

## 手性诱导构建磷手性中心不对称合成有机磷功能化合物研究进展

刘双<sup>a</sup> 李玉明<sup>a</sup> 王典<sup>a</sup> 魏榕<sup>a</sup> 苗志伟<sup>\*,a,b</sup><sup>a</sup>南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)<sup>b</sup>清华大学 生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室 北京 100084)

**摘要** 有机磷化学是有机化学和生命科学研究的重要分支,具有磷手性中心的有机磷化合物在医药、农药、材料和不对称合成等研究领域中具有广泛的应用。利用自然界广泛存在的天然手性化合物作为手性诱导试剂,通过相应的化学转化可以高效合成具有光学活性的磷手性有机磷功能化合物。综述了近年来利用薄荷醇、金雀花碱、麻黄碱和碳水化合物等天然产物作为手性诱导试剂,不对称合成磷手性有机磷功能化合物的研究进展。

**关键词** 磷手性有机磷化合物;手性诱导;不对称合成

## Research Progress of Asymmetric Synthesis of Optically Active P-Stereogenic Organophosphoryl Compounds by Chiral Induction

Liu, Shuang<sup>a</sup> Li, Yuming<sup>a</sup> Wang, Dian<sup>a</sup> Wei, Rong Miao, Zhiwei<sup>\*,a,b</sup><sup>a</sup> State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)<sup>b</sup> Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry and Chemical Biology (Ministry of Education), Tsinghua University, Beijing 100084)

**Abstract** Organo-phosphorus chemistry is an important branch of organic chemistry and life science research. P-Stereogenic organophosphorus compounds have attracted great interest due to their potential applications in the fields of pharmaceutical chemistry, agrochemistry, material science and as ligands for asymmetric catalysis. The preparation of enantiomerically enriched phosphorus compounds with P-stereogenic centers using natural chiral compounds as chiral auxiliary has received considerable attention. The recent development of the asymmetric synthesis of P-stereogenic organophosphoryl compounds employing menthol, sparteine, ephedrine, and carbohydrates as chiral auxiliary is summarized.

**Keywords** P-stereogenic organophosphorus compound; chiral induction; asymmetric synthesis

具有磷手性(P-手性)的有机磷功能化合物在有机合成化学、不对称催化、生物化学、农药和医药研究领域具有广泛应用<sup>[1]</sup>,自20世纪70年代以来科学家就开始研究这类化合物的合成方法<sup>[2]</sup>。由于具有光学活性的磷手性有机磷化合物合成困难,产物不易得到,因此对该类化合物各种化学性质和功能的研究长期滞后,直到20世纪90年代随着不对称合成化学的不断进步,具有磷手性有机磷功能化合物的立体选择性合成才有了新的进展<sup>[3]</sup>。

利用自然界广泛存在的手性化合物(例如:薄荷醇、氨基酸和糖类化合物等)作为手性诱导试剂,通过相应的化学转化不对称合成各种有机功能分子是不对称合

成化学研究领域的研究热点<sup>[4]</sup>。该方法同样被广泛应用到具有光学活性磷手性有机磷功能化合物的不对称合成研究工作中并取得了令人瞩目的研究成果。本文重点介绍1995年以来利用(-)-薄荷醇、金雀花碱、麻黄碱和糖类化合物作为手性诱导试剂,不对称合成具有磷手性有机磷功能化合物研究进展。

## 1 (-)-薄荷醇手性诱导 P-手性有机磷化合物不对称合成

## 1.1 (-)-薄荷醇基 H-亚磷酸酯的合成

(-)-薄荷醇是一种常见的手性诱导试剂,通过简单的化学转化可以合成光学纯(-)-薄荷醇基 H-亚磷酸酯

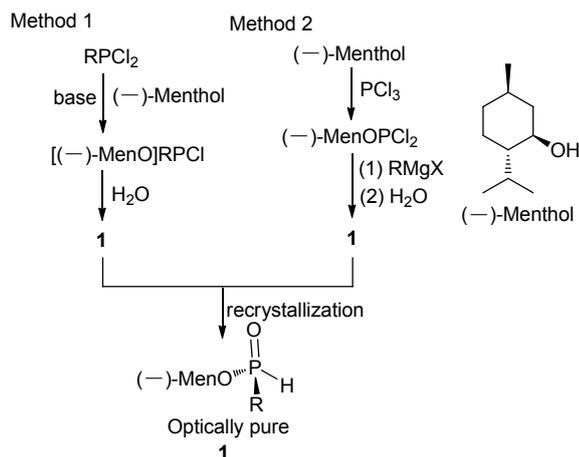
\* Corresponding author. E-mail: miaoziwei@nankai.edu.cn

Received August 20, 2017; revised September 24, 2017; published online October 16, 2017.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFD0201200).

国家重点研发计划(No. 2016YFD0201200)资助项目。

(1) (Scheme 1). 常见的合成方法有两种<sup>[2a]</sup>: 方法一是利用烷基二氯化磷  $\text{RPCl}_2$  和(-)-薄荷醇反应得到(-)-薄荷醇基-烷基氯化磷[(-)-MenO]RPCl, 然后通过水解和重结晶得到光学纯薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯(1); 方法二是利用(-)-薄荷醇与三氯化磷反应得到(-)-薄荷醇基-二氯化磷[(-)-MenOPCl<sub>2</sub>], 然后与格氏试剂反应得到(-)-薄荷醇基-烷基氯化磷[(-)-MenO]RPCl, 水解重结晶后即可得到光学纯(-)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯(1) (Scheme 1).



图式 1 光学纯(-)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯 1 合成路线

Scheme 1 Preparation of optically pure menthyl hydrogen phosphinates 1

1970 年 Benschop 课题组<sup>[5a]</sup>使用方法一通过部分重结晶方法制备了光学纯(-)-薄荷醇基-甲基 *H*-亚磷酸酯 2, 后来 Bodalski 和 Koszuk<sup>[5b]</sup>通过类似方法制备了光学纯(-)-薄荷醇基-苄基 *H*-亚磷酸酯(3). 与烷基取代的手性(-)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯相比, 由于重结晶时产物难以析出, 芳香基取代的(-)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯的制备更加困难. 1970 年 Mislow 课题组<sup>[5c]</sup>首次在一 78 °C 下利用正己烷重结晶得到了光学纯(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯(4), 此后光学纯(-)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯的制备方法一直没有改进, 直到韩立彪课题组<sup>[5d~5f]</sup>优化了 Mislow 课题组的反应条件, 在一 78 °C 条件下水解(-)-薄荷醇基-苯基氯化磷[(-)-MenO]PhPCl, 然后在一 20 ~ -40 °C 条件下利用正己烷进行重结晶, 以较高收率得到光学纯(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯[(*R*)-4] (*R/S*>99/1) (图 1).

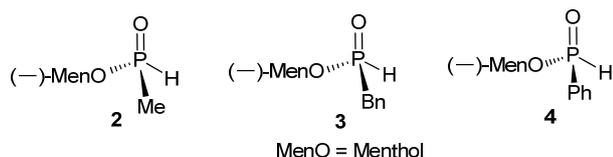
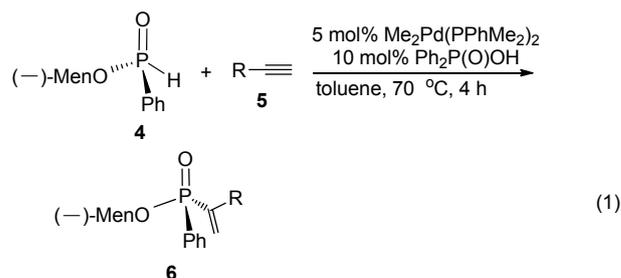


图 1 光学纯(-)-薄荷醇基-烷基(苯基)*H*-亚磷酸酯化合物

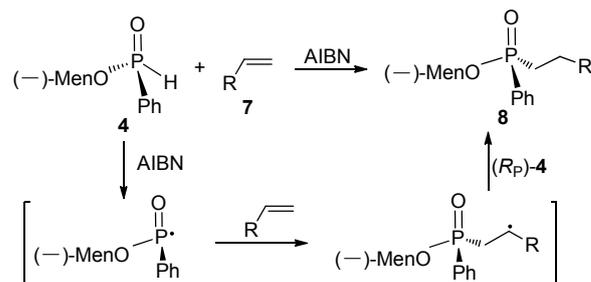
Figure 1 Representative optically pure menthyl hydrogen phosphinates

## 1.2 (-)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯发生亲核加成反应

2002 年韩立彪和 Tanaka 课题组<sup>[5e]</sup>报道了钯催化(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯(4)对炔烃的加成反应, 该反应可以高对映选择性合成磷手性(-)-薄荷醇基-苯基- $\alpha$ -烯基磷酸酯(6), 反应过程中手性诱导试剂 4 的磷手性得到保持. 该反应的收率高且底物适用性好, 反应底物炔烃 5 除了可以选用脂肪族和芳香族炔烃以外, 二茂铁炔烃同样适用于该反应, 可以较高收率得到光学纯(-)-薄荷醇基-苯基- $\alpha$ -烯基- $\alpha$ -二茂铁磷酸酯(Eq. 1).



2005 年韩立彪课题组<sup>[5f]</sup>报道了偶氮二异丁腈(AIBN)或碱催化(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯 4 对烯烃的立体专一性加成反应, 得到光学纯(-)-薄荷醇基-苯基次磷酸酯 8, 该反应的底物适用性好且反应的立体选择性高. 反应机理研究表明(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯(4)在 AIBN 作用下首先产生(-)-薄荷醇基-苯基次磷酸酯自由基, 然后与烯烃 7 发生加成反应得到(-)-薄荷醇基-苯基次磷酸酯自由基中间体, 进一步从化合物 4 得到一个电子后生成(-)-薄荷醇基-苯基次磷酸酯 8, 同时又产生新的(-)-薄荷醇基-苯基次磷酸酯自由基 (Scheme 2).

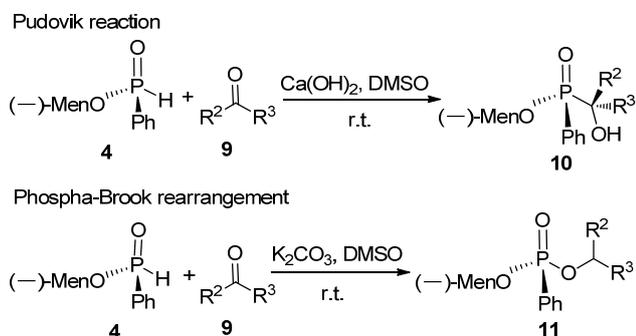


图式 2 (-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯对烯烃的加成反应

Scheme 2 Addition of (-)-menthyl phenylphosphinate to alkenes

2014 年韩立彪课题组<sup>[6]</sup>报道了(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯(4)在碱性条件下与醛(酮)发生 Pudovik 反应, 不对称合成具有相邻  $\text{P,C}$ -手性中心(-)-薄荷醇基-苯基- $\alpha$ -羟基磷酸酯(10)的反应. 该反应适用于各类脂肪族和芳香族醛(酮)反应底物, 产物的立体选择性高且收率高. 值得提出的是该反应产物受不同种类碱的影响较

大, 当使用  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  进行反应时发生 Pudovik 反应生成 (–)-薄荷醇基-苯基- $\alpha$ -羟基磷酸酯 **10**, 当使用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  或  $\text{KOH}$  进行反应时, 则发生 Phospha-Brook 重排反应生成 (–)-薄荷醇基-苯基-磷酸酯 **11** (Scheme 3).



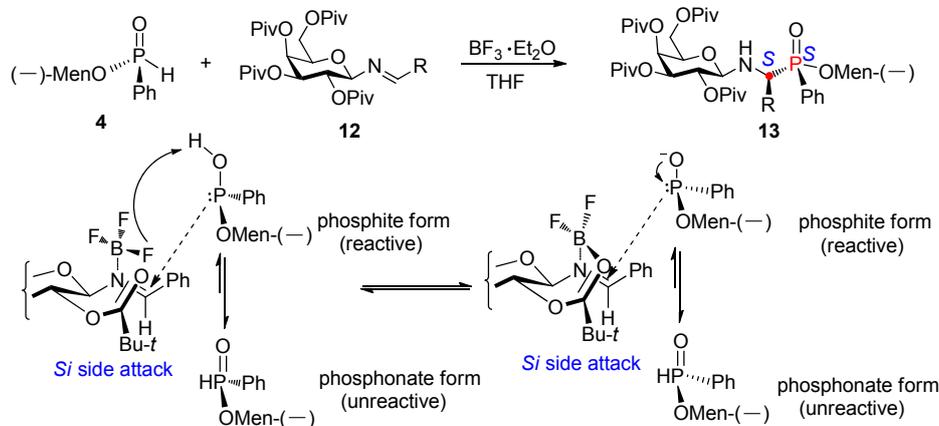
图式 3 (–)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯对醛(酮)的加成反应  
Scheme 3 Addition of (–)-menthyl phenylphosphinate to aldehydes or ketones

2017 年苗志伟课题组<sup>[7]</sup>报道了利用 *D*-半乳糖胺和 *L*-薄荷醇作为手性辅基, 通过双手性诱导策略不对称合成 *P,C*-双手性  $\beta$ -*N*-糖基- $\alpha$ -氨基磷酸酯的合成方法, 该反应利用 (–)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯(**4**)在路易斯酸  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  催化条件下与半乳糖芳香亚胺 **12** 发生类 Mannich 反应, 可以高收率高非对映选择性得到  $\beta$ -*N*-糖

基- $\alpha$ -苯基-薄荷醇基- $\alpha$ -氨基磷酸酯 **13**. 反应机理研究表明  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  可以与半乳糖芳香亚胺 **12** 通过配位作用有效结合, 由于空间位阻效应化合物 **4** 只能从半乳糖芳香亚胺 **12** 的 *Si* 面进攻得到目标产物 **13**. 化合物 **4** 存在 *P*(III)和 *P*(V)互变异构, 在路易斯酸  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  作用下化合物 **4** 可以 *P*(V)的形式存在, 使化合物 **4** 更容易与半乳糖芳香亚胺 **12** 发生亲核加成反应得到产物 **13** (Scheme 4).

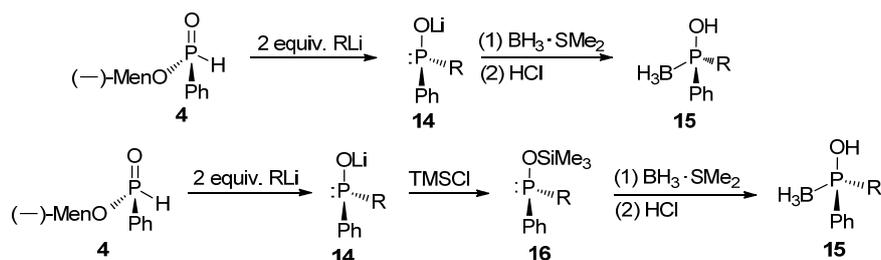
### 1.3 (–)-薄荷醇基 *H*-亚磷酸酯发生亲核取代反应

2008 年 Buono 课题组<sup>[8]</sup>报道了利用“一锅法”合成手性磷酸-硼烷化合物的新方法, 以 (–)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯(**4**)为起始原料首先与 2 equiv. 烷基锂试剂 ( $\text{R}=\text{Me}$ ) 反应, 其中 1 equiv. 烷基锂试剂脱除化合物 **4** 的氢质子, 另 1 equiv. 烷基锂试剂取代薄荷醇基团得到化合物 **14**. 化合物 **14** 进一步与  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  反应可以得到甲基-苯基-磷酸-硼烷 **15** (产率 78%, 95% *ee*). 在此工作基础上作者利用三甲基氯硅烷 ( $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ) 作为捕获试剂与化合物 **14** 发生反应得到中间体 **16**, 然后与  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  反应并在酸性条件下脱除三甲基硅基保护基即可得到甲基-苯基-磷酸-硼烷 **15** (Scheme 5). 方法二可以有效避免化合物 **14** 发生外消旋化, 有利于得到对映选择性更高的目标化合物 **15**.



图式 4 (–)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯对半乳糖芳香亚胺的加成反应

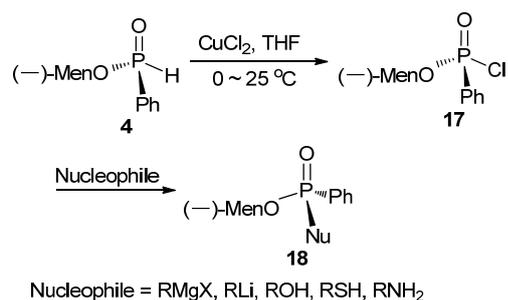
Scheme 4 Addition of (–)-menthyl phenylphosphinate to *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloylated-*D*-galactosyl)aldimines



图式 5 (–)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚磷酸酯发生亲核取代反应

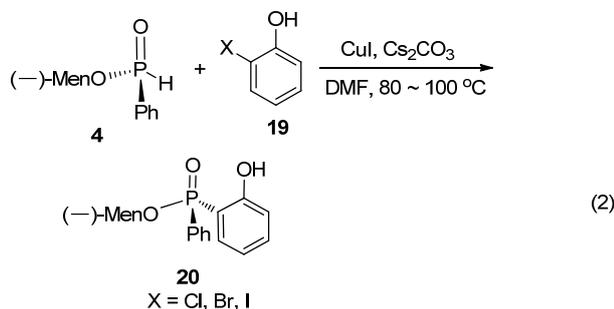
Scheme 5 Nucleophilic substitute reaction of (*R*<sub>p</sub>)-*O*-(–)-menthyl *H*-phenylphosphinate

2010年韩立彪课题组<sup>[9]</sup>报道了对映选择性合成(-)-薄荷醇基-苯基-膦酸酯衍生物 **18** 的新方法, 首先以四氢呋喃(THF)为溶剂利用  $\text{CuCl}_2$  作为氯代试剂将(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯(**4**)氯代为(-)-薄荷醇基-苯基膦酰氯 **17**, 然后不同的亲核试剂(例如:  $\text{RMgX}$ ,  $\text{RLi}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{RSH}$ ,  $\text{RNH}_2$  等)与化合物 **17** 发生  $\text{S}_{\text{N}}2$  亲核取代反应即可以得到构型翻转的光学纯(-)-薄荷醇基-苯基-膦酸酯衍生物 **18**. 该反应原料易得, 操作简单, 立体选择性和收率高, 适用于各种亲核试剂进行反应, 具有广泛的普适性(Scheme 6).

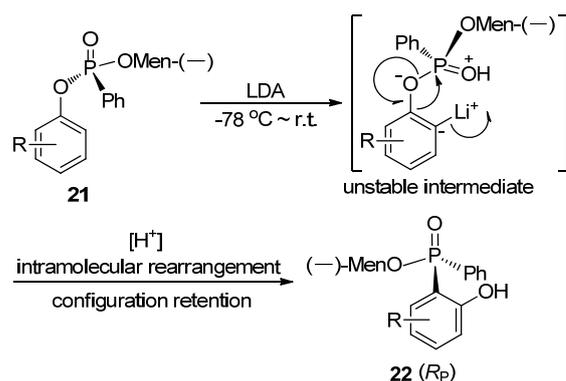


**图式 6** (-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯发生亲核取代反应  
**Scheme 6** Stereospecific substitution reaction of optically active compound **4** with *C*-, *O*-, *S*-, and *N*-nucleophiles

2014年尹双凤和韩立彪课题组<sup>[10]</sup>报道了铜催化(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯(**4**)与邻卤代酚 **19** 发生交叉偶联反应, 立体选择性合成膦酰基取代酚类衍生物 **20** 的新方法. 反应以化合物 **4** 和邻卤代酚 **19** 为反应底物, 以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 碱性条件下以  $\text{CuI}$  为催化剂, 可以立体选择性合成构型翻转的(-)-薄荷醇基-苯基膦酰基取代酚类衍生物 **20**. 该反应的底物适用性宽, 立体选择性好, 收率高, 反应中避免使用手性配体, 反应条件温和(Eq. 2).



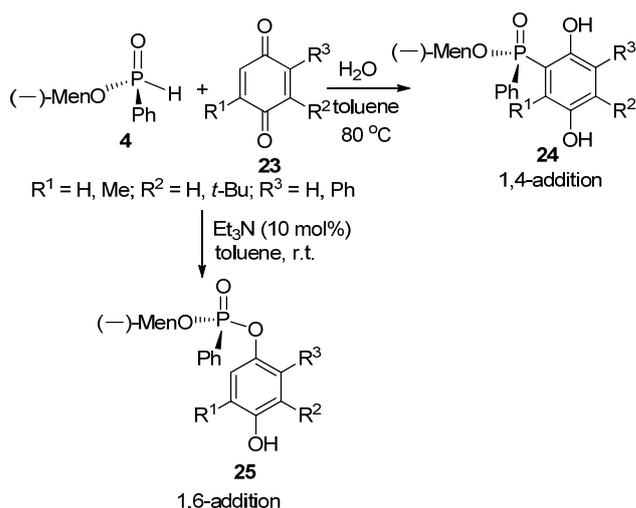
有趣的是(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯(**4**)与酚类化合物 **19** 能够在四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )和三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )存在条件下发生 Atherton-Todd 反应, 生成(-)-薄荷醇基-苯基膦酸酯 **21**, 化合物 **21** 在二异丙基氨基锂(LDA)作用下可以发生分子内重排反应, 得到构型保持的(-)-薄荷醇基-苯基膦酰基取代酚类衍生物 **22** (Scheme 7)<sup>[10]</sup>.



**图式 7** (-)-薄荷醇基-苯基膦酸酯 **21** 发生分子内重排反应  
**Scheme 7** Stereospecific intramolecular rearrangement of (-)-menthyl *O*-phenyl phenyl phosphonate **21**

#### 1.4 (-)-薄荷醇基 *H*-亚膦酸酯的应用

(-)-薄荷醇基 *H*-亚膦酸酯作为手性诱导试剂, 可以有效实现多种 *P*-手性有机磷功能化合物的不对称合成. 2012年韩立彪和尹双凤课题组<sup>[11]</sup>报道了(-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯(**4**)与对苯醌 **23** 的反应, 通过筛选不同的反应条件, 可以选择性得到 *C*-和 *O*-磷酰化对苯二酚化合物. 该反应以甲苯为溶剂, 当反应体系中含有微量水时发生 1,4-加成反应, 得到 *C*-磷酰化对苯二酚衍生物 **24**; 如果反应体系中加入 10 mol%三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ ), 发生 1,6-加成反应得到 *O*-磷酰化对苯二酚衍生物 **25**, 值得一提的是反应产物中 *P*-手性中心得到构型保持. 该反应方法的建立为高效合成 *C*-和 *O*-磷酰化对苯二酚化合物开辟了新的途径(Scheme 8).

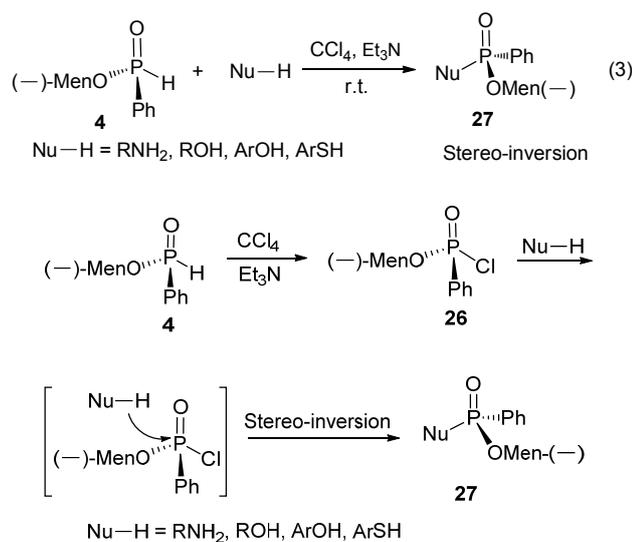


**图式 8** (-)-薄荷醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯发生 1,4-和 1,6-加成反应

**Scheme 8** Stereospecific 1,4- and 1,6-addition of optically active *H*-phosphinate to *p*-quinones

2013年韩立彪和尹双凤课题组<sup>[12]</sup>报道了(-)-薄荷

醇基-苯基 *H*-亚膦酸酯 (**4**) 与不同亲核试剂发生 Atherton-Todd 反应, 不对称合成 *P*-手性有机磷功能化合物 **27** 的新方法. 在四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )和三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )存在条件下, 化合物 **4** 分别与  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{ArOH}$  和  $\text{ArSH}$  等亲核试剂反应, 可以高效合成各类 *P*-手性有机磷功能化合物 **27**. 该方法底物适用性宽, 非对映选择性好, 收率高(Eq. 3). 反应机理研究表明化合物 **4** 首先与  $\text{CCl}_4$  反应得到 *P*-手性构型保持的(-)-薄荷醇基-苯基磷酰氯 **26**, 然后亲核试剂从背面进攻发生亲核取代反应, 得到 *P*-手性构型翻转的 *P*-手性有机磷功能化合物 **27** (Scheme 9).



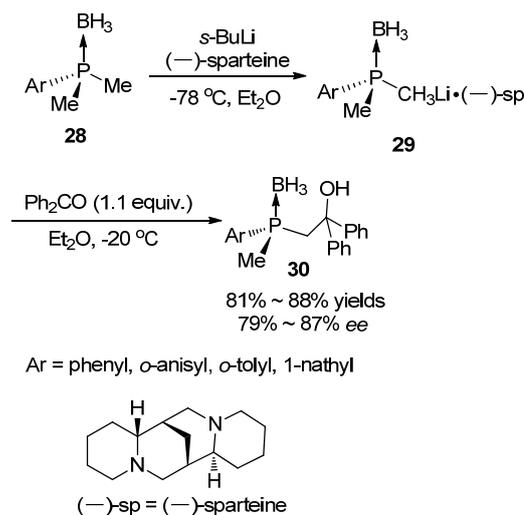
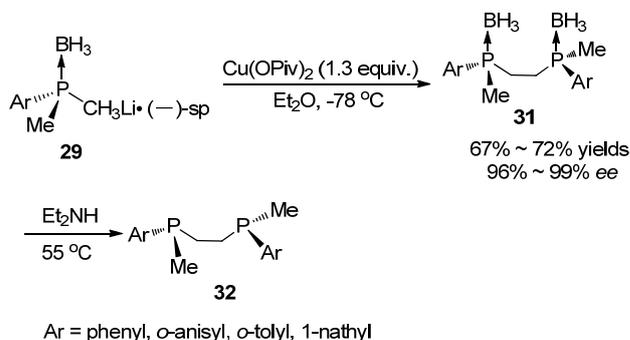
图式 9 Atherton-Todd 反应机理

Scheme 9 Plausible mechanism for the Atherton-Todd reaction

## 2 金雀花碱手性诱导 *P*-手性有机磷化合物不对称合成

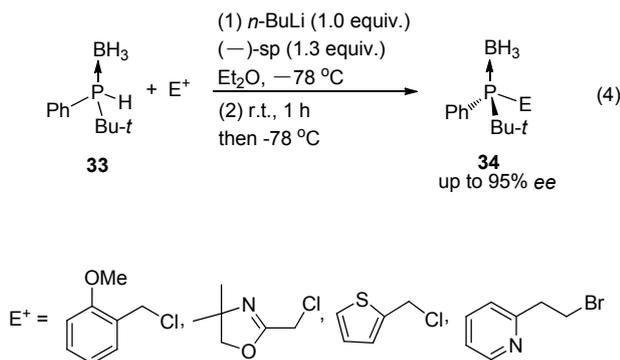
1995 年 Evans 课题组<sup>[13]</sup>首次使用自然界广泛存在的金雀花碱作为手性诱导试剂, 在  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  条件下以乙醚为溶剂, 在仲丁基锂(*s*-BuLi)作用下使二甲基苯基膦-硼烷 **28** 对映选择性去质子化, 然后与羰基化合物二苯酮发生亲核加成反应, 可以高对映选择性得到加成产物 **30** (Scheme 10). 二甲基苯基膦-硼烷去质子化产物 **29** 在  $[\text{Cu}(\text{OPiv})_2]$  的四氢吡喃溶液作用下, 可以发生氧化-偶联反应得到  $\text{C}_2$  对称性双(膦-硼烷)**31**, 产物的对映选择性 *ee* 96%~99%. 进一步研究发现双(膦-硼烷)**31** 在过量二乙胺作用下, 能够顺利脱去硼烷基团得到  $\text{C}_2$  对称性(*S,S*)-双膦化合物 **32** (Scheme 11), 化合物 **27** 是烯烃不对称催化氢化反应中广泛使用的有机磷配体.

1998 年, Livinghouse 课题组<sup>[14]</sup>首次利用(-)-金雀花碱作为动力学拆分试剂, 实现了磷手性膦-硼烷 **34** 的不对称合成. 首先在  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  下叔丁基苯基膦-硼烷 **33**

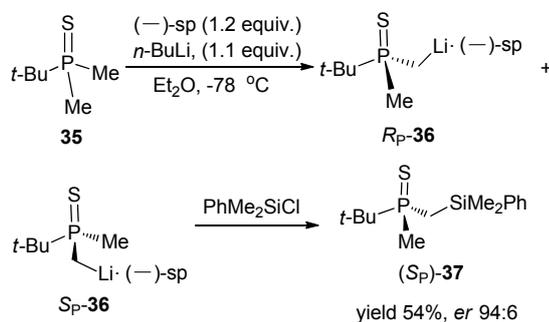
图式 10 二甲基苯基膦-硼烷 **28** 对映选择性去质子化  
Scheme 10 Enantioselective deprotonation of phosphine-boranes **28**图式 11 对映选择性合成双(膦-硼烷)**31** 和(*S,S*)-双膦化合物 **32**Scheme 11 Enantioselective synthesis of bis(phosphine-boranes) **31** and bis-phosphine **32**

在(-)-金雀花碱和正丁基锂作用下去质子化, 当温度升至  $0\text{ }^\circ\text{C}$  时产生大量沉淀, 继续升温到  $25\text{ }^\circ\text{C}$  保持 30 min, 其绝对构型相互翻转达到热力学平衡, 得到以一种绝对构型为主的产物. 然后再次降温至  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 分别与一系列亲电试剂( $\text{E}^+$ )反应即可以得到对映异构体过量的磷手性膦-硼烷 **34**, *ee* 值最高达 95%.

研究发现磷手性膦-硼烷 **34** 的对映选择性与进行动力学拆分时的反应温度和升温后的保温时间有很大的关系, 例如与亲电试剂 2-(氯甲基)苯甲醚反应时, 叔丁基苯基膦-硼烷 **33** 首先在  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  下和正丁基锂作用去质子化, 升温至  $0\text{ }^\circ\text{C}$  以后, 如果在  $25\text{ }^\circ\text{C}$  保温 30 min, 与亲电试剂 2-(氯甲基)苯甲醚反应, 产物膦-硼烷 **34** 的 *ee* 值为 88%; 如果  $0\text{ }^\circ\text{C}$  保温 30 min 时, 膦-硼烷 **34** 的 *ee* 值降为 35%; 而在  $25\text{ }^\circ\text{C}$  条件下延长保温时间至 1 h, 则生成膦-硼烷 **34** 的 *ee* 值升高到 95% (Eq. 4).



2010年 O'Brien 和 Strohmann 等<sup>[15]</sup>在研究利用(-)-金雀花碱-正丁基锂[*n*-BuLi/(-)-*sp*]使叔丁基二甲基磷硫化物 **35** 发生不对称去质子化反应中发现, 在-78 °C下叔丁基二甲基磷硫化物 **35** 去质子化能够得到磷原子构型以  $R_P$  为主的一对非对映异构体( $R_P$ )-**36** 和( $S_P$ )-**36** ( $R_P : S_P = 88 : 12$ ), 研究表明这是一个动力学控制过程. 当利用苯基-二甲基氯硅烷( $\text{PhMe}_2\text{SiCl}$ )作为捕获试剂与非对映异构体( $R_P$ )-**36** 和( $S_P$ )-**36** 进行反应时, 将以 54%的收率得到( $S_P$ )-叔丁基甲基硫代磷酰甲基硅烷 **37** (*er* 94 : 6). 该研究结果显示与  $S_P$ -**36** 和  $\text{PhMe}_2\text{SiCl}$  进行反应相比,  $R_P$ -**36** 的反应速度快, 因此可以通过动力学控制反应产物的对映选择性(Scheme 12).

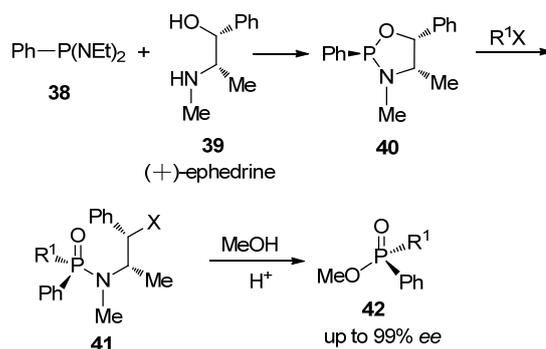


图式 12 叔丁基二甲基磷硫化物 **35** 发生不对称取代反应  
Scheme 12 Asymmetric substitution of *tert*-butylidimethylphosphine sulfide **35**

### 3 麻黄碱手性诱导 P-手性有机磷化合物不对称合成

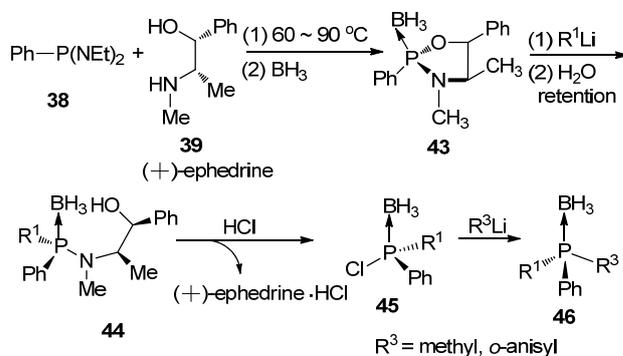
1989年 Jugé 课题组<sup>[16]</sup>首次报道了利用麻黄碱作为手性诱导试剂不对称合成  $R(+)$ -烷基苯基亚磷酸酯 **42** 的新方法. 反应以双(二乙胺基)苯基磷 **38** 为原料, 首先与麻黄碱 **39** 反应生成噁唑磷烷 **40**, 化合物 **40** 与卤代烃发生 Michael-Arbuzov 重排反应得到手性固定的烷基苯基磷酰胺化合物 **41**, 然后在酸性甲醇溶液中进行醇解即得到磷手性  $R(+)$ -烷基苯基亚磷酸酯 **42** (Scheme 13). 该方法操作简单, 合成步骤少, 每一步反应收率高, 立体选择性好, 是不对称合成磷手性烷基苯基亚磷酸酯的

有效方法.



图式 13 不对称合成磷手性  $R(+)$ -甲基苯基亚磷酸酯 **42**  
Scheme 13 Asymmetric synthesis of  $R(+)$ -methyl phenylphosphinates **42**

2003年 Jugé 课题组<sup>[17]</sup>利用麻黄碱与双(二乙胺基)苯基磷 **38** 在加热条件下发生反应, 然后与硼烷作用制得噁唑磷-硼烷 **43** 作为手性诱导试剂, 利用金属锂试剂与化合物 **43** 发生亲核取代反应得到一系列 P-手性构型保持的氨基磷-硼烷 **44**, 进一步在酸性条件下脱除麻黄碱即可以得到具有磷手性的氯代磷-硼烷 **45**, 产物的收率为 45%~99%, *ee* 为 59%~95%. 氯代磷-硼烷 **45** 可以进一步与甲基锂试剂发生亲核取代反应, 得到 P-手性构型翻转的甲基苯基磷-硼烷 **46** (Scheme 14).

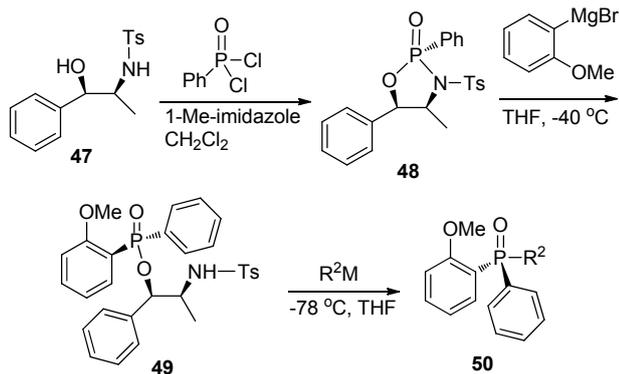


图式 14 不对称合成磷手性烷基苯基磷-硼烷 **46**  
Scheme 14 Asymmetric synthesis of P-chiral phosphine borane **46**

2013年 Han 课题组<sup>[18]</sup>在考察 Jugé 的工作时发现 Jugé 课题组发展的制备烷基苯基磷-硼烷 **46** 合成方法, 底物适用范围窄, 只有位阻较小的甲基可以得到良好的收率和对映选择性. 为了克服上述缺点, Han 课题组以 *N*-对甲苯磺酰基麻黄碱 **47** 作为手性诱导试剂, 与苯基二氯化磷反应制备 *N*-对甲苯磺酰基-苯基噁唑磷烷 **48**, 该步反应的收率为 75%, *dr* 为 99.5 : 0.5. 将化合物 **48** 与邻甲氧基-苯基格氏试剂( $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ )发生亲核取代反应, 得到 P-手性构型翻转的邻甲氧基-苯基-磷酰胺 **49**, 反应中由于化合物 **48** 的氮原子被对甲苯磺酰基

活化, 因此发生 P—N 键断裂生成化合物 49.

该研究结果与 Jugé 课题组的结果不同, 在 Jugé 课题组报道的反应中噁唑磷-硼烷 43 和利用金属锂试剂反应发生 P—O 键断裂生成 P-手性构型保持的氨基磷-硼烷 44. 邻甲氧基-苯基-膦酰胺 49 在  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下与烷基锂试剂发生亲核取代反应, 得到 P-手性烷基苯基磷氧化物 50, 产物的收率为 58%~91%, *er* 为 95:5~99.5:0.5. 该合成方法的优点是可以高对映选择性合成大位阻的 P-手性烷基苯基磷氧化物 50 (Scheme 15).



图式 15 不对称合成磷手性烷基苯基磷氧化物 50

Scheme 15 Asymmetric synthesis of P-chiral phosphine oxides 50

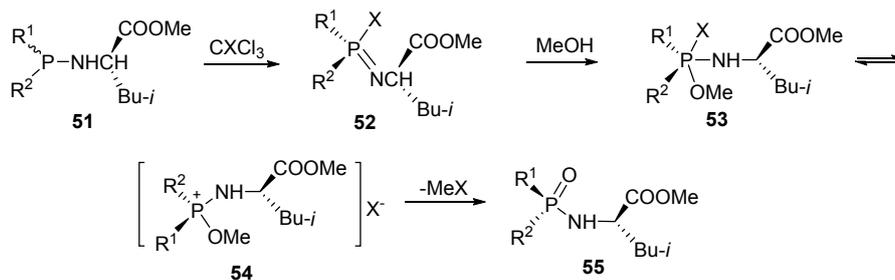
#### 4 其他手性辅基诱导 P-手性有机磷化合物不对称合成

1995 年 Kolodiaznyy 课题组<sup>[19]</sup>报道了采用亮氨酸作为手性辅基诱导 *N*-膦酰化氨基酸的不对称合成, 作

者首先利用二取代氯化磷与亮氨酸甲酯反应得到 *N*-膦酰化亮氨酸甲酯 51, 化合物 51 与三卤甲烷反应生成卤代膦酰亚胺 52, 化合物 52 是一对非对映异构体(*dr*=40:60), 进一步与甲醇发生亲核加成反应生成甲氧基-卤代二烷基膦酰亚胺 53, 化合物 53 与甲氧基-磷铵盐 54 存在互变异构现象, 脱除卤代甲烷即可得到 *N*-膦酰化亮氨酸甲酯 55, 该反应的收率为 80%~85%, *dr*=75:25~100:0 (Scheme 16).

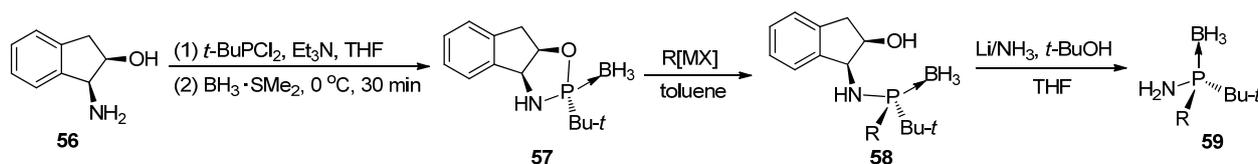
2011 年 Riera 和 Verdager 课题组<sup>[20]</sup>利用(-)-顺式-1-氨基-2-茛醇为手性辅基对映选择性合成 P-手性叔丁基-烷基-氨基磷硼烷的反应, 将(-)-顺式-1-氨基-2-茛醇(56)在碱性条件下以四氢呋喃(THF)为溶剂与叔丁基二氯化磷反应, 进一步再与  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  在  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下反应 30 min 生成噁唑磷-硼烷 57. 化合物 57 在甲苯中与格氏试剂或金属有机试剂发生亲核取代开环反应生成 2-茛醇膦酰胺硼烷 58, 该步反应亲核试剂的底物适应性宽, MeLi, EtMgBr, BuMgCl,  $\text{H}_3\text{CCCMgBr}$ , PhMgBr,  $\text{Et}_3\text{Al}$  等亲核试剂均可以发生反应, 收率为 47%~96%, *dr* 为 90:10~99:1. 化合物 58 在 THF 和叔丁醇存在条件下与氨基锂发生还原消除反应, 可以 71% 的收率和 99% *ee* 得到 P-手性叔丁基-烷基-氨基磷-硼烷 59 (Scheme 17).

2009 年苗志伟课题组<sup>[21]</sup>利用半乳糖胺作为手性诱导试剂完成了具有 P,C-双手性中心  $\alpha$ -氨基膦酸酯的不对称合成, 作者利用半乳糖胺 60 与芳香醛反应生成半乳糖芳香亚胺 61, 然后在路易斯酸催化条件下与苯基-氢亚膦酸乙酯发生类-Mannich 反应生成 *N*-半乳糖基  $\alpha$ -芳基膦酸酯 62, 该步反应在路易斯酸催化条件下反应效率很高, 能够以 79%~95% 的收率和 73%~88% *dr* 得到



图式 16 不对称合成 *N*-膦酰化亮氨酸甲酯 55

Scheme 16 Stereoselective oxidation of *N*-phosphor(III) substituted amino acids 55

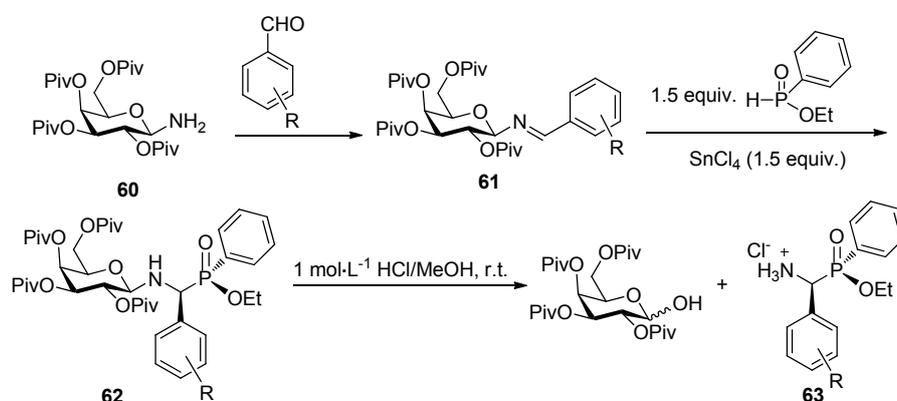


图式 17 不对称合成磷手性烷基叔丁基磷-硼烷 59

Scheme 17 Asymmetric synthesis of P-chiral aryl-*tert*-butylaminophosphine borane 59

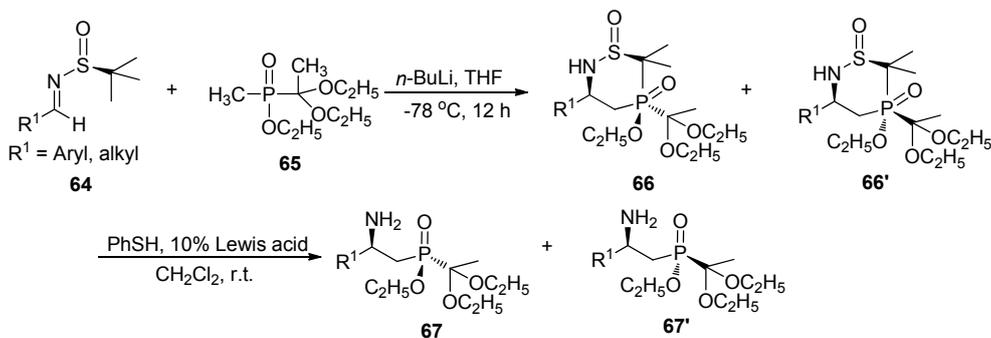
目标产物 **62**. 化合物 **62** 在酸性条件下脱除半乳糖手性诱导试剂即得到  $\alpha$ -氨基磷酸酯 **63**, 反应收率为 82%~91%, *ee* 为 73%~97% (Scheme 18).

2009 年袁承业课题组<sup>[22]</sup>报道了具有 P,C-双手性中心  $\beta$ -氨基磷酸酯的不对称合成, 选用 *N*-叔丁基亚砷胺 **64** 作为手性诱导试剂, 乙基(二乙氧基乙基)甲基磷酸酯 **65** 作为亲核试剂, 在碱性条件下一78 °C 发生亲核加成反应, 可以较高收率得到乙基- $\beta$ -芳基- $\beta$ -(叔丁基亚砷氨基)-乙基磷酸酯 **66**, 化合物 **66** 是一对非对映异构体, 可以通过柱层析进行分离得到具有光学活性单一异构体 **66** 和 **66'**. 进一步在 10% 路易斯酸催化下与苯硫酚发生反应脱除叔丁基亚砷手性诱导基团, 得到 P,C-双手性中心  $\beta$ -氨基磷酸酯 **67** 和 **67'** (Scheme 19).



图式 18 不对称合成 P,C-双手性中心  $\alpha$ -氨基磷酸酯 **63**

Scheme 18 Asymmetric synthesis of adjacent P,C-stereogenic  $\alpha$ -aminophosphinate **63**



图式 19 不对称合成 P,C-双手性中心  $\beta$ -氨基磷酸酯 **67**

Scheme 19 Asymmetric synthesis of P,C-stereogenic chiral  $\beta$ -aminophosphinates **67**

## References

- [1] For selected reviews see: (a) Montchamp, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 77.  
(b) Dubrovina, N. V.; Börner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5883.  
(c) Tang, C. C.; Zhou, Z. H. *Organophosphorus Reagents in Asymmetric Reactions*, Nankai University Press, Tianjin, **2012** (in Chinese). (唐除痴, 周正洪, 不对称反应中的有机磷试剂, 南开大学出版社, 天津, **2012**.)  
(d) Queffelec, C.; Petit, M.; Janvier, P.; Knight, D. A.; Bujoli, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3777.
- [2] (e) Baumgartner, T.; Réau, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4681.  
(f) Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771.
- [3] (a) Chen, T. Q.; Han, L. B. *Synlett* **2015**, *26*, 1153.  
(b) Yao, Q. L.; Wang, A. J.; Pu, J. Z.; Tang, Y. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 292 (in Chinese). (姚秋丽, 王安俊, 蒲家志, 唐瑜敏, 有机化学, **2014**, *34*, 292.)  
(c) For recent examples: (a) Geer, A. M.; Serrano, A. L.; de Bruin, B.; Ciriano, M. A.; Tejel, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 472.  
(b) Lu, J.; Ye, J.; Duan, W. L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 698.  
(c) Zhao, D.; Wang, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2095.

- (d) Xu, Q.; Han, L. B. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 130.
- (e) Zhang, H.; Sun, Y. M.; Zhao, Y.; Zhou, Z. Y.; Wang, J. P.; Xin, N.; Nie, S. Z.; Zhao, C. Q.; Han, L. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 142.
- (f) Zhang, H.; Sun, Y. M.; Yao, L.; Ji, S. Y.; Zhao, C. Q.; Han, L. B. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1329.
- (g) Sun, Y. M.; Xin, N.; Xu, Z. Y.; Liu, L. J.; Meng, F. J.; Zhang, H.; Fu, B. C.; Liang, Q. J.; Zheng, H. X.; Sun, L. J.; Zhao, C. Q.; Han, L. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9457.
- (h) Xie, P. Z.; Guo, L.; Xu, L. L.; Loh, T. P. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1353.
- [4] (a) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767.
- (b) Boysen, M. M. K. *Carbohydrates-Tools for Stereoselective Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2013**.
- (c) Hu, C. F.; Cai, Y.; Abudukeremu, M.; Miao, Z. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2135 (in Chinese).  
(胡辰飞, 蔡岩, 木尼热·阿布都克力木, 苗志伟, 有机化学, **2015**, *35*, 2135.)
- [5] (a) Benschop, H. P.; Platenburg, D. H. J. M.; Meppelder, F. H.; Boter, H. L. *Chem. Commun.* **1970**, 33.
- (b) Bodalski, R.; Koszok, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *44*, 99.
- (c) Farnham, W. B.; Murray, R. K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5809.
- (d) Han, L. B. *JP 4649590*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 8273].
- (e) Han, L. B.; Zhao, C. Q.; Onozawa, S. Y.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3842.
- (f) Han, L. B.; Zhao, C. Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10121.
- [6] Zhang, H.; Sun, Y. M.; Yao, L.; Ji, S. Y.; Zhao, C. Q.; Han, L. B. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1329.
- [7] Liu, S.; Li, Y. M.; Yin, Z. Y.; Yu, Q. L.; Miao, Z. W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2481.
- [8] Moraleda, D.; Gatineau, D.; Martin, D.; Giordano, L.; Buono, G. *Chem. Commun.* **2008**, 3031.
- [9] Zhou, Y.; Wang, G.; Saga, Y.; Shen, R.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7924.
- [10] Xiong, B.; Li, M.; Liu, Y.; Zhou, Y.; Zhao, C.; Goto, M.; Yin, S. F.; Han, L. B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 781.
- [11] Xiong, B. Q.; Shen, R. W.; Goto, M.; Yin, S. F.; Han, L. B. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 16902.
- [12] Xiong, B. Q.; Zhou, Y. B.; Zhao, C. Q.; Goto, M.; Yin, S. F.; Han, L. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9373.
- [13] Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075.
- [14] Wolfé, B.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116.
- [15] Gammon, J. J.; Gessner, V. H.; Barker, G. R.; Granander, J.; Whitwood, A. C.; Strohmman, C.; O'Brien, P.; Kelly, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922.
- [16] Jugé, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783.
- [17] Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E. B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293.
- [18] Han, Z. S.; Goyal, N.; Herbage, M. A.; Sieber, J. D.; Qu, B.; Xu, Y. B.; Li, Z. B.; Reeves, J. T.; Desrosiers, J. N.; Ma, S. L.; Grinberg, N.; Lee, H.; Mangunuru, H. P. R.; Zhang, Y. D.; Krishnamurthy, D.; Lu, B. Z.; Song, J. J.; Wang, G. J.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474.
- [19] Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3921.
- [20] León, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740.
- [21] Wang, Y. D.; Wang, Y. Y.; Yu, J. P.; Miao, Z. W.; Chen, R. Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9290.
- [22] Zhang, D. H.; Yuan, C. Y. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 4088.

(Zhao, C.)