

УДК 547.241; 547.233

ФОСФОРНЫЕ АНАЛОГИ АМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Кухарь В. П., Солоденко В. А.

Обзор посвящен аминофосфоновым, аминофосфиновым и аминофосфонистым кислотам 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 аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот и свойства этих соединений, причем особое внимание уделено фосфорным аналогам природных α -аминокарбоновых кислот.

Библиография — 258 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| I. Введение | 1504 |
| II. Методы получения аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот | 1504 |
| III. Свойства аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот | 1519 |

I. ВВЕДЕНИЕ

В 1959 г. из природных источников была выделена β -аминоэтилфосфоновая кислота (цилиатин) — первое природное соединение с Р—С-связью [1]. В дальнейшем обнаружены другие природные аминофосфоновые, аминофосфиновые и аминофосфонистые кислоты и их производные [2—10]. Заметная биоактивность этих соединений стимулировала интерес к исследованию их химии и биопревращений. Особое внимание привлекают фосфорные аналоги природных аминокарбоновых кислот. Эти соединения относятся к классу аминоалкильных фосфорорганических соединений, химия которых рассмотрена в обзорах [11—13]. В то же время, наличие в их структуре свободной аминогруппы, 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.

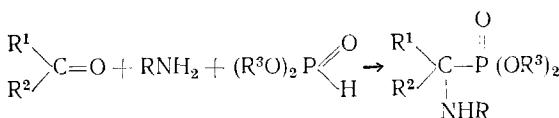
Химия α -аминофосфоновых кислот рассмотрена в обзоре [14], опубликованном в 1975 г., и за прошедшие годы существенно пополнилась новыми результатами. Более поздний обзор [15] по химии аминофосфиновых кислот посит весьма конспективный характер.

В настоящем обзоре рассматриваются методы получения аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот (АФК) и их свойства. Особое внимание уделяется фосфорным аналогам природных α -аминокарбоновых кислот.

II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОФОСФОНОВЫХ, АМИНОФОСФИНОВЫХ И АМИНОФОСФОНИСТЫХ КИСЛОТ

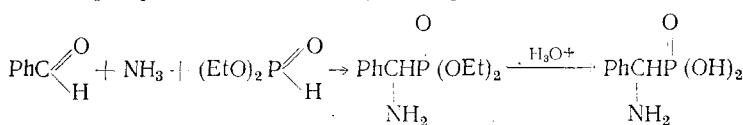
1. Амино- и амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений; реакция Кабачника — Филдса

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

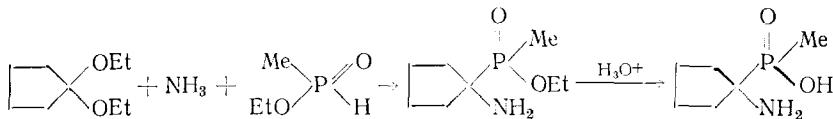


Относительно механизма реакции высказывалось предположение о первичном образовании эфира α -оксиалкилфосфоновой кислоты, с последующей заменой оксигруппы на аминогруппу [23]. Другой взгляд на механизм этой реакции изложен в монографии [24], где реакция трактуется как аминоалкилирование гидрофосфорильного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

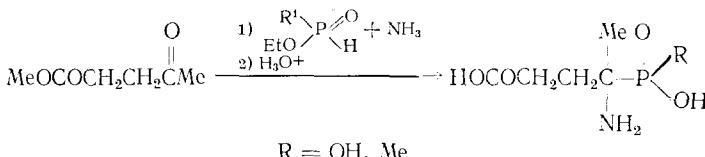
Круг соединений, которые могут быть вовлечены в этот процесс, весьма обширен [23, 24]. Мы остановимся лишь на тех работах, в которых описано получение α -АФК¹ с незамещенной аминогруппой. Для получения таких соединений наиболее удобен способ, в котором в качестве аминокомпонента используется аммиак [16–21, 25]. При нагревании бензальдегида, спиртового раствора аммиака и диэтилфосфита в запаянной трубке при 100° С образуется диэтиловый эфир α -амино-бензилфосфоновой кислоты, гидролиз которого приводит к свободной α -аминобензилфосфоновой кислоте [16, 18]:



Таким методом были получены также фосфоновые аналоги аланина (Ala^{P}) и фенилаланина (Phe^{P}) [26]. Выходы эфиров α -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 α -аминоэтилфосфоновой кислоты получен уже с выходом 76% [27]. Использование кислых эфиров фосфонистых кислот позволяет получать производные α -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 α -фосфоновый и α -фосфиновый аналоги α -метилглутаминовой кислоты [29]:



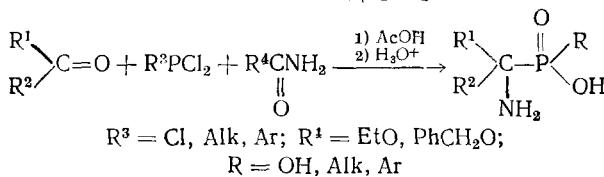
В целом, реакция Кабачника – Филдса является удобным общим способом получения эфиров α -аминофосфоновых и α -аминофосфиновых

¹ Для обозначения АФК, являющихся аналогами природных аминокарбоновых кислот, используются общепринятые трехбуквенные обозначения аминокислот с надстрочным индексом «Р», при этом для обозначения фосфорных аналогов аспарагиновой и глутаминовой кислот вводятся дополнительные надстрочные индексы α , β и γ , определяющие положение фосфорсодержащей группы. Для фосфиновых аналогов добавляется надстрочный индекс, показывающий заместитель у атома фосфора.

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

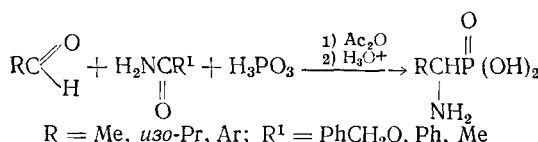
Аминоалкилирование ГФС было распространено на кислоты трехвалентного фосфора — фосфорноватистую, фосфористую и фосфонистые, что позволило получать непосредственно свободные α -аминофосфонистые [30, 31], α -аминофосфоновые [32] и α -аминофосфиновые кислоты [33, 34]. Однако такой подход не нашел широкого применения для синтеза α -АФК со свободной аминогруппой, поскольку он ограничивается почти исключительно реакцией аминометилирования. Сообщение [35] о синтезе ряда α -(N-бензиламино)алкилфосфоновых 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 α -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 α -аминофосфоновой или α -аминофосфиновой кислоты с выходом 40–60% [37]:

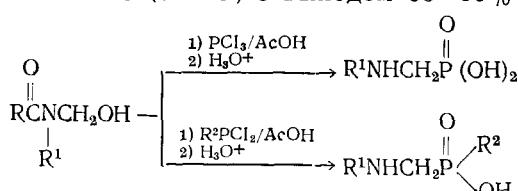


Использование ацеталей вместо карбонильного соединения и амидов карбоновых кислот (ацетамида, бензамида) вместо карбаматов снижает выходы α -АФК. Амины и аммиак в данной реакции, конечно, использовать нельзя [37]. Процесс с успехом можно проводить и в среде триметилуксусной кислоты [38]. Этим способом были получены аминометилфосфоновая кислота (Gly^P) [39], а также фосфоновые и фосфиновые аналоги циклолейцина [28], пролина [40], серина [41], α -метиласпарагиновой, α -метилпироглутаминовой, глутаминовой и пироглутаминовой кислот [42], орнитина [43]. Применение N-алкилбензилкарбаматов в качестве амидных компонентов позволяет синтезировать α -(N-алкиламино)алкилфосфоновые (-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 фосфоновых аналогов аланина, валина, а также других α -аминофосфоновых кислот (выходы от 10 до 75% [45]):

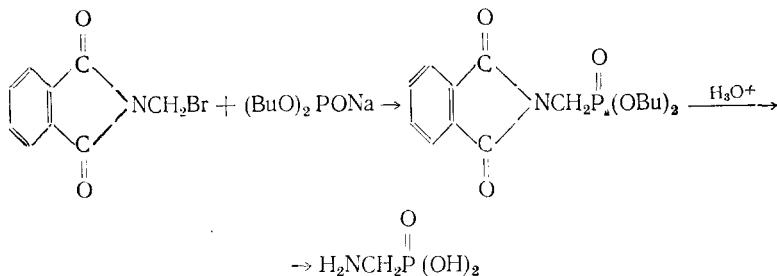


Взаимодействие N-метилоламидов с треххлористым фосфором или алкил(арил)дихлорфосфинами в уксусной кислоте приводит к образованию аминометилфосфоновой или аминометилфосфиновых кислот, в том числе и N-алкилзамещенных, с выходом 55–80% [46–48]:



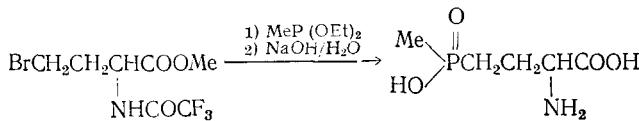
2. Реакции Арбузова и Михаэлиса — Беккера

Основополагающие для химии фосфорорганических соединений реакции — Арбузова и Михаэлиса — Беккера явились, исторически, и первыми методами синтеза аминометилфосфоновой кислоты — фосфонового аналога глицина (Glu^{P}) [26, 49]:

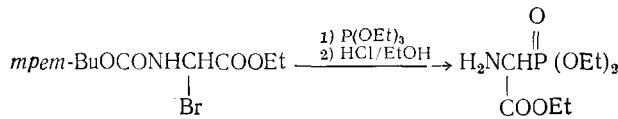


Использование диалкилфосфонитов позволяет получать аминофосфоновые кислоты [50]. Описано применение реакций Арбузова и Михаэлиса — Беккера для получения β -, γ - и ω -АФК [49, 51—55].

Например, реакция Арбузова явилась ключевой стадией первого синтеза фосфинотрицина — фосфинового аналога глутаминовой кислоты ($\text{Glu}^{\text{P}-\text{Me}}$) [9]:



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

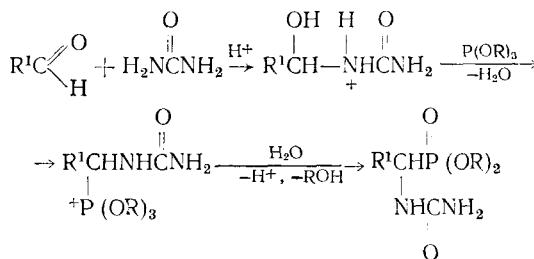


По реакции Арбузова получены фосфоновые аналоги аланина, содержащие при β -углеродном атоме от одного до трех атомов хлора [58] или фтора [59].

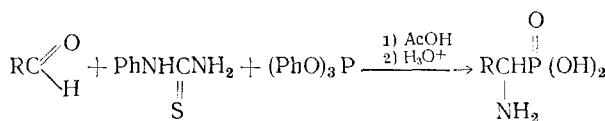
К недостаткам реакции Арбузова как метода синтеза АФК можно отнести длительность и относительно жесткие условия процесса. В некоторых случаях этот метод не дает хороших результатов. Так, по реакции Арбузова фосфиновый аналог аланина ($\text{Ala}^{\text{P}-\text{Ph}}$) получен с выходом всего 5% [50].

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 мочевинами 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-

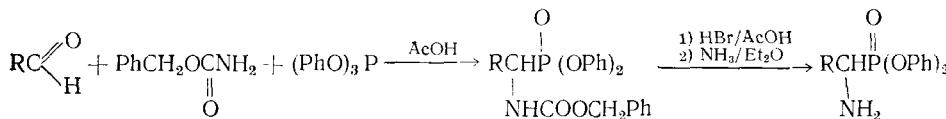
дующий механизм процесса [60]:



Этот процесс лег в основу ряда методов получения α -АФК и их производных. Так, при нагревании в уксусной кислоте альдегида, N-фенилтиомочевины и трифенилфосфита образуются дифениловые эфиры α -тиоуреидоалкилфосфоновых кислот, кислотный гидролиз которых приводит к свободным α -аминоалкилфосфоновым кислотам:

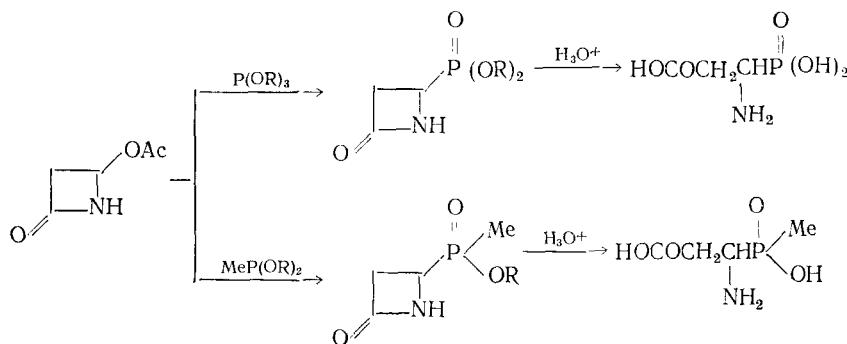


Таким методом был получен ряд α -АФК, в том числе фосфоновые аналоги аланина, валина, фенилаланина [61], метионина [62, 63], цистеина и цистина [64]. В реакции вместо N-фенилтиомочевины можно использовать незамещенную тиомочевину [61], N-(α -фенилэтил)тиомочевину [61], этил- или бензилкарбаматы [65]. Образующиеся при применении бензилкарбамата N-бензиллоксикарбонилпроизводные α -АФК под действием бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте гладко превращаются в дифениловые эфиры α -аминофосфоновых кислот, что является удобным методом получения этих соединений [66].

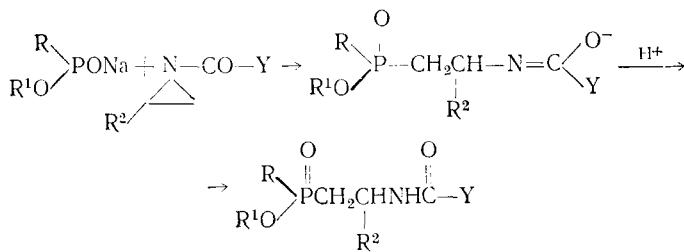


Фосфоновые аналоги валина и фенилглицина были получены гидролизом α -уреидоалкилфосфонатов, образующихся при нагревании в толуоле смеси N-фенилмочевины, триэтилфосфита и соответствующего альдегида в присутствии эфирата трехфтористого бора [67]. При использовании в этой реакции N-монозамещенной мочевины, полученной на основе оптически активного α -фенилэтиламина, наблюдается асимметрическая индукция и образуется оптически активная α -аминофосфоновая кислота (однако энантиомерный избыток невелик) [68].

4-Ацетоксиазетидин-2-оны легко реагируют с фосфитами и фосфонитами с образованием 2-оксоазетидин-4-илфосфонатов (-фосфинатов); кислотный гидролиз полученных соединений дает фосфоновый и фосфиновый аналоги аспарагиновой кислоты ($\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$ и $\text{Asp}^{\alpha-\text{P-Me}}$) [69–71].



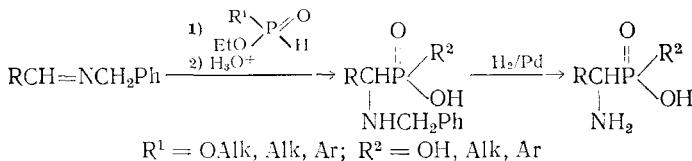
Эфиры кислот трехвалентного фосфора вступают в реакции Арбузова и Михаэлиса — Беккера с N-ацил- или N-сульфонилазидинами, образуя производные β -аминоэтилфосфоновой (-фосфиновой) кислоты [72–74]:



N-(Триметиламмониометил)формамид 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

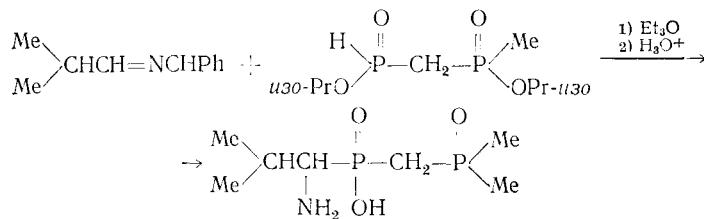
Присоединение ГФС по двойной связи углерод — азот является важным общим методом образования системы связей Р—С—Н [11, 13, 24]. Для синтеза α -АФК чаще всего используют присоединение ГФС к основаниям Шиффа, выбирая при этом такой заместитель при азоте, который можно удалить с образованием свободной аминогруппы.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



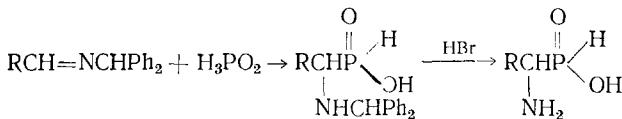
Каталитическим гидрогенолизом удаляется также N- α -фенилэтильная группа [78–80]. Присоединение диалкилфосфитов к альдиминам, полученным на основе оптически активного α -фенилэтиламина, сопровождается заметной асимметрической индукцией, что было использовано для асимметрического синтеза α -аминофосфоновых 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 *трист*(триметилсилил)фосфитом [80].

Наряду с диалкилфосфитами, к основаниям Шиффа присоединяются также моно-, *бис*- [82] и *трист*(триметилсилил)фосфиты [80]. Образовавшиеся силиловые эфиры α -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 кислых эфиров метилендиfosфорсодержащих 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]. Фосфорноватистая кислота, в отличие от фосфористой, довольно гладко присоединяется к основаниям Шиффа с образованием N-замещенных α -аминофосфонистых кислот [85]. Таким способом были получены многие α -аминофосфонистые кислоты, в том числе фосфонистые аналоги всех важнейших природных α -аминокарбоновых кислот [86–89]:



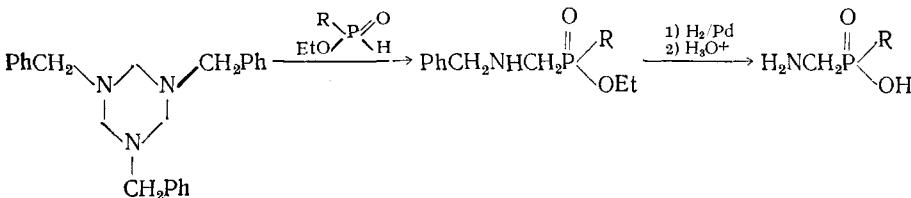
Каталитический гидрогенолиз для снятия защитной группы в данном случае не применим из-за отравления катализатора гидрофосфорильным соединением, поэтому используют азометины с N-бензидиильным заместителем, легко удаляемым в кислой среде.

Присоединение диалкилфосфитов к азометинам с кислотоудаляемым N-бензидиильным заместителем использовано для получения фосфонистых 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 α -АФК других N-защитных групп, удаляемых кислотным гидролизом: *трет*-бутильной [92], 1-фенилцикlopентильной [93, 94], α, α -дизамещенных бензильных [95].

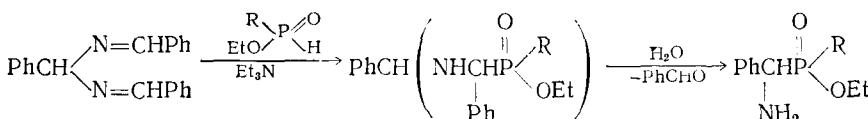
Присоединение ГФС к азометинам широко использовалось для синтеза разнообразных α -АФК, в частности, потенциальных бактериостатиков [96], аналогов морфактинов — регуляторов роста растений [97–100], фосфорных аналогов пеницилламина [101], спин-меченых соединений [102].

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



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

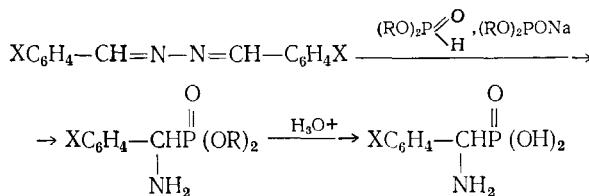
Гидробензамида присоединяет два эквивалента диалкилфосфита или моноэфира фенилфосфонистой кислоты с образованием фосфорсодержащих аминалей, контролируемый гидролиз которых дает эфиры α -аминофеноменаленфосфоновой (-фосфиновой) кислоты [105, 106]:



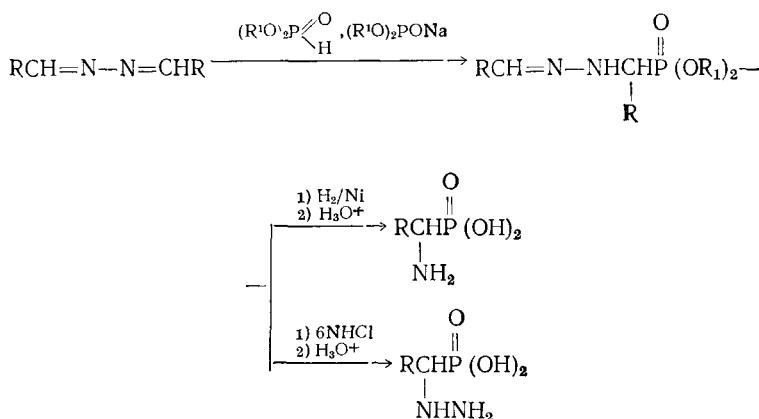
Подобным образом ведут себя N,N'-диалкилиден-1,2-диаминоалканы, образующиеся из аммиака и алифатических альдегидов, что было ис-

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

α -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 α -аминонбензилфосфоновых кислот [108–110]:



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

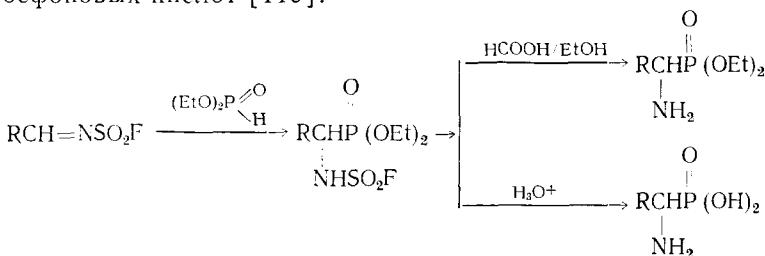


Подобным образом с алифатическими альдазинами взаимодействуют и кислые фосфониты, что позволяет получать α -аминофосфоновые кислоты [114]. Данный метод был применен для получения фосфоновых и фосфиновых аналогов аланина, валина, лейцина. Фосфоновый и фосфиновый аналог циклолейцина были получены аналогично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

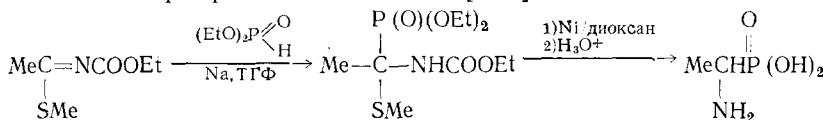
Гидрофосфорильные соединения могут быть присоединены и к ряду других соединений с C=N-связью, что было использовано для синтеза α -АФК. Например, бензиминоэтиловый эфир присоединяет два эквивалента диалкилфосфита с образованием эфира N-фосфорилированной α -аминонбензилфосфоновой кислоты [115]. Предполагается,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

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

аминофосфоновых кислот [119]:

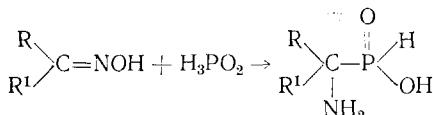


N-Ацилиминиотиоэфиры способны реагировать с диалкилfosфитами аналогично N-ацилиминам. Восстановительное отщепление тиоалкильной группы от продуктов присоединения и последующий гидролиз приводит к α -аминофосфоновым кислотам [120]:



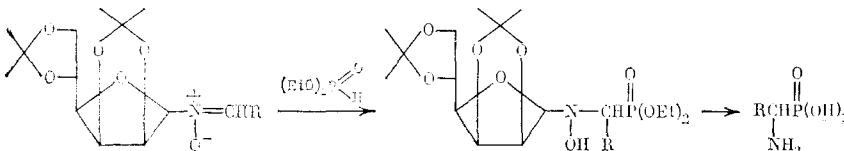
Этот метод был применен для синтеза энантиомеров фосфонового аналога фенилаланина [121].

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



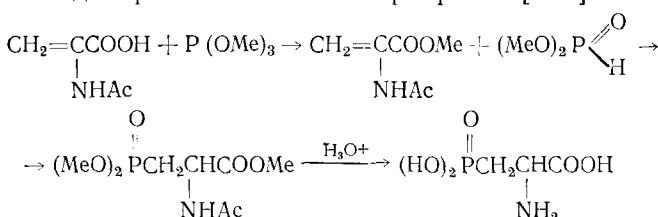
Механизм этой реакции не выяснен.

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

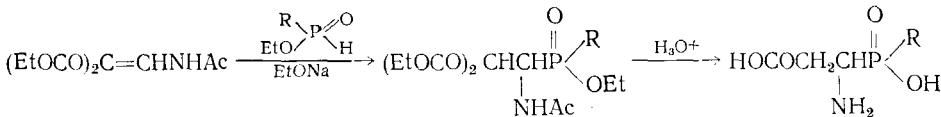


Диалкилfosфиты [125] и фосфористая кислота [126, 127] присоединяются к нитрилам с образованием аминометилендиfosфоновых кислот или их эфиров. В условиях основного катализа диалкилfosфиты реагируют с арилизонитрилами с образованием N-ариламинометилендиfosфонатов [128].

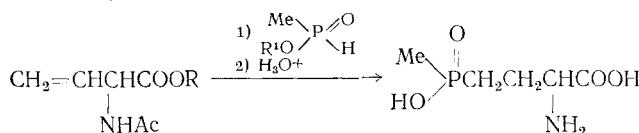
Для синтеза α -, β - и γ -АФК использована также способность ГФС присоединяться по Михаэлю к активированным двойным углерод-углеродным связям. Фосфоновый аналог аспарагиновой кислоты Asp^{P-R}, где фосфоногруппой заменена β -карбоксильная группа, получен взаимодействием α -ацетамидаокриловой кислоты с фосфитом [129]:



Присоединение эфиров метил- и этилфосфонистых кислот к α -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 фосфо- или фосфиногруппа занимает место α -карбоксильной группы, получены присоединением диалкилфосфитов или кислых фосфонитов к ацетамидометиленмалонату, с последующим гидролизом и декарбоксилированием аддуктов [130, 131]:

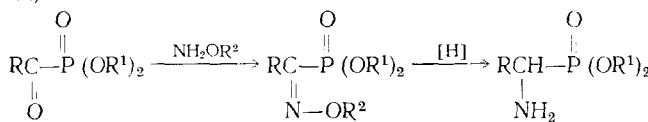


Этерификация карбоксильной группы этих соединений с последующим аммонолизом приводит к образованию фосфонового и фосфинового аналогов аспарагина [130, 131]. Фосфоновый и фосфиновые аналоги α -метиласпарагиновой кислоты были получены присоединением соответствующих ГФС к β -аминокротонату [29]. Этот же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



4. Аминирование α -оксофосфонатов (оксимный метод)

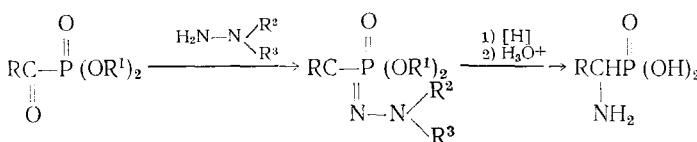
Ряд методов получения α -аминофосфоновых и α -аминофосфиновых кислот базируется на использовании α -оксоалкилфосфонатов (-фосфинатов), которые превращают в оксимы и затем восстанавливают (оксимный метод):



Восстановление оксимной группировки может быть осуществлено самыми различными восстановителями. Так, α -аминобензилфосфоновая кислота и ее производные [132], а также фосфоновый аналог диксифенилаланина (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 α -аминофосфиновых кислот [42].

α -Оксофосфонаты могут быть превращены в гидразоны, восстановление которых амальгамой алюминия [139] или цинком в смеси уксусной и трифтормуксусной кислот [140], а также катализитическое гидрирование [139, 140] приводит к α -аминофосфонатам:



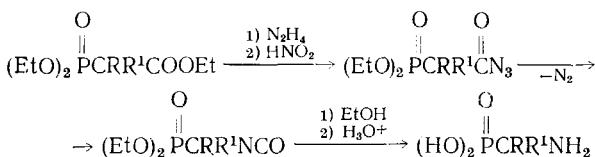
Несомненно, привлекательным представляется одностадийный метод прямого превращения α -оксофосфоновых кислот в α -аминофосфоновые кислоты при действии аммиака и боргидрида натрия [141]:



Таким образом были получены фосфоновые аналоги аланина, валина, лейцина, фенилаланина, глутаминовой кислоты ($\text{Glu}^{\alpha-\beta}$). Вместо аммиака в данной реакции можно использовать первичные амины. Интересно, чтоmono- и диэфиры α -оксофосфоновых кислот в эту реакцию не вступают. Применение в реакции NaB^3H_4 дает возможность получить α -аминофосфоновые кислоты, меченные тритием [142].

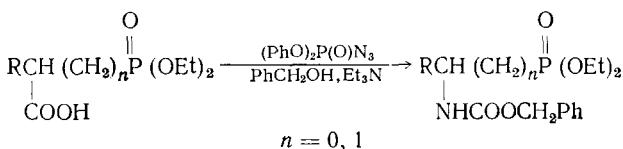
5. Синтез аминофосфоновых кислот с использованием перегруппировок Курциуса и Гофмана

Одним из наиболее часто используемых методов синтеза α -АФК является их синтез из эфиров α -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, α -метилаланина, тирозина, лизина, орнитина и др. [129, 143–145]. Метод был использован также для получения β -аминоэтилфосфоновой кислоты (цилиатина) и γ -аминопропилфосфоновой кислоты — фосфонового аналога ГАМК [146]. К достоинствам метода следует отнести широкие границы его применимости, в частности, возможность получения α -, β -, γ - и ω -АФК, а также α , ω -диаминофосфоновых кислот. Недостатком метода является его многостадийность, чем часто определяются умеренные суммарные выходы аминофосфоновых кислот.

Если перегруппировку азидов фосфонкарбоновых кислот проводить в присутствии спиртов, то можно выделить соответствующие карбаматы — производные аминофосфоновых кислот, что было использовано для синтеза N-бензилоксикарбонилпроизводных α - и β -аминофосфонатов [147]:

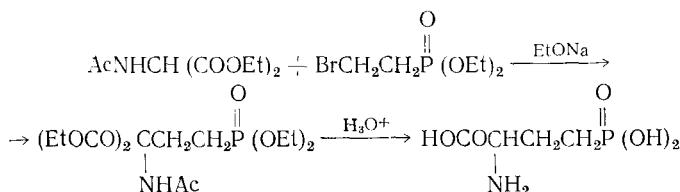


Для синтеза аминофосфоновых кислот может быть использовано и расщепление амидов фосфонкарбоновых кислот по Гофману. Этот метод был с успехом применен для получения β -аминоэтилфосфоновой кислоты [148] и ее производных [149, 150]. В то же время о возможности применения расщепления амидов по Гофману для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

Гофмана с образованием α -АФК (при $R=Et, Ph$), либо бромируются по α -углеродному атому (при $R=Me, PhCH_2$). Получить фосфоновый аналог α -аланина таким способом не удалось [152].

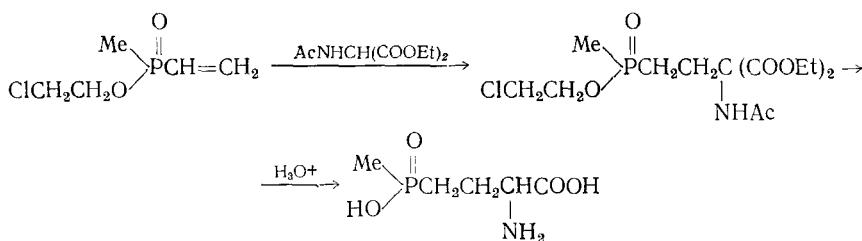
6. Синтезы с использованием ацетамидомалонового эфира и винилфосфонатов или винилфосфинатов

В одном из первых целенаправленных синтезов фосфоновых аналогов природных аминокислот для получения аналога глутаминовой кислоты (Glu^{1-P}) было использовано алкилирование ацетамидомалонового эфира β -бромэтилфосфонатом [153]:

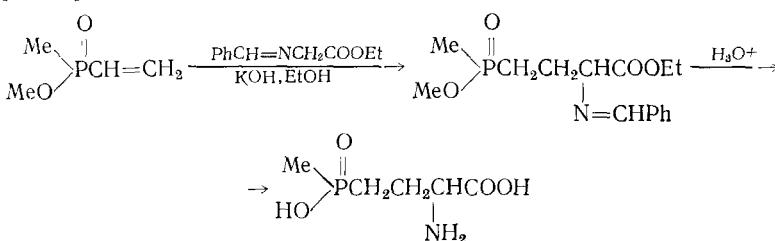


Введение β -бромэтилфосфинатов в эту реакцию приводит к образованию фосфиновых аналогов глутаминовой кислоты (Glu^{1-P-R} , $R=Me, Et, Ph$) [154, 155].

Вероятно, можно получать аминофосфоновые и аминофосфиновые кислоты из ацетамидомалонового эфира и по схеме присоединения к соответствующим винильным соединениям фосфора, как это было осуществлено в синтезе фосфинотрицина (Glu^{1-P-Me}) [156]:

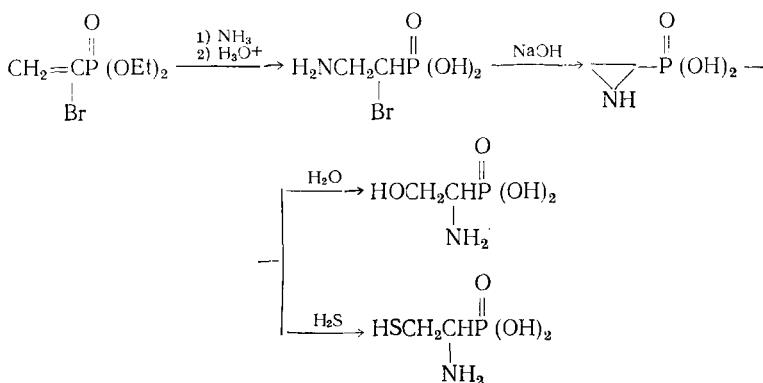


Этот же способ был использован для получения таких фосфиновых аналогов глутаминовой кислоты, которые содержат при атоме фосфора различные заместители в том числе функциональные (Glu^{1-P-R} , где $R=CH_2COOMe, CH_2COOH, CH_2CH_2CH(NH_2)COOH, CH_2C_6H_5Br-n, PhCH_2$) [15]. К метилвинилфосфинату присоединяются по Михаэлю и некоторые основания Шиффа, что с успехом было применено для синтеза фосфинотрицина [157]:



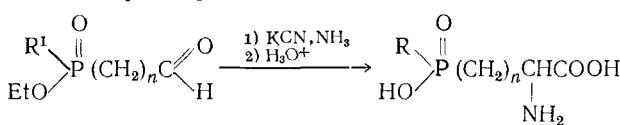
Присоединение хиальных оснований Шиффа к винилфосфонатам и винилфосфинатам использовано для асимметрического синтеза α -амино- γ -фосфономасляной кислоты $[(+)-Glu^{1-P}]$ и $(+)$ -фосфинотрицина $[(+)-Glu^{1-P-Me}]$, а также их $(-)$ -антиподов [158].

Аммиак присоединяется к α -бромвинилфосфонату с образованием α -бром- β -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:



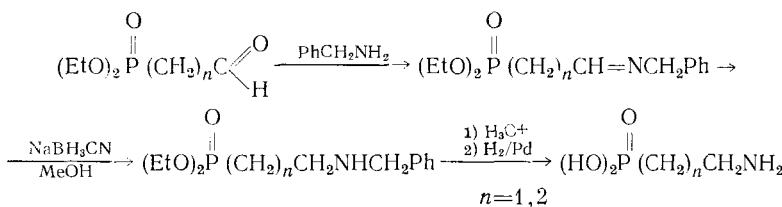
7. Прочие методы получения аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот

Для синтеза АФК была использована и традиционная методология получения аминокарбоновых кислот. Например, фосфоновые и фосфино- вые аналоги аспарагиновой и глутаминовой кислот (Asp^{β-P}, Glu^{γ-P}) были синтезированы из β- и γ-оксофосфонатов (-фосфинатов) с использованием реакции Штреккера [161, 162]:

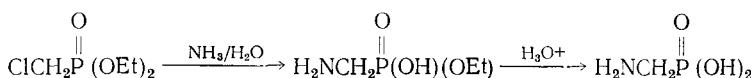


Так же получаются фосфоновые и фосфиновые аналоги α -метиласпартиновой и α -метилглутаминовой кислот [29]. Использование в синтезе Штреккера (—)- α -фенилэтиламина позволяет получить фосфоновые аналоги аспартиновой и глутаминовой кислот, обогащенные (+)-энантиомерами [163].

β - и γ -Аминофосфоновые кислоты были синтезированы конденсацией бензиламина с β - и γ -оксофосфонатами, с последующим восстановлением образовавшихся азометинов цианборгидридом натрия и снятием Р-сложногидротильтератом и гидролизом и гидрированием над паладиевым катализатором соответственно [164]:

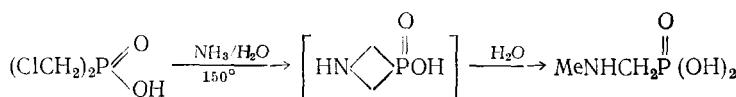


Для синтеза α -аминофосфоновых кислот возможно использовать и прямое замещение на аминогруппу атомов галогена в α -галогеналкилфосфоновых кислотах или их производных. Однако этот способ используется не часто, возможно, из-за того, что замещение на аминогруппу в хлорметилфосфонате при действии аммиака проходит в весьма жестких условиях, и аминометилфосфоновая кислота образуется с умеренным выходом (20–48%) [165, 166]:

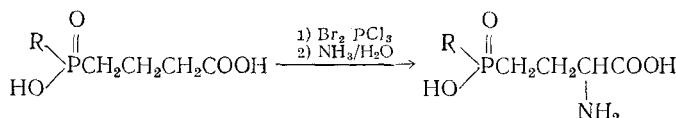


Аминометилфосфонистая кислота была получена аналогично взаимодействием хлорметилфосфонистой кислоты с аммиаком [167]. В ряде работ исследовалось взаимодействие аммиака и аминов с *bis*(хлорметил)фосфиновой кислотой [168—171]. Продуктом реакции этой кислоты с водным аммиаком оказалась N-метиламинометилфосфоновая кислота,

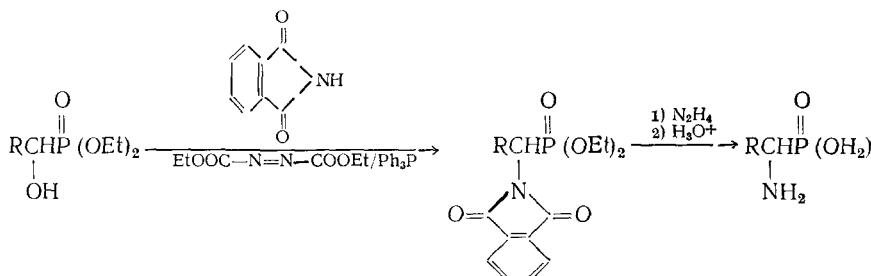
что объясняют первоначальным образованием азаfosфтидиноксидного цикла, который расщепляется водой по Р—С-связи [168]:



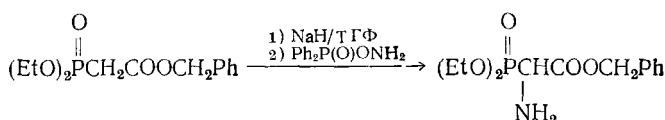
Бензиламин при взаимодействии с *бис*(хлорметил)fosфиновой кислотой образует *бис*(бензиламинометил)fosфиновую кислоту, каталитический гидрогенолиз которой дает *бис*(аминометил)fosфиновую кислоту [168]. Замещение атома галогена на аминогруппу было использовано в синтезе фосфонового и фосфинового аналогов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



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

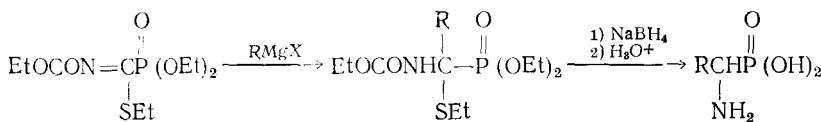


В молекулы фосфоноацетатов, образующих стабилизированные карбанионы, можно непосредственно ввести аминогруппу в *α*-положение действием таких реагентов, как O-(мезитилсульфонил)гидроксиламин [174] и O-(дифенилфосфиноил)гидроксиламин [175]. Образующиеся *α*-аминофосфоноацетаты являются важными промежуточными соединениями в синтезе цефалоспоринов.

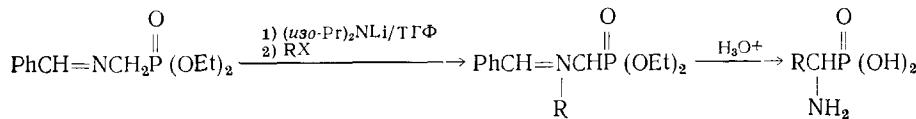


При действии трифторметилсульфонилазида в *α*-положение фосфоноацетатов вводится азидогруппа, восстановление которой катализитическим гидрированием дает *α*-аминофосфоноацетаты [176].

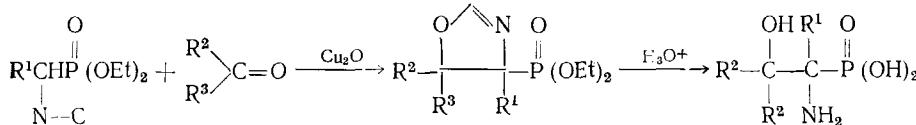
Для синтеза *α*-аминофосфоновых кислот использовались также подходы, основанные на модификации уже сформированной системы связей Р—С—N. Так, взаимодействие реагента Гриньяра с *α*-(N-этоксикарбонилимино)-*α*-(этилтио)метилфосфонатом приводит к образованию аддукта, который после восстановительного отщепления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



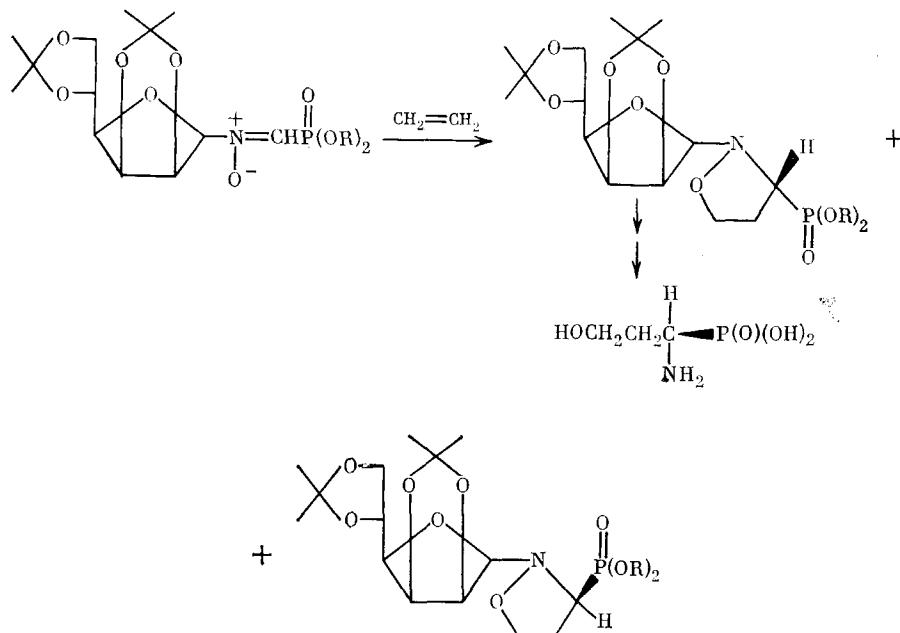
В альдимине, полученном из аминометилфосфоната, можно осуществить алкилирование галогеналканами; гидролиз полученных соединений приводит к α -аминофосфоновым кислотам Ala^{P} , Phe^{P} , $\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$ [178]:



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



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



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

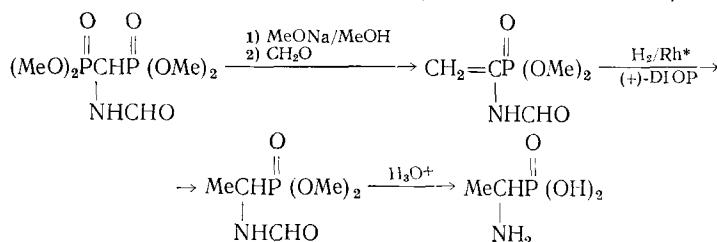


Таблица 1

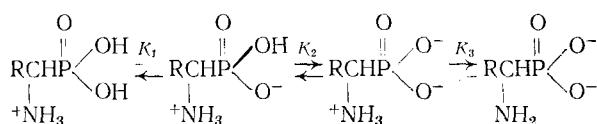
| Кислота | pK_1 | pK_2 | pK_3 | pI |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|------|
| $\text{Me}_2\text{CHCHCOOH}$ NH_2 | 2,28 | 9,36 | — | 5,82 |
| $\text{Me}_2\text{CHCH}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}(\text{OH})_2$ NH_2 | 1,23 | 5,68 | 10,46 | 3,46 |
| $\text{Me}_2\text{CHCH}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ NH_2 | 1,19 | 7,79 | — | 4,49 |

Ряд аминофосфоновых кислот 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 вышеизложенного, 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 аминокарбоновых кислот. Этими методами получены фосфорные аналоги многих природных α -аминокарбоновых кислот. 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, аминофосфиновые и аминофосфонистые 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 аминофосфоновых 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}P

| Соединение | δ (^{31}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 H_3PO_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] |
| $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Me}_2\text{CHCHP} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{OH} \end{array} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ | +18,6, $J_{\text{P}-\text{H}}$ 540 Гц (D_2O) +31,2, $J_{\text{P}-\text{H}}$ 501 Гц (NaOD) | [88] [88] |
| $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{PhCH}_2\text{CHP} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{OH} \end{array} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ | +19,2, $J_{\text{P}-\text{H}}$ 543 Гц (D_2O) +31,7, $J_{\text{P}-\text{H}}$ 513 Гц (NaOD) +24,8, $J_{\text{P}-\text{H}}$ 574 Гц (DCI) | [88] [88] [88] |
| $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{H}_2\text{NCH}_2)_2\text{POH} \end{array}$ | +29,77 (D_2O) +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 (CH_2Cl_2) +19,7 (AcOH) | [140] [140] |

* $\delta > 0$ при нахождении сигнала в слабом поле относительно внешнего стандарта — 85%-ной H_3PO_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 аминокарбоновым кислотам, α -аминофосфоновые кислоты способны образовывать комплексы с рядом катионов металлов, в частности с Ni^{2+} и Cu^{2+} [193]. По своей хелатирующей способности α -аминофосфоновые кислоты близки к аминокарбоновым кислотам, причем с увеличением числа фосфоновых групп в молекуле комплексообразующая способность возрастает, и полиаминополиалкилфосфоновые кислоты оказываются эффективными комплексонами [194, 195]. Аминометилфосфоновая кислота образует с ионом Co^{2+} соединение $[\text{Co}(\text{H}_2\text{CH}_2 \cdot \cdot \text{PO}_3\text{H}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}] \text{H}_2\text{O}$, 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 cm^{-1}), $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ (1040—1060, 1165 cm^{-1}), $\text{P}-\text{O}^-$ (1000—1100 cm^{-1}) [88, 197]. В ИК-спектрах аминофосфонистых кислот присутствуют также полоса поглощения фрагмента $\text{P}-\text{H}$ (2300—2400 cm^{-1}) [88]. Аминогруппа свободных АФК протонирована, вследствие чего в ИК-спектрах наблюдаются широкие полосы поглощения $^+\text{NH}_3$ -группы (2000—3200 cm^{-1} , 1560—1600 cm^{-1}), в области $\sim 3000 \text{ cm}^{-1}$ перекрывающиеся обычно с валентными колебаниями связей $\text{C}-\text{H}$ и $\text{O}-\text{H}$ [37, 198]. Эфи-

ры АФК обнаруживаются в ИК-спектрах полосы поглощения NH₂-группы (3280—3380 см⁻¹, 1500—1620 см⁻¹) [66].

Величины химических сдвигов ЯМР ³¹P для некоторых АФК и их эфиров приведены в табл. 2.

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

α -Аминофосфоновые, α -аминофосфиновые и α -аминофосфонистые кислоты содержат хиральный центр — α -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 α -АФК обычно используют разделение многократной перекристаллизацией смесей диастереомеров, образующихся при обработке рацемата оптически активным реагентом. В качестве такого реагента чаще всего используют дibenзоил-*L*-(+)-винную кислоту, которая с эфирами α -аминофосфоновых (-фосфиновых) кислот образует смеси диастереомерных солей. Таким способом были получены (—)-диэтиловый эфир α -аминобензилфосфоновой кислоты с оптической чистотой, превышающей 97% [106, 200], (+)- и (—)-диэтиловые эфиры фосфонового аналога фенилаланина, образующие при гидролизе энантиомерные Phe^P [189], другие оптически активные α -аминофосфонаты [25, 201], а также (+)-этиловый эфир α -аминобензилфенилфосфиновой кислоты [202]. Ангидрид дibenзоил-*L*-(+)-винной кислоты при взаимодействии с дифениловыми эфирами α -аминофосфоновых кислот образует смеси диастереомерных амидов (или имидов), которые после разделения и гидролиза приводят к оптически активным α -аминофосфоновым кислотам. Таким способом были получены энантиомеры фосфоновых аналогов аланина, валина, лейцина, фенилаланина, фенилглицина [203, 204], серина [41]. Моноалкиловые эфиры N-ацилированной α -аминобензилфосфоновой кислоты были разделены на антиподы через диастереомерные соли с *R*-(+)- и *S*-(—)- α -фенилэтиламином [205] и (—)-эфедрином [206]. (+)- и (—)- α -Фенилэтиламин был использован также для получения оптически активных α -аминофосфонистых кислот [88].

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

Абсолютная конфигурация некоторых оптически активных α -аминофосфоновых кислот была определена рентгеноструктурным методом. Для (—)-Val^P и (—)- α -аминобензилфосфоновой кислоты обнаружена *S*-конфигурация хирального центра [78, 79], (+)-Phe^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 (+)-Ala^P [210].

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

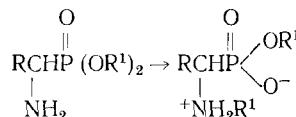
также приписана *R*-конфигурация [208]. Абсолютная конфигурация ряда оптически активных α -аминофосфоновых кислот — *S*(+)-Ser^p, *S*(+)-азиридинфосфоновой кислоты, *S*(+)- α -амино- β -хлорэтилфосфоновой кислоты, *R*(—)-Phe^p и *R*(—)-Тут^p — была установлена путем химической корреляции с α -аминофосфоновыми кислотами известной конфигурации [201]. Левовращающий энантиомер фосфонистого аналога аланина имеет *R*-конфигурацию, поскольку он окисляется до *R*(—)-Ala^p [88].

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

1. Реакции аминогруппы аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот

α -Аминофосфоновые кислоты в кислой среде протонируются по аминогруппе, но выделить соли, в частности, хлориды в индивидуальном состоянии не удается, так как соотношение α -АФК/HCl оказывается больше единицы [146]. При длительном нагревании хлоридов аминофосфоновых кислот происходит полное удаление хлористого водорода с образованием свободных аминофосфоновых кислот, что объясняется заметной кислотностью фосфоновой группы [18, 129]. Эфиры α -аминофосфоновых кислот образуют хлориды [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 α -аминофосфонаты (-фосфинаты) образуют диастереомерные соли, которые используют для разделения их на энантиомеры [25, 106, 189, 200, 201].

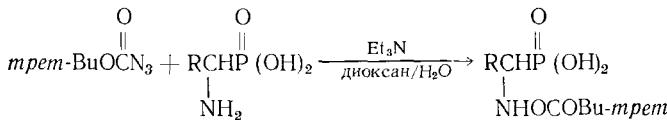
α -Аминофосфоновые кислоты и их эфиры алкилируются по аминогруппе под действием иодистого метила или диметилсульфата; при исчерпывающем алкилировании α -АФК образуются «фосфонбетаины» [213—215]. Полные эфиры α -аминофосфоновых кислот уже при комнатной температуре постепенно превращаются в моноэфиры:



Скорость этого процесса зависит от природы радикала R¹ и уменьшается в ряду Me > Et > *n*-Pr > *изо*-Pr [107]. Описано N-арилирование α -аминофосфоновых кислот 1-нитро-9-феноксиакридином [216].

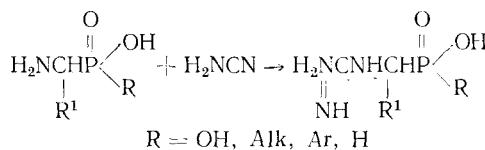
Эфиры α -аминофосфоновых кислот при взаимодействии с избыtkом уксусного ангидрида образуют N-ацетильные производные, а с бензоилхлоридом или тозилхлоридом в присутствии пиридина дают N-бензоильные и N-тозильные производные соответственно [217, 218]. N-Бензилоксикарбонилпроизводные эфиров α -аминофосфоновых кислот получены ацилированием по Шоттен—Бауману [219], взаимодействии с N-(O -бензилоксикарбонил) гидроксисукцинимидом [206] и ацилированием бензилоксикарбонилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина [220, 221]. Свободные α -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-тозильные [222] и N-бензилоксикарбонилпроизводные [222—224] α -АФК. α -Аминофосфоновые кислоты формилируются 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 α -аминофосфоновых кислот [215, 222]. Взаимодействие α -аминофосфоновых кислот в трет-бутилоксикарбонилазидом в водно-диоксановой среде в присутствии триэтиламина приводит к получению N-трет-бутилоксикарбонилпроизводных [225]:

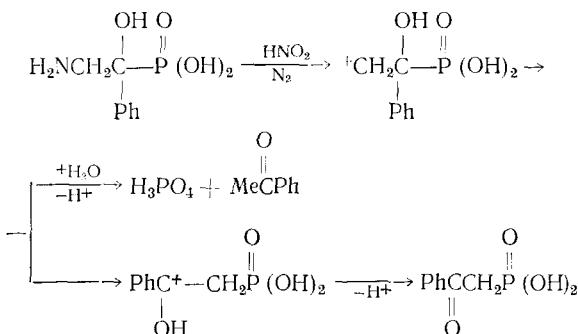


Аминогруппа α -аминофосфоновых кислот [226] и их эфиров [227] вступает в реакцию конденсации с альдегидами, в результате чего образуются соответствующие альдимины.

α -Аминофосфоновые, α -аминофосфиновые и α -аминофосфонистые кислоты при взаимодействии с цианамидом образуют α -гуанидинофосфоновые [228], α -гуанидинофосфиновые [229] и α -гуанидинофосфонистые [228] кислоты:



α -Гуанидинофосфоновые кислоты получены также взаимодействием α -аминофосфоновых кислот с S-этилизотиомочевиной [230]. α -Аминоалкилфосфонаты могут быть окислены до соответствующих α -нитроалкилфосфонатов [231]. При diazотировании аминофосфоновых и аминофосфиновых кислот образуются карбкатионы, которые, в зависимости от строения, распадаются на фрагменты или перегруппировываются [51, 198, 232]:

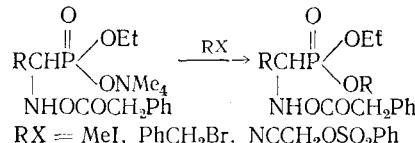


Подобно аминокарбоновым кислотам, α -АФК дают характерное пурпурно-фиолетовое окрашивание при взаимодействии с никгидрином, что используют для их обнаружения [15, 88, 129, 233].

2. Реакции фосфорного фрагмента аминофосфоновых, аминофосфиновых и аминофосфонистых кислот

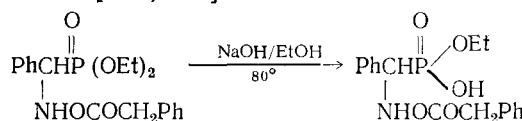
Ди- и моноэфиры α -аминофосфиновых кислот могут быть получены этерификацией фосфоновой группы N-защищенных α -аминофосфоновых кислот. Диметиловые эфиры образуются при обработке N-ацилированных N-аминофосфоновых кислот diazометаном [222, 225]. Взаимодействие diazометана с моноэфирами N-ациламинофосфоновых кислот приводит к несимметричным эфирам [205, 211, 222, 234, 235]. Diazoэтан [205] и дифенилдиазометан [236, 237] взаимодействуют с N-ацилированными α -аминофосфоновыми кислотами и их моноэфирами подобно diazометану. Diazoэтан в присутствии сверхтяжелой воды этери-

фицирует моноэтиловые эфиры N-карбобензоксиаминофосфоновых кислот с образованием меченых тритием диэтиловых эфиров [238]. Для введения этильной группы в синтезе диэтиловых и несимметричных этил-алкиловых эфиров используют этилортотормиат [206, 211, 224, 234]. Несимметричные метил-, бензил- и цианметилэтиловые эфиры были получены при взаимодействии тетраметиламмониевых солей моноэтиловых эфиров N-ацилированных α -аминофосфоновых кислот с соответствующими алкилирующими реагентами [239]:

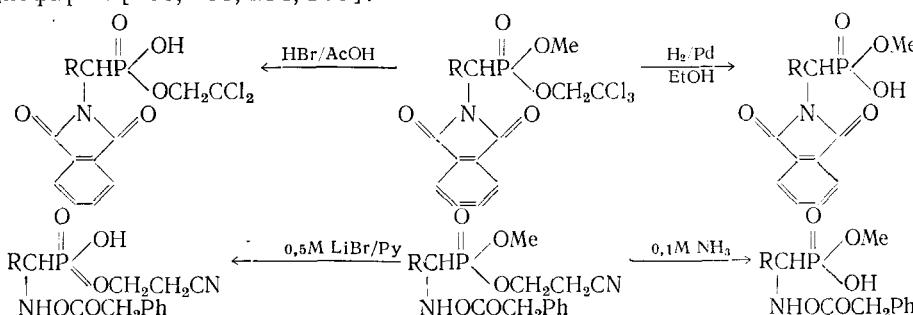


N-Ацилированные α -аминофосфоновые кислоты образуют моноэфиры при этерификации гидроксилсодержащими соединениями в присутствии пиридина в среде нитрила трихлоруксусной кислоты [211, 234, 235, 240, 241] и при конденсации со спиртами в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) [141, 242].

Другой подход к получению моноэфиров α -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 щелочная гидролиз N-ацилированных O,O-диалкиламинофоснатов [221, 243]:

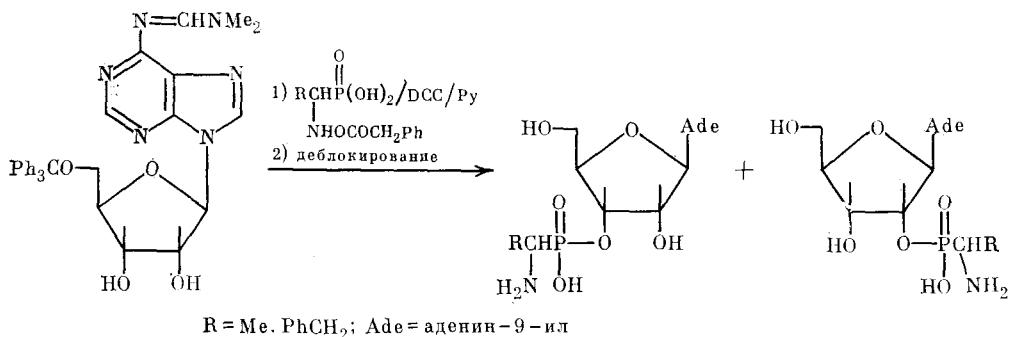


В ряде случаев моноэфиры N-ацилированных α -аминофосфоновых кислот удается получить негидролитическим расщеплением диэфиров, действуя на последние такими реагентами, как трехбромистый бор в хлористом метилене, бромистый литий в пиридине, тиофенолят натрия в этаноле или 45%-ный раствор HBr в ледяной уксусной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

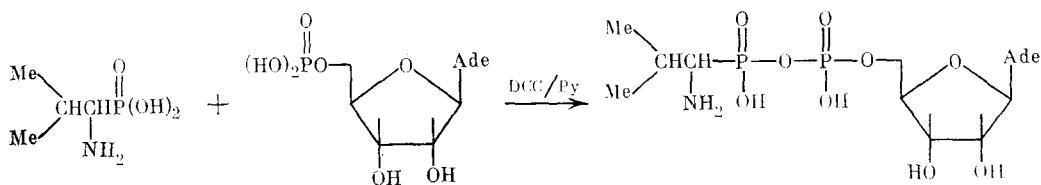


Моноэтиловый эфир фосфонового аналога валина получен нагреванием хлоргидрата его диэтилового эфира [141]. Моноэтиловый эфир N-фталоиламинометилфосфоновой кислоты образуется при гидролизе соответствующего хлорфосфоната, полученного при обработке диэтилового эфира пятихлористым фосфором [243].

α -Аминофосфоновые кислоты вводили во взаимодействие с нуклеозидами и нуклеотидами. N-Бензилоксикарбонилпроизводные Ala^p и Phe^p (в виде пиридиниевых солей) в присутствии DCC конденсируются со свободными 2'- или 3'-гидроксильными группами N-диметиламино-метилен-5'-О-тритилдезозина. После снятия защитных групп и хроматографической очистки на ДЭАЭ-целлюлозе с выходом 20—38% были выделены производные аденоцина, фосфорилированные по 2'- или 3'-положению соответствующими α -аминофосфоновыми кислотами [245]:

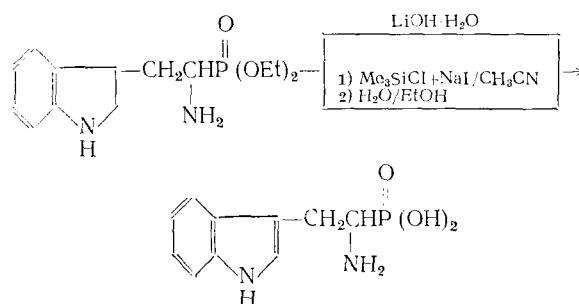


Н-Бензилоксикарбонил-Ала^P взаимодействует с 2',3'-О-изопропилиденуридином (-аденозином) в присутствии мезитиленсульфонилтриазола в качестве конденсирующего агента с образованием соответствующих 5'-О-(α -аминоэтилфосфоноил)рибонуклеозидов с выходом 40–50% [246]. При использовании 2,4,6-тризопропилбензолсульфохлорида в качестве конденсирующего агента выход фосфорилированных рибонуклеозидов оказывается низким; в присутствии DCC образуются лишь следы целевого продукта [246]. Val^P конденсируется в присутствии DCC с аденоzinмонофосфатом (АМФ), образуя смешанный ангидрид (выход 20%) [142]:



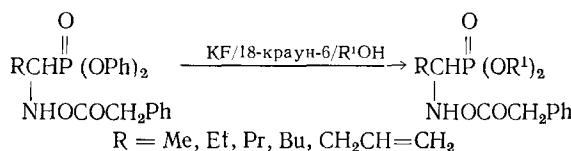
Аналогично были получены смешанные ангидриды АМФ и Рhe^P, АМФ и Met^P (выходы 17–24%) [247]. При конденсации триоктиламмониевой соли АМФ с имидазолидами α -аминофосфоновых кислот выход соответствующих смешанных ангидридов несколько выше (26–35%). Наиболее высокие выходы смешанных ангидридов (50–62%) были достигнуты при взаимодействии N-защищенных α -аминофосфоновых кислот с имидазолидами АМФ [247]. При конденсации АМФ сmonoэтиловым 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 $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$ [143]). В тех случаях, когда аминофосфонат неустойчив в кислой среде, применяют гидролиз щелочами [136], или осуществляют О-дезалкилирование действием галогенсиланов в ацетонитриле [136, 159]:

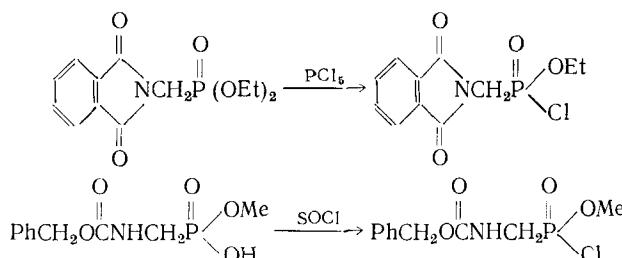


Фенильные [249], бензильные [250], дифенилметильные [236, 237] и трихлорэтильные [211] Р-сложноЭфирные группы могут быть удалены катализитическим гидрогенолизом. Дифенилметильная группа снимается также при кипячении с этанолом или при обработке трифторуксусной кислотой при комнатной температуре [237]. *n*-Метилбензильная группа удаляется действием 98%-ной муравьиной кислоты [251]. О,О-Дисилиламинофосфонаты превращаются в свободные аминофосфоновые кислоты 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].

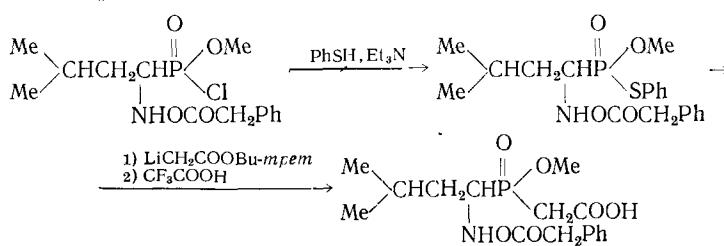
Дифениловые эфиры N-ацилированных α -аминофосфоновых кислот могут быть превращены в диалкиловые эфиры переэтерификацией в системе фторид — краун-эфир — спирт [204, 253]:



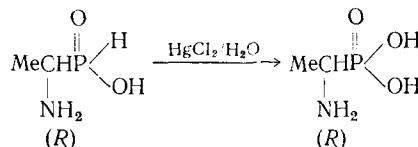
В ходе такой переэтерификации N-защитные группы и пептидные связи не затрагиваются, что позволяет использовать данный процесс для модификации фосфонопептидов [249]. N-Защищенные аминофосфонаты могут быть превращены в соответствующие хлорфосфонаты обработкой пятихлористым фосфором [243, 250, 254] или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



Эти хлорфосфонаты легко взаимодействуют с нуклеофильными реагентами; они применяются для синтеза фосфонопептидов и других производных аминофосфоновых кислот. Например, α -аминофосфоновая кислота (Leu^{P}) была превращена в α -аминофосфиновую кислоту с карбоксиметильным заместителем у атома фосфора ($\text{Leu}^{\text{P}-\text{CH}_2\text{COOH}}$), по следующей схеме [255]:

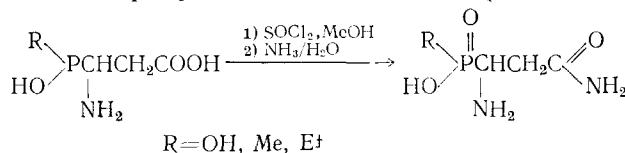


α -Аминофосфонистые кислоты окисляются суплемой или бромной водой до соответствующих α -аминофосфоновых кислот с сохранением конфигурации хиального α -углеродного атома [86, 88, 123]:

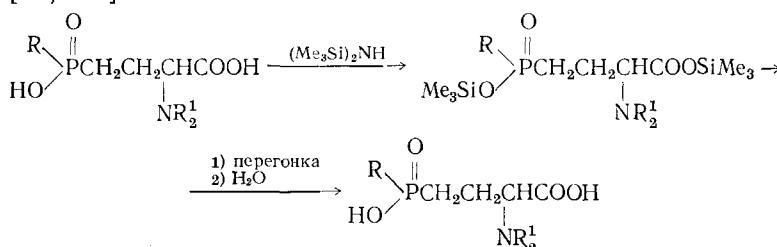


3. Реакции других групп, содержащихся в аминофосфоновых и аминофосфиновых кислотах

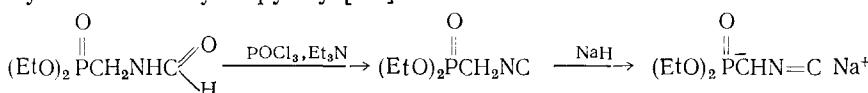
Карбоксильная группа карбоксилсодержащих аминофосфоновых (-фосфиновых) кислот может быть этерифицирована без затрагивания фосфорного фрагмента [33, 42, 199]. Такая этерификация карбоксильной группы в $\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$ с последующим аммонолизом была применена для получения фосфоновых и фосфиновых аналогов аспарагина [130, 131]:



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

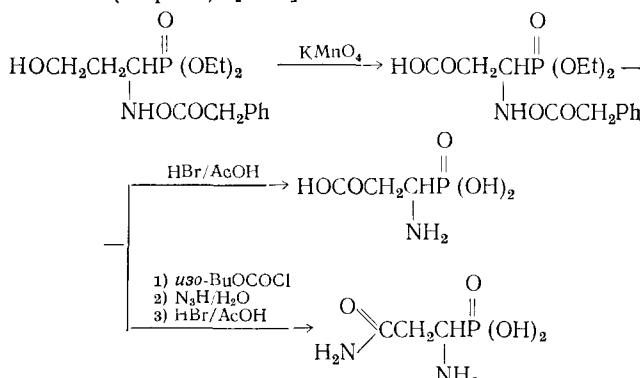


N-Формиламинометилфосфонаты под действием хлорокиси фосфора превращаются в изоцианометилфосфонаты, содержащие легко металлизируемую метиленовую группу [75]:

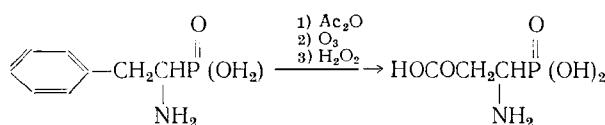


Взаимодействие образовавшегося аниона с электрофильными реагентами приводит к гетероциклическим Р—С—N-системам: эфирам оксазолилфосфоновых кислот (реакции с хлорангидридами кислот и карбонильными соединениями) и эфиру меркаптотиазолилфосфоновой кислоты (реакция с сероуглеродом) [75, 257, 258]. Аналогичные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

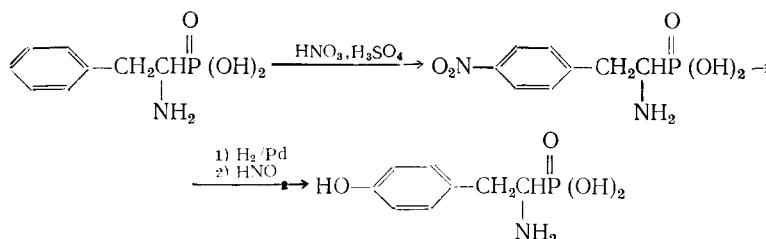
Фосфоновые аналоги серина и изосерина при обработке смесью уксусной и бромистоводородной кислот образуют О-ацетильные производные, аминогруппа при этом не затрагивается [159]. Окисление β -гидроксиметиленового фрагмента фосфонового аналога гомосерина использовано для получения фосфоновых аналогов аспарагина (Asn^{P}) и аспарагиновой кислоты ($\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$) [180]:



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



Фосфоновый аналог фенилаланина был превращен в фосфоновый аналог тирозина по следующей схеме [201]:



Поскольку эти превращения не затрагивают хиральный центр, они были использованы для определения абсолютных конфигураций оптически активных аминофосфоновых кислот $\text{Asp}^{\alpha-\text{P}}$, $\text{Asn}^{\alpha-\text{P}}$, Phe^{P} и Tyr^{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 аминокарбоновых кислот. 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. *Agricul. 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. Seto H., Sasaki T., Imai S., Tsuriuoka T., Ogawa H., Satch A., Inouye S., Niida T., Otake N. J. Antibiotics, 1983, v. 36, p. 96.
11. Пудовик А. И., Гурьянова И. В., Ишмаева Э. А. Реакции и методы исследования органических соединений. Кн. 19. М.: Химия, 1968. 848 с.
12. Петров К. А., Чайзов В. А., 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. Ницантьев Э. Е. Химия гидроfosфорильных соединений. М.: Наука, 1983. 263 с.
25. Белов Ю. П., Даванков 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. Kometani T., Suzuki S., Kigasawa K., Hiiragi 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. Petillo 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., Mastalerz P. Synthesis, 1984, p. 577.
42. Oleksyszyn J., Gruszecka E., Kafarski P., Mastalerz P. Monatsh. Chem., 1982, B. 113, S. 59.
43. Sosnowsky 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., Drugala P. F., Swan J. M. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 1117.
53. Miles J. A., Grabia 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., Mattocks 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., Prosser 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. Glowiaik I., Sawka-Dobrowolska W., Kowalik J., Mastalerz P., Soroka M., Zon J. *Tetrahedron Letters*, 1977, p. 3965.
79. Гловак Т., Савка-Добровольская В., Ковалик Я., Масталерз П., Сорока М., Зонь Е. В сб.: Химия и применение фосфороганических 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. Dungwall 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, . 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. 1815.
115. Пудовик А. Н., Зимин М. Г., Коновалова И. В., Пожидаев 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., Синица А. Д., Кирсанов 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., Claunch 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-Subotowska 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., Осинова Т. И., Жукова Ю. Н., Гандурина И. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, с. 2118.
142. Хомутов Р. М., Осинова 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. Merijanian 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., Медведев Т. Я. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1950, с. 635.
166. Кабачник М. И., Медведев Т. Я. Там же, 1951, с. 95.
167. Пат. США 3160632 (1964); С. А. 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. Dehnel A., Lavielle G. Bull. Soc. chim. France, 1978, p. 95.
179. Schollkopf U., Wintel T. Synthesis, 1984, p. 1033.
180. Vassella 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. Мастюкова 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., Мастюкова Т. А., Перекалин В. В., Пономаренко 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., Glowik T. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1984, p. 446.
190. Woźniak 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. СССР. Сер. хим., 1973, с. 443.
193. Giron-Forest D., Thomas G. Bull. Soc. chim. France, 1972, p. 390.
194. Дяглова Н. М., Темкина В. Я., Колликова И. Д. Комплексоны. М.: Химия, 1970. 417 с.
195. Биологические аспекты координационной химии/Под ред. Янчимирского 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., Цыряпкин 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., Kupczyk-Subotkowska L., Kafarski P., Mastalerz P., Szewczyk J. *Phosphorus and Sulfur*, 1983, v. 18, p. 484.
204. Kafarski P., Lejczak B., Szewczyk J. *Canad. J. Chem.*, 1983, v. 61, p. 2425.
205. Hoffmann M. Pol. J. Chem., 1978, v. 52, p. 851.
206. Szewczyk J., Hoffmann M. *Phosphorus and Sulfur*, 1983, v. 16, p. 325.
207. Kafarski P., Lejczak B., Mastalerz P., Szewczyk J., Wasielewski C. *Canad. J. Chem.*, 1982, v. 60, p. 3081.
208. Kupczyk-Subotkowska L., Mastalerz P. *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1983, v. 21, p. 485.
209. Telecki J., Kraicovits 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. Szewczyk J., Wasielewski C. Pol. J. Chem., 1981, v. 55, p. 1985.
212. Szewczyk 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. Seyerth 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. Hoffmann M. Pol. J. Chem., 1979, v. 53, p. 1153.
226. Szczepaniak W., Siepak J. Ibid., 1978, v. 52, p. 721.
227. Dohnel 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., Чайзов 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., Szewczyk J. Pol. J. Chem., 1978, v. 52, p. 1097.
235. Szewczyk 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., Szewczyk 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., Осунеа Т. И., Бирюков А. И., Ишмуратов Б. Х. *Биоорганическая 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., Szewczyk J. *Synthesis*, 1982, p. 412.
250. Yamauchi K., Ohtsuki S., Kinoshita M. *J. Org. Chem.*, 1984, v. 49, p. 1158.
251. Lukso 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. Szewczyk 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