

脱氢枞基 α -氨基磷酸酯的合成与抗病毒活性研究

罗云龙¹, 沈明贵^{1*}, 蔡照胜², 王丹¹, 商士斌¹, 宋湛谦¹

¹中国林业科学研究院林产化学工业研究所 生物质化学利用国家工程实验室 国家林业局林产化学工程重点开放性实验室 江苏省生物质能源与材料重点实验室, 南京 210042;

²盐城工学院化学与生物工程学院, 盐城 224051

摘要:以 TiO_2 为催化剂, 在无溶剂体系下, 脱氢枞胺、芳香醛和亚磷酸二乙酯经过三组分一锅法, 合成脱氢枞基 α -氨基磷酸酯衍生物。通过 FT-IR、MS、¹H NMR 表征了化合物结构。利用 MTT 比色法测试了这些化合物对人体单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 的体外抗病毒活性。数据显示, 在脱氢枞酸骨架结构上引入 α -氨基磷酸酯可以一定程度提升化合物的抗病毒活性; α -氨基磷酸酯中苯环上取代基团的差异对它们的抗病毒活性影响不大。

关键词: 松香; 脱氢枞酸; α -氨基磷酸酯; 抗病毒

中图分类号: O621.3; Q961

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.S.026

Synthesis and Antiviral Activity Evaluation of α -Aminophosphonate Derivatives Containing Dehydroabietyl Group

LUO Yun-long¹, SHEN Ming-gui^{1*}, CAI Zhao-sheng², WANG Dan¹, SHANG Shi-bin¹, SONG Zhan-qian¹

¹Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF; National Engineering Lab. for Biomass

Chemical Utilization; Key and Open Laboratory of Forest Chemical Engineering, SFA, Nanjing 210042, China;

²School of Chemical and Biological Engineering, Yancheng Institute of Technology, Yancheng 224051, China

Abstract: A facile one-pot synthesis of α -aminophosphonates is achieved by three-component condensation of dehydroabietylamine, aldehyde and diethyl phosphite using TiO_2 as a catalyst under solvent-free condition. The compounds were characterized by FT-IR, MS and ¹H NMR. The antiviral activity of these α -aminophosphonate derivatives was evaluated against the Herpes simplex virus type I (HSV-1) through the MTT method. Preliminary structure activity relationship analysis suggests that the introduction of α -aminophosphonate group into the skeleton of dehydroabietyl acid improves the antiviral activity of the derivatives. On the other hand, substituents of the benzene ring on the α -aminophosphonate group have little influence on the antiviral activity of the derivatives.

Key words: Rosin; Dehydroabietylamine; α -aminophosphonate; antiviral

松香是一种重要的林业天然资源, 其深加工产品广泛地应用在油漆、肥皂、纸张、油墨、胶黏剂、电器、农药、香料、食品医药和化妆品等领域。松香的主要成分枞酸和歧化松香的主要成分脱氢枞酸, 其分子中都含有一个三环二萜结构, 这个结构本身具有很大的生物活性, 经过化学修饰, 获得的松香衍生物具有显著的抗溃疡^[1], 抗菌^[2], 抗焦虑^[3], 抗病毒^[4], 抗肿瘤^[5], 细胞毒活性^[6]和大电导钙激活钾离子通道的开放调节性^[7]。因此以脱氢枞酸为先导化合物, 对其三环二萜结构进行化学修饰, 合成新

型松香活性衍生物, 成为松香深加工产品研究的重点, 为松香的高值化利用开辟了新的途径。

α -氨基磷酸酯作为磷酸化氨基酸的类似物, 自 20 世纪 50 年代从动物体内分离以来, 因其具备抗肿瘤, 除草, 抗植物病毒, 抑制酶活性等生物活性而受到科学家的关注, 新型 α -氨基磷酸酯的合成在新药研发中具有重要意义^[8-10]。Huang 等^[11]合成了含有脱氢枞基的 α -氨基磷酸酯, 发现其具有良好的抗肿瘤活性。在之前的工作中, 笔者利用 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 为催化剂, 催化醛、胺和磷酸酯三组分一锅反应合成 α -氨基磷酸酯^[12]和脱氢枞基 α -氨基磷酸酯^[13]。基于上述关于脱氢枞酸衍生物和 α -氨基磷酸酯化合物的生物活性研究, 本文通过对脱氢枞酸化合物进行结构修饰, 将 α -氨基磷酸酯引入到脱氢枞酸骨架

收稿日期: 2018-02-27 接受日期: 2018-04-04

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (31500487), 中国林业科学研究院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (CAFYBB2016QB014)

* 通讯作者 Tel: 86-25-85482499; E-mail: shenminggui@sina.com

之上,合成一系列新颖的含有 α -氨基磷酸酯的脱氢枞酸衍生化合物,并以单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 为测试靶标,测试这些化合物的抗病毒活性。

1 实验部分

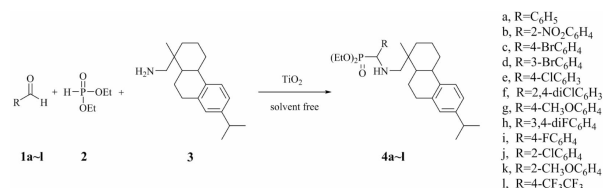
1.1 试剂与仪器

歧化松香(工业品一级),广西梧州松脂厂;其他试剂从国药集团化学试剂有限公司直接购买。;

Agilent 1260 型液相色谱仪;Nicolet IS10 傅立叶变换红外光谱仪;Waters Q-TOF MicroTM 型质谱仪;Bruker Avance DMX400 型核磁共振仪(瑞士)。

1.2 合成方法

脱氢枞基 α -氨基磷酸酯的合成路线如图 1 所示:



- a, R=C₆H₅
- b, R=2-NO₂C₆H₄
- c, R=4-BrC₆H₄
- d, R=3-BrC₆H₄
- e, R=4-ClC₆H₃
- f, R=2,4-diClC₆H₃
- g, R=4-CH₃OC₆H₄
- h, R=3,4-diFC₆H₄
- i, R=4-FC₆H₄
- j, R=2-ClC₆H₄
- k, R=2-CH₃OC₆H₄
- l, R=4-CF₃

图 1 脱氢枞基 α -氨基磷酸酯的合成路线

Fig. 1 The synthesis of α -aminophosphonates with dehydroabietylamine

苯甲醛、脱氢枞胺和亚磷酸二乙酯的三组分缩合反应合成 α -氨基磷酸酯的具体实验操作为:将苯甲醛 (0.106 g, 1 mmol), 脱氢枞胺 (0.286 g, 1 mmol), 亚磷酸二乙酯 (0.165 g, 1.2 mmol), TiO₂ (0.024 g, 0.2 mmol) 混合, 搅拌加热至 50 °C 反应 4 小时。

用 TLC 法对反应进行跟踪, 在反应进行结束后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 并搅拌 30 s, 通过过滤分离催化剂 TiO₂。分离的有机相通过浓缩、硅胶柱分离, 得到透明黏稠液体产物。二乙基(苯基)(脱

氢枞胺基)甲基磷酸酯(4a)。

1.3 抗病毒活性测试

将液氮冻存的 HSV-1 细胞在 37 °C 水浴中迅速融化, 9000 rpm 离心 5 min, 舍弃上层清液, 取沉淀物悬浮于细胞培养液 (RPMI1640, 10% 胎牛血清、100 μ g/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素) 中, 于细胞培养瓶中 37 °C、5% CO₂ 静置培养, 3 天后长成单层, 用 0.25% 胰酶消化, 进一步传代培养, 细胞长成单层时用于试验。将受试化合物用 DMSO 溶解制备成 20mg/mL 的溶液, 用细胞维持液稀释 100 倍, 再在 96 孔板上, 通过梯度 2 倍稀释, 制备 7 个浓度梯度的溶液, 然后每孔加入 50 μ L 的单层细胞液, 于培养箱中 37 °C、5% CO₂ 培养, 每日观察, 96 h 后终止实验。将细胞维持液的活性测试设置为空白对照, 将西多福韦的活性测试设置为阳性对照。每组测试重复 3 次, 取平均值。利用 MTT 比色法测定 A490 值, 通过 Reed-Muench 法计算药物半数有效浓度 (EC₅₀)。

2 结果与分析

2.1 优化反应条件

为了优化脱氢枞基 α -氨基磷酸酯衍生物的合成条件, 我们选择苯甲醛、脱氢枞胺和亚磷酸二乙酯的反应作为模板反应。首先探索了溶剂对该反应的影响, 结果见表 1。表 1 结果表明, 在无溶剂、室温条件下, 使用 20 mol% 的 TiO₂ 催化剂可以获得对应的脱氢枞基 α -氨基磷酸酯, 升高反应温度到 50 °C, 反应 4 小时, 产率达到最高 85%。在同样的条件下, 使用乙腈、四氢呋喃、乙醇或甲苯作为反应溶剂, 则无法获得目标产物。另外我们还对其它金属氧化物作为催化剂对反应的影响进行了探索, 只有 ZnO 获得了 42% 的产率, 而 MgO 和 CuO 都无法催化该反应的进行。

表 1 合成 α -氨基磷酸酯 4a 的优化反应条件^a

Table 1 Optimization of the synthesis of α -aminophosphonate 4a^a

编号 No.	催化剂 Catalyst	溶剂/反应温度 Solvent/Reaction temperature (°C)	时间 Time (h)	产率 ^b Yield (%)
1	TiO ₂	无溶剂 Solvent-free/25	12	35
2	TiO ₂	无溶剂 Solvent-free/50	4	85
3	TiO ₂	MeCN/50	24	0
4	TiO ₂	THF/50	24	0
5	TiO ₂	EtOH/50	24	0

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	催化剂 Catalyst	溶剂/反应温度 Solvent/Reaction temperature ($^{\circ}\text{C}$)	时间 Time (h)	产率 ^b Yield (%)
6	TiO ₂	PhMe/50	24	0
7	ZnO	无溶剂 Solvent-free/50	24	42
8	MgO	无溶剂 Solvent-free/50	24	0
9	CuO	无溶剂 Solvent-free/50	24	0

注:^a反应条件:苯甲醛 (1 mmol),脱氢枞胺 (1 mmol),亚磷酸二乙酯 (1.2 mmol),TiO₂ (20 mol%),溶剂 (2 mL);^b分离产率。

Note:^a Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), dehydroabietylamine (1 mmol), diethyl phosphite (1.2 mmol), titanium dioxide (20 mol%); ^b isolated yield.

2.2 反应底物的拓展与催化剂的回收利用

在考察了溶剂、催化剂等因素对该反应的影响之后,把获得的最优条件扩展到其它底物上,考察不同的反应底物的反应效果,以扩大该反应的应用范围。不同芳香醛与脱氢枞胺和亚磷酸二乙酯的反应结果列于表2。表2结果表明,在TiO₂催化下,苯甲醛、2-硝基苯甲醛、4-溴苯甲醛等多种芳香醛都能顺利生成相应的脱氢枞基 α -氨基磷酸酯,并获得较高的产率(75% ~ 89%),芳香醛上的取代基的种类、位置对反应产率的影响规律不明显。TiO₂不溶于

水和有机溶剂,因此反应结束后可以通过过滤和洗涤进行分离回收。回收的TiO₂催化剂通过有机溶剂和水的洗涤、干燥可以直接用于下一循环的催化反应。选择苯甲醛、脱氢枞胺和亚磷酸二乙酯的反应作为模板反应,考察催化体系的重复使用性能。反应在优化的条件下反应4小时,用乙酸乙酯、乙醇和水对过滤分离的TiO₂催化剂洗涤数次,干燥后可以用于下一循环的反应。从表2可以看出,经过5次循环使用,反应产率基本没有降低。

表2 芳香醛参与的 α -氨基磷酸酯的合成^aTable 2 The synthesis of α -aminophosphonate participated by aromatic aldehyde ^a

编号 No.	芳香醛 Aromatic aldehyde	产率 ^b Yield (%)
1	苯甲醛 Benaldehyde	85, 82, 84, 81, 82 ^c
2	2-硝基苯甲醛 2-nitrobenzaldehyde	78
3	4-溴苯甲醛 4-bromobenzaldehyde	82
4	3-溴苯甲醛 3-bromobenzaldehyde	79
5	4-氯苯甲醛 4-chlorobenzaldehyde	75
6	2,4-二氯苯甲醛 2,4-dichlorobenzaldehyde	80
7	4-甲基苯甲醛 4-methylbenzaldehyde	86
8	3,4-二氯苯甲醛 3,4-dichlorobenzaldehyde	88
9	4-氟苯甲醛 4-fluorobenzaldehyde	81
10	2-氯苯甲醛 2-chlorobenzaldehyde	89
11	2-甲氧基苯甲醛 2-methoxybenzaldehyde	88
12	对三氟甲基苯甲醛 P-trifluoromethyl benzaldehyde	79

注:^a反应条件:芳香醛(1 mmol),脱氢枞胺 (1 mmol),亚磷酸二乙酯 (1.2 mmol),TiO₂ (20 mol%),50 $^{\circ}\text{C}$,4h;^b分离产率;^c TiO₂ 循环使用5次, α -氨基磷酸酯的产率。

Note: ^a Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), dehydroabietylamine (1 mmol), diethyl phosphite (1.2 mmol), titanium dioxide (20 mol%); ^b isolated yield; ^c titanium dioxide is recycled 5 times, the yield of α -aminophosphonate.

2.3 化合物的表征

化合物 4a 透明液体,产率 85%; FT-IR (KBr) ν : 3320 (NH), 1240 (P=O), 1022 (P-O-C) cm^{-1} ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (dd, J = 13.3, 5.9

Hz, 2H), 7.37 ~ 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H); MS (EI) m/z 512 (M +)。

化合物 4b 透明液体,产率 78%;FT-IR(KBr) ν :3333(NH),1231(P=O),1022(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.92(dd, J =14.7,8.2 Hz,2H),7.77(t, J =7.2 Hz,1H),7.55(t, J =7.7 Hz,1H),7.25~7.08(m,1H),6.94(d, J =8.0 Hz,1H),6.84(s,1H);MS(EI) m/z 557(M+).

化合物 4c 透明液体,产率 82%;FT-IR(KBr) ν :3324(NH),1237(P=O),1023(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.55(dd, J =8.1,4.3 Hz,2H),7.36(d, J =8.1 Hz,2H),7.14(dt, J =11.0,5.5 Hz,1H),6.95(d, J =8.1 Hz,1H),6.85(s,1H);MS(EI) m/z 590(M+).

化合物 4d 透明液体,产率 79%;FT-IR(KBr) ν :3322(NH),1241(P=O),1021(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.64(s,1H),7.46(d, J =7.8 Hz,1H),7.42(d, J =6.5 Hz,1H),7.31(dt, J =10.4,5.1 Hz,1H),7.14(d, J =8.1 Hz,1H),6.94(d, J =8.1 Hz,1H),6.84(s,1H);MS(EI) m/z 590(M+).

化合物 4e 透明液体,产率 75%;FT-IR(KBr) ν :3290(NH),1234(P=O),1048(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.48~7.38(m,1H),7.16(d, J =8.2 Hz,1H),6.95(d, J =8.2 Hz,1H),6.86(s,1H);MS(EI) m/z 546.5(M+).

化合物 4f 透明液体,产率 80%;FT-IR(KBr) ν :3321(NH),1237(P=O),1023(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.71(ddd, J =13.2,8.5,2.2 Hz,1H),7.62(s,1H),7.54~7.44(m,1H),7.14(dd, J =8.1,5.5 Hz,1H),6.94(d, J =8.1 Hz,1H),6.85(d, J =10.9 Hz,1H);MS(EI) m/z 602(M+Na).

化合物 4g 透明液体,产率 86%;FT-IR(KBr) ν :3321(NH),1240(P=O),1022(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.27(d, J =8.0 Hz,2H),7.16(d, J =3.5 Hz,2H),7.13(s,1H),6.95(d, J =8.1 Hz,1H),6.85(s,1H);MS(EI) m/z 526(M+).

化合物 4h 透明液体,产率 88%;FT-IR(KBr) ν :3317(NH),1237(P=O),1022(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.51(dd, J =14.6,5.0 Hz,1H),7.41(ddd, J =12.1,8.6,4.1 Hz,1H),7.26(s,1H),7.14(dd, J =8.2,4.1 Hz,1H),6.94(d, J =8.1 Hz,1H),6.84(d, J =3.1 Hz,1H);MS

(EI) m/z 548(M+).

化合物 4i 透明液体,产率 81%;FT-IR(KBr) ν :3318(NH),1222(P=O),1021(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.44(t, J =6.1 Hz,2H),7.23~7.16(m,2H),7.16~7.11(m,1H),6.95(d, J =8.1 Hz,1H),6.85(s,1H);MS(EI) m/z 552(M+Na).

化合物 4j 透明液体,产率 89%;FT-IR(KBr) ν :3322(NH),1237(P=O),1023(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.69(dd, J =15.8,7.7 Hz,1H),7.47~7.41(m,1H),7.37(dd, J =14.5,7.2 Hz,1H),7.30(ddd, J =11.2,6.7,4.6 Hz,1H),7.13(dd, J =8.0,5.6 Hz,1H),6.93(d, J =8.1 Hz,1H),6.84(d, J =10.8 Hz,1H);MS(EI) m/z 546(M+).

化合物 4k 透明液体,产率 88%;FT-IR(KBr) ν :3319(NH),1241(P=O),1024(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.49~7.35(m,1H),7.30~7.22(m,1H),7.15(d, J =8.2 Hz,1H),6.96(s,1H),6.86(d, J =9.4 Hz,1H);MS(EI) m/z 542(M+).

化合物 4l 透明液体,产率 79%;FT-IR(KBr) ν :3313(NH),1240(P=O),1018(P-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz,DMSO) δ 7.70(d, J =8.3 Hz,2H),7.64(d, J =8.1 Hz,2H),7.14(t, J =7.2 Hz,1H),7.02~6.89(m,1H),6.84(d, J =6.3 Hz,1H);MS(EI) m/z 602(M+Na).

2.4 脱氢枞基 α -氨基磷酸酯的抗病毒活性

选择单纯疱疹病毒 I 型(HSV-1),对合成的 α -氨基磷酸酯衍生化合物进行抗病毒活性测试,测试化合物对 HSV-1 病毒半数有效浓度(EC_{50})的结构列于表 3。如表 3 所示, α -氨基磷酸酯衍生化合物的抗病毒活性与对照药物西多福韦相比还有一定的差距, α -氨基磷酸酯衍生化合物对 HSV-1 病毒的半数有效浓度(EC_{50})都大于西多福韦(EC_{50} 为 1.9 $\mu\text{mol/mL}$),保持在 10~25 $\mu\text{mol/mL}$ 范围之间。其中,化合物 4i 体现出最好的抗病毒活性,其 EC_{50} 为 12.3 $\mu\text{mol/mL}$ 。从结构上分析,将 α -氨基磷酸酯的结构引入到脱氢枞酸骨架上,化合物对 HSV-1 的抑制活性得到了一定的提升。而 α -氨基磷酸酯中芳香环上的取代基团的差异对衍生物抗病毒活性影响差异并无明显规律。

表 3 α -氨基磷酸酯衍生化合物的抗病毒活性Table 3 The antiviral activity of α -aminophosphonate derivatives

化合物 compounds	取代基 R	半数有效浓度 EC ₅₀ (μ mol/mL)
4a	C ₆ H ₅ -	15.2
4b	2-NO ₂ C ₆ H ₄ -	19.2
4c	4-BrC ₆ H ₄ -	16.5
4d	3-BrC ₆ H ₄ -	14.9
4e	4-ClC ₆ H ₄ -	15.5
4f	2,4-diClC ₆ H ₃ -	14.2
4g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	22.1
4h	3,4-diFC ₆ H ₃ -	12.4
4i	4-FC ₆ H ₄ -	12.3
4j	2-ClC ₆ H ₄ -	14.9
4k	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	19.6
4l	4-CF ₃ C ₆ H ₄ -	17.2
脱氢枞酸 DHA		24.7
西多福韦 Cidofovir		1.9

3 结论

在无溶剂条件下, TiO₂ 可以高效催化醛、脱氢枞胺和亚磷酸二乙酯三组分一锅反应, 生成对应的 α -氨基磷酸酯衍生物, 产率达到 75% ~ 89%。催化剂 TiO₂ 可以通过简单的过滤、洗涤、干燥实现回收循环使用。借助 FT-IR、MS、¹H NMR 对化合物的结构进行了表征。对合成的系列 α -氨基磷酸酯衍生物进行了抗人体单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 病毒活性测试。抗病毒测试结果表明, 在脱氢枞酸骨架结构上引入 α -氨基磷酸酯可以一定程度提升衍生化合物的抗病毒活性; α -氨基磷酸酯中苯环上取代基团的差异对衍生物抗病毒活性影响不大。

参考文献

- Wada H, Kodato S, Kawamori M, *et al.* Antiulcer activity of dehydroabiatic acid derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 3:1472-1487.
- Gigante B, Silva AM, Marcelo-Curto MJ, *et al.* Structural

effects on the bioactivity of dehydroabiatic acid derivatives [J]. *Planta Med*, 2002, 68:680-684.

- Tolmacheva IA, Tarantin AV, Boteva AA, *et al.* Synthesis and biological activity of nitrogen-containing derivatives of methyl dehydroabiatic acid [J]. *Pharm Chem J*, 2006, 40:489-493.
- Tagat JR, Nazareno DV, Puar MS, *et al.* Synthesis and anti-herpes activity of some A-ring functionalized dehydroabiatic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1994, 4:1101-1104.
- Kinouchi Y, Ohtsu H, Tokuda H, *et al.* Potential antitumor-promoting diterpenoids from the stem bark of *Picea glehnii* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(6):817-820.
- Prinz S, Mullner U, Heilmann J, *et al.* Oxidation products of abiatic acid and its methyl ester [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65:1530-1534.
- Ohwada T, Nonomura T, Maki K, *et al.* Dehydroabiatic acid derivatives as a novel scaffold for large-conductance calcium-activated K⁺ channel openers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13:3971-3974.
- Lindsay BS, Barrows LR, Cop BR. Structural requirements for biological-activity of the marine alkaloid ascididemin [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1995, 5:739-742.
- Maier L, Diel PJ. Organic phosphorus compounds 941 preparation, physical and biological properties of amino-arylmethylphosphonic-and-phosphonous acids [J]. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1991, 57:57-64.
- Alien JG, Atherton FR, *et al.* Phosphonopeptides, a new class of synthetic antibacterial agents [J]. *Nature*, 1978, 272:56-58.
- Huang XC (黄晓超), Wang M (王蒙), Pan YM (潘英明), *et al.* Synthesis and antitumor activities of novel thiourea α -aminophosphonates from dehydroabiatic acid [J]. *Eur. J. Med. Chem*, 2013, 69:508-520.
- Shen MG (沈明贵), Shang SB (商士斌), Song ZQ (宋湛谦), *et al.* Highly efficient one-pot synthesis of α -aminophosphonates catalyzed by ytterbium triflate in water [J]. *Syn Commun*, 2014, 44:361-367.
- Shen MG (沈明贵), Wang D (王丹), Shang SB (商士斌), *et al.* Synthesis of α -aminophosphonates containing dehydroabiatic group [J]. *Chin J Synth Chem (合成化学)*, 2015, 23:503-505.