

Хиральные гидроксифосфонаты: синтез, конфигурация, биологические свойства

О.И.Колодяжный

Институт биоорганической химии и нефтехимии Национальной академии наук Украины
02094 Киев, ул. Мурманская, 1, Украина, факс +38(044)573–2552

Обобщен и систематизирован литературный материал по синтезу, абсолютной конфигурации и биологическим свойствам хиральных гидроксифосфонатов. Обсуждены различные примеры асимметрического синтеза гидроксифосфонатов с помощью фосфо-альдольной реакции, восстановления кетофосфонатов, химико-ферментативного подхода и др. Рассмотрены методы определения оптической чистоты и абсолютной конфигурации гидроксифосфонатов с использованием модификации хиральными реагентами, ЯМР, кругового дихроизма, ГЖХ и ВЭЖХ на колонках с хиральными сорбентами и др. Показано значение гидроксифосфонатов как перспективных соединений для создания новых лекарственных средств и биорегуляторов. Библиография — 263 ссылки.

Оглавление

I. Введение	254
II. Асимметрический синтез гидроксифосфонатов	255
III. Определение абсолютной конфигурации гидроксифосфонатов	274
IV. Биологическая активность гидроксифосфонатов	276
V. Заключение	278

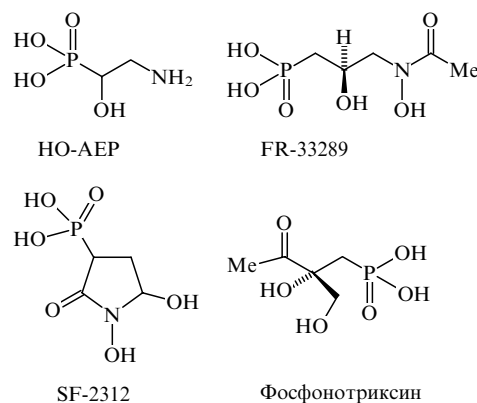
I. Введение

Гидроксифосфоновые кислоты образуют важный класс соединений, представители которого встречаются в природе. Фосфорорганические соединения природного происхождения со связью С–Р были неизвестны до 1959 г.,^{1–3} когда Хоригучи и Кандатцу³ впервые обнаружили их в живых организмах. Вскоре после этого из природных источников было выделено значительное количество различных amino- и гидроксифосфонатов. Среди гидроксифосфоновых кислот природного происхождения наиболее известны 1-гидрокси-2-аминоэтилфосоновая кислота (НО-АЕР), 3-(*N*-ацетил-*N*-гидроксиамино)-2-гидроксипропилфосоновая кислота (FR-33289), 1,5-дигидрокси-2-оксопирролидин-3-фосоновая кислота (SF-2312), фосфонотриксин и др.^{1,2} Многие из этих соединений привлекают внимание своими интересными биологическими свойствами как антибактериальные, противовирусные, противораковые препараты, антибиотики, ингибиторы ферментов, миметики аминокислот, пестициды.^{4–8}

О.И.Колодяжный. Доктор химических наук, профессор, заведующий отделом химии физиологически активных соединений фосфора ИБОНХ НАН Украины. Телефон: +38(044)573–2555; e-mail: oikol123@ukr.net

Область научных интересов: органический синтез, фосфорорганическая химия, асимметрический синтез, стереоселективные реакции, биологически активные соединения.

Дата поступления 25 февраля 2005 г.



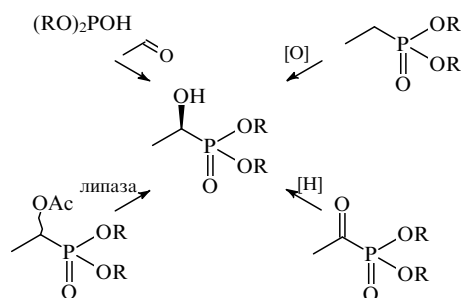
Физиологическая активность гидроксифосфонатов обусловлена, с одной стороны, их структурным подобием биологически важным фосфатам, у которых связь Р–О заменена на связь Р–С, а с другой стороны, структурной аналогией α -гидроксиалкилфосфоновых и α -гидроксикарбоновых кислот. Замена карбоксильной группы в гидроксикарбоновых кислотах на фосфонатную группу приводит к тому, что гидроксифосфоновые кислоты проявляют ингибирующий эффект по отношению к ферментам и рецепторам, с которыми обычно связываются природные гидроксикарбоновые кислоты. Биологическая активность фосфоновых кислот в значительной мере определяется абсолютной конфигурацией стереогенного α -атома углерода. Например, из четырех возможных диастереомеров антибиотика алафосфолина наибольшую активность по отношению к патогенным микроорганизмам проявляет (*S,R*)-диастереомер.⁹

В настоящее время синтезированы и детально изучены гидроксифосфонаты различного строения, содержащие одну или несколько гидроксильных групп в составе органического радикала, среди которых производные углеводов, пуриновых оснований, нуклеотидов и др. Наиболее интенсивно были исследованы α - и β -гидроксифосфонаты, α -гидрокси- β -аминофосфонаты, полигидроксифосфонаты, а также фторсодержащие гидроксифосфонаты, являющиеся изостерическими аналогами природных соединений и проявляющие высокую биологическую активность.

Накопленный на сегодняшний день значительный фактический материал по синтезу, свойствам и практическому применению гидроксифосфонатов все еще остается несистематизированным, а имеющиеся в некоторых случаях противоречивые сведения требуют критического рассмотрения. Это побудило нас написать обзорную статью, в которой впервые обобщены литературные данные по методам получения и свойствам хиральных гидроксифосфонатов, а также их применению в качестве биологически активных веществ или фармацевтических препаратов. Можно надеяться, что представленные в данном обзоре сведения будут полезны для химиков, интересующихся различными аспектами органической химии и стереохимии.

II. Асимметрический синтез гидроксифосфонатов

Интенсивное развитие химии и биологии гидроксифосфонатов в последнее десятилетие было обусловлено разработкой высокоэффективных способов их получения.^{10,11} Хиральные гидроксифосфоновые кислоты могут быть получены различными методами: кинетическим разделением рацемических смесей, ферментативным или асимметрическим синтезом. Важнейшим подходом к синтезу гидроксифосфонатов является фосфорилирование карбонильных соединений с образованием связи C—P (фосфонилирование). Известны два метода асимметрического фосфонилирования карбонильных соединений: фосфо-альдольное присоединение и реакция фосфонатных карбанионов с альдегидами или кетонами. Фосфо-альдольная конденсация (реакция Абрамова) занимает в этом ряду ведущее место, являясь одним из наиболее удобных методов синтеза хиральных α -гидроксиалкилфосфонатов.^{12,13}

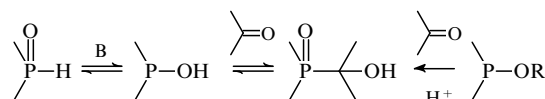


В последние годы все шире используют химико-ферментативный метод синтеза оптически активных гидроксифосфонатов.¹⁴ Доступными способами получения этих соединений являются также энантиоселективное восстановление кетофосфонатов,¹⁵ энантиоселективное гидроксилирование фосфонат-стабилизированных карбанионов,¹⁶ [2,3]-сигматропная перегруппировка Виттига.¹⁷

1. Фосфо-альдольная конденсация (реакция Абрамова)

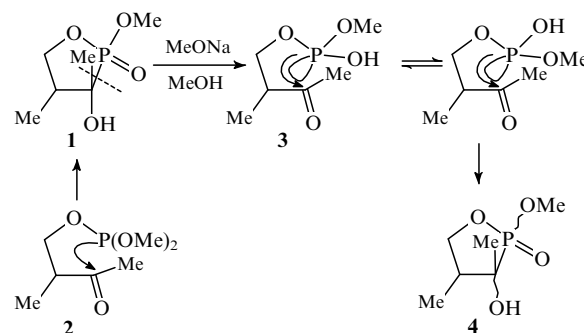
Существует два типа фосфо-альдольной конденсации: реакция диалкилфосфитов с карбонильными реагентами в

присутствии основного катализатора, смещающего таутомерное равновесие диалкилфосфитов в сторону P(III)-формы, и взаимодействие триэфиров фосфористой кислоты с карбонильными соединениями в присутствии протонодонорного реагента (фенола, карбоновой кислоты, хлоргидрата третичного амина или анилина и др.) или кислоты Льюиса. Реакция триэфиров фосфористой кислоты с карбонильными соединениями протекает в две стадии: обратимое присоединение карбонильного реагента к трехвалентному атому фосфора с образованием связи углерод—фосфор и гидролиз эфирной группы при атоме углерода с образованием α -гидроксифосфоната.^{12, 18–20}

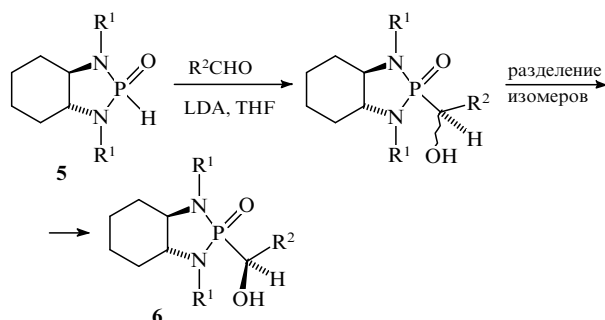


B — основание.

В присутствии третичных аминов и некоторых других оснований гидроксиалкилфосфонаты распадаются на исходные диалкилфосфит и карбонильную составляющую. Данное превращение называется ретро-реакцией Абрамова. Исследования с помощью спектроскопии ЯМР^{21,22} и кинетическими методами^{19,20} показали, что ретро-реакция Абрамова существенно влияет на стереохимию образующихся гидроксифосфонатов. Например, была изучена стереохимия катализируемой метилатом натрия реакции ретро-распада диастереомеров 3-гидрокси-3,4-диметил-2-метокси-1,2-оксафосфолан-2-она (**1**), полученного циклизацией фосфита **2**.²³ Под действием метилата натрия в метаноле диастереомерно чистые гидроксифосфонаты **1** подвергались рацемизации. По мнению авторов, механизм реакции включает расщепление связи P—C (ретро-реакцию Абрамова) и эпимеризацию хирального P-аниона **3**, что обуславливает образование в ходе последующей циклизации смеси диастереомеров **4**. Другой возможной причиной рацемизации является разрыв эндоциклической связи P—O в соединении **1**.



Асимметрическими индукторами в реакции Абрамова могут быть хиральные фосфониты и фосфиниты, имеющие стереогенный атом фосфора, а также фосфиты, которые содержат у атома фосфора остатки оптически активных спиртов, аминоспиртов и аминов. Наиболее часто используют фосфиты, полученные на основе хиральных 1,2-диаминоциклогексана, эфедрина, бинола, ментола и др. Присоединение хиральных диалкилфосфитов и их анионов к ахиральным альдегидам приводит к образованию α -гидроксифосфонатов с умеренной стереоселективностью.^{24–40} Например, взаимодействие бициклических хиральных диамидов фосфористой кислоты **5** с альдегидами дает α -гидроксиалкилфосфонамиды **6** с хорошими выходами. Наличие объемистых заместителей в молекулах амидофосфита и альдегида увеличивает стереоселективность реакции.^{24–29}

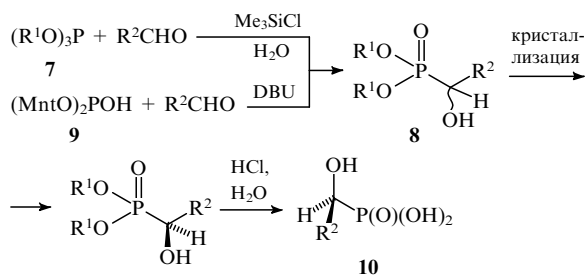


LDA = LiNPr_2 .

R^1	R^2	dr	Ссылки
2-MeC ₆ H ₄ CH ₂	PhCH=CH	1:1	24
Bn	CH ₂ =CH	1.4:1	24
1-NaphCH ₂	PhCH=CH	1.5:1	24
(S)-PhMeCH	Ph	1.8:1	29
Bn	PhCH=CH	4.0:1	24
Bu ⁱ CH ₂	PhCH=CH	7.9:1	24
Bu ⁱ CH ₂	Ph	25:1	24

dr — соотношение диастереомеров.

Природа хиральных алкоксигрупп у атома фосфора оказывает значительное влияние на стереоселективность фосфоальдольной конденсации. Так, реакция трис(глюкофуранозил)фосфита **7** с бенальдегидом в присутствии триметилхлорсилана протекает с хорошей стереоселективностью, давая преимущественно только один изомер гидроксифосфоната **8** с диастереомерным избытком (de) 84%. В то же время триментил- и триборнилфосфит реагируют с альдегидами с низкой стереоселективностью, приводя к смесям диастереомеров гидроксифосфонатов **8**.^{30,31} Реакция диментилфосфита (**9**) с ароматическими и алифатическими альдегидами в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в качестве катализатора протекает с умеренной стереоселективностью. Диастереомеры **8** разделяли, и после гидролиза эфирных групп получали кислоты **10** 96–98%-ной энантиомерной чистоты (ee).^{30–33}

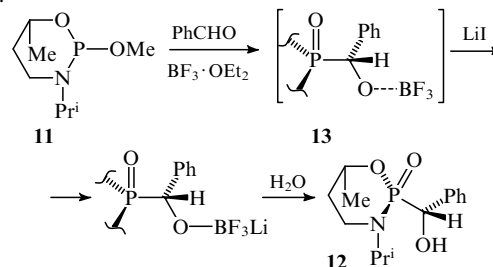


R^1	R^2	$de, \%$	Ссылки
GF	Ph	84	31
Mnt	Pr ⁱ	60	31
Mnt	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	40	31
Mnt	4-MeOC ₆ H ₄	35	30
Mnt	Ph	33	31
Brn	Ph	33	30

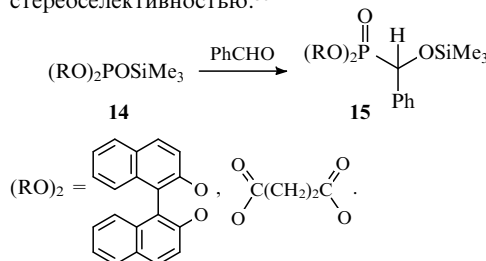
GF — (–)-1,2,5,6-диизопропилиден-D-глюкофураноз-3-ил, Mnt — (1S,2R,5S)-ментил, Brn — *эндо*-борнил.

Гордон и Эванс установили,³⁴ что реакция 2-метокси-1,3,2-оксазифосфинана **11** с бенальдегидом в присутствии эфира трехфтористого бора дает диастереомеры 2-(α -гидроксibenзил)-2-оксо-1,3,2-оксазифосфинана **12** в соотношении 1:2–1:4. Авторы предположили, что реакция про-

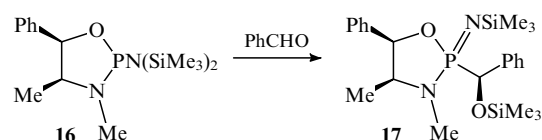
текает через образование высокореакционноспособного комплекса трехфтористого бора с бенальдегидом, который реагирует с фосфитом, давая комплекс **13**. Стереоселективность реакции в первую очередь определяется стадией образования комплекса **13**, который после обработки иодидом лития и гидролиза превращается в гидроксиалкилфосфонат **12**.



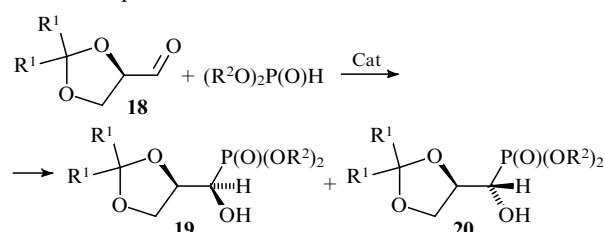
Хиральные силлфосфиты **14** вступают в фосфоальдольную реакцию с бенальдегидом при комнатной температуре, давая силилоксифосфонаты **15** с невысокой стереоселективностью.³⁵



Присоединение хиральных диазифосфолидинов, являющихся производными эфедрина, к карбонильным соединениям также протекает с умеренной стереоселективностью.^{36–39} Исключением является модифицированная реакция Мукайамы силилированных λ^3 -диазифосфолидинов **16** с альдегидами, которая приводит к образованию только одного диастереомера — продукта присоединения **17** ($ee > 98\%$).³⁶ Соединение **17** легко превращается в α -гидроксифосфонат, обладающий фармакологической активностью.^{37,38}



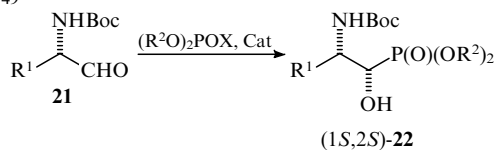
Конденсация ахиральных фосфитов с хиральными альдегидами протекает с низкой стереоселективностью. Например, реакция диалкилфосфитов с 2,3-*O*-защитненным D-глицеральдегидом **18** в присутствии таких катализаторов, как триэтиламин, фторид лития или цезия, дает смесь диастереомеров гидроксифосфонатов **19** и **20** в соотношении 45:55–35:65. Применение диэтилфосфита лития несколько увеличивает стереоселективность реакции.⁴¹ Энантиомерно чистые изопропилиден- и циклогексилидензащищенные



$R_1^1 = \text{Me}_2, (\text{CH}_2)_5$; $R^2 = \text{Et}, \text{Pr}^i$; Cat = DBU, Et₃N, CsF, LDA.

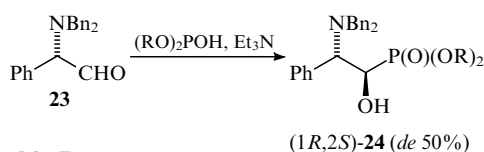
1,2,3-тригидроксипропилфосфонаты (1*R*,2*R*)-**19** и (1*S*,2*R*)-**20** удается выделить из рацемического продукта при помощи колоночной хроматографии.^{42–44}

Фосфонилирование хиральных α-аминоальдегидов является наиболее удобным и гибким способом получения оптически чистых стереомеров α-гидрокси-β-аминоалкилфосфоновых кислот.^{45–55} На стереохимию реакции сильно влияет количество заместителей у атома азота. Так, присоединение диалкилфосфитов к *N*-*mpem*-бутилоксикарбонил-(*S*)-фенилглицинал (21, R¹ = Ph) приводит к образованию (1*S*,2*S*)-1-гидрокси-2-аминофосфоната **22**⁴⁸ — фосфонатного аналога боковой цепи природного противоопухолевого вещества паклитакселя. Аналогично осуществляется фосфонилирование *N*-бензоил-(*S*)-фенилглициналя. В то же время реакция диалкилфосфитов с *N,N*-дибензилфенилглициналем (**23**) дает в основном (1*R*,2*S*)-диастереомер **24**.⁴⁹



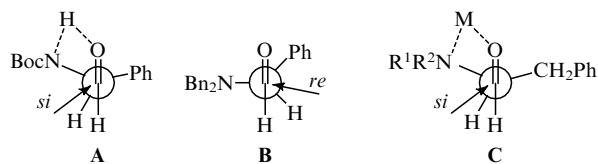
Boc = Bu^tOC(O).

R ¹	R ²	X	Cat	dr	Ссылки
Ph	Me	Li	—	74:26	48
Bn	Et	SiMe ₃	TiCl ₄	60:40	47, 50
Ph	Me	SiMe ₃	—	83:17	48
Bn	Et	SiMe ₂ Bu ^t	TiCl ₄	98:2	47
Bn	Et	SiMe ₃	SnCl ₄	74:26	50
Bu ^t OC ₆ H ₄ CH ₂	Et	H	KF	80:20	50
Bu ^t	Et	H	KF	81:19	50



R = Me, Et.

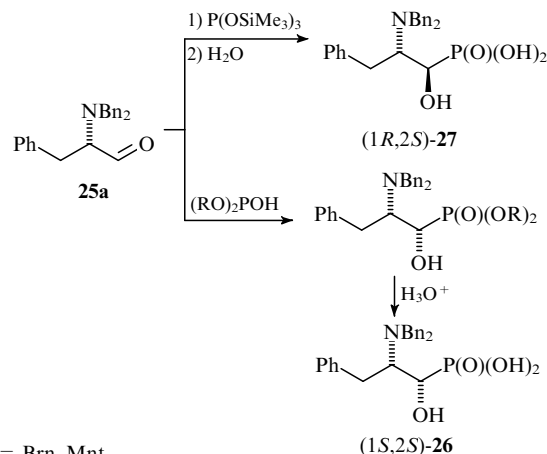
Различная стереонаправленность реакции объясняется тем, что в молекуле (*S*)-*N*-Boc-производного **21** внутримолекулярная водородная связь стабилизирует конформацию **A**, поэтому диалкилфосфит атакует *si*-стереофасную сторону карбонильной группы, приводя к образованию (*S*)-аддукта. В случае (*S*)-*N,N*-дибензильного производного **23** внутримолекулярная водородная связь не образуется, поэтому фосфит предпочтительно атакует *re*-сторону карбонильной группы (модель **B**).



M = Ti, Sn.

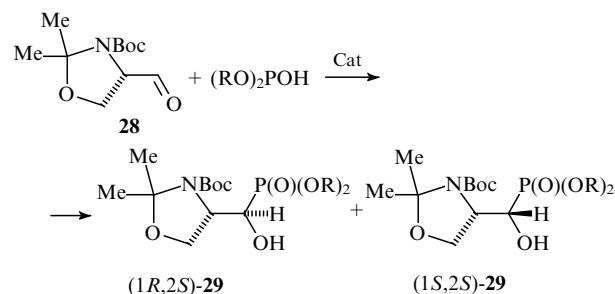
Стереоселективность реакции фосфитов с альдегидами зависит не только от строения исходных реагентов, но и от природы катализатора.^{47–52} Например, тетрагалоиды титана и олова эффективно катализируют реакцию сил-фосфитов с хиральными (*S*)-альдегидами **21** и **23**, благоприятствуя образованию (1*S*,2*S*)-диастереомеров. В этом случае атака *si*-стереофасной стороны контролируется образованием хелатного комплекса **C**.^{47, 50}

Реакция хирального альдегида **25a** с диментил- и диборнилфосфитом и последующий гидролиз дают оптически чистую 1-гидрокси-2-аминоалкилфосфоновую кислоту (1*S*,2*S*)-**26**, тогда как присоединение того же альдегида к трис(триметилсилил)фосфиту приводит к (1*R*,2*S*)-диастереомеру **27**, который выделили в кристаллическом виде.⁵⁵



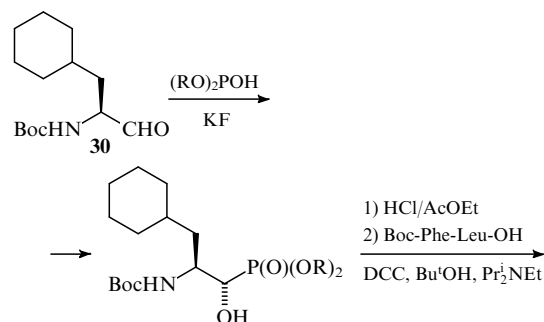
R = Brn, Mnt.

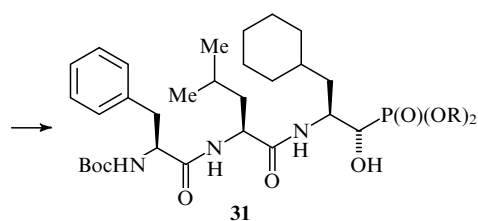
Конденсация диалкилфосфитов с альдегидом Гарнера **28** в присутствии триэтиламина приводит к образованию (1*R*,2*S*)-диастереомеров гидроксифосфонатов **29** (de 80%), которые очищают колоночной хроматографией. Проведение реакции с изопропилатом титана(IV) в качестве катализатора дает смесь (1*R*,2*S*)- и (1*S*,2*S*)-диастереомеров **29** в соотношении ~1:1, из которой при помощи колоночной хроматографии на силикагеле удается выделить чистый (1*S*,2*S*)-диастереомер **29**.⁵³



R = Me, Et; Cat = Et₃N, Ti(OPrⁱ)₄.

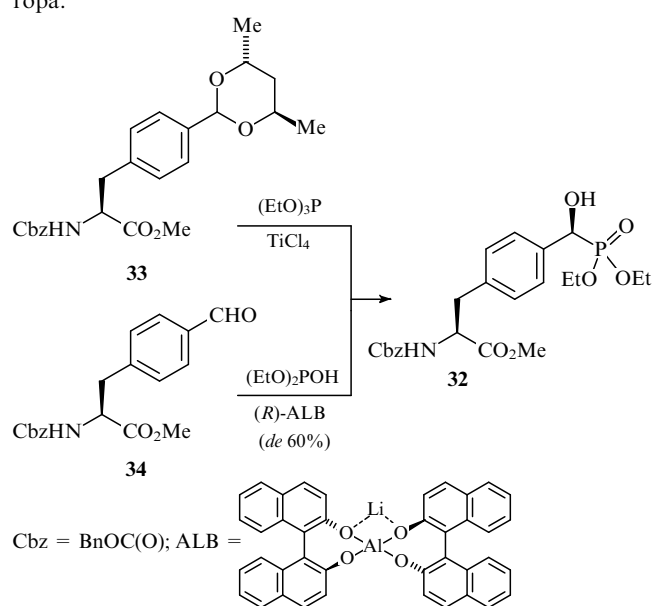
Патель и соавт.⁸ использовали реакцию диалкилфосфитов с хиральным альдегидом **30** для получения энантиомерно чистых фосфонатных аналогов трипептидов — α-гидрокси-фосфонатов **31**, являющихся высокоэффективными ингибиторами ренина.



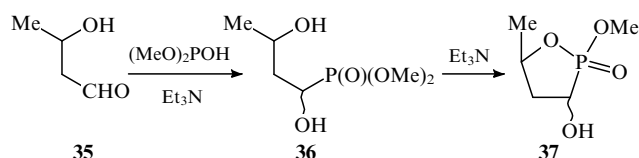


R = Me, Et; DCC = cyclo-C₆H₁₁-N=C=N-C₆H₁₁-cyclo.

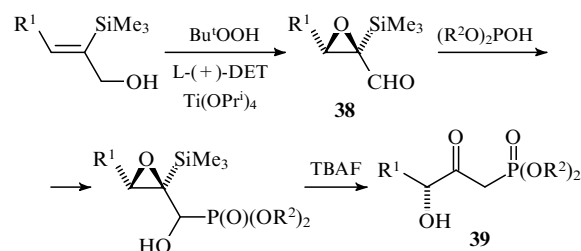
Шибуйя и сотр.⁵⁴ разработали стереоконтролируемые методы синтеза гидроксифосфонатного аналога тирозина **32** на основе реакции ацетала хирального пентан-2,4-диола и защищенного 4-формил-L-фенилаланина **33** с триэтилфосфитом в присутствии тетрахлорида титана, а также взаимодействием диэтилфосфита с метиловым эфиром N-бензилоксикарбонил-4-формил-L-фенилаланина (**34**) в присутствии хирального гетеробиметаллического катализатора.



Присоединение диметилфосфита к 3-гидоксибутаналью (**35**) приводит к смеси диастереомеров 1,3-дигидоксибутилфосфоната **36** в соотношении 3 : 7. Абсолютная конфигурация атомов C(1) и C(3) в этих диолах была определена с помощью спектров ЯМР ¹³C их O-бензилиденовых производных. Внутримолекулярная циклизация фосфонатов **36** в присутствии триэтиламина дает смесь диастереомеров 3-гидокси-5-метил-2-метокси-1,2-оксафосфолан-2-онов (**37**).⁵⁶



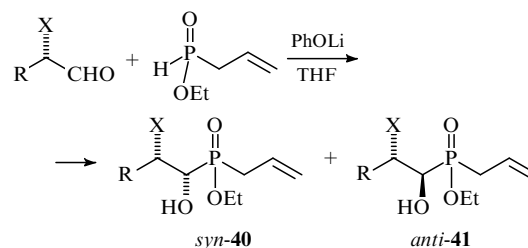
Хиральные эпоксиальдегиды **38**, получаемые асимметрическим эпексидированием по Шарплессу 2-триметилсилил-алк-2-енолов, вводят в реакцию с диалкилфосфитами, которая протекает с образованием β-кето-γ-гидроксифосфонатов **39** с ee 96–97%.⁵⁷



R¹ = n-C₄H₉, n-C₁₀H₂₁; R² = Me, Ph;

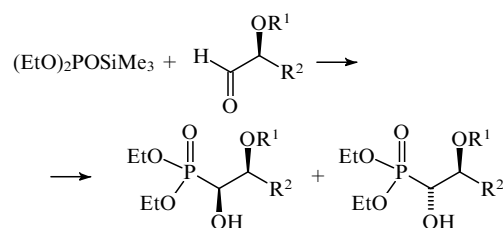
DET — диэтилартрат; TBAF = Bu₄N⁺F⁻.

β-Замещенные α-гидроксифосфинаты **40** и **41** получают катализируемой фенолятом лития реакцией защищенных α-гидрокси- и α-аминоальдегидов с этилаллилфосфинатом.⁵⁸



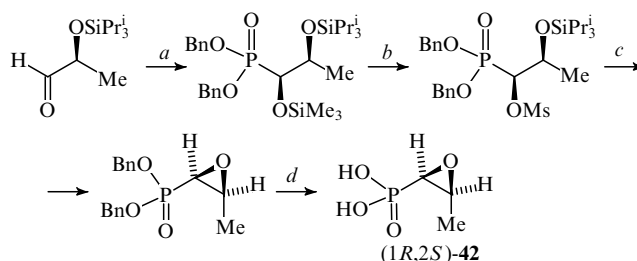
R = Me, Bu^t, Ph, Bn; X = OSiMe₂Bu^t, NBn₂.

Фосфонилирование α-силилоксиальдегидов силлфосфитами осуществили Бонджини и соавт.^{59,60} Стереоселективность реакции возрастает с увеличением объема триалкилсилильных заместителей в молекулах фосфита и альдегида (*dr* 33 : 67–92 : 8).



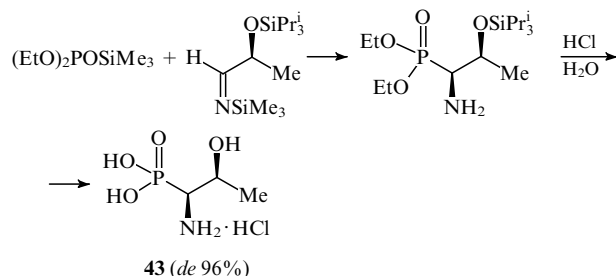
R¹ = SiEt₃, SiPr₃ⁱ, SiMe₂Bu^t; R² = Me, Prⁱ, n-C₅H₁₁, Ph.

Данная реакция была использована при разработке метода синтеза фосфомицина **42**, являющегося эффективным антибиотиком природного происхождения. Фосфомицин **42** был получен в результате стереоселективного присоединения дибензилтриметилсилилфосфита к O-триизопропилсилил-(S)-лактальдегиду.⁶¹

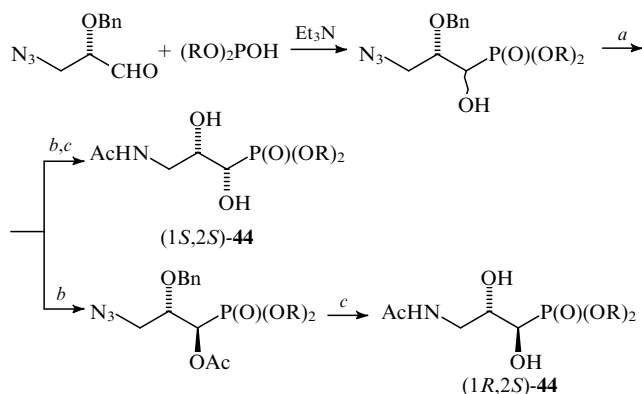


a — (BnO)₂POSiMe₃; b — MeSO₂Cl (MsCl), Et₃N, CH₂Cl₂; c — TBAF, SiO₂, THF, 20°C; d — H₂, Pd/C;

Аналогично реакцией триметилсилилдиэтилфосфита с *N*-триметилсилилимино-*(S)*-лактальдегидом получают *(1S,2S)*-фосфотреонин (**43**) высокой диастереомерной чистоты.⁶² Остальные стереоизомеры фосфотреонина были получены присоединением триметилсилилдиэтилфосфита к лактальдегиду с последующей инверсией по Мицунобу соответствующего α -гидрокси- β -силилоксифосфоната.⁶³



Диастереомерно чистые *(1R,2S)*- и *(1S,2S)*-1,2-дигидрокси-3-аминопропилфосфонаты **44** получают многостадийным синтезом, включающим реакцию *(S)*-3-азидо-2-бензилоксипропаналя с диалкилфосфитами, хроматографическое разделение стереоизомеров на колонке с силикагелем и дебензилирование водородом в присутствии палладия на угле.⁶⁴

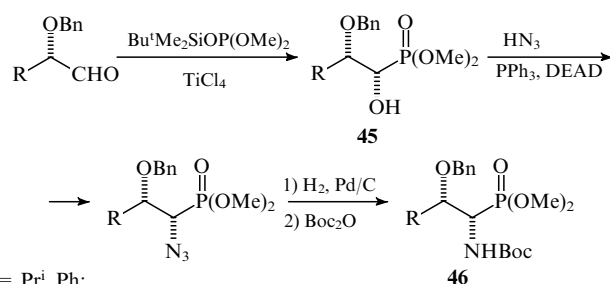


R = Me, Et;

a — хроматография на SiO₂; *b* — Ac₂O, Et₃N, DMAP; *c* — H₂, Pd/C;

DMAP = NMe₂.

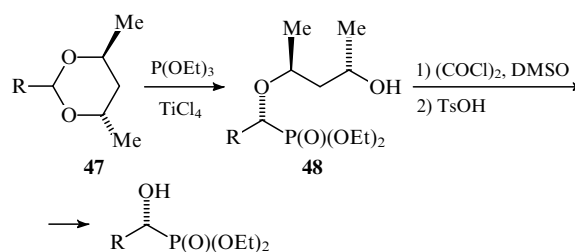
Стереоселективное гидрофосфонилирование α -бензилоксиальдегидов, катализируемое тетрагидридидом титана, применяют в синтезе фосфоновых аналогов гидроксиаминокислот. Шибуйя и сотр.^{65,66} использовали фосфо-альдольную реакцию для получения α -гидрокси- β -бензилоксифосфонатов **45**, которые взаимодействием с азотистоводородной кислотой и последующим восстановлением превращали в замещенные α -амино- β -гидроксифосфонаты **46**.



R = Prⁱ, Ph;

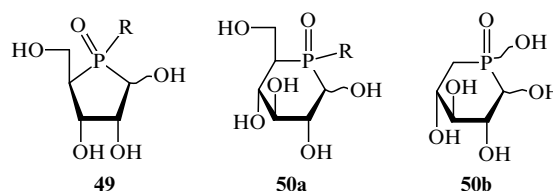
DEAD = EtO₂CN=NCO₂Et.

Реакция триэтилфосфита с гомохиральными ацетальми *(2S,4S)*-пентандиола **47** в присутствии четыреххлористого титана приводит к диастереоселективному образованию спиртов **48** (*dr* = 93:7), окисление которых по Сверну и последующая обработка *n*-толуолсульфокислотой дает гидроксифосфонаты (*ee* 95%).⁶⁷ Ямамото и сотр.⁶⁸ получили этим методом хиральные *(2R)*-1-амино-1-дезоксид-1-фосфинил-глицерины.

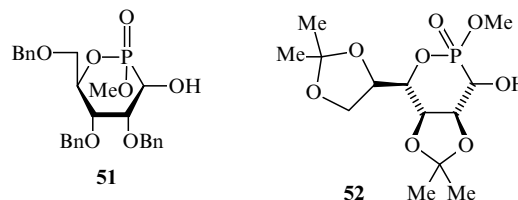


R = Prⁱ, Buⁿ, Bu^t; Ts = 4-MeC₆H₄SO₂.

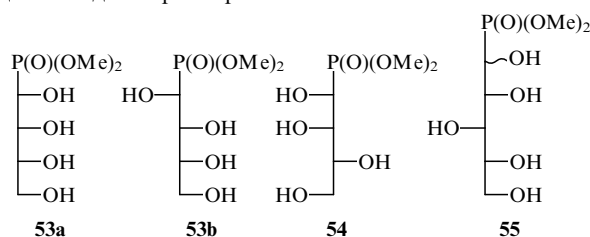
С помощью реакции Абрамова получены фосфорсодержащие аналоги D-рибофуранозы (соединения **49**) и D-глюкопиранозы (**50a**), а также 5-дезоксид-5-С-фосфинил-D-ксилоза (**50b**), на основе которых синтезированы псевдоуглеводные производные нуклеозидов, потенциально обладающие биологической активностью.^{69–71}



Реакцию Абрамова используют при получении стереохимически чистых δ -фосфонов **51** и **52**,⁷² строение которых доказано рентгеноструктурным анализом.⁷³

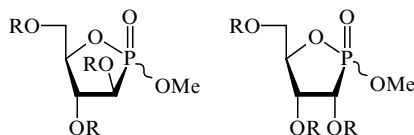


С помощью фосфо-альдольной реакции диметилфосфита с 2,4-*O*-бензилидовыми производными D-эритрозы и D-треозы были синтезированы полигидроксифосфонаты **53a, b**, **54**,⁷⁴ а присоединением диметилфосфита к 2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден-D-ксилозе получен полигидроксифосфонат **55** в виде смеси диастереомеров.⁷⁵



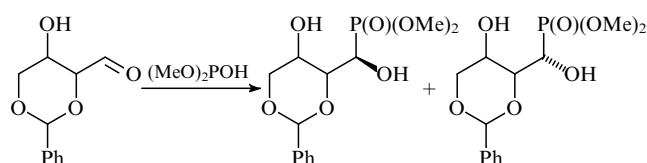
Врублевский^{76–79} синтезировал аналоги D-тетрулозы, D-рибозы и некоторых других углеводов, содержащие фосфор в аномерном положении. Присоединение триметилсилилэтилфосфита к 1,3-ди-*O*-бензил-4-*O*-(*mpem*-бутилдиме-

тилсилил)-D-тетрозе приводит к образованию диастереомеров гидроксифосфонатов. Циклизация (1S)- и (1R)-1-C-(диметилфосфонил)-D-эритритов, протекающая при каталитическом воздействии кислоты, дает аналоги метил-D-арабино- и -D-рибофуранозидов, содержащие фосфор в аномерном положении.^{77–79}



R = Me, Ph.

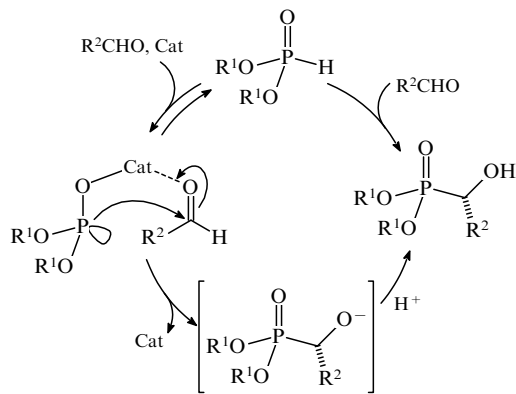
Диастереомерная смесь (1S)- и (1R)-2,4-O-бензильден-1-(диметилфосфонил)-D-треитов в соотношении 1:9 была получена присоединением диметилфосфита к 2,4-O-бензильденовому производному D-треозы в присутствии триэтиламина.⁷⁹



Аналогично, исходя из 2,4-O-бензильден-D-эритрозы синтезированы (1S)- и (1R)-диастереомеры 2,4-O-бензильден-1-(диметилфосфонил)-D-эритрита в соотношении 1:1.

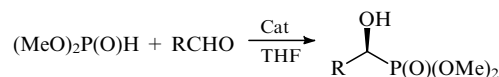
В последние годы все более интенсивно развивается асимметрический катализ фосфо-альдольной конденсации. На схеме 1 показан предполагаемый механизм реакции с участием асимметрического катализатора.⁸⁰

Схема 1

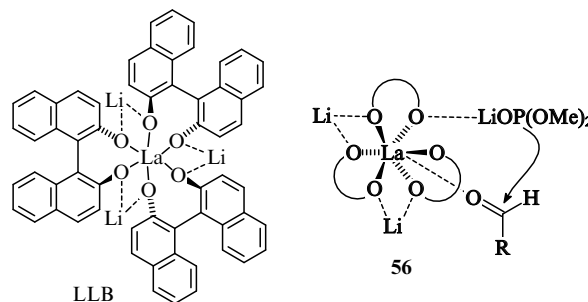


R¹ = Alk, R² = Alk, Ar и др.

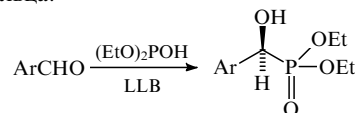
Для стереохимического контроля фосфо-альдольной реакции были предложены несколько типов асимметрических катализаторов. Шибазак и соавт.⁸¹ сообщили, что гетеробиметаллические комплексы LLB и ALB, содержащие хиральные бинафтольные лиганды, эффективно катализируют асимметрическое гидрофосфонирование ароматических альдегидов. Оптическая чистота полученных α-гидроксифосфонатов достигает ee 95%. Реакция протекает через образование промежуточного комплекса катализатора с фосфитом и альдегидом (например, комплекса **56** в случае LLB), внутри которого осуществляется нуклеофильная атака трехвалентного фосфора на карбонильный атом углерода в молекуле альдегида.



R	Cat = LLB, –78 °C		Cat = ALB, –40 °C	
	выход, %	ee, %	выход, %	ee, %
Ph	88	79	95	90
4-MeC ₆ H ₄	93	78	82	86
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	88	95	–	–
4-MeOC ₆ H ₄	87	93	88	78
4-NO ₂ C ₆ H ₄	85	36	85	71
4-ClC ₆ H ₄	80	63	80	83
PhCH=CH	90	84	85	82
PhCH=C(Me)	94	92	47	56
n-C ₅ H ₁₁	88	61	95	16



Шибуйя и соотр.^{82,83} проведя эту же реакцию, обнаружили, что энантиоселективность гидрофосфонирования ариальдегидов в присутствии LLB зависит от электронной природы заместителя в *para*-положении ароматического кольца.



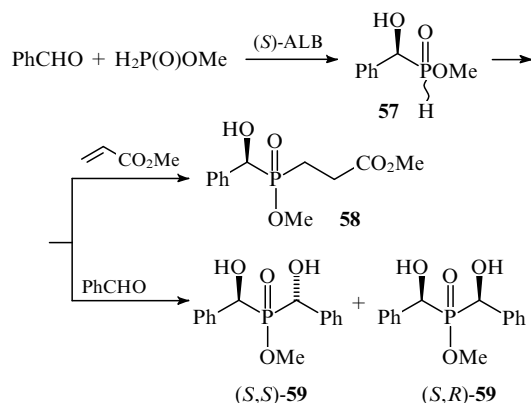
Ar	Выход, %	ee, %
Ph	98	20
4-MeOC ₆ H ₄	95	82
4-MeC ₆ H ₄	94	58
4-ClC ₆ H ₄	99	17

Спиллинг и соавт.²⁸ сообщили, что присоединение диалкилфосфитов к циннамальдегиду, катализируемое (R)-LLB, дает (S)-гидроксифосфонаты с хорошими выходами, но энантиоселективность составляет лишь ee ~30%. В дальнейшем для повышения стереоселективности реакции было предложено⁸⁰ вводить альдегид в реакционную среду очень медленно, на протяжении нескольких часов.

Комплексы, полученные из изопропилата титана(IV) и некоторых хиральных диолов, эффективно катализируют присоединение диэтилфосфита к ароматическим альдегидам. Например, комплекс, полученный из изопропилата титана(IV) и диизопропил-L-тарtrate, обеспечивает образование (R)-гидроксифосфонатов с ee 36–53%. Энантиоселективность реакции зависит от строения диола, электронной природы заместителя при карбонильной группе и донорных свойств растворителя.^{83,84}

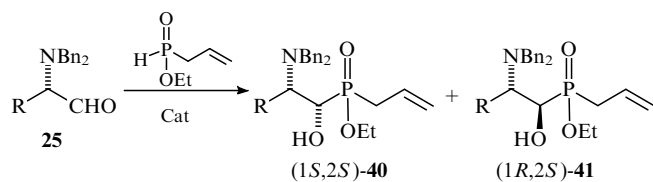
Присоединение метилгидрофосфита к ахиральным альдегидам в присутствии катализатора ALB протекает с умеренной диастереоселективностью, давая смеси диастереомеров (S)-α-гидрокси-Н-фосфинатов **57**, которые не удается

выделить в чистом виде. Соединения **57** реагируют с метилакрилатом и бензальдегидом с образованием соответственно гидроксифосфинатов **58** и смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров α,α' -дигидроксифосфинатов **59**, из которой после ацилирования был выделен чистый (*S,S*)-стереоизомер.⁸⁵



Сообщалось⁸⁶ также о реакции фосфорноватистой кислоты с альдегидами, инициируемой микроволновым излучением, которая протекает с образованием бис-(α -гидроксиалкил)фосфиновых кислот.

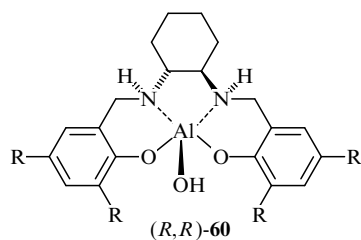
Каталитическое гидрофосфинилирование хиральных α -аминоальдегидов **25** в присутствии ALB приводит к производным α -гидрокси- β -аминофосфиновых кислот с умеренной стереоселективностью.^{87–89}



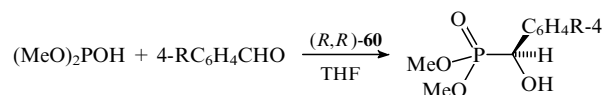
R	Cat	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Выход, %
Bn	(<i>R</i>)-ALB	50 : 50	74
Bn	(<i>S</i>)-ALB	7 : 93	63
Bu ⁱ	(<i>R</i>)-ALB	58 : 42	71
Bu ⁱ	(<i>S</i>)-ALB	5 : 95	51
Me	(<i>R</i>)-ALB	24 : 76	48
Me	(<i>S</i>)-ALB	6 : 94	52

Образование в результате реакции сложной смеси диастереомеров является следствием наличия в молекуле продукта трех асимметрических центров: на атомах α - и β -углерода и фосфора. Тем не менее, диастереомеры (*1S,2S*)-**40** и (*1R,2S*)-**41** удается разделить при помощи колонной хроматографии.^{54, 87, 88}

Хиральные салциеновые комплексы алюминия катализируют энантиоселективное протекание фосфо-альдольной реакции.⁹⁰ Так, использование хирального катализатора (*R,R*)-**60** в реакции диметилфосфита с замещенными бензальдегидами приводит к (*S*)-изомерам продуктов присоединения с *ee* ~ 50%.



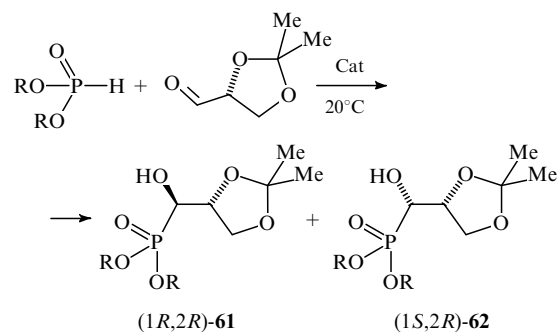
R = H, Bu^t.



R	H	Me	OMe	NO ₂	NMe ₂
<i>ee</i> , %	52	57	47	18	22

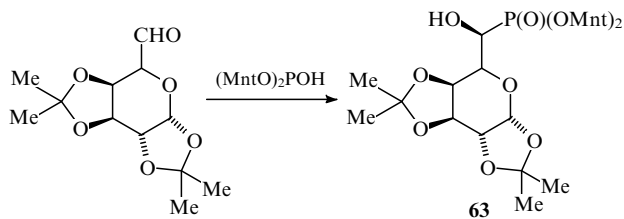
Оптически активный хинин катализирует реакцию *орто*-нитробензальдегида с диалкилфосфитами, давая (*S*)-энантиомеры гидроксифосфонатов с *ee* 80%.^{91, 92}

Эффективным методом, позволяющим увеличить стереоселективность фосфо-альдольной конденсации, является многократная асимметрическая индукция, которая представляет собой реакционный процесс, протекающий под стереохимическим контролем двух и более хиральных индукторов.^{93–98} Так, реакция оптически активного ди-(*1R,2S,5R*)-ментилфосфита с 2,3-*O*-изопропилиден-*D*-глицеральдегидом, в которой оба реагента являются хиральными индукторами, протекает с более высокой стереоселективностью, чем при участии одного хирального индуктора, давая смесь диастереомеров α -гидроксифосфонатов **61** и **62** с преобладанием *анти*-стереоизомера (*de* 60%).⁴³ Введение в реакцию третьего асимметрического индуктора — хирального катализатора ALB — увеличивает стереоселективность до 90%.⁴² Соотношение образующихся в ходе реакции изомеров зависит от природы растворителя и основания, а также от температуры. Полученные диастереомеры (*R,R*)-**61** и (*S,R*)-**62** были разделены кристаллизацией и колонной хроматографией на силикагеле. (*1S,2R*)-Конфигурация продукта присоединения была подтверждена рентгеноструктурным анализом.



R	Cat	Растворитель	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Ссылки
Et	DBU	—	45 : 55	43
Pr ⁱ	DBU	—	45 : 55	43
Mnt	DBU	—	20 : 80	43
Mnt	DBU	MePh	20 : 80	43
Mnt	DBU	THF	28 : 72	43
Mnt	DBU	CH ₂ Cl ₂	35 : 65	43
Mnt	NaOH	THF	30 : 70	43
Mnt	(<i>S</i>)-ALB	THF	5 : 95	42
Mnt	(<i>R</i>)-ALB	THF	22 : 78	42

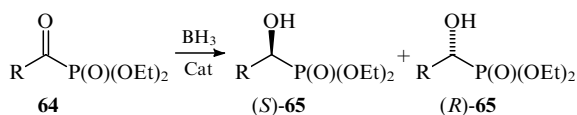
Реакция диметилфосфита с галакталем благодаря двойной асимметрической индукции протекает с высокой стереоселективностью, приводя к образованию C(6)-фосфорированных производных галактозы **63** с *de* ~ 100%. Продукты присоединения были выделены в виде оптически чистых кристаллических соединений.⁹⁸



2. Восстановление кетофосфонатов

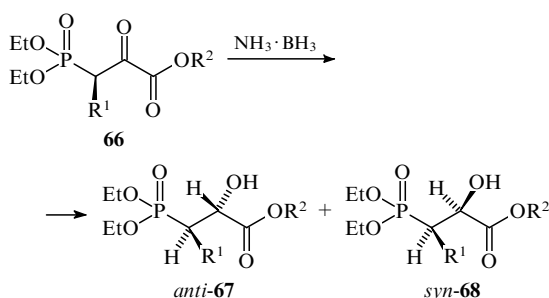
Энантиоселективное восстановление кетофосфонатов является одним из наиболее удобных методов синтеза хиральных гидроксифосфонатов. Асимметрическими индукторами в этой реакции могут служить кетофосфонаты, в молекулах которых содержатся оптически активные заместители, хиральные восстанавливающие реагенты или катализаторы.

Восстановление диэтил- α -кетофосфонатов **64** бораном в присутствии хиральных β -бутилоксазаборолитинов в качестве катализаторов дает (*S*)- и (*R*)-диэтил-1-гидроксипосфонаты **65** с хорошими выходами и удовлетворительными энантиомерными избытками (*ee* 53–83%).⁹⁹



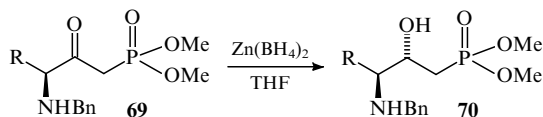
$\text{R} = \text{Et}, \text{Bu}^n, \text{Bu}^i$; *Cat* — β -бутилоксазаборолитин.

Восстановление кетофосфонатов **66** аммиак-борановым комплексом приводит к диастереомерам соответствующих гидроксифосфонатов **67** и **68** в соотношении 25 : 1.¹⁰⁰



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^n, \text{Bu}^n, n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; $\text{R}^2 = \text{Et}, \text{Pr}^i$.

Взаимодействие γ -*N*-бензиламино- β -кетофосфонатов **69** с боргидридом цинка приводит к *анти*- γ -амино- β -гидроксифосфонатам **70** с хорошей диастереоселективностью.¹⁰¹



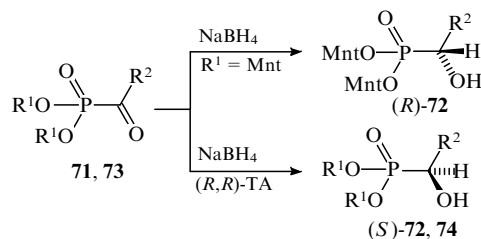
$\text{R} = \text{Pr}^i, \text{Ph}$.

Этим методом была синтезирована 1,5-дигидрокси-2-оксипирролидин-3-фосфоновая кислота (SF-2312), которая активна по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям.¹⁰²

Боргидрид натрия восстанавливает натриевые соли ацилфосфоновых и бис(ацилфосфоновых) кислот в соответствующие гидроксипосфонаты и дигидроксипосфонаты.¹⁰³

Восстановление диметилкетофосфонатов **71** боргидридом натрия в ТГФ протекает с низкой стереоселективностью, давая (*R*)-1-гидроксипосфонаты **72** (*de* ~ 30–35%).¹⁰⁴ Стереоселективность реакции удастся повысить за счет

образования хирального комплекса боргидрида натрия с природной D-винной кислотой. Энантиоселективное восстановление хиральным комплексом NaBH_4 –(*R,R*)-ТА диэтиларилофосфонатов **73** приводит к (*S*)-диэтил-1-гидроксипосфонатам **74** с *ee* ~ 60%, тогда как восстановление диметиларилофосфонатов **71** дает (*S*)-диметил-1-гидроксипосфонаты **72** с диастереомерной чистотой *de* 80–93%.¹⁰⁵

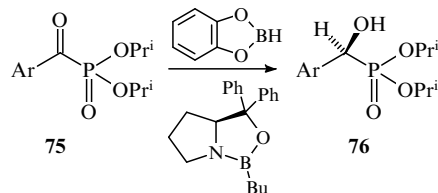


$\text{R}^1 = (1R,2S,5R)\text{-Mnt}$ (**71, 72**), Et (**73, 74**);

$\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{F}, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$; ТА — винная кислота.

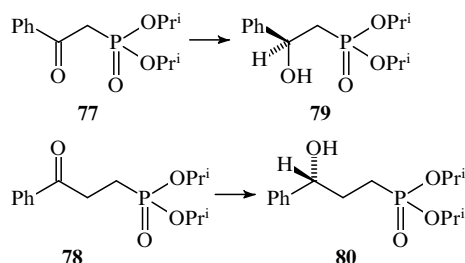
Более высокая стереоселективность восстановления диметиларилофосфонатов объясняется эффектом двойной асимметрической индукции, так как в этом случае суммируется индуцирующее действие ментильных остатков и винной кислоты.

Авторы работ^{15, 106, 107} предложили получать хиральные α -, β - и γ -гидроксифосфонаты восстановлением арилофосфонатов катехолбораном или боран–диметилсульфидным комплексом в присутствии 1,3,2-оксазаборолитинового катализатора. Энантиоселективное восстановление диизопропил- α -кетофосфонатов **75** бораном или катехолбораном, протекающее под контролем (*S*)-оксазаборолитинов, приводит к образованию (*S*)-1-гидроксипосфонатов **76** с 53–83%-ным энантиомерным избытком.



$\text{Ar} = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$.

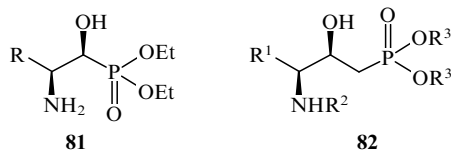
Напротив, восстановление β - (**77**) и γ -кетофосфонатов **78** в тех же условиях приводит к β - (**79**) и γ -гидроксипосфонатам **80**, имеющим абсолютную конфигурацию *R*.



Обработка α -кетофосфонатов **75** (–)-хлордиизопинкамфеилбораном дает (*S*)-диизопропил-1-гидроксипосфонаты **76** с более высокими энантиомерными избытками, чем при использовании катехолборана в присутствии оксазаборолитина.¹⁵

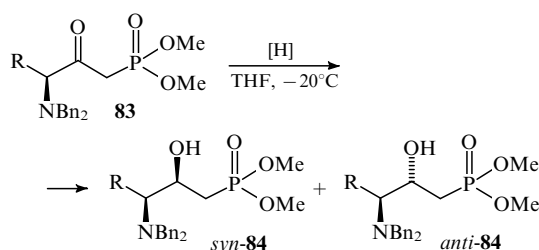
Восстановление α -кето- β -фталимидофосфонатов катехолбораном в присутствии оксазаборолитина в качестве катализатора с последующим деблокированием амино-

группы приводит к β -амино- α -гидроксифосфонатам **81** с высокой диастереоселективностью и хорошими выходами.¹⁰⁸ Этим же методом исходя из γ -амино- β -кетофосфонатов были получены 3-амино-2-гидроксифосфонаты **82**, являющиеся устойчивыми к гидролизу миметиками фосфатов.¹⁰⁹



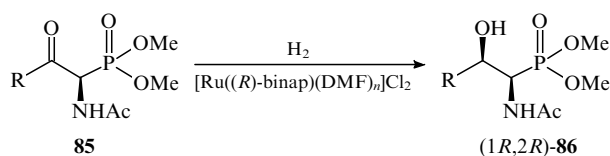
R = Me, Prⁱ, Buⁱ, Bn, 4-BnOC₆H₄CH₂.

Диастереоселективность восстановления γ -*N,N*-добензиламино- β -кетофосфонатов **83** не зависит от стерических факторов, определяемых размером заместителя у атома C(3). Конфигурации гидроксифосфонатов **84** подтверждены рентгеноструктурным анализом и спектральными исследованиями методом ЯМР.¹¹⁰



R	Восстановитель	Выход, %	syn : anti
Pr ⁱ	AlHBu ₂ ⁱ (DIBAL-H)	50	82 : 18
Pr ⁱ	NaBH ₄	44	85 : 15
Pr ⁱ	Катехолборан	69	> 98 : 2
Me	Катехолборан	85	> 98 : 2
Bn	Катехолборан	89	> 98 : 2
Ph	Катехолборан	82	90 : 10

Гидрирование (*R*)- α -ацетида- β -кетофосфонатов **85** в присутствии хирального бинафтильного комплекса рутения приводит к образованию гидроксифосфонатов (1*R*,2*R*)-**86** с хорошей энантио- и диастереоселективностью.¹¹¹



binap — 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил.

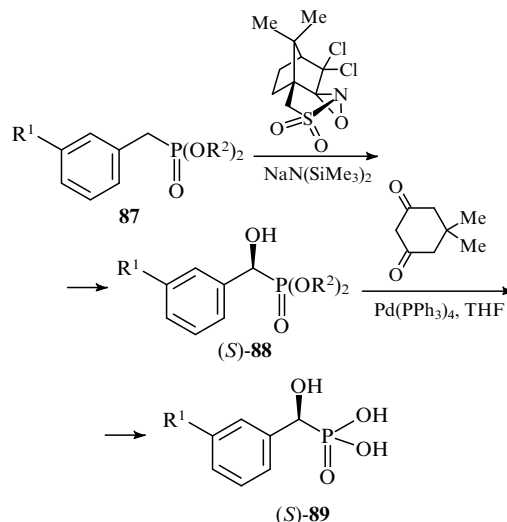
Томиока и сотр.¹¹² осуществили фотовосстановление диалкилкетопосфонатов, которое приводит к образованию α -гидроксифосфонатов с квантовыми выходами ~ 60–70%.

3. Окисление

Реакции окисления алкил- и алкенилфосфонатов широко используют в синтезе гидроксифосфонатов. Этот метод получил распространение после того, как было установлено, что окисление двойных углерод-углеродных связей в условиях асимметрического эпоксицирования или дигидроксилирования по Шарплессу и в случае фосфорорганических соединений протекает с высокими выходами, приводя к образованию продуктов высокой оптической чистоты.

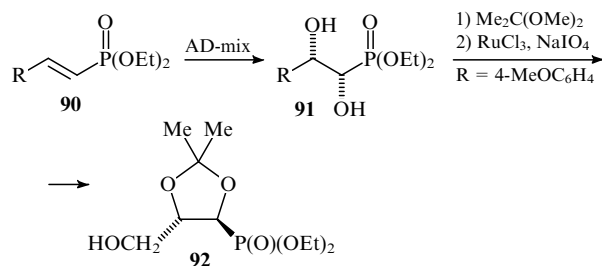
Стереоселективное окисление бензилфосфонатов **87** хиральными оксазиридинами дает α -гидроксифосфонаты **88**

с довольно высокой оптической чистотой, достигающей *ee* 69–98%. Дезэтерификация α -гидроксифосфонатов **88** димедоном в присутствии палладиевого катализатора протекает почти без рацемизации и приводит к образованию α -гидроксифосфоновых кислот **89** с *ee* 90–96%.^{16, 113}



R ¹	R ²	<i>ee</i> 88 , %	Ссылки
H	Me	93	16
NO ₂	Me	80	16
Cl	Me	87	16
OMe	Me	81	16
CF ₃	Et	98	113
H	CH ₂ =CHCH ₂	96	113
OPh	CH ₂ =CHCH ₂	98	113

Асимметрическое дигидроксилирование *E*-алкенилфосфонатов **90** с помощью реагентов AD-mix- α или AD-mix- β , представляющих собой смесь 1,4-бис(дигидрохинин)фталазина, феррицианида калия, поташа и осмиата калия, приводит к образованию оптически активных *трео*- α,β -дигидроксифосфонатов **91**.^{114–116}

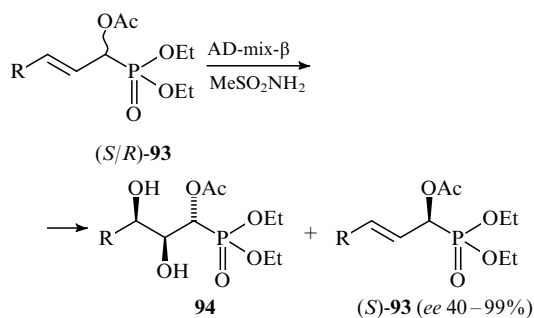


R	AD-mix	Выход 91 , %	<i>ee</i> , %
Ph	AD-mix- α	42	91
4-MeOC ₆ H ₄	AD-mix- α	71	95
4-MeOC ₆ H ₄	AD-mix- β	69	98
3-MeOC ₆ H ₄	AD-mix- α	67	96
4-ClC ₆ H ₄	AD-mix- α	65	98
1-Нафтил	AD-mix- α	80	93
2-Фурил	AD-mix- α	17	88
n-C ₇ H ₁₃	AD-mix- β	63	84

Наиболее высокая энантиоселективность (*ee* > 88%) достигается при окислении *E*-алкенилфосфонатов, содержащих ароматический заместитель при двойной связи. Диолы **91**

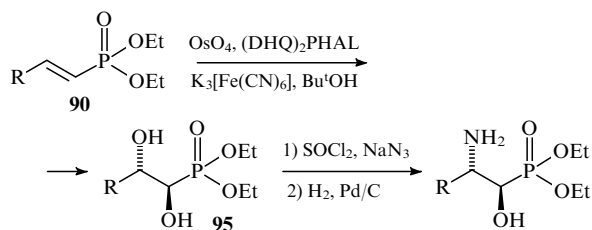
($R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) были превращены в диоксоланы **92** в результате каталитической окислительной деградации *n*-метоксифенильной группы по Мартину. Диоксоланы **92** являются удобными хиральными интермедиатами для синтеза фосфонатов, содержащих гетероатом у α -атома углерода.¹¹⁴

Рацемическую смесь (*S/R*)-1-ацетил-2-*E*-алкенилфосфонатов **93** удается разделить при помощи кинетически контролируемого дигидроксилирования реагентами AD-mix- α или AD-mix- β .¹¹⁷ Стереонаправленность дигидроксилирования зависит от конфигурации α -углеродного атома и природы заместителей при двойной связи. Например, реагент AD-mix- β окисляет преимущественно (*R*)-энантиомер соединения **93**, вследствие чего наряду с образованием оптически активного (1*R*,2*S*,3*R*)-1-ацетокси-2,3-дигидрокси-фосфоната **94** в реакционной смеси остается непрореагировавший (*S*)-ацилокси-фосфонат **93**, который может быть выделен с хорошей оптической чистотой.

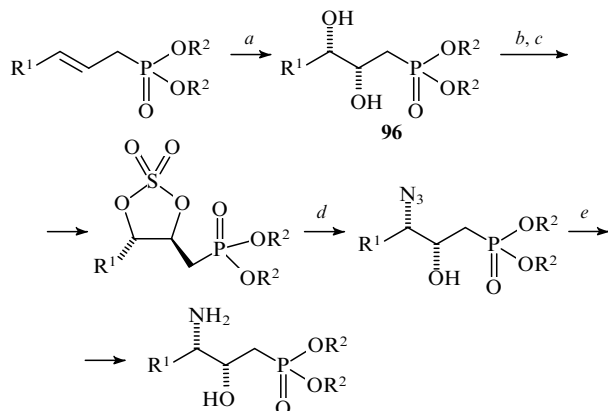


$R = \text{H, Ph, } 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

Дигидроксиалкилфосфонаты **95** и **96** получают асимметрическим дигидроксилированием винил- и аллилфосфонатов. Дигидроксипроизводные **95** и **96** превращают в 2-амино-1-гидрокси- и 3-амино-2-гидроксиалкилфосфонаты



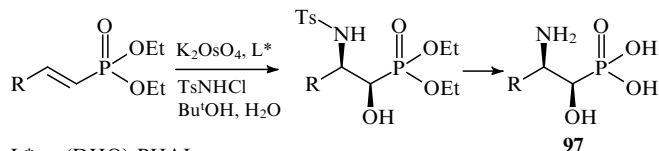
$R = \text{H, Ph, } 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
(DHQ)₂PHAL — 1,4-бис(дигидрохинин)фалазин.



$R^1 = \text{H, Me, } 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_2$; $R^2 = \text{Et, Bn}$;
a — AD-mix- α , K_2OsO_4 ; *b* — SOCl_2 , Py; *c* — NaIO_4 , RuCl_2 ;
d — NaN_3 , H_2SO_4 ; *e* — PPh_3 , H_2O .

через образование азидов и каталитическое восстановление азидной группы.^{116–119} Хиральные 3-амино-2-гидроксиалкилфосфонаты используют в синтезе аналогов фосфокарнитина.¹¹⁸

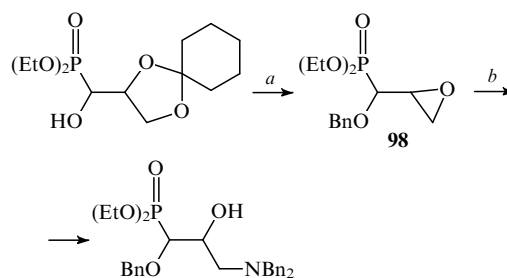
Асимметрическое амингидроксилирование *E*-диэтилстирилфосфонатов под действием осмиата(VI) калия, тозилхлорамина и (DHQ)₂PHAL как хирального индуктора приводит к образованию (1*R*,2*S*)-*mpeo*-2-амино-1-гидрокси-фосфоновых кислот **97**.^{119, 120}



$L^* = (\text{DHQ})_2\text{PHAL}$

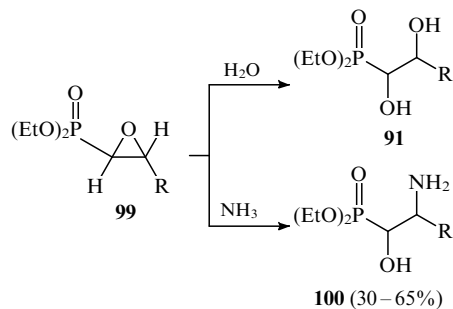
R	Выход, %	ee, %
Ph	65	60
4-BrC ₆ H ₄	71	75
4-O ₂ NC ₆ H ₄	75	92
4-MeOC ₆ H ₄	72	45
H	55	15

Диастереомеры (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*R*)-диэтил-1-бензилокси-2,3-эпоксипропилфосфоната (**98**) синтезировали из соответствующего 2,3-*O*-циклогексиден-1,2,3-тригидрокси-пропилфосфоната, а затем ввели в реакцию с дибензиламином, в результате чего были получены (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*R*)-3-дибензиламино-1-бензилокси-2-гидрокси-пропилфосфонаты.¹²¹



a — 1) BnBr , Ag_2O ; 2) HCl , диоксан; 3) $\text{MeC}(\text{OMe})_3$, PPTS;
4) AcBr , K_2CO_3 , MeOH ; *b* — NHBn_2 ;
PPTS — *n*-толуолсульфонат пиридиния.

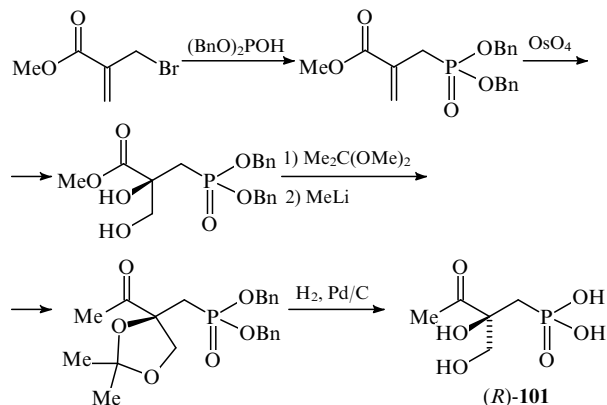
Кристо и сотр.^{122, 123} получили 1,2-дигидроксиэтилфосфонаты **91** гидролизом 1,2-эпоксиэтилфосфонатов **99**. Раскрытие оксиранового кольца в соединении **99** аминами приводит к образованию 2-амино-1-гидроксиалкилфосфонатов **100** — аналогов HO-АЕР.



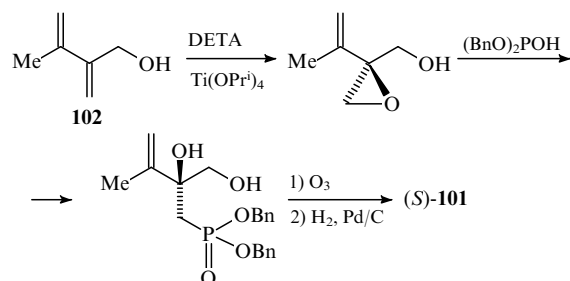
$R = \text{H, Bu}^n, \text{Ph, } 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}$.

Амингидрокси-фосфонаты также получают каталитическим метанолизом 2-фосфонилазиридина.¹²¹

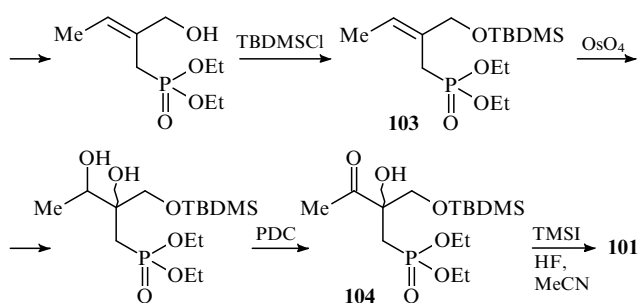
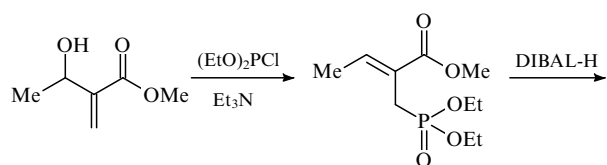
Накамура и сотр.¹²⁴ разработали синтез фосфонотриксина (**101**) исходя из метилового эфира бромметакриловой кислоты, который с помощью реакции Михаэлиса – Беккера сначала превращали в аллилфосфонат, а затем гидроксильировали тетраоксидом осмия. Образовавшийся дигидроксифосфонат превращали в (*R*)-фосфонотриксин (**101**), как показано на схеме.



В другом методе синтеза фосфонотриксина, также предложенном Накамурой и сотр.,^{124, 125} сначала осуществляют асимметрическое эпексидирование диенового спирта **102** по Шарплессу с образованием хирального (*R*)-эпокси спирта (*ee* 92%), реакция которого с дибензилфосфитом дает соответствующий дигидроксифосфонат. Последующий озонлиз и дебензилирование дигидроксифосфоната приводят к (*S*)-фосфонотриксину (**101**) с оптической чистотой *ee* 92%. (*R*)-Энантиомер фосфонотриксина также синтезировали этим методом.

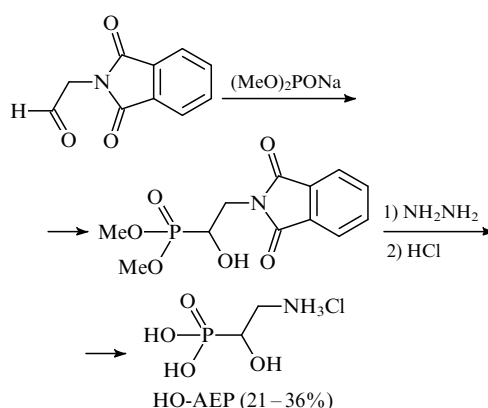


Полный шестистадийный синтез фосфонотриксина (**101**) был разработан на основе коммерчески доступного метил-3-гидрокси-2-метилбутирата, реакция которого с диэтилхлорфосфитом в присутствии триэтиламина с последующим восстановлением сложноэфирной группы дает аллилфосфонат **103** с 60%-ным выходом.¹²⁶ Дигидроксильирование фосфоната **103** тетраоксидом осмия и последующее окисление вторичной спиртовой группы приводят к образованию защищенного фосфонотриксина **104** с 80%-ным выходом. После удаления защитных групп получают свободный фосфонотриксин (**101**) с общим выходом 24%.^{126, 127}

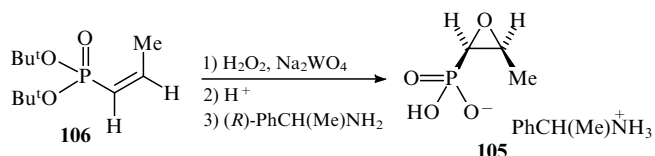


TBDMS = Bu^tMe₂Si; TMS = Me₃Si; PDC — дихромат пиридиния.

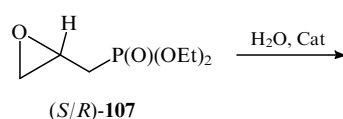
Синтез природной 2-амино-1-гидроксиэтилфосфоновой кислоты (HO-AEP), выделенной из мембраны почвенной амебы *Acanthamoeba castellanii*, осуществляют присоединением диметилфосфита натрия к *N*-(2-оксоэтил)фталимиду с последующим удалением фталоильной группы гидразином и кислотным гидролизом эфирных групп.¹²⁸

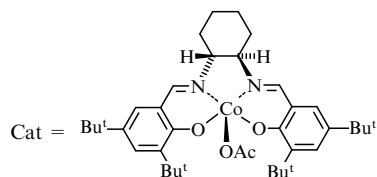
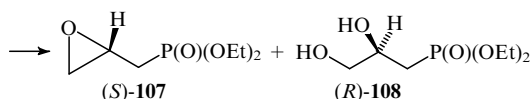


Фосфомицин — (1*R*,2*S*)-(Z)-1,2-эпоксипропилфосфоновая кислота (**105**) — был получен в результате каталитического эпексидирования винилфосфоната **106** с последующим гидролизом и разделением рацемического фосфомицина на энантиомеры с помощью (+)- α -фенилэтиламина.¹²⁹

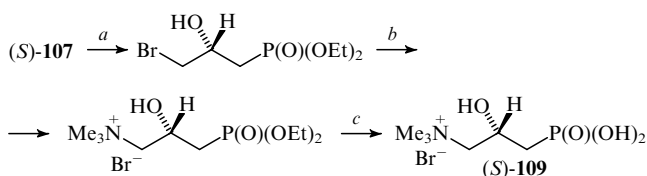


Для энантиоселективного разделения рацемических эпоксиалкилфосфонатов был предложен метод кинетически контролируемого гидролиза.^{117–130} Обычный кислотный гидролиз эпоксида (*S*)-**107** дает диол (*S*)-**108** только с *ee* 72%. Однако частичный кинетически контролируемый гидролиз рацемического эпоксида (*S/R*)-**107**, протекающий в присутствии (*R,R*)-селенового комплекса кобальта, приводит к хиральному (*R*)-диэтил-2,3-дигидроксипропилфосфонату **108** с *ee* 98%.^{131, 132} В реакционной массе остается эпоксид (*S*)-**107** с *ee* 82%.





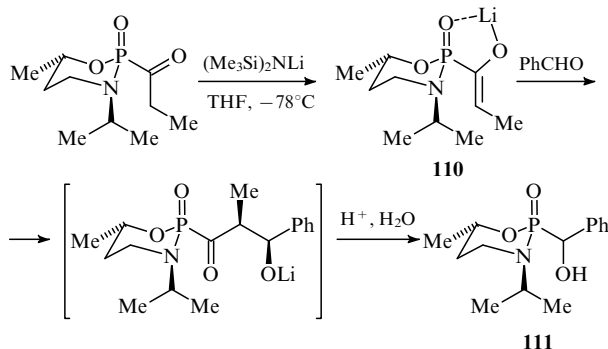
(S)-Диэтил-2,3-эпоксипропилфосфонат **107** превращают в фосфокарнитин (S)-**109** в соответствии со следующей схемой:¹³²



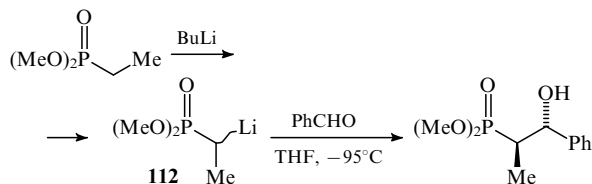
a — MgBr_2 , b — Me_3N , c — HCl , H_2O .

4. C-Модификация

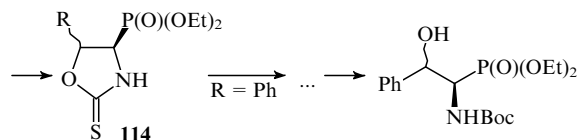
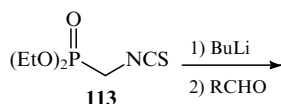
Присоединение литиевого производного (S,S)-2-(α -окси-пропенил)-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоринана **110** к бензальдегиду приводит к диастереомерной смеси α -гидрокси-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоринанов **111** в соотношении 3 : 1.¹³³



Реакция литиевого производного диметилэтилфосфоната **112** с ароматическими альдегидами в ТГФ позволяет получать β -гидроксикалkilфосфонаты с диастереоселективностью 85%.¹³⁴

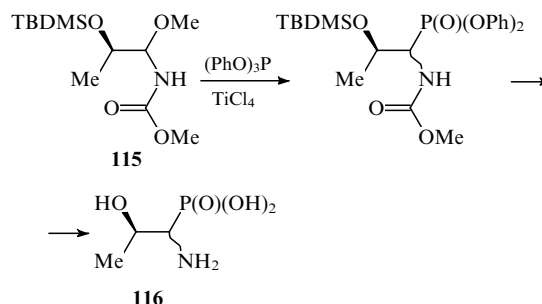


Диэтилэтиоцианометилфосфонат **113** при взаимодействии с бутиллитием дает карбанион, реагирующий с альдегидами с образованием диастереоизомерной смеси 2-тиоксо-1,3-оксазолидин-4-илфосфонатов **114**, которые в три стадии превращают в N-Вос-защищенные 1-амино-2-гидроксикалkilфосфонаты.¹³⁵



$\text{R} = \text{Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{Ph}, \text{PhCH}=\text{CH}, 1\text{-фурил}$.

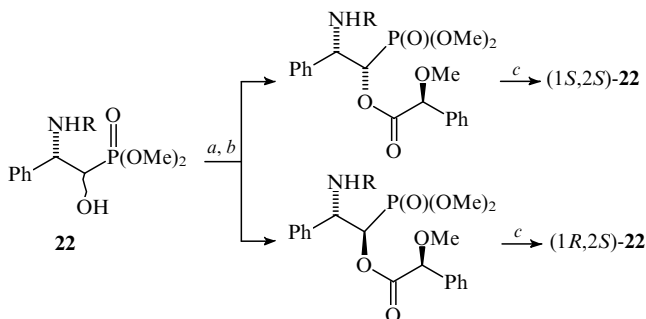
N,O-Ацетали **115**, содержащие хиральную группу, реагируют с трифенилфосфитом в присутствии TiCl_4 с образованием смеси (R,R)- и (S,R)-диастереомеров α -амино- β -гидроксифосфонатов **116** в соотношении 2 : 1. Чистые диастереомеры получают при помощи фракционной перекристаллизации.¹³⁶



5. Хроматографическое разделение

Разделение рацемических гидроксифосфонатов на энантиомеры с помощью колоночной хроматографии довольно часто используют для получения хиральных гидроксифосфонатов.^{137–140} Хороших результатов удается достичь при использовании силикагеля марки Merck 60 (70–230 mesh), контроль за ходом разделения ведут при помощи ТСХ, проявляя пластинки парами иода или используя, когда возможно, ультрафиолетовый детектор.

Врублевский и Пиотровска^{45, 46} осуществили разделение смесей стереоизомеров диметил-2-*tert*-бутилоксикарбониламино- и диметил-2-бензоиламино-1-гидрокси-2-фенилэтилфосфонатов (**22**) через образование сложных эфиров с (S)-O-метилминдальной кислотой и последующее хроматографирование полученных смесей диастереомеров на колонке с силикагелем. В результате были выделены менее полярный диастереомер (выход 43%) и более полярный диастереомер (выход 36%), который был получен в кристаллическом виде. Энантиомерно чистые фосфонаты (1S,2S)-**22** и (1R,2S)-**22** получают с хорошими выходами после аммонолиза эфирных групп.^{45, 46}

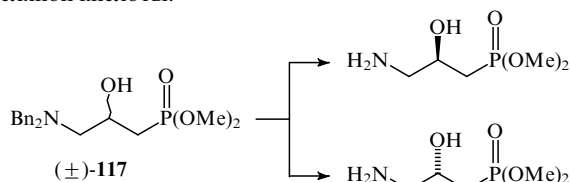


$\text{R} = \text{Boc}, \text{PhC(O)}$;

a — (S)- $\text{PhCH(OMe)CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP; b — хроматография; c — 25%-ный NH_3 , H_2O .

Применив аналогичный подход, авторы работы¹³⁸ разделили рацемическую смесь (S,R)-2-гидрокси-3-(N,N-дибензиламино)пропилфосфоната **117** на оптически чистые

энантиомеры, являющиеся аналогами γ -амино- β -гидроксимасляной кислоты.

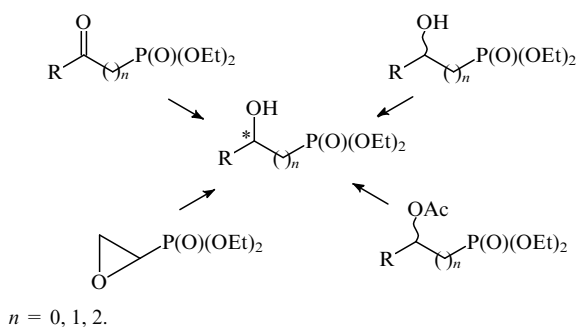


Энантиомеры диэтил- α -гидроксиарилметилфосфонатов, содержащих *para*- или *ortho*-замещенное бензольное или другие ароматические кольца (нафталиновое, тиофеновое), разделяют при помощи ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе.¹³⁹ Разделение энантиомеров диэтил- α -гидроксифарнезилфосфоната, являющегося предшественником ингибитора фарнезилтрансферазы белка, достигается полупрепаративной ВЭЖХ на хиральной хроматографической колонке Chiralcel.¹⁴⁰

Описано¹⁴¹ также разделение стереоизомеров 1-амино-2-гидрокси- и 2-амино-1-гидроксипропилфосфиновой кислоты методом капиллярного электрофореза с использованием хирального карбамината хинина.

6. Ферментативный синтез

Ферментативный синтез представляет собой эффективную альтернативу стандартному химическому синтезу оптически активных гидроксифосфонатов. Бактерии, грибы, различные ферменты могут быть использованы как биокатализаторы для получения энантиомерно чистых гидроксифосфонатов.^{142, 143} Наибольшее развитие получили следующие общие подходы к ферментативному синтезу гидроксифосфонатов: биокаталитическое восстановление кетофосфонатов; энантиоселективное ацилирование рацемических гидроксифосфонатов с использованием микроорганизмов или ферментов для разделения стереоизомеров; энантиоселективный гидролиз ацилоксиалкилфосфонатов и эпоксиэтилфосфонатов.

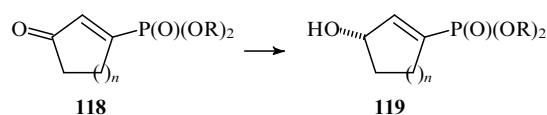


Восстановление кетофосфонатов успешно осуществляют с помощью пекарских дрожжей и некоторых видов грибов. Пекарские дрожжи наиболее удобны вследствие доступности, универсальности и легкости использования.

Авторы работ^{144–146} применили пекарские дрожжи для энантиоселективного восстановления диэтил- β -, γ - и δ -оксоалкилфосфонатов, в результате которого были получены гидроксифосфонаты с высокой оптической чистотой ($ee > 95\%$). Реакции проводили в воде в аэробных условиях. В случае соединений, обладающих низкой реакционной способностью в этих условиях, применяли анаэробное восстановление.¹⁴⁵ В работе¹⁴⁷ этим методом синтезировали оптически активные β -кето- γ - и δ -гидроксифосфонаты.

Маффей и сотр.¹⁴⁸ исследовали энантиоселективное восстановление пекарскими дрожжами диалкил-3-оксоциклоалк-1-енилфосфонатов **118**, в результате которого были

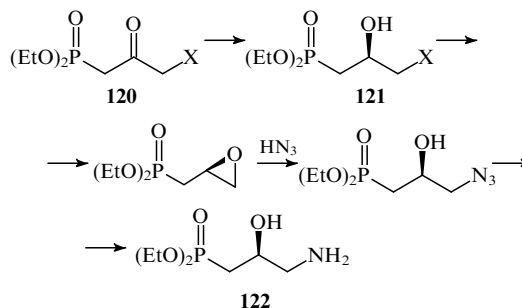
получены (*S*)-диалкил-3-гидроксициклоалк-1-енилфосфонаты **119**, являющиеся важными интермедиатами в синтезе ряда биологически активных соединений. Авторы пришли к выводу, что восстановление шестичленных циклических кетофосфонатов протекает с более высокой энантиоселективностью (ee 76%), чем их пяти- и семичленных аналогов. Наибольшая стереоселективность достигается при восстановлении шестичленных циклических кетофосфонатов в органических растворителях (гексане, бензоле, метил-*трет*-бутилкетоне), в этом случае гидроксифосфонаты **119** образуются с ee 65–82%. Увеличение объема алкоксильных групп у атома фосфора от метоксильной до изопропоксильной позволяет повысить оптическую чистоту диалкил-3-гидроксициклоалк-1-енилфосфонатов до ee 95% вне зависимости от условий восстановления.



R = Me, Et, Prⁱ; n = 1–3.

Растворитель	Выход 119 , %	ee , %
n-C ₆ H ₁₄	84	65
MeC(O)Bu ^t	15	82
C ₆ H ₆	7	69

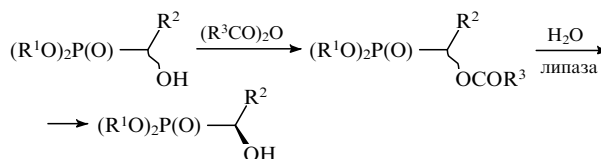
Юань и сотр.¹⁴⁹ осуществили энантиоселективное восстановление пекарскими дрожжами 3-галоген-2-кетопропилфосфонатов **120**, в результате которого были получены оптически активные 3-галоген-2-гидроксипропилфосфонаты **121** с умеренными выходами и удовлетворительной оптической чистотой. Соединения **121** используют в синтезе 3-амино-2-гидроксипропилфосфонатов **122**.



X = Br, Cl.

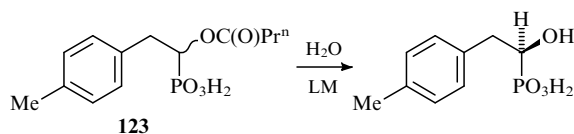
Удобными методами разделения рацемических гидроксифосфонатов являются катализируемые ферментами реакции ацилирования и гидролиза.^{150–161}

Авторы работ^{154, 157} получили оптически чистые (*S*)-энантиомеры ряда гидроксифосфонатов с удовлетворительными выходами и высокими энантиомерными избытками при помощи ферментативного гидролиза соответствующих ацильных производных рацемических гидроксифосфонатов липазами *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Candida rugosa*.

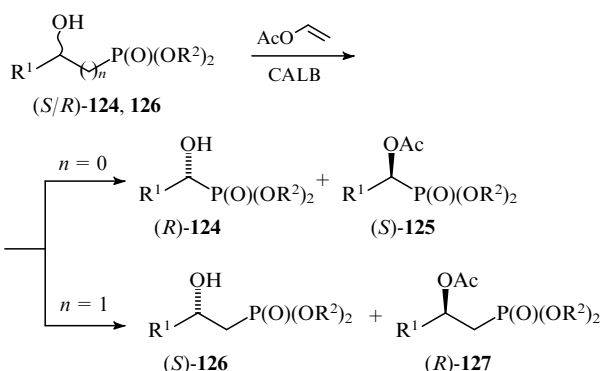


R¹ = Et, Prⁱ; R² = Et, Prⁿ, Prⁱ, Buⁿ, Buⁱ, Bu^t, n-C₅H₁₁;
R³ = ClCH₂, Me, Et.

Гидролиз рацемической 1-бутирилоксиалкилфосфоновой кислоты **123** липолитическими микроорганизмами (LM) — бактериями *Pseudomonas fluorescence* или грибами *Penicillium citrinum* — ведет к образованию оптически чистого (*S*)-энантиомера гидроксифосфоната.^{143, 152}

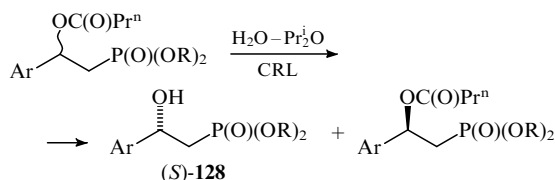


Рацемические α -гидроксиалкилфосфонаты **124** подвергаются каталитическому ацелированию с помощью липаз *Candida antarctica* B (CALB) и *Candida rugosa* (CRL), после чего разделяют непрореагировавший (*R*)-изомер гидроксифосфоната **124** и (*S*)-изомер ацетильного производного **125**.¹⁴⁷ Юань и сотр.¹⁵³ использовали липазу CALB в органических растворителях для энантиоселективного ацелирования рацемических β -гидроксиалкилфосфонатов **126**. Последующее разделение непрореагировавшего спирта (*S*)-**126** и эфира (*R*)-**127** позволяет выделить чистые стереоизомеры. В качестве ацилирующего реагента в обоих случаях использовали винилацетат. Данный метод получения хиральных гидроксиалкилфосфонатов отличается высокой энантиоселективностью и простотой экспериментального выполнения.



$R^1 = \text{Me, Et, CH=CH}_2$; $R^2 = \text{Me, Et}$; $n = 0$ (**124**), 1 (**126**).

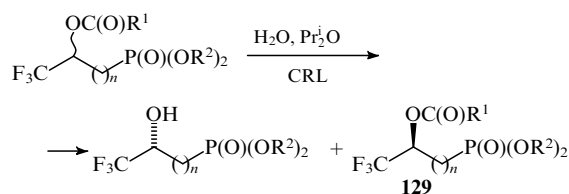
Катализируемый липазой CRL энантиоселективный гидролиз рацемических 2-арил-2-бутирилоксиэтилфосфонатов в смеси вода–диизопропиловый эфир приводит к образованию энантиомерно чистых (*S*)-2-арил-2-гидроксиэтилфосфонатов **128**.^{154, 156} После разделения спирта и непрореагировавшего эфира и гидролиза ацильной группы в последнем получают (*S*)- и (*R*)-стереомеры 2-арил-2-гидроксиэтилфосфонатов **128** с удовлетворительными выходами (40–45%) и высокой оптической чистотой ($ee > 95\%$).¹⁴⁷



$\text{Ar} = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил, 2-фурил}$;
 $R = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Pr}^i$.

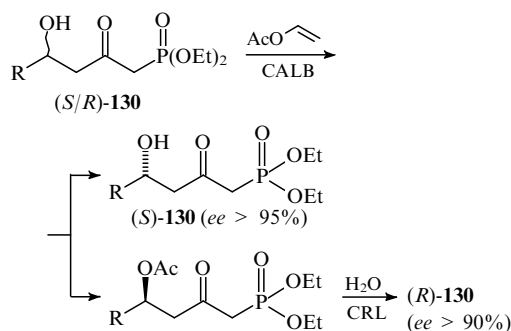
Этим способом с высокой оптической чистотой были получены 1- и 2-гидроксиалкилфосфонаты **129**, содержащие трифторметильную группу. Липазы CALB и *Mucor miehei*

катализируют алкоголиз, а липаза CRL — гидролиз в органических средах.¹⁵⁷



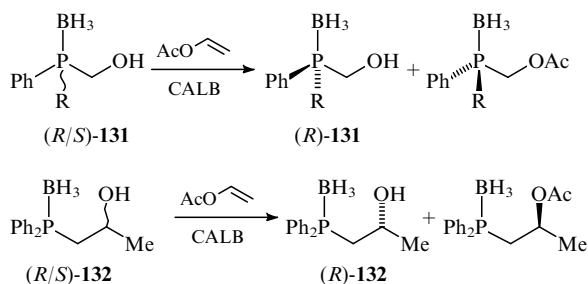
$R^1 = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Pr}^i$; $R^2 = \text{CH}_2\text{Cl}$, Pr^n ; $n = 0, 1$.

Оптически активные β -кето- δ -гидроксиалкилфосфонаты (*S*)- и (*R*)-**130** получают с помощью катализируемого липазой CALB ацелирования соответствующих рацемических спиртов и энантиоселективного гидролиза образующегося (*R*)-ацетоксифосфоната в присутствии фермента CRL.¹⁵³



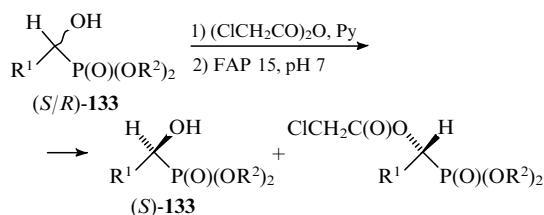
$R = \text{Me, Et, CH=CH}_2$.

Рацемические гидроксиметилфенилфосфин-борановые комплексы **131** удается разделить на энантиомеры путем энантиоселективного ацелирования, катализируемого липазами CALB или *Pseudomonas fluorescence* (PFL). Оптическая чистота полученных комплексов достигает 99%. Аналогично разделяют рацемические 2-гидроксипропилдифенилфосфин-борановые комплексы **132**.¹⁵⁹



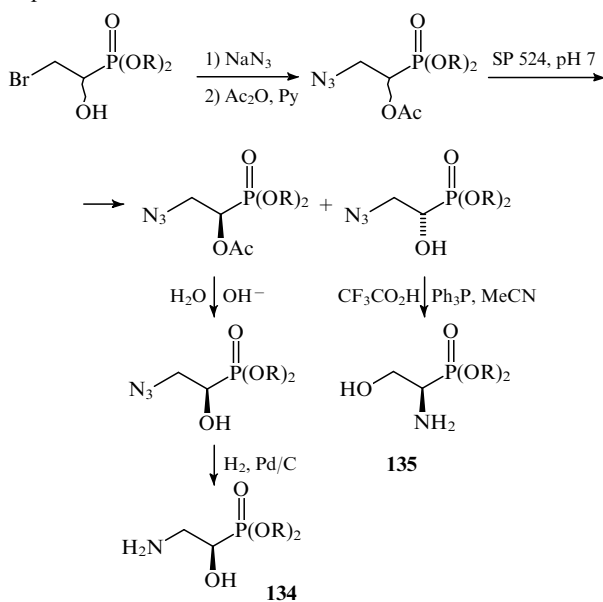
Хаммершмидт и соавт.^{14, 162–165} разработали метод разделения рацемических α -гидроксифосфонатов **133**, основанный на ацилировании и последующем ферментативном гидролизе под действием липаз и протеаз в двухфазной системе органический растворитель–вода, содержащей фосфатный буфер с pH 7. Самая высокая энантиоселективность достигается при использовании липазы FAP 15, которая гидролизует только (*S*)-энантиомеры α -хлорацетоксифосфонатов с образованием оптически чистых спиртов (*S*)-**133**. Установлено,¹⁴ что липазы SP 524 и AP 6 избирательно гидролизуют (*S*)-изомеры диизопропил- α -бромацетоксифосфонатов, тогда как протеаза Chirazyme® P-2 гидролизует (*R*)-изомеры этих соединений. Применение липаз AP 6 и FAP 15 позволяет осуществить препаративное

разделение рацематов и получить граммовые количества (*S*)-гидроксифосфонатов **133** с *ee* 81–89%.^{162, 163}



$\text{R}^1 = \text{Et, Pr}^i, \text{Bu}^i, \text{MeS}(\text{CH}_2)_2, \text{Bu}^s; \text{R}^2 = \text{Pr}^i, \text{Bu}^i, \text{Me}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2.$

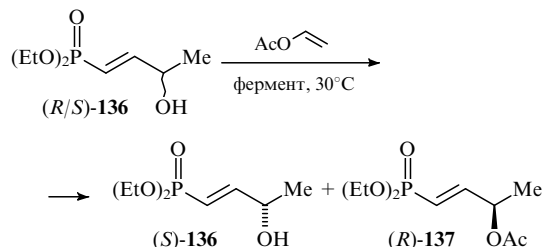
В работе¹⁶⁵ предложен метод синтеза энантиомерно чистых L-фосфоизосерина (**134**) и L-фосфосерина (**135**) исходя из рацемического α -гидрокси- β -бромэтилфосфоната с использованием ферментов для разделения изомеров. α -Гидрокси- β -бромэтилфосфонат сначала превращают в рацемический 2-азидо-1-ацетоксиэтилфосфонат, который подвергают ферментативному гидролизу, катализируемому липазой SP 524. В результате получают энантиомерно обогащенный (*S*)- α -гидроксифосфонат и его (*R*)-ацетильное производное, омыление которого приводит к (*R*)-(+)- α -гидрокси- β -азидофосфонату. Энантиомерно чистые (*R*)- и (*S*)- α -гидрокси- β -азидофосфонаты превращают соответственно в L-фосфоизосерин (**134**) и L-фосфосерин (**135**), используя каталитическое гидрирование и реакцию Штаудингера.



$\text{R} = \text{H, Pr}^i.$

Аналогичный метод использован в синтезе хиральных метилсульфидов (*ee* 93–97%) из рацемических α -гидроксифосфонатов, разделение которых достигается с помощью ферментативного гидролиза ацильных производных.¹⁶⁶ Ферментативное ацелирование рацемических диизопропил- α -гидроксифосфонатов изопропенилацетатом в метил-*трет*-бутиловом эфире позволяет получать ацетаты (*S*)-диизопропил-1-гидрокси-(2-тиенил)метил-, -1-гидрокси-этил-, -1-гидроксициклогексилметилфосфонатов и (*R*)-2-гидроксипропилфосфонатов с энантиомерными избытками, достигающими 99%. (*S*)-2-Гидрокси-2-фенилэтил- и (*S*)-2-гидрокси-3-метилбутилфосфонаты с помощью ферментативного гидролиза удается превратить в (1*R*,2*R*)-2-амино-1-гидроксифосфоновые кислоты.^{167–169} Ферментативный гидролиз был использован в синтезе фосфомидина.^{169, 170}

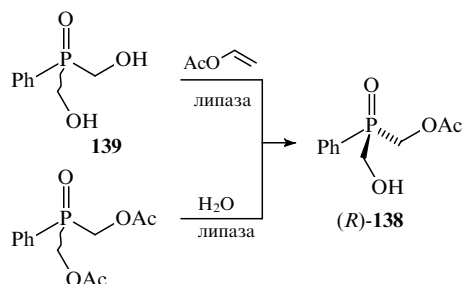
Ацелирование рацемического диэтил-3-гидроксидибут-1-енилфосфоната (**136**), катализируемое различными ферментами, и последующее разделение компонентов реакционной смеси позволяет получить энантиомерно чистые (*S*)-диэтил-3-гидроксидибут-1-енилфосфонат **136** и (*R*)-диэтил-3-ацетоксидибут-1-енилфосфонат **137** с энантиомерными избытками, достигающими 99%.¹⁷¹



Фермент	<i>ee</i> , %	
	(<i>S</i>)-136	(<i>R</i>)-137
Lipozyme	99	96
Amano AK	97	96
Amano PS	81	98
Ацилаза <i>Asp. melleus</i>	49	98
CALB	91	14
PPL	22	99
CRL	8	54

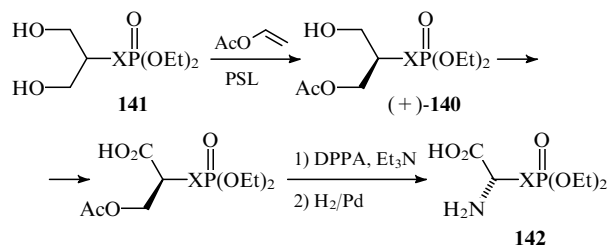
Липазы *Geotrichum candidum*, *Rhizopus niveus*, *Penicillium species*, *Aspergillus usarii*, *Mucor species*, *Pseudomonas cepacia* и свиную панкреатическую липазу используют для стереоселективного ацелирования рацемических гидроксифосфонатов в толуоле.^{172–181} Так, липаза *Geotrichum candidum* катализирует энантиоселективное ацелирование рацемических гидроксифосфонатов с выходами 32–34% и оптической чистотой ацилированного продукта 95%.¹⁷²

Оптически чистый моноацетат (*R*)-**138** получают из прохирального бис(гидроксиметил)фенилфосфиноксида (**139**) с помощью ферментативного ацелирования винилацетатом в органическом растворителе или ферментативным гидролизом бис(ацетоксиметил)фенилфосфиноксида.¹⁷³



Липаза — Amano AK, PFL (из *Pseudomonas fluorescens*), Amano PS.

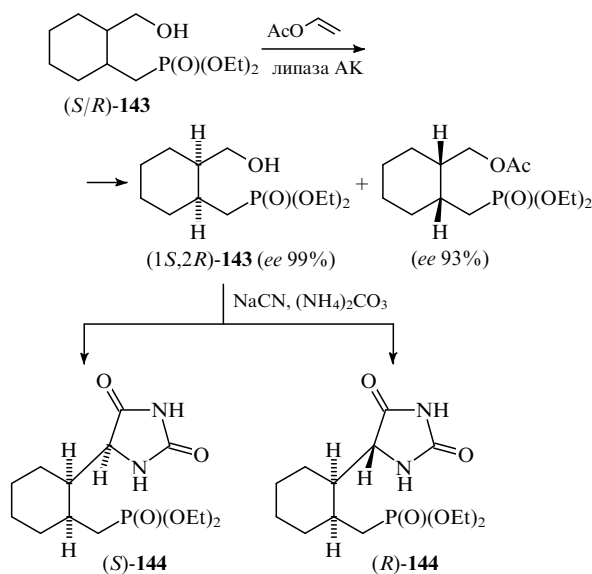
Шибуйя и сотр.¹⁷⁴ получили оптически активные спирты **140**, применив катализируемое липазой *Pseudomonas cepacia* (PSL) энантиоселективное ацилирование прохиральных 2-(ω -фосфоноалкил)пропан-1,3-диола **141** винилацетатом в органическом растворителе. Хиральные спирты (+)-**140** образуются с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками. Спирты (+)-**140** превращают затем в оптически активные ω -фосфоно- α -аминокислоты **142**, проявляющие разнообразную биологическую активность и являющиеся промежуточными соединениями в синтезе аналогов аминокислот фосфононовой кислоты.



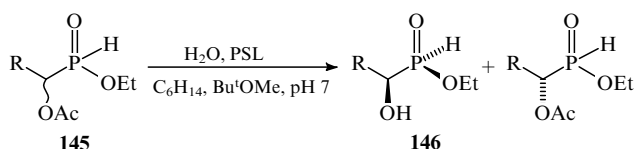
X = CH₂, (CH₂)₂, CH₂CF₂; DPPA — дифенилазидофосфонат.

Растворитель	Выход 140 , %	ee, %
Pr ⁱ ₂ O	82	98
Pr ⁱ ₂ O (липаза АК)	98	70
THF	98	98
C ₆ H ₆	94	98
C ₆ H ₁₄	72	79

Те же авторы¹⁷⁵ с помощью катализируемого липазой PSL или АК ацетилирования осуществили кинетическое разделение рацемического 2-гидроксиметил-1-диэтилфосфометилциклогексана (**143**) на энантиомеры с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками. Оптически активный спирт (1*S*,2*R*)-**143** был превращен в (*S*)- и (*R*)-гидантоины **144**.

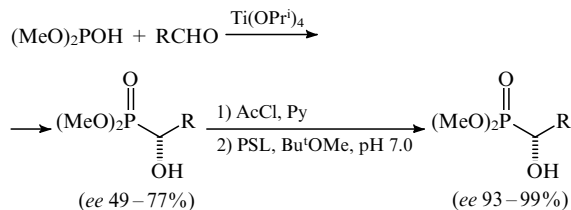


Гидролиз рацемических или энантиомерно обогащенных ацетатов **145**, катализируемый липазой PSL, дает энантиомерно чистые α-гидроксиметилфосфинаты (**146**) с оптической чистотой *ee* 74–99%.¹⁷⁶



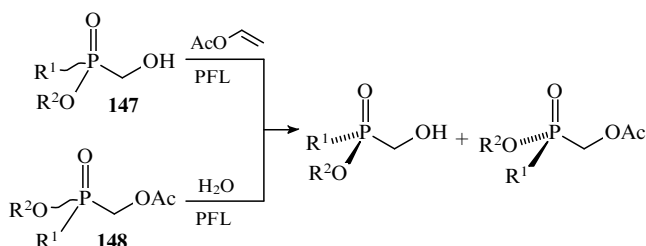
R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Bn, n-C₅H₁₁.

Энантиомерно обогащенные гидроксифосфонаты, синтезированные реакцией Абрамова, могут быть подвергнуты дополнительной очистке при помощи ацетилирования и катализируемого липазой PSL гидролиза, в результате чего их оптическая чистота повышается до *ee* 93–99%.¹⁷⁷



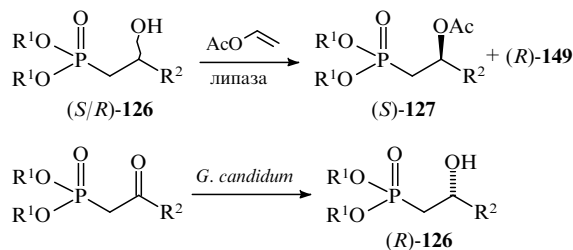
R = Ph, PhCH=CH, MeCH=CH, C₅H₁₁CH=CH, PhCH=C(Me).

Ферментативное ацетилирование рацемических гидроксиметилфосфонатов и -фосфинатов **147** позволяет разделить их на энантиомеры с умеренной оптической чистотой и хорошими выходами. В то же время энантиоселективный гидролиз *O*-ацетильных производных **148**, катализируемый PFL, приводит к образованию гидроксиметилфосфонатов и -фосфинатов с оптической чистотой до *ee* 92%.¹⁷⁸



R ¹	R ²	Конфигурация	ee, %
Ph	Me	<i>R</i>	80
		<i>S</i>	89
Ph	Et	<i>R</i>	54
		<i>S</i>	47
Ph	Pr ⁱ	<i>R</i>	80
		<i>S</i>	21
Pr ⁱ O	Me	<i>S</i>	16
		<i>R</i>	34
Pr ⁱ O	Me	<i>S</i>	~92
		<i>R</i>	~92

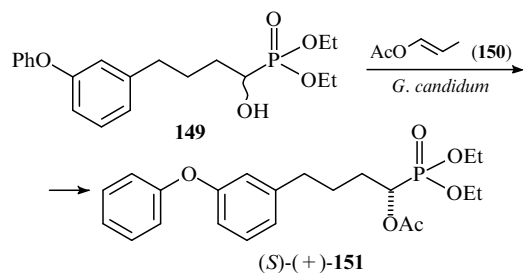
Рацематы 2-гидроксиалкилфосфонатов **126** ацетируют в присутствии различных липаз с образованием оптически чистых 2-ацетоксиалкилфосфонатов (*S*)-**127** с *ee* 93%. В свою очередь, энантиомерно чистые 2-гидроксиалкилфосфонаты (*R*)-**126** могут быть получены восстановлением соответствующих 2-кетопосфонатов липазой *Geotrichum candidum*. Например, диэтил-2-оксопропилфосфонат был превращен в этих условиях в диэтил-(*R*)-(+)-2-гидроксипропилфосфонат с *ee* 98%.¹⁷⁹



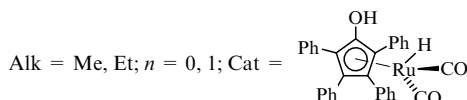
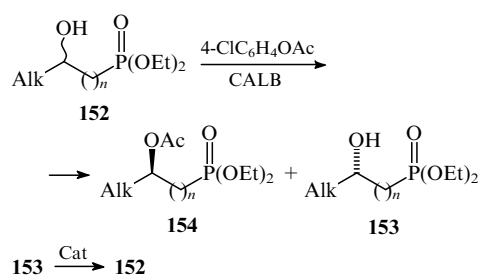
R¹ = Me, Et; R² = Me, Buⁿ, (CH₂)₃Ph, 2-пиридил.

Ацетилированием фосфоната **149** пропенилацетатом (**150**) в присутствии липазы *Geotrichum candidum* в органических растворителях (толуоле, гексане, ацетоне, CH₂Cl₂ и др.) был получен хиральный (*S*)-диэтил-[1-ацетокси-4-(3-феноксифенил)бутил]фосфонат **151**, представляющий собой ингибитор синтетазы сквалена. Оптическая чистота ацетили-

рованного гидроксифосфоната **151**, полученного этим методом, достигает *ee* 95%.¹⁵⁰



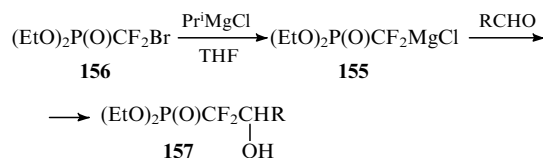
Ферментативное ацетилирование рацемических α - и β -гидроксифосфонатов **152** в сочетании с катализируемой рутениевым комплексом рацемизацией *in situ* непрореагировавшего субстрата **153** позволяет повысить выход энантиомерно чистых (*ee* > 99%) ацетатов гидроксифосфонатов **154** до 70–87%.¹⁵⁸



7. Синтез фторсодержащих гидроксифосфонатов

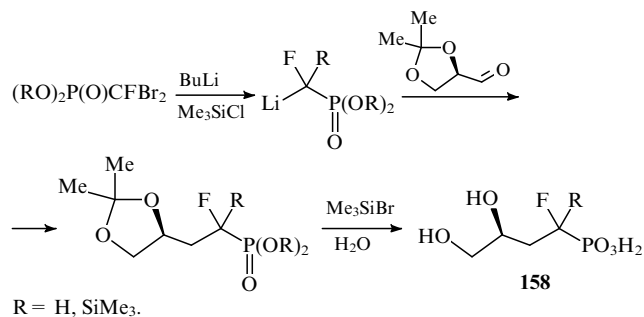
В последние годы привлекают внимание фторсодержащие фосфонаты, в частности гидроксифосфонаты, в молекулах которых гидроксильная группа отделена от атома фосфора группой CHF или CF₂. Эти соединения являются структурными аналогами природных фосфатов и пиродифосфатов, в которых атом кислорода замещен на группу CHF или CF₂.^{182–201}

Описан^{184, 185} удобный метод синтеза фторсодержащих гидроксифосфонатов реакцией металлоорганических производных фторфосфонатов с альдегидами и кетонами. Так, магниорганическое производное диформетилфосфоната **155**, образующееся в результате реакции бромдиформетилфосфоната **156** с изопропилмагнийхлоридом, вводят во взаимодействие с альдегидами, получая с высокими выходами 1,1-дифтор-2-гидроксифосфонаты **157**.



R = Alk, Ph.

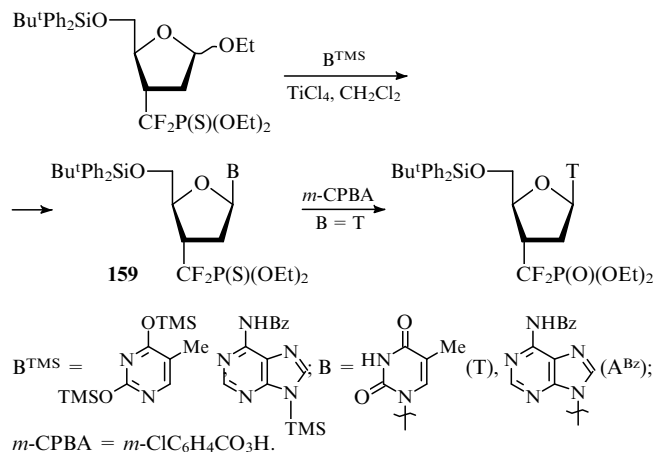
Авторы работы¹⁸⁶ использовали этот метод для синтеза монофтордигидроксibuтилфосфоновой кислоты **158**, являющейся аналогом глицерин-3-фосфата — субстрата глицерин-3-фосфатдегидрогеназы.



Активируемая CuBr реакция бромид (диэтилфосфонил)-диформетилцинка с арилидами приводит к арилдиформетилфосфонатам. Обработкой этих соединений триметилсилилбромидом получают соответствующие свободные кислоты, часть из которых проявляет свойства низкомолекулярных ингибиторов фосфатазы белка.¹⁸⁷

Беркович и сотр.¹⁸⁸ описали доступный метод синтеза дифторалкилфосфонатов, с помощью которого получены диформетилфосфоновые аналоги L-серина, L-аллотреонина и L-треонина.

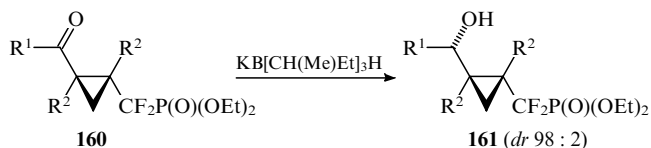
Шибуйя и сотр.^{189, 190} сообщили о синтезе аналогов нуклеотидов, содержащих фосфорилдиформетильную группу. Катализируемое тетрагидридом титана гликозилирование триметилсилильных производных гетероциклических оснований 2,3-дидезоксирибофуранозидами, содержащими тиофосфорилдиформетильную группу при атоме C(3), позволяет получать с высокой стереоселективностью (*dr* 89:11) пиримидиновые β -N¹-нуклеозиды **159**. Окисление тиминсодержащего нуклеозида *m*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию диформетилфосфонатного аналога тимидин-3'-фосфата.



Авторы работы¹⁹¹ предложили твердофазный метод синтеза фторированных α -гидроксифосфонатов.

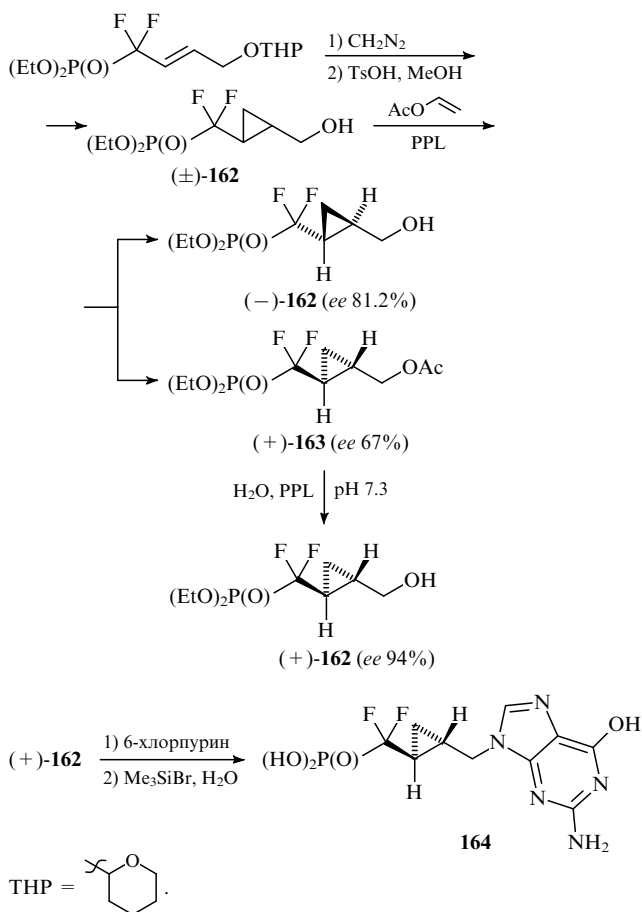
Пристальный интерес вызывают фторфосфонаты, содержащие циклопропидиформетильную группу, которая существенно влияет на биологические свойства соединений.^{192–195} Например, {(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*)-1-(6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил)этил]циклопропил}диформетилфосфонат является эффективным ингибитором фосфоорилазы пуриновых нуклеозидов.¹⁹⁴

Восстановление [(1*S*,2*S*)-2-ацетилциклопропил]диформетилфосфонатов **160** селектридом калия происходит с менее закрытой *si*-стереофасной стороны карбонильной группы и приводит к образованию циклопропилэтанолов **161** с высокой диастереоселективностью.

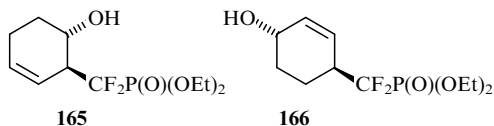


$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Bn}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}.$

Описан¹⁹⁵ синтез энантимерно чистого *транс*-диэтил-4-гидрокси-1,1-дифтор-2,3-метанобутилфосфоната ((+)-**162**) реакцией диэтил-4-тетрагидропиранилокси-1,1-дифторбут-2-енилфосфоната с диазометаном с последующим двукратным ферментативным разделением образующихся рацемических гидроксифосфонатов ($\pm$)-**162**. В результате катализируемых ферментом PPL реакций ацетилирования и гидролиза энантимерно обогащенного ацетоксифосфоната (+)-**163** удалось повысить оптическую чистоту гидроксифосфоната (+)-**162** до *ee* 94%. Хиральный гидроксифосфонат (+)-**162**, структура которого подтверждена PCA, использовали для синтеза оптически активного 9-[(2*S*,3*S*)-4'-фосфоно-4',4'-дифтор-2',3'-метанобутил]гуанина (**164**), являющегося ингибитором фосфорилазы пуриновых нуклеозидов.¹⁹⁵

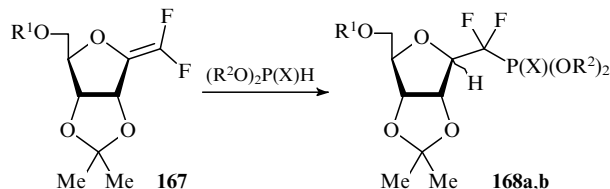


Шибуйя и соавт.¹⁹⁶ описали синтез (гидроксициклогексенил)диформетилфосфонатов **165** и **166** катализируемой CuBr реакцией бромида (диэтилфосфонил)диформетилцинка с гидроксициклогексен-2-ен-1-илфосфатами. Соединения



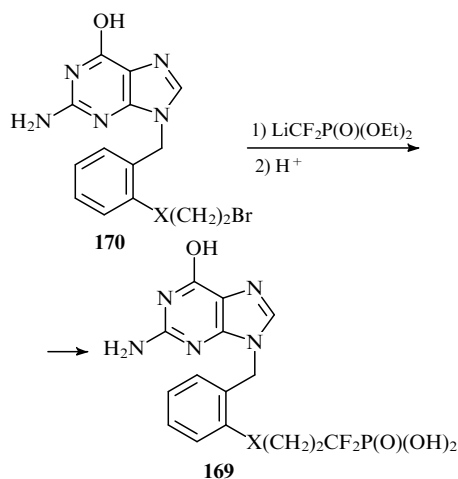
165 и **166** являются интермедиатами в стереоселективном синтезе аналогов инозитфосфатов.

Реакция диалкилфосфитов и -тиофосфитов с производными диформетилиденуглеводов **167** приводит к смесям аномеров защищенных изопропилиденовой группой гликозилдиформетилфосфонатов **168a** и -тиофосфонатов **168b**.¹⁹⁷



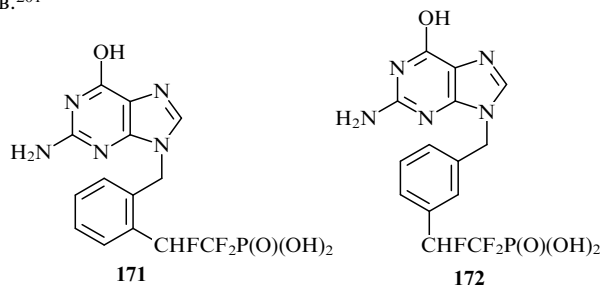
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Bu}^t\text{Me}_2\text{Si}; \text{R}^2 = \text{Et}, \text{Bn}; \text{X} = \text{O} (\text{a}), \text{S} (\text{b}).$

Сообщалось²⁰¹ о синтезе аналогов нуклеотидов **169**, содержащих диформетилфосфонатную группу, которые являются ингибиторами обратной транскриптазы. Соединения **169** получали реакцией литиевого производного диформетилфосфоната с бромидом аналога нуклеозида **170** с последующим гидролизом образовавшегося диэфира.



$\text{X} = \text{CH}_2\text{CF}_2, \text{CHFCF}_2, (E)\text{-CH}=\text{CF}, (E)\text{-CH}=\text{CH}, \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2.$

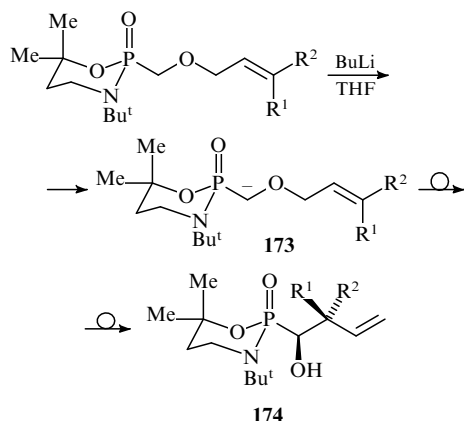
Аналогично были синтезированы фторфосфонатные производные *N*⁹-бензилгуанина **171** и **172**, обладающие свойствами ингибиторов фосфорилазы пуриновых нуклеозидов.²⁰¹



8. Другие методы синтеза гидроксифосфонатов

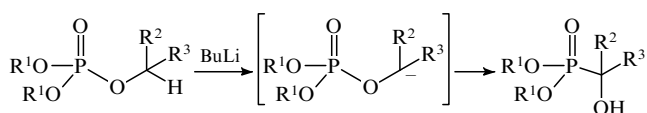
Асимметрическая [2,3]-сигматропная перегруппировка Виттига хиральных фосфонатных карбанионов, генерированных из аллилоксиметильных и бут-2-енилоксиметильных производных, протекает с высокой диастерео- и энантиоселективностью.^{17,202} Так, депротонирование аллил- и бут-2-енилоксиметилфосфонида под действием бутиллития в ТГФ при -70°C приводит к образованию устойчивых фосфонатных карбанионов **173**, которые легко вступают в [2,3]-сиг-

матропную перегруппировку Виттига с образованием единственного диастереомера гидроксифосфоната **174**.¹⁷



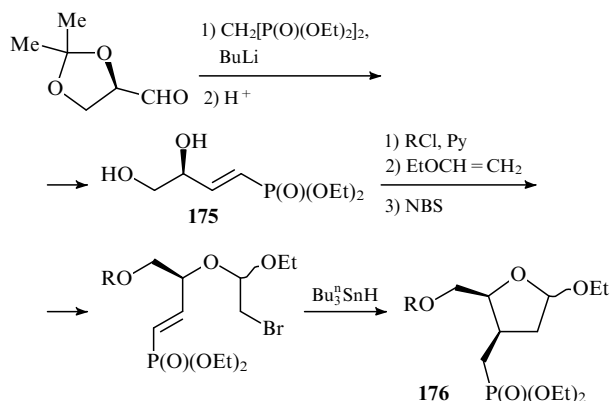
$R^1 = R^2 = H$; $R^1 = Me$, $R^2 = H$; $R^1 = H$, $R^2 = Me$.

Хаммершмидт²⁰⁴ описал фосфат-фосфонатную перегруппировку, протекающую с образованием гидроксифосфонатов и являющуюся модельной реакцией биосинтеза соединений со связью P—C.



Гидроксифосфонаты получают также реакцией хиральных эпоксиалконов с нуклеофилами. В присутствии KF диэтилфосфит присоединяется предпочтительно к *si*-стерео-фасной стороне карбонильной группы эпоксиалконов, давая гидроксифосфонаты с *de* 50%.²⁰⁵

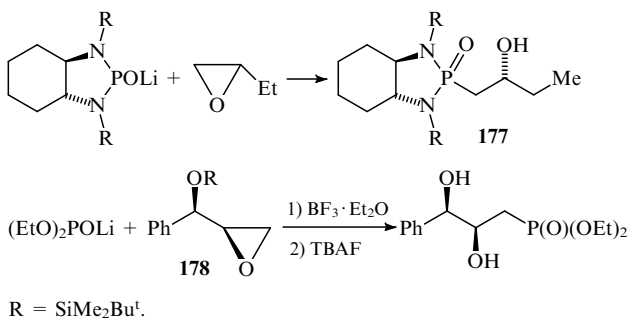
Шибуйя и соавт.²⁰⁶ сообщили о синтезе дигидроксифосфонатов **175** реакцией хирального изопропилиденглицеральдегида с бис(диэтилфосфонил)метаном в присутствии бутиллития с последующим деблокированием гидроксильных групп. Полученные дигидроксифосфонаты **175** вводили далее в реакцию радикальной внутримолекулярной циклизации, которая приводит к фосфонатам **176**, являющимся аналогами 2-дезоксирибозил-3-фосфатов, со стереоселективностью *de* 76–92%.



$R = SiPh_2Bu^t$, $SiMe_2Bu^t$; NBS — *N*-бромсукцинимид.

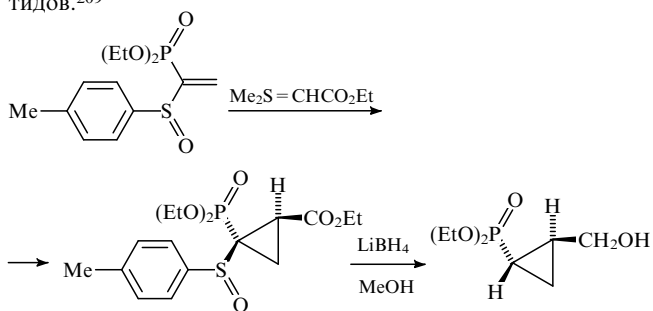
Реакция оптически активных бис(диалкиламида)фосфитов лития с 1,2-эпосибутаном приводит к образованию гидроксибутилфосфонатидов **177** с диастереоселективностью, не превышающей 33%. Взаимодействие хиральных

эпоксидов **178** с ахиральным диэтилфосфитом лития также протекает с низкой стереоселективностью.¹¹⁸

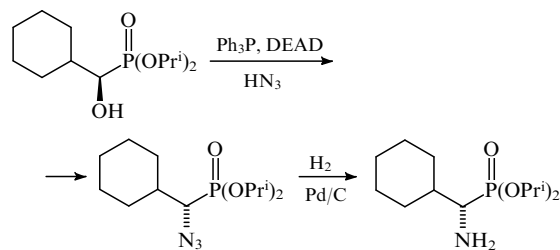


$R = SiMe_2Bu^t$.

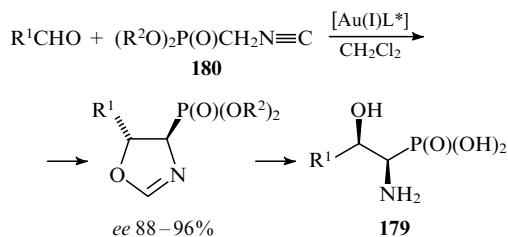
Большое внимание уделяется синтезу фармакологически активных гидроксиалкилфосфонатов.²⁰⁷ Например, реакцией Михаэлиса–Беккера метилсульфонатов с диалкилфосфитами были получены нуклеозидметилциклопропилфосфонаты, часть из которых проявила высокую противовирусную активность.²⁰⁸ Реакция *n*-толил-[1-(диэтилфосфонил)винил]-сульфоксида с этил(диметилсульфурилен)ацетатом приводит к образованию (1*S*,2*S*)-1-диэтилфосфонил-2-этоксикарбонилциклопропил-*n*-толилсульфоксида, который превращают в оптически чистый 2-гидроксиметилциклопропилфосфонат, представляющий собой конформационно затрудненный аналог противовирусных пуриновых нуклеотидов.²⁰⁹



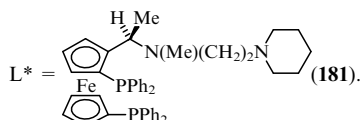
Гидроксильную группу гидроксифосфонатов замещают на аминогруппу реакцией Мицунобу.²¹⁰ (*S*)-(+) и (*R*)-(–)-Диизопропил-1-гидроксициклогексилметилфосфонаты, которые были получены кинетическим разделением рацемической смеси с помощью липазы AP 6, последующей реакцией Мицунобу превращают в оптически активные (*S*)-(+) и (*R*)-(–)-α-аминоциклогексилметилфосфонаты с оптической чистотой не ниже 90%. Замена гидроксильной на аминогруппу протекает с инверсией конфигурации.



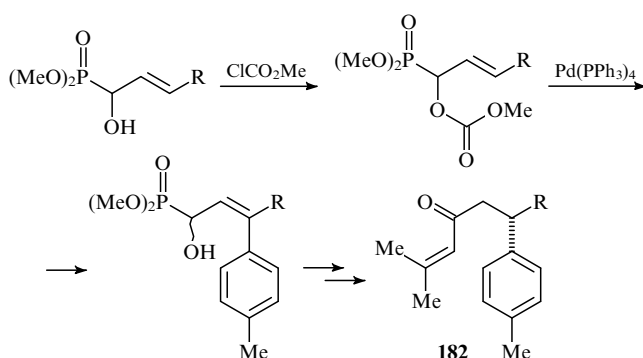
1-Амино-2-гидроксиалкилфосфоновые кислоты **179**, являющиеся изостерическими аналогами биологически активных и природных соединений, синтезируют асимметрической альдольной конденсацией альдегидов с изоцианометилфосфонатами **180**. Реакцию катализирует хиральный комплекс золота с ферроценилфосфиновым лигандом **181**. Оптическая чистота продуктов реакции достигает *ee* 88–96%.²¹¹



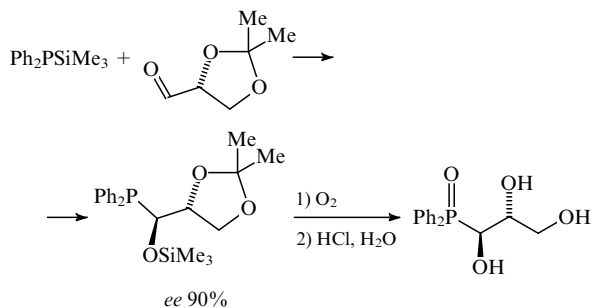
$R^1 = \text{Ph, Pr}^i, 3,4\text{-OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$; $R^2 = \text{Et, Ph}$;



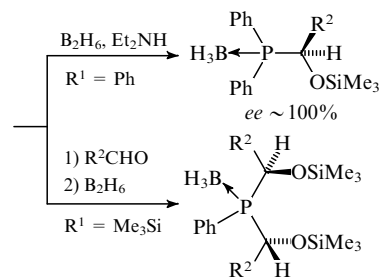
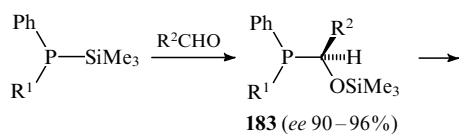
Авторы работы²¹² описали стереоселективное арилирование гидроксиаллилфосфонатов и применили эту реакцию для синтеза (*S*)-(+)-арилтурморена **182**.



Разработан²¹³ асимметрический синтез (1*S*,2*R*)-дифенил-1,2,3-тригидроксипропилфосфиноксидов, являющихся структурными аналогами открытой формы *D*-эритрозы.



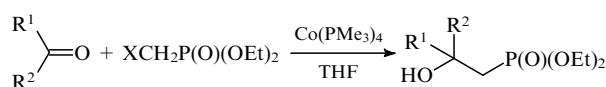
Силилфосфины реагируют с хиральными альдегидами с высокой стереоселективностью, давая оптически активные защищенные α-гидроксиалкилфосфины **183**. В некоторых случаях для повышения оптической чистоты использовали образование борановых комплексов. С помощью данной реакции также получены и выделены в виде борановых комплексов бис(гидроксиалкил)фосфины.^{213–215}



$R^1 = \text{Ph, Me}_3\text{Si}$;

$R^2 = \text{H}_2\text{N-CH(CH}_2\text{Pr}^i\text{)-}, \text{H}_2\text{N-CH(CH}_2\text{Ph)-}$.

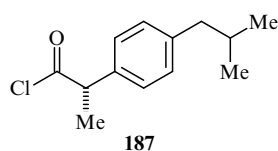
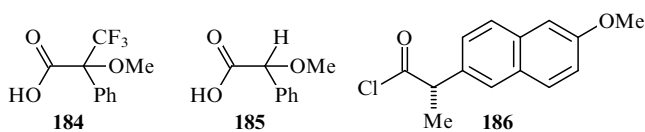
Комплексы кобальта используют в реакции Реформатского α-галогенфосфонатов с кетонами и альдегидами для получения разнообразных β-гидроксифосфонатов.²¹⁶



$R^1, R^2 = \text{H, Alk, Ar}$; $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$.

III. Определение абсолютной конфигурации гидроксифосфонатов

Для определения энантиомерной чистоты диалкил-1-гидроксиалкилфосфонатов наиболее часто применяют модификацию хиральными реагентами, приводящую к образованию диастереомерных производных. В большинстве работ для модификации гидроксифосфонатов используют этерификацию кислотой Мошера **184**,^{217–219} эфирами камфорной,²²⁰ миндальной кислоты **185**,²²¹ аминокислотами,^{222,223} диазфосфолидиновыми производными.²²⁴ Хлориды (*S*)-напроксена® (**186**) и (*S*)-ибупрофена® (**187**) являются удобными хиральными реагентами для определения энантиомерной чистоты 1-гидроксид- и 2-гидроксиалкилфосфонатов с помощью спектроскопии ЯМР ³¹P.²¹⁹ Используют также спектроскопию ЯМР ¹H хиральных 1-(1-нафтил)этиламиниевых солей гидроксифосфоновых кислот,²²⁵ ЯМР в хиральных средах, ГЖХ на капиллярных колонках с хиральными сорбентами¹⁴⁶ и др.^{226,227}

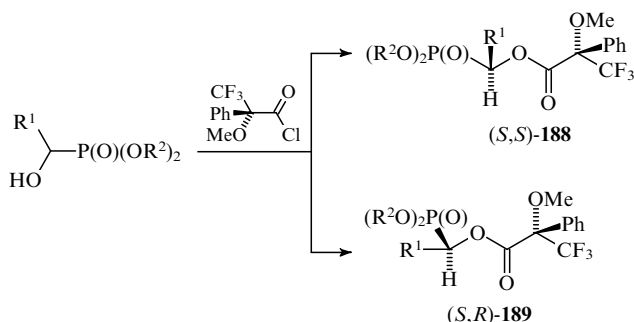


Удобным методом определения оптической чистоты и абсолютной конфигурации гидроксифосфонатов является их этерификация оптически активной кислотой Мошера **184**.^{217–219} Диастереомеры образующихся эфиров могут быть проанализированы с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F и ³¹P. Сигналы атомов P в спектрах ЯМР ³¹P эфиров (*S*)-гидроксифосфонатов **188** обычно находятся в более слабом поле по сравнению с сигналами соответствующих производных (*R*)-гидроксифосфонатов **189** (табл. 1). Это объясняется экранированием атома фосфора в эфире (*R*)-**189**

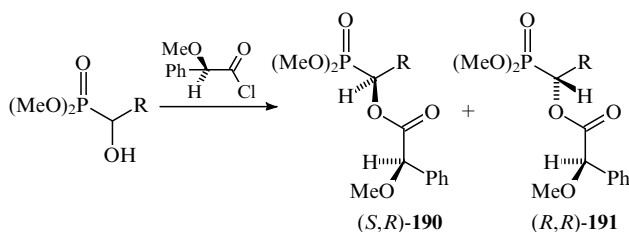
Таблица 1. Химические сдвиги сигналов атомов фосфора (δ_P) в спектрах ЯМР ^{31}P эфиров Мошера.^{217–219}

Эфир Мошера	R^1	R^2	δ_P , м.д., в спектре		$\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$
			(<i>S</i>)-изомера	(<i>R</i>)-изомера	
Et		Me	22.21	21.77	0.44
Pr ⁱ		Et	19.33	18.93	0.40
n-C ₅ H ₁₁		Et	19.90	19.43	0.47
BnCH ₂		Pr ⁱ	17.42	17.01	0.41

фенильной группой. Значительная разница в химических сдвигах δ_P (0.40–1.09 м.д.) позволяет надежно определять абсолютные конфигурации гидроксифосфонатов.

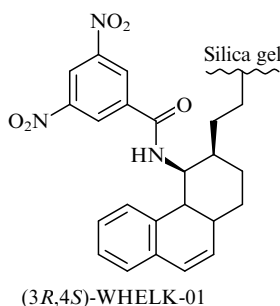


Козловски и соавт.²²¹ определяли энантиомерную чистоту и абсолютную конфигурацию α -гидроксифосфонатов, используя этерификацию миндальной кислотой. Смещение сигналов протонов метильных групп в спектрах ЯМР ^1H соединений **190** и **191** в сильное или слабое поле зависит от расположения фенильной группы в молекулах и ее экранирующего эффекта. Абсолютная конфигурация соединений **190** и **191** была дополнительно доказана при помощи рентгеноструктурного анализа.



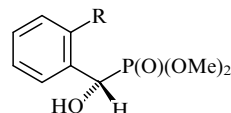
$R = \text{PhCH}=\text{CH}$.

Авторы работы²²⁸ разделяли α -арил- α -гидрокси-метилфосфонаты при помощи ВЭЖХ на хиральных носителях. Было отмечено, что (*R*)-(+)-гидроксифосфонаты удерживаются хиральной стационарной фазой (3*R*,4*S*)-WHELK-01 сильнее, чем (*S*)-(–)-гидроксифосфонаты. Это обусловлено образованием более прочной водородной связи между ато-



мом кислорода группы $\text{P}=\text{O}$ и атомом водорода амидной группы NH в случае (*R*)-изомеров, чем между гидроксильной и NH -группами в случае (*S*)-гидроксифосфонатов.

Абсолютную конфигурацию гидроксифосфонатов определяют также с помощью спектров кругового дихроизма.^{92, 114, 178} Например, Уинберг и сотр.⁹² с помощью спектров КД установили абсолютную конфигурацию ряда хиральных α -гидроксифосфонатов **192**. Энантиомеры, имеющие (*S*)-конфигурацию, показывают отрицательный эффект Коттона при 225 нм.

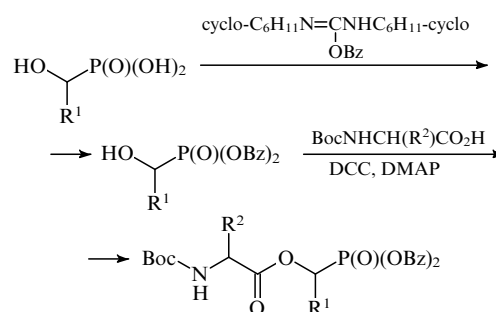
**192**

$R = \text{H, F, Cl, Br, NO}_2, \text{NH}_2$.

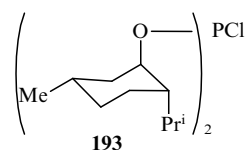
Йокоматсу и сотр.¹¹⁴ с помощью спектров КД определили абсолютную конфигурацию 1,2-дигидроксифосфонатов **91**. Было показано, что α,β -дигидроксифосфонаты, имеющие (1*S*,2*S*)-конфигурацию, показывают положительный эффект Коттона при 210–230 нм, тогда как (1*R*,2*R*)-изомеры при этих длинах волн проявляют отрицательный эффект Коттона.

Для определения энантиомерного состава гидроксифосфонатов используют спектроскопию ЯМР в присутствии хинина, который является эффективным хиральным сольватирующим агентом. Энантиомеры гидроксифосфонатов легко распознаются с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{31}P (см.^{227, 229, 230}). Замена хинина на бруцин, цинхонин, эфедрин или 1-фенилэтиламин не приводит к разделению сигналов энантиомеров в спектрах ЯМР ^{31}P 1-гидрокси- и 2-гидроксиалкилфосфонатов.

Другим методом установления энантиомерного состава хиральных 1-гидроксиалкилфосфоновых кислот является изучение с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P диастереомерных производных, полученных при взаимодействии этих кислот с *N*-замещенными L-аминокислотами.²²²



Удобным реагентом для определения энантиомерного состава гидроксифосфонатов (так же как аминов, аминокислот и спиртов) является диметилхлорфосфит **193**.²³¹ Полученные при взаимодействии с ним диастереомерные производные гидроксифосфонатов сильно различаются по величине химических сдвигов δ_P , поэтому соотношение сте-

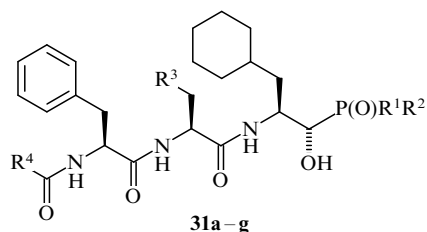
**193**

реомеров можно легко определить с помощью интегрирования интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P .

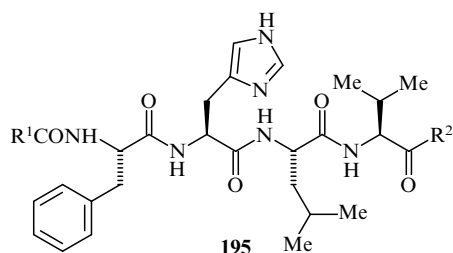
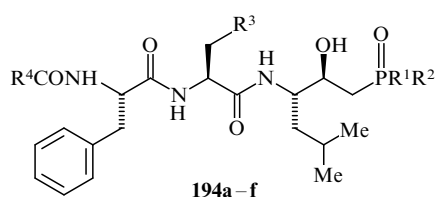
IV. Биологическая активность гидроксифосфонатов

Будучи структурными аналогами гидроксикарбоновых кислот, у которых карбоксильная группа замещена на фосфонатную,² гидроксифосфоновые кислоты действуют как их антагонисты, конкурируя со своими карбоксилсодержащими аналогами за активные центры ферментов и рецепторы клеток.^{232–236} Структурные различия между группами CO_2H и $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ не препятствуют гидроксифосфоновым кислотам служить субстратами тех ферментов, с которыми обычно взаимодействуют гидроксикарбоновые кислоты. Таким образом, гидроксифосфоновые кислоты ингибируют ферменты, участвующие в метаболизме гидроксикарбоновых кислот, влияя на различные физиологические процессы в клетке.²³⁷ Они проявляют себя как антибактериальные агенты, нейроактивные соединения, противоопухолевые препараты и т.д.^{71, 72, 238} Поэтому изучение биологической активности гидроксифосфонатов представляется перспективным для разработки новых биорегуляторов и лекарственных веществ.^{238–246}

Патель и сотр.⁸ обнаружили, что фосфонопептиды **31a–g**, содержащие гидроксильную группу у α -атома углерода, проявляют свойства ингибиторов протеолитического фермента ренина, обладающего ангиотензиногенным действием (табл. 2). Ангиотензин является мощным октапептидным биорегулятором, проявляющим сосудосуживающие свойства и повышающим кровяное давление. Было установлено, что для достижения высокой активности соединений **31a–g** необходимо присутствие по крайней мере одной алкоксильной группы у атома фосфора.



Деллария и сотр.²⁴² сообщили об ингибиторах ренина **194a–f** (табл. 2), являющихся фосфонатными аналогами природного субстрата ренина **195**. Псевдопептиды **194a–e**



R^1, R^2 — остатки полипептидов.

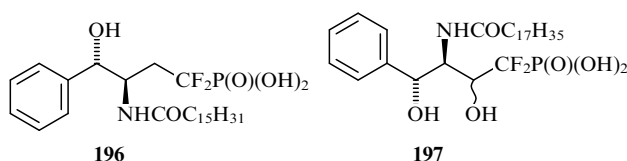
Таблица 2. Влияние строения заместителей в молекулах фосфонопептидов **31** и **194** на концентрацию 50%-ного ингибирования (ИК_{50}) фермента ренина.^{8, 242}

Соединение ^a	R^1	R^2	R^3	R^4	ИК_{50} , нмоль $\cdot \text{л}^{-1}$
31a	OEt	OEt	Pr^i	Bu^tO	28 ± 3
31b	OEt	OEt	Pr^i	cyclo- C_5H_9	38 ± 8
31c	OMe	OMe	Pr^i	Bu^tO	10 ± 1
31d	OMe	OMe	Pr^i	cyclo- C_5H_9	16 ± 1
31e	OMe	OMe	Pr^i	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$	31 ± 4
31f	OMe	OMe	Pr^i		8.5 ± 1.4
31g	OMe	OMe	Im^b		41 ± 14
194a (2R)	OMe	OMe	Im	Bu^tO	39
194a (2S)	OMe	OMe	Im	Bu^tO	90
194b	OEt	OEt	Im	Bu^tO	72
194c	OMe	OMe	Im	Bu^tCH_2	47
194d	OMe	OMe	Im	EtO	50
194e	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$		Im	Bu^tO	80
194f	OMe	OMe	Pr^i	Bu^tO	20

^a Соединения **31a–g** имеют конфигурацию (2S), соединения **194b–f** — конфигурацию (2R); ^b Im — имидазол.

($\text{R}^3 = \text{Im}$) содержат как фрагмент природной структуры Phe^8His^9 , так и новый фосфостатиновый фрагмент, наличие которого приводит к 130-кратному повышению активности соединений **194** по сравнению с природным субстратом **195**.

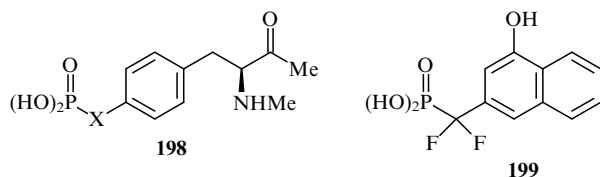
Аналог *N*-пальмитоилсфингозин-1-фосфата **196**, содержащий гидролитически устойчивый диформетилфосфоновый фрагмент, является ингибитором сфингомиелиназы ($\text{ИК}_{50} = 3.3$ мкмоль $\cdot \text{л}^{-1}$),²⁴⁰ по активности не уступающим схиностатину — самому мощному из известных низкомолекулярных ингибиторов этого фермента. Соединение **197** неконкурентно ингибирует нейтральную сфингомиелиназу в микросомах мозга быка, показывая $\text{ИК}_{50} = 400$ мкмоль $\cdot \text{л}^{-1}$ (см.²⁴⁶). Фосфовая кислота **197** предотвращает действие фактора некроза опухолей $\text{TNF-}\alpha$, вызывая гибель нейронов РС 12 при концентрации 0.1 мкмоль $\cdot \text{л}^{-1}$.



Неконкурентные ингибиторы сфингомиелиназы описаны также в работе²²⁸.

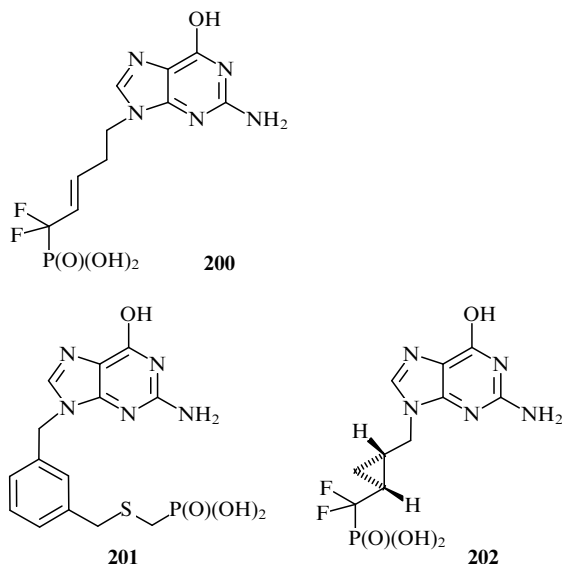
Фосфовые кислоты **198** и **199** ингибируют фосфопро-теинтирозинфосфатазу (PTP-1B) человека, проявляя активность, соответствующую $\text{ИК}_{50} = 57.9–718.1$ нмоль $\cdot \text{л}^{-1}$ (см.^{238, 244–246}). Фосфопро-теинтирозинфосфатаза катализирует отщепление фосфатной группы от остатка тирозина в молекулах фосфорилированных белков и ферментов, тем самым инактивируя их. Соединения **198** и **199**, ингибируя дефосфорилирование фактора роста VEGFR (vein endothelium growth factor), индуцируют быстрое деление эндотелиальных клеток вены пуповины человека.²⁴⁴ Введение в молекулу фосфоновой кислоты второго диформетилфосфонового фрагмента повышает ингибирующую активность.²⁴⁷

Ингибиторы протеинтирозинфосфатазы проявляют фармакологическое действие при лечении ряда заболеваний.^{108, 247}

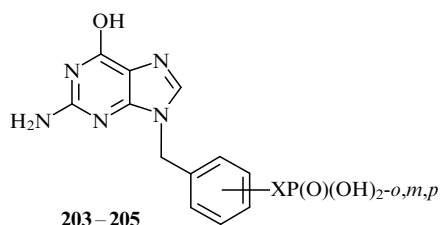


X = CF₂, CHF, CHOH.

Шибуйя и сотр.¹⁹⁵ сообщили, что пуринсодержащие фосфоновые кислоты **200–202** ингибируют пуриннуклеозидфосфорилазу (PNP). Ингибиторы PNP являются эффективными при лечении пролиферативных болезней (лейкемии Т-клеток, подагры, некоторых типов малярии). Введение в состав *N*-алкильного заместителя циклопропанового фрагмента, ограничивающего конформационную подвижность молекулы, приводит к усилению ингибирующей активности соединений. Так, производное **202** обладает в 2400 раз более высокой ингибирующей активностью по отношению к PNP, чем соединение **200**.¹⁹⁵ Замена гуанинового остатка на гипоксантиновый также увеличивает ингибирующую активность гидроксифосфонатов.



Производные *N*⁹-гуанилбензилфосфоновой кислоты **203–205** активно ингибируют PNP, выделенную из селезенки телят или эритроцитов человека. При этом фторсодержащие соединения более активны, чем их нефторированные аналоги.²⁰⁷

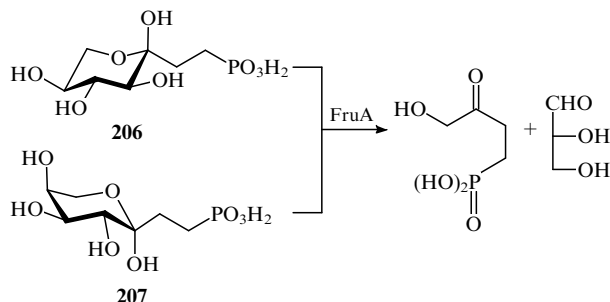


X = CH₂CF₂, CHF₂CF₂, (*E*)-CH=CF, (*E*)-CH=CH, O(CH₂)₂CF₂, O(CH₂)₃.

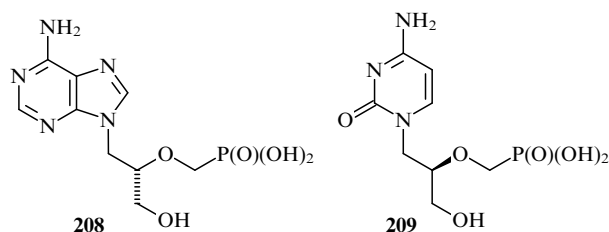
Диформетилфосфонаты **158** проявляют свойства эффективных ингибиторов аспартат-β-полуальдегиддегидрогеназы (ASA-DH), выделенной из *Escherichia coli*.²⁰³

Среди биологически активных гидроксифосфонатов найдены интересные антибактериальные и противовирусные препараты,^{248–250} одним из которых является (1*R*,2*S*)-(–)-1,2-эпоксипропилфосфоновая кислота (фосфомицин, **42**), выделенная из культуральной среды *Streptomyces fradiae* или *Pseudomonas syringae*.¹

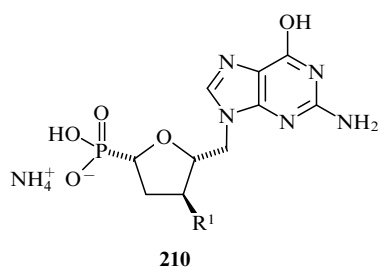
Фосфоновые кислоты **206** и **207** являются структурными аналогами субстрата альдозазы²⁴⁹ — фермента, катализирующего протекающее в печени расщепление фруктозил-1-фосфата на D-глицеральдегид и дигидроксиацетонфосфат (DHAP).



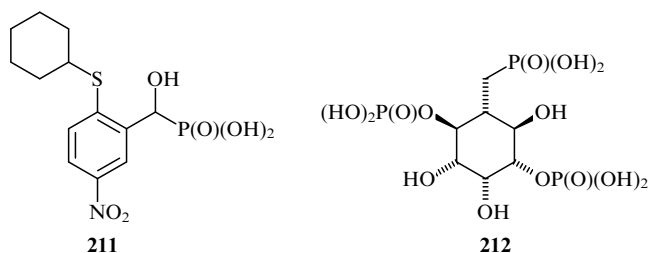
Производные гидроксифосфонатов, содержащие остатки гетероциклических оснований, проявляют высокую противоопухолевую активность в эпителиальных клетках и органо-типических культурах.²⁵⁰ Наиболее активными среди соединений этого типа являются 9-(*S*)-(3-гидрокси-2-фосфометоксипропил)аденин ((*S*)-HPMPA, **208**), 9-(*S*)-(3-гидрокси-2-фосфометоксипропил)-2,6-диаминопурин и 1-(*R*)-(3-гидрокси-2-фосфометоксипропил)цитозин ((*R*)-HPMPC, **209**), известный как препарат цидофовир, который эффективен против цитомегаловирусов человека и вирусов оспы.



На основе гидроксифосфонатов созданы лекарственные противоопухолевые препараты.^{251–258} Аналоги нуклеозидфосфатов **210** обладают высокой противоопухолевой активностью на нескольких линиях раковых клеток человека.²⁵³ Гидроксифосфоновые кислоты **211** предложены как ингибиторы фосфопроteinтирозинфосфатазы CD 45, играющей важную роль в инактивации белковых факторов роста и стабилизации быстрой пролиферации гематопозитических клеток.²⁵⁴ 5-Метилфосфонатный аналог D-миоинозит-1,4,5-трифосфата **212** обладает свойствами внутриклеточного посредника, способствующего открытию кальциевых каналов и освобождению ионов кальция.²⁵¹

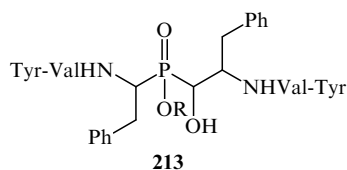


R¹ = OH, OMe; R² = OH, NH₂.

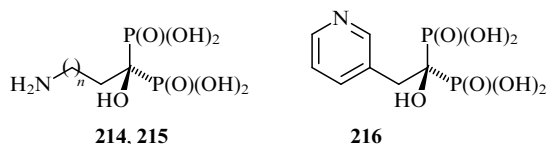


Гидроксид-4-(5,6,7,8-тетрагидронафтил-1-окси)фенил]метилфосфонат является ингибитором фермента миоинозит-монофосфатазы, активность которого в отношении рекомбинантного фермента мозга быка соответствует константе ингибирования $K_i = 20 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$.²⁵²

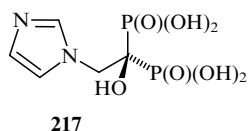
Соединения **213** ингибируют протеазу ВИЧ и являются перспективными препаратами для лечения СПИДа.²⁵⁵ Значения ИК_{50} протеазы ВИЧ этими соединениями находятся в наномолярном диапазоне.



Гидроксиалкилбис(фосфонаты) применяют в качестве фармакологических препаратов при лечении ряда заболеваний, таких как остеопороз, гиперкальциемия и некоторые виды злокачественных опухолей.^{257–260} Наиболее важными среди них являются памидронат (**214**) (замедляет также резорбцию костей), алендронат (**215**), ризедронат (**216**) и золендроновая кислота (**217**).²⁵⁹



$n = 1$ (**214**), 2 (**215**).



Бисфосфонатное производное 3-азидо-3-дезокситимидина показывает противовирусную активность при лечении СПИДа²⁶⁰ и зарегистрировано как препарат зидовудин.

Некоторые гидроксиалкилфосфонаты являются регуляторами роста растений. Ряд ненасыщенных циклических гидроксифосфонатов, синтезированных реакцией 4-арил-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфинанов с 2-эпокси-5-арил-(2*E*,4*E*)-пентадиенкарбоксальдегидами, проявляют свойства ингибиторов роста стеблей пшеницы.²⁶¹

Гидроксиаминофосфонаты перспективны как бидентатные лиганды для образования комплексов с переходными металлами.^{262, 263} Например, комплексы алкил- и арил-замещенных 1-гидрокси-2-аминофосфонатов с медью(II) и цинком(II) были изучены в водном растворе потенциометрическим и спектральными методами. Сравнение констант стабильности показывает, что эти лиганды координируют Cu^{2+} и Zn^{2+} более эффективно, чем аминоксиды, не содержащие гидроксильной группы.²⁶²

V. Заключение

В данном обзоре мы рассмотрели различные методы асимметрического синтеза, ферментативного кинетического и хроматографического разделения, а также некоторые другие способы, которые позволяют получать индивидуальные энантиомеры гидроксифосфонатов высокой оптической чистоты. Следует отметить, что, несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые в области синтеза и изучения свойств гидроксифосфонатов, к настоящему времени решены далеко не все проблемы химии этих соединений. По-прежнему актуальным является поиск энантиоселективных методов, открывающих легкий доступ к оптически активным гидроксифосфонатам. В связи с этим особенно важным представляется создание высокоэффективных катализаторов для асимметрической фосфо-альдольной реакции Абрамова и восстановления кетофосфонатов. Далеко не исчерпаны возможности химической модификации гидроксифосфонатов, направленной на введение новых, все более сложных, в том числе хиральных, групп по атомам углерода, кислорода и, особенно, фосфора. Актуальной задачей остается разделение энантиомеров и очистка гидроксифосфонатов. Точное определение строения и абсолютной конфигурации этих соединений удастся успешно провести только в некоторых случаях.

Можно ожидать, что гидроксифосфонаты и в дальнейшем останутся предметом интенсивных исследований, особенно в области изучения биологической активности и применения их как лекарственных средств и биорегуляторов. Кроме того, гидроксифосфонаты, их производные и аналоги могут найти практическое применение в качестве синтетических рецепторов и хиральных лигандов в комплексах с металлами, а также селективных высокоэффективных комплексонов, экстрагентов и аналитических реагентов.

Литература

1. S.C.Fields. *Tetrahedron*, **55**, 12237 (1999)
2. R.L.Hildebrand. In *The Role of Phosphonates in Living System*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1983
3. M.Horiguchi, M.Kandatsu. *Nature*, **184**, 901 (1959)
4. P.Kafarski. In *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity*. (Eds H.R.Hudson, V.P.Kukhar). Wiley, New York, 2000. P. 634
5. P.Kafarski, B.Lejczak. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **63**, 193 (1991)
6. P.P.Giannousis, P.Bartlett. *J. Med. Chem.*, **30**, 1603 (1987)
7. L.Quin. In *A Guide to Organophosphorus Chemistry*. Wiley, New York, 2000. P. 351
8. D.V.Patel, K.Rielly-Gauvin, D.E.Ryono, C.A.Free, W.L.Rogers, S.A.Smith, J.DeForrest, R.S.Oehl, E.W.Petrillo, Jr. *J. Med. Chem.*, **38**, 4557 (1995)
9. A.B.Smith, K.M.Yager, C.M.Taylor. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10879 (1995)
10. O.I.Kolodiazhnyi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1279 (1998)
11. O.I.Kolodiazhnyi. In *Advances in Asymmetric Synthesis. Vol. 3*. (Ed. A.Hassner). JAI Press, Stamford, London, 1998. P. 273
12. R.Engel. *Org. React.*, **36**, 175 (1988)
13. B.C.Абрамов. *Журн. общ. химии*, **22**, 647 (1952)
14. F.Hammerschmidt, F.Wuggenig. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1709 (1999)
15. C.Meier, W.H.G.Laux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 89 (1996)
16. D.M.Pogatchnik, D.F.Wierner. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3495 (1997)
17. S.E.Denmark, P.C.Miller. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6631 (1995)
18. V.Sum, T.P.Kee. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2701 (1993)
19. V.I.Galkin, A.A.Sobanov, M.T.Khakimov, I.V.Galkina, R.A.Cherkasov. In *Proceedings of the 16th International Conference on Phosphorus Chemistry*. Birmingham, 2004. P. 97
20. P.A.Черкасов, В.И.Галкин. *Успехи химии*, **67**, 940 (1998)
21. R.Gancarz, I.Gancarz, U.Walkowiak. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **104**, 45 (1995)

22. R.Gancarz. *Tetrahedron*, **51**, 10627 (1995)
23. A.E.Wróblewski, W.T.Konieczko. *Monatsh. Chem.*, **115**, 785 (1984)
24. V.J.Blazis, K.J.Koeller, C.D.Spilling. *J. Org. Chem.*, **60**, 931 (1995)
25. V.J.Blazis, A.De la Cruz, K.J.Koeller, C.D.Spilling. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **75**, 159 (1993)
26. V.J.Blazis, K.J.Koeller, C.D.Spilling. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 499 (1994)
27. M.K.Tasz, A.Gamliel, O.P.Rodriguez, T.M.Lane, S.E.Cremer, D.W.Bennett. *J. Org. Chem.*, **60**, 6281 (1995)
28. N.P.Rath, C.D.Spilling. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 227 (1994)
29. G.E.Moreno, L.Quintero, S.Bernès, C.Anaya de Parrodi. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4245 (2004)
30. О.И.Колодяжный, Е.В.Гришкун, С.Шейко, О.Демчук, Х.Тоннессен, П.Джонс, Р.Шмутцлер. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1588 (1999)
31. О.И.Колодяжный, Е.В.Гришкун, С.Шейко, О.Демчук, Н.Тхоеннессен, Р.Г.Джонс, Р.Шмутцлер. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1645 (1998)
32. О.И.Колодяжный, С.Ю.Шейко, Е.В.Гришкун. *Heteroat. Chem.*, **11**, 138 (2000)
33. С.Ю.Шейко. Дис. канд. хим. наук. ИБОНХ НАН Украины, Киев, 2002
34. N.J.Gordon, S.A.Evans, Jr. *J. Org. Chem.*, **58**, 5293 (1993)
35. I.F.Pickersgill, P.G.Devitt, T.P.Kee. *Synth. Commun.*, **23**, 1643 (1993)
36. V.Sum, T.P.Kee, M.J.Thornton-Pett. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 743 (1994)
37. M.C.Mitchell, T.P.Kee. *Coord. Chem. Rev.*, **158**, 359 (1997)
38. M.J.Cain, A.Cawley, V.Sum, D.Brown, M.Thornton-Pett, T.P.Kee. *Inorg. Chim. Acta*, **345**, 154 (2003)
39. P.G.Devitt, T.P.Kee. *Tetrahedron*, **51**, 10987 (1995)
40. P.Bisseret, J.Eustache. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8451 (2001)
41. A.E.Wróblewski, K.B.Balcerzak. *Tetrahedron*, **54**, 6833 (1998)
42. A.O.Kolodiaznaia, V.P.Kukhar, A.N.Chernega, O.I.Kolodiaznyi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 1961 (2004)
43. А.О.Колодяжная, В.П.Кухарь, О.И.Колодяжный. *Журн. общ. химии*, **74**, 1045 (2004)
44. А.О.Колодяжная, В.П.Кухарь, О.И.Колодяжный. *Журн. общ. химии*, **74**, 965 (2004)
45. A.E.Wróblewski, D.G.Piotrowska. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2615 (2000)
46. A.E.Wróblewski, D.G.Piotrowska. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2037 (1999)
47. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1401 (1993)
48. A.E.Wróblewski, D.G.Piotrowska. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2509 (2002)
49. A.E.Wróblewski, D.G.Piotrowska. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2977 (2001)
50. C.Pousset, M.Larcheveque. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5257 (2002)
51. D.G.Piotrowska, A.Halajewska-Wosik, A.E.Wróblewski. *Synth. Commun.*, **30**, 3935 (2000)
52. A.E.Wróblewski, D.G.Piotrowska. *Tetrahedron*, **54**, 8123 (1998)
53. A.E.Wróblewski, K.B.Balcerzak. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 427 (2001)
54. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, K.Matsumoto, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **52**, 11725 (1996)
55. I.V.Guliyko, O.I.Kolodiaznyi. In *Proceedings of the 16th International Conference on Phosphorus Chemistry*. Birmingham, 2004. P. 110
56. A.E.Wróblewski. *Liebigs Ann. Chem.*, **8**, 1448 (1986)
57. M.M.Kabat. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8543 (1993)
58. T.Yamagishi, T.Kusano, B.Kaboudin, T.Yokomatsu, C.Sakuma, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **59**, 767 (2003)
59. A.Bongini, R.Camerini, M.Panunzio, E.Bandini, G.Martelli, G.Spunta. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 3485 (1996)
60. A.Bongini, M.Panunzio, E.Bandini, G.Martelli, G.Spunta. *Synlett*, 461 (1995)
61. E.Bandini, G.Martelli, G.Spunta, M.Panunzio. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2127 (1995)
62. A.Bongini, R.Camerini, S.Hofman, M.Panunzio. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8045 (1994)
63. A.Bongini, R.Camerini, M.Panunzio. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1467 (1996)
64. A.E.Wróblewski, I.E.Glowacka. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 989 (2002)
65. T.Yokomatsu, Y.Yoshida, S.Shibuya. *J. Org. Chem.*, **59**, 7930 (1994)
66. T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Synth. Org. Chem.*, **60**, 741 (1992)
67. T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 377 (1992)
68. T.Hanaya, A.Miyoshi, A.Noguchi, H.Kawamoto, M.-A.Armour, A.M.Hogg, H.Yamamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3590 (1990)
69. T.Hanaya, H.Yamamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2320 (1989)
70. H.Yamamoto, T.Hanaya, S.Inokawa, M.Yamashita, M.A.Armour, T.T.Nakashima. *Carbohydr. Res.*, **128**, C5 (1984)
71. H.Yamamoto, T.Hanaya, H.Kawamoto, S.Inokawa, M.Yamashita, M.A.Armour, T.T.Nakashima. *J. Org. Chem.*, **50**, 3516 (1985)
72. J.Thiem, M.Guenter. *Phosphorus and Sulfur*, **20**, 67 (1984)
73. J.Thiem, M.Guenter, H.Paulsen, J.Kopf. *Chem. Ber.*, **110**, 3190 (1977)
74. A.E.Wróblewski. *Liebigs Ann. Chem.*, 1854 (1986)
75. H.Paulsen, H.Kuhne. *Chem. Ber.*, **108**, 1239 (1975)
76. A.E.Wróblewski. *Tetrahedron*, **42**, 3595 (1986)
77. A.E.Wróblewski. *Carbohydr. Res.*, **125**, C1 (1984)
78. A.E.Wróblewski. *Carbohydr. Res.*, **131**, 325 (1984)
79. A.E.Wróblewski. *Z. Naturforsch., B*, **41**, 791 (1986)
80. M.Shibazaki, H.Sasai. In *Advances in Asymmetric Synthesis. Vol. 3*. (Ed. A.Hassner). JAI Press, Stamford, London, 1998. P. 191
81. H.Sasai, M.Bougauchi, T.Arai, M.Shibasaki. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2717 (1997)
82. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1783 (1993)
83. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, S.Shibuya. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1527 (1997)
84. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1779 (1993)
85. T.Yamagishi, T.Yokomatsu, K.Suemune, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **55**, 12125 (1999)
86. B.Kaboudin, N.As-habei. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 9099 (2004)
87. T.Yamagishi, K.Suemune, T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **58**, 2577 (2002)
88. T.Yamagishi, T.Kusano, T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Synlett*, 1471 (2002)
89. T.Yamagishi, K.Suemune, T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5033 (2001)
90. C.V.Ward, M.Jiang, T.P.Kee. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6181 (2000)
91. H.Wynberg, A.A.Smaardijk. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5899 (1983)
92. A.A.Smaardijk, S.Noorda, F.van Bolhuls, H.Wynberg. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 493 (1985)
93. О.И.Колодяжный. *Tetrahedron*, **59**, 5953 (2003)
94. О.И.Колодяжный, И.В.Гуляйко, Е.В.Гришкун, А.О.Колодяжная, В.В.Нестеров, Г.А.Качковский. *Тез. докл. XX Укр. конф. по орган. химии*. Одесса, 2004. С. 20
95. О.И.Колодяжный, С.Ю.Шейко, И.В.Гуляйко, Е.В.Гришкун. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **177**, 2269 (2002)
96. О.И.Колодяжный. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **177**, 2111 (2002)
97. О.И.Колодяжный, С.Ю.Шейко. *Журн. общ. химии*, **71**, 1225 (2001)
98. И.В.Гуляйко, О.И.Колодяжный. *Журн. общ. химии*, **74**, 1746 (2004)
99. T.Gajda. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1965 (1994)
100. R.Neidlein, H.Feistauer. *Monatsh. Chem.*, **128**, 37 (1997)
101. M.Ordóñez, R.de la Cruz-Cordero, C.Quinones, A.Gonzalez-Morales. *Chem. Commun.*, 672 (2004)
102. M.Ordóñez, R.de la Cruz, M.Fernández-Zertuche, M.-A.Muñoz-Hernández. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 559 (2002)
103. R.Chen, E.Breuer. *J. Org. Chem.*, **63**, 5107 (1998)
104. О.И.Колодяжный, И.В.Гуляйко. *Журн. общ. химии*, **73**, 1926 (2003)

105. В.В.Нестеров, О.И.Колодяжный. *Журн. общ. химии*, **75**, 1225 (2005)
106. C.Meier, W.H.G.Laux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1089 (1995)
107. C.Meier, W.H.G.Laux. *Tetrahedron*, **52**, 589 (1996)
108. A.Barco, S.Benetti, P.Bergamini, C.De Risi, P.Marchetti, G.Pollini, V.Zanirato. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7705 (1999)
109. T.R.Burke, Jr., M.S.Smyth, M.Nomizu, A.Otaka, P.P.Roller. *J. Org. Chem.*, **58**, 1336 (1993)
110. M.Kitamura, M.Tokunaga, T.Pham, W.D.Lubell, R.Noyori. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5769 (1995)
111. L.Cipolla, B.La Ferla, L.Panza, F.Nicotra. *J. Carbohydr. Chem.*, **17**, 1003, 1013 (1998)
112. H.Tomioka, Y.Izawa, Y.Ogata. *Tetrahedron*, **25**, 1501 (1969)
113. D.Skropeta, R.R.Schmidt. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 265 (2003)
114. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, K.Suemune, Y.Yoshida, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **54**, 767 (1998)
115. T.Yokomatsu, Y.Yoshida, K.Suemune, T.Yamagishi, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 365 (1995)
116. T.Yokomatsu, K.Suemune, T.Yamagishi, S.Shibuya. *Synlett*, 847 (1995)
117. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, T.Sada, K.Suemune, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **54**, 781 (1998)
118. T.Yamagishi, K.Fujii, S.Shibuya, T.Yokomatsu. *Synlett*, 2505 (2004)
119. G.Cravotto, G.B.Giovenzana, R.Pagliarin, G.Palmisano, M.Sisti. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 745 (1998)
120. G.Li, H.-T.Chang, K.B.Sharpless. *Angew. Chem.*, **108**, 449 (1966)
121. A.E.Wróblewski, K.B.Balcerzak. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 845 (2002)
122. M.Drag, R.Latajka, R.Gancarz, P.Kafarski, J.-L.Pirat, H.-J.Cristau. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **177**, 2191 (2002)
123. H.-J.Cristau, J.-L.Pirat, M.Drag, P.Kafarski. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9781 (2000)
124. K.Nakamura, T.Kimura, H.Kanno, E.Takagashi. *J. Antibiot.*, **48**, 1134 (1995)
125. K.Nakamura, S.Yamamura. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 437 (1997)
126. S.C.Field. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6621 (1998)
127. T.Janecki, R.Bodalski. *Synthesis*, 799 (1990)
128. T.Tone, Y.Okamoto, H.Sakurai. *Chem. Lett.*, 1349 (1978)
129. E.J.Glamkovski, G.Gal, R.Purick, A.J.Davidson, M.J.Slettinger. *J. Org. Chem.*, **35**, 3510 (1970)
130. D.Skropeta, R.Schwörer, R.R.Schmidt. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3351 (2003)
131. A.E.Wróblewski, A.Halajewska-Wosik. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2053 (2000)
132. A.E.Wróblewski, A.Halajewska-Wosik. *Eur. J. Org. Chem.*, 2758 (2002)
133. N.J.Gordon, S.A.Evans, Jr. *J. Org. Chem.*, **58**, 5295 (1993)
134. T.Kawashima, T.Ishii, N.Inamoto, N.Tokitoh, R.Okazaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 209 (1998)
135. K.Blazewska, D.Sikora, T.Gajda. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4747 (2003)
136. A.E.Wróblewski, A.Halajewska-Wosik. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3359 (2003)
137. W.H.Pirkle, J.Finn. In *Asymmetric Synthesis. Vol. 1*. (Ed. J.D.Morrison). Academic Press, New York, 1983. P. 87
138. M.Ordóñez, A.Gonzalez-Morales, C.Ruiz, R.De la Cruz-Cordero, M.Fernandez-Zertuche. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1775 (2003)
139. S.Caccamese, S.Failla, P.Finocchiaro, G.Principato. *Chirality*, **10**, 100 (1998)
140. S.Caccamese, G.Scivoli, Y.Du, D.F.Wiemer. *J. Chromatogr., A*, **966**, 221 (2002)
141. S.Caccamese, G.Principato, U.Gruss, G.Hägele, S.Failla. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 141 (1994)
142. M.Lammerhofer, E.Zarbl, W.Lindner, B.P.Simov, F.Hammerschmidt. *Electrophoresis*, **22**, 1182 (2001)
143. P.Kafarski, B.Lejczak. *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **29**, 99 (2004)
144. E.Zymanczyk-Duda, M.Brzeziska-Rodak, B.Lejczak. *Enzyme Microb. Technol.*, **34**, 578 (2004)
145. E.Zymanczyk-Duda, P.Kafarski, B.Lejczak. *Enzyme Microb. Technol.*, **26**, 265 (2000)
146. E.Zymanczyk-Duda, B.Lejczak, P.Kafarski, J.Grimaud, P.Fischer. *Tetrahedron*, **51**, 11809 (1995)
147. Y.Zhang, C.Xu, J.Li, C.Yuan. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 63 (2003)
148. M.Attolini, F.Bouguir, G.Iacazio, G.Peiffer, M.Maffei. *Tetrahedron*, **57**, 537 (2001)
149. C.Yuan, W.Ke, Z.Li. *Heteroat. Chem.*, **12**, 551 (2001)
150. R.Patel, A.Banerjee, I.Szarka. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1055 (1997)
151. M.Drag, R.Latajka, E.Gumienna-Kontecka, H.Kozłowski, P.Kafarski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1837 (2003)
152. M.Skwareczyski, B.Lejczak, P.Kafarski. *Chirality*, **11**, 109 (1999)
153. Y.Zhang, C.Yuan, Z.Li. *Tetrahedron*, **58**, 2973 (2002)
154. M.Drescher, F.Hammerschmidt, H.Kaehlig. *Synthesis*, 1267 (1995)
155. W.-D.Fessner. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2**, 83 (1998)
156. Y.Zhang, Z.Li, C.Yuan. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3247 (2002)
157. Y.Zhang, J.Li, C.Yuan. *Tetrahedron*, **59**, 473 (2003)
158. O.Pàmies, J.-E.Bäckvall. *J. Org. Chem.*, **68**, 4815 (2003)
159. B.Faure, G.Iacazio, M.Ma. *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **26**, 29 (2003)
160. W.Frank, F.Hammerschmidt. *Monatsh. Chem.*, **129**, 423 (1998)
161. M.Drescher, F.Hammerschmidt. *Tetrahedron*, **53**, 4627 (1997)
162. Y.-F.Li, F.Hammerschmidt. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 109 (1993)
163. F.Hammerschmidt, F.Wuggenig. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **141**, 231 (1998)
164. E.Zarbl, M.Lammerhofer, F.Hammerschmidt, F.Wuggenig, M.Hanbauer, N.M.Maier, L.Sajovic, W.Lindner. *Anal. Chim. Acta*, **404**, 169 (2000)
165. F.Hammerschmidt, W.Lindner, F.Wuggenig, E.Zarbl. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2955 (2000)
166. M.Gulea, F.Hammerschmidt, P.Marchand, S.Masson, V.Pisljagic, F.Wuggenig. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1829 (2003)
167. A.Woschek, W.Lindner, F.Hammerschmidt. *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1287 (2003)
168. A.Woschek, F.Wuggenig, W.Peti, F.Hammerschmidt. *ChemBioChem.*, **3**, 829 (2002)
169. B.P.Simov, F.Wuggenig, M.Lammerhofer, W.Lindner, E.Zarbl, F.Hammerschmidt. *Eur. J. Org. Chem.*, 1139 (2002)
170. B.G.Christensen, W.J.Lanza, T.R.Beattie, A.A.Patchett, B.H.Arison, R.E.Ormond. *Science*, **166**, 123 (1969)
171. M.Attolini, G.Iacazio, G.Peiffer, M.Maffei. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8547 (2002)
172. K.Faber, S.Riva. *Synthesis*, 895 (1992)
173. P.Kielbasinski, R.Zurawinski, M.Albrycht, M.Mikolajczyk. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3379 (2003)
174. T.Yokomatsu, M.Sato, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2743 (1996)
175. T.Yokomatsu, N.Nakabayashi, K.Matsumoto, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 3055 (1995)
176. T.Yamagishi, T.Miyamae, T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6713 (2004)
177. B.J.Rowe, C.D.Spilling. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 1701 (2001)
178. P.Kielbasinski, J.Omelanczuk, M.Mikolajczyk. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3283 (1998)
179. R.Zurawinski, K.Nakamura, J.Drabowicz, P.Kielbasinski, M.Mikolajczyk. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 3139 (2001)
180. M.Mikolajczyk, J.Luczak, P.Kielbasinski. *J. Org. Chem.*, **67**, 7872 (2002)
181. J.Milton, S.Brand, M.F.Jones, C.M.Rayner. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6961 (1995)
182. M.S.Smyth, H.Ford Jr., T.R.Burke Jr. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4137 (1992)
183. P.Van der Veken, K.Senten, I.Kertesz, A.Haemers, K.Augustyns. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 969 (2003)
184. R.Waschbuesch, M.Samadi, J.Ph.Savignac. *J. Organomet. Chem.*, **529**, 267 (1997)
185. C.Guéguen, P.C.O'Brien, S.Warren, P.Wyatt. *J. Organomet. Chem.*, **529**, 279 (2003)
186. J.Nieschalk, A.Batsanov, D.O.Hagan, J.A.K.Howard. *Tetrahedron*, **52**, 165 (1996)
187. T.Yokomatsu, T.Murano, K.Suemune, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **53**, 815 (1997)

188. D.B.Berkowitz, M.Eggen, Q.Shen, R.K.Shoemaker. *J. Org. Chem.*, **61**, 4666 (1996)
189. T.Murano, Y.Yuasa, H.Kobayakawa, T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **59**, 10223 (2003)
190. T.Murano, Y.Yuasa, S.Muroyama, T.Yokomatsu, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **59**, 9059 (2003)
191. Z.G.Wang, Y.Gu, A.J.Zapata, G.B.Hammond. *J. Fluorine Chem.*, **107**, 127 (2001)
192. M.D.I.Fyaz. *J. Fluorine Chem.*, **118**, 27 (2002)
193. T.Yokomatsu, Y.Hayakawa, T.Kihara, S.Koyanagi, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya. *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2571 (2000)
194. T.Yokomatsu, T.Yamagishi, K.Suemune, H.Abe, T.Kihara, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **56**, 7099 (2000)
195. T.Yokomatsu, M.Sato, H.Abe, K.Suemune, K.Matsumoto, T.Kihara, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **53**, 11297 (1997)
196. T.Yokomatsu, J.Kato, C.Sakuma, S.Shibuya. *Synlett*, 1407 (2003)
197. T.F.Herpin, W.B.Motherwell, B.P.Roberts, S.Roland, J.-M.Weibel. *Tetrahedron*, **53**, 15085 (1997)
198. G.B.Hammond, D.J.deMendonca. *J. Fluorine Chem.*, **102**, 189 (2000)
199. T.Yokomatsu, T.Murano, I.Umesue, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 529 (1999)
200. O.I.Kolodiazny, R.Schmutzler. *Synlett*, 1065 (2001)
201. S.Halazy, A.Ehrhard, A.Eggenspieler, V.Berges-Gross, C.Danzin. *Tetrahedron*, **52**, 177 (1996)
202. T.Yokomatsu, T.Yamashi, S.Shibuya. *Synlett*, 1035 (1995)
203. R.J.Cox, J.S.Gibson, M.B.M.Martin. *ChemBioChem*, **3**, 874 (2002)
204. F.Hammerschmidt. *Liebigs Ann. Chem.*, **13**, 531 (1988)
205. A.E.Wróblewski, W.Karolczak. *Pol. J. Chem.*, **72**, 1131 (1998)
206. T.Yokomatsu, T.Shimizu, Y.Yuasa, S.Shibuya. *Synlett*, 1280 (1995)
207. H.P.Albrecht, G.H.Jones, J.G.Moffatt. *Tetrahedron*, **40**, 79 (1984)
208. H.-P.Guan, Y.-L.Qiu, M.B.Ksebati, E.R.Kern, J.Zemlicka. *Tetrahedron*, **58**, 6047 (2002)
209. W.H.Midura, J.A.Krysiak, M.Mikolajczyk. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1245 (2003)
210. F.Hammerschmidt. *Liebigs Ann. Chem.*, 537 (1988)
211. M.Sawamura, Y.Ito, T.Hayashi. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2247 (1989)
212. B.J.Rowe, C.D.Spilling. *J. Org. Chem.*, **68**, 9502 (2003)
213. O.I.Kolodiazny, I.V.Guliaiko, A.O.Kolodiazna. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6955 (2004)
214. O.I.Kolodiazny, E.V.Grishkun. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 967 (1996)
215. O.I.Kolodiazny. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 392 (1995)
216. F.Orsini. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1425 (1998)
217. F.Hammerschmidt, H.Vollenkle. *Liebigs Ann. Chem.*, 577 (1989)
218. F.Hammerschmidt, Y.-F.Li. *Tetrahedron*, **50**, 10253 (1994)
219. K.Blazewska, T.Gajda. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 671 (2002)
220. C.Meier, W.H.G.Laux, J.W.Bats. *Liebigs Ann. Chem.*, 29 (1995)
221. J.K.Kozlowski, N.P.Rath, C.D.Spilling. *Tetrahedron*, **51**, 6385 (1995)
222. Z.Glowacki, M.Hoffmann. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **55**, 169 (1991)
223. Z.Glowacki, M.Hoffmann. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **63**, 171 (1991)
224. P.G.Devitt, M.C.Mitchell, J.M.Weetmann, R.J.Taylor, T.P.Kee. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2039 (1995)
225. Z.Glowacki, M.Hoffmann, J.Rachon. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **82**, 39 (1993)
226. E.V.Gryshkun, N.V.Andrushko, O.I.Kolodiazny. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **179**, 1 (2004)
227. G.Ucello-Barretta, D.Pini, A.Mastantuono, P.Salvadori. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1965 (1995)
228. W.H.Pirkle, L.J.Brice, T.S.Widlanski, J.Roestamadji. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2173 (1996)
229. E.Zymanczyk-Duda, M.Skwarczynski, B.Lejczak, P.Kafarski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1277 (1996)
230. A.Maly, B.Lejczak, P.Kafarski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1019 (2003)
231. O.I.Kolodiazny, O.M.Demchuk, A.A.Gerschovich. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1729 (1999)
232. M.Soloka. *Liebigs Ann. Chem.*, 331 (1990)
233. M.Collinsova, J.Jiracek. *Curr. Med. Chem.*, **7**, 629 (2000)
234. S.Shibuya. *Yakugaku Zasshi (The Pharmaceutical Society of Japan)*, **124**, 725 (2004)
235. J.-C.L.Wang, T.L.Taylor, A.J.Mical, S.Spitz, T.M.Reilly. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7667 (1992)
236. J.A.Sikorski, M.J.Miller, D.S.Braccolino, D.G.Cleary, S.D.Corey, J.L.Font, K.J.Gruys, C.Y.Han, K.C.Lin, P.D.Pansegrau, J.E.Ream, D.Schnur, A.Shah, M.C.Walker. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **76**, 115 (1993)
237. H.Yamamoto, S.Inokawa. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **42**, 135 (1984)
238. S.D.Taylor, C.C.Kotoris, A.N.Dinaut, Q.-P.Wang, C.Ramachandran, Z.Huang. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1457 (1998)
239. T.C.Harvey, C.Sirmand, L.Weiler, S.O.Withers. *J. Org. Chem.*, **62**, 6722 (1997)
240. T.Yokomatsu, T.Murano, T.Akiyama, J.Koizumi, S.Shibuya, Y.Tsuji, S.Soeda, H.Shimeno. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 229 (2003)
241. R.P.Mauritz, F.S.Schmelz, C.Meier. *Nucleosides Nucleotides*, **18**, 1417 (1999)
242. J.F.Dellaria, Jr., R.G.Maki, H.H.Stein, J.Cohen, D.Whittern, K.Marsh, D.J.Hoffman, J.J.Plattner, T.J.Perun. *J. Med. Chem.*, **33**, 534 (1990)
243. M.Tao, R.Bihovsky, G.J.Wells, J.P.Mallamo. *J. Med. Chem.*, **41**, 3912 (1998)
244. M.Asano, A.Yukita, T.Matsumoto, S.Kondo, H.Suzuki. *Cancer Res.*, **55**, 5296 (1995)
245. S.Soeda, T.Shimada, M.Koyanagi, T.Yokomatsu, S.Shibuya, H.Shimeno. *FEBS Lett.*, **524**, 54 (2002)
246. T.Yokomatsu, H.Takechi, T.Akiyama, S.Shibuya, T.Kominato, S.Soeda, H.Shimeno. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1277 (2001)
247. Z.-J.Yao, B.Ye, X.-W.Wu, S.Wang, L.Wu, Z.-Y.Zhang, T.R.Burke, Jr. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1799 (1998)
248. T.Yokomatsu, Y.Hayakawa, K.Suemune, T.Kihara, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2833 (1999)
249. H.-L.Arth, W.-D.Fessner. *Carbohydr. Res.*, **305**, 313 (1997)
250. R.Snoeck, A.Holy, C.Dewolf-Peters, J.Van Den Oord, E.De Clercq, G.Andrei. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**, 3356 (2002)
251. J.R.Falck, A.Abdali, S.Wittenberger. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 953 (1990)
252. A.J.Ganzhorn, J.Hoflack, P.D.Pelton, F.Strasser, M.-C.Chanal, S.R.Pietre. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1865 (1998)
253. M.Bubenik, R.Rej, N.Nguyen-Ba, G.Attardo, F.Ouellet, F.L.Chan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3063 (2002)
254. R.F.Frechette, C.Ackerman, S.Beers, R.Look, J.Moore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2169 (1997)
255. B.Stowasser, K.-H.Budt, L.Jian-Qi, A.Peyman, D.Ruppert. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6625 (1992)
256. A.Peyman, K.-H.Budt, J.Spanig, B.Stowasser, D.Ruppert. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4549 (1992)
257. J.Cowan, C.Harris, M.Harrison. In *Proceedings of the 16th International Conference on Phosphorus Chemistry*. Birmingham, 2004. P. 163
258. E.Migianu, P.Even, M.Monteil, M.Lecouvey. In *Proceedings of the 16th International Conference on Phosphorus Chemistry*. Birmingham, 2004. P. 173
259. M.L.Peters, P.M.Leonard, P.A.A.Licata. *Clev. Clin. J. Med.*, **68** (2001)
260. B.Z.Leder, H.M.Kronenberg. *Gastroenterology*, **119**, 866 (2000)
261. D.-Q.Shi, Z.-L.Sheng, X.-P.Liu, H.Wu. *Heteroat. Chem.*, **14**, 266 (2003)
262. E.Gumienna-Kontecka, J.Galezowska, M.Drag, R.Latajka, P.Kafarski, H.Kozlowski. *Inorg. Chim. Acta*, **357**, 1632 (2004)
263. O.I.Kolodiazny, N.Andrushko, E.Gryshkun, M.Fraytag, P.Jones, R.Schmutzler. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 181 (2003)

CHIRAL HYDROXYPHOSPHONATES: SYNTHESIS, CONFIGURATION, AND BIOLOGICAL PROPERTIES

O.I.Kolodiazhnyi

*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine
1, Ul. Murmanskaya, 02094 Kyiv, Ukraine, Fax +38(044)573–2552*

Published data on the synthesis, absolute configuration, and biological properties of chiral hydroxyphosphonates are generalised and described systematically. Examples of asymmetric synthesis of hydroxyphosphonates by phospho-aldol reaction, reduction of ketophosphonates, chemico-enzymatic approach, and so on are discussed. Methods for determination of the optical purity and absolute configuration of hydroxyphosphonates using modification by chiral reagents, NMR, circular dichroism, GLC, and HPLC on columns with chiral sorbents are considered. The significance of hydroxyphosphonates as promising compounds for the development of new drugs and bioregulators is demonstrated. Bibliography — 263 references.

Received 25th February 2005