

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С  
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(10) Номер международной публикации  
**WO 2010/021561 A1**

(43) Дата международной публикации  
25 февраля 2010 (25.02.2010)

РСТ

(51) Международная патентная классификация:  
C07F 9/38 (2006.01) C07F 9/40 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2008/000557

(22) Дата международной подачи:  
19 августа 2008 (19.08.2008)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(71) Заявители (для всех указанных государств, кроме US): ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМЕНИ А. Е. АРБУЗОВА КАЗАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (INSTITUT ORGANICHESKOI I FIZICHESKOI SHIMI IM. A.E. ARBUZOVA KAZANCKOGO NAUCHNOGO CENTRA ROSSISKOI AKADEMII NAUK) [RU/RU]; ул. Академика Арбузова, д. 8, Казань, 420088, Kazan (RU). УНИВЕРСИТЕТ ЮЖНОЙ КАЛИФОРНИИ (UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA) [US/US]; Университет Парк, Лос-Анжелес, Калифорния, 90089-5013, Los Angeles (US).

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: АЛЬФОНСОВ, Владимир Алексеевич (ALFONSOV, Vladimir Alexeevich) [RU/RU]; пр. Серова, 6/1-114, Казань, 420102, Kazan (RU). МЕТЛУШКА, Кирилл Евгеньевич (METLUSHKA, Kirill Evgenievich) [RU/RU]; ул. Адоратского, 52-57, Казань, 420137, Kazan (RU). КАШЕМИРОВ, Борис Анатольевич (KASHEMIROV, Boris Anatolevich) [RU/US]; 12536 Пасифик Авеню, 3, Лос-Анжелес, Калифорния, 90066, Los Angeles (US). ЖЕЛТУХИН, Виктор Федорович (GELTUKHIN, Victor Fedorovich) [RU/RU]; ул. Аделя Кутуя, 12-90, Казань, 420073, Kazan (RU). МКЕННА, Чарльз Е. (MCKENNA, Charles E.) [US/US]; 16625, Пекуено Плейс, Пасифик Палисадес, Калифорния, 90272, Pacific Palisades (US).

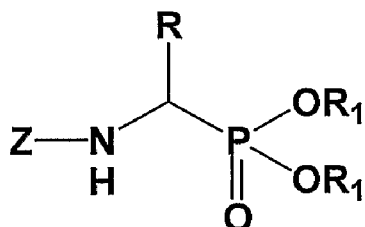
(74) Общий представитель: АЛЬФОНСОВ, Владимир Алексеевич (ALFONSOV, Vladimir Alexeevich); ул. Академика Арбузова, д. 8, Казань, 420088, Kazan (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL,

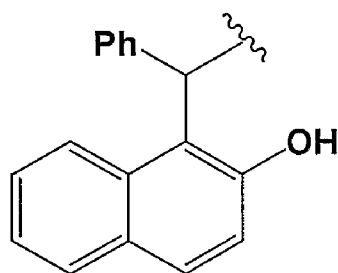
[продолжение на следующей странице]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ENANTIOMETRICALLY PURE  $\alpha$ -AMINOBENZYLPHOSPHONATES

(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫХ  $\alpha$ -АМИНОБЕНЗИЛФОСФОНАТОВ



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to stereoselective organic synthesis, in particular to a method for producing  $\alpha$ -aminobenzylphosphonic acids and the ether-precursors thereof (together:  $\alpha$ -aminobenzylphosphonates) which are biologically active substances and can be used for producing medicinal agents. The inventive method for producing enantiometrically pure  $\alpha$ -aminobenzylphosphonates of general formula (I), wherein Z=H; R=Ph, substituted Ph; R=saturated hydrocarbon radical having a linear, branched and cyclic structure or hydrogen, involves interacting enantiometrically pure 1-( $\alpha$ -benzylidene-aminobenzyl)-2-Naphthol with trialkylphosphite and an acid with a mole ratio of 1:(1-15):(1-3) respectively in an organic solution or a trialkylphosphite excess at a temperature of -20 to +50°C for 0.1-24 hours, subsequently isolating predominate diastereomer, converting it

into enantiopure  $\alpha$ -aminobenzylphosphonic acid by the action of concentrated chlorohydric acid when heated and separating the final products by known processes. Acetic, formic, p-toluene sulphonic, trichloroacetic, trifluoroacetic acids and hydrogen chloride in 1,4-dioxane, for example, are used as an acid. Toluene, benzol, dichloromethane and tetrahydrofuran, for example, are used as a solvent.

(57) Реферат:

[продолжение на следующей странице]

WO 2010/021561 A1



AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW,

Изобретение относится к стереоселективному органическому синтезу, а именно, к способу получения  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот и их прекурсоров-эфиров (вместе  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты), которые являются биологически активными веществами и могут найти применение при производстве лекарственных средств. Способ получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов общей формулы (I) где Z = H, (II); R = Ph, замещенный Ph; R<sub>1</sub> = насыщенный углеводородный радикал линейного, разветвленного, циклического строения или водород, заключается во взаимодействии энантиомерно чистого 1-( $\alpha$ -бензилиденаминобензил)-2-нафтола с триалкилфосфитом и кислотой в мольном соотношении 1:(1-15):(1-3), соответственно, в органическом растворителе или избытке триалкилфосфита при температуре -20 - +50°C в течение 0,1-24 часов с последующим выделением преобладающего диастереомера и переводом его в энантиомерно чистую  $\alpha$ -аминобензилфосфоновую кислоту действием концентрированной соляной кислоты при нагревании и выделением конечных продуктов известными приемами. В качестве кислоты используют, например, уксусную, муравьиную, п-толуолсульфо-, трихлоруксусную, трифторуксусную кислоты и хлористый водород в 1,4- диоксане. В качестве растворителя используют, например, толуол, бензол, дихлорметан и тетрагидрофуран.

## Способ получения энантиомерно чистых $\alpha$ -аминобензилфосфонатов

5

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к стереоселективному органическому синтезу, а именно, к способу получения  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот и их прекурсоров-эфиров (вместе  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты),  
10 которые являются биологически активными веществами и могут найти применение при производстве лекарственных средств.

### Уровень техники

Физиологическая активность таких соединений связана с тем, что они представляют собой структурные аналоги природных оптически  
15 активных  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот, входящих в состав различных белковых образований. Биологическое действие  $\alpha$ -аминофосфонатов основывается на их известной способности ингибировать активность различных ферментов, тем самым оказывая влияние на клеточный метаболизм. В настоящее время эти соединения служат основой для  
20 разработки современных лекарственных препаратов антибактериального, нейротропного, антиВИЧ и др. действия. [V.P. Kukhar, H.R. Hadson, Aminophosphonic and aminophosphinic acids: Chemistry and biological activity, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, U.K. (2000)]. Получение таких соединений в энантиочистом виде является важной задачей в связи с  
25 возросшими требованиями к созданию современных лекарственных средств [ FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. Chirality 4 (1992) 338; Sheldon RA. Chirality: industrial synthesis of optically active compounds. New York: Marcel Dekker, (1993) 143; S.C. Stinson, Chiral Pharmaceuticals, Chemical & Engineering News 79

(2001) 79]. В соответствии с этими требованиями все лекарственные средства, содержащие хиральные химические вещества, должны использоваться в энантиочистом виде.

Известны способы получения энантиочистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов, основанные на диастереоселективном синтезе с использованием двух родственных реакций: реакции Пудовика (присоединение диалкилфосфитов к иминам) или реакции Кабачника-Филдса (взаимодействие в трехкомпонентной системе – амин, диалкилфосфит, альдегид или кетон). Важным элементом при этом является использование хирального индуктора, обеспечивающего диастереоселективность протекания реакции. Хиральный индуктор, может находиться как в аминной (или иминной) компоненте реакции, так и у атома фосфора.

В качестве аминных хиральных индукторов в реакции Кабачника-Филдса применялись: производные ментола, эфедрина, камфорасульфоновой кислоты [S.-K. Chung, D.-H. Kang, *Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates via diastereoselective addition of phosphite to chiral imine derivatives*, *Tetrahedron Asymmetry* 7 (1996) 21]; аланин [Е.Д. Матвеева, Т.А. Подругина, М.В. Присяжной, И.Н. Русецкая, Н.С. Зефилов, Трехкомпонентный каталитический метод синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов с использованием  $\alpha$ -аминокислот в качестве аминной компоненты, *Известия Академии наук. Серия химическая* (2007) 768] и гипофосфит  $\alpha$ -метилбезиламина [R. Hamilton, B. Walker, B.J. Walker, *A highly convenient route to optically pure  $\alpha$ -aminophosphonic acids*, *Tetrahedron Letters*, 36 (1995) 4451]. При использовании производных ментола, эфедрина, а также аланина стереоселективность реакций была небольшой (диастереомерный избыток (д.и.) = 14, 34 и 30%, соответственно), в случае же с солью гипофосфористой кислоты  $\alpha$ -метилбензиламина при хорошей

стереоселективности (д.и. = 75–85%)  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты получали с невысоким выходом (33–35%). Лучший результат по стереоселективности протекания реакций (д.и. = 96–99%) был достигнут при использовании производных камфорасульфоновой кислоты, но такого  
5 типа индукторы получают в ходе длительного многостадийного синтеза, что делает их малодоступными и не перспективными для промышленного использования.

Известно, что в качестве хирального индуктора со стороны фосфорной компоненты использовались ментол и борнеол в виде  
10 диментил- и диборнилфосфитов [O.I. Kolodiazhnyi, E.V. Grishkun, S. Sheiko, O. Demchuk, H. Thoennessen, P.G. Jones, R. Schmutzler, Chiral symmetric phosphoric acid esters as sources of optically active organophosphorus compounds, Tetrahedron Asymmetry 9 (1998) 1645], при этом  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты были получены с невысокой  
15 стереоселективностью (д.и. = 33 и 50%, соответственно). Этими же авторами было предложено одновременное использование диментилфосфита и  $\alpha$ -метилбензиламина (двойная асимметрическая индукция), при этом достигалась высокая стереоселективность (д.и. = 84%) вместе с высокими химическими выходами получаемых продуктов (85%).  
20 Однако данный способ требует использования двух хиральных индукторов в одном синтезе, что осложняет и удорожает его применение.

Известно, что асимметрическая реакция Пудовика проводилась с использованием 1) ахиральных, 2) хиральных диалкилфосфитов, 3) диметилтиофосфита и 4) литиевых и натриевых солей  
25 диалкилфосфористых кислот. В первом случае в качестве индуктора применялись производные  $\alpha$ -метилбензиламина [W.F. Gilmore, H.A. McBride, Synthesis of an optically active  $\alpha$ -aminophosphonic acid, Journal of the American Chemical Society 94 (1972) 4361; T. Glowiak, W. Sawka-Dobrowolska, J. Kowalik, P. Mastalerz, M. Soroka, J. Zon, Absolute

configuration of optically active aminophosphonic acids, Tetrahedron Letters (1977) 3965; C. Yuan, S. Cui, studies on organophosphorus compounds XLVII structural effect on the induced asymmetric addition of dialkyl phosphite to chiral aldimine derivatives, Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements 55 (1991) 159]. Продукты реакции при таком подходе получают с невысокой стереоселективностью (д.и. = 33–45%). Повысить стереоселективность до средних величин (д.и. = 61 и 70%) позволяет добавление  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  и  $\text{AlCl}_3$ , соответственно в эквимольном соотношении с исходным имином. Однако использование эквимольных количеств кислот Льюиса затрудняет выделение целевых продуктов из реакционной смеси. Во втором случае в качестве индуктора использовались диментил- или диборнилфосфиты совместно с  $\alpha$ -метилбензиламином [Г.А. Качковский, Н.В. Андрушко, С.Ю. Шейко, О.И. Колодяжный, Двойной стереохимический контроль реакции ди- и триалкилфосфитов с альдимидами, Журнал общей химии 75 (2005) 1818]. Данный способ позволяет получать  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты с хорошей стереоселективностью (д.и. = 50–92%), но требует использования сразу двух хиральных индукторов, что усложняет и удорожает процесс. В третьем случае в качестве индуктора применялись производные аланина, серина, треонина,  $\alpha$ -метилбензиламина и фенилглицинола [P. Tongcharoensirikul, A.I. Suarez, T. Voelker, Ch.M. Thompson, Stereoselective addition of dimethyl thiophosphite to imines, Journal of Organic Chemistry 69 (2004) 2322], при этом продукты были получены с невысокими д.и. от 6 до 66%. Осложняет данный способ и необходимость предварительного окисления продуктов реакций с целью дальнейшего выделения  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот. В четвертом случае в качестве индуктора использовались производные фенилглицина и фенилглицинола [K.M. Yager, C.M. Taylor, A.B. Smith, Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -

aminophosphonates via diastereoselective addition of lithium diethyl phosphite to chelating imines, *Journal of the American Chemical Society* 116 (1994) 9377], камфорасульфоной кислоты [I.M. Lefebvre, S.A. Evans, Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonic acids employing versatile  
5 sulfinimines and sulfonimines, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements* 144-146 (1999) 397] и сульфинамина [I.M. Lefebvre, S.A. Evans, Studies toward the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonic acids via the addition of phosphites to enantiopure sulfinimines, *Journal of Organic Chemistry* 62 (1997) 7532]. При применении производных  
10 камфорасульфоной кислоты  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты были получены с невысокой стереоселективностью (д.и. = 9–40%). Лучшие результаты по стереоселективности реакций были отмечены при использовании производных фенилглицинола (д.и. = 76%) и сульфинамина (д.и. = 84–97 %), но такие индукторы синтезируются в несколько стадий, что снижает их  
15 доступность. Кроме того, необходимость использования литиевых и натриевых солей диалкилфосфористых кислот в этих реакциях технологически усложняет процесс получения желаемых продуктов. При применении трет-бутилового эфира фенилглицина удается получить  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты с очень высокой стереоселективностью (д.и. =  
20 96%). Однако, при выделении свободных  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот из полученных продуктов происходит их рацемизация, что является существенным недостатком данного метода.

Известен метод получения  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов трехкомпонентной реакцией имида, триментилфосфита и эфирата  
25 трехфтористого бора [Г.А. Качковский, Н.В. Андрушко, С.Ю. Шейко, О.И. Колодяжный, Двойной стереохимический контроль реакции ди- и триалкилфосфитов с альдимидами, *Журнал общей химии* 75 (2005) 1818]. Данный способ позволяет получать  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты с хорошей

стереоселективностью (д.и. = 70%). Недостатком такого подхода является необходимость использования сразу двух хиральных индукторов, что усложняет и удорожает процесс получения  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов.

5       Приведенные литературные данные свидетельствуют о достаточно ограниченном круге индукторов как со стороны аминов или иминов, так и со стороны фосфорных производных. Общим недостатком всех описанных процессов получения является либо низкая стереоселективность реакций, либо сложность получения, выделения, а также высокая стоимость  
10       используемых исходных соединений.

Известны три примера реакций триалкилфосфитов с соединениями, содержащими C=N двойную связь, в присутствии кислот. Первым примером является реакция триэтилфосфита с шиффовыми основаниями в  
15       среде фенола в жестких условиях [А.Н. Пудовик, М.А. Пудовик, Реакция полных фосфитов с шиффовыми основаниями в присутствии фенола, Журнал общей химии 39 (1969) 1645]. Выходы аминоксифонатов в этой реакции незначительны (менее 30%). Позднее описаны еще два специфических случая – взаимодействие триалкилфосфитов с  
20       иминокислотами [М.М. Sidky, F.M. Soliman, R. Shabana, The reaction of alkyl phosphites with (*N*-phenylbenzimidoyl)formic acid, Tetrahedron 27 (1971) 3431] и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдимидами в присутствии муравьиной кислоты [E.V. Meenen, K. Moonen, A. Verwee, C.V. Stevens, Tandem addition of trialkyl phosphites to  $\alpha,\beta$ -unsaturated imines: a comparison with  
25       silylated phosphites, Journal of Organic Chemistry 71 (2006) 7903. Оба случая имеют частный характер. и приводят к специфическим продуктам. В первом случае взаимодействие протекает внутримолекулярно и сопровождается декарбоксилированием. Структура конечных продуктов ограничена набором исходных иминокислот. Во втором случае в реакции

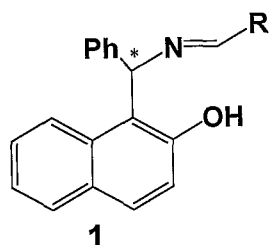
использовали  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные имины, в результате чего получены продукты тандемного присоединения с двумя фосфонатными группами.

Взаимодействие в трехкомпонентной системе имин, триалкилфосфит и кислота не было использовано в целях стереоселективного синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов.

### Краткое изложение сущности изобретения

Задачей данного изобретения является создание способа получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов -  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот и их новых прекурсоров (эфиров), который приводит к существенному упрощению процесса получения продуктов с высокой энантиомерной чистотой и хорошими выходами.

Поставленная задача достигается заявляемым способом получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов, включающим диастереоселективное присоединение к производному 1-( $\alpha$ -бензилиденаминобензил)-2-нафтола формулы (1)



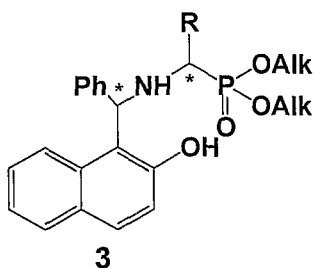
где R = Ph и замещенный Ph,

триалкилфосфита формулы (2)



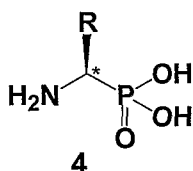
**2** где Alk = насыщенный углеводородный радикал линейного,

разветвленного или циклического строения, в присутствии кислоты в органическом растворителе или избытке триалкилфосфита при температуре  $-20 - +50^\circ \text{C}$  в течение 0.1-24 часов, протекающим с образованием эфира формулы (3)



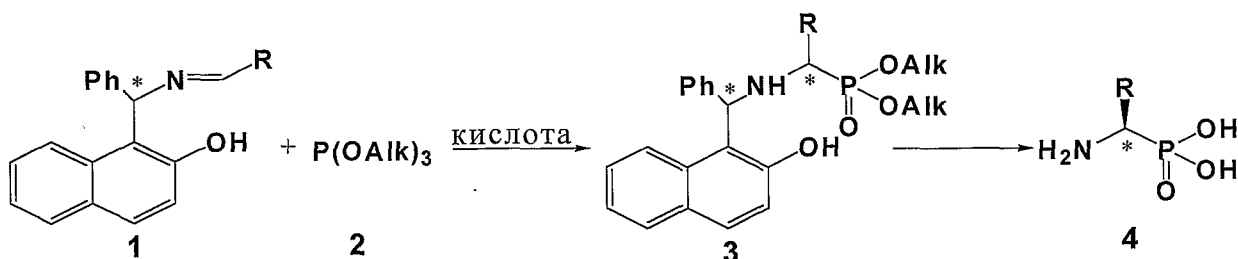
где R = Ph и замещенный Ph; Alk = насыщенный углеводородный радикал линейного, разветвленного или циклического строения,

с последующим выделением преобладающего диастереомера (**3**) и  
5 переводом его в энантиочистую α-аминобензилфосфоновую кислоту формулы (**4**)



где R = Ph или замещенный Ph,

действием концентрированной соляной кислоты в органическом  
10 растворителе при нагревании с последующей очисткой известными приемами. Процесс описывается следующей общей схемой



Мольное соотношение 1-(α-бензилиденаминобензил)-2-нафтол : фосфит :  
15 кислота равно 1:(1-15):(1-3), соответственно. В качестве хирального индуктора стереоселективности используют энантиочистый 1-(α-аминобензил)-2-нафтол (основание Бетти) [M. Betti, Gazzetta Chimica Italiana 36 II (1906) 392; Y. Dong, R. Li, J. Lu, X. Xu, X. Wang, Y. Hu, An efficient kinetic resolution of racemic Betti base based on an enantioselective *N,O*-deketalization, Journal of Organic Chemistry 70  
20 (2005) 8617; V.A. Alfonsov, K.E. Metlushka, Ch.E. McKenna, B.A. Kashemirov,

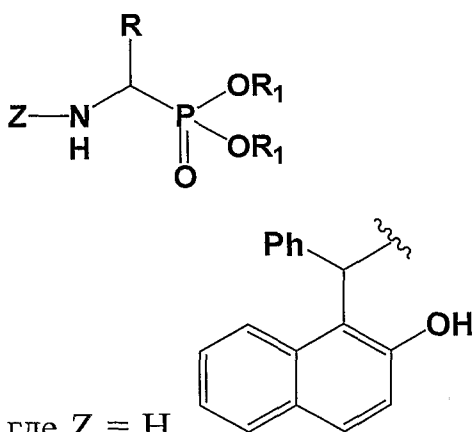
O.N. Kataeva, V.F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, A.B. Dobrynin, A new approach to the enantioseparation of Betti bases, Synlett (2007) 488]. Полученные из него имины описаны самим Бетти [M. Betti, Gazzetta Chimica Italiana 37 I (1907) 63].

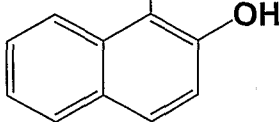
В качестве триалкилфосфитов используют, например, триметил- и  
5 триэтилфосфит.

В качестве кислоты используют органические и минеральные кислоты, например, уксусную, муравьиную, п-толуолсульфо-, трихлоруксусную, трифторуксусную кислоты и хлористый водород в 1,4-диоксане.

В качестве органического растворителя используют, например,  
10 толуол, бензол, дихлорметан и тетрагидрофуран.

Таким образом предлагается способ получения энантиомерно чистых α-аминобензилфосфонатов (эфиров и кислот) общей формулы



15 где Z = H,  ; R = Ph, замещенный Ph; R<sub>1</sub> = насыщенный углеводородный радикал линейного, разветвленного, циклического строения или водород.

#### Варианты осуществления изобретения

Сущность изобретения поясняется приведенными ниже примерами.  
20 Отметим, что приведенные примеры приведены только для иллюстрации изобретения, а не для ограничения его сути и объема.

Оптимизация условий получения диастереомерно чистых фосфонатов **3** приведена в таблице 1.

**Пример 1.**

Смесь 0.101 г рацемического 1-( $\alpha$ -*N*-бензилиденаминобензил)-2-нафтола (0.3 ммоль), 0.038 г трифторуксусной кислоты (0.33 ммоль) и  
5 0.112 г триметилфосфита (0.9 ммоль) в сухом толуоле выдерживают в течение 1 часа при комнатной температуре и интенсивном перемешивании.

Затем удаляют легколетучие компоненты при пониженном давлении и температуре не выше 50°C. Полученную вязкую массу анализируют методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии с целью определения величины д.и. и  
10 степени конверсии исходного имина по соотношению интегральных интенсивностей соответствующих сигналов. Затем очищают от примеси диметилфосфита, образующегося во время реакции в незначительном количестве, пропусканием через слой силикагеля. В качестве элюента используют смесь бензола и этилацетата в соотношении 2:1. В результате  
15 получают смесь диастереомеров диметил{1-[2'-гидроксинафт-1'-ил](фенил)метиламино}(фенил)метилфосфоната, которые характеризуют методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  спектроскопии и элементным анализом. Выход 74%, д.и. = 77% (таблица 1). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.п.): (преобладающий диастереомер,  $D_I$ ) 3.45, 3.90 (2д,  $J = 10.8$  Гц,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.16 (д,  $J_{\text{PH}} = 22.0$  Гц,  $\text{H-C-P}$ ),  
20 5.56 (с,  $\text{C}_{\text{нафт}}\text{-C-H}$ ); (минорный диастереомер,  $D_{II}$ ) 3.46, 3.81 (2д,  $J = 10.8$  Гц,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.12 (д,  $J_{\text{PH}} = 19.6$  Гц,  $\text{H-C-P}$ ), 6.15 (с,  $\text{C}_{\text{нафт}}\text{-C-H}$ ); ( $D_I + D_{II}$ ) 7.02 – 7.68 (м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{P}}$ , м.д.п.): 24.71 ( $D_I$ ); 26.03 ( $D_{II}$ ). ИК (в таблетках KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1031, 1055 (C-O-P), 1248 (P=O), 3230 (NH). Найдено (%): C, 69.76; H, 5.77; N, 3.15; P, 7.10. Вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$  (%): C, 69.79; H, 5.86; N, 3.13; P, 6.92.

**Пример 2.**

Процесс проводят по примеру 1, но смесь выдерживают в течение 0,1 часа.

**Пример 3.**

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве растворителя используют сухой бензол.

**Пример 4.**

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве растворителя  
5 используют сухой дихлорметан.

**Пример 5.**

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве растворителя используют сухой тетрагидрофуран.

**Пример 6.**

10 Процесс проводят по примеру 1, но при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

**Пример 7.**

Процесс проводят по примеру 1, но при температуре  $+50^{\circ}\text{C}$ .

**Пример 8.**

Смесь 0.101 г рацемического 1-( $\alpha$ -*N*-бензилиденаминобензил)-2-  
15 нафтола (0.3 ммоль), 0.103 г трифторуксусной кислоты (0.9 ммоль) и 0.558 г (4.5 ммоль) триметилфосфита без растворителя выдерживают в течение 1 часа при комнатной температуре и интенсивном перемешивании.

**Пример 9.**

Смесь 0.101 г рацемического 1-( $\alpha$ -*N*-бензилиденаминобензил)-2-  
20 нафтола (0.3 ммоль), 0.034 г трифторуксусной кислоты (0.3 ммоль) и 0.037 г триметилфосфита (0.3 ммоль) в сухом толуоле выдерживают в течение 1 часа при комнатной температуре и интенсивном перемешивании.

**Пример 10.**

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве кислоты используют  
25 трихлоруксусную кислоту 0.054 г (0.33 ммоль).

**Пример 11.**

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве кислоты используют п-толуолсульфо кислоту 0.057 г (0.33 ммоль).

**Пример 12.**

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве кислоты используют 0.087 г 4М раствора хлористого водорода (0.33 ммоль) в 1,4-диоксане.

### Пример 13.

Процесс проводят по примеру 1, но в качестве кислоты используют муравьиную кислоту 0.015 г (0.33 ммоль) и в течение 24 часов.

### Пример 14.

Процесс проводят по примеру 13, но в качестве кислоты используют уксусную кислоту 0.02 г (0.33 ммоль).

Таблица 1.

10 Влияние природы кислоты, растворителя и температурного режима на стереоселективность реакции.

| № примера | Содержание<br>исходного имина, % | Д.и., % <sup>a</sup> | Выход, % |
|-----------|----------------------------------|----------------------|----------|
| 1         | -                                | 77                   | 74       |
| 2         | 5                                | 77                   | 68       |
| 3         | -                                | 76                   | 74       |
| 4         | -                                | 72                   | 72       |
| 5         | -                                | 66                   | 74       |
| 6         | -                                | 79                   | 76       |
| 7         | -                                | 71                   | 68       |
| 8         | -                                | 38                   | 65       |
| 9         | 40                               | 72                   | 46       |
| 10        | -                                | 77                   | 75       |
| 11        | -                                | 62                   | 70       |
| 12        | -                                | 55                   | 73       |
| 13        | 91                               | 43                   | 7        |
| 14        | 94                               | 48                   | 3        |

<sup>a</sup> величина диастереомерного избытка одинакова как до, так и после очистки с использованием колоночной хроматографии.

На основе полученных данных по степени конверсии и  
5 стереоселективности оптимальными были признаны условия осуществления способа, описанные в примере 1. Далее приведены примеры для установленных оптимальных условий.

### Пример 15.

Смесь 1.01 г рацемического 1-( $\alpha$ -*N*-бензилиденаминобензил)-2-  
10 нафтола (3 ммоль), 0.38 г трифторуксусной кислоты (3.3 ммоль) и 1.49 г триэтилфосфита (9 ммоль) в сухом толуоле выдерживают в течение 1 часа при комнатной температуре и интенсивном перемешивании.

Реакционную смесь анализируют методом ЯМР <sup>31</sup>P спектроскопии для определения диастереомерного избытка (таблица 2). Затем  
15 растворитель частично удаляют. При стоянии из раствора выпадают кристаллы диастереомерно чистого диэтил[1-[(2'-гидроксинафт-1'-ил)](фенил)метиламино](фенил)метилфосфоната, которые отфильтровывают, сушат при пониженном давлении и характеризуют методами ИК, масс, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P спектроскопии и элементным анализом.  
20 Выход: 77%. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.п.): 1.04, 1.45 (2т, 6H,  $J = 6.9$  Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 3.59 – 3.69 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 3.85 – 3.95 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 4.11 (д, 1H,  $J_{PH} = 22.5$  Гц, H-C-P), 4.20 – 4.32 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 5.56 (с, 1H, C<sub>нафт</sub>-C-H), 7.21 – 7.78 (м, 16H, H<sub>аром</sub>). ЯМР <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_P$ , м.д.п.): 22.41. ИК (в таблетке KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1019, 1047 (C-O-P), 1237 (P=O), 3226 (NH).  
25 Найдено (%): C, 70.94; H, 6.27; N, 2.89; P, 6.27. Вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>P (%): C, 70.72; H, 6.36; N, 2.95; P, 6.51. Масс-спектр,  $m/z$ : 475.2 (M<sup>+</sup>).

Получение энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов.

**Пример 16.**

Реакцию проводят с 1-[(*R*)- $\alpha$ -*N*-бензилиденаминобензил]-2-нафтолом в условиях примера 15. Выпавший диэтил-(*R*)-{(1*R*)-[(2'-гидроксинафт-1'-ил)](фенил)метиламино}-(фенил)метилфосфонат (таблица 2), абсолютная конфигурация которого была установлена методом PCA, характеризуют методами ИК, масс, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  спектроскопии и элементным анализом. Выход: 52%. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.п.): 1.04, 1.45 (2т, 6H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 3.60 – 3.69 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 3.86 – 3.95 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 4.11 (д, 1H,  $J_{\text{PH}} = 22.5$  Гц, H-C-P), 4.20 – 4.32 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 5.56 (с, 1H,  $\text{C}_{\text{нафт}}\text{-C-H}$ ), 7.21 – 7.78 (м, 16H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{P}}$ , м.д.п.): 22.42. ИК (в таблетке KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1019, 1047 (C-O-P), 1238 (P=O), 3224 (NH). Найдено (%): C, 70.76; H, 6.30; N, 2.87; P, 6.41. Вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{P}$  (%): C, 70.72; H, 6.36; N, 2.95; P, 6.51. Масс-спектр,  $m/z$ : 475.2 ( $\text{M}^+$ ).

Полученный фосфонат используют в реакции с концентрированной соляной кислотой. К раствору 0.3 г диэтил-(*R*)-{(1*R*)-[(2'-гидроксинафт-1'-ил)](фенил)метиламино} (фенил)метилфосфоната (0.63 ммоль) в 3 мл 1,4-диоксана добавляют 2.4 г 12*N* HCl. Смесь выдерживают при нагревании до 70°C в течение 14 часов. Затем растворитель удаляют в вакууме, а остаток промывают этилацетатом при нагревании (2×5 мл). После промывания продукт растворяют в дистиллированной воде и полученный раствор выдерживают при рефлюксе над активированным углем. Уголь отфильтровывают, водный раствор частично упаривают. При стоянии из раствора выпадают кристаллы энантиоочистой (*R*)- $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты, которые отделяют фильтрованием и сушат в вакууме. Выход: 88%.  $T_{\text{пл}}$  270–271°C.  $[\alpha]_D^{25} +17$  (с 0.42, 1*M* NaOH). Литературные данные [A.B. Smith, K.M. Yager, C.M. Taylor, Enantioselective synthesis of diverse  $\alpha$ -amino phosphonate diesters, Journal of

the American Chemical Society 117 (1995) 10879]:  $[\alpha]_D^{25} +17$  (с 0.42, 1М NaOH).

### Пример 17.

Реакцию проводят с 1-[(*S*)- $\alpha$ -*N*-бензилиденаминобензил]-2-нафтолом  
5 в условиях примера 16. Выход диэтил-(*S*)-{(1*S*)-[(2'-гидроксинафт-1'-ил)](фенил)метиламино}-(фенил)метилфосфоната: 50%. Гидролиз фосфоната проводят в условиях примера 16. Получают (*S*)- $\alpha$ -аминобензилфосфоновую кислоту с выходом 89%.  $T_{пл}$  270–271<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25} -17$  (с 0.42, 1М NaOH).

### Пример 18.

Реакцию проводят с 1-{[(*R*)- $\alpha$ -*N*-бензилиденамино]-*p*-метоксибензил}-2-нафтолом 1.10 г (3 ммоль) в условиях примера 16. Выход диэтил-(*R*)-{(1*R*)-[(2'-гидроксинафт-1'-ил)](фенил)метиламино}-(*p*-метоксифенил)метилфосфоната: 53%. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.п.): 1.06, 1.43  
15 (2т, 6H,  $J = 6.9$  Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 3.60 – 3.71 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 3.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.83 – 3.95 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 4.02 (д, 1H,  $J_{PH} = 23.1$  Гц, H-C-P), 4.17 – 4.28 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OP), 5.51 (с, 1H, C<sub>нафт</sub>-C-H), 6.68 – 7.65 (м, 15H, H<sub>аром</sub>). ЯМР <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_P$ , м.д.п.): 22.51. ИК (в таблетках KBr,  $\nu/cm^{-1}$ ): 1032 (C-O-P), 1251 (P=O), 3232 (NH). Найдено (%): C, 68.79; H, 6.31; N, 2.75; P, 6.20. Вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>P (%): C, 68.90; H, 6.38; N, 2.77; P, 6.13. Масс-спектр,  $m/z$ : 505.2 (M<sup>+</sup>). Гидролиз фосфоната проводят в условиях примера 16. Получают (*R*)- $\alpha$ -амино(*p*-метоксибензил)фосфоновую кислоту с выходом 90%.  $T_{пл}$  310–312<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25} +25.8$  (с 0.58, 1М NaOH). Литературные данные [S.-K. Chung, D.-H. Kang, Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates via diastereoselective addition of phosphite to chiral imine  
25 derivatives, Tetrahedron Asymmetry 7 (1996) 21]:  $[\alpha]_D^{25} -25.8$  (с 0.58, 1М NaOH).

### Пример 19.

Реакцию проводят с 1- $\{[(R)\text{-}\alpha\text{-}N\text{-бензилиденамино}]\text{-}p\text{-бромбензил}\}\text{-}2\text{-нафтолом}$  1.25 г (3 ммоль) в условиях примера 16. Выход диэтил- $(R)\text{-}\{[(1R)\text{-}[(2'\text{-гидроксинафт-1'-ил})](\text{фенил})\text{метиламино}]\text{-}(p\text{-бромфенил})\text{метилфосфоната}$ : 59%. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.п.): 1.08, 1.44 (2т, 6H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 3.67 – 3.76 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 3.88 – 3.97 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 4.05 (д, 1H,  $J_{\text{PH}} = 22.5$  Гц, H-C-P), 4.19 – 4.28 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 5.46 (с, 1H,  $\text{C}_{\text{нафт}}\text{-C-H}$ ), 7.14 – 7.78 (м, 15H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{P}}$ , м.д.п.): 21.22. ИК (в таблетках KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1012, 1052 (C-O-P), 1238 (P=O), 3229 (NH). Найдено (%): C, 60.72; H, 5.43; Br, 14.50; N, 2.45; P, 5.54. Вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BrNO}_4\text{P}$  (%): C, 60.66; H, 5.27; Br, 14.41; N, 2.53; P, 5.59. Масс-спектр,  $m/z$ : 553.1 ( $\text{M}^+$ ). Гидролиз фосфоната проводят в условиях примера 16. Получают  $(R)\text{-}\alpha\text{-амино}(p\text{-бромбензил})\text{фосфоновую кислоту}$  с выходом 92%.  $T_{\text{пл}}$  281–283 $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.5$  (с 0.8, 1M NaOH). Литературные данные [M. Mikolajczyk, P. Lyzwa, J. Drabowicz, A new efficient procedure for asymmetric synthesis of  $\alpha\text{-aminophosphonic acids}$  via addition of lithiated bis(diethylamino)phosphine borane complex to enantiopure sulfinimines, Tetrahedron Asymmetry 13 (2002) 2571]:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -20.5$  (с 0.8, 1M NaOH).

### Пример 20.

Реакцию проводят с 1- $\{[(R)\text{-}\alpha\text{-}N\text{-бензилиденамино}]\text{-}p\text{-метилбензил}\}\text{-}2\text{-нафтолом}$  1.05 г (3 ммоль) в условиях примера 16. Выход диэтил- $(R)\text{-}\{[(1R)\text{-}[(2'\text{-гидроксинафт-1'-ил})](\text{фенил})\text{метиламино}]\text{-}(p\text{-метилфенил})\text{метилфосфоната}$ : 50%. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.п.): 1.07, 1.43 (2т, 6H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 2.43 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 – 3.71 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 3.85 – 3.94 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 4.02 (д, 1H,  $J_{\text{PH}} = 23.1$  Гц, H-C-P), 4.18 – 4.28 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ), 5.50 (с, 1H,  $\text{C}_{\text{нафт}}\text{-C-H}$ ), 6.82 – 7.61 (м, 15H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{P}}$ , м.д.п.): 22.37. ИК (в таблетках KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1035 (C-O-P), 1252 (P=O), 3226 (NH). Найдено (%): C, 71.08; H, 6.41; N, 2.78; P, 6.47.

Вычислено для  $C_{29}H_{32}NO_4P$  (%): C, 71.15; H, 6.59; N, 2.86; P, 6.33. Масс-спектр,  $m/z$ : 489.2 ( $M^+$ ). Гидролиз фосфоната проводят в условиях примера 16. Получают (*R*)- $\alpha$ -амино(п-метилбензил)фосфоновую кислоту с выходом 89%.  $T_{пл}$  280–282 $^{\circ}C$ .  $[\alpha]_D^{25}$  -28.2 (с 1.0, 1M NaOH). Литературные данные [S.-

5 К. Chung; D.-Н. Kang, Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates via diastereoselective addition of phosphite to chiral imine derivatives, Tetrahedron Asymmetry 7 (1996) 21]:  $[\alpha]_D^{25}$  +28.2 (с 1.0, 1M NaOH).

### Пример 21.

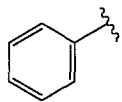
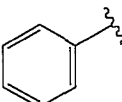
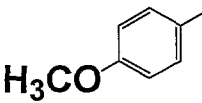
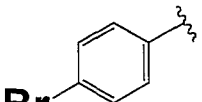
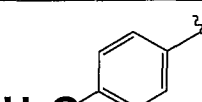
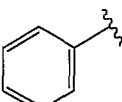
Реакцию проводят с триметилфосфитом 1.12 г (9 ммоль) в условиях

10 примера 16. Выход диметил-(*R*)-{(1*R*)-[(2'-гидроксинафт-1'-ил)](фенил)метиламино}-(фенил)метилфосфоната: 48%. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.п.): 3.46, 3.90 (2д, 6H,  $J = 10.8$  Гц,  $CH_3OP$ ), 4.16 (д, 1H,  $J_{PH} = 22.0$  Гц, H-C-P), 5.55 (с, 1H,  $C_{нафт}$ -C-H), 7.02 – 7.71 (м, 16H,  $H_{аром}$ ). ЯМР  $^{31}P$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta_P$ , м.д.п.): 24.72. ИК (в таблетках KBr,  $\nu/cm^{-1}$ ): 1033, 1055 (C-O-P), 1248 (P=O),

15 3231 (NH). Найдено (%): C, 69.81; H, 5.82; N, 3.21; P, 7.02. Вычислено для  $C_{26}H_{26}NO_4P$  (%): C, 69.79; H, 5.86; N, 3.13; P, 6.92. Масс-спектр,  $m/z$ : 447.2 ( $M^+$ ). Гидролиз фосфоната проводят в условиях примера 16. Получают (*R*)- $\alpha$ -аминобензилфосфоновую кислоту с выходом 85%.  $T_{пл}$  270–271 $^{\circ}C$ .  $[\alpha]_D^{25}$  +17 (с 0.42, 1M NaOH).

Таблица 2.

Характеристики полученных энантиочистых  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот (4) и их прекурсоров –  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов (3).

| №<br>при-<br>мера | R                                                                                   | Alk | Конфи-<br>гурация<br>имина<br>(1) | Вели-<br>чина<br>д.и.,<br>% <sup>a</sup> | Вы-<br>ход<br>(3),<br>% <sup>b</sup> | Вы-<br>ход<br>(4),<br>% | $[\alpha]_D^{25}$                | Лит.<br>данные                              |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|
| 16                |    | Et  | (R)                               | 77                                       | 52                                   | 88                      | +17<br>(с 0.42,<br>1M<br>NaOH)   | +17<br>(с 0.42,<br>1M<br>NaOH)              |
| 17                |    | Et  | (S)                               | 77                                       | 52                                   | 88                      | -17<br>(с 0.42,<br>1M<br>NaOH)   | +17 для<br>(R)<br>(с 0.42,<br>1M<br>NaOH)   |
| 18                |  | Et  | (R)                               | 72                                       | 53                                   | 90                      | +25.8<br>(с 0.58,<br>1M<br>NaOH) | -25.8<br>для (S)<br>(с 0.58,<br>1M<br>NaOH) |
| 19                |  | Et  | (R)                               | 82                                       | 59                                   | 92                      | +20.5<br>(с 0.8,<br>1M<br>NaOH)  | -20.5<br>для (S)<br>(с 0.8,<br>1M<br>NaOH)  |
| 20                |  | Et  | (R)                               | 74                                       | 50                                   | 89                      | +28.2<br>(с 1.0,<br>1M<br>NaOH)  | -28.2<br>для (S)<br>(с 1.0,<br>1M<br>NaOH)  |
| 21                |  | Me  | (R)                               | 77                                       | 48                                   | 85                      | +17<br>(с 0.42,<br>1M<br>NaOH)   | +17<br>(с 0.42,<br>1M<br>NaOH)              |

<sup>a</sup> Приведено значение диастереомерного избытка для реакционной смеси.

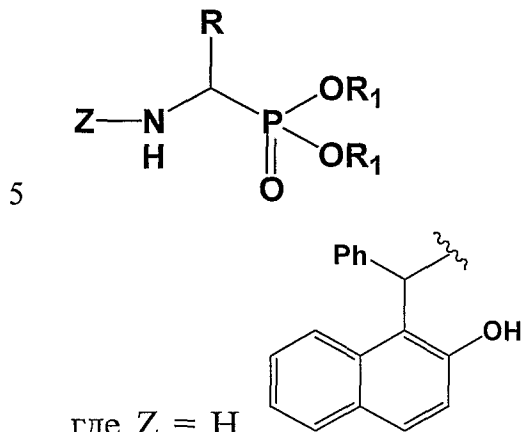
5 <sup>b</sup> Приведены выходы преобладающих диастереомеров, выделенных кристаллизацией.

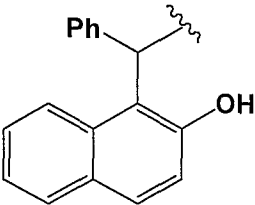
Приведенные примеры не ограничивают изобретение. Подразумевается, что они предлагают способ практического осуществления изобретения. Специалисты в данной области могут найти другие способы практической реализации изобретения, которые будут для  
5 них очевидными. Однако предполагается, что данные способы входят в объем данного изобретения.

Таким образом предлагаемый способ позволяет получать энантиочистые  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты (3), с использованием нового  
10 для этих целей хирального индуктора 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола. Дешевизна и легкость синтеза этого индуктора увеличивает доступность целевых продуктов в энантиочистом виде. Предложенный способ расширяет арсенал приемов современного асимметрического органического синтеза. Одним из существенных преимуществ способа  
15 является возможность получения  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот (4) из фосфонатов (3) в одну стадию.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов общей формулы



где  $Z = H$ , ;  $R = Ph$ , замещенный  $Ph$ ;  $R_1 =$  насыщенный углеводородный радикал линейного, разветвленного, циклического строения или водород,

взаимодействием энантиомерно чистого 1-( $\alpha$ -бензилиденаминобензил)-2-  
 10 нафтола с триалкилфосфитом и кислотой в мольном соотношении 1:(1-15):(1-3), соответственно, в органическом растворителе или избытке триалкилфосфита при температуре  $-20 - +50^{\circ}C$  в течение 0.1–24 часов с последующим выделением преобладающего диастереомера и переводом его в энантиочистую  $\alpha$ -аминобензилфосфоновую кислоту действием  
 15 концентрированной соляной кислоты при нагревании и выделением конечных продуктов известными приемами.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве кислоты используют, например, уксусную, муравьиную, *p*-толуолсульфо-, трихлоруксусную,  
 20 трифторуксусную кислоты и хлористый водород в 1,4-диоксане.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют, например, толуол, бензол, дихлорметан и тетрагидрофуран.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2008/000557

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C07F 9/38 (2006.01)**  
**C07F 9/40 (2006.01)**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**C07F 9/38, 9/40**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**STN**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | Kolodyazhney O.I. et al. Dvoynaya asimmetricheskaya induktsiya v reaktsii prisoedineniya khiralnykh fosfitov k C=N soedineniyam. Zhurnal obschei khimi, 2001, volume 71, issue 6, pages 1039-1040                 | 1-3                   |
| A         | Kachkovskyy G.A. et al. Dvoynoi stereokhimicheskii kontrol reaktsii di-i trialkil-fosfitov s aldiminami. Zhurnal obschei khimi, 2005, volume 75, issue 11, pages 1818-1826                                        | 1-3                   |
| A         | Sidky M. M. et al. The reaction of alkyl phosphites with (N-Phenylbenzimidoyl)formic acid, Tetrahedron, 1971, vol. 27, pp. 3431-3436                                                                              | 1-3                   |
| A         | Guy D. Joly et al. Thiourea-Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Practical Access to Enantiomerically Enriched $\alpha$ -Amino Phosphonic Acids. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, pp. 4102-4103 | 1-3                   |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**30 March 2009 (30.03.2009)**

Date of mailing of the international search report

**16 April 2009 (16.04.2009)**

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №  
PCT/RU 2008/000557

## А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации МПК

## В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК:

C07F 9/38, 9/40

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

STN

## С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

| Категория* | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей                                                                                                                                              | Относится к пункту |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A          | Колодяжный О.И. и др. Двойная асимметрическая индукция в реакции присоединения хиральных фосфитов к C=N соединениям. Журнал общей химии, 2001, том 71, вып. 6, стр. 1039-1040                                      | 1-3                |
| A          | Качковский Г.А. и др. Двойной стереохимический контроль реакции ди- и триалкил-фосфитов с альдимидами. Журнал общей химии, 2005, том 75, вып. 11, стр. 1818-1826                                                   | 1-3                |
| A          | Sidky M.M. et al. The reaction of alkyl phosphites with (N-Phenylbenzimidoyl)formic acid, Tetrahedron, 1971, vol. 27, pp. 3431-3436                                                                                | 1-3                |
| A          | Guy D. Joly et al. Thiourea-Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Practical Access to Enantiomerically Enriched $\alpha$ -Amino Phosphonic Acids. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, pp. 4102-4103 | 1-3                |

последующие документы указаны в продолжении графы С.

данные о патентах-аналогах указаны в приложении

\* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным

E более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее

L документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)

O документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

T более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности

Y документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 30 марта 2009 (30.03.2009)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 16 апреля 2009 (16.04.2009)

Наименование и адрес Международного поискового органа  
Федеральный институт промышленной собственности  
РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб.,  
30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Е. Гусева

Телефон № (499) 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 2008)