reakcji zaproponowałem cykl katalityczny przedstawiony na Schemacie 39.⁴⁵



Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2898-2900.

Schemat 39

Opracowana przeze mnie metoda syntezy związków z grupą P-CF₃ jest dogodniejsza i ogólniejsza od innych metod tworzenia tego typu związków.⁴⁹ Stwarza ona łatwy dostęp do bioalkoholi z grupą P-CF₃ i perspektywę zastępowania nimi naturalnych fosforanów.

10. PODSUMOWANIE.

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna zawiera opis następujących oryginalnych osiągnięć:

- a) Synteza odczynników fosfitylujących zawierających układ $P^{(III)}$ -OAr oraz zastosowanie wspomnianych odczynników w syntezie fosforanów o znaczeniu biologicznym oraz ich analogów strukturalnych.***
- b) Zastosowanie trimetylochlorosilanu jako nowego katalizatora amidofosforynów oraz wyjaśnienie mechanizmu jego działania.***
- c) Zastosowanie 2,4-dinitrofenolu jako nowego bezprecedensowego aktywatora amidofosforynów oraz wyjaśnienie mechanizmu jego działania.***
- d) Opracowanie nowej strategii w chemoselektywnej O-fosfitylacji aminoalkoholi.***
- e) Opracowanie nowej ogólnej metody syntezy związków $P^{(III)}$ -F.***
- f) Opracowanie nowej syntezy fluorofosforanów: $(RO)-P(O)(F)OH$.***
- g) Synteza nowych połączeń typu: $(RO)_2P-F$.***
- h) Opracowanie nowej metody syntezy układów $P^{(III)}$ -CF₃***

Badania były wspomagane funduszami:

- 1. Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr2 2664 92 03 „Synteza P-F modyfikowanych nukleotydów. Stereochemia i badania enzymatyczne” realizowany w okresie 01. 07. 1992 - 30. 06. 1995.***
- 2. Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 3 T09A 155 10 „Chemia i stereochemia modyfikowanych oligonukleotydów zawierających wiązanie P-F” realizowany w okresie 01. 01. 1996 - 31. 12. 1998.***
- 3. Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr 7 T09A 155 21 „Nowe odczynniki fosfitylujące i aktywatory w syntezie biofosforanów” realizowany w okresie 01. 07. 2001 - 31. 07. 2004 r***
- 4. Projekt badawczy finansowany przez Komitet Badań Naukowych: Nr T09A 139 30 “Chemoselektywna fosfitylacja aminoalkoholi via trikordynacyjne połączenia fosforu” realizowany w okresie 03.04.2006 – 02.04.2009.***

5. **Projekt badawczy Nr 2789/96/LN finansowany przez Fundację Współpracy Polsko-Niemieckiej „Pojednanie”, „Nowe metody syntezy ważnych biologicznie fosforanów zawierających zmodyfikowane centra fosforowe” realizowany w okresie 01. 1997 - 12.1998.**
- 6 **Projekt badawczy „Neue Synthesmethoden von Biophosphaten, insbesondere Oligonucleotiden”. we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen (prof. F. Cramer) Nr POL-211-96, realizowany w okresie 1997-2000**
- 7 **Projekt badawczy „New Chemistry and Stereochemistry of Biophosphates” realizowany w we współpracy z Max-Planck-Institut für exp. Medizin, Göttingen (prof. F. Cramer) okresie 01. 07. 2001 - 31. 07. 2004. Nr POL 01/014**

11. LITERATURA

1. Hilderbrand, R. L. *The Role of Phosphonates in Living Systems*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1983; Westheimer, F. H. *Why Nature Chose Phosphates* Sciences, 1987, 235, 1173-1178; Kafarski, P.; Lejczak, B. *Aminophosphonic Acids of Potential Medical Importance* Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents 2001, 1, 301; McMurray, J. S.; Coleman IV D. R.; Wang, W.; Campbell, M. L. *The synthesis of phosphopeptides*, Biopolymers (Peptide Science) 2001, 60, 3; Engels, J. W.; Parsch, J. "Nucleic Acid Drugs" in *Molecular Biology in Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Ed.: Dingermann, T.; Steinhilber, D.; Folkers, G.; Weinheim, 2004, 153; Tarek Aboul-Fadl, *Antisense oligonucleotide technologies in drug discovery* Expert Opin. Drug Discov. 2006 1:285; Guga, P. *P-Chiral Oligonucleotides in Biological Recognition Processes*, Curr. Top. Med. Chem., 2007, 7, 695; Nawrot, B; Rębowska, B; Michalak, O; Bulkowski, M; Błaziak, D; Guga, P; W. Stec, W. J. *1,3,2-Oxathiaphospholane approach to the synthesis of P-chiral stereodefined analogs of oligonucleotides and biologically relevant nucleoside polyphosphates* Pure Appl. Chem. 2008, 80, 1859.
2. J. R. A. Partington, *Short History of Chemistry*, 3rd Ed.; Dover Publications: New York, 1989; str. 55–58.
3. A. Michaelis, R. Kaehne, *Ueber das Verhalten der Jodalkyls gegen die sogen. Phosphorigsäureaether oder O-Phosphine*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1898, 31, 1048-1055.
4. Fischer E, *Über Phosphorsäureester des Methyl-glucosids und Theophyllin-glucosids*, Ber Dtsch Chem Ges, 1914, 3193-3205.
5. (a) Uhlman, E.; Peyman, A. Chem. Rev. 1990, 90, 453; (b) Beaucage, S. L.; Iyer, R. P. Tetrahedron, 1992, 48, 2223; (c). Beaucage, S. L.; Iyer, R. P. Tetrahedron, 1993, 49, 1925; (d) Beaucage, S. L.; Iyer, R. P. Tetrahedron, 1993, 49, 6123; (e) Beaucage, S. L.; Iyer, R. P. Tetrahedron, 1993, 49, 10441; (f) Nifantiev, E. E.; Grachev, M. K.; Burmistrov, S. Yu. Chem Rev, 2000, 100, 3755; (g) Strömberg, R.; Stawinski, J. *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry* ed. by Beaucage, S. L.; Bergstrom, D. E.; Glick, G. D.; Jones, R. A. John Wiley & Sons New York, 2000, Chapter 3.41-3.4.11; (h) Hayakawa, Y. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2001, 74, 1547.
6. Michelson, A.M.; Todd, A.R. *Nucleotides part XXXII. Synthesis of a dithymidine dinucleotide containing a 3':5'-internucleotidic linkage*. J. Chem. Soc. 1955, 2632–2638
7. Khorana, H.G.; Razzel, W.E.; Gilham, P.T.; Tener, G.M.; Pol, E.H. *Synthesis of dideoxyribonucleotides*. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 1002–1003.
8. Catlin, T. C. and Cramer, F. /1973/ J. Org. Chem., 38, 245-250.

9. Letsinger, R. L.; Finnan, J. L.; Heavner, G. A.; Lunsford, W. B. *J Am Chem Soc* 1975, 97, 3278–3279.
10. Beaucage, S.L. and Caruthers, M.H. 1981. Deoxynucleoside phosphoramidites. A new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. *Tetrahedron Lett.* 22:1859-1862
11. N.D. Sinha, J. Biernat, H. Köster *Tetrahedron Lett.* Volume 24, Issue 52, 1983, Pages 5843–5846 β -Cyanoethyl N,N-dialkylamino/N-morpholinomono-chloro phosphoamidites, new phosphitylating agents facilitating ease of deprotection and work-up of synthesized oligonucleotides.
12. P.J. Garegg, I. Lindh, T. Regberg, J. Stawiński, R. Stromberg, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4051, 4055; (b) P.J. Garegg, T. Regberg, J. Stawiński, R. Stromberg, *Chem. Ser.*, 1986, 26, 59; (c) B.C. Froehler, R.G. Ng, M.D. Matteucci, *Nucleic Acids Res.*, 1986, 14, 5399.
13. F. H. Westheimer, w *Phosphorus Chemistry Developments in American Science*, Ed. by E. N. Walsh, E. J. Griffith, R. W. Parry and L. D. Quin ACS Symposium Series 486, ACS, Washington, DC, str. 1-18,
14. Eritja, R. Smirnov, M. H. Caruthers, *Tetrahedron*, 1990, 46, 721; Synthesis and properties of a novel phosphodiester analogue, nucleoside Boranophosphorothioate *Chem. Commun.*, 1999, 1517–1518 J. Lin, B. Ramsay Shaw SYNTHESIS OF NEW CLASSES OF BORON-CONTAINING NUCLEOTIDES J. Lin B. Ramsay Shaw NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES & NUCLEIC ACIDS, 20(4–7), 587–596 2001
15. Hayakawa, Y. Uchiyama, M., and Noyori, R., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 4003, Leśnikowski, Z., and Jaworska, M. M., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 3821, Bec., L. Ch., and Wicksrom, E., *Tetrahedron*, 1994, 35, 9525.
16. J. Michalski and W. Dąbkowski in: J.-P. Majoral (Ed.), *Topics in Current Chemistry Volume: New Aspects in Phosphorus Chemistry-Volume IV: State of the Art.-Chemical Synthesis of Biophosphates and Their Analogues via P^{III} Derivatives* 2004, 232, 93-144.
17. J. Chojnowski, M. Cypryk, J. Michalski, *J. Organomet. Chem.* 1981, 215, 355 – 365; M. Cypryk, J. Chojnowski, J. Michalski, *Tetrahedron* 1985, 41, 2471 –2477.
18. Trimethylchlorosilane: a novel activating reagent in nucleotide synthesis via the phosphoramidite route. W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer, *Chem. Commun.*, 1997, 877-878.
19. Keith A. Nelson, Wesley G. Bentrude, William N. Setzer, and John P. Hutchinson, The Question of Chair-Twist Equilibria for the Phosphate Rings of Nucleoside Cyclic 3',5'-Monophosphates. ¹H NMR and X-ray Crystallographic Study of the Diastereomers of Thymidine Phenyl Cyclic 3',5'-Monophosphate, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4058-4064.; Wesley G. Bentrude, Mamunur R. Khan, M. R. Saadein, Alan E. Sopchik, Efficient Preparation of Cyclic 3',5'-Phosphoramidites and -Amidates of Antiviral and Antitumor 5-X-2'-Deoxyuridines (X = H, CH₃, I, F, CF₃, trans-CH=CHBr), *Nucleosides and Nucleotides*, Volume 8, Issue 7, 1989, 1359-1367.

20. New Efficient Synthesis of Phosphorofluoridithioates RO-P(S)(S)F and Their Structural Analogues. I. Tworowska, W. Dąbkowski. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 2611-2612.
21. Novel Unique Catalytic Activating Reagents in the Synthesis of Biophosphates via the Phosphoramidite Route. W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer, *Nucleosides & Nucleotides*, 1998, 9-11, 1639-1644.
22. Coupling activators for the oligonucleotide synthesis via phosphoramidite approach, Wei, Xia *Tetrahedron* 2013, 69(18), 3615-3637
23. 2,4-Dinitrophenol: a Novel Activating Reagent in Nucleotide Synthesis via the Phosphoramidite Route. Design of New Effective Phosphitylating Reagents. W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 7535-7539
24. Highly selective O-phosphitylation of amino alcohols using P^{III} reagents containing 4-nitro and 2,4-dinitroaryloxy groups. W. Dąbkowski, A. Ozarek, I. Tworowska, *New Journal of Chemistry* 2005, 29, 1396-1399
25. Stull, D. R. *Fundamentals of Fire and Explosion*; AICh Monograph Series, No 10; American Institute of Chemical Engineers: New York 1977; See MSDS for T-7641 in Sigma database.
26. 2,4-Dinitrophenol as an activating reagent in a facile preparation of cyclic phosphate triesters Eric J. Amigues and Marie E. Migaud, *Tetrahedron Letters* 45 (2004) 1001–1004, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10884-10896 O-Selectivity and Utility of Phosphorylation Mediated by Phosphite Triester Intermediates in the N-Unprotected Phosphoramidite Method Akihiro Ohkubo, Yusuke Ezawa, Kohji Seio, and Mitsuo Sekine.
27. N,N-Diisopropyl-O-Methyl-O-4-Nitrophenyl Phosphoramidite. New Flexible Phosphitylating Reagent in the Synthesis of Thio- and Seleno- Oligonucleotides. J. Heliński, W. Dąbkowski, J. Michalski *Nucleosides & Nucleotides* 1993, 12, 597-604.
28. New Phosphitylating Reagent in the Nucleotide Chemistry Containing Two 4-Nitrophenoxy Leaving Groups. Remarkably Fast and Clean Phosphitylations Activated by DBU Leading to Thio- and Seleno-oligonucleotides. J. Heliński, W. Dąbkowski, J. Michalski *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 6451-6454.
29. Eckstein F., *Nucleoside phosphorothioates*, *Annual review of biochemistry* (1985), 54, 367-402; Gallo, K. A.; Shao, K. L.; Phillips, L. R.; Regan, J. B.; Koziolkiewicz, M.; Uznanski, B.; Stec, W. J.; Zon, G., *Nucleic Acids Research* (1986), 14(18), 7405-20; Perigaud, C; Gosselin, G; Imbach, J.L., *Nucleoside Analogs as Chemotherapeutic-Agents*, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, 1992, 11(2-4), 903-945; Beaucage SL, Iyer RP (1993) The synthesis of modified oligonucleotides by the phosphoramidite approach and their applications, *Tetrahedron* 49:6123-6194.
30. Gryaznov, S.M.; Letsinger, R.L. Synthesis of oligonucleotides via monomers with unprotected bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5876–5877; Gryaznov, S.M.; Letsinger, R.L. Selective Ophosphitilation with nucleoside phosphoramidite reagents. *Nucleic Acids Res.* **1992**, 20, 1879–1882; Wada, T.; Sato, Y.; Honda, F.; Kawahara, S.; Sekine, M.

- Chemical synthesis of oligodeoxyribonucleotides using N-unprotected H-phosphonate monomers and carbonium and phosphonium condensing reagents: O-selective phosphorylation and condensation. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12710–12721; Hayakawa, Y.; Kataoka, M. Facile synthesis of oligodeoxyribonucleotides via the phosphoramidite method without nucleoside base protection. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12395–12401. Wada, T.; Mochizuki, A.; Sato, Y.; Sekine, M. Functionalization of solid supports with N-unprotected deoxyribonucleosides. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5593–5596; Wada, T.; Honda, F.; Sato, Y.; Sekine, M. First synthesis of H-phosphonate oligonucleotides bearing N-unmodified bases. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 915–918; Sekine, M.; Ohkubo, A.; Seio, K. Proton-block strategy for the synthesis of oligodeoxynucleotides without base protection, capping reaction, and P-N bond cleavage reaction. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5478–5492. Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. A new strategy for the synthesis of oligodeoxynucleotides directed towards perfect O-selective internucleotidic bond formation without base protection. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 363–366; Ohkubo, A.; Akihiro Ohkubo, Yusuke Ezawa, Kohji Seio, Mitsuo Sekine *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10884–10896 O-Selectivity and Utility of Phosphorylation Mediated by Phosphite Triester Intermediates in the N-Unprotected Phosphoramidite Method; Ezawa, Y.; Seio, K.; Sekine, M. O-Selectivity and utility of phosphorylation mediated by phosphite triester intermediates in the N-unprotected phosphoramidite method. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10884–10896. Ohkubo, A.; Kuwayama, Y.; Kudo, T.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. O-Selective condensation using P-N bond cleavage in RNA synthesis without base protection. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2793–2796.
31. *Tetrahedron Letters* 42 (2001) 8055–8058 A new method for the synthesis of nucleoside 2',3'-O-cyclic phosphorodithioates via aryl cyclic phosphites as intermediates M. Wenska, J. Jankowska, M. Sobkowski, J. Stawinski, A. Kraszewski
32. Studies on the role of DBU in the reaction of P(III)-OAr system with nucleoside. Wojciech Dąbkowski, Izabela Tworowska, Łucja Kazimierczak and Jan Michalski. *Polish Journal Chemistry*, 2005, 3, 467–472.
33. O-Methyl-bis-O-(4-nitrophenyl)phosphite: A novel chemoselective O-phosphitylating reagent, Dąbkowski, Wojciech; Kazimierczak, Lucja; *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 35, 5035–5039.
34. Beaucage S. L., Caruthers M. H., *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1859–1862; Gryaznov S. M., Letsinger R. L., *Nucleic Acids Res.*, 1992, 20, 1879–1882; Wada T., Kato R., Hata T., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 1243–1250.
35. Synthesis of 2'-Deoxynucleosid-3'-yl-N,N-Diisopropylaminophosphor-fluoridites. A New Class of Stable P(III) Nucleotides Containing a P-F Bond W. Dąbkowski, I. Tworowska *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7, 1095–1098.
36. Model synthesis of 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-S- α -D-mannofuranosyl-N,N-diisopropylphosphoramidofluorodithioate and 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-Se- α -D-mannofuranosyl-N,N-diisopropylphosphoramidofluoridoselenoate via P(III)-OAr intermediates and a thiono-thiolo (selenono-selenolo) rearrangement, Dąbkowski, Wojciech; Helinski, Jan; Kazimierczak, Lucja, *ARKIVOC* 2010, 10, 350–357.

37. Cotton, F. A., Wilkinson, G., *Advanced Inorganic Chemistry*, 1968, ed. Wiley & Sons, NY, London, Sydney, część 4, str. 100.
38. Wittmann, R., *Angew. Chem.*, 1962 6, 214, Wittmann, R., *Chem. Ber.* 1963, 3, 771
39. First Synthesis of Nucleosidyl Phosphorofluoridothionates and a Convenient Synthesis of Nucleosidyl Phosphorofluoridates. W. Dąbkowski, I. Tworowska *Chemistry Lett.*, 1995 (8), 727-728.
40. Synthesis of Phosphorofluoridates and Phosphorofluoridothioates via Phosphoramidite Approach W.Dąbkowski and I.Tworowska *Organic & Biomolecular Chemistry* 2005, 3, 866-874.
41. Novel Phosphitylating Reagents Containing a Phosphorus-Fluorine Bond and Their Application in Efficient Synthesis of Phosphorofluoridates and Phosphorofluoridothionates. W. Dąbkowski and I. Tworowska *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 2462-2469.
42. Johnson, P. W., and Smith, M., *Chem. Comm.*, 1971, 379; Pitzele, B. S., *Doctoral Dissertation*, Dept. Chemistry, Washington Univ., St. Louis, Mo., U.S.A 1970, Kune, E., Zimber, P. H., Chang, A. C. Y., Puschendorf, B., and Grunicke, H., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1975, 72, 1436; a) Nichol, A. W., Nomana, A., and Hampton, A., *Biochemistry*, 1967, 6, 1008, b) Lipkin, D., Phillips, B. E., and Abrell, J. W., *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1539. Sund, Ch., and Chattopadhyaya, J., *Tetrahedron*, 1989, 45, 7523. Nichol, A. W., Nomana, A., and Hampton, A., *Biochemistry*, 1967, 6, 1008, Matulic-Adamic, J., Rosenberg, J., Arzumanov, A., Dyatkina, N. B., Shirokova, E. A., Krayevsky, A. A., and Watanabe, K. A. *Nucleosides & Nucleotides*, 1993, 12(10), 1085, Dyatkina, N., Arzumanov, A., Krayevsky, A., O'Hara, B., Gluzman, Y., Baron, P., MacLow, C., and Polsky, B, *Nucleosides & Nucleotides*, 1994, 13(1&3), 325. Bollmark, M., and Stawiński, J., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 5739. Misiura, K., Pietrasiak, D., and Stec, W. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 613.
43. Diastereoisomerically Pure Dinucleosidylphosphorofluoridites and their Application in Stereospecific Synthesis of Dinucleosidylphosphorofluoridothionates. W. Dąbkowski, I. Tworowska, J. Michalski, F. Cramer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1435-1436.
44. Stec W. J., Zon G. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 5279
45. Novel Synthesis of Tri- and Tetracoordinate Phosphorus Compounds Containing the P-trifluoromethyl Group by Nucleophilic Trifluoromethylation of the Corresponding P-fluoro Systems I. Tworowska, W. Dąbkowski, and J. Michalski *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40(15), 2898-2990.
46. Vadim D. Romanenko and Valery P. Kukhar, *Fluorinated Phosphonates: Synthesis and Biomedical Application*, *Chem. Rev.* 2006, 106, 3868-3935; Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*; Blackwell: Oxford, 2006. Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Wiley-Blackwell: Chichester, 2009; Alan K. Brisdon, Christopher J. Herbert *Coordination Chemistry Reviews* 257 (2013) 880– 901.

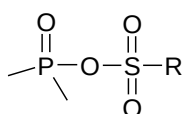
47. W. R. Cullen, *Can. J. Chem.*, 1960, 38, 439; (b) M. A. A. Beg and H. C. Clark, *Can. J. Chem.*, 1961, 39, 564; (c) M. A. A. Beg and H. C. Clark, *Can. J. Chem.*, 1962, 40, 283.
48. I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2195-2198.
49. a) P. J. Casara, K. C. Clauss, J.-F. Nave, R. D. Snyder, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2, 145-148; b) G. M. Blackburn i M.-J. Gao, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 149-152; c) M. Mayer, I. Ugi, W. Richter, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 12, 2047
50. Perfluormethyl-element-liganden: XXXIII. 1,3,2-dithiaphospholane $\text{RPSCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ und $\text{RPS}(\text{o-C}_6\text{H}_4)\text{S}$ ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{CF}_3$) als liganden in $\text{Cr}(\text{CO})_x$ -komplexen ($x = 4, 5$), J. Grobe, D. Le Van, J. Szameitat, *Journal of Organometallic Chemistry* 1985 Volume 289, Issues 2-3, 341-355; Lev M. Yagupolskii, Andrej V. Matsnev, Raisa K. Orlova, Boris G. Deryabkin, Yurii L. Yagupolskii, A new method for the synthesis of trifluoromethylating agents—Diaryltrifluoromethylsulfonium salts, *Journal of Fluorine Chemistry* 129 (2008) 131-136; Makeba B. Murphy-Jolly, Lesley C. Lewis and Andrew J. M. Caffyn, *Chem. Commun.*, 2005, 4479-4480; P. Panne, D. Naumann and B. Hoge, *J. Fluorine Chem.*, 2001, 112, 283

ROZDZIAŁ III: POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE

1. SYNTEZA BEZWODNIKÓW FOSFOROWO-SULFONOWYCH

Po ukończeniu w 1977 roku studiów na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego podjąłem pracę w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi w zespole Profesora Jana Michalskiego.

Podjęte przeze mnie badania dotyczyły opracowania racjonalnej metody syntezy bezwodników fosforowo-sulfonowych (Rys. 9). Badania te zakończyły się sukcesem.

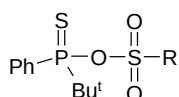


Rysunek 9

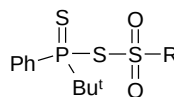
Chem. Ber., **1982**, 115, 1636,
Chem. Ber., **1985**, 118, 1809

Układom tym przypisuje się zasadniczą rolę w niektórych procesach biochemicznych np. w biologicznym transferze grup siarczanowych lub w metabolizmie tiofosforanów. Postulowane były również jako połączenia przejściowe w reakcji fosforylacji nukleozydów aktywowanej pochodnymi arylosulfonowymi typu ArSO_2X .

Opracowałem oryginalne metody syntezy bezwodników fosforowo-sulfonowych (Rys. 10) i ich analogów siarkowych (Rys 11)



Rysunek 10

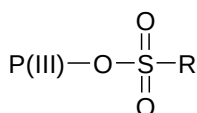


Rysunek 11

Phosphorus and Sulfur **1980**, 8, 375
J. Am. Chem. Soc., **1980**, **102**, 7974

Croatica Chim. Acta **1986**, 59, 195

Przeprowadziłem syntezę nieznanych wówczas bezwodników fosfino-sulfonowych (Rys. 12).

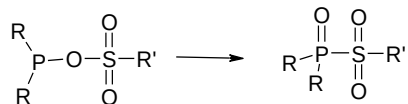


Rysunek 12

J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1982**, 1260

Były to pierwsze udokumentowane informacje o syntezie i właściwościach chemicznych bezwodników fosforowo-sulfonowych i fosfino-sulfonowych.

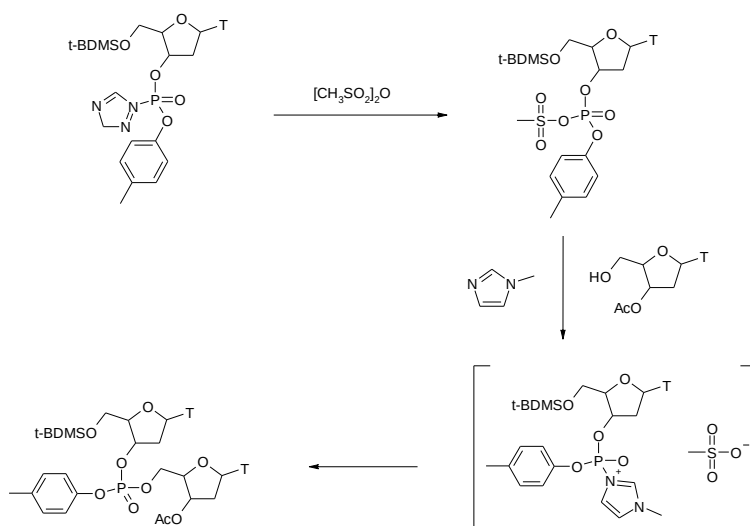
Szczególnie interesującym osiągnięciem było odkrycie przeze mnie nowego przegrupowania w chemii fosforu i siarki (Schemat 40).



J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1982**, 1260

Schemat 40

Przebywając w 1984 roku na dwumiesięcznym stażu naukowym w zespole Profesora Friedricha Cramera dokonałem pierwszej syntezy bezwodników fosforowo-sulfonowych pochodnych nukleotydowych (Schemat 41).

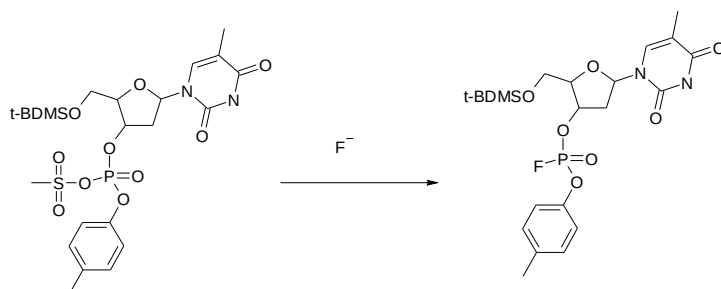


Nucl. Acid. Res., **1984**, 12, 9123

Schemat 41

Prace wykonane w Łodzi oraz częściowo w Getyndze doprowadziły do jednoznacznego określenia roli bezwodników fosforowo-sulfonowych w syntezie nukleotydów metodą trójestrową. Wykazałem, że bezwodniki te biorą pośredni udział w procesie fosforylacji nukleozydów. Stwierdziłem, iż nukleozydylowe pochodne bezwodników fosforowo-sulfonowych reagują z nukleozydami w obecności N-metyloimidazolu jako katalizatora (*Nucl. Acid. Res.*, **1984**, 12, 9123).

Jednym z ciekawszych wyników uzyskanych podczas tych badań jest ich przemiana do fluorofosforanów mononukleozydylowych (Schemat 42).



Phosphorus and Sulfur **1983**, 18(1-3), 137,
Nucl. Acid. Res., **1984**, 12, 9123

Schemat 42

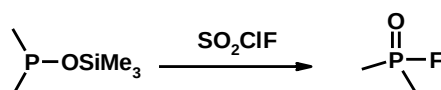
Były to pierwsze w pełni udokumentowane informacje o syntezie i właściwościach chemicznych mononukleozydowych bezwodników fosforowo-sulfonowych (*Phosphorus and Sulfur* **1983**, 18(1-3), 137; *Nucl. Acid. Res.*, **1984**, 12, 9123; *Polish J. Chem.*, **1995**, 69, 979).

W roku 1985 obroniłem pracę doktorską pt. *"Bezwodniki fosforowo-sulfonowe. Synteza, przemiany i ich właściwości fosforylujące"* (promotor Profesor Jan Michalski).

2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW Z WIĄZANIEM P-F

2.1. SYNTEZA $P^{(IV)}$ -F Z WYKORZYSTANIEM $P^{(III)}$ -OSiMe₃

Prowadząc badania nad wykorzystaniem łatwo dostępnych estrów $P^{(III)}$ -OSiMe₃ w syntezie organicznej stwierdziłem, że produktem ich reakcji z chlorkiem fluorkiem sulfurylu (SO₂ClF) jest związek $>P(O)F$ (Schemat 43).



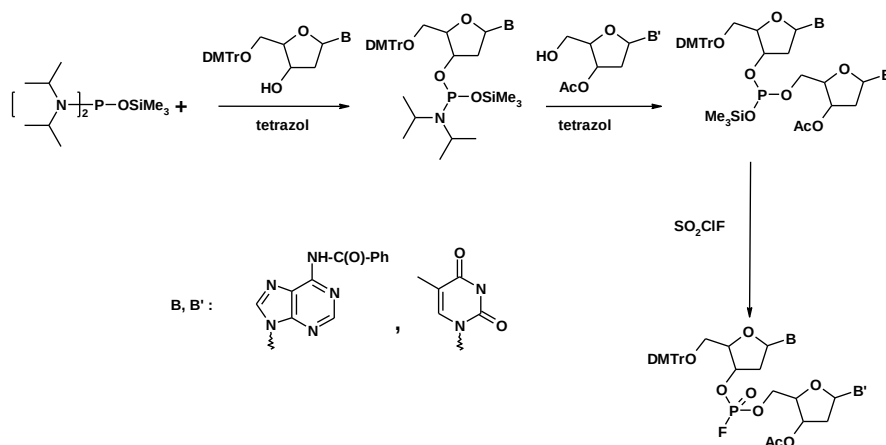
Tetrahedron Lett., **1988**, 29, 330.

Schemat 43

Reakcja ta jest w pełni chemoselektywna i ilościowa, a otrzymane związki można używać do dalszych przemian bez konieczności ich oczyszczania.

Zaobserwowana przeze mnie ilościowa przemiana $P^{(III)}$ - estrów siliowych w $P^{(IV)}$ -F, skłoniła mnie do zaadoptowania tej metody do syntezy fluorofosforanów dinukleozydowych.

Opracowałem syntezę odczynników fosfitylujących o ogólnym wzorze: $(R_2N)_2P-OSiR'_3$. Użycie tego rodzaju odczynników do fosfitylacji nukleozydów w warunkach typowych dla metody fosforamidowej pozwoliło mi otrzymać dinukleotydydowe estry sililowe z wysoką wydajnością. Te ostatnie połączenia w reakcji z chlorkiem fluorkiem siarkuryłu przeprowadziłem do fluorofosforanów dinukleozydydowych (Schemat 44).



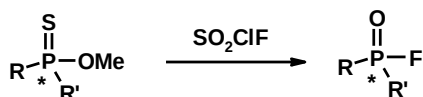
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, **1992**, 1447
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1990**, 29, 522.

Schemat 44

Była to pierwsza synteza fluorofosforanów dinukleozydydowych oparta na trikoordynacyjnych połączeniach fosforu, w której wykazałem nowe oryginalne zastosowanie chlorku fluorku siarkuryłu. Użyteczność chlorku fluorku siarkuryłu w syntezie fluorofosforanów została potwierdzona przeze mnie licznymi opublikowanymi przykładami. (*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 755; *Nucleosides & Nucleotides* **1991**, 10, 1/2, 283; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1447).

2.2. SYNTEZA FLUOROFOSFORANÓW DINUKLEOZYDYLOWYCH

Otrzymałem P-chiralne diastereoizomeryczne fluorofosforany dinukleozydydowe w oparciu o reakcje estrów metyloвої tiofosforanów dinukleozydydowych z fluorkiem chlorkiem siarkuryłu (Schemat 45).



R, R': reszty nukleozydowe

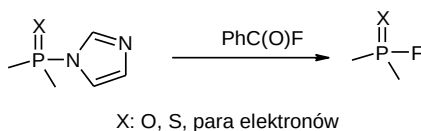
Nucleosides & Nucleotides **1991**, 10, 1/2, 283.

Schemat 45

Była to pierwsza synteza optycznie trwałych diastereoizomerycznych fluorofosforanów dinukleozydydowych.

2.3. SYNTEZA ZWIĄZKÓW Z WIĄZANIEM P-F W OPARCIU O POCHODNE FOSFORO-IMIDAZOŁOWE

Opracowałem syntezę fluorofosforynów i fluorofosforanów w oparciu o pochodne imidazoli (Schemat 46).

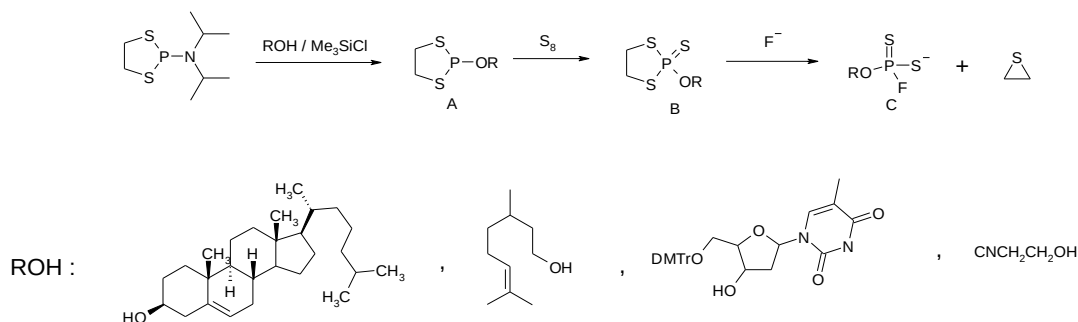


Tetrahedron Lett., **1987**, 28, 3561.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1994**, 817.

Schemat 46

2.4. NOWE PODEJŚCIE DO SYNTEZY ZWIĄZKÓW FOSFOROORGANICZNYCH TYPU: (RO)-P(S)(SH)F

Opracowałem nową metodę syntezy fluoroditifosforanów [ROP(S)(S⁻)F] (Schemat 47).



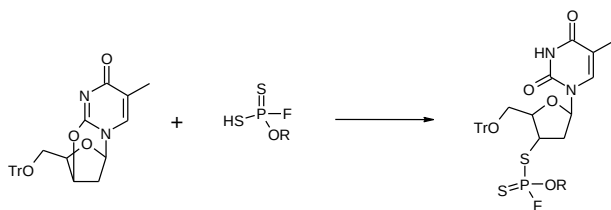
Chem. Commun., 1998, 2611

Schemat 47

Donorem jonów fluorkowych mogą być łatwo dostępne sole: fluorek *tetra-n*-butyloamoniowy, fluorek cezu jak również hiperwalencyjne połączenia fluorkowe cyny [(Ph₃SnF₂)⁻Bu₄N⁺] czy krzemu [(Ph₃SiF₂)⁻Bu₄N⁺].^{20, 21, 22}

Otwarcie pierścienia diti fosforanowego przez jon F⁻ jest spontaniczne. Wydajności końcowych produktów są powyżej 95%. Opracowana metoda ma charakter ogólny i pozwala otrzymać dowolny związek typu (RO)P(S)(S⁻)F.

Fluoroditifosforany zastosowałem do syntezy nowych analogów nukleotydowych. Jest to odkryta przeze mnie reakcja kwasów fluoroditifosforowych z anhydronukleozydami (Schemat 48).



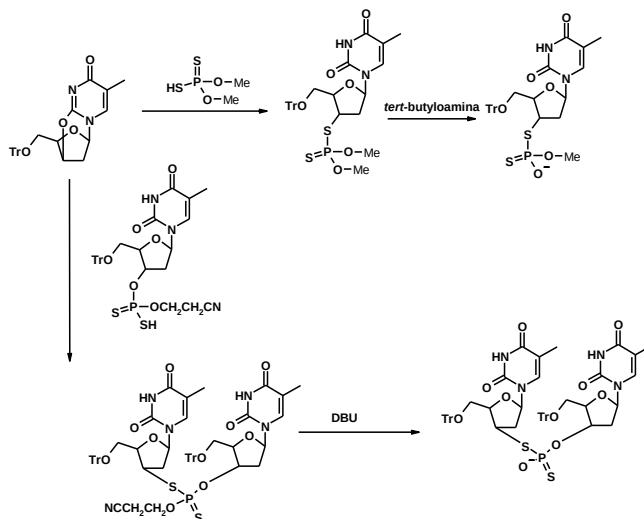
Nucleosides & Nucleotides, **1998**, 9-11, 1635
Nucleosides & Nucleotides, **1999** 18(4,5), 977
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **2002**, 177, 1855).

Schemat 48

Stwarza ona nowe możliwości syntezy układów nukleotydowych pochodnych ditiokwasów fosforu.

3. SYNTEZA NUKLEOTYDÓW Z WIĄZANIEM P-S-3'(5')-NUKLEOZYD

Opracowałem nową metodę syntezy nukleotydów z wiązaniem P-S-3'(5')-nukleozyd. Jest to reakcja anhydronukleozydu z organicznymi ditiokwasami fosforu, w wyniku której następuje otwarcie pierścienia z inwersją konfiguracji przy 3'C (Schemat 49).



Chem. Commun, 1998, 427

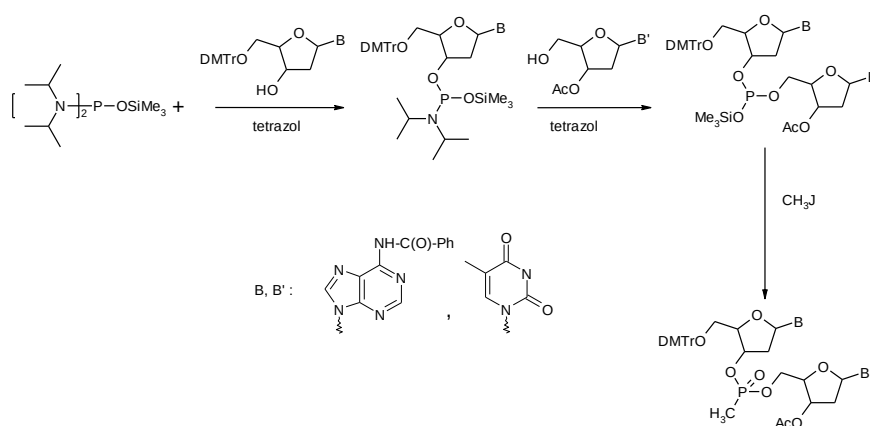
Schemat 49

Według mojego rozeznania jest to najbardziej efektywna metoda otrzymywania połączeń opisanego wyżej typu.

4. NOWE METODY SYNTEZY ZWIĄZKÓW FOSFOROORGANICZNYCH Z WIĄZANIEM P-C

4.1. SYNTEZA ZWIĄZKÓW $P^{(IV)}$ -C VIA $P^{(III)}$ -ESTRY SILILOWE

Opracowałem nową syntezę metylofosfonianów nukleozydylowych, w której zastosowałem zsyntetyzowany przeze mnie nowy odczynnik fosfitylujący $(iPr_2N)_2P-OSiMe_3$ (Schemat 50).

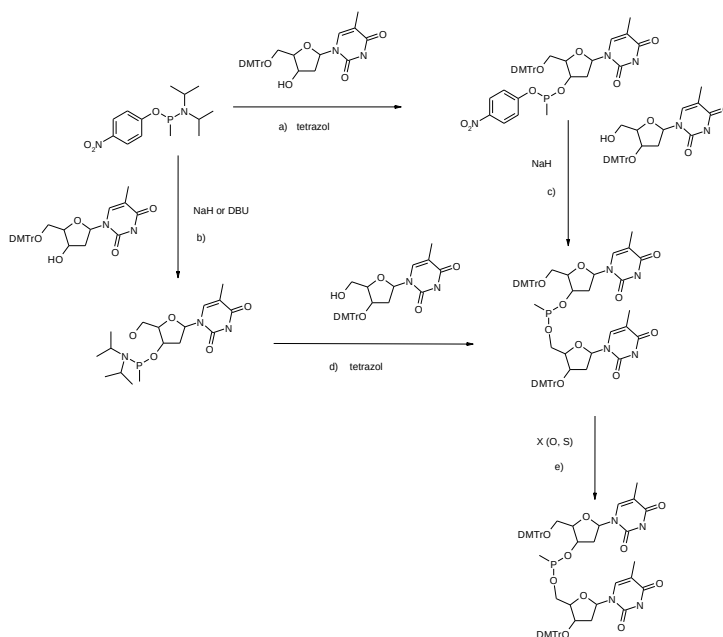


Angew.Chem. Int. Ed. Engl., **1990**, 29, 522.

Schemat 50

4.2. SYNTEZA METYLOFOSFONIANÓW Z ZASTOSOWANIEM *N,N*-DIIZOPROPYLOAMIDO-METANOFOSFONIANU *O* - (4-NITROFENYLOWEGO)

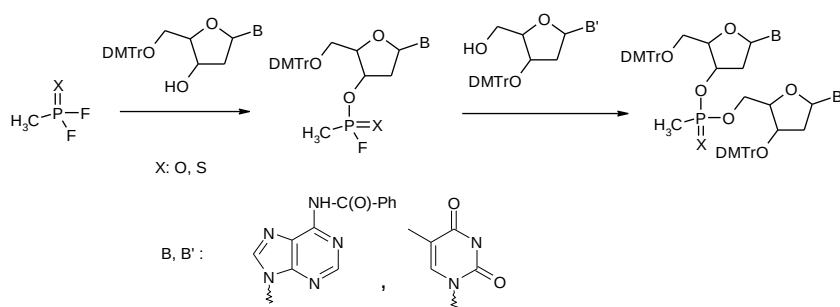
Opisałem syntezę metylofosfonianów, w której użyłem *N,N*-diizopropylamidometanofosfonian *O* - (4-nitrofenylowy) (Schemat 51).



Tetrahedron Letters **1991**, 32, 4981

Schemat 51

Opracowałem syntezę metylofluorofosfonianów nukleozydylowych oraz metylofosfonianów dinukleozydylowych, w której wykorzystałem połączenia typu $\text{CH}_3\text{-P(X)F}_2$ (Schemat 52).



Tetrahedron Lett., **1995**, 36, 9223.

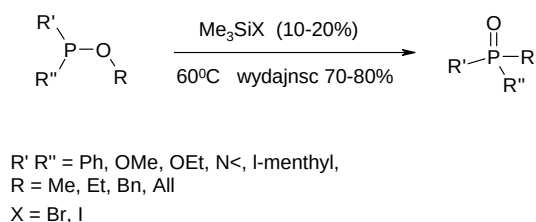
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **1996**, 109-110, 265.

Schemat 52

Przejęciowe połączenia mononukleotydydylowe były rozdzielone na diastereoizomery (*Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9223).

4.3. SYNTEZA UKŁADÓW P-C W OPARCIU O PRZEGRUPOWANIE ESTRÓW P^(III)-OR

Opracowałem metodę syntezy układów P-C w oparciu o przegrupowanie P^(III)-OR, które zachodzi w obecności katalitycznych ilości trimetylohalogenosilanu Me₃SiX (X=Br, I) (Schemat 53).

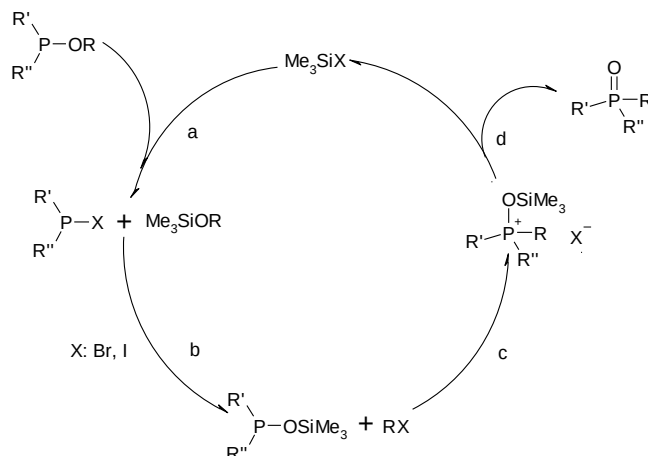


Chem. Eur. J. 2009, 15, 1747 – 1756

Schemat 53

Jakkolwiek reakcja przedstawiona na Schemacie 53 przypomina klasyczną reakcję (przegrupowanie) Michaelisa - Arbuzowa, to są fundamentalne różnice między tymi reakcjami. Przede wszystkim warunki reakcji odkrytej przez mnie są znacznie łagodniejsze. Wymaga ona katalizatora trimetylohalogenosilanu. Aktywatorem z wyboru okazał się trimetylobromosilan.

Zaproponowałem mechanizm przegrupowania (Schemat 54).

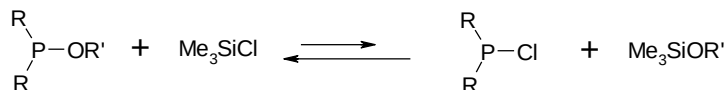


Chem. Eur. J. 2009, 15, 1747 – 1756

Schemat 54

Intrygujący jest brak aktywności trimetylochlorosilanu jako aktywatora w stosunku do $>\text{P}-\text{OR}$ nawet w podwyższonych temperaturach i w warunkach solwolitycznych. To przeciwstawne zachowanie można wytłumaczyć siłą wiązania krzem-chlor i faktem, że reakcja przebiega inaczej niż w przypadku z użyciem $\text{Me}_3\text{SiBr}(\text{I})$. Równowaga reakcji z użyciem Me_3SiCl przesunięta jest w kierunku

substratów (Schemat 55). W konsekwencji nie zachodzą kolejne etapy reakcji, które prowadziłyby do produktu.



Schemat 55

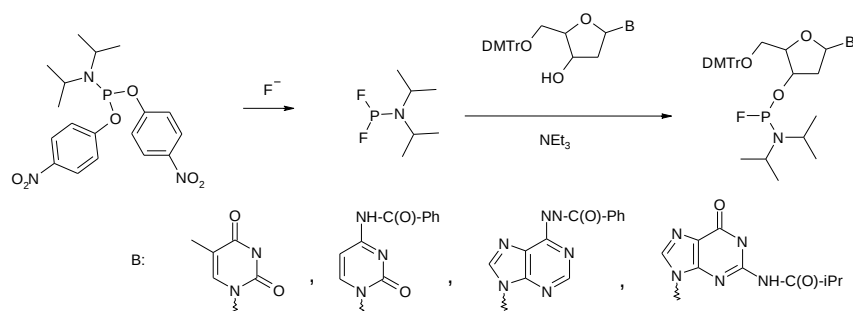
5. ZASTOSOWANIE UKŁADÓW P^(III)-F W PROCESACH, W KTÓRYCH FLUOR JEST GRUPĄ OPUSZCZAJĄCĄ

Opisane w literaturze chemicznej reakcje związków fluorofosforowych, przebiegające z udziałem fluoru jako grupy odchodzącej, dotyczą w większości przypadków tetrakoordynacyjnych związków fosforu. Zastosowanie układów P^(III)-F w procesach, w których fluor jest grupą opuszczającą, nie było przedmiotem systematycznych badań. Prowadzone przeze mnie badania wykazały możliwość zastosowania związków z funkcją P^(III)-F jako:

- odczynników fosfitylujących.
- w syntezie związków z grupą P^(III)-C

5.1. ZWIĄZKI P^(III)-F JAKO ODCZYNNIKI FOSFITYLUJĄCE

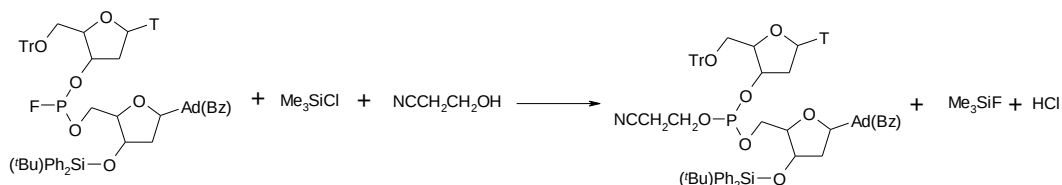
Pierwsze prace dotyczące tego procesu podjąłem w 1995 roku syntetyzując amidofluorofosforyny nukleozydylowe (Schemat 56).



Schemat 56

Dalsze badania dotyczące zastosowania układów z funkcją P^(III)-F w procesach fosfitylacji związane były z trimetylochlorosilanem. Stwierdziłem, że trimetylochlorosilan jest nie tylko efektywnym aktywatorem związków P^(III)-N<, ale również uczestniczy - jako reagent -

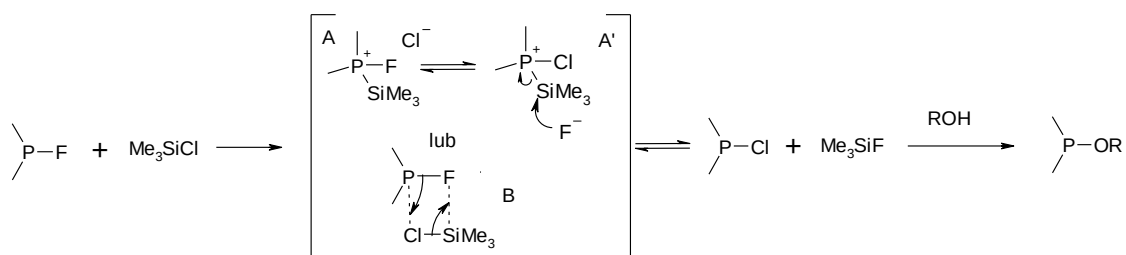
w reakcjach wymiany fluoru w związkach typu $P^{(III)}-F$ na reszty alkoksylowe $P^{(III)}-OR$. Konkretny przykład pokazany jest na Schemacie 57.



J. Organometallic Chem. **2002**, 643-644, 490.

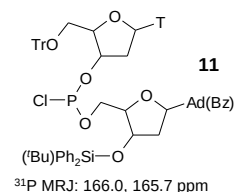
Schemat 57

Z mechanistycznego punktu widzenia reakcja $P^{(III)}-F$ z alkoholami w obecności Me_3SiCl powinna przebiegać przez związki pośrednie $P^{(III)}-Cl$. Odpowiedni chlorofosforyn reagowałby z alkoholem. $P^{(III)}-Cl$ tworzyłby się z soli fosfoniowej **A'** lub poprzez stan przejściowy **B** (Schemat 58). Siłą napędową „driving force” tej reakcji jest wysoka energia wiązania $Si-F$.



Schemat 58

Rozważania mechanistyczne omawianej reakcji znalazły potwierdzenie w widmach ^{31}P MRJ zapisanych w trakcie reakcji. Śledząc reakcję przedstawioną na Schemacie 57 przy pomocy ^{31}P MRJ zaobserwowałem dwa sygnały o wartości 166.0, 165.7 ppm, które w miarę postępu reakcji zanikają. Sygnały te pochodzą od chlorofosforynu dinukleozydowego **11** (Rys. 13).



^{31}P MRJ: 166.0, 165.7 ppm

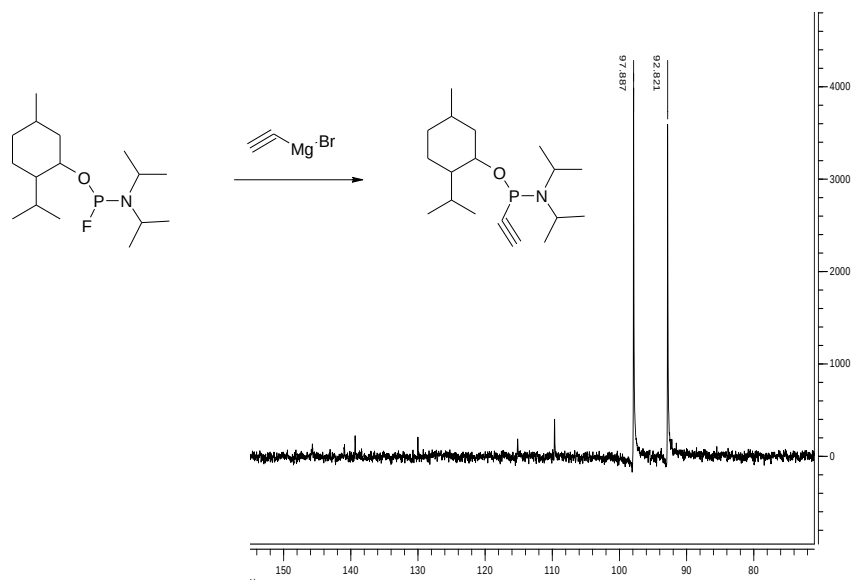
Rysunek 13

5.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW $P^{(III)}-C$ VIA ZWIĄZKI $P^{(III)}-F$.

Jednym z bardziej interesujących projektów, który realizuję, jest zastosowanie związków $P^{(III)}-F$ w syntezie połączeń z wiązaniem $P-C$. W części II opisałem syntezę $P^{(III)}-CF_3$ z ich udziałem.

Popularną metodą syntezy związków z wiązaniem $P-C$ jest reakcja związków $P^{(III)}-Cl$ z odczynnikami Gringarda. W przypadku związków $P^{(III)}-Cl$, które miałyby ligandy typu np. nukleozyd, jest ona niemożliwa z uwagi na niedostępność tego typu połączeń. Opracowana

przeze mnie synteza związków z grup $P^{(III)}$ -F stworzyła nowe możliwości syntetyczne. Te możliwości zostały sprawdzone eksperymentalnie. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach pokazałem, że związki $P^{(III)}$ -F stosunkowo łatwo reagują z odczynnikami metaloorganicznymi, m.in. z $RMgX$, do układów $P^{(III)}$ -R (Schemat 59).



Schemat 59

Opisana powyżej metoda ma charakter ogólny i stanowi istotny postęp w syntezie związków z wiązaniem P-C.

6. MOJE NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA

Za najważniejsze osiągnięcia w dotychczasowej mojej działalności naukowej uważam:

- a) opracowanie syntezy bezwodników fosforowo-sulfonowych oraz wyjaśnienie ich roli w procesie fosforylacji metodą triestrową;
- b) odkrycie przegrupowania $>P-OSO_2R \leftrightarrow >P(O)SO_2R$;
- c) opanowanie syntezy fluorofosforanów (di)nukleozydylowych i ich analogów strukturalnych z wykorzystaniem chemii trikoordynacyjnych połączeń fosforu;
- d) dokonanie pierwszej syntezy fluorofosforynów dinukleozydylowych oraz ich wykorzystanie do otrzymania wysoce wzbogaconych w jeden diastereoizomer fluorofosforanów i fluorotiofosforanów dinukleozydylowych;
- e) znalezienie nowych aktywatorów dla reakcji fosfitylacji z udziałem amidofosforynów;
- f) opracowanie chemoselektywnej O-fosfitylacji amino alkoholi;
- g) opracowanie syntezy fluorofosforanów monoestrów i ich siarkowych i selenowych analogów strukturalnych w oparciu o nowe odczynniki fosfitylujące typu amidofluorofosforynów [$-P(F)NPr^i_2$];
- h) znalezienie nowej i wydajnej metody syntezy kwasów fluoroditiofosforowych;
- i) opracowanie nowej metody syntezy układów $>P-CF_3$ i $>P(X)CF_3$ [$X: O, S$] w oparciu o połączenia $>P-F$;
- j) opracowanie nowej i wydajnej metody syntezy układów $>P-F$.

Dąbkowski