

УДК 547.241; 547.233

**ФОСФОРНЫЕ АНАЛОГИ АМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ***Кухарь В. П., Солсденко В. А.*

Обзор посвящен аминокислотам, аминокислотам и их производным. Интерес к этим соединениям во многом обусловлен тем, что некоторые из них были обнаружены в живой природе и проявили заметную биоактивность. В обзоре рассмотрены методы получения аминокислот, аминокислотных и аминокислотных кислот и свойства этих соединений, причем особое внимание уделено фосфорным аналогам природных  $\alpha$ -аминокислот.

Библиография — 258 ссылок.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

I. Введение	1504
II. Методы получения аминокислот, аминокислотных и аминокислотных кислот	1504
III. Свойства аминокислот, аминокислотных и аминокислотных кислот	1519

**I. ВВЕДЕНИЕ**

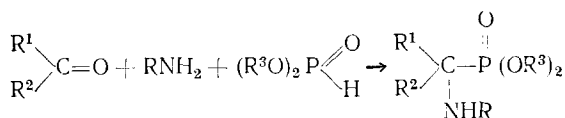
В 1959 г. из природных источников была выделена  $\beta$ -аминоэтилфосфоновая кислота (цилиатин) — первое природное соединение с Р—С-связью [1]. В дальнейшем обнаружены другие природные аминокислоты, аминокислотные и аминокислотные кислоты и их производные [2—10]. Заметная биоактивность этих соединений стимулировала интерес к исследованию их химии и биопревращений. Особое внимание привлекают фосфорные аналоги природных аминокислот. Эти соединения относятся к классу аминокислотных фосфорорганических соединений, химия которых рассмотрена в обзорах [11—13]. В то же время, наличие в их структуре свободной аминокислотной группы, часто в сочетании с другими функциональными группами (гидроксильной, тиольной и т. д.), накладывает определенные ограничения на выбор методов и нередко требует специальных подходов к их синтезу. Важное значение приобретают также стереохимические аспекты.

Химия  $\alpha$ -аминокислот рассмотрена в обзоре [14], опубликованном в 1975 г., и за прошедшие годы существенно пополнилась новыми результатами. Более поздний обзор [15] по химии аминокислот носит весьма конспективный характер.

В настоящем обзоре рассматриваются методы получения аминокислот, аминокислотных и аминокислотных кислот (АФК) и их свойства. Особое внимание уделяется фосфорным аналогам природных  $\alpha$ -аминокислот.

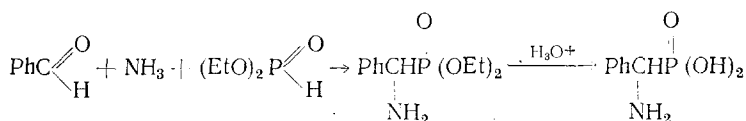
**II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОФОСФОНОВЫХ, АМИНОФОСФИНОВЫХ И АМИНОФОСФОНИСТЫХ КИСЛОТ****1. Амино- и амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений; реакция Кабачника — Филдса**

В начале 1950 г. Кабачник с соавт. [16—21] и независимо американский исследователь Филдс [22] показали, что взаимодействие аммиака (или амина), карбонильного соединения и диалкилфосфита приводит к образованию эфиров  $\alpha$ -аминокислот (реакция Кабачника — Филдса):

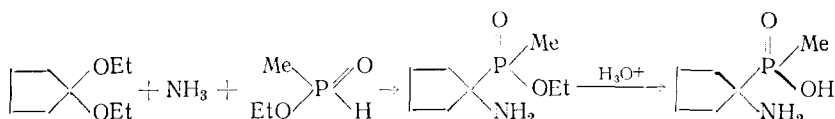


Относительно механизма реакции высказывалось предположение о первичном образовании эфира  $\alpha$ -оксиалкилфосфоновой кислоты, с последующей заменой оксигруппы на аминогруппу [23]. Другой взгляд на механизм этой реакции изложен в монографии [24], где реакция трактуется как аминоалкилирование гидрофосфорильного соединения (ГФС) электрофильным интермедиатом, который образуется из карбонильного соединения и амина.

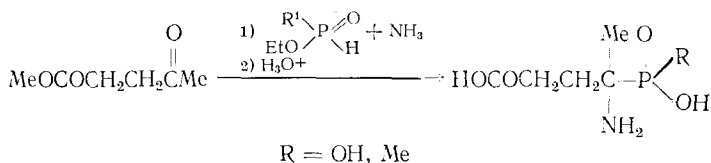
Круг соединений, которые могут быть вовлечены в этот процесс, весьма обширен [23, 24]. Мы остановимся лишь на тех работах, в которых описано получение  $\alpha$ -АФК<sup>1</sup> с незамещенной аминогруппой. Для получения таких соединений наиболее удобен способ, в котором в качестве аминокомпонента используется аммиак [16–21, 25]. При нагревании бензальдегида, спиртового раствора аммиака и диэтилфосфита в запаянной трубке при 100°С образуется диэтиловый эфир  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты, гидролиз которого приводит к свободной  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоте [16, 18]:



Таким методом были получены также фосфоновые аналоги аланина (Ala<sup>P</sup>) и фенилаланина (Phe<sup>P</sup>) [26]. Выходы эфиров  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, получаемых таким способом, обычно не превышают 45%. Несколько модифицированным методом (перемешивание смеси ацетальдегидаммиака, диэтилфосфита и аммиака в запаянной трубке при комнатной температуре) диэтиловый эфир  $\alpha$ -аминоэтилфосфоновой кислоты получен уже с выходом 76% [27]. Использование кислых эфиров фосфонистых кислот позволяет получать производные  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот [20]. Таким способом были получены фосфоновый и фосфиновый аналоги циклолейцина, при этом исходили из диэтилкетала циклопентанона и диэтилфосфита или этилметилфосфонита соответственно [28]:



Аналогично, аминоалкилированием диэтилфосфита и этилметилфосфонита синтезированы  $\alpha$ -фосфоновый и  $\alpha$ -фосфиновый аналоги  $\alpha$ -метилглутаминовой кислоты [29]:



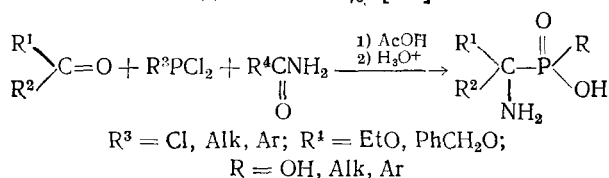
В целом, реакция Кабачника — Филдса является удобным общим способом получения эфиров  $\alpha$ -аминофосфоновых и  $\alpha$ -аминофосфиновых

<sup>1</sup> Для обозначения АФК, являющихся аналогами природных аминокислот, используются общепринятые трехбуквенные обозначения аминокислот с надстрочным индексом «Р», при этом для обозначения фосфорных аналогов аспарагиновой и глутаминовой кислот вводятся дополнительные надстрочные индексы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , определяющие положение фосфорсодержащей группы. Для фосфиновых аналогов добавляется надстрочный индекс, показывающий заместитель у атома фосфора.

кислот; важные достоинства метода — одностадийность и доступность исходных соединений.

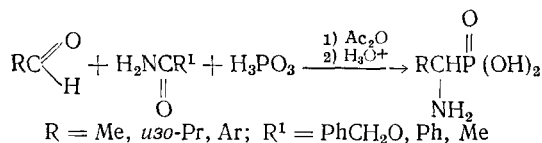
Аминоалкилирование ГФС было распространено на кислоты трехвалентного фосфора — фосфорноватистую, фосфористую и фосфонистые, что позволило получать непосредственно свободные  $\alpha$ -аминофосфонистые [30, 31],  $\alpha$ -аминофосфиновые [32] и  $\alpha$ -аминофосфиновые кислоты [33, 34]. Однако такой подход не нашел широкого применения для синтеза  $\alpha$ -АФК со свободной аминогруппой, поскольку он ограничивается почти исключительно реакцией аминометилирования. Сообщение [35] о синтезе ряда  $\alpha$ -(N-бензиламино)алкилфосфиновых кислот аминоалкилированием фосфористой кислоты впоследствии было расценено как ошибочное [36]. Следует отметить, что аминоалкилирование фосфористой кислоты весьма широко применяется для получения производных АФК, обладающих ценными комплексообразующими свойствами [12, 23].

Для получения  $\alpha$ -АФК весьма широкое применение находит реакция амидоалкилирования галогенидов трехвалентного фосфора. При взаимодействии карбонильного соединения, треххлористого фосфора (или алкил(арил)дихлорфосфина) и соединения, содержащего амидную группу, в среде уксусной кислоты образуется интермедиат, гидролиз которого приводит к образованию  $\alpha$ -аминофосфиновой или  $\alpha$ -аминофосфиновой кислоты с выходом 40–60% [37]:

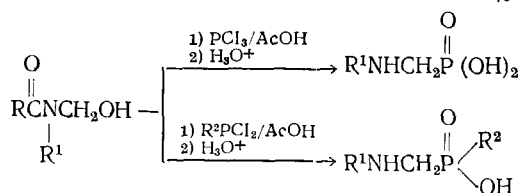


Использование ацеталей вместо карбонильного соединения и амидов карбоновых кислот (ацетамида, бензамида) вместо карбаматов снижает выходы  $\alpha$ -АФК. Амины и аммиак в данной реакции, конечно, использовать нельзя [37]. Процесс с успехом можно проводить и в среде триметилуксусной кислоты [38]. Этим способом были получены аминометилфосфиновая кислота ( $\text{Gly}^{\text{P}}$ ) [39], а также фосфиновые и фосфиновые аналоги циклолейцина [28], пролина [40], серина [41],  $\alpha$ -метиласпарагиновой,  $\alpha$ -метилпироглутаминовой, глутаминовой и пироглутаминовой кислот [42], орнитина [43]. Применение N-алкилбензилкарбаматов в качестве амидных компонентов позволяет синтезировать  $\alpha$ -(N-алкиламино)алкилфосфиновые (-фосфиновые) кислоты [44]. Попытки использовать в реакции N,N'-диалкилбензилкарбаматы к успеху не привели [44].

Амидоалкилирование фосфористой кислоты в среде уксусного ангидрида было использовано для получения фосфиновых аналогов аланина, валина, а также других  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот (выходы от 10 до 75% [45]):

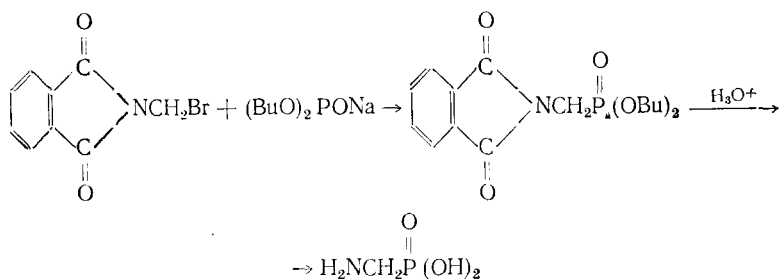


Взаимодействие N-метилоламидов с треххлористым фосфором или алкил(арил)дихлорфосфинами в уксусной кислоте приводит к образованию аминометилфосфиновой или аминометилфосфиновых кислот, в том числе и N-алкилзамещенных, с выходом 55–80% [46–48]:



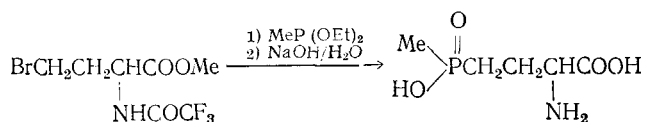
## 2. Реакции Арбузова и Михаэлиса — Беккера

Основополагающие для химии фосфорорганических соединений реакции — Арбузова и Михаэлиса — Беккера явились, исторически, и первыми методами синтеза аминометилфосфоновой кислоты — фосфонового аналога глицина (Glu<sup>p</sup>) [26, 49]:

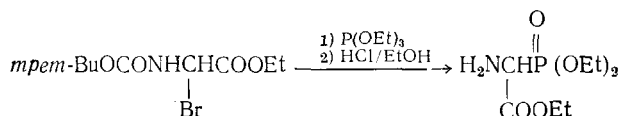


Использование диалкилфосфонитов позволяет получать аминифосфиновые кислоты [50]. Описано применение реакций Арбузова и Михаэлиса — Беккера для получения β-, γ- и ω-АФК [49, 51–55].

Например, реакция Арбузова явилась ключевой стадией первого синтеза фосфотрицина — фосфинового аналога глутаминовой кислоты (Glu<sup>p-Ph</sup>) [9]:



Диэтиловый эфир α-карбэтоксаминометилфосфоновой кислоты — важное промежуточное соединение в синтезе цефалоспоринов — был получен взаимодействием этилового эфира *N*-трет-бутилоксикарбонил-α-бромглицина с триэтилфосфитом [56, 57]:



По реакции Арбузова получены фосфоновые аналоги аланина, содержащие при β-углеродном атоме от одного до трех атомов хлора [58] или фтора [59].

К недостаткам реакции Арбузова как метода синтеза АФК можно отнести длительность и относительно жесткие условия процесса. В некоторых случаях этот метод не дает хороших результатов. Так, по реакции Арбузова фосфиновый аналог аланина (Ala<sup>p-Ph</sup>) получен с выходом всего 5% [50].

Для синтеза α-АФК реакция Арбузова в своем классическом виде используется, как правило, лишь при получении аминометилфосфоновой и аминометилфосфиновых кислот и их производных. В то же время неклассические варианты реакции Арбузова, когда вместо алкилгалогенидов в реакцию с эфирами кислот трехвалентного фосфора вводятся другие электрофильные реагенты, нашли весьма широкое применение для синтеза фосфоновых и фосфиновых аналогов α-аминокарбоновых кислот. Так, найдено, что фосфиты и фосфониты при нагревании с альдегидами и мочевины образуют эфиры α-уреидофосфоновых (-фосфиновых) кислот. Моно- и дизамещенные мочевины образуют только монофосфонаты, незамещенная мочевина — смесь моно- и дифосфонатов. Вместо мочевины может быть использована тиомочевина. Реакция облегчается в присутствии кислотных катализаторов. Обсуждается сле-

198



198



198

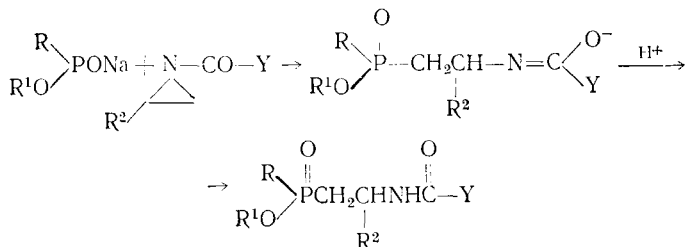


198

198



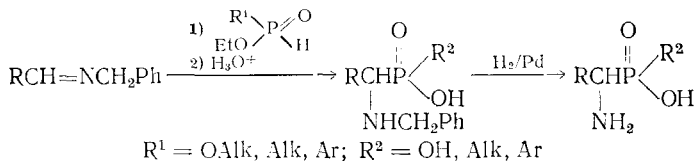
Эфиры кислот трехвалентного фосфора вступают в реакции Арбузова и Михаэлиса — Беккера с N-ацил- или N-сульфонилазиридинами, образуя производные β-аминоэтилфосфиновой (-фосфиновой) кислоты [72–74]:



N-(Триметиламмониометил)форма́мид при взаимодействии с фосфитами образует эфиры N-формиламинометилфосфоновой кислоты [75]. Аналогично протекает реакция с диэтилметилфосфонитом [15].

### 3. Присоединение гидрофосфорильных соединений по кратным связям углерод — азот и углерод — углерод

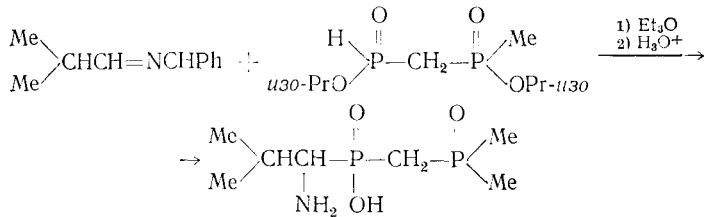
Присоединение ГФС по двойной связи углерод — азот является важным общим методом образования системы связей Р—С—N [11, 13, 24]. Для синтеза  $\alpha$ -АФК чаще всего используют присоединение ГФС к основаниям Шиффа, выбирая при этом такой заместитель при азоте, который можно удалить с образованием свободной аминогруппы. Ряд  $\alpha$ -аминофосфоновых (-фосфиновых) кислот, например, был получен присоединением кислых фосфитов и фосфонитов к альдимидам на основе бензиламина, так как N-бензильная группа легко удаляется гидрогенолизом в присутствии палладиевого катализатора [76, 77]:



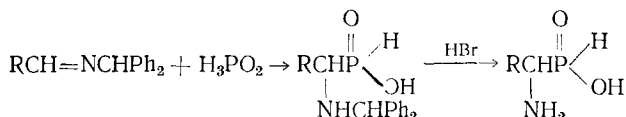
Каталитическим гидрогенолизом удаляется также N- $\alpha$ -фенилэтильная группа [78–80]. Присоединение диалкилфосфитов к альдимидам, полученным на основе оптически активного  $\alpha$ -фенилэтиламина, сопровождается заметной асимметрической индукцией, что было использовано для асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот [78, 79, 81]. Наиболее высокая степень асимметрической индукции (до 80% оптической чистоты) наблюдается при катализе кислотами (HCl, AcOH); при повышении температуры стереоселективность присоединения заметно падает. Диэтилфосфит в этой реакции можно с успехом заменить *трис* (триметилсилил) фосфитом [80].

Наряду с диалкилфосфитами, к основаниям Шиффа присоединяются также моно-, *бис*- [82] и *трис* (триметилсилил)фосфиты [80]. Образовавшиеся силоловые эфиры  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот легко гидролизуются в нейтральных условиях (при нагревании с водой или спиртом) до свободных кислот, что облегчает выделение последних.

Описано присоединение к основаниям Шиффа кислотных эфиров метилдифосфорсодержащих кислот, например [83]:



Фосфористая кислота обычно восстанавливает Шиффовы основания до вторичных аминов, и лишь в отдельных случаях удается получить продукты присоединения по связи  $C=N$  с удовлетворительным выходом [84]. Фосфороватистая кислота, в отличие от фосфористой, довольно гладко присоединяется к основаниям Шиффа с образованием N-замещенных  $\alpha$ -аминофосфонистых кислот [85]. Таким способом были получены многие  $\alpha$ -аминофосфонистые кислоты, в том числе фосфонистые аналоги всех важнейших природных  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот [86–89]:



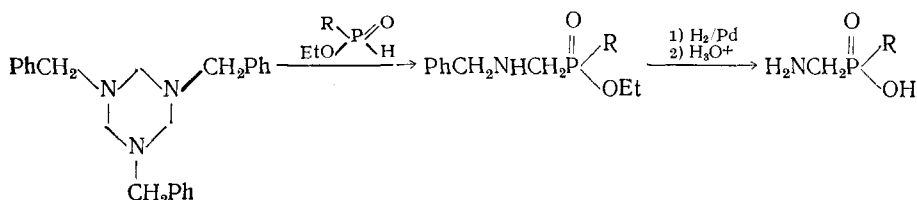
Каталитический гидрогенолиз для снятия защитной группы в данном случае не применим из-за отравления катализатора гидрофосфорильным соединением, поэтому используют азометины с N-бензгидрильным заместителем, легко удаляемым в кислой среде.

Присоединение диалкилфосфитов к азометинам с кислотоудаляемым N-бензгидрильным заместителем использовано для получения фосфоновых аналогов аланина, валина, фенилаланина, циклолейцина [90]; подобным образом синтезированы моно- и диаминодифосфоновые кислоты, в том числе дифосфоновые аналоги аспарагиновой и глутаминовой кислот [91].

Описано применение для синтеза  $\alpha$ -АФК других N-защитных групп, удаляемых кислотным гидролизом: трет-бутильной [92], 1-фенилциклопентильной [93, 94],  $\alpha, \alpha$ -дизамещенных бензильных [95].

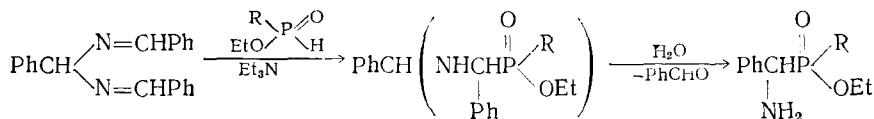
Присоединение ГФС к азометинам широко использовалось для синтеза разнообразных  $\alpha$ -АФК, в частности, потенциальных бактериостатиков [96], аналогов морфактинов — регуляторов роста растений [97–100], фосфорных аналогов пенициллина [101], спин-меченых соединений [102].

Гексагидротриазины реагируют с кислыми фосфитами и фосфонитами с образованием эфиров N-замещенных  $\alpha$ -аминофосфоновых (-фосфиновых) кислот [15, 33, 82, 103]:



Таким методом были получены фосфиновые аналоги глицина ( $\text{Gly}^{\text{P-R}}$ ,  $R=\text{Me, Et}$ ) [15], а также фосфоновый аналог пролина [104]. Последний получен также присоединением дифенилфосфита к мономерному 1-пирролину [77]. Аминометилфосфонистая кислота ( $\text{Gly}^{\text{P-H}}$ ) синтезирована присоединением фосфороватистой кислоты к 1,3,5-трис(дифенилметил)гексагидротриазину с выходом 10% [88].

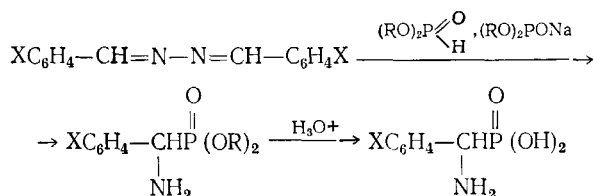
Гидробензамид присоединяет два эквивалента диалкилфосфита или моноэфира фенилфосфонистой кислоты с образованием фосфорсодержащих аминалей, контролируемый гидролиз которых дает эфиры  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой (-фосфиновой) кислоты [105, 106]:



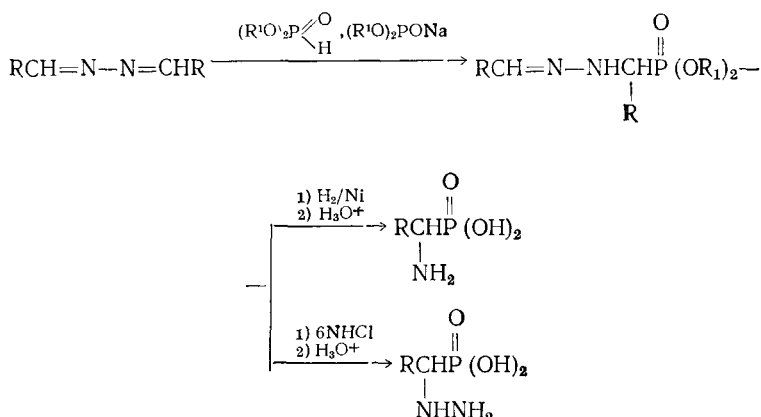
Подобным образом ведут себя N,N'-диалкилиден-1,2-диаминоалканы, образующиеся из аммиака и алифатических альдегидов, что было ис-

пользовано для получения эфиров некоторых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, в том числе диалкиловых эфиров фосфонового аналога валина [107].

$\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты можно получить также из альдазинов присоединением ГФС по связи  $C=N$  с последующим восстановительным расщеплением связи азот-азот. Ароматические альдазины присоединяют два эквивалента диалкилфосфита, а образующиеся аддукты восстанавливаются избытком диалкилфосфита натрия до эфиров  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот [108–110]:



Этот способ был применен также для получения ряда  $\alpha$ -аминобензилфосфиновых кислот [111]. Алифатические альдазины образуют с диалкилфосфитами только моноаддукты, из которых кислотным гидролизом можно получить  $\alpha$ -гидразинофосфоновые кислоты [112] или гидрированием на никеле Ренея —  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты [112, 113]:



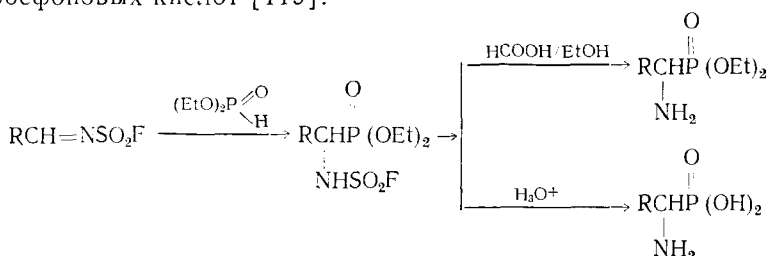
Подобным образом с алифатическими альдазинами взаимодействуют и кислые фосфониты, что позволяет получать  $\alpha$ -аминофосфиновые кислоты [114]. Данный метод был применен для получения фосфоновых и фосфиновых аналогов аланина, валина, лейцина. Фосфоновый и фосфиновый аналоги циклолейцина были получены аналогично присоединением одного моля диэтилфосфита или этилметилфосфонита соответственно к кетазину на основе цикlopentanона [28].

Гидрофосфорильные соединения могут быть присоединены и к ряду других соединений с  $C=N$ -связью, что было использовано для синтеза  $\alpha$ -АФК. Например, бензиминоэтиловый эфир присоединяет два эквивалента диалкилфосфита с образованием эфира N-фосфорилированной  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты [115]. Предполагается, что иминоэфиры являются интермедиатами в реакции ортоформиата, первичного амина и диалкилфосфита (или моноалкилфосфонита), в результате которой образуются аминотилеи-бис(фосфонаты) или -бис(фосфинаты) [15, 116].

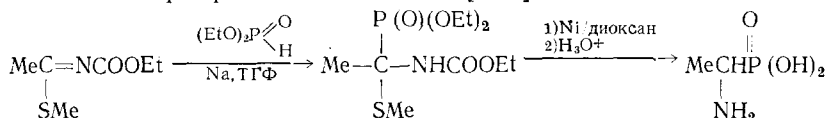
Диалкилфосфиты присоединяются к N-ацилиминам, образуя эфиры N-ацилированных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот [117, 118]. Гидролиз этих соединений приводит к  $\alpha$ -аминофосфоновым кислотам; иногда удается селективно снять N-ацильную группу с образованием эфиров  $\alpha$ -



аминофосфоновых кислот [119]:

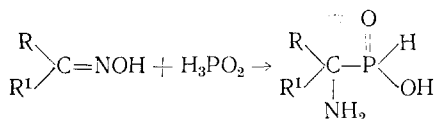


N-Ацилиминотиозефиды способны реагировать с диалкилфосфитами аналогично N-ацилиминам. Восстановительное отщепление тиоалкильной группы от продуктов присоединения и последующий гидролиз приводит к  $\alpha$ -аминофосоновым кислотам [120]:



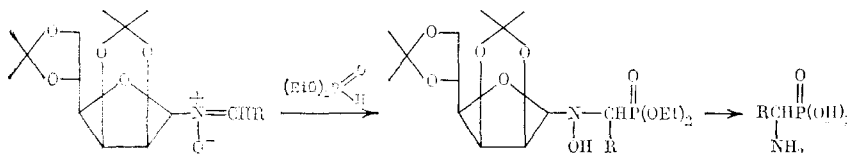
Этот метод был применен для синтеза энантиомеров фосфонового аналога фенилаланина [121].

Оксимы в условиях щелочного катализа присоединяют два эквивалента диалкилфосфита с образованием N-фосфорилированных  $\alpha$ -аминофосфонатов в результате предполагаемой аминоксидат — амидофосфатной перегруппировки [122]. Значительный интерес представляет присоединение к оксима фосфорноватистой кислоты, приводящее к образованию  $\alpha$ -аминофосфонистых кислот. Этим методом получены фосфонистые аналоги аланина, валина, глутаминовой кислоты ( $\text{Glu}^{\alpha\text{-P-H}}$ ) [123]:



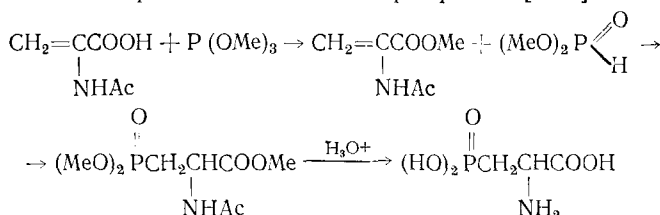
Механизм этой реакции не выяснен.

Присоединение диалкилфосфитов к N-гликозилнитронам было использовано для асимметрического синтеза правовращающих фосфоновых аналогов серина, валина и аланина [124]:

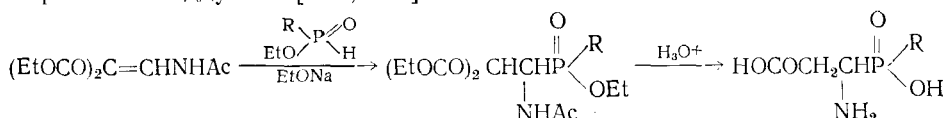


Диалкилфосфиты [125] и фосфористая кислота [126, 127] присоединяются к нитрилам с образованием аминотиметилдифосфоновых кислот или их эфиров. В условиях основного катализа диалкилфосфиты реагируют с арилзонитрилами с образованием N-ариламинотиметилдифосфонатов [128].

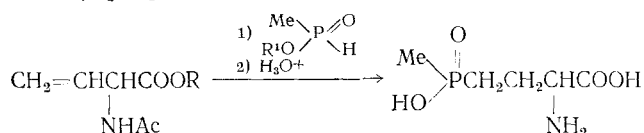
Для синтеза  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -АФК использована также способность ГФС присоединяться по Михаэлю к активированным двойным углерод-углеродным связям. Фосфоновый аналог аспарагиновой кислоты Asp<sup>B-P</sup>, где фосфогруппой заменена  $\beta$ -карбоксыльная группа, получен взаимодействием  $\alpha$ -ацетидаоакриловой кислоты с фосфитом [129]:



Присоединение эфиров метил- и этилфосфонистых кислот к  $\alpha$ -ацетамидоакриловой кислоте идет с образованием соответствующих фосфиновых аналогов аспарагиновой кислоты ( $\text{Asp}^{\beta\text{-P-Me}}$  и  $\text{Asp}^{\beta\text{-P-Et}}$ ) [130]. Фосфоновый и фосфиновые аналоги аспарагиновой кислоты, в которых фосфоно- или фосфиногруппа занимает место  $\alpha$ -карбоксильной группы, получены присоединением диалкилфосфитов или кислых фосфонитов к ацетамидометиленмалонату, с последующим гидролизом и декарбоксилированием аддуктов [130, 131]:

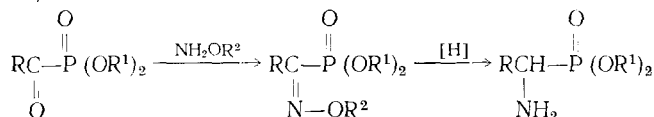


Этерификация карбоксильной группы этих соединений с последующим аммонолизом приводит к образованию фосфонового и фосфинового аналогов аспарагина [130, 131]. Фосфоновый и фосфиновые аналоги  $\alpha$ -метиласпарагиновой кислоты были получены присоединением соответствующих ГФС к  $\beta$ -аминокротонату [29]. Этот же подход применен для получения фосфинового аналога глутаминовой кислоты — фосфинотрицина ( $\text{Glu}^{\gamma\text{-P-Me}}$ ) [15]:



#### 4. Аминирование $\alpha$ -оксофосфонатов (оксимный метод)

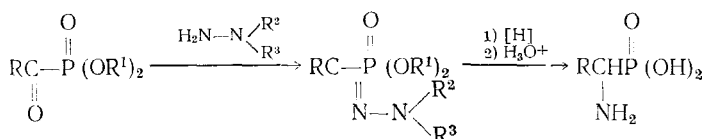
Ряд методов получения  $\alpha$ -аминофосфоновых и  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот базируется на использовании  $\alpha$ -оксоалкилфосфонатов (-фосфинатов), которые превращают в оксимы и затем восстанавливают (оксимный метод):



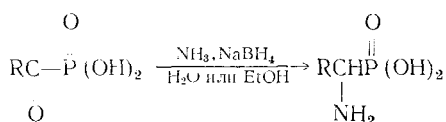
Восстановление оксимной группировки может быть осуществлено самыми различными восстановителями. Так,  $\alpha$ -аминобензилфосфоновая кислота и ее производные [132], а также фосфоновый аналог диоксифенилаланина (ДОФА) [133] были получены восстановлением соответствующих оксимов амальгамой алюминия. В качестве восстановителя был использован также диборан [134]; этим способом получены фосфоновые аналоги аланина, валина, лейцина и изолейцина. Оксимы могут быть восстановлены гидрированием на никеле Ренея [135, 136], что использовано в синтезе фосфонового аналога триптофана [136].

При восстановлении оксимов цинком в муравьиной кислоте образующаяся аминогруппа частично формилируется; для деформилирования реакционную смесь обрабатывают хлористым водородом в метаноле [137]. Этим способом получены эфиры фосфоновых аналогов аланина, валина, лейцина, фенилаланина, глутаминовой кислоты, метионина [137], а также фосфоновый аналог цистеина [138]. Восстановление оксимов цинком в муравьиной кислоте было использовано также для получения  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот [42].

$\alpha$ -Оксофосфонаты могут быть превращены в гидразоны, восстановление которых амальгамой алюминия [139] или цинком в смеси уксусной и трифторуксусной кислот [140], а также каталитическое гидрирование [139, 140] приводит к  $\alpha$ -аминофосфонатам:



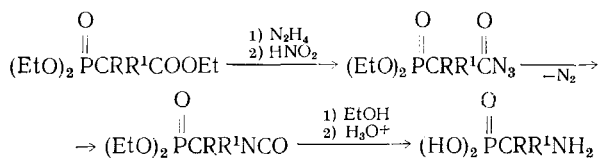
Несомненно, привлекательным представляется одностадийный метод прямого превращения  $\alpha$ -оксофосфоновых кислот в  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты при действии аммиака и боргидрида натрия [141]:



Таким образом были получены фосфоновые аналоги аланина, валина, лейцина, фенилаланина, глутаминовой кислоты ( $\text{Glu}^{\alpha-\text{P}}$ ). Вместо аммиака в данной реакции можно использовать первичные амины. Интересно, что моно- и диэфиры  $\alpha$ -оксофосфоновых кислот в эту реакцию не вступают. Применение в реакции  $\text{NaB}^3\text{H}_4$  дает возможность получить  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты, меченные тритием [142].

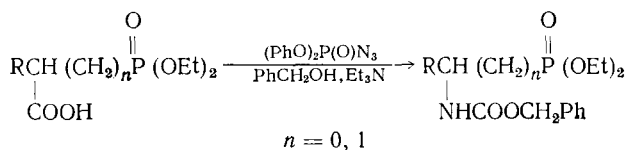
## 5. Синтез аминокислот с использованием перегруппировок Курциуса и Гофмана

Одним из наиболее часто используемых методов синтеза  $\alpha$ -АФК является их синтез из эфиров  $\alpha$ -фосфонкарбоновых кислот, ключевой этап которого — перегруппировка соответствующих азидов фосфонкарбоновых кислот по Курциусу. Общая схема этого многостадийного синтеза, который обычно ведут как «одноколбовый» процесс, т. е. без выделения промежуточных соединений, приведена ниже [129, 143]:



Этим способом были получены фосфоновые аналоги глицина, аланина, фенилаланина, валина,  $\alpha$ -метилаланина, тирозина, лизина, орнитина и др. [129, 143–145]. Метод был использован также для получения  $\beta$ -аминоэтилфосфоновой кислоты (цилиатина) и  $\gamma$ -аминопропилфосфоновой кислоты — фосфонового аналога ГАМК [146]. К достоинствам метода следует отнести широкие границы его применимости, в частности, возможность получения  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\omega$ -АФК, а также  $\alpha$ ,  $\omega$ -диаминофосфоновых кислот. Недостатком метода является его многостадийность, чем часто определяются умеренные суммарные выходы аминокислот.

Если перегруппировку азидов фосфонкарбоновых кислот проводить в присутствии спиртов, то можно выделить соответствующие карбаматы — производные аминокислот, что было использовано для синтеза N-бензилоксикарбонилпроизводных  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминофосфонатов [147]:

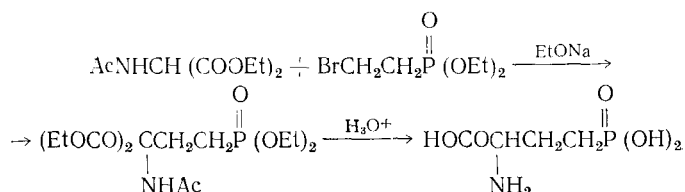


Для синтеза аминокислот может быть использовано и расщепление амидов фосфонкарбоновых кислот по Гофману. Этот метод был с успехом применен для получения  $\beta$ -аминоэтилфосфоновой кислоты [148] и ее производных [149, 150]. В то же время о возможности применения расщепления амидов по Гофману для синтеза  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот в литературе имеются противоречивые данные. Сообщалось об успешном получении этим способом ряда  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, в том числе фосфонового аналога  $\alpha$ -аланина [151]. Однако было показано, что в зависимости от строения фосфонацетамиды  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHRC}(\text{O})\text{NH}_2$  либо претерпевают перегруппировку

Гофмана с образованием  $\alpha$ -АФК (при  $R = \text{Et, Ph}$ ), либо бромруются по  $\alpha$ -углеродному атому (при  $R = \text{Me, PhCH}_2$ ). Получить фосфоновый аналог  $\alpha$ -аланина таким способом не удалось [152].

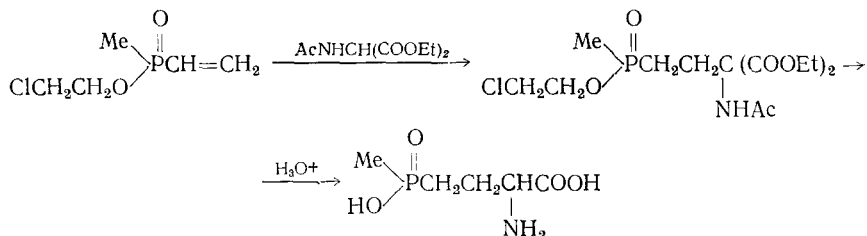
## 6. Синтезы с использованием ацетамидомалонового эфира и винилфосфонатов или винилфосфинатов

В одном из первых целенаправленных синтезов фосфоновых аналогов природных аминокислот для получения аналога глутаминовой кислоты ( $\text{Glu}^{\gamma-\text{P}}$ ) было использовано алкилирование ацетамидомалонового эфира  $\beta$ -бромэтилфосфонатом [153]:

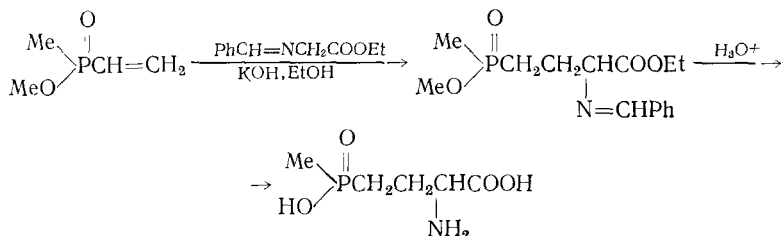


Введение  $\beta$ -бромэтилфосфинатов в эту реакцию приводит к образованию фосфиновых аналогов глутаминовой кислоты ( $\text{Glu}^{\gamma-\text{P-R}}$ ,  $R = \text{Me, Et, Ph}$ ) [154, 155].

Вероятно, можно получать аминокислоты из ацетамидомалонового эфира и по схеме присоединения к соответствующим винильным соединениям фосфора, как это было осуществлено в синтезе фосфинотрицина ( $\text{Glu}^{\gamma-\text{P-Me}}$ ) [156]:



Этот же способ был использован для получения таких фосфиновых аналогов глутаминовой кислоты, которые содержат при атоме фосфора различные заместители в том числе функциональные ( $\text{Glu}^{\gamma-\text{P-R}}$ , где  $R = \text{CH}_2\text{COOMe, CH}_2\text{COOH, CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-}n, \text{PhCH}_2$ ) [15]. К метилвинилфосфинату присоединяются по Михаэлю и некоторые основания Шиффа, что с успехом было применено для синтеза фосфинотрицина [157]:

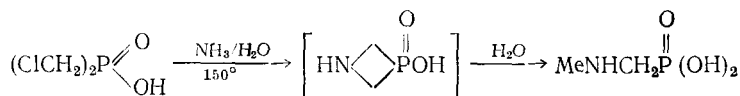


Присоединение хиральных оснований Шиффа к винилфосфонатам и винилфосфинатам использовано для асимметрического синтеза  $\alpha$ -амино- $\gamma$ -фосфономасляной кислоты [(+)- $\text{Glu}^{\gamma-\text{P}}$ ] и (+)-фосфинотрицина [(+)- $\text{Glu}^{\gamma-\text{P-Me}}$ ], а также их (—)-антиподов [158].

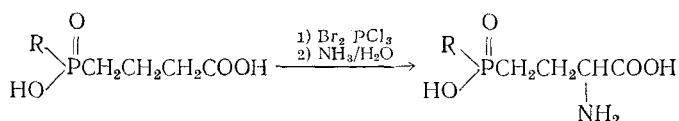
Аммиак присоединяется к  $\alpha$ -бромвинилфосфонату с образованием  $\alpha$ -бром- $\beta$ -аминоэтилфосфоновой кислоты, которая в щелочной среде циклизуется в азиридинфосфоновую кислоту. Раскрытие азиридинового цикла в этой кислоте действием воды или сероводорода приводит к образованию фосфоновых аналогов серина [159, 160] и цистеина [138] соответственно:



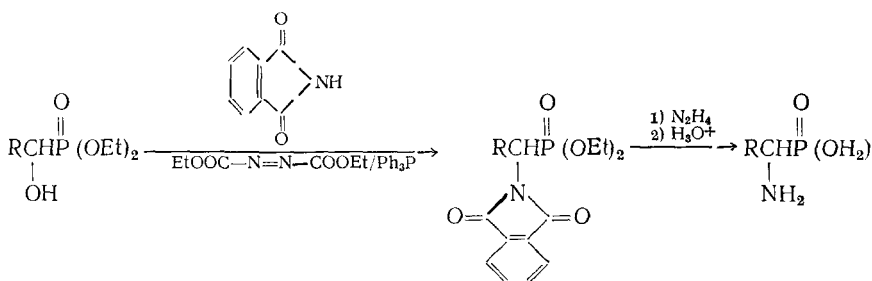
что объясняют первоначальным образованием азафосфстидиноксидного цикла, который расщепляется водой по P—C-связи [168]:



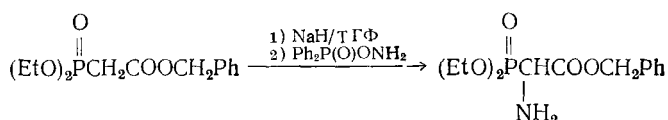
Бензиламин при взаимодействии с бис(хлорметил)фосфиновой кислотой образует бис(бензиламинометил)фосфиновую кислоту, каталитический гидрогенолиз которой дает бис(аминометил)фосфиновую кислоту [168]. Замещение атома галогена на аминогруппу было использовано в синтезе фосфонового и фосфинового аналогов глутаминовой кислоты ( $\text{Glu}^{\text{I-P}}$  и  $\text{Glu}^{\text{I-P-Me}}$ ) [172]:



$\alpha$ -Аминоалкилфосфоновые кислоты могут быть получены из доступных  $\alpha$ -оксифосфоновых кислот, которые образуются из карбонильных соединений и ГФС. Замещение оксигруппы на аминогруппу осуществляется реакцией Мицунобу при взаимодействии  $\alpha$ -оксифосфоната с фталимидом в присутствии трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата и последующем удалении фталымидной группы стандартной обработкой гидразином [173]:

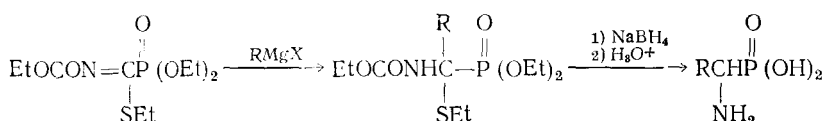


В молекулы фосфоацетатов, образующих стабилизированные карбанионы, можно непосредственно ввести аминогруппу в  $\alpha$ -положение действием таких реагентов, как О-(мезитилсульфонил)гидроксиламин [174] и О-(дифенилфосфиноил)гидроксиламин [175]. Образующиеся  $\alpha$ -аминофосфоацетаты являются важными промежуточными соединениями в синтезе цефалоспоринов.

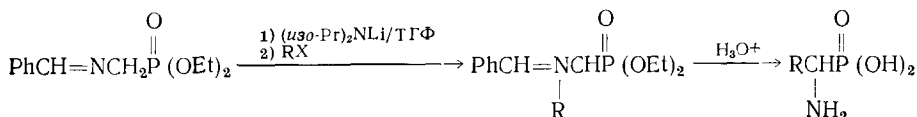


При действии трифторметилсульфонилазида в  $\alpha$ -положение фосфоацетатов вводится азидогруппа, восстановление которой каталитическим гидрированием дает  $\alpha$ -аминофосфоацетаты [176].

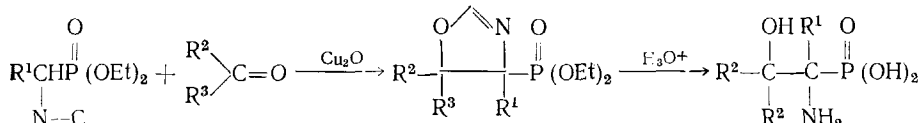
Для синтеза  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот использовались также подходы, основанные на модификации уже сформированной системы связей P—C—N. Так, взаимодействие реактива Гриньяра с  $\alpha$ -(N-этоксикарбонилимино)- $\alpha$ -(этилио)метилфосфонатом приводит к образованию аддукта, который после восстановительного отщепления тиоэтильной группы и гидролиза превращается в  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновую кислоту [177]. Таким способом получены фосфоновые аналоги аланина, валина, фенилаланина:



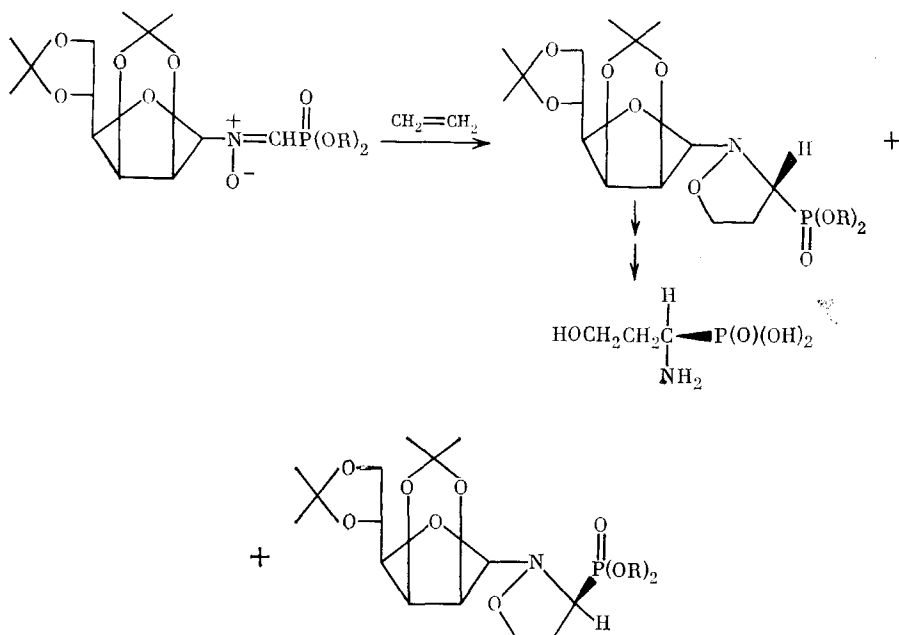
В альдимине, полученном из аминометилфосфоната, можно осуществить алкилирование галогеналканами; гидролиз полученных соединений приводит к  $\alpha$ -аминофосоновым кислотам  $\text{Ala}^P$ ,  $\text{Phe}^P$ ,  $\text{Asp}^{\alpha-P}$  [178]:



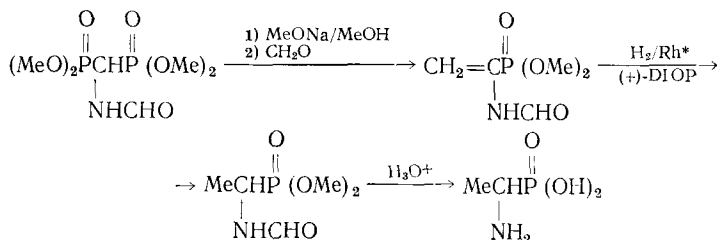
Оксазолиновый метод синтеза  $\alpha$ -аминокислот был применен для получения фосфовых аналогов производных серина, необходимые для этого оксазолинилфосфонаты образуются при присоединении карбонильных соединений к изоцианометилфосфонатам [179]:



Идущее с заметной стереоселективностью циклоприсоединение этилена к N-гликозил-С-диалкоксифосфоилнитронам было использовано для получения левовращающих фосфовых аналогов гомосерина, аспарагиновой кислоты и аспарагина [180]:



$\alpha$ -(N-Формиламино)винилфосфонат, полученный по реакции Хорнера — Виттига из N-формиламинометилдифосфоната и параформа, при гидрировании на комплексном родиевом катализаторе ( $\text{Rh}^*$ ) в присутствии хирального лиганда (+)-2,3-O-изопропилиден-2,3-дигидрокси-1,4-бис(дифенилфосфино)бутана (DIOP) образует  $\alpha$ -(N-формиламино)этилфосфонат, гидролиз которого приводит к оптически активной (—)- $\alpha$ -аминоэтилфосоновой кислоте (энантиомерный избыток 76%) [181]:



Константы ионизации и изоэлектрические точки валина и его фосфорных аналогов [88]

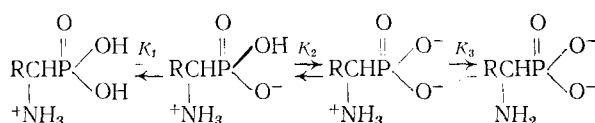
Кислота	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>3</sub>	pI
$\begin{array}{c} \text{Me}_2\text{CHCHCOOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2,28	9,36	—	5,82
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Me}_2\text{CHCHP}(\text{OH})_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1,23	5,68	10,46	3,46
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Me}_2\text{CHCHP} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{OH} \end{array} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1,19	7,79	—	4,49

Ряд аминокислот был получен модификацией тех или иных функциональных групп, присутствующих в фосфонатах. Например, фосфоновый аналог аргинина был получен из фосфонового аналога орнитина превращением δ-аминогруппы в гуанидиновую [182]. Производные β-аминоэтилфосфоновой кислоты получены восстановлением нитрогруппы β-нитроэтилфосфонатов [183, 184] и нитрильной функции фосфонацетонитрилов [185]. Каталитическое гидрирование α-окси-β-нитроэтилфосфонатов использовали для получения производных α-окси-β-аминоэтилфосфоновой кислоты [186, 187]. Эта кислота образуется также при аммонолизе оксиранофосфонатов [188].

Как видно из вышесказанного, в настоящее время имеется довольно широкий набор методов синтеза АФК, основанных как на специфических свойствах отдельных фосфорсодержащих реагентов, так и на применении «стандартной» методологии синтеза аминокислот. Этими методами получены фосфорные аналоги многих природных α-аминокислот. Однако следует отметить, что α-АФК, содержащие дополнительные функции (аналоги серина, треонина, лизина и т. п.), все еще остаются труднодоступными, а фосфорные аналоги некоторых важных природных аминокислот не описаны до сих пор. Актуальной и требующей новых решений остается также проблема асимметрического синтеза α-АФК.

### III. СВОЙСТВА АМИНОФОСФОНОВЫХ, АМИНОФОСФИНОВЫХ И АМИНОФОСФОНИСТЫХ КИСЛОТ

Аминофосфоновые, аминокислотные и аминокислотные кислоты представляют собой белые высокоплавкие кристаллические вещества, растворимые в воде и плохо растворимые в этаноле и других органических растворителях. При перекристаллизации из водных растворителей некоторые из них выделяются в виде гидратов [51, 189]. Кривая потенциометрического титрования аминокислотных кислот имеет три излома, соответствующих трем константам ионизации этих соединений [129, 190]:



Значения констант ионизации и изоэлектрической точки валина и его фосфонового и фосфонистого аналогов приведены в табл. 1.

Значения констант ионизации α-аминофосфоновых кислот в воде [143, 190] свидетельствуют о большей кислотности фосфоновой группы этих соединений по сравнению с соответствующими фосфоновыми кис-



Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия некоторых  
аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот в спектрах  
ЯМР  $^{31}\text{P}$

Соединение	$\delta$ ( $^{31}\text{P}$ )*, м. д. (растворитель)	Ссылки
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Me}_2\text{CHCHP}(\text{OH})_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+21,0 (2N KOH) +16,36 (85%-ная $\text{H}_3\text{PO}_4$ )	[61] [134]
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{PhCH}_2\text{CHP}(\text{OH})_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+21,2 (2N KOH)	[177]
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Me}_2\text{CHCHP} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{OH} \end{array} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+18,6, $J_{\text{P-H}}$ 540 Гц ( $\text{D}_2\text{O}$ ) +31,2, $J_{\text{P-H}}$ 501 Гц (NaOD)	[88] [88]
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{PhCH}_2\text{CHP} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{OH} \end{array} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+19,2, $J_{\text{P-H}}$ 543 Гц ( $\text{D}_2\text{O}$ ) +31,7, $J_{\text{P-H}}$ 513 Гц (NaOD) +24,8, $J_{\text{P-H}}$ 574 Гц (DCl)	[88] [88] [88]
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ (\text{H}_2\text{NCH}_2)_2\text{P}(\text{OH}) \end{array}$	+29,77 ( $\text{D}_2\text{O}$ ) +40,6 (NaOH) +20,36 (HCl)	[168] [168] [168]
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Me}_2\text{CHCHP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+28,36 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) +19,7 (AcOH)	[140] [140]

\*  $\delta > 0$  при нахождении сигнала в слабом поле относительно внешнего стандарта — 85%-ной  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .

лотами [191], что обусловлено влиянием аминогруппы. Как и следовало ожидать, аминофосфоновые, аминофосфиновые и аминофосфонистые кислоты имеют цвиттер-ионное строение, что подтверждается исследованиями методом ЯМР их водных растворов [88, 192] и рентгеноструктурными исследованиями кристаллических образцов [189].

Подобно аминокислотам,  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты способны образовывать комплексы с рядом катионов металлов, в частности с  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  [193]. По своей хелатирующей способности  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты близки к аминокислотам, причем с увеличением числа фосфоновых групп в молекуле комплексообразующая способность возрастает, и полиаминополиалкилфосфоновые кислоты оказываются эффективными комплексонами [194, 195]. Аминотилфосфоновая кислота образует с ионом  $\text{Co}^{2+}$  соединение  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{CH}_2 \cdot \text{PO}_3\text{H}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , кристаллизующееся в моноклинной системе и представляющее собой координационный полимер, сформированный мостиковыми связями  $-\text{O}-\text{P}-\text{O}$  между атомами кобальта [196].

В инфракрасных спектрах АФК и их эфиров имеются характерные полосы поглощения, обусловленные группировками  $\text{P}=\text{O}$  (1150—1250  $\text{см}^{-1}$ ),  $\text{P}-\text{O}-\text{C}$  (1040—1060, 1165  $\text{см}^{-1}$ ),  $\text{P}-\text{O}^-$  (1000—1100  $\text{см}^{-1}$ ) [88, 197]. В ИК-спектрах аминофосфонистых кислот присутствуют также полоса поглощения фрагмента  $\text{P}-\text{H}$  (2300—2400  $\text{см}^{-1}$ ) [88]. Аминогруппа свободных АФК протонирована, вследствие чего в ИК-спектрах наблюдаются широкие полосы поглощения  $^+\text{NH}_3$ -группы (2000—3200  $\text{см}^{-1}$ , 1560—1600  $\text{см}^{-1}$ ), в области  $\sim 3000 \text{ см}^{-1}$  перекрывающиеся обычно с валентными колебаниями связей  $\text{C}-\text{H}$  и  $\text{O}-\text{H}$  [37, 198]. Эфи-

ры АФК обнаруживают в ИК-спектрах полосы поглощения  $\text{NH}_2$ -группы ( $3280\text{--}3380\text{ см}^{-1}$ ,  $1500\text{--}1620\text{ см}^{-1}$ ) [66].

Величины химических сдвигов ЯМР  $^{31}\text{P}$  для некоторых АФК и их эфиров приведены в табл. 2.

Как видно из таблицы, химические сдвиги ЯМР  $^{31}\text{P}$  АФК и их эфиров сильно зависят от рН среды, что объясняется образованием в кислой среде протонированных, а в щелочной — депротонированных форм этих соединений [33, 88, 168, 199].

$\alpha$ -Аминофосфоновые,  $\alpha$ -аминофосфиновые и  $\alpha$ -аминофосфонистые кислоты содержат хиральный центр —  $\alpha$ -углеродный атом, и существуют в виде двух энантиомеров. Практически все рассмотренные выше методы получения приводят к рацемическим смесям, за исключением случаев асимметрического синтеза, когда один из энантиомеров образуется в преобладающем количестве [68, 78—81, 124, 158, 163, 180, 181]. Для получения оптически активных  $\alpha$ -АФК обычно используют разделение многократной перекристаллизацией смесей диастереомеров, образующихся при обработке рацемата оптически активным реагентом. В качестве такого реагента чаще всего используют дибензоил-*L*-(+)-винную кислоту, которая с эфирами  $\alpha$ -аминофосфоновых (-фосфиновых) кислот образует смеси диастереомерных солей. Таким способом были получены (—)-диэтиловый эфир  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты с оптической чистотой, превышающей 97% [106, 200], (+)- и (—)-диэтиловые эфиры фосфонового аналога фенилаланина, образующие при гидролизе энантиомерные  $\text{Phe}^{\text{P}}$  [189], другие оптически активные  $\alpha$ -аминофосфонаты [25, 201], а также (+)-этиловый эфир  $\alpha$ -аминобензилфенилфосфиновой кислоты [202]. Ангидрид дибензоил-*L*-(+)-винной кислоты при взаимодействии с дифениловыми эфирами  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот образует смеси диастереомерных амидов (или имидов), которые после разделения и гидролиза приводят к оптически активным  $\alpha$ -аминофосфоновым кислотам. Таким способом были получены энантиомеры фосфоновых аналогов аланина, валина, лейцина, фенилаланина, фенилглицина [203, 204], серина [41]. Моноалкиловые эфиры *N*-ацилированной  $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты были разделены на антиподы через диастереомерные соли с *R*-(+)- и *S*-(—)- $\alpha$ -фенилэтиламином [205] и (—)-эфедрином [206]. (+)- и (—)- $\alpha$ -Фенилэтиламин был использован также для получения оптически активных  $\alpha$ -аминофосфонистых кислот [88].

При ацилировании аминогруппы рацемических  $\alpha$ -аминофосфонатов производными оптически активных  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот образуются диастереомерные фосфонодипептиды, которые могут быть разделены хроматографированием на ионообменных смолах [200, 207] или силикагеле [208]; предложен метод получения оптически активных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, основанный на разделении колоночной хроматографией незашащенных или полностью защищенных фосфонодипептидов с последующим кислотным гидролизом полученных диастереомеров [203]. Сообщалось также о возможности энзиматического разделения *N*-ацильных производных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот [209].

Абсолютная конфигурация некоторых оптически активных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот была определена рентгеноструктурным методом. Для (—)- $\text{Val}^{\text{P}}$  и (—)- $\alpha$ -аминобензилфосфоновой кислоты обнаружена *S*-конфигурация хирального центра [78, 79], (+)- $\text{Phe}^{\text{P}}$  имеет также *S*-конфигурацию, причем длины связей и углы не отличаются существенно от обычных значений и близки к аналогичным параметрам производных фенилаланина [189]; *S*-конфигурацию имеет и (+)- $\text{Ala}^{\text{P}}$  [210].

Сравнительный анализ данных ЯМР и величин удельного вращения гликозидных предшественников позволил приписать *R*-конфигурацию левовращающим энантиомерам фосфоновых аналогов гомосерина, аспарагина и аспарагиновой кислоты [(—)- $\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$ ] [180]. На основании хроматографического поведения диастереомерных фосфонодипептидов, содержащих *N*-терминальный *L*- $\text{Phe}$  и *P*-терминальные  $\text{Leu}^{\text{P}}$ ,  $\text{Met}^{\text{P}}$  и  $\text{Phe}^{\text{P}}$ , левовращающим энантиомерам этих  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот

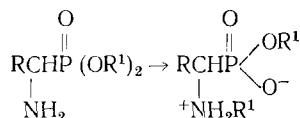
также приписана *R*-конфигурация [208]. Абсолютная конфигурация ряда оптически активных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот — *S*-(+)-Ser<sup>P</sup>, *S*-(+)-азиридинфосфоновой кислоты, *S*-(+)- $\alpha$ -амино- $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты, *R*-(—)-Phe<sup>P</sup> и *R*-(—)-Tyr<sup>P</sup> — была установлена путем химической корреляции с  $\alpha$ -аминофосфоновыми кислотами известной конфигурации [201]. Левовращающий энантиомер фосфонистого аналога аланина имеет *R*-конфигурацию, поскольку он окисляется до *R*-(—)-Ala<sup>P</sup> [88].

Несимметричные эфиры  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот содержат два асимметрических центра, C <sub>$\alpha$</sub>  и P, и существуют в виде диастереомеров, отчетливо различимых по ЯМР-спектрам [206, 211, 212]. Аналогично, смеси диастереомеров образуются в случае эфиров  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот. Для (+)-изомера этилового эфира  $\alpha$ -аминобензилфенилфосфиновой кислоты методом рентгеноструктурного анализа была установлена *R*(C <sub>$\alpha$</sub> ), *S*(P)-абсолютная конфигурация асимметрических центров [202].

### 1. Реакции аминогруппы аминокислот, аминокислот и аминокислотных кислот

$\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты в кислой среде протонируются по аминогруппе, но выделить соли, в частности, хлоргидраты в индивидуальном состоянии не удается, так как соотношение  $\alpha$ -АФК/HCl оказывается больше единицы [146]. При длительном нагревании хлоргидратов аминокислот происходит полное удаление хлористого водорода с образованием свободных аминокислот, что объясняется заметной кислотностью фосфоновой группы [18, 129]. Эфиры  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот образуют хлоргидраты [103, 197]. пикраты [197] и кислые оксалаты [136, 137, 175] с характерными температурами плавления, которые используются для их выделения, очистки и идентификации. С оптически активными кислотами рацемические  $\alpha$ -аминофосфонаты (-фосфинаты) образуют диастереомерные соли, которые используют для разделения их на энантиомеры [25, 106, 189, 200, 201].

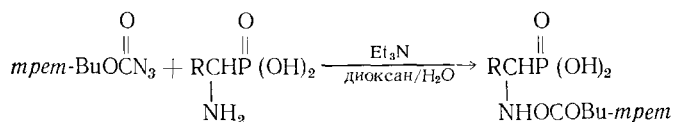
$\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты и их эфиры алкилируются по аминогруппе под действием иодистого метила или диметилсульфата; при исчерпывающем алкилировании  $\alpha$ -АФК образуются «фосфонбетаины» [213—215]. Полные эфиры  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот уже при комнатной температуре постепенно превращаются в моноэфиры:



Скорость этого процесса зависит от природы радикала R<sup>1</sup> и уменьшается в ряду Me > Et > *n*-Pr > *изо*-Pr [107]. Описано N-арилирование  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот 1-нитро-9-феноксикакридином [216].

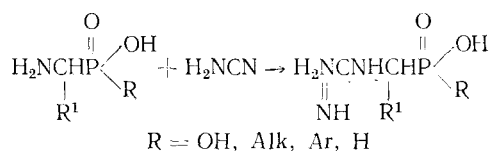
Эфиры  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот при взаимодействии с избытком уксусного ангидрида образуют N-ацетильные производные, а с бензоилхлоридом или тозилхлоридом в присутствии пиридина дают N-бензоильные и N-тозилные производные соответственно [217, 218]. N-Бензилоксикарбонилпроизводные эфиров  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот получены ацилированием по Шоттен—Бауману [219], взаимодействии с N-(О-бензилоксикарбонил)гидроксисукцинимидом [206] и ацилированием бензилоксикарбонилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина [220, 221]. Свободные  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты при нагревании с уксусным ангидридом образуют N-ацетильные производные [215, 217]; ацилированием соответствующими хлорангидридами в водно-щелочной среде по Шоттен—Бауману получены N-хлорацетильные [215], N-бензоильные [129, 143, 217], N-тозилные [222] и N-бензилоксикарбонилпроизводные [222—224]  $\alpha$ -АФК.  $\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты формируются 100%-ной муравьиной кислотой в среде уксусного ангидрида и обра-

зуют N-трифторацетильные производные при взаимодействии с ангидридом трифторуксусной кислоты [141]. При сплавлении с фталевым ангидридом образуются N-фталоильные производные  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот [215, 222]. Взаимодействие  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот в *трет*-бутилоксикарбонилазидом в водно-диоксановой среде в присутствии триэтиламина приводит к получению N-*трет*-бутилоксикарбонилпроизводных [225]:

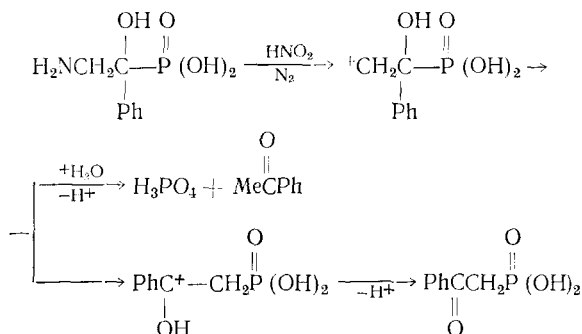


Аминогруппа  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот [226] и их эфиров [227] вступает в реакцию конденсации с альдегидами, в результате чего образуются соответствующие альдимины.

$\alpha$ -Аминофосфоновые,  $\alpha$ -аминофосфиновые и  $\alpha$ -аминофосфонистые кислоты при взаимодействии с цианамидом образуют  $\alpha$ -гуанидинофосфановые [228],  $\alpha$ -гуанидинофосфиновые [229] и  $\alpha$ -гуанидинофосфонистые [228] кислоты:



$\alpha$ -Гуанидинофосфановые кислоты получены также взаимодействием  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот с S-этилизотиомочевинной [230].  $\alpha$ -Аминоалкилфосфонаты могут быть окислены до соответствующих  $\alpha$ -нитроалкилфосфонатов [231]. При диазотировании аминофосфоновых и аминофосфиновых кислот образуются карбокатионы, которые, в зависимости от строения, распадаются на фрагменты или перегруппировываются [51, 198, 232]:

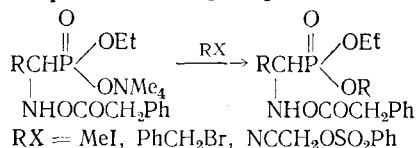


Подобно аминокислотам,  $\alpha$ -АФК дают характерное пурпурно-фиолетовое окрашивание при взаимодействии с нингидрином, что используют для их обнаружения [15, 88, 129, 233].

## 2. Реакции фосфорного фрагмента аминокислот, аминокислот, аминокислот

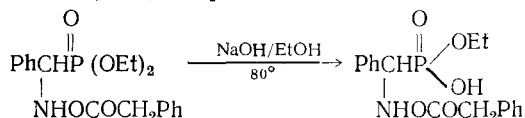
Ди- и моноэфиры  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот могут быть получены этерификацией фосфоновой группы N-защищенных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот. Диметилловые эфиры образуются при обработке N-ацилированных N-аминофосфоновых кислот диазометаном [222, 225]. Взаимодействие диазометана с моноэфирами N-ациламинофосфоновых кислот приводит к несимметричным эфирам [205, 211, 222, 234, 235]. Диазоэтан [205] и дифенилдиазометан [236, 237] взаимодействуют с N-ацилированными  $\alpha$ -аминофосфоновыми кислотами и их моноэфирами подобно диазометану. Диазоэтан в присутствии сверхтяжелой воды этери-

фицирует моноэтиловые эфиры N-карбобензоксифосфоновых кислот с образованием меченных тритием диэтиловых эфиров [238]. Для введения этильной группы в синтезе диэтиловых и несимметричных этилалкиловых эфиров используют этилортоформиат [206, 211, 224, 234]. Несимметричные метил-, бензил- и цианметилэтиловые эфиры были получены при взаимодействии тетраметиламмониевых солей моноэтиловых эфиров N-ацилированных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот с соответствующими алкилирующими реагентами [239]:

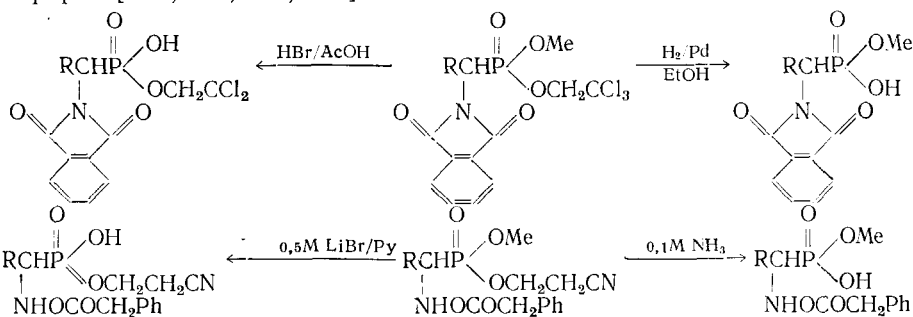


N-Ацилированные  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты образуют моноэфиры при этерификации гидроксилсодержащими соединениями в присутствии пиридина в среде нитрила трихлоруксусной кислоты [211, 234, 235, 240, 241] и при конденсации со спиртами в присутствии дициклогексилкарбодимида (DCC) [141, 242].

Другой подход к получению моноэфиров  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот состоит в парциальном гидролизе диэфиров. При нагревании диэтилового эфира фосфонового аналога фенилаланина с 80%-ной уксусной кислотой был получен моноэтиловый эфир с выходом 10% [141]. Более успешно протекает щелочной гидролиз N-ацилированных O,O-диалкиламинофосфонатов [221, 243]:

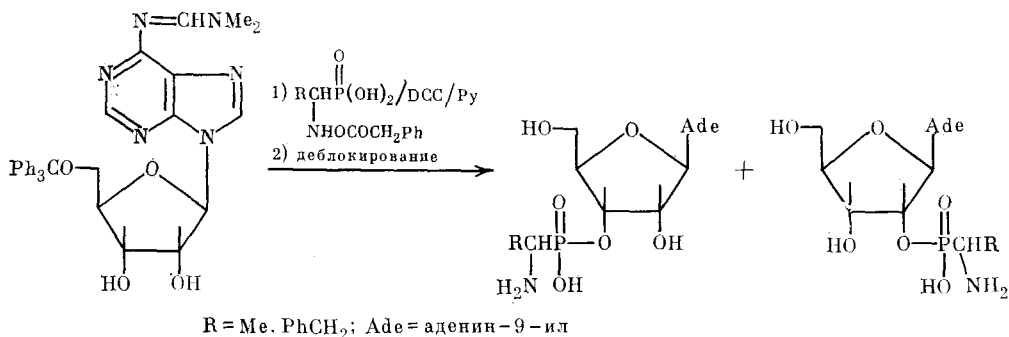


В ряде случаев моноэфиры N-ацилированных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот удастся получить негидролитическим расщеплением диэфиров, действуя на последние такими реагентами, как трехбромистый бор в хлористом метиле, бромистый литий в пиридине, тиофенолят натрия в этаноле или 45%-ный раствор HBr в ледяной уксусной кислоте [244]. Моноэфиры N-ацилированных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот образуются также при селективном снятии сложноэфирных групп в несимметричных диэфирах [206, 211, 234, 235]:

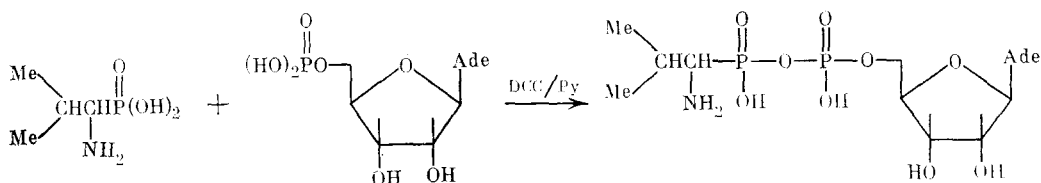


Моноэтиловый эфир фосфонового аналога валина получен нагреванием хлоргидрата его диэтилового эфира [141]. Моноэтиловый эфир N-фталоламинометилфосфоновой кислоты образуется при гидролизе соответствующего хлорфосфоната, полученного при обработке диэтилового эфира пятихлористым фосфором [243].

$\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты вводили во взаимодействие с нуклеотидами и нуклеотидами. N-Бензилоксикарбонилпроизводные Ala<sup>P</sup> и Phe<sup>P</sup> (в виде пиридиновых солей) в присутствии DCC конденсируются со свободными 2'- или 3'-гидроксильными группами N-диметиламинометил-5'-O-тритадеозина. После снятия защитных групп и хроматографической очистки на ДЭАЭ-целлюлозе с выходом 20—38% были выделены производные аденозина, фосфорилированные по 2'- или 3'-положению соответствующими  $\alpha$ -аминофосфовыми кислотами [245]:

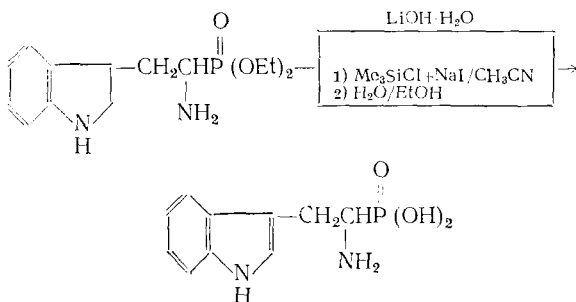


N-Бензилоксикарбонил-Ala<sup>P</sup> взаимодействует с 2',3'-О-изопропилиденуридином (-аденозином) в присутствии мезитилсульфонилтриазола в качестве конденсирующего агента с образованием соответствующих 5'-О-(α-амилозилфосфоноил)рибонуклеозидов с выходом 40—50% [246]. При использовании 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорида в качестве конденсирующего агента выход фосфорилированных рибонуклеозидов оказывается низким; в присутствии DCC образуются лишь следы целевого продукта [246]. Val<sup>P</sup> конденсируется в присутствии DCC с аденозинмонофосфатом (АМФ), образуя смешанный ангидрид (выход 20%) [142]:



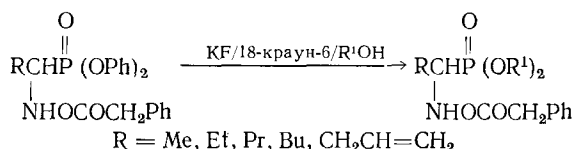
Аналогично были получены смешанные ангидриды АМФ и Phe<sup>P</sup>, АМФ и Met<sup>P</sup> (выходы 17—24%) [247]. При конденсации триэтиламмониевой соли АМФ с имидзолидами α-аминофосфоновых кислот выход соответствующих смешанных ангидридов несколько выше (26—35%). Наоборот, более высокие выходы смешанных ангидридов (50—62%) были достигнуты при взаимодействии N-защищенных α-аминофосфоновых кислот с имидзолидами АМФ [247]. При конденсации АМФ с моноэтиловым эфиром фосфонового аналога валина фосфоновую группу последнего активировали обработкой фосгеном; выход продукта конденсации составил 45% [247]. Описан также химический и ферментативный синтез смешанного ангидрида β-аминоэтилфосфоновой кислоты и цитидин-5'-фосфата [248].

Превращение эфиров α-аминофосфоновых (-фосфиновых) кислот в свободные кислоты обычно осуществляют гидролизом в кислой среде. Скорость гидролиза зависит от природы отщепляемой О-алкильной (О-арильной) группы (например, при кислотном гидролизе С-изопропильные группы снимаются намного легче, чем О-этильные [109]) и характера применяемой кислоты (скорость гидролиза падает в ряду HI > HBr > HCl [143]). В тех случаях, когда аминокислота неустойчива в кислой среде, применяют гидролиз щелочами [136], или осуществляют О-дезалкилирование действием галогенсиланов в ацетонитриле [136, 159]:

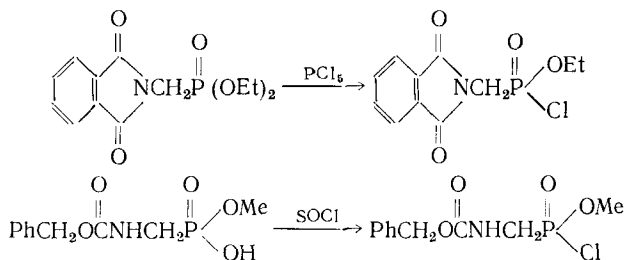


Фенильные [249], бензильные [250], дифенилметильные [236, 237] и трихлорэтильные [211] Р-сложноэфирные группы могут быть удалены каталитическим гидрогенолизом. Дифенилметильная группа снимается также при кипячении с этанолом или при обработке трифторуксусной кислотой при комнатной температуре [237]. *n*-Метилбензильная группа удаляется действием 98%-ной муравьиной кислоты [251]. О,О-Дисилиламинофосфонаты превращаются в свободные аминокислоты при непродолжительном нагревании со спиртами или водно-спиртовой смесью [80, 82]. Диэтиловые эфиры N-алкиламинофосфоновых кислот, весьма устойчивые к гидролизу водными растворами кислот и оснований, были превращены в свободные кислоты обработкой сухим хлористым водородом при повышенной температуре [197, 252].

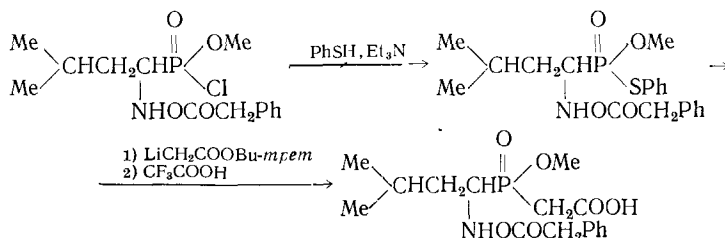
Дифениловые эфиры N-ацилированных α-аминофосфоновых кислот могут быть превращены в диалкиловые эфиры переэтерификацией в системе фторид — краун-эфир — спирт [204, 253]:



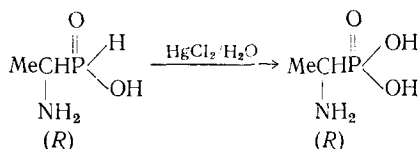
В ходе такой переэтерификации N-защитные группы и пептидные связи не затрагиваются, что позволяет использовать данный процесс для модификации фосфонопептидов [249]. N-Защищенные аминокислоты могут быть превращены в соответствующие хлорфосфонаты обработкой пятихлористым фосфором [243, 250, 254] или тионилхлоридом [220, 221]:



Эти хлорфосфонаты легко взаимодействуют с нуклеофильными реагентами; они применяются для синтеза фосфонопептидов и других производных аминокислот. Например, α-аминофосфоновая кислота (Leu<sup>P</sup>) была превращена в α-аминофосфиновую кислоту с карбоксиметильным заместителем у атома фосфора (Leu<sup>P-CH<sub>2</sub>COOH</sup>), по следующей схеме [255]:

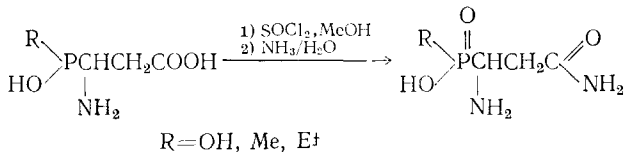


α-Аминофосфониновые кислоты окисляются сулемой или бромной водой до соответствующих α-аминофосфоновых кислот с сохранением конфигурации хирального α-углеродного атома [86, 88, 123]:

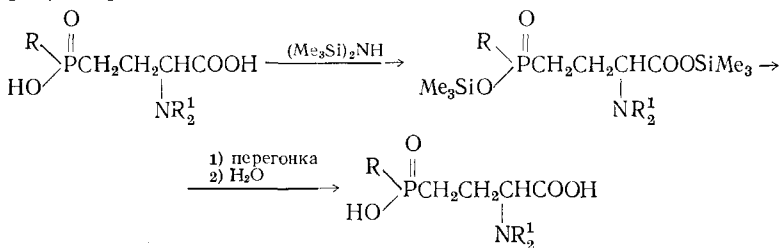


### 3. Реакции других групп, содержащихся в аминокислотах и аминокислотных солях

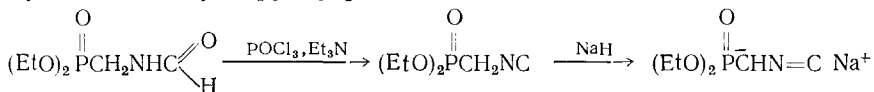
Карбоксильная группа карбоксилсодержащих аминокислот (-фосфиновых) может быть этерифицирована без затрагивания фосфорного фрагмента [33, 42, 199]. Такая этерификация карбоксильной группы в Asp<sup>α-P</sup> с последующим аммонолизом была применена для получения фосфоновых и фосфиновых аналогов аспарагина [130, 131]:



Алкилгалогениды в присутствии диазабициклоундецена или диазо-метан этерифицируют одновременно и карбоксильную, и фосфоновую группы карбоксилсодержащих аминокислот [163]. При нагревании аминокислот (-фосфиновых) с избытком гексаметилдисилазана образуются триметилсилильные производные [168]. Предложен метод очистки АФК, состоящий в их силилировании, с последующей перегонкой и снятием силильных групп гидролизом или алко-голизом [15, 256]:

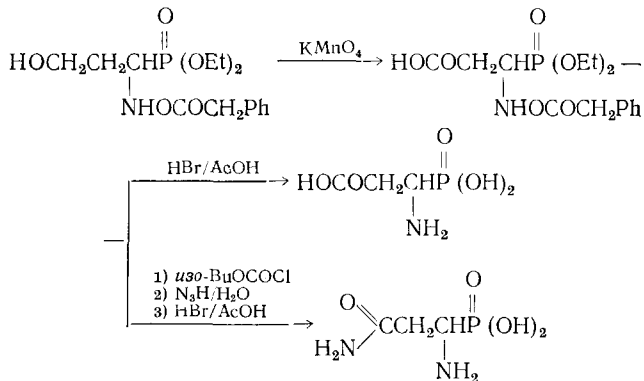


N-Формиламинометилфосфонаты под действием хлорокиси фосфора превращаются в изоцианометилфосфонаты, содержащие легко метализируемую метиленовую группу [75]:



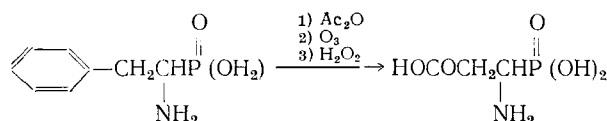
Взаимодействие образовавшегося аниона с электрофильными реагентами приводит к гетероциклическим Р—С—N-системам: эфирам оксазолилфосфоновых кислот (реакции с хлорангидридами кислот и карбонильными соединениями) и эфиру меркаптотиазолилфосфоновой кислоты (реакция с сероуглеродом) [75, 257, 258]. Аналогичные превращения описаны для N-формилламинаметилфосфинатов [15].

Фосфоновые аналоги серина и изосерина при обработке смесью уксусной и бромистоводородной кислот образуют О-ацетильные производные, аминогруппа при этом не затрагивается [159]. Окисление β-гидроксиметилснгового фрагмента фосфонового аналога гомосерина использовано для получения фосфоновых аналогов аспарагина (Asn<sup>p</sup>) и аспарагиновой кислоты (Asp<sup>α-p</sup>) [180]:

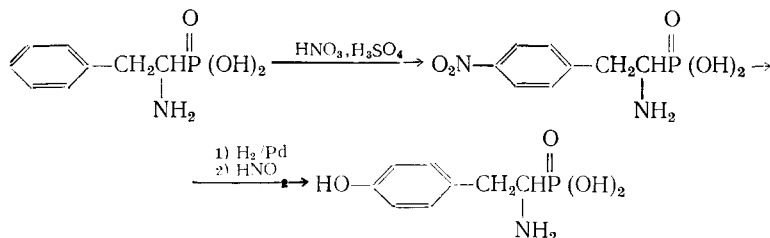




При озонлизе фосфонового аналога фенилаланина и последующей окислительной обработке происходит разрушение бензольного кольца и образуется фосфовый аналог аспарагиновой кислоты ( $\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$ ) [201]:



Фосфовый аналог фенилаланина был превращен в фосфовый аналог тирозина по следующей схеме [201]:



Поскольку эти превращения не затрагивают хиральный центр, они были использованы для определения абсолютных конфигураций оптически активных аминокислот  $\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$ ,  $\text{Asn}^{\alpha-\text{P}}$ ,  $\text{Phe}^{\text{P}}$  и  $\text{Tyr}^{\text{P}}$  [180, 201].

Как видно из изложенного выше, химия АФК в настоящее время представляет собой самостоятельный раздел химии фосфорорганических соединений со своими задачами и подходами к их решению. В химии АФК широко используются как традиционные методы получения ФОС, так и «фосфорные» варианты классических методов синтеза аминокислот. Успехи химии АФК сделали доступным широкий круг фосфорных аналогов природных аминокислот, хотя ряд проблем, например получение полифункциональных и оптически активных АФК, пока еще не имеет оптимальных решений.

Особенность этой области ФОС состоит в том, что она тесно граничит с биоорганической химией и биохимией. И связано это не только со структурным сходством аминокислот и АФК, но и с фактом существования природных АФК, подтверждающим их определенную биологическую роль. Развитие исследований в области АФК уже привело к созданию высокоактивных гербицидов (глифосат, фосфинотрицин) и перспективных медпрепаратов (антибиотик алафосфалин).

Можно полагать, что дальнейшие исследования в области АФК будут связаны, во-первых, с развитием методов синтеза АФК и сложных аналогов важнейших биологически активных природных соединений, содержащих фрагменты АФК; во-вторых, с широким использованием этих соединений в биоорганических исследованиях и, наконец, с поиском новых практически полезных для медицины и сельского хозяйства веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Horiguchi M., Kandatsu M. Nature, 1959, V. 184, p. 901.
2. Kittredge J. S., Roberts E. Science, 1969, v. 164, p. 37.
3. Korn E. D., Deaborn D. G., Fales H. M., Sokolowski E. A. J. Biol. Chem., 1973, v. 248, p. 2257.
4. Park B. K., Hirota A., Sakai H. Agric. Biol. Chem., 1976, v. 40, p. 1905.
5. Quin L. D. In: Topics in Phosphorus Chemistry, V. 4/Eds. Grayson M., Griffith E. J. N. Y.: Wiley Intersci., 1967, p. 23.
6. Kittredge J. S., Hughes R. R. Biochemistry, 1964, v. 3, p. 991.
7. Kamiya T., Hemmi K., Takeno H., Hashimoto M. Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 95.
8. Hildebrand R. L., Curley-Jeseph J., Lubansky H. J., Henderson T. O. In: Topics in Phosphorus Chemistry, v. 11/Ed. by Grayson M., Griffith E. J. N. Y.: Wiley Intersci., 1983, p. 297.
9. Bayer E., Gugel K. H., Hagele H., Hagenmaier H., Jessipow S., Konig W. A., Zahler T. Helv. Chim. Acta, 1972, B. 55, S. 224.

10. Selo H., Sasaki T., Imai S., Tsuruoka T., Ogawa H., Satch A., Inouye S., Niida T., Otake N. J. Antibiotics, 1983, v. 36, p. 96.
11. Пудовик А. П., Гурьянова И. В., Ишмаева Э. А. Реакции и методы исследования органических соединений. Кн. 19. М.: Химия, 1968. 848 с.
12. Петров К. А., Чаузов В. Л., Ерохина Т. Е. Успехи химии, 1974, т. 43, с. 2045.
13. Redmore D. In: Topics in Phosphorus Chemistry, v. 8./Eds. Grayson M., Griffith E. J. N. Y.: Wiley Intersci., 1976, p. 515.
14. Prajer K., Rachon J. Z. Chem., 1975, B. 15, S. 209.
15. Maier L. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 14, p. 295.
16. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Докл. АН СССР, 1952, т. 83, с. 689.
17. Медведь Т. Я., Кабачник М. И. Там же, 1952, т. 84, с. 717.
18. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1953, с. 868.
19. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Там же, 1954, с. 314.
20. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Там же, 1954, с. 1024.
21. Медведь Т. Я., Кабачник М. И. Там же, 1957, с. 1357.
22. Fields E. K. J. Amer. Chem. Soc., 1952, v. 74, p. 1528.
23. Кабачник М. И., Медведь Т. Я., Дятлова Н. М., Архипова О. Г., Рудомино М. В. Успехи химии, 1968, т. 37, с. 1161.
24. Нифантьев Э. Е. Химия гидрофосфорильных соединений. М.: Наука, 1983. 263 с.
25. Белов Ю. П., Давинков В. А., Рогожин С. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, с. 1596.
26. Chalmers M. E., Kosolapoff G. M. J. Amer. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 5278.
27. Kametani T., Suzuki S., Kigasawa K., Hiragi M., Wakisaka K., Sugi H., Tanigawa K., Fukawa K., Irino O., Saita O., Yamabe S. Heterocycles, 1982, v. 18, p. 295.
28. Oleksyszyn J., Soroka M., Rachon J. Chimia, 1978, B. 32, S. 253.
29. Gruszecka E., Soroka M., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 2327.
30. Schmidt H. Chem. Ber., 1948, B. 81, S. 477.
31. Maier L. Helv. Chim. Acta, 1967, B. 50, S. 1742.
32. Moedritzer K., Irani R. R. J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 1603.
33. Maier L. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 11, p. 139.
34. Maier L. Ibid., 1981, v. 11, p. 149.
35. Szczepaniak W., Siepak J. Roczn. Chem., 1973, v. 47, p. 929.
36. Redmore D. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 996.
37. Oleksyszyn J., Tyka R., Mastalerz P. Synthesis, 1978, p. 479.
38. Petrillo E. W., Karanewsky D. C., Spitzmiller E. R., Duggan M. E. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 18, p. 489.
39. Пат. США 2328358 (1943); C. A., 1944, v. 38, 754.
40. Subotkowski W., Tyka R., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1980, v. 54, p. 503.
41. Lejczak B., Kafarski P., Soroka M., Mastalers P. Synthesis, 1984, p. 577.
42. Oleksyszyn J., Gruszecka E., Kafarski P., Mastalerz P. Monatsh. Chem., 1982, B. 113, S. 59.
43. Sosnovsky G., Lukso J., Gravela E., Zuretti M. J. Med. Chem., 1985, v. 28, p. 1350.
44. Oleksyszyn J. Synthesis, 1980, p. 722.
45. Oleksyszyn J., Gruszecka E. Tetrahedron Letters, 1981, v. 22, p. 3537.
46. Пат. США 2304156 (1942); C. A., 1943, v. 37, 3261.
47. Пат. Польши 117780 (1982); C. A., 1983, v. 99, 70992.
48. Tyka R., Hagele G. Synthesis, 1984, p. 218.
49. Chavane V. Bull. Soc. chim. France, 1948, p. 774.
50. Popoff I. C., Huber L. K., Block B. P., Morton P. D., Riordan R. P. J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 2829.
51. Mastalerz P., Richtarski G. Roczn. Chem., 1971, v. 45, p. 763.
52. Collins D. J., Drygala P. F., Swan J. M. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 1117.
53. Miles J. A., Grabiak R. C., Beeny M. T. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 3486.
54. Kosolapoff G. M. J. Amer. Chem. Soc., 1947, v. 69, p. 2112.
55. Brigot D., Collignon N., Savignac P. Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 1345.
56. Schmidt U., Lieberknecht A., Schanbacher U., Beutler T., Wild J. Angew. Chem., 1982, B. 94, S. 797.
57. Kober R., Steglich W. Lieb. Ann. Chem., 1983, S. 599.
58. Vo Quang Y., Carniato D., Vo Quang L., LeGoffic F. Synthesis, 1985, p. 62.
59. Flynn G. A., Beight D. W., Bohme E. H. W., Metcalf B. W. Tetrahedron Letters, 1985, v. 26, p. 285.
60. Birum G. H. J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 209.
61. Kudzin Z. H., Stec W. J. Synthesis, 1978, p. 469.
62. Kundzin Z., Stec W. Ibid., 1980, p. 1032.
63. Tam C. C., Matlocks K. L., Tischer M. Ibid., 1982, p. 188.
64. Kudzin Z. H. Ibid., 1981, p. 643.
65. Oleksyszyn J., Tyka R. Tetrahedron Letters, 1977, p. 2823.
66. Oleksyszyn J., Subotkowska L., Mastalerz P. Synthesis, 1979, p. 985.
67. Huber J. W., Middlebrooks M. Ibid., 1977, p. 883.
68. Huber J. W., Gilmore W. F. Tetrahedron Letters, 1979, p. 3049.
69. Clauss K., Grimm D., Prossel G. Lieb. Ann. Chem., 1974, S. 539.
70. Campbell M. M., Carruthers N. Chem. Commun., 1980, p. 730.
71. Campbell M. M., Carruthers N. I., Mickel S. J. Tetrahedron, 1982, v. 38, p. 2513.
72. Stamm H., Gerster G. Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 1623.
73. Stamm H., Gerster G., Baumann T. Chem. Ber., 1983, B. 116, S. 2936.
74. Duggan M. E., Karanewsky D. C. Tetrahedron Letters, 1983, v. 24, p. 2935.

75. Schoellkopf U., Schroeder R. *Ibid.*, 1973, p. 633.
76. Tyka R. *Ibid.*, 1970, p. 677.
77. Issleib K., Dopfer K.-P., Balszuweit A. *Z. Chem.*, 1982, B. 22, S. 215.
78. Glowiak J., Sawka-Dobrowolska W., Kowalik J., Mastalerz P., Soroka M., Zon J. *Tetrahedron Letters*, 1977, p. 3965.
79. Гловак Т., Савка-Добровольская В., Ковалик Я., Масталерж П., Сорока М., Зонь Е. В сб.: Химия и применение фосфорорганических соединений. Киев: Наук. думка, 1981, с. 306.
80. Zon J. *Pol. J. Chem.*, 1981, v. 55, p. 643.
81. Gilmore W. F., McBride H. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 4361.
82. Issleib K., Balszuweit A., Richter H.-J., Tonk W. *Z. Chem.*, 1983, B. 23, S. 434.
83. Тарусова Н. Б., Новикова З. С., Прищенко А. А., Яковлева Г. М., Хомутов Р. М. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1982, с. 402.
84. Redmore D. J. *Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 992.
85. Linfield W. M., Jungermann E., Guttman A. J. *Ibid.*, 1961, v. 26, p. 4088.
86. Baylis E. K., Campbell C. D., Dingwall J. D., Pickles W. In: *ACS Symposium Series No. 171/Eds. Quin L. D., Verkade J.* Washington: Amer. Chem. Soc., 1981, p. 183.
87. Пат. Англии 1542938 (1979); РЖХим, 1979, 1906.
88. Baylis E. K., Campbell C. D., Dingwall J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1984, p. 2845.
89. Dingwall J. G. In: *Third International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products*, v. 2. Sofia, 1985, p. 87.
90. Issleib K., Dopfer K.-P., Balszuweit A. *Z. Naturforsch.*, 1981, B. 36b, S. 1392.
91. Issleib K., Dopfer K.-P., Balszuweit A. *Phosphorus and Sulfur*, 1983, v. 14, p. 171.
92. Moedritzer K. *Synth. Inorg. Met. Org. Chem.*, 1972, v. 2, p. 317.
93. Lukszo J., Tyka R. *Pol. J. Chem.*, 1978, v. 52, p. 321.
94. Lukszo J., Tyka R. *Ibid.*, 1978, v. 52, p. 959.
95. Lukszo J., Tyka R. *Synthesis*, 1977, p. 239.
96. Zon J., Mastalerz P. *Roczn. Chem.*, 1976, v. 50, p. 1403.
97. Wieczorek J. S., Gancarz R. *Ibid.*, 1976, v. 50, p. 2171.
98. Gancarz R., Wieczorek J. S. *J. prakt. Chem.*, 1980, B. 322, S. 213.
99. Gancarz R., Kafarski P., Lejczak B., Mastalerz P., Wieczorek J. S., Przybylka E., Czerwinski W. *Phosphorus and Sulfur*, 1983, v. 18, p. 373.
100. Wieczorek J. S., Boduszek B., Gancarz R. *J. prakt. Chem.*, 1984, B. 326, S. 349.
101. Drauz K., Koban H. G., Martens J., Schwarze W. *Lieb. Ann. Chem.*, 1985, S. 448.
102. Skowronski R., Kudzin Z. H., Skolimowski J. *Phosphorus and Sulfur*, 1983, v. 18, p. 411.
103. Ratcliffe R. W., Christensen B. G. *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 4645.
104. Petrillo E. W., Spitzmiller E. R. *Ibid.*, 1979, p. 4929.
105. Kreutzkamp N., Cordes G. *Lieb. Ann. Chem.*, 1959, B. 623, S. 103.
106. Рогожин С. В., Даванков В. А., Белов Ю. П. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1973, с. 955.
107. Issleib K., Dopfer K.-P., Balszuweit A. *Z. anorg. allg. Chem.*, 1978, B. 444, S. 249.
108. Rachon J., Wasielewski C. *Z. Chem.*, 1973, B. 13, S. 254.
109. Rachon J., Wasielewski C. *Roczn. Chem.*, 1975, v. 49, p. 397.
110. Rachon J., Wasielewski C. *Tetrahedron Letters*, 1978, p. 1609.
111. Wasielewski C., Antczak K., Rachon J. *Z. Chem.*, 1979, B. 19, S. 253.
112. Rachon J., Wasielewski C. *Roczn. Chem.*, 1976, v. 50, p. 477.
113. Hoffmann M., Wasielewski C., Rachon J. *Chimia*, 1976, B. 30, S. 187.
114. Wasielewski C., Antczak K., Rachon J. *Pol. J. Chem.*, 1978, v. 52, p. 1315.
115. Пудовик А. Н., Зимин М. Г., Коновалова И. В., Пожидяев В. М., Виноградов Л. И. *Журн. общ. химии*, 1975, т. 45, с. 30.
116. Maier L. *Phosphorus and Sulfur*, 1981, v. 11, p. 311.
117. Драч Б. С., Сеница А. Д., Курсанов А. В. *Журн. общ. химии*, 1969, т. 39, с. 2192.
118. Sidky M. M., Zayed M. F., Praefcke K., Wong-ng W., Nyburg S. C. *Phosphorus and Sulfur*, 1982, v. 13, p. 319.
119. Hoffmann H., Forster H. *Monatsch. Chem.*, 1968, B. 99, S. 380.
120. Kotynski A., Stec W. J. *Pol. J. Chem.*, 1978, v. 52, p. 659.
121. Kotynski A. K., Stec W. J. *J. Chem. Res. S.*, 1978, p. 41.
122. Зимин М. Г., Бурилов А. Р., Пудовик А. Н. *Журн. общ. химии*, 1980, т. 50, с. 751.
123. Хомутов Р. М., Осипова Т. И. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1978, с. 1951.
124. Huber R., Knierzinger A., Obrecht J.-P., Vasella A. *Helv. Chim. Acta*, 1985, B. 68, S. 1730.
125. Орловский В. В., Вовси Б. А. *Журн. общ. химии*, 1976, т. 46, с. 297.
126. Пат. ФРГ 2754821 (1979); РЖХим, 1980, 6Н105.
127. Пат. США 4239695 (1980); РЖХим, 1981, 16Н90.
128. Пудовик А. Н., Никитина В. И., Зимин М. Г., Вострецова Н. М. *Журн. общ. химии*, 1975, т. 45, с. 1450.
129. Chambers J. R., Isbell A. F. *J. Org. Chem.*, 1964, v. 29, p. 832.
130. Soroka M., Mastalerz P. *Roczn. Chem.*, 1976, v. 50, p. 661.
131. Soroka M., Mastalerz P. *Ibid.*, 1974, v. 48, p. 1119.
132. Berlin K. D., Roy N. K., Gaudy E. T. *J. Org. Chem.*, 1968, v. 33, p. 3090.
133. Stringer M. J., Stock J. A., Cobb L. M. *Chem.-Biol. Interactions*, 1974, v. 9, p. 411.
134. Berlin K. D., Roy N. K., Claunck R. T., Bude D. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1968, v. 90, p. 4494.
135. Asano S., Kitahara T., Ogawa T., Matsui M. *Agricult. Biol. Chem.*, 1973, v. 37, p. 1193.

136. Subotkowski W., Kowalik J., Tyka R., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1981, v. 55, p. 853.
137. Kowalik J., Kupczyk-Subotkowska L., Mastalerz P. Synthesis, 1981, p. 57.
138. Kowalik J., Zygmunt J., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1981, v. 55, p. 713.
139. Kosolapoff G. M. J. Amer. Chem. Soc., 1948, v. 70, p. 1283.
140. Kudzin Z. H., Kotynski A. Synthesis, 1980, p. 1028.
141. Хомутов Р. М., Осипова Т. И., Жукова Ю. Н., Гандурина И. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, с. 2118.
142. Хомутов Р. М., Осипова Т. И. Там же, 1979, с. 1110.
143. Berry J. P., Isbell A. F., Hunt G. E. J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 4396.
144. Merijanjan A. Dissertation Abstr., 1964, v. 25, p. 2196; C. A. 1965, v. 62, 6510.
145. Shin-Yu M. Ibid. 1966, v. 26, p. 6374; C. A. 1966, v. 65, 8954.
146. Isbell A. F., Berry J. P., Tansey L. W. J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 4399.
147. Zon J. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 541.
148. Finkelstein J. J. Amer. Chem. Soc., 1946, v. 68, p. 2397.
149. Barycki J., Mastalerz P., Soroka M. Tetrahedron Letters, 1970, p. 3147.
150. Barycki J., Mastalerz P., Ratajczak H., Soroka M. Roczn. Chem., 1971, v. 45, p. 557.
151. Rachon J., Wasielewski C., Sobczak A. Z. Chem., 1974, B. 14, S. 152.
152. Soroka M., Mastalerz P. Tetrahedron Letters, 1973, p. 5201.
153. Mastalerz P. Acta Biochim. Polon., 1957, v. 4, p. 19.
154. Ogawa Y., Yoshida H., Inoue S., Niida T. Meiji Seika Kenkyu Nempo, 1973, p. 49; C. A. 1974, v. 81, 37788.
155. Mastalerz P. Roczn. Chem., 1959, v. 33, p. 985.
156. Gross H., Gnauk T. J. prakt. Chem., 1976, B. 318, S. 157.
157. Minowa N., Fukatsu S., Niida T., Takada M., Sato K. Tetrahedron Letters, 1983, v. 24, p. 2391.
158. Minowa N., Hirayama M., Fukatsu S. Ibid., 1984, v. 25, p. 1147.
159. Zygmunt J., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1978, v. 52, p. 2271.
160. Zygmunt J., Mastalerz P. Ibid., 1981, v. 55, p. 411.
161. Gruszecka E., Mastalerz P., Soroka M. Roczn. Chem., 1975, v. 49, p. 2127.
162. Gruszecka E., Mastalerz P., Soroka M. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 937.
163. Villanaeva J. M., Collignon N., Guy A., Savignac P. Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 1293.
164. Fabre G., Collignon N., Savignac P. Canad. J. Chem., 1981, v. 59, p. 2864.
165. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1950, с. 635.
166. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Там же, 1951, с. 95.
167. Пат. США 3160632 (1964); C. A. 1965, v. 62, 4053.
168. Maier L. J. Organomet. Chem., 1979, v. 178, p. 157.
169. Зябликова Т. А., Магдеев И. М., Шермергорн И. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1969, с. 694.
170. Ильина М. К., Шермергорн И. М. Там же, 1967, с. 1346.
171. Ильина М. К., Шермергорн И. М. Там же, 1968, с. 1860.
172. Wasielewski C., Antczak K. Synthesis, 1981, p. 540.
173. Baraldi P. G., Guarneri M., Moroder F., Pollini G. P., Simoni D. Ibid, 1982, p. 653.
174. Scopes D. I. C., Kluge A. F., Edwards J. A. J. Org. Chem., 1977, v. 42, p. 376.
175. Colvin E. W., Kirby G. W., Wilson A. C. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 3835.
176. Hakimelahi G. H., Just G. Synth. Commun., 1980, v. 10, p. 429.
177. Stec W. J., Lesiak K. J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 3757.
178. Dehnell A., Lavielle G. Bull. Soc. chim. France, 1978, p. 95.
179. Schollkopf U., Wintel T. Synthesis, 1984, p. 1033.
180. Vasella A., Voeffray R. Helv. Chim. Acta, 1982, v. 65, p. 1953.
181. Schollkopf U., Hoppe I., Thiele A. Lieb. Ann. Chem., 1985, S. 555.
182. Lacoste A.-M., Cassaigne A., Neuzil E. Compt. rend., D, 1972, t. 275, p. 3009.
183. Матрюкова Т. А., Лазарева В. Н., Перекалин В. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1972, с. 1164.
184. Paulsen H., Creve W. Chem. Ber., 1973, B. 106, S. 2114.
185. Blanchard J., Collignon N., Savignac P., Normant H. Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 455.
186. Баранов Г. М., Матрюкова Т. А., Перекалин В. В., Понсмаренко М. В., Кабачник М. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1969, с. 179.
187. Сердюкова А. В., Баранов Г. М., Перекалин В. В. Журн. общ. химии, 1978, т. 48, с. 522.
188. Zygmunt J., Walkowiak U., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1980, v. 54, p. 233.
189. Kowalik J., Sawka-Dobrowolska W., Glowiak T. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1984, p. 446.
190. Wozniak M., Nicole J., Trodot G. Bull. Soc. chim. France, 1972, p. 4452.
191. Кабачник М. И. В кн.: Химия и применение фосфорорганических соединений. М.: Изд-во АН СССР, 1962, с. 24.
192. Май Л. А., Лукевич О. К. Изв. АН Латв. ССРС. Сер. хим., 1973, с. 443.
193. Giron-Forest D., Thomas G. Bull. Soc. chim. France, 1972, p. 390.
194. Дятлова Н. М., Темкина В. Я., Колпакова И. Д. Комплексоны. М.: Химия, 1970. 417 с.
195. Биологические аспекты координационной химии/Под ред. Яцимирского К. Б. Киев: Наук. думка, 1979. 268 с.
196. Antonow A., Jezowska-Trzebiatowska B. Pol. J. Chem., 1978, v. 52, p. 1313.
197. Белов Ю. П., Даванков В. А., Рогожин С. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, с. 1861.
198. Richtarski G., Soroka M., Mastalerz P., Starzemiska H. Roczn. Chem., 1975, v. 49, p. 2001.

199. Maier L., Smith M. J. Phosphorus and Sulfur, 1980, v. 8, p. 67.
200. Белов Ю. П., Даванков В. А., Цырякин В. А., Рогожин С. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, с. 1619.
201. Kowalik J., Zygmunt J., Mastalerz P. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 18, p. 1983.
202. Белов Ю. П., Рахнович Г. Б., Даванков В. А., Годовиков Н. Н., Александров Г. Г., Стручков Ю. Г. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1980, с. 1125.
203. Lejczak B., Kurczyk-Subotkowska L., Kafarski P., Mastalerz P., Szweczyk J. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 18, p. 484.
204. Kafarski P., Lejczak B., Szweczyk J. Canad. J. Chem., 1983, v. 61, p. 2425.
205. Hoffmann M. Pol. J. Chem., 1978, v. 52, p. 851.
206. Szweczyk J., Hoffmann M. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 16, p. 325.
207. Kafarski P., Lejczak B., Mastalerz P., Szweczyk J., Wasielewski C. Canad. J. Chem., 1982, v. 60, p. 3081.
208. Kurczyk-Subotkowska L., Mastalerz P. Int. J. Peptide Protein Res., 1983, v. 21, p. 485.
209. Telegdi J., Kraicsovits F., Otvos L. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 18, p. 412.
210. Atherton F. R., Hall M. J., Hassall C. H., Lambert R. W., Ringrose P. S. Antimicrob. Agents Chemother., 1979, v. 15, p. 677.
211. Szweczyk J., Wasielewski C. Pol. J. Chem., 1981, v. 55, p. 1985.
212. Szweczyk J. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 16, p. 365.
213. Медведь Т. Я., Кабачник М. И. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1955, с. 1048.
214. Медведь Т. Я., Кабачник М. И. Там же, 1951, с. 620.
215. Кабачник М. И., Медведь Т. Я. Там же, 1953, с. 1126.
216. Wysocka-Skrzela B. Pol. J. Chem., 1982, v. 56, p. 1573.
217. Медведь Т. Я., Кабачник М. И. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1955, с. 1043.
218. Seyferth D., Marmor R. S., Hilbert D. J. Org. Chem., 1971, v. 36, p. 1379.
219. Порошин К. Т., Буриченко В. К. Докл. АН СССР, 1964, т. 156, с. 386.
220. Jacobsen N. E., Bartlett P. A. In: ACS Symposium Series, № 171/Eds. Quin L. D., Verkade J. Washington: Amer. Chem. Soc., 1981, p. 221.
221. Jacobsen N. E., Bartlett P. A. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 654.
222. Hoffmann M., Wasielewski C. Roczn. Chem., 1976, v. 50, p. 139.
223. Gilmore W. F., McBride H. A. J. Pharm. Sci., 1974, v. 63, p. 1087.
224. Huber J. W., Gilmore W. F., Robertson L. W. J. Med. Chem., 1975, v. 18, p. 106.
225. Hoffman M. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 1153.
226. Szczepaniak W., Siepak J. Ibid., 1978, v. 52, p. 721.
227. Dehnal A., Finet J. P., Lavielle G. Synthesis, 1977, p. 474.
228. Rowley G. L., Greenleaf A. L., Kenyon G. L. J. Amer. Chem. Soc., 1971, v. 93, p. 5542.
229. Oleksyszyn J., Tyka R., Mastalerz P. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 1347.
230. Oleksyszyn J., Tyka R., Mastalerz P. Synthesis, 1977, p. 571.
231. Петров К. А., Чаузов В. А., Богданов Н. Н., Пастухова И. В. Журн. общ. химии, 1976, т. 46, с. 1246.
232. Richtarski G., Mastalerz P. Tetrahedron Letters, 1973, p. 4069.
233. Warren S. G. J. Chem. Soc., C, 1966, p. 1349.
234. Wasielewski C., Szweczyk J. Pol. J. Chem., 1978, v. 52, p. 1097.
235. Szweczyk J., Rachon J., Wasielewski C. Ibid., 1982, v. 56, p. 477.
236. Hoffmann M. Ibid., 1979, v. 53, p. 2639.
237. Hoffmann M. Ibid., 1981, v. 55, p. 1695.
238. Arendt A., Hoffmann M., Kolodziejczyk A., Sobczak A., Wasielewski C. Ibid., 1978, v. 52, p. 1601.
239. Rachon J., Hoffmann M. Ibid., 1978, v. 52, p. 1103.
240. Wasielewski C., Hoffmann M., Witkowska E. Roczn. Chem., 1975, v. 49, p. 1795.
241. Wasielewski C., Hoffmann M., Witkowska E., Rachon J. Ibid., 1976, v. 50, p. 1613.
242. Gilmore W. F., McBride H. A. J. Pharm. Sci., 1974, v. 63, p. 965.
243. Yamauchi K., Kinoshita M., Imoto M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, v. 45, p. 2528.
244. Wasielewski C., Sobczak A., Szweczyk J. Roczn. Chem., 1976, v. 50, p. 1795.
245. Zemlicka J., Chladek S. Coll. Czech. Chem. Commun., 1969, v. 34, p. 1007.
246. Lesiak K., Stec W., Zielinski W. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 327.
247. Хомутов Р. М., Осипова Т. И., Бирюков А. И., Ишмуратов Б. Х. Биооргани. химия, 1979, т. 5, с. 56.
248. Liang C. R., Rosenberg H. Biochim. Biophys. Acta, 1966, v. 125, p. 548.
249. Lejczak B., Kafarski P., Szweczyk J. Synthesis, 1982, p. 412.
250. Yamauchi K., Ohtsuki S., Kinoshita M. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 1158.
251. Lukszo J., Kowalik J., Mastalerz P. Chem. Letters, 1978, p. 1103.
252. Белов Ю. П., Даванков В. А., Рогожин С. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, с. 1856.
253. Szweczyk J., Lejczak B., Kafarski P. Synthesis, 1982, p. 409.
254. Yamauchi K., Kinoshita M., Imoto M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, v. 45, p. 2531.
255. Bartlett P. A., Kezer W. B. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 4282.
256. Maier L., Rist G., Lea P. J. Phosphorus and Sulfur, 1983, v. 18, p. 349.
257. Rachon J., Schollkopf U. Lieb. Ann. Chem., 1981, S. 1693.
258. Rachon J., Schollkopf U. Ibid., 1981, S. 1186.

Институт органической химии АН УССР,  
Киев