



β-氨基膦酸(酯)和亚膦酸(酯)不对称合成

于吉攀, 苗志伟*, 陈茹玉*

元素有机化学国家重点实验室; 南开大学元素有机化学研究所, 天津 300071

*通讯作者, E-mail: miaozhiwei@nankai.edu.cn

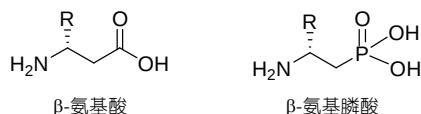
收稿日期: 2010-02-20; 接受日期: 2010-03-19

摘要 具有光学活性的 β-氨基膦酸和亚膦酸是 β-氨基酸的含磷类似物, 具有广泛的生物和药物活性. 本文综述了使用手性辅基诱导、酶手性拆分和手性催化剂催化 3 种方法不对称合成光学活性 β-氨基膦酸(酯)和亚膦酸(酯)的研究进展.

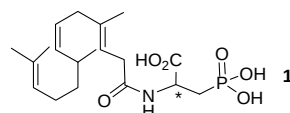
关键词
β-氨基膦酸(酯)
不对称合成
光学活性

1 引言

有机磷化学在生命科学研究领域具有重要地位, 由于有机磷化合物具有广泛的生物和药物活性, 引起了科学家们普遍的研究兴趣. β-氨基膦酸作为 β-氨基酸的含磷类似物, 是近几十年发展起来的有机磷化学研究的重要组成部分^[1]. 人们对其生物活性进行了广泛的研究, 发现其具有抗菌活性^[2]、酶抑制活性^[3, 4]、催化抗体活性^[5]和 HIV 蛋白酶抑制活性^[6]等多种生物活性, 表 1 中列出了一些具有生物活性的 β-氨基膦酸(酯)和亚膦酸(酯)的代表性化合物.



化合物的立体结构与其生物活性间有密切的关系, 例如法尼基蛋白转移酶抑制剂 **1**, 当磷的 β-位碳原子的立体构型不同时其生物活性有明显的差异^[14], (*R*)构型化合物对法尼基蛋白转移酶有抑制作用, 而 (*S*)构型化合物则对法尼基蛋白转移酶的活性具有促进作用, 立体构型不同而作用相反. 正因如此, 手性 β-氨基膦酸及其衍生物的不对称合成一直成为化学家研究的热点.



光学活性 β-氨基膦酸(酯)和亚膦酸(酯)的不对称合成主要有手性诱导、手性拆分和不对称催化 3 种方法.

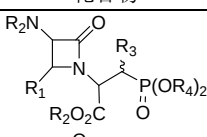
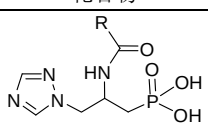
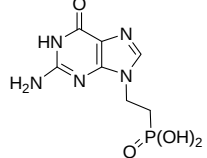
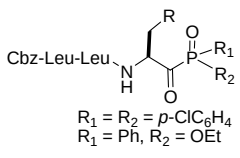
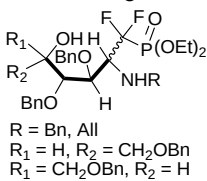
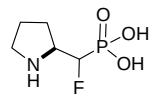
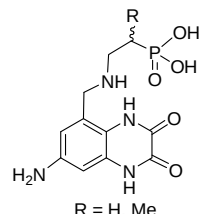
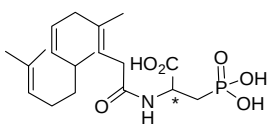
2 以手性化合物为原料不对称诱导合成光学活性 β-氨基膦酸(酯)和亚膦酸(酯)

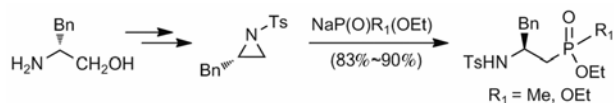
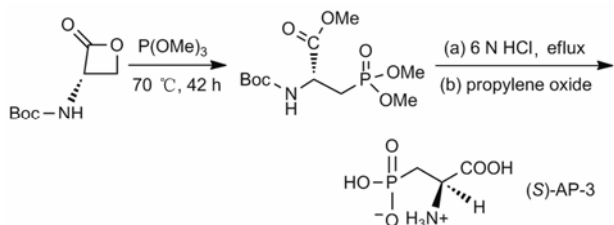
2.1 对映选择性 C-P 键的形成

1983 年 Duggan 等^[15]首次报道了光学活性 β-氨基膦酸(酯)和亚膦酸(酯)的不对称合成, 首先以光学活性 2-氨基醇为原料合成光学纯的氮杂环丙烷, 然后在室温条件下以 THF 为溶剂, 加入过量的甲基亚膦酸乙酯或亚膦酸二乙酯的钠盐, 就可以高产率地得到光学纯的 *N*-甲磺酰基保护 β-氨基膦酸酯或亚膦酸酯 (式 1).

1990 年 Smith 等^[16]报道了以光学活性 β-内酯为原料合成光学活性的 (*S*)-AP-3 的反应, 该反应在亚膦酸三甲酯作用下, 在 70 °C 反应 42 h, 可以得到 ee 值大于 97% 的 *N*-叔丁氧羰基 (Boc) 保护的 β-氨基膦酸酯, 经盐酸水解后就可以得到 ee 值为 86% 的手性产物. 该反应的对映选择性很高, 但是需要高温和较长的

表 1 一些具有生物活性的 β -氨基磷酸(酯)和亚磷酸(酯)的代表性化合物

化合物	生物活性	文献	化合物	生物活性	文献
	碳青霉烯类 抗生素	[7]		咪唑磷酸甘油 脱氢酶抑制剂	[11]
	人类嘌呤核苷 酸酯酶抑制剂	[8]		人类钙蛋白酶 I 抑制剂	[12]
	糖基转移酶 抑制剂	[9]		脯氨酸选择性 二肽酶抑制剂	[13]
	<i>N</i> -甲基-D-天门冬 氨酸(NMDA) 抑制剂	[10]		法尼基蛋白 转移酶抑制剂	[14]

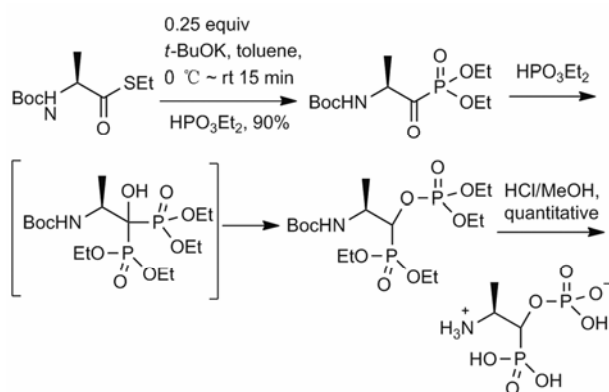
式 1 不对称合成 *N*-甲磺酰基保护 β -氨基磷酸酯或亚磷酸酯

式 2 (S)-AP-3 的不对称合成

反应时间 (式 2).

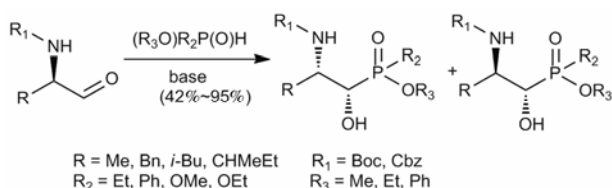
2004 年 Schmidt 等^[17]利用 α -氨基酸硫酸酯作为手性诱导试剂在 0.25 当量叔丁醇钾存在下与氢亚磷酸二乙酯反应得到了手性 α -羧基- β -氨基磷酸酯, 然后再和一分子的氢亚磷酸二乙酯反应, 经盐酸水解可以得到 de 值为 90:10 的光学异构体 β -氨基(α -磷酸)-磷酸 (式 3).

2000 年 Wróblewski 等^[18]报道了亚磷酸酯对手性 *N*-单取代 α -氨基醛的加成反应, 反应以三乙胺为碱,

式 3 α -羧基- β -氨基双磷酸的不对称合成

得到了以顺式构型为主的产物, 反应的非对映选择性较高. 实验发现, 使用不同的碱对反应的非对映选择性影响很大, 当用 DBU 作为碱, DMF 为溶剂时, 顺式与反式产物的比例为 1:1, 当反应以氟化钾为碱时, 产物以顺式为主 (式 4).

利用手性 *N,N*-二取代 α -氨基醛为底物和亚磷酸酯的加成反应, 产物以反式为主^[18], 通过 Lewis 酸催化可以得到更高的非对映选择性. 反应的顺反式主要决定于催化剂的手性, 当 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Et}$ 或者 $\text{R}_1 = \text{Et}$,

式4 α -羟基- β -氨基磷酸酯的不对称合成

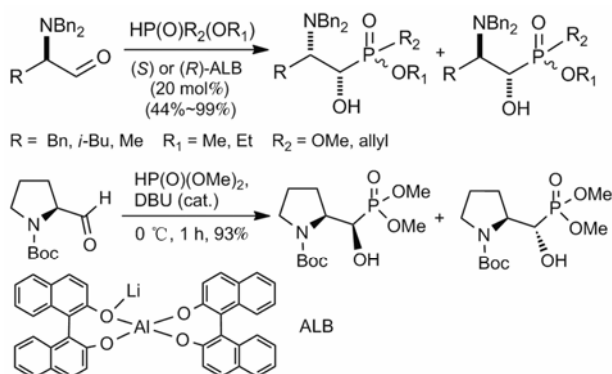
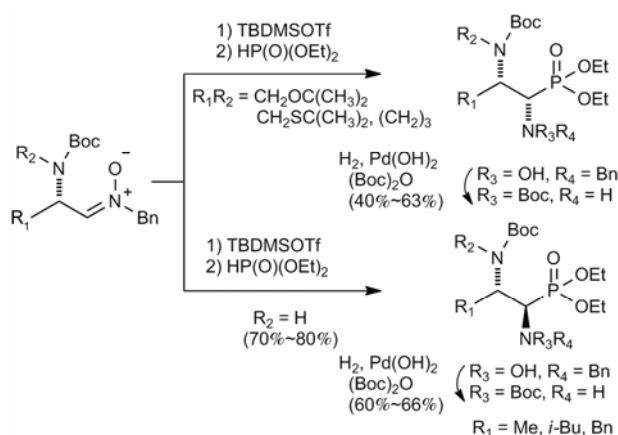
$R_2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 时, 以(*R*)-ALB 作为催化剂, 反应的选择性很差, 当 $R_1 = \text{Et}$, $R_2 = \text{H}$ 时, 用(*R*)-ALB 作为催化剂可以得到选择性很高的顺式产物. 另一方面同 ALB 相比, PhOLi 作为催化剂只能得到中等选择性的反式产物, 但是 PhOLi 甚至在 -40°C 也是有效的催化剂可以催化该反应.

最近该反应延伸到了以 Boc 保护的脯氨酸为反应底物, 在 DBU 催化下通过 Pudovik-Abramov 反应, 得到了两种异构体, 比例为 2:1. 同 Patel 等^[19]报道的使用 KF, *i*-PrEt₂N 和 NMM 等相比, DBU 虽然可以加快反应的进行, 但是反应的选择性一般 (式 5).

2001 年 Pollini 等^[20]报道了由手性氨基醛衍生的 *N*-苄基保护的亚硝酸盐为反应底物进行的氢膦酰化反应. 实验发现, 当 *N* 为双保护基时, 将得到顺式产物; 当 *N* 为单保护基时, 得到反式产物. 然后在 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 存在下, 采用 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 催化氢化还原, 就可以得到光学活性的 *N*-Boc 保护 α,β -二氨基磷酸酯 (式 6).

2.2 对映选择性 C-C 键的形成

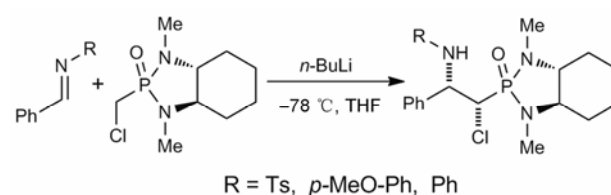
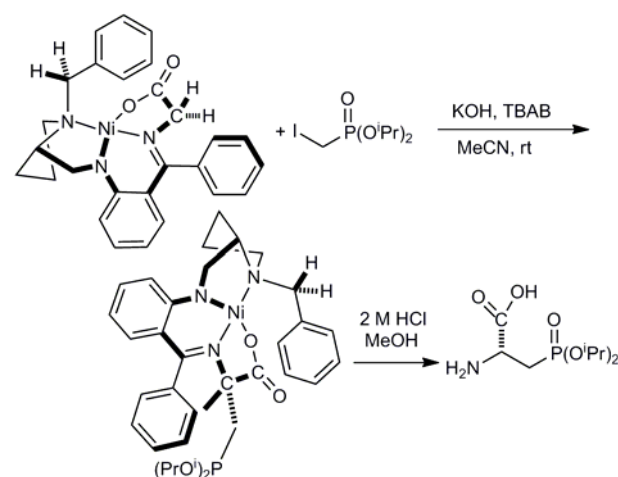
1993 年 Hanessian 等^[21]报道了由手性磷酰胺和亚胺反应制备 β -氨基- α -氯代磷酰胺的反应, 反应采用正丁基锂为碱, 脱去磷酰胺 α 位碳上的氢后生成碳负离子, 然后进攻亚胺得到了光学活性的化合物. 反

式5 α -羟基- β -氨基磷酸酯的不对称合成式6 α -氨基- β -氨基磷酸酯的不对称合成

应可能经过一个锂络合的过渡态, 平面负离子从 *Re* 面进攻亚胺 (式 7).

1992 年 Soloshonok 等^[22]利用手性含镍配合物为反应底物和碘代甲基-磷酸二异丙酯反应, 获得了非对映选择性很高的 β -氨基磷酸酯衍生物, 经水解后得到光学纯的 β -氨基磷酸酯 (式 8).

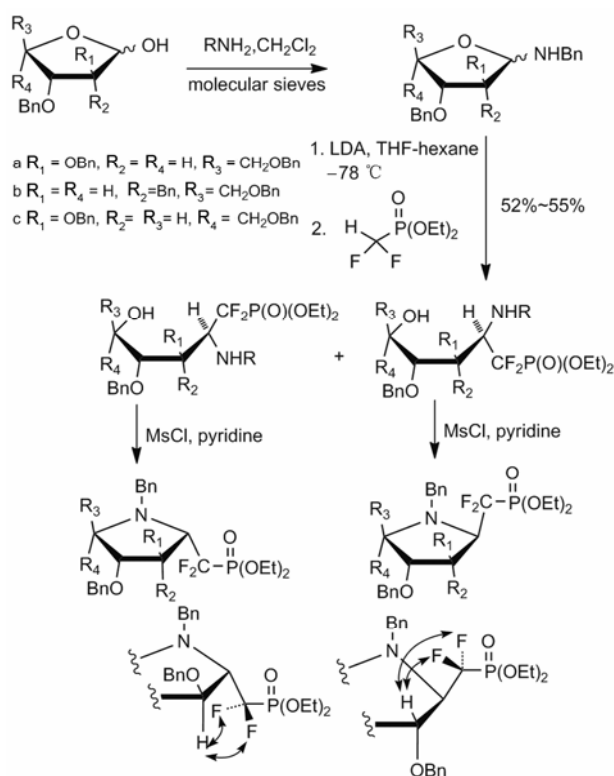
1997 年 Guillerme 等^[23]报道了由糖类化合物衍生

式7 α -氯代- β -氨基磷酸酯的不对称合成式8 β -氨基磷酸二异丙酯的不对称合成

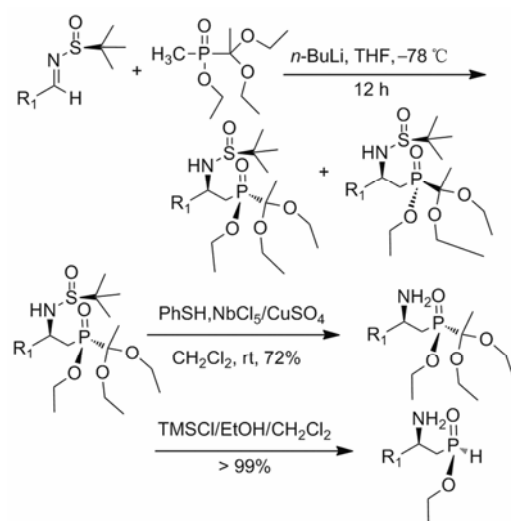
的呋喃氨基化合物和二氟甲基磷酸酯的加成反应, 该糖亚胺可以从树胶醛糖和木糖衍生而来, 在 LDA 作用下很容易形成加成产物, 反应的非对映选择性为 40%~70%, C2 位置控制着反应的立体选择取向, 两个异构体可以利用柱色谱进行分离. 通过进一步的反应可以产生新的手性中心, 新手性中心的构型由新产物 C3 的构型确定, 核磁共振 NOE 实验显示, F 原子和 C3 位的氢处于顺式位置 (式 9).

2009 年袁承业^[24]等报道了由亚磺酰亚胺为手性辅基诱导不对称合成 β -氨基磷酸单酯的反应. 作者以乙基(二乙氧基乙基)甲基亚磷酸酯作为亲核进攻试剂, 在 -78°C 和正丁基锂存在条件下亲核进攻手性固定的亚磺酰亚胺, 可以高选择性地得到亚磺酰基保护 β -氨基磷酸酯, 脱去 N 上保护基后得到手性固定的 β -氨基磷酸酯, 在 TMSCl 存在条件下可以得到光学活性的 β -氨基-*H*-亚磷酸酯 (式 10).

1997 年 Defacqz 等^[25]应用 Diels-Alder 反应的策略, 通过 α,β 不饱和烯胺与乙烯基磷酸酯反应, 得到了具有环状结构的 β -氨基磷酸酯, 产物非对映选择性的比例为 65:35 到 80:20. Lewis 酸的加入并不会影



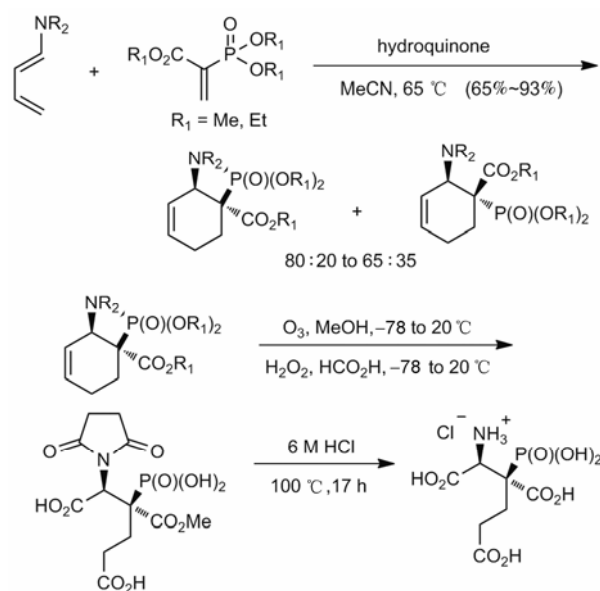
式 9 糖基- β -氨基磷酸酯的不对称合成



式 10 β -氨基-*H*-亚磷酸酯的不对称合成

响反应速率, 但可以使反应更倾向于生成反式产物, 提高反应的非对映选择性, 生成的产物经过进一步的氧化水解就可以得到光学活性的 β -氨基磷酸 (式 11).

糖类化合物 (Carbohydrates) 是自然界中广泛存在的一类天然产物, 由于多官能团和多手性中心共同存在于同一分子中, 可以直接通过衍生物立体选择性转化, 得到用于控制不对称合成的手性诱导试剂. 在进行 β -氨基磷酸衍生物不对称合成中, 我们课题组使用烷基磷酸酯为进攻试剂, 在碱性条件下亲



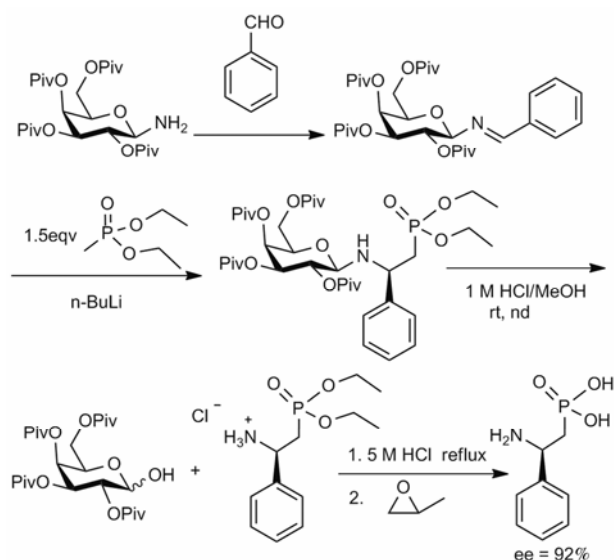
式 11 β -氨基磷酸的不对称合成

核进攻 D-半乳糖芳香亚胺可以高选择性地得到 D-半乳糖- β -氨基磷酸酯, 然后在酸性条件下脱去糖诱导试剂得到光学纯的 β -氨基磷酸酯化合物, 其中脱除的半乳糖可以继续通过有机合成的方法转化为 D-半乳糖胺用于下一个反应循环. 该方法的立体选择性很高, ee 值达到 92% (式 12)^[26, 27].

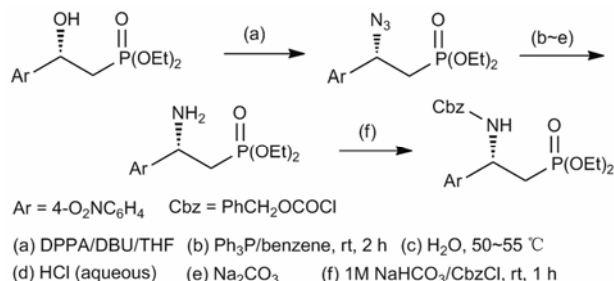
2.3 对映选择性 C-N 键的形成

1993 年 Thompson 等^[28]使用光学活性 β -羟基磷酸酯为起始原料, 在叠氮磷酸二苯酯和 DBU 作用下, 得到光学活性 β -叠氮磷酸酯, 然后利用三苯基膦还原, 可以高产率和高对映选择性地诱导不对称合成 β -氨基磷酸酯 (式 13).

2000 年 Cristau 等^[29]采用相似的策略利用液氨对反式 1,2-环氧-2-芳基-乙基磷酸酯环氧开环, 高区域和非对映选择性地合成了 β -氨基- α -羟基磷酸酯. 当反



式 12 糖手性诱导 β -氨基磷酸的不对称合成



式 13 N-保护- β -氨基磷酸酯的不对称合成

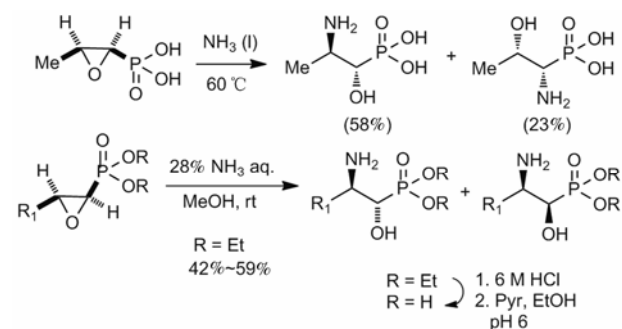
式的环氧化合物和过量的溶于甲醇的氨反应时, 可以高区域选择性地得到反式产物, 当 R₁ = *o*-MeO-C₆H₄ 时, 顺反式产物的比例为 90:10 (式 14).

1995 年 Lohray 等^[30]报道了环状亚硫酸酯和叠氮化钠的开环反应, 反应得到叠氮化的羟基磷酸酯以后, 经过 H₂/Pd-C 还原, 可以高选择性地得到光学纯 α -羟基- β -氨基磷酸酯 (式 15).

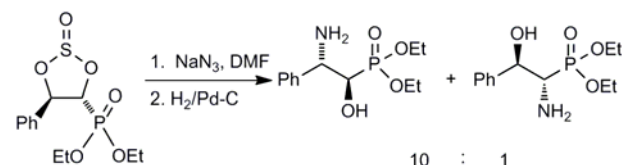
2004 年 Mikolajczyk 等^[31]报道了环丙烷化的光学活性 β -氨基磷酸的合成方法 (式 16). 该反应主要经过 3 步反应实现, 第一步: 环丙烷化反应; 第二步: 羧酸酯的氨化反应; 第三步: 水解得到目标化合物. 作者应用手性亚砷为手性辅基, 诱导不对称合成了手性环丙烷化的 β -氨基磷酸.

3 用酶作为手性拆分试剂合成光学活性的 β -氨基磷酸酯

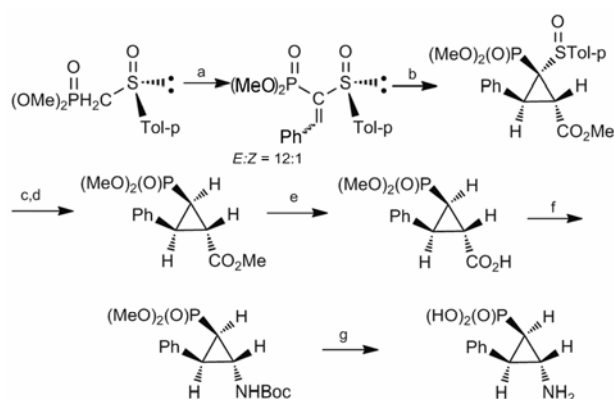
近年来消旋化合物的手性拆分引起了合成化学家的广泛兴趣, 脂肪酶作为在有机合成中最常应用的酶, 已经在消旋胺类化合物手性拆分中得到了应用. 2003 年袁承业等^[32]报道了使用南极假丝酵母脂肪酶(CALB)作为手性拆分试剂, 异丙醚做溶剂来拆分外消旋的 β -氨基磷酸酯, 反应后可使 (*R*)- β -氨基磷酸酯的氨基乙酰化, 分离后就可以得到光学纯的 (*S*)- β -氨基磷酸酯 (式 17).



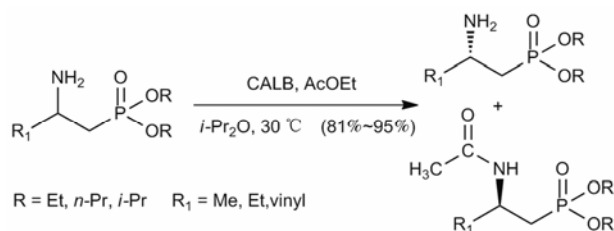
式 14 α -羟基- β -氨基磷酸(酯)的不对称合成



式 15 α -羟基- β -氨基磷酸酯的不对称合成



- (a) PhCH=NTs , NaH, THF, 70 °C, 75%
 (b) $\text{Me}_2\text{SCHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , reflux, 91%
 (c) MeMgBr (5 equiv), ether, -10 to -5 °C
 (d) H_3O^+
 (e) $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0 °C, 10 h
 (f) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, $t\text{-BuOH}$, Et_3N , toluene, reflux, 50 h
 (g) Me_3SiBr , MeOH, propylene oxide, 35%

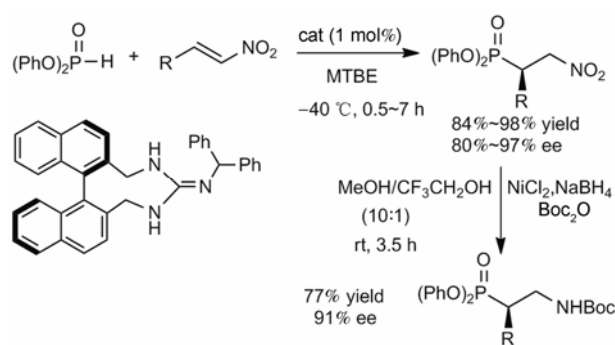
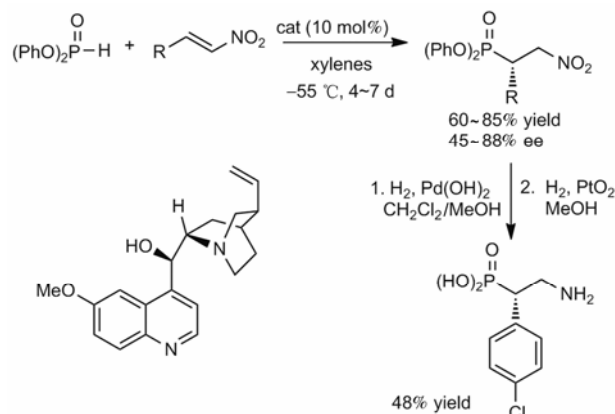
式 16 手性环丙烷化 β -氨基磷酸的不对称合成式 17 手性拆分 β -氨基磷酸酯的不对称合成

4 不对称催化合成光学活性的 β -氨基磷酸酯及其衍生物

4.1 对映选择性 C-P 键的形成

2007 年 Terada 等^[33]报道了用轴手性胍衍生物作为催化剂,以甲基叔丁基醚(MTBE)为溶剂,在 -40 °C 通过氢亚磷酸二苯酯和硝基烯烃的反应,高选择性地构筑了 C-P 键,合成光学活性 β -硝基磷酸酯,然后将硝基还原为氨基,并用 Boc 保护,从而高产率、高选择性地合成了光学活性 N -取代 β -氨基磷酸酯 (式 18)。

2007 年王威等^[34]报道了使用奎宁作为有机小分子手性催化剂,以二甲苯为溶剂,通过氢亚磷酸二苯酯和硝基烯烃的反应,高产率高选择性地得到了 β -硝基磷酸酯,然后将硝基还原,得到光学活性 α -取代 β -氨基磷酸酯。该反应时间较长,需要在 -55 °C 下反应 4~7 天 (式 19)。

式 18 N -取代- β -氨基磷酸酯的不对称合成式 19 α -取代- β -氨基磷酸(酯)的不对称合成

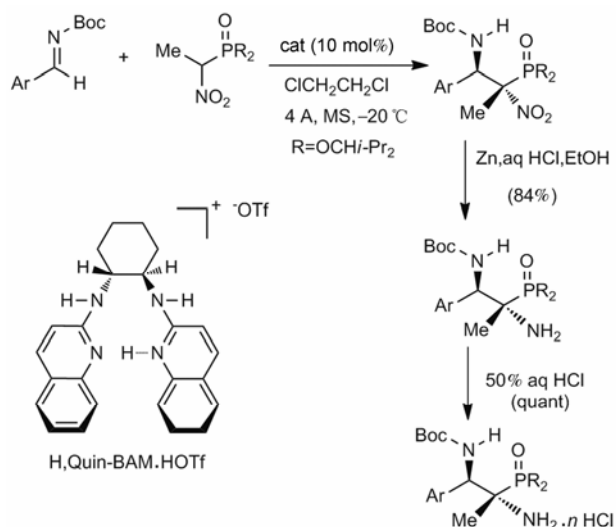
4.2 对映选择性 C-C 键的形成

2008 年 Johnston 等^[35]报道了使用双官能团喹啉-环己二胺三氟磺酸盐作为手性催化剂催化 α -硝基磷酸酯对亚胺的加成反应,反应高选择性地合成了 α -硝基- β -氨基磷酸酯,通过将硝基还原可以得到 α,β -二氨基磷酸酯。实验发现,当反应以 1,2-二氯乙烷为溶剂, -20 °C 条件下加入分子筛可以得到较好的非对映选择性,而且 R 基团的体积越大,非对映选择性越高。该反应的产率一般(46%~86%),反应时间较长(约 7 天) (式 20)。

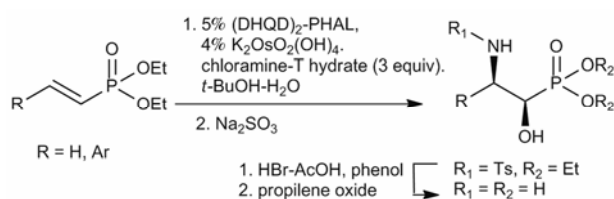
4.3 对映选择性 C-N 键的形成

1998 年 Palmisano 等^[36]成功地应用六价钨的钾盐和金鸡纳生物碱配体作为手性催化剂,对 α,β -不饱和磷酸酯进行羟氨基化反应,经过两次重结晶后就可以得到光学纯的 β -氨基- α -羟基磷酸酯。反应在 2~24 小时内就可以达到 95% 的转化率,而且没有其他异构体的产生。产物的绝对构型还无法判定,类似于

α,β -不饱和羧酸酯的羟氨基化反应, 可能的产物为 (1*R*,2*S*)的苏式构型. 产物经过进一步的酸化水解就可以得到光学纯 β -氨基- α -羟基磷酸(酯) (式 21).



式 20 α,β -二氨基磷酸酯的不对称合成

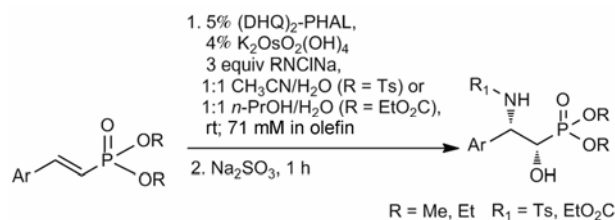


式 21 β -氨基- α -羟基磷酸(酯)的不对称合成

1999 年 Sharpless 等^[37]采用类似的方法, 使用 (DHQ)₂PHAL 作为手性配体, 催化不对称合成了 β -氨基- α -羟基磷酸酯, 反应的对映选择性较高 (ee = 32%~99%), 但是该反应只适用于芳基化的 α,β -不饱和磷酸酯作为反应底物, 对于烷基化的 α,β -不饱和磷酸酯即使在加热条件下反应也不能进行 (式 22).

5 结论

目前已经发展多种有效方法用于 β -氨基磷酸(酯)和亚磷酸(酯)的不对称合成, 特别是手性诱导不对称 β -氨基磷酸(酯)方法已经发展得相当成熟, 但是该方法需要大量的手性诱导试剂, 在应用上受到较大限制. 近年来催化不对称合成 β -氨基磷酸(酯)和亚磷酸(酯)显示出其独特的优越性, 催化剂用量少、对映选择性高. 随着研究工作的进一步深入, 性能更加优良、普适性更好的手性催化剂必将不断涌现, 满足人们在医药、生化方面对光学活性 β -氨基磷酸(酯)和亚磷酸(酯)的需求.



式 22 β -氨基- α -羟基磷酸酯的不对称合成

致谢 本工作得到国家重点基础研究发展计划 (2007CB914800)、教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20070055042) 和元素有机化学国家重点实验室的资助, 特此一并致谢.

参考文献

- Palacios F, Alonso C, de los Santos JM. Synthesis of β -aminophosphonates and phosphinates. *Chem Rev*, 2005, 105: 899—931
- Allen JG, Artherton FR, Hall MJ, Hassall C H, Holmes SW, Lambert RW, Nisbet LJ, Ringrose PS. Phosphonopeptides, a new class of synthetic antibacterial agents. *Nature*, 1978, 272: 56—58
- Smith WW, Bartlett PA. Macrocyclic inhibitors of penicillopepsin. 3. Design, synthesis, and evaluation of an inhibitor bridged between P2 and P1. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 4622—4628
- Allen MC, Fuhrer W, Tuck B, Wade R, Wood JM. Renin inhibitor: Synthesis of transition-state analog inhibitor containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond. *J Med Chem*, 1989, 32: 1652—1661
- Hirschmann R, Smith AB III, Taylor CM, Benkovic PA, Taylor SD, Yager KM, Sprengler PA, Benkovic SJ. Peptide synthesis catalyzed by an antibody containing a binding site for variable amino acids. *Science*, 1994, 265: 234—237
- Alonso E, Alonso E, Solis A, del Pozo C. Synthesis of *N*-alkyl-(α -aminoalkyl)phosphine oxides and phosphonic esters as potential HIV-protease inhibitors, starting from α -aminoacids. *Synlett*, 2000, 698—700

- 7 Hakimelahi GH, Jarrahpour AA. Synthesis of ethyl *cis* 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-7-oxo-3-phenyl-6-phthalimido-1-azabicyclo [3.2.0]hept-3-ene-2-carboxylate and methyl *cis*-2-bromo-3-methyl-8-oxo-7-phthalimido-4-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]octane-2-carboxylate. *Helv Chim Acta*, 1989, 72: 1501—1505
- 8 Stein JM, Stoeckler JD, Li SY, Tolman RL, MacCoss M, Chen A, Karkas JD, Ashton WT, Parks RE Jr. Inhibition of human purine nucleoside phosphorylase by acyclic nucleosides and nucleotides. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36: 1237—1244
- 9 Gautier-Lefebvre I, Behr JB, Guillerme G, Ryder NS. Synthesis of new (difluoromethylphosphono)azadisaccharides designed as bisubstrate analogue inhibitors for GlcNAc : β -1,4 glycosyltransferases. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10: 1483—1486
- 10 Auberson YP, Acklin P, Bischoff S, Moretti R, Ofner S, Schmutz M, Veenstra SJ. *N*-Phosphonoalkyl-5-aminomethylquinoxaline -2,3-diones: *in vivo* active AMPA and NMDA(glycine) antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9: 249—254
- 11 Schweitzer BA, Loida PJ, Thompson-Mize RL, CaJacob CA, Hedge SG. Design and synthesis of beta-carboxamido phosphonates as potent inhibitors of imidazole glycerol phosphate dehydratase. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9: 2053—2058
- 12 Tao M, Bihovsky R, Wells GJ, Mallamo JP. Novel peptidyl phosphorus derivatives as inhibitors of human calpain I. *J Med Chem*, 1998, 41: 3912—3916
- 13 Van der Veken P, Senten K, Kertész I, Haemers A, Augustyns K. β -Fluorinated proline derivatives: potential transition state inhibitors for proline selective serine dipeptidases. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 969—972
- 14 Patel DV, Schmidt RJ, Biller SA, Gordon EM, Robinson SS, Manne V. Farnesyl diphosphate-based inhibitors of rasfarnesyl-protein transferase. *J Med Chem*, 1995, 38: 2906—2921
- 15 Duggan ME, Karanewsky DS. Preparation of optically active 2-aminoalkylphosphinic and phosphonic acids. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24: 2935—2938
- 16 Smith ECR, McQuaid LA, Paschal JW, DeHoniesto J. An enantioselective synthesis of D-(-)-2-amino-3-phosphonopropanoic and L-(+)-2-amino-3-phosphonopropanoic acid. *J Org Chem*, 1990, 55: 4472—4474
- 17 Pachamuthu K, Schmidt RR. Straightforward synthesis of gem-phosphonate-phosphate containing compounds via one-pot reaction of thioesters with diethyl phosphite. *Chem Commun*, 2004, 1078—1079
- 18 Wróblewski AE, Piotrowska DG. Enantiomeric phosphonate analogs of the docetaxel C-13 side chain. *Tetrahedron: Asymm*, 2000, 11: 2615—2624
- 19 Patel DV, Rielly-Gauvin K, Ryono DE. Preparation of peptidic α -hydroxy phosphonates a new class of transition state analog renin inhibitors. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 5587—5590
- 20 De Risi C, Dondoni A, Perrone D, Pollini GP. *O*-Silyl triflate-promoted addition of diethyl phosphite to chiral aldonitrone. A rapid access to complex α -amino phosphonates and their *N*-hydroxy derivatives. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 3033—3036
- 21 Hanessian S, Bennani YL, Herveo Y. A novel asymmetric synthesis of α - and β -amino aryl phosphonic acids. *Synlett*, 1993, 35—36
- 22 Soloshonok VA, Belokon YN, Kuzmina NA, Maleev VI, Svistunova NY, Solodenko VA, Kukhar VP. Asymmetric synthesis of phosphorus analogues of dicarboxylic α -amino acids. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1992, 1525—1529
- 23 Behr JB, Evina CM, Phung N, Guillerme G. Synthesis of (difluoromethyl)phosphonate azasugars designed as inhibitors for glycosyl transferases. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1997, 1597—1600
- 24 Zhang D, Yuan C. Highly enantioselective synthesis of β -aminophosphinates with two stereogenic atoms and their conversion into optically pure ethyl β -amino-*H*-phosphinates. *Chem Eur J*, 2009, 15: 4088—4101
- 25 Defacqz N, Touillaux R, Tinant B, Declercq JP, Peeters D, Marchand-Brynaert J. Diels-Alder reactivity of trialkyl 2-phosphonoacrylates with *N*-buta-1,3-dienylsuccinimide. *J Chem Soc Perkin Trans 2*, 1997, 1965—1968
- 26 Wang Y, Wang Y, Yu J, Miao Z, Chen R. Stereoselective synthesis of α -amino(phenyl)methyl(phenyl)phosphinic acids with *O*-pivaloylated D-galactosylamine as chiral auxiliary. *Chem Eur J*, 2009, 15: 9290—9293
- 27 Wang Y, Wang F, Wang Y, Miao Z, Chen R. Glycosylation-induced and Lewis acid catalyzed asymmetric synthesis of β -*N*-glycosidically linked α -aminophosphonic acids derivatives. *Adv Synth Catal*, 2008, 350: 2339—2344
- 28 Thompson AS, Humphrey GR, DeMarco AM, Mathre DJ, Grabowski EJ. Direct conversion of activated alcohols to azides using diphenyl phosphorazidate. A practical alternative to Mitsunobu conditions. *J Org Chem*, 1993, 58: 5886—5888
- 29 Cristau HJ, Pirat JL, Drag M, Kafarski P. Regio- and stereoselective synthesis of 2-amino-1-hydroxy-2-aryl ethylphosphonic esters. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 9781—9785
- 30 Lohray BB, Maji DK, Nandan E. Stereoselective synthesis of dihydroxyphosphonates via asymmetric dihydroxylation of unsaturated phosphonate esters: Synthesis of hydrox amino phosphonates via cyclic sulfites. *Indian J Chem*, 1995, 34B: 1023—1025
- 31 Midura HW, Mikolajczyk M. Asymmetric cyclopropanation of chiral (1-dimethoxyphosphoryl-2-phenyl)vinyl *p*-tolyl sulfoxide: A new

- synthesis of enantiomerically pure 2-amino-3-phenyl-1-cyclopropane-phosphonic acid-a constrained analog of phaclofen. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 3061—3065
- 32 Yuan C, Xu C, Zhang Y. Enzymatic synthesis of optically active 1- and 2-aminoalkanephosphonates. *Tetrahedron*, 2003, 59: 6095—6102
- 33 Terada M, Ikehara T, Ube H. Enantioselective 1,4-addition reactions of diphenyl phosphite to nitroalkenes catalyzed by an axially chiral guanidine. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 14112—14113
- 34 Wang J, Heikkinen LD, Li H, Zu L, Jiang W, Xie H, Wang W. Quinine-catalyzed enantioselective Michael addition of diphenyl phosphite to nitroolefins: Synthesis of chiral precursors of α -substituted β -aminophosphonates. *Adv Synth Catal*, 2007, 349: 1052—1056
- 35 Wilt JC, Pink M, Johnston JN. A diastereo- and enantioselective synthesis of α -substituted *anti*- α,β -diaminophosphonic acid derivatives. *Chem Commun*, 2008, 4177—4179
- 36 Cravotto G, Giovenzana GB, Pagliarin R, Palmisano G, Sisti M. A straightforward entry into enantiomerically enriched β -amino- α -hydroxyphosphonic acid derivatives. *Tetrahedron: Asymm*, 1998, 9: 745—748
- 37 Thomas AA, Sharpless KB. The catalytic asymmetric aminohydroxylation of unsaturated phosphonates. *J Org Chem*, 1999, 64: 8379—8385

Recent progress in asymmetric synthesis of β -aminophosphonates and -phosphinates

YU JiPan, MIAO ZhiWei & CHEN RuYu

State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry; Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: As the isosteric or bio-isosteric analogues of the corresponding β -amino acid, β -aminophosphonates and -phosphinates have diverse and interesting biological and biochemical properties. This article reviews the recent studies on the asymmetric synthesis of optically active β -aminophosphonates and -phosphinates by auxiliary induced, enzymatic resolution and catalyst catalysed methods.

Keywords: β -aminophosphonates, asymmetric synthesis, optical activity