

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], аминотриазолы [2—8], аминотиазолы [1]. Диэтиленамидофосфорилпроизводные 2- и 4-аминопиримидина [9—12], аминопурина [13—15], 3-аминопиридазина [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], фосфориламинотриазолов [21], фосфориламинотриазинов [22—27]; гербицидным действием обладают также производные 4-фазопиридазина [28]. Отмечена слабая бактерицидная активность производных фосфориламинопиримидина [29].

Однако наибольшее число фосфориламиногетероциклов обладают инсектоакарицидной активностью. В качестве инсектоакарицидов описаны производные аминопиранина [30], аминотиетана [31—34], аминодитиолана [35—37], аминооксазола и аминооксазолина [38—41], аминотиазола и аминотиазолина [38, 41—48], аминооксазина [41], аминотриазола [2, 4, 5, 8, 21], амино-1,3,4- и амино-1,2,4-тиадиазола [49, 50], аминотриазина [51] и аминифентиазина [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-дितिолан и 2-диэтокситиофосфориламино-4-метил-1,3-дितिолан под фирменными названиями «Циолан» (дितिолан) и «дितिолан» [53]. В качестве системного фунгицида для борьбы с мучнисторосяными грибами в небольших масштабах применяется 5 - амино - 3 - фенил - 1Н - 1,2,4 - триазолил - 1 - бис-диметиламидофосфат (триамифос, вепсин) [53—57]. В качестве экспериментального гербицида для борьбы с сорняками в посевах сахарной свеклы испытывается 5-(триметоксифосфазо)-4-бром-2-фенилпиридазин-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-днэзиридинилфосфориламино-7-метилпурин (фопурин) эффективен против различных форм лейкозов у лабораторных животных [58—59].

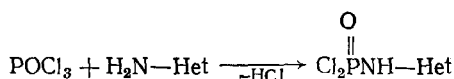
Учитывая все возрастающее значение фосфорилированных и тиофосфорилированных аминокетероциклов для практики народного хозяйства, мы сочли своевременным составить настоящий обзор литературных данных о методах получения, химических и физических свойствах данного класса соединений. Обзор охватывает литературу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

II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИНОКЕТЕРОЦИКЛОВ

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

1. Фосфорилирование хлорангидридами кислот тетракоординированного атома фосфора

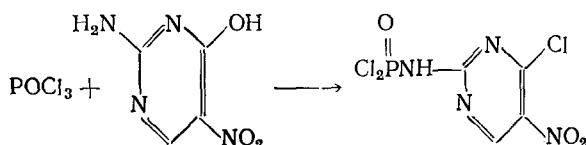
При взаимодействии хлорокиси фосфора с аминокетероциклами образуются соответствующие дихлорангидриды амидофосфорных кислот (Het — остаток кетероцикла):



В качестве исходных аминокетероциклов использованы 2-, 3- и 4-аминопиридины [10, 60], 2- и 4-аминопиримидины [10, 12, 61—65], 2-аминотиадиазолы [17, 19, 66, 60], 2-аминобензотиазол [67], 3-аминоиндол [68], аминопурины [14, 69], 3-аминопиридазин [70], креатинин [71], сиднонимин [72]. Обычно эти реакции проводят при кипячении в избытке хлорокиси фосфора в течение нескольких часов, иногда при нагревании в органическом растворителе, например в бензоле [64] или дихлорэтоне [72, 73].

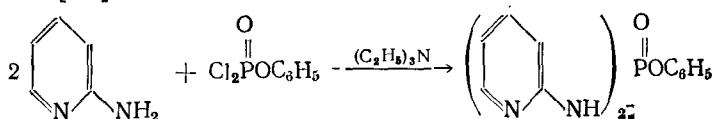
Аналогично протекают реакции с вторичными кетероциклическими аминами, такими как 2-алкиламино-1,3,4-тиадиазолы [18, 19], 2-алкиламино-симм-триазины [24, 73], 2- и 4-алкиламинопиримидины [74—76]. Отметим, что при кипячении 2,4-бис-этиламино-6-хлор-симм-триазина с хлорокисью фосфора в течение нескольких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

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

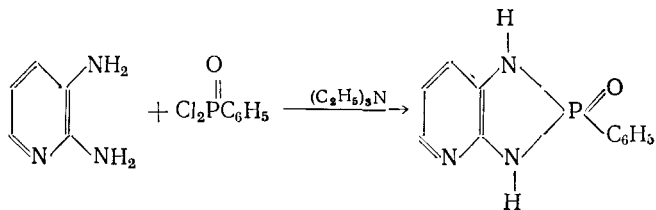


Этот метод использован и для синтеза меченых соединений [15].

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

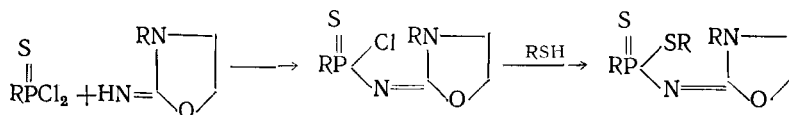


Интересно отметить, что 2,4-диаминопиридин и дихлорангидрид фенол-фосфоновой кислоты при нагревании в бромбензоле при 90—100° при избытке третичного амина [81] дают бициклический продукт конденсации.



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

В ряде случаев удается осуществить контролируемое замещение только одного атома хлора в дихлорангидридах тиокислот фосфора на остаток аминотетрацикла, 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 пиридиламидофосфоновой кислоты [83].

Изучены реакции монохлорангидридов эфир-, амидо- и эфироамидокислот фосфора с 2-, 3- и 4-аминопиридинами [29, 84—88], 2- и 4-аминопиримидинами [85, 89, 90], 2-аминодитиолом 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-аминобензимидазолом [99], 1,3-диметил-2-иминобензимидазолином [99], 2-аминобензотиазолом [85, 99], 3-алкил-2-иминобензотиазолином [85, 99], 2-аминобензоксазолом [99], 3-алкил-2-иминобензоксазолином [99] и 2-аминофентиазином [52].

Процесс проводят при нагревании смеси хлорангидридов кислот фосфора с аминотетрациклами или их солями в органических растворителях в присутствии третичных оснований, двойного избытка аминотетрацикла 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 аминотетрациклов и природа растворителя.

Как правило, хлорангидриды кислородных кислот фосфора гладко реагируют с аминотетрациклами 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-аминопиридина при взаимодействии с диалкилхлорфосфатами превращается в свой гидрохлорид [87].

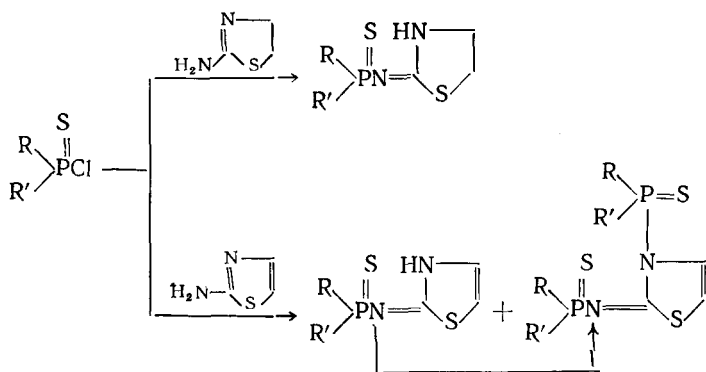
Следует отметить, что иногда диалкилхлорфосфаты выступают не как фосфорилирующие, а как алкилирующие средства. Диметилхлорфосфат бурно реагирует с 2-аминопиридином с самопроизвольным разогреванием до 230°, из продуктов реакции выделен N-метилпиридонин [100].

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

На примере реакции 2-аминопиридина с хлорангидридами кислот фосфора можно проследить снижение реакционной способности при переходе от диарилхлорфосфатов и диарилхлортиофосфатов к хлорангидриду диметилтиофосфиновой кислоты, вызванное уменьшением электронной плотности на атоме фосфора. Например, 2-аминопиридин гладко реагирует с диарилхлорфосфатами и тиофосфатами в бензоле или толуоле в присутствии третичных оснований [29]; выходы при этом достигают 60%. 2-Пиридиламидопроизводные О-арилметилфосфоновых и тиофосфоновых 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-аминопиримидином во влажном бензоле выделен только тетраметилдитиопирофосфинат [85]. Однако при использовании в качестве растворителя безводного пиридина тиофосфорилирование 2-аминопиридина (а также 2-аминопиримидина, 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола) приводит к диметилтиофосфориламиногетероциклам с выходами 60—70% [85].

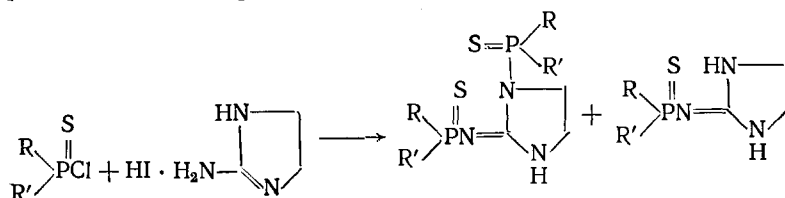
В общем случае, сильно основные аминокетероциклы и гетероциклические иминосоединения ароматического характера относительно легко замещают хлор в хлорангидридах фосфорных, фосфоновых и фосфиновых кислот, а также их тиоаналогов при проведении реакции как в неполярных, так и в полярных растворителях. Гетероароматические соединения типа 2-аминопиридина и 2-аминопиримидина, 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 тиофосфориламиногетероциклов [85, 86].

При изучении реакции аминокетероциклов, содержащих амидиновую 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-фосфориламинопроизводные. С хлорангидридами тиокислот фосфора реакции протекают специфически в зависимости от природы амина. 2-Аминотиазолин с хлорангидридами тиофосфоновых кислот образует продукты тиофосфорилирования по экзоциклическому атому азота, в то время как в реакции с 2-аминотиазолом получается смесь продуктов тиофосфорилирования как по экзоциклическому, так и по обоим атомам азота.



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

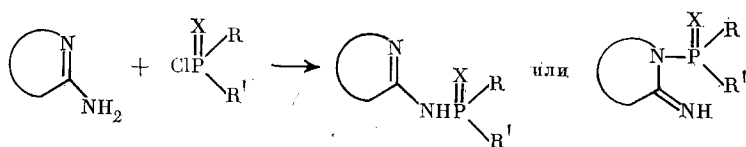
При реакции эквимолярных количеств гидроиодида 2-аминоимидазолина с хлорангидридами тиофосфоновых кислот в присутствии 2 молей триэтиламина с выходом 20% выделены продукты дифосфорилирования 2-аминоимидазолина. Взаимодействие 3 молей хлорангидрида О-фенилметилтиофосфоновой кислоты с 1 молем гидроиодида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



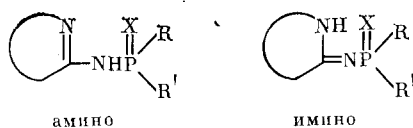
Различие в протекании реакций тиофосфорилирования является следствием понижения нуклеофильности циклического атома азота в ряду тиофосфорилированных 2-аминоимидазолина, 2-аминотиазола, 2-аминотриазолина [79]. Отсутствие продуктов дифосфорилирования в ряду фосфоновых кислот объясняется не только понижением 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 экзоциклическим, могут фосфорилироваться как по эндо-, так и по экзоциклическому атомам азота.



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

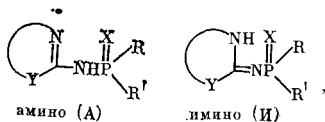


При установлении строения фосфорил(тиофосфорил)аминогетероциклов для каждой группы соединений использованы различные спектральные методы — УФ-, ИК-, ПМР- и ЯМР ^{13}C -спектроскопии [79, 84, 89, 99, 105]. В качестве эталонов сравнения применяли соединения с закрепленной структурой. Спектроскопию ЯМР ^{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 экзоциклическому атому азота [79, 84, 89, 99], исключая производные 3-амино-1, 2, 4-триазола [102—104].

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

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

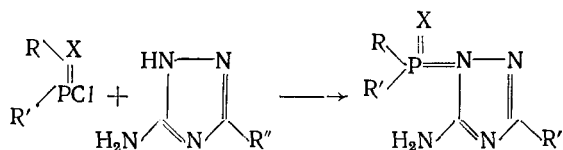
Строение фосфорилированных и тиофосфорилированных 2-амино-1-азакетероциклов



Исходный аминокетероцикл	Х		Метод исследования	Ссылки
	О	С		
2-Аминопиридин	(А)	(А)	УФ	[84, 105]
4-Аминопиридин	(А)	(А)	УФ	[84, 105]
2-Аминопиримидин	(А)	(А)	УФ	[105, 89]
2-Аминотиазол	(И)	(И)	ПМР	[105, 79]
2-Аминобензимидазол	(И)	(А)	УФ, ИК	[99]
2-Аминобензотиазол	(И)	(А)	УФ, ИК	[99]
2-Аминобензоксазол	(И)	(И)	УФ, ИК	[99]
2-Амино-1-метилбензотиазол	(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 фосфорилиминооксазолидинов методом ЯМР-спектроскопии [106].

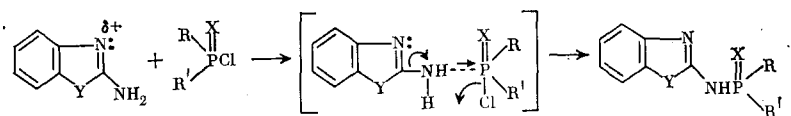
Фосфорилирование 5-замещенных 3-амино-1, 2, 4-триазола хлорангидридами кислот фосфора различного строения (включая хлорокись фосфора) протекают по атому азота гетероцикла в положение 2 [2—4, 7, 8, 21, 102—104, 107—111].



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

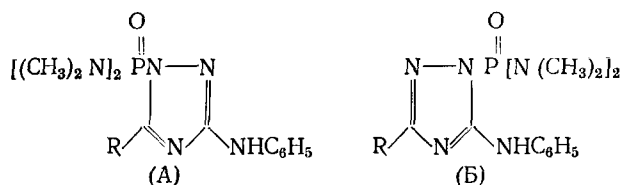
По данным квантовомеханических расчетов в гетероциклических аминах, содержащих группировку $N=C-NH_2$, максимум электронной плотности находится на эндоциклическом атоме азота [112—113]. Для объяснения фосфорилирования большинства таких аминов по экзоциклическому атому азота в соответствии с представлениями 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 аминокетероцикла. Под влиянием фосфинильной (тиофосфинильной) группы молекула аминокетероцикла поляризу-

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

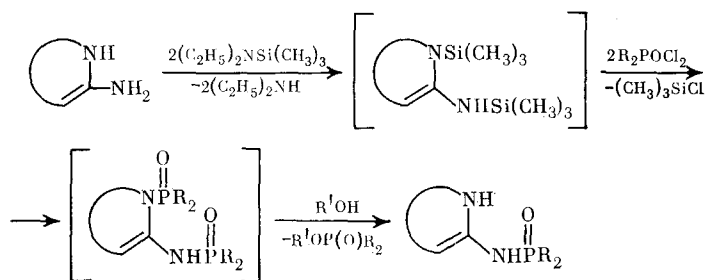


Однако нельзя исключить первоначальную атаку атома фосфора на эндоциклический атом азота и последующую миграцию фосфорильной группы к экзоциклическому атому азота (ср. [114]).

О реакциях 2-алкиламино- и 2-ариламиногетероциклов с хлорангидами 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-аминопиримидина хлорангидами кислот фосфора с использованием триметилсилильной защиты [115]. При обработке аминотетрациклов 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 хлорангида с последующим разложением образующихся 1-фосфорил-2-фосфориламиногетероциклов спиртом получают 2-фосфориламиногетероциклы.

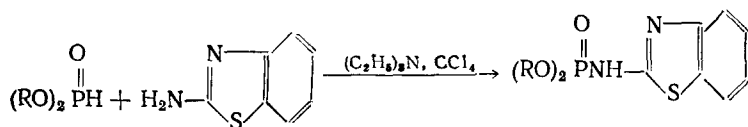


Этот способ хотя и предусматривает двойной расход хлорангида, но дает возможность получить продукты заведомо фосфорилированные по экзоциклическому атому азота, в том числе 3-фосфориламино-1, 2, 4-триазолы, которые не получают прямым фосфорилированием 3-амино-1, 2, 4-триазола хлорангидами кислот фосфора;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

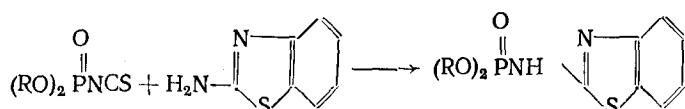
2. Фосфорилирование различными производными тетракоординационного атома фосфора

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

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

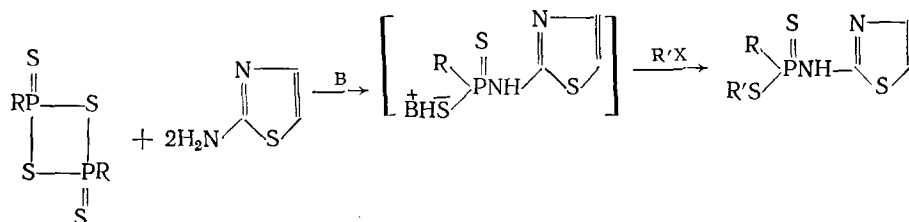


В качестве фосфорилирующих агентов могут использоваться также и изотиоцианаты кислот фосфора. Впервые в работе [117] показано, что при взаимодействии О,О-диэтил- и О,О-дифенилизотиоцианатофосфатов с 2-аминобензтиазолом образуются соответствующие 2-фосфориламинобензтиазолы.

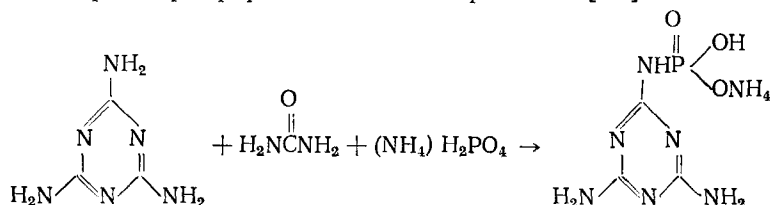


Аналогичным образом реагируют изотиоцианаты метилтиофосфоновой кислоты в реакциях с 2-аминотиазолом и 2-аминотиазолином [79]. При этом изотиоцианатная группировка реагирует в качестве псевдогалогена.

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° смеси моноаммоний фосфата, мочевины и меламина получена моноаммонийная соль, 4,6-диамино-2-дигидроксифосфориламино-симм-триазина [51].



3. Фосфорилирование пятихлористым фосфором

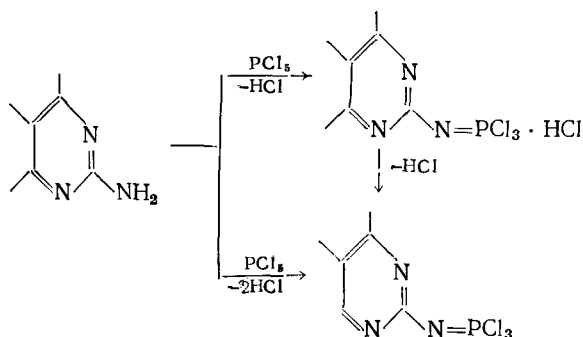
Другим общим методом получения фосфорилированных аминогетероциклов является реакция Кирсанова или фосфазо-реакция, заключающаяся во взаимодействии первичных аминов, в данном случае аминогетероциклов, с пятихлористым фосфором или галогенфосфоранами. В нее введены 2-аминопиридины [119], 4-аминопиридины [120], 2-аминопиримидины [9, 11, 61, 74, 76, 121], 4-аминопиримидины [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-аминопиримидинов показано, что, если, основность исходного аминопиримидина относительно низкая (для замещенных 2-амино-

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

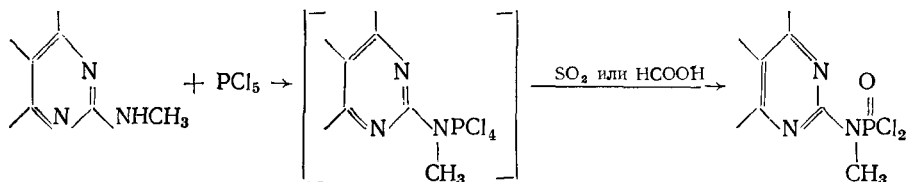
Если pK_a исходных аминопиримидинов больше, чем 3,62, в случае 2-амино- и больше, чем 5,19, в случае 4-аминопроизводных, то выделяется только 1 экв. хлористого водорода и образуются гидрохлориды фосфазопиримидинов (ранее им приписывали строение пиримидиламинотетрахлорфосфоров [121]), при кипячении в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



Этим методом могут быть получены и ^{32}P -фосфазопиримидины [11].

С увеличением числа аминогрупп в amino-симм-триазилах скорость фосфазо-реакции уменьшается [124]. Реакция 2-амино-4, 6-дихлортриазина с 1 молем PCl_5 заканчивается через 30 мин, 2,4-диамино-6-хлортриазина с 2 молями PCl_5 заканчивается через 2—3 ч, в то время как реакция меламина с 3 молями PCl_5 в дихлорэтано заканчивается через 5 ч, а в хлорокиси фосфора — через 3—4 ч.

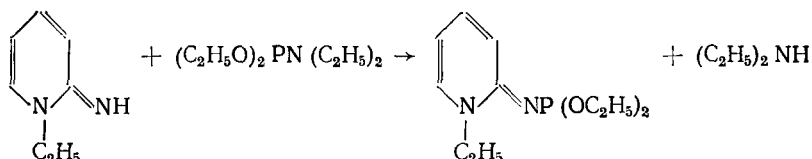
При действии пятихлористого фосфора 2- и 4-метиламинопиримидины превращаются в N-метил-N-пиримидиламинотетрахлорфосфоры, строение которых установлено переводом в соответствующие дихлорангидриды при действии сернистого газа или муравьиной кислоты [74—76].



4. Фосфорилирование производными трехвалентного фосфора

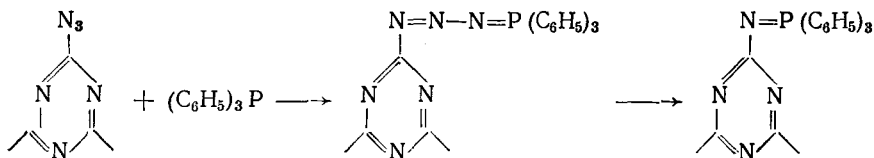
При фосфорилировании аминогетероциклов производными трехвалентного фосфора реакция может происходить как без изменения валентности, так и с образованием производных тетраординированного фосфора.

При переамидировании О,О-диэтил-N,N-диэтиламинофосфита 1-этил-2-пиридонимином получен соответствующий амидофосфит [126].



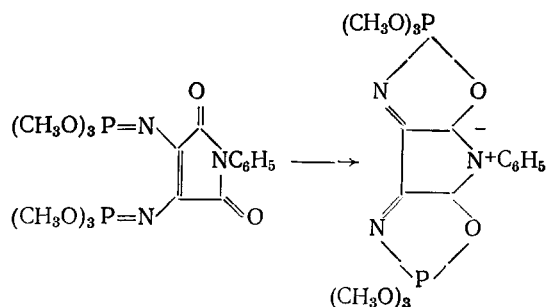
При действии третичных фосфинов или полных фосфитов на гетероциклические азиды с высоким выходом образуются фосфазосоединения; в ряде случаев удается выделить промежуточные фосфазины. В эту реакцию введены 4-азидо-1-фенил-5-хлор-1Н-пиридазин-6-он [127],

4-азидопирролин-2-оны [128], азидо-*симм*-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-этилбензтиазолия [126], борфторид 3-азидо-1-этилпиридиния [126]. Реакцию проводят взаимодействием азидов гетероциклов с трифенилфосфином в органическом растворителе (хлористом метиле, 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].

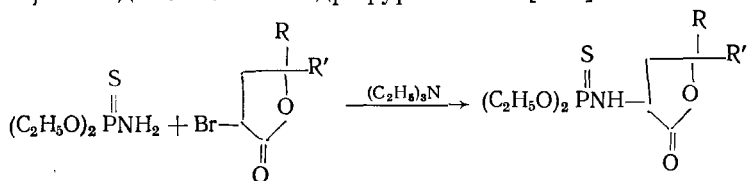
3,4-Диазидопирролин-2,5-дион с 2 молями триметилфосфита образует стабильный 3,4-*бис*-фосфазопирролин-2,5-дион. Устойчивость его авторы [132] объясняют тем, что он существует в форме биполярного иона.



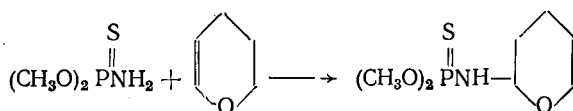
5. Реакции фосфорилирования

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

Небольшая группа методов синтеза фосфорилированных аминогетероциклов основана на реакциях амидов кислот фосфора с различными производными гетероциклов. При нагревании 3-галогенлактонов с О,О-диэтиламидотрифосфатом в присутствии триэтиламина образуется соответствующее производное 3-аминогидрофуран-2-она [133].

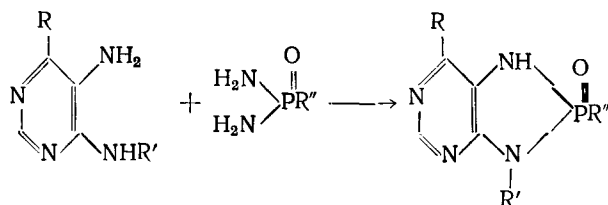


О,О-Диметил- и О,С-диметиламидотрифосфаты присоединяются к дигидропирану в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты [30].

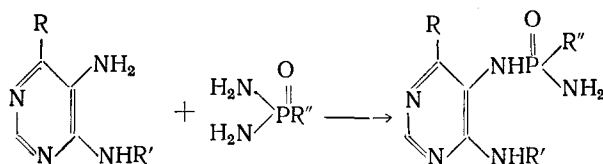


При конденсации диамидофосфонатов с 4,5-диаминопиримидинами образуются обычно 1,3-диаза-1,3-дигидро-2-фосфола (4,5-*d*) пиримиди-

ны [134—135].



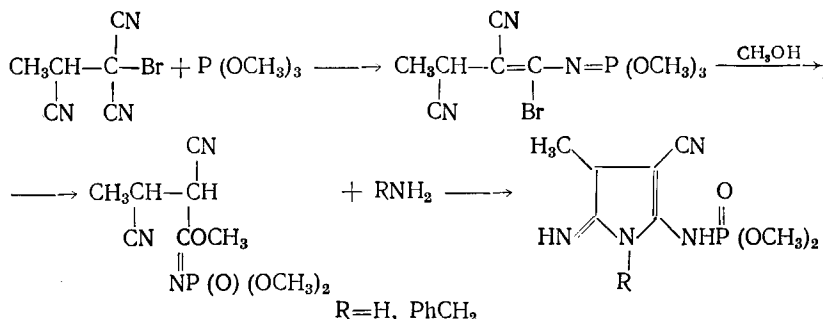
В некоторых случаях в реакцию вступает лишь одна аминогруппа в положении 5 и образуются 5-фосфоориламино-4-аминопиримидины [135].



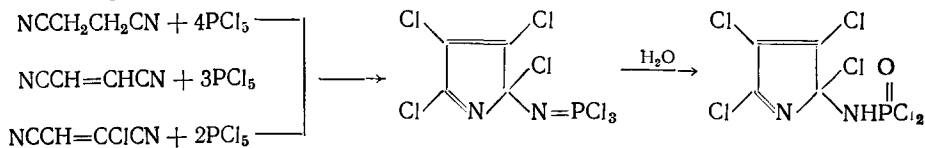
6. Реакции циклизации

а) Производные пятичленных аминотетрациклов с одним гетероатомом

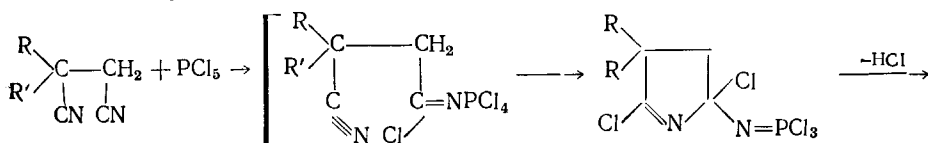
Фосфорилированные производные аминопирролина получают из ди- и тринитрилов. При действии триметилфосфита на α -бром- α,α,β -трицианпропан получают соответствующий иминотриметоксифосфоран, который при действии метилового спирта превращается в метилениминофосфат. Последний при действии бензиламина или аммиака превращается в замещенный 2-диметоксифосфоориламино- Δ^2 -пирролин [136].

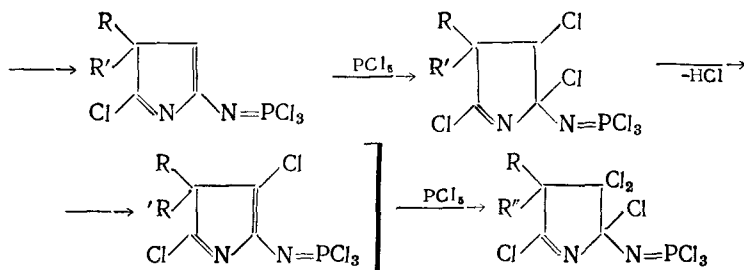


Динитрилы незамещенной, моно- и дизамещенной янтарной кислот, а также динитрилы малеиновой, фумаровой и хлормалеиновой кислот реагируют с пятихлористым фосфором с образованием 2-трихлорфосфазо-полигалогенпирроленинов. Последние легко при контролируемом гидролизе превращаются в дихлорфосфоориламинополигалогенпирроленины [137—140].

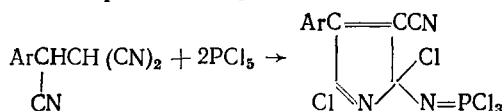


Наличие заместителей в α -положении динитрилов янтарной кислоты не препятствует их циклизации. Так как нитрилы, не содержащие в α -положении атома водорода, не реагируют с пятихлористым фосфором, то предложена следующая схема циклизации [139]:

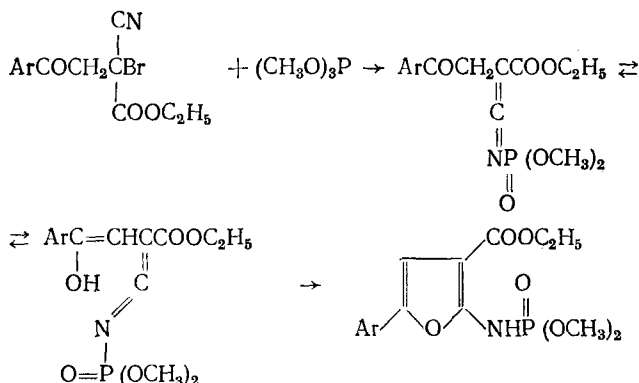




Реакция начинается с присоединения пятихлористого фосфора к нитрильной группе у первичного углеродного атома. По аналогичной схеме реагируют и 1,1,2-трициан-2-арилэтаны [141].



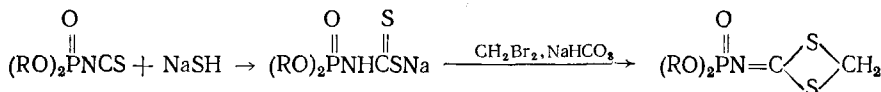
Замещенные аминфураны образуются при обработке этилового эфира α -бром- α -циан- β -бензоилпропионовой кислоты триметилфосфитом [142].



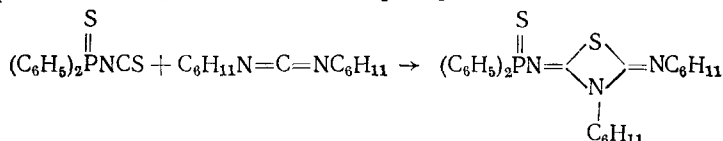
Авторы [142] постулировали образование в качестве промежуточного продукта кетенимина.

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

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

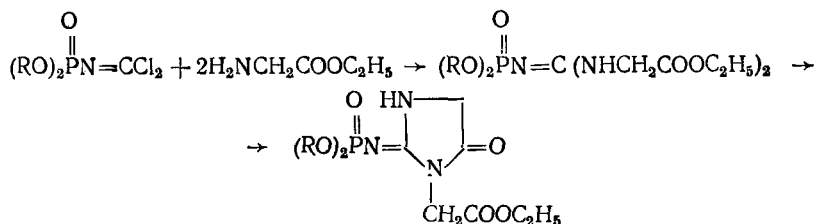


При нагревании изотиоцианатодифенилтиофосфината с дициклогексилкарбодиимидом происходит реакция 1,2-циклоприсоединения и образуется производное 1,3-тиаазетидина [143].

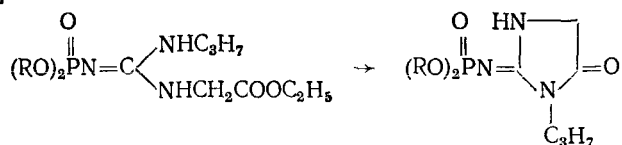


Таким образом было показано, что циклоприсоединение изотиоцианатов с электроноакцепторными группировками к карбодиимидам идет по C-S-, а не по C=N-связи.

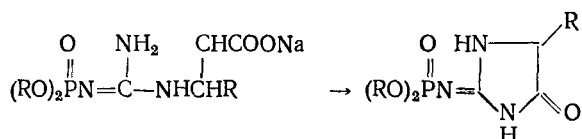
Представляет интерес метод синтеза фосфорилированных иминоимидазолидинов из дихлорметиленаминов кислот фосфора [144]. При реакции дихлорметиленамидофосфата с этиловым эфиром глицина образуется соответствующий замещенный гуанидин, который при перегонке отщепляет молекулу спирта и превращается в производное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



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

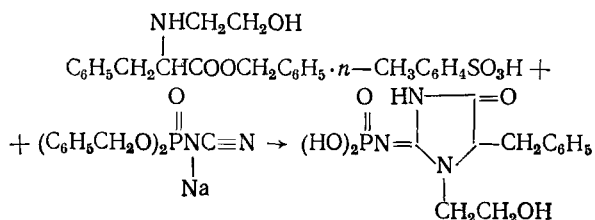


Еще один метод синтеза фосфорилированных имидазолидинов заключается в циклизации производных N-α-карбоксиалкил-N'-фосфорилгуанидина. Последние получают нагреванием фосфорил-N-метилизотиомочевина с оксидом ртути и последующей обработкой аминокислотами или их производными [147, 148].

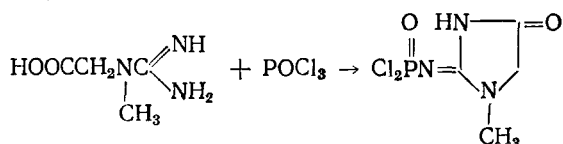


При восстановлении динатриевой соли N-1,2-дикарбоксиэтил-N'-фосфорилгуанидина водородом (катализатор Pd/C) получают 2-фосфорилимино-5-этилимидазолидин-4-он [147].

Конденсацией тозилатов эфиров N-β-оксиалкиламино кислот с солями фосфорилированных цианамидов с последующим гидролизом образуются 1-(β-оксиэтил)-2-фосфорилииминоимидазолидин-4-оны [149].

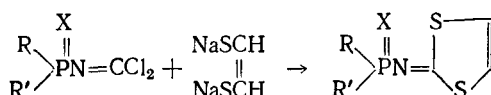


При кипячении креатина в избытке хлороксида фосфора образуется дихлорфосфорилкреатинин [150].

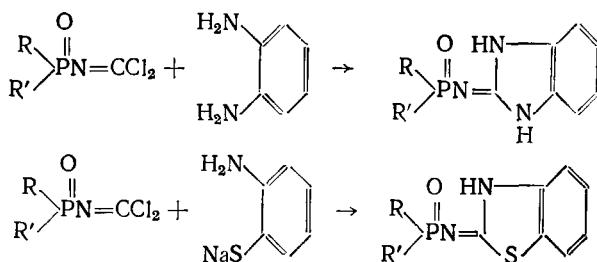


Производные имидодитиола получают реакцией дигалогенметиленамидов диалкилфосфорных кислот с динатриевой солью *цис*-1,2-димеркап-

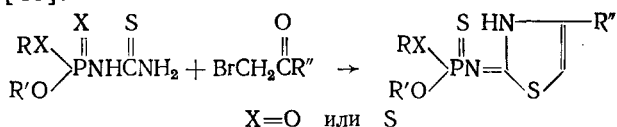
тоэтилена [91].



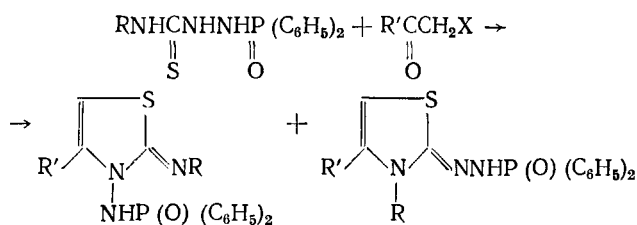
Аналогичным образом из дихлорметиленамидофосфатов или фосфонатов и диамина или Na-соли *o*-аминотиофенола получены производные фосфориламинобензимидазола и бензтиазола [99].



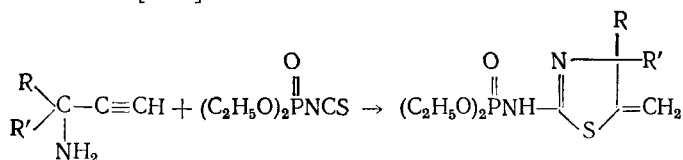
Для производных аминотиазолина разработан метод синтеза, заключающийся в реакции тио- или дитиофосфорилтиомочевин с α -галогенкетонами [48].



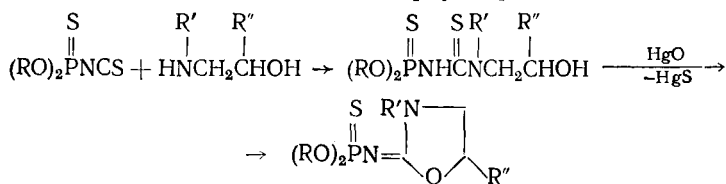
При взаимодействии α -галогенкетон с дифенилфосфорилтиосемикарбазидом получены смеси, содержащие 3-фосфориламино-2-алкилимино-1,3-тиазолины и фосфорилированные 2-гидразино-1,3-тиазолины [151].



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

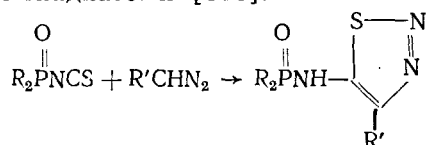


Фосфорилированные 2-иминооксазолидины получают взаимодействием изотиоцианатов тиокислот фосфора с N-алкилэтанол амином и последующим отщеплением сероводорода от образовавшейся фосфорилированной мочевины под действием окиси ртути [38, 40, 41, 82, 96, 153].



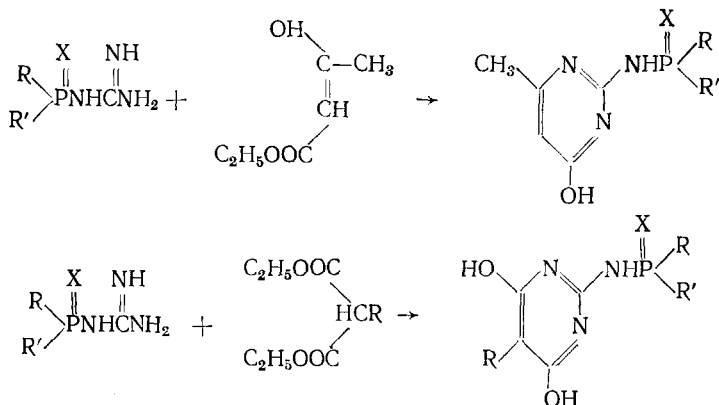
Фосфорилизотиоцианаты реагируют с алифатическими диазосоеди-

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

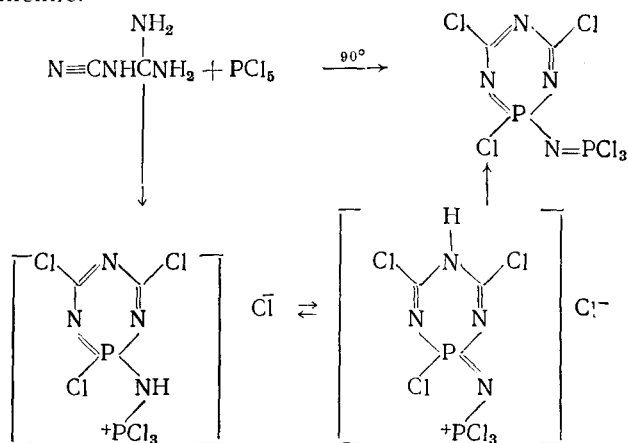


в) Производные шестичленных аминотетрациклов

Одним из возможных путей синтеза фосфорилированных 2-амино-пиримидин-4-онов и 2-аминопиримидин-2,6-дионов может служить конденсация гуанидинфосфорных кислот с β -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-трихлорфосфа-2,4,6-триазин. Если же эту реакцию проводить в дихлорэтаноле при 35°, то удастся зафиксировать образование промежуточного солеобразного продукта, который при кипячении в дихлорэтаноле отщепляет хлористый водород и превращается в фосфазосоединение.



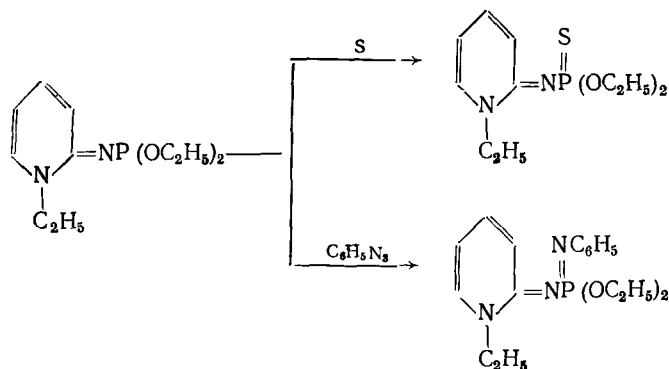
III. РЕАКЦИИ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ И ТИОФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИНОТЕТРАЦИКЛОВ

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

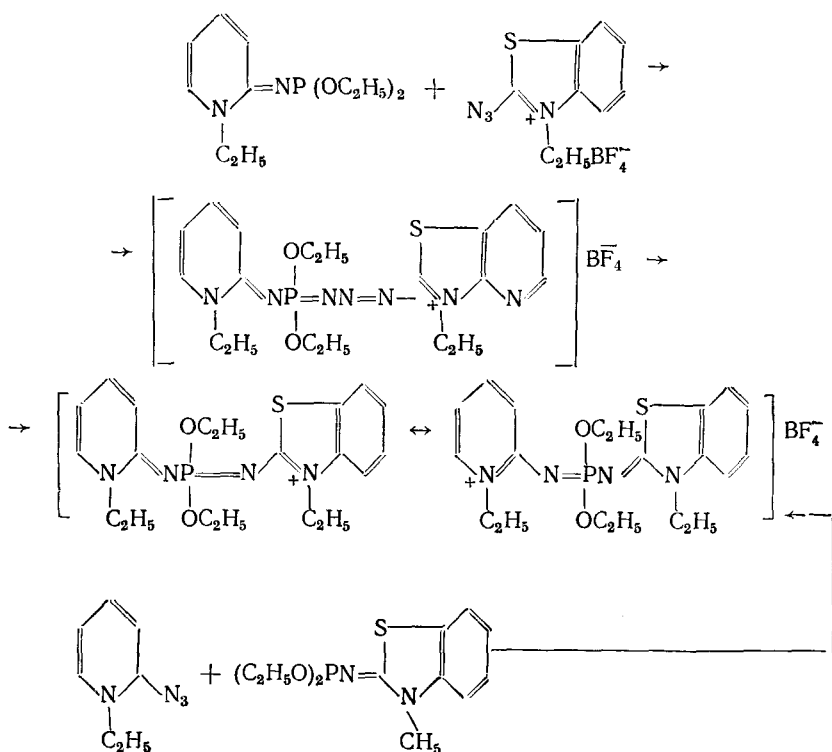
1. Реакции производных трехвалентного фосфора

Фосфорилированные аминотетрациклы, 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.



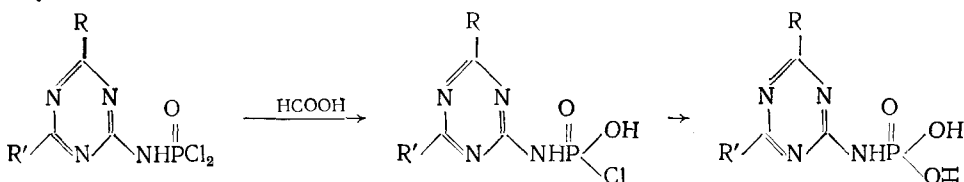
Полученные данные показывают, что положительный заряд рассредоточен в образующемся фосфацианине по концевым атомам азота.

2. Реакции производных тетракоординированного фосфора

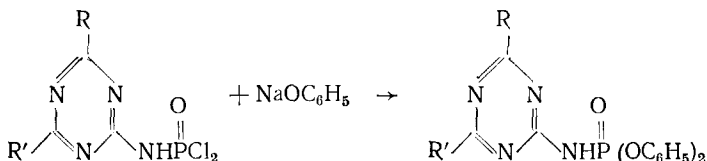
Фосфориламиногетероциклы могут вступать в реакции, сопровождающиеся изменением окружения у атома фосфора или в гетероциклическом ядре, а также с разрывом связи азот — фосфор.

а) Реакции нуклеофильного замещения дихлорфосориламиногетероциклов

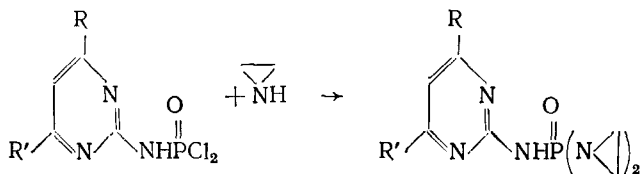
Дихлорфосфориламиногетероциклы легко вступают в реакцию с различными нуклеофилами: водой, кислотами, спиртами, фенолами, аминами. Контролируемый гидролиз дихлорфосфориламинотриазинов осуществлен в [124] действием безводной муравьиной кислоты.



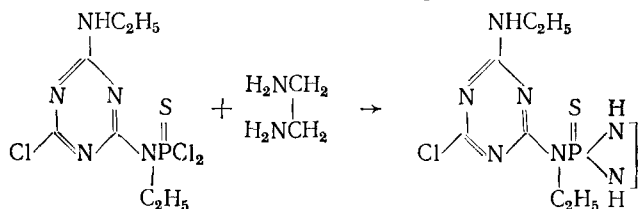
Дихлорфосфориламиногетероциклы легко реагируют со спиртами [157] и фенолятами [120, 123, 157], образуя соответствующие эфирамида.



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 азиридилифосфатов, обладающих канцеролитическим действием [9, 11—19, 60—66, 68, 69, 158, 159].

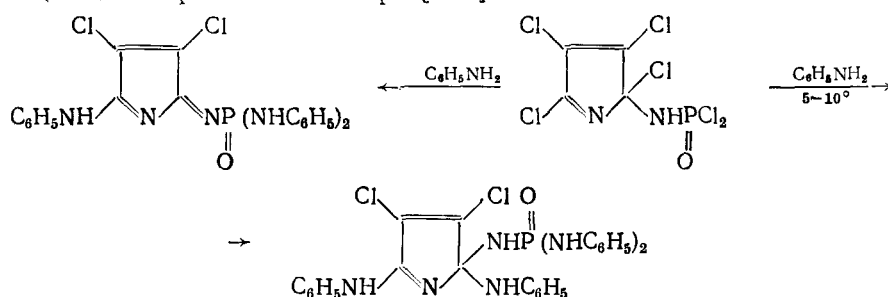


В реакцию можно вводить и гидрохлорид дихлорфосфориламино-пиримидина [75]. При взаимодействии 2-N-дихлортиофосфорил-N-этиламино-4-этиламино-6-хлор-*симм*-триазина с этилендиамином получен соответствующий триазиламинодиазафосфолан [26].

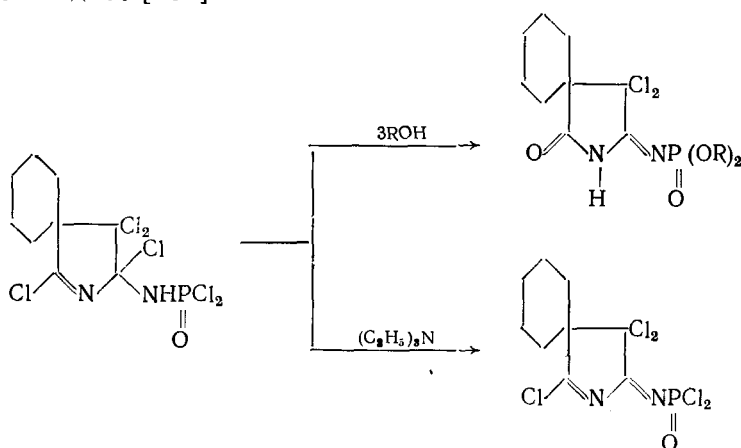


Реакции аминолиза и алкоголиза дихлорфосориламиноперхлорпирроленинов и пирролинов проходят не по стандартной схеме. При действии анилина на дихлорангидрид перхлорпирроленинамидофосфорной кислоты в кипящем бензоле отщепляется хлористый водород; одновременно происходит замещение атомов хлора как ангидридных,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

замещение четырех атомов хлора [139].



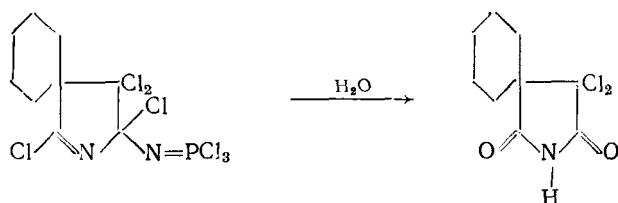
При взаимодействии дихлорангидрида 2,4,4,5-тетрахлор-3,3-пентаметилен пирролин-5-амидофосфорной кислоты с тремя эквивалентами спирта в реакцию вступают, кроме атомов хлора при фосфоре, атомы хлора в положениях 2 и 5 пирролинового цикла [138, 139, 160]. При обработке того же дихлорангидрида триэтиламинол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



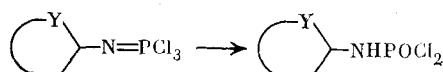
б) Реакции нуклеофильного замещения трихлорфосфазогетероциклов

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]

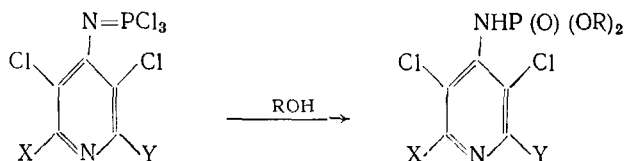


При ацидолизе трихлорфосфазогетероциклов под действием муравьиной [74, 75, 120—122, 124, 141, 146] или уксусной кислот [11, 75, 122, 123, 139, 140] образуются дихлорфосфориламиногетероциклы.

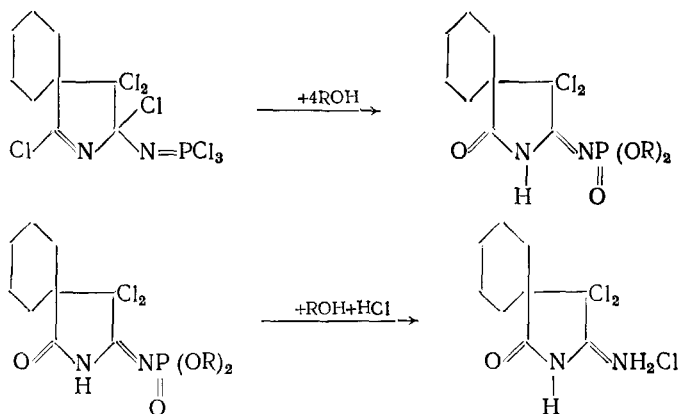


4-Трихлорфосфазопиримидин при реакции с ледяной уксусной кислотой образует дихлорфосфориламинопиримидин, а при реакции с безводной муравьиной кислотой — его гидрохлорид [75].

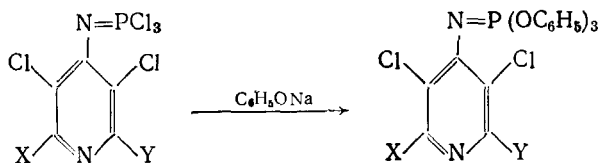
При действии спиртов происходит не только замещение атомов хлора, но и перегруппировка типа второй стадии реакции Арбузова, и образуются диэфиры гетероцикламидофосфорной кислоты [120, 140, 157].



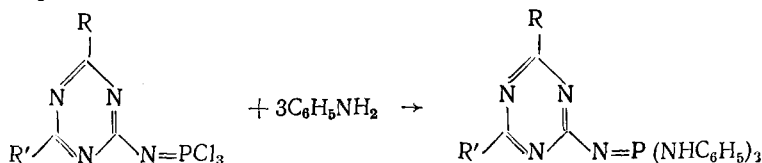
При взаимодействии 2,4,4,5-тетрахлор-2-трихлорфосфазопирролина с 4 молями спирта в бензоле при 80° или в четыреххлористом углероде в течение 20—30 мин реагируют не только атомы хлора фосфазогруппы, но и атомы хлора в положениях 2 и 5 пирролинового цикла и образуются эфиры 3,3-дихлорпирролидин-5-он-2-имидафосфоновой 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]:



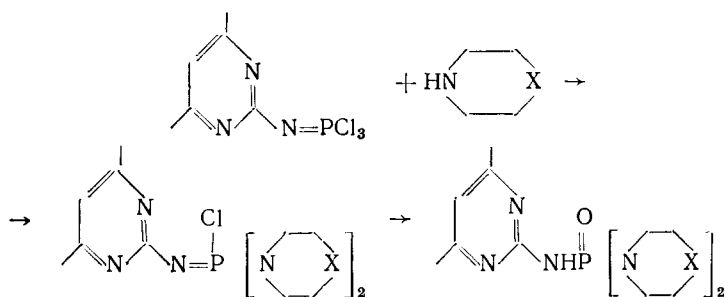
Трихлорфосфазопроизводные также легко вступают в реакцию с фенолятами щелочных металлов, давая соответствующие трифеноксииминофосфораны [120, 125, 157].



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



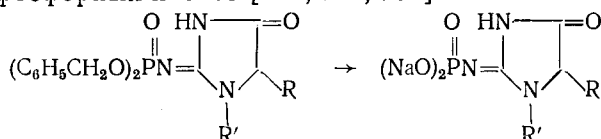
Однако реакция 2- и 4-трихлорфосфазопиримидинов с морфолином и пиперидином проходит с замещением только двух атомов хлора и образованием диаминохлориминофосфоранов [75, 76, 119, 146], которые превращаются в триамидофосфаты при нагревании с 96%-ным спиртом.



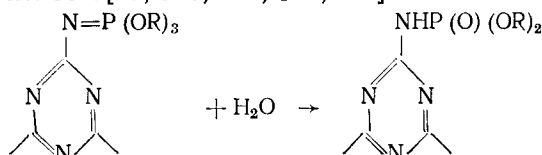
Аналогично реагируют и гидрохлориды 2- и 4-трихлорфосфазопиримидинов [75, 76].

в) Реакции нуклеофильного замещения других фосфорилиаминогетероциклов

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

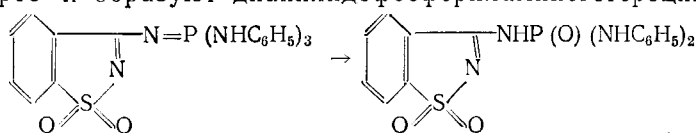


Кинетика гидролиза диалкиловых эфиров фосфорилиминогидантоинов изучена в работе [162]. При гидролизе трифенокси- и триалкокси-N-гетероциклилиминофосфоранов образуются соответствующие эфирамины фосфорной кислоты [29, 120, 125, 129, 157].

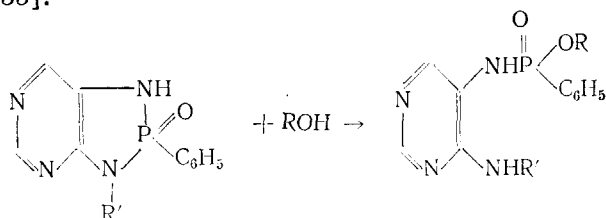


В этих условиях трифенокси-N-триазилиминофосфораны стабильны, они не гидролизуются при кипячении с 1 N соляной кислотой [130].

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

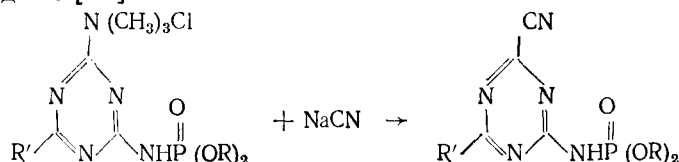


В 1,3-диаза-1,3-дигидро-2-фосфо- [4,5d]-пиримидин-2-оксиде легко расщепляется диазафосфоловое ядро по связи P—N при действии воды или спирта; образуются производные 5-фосфорилиамино-4-аминопиримидина [135].



N-Фосфорилированные производные аминотриазиннов [22, 27, 163, 164], аминопиримидинов [159] и аминакридинов [165], содержащие в гетероциклическом ядре лабильные атомы или группы, легко обменивают их под действием различных нуклеофилов. Например, хлористый (2-фосфорилиамино-4-симм-триазилил)триметиламмоний при действии

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

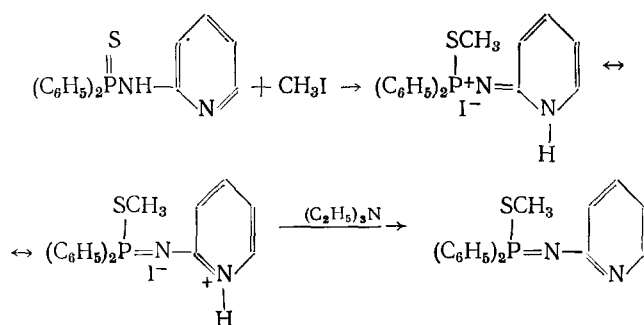


Полифтор-9-акридилиминотрифенилфосфораны вступают в реакцию с алкоголями, фенолятами, первичными и вторичными аминами с замещением только одного атома фтора [165].

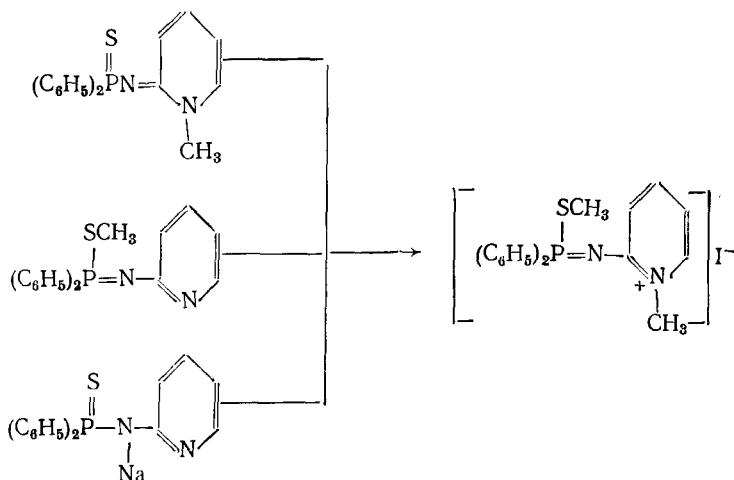
г) Реакции электрофильного замещения

Интересные данные получены при изучении реакций электрофильного замещения в ряду фосфорилированных и тиофосфорилированных аминокетероциклов, 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, стабилизируемые вследствие резонанса с иминофосфорановой структурой [167]. 2-Дифениламинотриофосфориламинопиримидин 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.

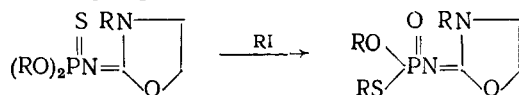


При кипячении в бензоле иминофосфоран изомеризуется в N-1-метил-2-пиридонимидодифенилтиофосфинат [167]. Метилирование его, а также метилирование метилтиодифенил-N-2-пиридилиминофосфорана и натриевой соли N-2-пиридиламидодифенилтиофосфината иодистым метилом в нитрометане приводит к одному и тому же продукту.



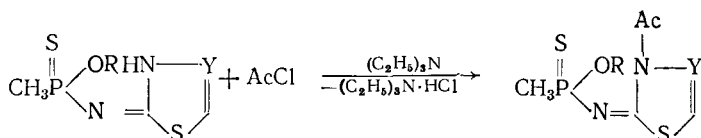
Попытки метилирования диалкоксифосфорил- и ароксиметилтиофосфориламинотиазолов, тиазолинов и тиадиазолов не увенчались успехом [166].

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



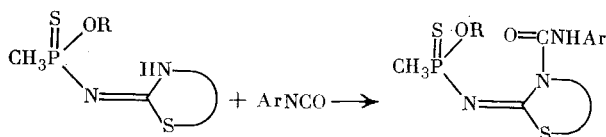
Как правило, 2-фосфориламиноазетероциклы не протонируются и не дают солей с кислотами. Для фосфорилированных 2-аминопиримидинов описаны пикраты и нитроиндандионаты [86].

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].



Y=N или CH; Ac=CH₃ (RO)P(S), C₆H₅SO₂

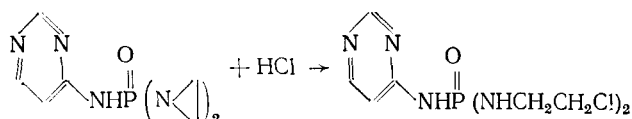
Тиофосфорилиминотиазолидины в аналогичных условиях в реакции не вступают. Однако с такими жесткими электрофильными реагентами, как арилизоцианаты, в реакцию вступают не только тиофосфорилированные 2-аминотиазолы и 2-аминотиадиазолы, но и 2-тиофосфорил-аминотиазолины [166]



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.

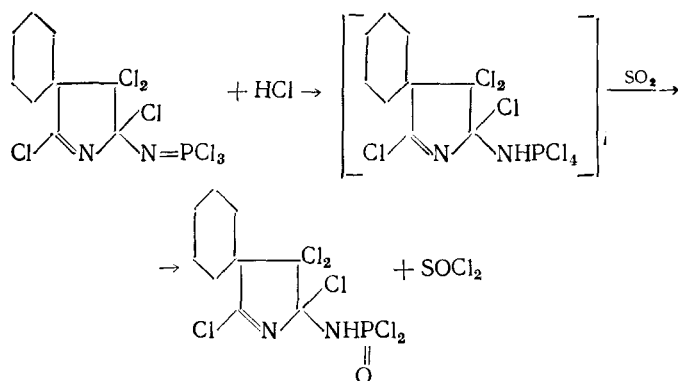
д) Прочие реакции

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

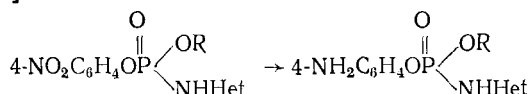


В работе [159] отмечено, что при кипячении диазиридинил-N-2-морфолил-4-хлорпиримидиниламинофосфата в разбавленной соляной кислоте образуется смесь гидрохлорида исходного пиримидина и N,N'-бис-(2-хлорэтиламидо)пиримидиламинофосфоната.

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



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

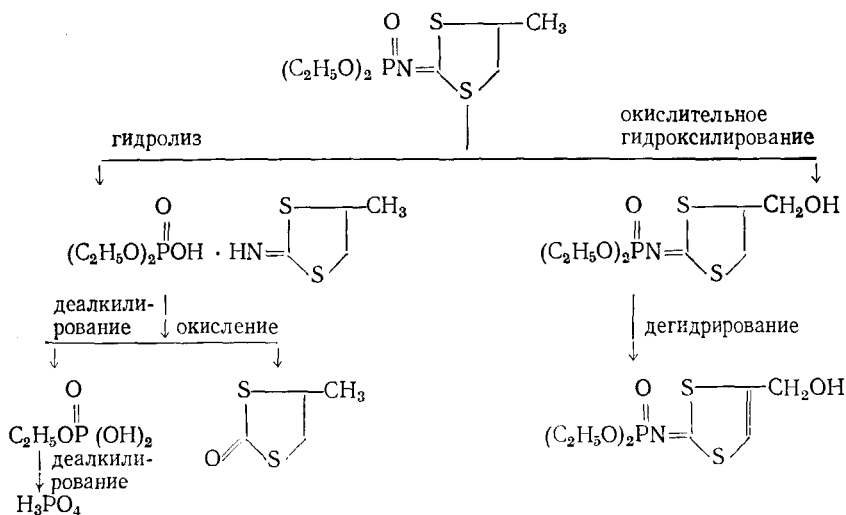


е) Превращения фосфорилиаминогетероциклов во внешней среде и в живых организмах

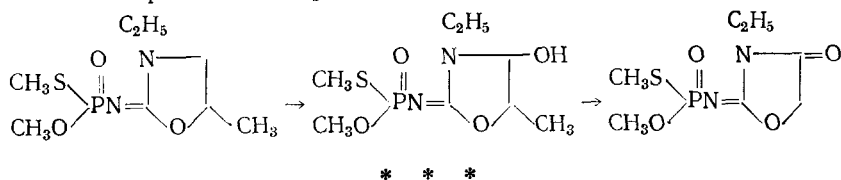
В связи с наличием высокой биологической активности некоторых фосфорилиаминогетероциклов и применением их в качестве средств защиты растений изучен фотолиз этих соединений и поведение в живых организмах.

При облучении солнечным светом водных растворов 2-диэтоксифосфорилимино-4-метил-1,3-дителиола выделены продукты его гидролиза: диэтилфосфорная кислота, моноэтилфосфорная кислота (в небольших количествах) и 4-метил-2-иминодителиолан [169]. По этой же схеме происходит разложение препарата в растениях риса-падди [170]. При использовании для изучения фотолиза 2-диэтоксифосфорилимино-4-метил-1,3-дителиола 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-диэтоксифосфорилимино-4-метил-1,3-дителиола, является окислительное гидроксигирование метильной группы в положении 4 с частичным дегидрированием молекулы.



Также окислительному гидроксигированию 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, 9H410.
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 гетероцикл. 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., Tomcuftik 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, 5H755.
24. Пат. ГДР 28860 (1966); РЖХим., 1967, 17H620.
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. *Дрегваль Г. Ф., Мартынюк А. П., Коваленко Н. В.* В сб.: Азотсодержащие гетероциклы. Ред. Гиллер С. А. Рига: Зинатне, 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, 1H579.
41. Пат. США 3803312 (1974); РЖХим., 1975, 90381.
42. Пат. США 3764674 (1973); РЖХим., 1974, 16H610.

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. Вудкок 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. Фосфорорганические фунгициды. М.: НИИТЭХим., 1972.
57. Koortmans M. J. Meded. Landbouw. Gent, 1960, v. 25, № 3—4, p. 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., Головачинская 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: Зинатне, 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, v. 9, № 1, p. 121.
78. Johnson T. V. Am. Chem. J., 1912, v. 34, p. 191.
79. Разводовская Л. В., Грапов А. Ф., Орлов С. Н., Хасаньянова Э. Ш., Мельников Н. Н. Ж. общ. химии, 1980, т. 50, с. 329.
80. Doak G. O., Freedman L. D. J. Am. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 1621.
81. Dannley R. L., Wagner P. L. J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 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., Ухватаева Е. Н. Там же, 1959, т. 29, с. 503.
94. Scolu D. A., Grisley D. W. J. Chem. Eng. Data, 1968, v. 13, p. 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., Галушина В. В., Супин Г. С., Мельников Н. Н. Химия элементоорганических соединений. Л.: Наука, 1976, с. 105.
100. Луговкин Б. П., Арбузов Б. А. Ж. общ. химии, 1952, т. 22, с. 2041.
101. Незребецкий В. В., Богельфер Л. Я., Грапов А. Ф., Зонтова В. Н., Мельников Н. Н. Там же, 1979, т. 49, с. 74.
102. Van den Bos B. G. Rec. trav. chim., 1960, v. 79, p. 1129.
103. Van den Bos B. G., Koortmans M. J., Huisman H. O. Ibid., 1960, v. 79, p. 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 гетероцикл. соед., 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 гетероцикл. соед. 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 гетероцикл. соед., 1965, с. 433.
122. Сазонов Н. В., Кропачева А. А. Там же, 1970, с. 97.
123. Деркач Г. И., Дрезгаль 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., Miltz 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., Кашева 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. Алимов М. П., Алимов П. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, с. 119.
145. Алимов М. П., Алимов П. И. Там же, 1968, с. 2511.
146. Алимов М. П., Ефремов Ю. Я., Алимов П. И. Там же, 1969, с. 2810.
147. Франц. пат. М 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. Азербайев 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. Beske-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. Алимов М. П., Бельский В. Е., Алимов 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., Гранов 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, В. 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