

УДК 547.241.:541.49

## ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСОНЫ

*М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Н. М. Дятлова,  
О. Г. Архипова и М. В. Рудомино*

Фосфорорганические комплексоны (ФК) — новый класс мультидентатных реагентов. В статье дан широкий обзор методов получения аминоалкилфосфоновых кислот, к группе которых относятся ФК, описаны их комплексообразующие и биологические свойства. Выявлена специфичность ФК как в отношении некоторых элементов: бериллий, редкоземельные, тяжелые элементы и пр., так и в отношении расширения диапазона pH. Обсуждаются вопросы механизма действия ФК.

Библиография — 200 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1161
II. Методы синтеза . . . . .	1162
III. Комплексообразующие свойства . . . . .	1171
IV. Биологические свойства . . . . .	1185

## I. ВВЕДЕНИЕ.

Рассмотрение исследований в области комплексонов<sup>1</sup> приводит к выводу, что наиболее важными задачами координационной химии вообще и химии комплексонов, в частности, являются вопросы устойчивости хелатов и избирательности хелатообразования.

В свое время синтез и применение производных иминодиуксусной, этилендиаминотетрауксусной (ЭДТУ), 1,2-циклогексиленидиаминотетрауксусной (ЦДТУ), диэтилентриаминопентауксусной (ДТПУ) и некоторых других кислот решили задачу создания универсального комплексона, высокоэффективного по отношению к большинству катионов в определенном интервале значений pH. В силу своей мультидентатности и подвижности стерической конфигурации, позволяющей принимать различные конформации соответственно структурным особенностям катионов, эти комплексоны обладают высокой эффективностью ко многим катионам. Таким образом, высокая устойчивость хелатов была в значительной мере достигнута, но проблемы избирательности хелатообразования, а также вопросы комплексообразования в сильно кислой и сильно щелочной средах еще оставались нерешенными. Отсюда возникла необходимость поисков новых комплексообразующих реагентов.

Создание высокоизбирательных реагентов связано с большими трудностями, так как такие вещества должны селективно хелатировать ка-

тионы, весьма близкие друг к другу по физическим и химическим свойствам, размерам, пространственной конфигурации и по склонности к комплексообразованию.

Синтез селективных мультидентатных комплексонов может идти, по-видимому, несколькими путями. Например: построением полиидентатного реагента с максимальным геометрическим соответствием внутреннего лигандного контура и катиона; введением в молекулу комплексона электронодонорных атомов и группировок, специфически взаимодействующих с теми или иными катионами; построением полиидентатного реагента с минимальным удовлетворением геометрических и донорно-акцепторных координационных особенностей ионов одного металла при возможно полном неудовлетворении ионов всех других металлов. Для решения этих вопросов необходимо изучение влияния особенностей строения и природы комплексонов на комплексообразование и избирательность их действия. Хотя рассмотрение этих вопросов в настоящее время находится лишь на качественном уровне, однако следует надеяться, что накопление данных в этой области позволит выявить и некоторые количественные соотношения.

К числу новых, зарождающихся направлений в области комплексонов, ведущих к решению обсуждаемых вопросов, относится химия фосфорорганических комплексонов.

Мы относим к последним такие комплексоны, в которых карбоксильные группы частично или полностью замещены на фосфорорганические кислотные группировки.

В то время как комплексообразующие свойства многих фосфорорганических соединений, главным образом экстрагентов (фосфатов, фосфонатов, фосфинов и их оксидов), широко исследованы<sup>2-8</sup>, фосфорорганические комплексоны изучены еще очень мало. В настоящем обзоре систематизируются имеющиеся в литературе сведения по их синтезу и свойствам.

Фосфорорганические комплексоны обладают рядом специфических свойств, существенно отличающих их от карбоксильных аналогов и позволяющих разрешить некоторые вопросы избирательности хелатообразования. Развитие области фосфорорганических комплексонов стало возможным лишь после разработки методов синтеза аминокислотных фосфиновых кислот, к группе которых они относятся.

## II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

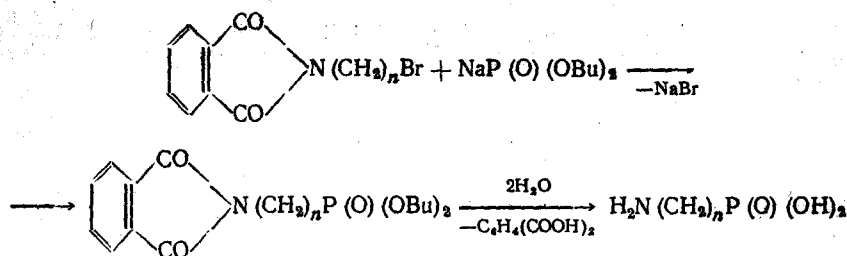
Способы получения аминокислотных фосфиновых кислот можно разделить на три основные группы:

### 1. Фосфорилирование замещенных аминов

К этому разделу относятся методы синтеза аминокислотных фосфиновых кислот, основанные на введении фосфиновой группировки в молекулу органического амина. Различные варианты этих методов обычно включают либо перегруппировку Арбузова, либо реакцию Михаэлиса — Беккера.

В качестве фосфорилирующих средств применяют натриевые соли диалкилфосфористых кислот, триалкилфосфиты, эфиры алкилфосфонистых кислот или треххлористый фосфор. Для предотвращения побочных реакций аминогруппу в аминах обычно блокируют легко удаляющимися защитными группировками.

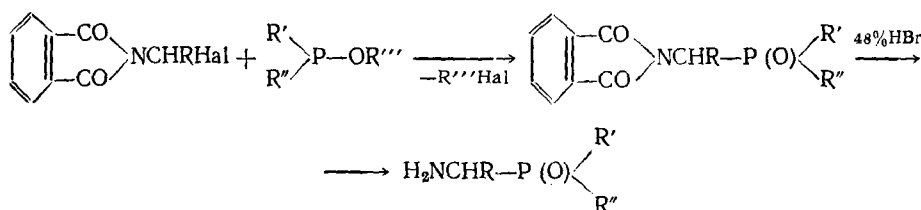
Румпф и Шаван<sup>9</sup> получали аминокислотные фосфиновые кислоты действием дибутилфосфита натрия на бромалкилфталимиды с последующим гидролизом образовавшихся эфиров фталимидоалкилфосфиновых кислот:



где  $n = 1, 2, 4, 5, 10$ .

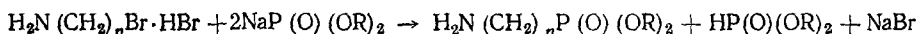
Косолапов<sup>10</sup> получил 2-аминоэтилфосфоновую кислоту реакцией бромэтилфталимида с триэтилфосфитом.

Позднее<sup>11</sup> этот метод был применен для синтеза  $\alpha$ -амино-втор-алкилфосфиновых кислот и  $\alpha$ -аминоалкилфосфиноксидов. Эфиры алкил- и арилфосфинистых или фосфинистых кислот вводили в конденсацию по Михаэлису — Арбузову с N-бромметил- и N-(1-хлорэтил)-фталимидами по следующей схеме:



где  $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$ ;  $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$ , OAlk (после гидролиза OH);  $\text{R}''' = \text{Alk}$ .

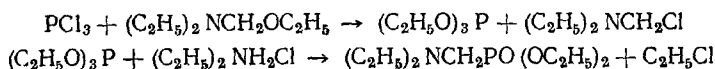
Эфиры  $\omega$ -аминоалкилфосфоновых кислот образуются также при реакции бромгидратов бромалкиламинов с натриевыми солями диалкилфосфористых кислот (в соотношении 1 : 2 для нейтрализации выделяющейся бромистоводородной кислоты<sup>12</sup>):



Однако вследствие нерастворимости бромгидратов в безводных инертных растворителях выходы конечных продуктов низки.

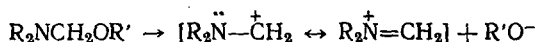
Треххлористый фосфор реагирует с аминокеталами формальдегида, давая производные аминокетилфосфоновой кислоты<sup>13-15</sup>\*. Так, прибавляя оксиметиламы алифатических кислот к избытку треххлористого фосфора, Энгельман и Пикль<sup>17, 18</sup> получили дихлорангидриды соответствующих алкилфосфористых кислот  $\text{RCN}(\text{R}')\text{CH}_2\text{OPCl}_2$ , которые затем изомеризуются в дихлорангидриды замещенной аминокетилфосфоновой кислоты  $\text{RCN}(\text{R}')\text{CH}_2\text{POCl}_2$ . При гидролизе последние легко образуют замещенные аминокетилфосфоновые кислоты  $\text{R}'\text{NHCH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ .

На примере реакции замещенных аминокеталей формальдегида с треххлористым фосфором Кройцкамп и Гензер<sup>19</sup> показали, что эта реакция протекает в две стадии с образованием в качестве промежуточных продуктов триалкилфосфитов и хлорметилдиалкиламинов:



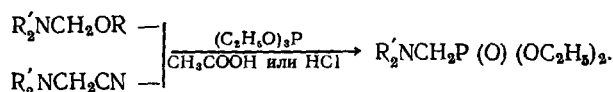
\* Аминокетали формальдегида с белым фосфором дают окись трис-аминокетилфосфина, а в качестве побочных продуктов — аминокетилфосфоновую и бис-(аминокетил)фосфиновую кислоты<sup>16</sup>.

Легкость протекания первой стадии связана, возможно, с образованием резонансно-стабилизированного карбоний-имманиевого катиона и алко-голят-аниона:

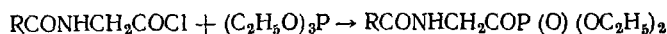


Однако, несмотря на легкость проведения синтеза, эта реакция не получила распространения, так как область ее применения ограничена производными лишь одной аминометилфосфоновой кислоты.

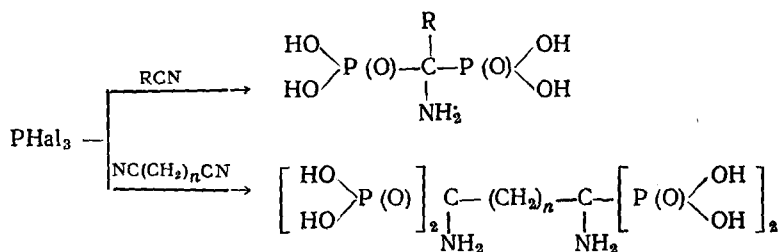
Аналогичный механизм, как показали недавно Иванов и сотр.<sup>20, 21</sup>, имеют, по-видимому, реакции триэтилфосфита с аминацетальдами формальдегида и с диэтиламиноацетонитрилом, также приводящие к эфирам диэтиламинометилфосфоновой кислоты:



В противоположность этому взаимодействие триэтилфосфита с хлорангидридом ацетиламиноуксусной кислоты дает эфир соответствующей  $\alpha$ -кетоаминофосфоновой кислоты<sup>22</sup>:



Особняком стоит реакция трехгалогидного фосфора с нитрилами и динитрилами<sup>23, 24</sup>: при их взаимодействии в присутствии органических ( $CH_3COOH$ ) и неорганических ( $H_3PO_3$ ) кислот и последующем гидролизе получают соответственно аминоалкилполифосфоновые кислоты:



где  $R = \text{Alk}, \text{Ar}$ .

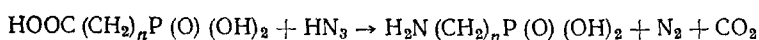
## 2. Аминирование замещенных фосфоновых кислот

Для аминирования веществ, содержащих фосфоновую группировку, в большинстве случаев применяются классические методы введения аминогруппы.

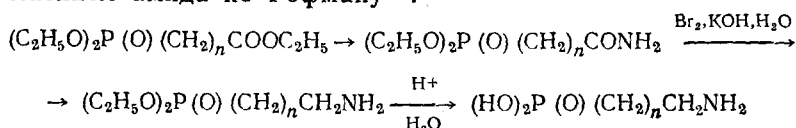
Так, Чамберс и Избелл<sup>25</sup> взаимодействием эфиров  $\alpha$ -карбэтоксикалфосфоновых кислот с гидразином получали соответствующие гидразиды, которые после обработки азотистой кислотой натрием, этиловым спиртом и гидролиза концентрированной соляной кислотой превращались в  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновые кислоты с выходами 55—80%. Хотя промежуточные вещества в этом синтезе не выделялись, несомненно, что процесс протекает в соответствии с обычной схемой реакции Курциуса:



Карбоксиалкилфосфоновые кислоты могут быть также превращены в аминокалкилфосфоновые кислоты действием азотистоводородной кислоты<sup>26</sup>.



и разложением амида по Гофману<sup>27</sup>:



При реакции  $\alpha$ -кетофосфоновых кислот с нитро- и динитрофенилгидразином образуются соответствующие фенилгидразоны, которые каталитическим гидрированием могут быть превращены в эфиры аминокетилфосфоновых кислот<sup>10, 28</sup>. Этим методом Косолапов получил  $\alpha$ -аминобензилфосфоновую кислоту  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{NH}_2)\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ .

Присоединение аминов по двойной связи, имеющейся в молекуле фосфиновой кислоты, описано Пудовиком<sup>29</sup> как один из случаев фосфон-этилирования. Обычно реакция проводится в присутствии щелочных металлов или их алкоголятов<sup>30-33</sup>

Описанные методы получения аминокалкифосфоновых кислот применяются сравнительно редко, так как они связаны с использованием малодоступных исходных веществ, специфичны для каждого данного соединения и не позволяют получать более сложные полиаминополифосфоновые кислоты. Метод, до некоторой степени устраняющий эти недостатки, основан на реакции замещения галоида в галоидалкилфосфоновой кислоте на аминогруппу.

Сравнение кинетики замещения галоида на аминогруппу в хлористом метиле<sup>34</sup> и в хлорметилфосфоновой кислоте<sup>35</sup> привело двух авторов настоящего обзора к заключению о пассивирующем действии фосфоновой группы в хлорметилфосфоновой кислоте на реакционную способность атома хлора. Действительно, для превращения иод- или хлорметилфосфоновой кислоты в аминометилфосфоновую требуется нагревание с концентрированным аммиаком в запаянной трубке при 100—120°<sup>35, 37</sup>, а реакция 3-бромпропилфосфоновой кислоты с концентрированным аммиаком с образованием 3-аминопропилфосфоновой кислоты продолжается от двух до трех недель<sup>10</sup>; при этом выходы аминокислот низкие (порядка 20—25%). Еще более жесткие условия (150—160°) требуются для замещения галоида на аминогруппу во вторичных арилгалоидалкилфосфоновых кислотах<sup>38</sup>.

В ароматическом ядре галоид в орто-положении к фосфоновой группе замещается на аминогруппу под действием концентрированного ам-

миака в условиях реакции Ульмана, т. е. в присутствии свежеприготовленной закиси меди<sup>39, 40</sup>.

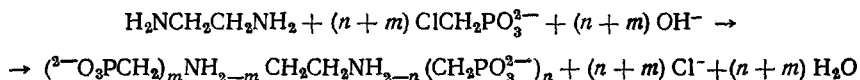
Первичные и вторичные амины реагируют легче аммиака: в сильно щелочной среде в водном растворе замещение галоида в хлорметилфосфоновой кислоте происходит уже при 90—100° с выходами ~50%. Однако во многих случаях образуются смеси различной степени фосфорилированных аминов, разделение которых часто затруднено.

В 1949 г. Шварценбах, Аккерман и Рукштуль синтезировали аминокметилфосфоновую-N-диуксусную кислоту  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{COOH})_2$  и ее N-метилбетаин  $(-\text{O})(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{COOH})_2$  конденсацией хлорметилфосфоновой кислоты соответственно с иминодиуксусной и N-метилиминодиуксусной кислотами<sup>41</sup>.

Аминометилфосфоновая-N-диуксусная кислота была также получена конденсацией аминокметилфосфоновой кислоты с хлоруксусной кислотой<sup>42</sup>. Аналогичная реакция с применением хлоруксусной кислоты описана недавно для получения этилендиаминодиметилфосфоновой-диуксусной кислоты<sup>43</sup>.

В дальнейшем Берсворс, Уэстербак и Мартелл и другие исследователи распространили реакцию замещения галоида аминогруппой в галондалкилфосфоновой кислоте на полиамины.

Принципиально реакция простейшего полиамина — этилендиамина — может быть представлена следующей схемой:



где  $n$  и  $m=0, 1, 2$ .

Выше указывалось, что эту реакцию обычно проводят нагреванием водного раствора смеси этилендиамина и хлорметилфосфоновой кислоты при 90—100° в течение нескольких суток, поддерживая pH среды в пределах 10—11 постоянным прибавлением раствора щелочи или соды<sup>44—49</sup>. В зависимости от соотношения реагентов и условий синтеза, в этой реакции можно преимущественно получать моно-, ди-, три- и тетрафосфоновую кислоту. Выделение и очистка полиаминополифосфоновых кислот производится через их свинцовые соли или с помощью ионообменных смол. Большинство кислот было выделено и охарактеризовано в виде их натриевых или калиевых солей<sup>46—49</sup>. Однако получить индивидуальные кислоты в чистом виде, по-видимому, не удастся.

Наиболее подробно реакция хлорметилфосфоновой кислоты с этилендиамином была изучена Улигом и Ахилесом<sup>50</sup>. Они показали, что на реакцию существенное влияние оказывают катализаторы — соли двухвалентной меди. В их присутствии резко (с 90—100 часов до 2—8 часов) сокращается продолжительность реакции, и можно достигнуть преимущественного образования трифосфоновой кислоты. Ими были выделены и охарактеризованы этилендиаминомоно-, ди-, три- и тетраметилфосфоновые кислоты.

Кроме этилендиамина, метод был применен к алкилендиаминам, имеющим от 2 до 6 атомов углерода в цепи<sup>44, 47, 48, 50</sup>; к N-алкил- и N,N'-диалкил(аралкил)-замещенным алкиленполиаминам типа  $\text{RNH}-\text{A}(\text{NH}-\text{A})_n-\text{NHR}$ , где  $\text{R}=\text{H}, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_{18}\text{H}_{37}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{A}=\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $n=0-4$ <sup>45, 51</sup>; алкилендиаминодиуксусным кислотам типа  $\text{HOOCCH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NHCH}_2\text{COOH}$ , где  $n=2-6$ <sup>46</sup>; алициклическим диаминам<sup>49</sup>; ароматическим аминам<sup>52</sup>; алканол-, диалканол- и полиалканоламинам<sup>53—56</sup>.

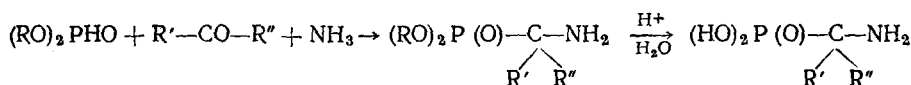
Эфиры и амиды других хлоралкилфосфоновых<sup>57, 58</sup> и бис-(хлорметил)-фосфиновой<sup>59</sup> кислот также обменивают хлор на аминогруппу.

В патентной литературе имеется указание<sup>60</sup>, что при использовании вместо хлорметилфосфоновой кислоты хлорметилфосфонистой  $\text{ClCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$  были получены алкилендиаминотетраметилфосфонистые кислоты  $[\text{H}(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_n\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}]_2$ .

В большинстве случаев патентные данные не дают возможности судить о степени чистоты полученных веществ, однако широкие возможности применения этого метода для фосфорилирования различных полиаминов позволяют считать его весьма перспективным.

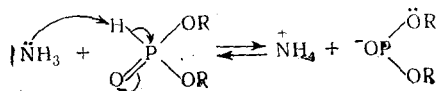
### 3. Конденсация диалкилфосфитов и их аналогов с аминами и альдегидами или кетонами

В 1952 г. Кабачник и Медведь<sup>61, 62</sup> предложили новый способ синтеза  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых кислот, основанный на конденсации диалкилфосфитов с аммиаком и карбонильными соединениями. Получающиеся эфиры аминоалкилфосфоновых кислот превращались при омылении в свободные кислоты:

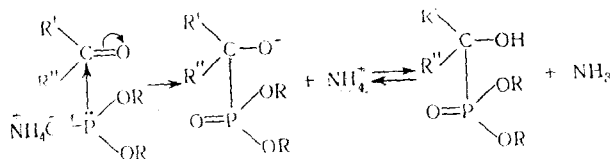


Немного позднее Филдс<sup>63</sup> сообщил о получении эфиров замещенных  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых кислот действием диалкилфосфитов на первичные или вторичные амины и альдегиды. Получить свободные кислоты омылением эфиров Филдсу не удалось. Хотя механизм этой реакции не исследовался, некоторые предположения о ее протекании были высказаны.

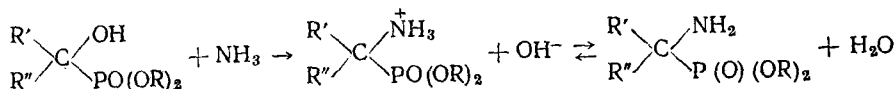
Кабачник и Медведь<sup>64</sup> предположили, что первой стадией реакции является ионизация диалкилфосфита, протекающая под влиянием аммиака с перенесением реакционного центра и образованием фосфитаниона с трехвалентным атомом фосфора\*:



с последующим присоединением фосфитаниона к карбонильному соединению:



после чего оксигруппа замещается на аминогруппу:



\* По-видимому, полного перехода протона при этом не происходит, а устанавливается сильная водородная связь, способствующая переходу протона во второй стадии.

Для подтверждения этого предположения диэтиловый эфир  $\alpha$ -оксибензилфосфоновой кислоты, полученный конденсацией диэтилфосфита и бензальдегида в присутствии основного катализатора в условиях реакции Абрамова<sup>65</sup>, был превращен нагреванием со спиртовым аммиаком в диэтиловый эфир  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты<sup>66</sup>.

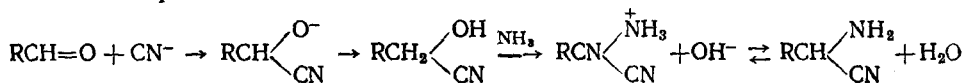
Другая возможность, как предполагает Филдс<sup>66</sup>, заключается в образовании в качестве промежуточного продукта аминотетрагидрокси производного  $R_2NCH_2OH$ . Хельман и Опитц<sup>67</sup> также относят эту реакцию к типичным реакциям  $\alpha$ -аминоалкилирования.

В пользу первой трактовки механизма реакции говорит ее аналогия с рядом широко известных реакций. Так, в области аминокарбоновых кислот — это синтез Родионова: взаимодействие альдегидов с аммиаком и малоновой кислотой<sup>68</sup>:

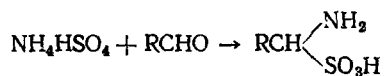


Диалкилфосфиты по многим реакциям напоминают малоновый или ацетоуксусный эфиры<sup>69</sup>; однако, поскольку в диалкилфосфитах роль подвижного метиленового водорода играет водород, связанный с атомом фосфора, то в противоположность синтезу Родионова (где образуются  $\beta$ -аминокарбоновые кислоты) в разбираемой реакции образуются  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты.

Близкой является также реакция Зелинского: образование аминонитрилов при действии цианистого аммония на альдегиды<sup>70</sup>. Здесь нуклеофильная циангруппа присоединяется к карбонильной группе с образованием оксинитрилов, которые под действием аммиака превращаются в аминонитрилы\*:



Бисульфит аммония также присоединяется к альдегидам с образованием  $\alpha$ -аминосульфоновых кислот<sup>72, 73</sup>:



Наконец, очевидно родство этой группы реакций с реакцией Манниха, механизм которой оживленно обсуждается в последние годы<sup>67, 74, 75</sup>. Так, фосфин, органические фосфины и дифосфины реагируют с формальдегидом и аминами или с метилальными производными аминов в условиях реакции Манниха, давая соответствующие полиаминометилфосфины и дифосфины<sup>76-79</sup>.

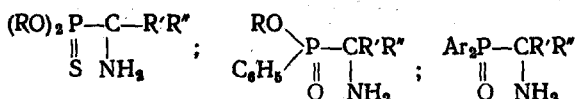
Общим для диалкилфосфитов, малонового эфира, синильной кислоты, сернистой кислоты является способность давать два ряда производных по диадному и триадному типам. Исходя из этого, можно было предположить, что образование аминопроизводных типа  $R-CH(X)NH_2$  при действии карбонильных соединений и аммиака характерно для всех веществ  $NH$ , являющихся слабыми кислотами и способных двойственно реагировать по диадному или триадному типу.

Действительно, в дальнейшем указанная реакция была распространена авторами на диалкилтиофосфиты<sup>80</sup>, диарилфосфиты<sup>81</sup>, эфиры арилфосфонистых кислот<sup>64</sup> и диарилфосфиноксиды<sup>82</sup>, — вещества, способные к диадной таутомерии. Были получены соответственно эфиры

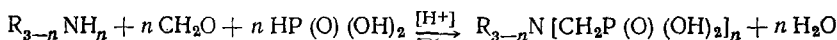
\* Известно, что готовые оксинитрилы также могут быть превращены в аминонитрилы под действием аммиака<sup>71</sup>.



**$\alpha$ -аминоалкилтиофосфоновых кислот, эфиры вторичных  $\alpha$ -аминоалкил-фенилфосфиновых кислот и  $\alpha$ -аминоалкилдиарилфосфиноксиды:**



Указанный метод развили Мэдритцер и Ирани<sup>83</sup>. В качестве фосфорной компоненты они использовали фосфористую кислоту. В синтезах с формальдегидом, аммиаком и различными аминами в сильно кислой среде они получили с хорошими выходами серию  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых и полифосфоновых кислот:



Преимуществом этой реакции является отсутствие стадии омыления эфиров и легкость выделения продуктов.

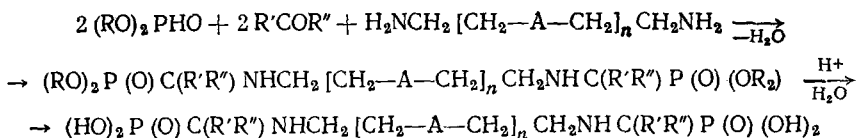
Так же как и фосфорная компонента, в рассматриваемой реакции могут варьироваться карбонильная и аминная компоненты. Поэтому конденсация аминов и карбонильных соединений с фосфорсодержащими соединениями может считаться наиболее общим методом синтеза  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых кислот.

В качестве карбонильной компоненты использовались формальдегид, применяемый обычно в виде параформа<sup>31, 84-86</sup> или 40%-ного водного формалина<sup>87-93</sup>, альдегиды и кетоны алифатические<sup>62, 66, 95, 96</sup>, алициклические<sup>62, 95</sup>, ароматические<sup>61, 63</sup>, гетероциклические<sup>97</sup>.

Наиболее легко реагируют алифатические кетоны, труднее алициклические и жирноароматические кетоны, чисто ароматические кетоны (например, бензофенон) и алифатические альдегиды дают лишь небольшой выход эфиров аминокислот<sup>95, 96</sup>.

Обширна и область применения аминов: аммиак<sup>61, 62, 64, 66, 76, 95, 97</sup>, алифатические первичные и вторичные амины<sup>31, 63, 85, 93, 94, 98</sup>, гетероциклические азотсодержащие соединения<sup>31, 90</sup>, моно- и диалканол амины<sup>88</sup>.

Следует остановиться на взаимодействии диакилфосфитов и карбонильных соединений с полиаминами. В этом случае образуются полиаминодиалкилфосфоновые кислоты, вещества, обладающие рядом интересных специфических свойств (см. след. раздел). Реакция изучена на примере алкилендиаминов<sup>84, 89, 99, 100</sup> и полиаминов, содержащих гетероатомы в цепи метиленовых групп<sup>100-102</sup>:

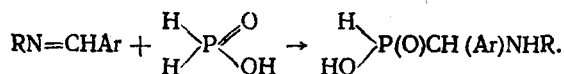


где  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}', \text{R}''=\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $n=0, 1$ ;  $\text{A}=\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{NH}$ .

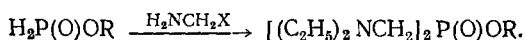
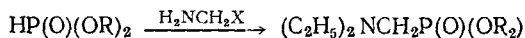
Как показали исследования авторов этой статьи и их сотрудников, эфиры алкилендиаминодиалкилфосфоновых кислот могут быть получены с выходами порядка 70—80%. Оптимальными условиями реакции являются стехиометрическое соотношение реагентов, одновременное прибавление фосфорной и карбонильной компонент к полиамину (во избежание побочных реакций) и проведение реакции при определенной



Омыление получаемых таким путем эфиров аминокислот фосфоновых кислот не описано, и лишь в случае применения фосфорноватистой кислоты получены свободные кислоты<sup>114, 115</sup>.



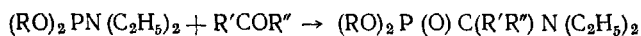
Взаимодействие эфиров фосфористой и фосфорноватистой кислот с аминокеталами или замещенным метилendiамином приводит соответственно к эфирам замещенных аминокеталфосфиновых<sup>91</sup> и бис-(аминокетал)-фосфиновых<sup>116</sup> кислот:



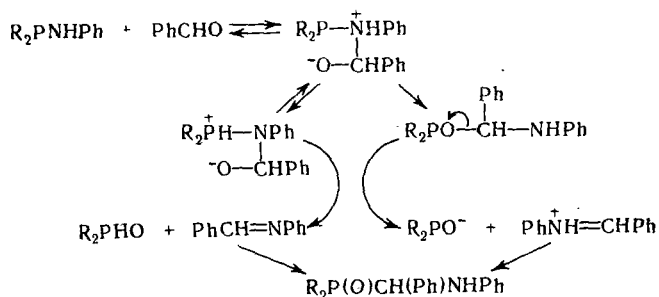
где  $X = N(C_2H_5)_2, OCH_3, OC_2H_5$ .

В случае низших эфиров фосфорноватистой кислоты ( $C < 6$ ) обычно получается смесь эфиров кислот обоих указанных типов.

Евдаков, Мизрах и Сандалова показали, что к образованию  $\alpha$ -амино-алкилфосфоновых эфиров приводит также взаимодействие диалкиламидов диалкилфосфористой кислоты с алифатическими и ароматическими альдегидами и алициклическими кетонами<sup>117, 118</sup>:



Эта реакция была подробно изучена Хадсоном и сотр.<sup>119</sup>, которые распространили ее также на арилами́ды дифенилфосфинистой кислоты:



### III. КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА

Первая публикация о комплексобразующих свойствах аминокислот-фосфоновых кислот была сделана в 1949 г. Шварценбахом и сотр.<sup>41</sup> Через семь лет появились сообщения Мартелла и сотр.<sup>47, 120</sup> по потенциометрическому титрованию аминокислот-фосфоновых кислот с металлами и несколько позже первые наши сообщения<sup>84, 99</sup>. Однако эти первые работы не выявили тех интересных свойств аминокислот-фосфоновых кислот и, особенно, полиаминополифосфоновых кислот, которые поставили их в ряд с наиболее интересными и важными комплексами. Наиболее подробно комплексобразующие свойства фосфорилированных полиаминов изучены в последние годы в лабораториях авторов статьи в Институте элементоорганических соединений АН СССР и Институте химических реактивов и особо чистых химических веществ.

Рассмотрение структуры фосфорорганических комплексонов показывает, что они обладают потенциальными возможностями комплексообразования, близкими к таковым их карбоксилсодержащих прототипов.

У этих веществ имеются донорные функции аминных атомов азота и атомов кислорода фосфоновой группы, тенденция к замыканию хелатных циклов, способность принимать различные конформации в соответствии с требованиями конфигурации ионов металлов.

В табл. 1 и 2 приведены константы устойчивости комплексов всех изученных к настоящему времени фосфорилированных полиаминов, а также для сравнения константы устойчивости комплексов некоторых аминокислотных комплексов. Из приведенных данных следует, что аминокислотные кислоты являются высокоэффективными комплексообразователями, в ряде случаев не уступающими карбоксилсодержащим. Однако, несмотря на указанные выше сходные предпосыл-

ТАБЛИЦА 1

Логарифмы констант устойчивости комплексов щелочноземельных и переходных металлов

(обозначения комплексов — см. табл. 3)

№	Комп- лексон	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup>	Mn <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Ссылки на ли- тера- туру
1	ЭМФ				2,20	3,20	4,40	"		2,7			129
2	ЭДМФ	—	—	—	5,16	7,95	9,62	>14	5,02	7,60		>8	125
3	ЭДДИФ	<2	<2	<1	7,55	10,80	12,02	18,58	12,04			>15	125
4	ПДИФ	<2	<2	<1	3,57	3,84	3,84	8,83	4,81		8,2	>10	100
5	ДТИФ	<1	<1	<1	8,00	11,19	11,23	20,35	13,38		16,0*	>15	100
6	ТБИФ	<1	<1	<1	ос	ос	ос	ос	ос	ос	ос	ос	100
7	ОБИФ	<3	<3	<3	3,43	4,45	4,98	9,55	5,40	4,65	6,30		100
8	ЭДТФ	3,65	5,61	3,97	9,82	13,86	14,36	19,85	15,60	13,34	17,68		126
9	ЦДТФ	5,0	4,95	—	3,11	2,74	—	5,96	3,75	—	5,40	—	48
10	ДТПФ	8,63	9,33	—	8,57	10,71	11,39	15,90	12,86	12,70	14,39	13,2	49
11	АМФУ	6,41	5,49	3,72	6,99	8,51	9,12	16,18	11,17	12,04	11,68	19,6	126
12	АЭФУ	6,40	7,11	—	12,70	15,49	15,30	18,95	17,05	13,88		23,3**	41
13	АФУП	1,96	2,43	1,63	—	—	—	6,30	3,76	4,96	5,65		120
14	АДФУ	6,28	7,18	5,59	8,0			11,14	9,90	8,81			41
15	ЭДУФ	6,00	7,1	5,40	—	—	—	11,14	9,90	8,81			48
16	ЭДЛУ	2,14	2,05	1,59	—	—	—	16,09		8,06	7,99	16,3	48
17	ЭДТУ	6,33	5,44	4,10	7,24			13,0				14,65	125
18	НТУ	—	—	—	7,0	—	9,49	12,53				>12	124
		8,41	7,91	6,89	13,63	16,03	15,23	18,5	16,85*			>15	199
		3,9	3,51	2,30	0,47	3,09	5,20	5,58	3,28	3,3	5,02	25,1	199
		8,69	10,59	8,63	14,04	16,31	18,62	18,80	16,50	16,46	18,04	15,9	199
		5,41	6,41	4,98	7,44	10,61	11,26	12,68	10,45	9,8			

Цифры: первая строка —  $\lg K_{уст}$  водородных комплексов ( $MH_nL$  для кислот № 2–8 и 15,  $MH_nL^*$  для № 10,  $MHL$  для № 11–14 и 17); нижняя строка —  $\lg K_{уст}$  нормальных комплексов  $ML$ .

\* Полярографические данные.

\*\* Спектрофотометрические данные.

\*\*\* Данные ионообменной хроматографии.

В остальных случаях — потенциометрические данные.

ТАБЛИЦА 2

Логарифмы констант устойчивости комплексов редкоземельных элементов  
(обозначения комплексонов см. табл. 3)

Комплексон	La <sup>3+</sup>	Ce <sup>3+</sup>	Pr <sup>3+</sup>	Nd <sup>3+</sup>	Sm <sup>3+</sup>	Eu <sup>3+</sup>	Gd <sup>3+</sup>	Tb <sup>3+</sup>	Dy <sup>3+</sup>	Ho <sup>3+</sup>	Er <sup>3+</sup>	Tm <sup>3+</sup>	Yb <sup>3+</sup>	Lu <sup>3+</sup>	Y <sup>3+</sup>	Ce <sup>4+</sup>	Ссылки на ли- тера- туру
ЭДМФ	7,49 ос		7,84* ос	8,31 ос	8,43 ос	8,15* ос	8,31 ос	8,45 ос	8,79* ос	8,84 ос	8,92 ос	8,99* ос	9,44 ос		8,79 ос		125,150
ЭДДИФ	5,37 10,13		5,79 10,13	5,81 11,59	6,20 12,56	6,18 12,44	6 12,27	6,40 12,18	6,20 12,89	6,88 12,11*	— 13,39	— 13,34	— 13,92*	7,66 13,37*	6,47 12,86*		125,150
ПДИФ	4,44 ос			4,96 ос	5,49 ос		5,49 ос		5,49 ос					6,90 ос		8,72 ос	100
ДТИФ	5,50 9,89			5,96 12,01	6,50 14,01												100
ТБИФ	4,83 10,01			5,75 10,91	5,92 11,80		5,92 11,80		5,92 11,80					6,46 13,03		8,40 17,04	100
ОБИФ	5,38 11,06			5,71 11,04	6,01 12,02		6,01 13,37		6,01 12,04					7,11 13,36		9,45 17,62	100
ЭДТФ	12,13 20,15			13,05 21,47	13,68 22,39		13,12 21,80			13,17 21,85		12,88 21,41					126
ЭДУФ	8,43 15,60		9,22 16,51	9,45 17,56	9,20 17,12*	9,64* 17,80*	9,22 17,35		9,22 17,45		20,12*	20,96*	9,20 17,65	9,20 17,68	10,36 18,52*		125,150
ЭДЛУ	7,04	18,51***		8,06	8,28	8,38	8,13	8,18	8,31	8,42	8,59	8,75	8,93	9,09	7,78		124
ЭДТУ	3,28 15,50		7,84 16,40	4,39 16,61													199
ДТПУ	19,48	20,15	21,17	21,6	22,34	22,39	22,46	22,71	22,82	22,78	22,74	22,72	22,62	22,44	22,05		199 200

ДТПУ — диэтилентриаминопентауксусная кислота.

\*, \*\*, \*\*\* — то же, что и в табл. 1.

ос — осадок.

ки для комплексообразования, аминоксилфосфоновые кислоты обладают рядом особенностей.

Специфичностью поведения фосфорорганические комплексоны обязаны, прежде всего, увеличению в них числа донорных атомов. Существенную роль в комплексообразовании играют также особенности стереохимии  $\text{PO}_3$ -группы. В отличие от карбоксильных аналогов фосфорорганические комплексоны проявляют: 1) предпочтительное комплексообразование с катионами малого атомного радиуса: бериллий, германий, железо, а также катионами большого радиуса, такими как редкоземельные элементы (РЗЭ), 2) пониженное комплексообразование со щелочноземельными металлами (ЩЗМ), 3) необычную последовательность изменения устойчивости комплексов переходных металлов, 4) способность к образованию устойчивых комплексов в кислой области pH, 5) способность к образованию двудерных гомо- и гетеронуклеарных комплексов.

В последующем тексте для удобства нами приняты сокращения названий комплексонов, перечисленные в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

Комплексоны и их сокращенные названия

№	Название кислоты	Формула	Принятое обозначение
1	Этилендиаминометилфосфовая	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ЭМФ
2	Этилендиаминдиметилфосфовая	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ЭДМФ
3	Этилендиаминдиизопропилфосфовая*	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ЭДДИФ
4	Пентаметилендиаминдиизопропилфосфовая	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ПДИФ
5	Диэтилентриамино-N',N'''-диизопропилфосфовая	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ДТИФ
6	Тиабисэтиленаминоизопропилфосфовая	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ТБИФ
7	Оксабисэтиленаминоизопропилфосфовая	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$	ОБИФ
8	Этилендиаминотетраметилфосфовая	$[(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_2$	ЭДТФ
9	1,2-Циклогексилдиаминотетраметилфосфовая	$\text{C}_6\text{H}_{10}\{[\text{N}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_2]_2\}$	ЦДТФ
10	Диэтилентриаминопентаметилфосфовая	$[(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_2$	ДТПФ
11	Аминометилфосфовая-N-диуксусная	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$	АМФУ
12	2-Аминоэтилфосфовая-N-диуксусная	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$	АЭФУ
13	Аминометилфосфовая-N-уксусная-N'-пропионовая	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}\begin{matrix} \text{CH}_2\text{COOH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{matrix}$	АФУП
14	Аминометилфосфовая-N-уксусная	$[(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NCH}_2\text{COOH}$	АДФУ
15	Этилендиаминдиметилфосфовая-N,N'-диуксусная	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \text{HOOCCH}_2 \end{matrix}\begin{matrix} \text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{matrix}$	ЭДУФ
16	Этилендиаминодиуксусная	$\text{HOOCCH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{COOH}$	ЭДДУ
17	Этилендиаминотетрауксусная	$(\text{HOOCCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$	ЭДТУ
18	Нитрилотриуксусная	$(\text{HOOCCH}_2)_3\text{N}$	НТУ

\* «Фосфицин» — динатриевая соль ЭДДИФ.

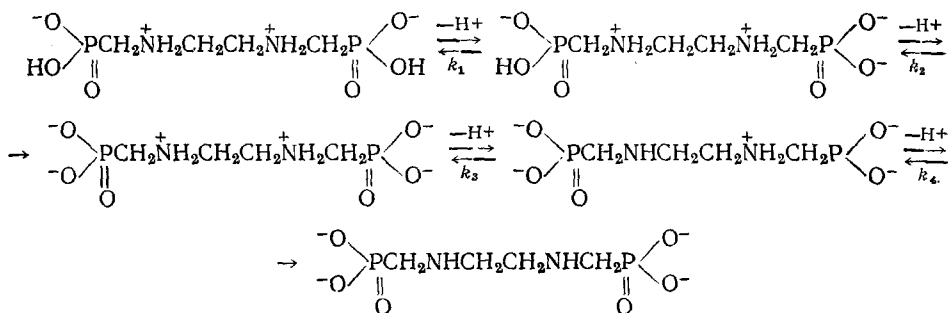
### 1. Кислотная диссоциация

Из числа исследованных аминоксилфосфоновых кислот можно выделить две основные группы веществ, которые дают металлические комплексы, по устойчивости сравнимые, а в некоторых случаях и превосхо-

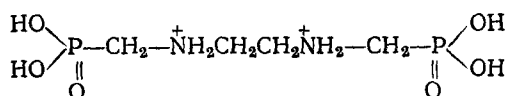
дящие соответствующие комплексы аминокарбоновых кислот: 1) алкиленполиаминоди-, три-, тетра- и пентаалкилфосфоновые кислоты и 2) смешанные алкиленполиаминополиалкилфосфоновые-полиуксусные кислоты.

Занимаясь титрованием аминокалкилфосфоновых кислот разбавленными кислотами и щелочами, Шаван<sup>121</sup> и Шварценбах<sup>41</sup> показали, что эти вещества имеют бетаиновую структуру. Это было подтверждено позже данными ИК спектров<sup>86</sup> и рентгеноструктурного анализа<sup>122</sup>. Недавно Бурпит и Гудлет<sup>123</sup> с помощью метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР) показали, что некоторые диметилловые эфиры замещенных  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых кислот также представляют собой внутренние соли.

Для начального члена первой группы фосфорорганических комплексонов — этилендиаминодиметилфосфоновой кислоты (ЭДМФ)<sup>84, 101</sup> — уравнения возможных ступеней диссоциации можно, по нашим данным, представить следующей схемой:



Для остальных случаев схема диссоциации, вероятно, аналогична. Следует отметить, что в сильно кислых средах исходный бетаин способен принять два протона, образуя двузаряженный катион:



Сравнение констант диссоциации аминокалкилфосфоновых кислот первой группы (табл. 4) и аналогичных карбоновых кислот показывает различие в свойствах этих веществ. Например, аминокалкилфосфоновые кислоты имеют необычно высокие по величине и относительно мало отличающиеся друг от друга две последние константы диссоциации, соответствующие отдиссоциированию бетаиновых протонов. Это особенно отчетливо наблюдается у дифосфоновых кислот при увеличении метиленовой цепочки, связывающей аминокалкилфосфоновые группы, когда разница в двух последних константах диссоциации уменьшается до 1—1/2 порядка, что может быть объяснено уменьшением индуктивного

влияния, оказываемого одной  $-\text{NH}_2^+-\text{C}-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$ -группой на другую<sup>101</sup>. Введение гетероатома N, O или S в метиленовую цепочку не оказывает существенного влияния на константы диссоциации соответствующих кислот<sup>100</sup>.

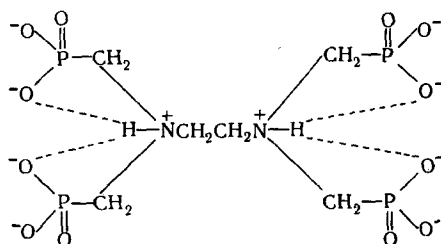
В случае три-, тетра- и пентафосфоновых кислот уменьшение отталкивания между двумя положительно заряженными атомами азота, вероятно, частично обусловлено высоким зарядом аниона, а частично —

ТАБЛИЦА 4

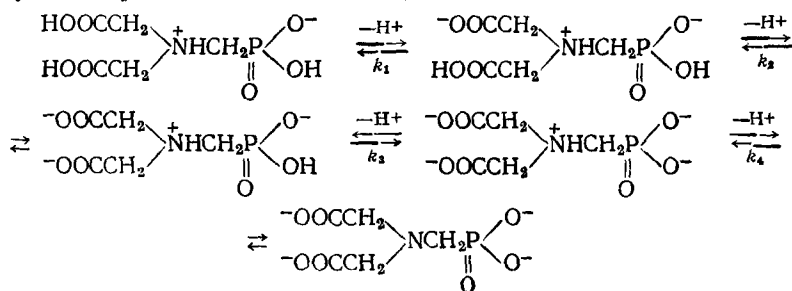
## Отрицательные логарифмы констант диссоциации комплексов

Комплек- сон	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>3</sub>	pK <sub>4</sub>	pK <sub>5</sub>	pK <sub>6</sub>	pK <sub>7</sub>	pK <sub>8</sub>	pK <sub>9</sub>	pK <sub>10</sub>	Ссылки на лите- ратуру
ЭМФ	4,85	7,36	10,25								119
ЭДМФ	4,61	5,72	8,02	10,47							125
ЭДЛИФ	4,95	6,00	8,55	11,68							125
ПДИФ	5,77	6,43	11	11							100
ДИФ	5,39	6,55	10,40	11,20							100
ТБИФ	5,51	6,34	10,38	11,48							100
ОБИФ	5,15	6,40	10,56	11,48							100
ЭДТФ	1,46	2,72	5,05	6,18	6,63	7,43	9,22	10,60			48
	1	1,5	3,02	5,22	6,40	7,85	9,82	11,00			50
	—	—	3,0	5,23	6,54	8,08	10,18	12,10			126
ЦДТФ	2,40	3,70	5,32	6,46	6,97	7,69	9,39	10,89			
ДТПФ	—	—	2,8	4,45	5,50	6,38	7,17	8,15	10,10	12,0	126
АМФУ	2,00	2,25	5,57	10,76							41
АЭФУ	1,95	2,45	6,54	10,46							41
АФУП	2,72	3,48	5,59	10,41							48
АДФУ	1,73	2,00	5,01	6,37	10,80						48
ЭДФУ	1,5	2,30	4,65	6,16	8,36	10,3					125
	2,0	2,68	5,66	6,12	8,34	10,7					124
ЭДЛУ	6,42	9,46									199
ЭДТУ	2,00	2,67	6,16	10,26							199
НТУ	1,89	2,49	9,73								199

электростатическим связыванием (слабая водородная связь) бетаино-  
вых протонов с отрицательно заряженными кислородами фосфоновых  
групп<sup>48</sup>:



Константы диссоциации смешанных полиаминополифосфоновых-по-  
лиуксусных кислот приведены в табл. 4. Исходя из различной основно-  
сти карбоксильной и фосфоновой групп, можно считать, что бетаиновая  
структура в этом случае реализуется за счет водородов фосфоновых  
групп. Дальнейшее отнесение отдельных констант диссоциации этих  
кислот к отдиссоциированию последовательно карбоксильных, второго  
фосфонового, затем бетаинового протонов позволяет предложить сле-  
дующую схему диссоциации<sup>41, 120, 124, 125</sup>:

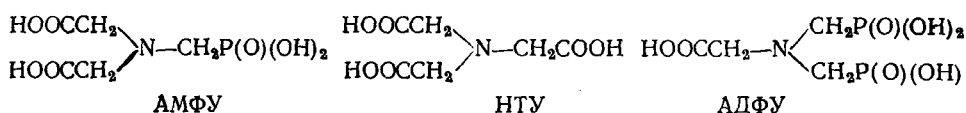




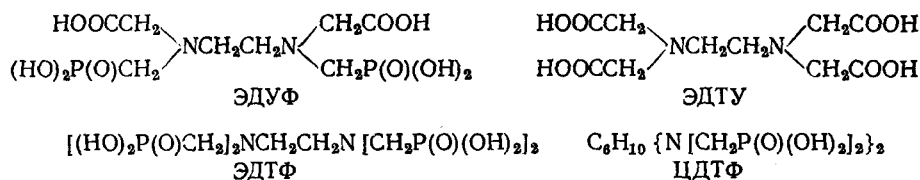
## 2. Влияние увеличения дентатности

При последовательном замещении в молекулах полиаминополикарбоновых кислот одной, двух и т. д. и, наконец, всех ацетатных групп алкилфосфоновыми группами, можно было ожидать соответствующего закономерного изменения комплексобразующих свойств этих веществ. Однако это не наблюдается.

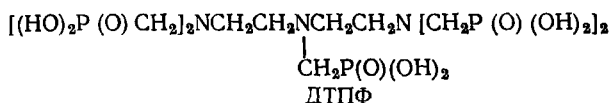
В то время, как аминометилфосфоновая-N-диуксусная кислота (АМФУ) дает более устойчивые комплексы как со ЩЗМ, так и с ионами переходных металлов, чем нитрилотриуксусная (НТУ)<sup>41, 120</sup>, аминодиметилфосфоновая-моноуксусная (АДФУ) дает менее устойчивые, чем НТУ, комплексы по всему сравниваемому ряду металлов<sup>48</sup>:



Этилендиаминодиметилфосфоновая-диуксусная кислота (ЭДУФ) с  $\text{Cu}^{2+}$  и РЗЭ образует более устойчивые комплексы, чем этилендиаминотетрауксусная (ЭДТУ)<sup>124, 125</sup>, а этилендиаминотетраметилфосфоновая (ЭДТФ)<sup>48, 126</sup> и 1,2-циклогексиленидиаминотетраметилфосфоновая<sup>49</sup> (ЦДТФ)\* кислоты слабее по своей комплексобразующей способности, чем их карбоксильные аналоги: ЭДТУ и ЦДТУ.

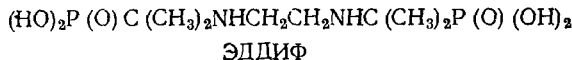


Более того, увеличение количества фосфоновых групп при переходе от ЭДТФ к диэтилентриаминопентаметилфосфоновой кислоте (ДТПФ)



несколько уменьшает устойчивость комплексов в ряду ЩЗМ и переходных металлов; исключение составляют лишь комплексы с РЗЭ<sup>126</sup>.

С другой стороны, полиаминодифосфоновые кислоты, например этилендиаминодиизопропилфосфоновая кислота (ЭДДИФ):

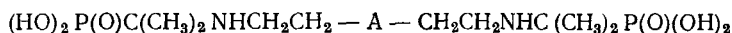


не только превосходит по эффективности комплексообразования соответствующую ей этилендиаминодиуксусную кислоту (ЭДДУ), но, в случае  $\text{Cu}^{2+}$ , даже превосходит ЭДТУ<sup>125</sup>.

Таким образом, замена одной ацетатной группы на алкилфосфоновую повышает комплексообразующую способность соединения, введение же нескольких алкилфосфоновых групп к одному атому азота уменьшает эффективность комплексообразования. Мартелл с сотр.<sup>48</sup> связывают это с тем, что обе фосфоновые группы, стоящие у одного атома

\* Константы устойчивости металлических комплексов ЦДТФ кажутся заниженными, так как они посчитаны, по-видимому, без учета водородных комплексов.

азота, по стерическим соображениям не могут участвовать в координации, а их большой отрицательный заряд еще более затрудняет комплексообразование с низкозаряженными (+2) катионами. Поэтому высокозаряженные катионы находятся в более благоприятных условиях. На основании этого предположения представляется возможным объяснить высокие константы устойчивости комплексов  $\text{Fe}^{3+}$  с соединениями ЭДТФ, ЦДТФ, ЭДДИФ<sup>48, 49, 125</sup>, комплексов РЗЭ(III) со всеми исследованными аминоксилфосфоновыми кислотами<sup>124-127</sup>, а также повышенную по сравнению даже с трехзарядными РЗЭ устойчивость комплексов  $\text{Ce}^{4+}$  с соединениями

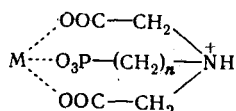


где А = —О— (ОБИФ), —NH— (ДТИФ), —S— (ТБИФ)<sup>100</sup>.

### 3. Водородные комплексы

Характерной особенностью фосфорорганических комплексонных является их способность образовывать, помимо нормальных комплексов, прочные комплексы с ионами металлов в области рН, предшествующей отдиссоциированию бетаиновых протонов. Эти комплексы носят название «водородных» или «кислых».

Существование таких комплексов было установлено Шварценбахом, Аккерманом и Рукштулем<sup>41</sup> на примере комплексов аминоксилфосфоновых-диуксусных кислот с ионами ЩЗМ. Авторы приписали этим комплексам следующее строение:



особо оговаривая отсутствие в таком комплексе связи металла с азотом.

Позднее было показано<sup>48, 100, 125, 126</sup>, что все полиаминополифосфоновые кислоты образуют в кислой области рН высокоустойчивые водородные комплексы с ионами переходных металлов, РЗЭ, а также  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{As}^{3+}$ ,  $\text{Sb}^{3+}$ ,  $\text{Ti}^{IV}$ ,  $\text{Sn}^{IV}$ ,  $\text{Mo}^{VI}$  (полярнографические данные)<sup>128</sup>. Даже пентаметилендиаминодизопропилфосфоновая кислота (ПДИФ, А=—CH<sub>2</sub>—), которая вследствие большой удаленности друг от друга аминоизопропилфосфоновых групп является слабым комплексообразователем, тем не менее дает в кислой области рН комплексы с РЗЭ с константами устойчивости порядка  $10^5 - 10^8$ <sup>100</sup>.

Следует особо отметить, что прочность кислых комплексов фосфорилированных полиаминов в ряде случаев сравнима с прочностью нормальных комплексов аминокислотных аналогов. Так, ЭДДИФ образует с РЗЭ кислые комплексы того же порядка прочности, которую имеют нормальные комплексы РЗЭ с ЭДДУ.

Далее, в отличие от комплексов аминокислотных кислот, нормальные комплексы ЭДТФ и ДТДФ (ML) и их моно-, ди- и трипротонированные комплексы (MHL, MH<sub>2</sub>L и MH<sub>3</sub>L) близки по прочности<sup>126</sup>.

В случае элементов с координационным числом 8 (РЗЭ, Th) образуются устойчивые водородные комплексы состава  $\text{M}(\text{H}_2\text{L})_2$ <sup>125</sup>.

О водородных комплексах бериллия с аминокислотными кислотами будет сказано ниже.

#### 4. Зависимость устойчивости комплексов от положения металла в периодической таблице

##### а. Комплексы щелочноземельных металлов (ЩЗМ).

Аминоалкилполифосфоновые кислоты с одной-двумя фосфоновыми группами образуют малоустойчивые комплексы со ЩЗМ. Обычно их константы устойчивости не превышают  $100^{100, 125}$ . Однако для кислот, в молекуле которых имеются 4—5 фосфоновых групп (ЭДФ, ЦДФ, ДТДФ), константы устойчивости возрастают до  $10^3$  ( $\text{Sr}^{2+}$ ) —  $10^8$  ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>48, 49, 126</sup>.

Введение ацетатных групп способствует усилению комплексообразования со ЩЗМ, и комплексы смешанных аминоалкилфосфоновых-уксусных кислот со ЩЗМ лишь незначительно уступают по прочности комплексам соответствующих карбоксилсодержащих аналогов<sup>41, 48, 100, 120, 124, 125</sup>.

ТАБЛИЦА 5

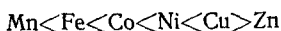
Логарифмы констант устойчивости комплексов переходных металлов (соотношение металл : лиганд 1:1)

Металл	ЭМФ	ЭДА
$\text{Mn}^{2+}$	5,16	2,63
$\text{Co}^{2+}$	7,95	5,89
$\text{Ni}^{2+}$	9,62	7,66
$\text{Cu}^{2+}$	~14	10,66
$\text{Cd}^{2+}$	7,60	5,47

##### б. Комплексы переходных металлов

Введение одной метилфосфоновой группировки в молекулу этилендиамина (ЭДА) — этилендиаминометилфосфоновая кислота  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  (ЭМФ)<sup>129</sup> — повышает комплексообразующую способность последнего по отношению к переходным металлам, однако (см. табл. 5) не столь существенно, как это можно было бы ожидать, учитывая эффект вероятного замыкания двух хелатных циклов.

Аминополифосфоновые кислоты образуют с ионами металлов, имеющими почти заполненный 3d-уровень, комплексы, сравнимые по прочности с таковыми соответствующих аминокполиуксусных кислот. Ирвинг и Вильямс<sup>130</sup> определили экспериментально, а Яцимирский<sup>131</sup> подтвердил, основываясь на теории кристаллического поля, следующий ряд устойчивости комплексов двухвалентных переходных металлов для полиаминов и большинства аналогов ЭДТУ:



Хотя как показывает рисунок (см. стр. 1180), общая закономерность изменения прочности комплексов для указанных соединений и фосфорилированных производных полиаминов примерно одинакова, однако ход кривых зависимости логарифмов констант устойчивости комплексов от порядкового номера переходного металла в обоих случаях различен.

Для фосфорилированных производных полиаминов характерно, что комплексы никеля обычно менее прочны, чем комплексы  $\text{Co}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ , причем в последнем случае разность констант устойчивости составляет всегда 2—3 порядка.

Следует особо отметить значительно большую, чем обычно, разницу в константах устойчивости соответствующих комплексов меди и других переходных металлов. Константа устойчивости комплексов меди с алкиленполиаминодиалкилфосфоновыми кислотами ЭДДИФ, ОБИФ, ДТИФ колеблется в пределах от  $10^{18}$  до  $10^{20}$  и превышает константу устойчивости комплексов никеля на 6—9 порядков<sup>100, 125</sup>, что является совершенно исключительным случаем по сравнению с комплексами полиаминополикарбоновых кислот.

В то время как большинство переходных металлов образуют с исследованными кислотами менее прочные комплексы, чем ЭДТУ, комплекс  $\text{Cu}^{2+}$  с этилендиаминодиизопропилфосфоновой кислотой по прочности превосходит комплекс  $\text{Cu}^{2+}$  с ЭДТУ на 2 порядка <sup>125</sup>.

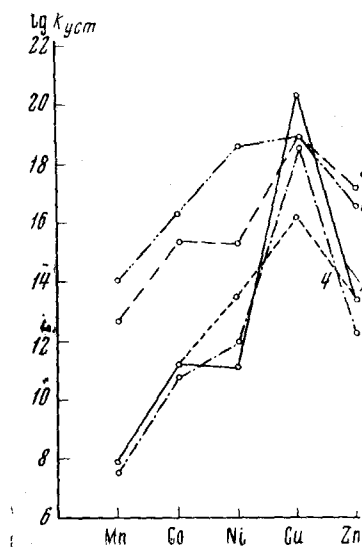
Своеобразно поведение ЭДДИФ в отношении железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Образую растворимое комплексное соединение в области рН отдиссоциирования бетаинового протона, железо (в 5-кратном избытке) не выпадает в осадок даже в присутствии 10 эквивалентов щелочи. При этом раствор изменяет окраску от светло-желтой до винно-красной, постепенно переходя в коллоидный золь, а затем в гель <sup>125</sup>. Это, вероятно, можно объяснить образованием в растворах полициклического хелатного соединения полимерного типа, в котором гидроксильные ионы являются соответствующей сшивкой.

Устойчивые комплексы с  $\text{Fe}^{3+}$  образуют также ЭДФ <sup>48</sup> и ЦДФ <sup>49</sup>. Необычайно высокая прочность комплекса  $\text{Fe}^{3+}$  с последней кислотой по сравнению с комплексами других металлов позволила Банксу и Йерику титровать железо в присутствии самых различных катионов ( $\text{ЩЗМ}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Be}^{2+}$  и др.) <sup>49</sup>.

#### в. Комплексы редкоземельных элементов (РЗЭ).

Потенциальная способность аминокислот проявлять увеличенную дентатность за счет кислородов фосфоновых групп благоприятствует их комплексообразованию с РЗЭ, для которых, как известно, характерны высокая координационная емкость и большое сродство к кислороду.

Алкиленполиаминодиалкилфосфоновые кислоты образуют комплексы с РЗЭ, константы устойчивости которых на 3—4



Графическая зависимость логарифмов констант устойчивости комплексов переходных металлов от порядкового номера элементов. Комплексны: 1 — ЭДМФ; 2 — ЭДДИФ; 3 — ЭДФ; 4 — ЭДДУ; 5 — ЭДТУ

порядка выше таковых для соответствующих комплексов этилендиаминодиуксусной кислоты (ЭДДУ) <sup>100, 125, 127</sup>. Эта разница в случае этилендиаминодиметилфосфоновой кислоты (ЭДМФ), образующей нерастворимые в воде комплексы, видимо, оказалась бы еще больше, если учесть, что уже кислые комплексы этого комплексона с РЗЭ прочнее нормальных комплексов ЭДДУ <sup>125</sup>.

Еще более сильным комплексообразователем по отношению к РЗЭ оказалась этилендиаминотетраметилфосфоновая кислота (ЭДФ). Хотя в кислой области рН (до 5 эквивалентов щелочи) она образует нерастворимые в воде комплексы состава  $\text{M}_4(\text{H}_4\text{L})_3$  прочность нормальных комплексов, растворимых в воде при более высоких значениях рН, намного выше прочности соответствующих комплексов этилендиаминотетрауксусной кислоты (ЭДТУ) и не уступает прочности комплексов диэтилентриаминопентауксусной кислоты (ДТПУ), считающейся «чемпионом» в области комплексообразования с РЗЭ <sup>126</sup>. Показано также, что при избытке РЗЭ ЭДФ образует в щелочной области растворимые полиядерные комплексы состава металл:комплексон 2:1, а ДТПФ — состава 3:1 <sup>126</sup>.

Следует отметить также маскирующую способность всех изученных фосфорорганических комплексонов по отношению к группе РЗЭ<sup>132</sup>.

### г. Комплексы бериллия ( $\text{Be}^{2+}$ )

Особый интерес представляет комплексообразование с бериллием. Установлено существование прочных комплексов бериллия с фосфорорганическими комплексонами, что для последних наиболее специфично и существенно отличает их от карбоксильных аналогов.

Потенциометрическое титрование смесей  $\text{Be}^{2+}$ : ЭДДИФ( $\text{H}_4\text{L}$ ) в различных соотношениях показывает, что в растворе в области, предшествующей оттитрованию бетаиновых водородов, образуются двудерные гомонуклеарные комплексы  $\text{Be}_2\text{H}_2\text{L}$  и промежуточные моноконкомплексы  $\text{BeH}_2\text{L}$ <sup>133</sup>.

Увеличение расстояния между алкилфосфоновыми группами в пентаметилендиаминодиизопротилфосфоновой кислоте (ПДИФ), а также замена в последней центральной метиленовой группе на кислород (ОБИФ) или серу (ТБИФ) не вносит существенных из-

менений в комплексообразование с бериллием по сравнению с этилендиаминодиизопротилфосфоновой кислотой (ЭДДИФ)<sup>134</sup>.

При введении в молекулу фосфорорганического комплексона ацетатных групп — этилендиаминодиметилфосфоновая-диуксусная (ЭДУФ) — комплексы с бериллием образуются только после оттитрования двух протонов. И это, и то, что прочность соответствующих комплексов состава  $\text{BeH}_2\text{L}$  и  $\text{Be}_2\text{H}_2\text{L}$  близка к прочности соответствующих комплексов вышеупомянутых дифосфоновых кислот, свидетельствует, по-видимому, о том, что ацетатные группы не принимают участия в координации бериллия<sup>134</sup>. Интересно, что указанный комплексон маскирует бериллий в реакции осаждения гидроокисей; это является первым случаем маскирования бериллия комплексонами<sup>132</sup>.

Константы устойчивости бериллиевых комплексов, отнесенные к мономерным соединениям, а также произведения растворимости нерастворимых комплексов приведены в табл. 6.

В области рН, соответствующей оттитрованию бетаиновых водородов в свободных кислотах, во всех упомянутых случаях образуются гидроксокомплексы состава  $\text{BeH}_2\text{LOH}$  и  $\text{Be}_2\text{H}_2\text{L}(\text{OH})_2$  и не образуются комплексов с  $\text{Be}$ — $\text{N}$ -связью. Подтверждением этого являются также идентичность кривых титрования бериллия с метил-, хлорметил- и аминоизопротилфосфоновыми кислотами<sup>135</sup> и высокие константы устойчивости комплексов бериллия с полиметилендифосфоновыми кислотами, не имеющими атомов азота в цепи метиленовых групп (см. табл. 7)<sup>136</sup>.

Участие в комплексообразовании не всех донорных атомов лиганда одновременно создает потенциальную возможность координации другого катиона. Действительно, при полярографическом исследовании сложных систем комплексонат бериллия — ион металла ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) установлен факт образования биметаллических гетеронуклеарных комплексов<sup>133</sup>. Подтверждением этого является также,

ТАБЛИЦА 6

Логарифмы констант устойчивости и произведения растворимости ( $K_{spi}$ ) комплексов  $\text{Be}^{II}$

Комплек- сон	$\text{BeH}_2\text{L}$		$\text{Be}_2\text{H}_2\text{L}$	
	$K_{spi}$	$\lg K_{уст}$	$K_{spi}$	$\lg K_{уст}$
ЭДМФ	$(2 \pm 1) \cdot 10^{-12}$	8,76	$(3 \pm 1) \cdot 10^{-14}$	11,4
ЭДДИФ	—	7,65	—	11,39
ПДИФ	—	6,15	—	11,21
ОБИФ	—	7,34	—	12,46
ТБИФ	—	7,15	—	11,97
ЭДУФ	—	7,15	$(3 \pm 1) \cdot 10^{-12}$	11,64

ТАБЛИЦА 7

Логарифмы констант устойчивости и произведение растворимости комплексов  $\text{Be}^{\text{II}}$  с алкилендифосфовыми кислотами

Кислота	$\text{BeL}$		$\text{Be}_2\text{L}$	
	$K_{\text{спл}}$	$\lg K_{\text{уст.}}$	$K_{\text{спл}}$	$\lg K_{\text{уст.}}$
Метилендифосфовая	—	8,82	—	19,15
Гексаметилендифосфовая	$(5 \pm 2) \cdot 10^{-12}$	6,31	$(6,6 \pm 4,0) \cdot 10^{-12}$	15,5

как показывает табл. 8, корреляция зависимости логарифмов констант устойчивости комплексов  $\text{ML}$  и  $\text{pH}$  гидролиза бериллия из полиядерного гетеронуклеарного комплекса в зависимости от порядкового номера второго металла, входящего в комплекс.

ТАБЛИЦА 8

Логарифмы констант устойчивости комплексов переходных металлов с ОБИФ и  $\text{pH}$  гидролиза бериллия из соответствующих полиядерных комплексов

Комплекс	$\text{M}^{2+}$	$\lg K_{\text{уст. ML}}$	$\text{pH}$ гидролиза
$\text{Be}^{2+}$	—	—	6,3
$\text{BeH}_2\text{L}(\text{OH})_2$	—	—	8,3
$\text{BeML}(\text{OH})_2$	Ca	5,1	8,2—8,3
	Mn	10,19	8,1—8,2
	Fe	10,90	7,9—8,1
	Co	11,44	7,7—7,9
	Ni	13,13	7,5—7,7
	Cu	18,33	6,4—6,6
	Zn	13,11	7,4—7,6

Ориентировочный расчет показал<sup>133</sup>, что значение констант устойчивости полиядерных комплексов на 2—3 порядка выше констант устойчивости комплексов  $\text{ML}$  (см. табл. 8).

#### 5. Влияние гетероатомов на порядок устойчивости металлических комплексов

Как известно<sup>137–140</sup>, присутствие в молекуле комплексона гетероатомов N, O, S, склонных к координации с металлами, сообщает некоторую специфичность в

отношении определенных катионов. Так, для ЦЗМ относительный порядок устойчивости  $\text{O} > \text{N} > \text{S}$ , для переходных металлов с почти заполненными  $d$ -орбитами  $\text{N} > \text{S} > \text{O}$ , для РЗЭ  $\text{O} > \text{N} > \text{S}$ .

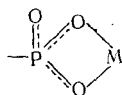
Исследование комплексообразования фосфовых аналогов таких комплексонных проводилось на примере алкиленполиаминодиизопропилфосфовых кислот, содержащих в качестве гетероатома кислород (ОБИФ), иминогруппу (ДТИФ) и серу (ТБИФ), а также пентаметилендиаминодиизопропилфосфоновой кислоты (ПДИФ), в которой роль квази-гетероатома играет метиленовая группа, заведомо не способная к комплексообразованию<sup>100</sup>. Показано, что и в случае фосфорилированных производных полиаминов гетероатомы принимают участие в координации ионов металлов, однако влияние их не столь велико, а последовательность устойчивости комплексонатов несколько иная, чем у полиаминополикарбонатов кислот: для ЦЗМ  $\text{O} > \text{S} > \text{N}$ , для переходных металлов  $\text{N} > \text{S} > \text{O}$ , для РЗЭ  $\text{N} > \text{O} > \text{S}$ . В случае ДТИФ (азот в качестве гетероатома) установлена также большая разница в прочности комплексов от элемента к элементу в ряду РЗЭ и образование водородных комплексов нескольких составов у элементов, начиная с гадолиния.

#### 6. Строение комплексов

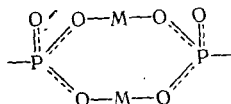
Механизм координации ионов металлов фосфорилированными производными полиаминов, причины специфичности их действия, роль фосфоновой группы в комплексообразовании и другие вопросы остаются пока мало изученными.

Для объяснения структуры комплексов аминополифосфоновых кислот, в которых отсутствует координация металла атомами азота (водородные комплексы, комплексы бериллия и др.) можно предложить следующие варианты:

1. Образование четырехчленного цикла, в котором ион металла координируется двумя из трех кислорода фосфоновой группы:



2. Образование восьмичленного цикла, в котором два иона металла координируются с четырьмя кислородами двух фосфоновых групп:



Рассмотрим эти положения подробнее, отметив, что обе структуры не следует рассматривать как универсальные, применимые к любым ионам металлов.

1. До недавнего времени четырехчленные циклы в химии комплексных соединений считались малоустойчивыми и редкими. Однако последние исследования<sup>141-145</sup> показали, что такие циклы с ионами металлов могут давать не только сульфатные, карбонатные, дитиокарбаматные, но и нитратные, трифторацетатные и триазеновые группы. Эти исследования позволили сделать вывод, что полиатомные лиганды, в которых два химически эквивалентных атома расположены более близко друг к другу, чем пара атомов, независимых один от другого, имеют тенденцию воздействовать обоими эквивалентными атомами таким образом, чтобы средняя позиция этой пары располагалась примерно в вершине одного из обычных координационных полиэдров (октаэдра или тетраэдра)<sup>146</sup>.

В отношении фосфоновых группировок это положение можно было бы трактовать следующим образом: ион металла координируется двумя кислородами каждой фосфоновой группировки таким образом, что поле лигандов имеет примерно тетрагональную (октаэдрическую или тетраэдрическую) конфигурацию, но атомы кислорода не лежат в вершинах соответствующего полиэдра, а образуют новый искаженный полиэдр, в котором координационное число металла больше обычного. Относительно возможных пространственных конфигураций, реализующихся в этом случае, сказать априори довольно трудно. По-видимому, это конфигурация типа додекаэдра или искаженной антипризмы. Однако не исключено, что в определенных случаях два атома кислорода фосфоновой группировки занимают два координационных места обычным образом<sup>147-149</sup>.

Предполагаемый механизм<sup>150</sup> позволяет объяснить не только причину существования и устойчивости водородных комплексов, но и некоторые другие особенности комплексообразования фосфорорганических комплексов.

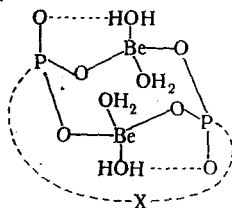
Это позволяет считать, что и в нормальных комплексах, когда в координации участвуют атомы азота, в ряде случаев могут реализоваться структуры с дополнительными четырехчленными циклами, наряду с обычными структурами, в которых в координации участвует лишь один

кислород каждой фосфоновой группы аналогично карбоксильному кислороду<sup>151–154</sup>. Возможно, что повышенная устойчивость комплексов фосфорилированных полиаминов с  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ , РЗЭ связана именно с образованием таких упрочненных дополнительными циклами структур.

Особенно правдоподобной представляется возможность образования комплексов, структура которых включает четырехчленные циклы, атомы фосфоновых кислородов которых лежат в вершинах полиэдров, в случае металлов с большим ковалентным радиусом, например, уранилом  $\text{UO}^{2+}$  или цирконием  $\text{Zr}^{\text{IV}}$ .<sup>155, 156</sup> Действительно, недавно было отмечено особое сродство фосфорилированных полиаминов к урану, в частности<sup>157</sup>.

2. Предположение о восьмичленных мостиковых циклах указанного выше типа было привлечено Блоком и сотрудниками для объяснения строения полимерных тетраэдрических комплексов  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Be}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  со вторичными диметил-, дифенил- и метилфенилфосфиновыми кислотами  $\text{R}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ <sup>158–160</sup>. Вероятность существования таких структур была подтверждена методами ИК спектроскопии<sup>161–163</sup> и рентгеноструктурного анализа<sup>164</sup> для соединений типа полимерного  $\{[\text{R}_2\text{PO}_2]_n\text{Co}\}_n$  и димерного  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PO}_2]_2\text{Co}(\text{CH}_3\text{COCHCOCH}_3)_2$ .

Кабачник, Дятлова, Медведь и Медынец предположили такого типа структуры для комплексов алкиленполифосфоновых и алкиленполиаминодиалкилфосфоновых кислот с бериллием<sup>134, 136</sup>. Повышенную устойчивость таких комплексов в кислой среде авторы связывают со стабилизацией молекулы в целом внутренними водородными связями, образуемыми молекулами координационной воды и фосфоновыми кислотородами подобно тому, как это предполагается для комплексов фосфатов<sup>165</sup> и аммиакатов ацетатов металлов<sup>166, 167</sup>. Таким образом, комплекс  $\text{Be}_2\text{H}_2\text{L}(\text{H}_4\text{L}—\text{ЭДДИФ, ОБИФ, ТБИФ})$  построен, по-видимому, так, что каждый ион бериллия координирован двумя кислородами разных фосфоновых групп, а указанные водородные связи образуют два дополнительных шестичленных цикла:



Расчеты показывают, что стабилизирующая водородная связь должна быть сильной: расстояние  $\text{O}\cdots\text{O}$  порядка 2,5–2,6 Å.

\*  
\*   \*  
\*

Из изложенного выше следует, что исследование эффективной и высокоизбирательной группы фосфорорганических комплексов далеко еще до завершения. Имеется ряд вопросов, которые должны быть изучены. Так, невыясненным остается механизм комплексообразования фосфоновой группировки, природа селективности ее действия. Необходимо получить более полные данные о зависимости между комплексообразующей способностью аминополифосфоновых кислот и положением ионов металлов в периодической таблице, объяснить причины отклонения от зависимости Ирвинга — Вильямса.



Однако уже сейчас наметились некоторые пути практического применения этой группы комплексонов. Обладая избирательностью действия, фосфорилированные полиамины могут успешно применяться для фракционного определения катионов, находящихся в трудноразделяемых сочетаниях. Большая разница в прочности комплексов полиаминополифосфоновых кислот с переходными металлами и РЗЭ, а также образование с РЗЭ растворимых и нерастворимых комплексов с достаточно большой разницей в константах устойчивости, позволяет не только отделять РЗЭ от переходных металлов, но создает перспективу разделения близлежащих пар РЗЭ. Комплексообразование аминоалкилфосфоновых кислот в кислой среде открывает широкие возможности при работе с легкогидролизуемыми солями элементов. Высокие константы устойчивости некоторых из рассмотренных комплексонов с  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  делают их перспективными как в сельском хозяйстве при излечивании медного и железного хлорозов растений, так и в энергетике для отмывки и пассивации поверхностей энергетического оборудования<sup>168</sup>.

Моноэфиры  $\alpha$ -анилинобензилфосфоновой кислоты могут быть использованы для экстракции металлов из водных растворов<sup>169</sup>. Запатентовано применение аминоалкилфосфоновых и аминоалкилфосфонистых кислот для умягчения воды<sup>23, 24</sup>, предотвращения разложения перекисных соединений (связывание катализатора окисления — ионов двухвалентной меди), удаления пятен ржавчины с металлических конструкций<sup>24</sup>, для хелатирования РЗЭ и тяжелых металлов<sup>35, 36</sup>, для предотвращения осаждения гидрата окиси алюминия при травлении алюминия и его сплавов<sup>170</sup>, в качестве нематоцидов и почвенных фунгицидов<sup>60</sup> добавок к смазочным маслам<sup>45, 94</sup> и пр.

#### IV. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

До недавнего времени сведения о биологических свойствах аминоалкилфосфоновых кислот были ограничены несколькими разрозненными публикациями, связанными с поисками бактериостатических препаратов.

Хотя аминоалкилфосфоновые кислоты могут рассматриваться как фосфорные аналоги аминокарбоновых кислот, входящих в состав растительных и животных организмов, однако долгое время не было известно о нахождении их в природе. Лишь в 1959 г. Хоригухи и Кандатсу<sup>171, 172</sup> удалось выделить из *Rumen Protozoa*  $\beta$ -аминоэтилфосфоновую кислоту  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ , которая была названа цилиатином. Это вещество оказалось первым примером существования соединений с С—Р-связью в биологических объектах. Позднее цилиатин и его глицериновый эфир были обнаружены также в бактериях типа *Tetrahymena*<sup>173–175</sup>, в морском анемоне *Anthopleura elegantissima*<sup>176</sup>, в *Medridium Dianthus*<sup>177</sup>. Кристаллическую структуру цилиатина расшифровал Окайа<sup>122</sup> методом рентгеноструктурного анализа. Предполагаемый механизм образования цилиатина в биологических системах приведен недавно Сегалом<sup>178</sup>.

При исследовании аминоарилфосфоновых кислот как возможных аналогов сульфамидных препаратов было найдено, что фосфаниловая (*p*-аминофенилфосфоновая) кислота и некоторые ее аналоги обладают бактерицидными свойствами<sup>179–184</sup>, а аминометилфосфоновая — подавляет вирус табачной мозаики<sup>185</sup>. Последнее соединение и некоторые другие аминоалкилфосфоновые кислоты могут тормозить развитие шелкопряда и куриного эмбриона, хотя они не являются естественными метаболитами этих организмов<sup>185</sup>. Было найдено также, что в процессе синтеза белка аминометилфосфоновая кислота понижает вклю-

чение метионина<sup>186</sup>. Существенных практических успехов в рассмотренной группе работ достигнуто не было.

Систематическое изучение биологических свойств аминокислот было предпринято в связи с синтезом и выявлением специфичности комплексообразования полиаминополиалкилфосфоновых кислот, когда открылись возможности применения веществ такого типа для лечения отравлений людей металлами. Широкие биологические исследования фосфорорганических комплексонов проводятся в настоящее время в Институте гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР одним из авторов этой статьи с сотрудниками. Было найдено<sup>187</sup>, что производные аминокислот, примененные парентерально в виде натриевых солей, переносятся животными (мышами, крысами, морскими свинками и кроликами) в больших дозах. Так,  $LD_{min}$  натриевой соли этилендиаминодиизопротилфосфоновой кислоты (соответствующий лекарственный препарат носит название «фосфицин») составляет для крыс и мышей 6 г/кг. Отсутствие у животных явлений гипокальцемии, обусловленное низким значением константы устойчивости комплекса с кальцием, позволило применять натриевые соли этих кислот даже при введении больших доз. Длительные повторные введения фосфицина не вызывали у животных изменений в приросте веса, пороге нервно-мышечной возбудимости к электрораздражителям, кровяном давлении, не нарушали функции почек и обезвреживающую функцию печени. У животных не было отмечено изменений в периферической крови. Фосфицин не изменял активность гидролаз, действующих на сложноэфирные связи (КФ.3.1).

В опытах с фосфицином- $C^{14}$  найдено, что препарат полностью выводится в течение ближайших двух суток после парентерального введения. Причем через сутки максимум активности имеет моча, однако значительная доля препарата выводится кишечником. После введения фосфицина- $C^{14}$  *per os* большая часть его выводится кишечником<sup>188</sup>. Детально исследовано влияние фосфицина на обмен кальция. В опытах с  $Ca^{45}$  было показано отсутствие опасности возникновения гипокальцемии при введении фосфицина<sup>188</sup>. Это существенно отличает фосфицин от полиаминополиуксусных кислот, применение которых в виде натриевых солей невозможно в связи с вызываемой ими гипокальцемией<sup>189</sup>. Малая устойчивость комплексонов кальция является важным свойством полиаминодифосфоновых кислот, так как из-за высокой концентрации кальция в крови этот катион конкурирует с любым из выводимых из организма металлов за место в комплексе.

Эффективность аминокислотных комплексонов в организме определяется не только устойчивостью комплексоната выводимого металла, но и способностью выводимого металла вытеснять кальций из комплекса. Положение равновесия процесса комплексообразования в организме зависит поэтому от соотношения констант устойчивости комплексонов выводимого из организма металла и кальция. Это положение не имеет существенного значения для полиаминодифосфоновых кислот из-за малой устойчивости их комплексов с кальцием, что явилось основным условием применения фосфорорганических комплексонов в биологии и медицине.

Экспериментальными исследованиями была показана целесообразность применения фосфицина для ускорения выведения из организма свинца<sup>190</sup>. При этом было найдено, что выведение свинца происходит не только почками, но и в значительной мере кишечником, что позволяет применять этот препарат более широко, не только в условиях клиники, но, возможно, и в амбулаторных условиях с лечебными и лечебно-профилактическими целями.

Способность аминополифосфоновых кислот образовывать устойчивые комплексы с медью обуславливает увеличение выведения меди из организма и открывает возможность их применения при лечении гепато-церебральной дистрофии<sup>191</sup>.

Образование устойчивых водорастворимых комплексов с бериллием позволило предложить фосфорорганические комплексоны в качестве средства, ускоряющего выведение из организма бериллия<sup>191-193</sup>. В то время как аминополикарбоновые кислоты не оказывают влияния на течение острой интоксикации солями бериллия и выведение его из организма, аминополифосфоновые кислоты, в частности фосфицин, диэтилентриамино-N',N'''-диизопропилфосфоновая и окса-бис-этиленаминоизопропилфосфоновая кислоты защищают животных от гибели при введении им абсолютно смертельных доз хлористого бериллия. При этом у животных не развиваются характерные для интоксикации бериллием дистрофические и некробиотические изменения во внутренних органах<sup>192</sup>. Защитный эффект комплексонов объясняется тем, что в организме образуется нетоксичный водорастворимый, быстро выводимый из организма комплекс с бериллием. В опытах с  $\text{Be}^7\text{Cl}_2$  показано, что увеличение выведения бериллия из организма имеет следствием уменьшение его содержания в костях, печени, почках, селезенке и легких<sup>191-193</sup>. О глубине элиминационного эффекта фосфорорганических комплексонов свидетельствует также нормализация обменных нарушений, вызываемых бериллием. Так, фосфорилированные полиамины в значительной мере реактивируют фосфогидролазу моноэфиров ортофосфата (КФ.3.1.3.1.), уменьшается билирубинемия<sup>191</sup>. Действие фосфицина усиливается при введении его совместно с цитратом натрия, пиридоксином и глюкуроновой кислотой<sup>192</sup>. Эффективность фосфорорганических комплексонов в отношении выведения из организма бериллия позволяет рассматривать их как перспективные лечебные и лечебно-профилактические средства при бериллиозе — одном из наиболее тяжелых профессиональных заболеваний.

Имеются указания об эффективности диэтилентриаминпентаметилфосфоновой кислоты в отношении урана<sup>157</sup>.

Показано, что частичное замещение карбоксильных групп в молекуле комплексона фосфоновыми повышает эффективность полученного соединения. Так, введение этилендиаминодиметилфосфоновой-диуксусной кислоты животным вызывает усиленное выведение  $\text{Y}^{91}$  и  $\text{Ce}^{144}$ . Однако применение соединений с полным замещением карбоксильных групп фосфоновыми привело к более высокому, по сравнению с аминополикарбоновыми кислотами, накоплению указанных радиоактивных элементов в организме<sup>194</sup>.

Теоретический и практический интерес представляют данные о влиянии комплексообразующих соединений на выведение из организма микроэлементов и состояние биок комплексов<sup>195-198</sup>. Возможность такого рода воздействия комплексонов, в том числе и фосфорорганических, обуславливается высокими значениями констант устойчивости комплексонов меди, железа, кобальта, цинка и др. Вводимые в организм аминополифосфоновые кислоты, связывая микроэлементы, вступают в конкурентные отношения с биок комплексами организма, и результат этого взаимодействия зависит от прочности связей микроэлементов с биок комплексами организма. Если комплексон действует на металл, лабильно связанный в биок комплекс, как это имеет место в глицилглицин-гидролазе (КФ.3.4.3.1), — возможно изъятие металла и нарушение функций фермента. В случае истинных металлоферментов, как цито-

хром — С—О<sub>2</sub> оксидоредуктаза (КФ.1.9.3.1) и цитохром С, нарушения комплекса не происходит, о чем свидетельствует сохранение структуры гема<sup>191</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. М. Дятлова, Р. П. Ластовский, Усп. химии, **34**, 1153 (1965).
2. А. А. Берлин, Н. Г. Матвеева, Там же, **29**, 277 (1960).
3. А. В. Николаев, Н. М. Синицын, С. М. Шубина, в сб. Экстракция, вып. 2, М., 1962, стр. 63.
4. А. М. Розен, З. И. Николотова, Ж. неорг. химии, **9**, 1725 (1964).
5. H. Freiser, Anal. Chem., **38**, 131R (1966).
6. R. R. Imani, K. Moedritzer, J. Phys. Chem., **66**, 1349 (1962).
7. C. F. Baes мл., Nucl. Sci. a. Engng., **16**, 405 (1963).
8. T. H. Siddall, C. A. Prohaska, Inorg. Chem., **4**, 783 (1965).
9. T. Rumpf, V. Chavane, C. r., **224**, 919 (1947).
10. G. M. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2112 (1947).
11. J. C. Popoff, L. K. Huber, B. P. Block, P. D. Morton, J. Org. Chem., **28**, 2898 (1963).
12. V. Chavane, C. r., **224**, 406 (1947).
13. H. Suter, Австр. пат. 171706 (1952); С., **1953**, 741.
14. B. W. Hotten, F. O. Johnson, Ам. пат. 2862882 (1956); С. А., **53**, 6602 (1959).
15. V. Chavane, Bull. [5], **15**, 774 (1948).
16. L. Meier, Angew. Chem., **78**, 549 (1965).
17. M. Engelmann, J. Piki, Ам. пат. 2304516 (1942); С. А., **37**, 3261<sup>1</sup> (1943).
18. J. Piki, Ам. пат. 2328368 (1943); С. А., **38**, 754<sup>11</sup> (1944).
19. N. Kreuzkamp, E. M. Genser, Arch. Pharmaz., **295/67**, 188 (1962).
20. Б. Е. Иванов, С. С. Крохина, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 424.
21. Б. Е. Иванов, В. Ф. Желтухин, Там же, **1967**, 1396.
22. Б. А. Арбузов, М. В. Золотова, Изв. АН СССР, ОХН, **1964**, 1793.
23. J. Lerch, A. Kottler, Пат. ФРГ 1002355 (1957); С. А., **53**, 21814e (1959).
24. Henkel et Cie G. m. b. H., Франц. пат. 1344796 (1963); С. А., **60**, 11654h (1964).
25. J. R. Chambers, A. F. Isbell, J. Org. Chem., **29**, 832 (1964).
26. M. Oesterlin, Ztschr. angew. Chem., **45**, 536 (1932).
27. J. Finkelstein, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2397 (1946).
28. G. M. Kosolapoff, Там же, **70**, 1283 (1948).
29. А. Н. Пудовик, ДАН, **80**, 65 (1951).
30. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Изв. АН СССР, ОХН, **1961**, 605.
31. A. Burger, W. H. Shelver, J. Med. a. Pharm. Chem., **4**, 225 (1961).
32. G. Манеске, Н. Heller, Пат. ФРГ, кл. 12p5 (с 07f) № 1153022 (1964); РЖХим., **1965**, 7н 52П.
33. К. А. Петров, А. М. Гаврилова, В. К. Шатунов, В. П. Короткова, ЖОХ, **31**, 3076 (1961).
34. G. Vincent, J. Charpius, Bull. (2), **45**, 501 (1886).
35. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Изв. АН СССР, ОХН, **1951**, 95.
36. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Там же, **1950**, 635.
37. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Синтезы органических соединений, сб. 2, М., 1952, стр. 12.
38. Н. Хлебárov, Изв. Ин-та хим. средства сельск. стоп., **1962**, к. I, 13; РЖХим., **1963**, 15ж 256.
39. L. D. Freedmann, G. O. Doak, J. Org. Chem., **29**, 2450 (1964).
40. H. Mijata, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 127 (1963).
41. G. Schwarzenbach, H. Ackermann, P. Ruckstuhl, Helv. chim. acta, **32**, 1775 (1949).
42. Culag Ltd., Швейц. пат. 275435 (1951); С. А., **47**, 144c (1953).
43. Р. П. Ластовский, М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, В. В. Сидоренко, Н. В. Лапина, Авт. свид. СССР, кл. 12o 26/01 (с 07f), № 1020170 (1965); Изобретения, **1966**, № 18, 40, № 185911.
44. F. C. Bersworth, Ам. пат. 2599807 (1952); С. А., **47**, 4360i (1953).
45. F. C. Bersworth, Ам. пат. 2841611 (1958); РЖХим., **1961**, 11л131.
46. F. C. Bersworth, Ам. пат. 2609390 (1952); С., **1953**, 8997.
47. S. Westerback, A. E. Martell, Nature, **178**, 321 (1956).
48. S. Westerback, K. S. Rajan, A. E. Martell, J. Am. Chem. Soc., **87**, 2567 (1965).
49. C. V. Bancs, R. E. Yerrick, Anal. Chem. Acta, **20**, 301 (1959).
50. E. Uhlig, W. Achilles, Ztschr. Chem., **5**, 109 (1965).
51. Dow Chem. Co., Англ. пат. 744633 (1956); С. А., **50**, 16828f (1956).
52. N. Kreuzkamp, W. Mengel, Arch. Pharmaz., **296/67**, 773 (1962).

53. M. Ramsey, C. Kezerian, Ам. пат. 2917528 (1959); С. А., 54, 24399i (1960).
54. M. Ramsey, C. Kezerian, Ам. пат. 2964549 (1960); С. А., 55, 13319i (1961).
55. Dow Chem. Co., Англ. пат. 744926 (1956); С. А., 52, 2057h (1958).
56. Dow Chem. Co., Англ. пат. 750481 (1956); С. А., 52, 2058b (1958).
57. Л. П. Дивинская, В. Е. Лиманов, Е. К. Скворцова, Г. М. Путятин, А. В. Старков, Н. И. Гринштейн, Э. Е. Нифантьев, ЖОХ, 36, 1244 (1966).
58. G. Manescke, H. Heller, Пат. ФРГ 1175242 (1964); С. А., 61, 13346 (1964).
59. М. К. Ильина, И. М. Шермергорн, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 1346.
60. A. D. F. Toy, E. H. Uhing, Ам. пат. 3160632 (1964); С. А., 62, 4053f (1965).
61. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, ДАН, 84, 689 (1952).
62. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, ДАН, 84, 717 (1952).
63. E. K. Fields, J. Am. Chem. Soc., 74, 1528 (1952).
64. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Изв. АН СССР, ОХН, 1954, 1024.
65. В. С. Абрамов, ЖОХ, 22, 647 (1952).
66. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Изв. АН СССР, ОХН, 1953, 868.
67. H. Hellmann, G. Opitz,  $\alpha$ -Aminoalkylierung, G. m. b. H., 1960, стр. 79—83.
68. В. М. Родионов, Усп. химии, 3, 273 (1951).
69. А. Е. Арбузов, Тр. сессии АН СССР по орган. химии, М.—Л., 1939, стр. 229, 238.
70. Н. Д. Зелинский, Г. Стадников, ЖРХО, 38, 722 (1906); 40, 790, 794 (1908).
71. F. Tiemann, Ber., 13, 381 (1880); 14, 1957 (1881).
72. H. Backer, H. Mulder, Rec. trav. Chim., 53, 1120 (1934).
73. M. McIlwain, J. Chem. Soc., 1941, 75.
74. B. Reichert, Die Mannich-Reaction, Berlin, 1959.
75. H. Huben, Methoden der organ. Chemie, 1957, 11/1, стр. 732.
76. H. Coates, P. T. Hoyle, Англ. пат. 854182 (1960); С. А., 56, 1482 (1962).
77. L. Meier, Helv. chim. acta, 48, 1034 (1965).
78. L. Meier, Там же, 49, 842 (1966).
79. K. Issleib, R. Kimmell, Ztschr. Chem., 7, 235 (1967).
80. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Т. А. Матрющкова, ДАН, 92, 959 (1953).
81. E. N. Walsch, J. Am. Chem. Soc., 81, 3023 (1959).
82. N. Kreuzkamp, K. Stork, Naturwiss., 47, 497 (1960).
83. K. Moedritzer, R. R. Irani, J. Org. Chem., 31, 1603 (1966).
84. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Г. К. Козлова, В. С. Балабуха, Е. А. Миронова, Л. И. Тихонова, Изв. АН СССР, ОХН, 1960, 651.
85. R. Sallmann, Швейц. пат. 336065 (1959); РЖХим., 1961, 14-л126.
86. Сюй Юань-яо, Цзян Си-ци, Юань Чэн-е, Ху асюэ сюэбао, Acta chim. sinica, 30, 526 (1964); РЖХим., 1966, 5ж383.
87. К. А. Петров, Ф. Л. Макляев, Н. К. Близнюк, ЖОХ, 29, 591 (1959).
88. T. M. Beck, E. N. Walsch, Ам. пат. 3076010 (1963); РЖХим., 1964, 24н57П.
89. В. Е. Burgert, H. Tolkmith, Ам. пат. 2870190 (1959); С. А., 53, 11225i (1959).
90. R. Moss, Ам. пат. 2959590 (1960); РЖХим., 1962, 5л379.
91. E. K. Fields, Ам. пат. 2635112 (1949); С. А., 48, 7049 (1954).
92. G. Oertel, H. Holtschmidt, G. Braun, Бельг. пат. 617051 (1962); С. А., 58, 3458e (1963).
93. T. C. Myers, A. O. Jibril, J. Org. Chem., 22, 180 (1957).
94. Франц. пат. 1122104 (1955); С., 1958, 10501.
95. Т. Я. Медведь, М. И. Кабачник, Изв. АН СССР, ОХН, 1954, 314.
96. M. E. Chalmers, G. M. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc., 75, 5278 (1953).
97. Т. Я. Медведь, М. И. Кабачник, Изв. АН СССР, ОХН, 1957, 1357.
98. V. Jagodic, Chem. Ber., 93, 2308 (1960).
99. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Г. К. Козлова, В. С. Балабуха, М. М. Сенявин, Л. И. Тихонова, Изв. АН СССР, ОХН, 1958, 1070.
100. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Н. М. Дятлова, М. Н. Русина, М. В. Рудомино, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 150П.
101. Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, Е. А. Миронова, В. С. Балабуха, М. И. Кабачник, Там же, 1967, 351.
102. Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, Методы получения химич. реактивов и препаратов, ИРЕА, М., вып. 18 (в печати).
103. Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, Там же, вып. 18 (в печати).
104. В. В. Сидоренко, Р. П. Ластовский, Н. В. Лапшина, Т. Н. Коноплева, Там же, вып. 17, стр. 57 (1968).
105. А. Н. Пудовик, ДАН, 83, 865 (1952).
106. А. Н. Пудовик, Н. В. Корчемкина, Изв. АН СССР, ОХН, 1952, 940.
107. А. Н. Пудовик, М. А. Пудовик, ЖОХ, 36, 1467 (1966).
108. N. Kreuzkamp, G. Cordes, Ann., 623, 103 (1959).
109. N. Kreuzkamp, Naturwiss., 48, 620 (1961).
110. A. E. Frost, Ам. пат. 3036108 (1962); РЖХим., 1964, 8н 96П.

111. H. Zimmer, J. P. Bercz, *Ann.*, **686**, 107 (1965).
112. G. Borissov, N. Hristova, Докл. Болг. Акад. наук, **19**, 725 (1966).
113. J. Kennedy, G. E. Ficken, *J. Appl. Chem.*, **8**, 465 (1958).
114. H. Schmidt, *Ber.*, **81**, 477 (1948).
115. W. M. Linfield, E. Jungermann, A. F. Guttmann, *J. Org. Chem.*, **26**, 4088 (1961).
116. Б. Е. Иванов, Л. А. Кудрявцева, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 1498.
117. В. П. Евдаков, Л. И. Мизрах, Л. Ю. Сандалова, ДАН, **162**, 573 (1965).
118. Л. Ю. Сандалова, Л. И. Мизрах, В. П. Евдаков, ЖОХ, **35**, 1314 (1965).
119. R. F. Hudson, R. J. G. Searle, F. H. Devitt, *J. Chem. Soc.*, **1966B**, 789.
120. N. Ockerbloom, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 235 (1958).
121. V. Chavane, *Ann. Chem.*, **4**, 352 (1949).
122. Y. Okaya, *Acta crystallogr.*, **20**, 712 (1966).
123. R. D. Burpitt, V. W. Goodlett, *J. Org. Chem.*, **30**, 4307 (1965).
124. Л. И. Тихонова, Ж. неорг. химии, **10**, 132 (1965).
125. Н. М. Дятлова, М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, Ю. Ф. Белугин, ДАН, **161**, 607 (1965).
126. М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, Ю. Ф. Белугин, В. В. Сидоренко, ДАН, **175**, 3511 (1967).
127. Н. М. Дятлова, Ю. Ф. Белугин, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, Химические реактивы и препараты, 1966, вып. 29, стр. 202.
128. Н. М. Дятлова, Ю. Ф. Белугин, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, Там же, стр. 192.
129. E. Uhlig, W. Achilles, *Proc. 9. I. C. C. C.*, Geneva, 1966, стр. 95.
130. H. Irving, R. J. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3192.
131. К. Б. Яцимирский, Ж. неорг. химии, **1**, 2451 (1956).
132. Н. М. Дятлова, Н. Н. Барханова, Химические реактивы и препараты, 1966, вып. 29, стр. 209.
133. М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, В. В. Медынец, М. В. Рудомино, ДАН, **164**, 1311 (1965).
134. Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, В. В. Медынец, М. И. Кабачник, ЖОХ, **38**, 1076 (1968).
135. Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, В. В. Медынец, М. И. Кабачник, Там же, **38**, 1065 (1968).
136. Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, В. В. Медынец, М. И. Кабачник, Там же, **38**, 1071 (1968).
137. G. Schwarzenbach, H. Senn, G. Ackermann, *Helv. chim. acta*, **40**, 1885 (1957).
138. H. Kroll, M. Gordon, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **88**, 341 (1960).
139. J. Mackey, M. Hiller, J. Powell, *J. Phys. Chem.*, **66**, 311 (1962).
140. G. Anderegg, *Helv. chim. acta*, **47**, 1802 (1964).
141. F. A. Cotton, R. H. Soderberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2408 (1963).
142. F. A. Cotton, D. M. L. Goodgame, R. H. Soderberg, *Inorg. Chem.*, **2**, 1162 (1963).
143. C. Adison, W. B. Simpson, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 598.
144. Е. А. Шугам, Л. М. Школьников, Усп. химии, **28**, 896 (1959).
145. M. Corbett, B. F. Hoskins, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1530 (1967).
146. F. A. Cotton, J. C. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2941 (1964).
147. К. Б. Яцимирский, Н. А. Костромина, З. А. Шека, Н. К. Давиденко, Е. Е. Крисс, В. И. Ермоленко, Химия комплексных соединений редкоземельных элементов, «Наукова думка», Киев, 1966, стр. 129.
148. D. F. Peppard, G. W. Mason, J. L. Maier, W. J. Driskoll, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **4**, 334 (1957).
149. В. А. Михайлов, Э. Ф. Григорьев, Ж. неорг. химии, **9**, 867 (1964).
150. N. M. Dyatlova, M. I. Kabatchnik, T. Ya. Medved, *Oster. Chem. Ztg.* **66**, 175 (1965).
151. J. L. Hoard, *Proc. 8. I. C. C. C.*, Vienna, **1964**, 135.
152. M. D. Lind, B. Lee, J. L. Hoard, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1611 (1965).
153. G. H. Cohen, J. L. Hoard, Там же, **86**, 2749 (1964).
154. Е. А. Шугам, Л. И. Школьников, Химич. реактивы и препараты, 1959, вып. 23, стр. 166.
155. J. Kennedy, R. V. Davies, *Chem. a. Ind.*, **1956**, 378.
156. G. H. Nancollas, V. Pekareck, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **27**, 1409 (1965).
157. В. С. Балабуха, Л. И. Тихонова, Л. М. Разбитная, Д. Д. Смолин, Н. О. Разумовский, О. Л. Торчинская, в сб. Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов, Атомиздат, М., 1966, стр. 469.
158. В. P. Block, S. H. Rose, C. W. Schaumann, E. S. Roth, J. Simkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3200 (1962).

159. B. P. Block, J. Simkin, *Inorg. Chem.*, **2**, 688 (1963).
160. S. H. Rose, B. P. Block, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2076 (1965).
161. G. E. Coates, D. S. Golighthy, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2523.
162. A. E. Seraceno, B. P. Block, *Inorg. Chem.*, **3**, 1699 (1964).
163. V. Giancotti, A. Ripamonti, *La Chim. e Ind.*, **48**, 1065 (1966).
164. C. E. Wilkes, R. A. Jacobson, *Inorg. Chem.*, **4**, 99 (1965).
165. H. Brintzinger, *Helv. chim. acta*, **48**, 47 (1965).
166. J. N. Nieckert, F. R. L. Schoemins, *Acta crystallogr.*, **6**, 609 (1953).
167. А. И. Григорьев, А. Г. Погодилова, А. В. Новоселова, *Ж. неорг. химии*, **10**, 772 (1965).
168. Водный режим тепловых электростанций (обычных и атомных) под ред. Т. Х. Моргуловой, «Энергия», М., 1965, стр. 186.
169. V. Jagodić, D. Grdenić, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **26**, 1103 (1964).
170. R. Schneider, H. Kasperl, G. Ziehr, Пат. ФРГ, кл. 48d, 2, 5/02 (C 23g), № 1206264 (1966); РЖХим., **1967**, 13К76П.
171. M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature*, **184**, 901 (1959).
172. M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, **24**, 565 (1960).
173. M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Agr. Biol. Chem. Japan*, **26**, 721 (1962).
174. M. Horiguchi, M. Kandatsu, Там же, **28**, 408 (1964).
175. H. Rosenberg, *Nature*, **203**, 299 (1964).
176. J. S. Kitteredge, E. Roberts, D. G. Simonsen, *Biochem.*, **1**, 624 (1962).
177. L. D. Quin, *Science*, **144**, 1133 (1964).
178. W. Segal, *Nature*, **208**, 1284 (1965).
179. H. Bauer, S. M. Rosenthal, *Pub. Health. Rep.*, **54**, 2093 (1939).
180. M. U. Smith, E. W. Emmart, B. B. Westfall, *J. Pharm. Exper. Therap.*, **74**, 163 (1942).
181. R. Kuhn, E. F. Moller, G. Wendt, *Ber.*, **75**, 711 (1942).
182. U. K. Kanitkar, B. V. Bhide, *Current Sci.*, **16**, 223 (1947).
183. J. M. Klotz, R. T. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 473 (1947).
184. J. D. Thayer, H. J. Magnuson, M. S. Gravatt, *Antibiot. a. Chemotherapy*, **3**, 256 (1953).
185. В. Л. Рыжков, М. И. Кабачник, Л. М. Тарасевич, Т. Я. Медведь, Н. А. Зейтленок, Н. К. Марченко, В. А. Ватжанова, Е. Ф. Уланова, Н. В. Чебуркина, ДАН, нов. серия, **98**, 849 (1951).
186. J. B. Melchior, O. Klotze, J. M. Klotz, *J. Biol. Chem.*, **189**, 411 (1951).
187. О. Г. Архипова, Т. Я. Медведь, М. И. Кабачник, *Гиг. тр. и профзаб.*, **1964**, № 7, 35.
188. О. Г. Архипова, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, М. И. Кабачник, Там же, **1965**, № 1, 46.
189. H. Foremann, *Archiv. Industr. Hygiene*, **7**, 138 (1953).
190. О. Г. Архипова, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, М. И. Кабачник, *Гиг. тр. и профзаб.*, **1963**, № 12, 33.
191. О. Г. Архипова, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, в сб. Третья Всес. конф. по химии и применению фосфорорг. соед., 1965, «Наука», М., 1968.
192. О. Г. Архипова, Т. А. Кочеткова, М. В. Рудомино, Т. Я. Медведь, М. И. Кабачник, ДАН, **158**, 1235 (1964).
193. О. Г. Архипова, Т. Я. Медведь, М. В. Рудомино, М. И. Кабачник, *Гиг. тр. и профзаб.*, **1967**, № 3, 19.
194. О. Л. Торчинская, Н. О. Разумовский, Е. А. Миронсова, см. <sup>157</sup>, стр. 488.
195. О. Г. Архипова, Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, М. И. Кабачник, В. В. Мединцев, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, **1968** (в печати).
196. О. Г. Архипова, Там же, **1966**, № 7, 59.
197. О. Г. Архипова, Н. К. Демюкидова, *Фармак. и токсик.*, **1967**, № 2, 230.
198. О. Г. Архипова, Е. Я. Голубович, Там же, **1965**, № 1, 92.
199. S. Chabereck, A. E. Martell, *Org. sequist. agents*, N. Y., 1959, стр. 511—580.
200. T. Moeller, L. Thomson, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **24**, 499 (1962).

Институт элементоорганических  
соединений АН СССР  
Институт химических реактивов  
и особо чистых  
химических веществ  
Институт гигиены труда  
и профзаболеваний АМН СССР, Москва