

УДК 547.241

## ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ И ТИОФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ

*Разводовская Л. В., Грапов А. Ф., Мельников Н. Н.*

Обзор посвящен методам синтеза, химическим реакциям, реакционной способности и превращениям в живых организмах и окружающей среде фосфорил- и тиофосфориламиногетероциклов, многие из которых являются биологически активными веществами и применяются в народном хозяйстве.

Библиография — 170 ссылок.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	239
II. Методы получения фосфорилированных аминогетероциклов	240
III. Реакции фосфорилированных и тиофосфорилированных аминогетероциклов	253

### I. ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные производные аминогетероциклов применяются в различных областях народного хозяйства; особо следует отметить использование сульфамидогетероциклов в качестве лекарственных препаратов. Близкие к ним по строению фосфорилированные и тиофосфорилированные аминогетероциклы также обладают разнообразной биологической активностью. При этом на характер активности существенное влияние оказывает как природа гетероцикла, так и строение фосфорного остатка. В качестве фунгицидов запатентованы фосфорилированные и тиофосфорилированные аминотиадиазолы [1], аминотиазолы [2—8], аминотиазолы [1]. Диэтиленаминофосфорилпроизводные 2- и 4-аминопиримидина [9—12], аминопурина [13—15], 3-аминопиридиназина [16], 2-амино-1,3,4-тиадиазола [17—19] обладают канцеролитической активностью против различных штаммов *Leukemia* и *Sarcoma*. Имеются данные о гербицидной и рострегулирующей активности фосфориламинотиазолов [20], фосфориламинотиазолов [21], фосфориламинотиазинов [22—27]; гербицидным действием обладают также производные 4-фосфазопиридиназина [28]. Отмечена слабая бактерицидная активность производных фосфориламинопиридинина [29].

Однако наибольшее число фосфориламиногетероциклов обладают инсектоакарицидной активностью. В качестве инсектоакарицидов описаны производные аминопирана [30], аминотиетана [31—34], аминодитиолана [35—37], аминооксазола и аминооксазолина [38—41], аминотиазола и аминотиазолина [38, 41—48], аминооксазина [41], аминотиазола [2, 4, 5, 8, 21], амино-1,3,4- и амино-1,2,4-тиадиазола [49, 50], аминотиазина [51] и аминофентиазина [52].

Некоторые из фосфорил- и тиофосфориламиногетероциклов нашли практическое применение в качестве химических средств защиты растений и лекарственных препаратов. В качестве инсектицидов широкого спектра действия для борьбы с комплексом вредителей на хлопчатнике используются 2-диэтокситиофосфориламино-1,3-дитиолан и 2-диэтокситиофосфориламино-4-метил-1,3-дитиолан под фирменными названиями «циолан» (дитиолен) и «дитиолан» [53]. В качестве системного фунгицида для борьбы с мучнисторосными грибами в небольших масштабах применяется 5-амино-3-фенил-1Н-1,2,4-триазолил-1-бисдиметиламидофосфат (триамифос, вепсин) [53—57]. В качестве экспериментального гербицида для борьбы с сорняками в посевах сахарной свеклы испытывается 5-(триметоксифосфазо)-4-бром-2-фенилпиридин-3-он (препарат СГА 18796) [53]. В медицинской практике для лечения гиподермий используется диазиридинил-2-пиримидил-амидофосфат (фос-

фамид) [11]. Противоопухолевый препарат 2-диметиламино-6-диазиридинилфосфориламино-7-метилпурин (фопурин) эффективен против различных форм лейкозов у лабораторных животных [58—59].

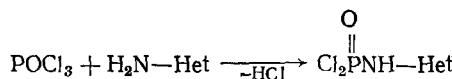
Учитывая все возрастающее значение фосфорилированных и тиофосфорилированных аминогетероциклов для практики народного хозяйства, мы сочли своевременным составить настоящий обзор литературных данных о методах получения, химических и физических свойствах данного класса соединений. Обзор охватывает литературу до середины 1980 г.

## II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛОВ

Наиболее распространенным методом получения фосфорил- и тиофосфориламиногетероциклов является реакция фосфорилирования аминогетероциклов. В качестве фосфорилирующих агентов могут быть использованы хлорокись фосфора, хлорангидриды и изотиоцианаты кислот фосфора, дифосфадитиетаны, кислые фосфиты, пятихлористый фосфор и др.

### 1. Фосфорилирование хлорангидридами кислот тетракоординированного атома фосфора

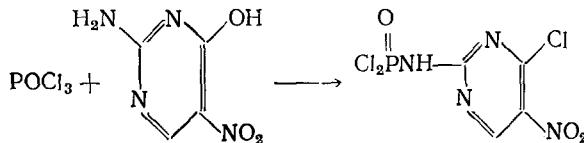
При взаимодействии хлорокиси фосфора с аминогетероциклами образуются соответствующие дихлорангидриды амидофосфорных кислот (Het — остаток гетероцикла):



В качестве исходных аминогетероциклов использованы 2-, 3- и 4-аминоиридины [10, 60], 2- и 4-аминоириимицины [10, 12, 61—65], 2-аминотиадиазолы [17, 19, 66, 60], 2-аминобензтиазол [67], 3-аминоиндол [68], аминопурины [14, 69], 3-аминоиридазин [70], креатинин [71], сидонимин [72]. Обычно эти реакции проводят при кипячении в избытке хлорокиси фосфора в течение нескольких часов, иногда при нагревании в органическом растворителе, например в бензole [64] или дихлорэтане [72, 73].

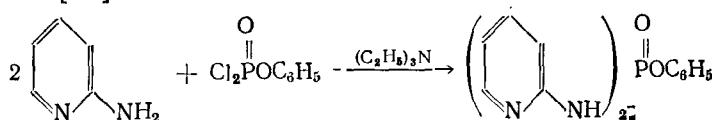
Аналогично протекают реакции с вторичными гетероциклическими аминами, такими как 2-алкиламино-1,3,4-тиадиазолы [18, 19], 2-алкиламино-*симв-триазины* [24, 73], 2- и 4-алкиламиноириимицины [74—76]. Отметим, что при кипячении 2,4-бис-этиламино-6-хлор-*симв-триазина* с хлорокисью фосфора в течение нескольких часов образуются продукты фосфорилирования только по одной аминогруппе [23, 25].

В реакции с 2-амино-4-окси-5-нитропириимицином хлорокись фосфора является не только фосфорилирующим, но и хлорирующим агентом [77—78]:

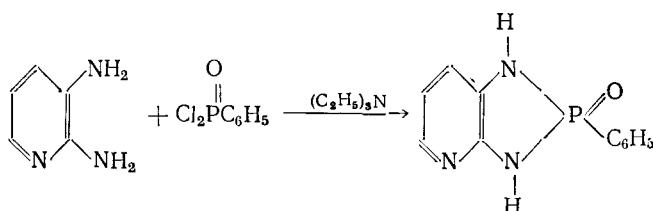


Этот метод использован и для синтеза меченых соединений [15].

При взаимодействии дихлорангидридов кислот фосфора с аминогетероциклами в присутствии третичных аминов выделены соответствующие диамиды кислот фосфора [29, 79, 80]. Кипячением в диоксане 1 моля дихлорангидрида *n*-нитрофенилфосфоновой кислоты с 4 молями аминогетероцикла получены *бис*-(2-пиридилиламино)- и *бис*-(2-пиримидиламино)-*n*-нитрофенилфосфонаты с выходами 43 и 7% соответственно [80]. В сходных условиях получены и *бис*-(2-пиридилиламино)-*O*-арилфосфаты [29]:

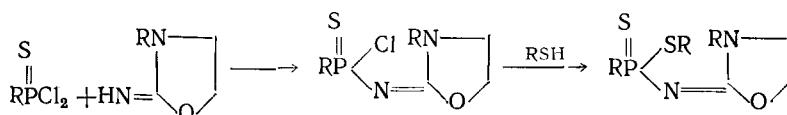


Интересно отметить, что 2,4-диаминопиридин и дихлорангидрид фенилфосфоновой кислоты при нагревании в бромбензоле при 90–100° при избытке третичного амина [81] дают бициклический продукт конденсации.



4,5-Диаминопirimидин в аналогичную реакцию не вступает [81].

В ряде случаев удается осуществить контролируемое замещение только одного атома хлора в дихлорангидридах тиокислот фосфора на остаток аминогетероцикла, но при этом, как правило, монохлорангидриды без выделения в чистом виде обрабатывают нуклеофильными реагентами и получают соответствующие амидоэфиры тиокислот фосфора. Например, дитиофосфорилпроизводные иминооксазолидина получают реакцией дихлортиофосфатов с иминооксазолидином и последующей обработкой тиолом в присутствии едкого натра [38, 82]:



Взаимодействием дихлорангидрида хлорбутилфосфоновой кислоты с 2-аминопиридином и дальнейшим гидролизом водой в присутствии триэтиламина получен кислый эфир соответствующей пиридилиамидофосфоновой кислоты [83].

Изучены реакции монохлорангидридов эфиро-, амидо- и эфироамидокислот фосфора с 2-, 3- и 4-аминопиридинами [29, 84–88], 2- и 4-аминопirimидинами [85, 89, 90], 2-аминодитиоланом и его солью [36], 2-иминодитиолом и его солью [91], производными 4-аминопиразола [92], 2-аминоимидазолином [79], 2-аминотиазолом [79, 85, 93, 94], 3-алкил-2-иминотиазолинами [43, 44, 95], 2-аминотиазолином [79], 3-алкил-2-иминотиазолидинами [38, 41, 82, 96–97], 2-иминооксазолидинами [38, 41, 82, 96–98], 2-амино-1,3,4-тиадиазолом [49], 3-алкил-2-иминопергидрооксазинами [38, 41, 97], 2-аминохинолином [86], 2-амино-бензимидазолом [99], 1,3-диметил-2-иминобензимидазолином [99], 2-аминобензтиазолом [85, 99], 3-алкил-2-иминобензтиазолином [85, 99], 2-аминобензоксазолом [99], 3-алкил-2-иминобензоксазолином [99] и 2-аминофентиазином [52].

Процесс проводят при нагревании смеси хлорангидридов кислот фосфора с аминогетероциклами или их солями в органических растворителях в присутствии третичных оснований, двойного избытка аминогетероцикла или неорганического основания, а также в двухфазной системе вода — органический растворитель в присутствии едких щелочей. На течение реакции и выход конечных продуктов существенное влияние оказывают строение хлорангидридов кислот фосфора, основность исходных аминогетероциклов и природа растворителя.

Как правило, хлорангидриды кислородных кислот фосфора гладко реагируют с аминогетероциклами в присутствии третичных оснований в неполярных и в полярных растворителях и образуют соответствующие амиды с хорошими выходами. Однако диалкилхлорфосфаты с 2-аминохинолином в бензоле не реагируют; продукты фосфорилирования с выходом 35% получены при проведении процесса в диоксане при 100° [86]. N-Оксид 2-аминопиридинина при взаимодействии с диалкилхлорфосфатами превращается в свой гидрохлорид [87].

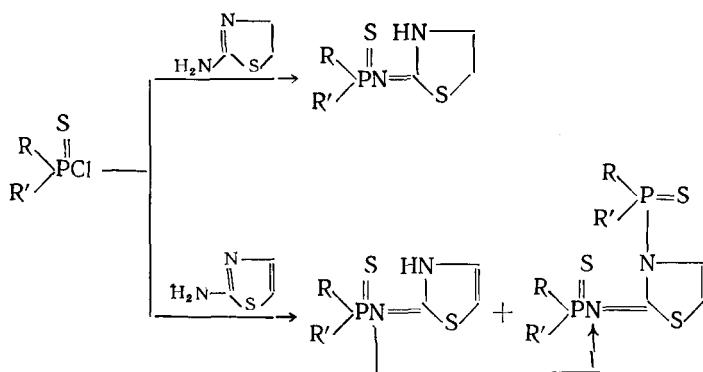
Следует отметить, что иногда диалкилхлорфосфаты выступают не как фосфорилирующие, а как алкилирующие средства. Диметилхлорфосфат бурно реагирует с 2-аминопиридином с самопроизвольным разогреванием до 230°, из продуктов реакции выделен N-метилпиридинмин [100].

При взаимодействии N-оксида 2-аминохинолина с диалкилхлорфосфатами образуются продукты его алкилирования по эндоциклическому атому азота [86].

На примере реакции 2-аминопиридина с хлорангидридами кислот фосфора можно проследить снижение реакционной способности при переходе от диарилхлорфосфатов и диарилхлортиоfosфатов к хлорангидриду диметилтиофосфиновой кислоты, вызванное уменьшением электронной плотности на атоме фосфора. Например, 2-аминопиридин гладко реагирует с диарилхлорфосфатами и тиоfosфатами в бензоле или толуоле в присутствии третичных оснований [29]; выходы при этом достигают 60%. 2-Пиридиниламидопроизводные О-арилметилфосфоновых и тиоfosфоновых кислот получены с выходами 40—70% при кипячении компонентов в бензоле в течение нескольких часов [84]. В этих условиях О-этилметилтиофосфонат выделен с выходом <20% [84], а при проведении реакции хлорангидрида диметилтиофосфиновой кислоты с 2-аминопиридином во влажном бензоле выделен только тетраметилдитиопирофосфинат [85]. Однако при использовании в качестве растворителя безводного пиридина тиоfosфорилирование 2-аминопиридина (а также 2-аминопиридинина, 2-аминотиазола и 2-аминобензтиазола) приводит к диметилтиофосфориламиногетероциклам с выходами 60—70% [85].

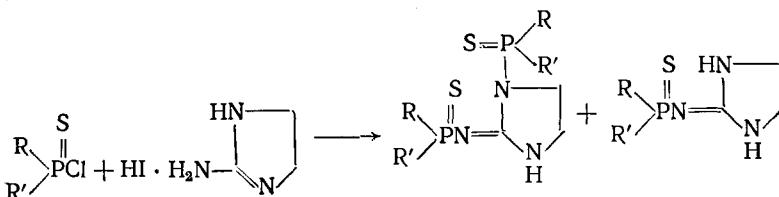
В общем случае, сильно основные аминогетероциклы и гетероциклические иминосоединения ароматического характера относительно легко замещают хлор в хлорангидридах фосфорных, фосфоновых и фосфиновых кислот, а также их тиоаналогов при проведении реакции как в неполярных, так и в полярных растворителях. Гетероароматические соединения типа 2-аминопиридина и 2-аминопиридинина, плохо или совсем не реагируют желаемым образом. Переход от неполярных к полярным растворителям иногда приводит к повышению реакционной способности исходных компонентов и получению фосфорил- или тиоfosфориламиногетероциклов [85, 86].

При изучении реакции аминогетероциклов, содержащих аминовую систему, с хлорангидридами кислородных и тиокислот фосфора отмечено, что в зависимости от фосфорилирующего агента образуются моно- или дифосфорилированные продукты [79]. С хлорангидридами фосфоновых кислот во всех случаях образуются только 2-фосфорил-аминопроизводные. С хлорангидридами тиокислот фосфора реакции протекают специфически в зависимости от природы амина. 2-Аминотиазолин с хлорангидридами тиоfosфоновых кислот образует продукты тиоfosфорилирования по эндоциклическому атому азота, в то время как в реакции с 2-аминотиазолом получается смесь продуктов тиоfosфорилирования как по эндоциклическому, так и по обоим атомам азота.



По-видимому, продукт дифосфорилирования получается в результате ступенчатого замещения атома водорода аминогруппы на остаток тиофосфоновой кислоты.

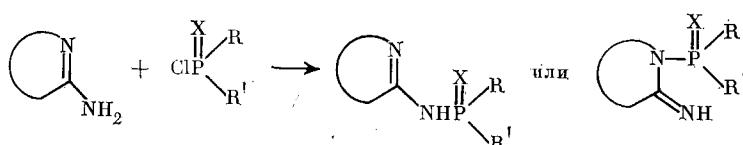
При реакции эквимолярных количеств гидроиода 2-аминоимидазолина с хлорангидридами тиофосфоновых кислот в присутствии 2 молей триэтиламина с выходом 20% выделены продукты дифосфорилирования 2-аминоимидазолина. Взаимодействие 3 молей хлорангидрида О-фенилметилтиофосфоновой кислоты с 1 молем гидроиода 2-аминоимидазолина приводит к смеси продуктов ди- иmonoфосфорилирования [79]



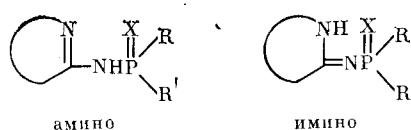
Различие в протекании реакций тиофосфорилирования является следствием понижения нуклеофильности циклического атома азота в ряду тиофосфорилированных 2-аминоимидазолина, 2-аминотиазола, 2-аминотиазолина [79]. Отсутствие продуктов дифосфорилирования в ряду фосфоновых кислот объясняется не только понижением электронной плотности на эндоциклическом атоме азота в фосфориламиногетероциклах по сравнению с их тиофосфориланалогами, вследствие более сильного электроноакцепторного влияния фосфорильной группы, но и наличием сильной внутримолекулярной связи между фосфорильным кислородом и атомом водорода, находящимся при циклическом атоме азота.

При взаимодействии 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола или его соли с хлорангидридами кислот фосфора образуется продукт фосфорилирования только по одной аминогруппе [49].

Аминогетероциклы, содержащие амидиновый фрагмент  $N=C=N$ , в которых один из атомов азота является эндоциклическим, могут фосфорилироваться как по эндо-, так и по эндоциклическому атомам азота.



Кроме того 2-фосфорил (тиофосфорил) амино-1-азагетероциклы могут существовать в виде амино- или иминоформы.

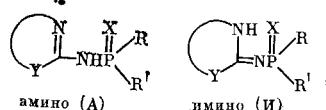


При установлении строения фосфорил(тиофосфорил)аминогетероциклов для каждой группы соединений использованы различные спектральные методы — УФ-, ИК-, ПМР- и ЯМР  $^{31}P$ -спектроскопии [79, 84, 89, 99, 105]. В качестве эталонов сравнения применяли соединения с закрепленной структурой. Спектроскопию ЯМР  $^{31}P$  не удалось использовать для этих целей вследствие сложной зависимости химических сдвигов сигналов и их формы от непосредственного окружения у атома фосфора [101]. Из полученных данных следует, что во всех изученных случаях фосфорилирование (тиофосфорилирование) 2-амино-1-азагетероциклов идет по эндоциклическому атому азота [79, 84, 89, 99], исключая производные 3-амино-1,2,4-тиадиазола [102—104].

На существование фосфорилированного (тиофосфорилированного) гетероциклического амина в амино- или иминоформе существенное влия-

ние оказывает как природа гетероцикла, так и электроноакцепторные свойства фосфорного остатка. Фосфорилированные и тиофосфорилированные ароматические аминогетероциклы — пиридин [84] и пиримидин [89] находятся исключительно в аминоформе, независимо от природы растворителя и фосфорного остатка. Для производных 2-аминобензимидазолов и 2-аминобензтиазола [99], ароматичность которых ниже, влияние фосфорного остатка имеет решающее значение. Фосфорильные производные существуют в иминоформе, тиофосфорильные — в аминоформе. 2-Аминобензоксазол [99], 2-амино-1-метилбензимидазол [99] и 2-аминотиазол [79] еще менее ароматичны, их производные имеют иминостроение. Фосфорилированные 2-аминоазагетероциклы, кольцо которых не стабилизировано в той или иной степени за счет ароматичности, существуют только в виде иминоформы [79] (таблица).

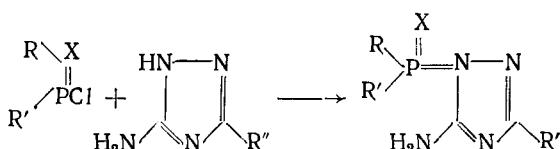
#### Строение фосфорилированных и тиофосфорилированных 2-амино-1-азагетероциклов



Исходный аминогетероцикл	X		Метод исследования	Ссылки
	O	S		
2-Аминопиридин	(A)	(A)	УФ	[84, 105]
4-Аминопиридин	(A)	(A)	УФ	[84, 105]
2-Аминопиримидин	(A)	(A)	УФ	[105, 89]
2-Аминотиазол	(И)	(И)	ПМР	[105, 79]
2-Аминобензимидазол	(И)	(A)	УФ, ИК	[99]
2-Аминобензтиазол	(И)	(A)	УФ, ИК	[99]
2-Аминобензоксазол	(И)	(И)	УФ, ИК	[99]
2-Амино-1-метилбензтиазол	(И)	(И)	УФ, ИК	[99]
2-Аминоимидазолин	(И)	(И)	ПМР	[79]
2-Аминотиазолин	(И)	(И)	ПМР	[79]

Явления прототропной таутомерии у этих соединений пока не обнаружено. Укажем также на изучение диастереомеров фосфорилиминооксазидинов методом ЯМР-спектроскопии [106].

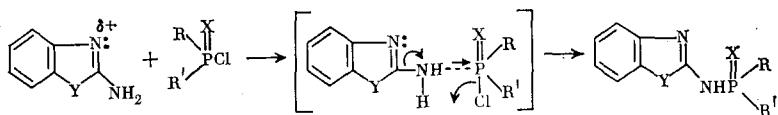
Фосфорилирование 5-замещенных 3-амино-1, 2, 4-триазола хлорангидридами кислот фосфора различного строения (включая хлорокись фосфора) протекают по атому азота гетероцикла в положение 2 [2—4, 7, 8, 21, 102—104, 107—111].



Приписанное некоторыми авторами продуктам фосфорилирования 2-аминобензимидазола [109], 5-аминотетразола [110] и 3,5-диметил-4-аминопиразола [110] строение 1-фосфориламинопроизводных или неправильно (ср. [99]) или не имеет достаточных обоснований.

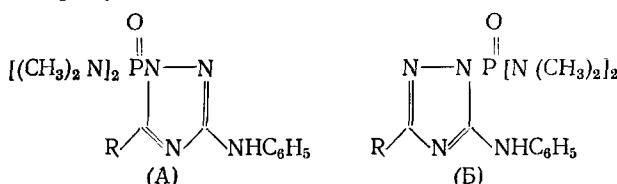
По данным квантовомеханических расчетов в гетероциклических аминах, содержащих группировку  $N=C-\bar{NH}_2$ , максимум электронной плотности находится на эндоциклическом атоме азота [112—113]. Для объяснения фосфорилирования большинства таких аминов по экзоциклическому атому азота в соответствии с представлениями Катрицкого [113] можно предположить, что гетероциклические амины реагируют с галогенангидридами в таутомерной иминоформе по «жесткому» экзоциклическому атому азота. Более вероятным представляется предположение о влиянии поляризуемости молекулы аминогетероцикла. Под влиянием фосфинильной (тиофосфинильной) группы молекула аминогетероцикла поляризу-

ется, происходит перераспределение электронного облака, приводящее к повышению электронной плотности на экзоциклическом атоме азота, который затем подвергается атаке атомом фосфора [99]:

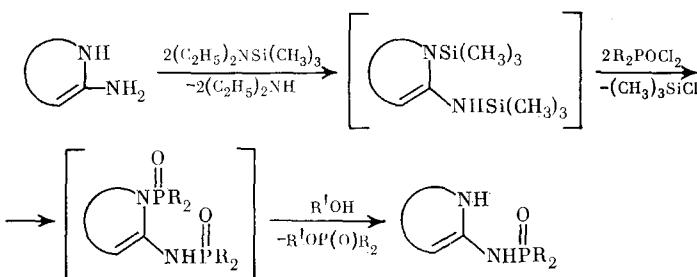


Однако нельзя исключить первоначальную атаку атома фосфора на экзоциклический атом азота и последующую миграцию фосфорильной группы к экзоциклическому атому азота (ср. [114]).

О реакциях 2-алкиламино- и 2-ариламинохетероциклов с хлорангидридами кислот фосфора имеются только отрывочные данные. При взаимодействии 2-метиламинобензтиазола с хлорангидридом О-фенилметилтиофосфоновой кислоты получен продукт тиофосфорилирования по экзоциклическому атому азота [99]. 5-Алкил-3-анилино-1, 2, 4-триазолы с бис-диметиламидохлорфосфатом образуют продукты фосфорилирования как по атому азота в положении 2, так и атому азота в положении 1; соотношение продуктов А : Б = 2 : 13 [111].



Интересен метод фосфорилирования 2-аминобензимидазола, 3-амино-1,2,4-триазола, 2-аминобензтиазола и 2-аминопirimидина хлорангидридами кислот фосфора с использованием триметилсилильной защиты [115]. При обработке аминогетероциклов двумя эквивалентами триметилсилилдиэтиламина образуются 1-триметилсилил-2-триметилсилил-аминогетероциклы (кроме 2-аминобензтиазола, который реагирует лишь с одним эквивалентом силиламина). При обработке реакционной массы 2 молями хлорангидрида с последующим разложением образующихся 1-фосфорил-2-фосфориламиногетероциклов спиртом получают 2-фосфориламиногетероциклы.



Этот способ хотя и предусматривает двойной расход хлорангидрида, но дает возможность получить продукты заведомо фосфорилированные по экзоциклическому атому азота, в том числе 3-фосфориламино-1, 2, 4-триазолы, которые не получаются прямым фосфорилированием 3-амино-1, 2, 4-триазола хлорангидридами кислот фосфора; однако, по нашему мнению, последнее требует дополнительных доказательств.

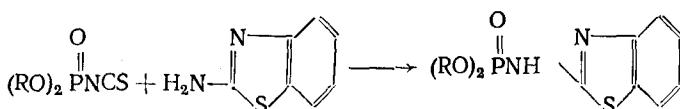
## 2. Фосфорилирование различными производными тетракоординационного атома фосфора

Удобным методом синтеза фосфорилированных аминогетероциклов является реакция Тодда — Атертона. При взаимодействии кислых фосфитов или фосфонитов с 2-аминобензтиазолом [116], 2-аминотиазолом

и 2-аминотиазолином [79] получены соответствующие фосфорилированные производные.

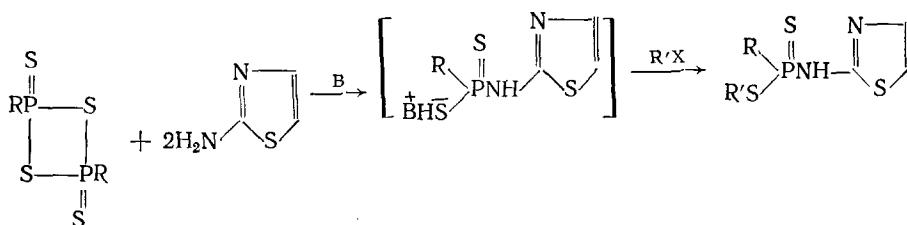


В качестве фосфорилирующих агентов могут использоваться также и изотиоцианаты кислот фосфора. Впервые в работе [117] показано, что при взаимодействии  $O,O$ -диэтил- и  $O,O$ -дифенилизотиоцианатофосфатов с 2-аминобензтиазолом образуются соответствующие 2-фосфориламино-бензтиазолы.

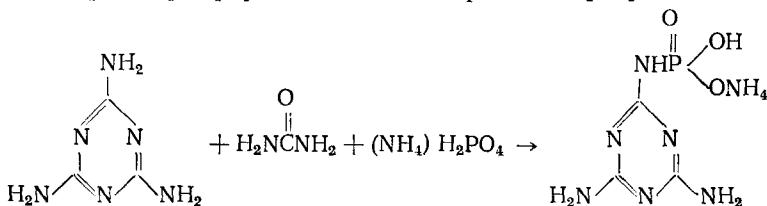


Аналогичным образом реагируют изотиоцианаты метилтиофосфоновой кислоты в реакциях с 2-аминотиазолом и 2-аминотиазолином [79]. При этом изотиоцианатная группировка реагирует в качестве псевдогалогена.

Дитиофосфориламинотиазолы и аминопиридины получены фосфорилированием соответствующих аминогетероциклов дитиоангидридами фосфоновых кислот, или, точнее, дифосфадитиетанами с последующим алкилированием [42, 45, 118]:



В качестве фосфорилирующих агентов могут использоваться и соли фосфорной кислоты. Нагреванием при  $170-200^\circ$  смесиmonoаммоний фосфата, мочевины и меламина получена monoаммонийная соль, 4,6-дiamino-2-дигидроксифосфориламино-*симв*-триазина [51].



### 3. Фосфорилирование пятихлористым фосфором

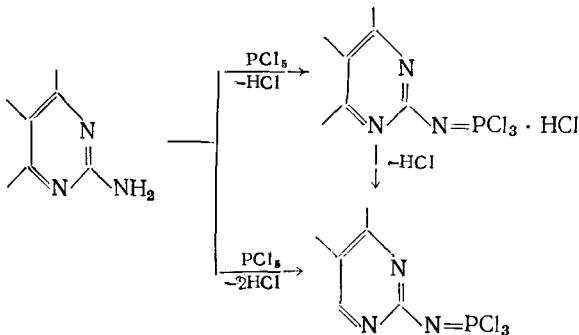
Другим общим методом получения фосфорилированных аминогетероциклов является реакция Кирсанова или фосфазо-реакция, заключающаяся во взаимодействии первичных аминов, в данном случае аминогетероциклов, с пятихлористым фосфором или галогенфосфоранами. В нее введены 2-аминопиридины [119], 4-аминопиридины [120], 2-аминопиридины [9, 11, 61, 74, 76, 121], 4-аминопиридины [75, 122], аминопурины [13], 3-аминобензотиазол-1,1-диоксид [123], аминотриазины [124, 125].

Реакции аминогетероциклов с пятихлористым фосфором проводят обычно в кипящем растворителе (бензоле, дихлорэтане, хлорбензоле).

Для 2- и 4-аминопиридинов показано, что, если, основность исходного аминопиридинина относительно низкая (для замещенных 2-амино-

пиридинов  $pK_a \leq 3,62$  [76], для 4-аминопиридинов  $pK_a \leq 3,7$  [75]), то при реакции выделяется 2 экв. хлористого водорода [75] и образуются мономерные фосфазосоединения.

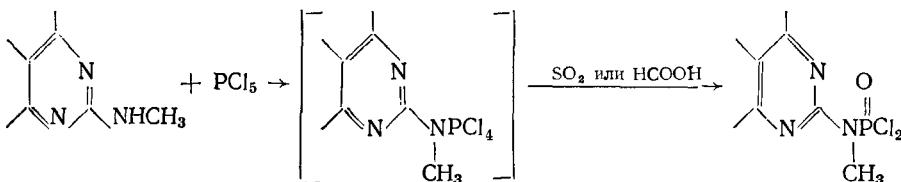
Если  $pK_a$  исходных аминопиридинов больше, чем 3,62, в случае 2-амино- и больше, чем 5,19, в случае 4-аминопроизводных, то выделяется только 1 экв. хлористого водорода и образуются гидрохлориды фосфазопиридинов (ранее им приписывали строение пиридиниламидотетрахлорфосфоров [121]), при кипячении в хлорбензоле происходит отщепление 1 экз. хлористого водорода и превращение гидрохлоридов в мономерные фосфазосоединения [75]. Гидрохлориды фосфазогетероциклов, в отличие от производных гетероцикликаминотетрахлорфосфора, не реагируют с безводным сернистым газом [75, 76].



Этим методом могут быть получены и  $^{32}\text{P}$ -фосфазопиридины [11].

С увеличением числа аминогрупп в амино-*симм*-триазинах скорость фосфазо-реакции уменьшается [124]. Реакция 2-амино-4, 6-дихлортриазина с 1 молем  $\text{PCl}_5$  заканчивается через 30 мин, 2,4-диамино-6-хлортриазина с 2 молями  $\text{PCl}_5$  заканчивается через 2—3 ч, в то время как реакция меламина с 3 молями  $\text{PCl}_5$  в дихлорэтане заканчивается через 5 ч, а в хлорокиси фосфора — через 3—4 ч.

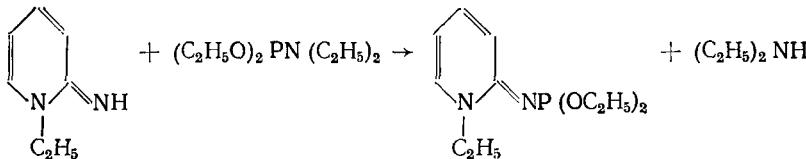
При действии пятихлористого фосфора 2- и 4-метиламинопиридины превращаются в N-метил-N-пиридиниламинотетрахлорфосфоры, строение которых установлено переводом в соответствующие дихлорангидриды при действии сернистого газа или муравьиной кислоты [74—76].



#### 4. Фосфорилирование производными трехвалентного фосфора

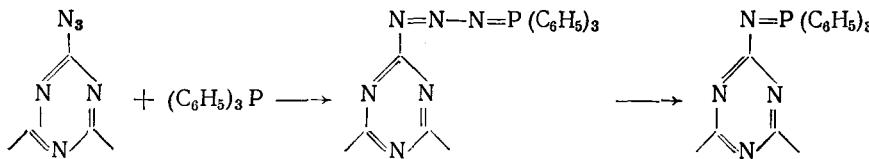
При фосфорилировании аминогетероциклов производными трехвалентного фосфора реакция может происходить как без изменения валентности, так и с образованием производных тетракоординированного фосфора.

При переамидировании O,O-диэтил-N,N-диэтиламинофосфита 1-этил-2-пиридинимином получен соответствующий аминофосфит [126].



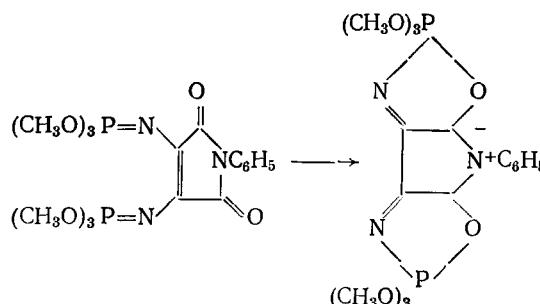
При действии третичных фосфинов или полных фосфитов на гетероциклические азиды с высоким выходом образуются фосфазосоединения; в ряде случаев удается выделить промежуточные фосфазины. В эту реакцию введены 4-азидо-1-фенил-5-хлор-1Н-пиридин-6-он [127],

4-азидопирролин-2-оны [128], азидо-*сими*-триазины [129—130], 9-азидо-1, 2, 3, 4-тетрафторакридин [131], 4-азидо-5Н-фуран-2-оны [128], диазидопирролин-2,5-дион [132], борфторид 2-азидо-3-этилбензтиазолиния [126], борфторид 3-азидо-1-этилпиридиния [126]. Реакцию проводят взаимодействием азидов гетероциклов с трифенилфосфином в органическом растворителе (хлористом метилене, эфире).



При проведении реакции азидотриазинов с триалкилфосфитами при 5—10° удалось выделить промежуточные фосфазидотриазины, которые при нагревании отщепляют молекулу азота и превращаются в фосфазотриазины [129].

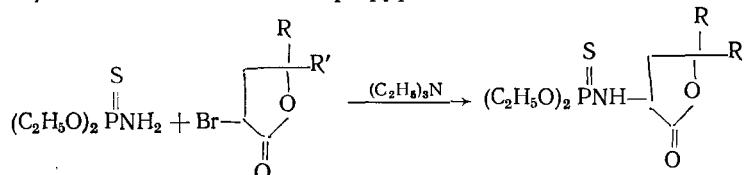
3,4-Диазидопирролин-2,5-дион с 2 молями триметилфосфита образует стабильный 3,4-бис-фосфазопирролин-2,5-дион. Устойчивость его авторы [132] объясняют тем, что он существует в форме биполярного иона.



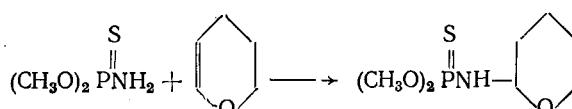
## 5. Реакции фосфориламидирования

Если методы фосфорилирования аминогетероциклов являются общими для синтеза производных различных аминогетероциклов, то методы фосфориламидирования и циклизации в значительной степени специфичны и могут использоваться только для получения малочисленной группы соединений близкого строения.

Небольшая группа методов синтеза фосфориламиногетероциклов основана на реакциях амидов кислот фосфора с различными производными гетероциклов. При нагревании 3-галогенлактонов с O,O-диэтиламиidotиофосфатом в присутствии триэтиламина образуется соответствующее производное 3-аминогидрофuran-2-она [133].

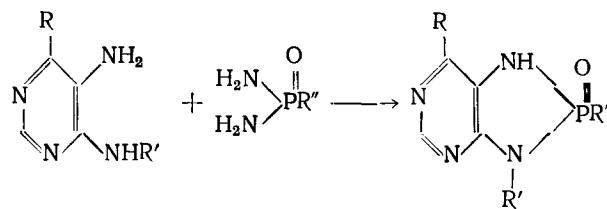


O,O-Диметил- и O,S-диметиламиidotиофосфаты присоединяются к дигидропирану в присутствии катализитических количеств *n*-толуолсульфокислоты [30].

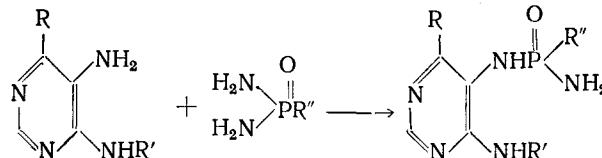


При конденсации диамидофосфонатов с 4,5-диаминопиримидинами образуются обычно 1,3-диаза-1,3-дигидро-2-фосфола (4,5-д) пиримиди-

ны [134—135].



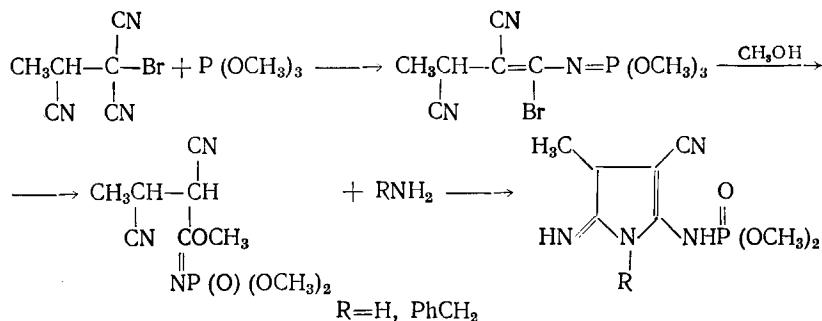
В некоторых случаях в реакцию вступает лишь одна аминогруппа в положении 5 и образуются 5-фосфориламино-4-аминопиримидины [135].



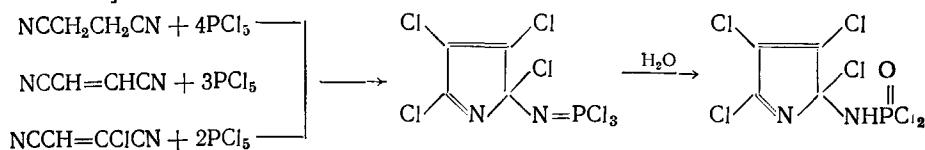
## 6. Реакции циклизации

а) Производные пятичленных аминогетероциклов с одним гетероатомом

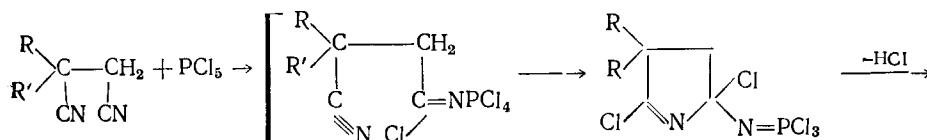
Фосфорилированные производные аминопирролина получают из динитрилов. При действии триметилfosфита на  $\alpha$ -бром- $\alpha, \alpha, \beta$ -трицианпропан получают соответствующий иминотриметоксифосфоран, который при действии метилового спирта превращается в метилениминофосфат. Последний при действии бензиламина или аммиака превращается в замещенный 2-диметоксифосфориламино- $\Delta^2$ -пирролин [136].

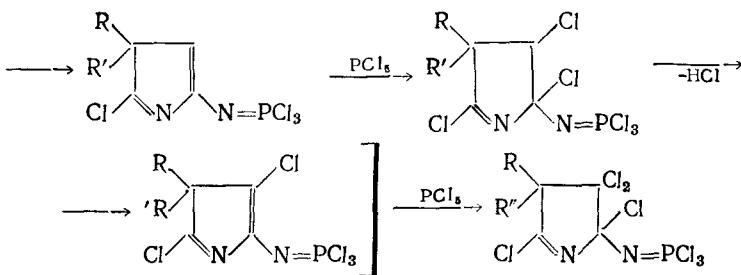


Динитрилы незамещенной,mono- и дизамещенной янтарной кислот, а также динитрилы малениновой, фумаровой и хлормалениновой кислот реагируют с пятихлористым фосфором с образованием 2-трихлорфосфазополигалогенипирроленинов. Последние легко при контролируемом гидролизе превращаются в дихлорфосфориламинополигалогенипирроленины [137—140].

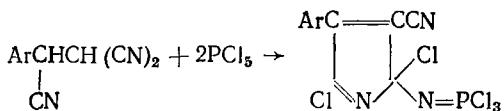


Наличие заместителей в  $\alpha$ -положении динитрилов янтарной кислоты не препятствует их циклизации. Так как нитрилы, не содержащие в  $\alpha$ -положении атома водорода, не реагируют с пятихлористым фосфором, то предложена следующая схема циклизации [139]:

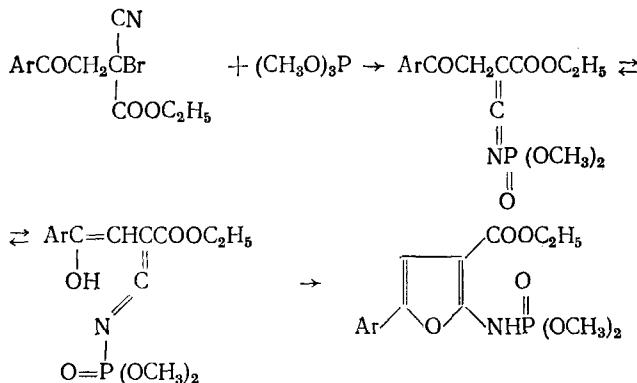




Реакция начинается с присоединения пятихлористого фосфора к нитрильной группе у первичного углеродного атома. По аналогичной схеме реагируют и 1,1,2-трициан-2-арилэтаны [141].



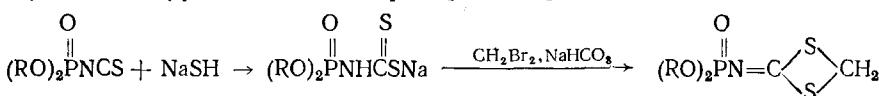
Замещенные аминофураны образуются при обработке этилового эфира  $\alpha$ -бром- $\alpha$ -циан- $\beta$ -бензоилпропионовой кислоты триметилфосфитом [142].



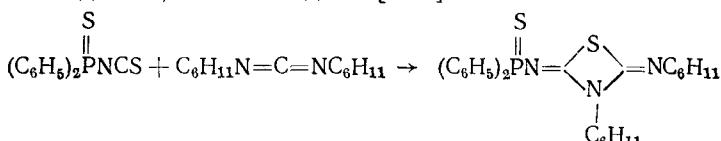
Авторы [142] постулировали образование в качестве промежуточного продукта кетенимина.

б) Производные 4- и 5-членных аминогетероциклов с двумя гетероатомами

N-Фосфорилированные 2-амино-1,3-дитиетаны получают циклизацией натриевых солей N-фосфорилдитиокарбаминовых кислот, которые образуются при реакции гидросульфида натрия с фосфорилизотиоцинатами, циклизация протекает под действием бромистого метиlena в присутствии двууглекислого натрия [31–34].

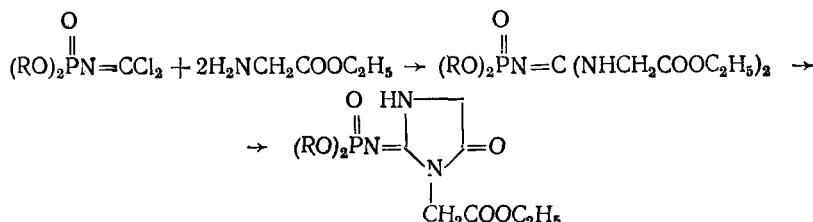


При нагревании изотиоцианатодифенилтиоfosфината с дициклогексилкарбодиимидом происходит реакция 1,2-цикlopрисоединения и образуется производное 1,3-тиазетидина [143].

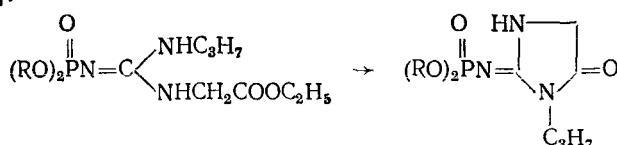


Таким образом было показано, что циклоприсоединение изотиоцинатов с электроноакцепторными группировками к карбодиимидам идет по C-S-, а не по C=N-связи.

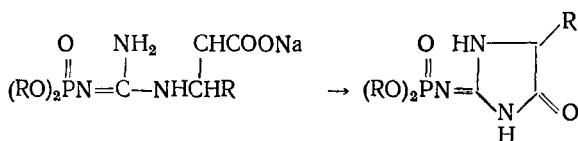
Представляет интерес метод синтеза фосфорилированных иминоимидазолидинонов из дихлорметиленамидов кислот фосфора [144]. При реакции дихлорметиленамидофосфата с этиловым эфиром глицина образуется соответствующий замещенный гуанидин, который при перегонке отщепляет молекулу спирта и превращается в производное фосфорилированные иминоимидазолидинона.



Фосфорилированные 1-алкил-2-иминоимидазолидиноны синтезируют по аналогичной схеме термическим разложением (в вакууме, при 80—120°) N-карбаэтоксиметил-N'-пропил-N''-диэтоксифенилгуанидина [145, 146].

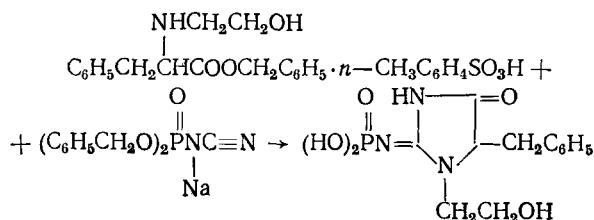


Еще один метод синтеза фосфорилированных имидазолидинов заключается в циклизации производных N- $\alpha$ -карбоксиалкил-N'-фосфорилгуанидина. Последние получают нагреванием фосфорил-N-метилизотиомочевины с окисью ртути и последующей обработкой аминокислотами или их производными [147, 148].

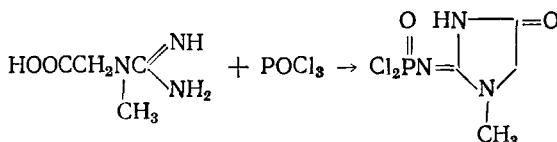


При восстановлении динатриевой соли N-1,2-дикарбоксиэтил-N'-фосфорилгуанидина водородом (катализатор Pd/C) получают 2-фосфорилимино-5-этилимидазолидин-4-он [147].

Конденсацией тозилатов эфиров N- $\beta$ -оксиалкиламинокислот с солями фосфорилированных цианамидов с последующим гидролизом образуются 1-( $\beta$ -оксиэтил)-2-фосфорилиминоимидазолидин-4-оны [149].

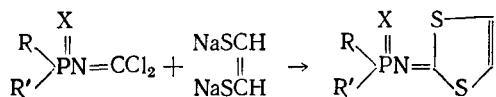


При кипячении креатина в избытке хлорокиси фосфора образуется дихлорфосфорилкреатинин [150].

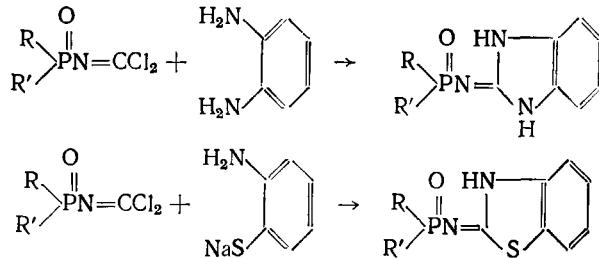


Производные имидодитиола получают реакцией дигалогенметиленамидов диалкилфосфорных кислот с динатриевой солью *цис*-1,2-димеркап-

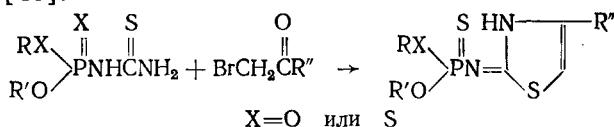
тоэтилена [91].



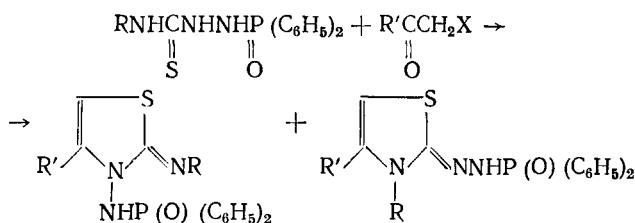
Аналогичным образом из дихлорметиленамидофосфатов или фосфонатов и диамина или Na-соли *o*-аминотиофенола получены производные фосфориламинобензимидазола и бентиазола [99].



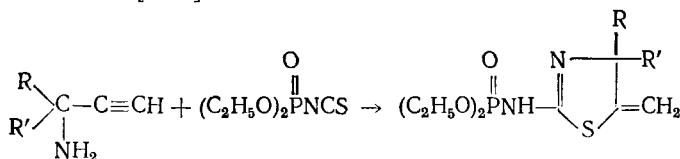
Для производных аминотиазолина разработан метод синтеза, заключающийся в реакции тио- или дитиофосфорилтиомочевин с  $\alpha$ -галогенкетонами [48].



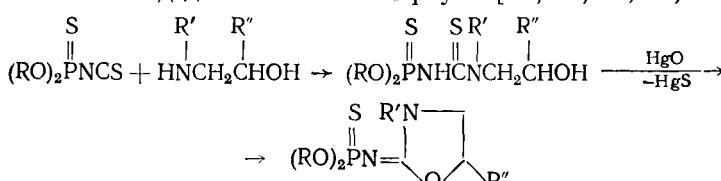
При взаимодействии  $\alpha$ -галогенкетонов с дифенилфосфорилтиосемикарбазидом получены смеси, содержащие 3-фосфориламино-2-алкилимино-1,3-тиазолины и фосфорилированные 2-гидразино-1,3-тиазолины [151].



Энергично протекает реакция изотиоцианатов диэтилфосфорной кислоты с  $\alpha$ -аминоацетиленовыми производными; в результате образуется диэтиксифосфориламинотиазолин, имеющий метиленовый заместитель в положении 5 [152].

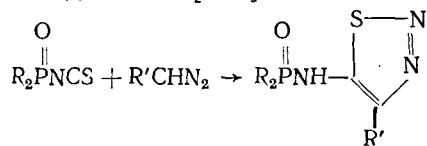


Фосфорилированные 2-иминооксазолидины получают взаимодействием изотиоцианатов тиокислот фосфора с N-алкилэтаноламином и последующим отщеплением сероводорода от образовавшейся фосфорилированной мочевины под действием окиси ртути [38, 40, 41, 82, 96, 153].



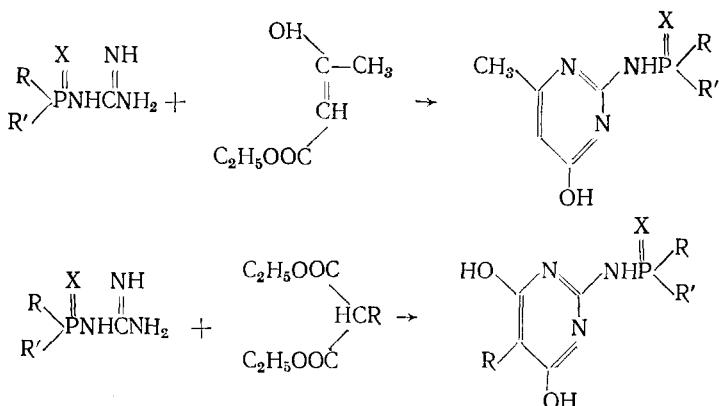
Фосфорилизотиоцианаты реагируют с алифатическими диазосоеди-

нениями по схеме 1,3-диполярного циклоприсоединения и образуют 5-фосфориламино-1,2,3-тиадиазолы [154].

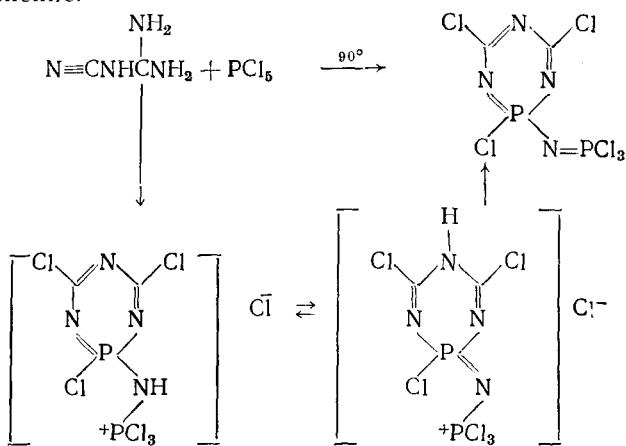


в) Производные шестичленных аминогетероциклов

Одним из возможных путей синтеза фосфорилированных 2-амино-пиримидин-4-онов и 2-аминопиримидин-2,6-дионов может служить конденсация гуанидинофосфорных кислот с  $\beta$ -карбонильными соединениями, например с ацетоуксусным или малоновым эфирами [89, 155].



Реакция дициандиамида с пятихлористым фосфором в зависимости от условий приводит к двум соединениям [156]. При нагревании смеси компонентов в соотношении 1:2 при 90° в течение 4—5 ч образуется 1,3,5-трихлор-1-трихлорфосфазо-1-фосфа-2,4,6-триазин. Если же эту реакцию проводить в дихлорэтане при 35°, то удается зафиксировать образование промежуточного солеобразного продукта, который при кипячении в дихлорэтане отщепляет хлористый водород и превращается в фосфазосоединение.



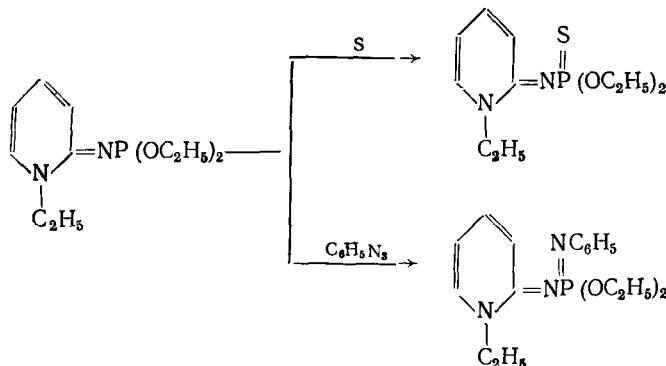
### III. РЕАКЦИИ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ И ТИОФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛОВ

Фосфорсодержащие аминогетероциклы, полученные по описанным в предыдущих главах методам, в ряде случаев могут вступать в реакции присоединения, замещения, окисления и восстановления и др., образуя новые производные фосфориламиногетероциклов с другим окружением у атома фосфора или новыми заместителями в гетероциклическом ядре.

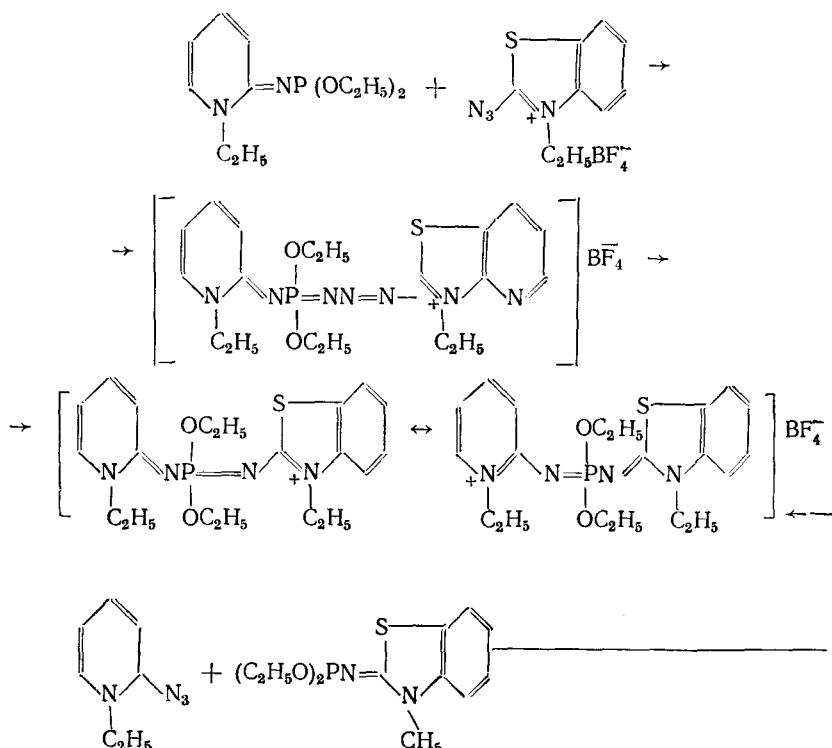
## 1. Реакции производных трехвалентного фосфора

Фосфорилированные аминогетероциклы, содержащие трехвалентный атом фосфора, вступают в реакции, характерные и для других производных трехвалентного фосфора.

О,О-Диэтил-N-1-этил-2-пиридонимидофосфит легко присоединяет серу или фенилазид и образует соответствующий имидотиофосфат или иминофосфоран [126].



Этим же способом получены фосфорные аналоги карбоцианинов [126]. При взаимодействии О,О-диэтил-N-1-этил-2-пиридонимидофосфита с фторборатом 2-азидо-1-этилбензтиазолия в хлороформе при 20° образуется фосфатриазен, который при нагревании в хлорбензоле разлагается с образованием фосфацианина. Тот же фосфацианин получен при реакции фторбората 2-азидо-1-этилпиридиния с соответствующим имидофосфитом.



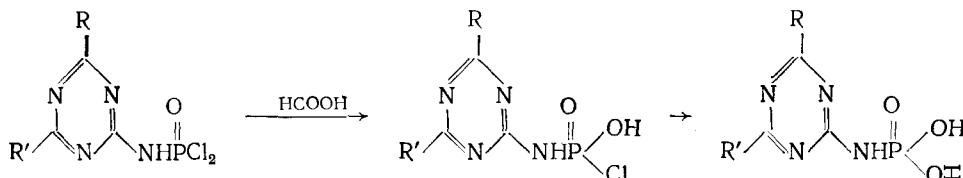
Полученные данные показывают, что положительный заряд рассредоточен в образующемся фосфацианине по концевым атомам азота.

## 2. Реакции производных тетракоординированного фосфора

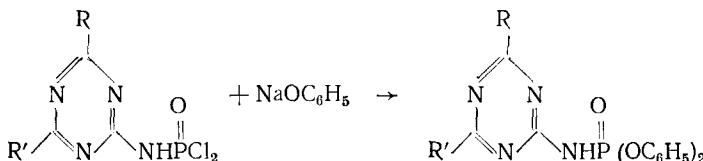
Фосфориламиногетероциклы могут вступать в реакции, сопровождающиеся изменением окружения у атома фосфора или в гетероциклическом ядре, а также с разрывом связи азот — фосфор.

а) Реакции нуклеофильного замещения  
дихлорфосфориламиногетероциклов

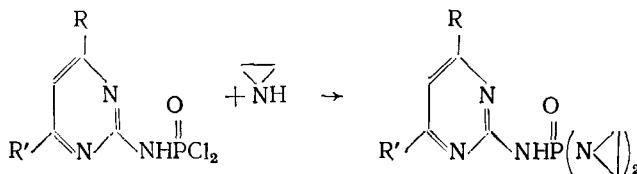
Дихлорфосфориламиногетероциклы легко вступают в реакцию с различными нуклеофилами: водой, кислотами, спиртами, фенолами, аминами. Контролируемый гидролиз дихлорфосфориламинотиазинов осуществлен в [124] действием безводной муравьиной кислоты.



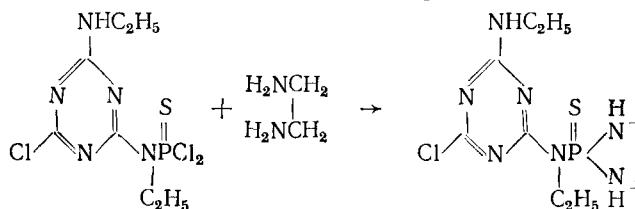
Дихлорфосфориламиногетероциклы легко реагируют со спиртами [157] и фенолятами [120, 123, 157], образуя соответствующие эфиро-амиды.



Они также легко реагируют с аммиаком [23, 25, 73, 78], первичными [123] и вторичными [103] алифатическими аминами, анилинами [123, 157], а также пиперидином [76] и морфолином [61, 76]. Особое значение этот метод получил для синтеза азиридинилфосфатов, обладающих канцеролитическим действием [9, 11—19, 60—66, 68, 69, 158, 159].

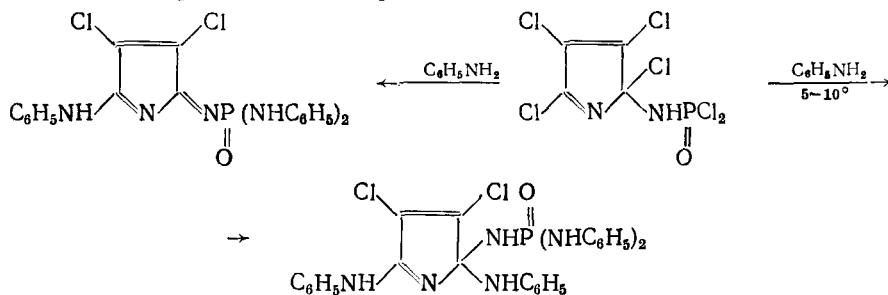


В реакцию можно вводить и гидрохлорид дихлорфосфориламино-пиrimидина [75]. При взаимодействии 2-N-дихлортрофосфорил-N-этиламино-4-этиламино-6-хлор-*симм*-триазина с этилендиамином получен соответствующий триазиниламинодиазофолан [26].

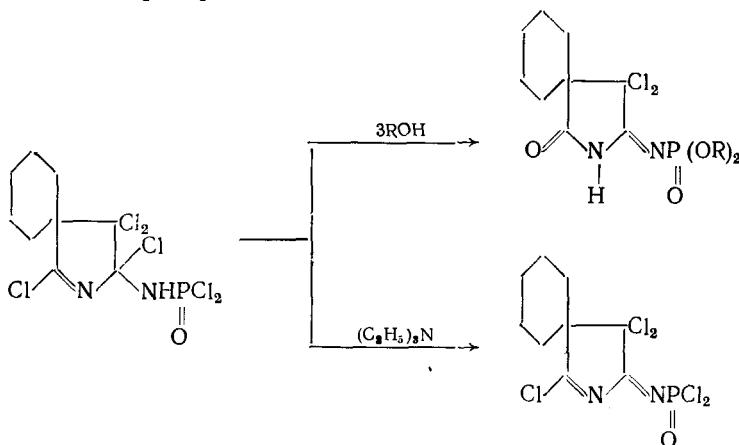


Реакции аминолиза и алкоголиза дихлорфосфориламиноперхлор-пирроленинов и пирролинов проходят не по стандартной схеме. При действии анилина на дихлорангидрид перхлорпирроленинамиофосфорной кислоты в кипящем бензоле отщепляется хлористый водород; одновременно происходит замещение атомов хлора как ангидридных, так и в положении 2; при реакции с анилином при 5—10° происходит

замещение четырех атомов хлора [139].



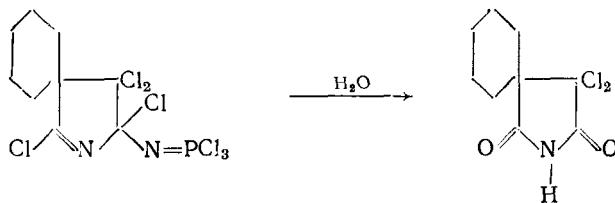
При взаимодействии дихлорангидрида 2,4,4,5-тетрахлор-3,3-пентаметилен пирролин-5-амидофосфорной кислоты с тремя эквивалентами спирта в реакцию вступают, кроме атомов хлора при фосфоре, атомы хлора в положениях 2 и 5 пирролинового цикла [138, 139, 160]. При обработке того же дихлорангидрида триэтиламином получено 2,4,4-трихлорпроизводное [139].



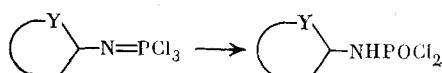
### б) Реакции нуклеофильного замещения трихлорфосфазогетероциклов

Трихлорфосфазогетероциклы также легко вступают в реакции с различными нуклеофилами. Они быстро гидролизуются под действием влаги воздуха и холодной воды; при этом происходит расщепление связи азот — фосфор и образуются хлористый водород, фосфорная кислота и исходные аминогетероциклы [123, 139—141].

2,4,4,5-Тетрахлор-5-трихлорфосфазо-3,3-пентаметиленпирролин гидролизуется водой до соответствующего амида янтарной кислоты [139]

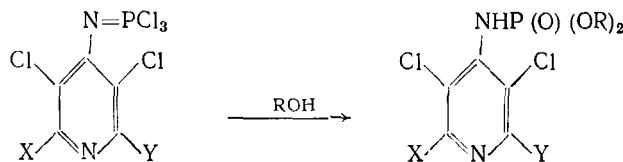


При ацидолизе трихлорфосфазогетероциклов под действием муравьиной [74, 75, 120—122, 124, 141, 146] или уксусной кислот [11, 75, 122, 123, 139, 140] образуются дихлорфосфориламиногетероциклы.

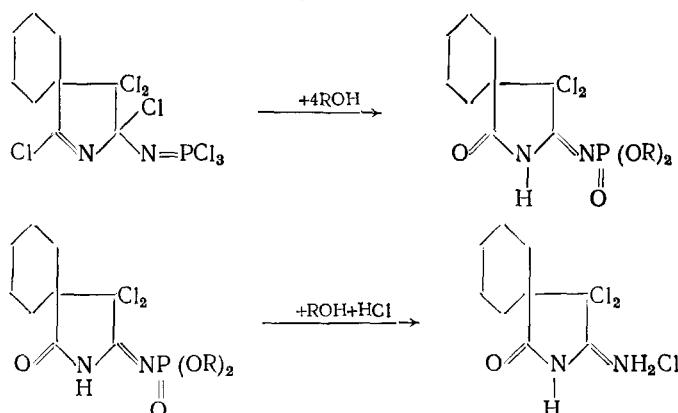


4-Трихлорфосфазопиримидин при реакции с ледяной уксусной кислотой образует дихлорфосфориламинопиримидин, а при реакции с безводной муравьиной кислотой — его гидрохлорид [75].

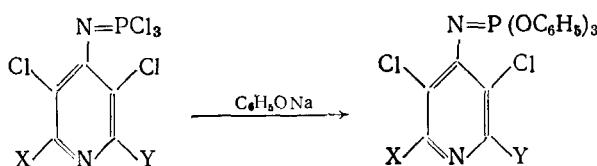
При действии спиртов происходит не только замещение атомов хлора, но и перегруппировка типа второй стадии реакции Арбузова, и образуются диэфиры гетероцикликамидофосфорной кислоты [120, 140, 157].



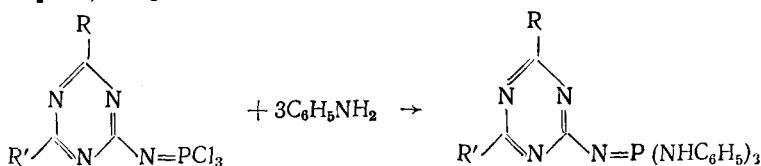
При взаимодействии 2,4,4,5-тетрахлор-2-трихлорфосфазопирролина с 4 молями спирта в бензole при 80° или в четыреххлористом углероде в течение 20—30 мин реагируют не только атомы хлора фосфазогруппы, но и атомы хлора в положениях 2 и 5 пирролинового цикла и образуются эфиры 3,3-дихлорпирролидин-5-он-2-имидофосфоновой кислоты [138, 139, 160]. Если эту реакцию проводить с большим избытком кипящего спирта без растворителя в присутствии соляной кислоты, то идет разрыв по связи P—N [138, 139, 160]:



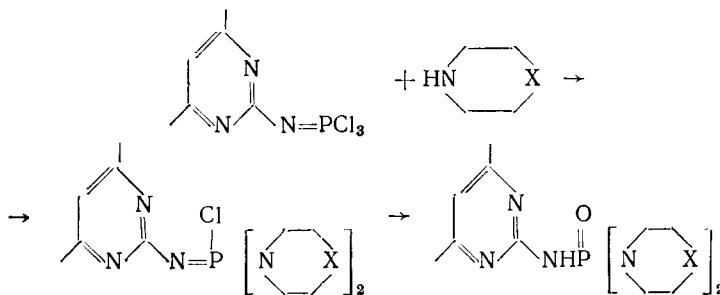
Трихлорфосфазопроизводные также легко вступают в реакцию с фенолятами щелочных металлов, давая соответствующие трифеноксииминофосфораны [120, 125, 157].



При действии на фосфазогетероциклы аминов, как правило, происходит замещение трех атомов хлора и образование триаминоиминофосфоранов [125, 140].



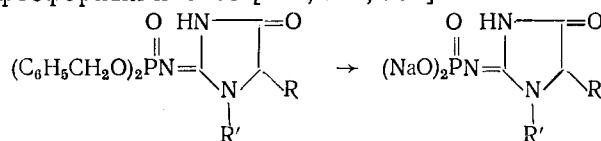
Однако реакция 2- и 4-трихлорфосфазопиримидинов с морфолином и пиперидином проходит с замещением только двух атомов хлора и образованием диаминохлориминофосфоранов [75, 76, 119, 146], которые превращаются в триамидофосфаты при нагревании с 96%-ным спиртом.



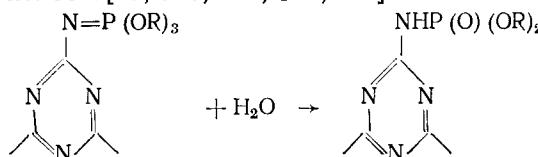
Аналогично реагируют и гидрохлориды 2- и 4-трихлорфосфазопиримидинов [75, 76].

в) Реакции нуклеофильного замещения других фосфориламиногетероциклов

При кислом гидролизе фосфориламиногетероциклов происходит разрыв связи азот — фосфор и выделение исходных гетероциклов [159]. При щелочном гидролизе O,O-дibenзилгетероциклиламидофосфатов происходит разрыв связей P—O и образование щелочных солей гетероциклиламидофосфорных кислот [147, 149, 161].

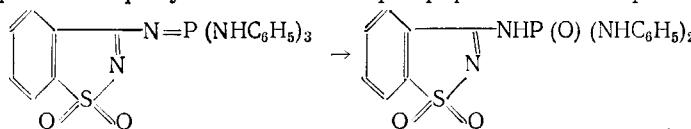


Кинетика гидролиза dialкиловых эфиров фосфорилиминогидантоинов изучена в работе [162]. При гидролизе трифенокси- и триалкокси-N-гетероциклиламинофосфоранов образуются соответствующие эфироамины фосфорной кислоты [29, 120, 125, 129, 157].

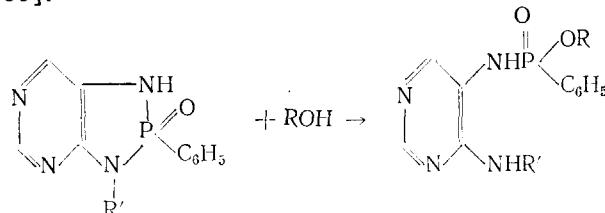


В этих условиях трифенокси-N-триазинилиминофосфораны стабильны, они не гидролизуются при кипячении с 1 N соляной кислотой [130].

Трианилидопроизводные гидролизуются уже при кипячении в 96%-ном спирте и образуют дианилидофосфориламиногетероциклы [123].

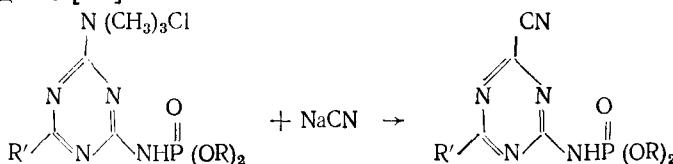


В 1,3-диаза-1,3-дигидро-2-фосфоло-[4,5d]-пиrimидин-2-оксиде легко расщепляется диазафосфоловое ядро по связи P—N при действии воды или спирта; образуются производные 5-фосфориламино-4-аминопиридинина [135].



N-Фосфорилированные производные аминотриазинов [22, 27, 163, 164], аминопиридинов [159] и аминоакридинов [165], содержащие в гетероциклическом ядре лабильные атомы или группы, легко обменивают их под действием различных нуклеофилов. Например, хлористый (2-фосфориламино-4-симв-триазинил) trimетиламмоний при действии

цианистого натрия превращаются в соответствующие 4-циан- или 4-азидопроизводные [22].

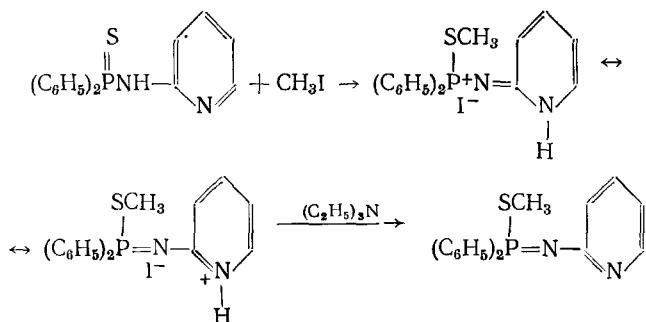


Полифтор-9-акридилиминотрифенилфосфораны вступают в реакцию с алкоголятами, фенолятами, первичными и вторичными аминами с замещением только одного атома фтора [165].

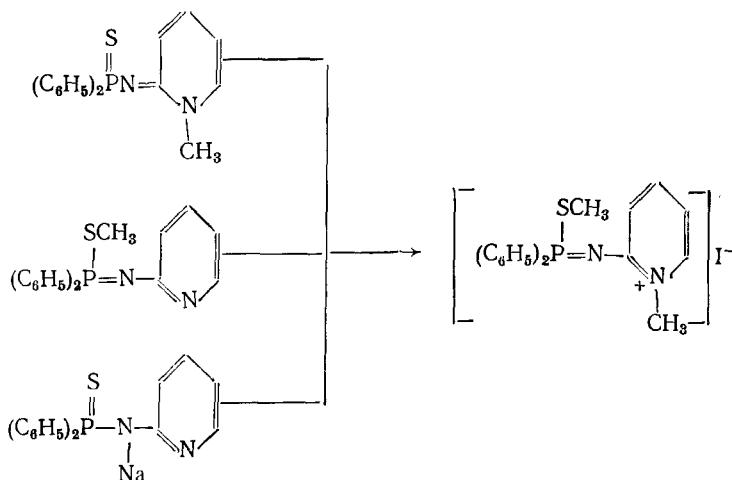
### г) Реакции электрофильного замещения

Интересные данные получены при изучении реакций электрофильного замещения в ряду фосфорилированных и тиофосфорилированных аминогетероциклов, содержащих амидиновую систему.

Фосфориламиногетероциклы не вступают в реакцию электрофильного замещения [166]. 2-Диметилтиофосфориламинопиридин, -пиримидин и -триазол легко метилируются иодистым метилом по атому серы с разрывом P—S-связи и превращаются в соли фосфония, стабилизированные вследствие резонанса с иминофосфорановой структурой [167]. 2-Дифениламинотрифосфориламинопириимидин с иодистым метилом дает аддукт соли фосфония с иодистым метилом, из которого действием избытка бензола получен более стабильный аддукт соли фосфония с бензолом. Последний при действии аммиака или триэтиламина переходит в соответствующий иминофосфоран.

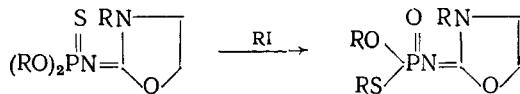


При кипячении в бензоле иминофосфоран изомеризуется в N-1-метил-2-пиридонимидодифенилтиоfosфинат [167]. Метилирование его, а также метилирование метилтиодифенил-N-2-пиридилиминофосфорана и натриевой соли N-2-пиридилиламидодифенилтиоfosфината иодистым метилом в нитрометане приводит к одному и тому же продукту.



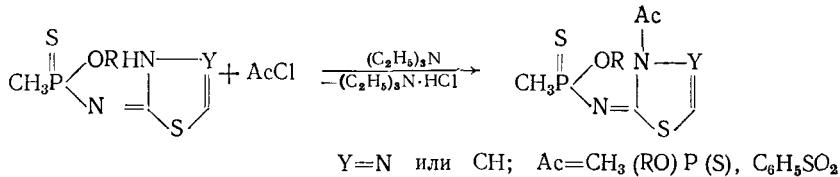
Попытки метилирования диалкоксифосфорил- и ароксимильтиофосфориламинотиазолов, тиазолинов и тиадиазолов не увенчались успехом [166].

Диалкокситиофосфорилминотиазолидины и -оксазолидины при действии иодистых алкилов изомеризуются по Пищемуке и образуют соответствующие тиолфосфаты [38, 153].

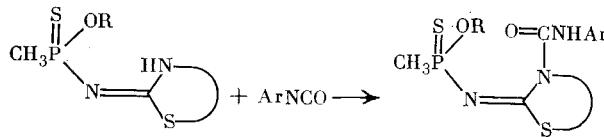


Как правило, 2-фосфориламиноазагетероциклы не протонируются и не дают солей с кислотами. Для фосфорилированных 2-аминопиримидинов описаны пикраты и нитроиндандинонаты [86].

С хлорангидридами тиокислот фосфора и бензолсульфохлоридом тиофосфорилированные производные 2-аминотиазола и 2-амино-1,3,4-тиадиазола дают продукты замещения по эндоциклическому атому азота [166].



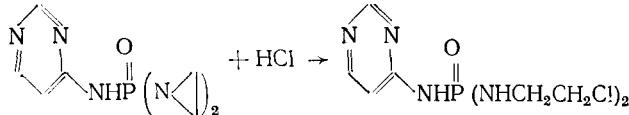
Тиофосфорилиминотиазолидины в аналогичных условиях в реакции не вступают. Однако с такими жесткими электрофильными реагентами, как арилизоцианаты, в реакцию вступают не только тиофосфорилированные 2-аминотиазолы и 2-аминотиадиазолы, но и 2-тиофосфориламинотиазолины [166].



Большая легкость реакций электрофильного замещения для тиофосфорилированных производных аминотиазола и аминотиадиазола по сравнению с производными аминотиазолина объясняется большей нуклеофильностью эндоциклического атома азота тиофосфорилиминогетероциклов вследствие электронодонорного влияния соседней π-связи.

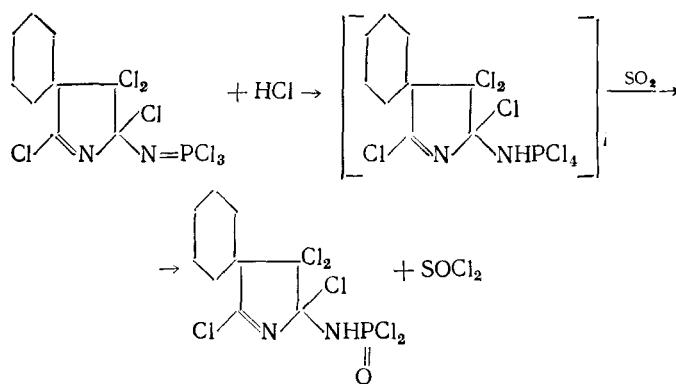
#### д) Прочие реакции

В ряде случаев диазиридинилгетероцикликамилофосфаты превращены под действием безводного хлористого водорода в соответствующие бис-(β-хлорэтиламиды) с хорошим выходом [10, 62].

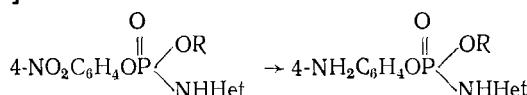


В работе [159] отмечено, что при кипячении диазиридинил-N-2-морфолил-4-хлорпиримидиниламилофосфата в разбавленной соляной кислоте образуется смесь гидрохлорида исходного пиримидина и N,N'-бис-(2-хлорэтиламидо) пиримидиламилофосфоната.

Трихлорфосфазогетероциклы легко присоединяют безводный хлористый водород по двойной связи P=N и образуют производные тетрахлорфосфора. Последние нестабильны и при действии сернистого газа превращаются в соответствующие дихлорфосфорилпроизводные [139—141].



Амиды *n*-нитрофенилфосфоновой кислоты, содержащие при атоме азота гетероциклический остаток, восстанавливаются водородом на никеле Ренея до соответствующих производных *n*-аминофенилфосфоновой кислоты [80, 168].

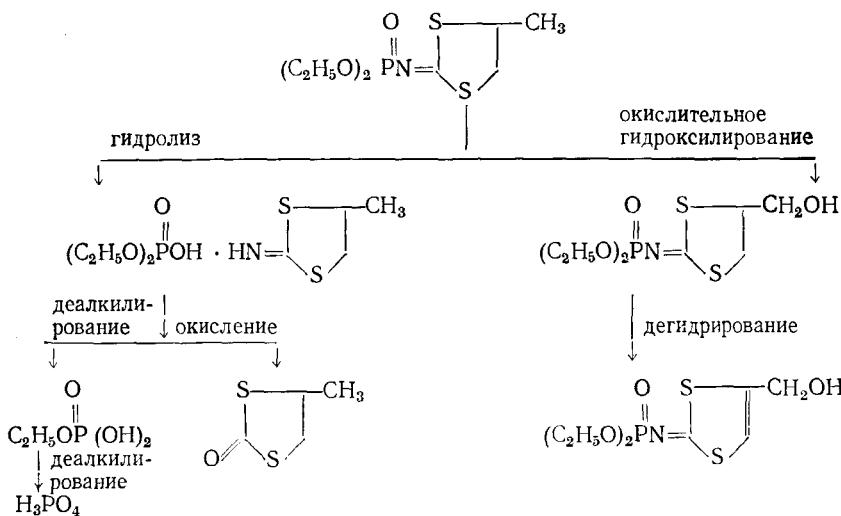


e) Превращения фосфориламиногетероциклов во внешней среде и в живых организмах

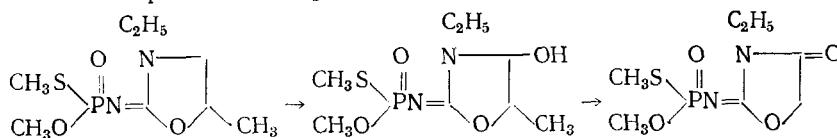
В связи с наличием высокой биологической активности некоторых фосфориламиногетероциклов и применением их в качестве средств защиты растений изучен фотолиз этих соединений и поведение в живых организмах.

При облучении солнечным светом водных растворов 2-диэтилоксифосфорилимино-4-метил-1,3-дитиолана выделены продукты его гидролиза: диэтилфосфорная кислота, моноэтилфосфорная кислота (в небольших количествах) и 4-метил-2-иминодитиолан [169]. По этой же схеме происходит разложение препарата в растениях риса-падди [170]. При использовании для изучения фотолиза 2-диэтилоксифосфорилимино-4-метил-1,3-дитиолана в качестве растворителя 2% -ного водного раствора ацетона основным продуктом распада является S,S-1,2-пропилендитиокарбонат [169].

В растениях хлопчатника основным процессом, определяющим метаболизм 2-диэтилоксифосфорилимино-4-метил-1,3-дитиолана, является окислительное гидроксилирование метильной группы в положении 4 с частичным дегидрированием молекулы.



Также окислительному гидроксилированию подвергается 2-метокси-метилтиофосфорилимино-3-этил-5-метил-1,3-оксазолидин в растениях хлопчатника, в организмах комнатных мух и в ферментативных и модельных окислительных системах; 4-гидрокси-производные легко переходят в 4-оксопроизводные [39].



\* \* \*

В заключение можно отметить, что, как следует из приведенного выше материала, этот интересный раздел химии, относящийся, с одной стороны, к химии элементоорганических соединений, а с другой — к химии гетероциклов, в последние годы интенсивно развивается. Полученные результаты позволяют надеяться, что в ближайшее время будут найдены новые физиологически активные соединения в этом ряду, а также получены экспериментальные данные, ценные в теоретическом отношении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Giri S., Nizamuddin. Agric. Biol. Chem.*, 1979, v. 43, № 11, p. 2379.
2. Пат. США 3111525 (1963); С. А., 1964, v. 60, 9285.
3. Пат. Австрии 230960 (1960); *Chem. Zbl.* 1963, 5187.
4. Англ. пат. 888686; (1962); С. А., 1964, v. 60, 2952.
5. *Tempel A., Meltzer J., van den Bos B. G., Netherl J. Plant Pathol.*, 1968, v. 74, № 5, p. 133.
6. Пат. ГДР 77860 (1970); С. А., 1972, v. 76, 21954.
7. Голл. пат. 105826 (1963); РЖХим., 1965, 9Н410.
8. Голл. пат. 109510 (1964); С. А., 1965, v. 62, 7770.
9. Заявка ФРГ 2114597; С. А., 1972, v. 76, 140868.
10. *Noell C. W., Cheng C. C. J. Med. Chem.*, 1968, v. 11, № 1, p. 63.
11. *Савин Ю. И., Сингин А. С., Сазонов Н. В., Кропачева А. А., Сафонова Т. С. Химия гетероциклов* соед., 1973, с. 1251.
12. *Чернов В. А., Грушина А. А., Литкина Л. Т. Фармакология и токсикология*, 1963, т. 26, № 1, с. 102.
13. *Корсунский В. С., Чаман Е. С., Головчинская Е. С. Хим.-фарм. ж.*, 1972, т. 6, № 3, с. 10.
14. Пат. США 4122173 (1978); С. А., 1979, v. 90, 87519.
15. *Савин Ю. С., Сингин А. С., Николаева Л. А., Глушков Р. Г., Сафонова Т. С. Хим.-фарм. ж.*, 1979, т. 13, № 1, с. 67.
16. Пат. Японии 6349 (1965); С. А., 1965, v. 63, 1799.
17. Пат. США 3134784 (1964); С. А., 1964, v. 61, 3119.
18. *Seeger D. R., Tomcufluk A. S. J. Org. Chem.*, 1961, v. 26, № 9, p. 3566.
19. Пат. ФРГ 1227466 (1966); С. А., 1967, v. 66, 28777.
20. Авт. свид. СССР 519924 (1974); Бюл. изобр., 1978, № 17, с. 184.
21. Пат. Японии 4592 (1967); С. А., 1967, v. 67, 22012.
22. Пат. ФРГ 1182667 (1964); С. А., 1965, v. 62, 7781.
23. Пат. ФРГ 1301819 (1970); РЖХим., 1971, 5Н755.
24. Пат. ГДР 28860 (1966); РЖХим., 1967, 17Н620.
25. Бельг. пат. 635690 (1963); С. А., 1964, v. 61, 10693.
26. Бельг. пат. 665127 (1965); С. А., 1966, v. 64, 19681.
27. Голл. пат. 6403732 (1964); С. А., 1965, v. 62, 16275.
28. Заявка ФРГ 2249470 (1973); С. А., 1973, v. 79, 18747.
29. *Дрэгваль Г. Ф., Мартынюк А. П., Коваленко Н. В. В сб.: Азотсодержащие гетероциклы*. Ред. Гиллер С. А. Рига: Зиннатне, 1967, с. 236.
30. Пат. США 4125542 (1978); С. А., 1979, v. 90, 121796.
31. Пат. ЮАР 6801064 (1968); С. А., 1969, v. 70, 77933.
32. Бельг. пат. 862479 (1978); С. А., 1979, v. 90, 38903.
33. Голл. заявка 7712731 (1979); С. А., 1979, v. 91, 135625.
34. Пат. США 4070372 (1978); С. А., 1978, v. 88, 170129.
35. Пат. США 3449365 (1969); С. А., 1969, v. 71, 81331.
36. Пат. ФРГ 1693217 (1972); 1973, v. 78, 43698.
37. *Kushwaha K. S., Noor A. Univ. Udaipur. Res. J., A*, 1976, v. 14, p. 86.
38. *Gaughan E. J., Menn J. J. Res. Rev.*, 1974, v. 53, p. 19.
39. *Fukuto T. R., Shrivastava, Black A. L. Pest. Biochem. Physiol.*, 1972, v. 2, № 2, p. 162.
40. Пат. ГДР 71659 (1970); РЖХим., 1971, 1Н579.
41. Пат. США 3803312 (1974); РЖХим., 1975, 90381.
42. Пат. США 3764674 (1973); РЖХим., 1974, 16Н610.

43. Пат. США 3876780 (1975); РЖХим., 1976, 70413.
44. Заявка ФРГ 2113915 (1971); С. А., 1972, в. 76, 34237.
45. Пат. США 3723450 (1973); С. А., 1973, в. 79, 5328.
46. Авт. свид. 524339 (1974); Бюл. изобр. 1978, № 17, с. 183.
47. Заявка ФРГ 2703363 (1978); С. А., 1979, в. 90, 6535.
48. Заявка ФРГ 2316185 (1974); С. А., 1975, в. 82, 4243.
49. Пат. Японии 72-07369 (1972); С. А., 1972, в. 77, 5481.
50. Япон. заявка 52-113970 (1977); РЖХим., 1978, 120295.
51. Япон. заявка 7329790 (1971); С. А., 1973, в. 79, 42561.
52. Кудрявцев Б. В., Ярмухаметова Д. Х. Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, с. 1412.
53. Мельников Н. Н. В кн.: Химия и технология пестицидов. М.: Химия, 1974, с. 486.
54. Вудок Д. В кн.: Системные фунгициды. М.: Мир, 1975, с. 41.
55. Грапов А. Ф., Мельников Н. Н. Успехи химии, 1973, т. 42, с. 1681.
56. Грапов А. Ф. Фосфорогрганические фунгициды. М.: НИИТЭХим., 1972.
57. Коортанс М. І. Meded. Landbouw. Gent, 1960, в. 25, № 3—4, р. 1221.
58. Ватин А. Е., Филатов П. П., Аверина С. А. Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 6, с. 15.
59. Чернов В. А. Синтетическое изучение новых отечественных противолейкозных препаратов. Тезисы конф. Ред. Садаускас П. Б. Вильнюс: Изд. Института биохимии АН Лит. ССР, 1979, с. 87.
60. Англ. пат. 885370 (1960); С. А., 1963, в. 58, 7949.
61. Ароян А. А., Крамер М. С. Арм. хим. ж., 1971, т. 24, с. 918.
62. Крамер М. С., Ароян А. А. Там же, 1970, т. 23, с. 268.
63. Кропачева А. А., Сазонов Н. В., Сергеевская С. И. Ж. общ. химии, 1962, т. 32, с. 3796.
64. Кропачева А. А., Сазонов Н. В. Там же, 1961, т. 31, с. 3601.
65. Крамер М. С., Саакян А. Г., Степанян Г. М., Ароян А. А. Арм. хим. ж. 1977, т. 30, с. 752.
66. Бельг. пат. 640798 (1964); С. А., 1965, в. 63, 1768.
67. Пат. Японии 10574 (1965); С. А., 1965, в. 63, 11569.
68. Авт. свид. СССР 168294 (1963), Бюл. изобр., 1965, № 4, с. 27.
69. Корсунский В. С., Головчинская Е. С. Хим.-фарм. ж., 1972, т. 6, № 6, с. 28.
70. Пат. Японии 25052 (1964); С. А., 1965, в. 62, 13158.
71. Заявка ФРГ 2019509 (1970); С. А., 1971, в. 74, 13153.
72. Яшунский В. Г., Холодов Л. Е., Зотова С. А. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1965, т. 10, № 1, с. 105.
73. Голл. заявка 6402886 (1964); С. А., 1965, в. 62, 14704.
74. Кропачева А. А., Сазонов Н. В. Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов. Тр. II Моск. конф. 1965 г., вып. 2. М.: Медицина, 1967. с. 97.
75. Сазонов Н. В., Кропачева А. А. В сб.: Азотсодержащие гетероциклы. Ред. Гиллер С. А. Рига; Зиннатне, 1967, с. 377.
76. Кропачева А. А., Сазонов Н. В. Там же, с. 372.
77. O'Brien D. E., Noell C. W., Robins R. K., Cheng C. C. J. Med. Chem., 1966, в. 9, № 1, р. 121.
78. Johnson T. B. Am. Chem. J., 1912, в. 34, р. 191.
79. Разводовская Л. В., Грапов А. Ф., Орлов С. И., Хасаньянова Э. Ш., Мельников Н. Н. Ж. общ. химии, 1980, т. 50, с. 329.
80. Doak G. O., Freedman J. D. J. Am. Chem. Soc., 1954, в. 76, р. 1621.
81. Dannley R. L., Wagner P. L. J. Org. Chem., 1961, в. 26, р. 3995.
82. Пат. США 3714176 (1973); РЖХим., 1974, 2Н496.
83. Helferich B., Schröder L. Ann., 1963, B. 670, S. 48.
84. Грапов А. Ф., Разводовская Л. В., Киселев Л. А., Мельников Н. Н. Ж. общ. химии, 1974, т. 44, с. 533.
85. Bödeker J., John-Schenk R. Z. Chem., 1972, B. 12, № 4, S. 137.
86. Арбузов Б. А., Зороастрова В. М., Щербак С. П. Ж. орг. хим., 1966, т. 2, с. 2190.
87. Арбузов Б. А., Зороастрова В. М., Осипова М. П. Изв. АН СССР, сер. хим., 1961, № 12, с. 2163.
88. Авт. свид. СССР 170974 (1964); Бюл. изобр., 1965, № 10, с. 29.
89. Разводовская Л. В., Грапов А. Ф., Мельников Н. Н. Ж. общ. химии, 1974, т. 45, № 10, с. 2156.
90. Франц, пат. 1468817 (1967); С. А., 1968, в. 68, 69036.
91. Пат. США 3364230 (1968); С. А., 1968, в. 69, 36104.
92. Овруцкий В. М. Ж. общ. химии, 1975, т. 45, № 2, с. 460.
93. Арбузов Б. А., Ухватова Е. Н. Там же, 1959, т. 29, с. 503.
94. Scola D. A., Gristley D. W. J. Chem. Eng. Data, 1968, в. 13, р. 571.
95. Пат. США 3694451 (1972); РЖХим., 1973, 14Н587.
96. Пат. США 3880998 (1975); РЖХим., 1976, 70411.
97. Пат. ЮАР 70'05434 (1971); С. А., 1971, в. 75, 129941.
98. Заявка ФРГ 1801751 (1969); С. А., 1969, в. 71, 38946.
99. Грапов А. Ф., Арипов А., Галущина В. В., Супин Г. С., Мельников Н. Н. Химия элементоорганических соединений. Л.: Наука, 976, с. 105.
100. Луговкин Б. П., Арбузов Б. А. Ж. общ. химии, 1952, т. 22, с. 2041.
101. Негребецкий В. Б., Богельфер Л. Я., Грапов А. Ф., Зонгова В. Н., Мельников Н. Н. Там же, 1979, т. 49, с. 74.
102. Van den Bos B. G. Rec. trav. chim., 1960, в. 79, р. 1129.
103. Van den Bos B. G., Koortmans M. J., Huisman H. O. Ibid., 1960, в. 79, р. 807.

104. *Van den Bos B. G.* Ibid., 1960, v. 79, p. 836.
105. Проценко Л. Д., Скульская Н. Я. Ж. общ. химии, 1971, т. 41, с. 1933.
106. *Tseng C. K., Smith W. J., Gaughan E. J.* Spectrosc. Letters, 1970, B. 3, № 11—12, S. 317.
107. Бельг. пат. 628274 (1963); С. А., 1964, v. 61, 665.
108. *Van den Bos B. G., Schoot C. J., Koopmans M. J., Meltzer J.* Rec. trav. chim., 1961, v. 80, p. 1040.
109. Пат. США 3230139 (1966); С. А., 1966, v. 64, 9737.
110. Англ. пат. 940921 (1963); С. А., 1964, v. 60, 2961.
111. *Van den Bos B. G., Schipperheyn A., van Deursen F. W.* Rec. trav. chim., 1966, B. 85, S. 429.
112. Грановский А. Д., Панюшкин В. Т., Кузнецова Л. И., Осипов О. А., Минкин В. И., Мартынов В. И. Ж. общ. химии, 1968, т. 38, с. 1858.
113. Катрицкий А. Успехи химии, 1972, т. 41, № 4, с. 700.
114. Симонов А. М., Анисимова В. А. Химия гетероциклических соединений, 1979, с. 867.
115. *Henning H. G., Hoak G. Z.* Chem., 1966, B. 6, № 7, S. 261.
116. Юсупов М. М., Рожкова Н. К. Узб. хим. ж., 1973, т. 17, № 4, с. 63.
117. Левченко Е. С., Шейнкман И. Э. Ж. общ. химии, 1959, т. 29, с. 1249.
118. Гришина О. Н., Косова Л. М., Елфимова И. А. Там же, 1968, т. 38, с. 853.
119. Сазонов Н. В., Кропачева А. А. Химия гетероциклических соединений, 1970, с. 55.
120. Павленко А. Ф., Аккерман В. П., Залесский Г. А., Иващенко Я. Н. Ж. общ. химии, 1969, т. 39, с. 1516.
121. Кропачева А. А., Сазонов Н. В. Химия гетероциклических соединений, 1965, с. 433.
122. Сазонов Н. В., Кропачева А. А. Там же, 1970, с. 97.
123. Деркач Г. И., Дрэгваль Г. Ф., Кирсанов А. В. Ж. общ. химии, 1962, т. 32, с. 1878.
124. Деркач Г. И., Буковский М. И., Солодушенков С. Н., Мосийчук А. И. Химия органических соединений фосфора. Л.: Наука, 1967, с. 87.
125. Лазукина Л. А., Котляр Н. Г., Кухарь В. П., Солодушенков С. Н. Ж. общ. химии, 1971, т. 41, с. 2386.
126. Кабачник М. И., Гиляров В. А., Юсупов М. М. ДАН СССР, 1965, т. 160, с. 1079.
127. Пат. ЮАР 7108389 (1972); С. А., 1973, v. 78, 84433.
128. *Augustin M., Mitz H. J., Köhler W. Z. Chem.*, 1980, B. 20, № 2, S. 54.
129. Буковский М. И., Солодушенков С. Н., Мосийчук А. И., Кухарь В. П. Ж. общ. химии, 1970, т. 40, с. 782.
130. Кухарь В. П., Буковский М. И., Кащева Т. Н., Палейчук В. С., Петрашенко А. А., Солодушенков С. Н. Там же, 1970, т. 40, с. 1226.
131. Орлова Н. А., Дмитриева Л. Л., Герасимова Т. Н., Фокин Е. П. Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1976, т. 7, № 3, с. 114.
132. *Mosby W. L., Silva M. L.* J. Chem. Soc., 1965, p. 2727.
133. Бельг. пат. 659279 (1965); С. А., 1966, v. 64, 3598.
134. *Lister J. H., Timmis G. M.* Chem. Ind., 1963, p. 819.
135. *Lister J. H., Timmis G. M.* J. Chem. Soc., 1966, C, p. 1242.
136. *Leblanc R., Foucaud A.* Tetrahedron Letters, 1969, v. 2441.
137. Шевченко В. И., Кухарь В. П. Ж. общ. химии, 1966, т. 36, с. 735.
138. Шевченко В. И., Коваль А. А., Литовченко Н. Р. ДАН УССР, сер. Б, 1969, т. 3, с. 1021.
139. Шевченко В. И., Кухарь В. П., Коваль А. А., Кирсанов А. В. Ж. общ. химии, 1968, т. 38, с. 1270.
140. Шевченко В. И., Кухарь В. П., Литовченко Н. Р. Там же, 1969, т. 39, с. 2203.
141. Шевченко В. И., Литовченко Н. Р. Там же, 1971, т. 41, с. 1243.
142. *Corre E., Foucaud A.* J. Chem. Soc., 1971, D, p. 10.
143. *Ojima J., Inamoto N.* Ibid., 1970, p. 1629.
144. Алиев М. П., Алиев П. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, с. 119.
145. Алиев М. П., Алиев П. И. Там же, 1968, с. 2611.
146. Алиев М. П., Ефремов Ю. Я., Алиев П. И. Там же, 1969, с. 2810.
147. Франц. пат. M 4258 (1966); С. А., 1968, v. 68, 68984.
148. Пат. ФРГ 1260472 (1968); С. А., 1968, v. 69, 36128.
149. Франц. пат. 2038713 (1971); С. А., 1971, v. 75, 64275.
150. *Zeile K., Meger H.* Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem., 1938, B. 252, S. 101.
151. *Jahns H. J.* Prakt. Chem., 1973, B. 315, № 1, S. 79.
152. Азербаев Н. Н., Калкабаева А. Т., Цой Л. А. В сб.: Химия ацетилена и технология карбида кальция. Алма-Ата: Казахстан, 1972, с. 155.
153. Пат. США 3876781 (1975); РЖХим., 1976, 70412.
154. *Zanke D. Z. Chem.*, 1970, B. 10, № 4, S. 145.
155. Швачкин Ю. П., Прокофьев М. А. Ж. общ. химии, 1958, т. 28, с. 1617.
156. *Becke-Goehring M., Jung D. Z.* anorg. allgem. chem., 1970, B. 372, № 2, S. 233.
157. Буковский М. И., Солодушенков С. Н., Кизилова Л. Х., Деркач Г. И. Химия органических соединений фосфора. Л.: Наука, 1967, с. 93.
158. Мамаева И. Е., Сазонов Н. В., Кропачева А. А. Хим.-фарм. ж., 1968, т. 2, № 2, с. 31.
159. Сазонов Н. В., Кропачева А. А. Там же, 1967, т. 1, № 8, с. 32.
160. Шевченко В. И., Кирсанов А. В. В сб.: Успехи химии фосфорорганических и сераорганических соединений. Ред. Кирсанов А. В. Киев: Наукова думка, 1969, с. 44.
161. Пат. ФРГ 1260473 (1968); С. А., v. 69, 36129.
162. Алиев М. П., Бельский В. Е., Алиев П. И. Ж. общ. хим., 1971, т. 41, с. 1789.
163. Пат. ФРГ 1196204 (1965); С. А., 1965, v. 63, 11590.
164. Бельг. пат. 633403 (1963); С. А., 1964, v. 61, 5670.

165. *Орлова Н. А., Герасимова Т. Н., Фокин Е. П.* Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1979, т. 9, № 4, с. 124.
166. *Разводовская Л. В., Грапов А. Ф., Ли В. Д., Мельников Н. Н.* Ж. общ. химии, 1980, т. 50, с. 1309.
167. *Bödeker J., Kockritz P., John-Schenk R.* J. Organomet. Chem., 1976, B. 111, № 1, S. 65.
168. *Burger A., Anderson J.* J. Am. Chem. Soc., 1957, v. 79, p. 3575.
169. *Ku C. C., Kapoor J. P., Stout S. J., Rosen J. D.* J. Agric. Food Chem., 1979, v. 27, p. 1046.
170. *Ku C. C., Kapoor J. P., Rosen J. D.* Ibid., 1978, v. 26, p. 1352.

Всесоюзный научно-исследовательский институт  
химических средств защиты растений, Москва