

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 248097 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **446966**

(22) Data zgłoszenia: **2023.12.04**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2025.06.09 BUP 23/2025**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.10.20 WUP 42/2025**

(51) MKP:

**C07F 9/6574** (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:  
**POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:  
**TOMASZ OLSZEWSKI, Wrocław, PL**  
**JOSEPH DANIEL GBUBELE, Wrocław, PL**  
**TOMASZ MISIASZEK, Wrocław, PL**  
**BŁAŻEJ DZIUK, Woźniki, PL**

(74) Pełnomocnik:  
**rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka, Wrocław, PL**

(54) Tytuł:

**Asymetryczny sposób wytwarzania chiralnych 1-hydroksyfosfonianów**

**PL 248097 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest asymetryczny sposób wytwarzania optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów, które znajdują zastosowanie jako wartościowe bloki budulcowe w syntezie bardziej skomplikowanych związków o znacznej wartości dodanej, jako inhibitory enzymów oraz mają zdolność kompleksowania jonów metali przejściowych, takich jak Cu (II).

Znane są metody syntezy optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów z wykorzystaniem nukleofilu fosforowych pochodnych borneolu oraz mentolu (Russ. Chem Bull., vol. 48 strony 1568–1573, rok 1999) a także z wykorzystaniem cyklicznych oxazafosfonianów (J. Org. Chem Vol. 58 strony 5293–5294, rok 1993) oraz cyklicznych fosfonamidów (J. Org. Chem Vol. 60, strony 931–940, rok 1995). Metody te charakteryzują się jednak słabą lub umiarkowaną diastereoselektywnością. Dodatkową trudnością jest skomplikowana synteza użytych nukleofilu fosforowych. Znany jest sposób wytwarzania optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów z wykorzystaniem nukleofilu fosforowych pochodnych TADDOL-u (Tetrahedron: Asymmetry. Vol. 26, strony 393–399, rok 2015) jednak sposób ten wymaga prowadzenia reakcji syntezy w bardzo niskiej temperaturze ( $-78^{\circ}\text{C}$ ), w atmosferze gazu obojętnego i w ściśle bezwodnych warunkach a ponadto wymaga stosowania stechiometrycznych ilości mocnej zasady oraz dodatkowych reagentów zapewniających dobrą rozpuszczalność reagujących substancji a tym samym zajście reakcji z zadowalającą diastereoselektywnością.

Wiadomym jest, że związki w postaci optycznie czynnej wykazują znacząco większą aktywność biologiczną niż w postaci mieszaniny racemicznej i w związku z tym asymetryczne metody syntezy tych związków są szczególnie poszukiwane.

Istotą wynalazku jest sposób wytwarzania optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów o wzorze ogólnym 1, w którym  $R^1$  stanowi grupę C1-C12 alkilową, C3-C12 cykloalkilową, C4-C5 heteroarylową, C6-C14 arylową, C6-C14 arylową, która podstawiona jest co najmniej jedną grupą C1-C6 alkilową, C1-C6 perhalogenoalkilową, C1-C6 alkoksylową lub atomem fluorowca, który polega na tym, że w pierwszym etapie chiralny nukleofil fosforowy o wzorze 2 będący czystym diastereoizomerem fosforowej pochodnej 2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu (TADDOL-u) poddaje się reakcji addycji do aldehydów o wzorze ogólnym 3, w obecności katalitycznej ilości chininy, w temperaturze pokojowej przez 24 h i w rozpuszczalniku organicznym, następnie odparowuje się rozpuszczalnik, a surowy produkt oczyszcza się i rozdziela na pojedyncze diastereoizomery przez krystalizację wydzielając 1-hydroksyfosfoniany o wzorze ogólnym 1, w którym  $R^1$  ma znaczenie jak wskazano powyżej, w postaci jednego diastereoizomeru lub mieszaniny wzbogaconej w jeden z diastereoizomerów.

Korzystnie, gdy jako katalizator stosuje się chininę w ilości 2% molowych.

Korzystnie, gdy reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym aromatycznym – toluenie.

Korzystnie, gdy reakcja prowadzona z fosforową pochodną (R,R)-TADDOL-u prowadzi do (R)-1-hydroksyfosfonianów, a reakcja prowadzona z fosforową pochodną (S,S)-TADDOL-u prowadzi do (S)-1-hydroksyfosfonianów.

Sposób wytwarzania optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów, według wynalazku, umożliwia otrzymywanie z wysoką diastereoselektywnością (stosunek diastereoizomerów do dr 100) odpowiednich optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów.

Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest zastosowanie katalitycznych ilości chiralnej zasady, którą jest chinina i której obecność jest odpowiedzialna za wysoką diastereoselektywność procesu syntezy.

Kolejną zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej.

Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest zastosowanie łatwo dostępnego chiralnego nukleofila fosforowego będącego pochodną 2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu (TADDOL-u).

Zasadniczą zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość łatwego sterowania konfiguracją absolutną nowopowstającego centrum stereogenicznego na atomie węgla sąsiadującym bezpośrednio z atomem fosforu w otrzymywanym produkcie. Reakcja prowadzona z fosforową pochodną diastereoizomeru (4R,5R)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu [(R,R)-TADDOL-u] prowadzi do (R)-1-hydroksyfosfonianów (Przykład I). Konfigurację absolutną określono na podstawie pomiaru rentgenograficznego – fig. 1.

Natomiast zastosowanie fosforowej pochodnej diastereoizomeru (4*S*,5*S*)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioxolano-4,5-dimetanolu [(*S,S*)-TADDOL-u] prowadzi do (*S*)-1-hydroksyfosfonianów (Przykład II). Konfigurację absolutną określono na podstawie pomiaru rentgenograficznego – fig. 2.

Zaletą sposobu według wynalazku jest również możliwość łatwego usunięcia fragmentu TADDOL-u z optycznie czystych 1-hydroksyfosfonianów w procesie kwaśnej hydrolizy lub reakcji z bromotrimetylosilanem (BrTMS) prowadzących do powstania odpowiednich kwasów 1-hydroksyfosfonowych w postaci czystych enancjomerów.

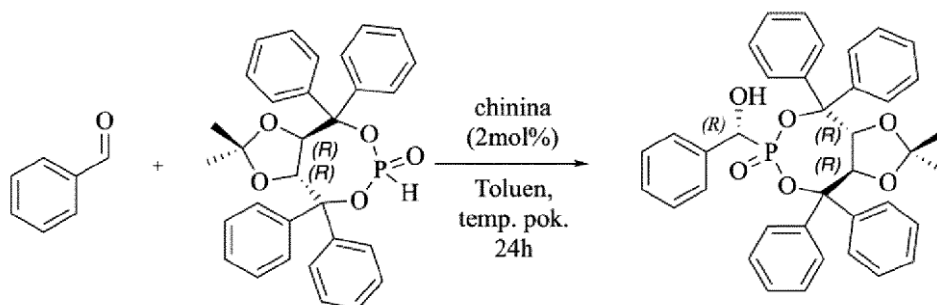
Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach wykonania nieograniczających jego zakresu oraz na rysunku, na którym:

fig. 1 przedstawia konfigurację absolutną (*R*)-1-hydroksyfosfonianów określoną na podstawie pomiaru rentgenograficznego,

fig. 2 przedstawia konfigurację absolutną (*S*)-1-hydroksyfosfonianów określoną na podstawie pomiaru rentgenograficznego

#### Przykład 1

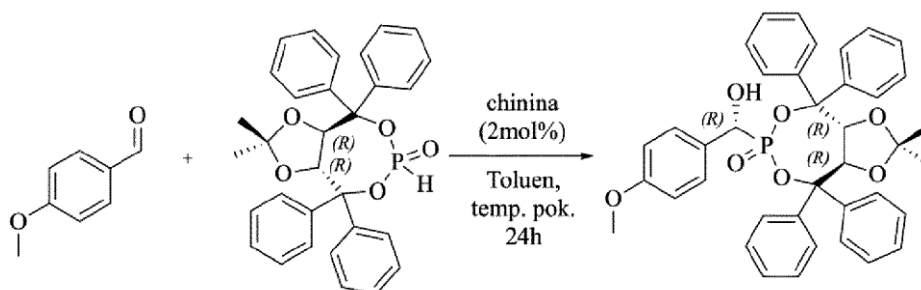
Reakcja benzaldehydu z H-fosfonianem będącym pochodną (*R,R*)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1S)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, poddaje się reakcji benzaldehyd 0.17 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (S,S)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr<sub>20</sub>≥91:9) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1S)-hydroksyfosfonian o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> jako białe ciało stałe z wydajnością 90% (0.6 g). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 186.0 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.24 – 7.08 (m, 11H), 7.06 – 7.00 (m, 6H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.44 (bs, 1H), 0.60 (s, 3H), 0.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 144.26, 143.43, 139.52, 139.43, 136.12, 130.02, 128.63, 128.42, 128.29, 128.14, 127.85, 127.81, 127.55, 127.29, 127.16, 126.81, 126.58, 113.94, 91.35 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.6 Hz), 86.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.6 Hz), 79.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.4 Hz), 79.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 71.14 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 164.8 Hz), 27.04, 26.49; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 15.31 (s).

### Przykład 3

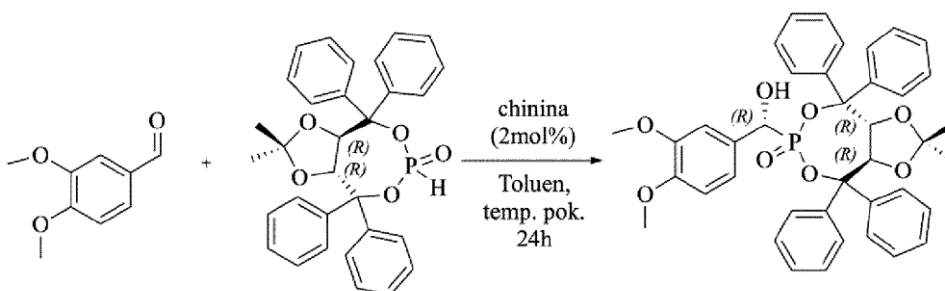
Reakcja 4-metoksybenzaldehydu z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, poddaje się reakcji 4-metoksybenzaldehyd 0.15 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr<sub>20</sub>≥90:10) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian (dr<sub>20</sub>≥94:6) o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> jako białe ciało stałe z wydajnością 88% (0.62 g). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -196.6 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: \*7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), \*7.25 – 6.92 (m, 17H), \*6.83 – 6.73 (m, 1H), 6.66 – 6.52 (m, 4H), \*5.43 (s, 1H), 5.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), \*3.20 (s, 1H), \*0.60 (s, 3H), \*0.37 (s, 1H), 0.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 161.80, 160.17, 159.41, 144.40, 143.45, 139.50, 130.12, 129.98, 128.71, 128.49, 128.40, 128.29, 128.20, 128.12, 128.07, 127.84, 127.79, 127.61, 127.29, 127.13, 126.98, 126.61, 113.95, 113.51, 91.16 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.5 Hz), 86.49 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.7 Hz), 79.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.4 Hz), 79.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 70.89 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 166.3 Hz), 55.41, 27.03, 26.51; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 16.60 (s), \*15.06 (s) (mniejszościowy diastereoizomer).

### Przykład 4

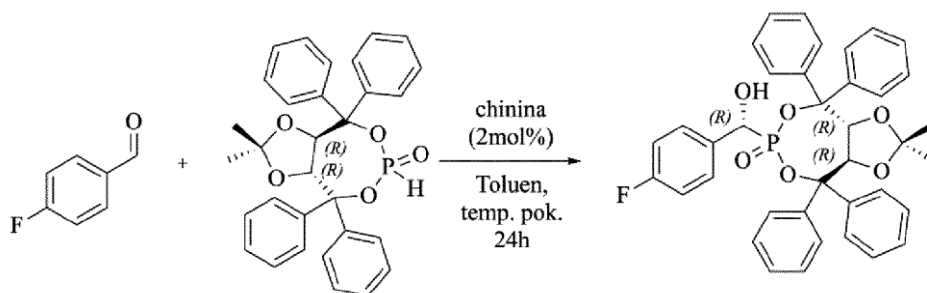
Reakcja 3,4-metoksybenzaldehydu z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 3,4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, poddaje się reakcji 3,4-metoksybenzaldehyd 0.18 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (d<sub>r</sub>≥88:12) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian (d<sub>r</sub>≥96:4) o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 3,4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> jako białe ciało stałe z wydajnością 87% (0.63 g). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -195.8 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.48 – 7.26 (m, 13H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 2H), 6.63 – 6.60 (m, 2H), 5.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.48 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 148.9, 148.80, 144.58, 143.48, 139.52, 129.87, 128.62, 128.55, 128.50, 128.31, 128.27, 128.18, 127.84, 127.71, 127.60, 127.32, 127.22, 127.13, 126.57, 119.55, 113.86, 110.68, 109.89, 91.06 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.4 Hz), 86.50 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.6 Hz), 79.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 79.22 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 71.10 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 166.3 Hz), 56.04, 55.84, 27.02, 26.50; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 16.79 (s), \*15.09 (s) (mniejszościowy diastereoizomer).

#### Przykład 5

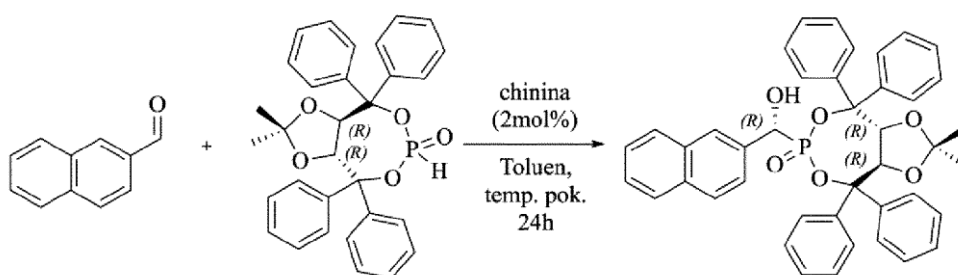
Reakcja 4-fluorobenzaldehydu z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, poddaje się reakcji 4-fluorobenzaldehyd 0.13 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (d<sub>r</sub>≥95:5) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> jako białe ciało stałe z wydajnością 90% (0.612 g) (d<sub>r</sub>≥99:1). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -197.0 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.11 (m, 11H), 7.05 – 6.91 (m, 5H), 6.69 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.66 (br, s, 1H), 0.57 (s, 3H), 0.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 162.44, 144.23, 143.30, 139.42, 139.33, 131.99, 130.04, 128.58, 128.54, 128.50, 128.44, 128.34, 128.33, 128.23, 114.90 (d, J<sub>CF</sub> = 21.5 Hz), 114.04, 91.60 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.7 Hz), 86.56 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.7 Hz), 79.15 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 2.3 Hz), 78.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 70.49 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 166.2 Hz), 27.00, 26.52; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 16.52 (s).

#### Przykład 6

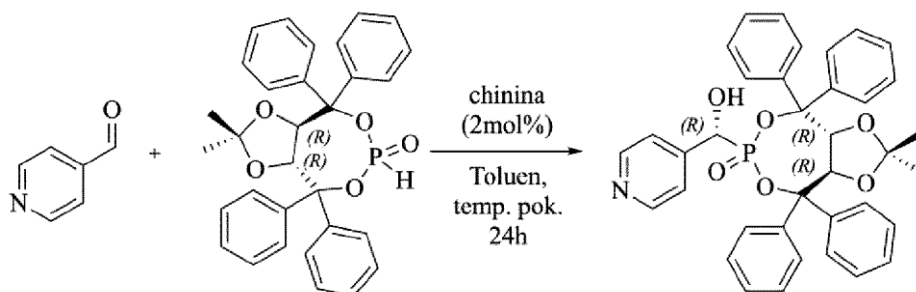
Reakcja aldehydu 2-naftyłowego z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 2-naftyłową, poddaje się reakcji aldehyd 2-naftyłowy 0.17 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr<sub>≥</sub>97:3) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 2-naftyłową jako białe ciało stałe z wydajnością 91% (0.65 g).  $[\alpha]_D^{20}$  -168.0 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.41 (m, 15H), 7.38 – 7.26 (m, 6H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.75 – 6.66 (m, 2H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.48 (bs, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 144.45, 143.35, 139.45, 133.72, 133.13, 130.00, 128.51, 128.45, 128.39, 128.31, 128.27, 127.93, 127.88, 127.78, 127.65, 127.44, 127.31, 126.58, 126.08, 125.51, 124.63, 113.94, 91.56 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.6 Hz), 86.52 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.7 Hz), 79.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 79.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.7 Hz), 71.44 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 164.1 Hz), 27.00, 26.49; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 16.44 (s).

#### Przykład 7

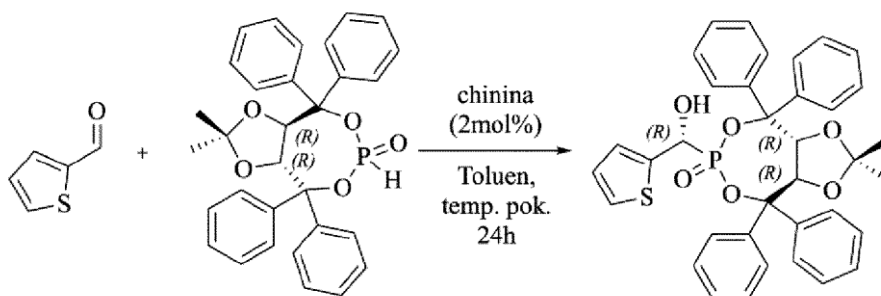
Reakcja aldehydu 4-pirydyłowego z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 4-pirydyłową, poddaje się reakcji aldehyd 4-pirydyłowego 0.11 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr<sub>≥</sub>91:9) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 4-pirydyłową jako białe ciało stałe z wydajnością 89% (0.59 g) (dr<sub>≥</sub>96:4).  $[\alpha]_D^{20}$  -198.8 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 5H), 7.48 – 7.31 (m, 10), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 149.31, 145.82, 144.06, 143.18, 139.33, 139.23, 130.13, 129.82, 128.68, 128.49, 128.43, 128.39, 128.32, 128.23, 127.93, 127.79, 127.30, 126.53, 92.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 14.8 Hz), 86.70 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.5 Hz), 79.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.3 Hz), 78.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 69.70 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 165.9 Hz), 26.98, 26.52; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 15.69 (s), \*14.06 (s) (mniejszościowy diastereoizomer).

#### Przykład 8

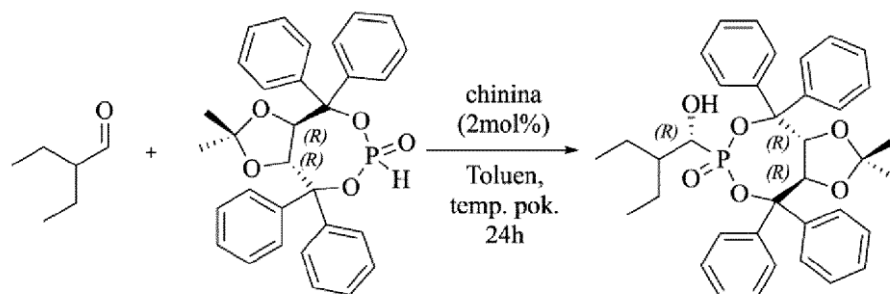
Reakcja aldehydu 2-tiofenowego z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 2-tiofenową, poddaje się reakcji aldehyd 2-tiofenowy 0.12 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr<sub>20</sub>≥92:8) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę 2-tiofenową jako białe ciało stałe z wydajnością 88% (0.59 g) (dr<sub>20</sub>≥97:3). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 223.0 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.56 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.41 – 7.25 (m, 10), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.93 – 6.83 (m, 3H), 6.61 (t, J = 3.4Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.42 (bs, H), 0.74 (s, 3H), 0.52 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 144.33, 143.29, 139.49, 139.34, 129.82, 128.65, 128.54, 128.43, 128.32, 127.88, 127.67, 127.56, 127.35, 127.23, 126.79, 126.67, 125.25, 125.19, 114.13, 91.29 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.1 Hz), 87.02 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 9.6 Hz), 79.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 79.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.4 Hz), 68.01 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 172.6 Hz), 26.98, 26.58; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 14.54 (s), \*12.69 (s) (mniejszościowy diastereoizomer).

#### Przykład 9

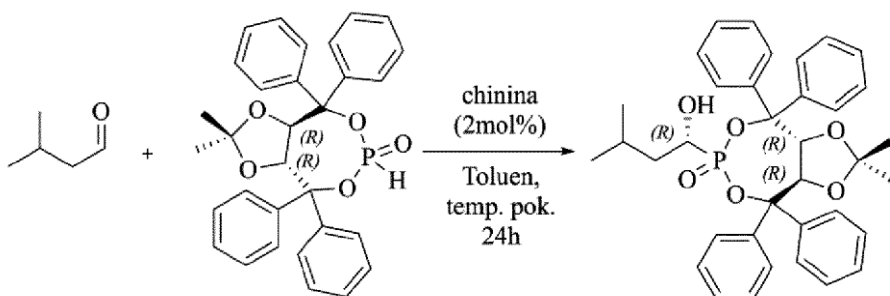
Reakcja 2-etylobutyraldehydu z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy.



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH, poddaje się reakcji 2-etylobutyraldehyd 0.11 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr<sub>20</sub>≥74:26) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH jako białe ciało stałe z wydajnością 76% (0.50 g). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -179.6 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.59 – 7.50 (m, 6H), 7.43 – 7.20 (m, 14H), 5.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.59 – 1.19 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 144.83, 143.62, 140.07, 139.61, 129.82, 128.82, 128.70, 128.59, 128.32, 128.26, 127.80, 127.77, 127.33, 127.29, 127.06, 126.96, 114.24, 90.52 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.0 Hz), 86.97 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10.2 Hz), 79.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 78.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.7 Hz), 70.49 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 162.3 Hz), 26.94, 26.69, 21.86 (d, J = 10.2 Hz), 21.12 (d, J = 6.9 Hz), 11.31, 10.93; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 20.08 (s).

#### Przykład 10

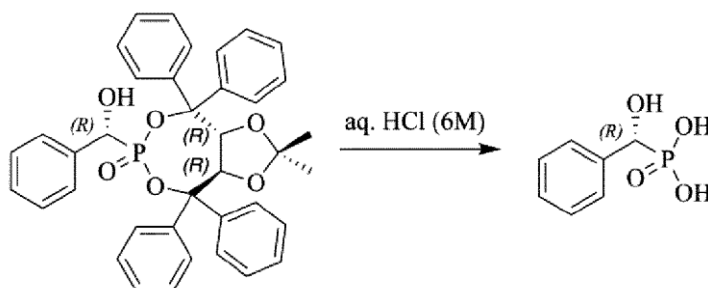
Reakcja aldehydu izowalerianowego z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u w obecności katalitycznych ilości chininy.



W celu wytworzenia (1R)-hydroksyfosfonianu o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, poddaje się reakcji aldehyd izowalerianowy 0.92 g (1.07 mmol) z H-fosfonianem będącym pochodną (R,R)-TADDOL-u 0.55 g (1.07 mmol) w obecności chininy (2mol%, 0.007 g, 0.0214 mmol) w toluenie (10 ml) w temperaturze pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (dr≥69:31) krystalizuje z eteru dietylowego uzyskując (1R)-hydroksyfosfonian o wzorze ogólnym 1 w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> jako białe ciało stałe z wydajnością 70% (0.45 g) (dr≥92:8). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 182.0 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.57 – 7.50 (m, 6H), 7.42 – 7.24 (m, 14H), 5.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 2H), 0.86 (d, J = 14.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>: 139.90, 139.81, 139.58, 129.68, 128.64, 128.60, 128.32, 127.85, 127.80, 127.37, 127.30, 126.82, 90.44 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 13.9 Hz), 86.94 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10.1 Hz), 79.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 79.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 67.10 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 166.0 Hz), \*43.12, 39.75, 26.89, 26.69, \*25.55, 24.30, 23.49, \*22.52, 21.10; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>P</sub>: 19.58 (s), \*19.38 (s) (mniejszościowy diastereoizomer).

### Przykład 11

Otrzymywanie enancjomerycznie czystych kwasów 1-hydroksyfosfonowych poprzez usunięcie chiralnego pomocnika z diastereomerycznie czystych hydroksyfosfonianów



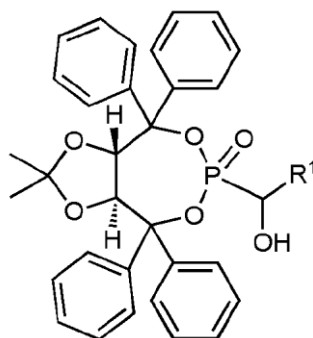
1-Hydroksyfosfonian z przykładu 1 (główny diastereoizomer o konfiguracji (R)) (0.5 g, 0.81 mmol) zadano aq 6M HCl (25 ml) i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 8 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej próżniowej a pozostałość krystalizowano z etanolu uzyskując enancjomerycznie czysty kwas 1-hydroksyfosfonowy (90%, 0.14 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub>: 7.33 – 7.23 (m, 5H), 4.85 (d, J = 12.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>C</sub>: 137.27, 128.56, 128.31, 128.28, 127.20, 127.14, 70.80 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 158.4 Hz); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>P</sub>: 20.37 (s). Wolny kwas poddano następnie reakcji z cykloheksyloaminą w EtOH, zgodnie z procedurą literaturową, aby otrzymać sól dicykloheksyloamoniową jako białe ciało stałe. T. top. 220–223°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.9 (c 0.8 50% MeOH-H<sub>2</sub>O), [lit. -13.8 (c 0.77 50% MeOH-H<sub>2</sub>O) dla (S)-enancjomeru].

### Zastrzeżenia patentowe

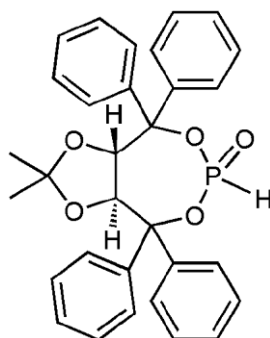
1. Sposób wytwarzania optycznie czynnych 1-hydroksyfosfonianów o wzorze ogólnym 1, w którym R<sup>1</sup> stanowi grupę C1-C12 alkilową, C3-C12 cykloalkilową, C4-C5 heteroarylową, C6-C14 arylową, C6-C14 arylową, która podstawiona jest co najmniej jedną grupą C1-C6 alkilową, C1-C6 perhalogenoalkilową, C1-C6 alkoksylową lub atomem fluorowca, **znamienny tym**, że w pierwszym etapie chiralny nukleofil fosforowy o wzorze 2, będący czystym diastereoizomerem fosforowej pochodnej TADDOL-u, poddaje się reakcji addycji do aldehydów o wzorze ogólnym 3, w obecności katalitycznej ilości chininy, w temperaturze pokojowej przez 24 h i w rozpuszczalniku organicznym, następnie odparowuje się rozpuszczalnik, a surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację wydzielając 1-hydroksyfosfoniany o wzorze ogólnym 1, w którym R<sup>1</sup> ma znaczenie jak wskazano powyżej, w postaci jednego diastereoizomeru lub wzbogaconej w jeden z diastereoizomerów mieszaniny.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się chininę w ilości 2% molowych.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym aromatycznym – toluenie.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcja prowadzona z fosforową pochodną (R,R)-TADDOL-u prowadzi do (R)-1-hydroksyfosfonianów, a reakcja prowadzona z fosforową pochodną (S,S)-TADDOL-u prowadzi do (S)-1-hydroksyfosfonianów.

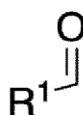
### Rysunki



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

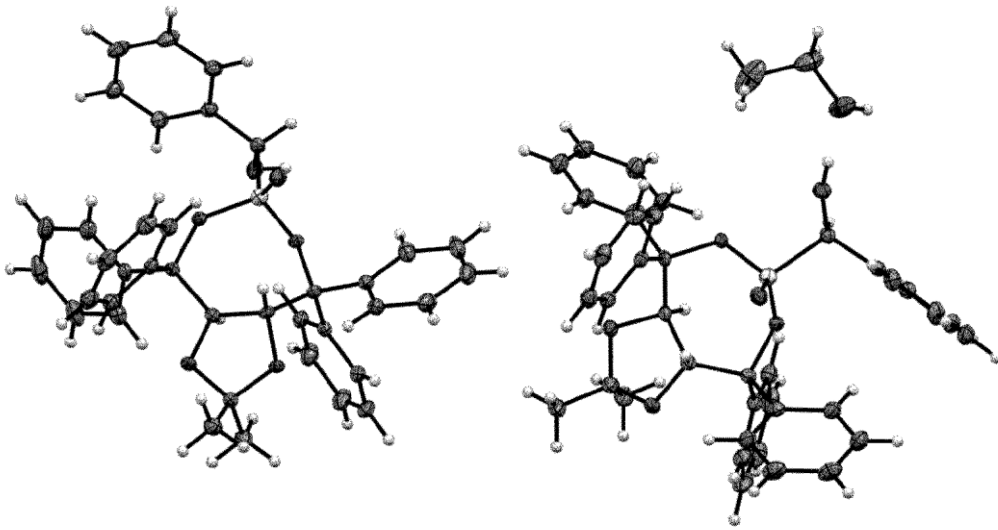


Fig. 1

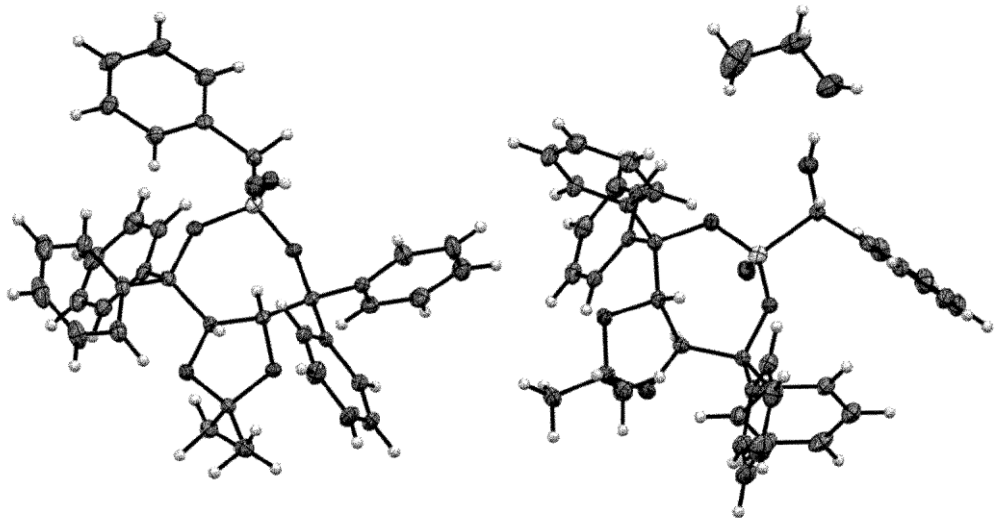


Fig. 2