

УДК 547.241:547.233

© 1990 г.

# **β-АМИНОФОСФОНАТЫ И β-АМИНОФОСФИНАТЫ, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

*Губницкая Е. С., Пересыпкина Л. П., Самарай Л. И.*

В обзоре рассмотрены способы получения  $\beta$ -аминофосфонатов и  $\beta$ -аминофосфинатов, их физические и химические свойства, а также практическое применение этих веществ.

ОБРАЗЕЦ

I. Введение . . . . .	1386
II. Методы синтеза . . . . .	1386
III. Свойства . . . . .	1398
IV. Применение . . . . .	1402

## I. ВВЕДЕНИЕ

β-Аминоэтилфосфоновая кислота (АЭФ) впервые была выделена из живого организма (моллюсков) Хоригури и Кандатсу в 1959 г. [1], которые назвали ее цилиатином. Позднее ряд авторов выделил АЭФ и ее производные из других природных источников [2—4]. АЭФ входит в состав мембран клеток и защищает их от ингибиторов класточных структур. В настоящее время существует гипотеза, что АЭФ является витамином или приравнивается к нему [5]. Установлено, что АЭФ и ее производные обладают высокой биологической активностью [6, 7].

Химия аминофосфонатов и -fosfinatov рассмотрена в нескольких обзорах, но в основном они посвящены  $\alpha$ -аминометилфосфонатам [6—10] или биохимии этих веществ [11, 12].

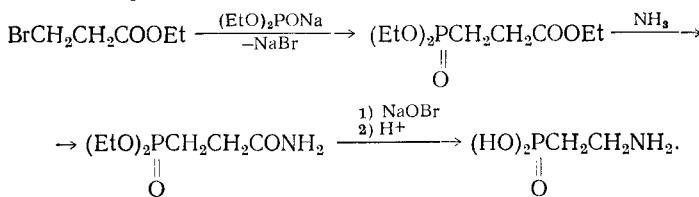
В настоящем обзоре рассматриваются методы получения, химические и физические свойства, а также практическое использование  $\beta$ -аминофосфонатов и -фосфинатов.

## II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

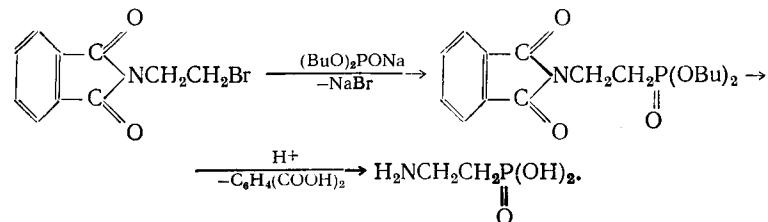
## 1. Реакция Михаэлиса-Беккера

Способ заключается во взаимодействии  $\beta$ -замещенных этилгалогенидов с натриевой или калиевой солью диалкилфосфористой кислоты (реактив Михаэлиса-Беккера) [13—22]. Реакцию проводят в кислоте или другом инертном растворителе.

Впервые АЭФ была синтезирована реакцией Михаэлиса-Беккера в 1946 г. [13]. При взаимодействии реактива Михаэлиса-Беккера с этиловым эфиром  $\beta$ -бромукусной кислоты образуется триэфир фосфоново-карбоновой кислоты. Он превращается в амид, затем перегруппировкой Гофмана была получена АЭФ.



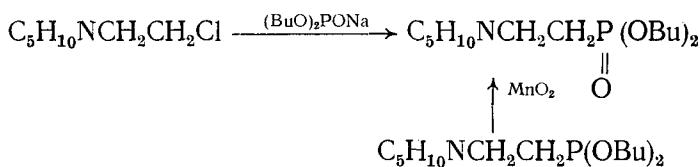
Вскоре АЭФ была синтезирована взаимодействием дибутилфосфита натрия с бромэтилфталимидом и последующим гидролизом бромистоводородной кислотой [14].



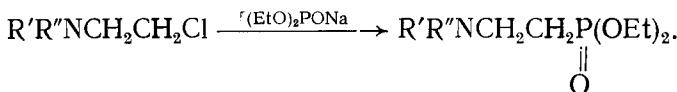
В случае использования вместо фталимида гидробромида  $\beta$ -бромэтиламина выход АЭФ резко падал вследствие, вероятно, плохой растворимости исходного гидробромида в инертных растворителях [15].

Метод Михаэлиса-Беккера пригоден в случае введения фосфоногруппы в молекулу соединения, в котором атом хлора находится в  $\beta$ -положении по отношению к аминогруппе [16—19].

Кабачник М. И. с соавт. [16] синтезировали дибутиловый эфир  $\beta$ -пиперидинзамещенного фосфоната. Это же соединение образуется при окислении диэфира  $\beta$ -пиперидиноэтилфосфинистой кислоты двуокисью марганца.



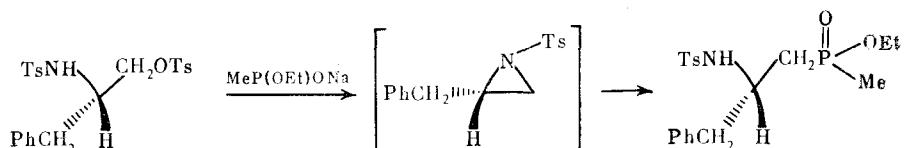
N-Алкил- и N-силинированные аминофосфонаты получаются взаимодействием соответствующих N-замещенных  $\beta$ -хлорэтиламинов с реагентом Михаэлиса-Беккера [17, 19].



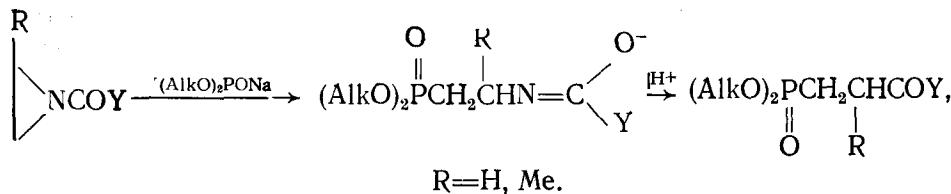
Майер [18] синтезировал «трис-АЭФ»



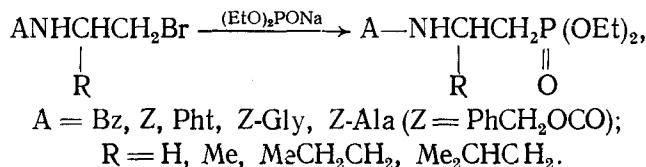
Авторы [21] разработали метод получения оптически активных N-замещенных  $\beta$ -аминоэтилфосфоновой и -фосфиновой кислот. При взаимодействии N-тозиламинотозилата с избытком реагента Михаэлиса-Беккера в растворе тетрагидрофурана при комнатной температуре образуется эфир, который гидролизом 48%-ной HBr превращен в кислоту.



Реакция проходит через интермедиат — N-тозилазиридин. Аминофосфаты получены с высокой диастереоселективностью по отношению к хиральному центру — фосфору. Из N-ацил- или N-сульфонилазиридинов и реагента Михаэлиса-Беккера были синтезированы N-ацилзамещенные диэфиры аминофосфоновой кислоты [22].



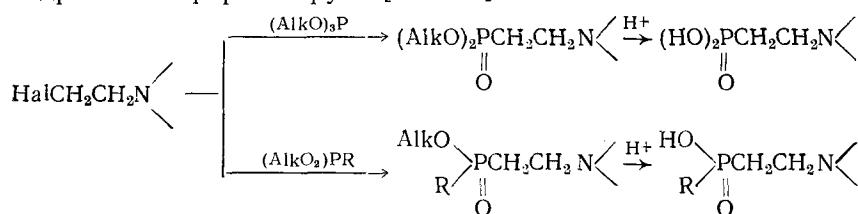
Реакция Михаэлиса-Беккера использована для получения фосфорных аналогов аминокислот и пептидов [23].



В качестве исходных веществ авторы применили фтaloилглицин, бензоилглицин, карбобензоксидипептиды, карбобензоксиаминокислоты и др. Метод имеет большое значение, так как дает возможность получать различные фосфоновые аналоги биологически активных аминокислот, содержащих функциональные группы и асимметрические центры, а также полифосфонопептиды [23].

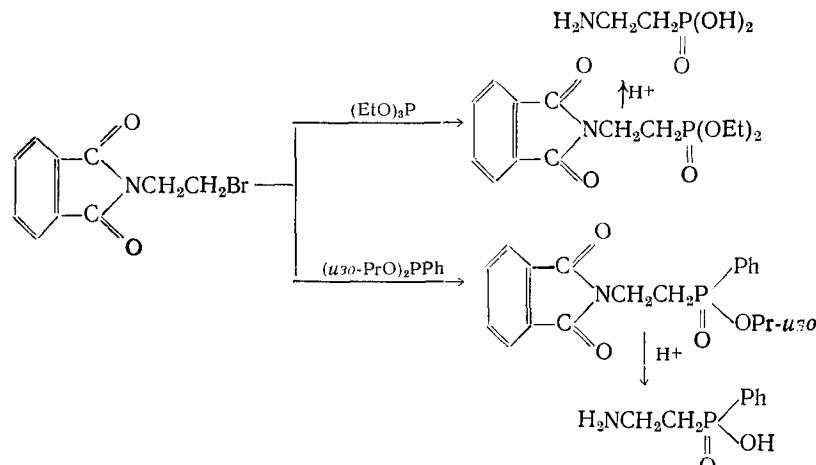
## 2. Реакция Арбузова

Способ заключается во введении алкилфосфоновой группировки с помощью триалкилфосфита или диалкиларилфосфонита в молекулу N-замещенного амина с образованием фосфор-углеродной связи и последующим гидролизом эфирных групп [24—29].

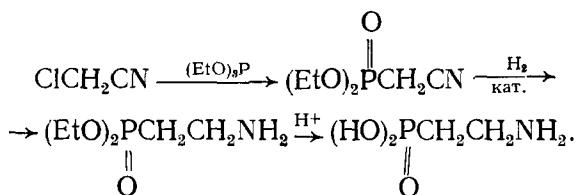


$\beta$ -Аминоэтилфосфоновая кислота получена по реакции Арбузова нагреванием  $\beta$ -бромэтилфталимида с триэтилфосфитом при температуре 160° С и последующим гидролизом диэфирных групп [25].

Аналогично протекает реакция с O,O-дизопропилфенилфосфонитом, при этом с хорошим выходом получается  $\beta$ -аминоэтилфенилфосфоновая кислота [26].



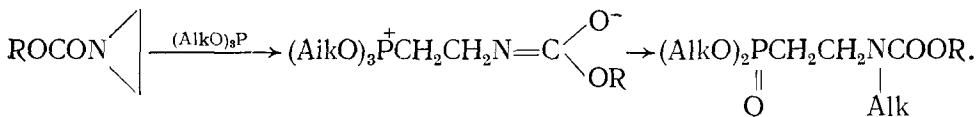
При взаимодействии хлорацетонитрила с триэтилфосфитом с последующим восстановлением нитрильной группы образуется аминоfosфонат, который гидролизом эфирных групп превращается в АЭФ [11].



По реакции Арбузова были получены N-замещенные аминоfosфонаты, содержащие заместители у  $\alpha$ - или  $\beta$ -углеродного атома [27, 28]. При взаимодействии  $\beta$ -бромэтиламида диалкилfosфата с триэтилфосфитом при 150–160°C образуются N-фосфорилированные диэфиры. Дальнейший гидролиз соляной кислотой приводит к расщеплению эфирных групп, связи азот–фосфор и образованию  $\beta$ -аминоэтилfosфоновых кислот.

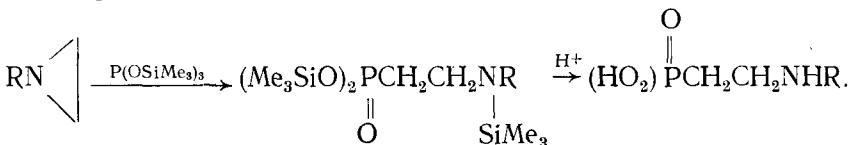


Для получения N-ацилированных аминоfosфонатов авторы [24] использовали неклассический вариант реакции Арбузова — вместо алкилгалогенидов в реакцию с эфирами кислот трехвалентного фосфора вводили N-ацилазиридины. Они полагают, что взаимодействие проходит через интермедиат — цвиттер-ион.



При дальнейшем гидролизе бромистоводородной кислотой выделены гидробромиды аминоэтилfosфоновой кислоты.

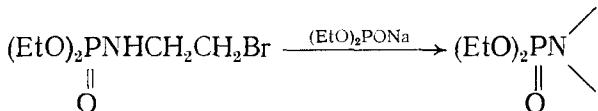
N-Ацилазиридины реагируют с *трист*-(триметилсилил)фосфитом аналогично [30].



К недостаткам метода получения аминоfosфонатов по реакции Арбузова нужно отнести длительность процесса и жесткие условия проведения реакции.

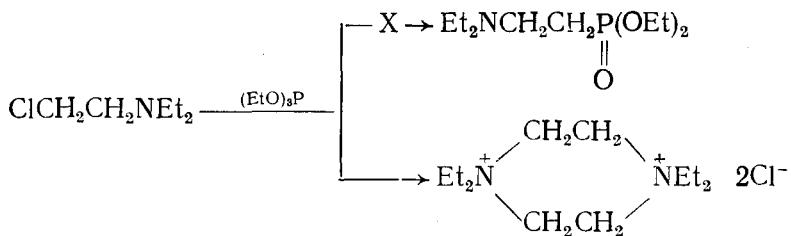
Следует отметить, что в некоторых случаях можно получить аминоfosфонат (-фосфинат) только по реакции Арбузова или Михаэлиса-Беккера.

При взаимодействии  $\beta$ -бромэтиламида диэтилfosфата с реагентом Михаэлиса-Беккера образуется N-фосфорилированный азиридин [28].



В этом случае для получения  $\beta$ -аминоfosфоната используют реакцию Арбузова.

При взаимодействии  $\beta$ -хлорэтилдиэтиламина с триэтилфосфитом получается димер исходного амина [17].



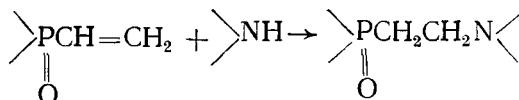
Аналогично проходит реакция с *трист-(β-хлорэтил)амином* [18].

Таким образом, реакции Михаэлиса-Беккера и Арбузова не имеют широких границ применения и являются строго специфическими методами для получения определенных аминоfosfonатов и -fosfinатов.

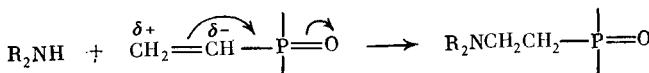
### 3. Присоединение к непредельным системам

а) Присоединение аминов по кратной связи углерод—углерод в фосфонатах

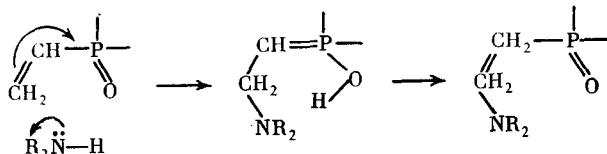
Присоединение аминов по кратной связи углерод—углерод в фосфонах изучено довольно подробно [16, 31—48]. Во всех случаях присоединение происходит по обращенному правилу Марковникова, т. е. аминогруппа присоединяется к  $\beta$ -углеродному атому винильной группы [32].



Кабачник с соавт. [16, 32] интерпретируют присоединение в  $\beta$ -положение смещением электронов под влиянием электроноакцепторной группы



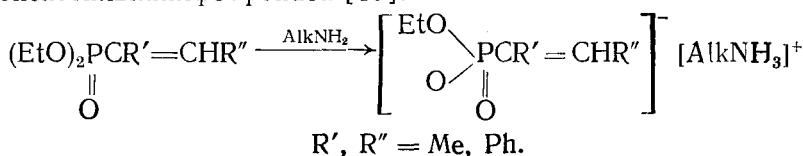
или образованием переходного комплекса



Изучалось присоединение аминов к диэтилвинилfosfonату [35, 36]. Легче всего реакция протекает со вторичными алкиламинами,最难 — с первичными и аммиаком [35, 36, 38]. Диметиламин присоединяется к диэтилвинилfosfonату без катализатора при 20°C [13]. Аналогично взаимодействует пиперидин [16, 32, 35]. Реакцию винилfosfonатов со вторичными аминами обычно проводят в эквимолярном соотношении реагентов без растворителя или с 10—15%-ным избытком амина, или в водном растворе [31, 35, 39].

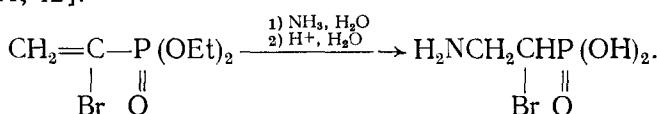
Первичные амины реагируют только в присутствии катализаторов — алкоголятов щелочных металлов — в избытке амина при нагревании [19, 35, 38, 40].

Следует отметить, что действие алкиламинов на винилфосфонат, содержащий заместители у  $\alpha$ - или  $\beta$ -углеродного атома, приводит к деалкилированию исходного фосфоната и образованию алкиламмониевой соли оксиэтилвинилфосфоната [19].

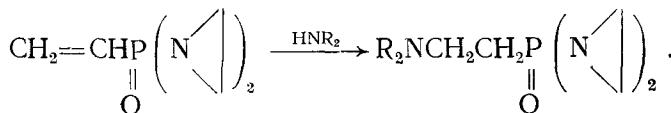


Более основные — алифатические амины взаимодействуют легче и дают аминофосфонаты с высокими выходами. Диэтилвинилфосфонат в присутствии катализитических количеств этилата натрия реагирует с бутиламином при температуре 80—90°C [19, 40]. С анилином диэтилвинилфосфонат взаимодействует при нагревании на водяной бане. Выход N-фенил-O,O-диэтиламинофосфоната низкий из-за образования большого количества побочных продуктов [35, 36]. Стерически затрудненные амины [ $\text{Me}_3\text{CNH}_2$ ,  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ ] даже при длительном кипячении (15—20 ч) в присутствии катализитических количеств алкоголята натрия не присоединяются к винилфосфонату вследствие пространственных препятствий [19].

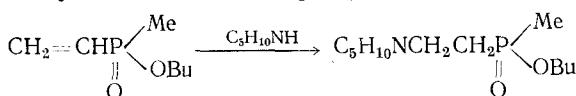
Аминоэтилфосфонат со свободной аминогруппой получается с высоким выходом при взаимодействии винилфосфоната с аммиаком в спиртовом растворе в присутствии катализитических количеств метилата натрия [35, 36].  $\alpha$ -Бромвинилфосфонат реагирует с концентрированным водным раствором аммиака при нагревании в течение 10 мин при температуре 50—60°C и последующим гидролизом эфирных групп соляной кислотой [41, 42].



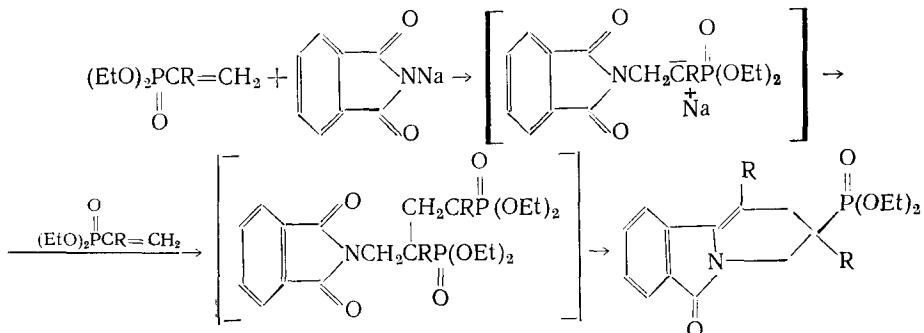
Скорость присоединения зависит не только от природы амина, но также от природы заместителя у атома фосфора. Увеличение электродонорных свойств заместителей при атоме фосфора существенно снижает скорость реакции [43]. Это объясняется различной полярностью кратной связи в имидах и эфирах винилфосфоновой кислоты. Диамиды винилфосфоновой кислоты реагируют с этиленимином, диэтиламином, пиперидином и морфолином при 20°C в течение 1,5—2 сут или при 40—50°C 4—5 ч. Аллиламин и дibenзиламин присоединяются в присутствии катализитических количеств алкоголята натрия.



Реакция бутилового эфира метилвинилфосфоновой кислоты с пиперидином длится 4 дня при температуре 20°C и приводит к почти количественному выходу N-замещенного фосфоната [32].

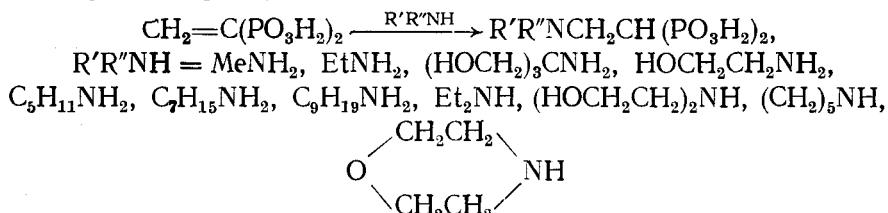


$\alpha$ -Замещенные винилфосфонаты являются синтонами для получения АЭФ и ее производных [49].



Этим методом авторы получили различные гетероциклические соединения, обрабатывая винилфосфонат такими имидами, как малеимид, сукцинимид, глутаримид [49].

Были исследованы реакции винилендиfosfonовой кислоты с первичными и вторичными алифатическими и циклическими аминами, которые проводили в воде или других высокополярных средах ( $\text{H}_2\text{O}$ — $\text{EtOH}$ ,  $\text{AcOH}$ ) при температуре 100—120°С [44—46].



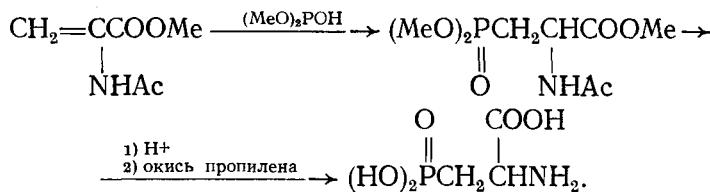
Обычно применяли 2—6-кратный мольный избыток амина, особенно в случае первичных аминов для подавления дальнейшего взаимодействия продуктов реакции с исходной кислотой.

Исследование зависимости скорости реакции от pH среды методом ТСХ показало существование оптимальной области значений pH, которая для этиламина, диэтиламина и пиперидина составляет 7—9. При более низких и высоких значениях pH скорость реакции резко уменьшается. Авторы [44—46] считают, что оптимальное значение pH должно быть меньше, чем  $\text{pK}_a$  нуклеофилла. Как и следовало ожидать, наименее активным оказался стерически затрудненный трисоксометиламинометан. Морфолин, в отличие от указанных аминов, присоединяется к кислоте в области pH 2—8 с большой скоростью.

### б) Присоединение dialkylfosfитов к непредельно азотсодержащим соединениям

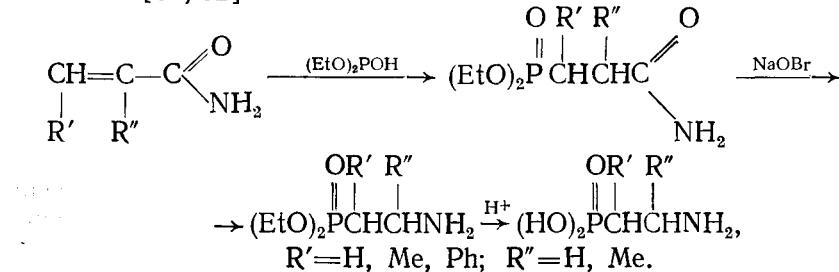
Описано присоединение dialkylfosfитов к непредельным соединениям, содержащим карбоксильную или карбонильную группу, которые рядом превращений (реакции Гофмана, Курциуса, Бекмана) преобразуют в аминогруппу [11, 50—52].

Установлена способность диметилfosфита присоединяться к активированным двойным углерод-углеродным связям [50]. Fosfonовый аналог аспарагиновой кислоты, где  $\beta$ -карбоксильная группа заменена fosfonогруппой, получен взаимодействием метилового эфира N-ацил- $\alpha$ -аминоакриловой кислоты с диметилfosфитом и последующим гидролизом.



Сорока с соавт. [53] усовершенствовали этот метод, использовав вместо диметилfosфита эфиры метил- и этилfosфонистых кислот. В результате образуются соответствующие фосфиновые аналоги аспарагиновой кислоты.

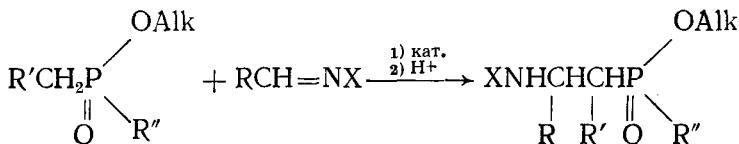
При взаимодействии амидов ненасыщенных кислот с диэтилfosфитом в присутствии катализитических количеств  $\text{EtONa}$  образуются карбамоилfosфаты, которые рядом превращений и гидролизом дают АЭФ или его аналоги [51, 52].



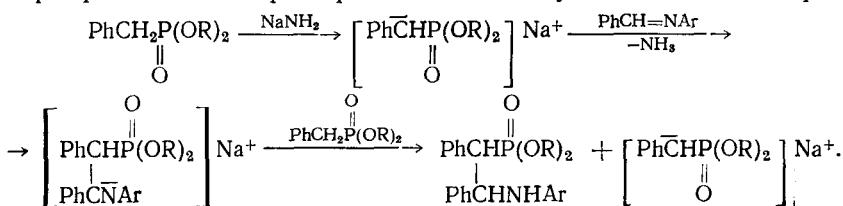
Эта реакция дала возможность получить аналоги АЭФ с различными заместителями у  $\alpha$ - и  $\beta$ -углеродного атома [51].

в) Присоединение фосфонатов по кратным связям углерод—азот

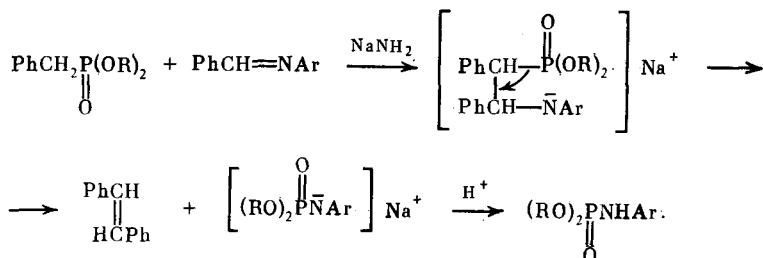
Аминофосфонаты были получены из оснований Шиффа и фосфонатов с активной метиленовой группой в присутствии кислых или основных катализаторов [54—59].



Исследовалась реакция в присутствии катализаторов ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{LiNH}_2$ ) и без катализаторов в эфире, жидким аммиаке при различных температурах. Изучалось влияние положения заместителя в ядре фенила, стоящего у атома азота в основании Шиффа, на скорость и направление реакции. Были установлены оптимальные условия образования аминофосфонатов. Авторы предложили следующий механизм реакции:



Без катализатора реакция не идет. В присутствии избытка катализатора происходит, вероятно, расщепление интермедиата и образуются олефины.

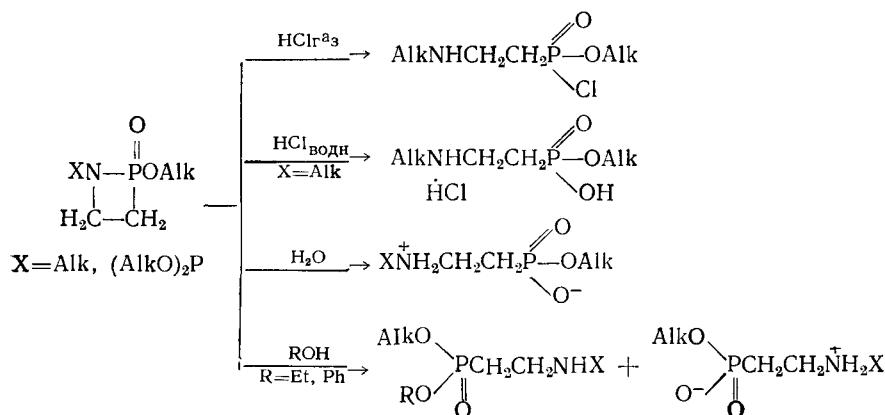


Хлор в фенильном кольце у атома азота, стоящий в мета-положении, способствует повышению выхода аминофосфоната на 5—10%. Различно-влияния электродонорного заместителя в зависимости от положения в фенильном ядре. Заместитель Me в орто-положении повышает выход аминофосфоната, в пара- и мета-положении способствует дефосфорилированию и образованию олефинов. При взаимодействии эквимолярных количеств фосфоната и азометина в присутствии катализитических количеств амида натрия при 10—15°C в эфирном растворе образуются аминофосфонаты с выходом 52—88% [54].

Этот метод имеет большое значение, так как дает возможность получить 1,2-замещенные N-арил-, N-карбоксил- и N-ациламинофосфонаты, которые другим способом получить трудно.

#### 4. Расщепление 1,2-азафосфетидинов

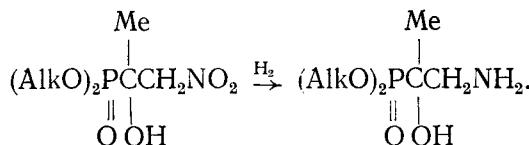
Моноэфиры N-замещенных аминоэтилфосфонатов легко образуются с почти количественным выходом при действии на 1,2-азафосфетидины хлороводородом, водой или соляной кислотой [60—63]. При взаимодействии со спиртом или фенолом наряду с моноэфиром образуются диэфиры аминофосфонатов. Выходы моно- и диэфиров невысоки вследствие образования побочных продуктов реакции.



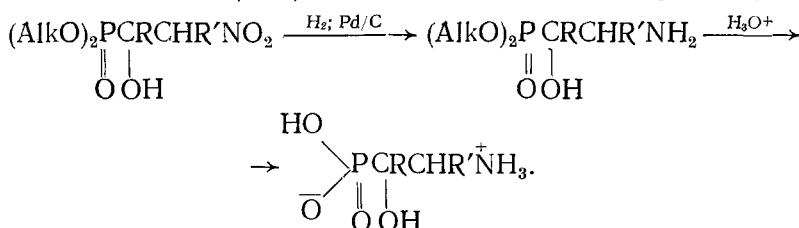
## 5. Восстановительное аминирование

а) Восстановление нитросоединений

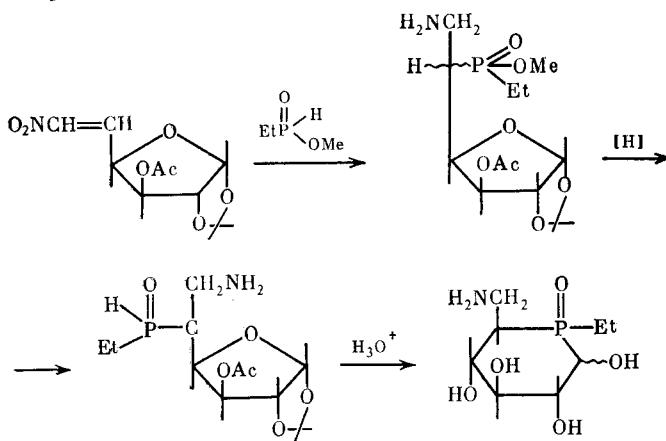
Восстановлением нитрогруппы в фосфонатах в присутствии катализатора никеля Ренея получены аминофосфонаты [64—67].



Более удачным оказалось гидрирование производных  $\alpha$ -окси- $\beta$ -нитроалкилfosfonатов на нейтральном 5%-ном палладиевом катализаторе на угле. Аминоfosfonаты получены с высокими выходами. При гидролизе соляной кислотой (1:1) они дают аналоги АЭФ [64—66, 68, 69].

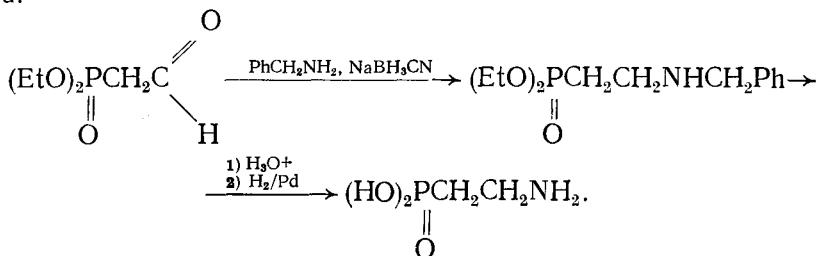


Японские авторы [70] провели гидрофосфорилирование нитровинильного производного сахара метиловым эфиром этилфосфонистой кислоты, затем восстановление нитро- и фосфоногруппы в полученном аддукте и гидролиз с целью снятия защитных групп. При этом происходила оригинальная реакция циклизации.

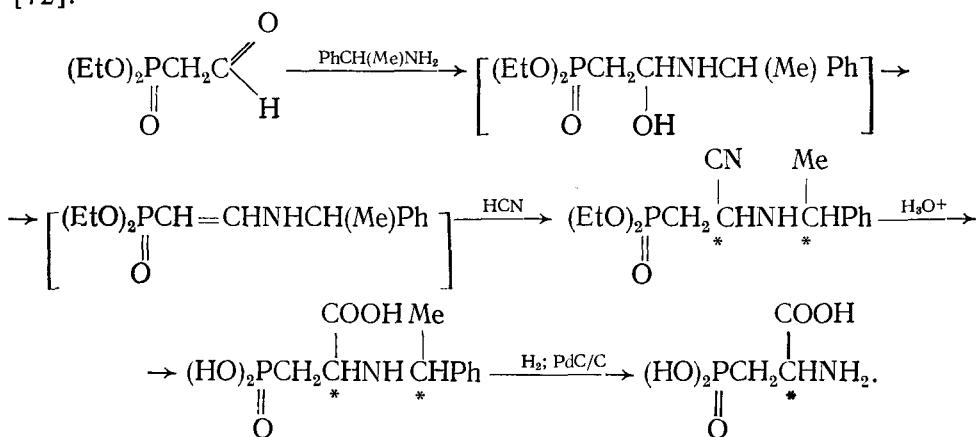


### б) Восстановление азометинов

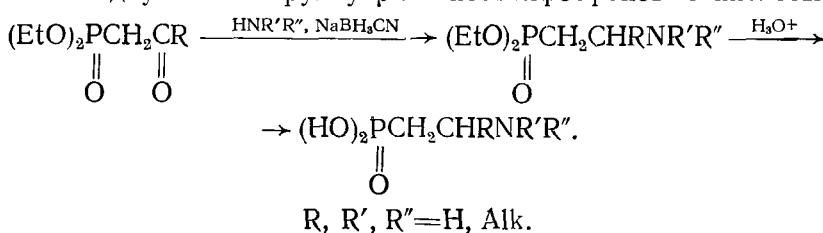
При конденсации фосфональдегидов с бензиламином в присутствии цианоборгидрида натрия образуются N-бензиламинофосфонаты [71]. Для снятия защитной N-бензильной группы и получения свободной аминогруппы применили гидрогенолиз в присутствии палладиевого катализатора.



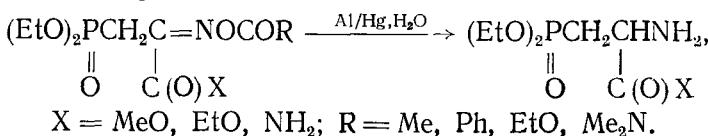
Фосфональдегиды с  $S(-)\alpha$ -метилбензиламином в присутствии HCN реагируют с образованием оптически активных N-замещенных аминофосфонатов с энантиомерным избытком 50%. Снятие  $\alpha$ -метилбензольной группы гидрогенолизом в присутствии катализатора палладия на угле (10%) и гидролиз сложноэфирных групп при атоме Р соляной кислотой для получения  $\beta$ -фосфонилаланина проходит без эпимеризации [72].



Кетофосфонаты [73, 74], аналогично альдегидфосфонатам [71], также легко конденсируются с аминами в присутствии цианборгидрида натрия. Реакция проходит в метаноле при 20°С, аминофосфонаты получаются с высокими выходами. Гидролизом сложноэфирных групп при атome Р соляной кислотой были получены N-монозамещенные или содержащие свободную аминогруппу β-аминоэтилфосфоновые кислоты [73].



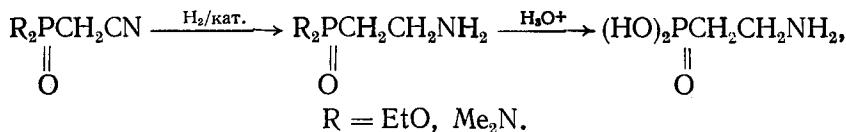
Предложен интересный метод получения Р-фосфонилаланина восстановлением О-ацилированных оксимов амальгамой алюминия [75].



Этот метод удобен для синтеза разнообразных  $\beta$ -фосфорилированных производных  $\alpha$ -аминопропионовой кислоты [75].

### в) Восстановление нитрильной группы

При восстановлении фосфонацетонитрилов образуются аминоэтилфосфонаты [76—79].

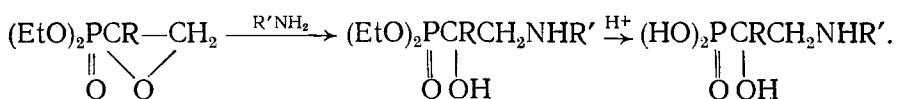


Гидрирование проводили в спиртовом растворе аммиака в присутствии катализатора Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [76] и других добавок, препятствующих полимеризации, при повышенном давлении 3—4 ат [78]. Диметиламидо- и диэтилцианометилфосфонаты легко гидрируются в присутствии катализатора никеля Ренея и при гидролизе дают АЭФ [77—79]. Для восстановления CN-группы в диэтилцианометилфосфонате в качестве катализатора использовали также 10%-ный палладий на угле [79].

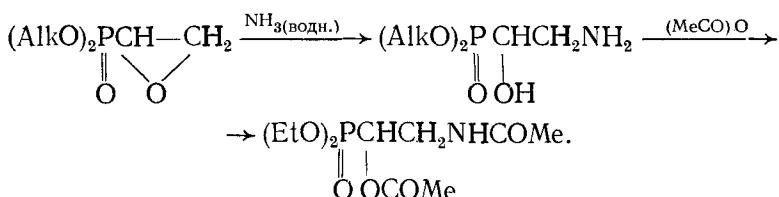
Таким образом, модификацией функциональных групп (NO<sub>2</sub>, CN) и восстановительным аминированием азометинов получаются  $\beta$ -аминоэтилфосфонаты с высокими выходами.

## 6. Другие методы получения

1-Оксо-2-аминоэтилфосфонаты образуются раскрытием кольца в 1,2-эпоксифосфонатах аммиаком или аминами [80—82].

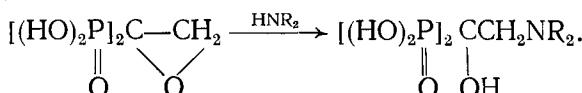


Исследовалось взаимодействие диалкил-1,2-эпоксиэтилфосфонатов с аммиаком и анилином [81]. Авторы установили, что с аммиаком реакция идет легче — с избытком водного аммиака при 20°С получается неперегоняющееся вещество, которое идентифицировалось превращением в N-ацетилпроизводное.

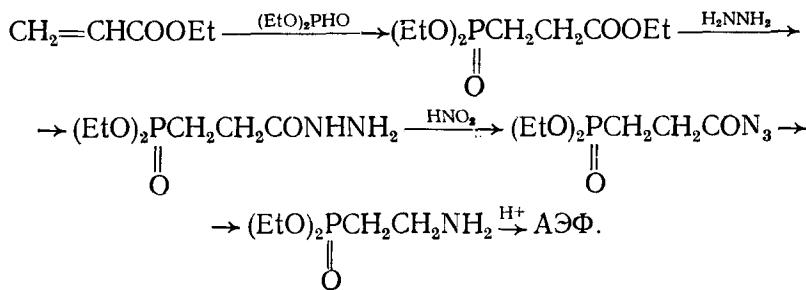


С анилином реакция проходит при температуре 120—125°С и длится 24 ч.

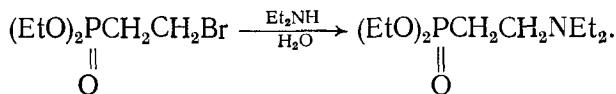
Запатентован метод получения N-замещенных аминодифосфонатов действием аммиака, алкил-, ариламинов и диалкиламинов на 2,2-дифосфонилоксирен [82].



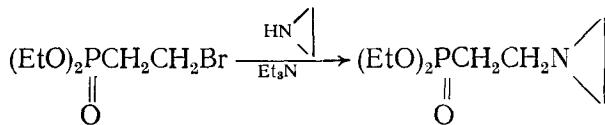
Был предложен метод получения АЭФ по схеме, включающей присоединение диэтилфосфита к непредельным соединениям и ряд превращений с последующим гидролизом образующегося  $\beta$ -аминоэтилдиэтилфосфоната [11].



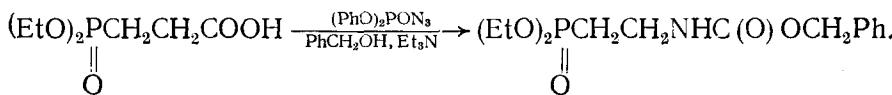
При взаимодействии  $\beta$ -бромэтилдифосфоната с диэтиламином или дибутиламином образуются аминофосфонаты с высокими выходами. Реакция проводилась с избытком амина в водном растворе при кипячении [83].



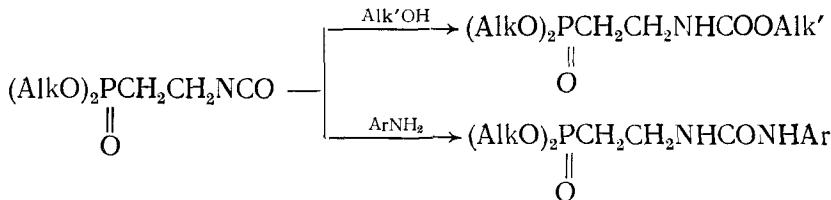
Аналогично проходила реакция с азиридином в водном растворе в присутствии триэтиламина [84].



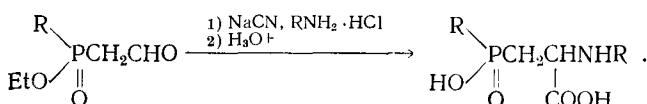
Синтез карбамата  $\beta$ -аминофосфоновой кислоты осуществлен, исходя из диэфира  $\beta$ -фосфонкарбоновой кислоты, который превращался в азид и после перегруппировки по Курциусу давал карбамат [85].



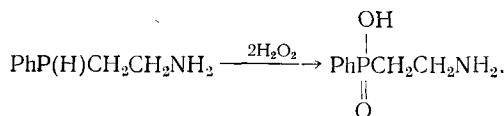
Эта реакция использовалась для получения N-замещенных уретанов и мочевин [86].



Фосфоновые и фосфиновые аналоги аспарагиновой кислоты получены с применением реакции Штреккера [87, 88].

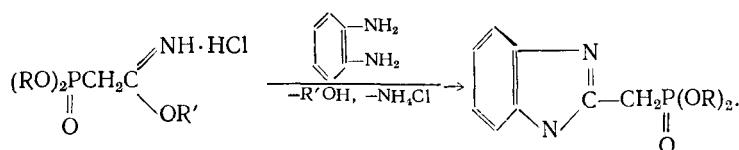


$\beta$ -Аминоэтилфенилфосфиновая кислота образуется при окислении фосфина перекисью водорода [89].



Диэфиры 2-бензилимидазолилметилфосфоновой кислоты синтезированы реакцией С-fosфорилированных имидатов с орто-фенилендиами-

ном [90].



Предложен метод получения оптически активных  $\beta$ -аминофосфонатов и -фосфинатов [21, 91].

### III. СВОЙСТВА

#### 1. Физические свойства

$\beta$ -Аминоэтилфосфоновые и -фосфиновые кислоты представляют собой бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, растворимые в воде, хуже в этаноле, нитрометаноле и других полярных растворителях. Кривая потенциометрического титрования аминокислот имеет три излома, соответствующих трем константам ионизации этих соединений [12]. Как и другие аминофосфоновые кислоты, они имеют цвиттер-ионное строение [8]. Для АЭФ характерен полиморфизм, известны две ее кристаллические формы:  $\alpha$ -форма — кристаллы в воде ромбических пластинок,  $\beta$ -форма — более стабильная, в виде игл [11, 12, 79]. Температура плавления около  $280^{\circ}\text{C}$ , однако, в зависимости от формы температура плавления может колебаться в пределах  $20^{\circ}\text{C}$  [12].

Диэфиры N-(алкил)аминоэтилфосфоновой кислоты — бесцветные, перегоняющиеся в вакууме жидкости. Диэфиры 1-окси-2-аминофосфоновой кислоты — густые вязкие жидкости, разлагающиеся при перегонке в вакууме.

В инфракрасных спектрах 1-окси-2-аминоэтилфосфоновых кислот [66] имеются широкие полосы поглощения в области  $2700$ — $3400\text{ cm}^{-1}$ , характерные для биполярных ионов  $\text{PO}^- \dots \text{NH}_3^+$  с сильными водородными связями. Биполярное строение также подтверждается присутствием полос при  $1620$ — $1660$  и  $1520\text{ cm}^{-1}$ , характерных для деформационных колебаний  $\text{NH}$  и  $\text{NH}_3^+$ . Частота поглощения фосфорильной группы снижается до  $1120$ — $1150\text{ cm}^{-1}$ . Полоса поглощения в области  $3260\text{ cm}^{-1}$  характерна для колебаний  $\text{OH}$ -группы.

В ИК-спектрахmonoэфира аминофосфоновой кислоты [61] наблюдается значительный низкочастотный сдвиг полосы валентных колебаний группы  $\text{N}-\text{H}$  в области  $2750$ — $2400\text{ cm}^{-1}$  по сравнению с ИК-спектром диэфира [ $\nu(\text{NH}) 3280\text{ cm}^{-1}$ ], где она перекрывается полосами валентных колебаний  $\text{C}-\text{H}$  [61], что характерно для четвертичных аммониевых оснований. Об образовании ассоциатов свидетельствует расщепление валентных колебаний группы  $\text{P}=\text{O}$  в области  $1230$ — $1190\text{ cm}^{-1}$ .

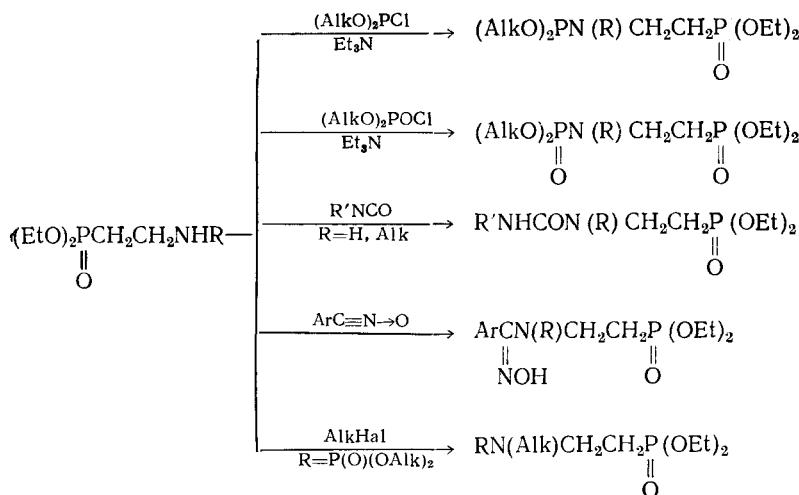
Эфиры АЭФ обнаруживают специфическое поглощение аминогруппы в области  $3500$ — $3300\text{ cm}^{-1}$  [75].

Подробно изучены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  [19, 21—24, 28, 41, 49, 61, 62, 67, 71—75, 77, 80, 81, 85, 87, 88, 91, 92].

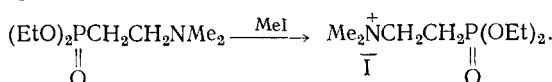
#### 2. Химические свойства

##### а) Взаимодействие с электрофильными реагентами

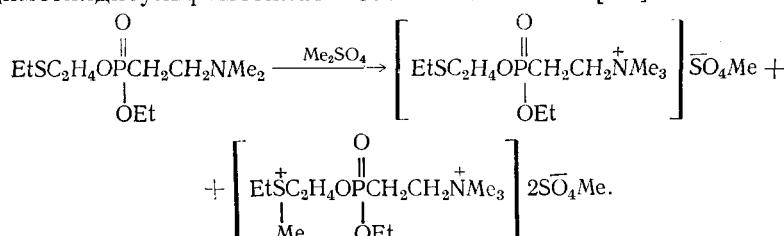
Диэфиры N-монозамещенных аминофосфонатов проявляют свойства протоносодержащих нуклеофилов: они легко фосфорилируются диалкилхлорфосфитами в присутствии триэтиламина, алкилируются галоидными алкилами, присоединяются к гетерокумуленам — изоцианатам и N-окисям [19, 28, 61, 75].



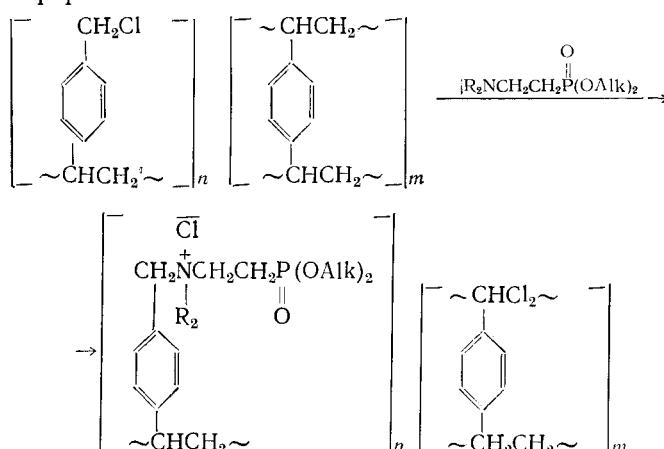
N-Дизамещенные аминофосфонаты также легко алкилируются иодистым метилом или диметилсульфатом с образованием солей — иодидов или метилсульфатов соответствующих аминофосфонатов [31, 33, 93].



При взаимодействии О-этил-О-(β-этилмеркаптоэтил)-β-диметиламинофосфоната с диметилсульфатом образуются N-метилсульфометилат и N,S-диметилдисульфометилат в соотношении 1 : 2 [33].



Аналогично реагируют N-дизамещенные аминофосфонаты с хлорметилированным сополимером стирола с дивинилбензолом [94]. Обычно реакцию проводят в среде аминофосфоната при температуре 90°С в атмосфере азота.

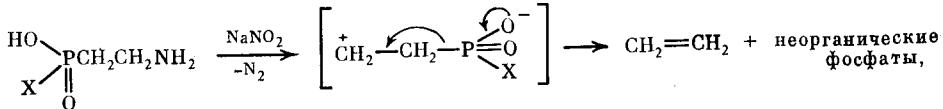


### б) Диазотирование

Изучалось диазотирование аминофосфонатов и -фосфинатов [26, 69, 95]. Установлено, что реакция проходит через интермедиат — карбкатион — и в зависимости от строения может идти в двух направлениях: пе-

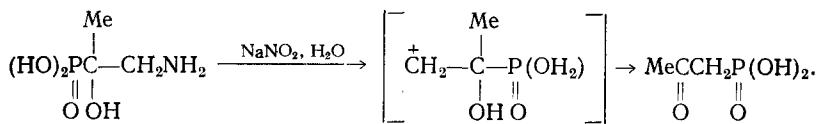
перегруппировка с миграцией фосфоногруппы к углероду с пониженной электронной плотностью [95] или разложение (фрагментация) с образованием ненасыщенных соединений и неорганических фосфатов [26, 69].

Диазотирование аминофосфонатов и -фосфинатов, содержащих OH-группу у атома фосфора, обычно сопровождается фрагментацией с образованием олефинов (с выходом 70—80%), а также неорганических фосфатов, винилфосфоновой кислоты и других примесей [26]. Реакция проводилась с нитратом натрия в водном растворе при 100°C.

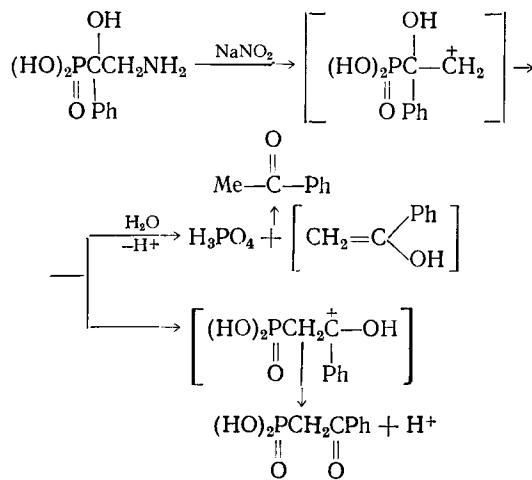


$\text{X} = \text{OH, Ph.}$

При наличии у  $\alpha$ -углеродного атома двух заместителей (метильной и OH-группы) происходит перегруппировка с миграцией фосфонового фрагмента и образованием 2-оксо-пропанфосфоновой кислоты [80].

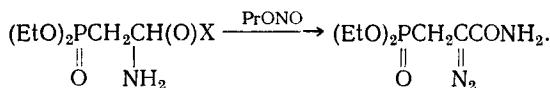


Если у  $\alpha$ -углеродистого атома находятся заместители OH и Ph, то идет в основном перегруппировка (80%) и лишь незначительно (7%) фрагментация [69].



Реакция проходит при комнатной температуре.

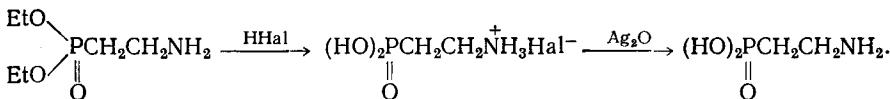
При диазотировании аминофосфоната пропилнитритом в присутствии катализитических количеств уксусной кислоты образуется диазосоединение [75].



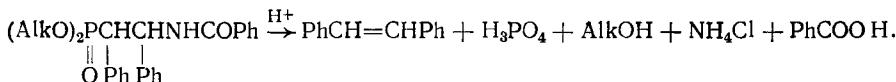
### в) Гидролиз

Превращение эфиров  $\beta$ -аминоэтилфосфоновых кислот в свободные кислоты обычно осуществляют гидролизом в кислой среде. Для удаления  $\text{Hal}^-$  применяют окись серебра [26], окись пропилена, окись бутилена [23, 40, 50], едкий натр [61], анилин [66, 68] или пропускают водный раствор гидрохлорида аминофосфоната через колонку, заполненную

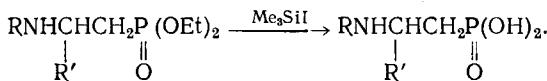
ионообменной смолой Дауэкс 50W-X2 (Н-форма) [41, 53, 75].



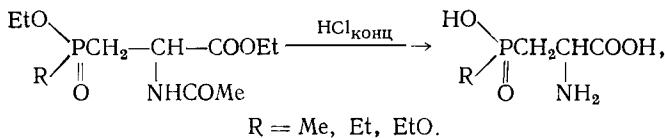
Иключение составляют диэфиры 1,2-дифенилзамещенных аминофосфонатов, которые при кипячении с 20%-ной HCl расщепляются с образованием олефина [58].



Эфиры аминофосфоновых кислот превращались в кислоты действием trimетилсилиодида [23], trimетилсилилбромида [92].

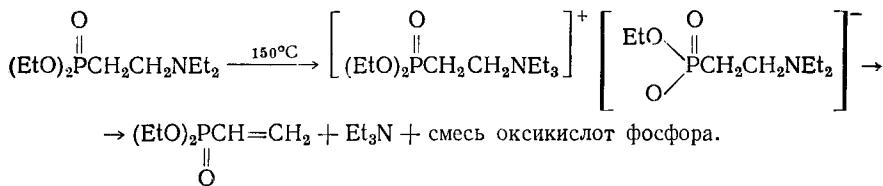


N-Ацетильную группу аминофосфоната можно превратить в свободную аминогруппу кипячением с избытком HCl в течение 10–12 ч [53].

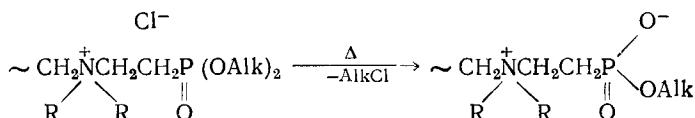


### г) Устойчивость

Диэфиры 1-окси-2-аминоэтилфосфоновой кислоты мало устойчивы [66, 68], разлагаются при перегонке [81] и были выделены в виде пирамид, которые применяются для их очистки и идентификации [66, 68]. В отличие от них диэфиры  $\beta$ -аминоэтилфосфоновой кислоты стабильны в обычных условиях, но в жестких условиях — при нагревании при температуре 150°C в течение 34 ч разлагаются с образованием диэтилванилфосфоната, триэтиламина и смеси оксикислот фосфора [17]. Автор полагает, что происходит межмолекулярная реакция с образованием промежуточной соли, которая расщепляется и дает диэтилванилфосфонат. Присутствие триэтиламина объясняется внутримолекулярным алкилированием.



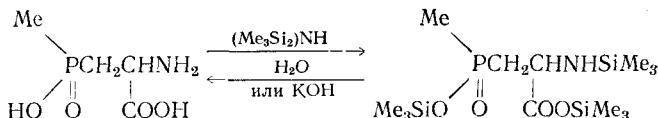
При нагревании N-полимерсодержащего диэфира  $\beta$ -аминоэтилфосфоновой кислоты при 130°C происходит внутримолекулярная ионная перегруппировка с образованием моноэфира [94].



### д) Другие реакции

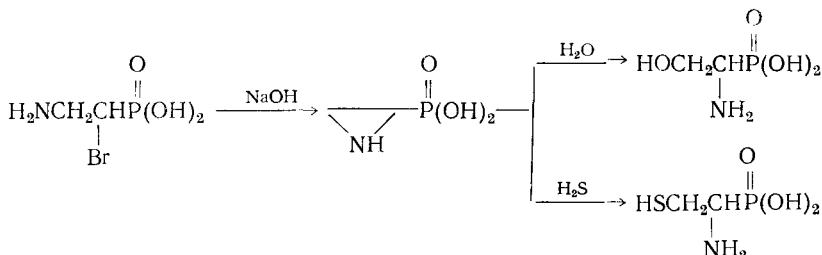
При взаимодействии аминоэтилметилфосфиновой кислоты с избытком гексаметилдисилазана образуется N-силированное производное, которое при обработке водой или спиртом вновь превращается в исход-

ную кислоту [9].



Предложено использовать этот метод для очистки таких соединений [9].

$\alpha$ -Бром- $\beta$ -аминоэтилфосфоновая кислота в щелочной среде циклизуется в азиридинфосфоновую кислоту [41, 42]. Раскрытие азиридинового цикла действием воды или сероводорода приводит к образованию фосфоновых аналогов серина и цистеина соответственно.



Таким образом, можно перейти от  $\beta$ -аминофосфоновых к  $\alpha$ -аминофосфоновым кислотам.

#### IV. ПРИМЕНЕНИЕ

Диэфиры аминоэтилфосфоновой кислоты обладают бактерицидным, fungицидным, а также антипаренальным действием [76, 96].

$\beta$ -Аминозамещенные фосфонаты и -фосфинаты проявляют высокие экстракционные свойства [6, 7, 48, 91, 94, 98]. Важным преимуществом их является сочетание хорошей селективности с высокой экстракционной способностью.

N-Замещенные дифосфоновые кислоты предложены в качестве экстрагентов и для придания негорючих свойств целлюлозным материалам [82]. Они обладают комплексообразующей способностью, иммунотропной активностью и могут найти применение в качестве хелатирующих комплексообразователей для многозарядных ионов, флотореагентов, фармацевтических препаратов [44, 46].

$\beta$ -Фосфонилаланин проявляет антибластическое действие [88]. Введение  $\text{CH}_3$ -группы вместо  $\text{OH}$ -группы у атома фосфора резко понижает цитостатическую активность [88].

На основе  $\beta$ -аминофосфоновых кислот перспективен синтез лекарственных препаратов [5, 23].

Таким образом, представленный материал показывает перспективность этих соединений. Можно надеяться, что они найдут широкое применение не только в лабораторной практике, но также в медицине, сельском хозяйстве и других отраслях народного хозяйства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Horiguchi M., Kondatsu M.//Nature. 1959. V. 184. P. 901.
2. Korn E. D., Deaborn D. G., Fales H. M., Sokolowski E. A.//J. Biol. Chem. 1973. V. 248. P. 2257.
3. Rosenberg H.//Nature. 1964. V. 203. P. 299.
4. Korn E. D., Deaborn D. G., Wright P. L.//J. Biol. Chem. 1975. V. 249. P. 3335.
5. Вельтищев Ю. Е., Юрьева Э. А., Кудрин А. Н. и др.//Хим.-фармацевт. журн. 1983. № 3. С. 282.
6. Кабачник М. И., Медведь Т. Я., Дятлова Н. М. и др.//Успехи химии. 1968. Т. 37. № 7. С. 1161.
7. Петров К. А., Часов В. А., Ерохина Т. С.//Там же. 1974. Т. 43. № 11. С. 2045.
8. Кухарь В. П., Солоденко В. А.//Там же. 1987. Т. 56. № 9. С. 1504.
9. Maier L.//Phosphorus and Sulfur. 1983. V. 14. № 3. P. 295.
10. Prajer K., Reachon J.//Z. Chem. 1975. B. 15. S. 209.

11. Quin L. D./Topics in Phosphorus Chemistry./Eds M. Grayson, E. J. Griffith. N. Y.: Wiley, Intersci, 1967. V. 4. P. 23.
12. Hillderband R. L., Curley-Joseph J., Lubansky H. J., Henderson T. O./Topics in Phosphorus Chemistry/Eds M. Grayson, E. J. Griffith. N. Y.: Wiley Intersci, 1983. V. 11. P. 297.
13. Finkelstein J./J. Amer. Chem. Soc. 1946. V. 68. N 11. P. 2397.
14. Rumpf T., Chavane V./Compt. rend. 1947. V. 224. P. 919.
15. Chavane V./Ibid. 1947. V. 224. P. 406.
16. Кабачник М. И., Цветков Е. Н., Чжан Жу-юй//Журн. общ. химии. 1962. Т. 32. № 10. С. 3340.
17. Cadogan J. I./J. Chem. Soc. 1957. V. 9. P. 4154.
18. Maier L./Phosphorus. 1971. V. 1. P. 67.
19. Губницкая Е. С., Пересыпкина Л. П./Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. № 3. С. 556.
20. Нифантьев Э. Е. Химия гидрофосфорильных соединений. М.: Наука, 1983. 263 с.
21. Guggan M. E., Karanewsky D. C./Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. N 29. P. 2935.
22. Stamm H., Gerster G., Baumann T./Chem. Ber. 1983. B. 116. S. 2936.
23. Osapay G., Szilagyi I., Seres J./Tetrahedron. 1987. V. 43. N 13. P. 2977.
24. Stamm H., Gerster G./Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. N 17. P. 1623.
25. Kosolapoff G. M./J. Amer. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 2112.
26. Mastalerz P., Richtarski G./Roczn. Chem. 1971. V. 45. N 5. P. 63.
27. Savignac Ph., Chabrier P./Compt. rend. 1969. Т. 268. N 9. S. 861.
28. Brigot G., Collignon N., Savignac Ph./Tetrahedron. 1979. V. 35. N 11. P. 1345.
29. Гуревич П. А., Климентова Г. Ю., Москва В. В. и др./Журн. общ. химии. 1987. Т. 57. № 10. С. 2316.
30. Лазукина Л. А., Кухарь В. П./Там же. 1988. Т. 58. № 4. С. 939.
31. Rosenthal A. F., Geyer R. P./J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. N 19. P. 5240.
32. Kabachnik M. I./Tetrahedron. 1964. V. 20. N 3. P. 655.
33. Кабачник М. И., Годовиков Н. Н., Годына Е. И./Журн. общ. химии. 1963. Т. 33. № 4. С. 1335.
34. Пудовик А. Н., Ишмаева Э. А., Ахмерова Р. С. и др./Там же. 1966. Т. 36. № 1. С. 161.
35. Пудовик А. Н., Денисова Г. М./Там же. 1953. Т. 23. № 2. С. 263.
36. Пудовик А. Н./Успехи химии. 1954. Т. 23. № 5. С. 547.
37. Пудовик А. Н., Гурьянова Н. В., Ишмаева Э. А. Реакции и методы исследования органических соединений. М.: Химия, 1968. Т. 19. 848 с.
38. Пудовик А. Н./Докл. АН СССР. 1951. Т. 80. С. 65.
39. Kosolapoff G. M./J. Amer. Chem. Soc. 1948. V. 70. N 5. P. 1971.
40. Pliny O. Пат. 2570503 США/C. A. 1952. V. 46. 3556.
41. Zygmunt J./Tetrahedron. 1985. V. 41. N 21. P. 4979.
42. Zygmunt J., Mastalerz P./Pol. J. Chem. 1981. V. 55. P. 411.
43. Петров К. А., Гаврилова А. М., Шатунов В. К., Короткова В. П./Журн. общ. химии. 1961. Т. 31 № 9. С. 3076.
44. Алферьев И. С., Альт Л. Я., Котляревский И. Л. и др. А. с. 739076 СССР//Б. И. 1980. № 21. С. 138.
45. Алферьев И. С., Котляревский И. Л., Михалин Н. В., Новикова В. М./Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 5. С. 1211.
46. Алферьев И. С., Котляревский И. Л., Михалин Н. В., Новикова В. М./Там же. 1983. № 12. С. 2802.
47. Märkl G., Merkl B./Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. N 45. P. 4459.
48. Кабачник М. И., Поликарпов Ю. М./Журн. общ. химии. 1988. Т. 58. № 9. С. 1937.
49. Minami T., Watanabe K., Hurakawa K./Chem. Lett. 1986. N 12. P. 2027.
50. Chambers J. R., Isbell A. F./J. Org. Chem. 1964. V. 29. N 4. P. 832.
51. Barycki J., Mastalerz P., Soroka M./Tetrahedron Lett. 1970. N 36. P. 3147.
52. Barycki J., Mastalerz P., Ratajczak H., Soroka M./Roczn. Chem. 1971. V. 45. N 4. P. 557.
53. Soroka M., Mastalerz P./Roczn. Chem. 1976. V. 50. N 4. P. 661.
54. Kirilov M., Petrova J./Monatsh. Chem. 1968. B. 99. S. 148.
55. Kirilov M., Petrova J./Chem. Ber. 1968. B. 101. S. 3467.
56. Kirilov M., Petrova J./Ibid. 1970. B. 103. S. 1047.
57. Kirilov M., Petrova J., Petkaein K./Ibid. 1971. B. 104. S. 173.
58. Kirilov M., Huynen L./Tetrahedron Lett. 1972. N 44. P. 4487.
59. Kirilov M., Petrova J./Ibid. 1970. N 24. P. 2129.
60. Губницкая Е. С., Семашко З. Т./Журн. общ. химии. 1980. Т. 50. № 2. С. 456.
61. Губницкая Е. С., Семашко З. Т., Пархоменко В. С., Кирсанов А. В./Там же. 1980. Т. 50. № 10. С. 2171.
62. Губницкая Е. С., Пересыпкина Л. П., Пархоменко В. С./Там же. 1986. Т. 56. № 9. С. 2017.
63. Gubnitskaya E. S., Parkhomenko V. S., Semashko Z. T., Samaray L. I./Phosphorus and Sulfur. 1983. V. 15. N 2. P. 257.
64. Маstryukova Т. А., Лазарева В. Н., Перекалин В. В./Изв. АН СССР. Сер. хим. 1972. № 5. С. 1164.
65. Баранов Г. М., Маstryukova Т. А., Перекалин В. В. и др./Там же. 1969. № 1. С. 179.
66. Сердюкова А. В., Баранов Г. М., Перекалин В. В./Журн. общ. химии. 1978. Т. 48. № 3. С. 522.
67. Paulsen H., Creve W./Chem. Ber. 1973. B. 106. S. 2114.
68. Жучкова Л. Д., Баранов Г. М./Исследование компонентов растительного, живот-

- ного и минерального сырья Дальнего Востока. Хабаровск, 1984. С. 54; РЖХим. 1985, 19ж354.
69. Richtarski G., Mastalerz P.//Tetrahedron Lett. 1973. N 41. P. 4069.
  70. Takayanagi H., Seo K., Yamashita M.//Carbonil Res. 1978. V. 63. N 1. P. 105.
  71. Fabre G., Collignon N., Savignac Ph.//Can. J. Chem. 1981. V. 59. N 19. P. 2864.
  72. Villanueva J. M., Collignon N., Gui A., Savignac Ph.//Tetrahedron. 1983. V. 39. N 8. P. 1299.
  73. Varlet J. M., Collignon N., Savignac Ph.//Ibid. 1981. V. 37. N 21. P. 3713.
  74. Collignon N., Fabre G., Varlet J. M., Savignac Ph.//Phosphorus and Sulfur. 1981. V. 10. N 1. P. 81.
  75. Микитюк А. Д., Стрепихеев Ю. А., Кашемиров Б. А., Хохлов П. С.//Журн. общ. химии. 1987. Т. 57. № 2. С. 305.
  76. Kerst Al. F. Пат. 3813456 США//РЖХим. 1975, 60374П.
  77. Blanchard J., Collignon N., Savignac Ph., Normant H.//Tetrahedron. 1976. V. 32. N 4. P. 455.
  78. Kerst Al. F. Пат. 2301311 ФРГ//С. А. 1973. V. 79. 115724.
  79. Isbell A. F., Berry J. P., Tansey W. L.//J. Org. Chem. 1972. V. 37. N 26. P. 4399.
  80. Zygmunt J., Walkowiak U., Mastalerz P.//Pol. J. Chem. 1980. V. 54. N 2. P. 233.
  81. Griffin C. E., Kundu S. K.//J. Org. Chem. 1969. V 34. N 6. P. 1532.
  82. Kerst A. F. Пат. 3705191 США//РЖХим. 1973, 19Н81П.
  83. Kosolapoff G. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1948. V. 70. P. 1971.
  84. Manecke G., Heller H.//Chem. Ber. 1962. B. 95. S. 2700.
  85. Zon J.//Pol. J. Chem. 1979. V. 53. N 2. P. 541.
  86. Шокол В. А., Гамалея В. Ф., Молявко Л. И.//Журн. общ. химии. 1974. Т. 44. № 1. С. 90.
  87. Varlet J. M., Fabre G., Sauveur F. et al.//Tetrahedron. 1981. V. 37. N 7. P. 1377.
  88. Gruszecka E., Soroka M., Mastalerz P.//Pol. J. Chem. 1979. V. 53. N 11. P. 2327.
  89. Issleib K., Oehme H.//Chem. Ber. 1967. B. 100. S. 2685.
  90. Елфимова С. Н., Шишкин В. Е., Но Б. И.//Журн. общ. химии. 1985. Т. 55. № 7. С. 1650.
  91. Pietrusiewicz K. M., Zablocka M.//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. N 16. P. 1991.
  92. Haelters J. P., Corbel B., Sturtz G.//Phosphorus and Sulfur. 1988. V. 37. P. 41.
  93. Myers T. C., Jibril A. O.//J. Org. Chem. 1957. V. 22. N 2. P. 180.
  94. Даванков А. Б., Лейкин Ю. А., Рагайчак В., Коршак В. В.//Высокомолекуляр. соединения. 1973. Т. 15А. № 6. С. 1203.
  95. Cann P. F., Warren S.//Chem. Communns. 1970. N 16. P. 1026.
  96. Ogawa, Yasuaki; Yoshida, Hiroko; Kondo, Yasumitsu et al.//Пат. 7413123 Япония// С. А. 1974. V. 80. 121102.
  97. Дятлова Н. М., Темкина В. Я., Коллакова И. Д., Комплексоны. М.: Химия, 1970. 417 с.
  98. Ласкорин Б. Н., Федорова Л. А., Ступин Н. П. и др.//Докл. АН СССР. 1969. Т. 189. № 5. С. 1017.

Институт органической химии  
АН УССР, Киев