

УДК 547.26'118

© 1991 г.

N-ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ АМИДЫ И ТИОАМИДЫ

Забиров Н. Г., Шамсевалеев Ф. М., Черкасов Р. А.

Впервые систематизированы и обобщены сведения об амидах карбоновых и тиокарбоновых кислот, содержащих у амидного азота группировку с четырехкоординированным атомом фосфора. Рассматриваются методы синтеза, структура и некоторые химические свойства этого типа соединений, прототропная и фосфорилотропная таутомерия, их двойственная реакционная способность, структура и свойства некоторых их металлических и органических производных. Особое внимание уделено областям практического использования рассматриваемого класса веществ.

Библиография – 223 ссылки.

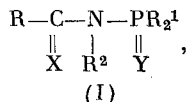
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2189
II. Методы синтеза	2190
III. Строение N-фосфорилированных амидов и тиамидов	2202
IV. Химические свойства	2206
V. Области практического применения	2211

I. ВВЕДЕНИЕ

Амиды карбоновых кислот — хорошо изученный и широко используемый в промышленности, сельском хозяйстве, в различных областях науки и техники класс веществ [1]. Однако тиамиды привлекли внимание исследователей лишь в последние десятилетия в связи с обнаружением среди них практически важных веществ, а также в связи с их высокой многообразной реакционной способностью и возможностью использования в органическом синтезе [2–5]. N-Функционализированные (в том числе и N-ацилированные) амиды и тиамиды такие, как фталимид, сукцинимид, их многочисленные производные также хорошо известны как высокоэффективные реагенты в органическом синтезе. Фосфорорганические аналоги этих полифункциональных веществ привлекли внимание специалистов в последние два десятилетия в результате установления исключительно широкого диапазона практически важных свойств у соединений этого типа.

Химия N-фосфорилированных амидов и тиамидов общей формулы (I)



R = Alk, Ar; R¹ = Alk, Ar, AlkO, ArO, AlkS, ArS, Alk₂N, Ar₂N и т. п., R² = H, Alk, Ar; X, Y = O, или S,

в своем развитии прошла три этапа. Синтезированные в начале XX в. [6–8] N-фосфорилированные амиды вплоть до 50-х годов практически не изучались, и лишь открытая в 50–60-е гг. А. В. Кирсановым [9] «фосфазореакция» позволила предложить целый ряд относительно удоб-

ных и простых путей синтеза этих веществ. Бурный всплеск интереса к N-фосфорилированным амидам — ФА (I, X=Y=O), N-тиофосфорилированным амидам — ТФА (I, X=O, Y=S), N-фосфорилированным тиамидам — ФТА (I, X=S, Y=O) и N-тиофосфорилированным тиамидами — ТФТА (I, X=Y=S) пришелся на 70–80-е гг., когда были обнаружены пестицидные свойства у веществ этого типа: был найден и начал производиться в промышленном масштабе O,S-диметил-N-ацетиламидотиофосфат — инсектицид широкого спектра действия, получивший коммерческое название «ацефат».

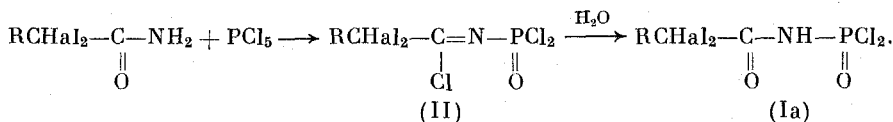
В последние годы среди фосфорорганических соединений общей формулы (I) были обнаружены высокоэффективные комплексообразователи, экстрагенты, антимикробные и противоопухолевые препараты и др. Все это стимулировало разработку удобных, простых и технологичных методов синтеза описываемых веществ, изучение их структуры и химических свойств.

В настоящем обзоре впервые предпринимается попытка систематизации и обобщения методов синтеза, структуры и свойств N-фосфорилированных амидов и тиамидов; анализа, там где это возможно, взаимосвязи между строением и реакционной способностью, а также другими свойствами, рассматриваемого типа органических производных фосфора.

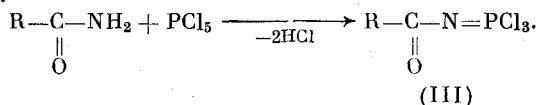
II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

1. Синтез N-фосфорилированных амидов

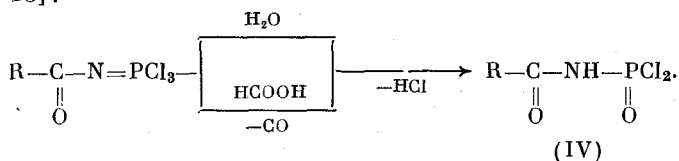
Первые ФА (I) были получены [6–8] фосфорилированием амидов α-галоген- и α-нитрокарбоновых кислот пятихлористым фосфором. Авторы этих работ полагали, что вначале образуются N-фосфорилимидоилхлориды (II), которые под действием влаги воздуха переходят в соответствующие ФА (I, R=Hal, H, NO₂).



В 1954 г. А. В. Кирсанов [9] вновь обратился к изучению реакции амидов карбоновых кислот с пятихлористым фосфором и установил, что первоначально образуются не имидоилхлориды (II), а трихлорфосфазоацилы (III) [9].

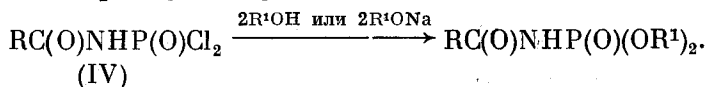


Этот химический процесс получил название «фосфазореакция». Образующиеся фосфазосоединения (III) крайне гигроскопичны и под действием гидроксилсодержащих реагентов легко превращаются в дихлорангидриды (IV) [10–13].

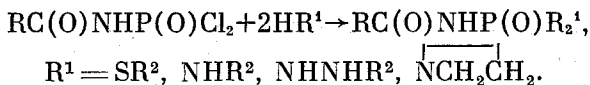


Дихлорангидриды ациламинофосфорных кислот (IV) можно легко превратить в соответствующие диафиры действием алкоголятов щелочных

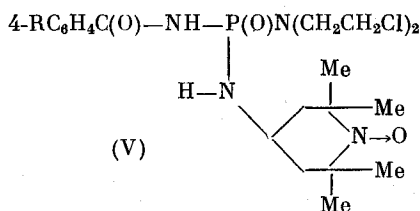
металлов или спиртов [14–20].



Аналогичным образом дихлорангидриды (IV) легко переводятся в дитиоэфиры [14, 19], бисэтиленимиды [21], диамиды [14, 19], гидразиды [22] общей формулы (I).

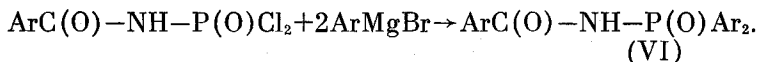


Последовательно действуя на дихлорангидриды ароматических ациламинофосфорных кислот (2,2-дихлорэтиламино в присутствии триэтиламина и далее (без выделения промежуточного соединения) 1-оксил-2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидином, получают фосфотриамиды (V), обладающие противоопухолевой активностью [23].

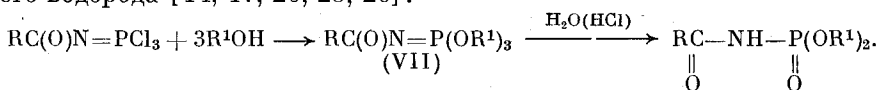


R = H, F, Me.

Для синтеза диарилфосфинильных производных амидов можно использовать арилмагнийбромиды; образующиеся при этом N-ациламинофосфинаты (VI) устойчивы к гидролизу [24].

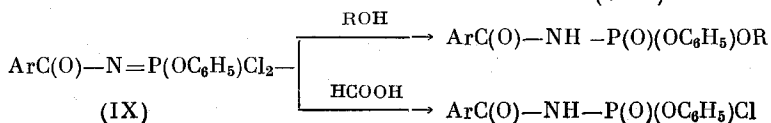
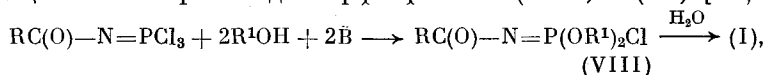


Последовательность стадий получения ФА, содержащих у атома фосфора эфирные группировки, может быть иной. Так, предложено этерифицировать трихлорфосфазосоединения действием спиртов или фенолов; образующиеся при этом триалкокси- или триароксацилфосфазены (VII) переводятся в ФА (I) действием воды, водного этанола или сухого хлористого водорода [14, 17, 20, 25, 26].

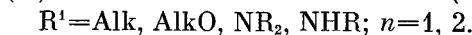
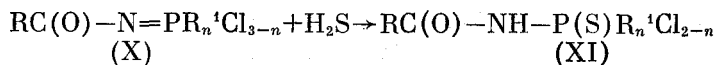


Следует отметить, что триароксацилфосфазены (VII) особенно легко гидролизуются: при действии влаги воздуха, воды или 96%-ного этанола они переходят в ФА (I, R¹=Ar) с очень высоким выходом [26–28].

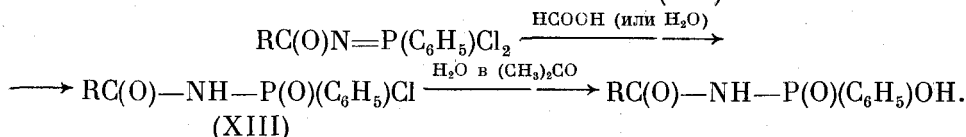
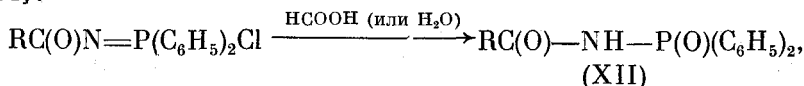
Другой путь превращения трихлорфосфазенов в соответствующие диэфиры ациламинофосфорных кислот заключается в частичном замещении атомов хлора и последующем гидролизе, алкоголизе или ацидолизе соответствующих монохлор- или дихлорфосфазенов (VIII) и (IX) [14, 17, 26].



Аналогичным образом, фосфозокарбацилы (X), содержащие у атома фосфора, наряду с одним или двумя атомами хлора алкильную, алкоксильную, амино- или другую органическую группировку, могут быть переведены действием сероводорода в ТФА общей формулы (XI) [29, 30].

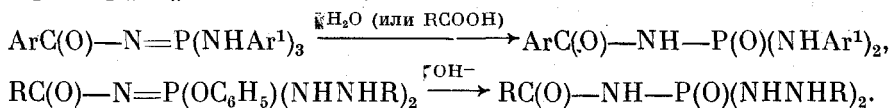


Р-Арилзамещенные ФА (XII) или (XIII) получают, используя реакции гидролиза или ацидолиза моно- или дифенилхлорфосфозокарбациллов [25, 31].



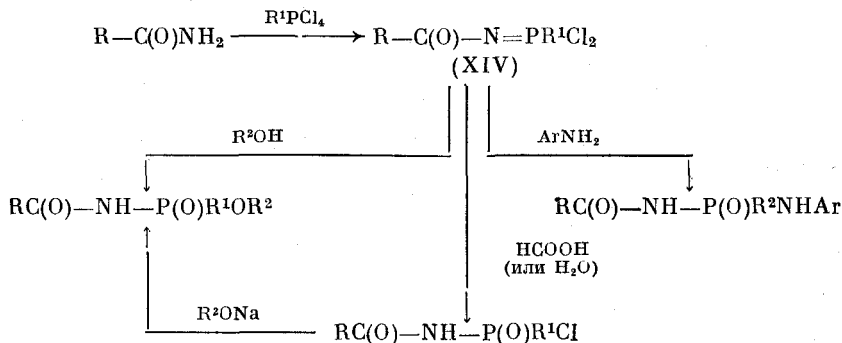
Монохлорированные ФА (XIII) легко превращаются в соответствующие ациламинофенилфосфоновые кислоты осторожным гидролизом с помощью водного ацетона [31].

Разработаны удобные методы синтеза диамидо- и дигидразидофосфорил-N-ациламидов путем гидролиза или ацидолиза соответственно триамидо- или тригидразидофосфозоарилов, образующихся при аминировании трихлорфосфозоацилов [22, 32].



Определенного структурного разнообразия ФА можно достичь, используя для фосфорилирования амидов вместо пятихлористого фосфора различные органические галогенфосфораны: фенил- [33], метил- [34] или трихлорметилтетрахлорфосфораны [35]. Реакции с этими фосфорилирующими агентами протекают труднее, чем с PCl_5 ; образующиеся при этом алкил(арил)дихлорфосфозоацилы (XIV) легко могут быть превращены в соответствующие ФА действием воды, кислот, спиртов или аминов описанными выше способами (схема 1).

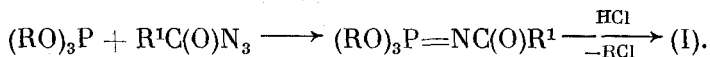
Схема 1



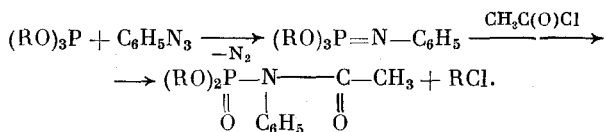
Методы синтеза N-фосфорилированных амидов, основанные на фосфореакции, достаточно просты и позволяют с хорошими выходами получать описываемые здесь соединения. Однако они не универсальны, по-

сколькx не все целевые соединения удается получить таким способом. Так, при взаимодействии амидов алкилкарбоновых кислот с PCl_5 помимо фосфорореакций протекают и побочные процессы — хлорирование амидов [9]. Вследствие чего этот метод малопригоден для синтеза N-фосфорилированных не ациламидов, не содержащих в ацильном фрагменте заместителей в частности известного пестицида — ацефата.

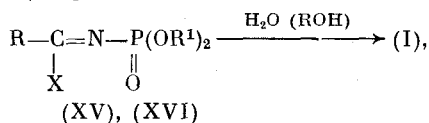
Альтернативным фосфорореакции методом синтеза N-ацилфосфазенов может служить реакция Штаудингера с использованием триалкилфосфитов и ацилазидов; превращение N-ацилимидофосфатов в целевые ФА достигается действием сухого хлористого водорода [36, 37].



Синтез ФА может быть осуществлен и иным путем: ацилированием N-арилфосфазенов хлористым ацетилom. Кабачником и Гиляровым [38] показано, что образующийся по реакции Штаудингера N-фенилтриалкилимидофосфат под действием хлористого ацетила переходит в N-фенил-N-ациламидофосфат. Это один из немногих описанных в литературе методов синтеза ФА с третичным атомом азота.

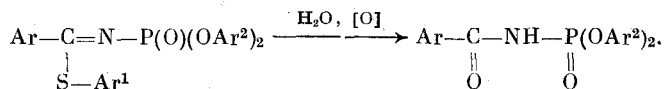


Ряд методов получения ФА основан на функционализации производных кислот пятивалентного фосфора, в которых атом фосфора связан с азотсодержащей неопредельной группировкой. Изомерные Р-хлор-N-ацилфосфазенам N-фосфорилированные иминохлориды (XV) подвергаются гидролизу или алкоголизу, давая соответствующие ФА, которые были также получены и в результате гидролиза N-фосфорилированных иминоэфиров (XVI) [16, 17, 28, 39].



$\text{X} = \text{Cl}$ (XV), OR^2 (XVI).

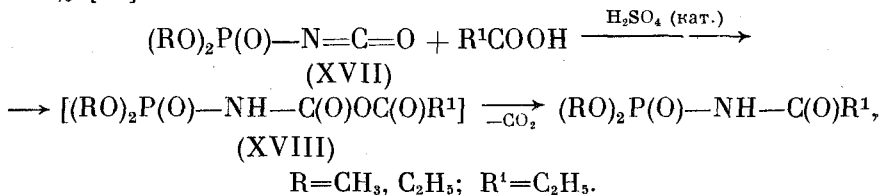
Необычный способ синтеза ФА, основанный на взаимодействии ариловых эфиров N-диароксифосфорилиминотиокарбоновых кислот с 25%-ным раствором пероксида водорода в уксусной кислоте или с концентрированной азотной кислотой, предложен в работе [40].



Подробной схемы реакции авторы не приводят.

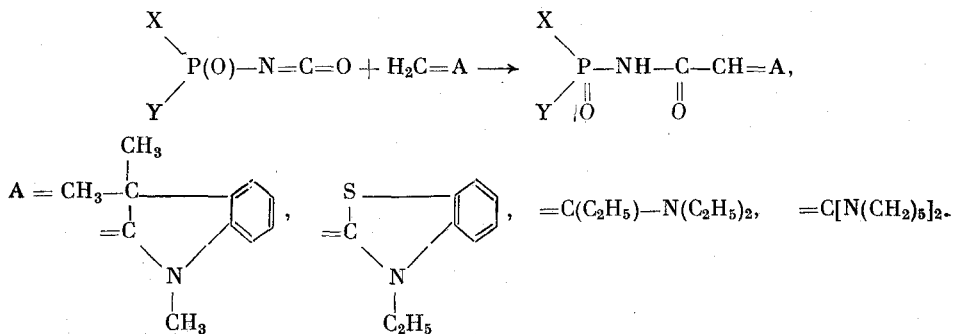
Многообразные ФА, содержащие в ацильном фрагменте различные функциональные группы, могут быть синтезированы из N-фосфорилизоцианатов и соединений с подвижным атомом водорода. Так, взаимодействие изоцианатов (XVII) с уксусной и пропионовой кислотами в присутствии каталитических количеств серной кислоты, проходящее, по-видимому, через стадии присоединения и последующего декарбоксилирования неста-

бильного промежуточного ангидрида (XVIII), приводит к ФА с выходом 36–61% [41].

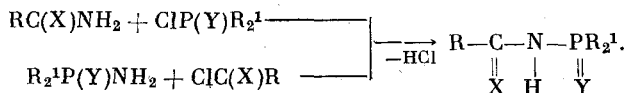


Отметим, что бензойная кислота в эту реакцию не вступает.

Для синтеза N-фосфорилированных производных амидов α,β -непредельных карбоновых кислот была использована еще одна реакция присоединения к фосфорилизоцианатам — взаимодействие с метиленовыми основаниями [42].



Приведенные выше методы синтеза ФА и ТФА основываются на функционализации различных непредельных соединений фосфора — веществ с определенным набором органических групп в ацильном и фосфамидном фрагментах молекул (I), получающихся путем многостадийных синтезов. Это, безусловно, накладывает на применимость таких исходных веществ в препаративных целях определенные, зачастую весьма существенные ограничения. Поэтому естествен тот интерес, который был проявлен исследователями к реакциям фосфорилирования амидов и тиамидов хлорангидридами кислот фосфора или ацилирования фосфорамидов галоген(тио)ацилами.



Наибольший успех был достигнут при использовании второй из этих реакций. Был предложен целый ряд методов синтеза (I), базирующихся на взаимодействии амидов (тио)фосфорорганических кислот с галогенацилатами. Реакции осуществляли как в присутствии акцепторов хлористого водорода [43–45], так и в их отсутствие [46–49]. Третичные ФА также предложено получать ацилированием N,N'-диорганиламидофосфатов галогенацилатами в присутствии пиридина [50]. Указанные методы вполне пригодны для синтеза кислородсодержащих ФА и обеспечивают приемлемые выходы целевых веществ (табл. 1).

В то же время для эффективного синтеза ТФА приходится прибегать к различным методам металлизации ациламидов, но даже в этих случаях выход ТФА сильно колеблется от 8 до 87% в зависимости от структуры исходных соединений [30, 51, 52]. Ацилирование амидов тиофосфорных кислот галогенацитами в ацетоне в присутствии КОН и краун-эфира

Таблица 1

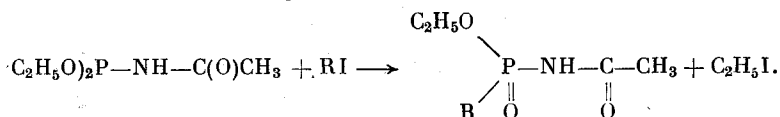
Синтез фосфорилированных амидов и тиоамидов ацилированием амидов и тиоамидов

Ациламиды	Ацилирующий агент	Условия проведения реакции	Продукты	Выход, %	Ссылки
Ацилирование фосфорамидов					
(RO) ₂ P(S)NHNa (RNH) ₃ P=S (RO) ₂ P(O)NH ₂	ClC(O)C ₆ H ₅ ClC(O)CCl ₃ ClC(O)R ¹	Бензол, 20° С Бензол, 20° С, Et ₃ N, 10 ч Без растворителя, 30° С, C ₆ H ₅ N(C ₂ H ₅) ₂ , 3 ч	(RO) ₂ P(S)NHC(O)C ₆ H ₅ RNHP(S)[NRC(O)CCl ₃] ₂ (RO) ₂ P(O)NHC(O)R ¹	50 Не указан 64–72	[30] [43] [45]
(EtO) ₂ P(O)NHR (RY)(R ¹ S)P(O)NHR ²	[CF ₃ C(O)] ₂ O ClC(O)R ³	Пиридин, 20° С Бензол, хлористый метилен, хлоро- форм, ТГФ, 0–60° С, 2–24 ч	(EtO) ₂ P(O)NRC(O)CF ₃ (RY)(R ¹ S)P(O)NR ² C(O)R ³	95 Не указан	[50] [47]
R ₂ P(S)NHNa (<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O) ₂ P(S)NH ₂	ClC(O)R ClC(O)C ₆ H ₅	ТГФ, 70° С, 3–5 ч Ацетон, 20° С, КОН, дибензо-18- краун-6, 15 мин	R ₂ P(S)NHC(O)R (<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O) ₂ P(S)NHC(O)C ₆ H ₅	8–87 36	[51] [52]
(R ¹ O) ₂ P(X)NH ₂ R(ClCH ₂ CHFO)P(S)NH ₂	ClC(O)R [CH ₃ C(O)] ₂ O	Ацетон, 20° С, КОН, краун-эфир Каталитические количества H ₂ SO ₄ (конц.), 20–55° С, 15 ч	(R ¹ O) ₂ P(X)NHC(O)R R(ClCH ₂ CHFO)P(S)–NHC(O)CH ₃	50–65 Не указан	[53] [57]
(RO) ₂ P(S)NH ₂	[CH ₃ C(O)] ₂ O	Хлористый метилен, H ₃ PO ₄ , кипяче- ние, 3 ч	(RO) ₂ P(S)NHC(O)CH ₃	98	[58]
(RO) ₂ P(S)NH ₂	R ¹ CH=C=O	Каталитические количества H ₃ PO ₄ в CH ₃ COOH, 20° С, 3 ч	(RO) ₂ P(S)NHC(O)CH ₂ R ¹	86	[59]
(RX)(R ¹ S)P(Y)NHR ² (RO) ₂ P(S)NH ₂ (C ₂ H ₅ O) ₂ P(S)NH ₂	CH ₃ C(O)OC(O)H ClC(O)C ₆ H ₅ ClC(O)C ₆ H ₅	ТГФ, N ₂ , C ₄ H ₉ I Бензол, NaOH Бензол, C ₅ H ₅ N	(RX)(R ¹ S)P(Y)NR ² C(O)H (RO) ₂ P(S)NHC(O)C ₆ H ₅ (C ₂ H ₅ O) ₂ P(S)NHC(O)C ₆ H ₅	88 15 25	[55] [30] [30]
Фосфорилирование ациламидов					
RC(X)NHNa C ₆ H ₅ C(O)NHNa CH ₃ C(S)NH ₂	CIP(S)R ₂ ¹ CIP(S)(OR) ₂ CIP(S)(OC ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₂	ТГФ, 70° С, 3–5 ч Бензол, кипячение, 3 ч Ацетонитрил, <i>трет</i> -C ₄ H ₉ OK, 20° С, 15 мин	RC(X)NHP(S)R ₂ ¹ C ₆ H ₅ C(O)NHP(S)(OR) ₂ CH ₃ C(S)NHP(S)(OC ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₂	46–89 20–60 15	[51] [30] [52]
RC(O)NH ₂ RC(O)NH ₂	CIP(S)(OR) ₂ CIP(S)(OR) ₂	NaH в ТГФ, кипячение, 16 ч Смесь ДМСО и бензола (1:5), КОН, 5–25° С	RC(O)NHP(S)(OR) ₂ RC(O)NHP(S)(OR) ₂	19 45	[54] [54]
CH ₃ C(O)NH ₂	1. [(C ₂ H ₅ O) ₂ P] ₂ O 2. RI	1. 20° С, 10 сут 2. 20–80° С, ≤6 ч	CH ₃ C(O)NHP(O)(R)(OC ₂ H ₅)	Не указан	[36]

В качестве ацилирующих агентов предлагалось использовать ангидриды карбоновых кислот: так, последовательным действием на фосфориамиды бутиллитием при -78°C , а затем смешанным ангидридом муравьиной и уксусной кислот получают широкий круг ФА и ФТА, обладающих пестицидным действием [55]. Ацилирование амидов тиокислот фосфора можно также проводить уксусным ангидридом в отсутствие катализаторов или при использовании каталитических количеств серной или фосфорной кислот [56–58]. В качестве ацилирующих агентов можно использовать также кетены в среде уксусной кислоты при катализе серной кислотой [59].

$$\begin{array}{l}
 (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(O)Cl} + \text{H}_2\text{N}-\text{C(O)}\text{R} + (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N} \xrightarrow[-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}\cdot\text{HCl}]{} \text{R}-\underset{\text{O}-\text{P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2}{\text{C=NH}} \\
 \longrightarrow \text{R}-\text{C}\equiv\text{N} + \text{HO}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P(OC}_2\text{H}_5)_2}}} \xrightarrow[-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}\cdot\text{HCl}]{\text{ClP(O)(OC}_2\text{H}_5)_2+(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\underset{\parallel}{\text{O}}-\underset{\parallel}{\text{P(OC}_2\text{H}_5)_2}.
 \end{array}$$

Однако, если в реакцию с фосфорхлоридами вводить не ациламиды, а их N-металлированные производные, реакция протекает в одну стадию по схеме замещения. Так, N-натриевые соли фосфорилируются хлортиофосфатами на 46–89% [51] (табл. 1). Тиофосфорилирование амидов в присутствии гидрида натрия осуществляется не очень эффективно (~18%), а в суперосновной среде (ДМСО – КОН) выход целевых ФА может быть увеличен до 45% [54].

$$(C_2H_5O)_2P-O-P(OC_2H_5)_2 + CH_3-\underset{\underset{O}{\parallel}}{C}-NH_2 \rightarrow (C_2H_5O)_2P-NH-C(O)CH_3 + (C_2H_5O)_2P(O)H, \quad \text{Схема 3}$$


2196

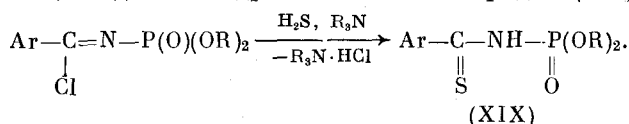
с необходимостью отделения целевых веществ от сопутствующего им диалкилфосфита, предопределяют лишь теоретическую значимость этого процесса.

2. Синтез N-фосфорилированных тиамидов

Несмотря на структурное сходство ФА и ФТА, методы, разработанные для получения ФА, могут быть перенесены на синтез их тиамидных аналогов с известными ограничениями. Для синтеза серосодержащих фосфорилированных ациламидов в последние годы предложены весьма специфичные реакции, основанные на присоединении тио- и дитиокислот фосфора к соединениям, содержащим кратные связи углерод-азот; аналогов таким процессам в химии кислородных кислот фосфора до настоящего времени не найдено. Все это предопределяет необходимость раздельного рассмотрения методов синтеза ФА и ТФА, с одной стороны, и ФТА и ТФТА — с другой.

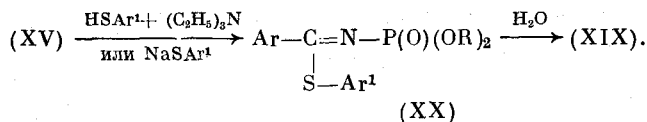
Попытки распространить фосфазореакцию на тиамиды, предпринятые Кирсановым с сотр. [61] в 1960 г., не увенчались успехом. Оказалось, что взаимодействие тиобензамида с PCl_5 в самых разных условиях не приводит к N-тиоацилфосфазенам, а протекает по иным маршрутам, приводя к смеси HCl , PCl_3 , PSCl_3 , нитрилов, тиодиазолов, а также других неидентифицированных веществ [61].

В то же время сульфогидролиз N-диалкокси- и N-диароксифосфорилиминоацилов протекает достаточно легко и приводит к образованию ФТА (XIX) по схеме, сходной с гидролизом иминохлоридов (XV).

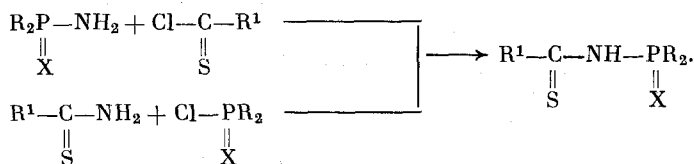


Реакция осуществляется при использовании третичных аминов и обеспечивает высокий выход целевых веществ (XIX) — 70–98% [61].

Превращение иминохлоридов (XV) в ФТА (XIX) предложено также [40] проводить, используя реакцию (XV, R — арил) с тиофенолом в смеси с третичными аминами или тиофенолятом натрия, промежуточно образующиеся тиоэфир (XX) путем гидролиза водно-спиртовыми растворами щелочей с выходом 60–90% дают ФТА (XIX).



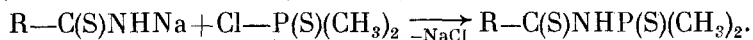
С целью разработки удобных методов синтеза ФТА и ТФТА из доступных исходных реагентов большое внимание исследователей было уделено изучению результатов взаимодействия в паре ациламид-хлорангидрид (см. также гл. II и табл. 1, 2), протекающих по схеме



Очевидно, первая из этих реакций заведомо бесперспективна в препаративном отношении, поскольку хлорангидриды тиокарбоновых кислот — вещества малодоступные, зачастую весьма лабильные, поэтому для синтеза

целевых веществ фосфорилирование тиамидов хлорангидридами кислот Р(IV) представляется более эффективным.

В 1967 г. было сообщено о попытках синтеза N-дифенилтиофосфинил-тиоацетамида взаимодействием дифенилхлортиофосфината с тиацетамидом, а также действием метиллития на дифенилтиофосфинилизотиоцианат [62]. Однако в обоих случаях вместо ожидаемого ТФТА (I, R=CH₃, R¹=C₆H₅, X=Y=S) был получен ацетонитрил и дифенилдитиофосфинат. Аналогичная картина наблюдается при действии дифенилхлортиофосфината на натриевую соль тиобензамида [63]. Однако последняя реакция позволяет получить диметилтиофосфинилзамещенные производные тиобензамида и фенилтиоацетамида (I, R=C₆H₅, R¹=CH₃, C₆H₅CH₂, R²=H, X=Y=S) с выходом 60–67% [51, 63] (табл. 2).

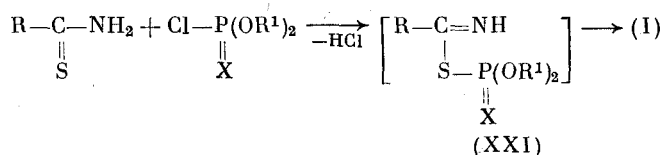


При взаимодействии диизопропилхлортиофосфата с калиевой солью тиацетамида, полученной действием *трет*-бутилата калия на тиацетамид, с выходом 15% был получен ТФТА (I, R=CH₃, R¹=OC₃H₇-*изо*, R²=H, X=Y=S) [64]. В результате действия того же фосфорилирующего агента на тиобензамид в присутствии гидрида натрия целевой продукт образуется в незначительном количестве [65]. В отсутствие оснований или при использовании слабых органических оснований фосфорилирование тиамидов фосфорхлоридами не происходит.

Недавно были предложены новые условия синтеза ФТА и ТФТА фосфорилированием тиамидов фосфорил- или тиофосфорилхлоридами в условиях межфазного катализа или в суперосновной среде (см. табл. 2). При использовании в качестве катализаторов четвертичных аммониевых солей в присутствии избытка 50%-ного раствора КОН можно получить ФТА и ТФТА с выходом 37–45% [53, 54, 66]. Если в этих межфазных реакциях четвертичные соли аммония и водную щелочь заменить твердым гидроксидом калия и проводить реакцию в присутствии краун-эфиров, можно избежать частичного гидролиза фосфорхлоридов и довести выход целевых соединений до 62–66% [53, 54, 66, 67].

Несмотря на безусловную технологичность фосфорилирования тиамидов в условиях межфазного катализа, этот метод не позволил авторам [64–66] осуществить реакцию тиацетамида с диалкилхлорфосфатами и тиобензамида с диметилхлортиофосфатом. Эти реакции удалось провести в так называемой суперосновной среде (COC) — суспензии твердого КОН в диметилсульфоксиде [53, 54, 66]. В этом случае могут быть получены целевые вещества (I) всех четырех типов, с любыми органическими группами у (тио)карбонильного и (тио)фосфорильного центров (табл. 2).

Можно предположить по аналогии с реакцией натриевых солей вторичных тиамидов с ацилхлоридами, протекающих с первоначальным образованием N-ацилизотиоамидов [68], что и взаимодействие тиамидов с фосфорхлоридами протекает по схеме первоначального замещения хлора в фосфорхлориде ациламид-анионом с образованием имидоилтиофосфатов (XXI), которые далее изомеризируются с 1,3(S→N)-миграцией (тио)фосфорильной группы, давая ФТА или ТФТА (I).



Очевидно, легкость образования интермедиата (XXI) определяется рядом факторов, в значительной степени компенсирующих друг друга. Дей-

Таблица 2

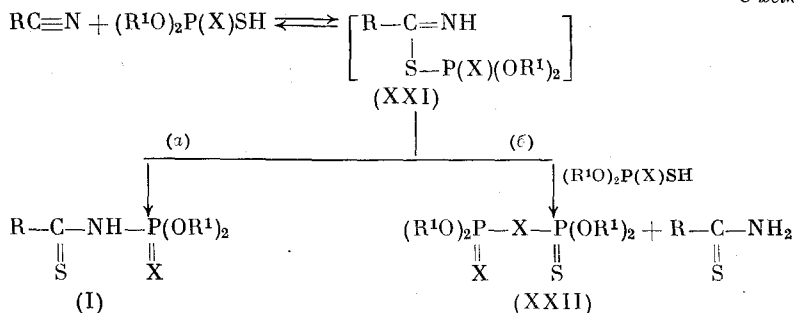
Фосфорилирование тиамидов

Тиамид	Фосфорилирующий агент	Условия проведения реакции	Продукты	Выход, %	Ссылки
$RC(S)NHNa$	$(CH_3)_2P(S)Cl$	ТГФ, кипячение	$RC(S)NHP(S)(CH_3)_2$	60–67	[51, 63]
$CH_3C(S)NH_2$	$(изо-C_3H_7O)_2P(S)Cl$	<i>трет</i> - C_4H_9OK в безводном CH_3CN	$CH_3C(S)NHP(S)(OC_3H_7-изо)_2$	15	[64]
$C_6H_5C(S)NH_2$	$(изо-C_3H_7O)_2P(S)Cl$	NaH , ТГФ, кипячение, 15 ч	$C_6H_5C(S)NHP(S)(OC_3H_7-изо)_2$	4	[65]
$RC(S)NH_2$	$(R^1O)_2P(S)Cl$	ТГФ, $R_4N^+Cl^-$ ($R=C_2H_5, C_4H_9$)	$RC(S)NHP(S)(OR^1)_2$	37–45	[53, 54, 66]
$RC(S)NH_2$	$(R^1O)_2P(S)Cl$	Дибензо-18-краун-6, КОН, ацетонитрил	$RC(S)NHP(S)(OR^1)_2$	51–66	[53, 54, 66, 67]
$RC(X)NH_2$	$(R^1O)_2P(Y)Cl$	ДМСО, КОН	$RC(X)NHP(Y)(OR^1)_2$	65–80	[53, 54, 66]

ствительно, в сильно основных средах обеспечивается относительно легкое депротонирование ациламина, но в то же время сильная сольватация атома Р(IV), несущего эффективный положительный заряд, затрудняет S_N2 -реакцию у четырехкоординированного атома фосфора. Что касается роли заместителей у атомов (тио)карбонильного углерода и Р(IV), то и их электронное влияние на скорость замещения достаточно противоречиво: увеличение акцепторных свойств R, с одной стороны, способствует отрыву протона от группы NH, но в то же время, очевидно, снижает нуклеофильные свойства сопряженного амиду аниона. Столь же неоднозначна взаимосвязь структура — реакционная способность в фосфорхлоридах. Здесь необходимо учитывать влияние всех группировок у Р(IV) как на реакцию фосфорилирования, так и на легкость изомеризации имидоильного интермедиата (XXI) в N-ацилфосфорамид (I); последний процесс, также протекающий по схеме S_N2 (гл. IV), опять-таки характеризуется сложным взаимоналожением различных внутри- и межмолекулярных сил. Таким образом, синтетический результат описываемого процесса определяется тонким балансом различных факторов (электронных, стерических, среды, катализатора) и объясняет необходимость выбора определенного метода синтеза в каждом конкретном случае.

Одним из специфических методов синтеза N-(тио)фосфорилированных тиаминов является взаимодействие моно- и дитиокислот фосфора с нитрилами [69—74]. Эти реакции протекают через стадию присоединения тиокислот фосфора по цианогруппе с образованием имидоил (ди)тиофосфатов (XXI). Последние претерпевают изомеризацию с 1,3(S→N)-миграцией (тио)фосфорильной группы и превращаются в N-(тио)фосфорилированные тиамины (I, X=S, Y=O, схема 4, путь а). Следует отметить, что имидоилы (XXI), обладая исключительно высокой фосфорилирующей способностью, уже в ходе реакции подвергаются расщеплению по P—S-связи под действием исходной тиокислоты, что приводит к образованию тиаминов и (три)тиопирофосфатов (XXII) в конкурирующем маршруте реакции (путь б).

Схема 4

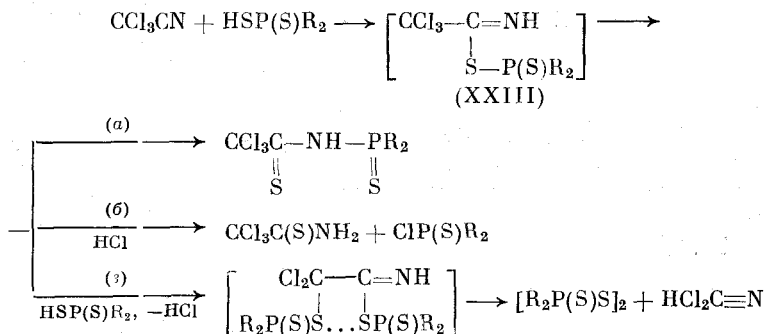


Выход фосфорамидов (I) зависит от природы нитрила, строения тиокислот фосфора, соотношения исходных реагентов, условий проведения реакций, а также присутствия примесей. Наиболее эффективно превращение в N-фосфорилированные тиамины (I) под действием дитиокислот фосфора осуществляется для ароматических нитрилов [71, 75—78]. Алифатические нитрилы образуют ФТА (I) с невысоким выходом или не образуют их вовсе; в этом случае реализуется преимущественно путь (б) [75]. Этот метод не позволяет получать N-дифенилтиофосфинилзамещенные тиамины, поскольку дифенилдитиофосфиновая кислота реагирует с нитрилами лишь по пути (б) [72, 79, 80].

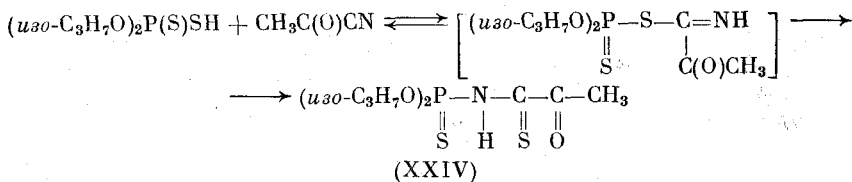
Диалкилмоно- и дитиофосфорные кислоты значительно менее активны в реакциях с нитрилами [65, 69, 70, 74]: выход ФТА (I) составляет всего

В соответствии со схемой 5 лишь один из трех параллельно протекающих маршрутов (путь *a*) с невысоким выходом приводит к ТФТА в результате изомеризации интермедиата (XXIII). Другие возможности стабилизации (XXIII) — его распад под действием хлористого водорода (путь *б*), образующегося по пути (*в*), который предусматривает реакцию (XXIII) с исходным дитиофосфатом. Окислительно-восстановительный процесс (путь *в*) завершается образованием бис(диалкилтиофосфорил)дисульфида и дихлорацетонитрила.

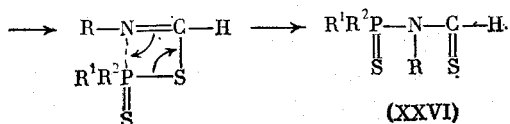
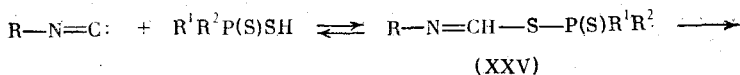
Схема 5



Не менее сложно протекают реакции дитиокислот фосфора с нитрилами бензоилмуравьиной и пировиноградной кислот [83, 84]. При этом образование ТФТА наблюдается лишь в реакции между ацетилцианидом и динизопропилдитиофосфорной кислотой. Соединение (XXIV) образуется с выходом лишь 12% [71, 84].



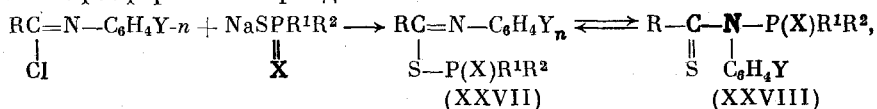
N-Фосфорилированные тиоформамиды легко образуются при взаимодействии дитиокислот фосфора с изонитрилами — этот процесс аналогичен реакции дитиокислот фосфора с нитрилами. Продукты α -присоединения дитиокислот фосфора к 2,6-диметил- или 2,6-диэтилфенилизонитрилу — имины (XXV) [84] — изомеризуются в N-тиофосфорилтиоформамиды (XXVI) [71, 86].



где $R = C_6H_{11}$, C_6H_5 , $4-CH_3C_6H_4$, $2,5-(CH_3)_2C_6H_3$, $2,6-(CH_3)_2C_6H_3$, $2,6-(C_2H_5)_2C_6H_3$; $R^1, R^2 = AlkO$.

Найдено [85], что перегруппировка (XXV) → (XXVI) описывается уравнением первого порядка. При замене этоксильного заместителя у атома фосфора на метоксильный скорость перегруппировки увеличивается; реакция резко замедляется при переходе от дитиофосфатов к дитиофосфонатам, а производные дифенилдитиофосфиновой кислоты и вовсе не способны перегруппировываться [85–87]. Склонность к изомеризации возрастает с увеличением нуклеофильности атома азота [79, 80]. При взаимодействии изонитрилов с диалкилфосфорными [88], монотиофосфорными и монотиофосфиновыми кислотами [89] формамиды аналогичной соединениям (XXVI) структуры получить не удается.

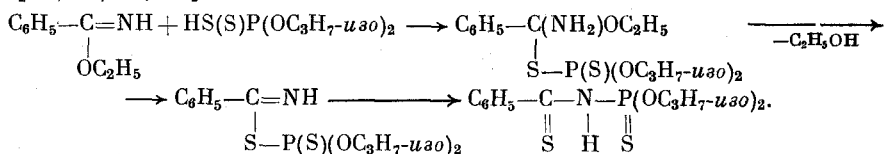
Третичные ФТА и ТФТА (XXVII) могут быть получены реакцией солей моно- и дитиокислот фосфора с имидоилхлоридами [87, 90]. При этом неопределенный реагент во всех случаях подвергается атаке атомом серы тиофосфорильной триады O–P–S.



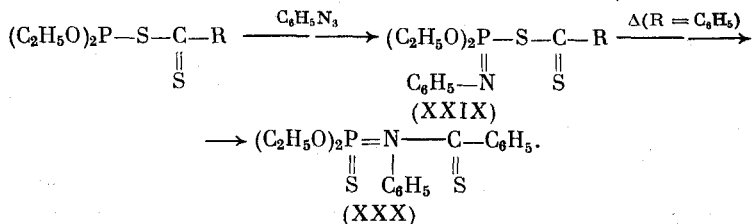
где R=C₆H₅, R¹=R²=AlkO, X=O, S, Y=H, Br, CH₃, CH₃O, NO₂.

В этих системах амидофосфаты (XXVIII) находятся в ряде случаев в равновесии со своими имидоильными изомерами (XXVII).

Тиофосфорилированные тиамины с невысокими выходами (3–5%) образуются также при взаимодействии дитиокислот фосфора с имидоэфирами [71, 82, 91, 92].



Недавно [93] была показана возможность получения ТФТА из фосфимидов (XXIX), претерпевающих имид-амидную перегруппировку, которая протекает с миграцией тиокарбонильной группы в триаде S–P–N. Процесс осуществляется уже в ходе ректификации продукта реакции Штаудингера (XXIX) и приводит к третичным аминам (XXX).



Подобная перегруппировка, но связанная с миграцией трифторацетильной группы в триаде O–P–N, отмечалась для O-ацилированных фосфазосоединений [94].

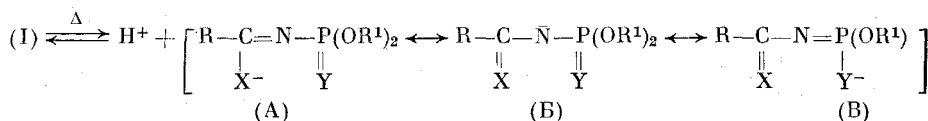
III. СТРОЕНИЕ N-ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИДОВ И ТИОАМИДОВ

Фосфорилированные амиды (I) всех четырех типов содержат три потенциальных реакционных центра — карбонильную (тиокарбонильную), фосфорильную (тиофосфорильную) группы и во вторичных аминах — подвижный N-связанный атом водорода. Каждая из этих групп способна достаточно легко мигрировать, и это предопределяет способность соединений (I)

участвовать в прото-, ацило- и фосфоротропных процессах [36, 51, 87, 95–97]. Вопросы, связанные с диссоциацией протона и миграцией его к основным центрам X, Y и N в (I), достаточно подробно освещены в литературе [36, 37, 51, 95–97].

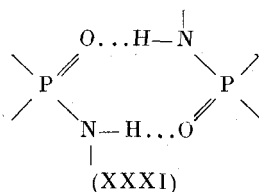
Амиды (I) относятся к кислотам средней силы: по данным потенциометрического определения констант их диссоциации в воде [36, 96] или водно-спиртовых смесях [36, 51, 95–99] значения pK_a колеблются в широком диапазоне 4,16–10,7 в зависимости от природы заместителей в ацильной и фосфорильной частях молекулы.

Были проведены многочисленные и разноплановые ИК-спектральные исследования соединений (I), главным образом с целью изучения возможности прототропии в этих веществах, а также для определения характера водородного связывания в них. Установлено [36, 37, 95, 97–104], что в обычных условиях в растворе и в конденсированной фазе они находятся исключительно в амидной форме и лишь при достаточно высоких температурах в растворе или расплаве может происходить диссоциация амидов, а электронная структура возникающего при этом аниона, очевидно, может быть описана резонансом ($A \leftrightarrow B \leftrightarrow C$).



В процессе изменения условий (растворение, плавление, нагревание) вклад каждой из структур может быть различным, и изменение электронной ситуации в анионе находит свое проявление в ИК-спектрах [104]. Отметим, кстати, что участие протона NH-группы во внутримолекулярном протонном обмене типа $P=S(O) \cdots H-N$ и $C=O(S) \cdots H-N$ фиксируется также данными спектроскопии ЯМР 1H и ^{31}P [105].

Тип водородного связывания и зависящий от этого характер ассоциации амидов (I) в значительной степени определяется структурой этих соединений. В ФА в образовании водородных связей в ассоциатах могут участвовать карбонильная группа ($C=O \cdots H-N$) [98, 101] или фосфорильный кислород ($P=O \cdots H-N$) [36]. В ФТА тиацильный фрагмент не участвует в образовании H-связи, и самоассоциация осуществляется по циклическому димерному типу (XXXI)

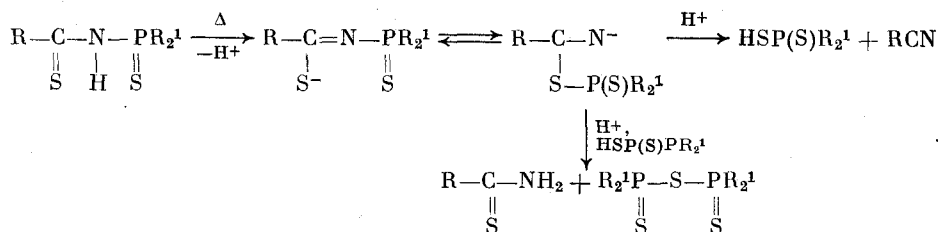


Анализ ИК-спектров ТФТА показал существенную зависимость характера H-связывания от природы ацильной группы в (I). Для производного тиацетамида (I, $R=CH_3$, $R^1=OC_3H_7$ -изо, $R^2=H$, $X=Y=S$) в твердой фазе осуществляется межмолекулярное H-связывание $C=S \cdots H-N$, которое легко разрушается при растворении вещества в CCl_4 . Для тиобензамидного аналога (I, $R=C_6H_5$, $R^1=OC_3H_7$ -изо, $R^2=H$, $X=Y=S$) характерно наличие H-связей $P=S \cdots H-N$, которые разрушаются в растворе [104]. Карбонильные аналоги этих соединений, в соответствии с данными [104], связаны межмолекулярно H-связями с участием карбонильного кислорода, однако и в твердой фазе, и в растворах нельзя отрицать возможности участия в H-связывании тиофосфорильной группы. Структура H-комплексов ФТА (I, $X=S$, $Y=O$) однозначно описывается как димер (XXXI); в этих соеди-

нениях тиокарбонильная группа Н-связей не образует. Для большинства соединений (I) в растворе или расплаве констатируют [104] наличие равновесия нескольких типов ассоциатов с различным электронным состоянием этих молекул.

Исследование методом ИК- и ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии поведения N-(диизопропокситиофосфорил)тиоацетамида при высоких температурах (80–170° С), а также данные работ [87, 97] позволили высказать суждение о характере химических процессов, происходящих в этих условиях (схема 6) [104].

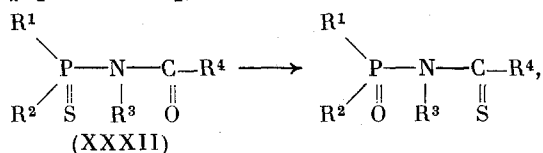
Схема 6



Идентификация среди продуктов термических превращений ТФТА нитрилов, тиоамидов, дитиофосфатов и тритиопирофосфатов недвусмысленно указывает на протекание, вслед за протолитической диссоциацией, амидо-тиофосфат-имидоилдитиофосфатной перегруппировки. Это достаточно редкий пример 1,3(N→S)-тиофосфорильной миграции во вторичных N-фосфориламидах (см. [87] и цитированную там литературу).

В то же время в третичных ТФТА миграция тиофосфорильной группы осуществляется достаточно легко: в некоторых случаях уже при комнатной температуре такие ТФТА находятся в виде таутомерной смеси, причем содержание компонент может достигать соотношения 1 : 1 [82, 87, 90]. Показано, что положение амид-имидного равновесия зависит от многих факторов и в наибольшей степени от природы органической группы у третичного атома азота¹.

Недавно [106, 135] было найдено, что третичные ТФА легко претерпевают изомеризацию, заключающуюся в обмене кислорода карбонильной группы с тиофосфорильной серой.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{изо-C}_4\text{H}_9\text{O}$.

При $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ или C_6H_5 процесс изомеризации осуществляется уже при 40° С, у вторичных амидов ($\text{R}^3 = \text{H}$) изомеризация не наблюдается. Скорость перегруппировки падает в ряду: (XXXII, а: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$) > (XXXII, б: $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}, \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) > (XXXII, в: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$). Бензоил-амиды ($\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$) перегруппировываются намного быстрее, чем ацетил-амиды ($\text{R}^4 = \text{CH}_3$).

В ряду кислородных аналогов (I, X=Y=O) миграцию фосфорильной группы от атома азота к атому кислорода отмечали в условиях съемки

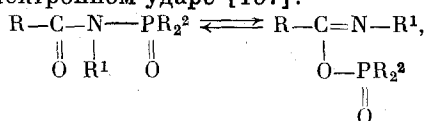
¹ Более подробно факторы, определяющие возможность осуществления фосфорилотропных процессов в соединениях типа (I), анализируются в обзорах [82, 87]. В настоящем обзоре, по необходимости — кратко, приводятся данные более поздних работ.

Таблица 3

Длины связей в соединениях общей формулы $\text{R}-\overset{\overset{\text{||}}{\text{X}}}{\text{C}}-\overset{\overset{\text{||}}{\text{R}^2}}{\text{N}}-\text{PR}_2^1$

Соединение	R	R ¹	R ²	X	Y	Длины связей, Å							Ссылки
						C=X	C—N	N—H	P=Y	N—P	N...Y	H...Y	
(I, а)	C ₆ H ₅	$\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$	H	O	O	1,211	1,376	0,71	1,475	1,671	2,84	2,14	[108]
(I, б)	<i>m</i> -IC ₆ H ₄	$\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$	H	O	O	1,226	1,364		1,428	1,661	2,78	1,81	[109]
(I, в)	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	$\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$	H	O	O	1,219	1,375	0,79	1,473	1,664	2,84	2,06	[110]
(I, г)	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	$\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$	H	O	O	1,215	1,385	0,98	1,482	1,664	2,89	1,91	[111]
(I, д)	CH ₂ =CHCH ₂ OC ₆ H ₄	$\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$	H	O	O	1,220	1,378		1,468	1,678	2,84	1,91	[112]
(I, е)	CH ₃	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	H	S	S	1,643	1,345	0,80	1,905	1,684	3,346	2,55	[64]
(I, ж)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	H	O	O	1,185	1,386	0,76	1,443	1,649	2,79	2,07	[113, 114]
(I, з)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	H	O	S	1,218	1,356	0,97	1,903	1,688	2,913	2,21	[52, 116]
(I, и)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	H	S	S	1,635	1,354	0,99	1,912	1,686	3,613	2,72	[115, 116]
(I, к)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	K	S	S	1,703	1,312		1,940	1,620	—	—	[113]
(I, л)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	Hg	S	S	1,733	1,286		1,980	1,610	—	—	[117, 118]
(I, м)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	Pb	S	O	1,740	1,268		1,492	1,634	—	—	[117, 119]
(I, н)	C ₆ H ₅	OC ₃ H ₇ - <i>нзо</i>	H	S	O	1,646	1,360	0,92	1,457	1,672	—	—	[119]
(I, о)	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	H	S	O	1,633	1,359	0,82	1,456	1,667	—	—	[116]

масс-спектров при электронном ударе [107].



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5; \text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3; \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{C}_2\text{H}_5.$

В табл. 3 приведены имеющиеся к настоящему моменту данные рентгеноструктурного анализа амидов (I) и некоторых их металлических производных, свидетельствующие об амидо(тио)фосфатной структуре этих веществ; при этом признаком существования каких-либо изомерных им систем не обнаружено. Анализируя структуру соединений (I) (табл. 3), следует отметить, прежде всего, что и бензоТЭФ [(соединение (I, а)], и его аналоги [соединения (I, б) — (I, д), табл. 3] и изученные авторами данного обзора соединения (I, е) — (I, и) ассоциированы за счет межмолекулярных водородных связей. Соединения (I, ж) и (I, н) представляют собой ассоциаты с водородными связями типа $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{P}$, причем в соединении (I, н) молекулы объединены в centrosymmetrichnye димеры, тогда как в кислородном аналоге (I, ж) в димер связаны кристаллографически независимые молекулы. В полностью сульфированном фосфорамиде (I, и) водородные связи обуславливают ассоциацию молекул в бесконечные одномерные винтовые цепочки. Соединение (I, з) образует одномерные цепочки, в которых молекулы объединены Н-связями типа $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$.

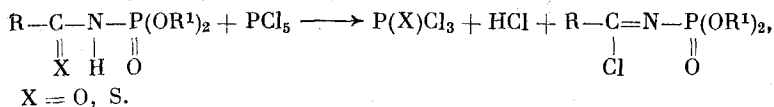
Длины связей $\text{P}=\text{S}$ и $\text{P}=\text{O}$ во всех изученных соединениях (I) обычные [120], а атом азота имеет плоскотригональную координацию, причем длины связей $\text{P}-\text{N}$ укорочены (одинарная связь $\text{P}-\text{N}$ равна 1,77 Å), что свидетельствует об их частичной двоевязанности. Все описываемые здесь молекулы содержат уплотненный фрагмент из атомов $\text{PNHC}(\text{Y})\text{C}$. Планарность этого фрагмента и длины связей в молекулах (I, ж) и (I, з) указывают на известную для пептидной группы π -делокализацию двойных связей: $\text{O}=\text{C}=\text{N}$.

В тиамид-анионе (I, к) длины связей $\text{P}=\text{S}$ и $\text{C}=\text{S}$ увеличены, а $\text{P}-\text{N}$ и $\text{N}-\text{C}$ сокращены по сравнению с длинами аналогичных связей в нейтральной молекуле (I, и), что свидетельствует о делокализации отрицательного заряда по пентаде XCNPY [113]. В ртутном и свинцовом комплексах (соединения (I, л) и (I, м)) длины связей $\text{C}=\text{S}$ и $\text{P}=\text{S}(\text{O})$ еще более увеличены и являются одинарными, а связи $\text{P}-\text{N}$ и $\text{N}-\text{C}$ еще более сокращены [117—119].

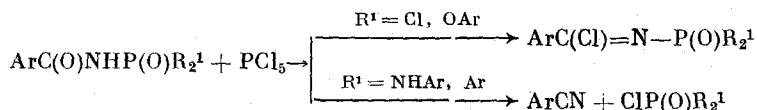
IV. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

N-(Тео)фосфорилированные амиды и тиамиды способны вступать в различные химические реакции, вовлекая во взаимодействие один или несколько своих потенциальных реакционных центров: подвижный атом водорода (во вторичных амидах (I)), нуклеофильные атомы кислорода или серы и электрофильные атомы фосфора и углерода в $\text{P}=\text{X}$ - и $\text{C}=\text{Y}$ -группах. Однако по своей реакционной способности рассматриваемые соединения (I) очень сильно отличаются друг от друга, в зависимости от природы и сочетания атомов X и Y в одной молекуле, а также от характера заместителей у (тио)карбонильного и (тио)фосфорильного центров.

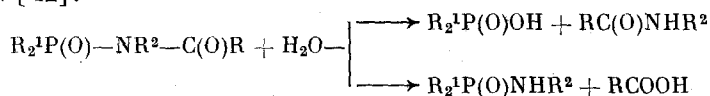
Фосфорилированные амиды (I, $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$) в химическом отношении достаточно инертны, и изучено лишь небольшое число реакций с их участием. Замещение атомов хлора у фосфорильного фосфора описано в разделе II.1. Получающиеся при алкоголизе дихлоридов диафиры (I, $\text{X}=\text{O}, \text{S}$) реагируют с пятихлористым фосфором, приводя к N-фосфорилированным имидохлоридам — синтонам для синтеза (I) [39, 61]; это удобный метод получения последних [12, 13, 17, 34, 121].



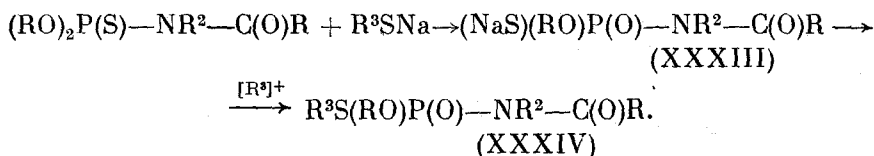
Направление реакции PCl_5 с N-фосфинилпроизводными ароиламидов зависит от природы заместителей в фосфинильной группе: дихлор- и диарилоксифосфинильные производные (I) также превращаются в имидоилы, тогда как бис(ариламино)- и диарилфосфиниламиды (I) распадаются до соответствующих хлорангидридов и ариlnитрилов [15, 24].



Будучи слабыми кислотами, ФА (I, $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$) легко переводятся в соответствующие соли действием щелочей или алкоголятов щелочных металлов [20, 122, 123]; в определенных условиях может осуществляться гидролиз ФА [124], который протекает либо с разрывом связи $\text{P}-\text{N}$ [38, 56], либо $\text{C}-\text{N}$ [42].

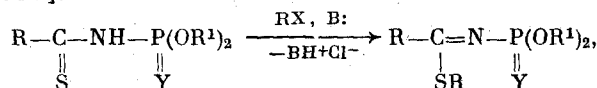


Алкилмеркаптит натрия, действуя на третичные ТФА, вызывает тионтиольную изомеризацию до тиолфосфиламида натрия (XXXIII), который далее легко переводится алкилгалогенидами в N-ацилированные тиолфосфаты (XXXIV) — гомологи и аналоги ацефата [46].



Попытки алкилирования ФА алкилгалогенидами в присутствии триэтиламина оказались безуспешными, не помогло даже длительное кипячение реакционной смеси [125]. Очевидно, нуклеофильность пентады OPNCO недостаточна для протекания реакции нуклеофильного замещения в этих условиях.

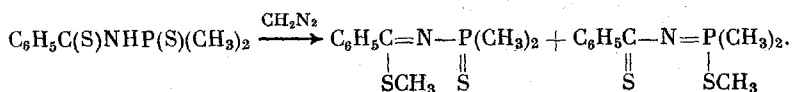
Введение вместо кислорода одного атома серы (X или Y) или двух значительно расширяет круг реакций, в которые способны вступать амиды (I). Алкилирование ФТА (I, $\text{X}=\text{S}$, $\text{Y}=\text{O}$) и ТФТА (I, $\text{X}=\text{Y}=\text{S}$) галогеналкилами протекает исключительно по атому серы тиокарбонильной группы [125–129].



$\text{Y} = \text{O}, \text{S}; \text{R} = \text{Alk}, \text{CH}_2\text{COOH}, \text{CH}_2\text{COOH} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3, \text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3, \text{CH}_2\text{CN}.$

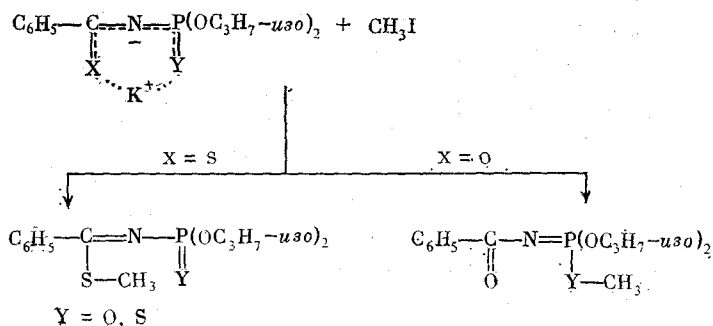
Строго селективно — по тиокарбонильному атому серы соединений (I) — идет алкилирование монохлоруксусной кислотой, ее эфиром, нитрилом и триэтиламмониевой солью [126].

В то же время, согласно данным [128], ТФА (I, $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{S}$) метилируются диазометаном на 90% по атому серы тиофосфорильной группы, а с 10%-ным выходом образуется продукт N-метилирования. Этот же алкилирующий агент метилирует атомы серы тиокарбонильной и тиофосфорильной групп в соотношении 6 : 5 [51].



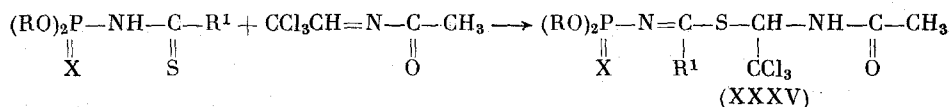
Перемещение реакционного центра при алкилировании иодистым метилом особенно четко выражено в реакциях калиевых солей всех четырех типов фосфориламинов (I) [124] (схема 7). Метилирование ФТА и ТФТА идет строго по тиокарбонильной группе, независимо от природы Y (O или S), и, наоборот, в ФА и ТФА направляется только на фосфорильный или тиофосфорильный центр. Во всех случаях выход продуктов алкилирования достаточно высок — 73–86% [129].

Схема 7



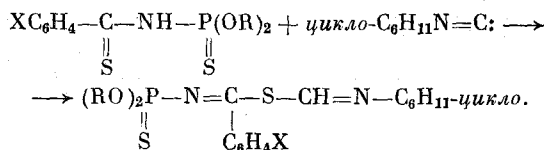
Таким образом, синтетический результат реакции алкилирования амидов (I), а также и сама возможность алкилирования, связаны как с природой нуклеофильных центров (I), так и с условиями реакций. Легче всего реакции идут по высоконуклеофильному и легко поляризуемому атому серы тиокарбонильной группы; тиофосфорильная и фосфорильная группы уступают ей по активности, а карбонильный кислород во всех случаях инертен в реакциях алкилирования. Методом стимулирования реакций алкилирования нуклеофильной пентады XCNPY является повышение основности среды — осуществление реакций в присутствии сильных оснований, краун-эфиров, в условиях межфазного катализа и суперосновной среды. Тип образующихся в результате алкилирования продуктов также связан с типом амида: тиокарбонильные соединения (I) дают имино-(тио)фосфаты; ациламиды (I) образуют фосфазосоединения (схема 7). Алкилирование интернального атома азота, очевидно, трудно осуществимо по стерическим причинам.

Высокая нуклеофильность тиокарбонильной группы в ФТА и ТФТА предопределяет их способность достаточно легко, в отсутствие катализаторов, присоединяться к соединениям с кратными связями углерод — азот. Взаимодействие их с N-ацетилтрихлорацетальдимином проходит в мягких условиях, с экзотермическим эффектом и завершается через несколько часов; выход аддуктов (XXXV) во всех случаях превышает 90% [130].

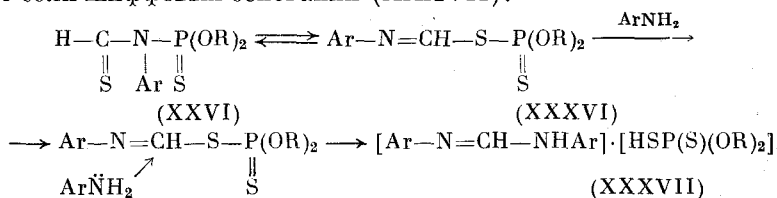


X=O, S.

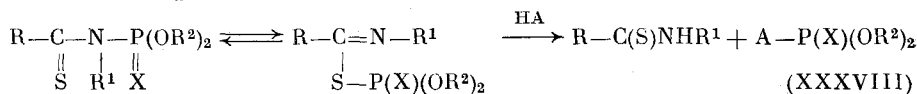
Аналогично, по атому серы тиокарбонильной группы происходит формимидирование ТФТА циклогексилизонитрилом [131].



Ряд реакций тиаамидов (I), очевидно, осуществляется путем первоначальной их изомеризации в имидоилтио- и дитиофосфаты. N-Фосфорилированные тиоформамиды (XXVI) взаимодействуют с ароматическими аминами, которые нуклеофильно атакуют метиновый атом углерода C-дитиофосфорилированного анила (XXXVI). Продуктами реакции являются дитиофосфатные соли шиффовых оснований (XXXVII).

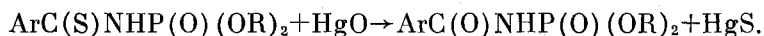


Последние получены также встречным синтезом — смешением дитиокислоты фосфора и анила [71, 86]. Аналогичным образом интерпретировано кислотное расщепление третичных ТФТА, происходящее под действием протонодонорных реагентов, в качестве которых могут выступать вода, монотиофосфорные, уксусная, тиоуксусная, трифторуксусная кислоты [132]. Полагают, что эта реакция, протекающая уже при комнатной температуре, связана с амид-имидоильной таутомерией, и именно появление имидоилдитиофосфата ответственно за наблюдаемое образование тиаамидов и ангидридов (XXXVIII) [132].

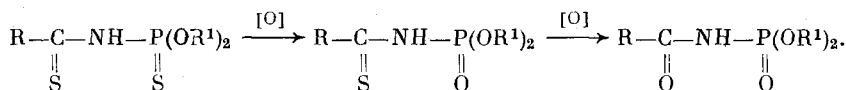


A=OH, XP(S)(OR³)₂, OC(O)CH₃, XC(S)CH₃, OC(O)CF₃.

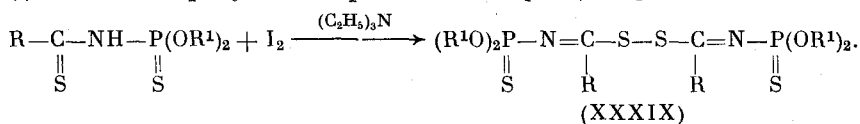
Изучен ряд окислительно-восстановительных процессов с участием ТФА и ТФТА; результат окисления зависит от природы окислителя. Оксид ртути заменяет тиаоацильный атом серы, превращая ФТА в ФА [61].



Оксиды азота, иод в присутствии КОН в этаноле, пероксид водорода последовательно заменяют оба атома серы на кислород в ТФТА, причем найдено [133], что вначале окисляется группа P=S, а затем C=S.



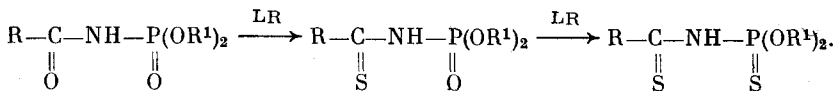
Иное течение реакции окисления отмечено при взаимодействии ТФТА с иодом в CCl₄ в присутствии триэтиламина [133, 134].



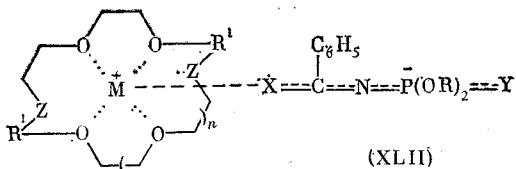
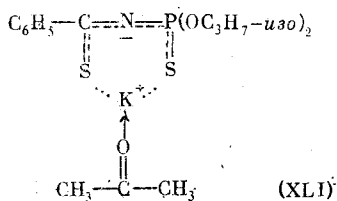
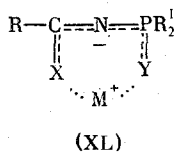
Дисульфид (XXXIX) получен в небольшом количестве и при взаимодействии ТФТА с оксидом свинца [119].

Отметим, что возможен и обратный процесс замены O на S — последовательное сульфирование ФА в ФТА [133] под действием такого высокоэффективного сульфлирующего реагента, как реагент Лоуссона (LR) —

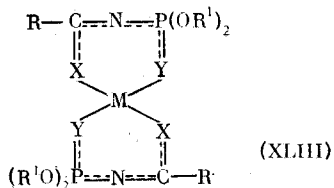
2,4-бис(*n*-метоксифенил)-1,2,3,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида [70].



В самое последнее время опубликованы сведения о синтезе и свойствах металлических солей (I), полученные в основном с участием авторов настоящего обзора [54, 67, 97, 113, 117—119, 136, 137]. Соли щелочных металлов (I) образуются при взаимодействии амидов и тиаамидов (I) со щелочами или алкоголятами щелочных металлов; эти соли могут быть также получены при фосфорилировании амидов или тиаамидов хлор(тио)фосфатами в условиях межфазного катализа в присутствии щелочей и краун-эфиров [104, 113]. Указанные методы позволяет синтезировать соли типа (XL), их сольват-комплексы (XLI), а также комплексы с краун-эфирами (XLII).

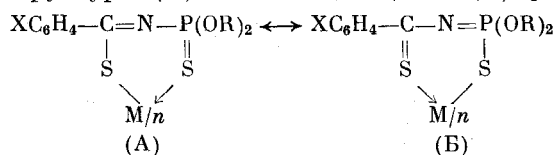

$$\text{X, Y} = \text{O, S}; \text{Z} = \text{O, NH}; n = 0, 1; \text{M} = \text{Na, K}; \text{R} = \text{Alk}; \text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_2 -$$

По типу (XL) построены комплексы Na^+ и K^+ [113, 117] независимо от природы атомов X и Y. Ионы двухвалентных металлов образуют с амидами (I) комплексы состава 1:2 [51, 66, 97, 118, 119, 136, 137], имеющие следующую структуру:



Комплексы (XLIII) образуются при взаимодействии амидов (I) как с различными солями металлов М ($M = Co^{2+}$, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Pd^{2+} , Hg^{2+} и др.), так и с их оксидами ($M = Hg$, Pb). Была исследована структура комплексов (XLIII), в которых $M = Ni(II)$, $Cu(II)$, $Hg(II)$, методами ИК-, ЯМР-, ЭПР-спектроскопии и сделано предположение о

том, что вклад структуры (А) намного выше, чем (В) [97, 136].



Спектрофотометрическое и потенциометрическое определение устойчивости комплексов ионов металлов позволило отметить возрастание прочности комплексов с серосодержащими лигандами; введение акцепторных заместителей X в бензольное кольцо ацильного фрагмента способствует ослаблению, а донорных — упрочнению комплексов состава ML_2 . Ртутный и свинцовый комплексы N-фосфорилированных тиамидов (XLIII) изучены методом рентгеноструктурного анализа [118, 119]; длины связей в этих комплексах приведены в табл. 3 (соединения (I, л) и (I, м)).

V. ОБЛАСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Как указывалось выше, наибольшего внимания среди рассматриваемых веществ типа (I), был удостоен O, S-диметил-N-ацетиламидотиофосфат, оказавшийся высокоэффективным инсектицидом широкого спектра действия с низкой токсичностью. Это соединение под коммерческим названием «ацефат» выпускается многими фирмами мира [138]. Ацефат — инсектицид контактного и ограниченно выраженного системного действия. Препарат сравнительно быстро разрушается в растениях, превращаясь в нетоксичные продукты. В почве полностью разрушается в течение года, персистентность средняя — порядка 15 дней. По данным французской фирмы «Шеврон», выпускающей ацефат в виде препарата «ортен», продолжительность его защитного действия составляет 7–10 дней [139].

Токсичность препарата LD_{50} оценка как низкая: 945 мг/кг (орально, крысы), 361 мг/кг (орально, мыши), 2000 мг/кг (дермально, кролики) [49, 139].

Опубликованы два обзора [140, 141], посвященные химии и биологии ацефата (данные этих работ в настоящий раздел обзора не включены). Ниже приводятся сведения об ацефате из более поздних публикаций. В литературе обсуждается широкий круг вопросов, связанных с активностью ацефата в борьбе с вредителями и болезнями сельскохозяйственных растений. Отмечена высокая активность против клещей и тлей [142–148], муравьев [149, 150], табачной и кукурузной совки [151, 152], личинок иксодового клеща [153] и термитов [154, 155]. Имеются данные о применении ацефата для борьбы с вирусными заболеваниями растений [156], а также в качестве средства, влияющего на рост и качество некоторых цветочных культур [157].

Предложен ряд синергических композиций, в которых наряду с ацефатом предложено использовать в качестве других составных частей 2,2-диметил-1,3-бенздиоксалил-4-метилкарбамат, метоксил или карбарил; перметрин, O,O-диметил-S-[α -(этоксикарбонил)бензил]дитиофосфат, O-(2-фенилпиазон-3-ил-6)-O,O-диэтилтиофосфат (1:4), этопрофос (1:3–5:1), базудин (1:4–4:1), 0,2–4% эпоксицированного льняного масла [157–179], которые с успехом применялись для борьбы с трипсом, листоблошкой, галловой тлей, гусеницами непарного шелкопряда, комнатными мухами, огневкой, комарами, листоверткой и др.

В связи с широким применением ацефата в сельском хозяйстве большое внимание было уделено разработке методов обнаружения остатков ацефата и его более токсичного метаболита O,S-диметиламидотиофосфата

(монитора) в окружающей среде [180–182]: в различных природных объектах [183], в биологических образцах [184], в пестицидных препаратах и технических продуктах [185], в воде, продуктах питания и в продуктах сельского хозяйства [186–191].

Большие усилия исследователей были направлены на создание многочисленных аналогов ацефата и его различных функционально-замещенных производных. Ниже указан спектр органических фрагментов, связанных с N-ацетиламидофосфорильным остовом соединений (I): $(R^1Y) \cdot (R^2S)P(O) - NR^3 - C(O)R^4$, где R^1 и $R^2 = C_1 \div C_6$ -алкил, алкенил, алкинил, $R^3 = H$ или $C_1 \div C_{18}$ -алкил, $R^4 = H$, $C_1 \div C_{18}$ -алкил, $C_3 \div C_8$ -циклоалкил, $C_2 \div C_{18}$ -алкенил, $C_3 \div C_{18}$ -алкинил, $Y = O, S$ [48, 49, 192]; $(R^1S)(R^2O)P(O) - NR^3 - C(O)R^4$, где $R^1 = CH_3, C_2H_5, CH_2 = CHCH_2, CH \equiv CCH_2, R^2 = CH_3, C_2H_5, R^3 = H, CH_3, R^4 = H$, алкил, галогеналкил, алкоксил, тиоалкил, алкоксиалкил, алкилтиоалкил, алкенил, $(CH_2)_n C_6H_5$ ($n = 1, 2$), $CH = C(CH_3)_2, CH = CHC_6H_5, CH_2YC_6H_5$ ($Y = O, S$) [49, 193]; $(R^1O)_2P(S) - NH - C(O)R$, где $R^1 = C_1 \div C_3$ -алкил, R - алифатический остаток, содержащий 0–4 атома галогена, $C_6 \div C_{12}$ -арил, содержащий 0–2 атома галогена [58]; $(R^1O)_2P(S) - NH - C(O)CH_2R^2$, где $R^1 = C_1 \div C_3$ -алкил, $R^2 = H$, алифатический остаток [59].

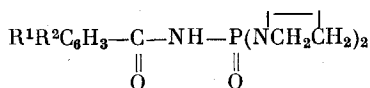
Установлено, что N-фосфорилированные и N-тиофосфорилированные амиды галогенкарбоновых кислот обладают высокой гербицидной [194], фунгицидной [194–197] и антимикробной [198] активностью; галогеналкильные группы в О-эфирном радикале у фосфора в ацетилтионфосфатах и -фосфонатах [56, 57] также обеспечивают пестицидные свойства амидов (I).

Получены патенты на активные в качестве инсектицидов соли ацефата и его аналогов формулы $M^{2+}[(R^1O)(R^2S)P(O) - N = C(O^-)R]_2$, где $M = Ca, Ba, R^1, R^2 = C_1 \div C_6$ -алкил, $R = C_1 \div C_{18}$ -алкил [122]; $MS(R^1O)P(O) - NR^2 - C(O)R$, где $M = Na, K, NH_4, R^1 = C_1 \div C_6$ -алкил, алкенил или алкинил, $R^2 = H, C_1 \div C_6$ -алкил, $R = H$, алкил, фенил, аралкил или алкарил, который может содержать фтор, хлор, бром, $C_1 \div C_4$ -алкилтиогруппу [199].

Отметим, что S-натриевые производные предложено использовать в качестве полупродукта в синтезе аналогов ацефата путем их взаимодействия с алкилгалогенидами или алкилсульфонатами [123] (см. также гл. IV и [46]).

Предпринимались многочисленные исследования с целью установления взаимосвязи между структурой и инсектицидной активностью препаратов группы ацефата (см. [49] и цитированную там литературу). Было найдено, что наибольшее влияние на биологическую активность ФА и ФТА оказывает ближайшее окружение у атома фосфора. Так, наличие алкоксильных или тиоалкильных групп у атома P(IV) придает амидам (I) пестицидную активность. Введение к атому фосфора в этих соединениях этилениминных группировок обуславливает им другое важное практическое свойство — выраженную противовирусную активность [108–112]. Отмечено при этом, что по данному виду активности N-диэтилениминофосфорильные производные замещенных бензамидов превосходят практически все известные химические соединения, обладающие аналогичным видом действия [200].

Наиболее широко в этом типе соединений (I) исследованы фармакологические свойства бензоилдиэтилентриамидофосфатов — препарата бензоТЭФ, (XLIV), фторбензоТЭФ (XLV), диодбензоТЭФ (XLVI) [108–112].



(XLIV)–(XLVI)

(XLIV): $R^1 = R^2 = H$; (XLV): $R^1 = H, R^2 = 4-F$; (XLVI): $R^1 = R^2 = 2,5-I$.

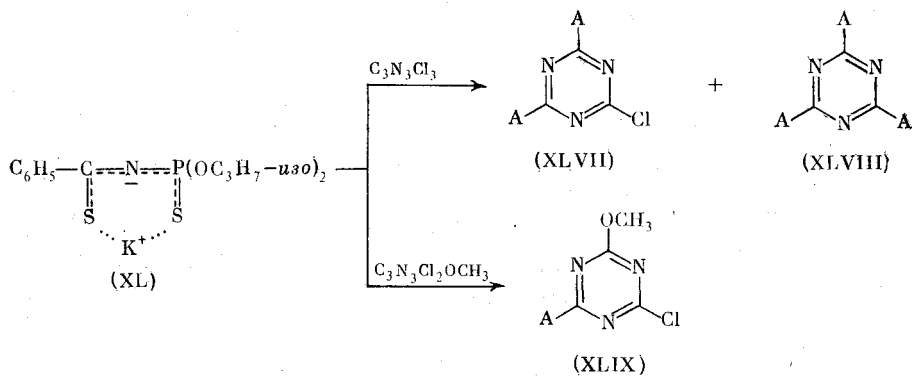
Клинические испытания выявили высокую эффективность бензоТЭФ при раке яичников и легких, а также определенный лечебный эффект при раке молочной железы, желудка и при других злокачественных заболеваниях [201]. Введение в бензольное кольцо бензоТЭФ атомов галогена привело к расширению спектра терапевтического действия этих веществ, обладающих выраженными антибластическими свойствами [202]. Синтезированы и другие аналоги бензоТЭФ, а исследование токсичности этих соединений при подкожном и внутривенном введении показало, что арил- и ацилэтилентриамиды, описанные в работах [21, 203–209] за небольшим исключением, обладают меньшей токсичностью, чем широко используемый в медицинской практике препарат ТЭФ — трис-(этиленимино)фосфат, — который характеризуется довольно высоким значением $LD_{100} - 30 \text{ мг/кг}$ [200].

Ввиду широкого применения этих соединений в медицине, в литературе достаточно широко освещен вопрос о методах идентификации и количественного определения их в фармакологических препаратах и живых организмах [210–214].

В последние годы широко исследуются другие области фармакологического использования фосфорилированных N-апиламидов (I). В ряде работ [67, 215], выполненных при участии авторов данного обзора, изучена антивирусная активность описываемых здесь веществ. Было, в частности, установлено, что ацефат и ТФТА (I, $R = CH_3$, $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Y = S$) и его тиобензамидный аналог защищают животных (белые мыши) в условиях гриппозной пневмонии. Их кислородный аналог — ФА (I, $R = C_6H_5$, $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Y = O$) — антивирусными свойствами не обладает, но его водорастворимое N-натриевое производное обладает наиболее выраженным в выбранном ряду соединений антивирусным действием [67]. При сравнении антивирусной активности тиацетамида и его N-фосфорилированного аналога было отмечено, что хотя различие в фармакологическом действии между ними невелико, фосфорсодержащий препарат менее токсичен.

Антивирусные свойства обнаружены также у других металлических производных амидов (XL) и (XLIII) [216], а также их комплексов с краун-эфирами (XLII) [215]. Оказалось, что антивирусная активность этих солей практически не зависит от вариации органических фрагментов; основное влияние оказывает природа металла. Сопоставление антивирусных свойств краун-эфиров и их производных типа (XLII) [215] показало полное отсутствие таковых у макроциклических эфиров и, наоборот, высокую активность амидов (XLII). Полагают, что ответственным за биологические свойства является фосфорсодержащий фрагмент, а макроцикл выполняет роль липофилизирующего начала, а также придает им способность легко проникать через клеточные мембраны, т. е. способствует скорейшей доставке антивирусного фрагмента в клетку [215].

В поисках новых типов биологически активных веществ были синтезированы и испытаны различные функционализированные N-фосфорилированные амиды и тиамины. Алкилированные производными хлоруксусной кислоты амиды (I) (см. гл. II) [126, 216, 217] по своей инсектоакрицидной активности значительно уступают своим предшественникам (I). Однако функционализация калиевой соли ТФТА цианурхлоридом и его метоксипроизводным приводит к продуктам замещения состава 2 : 1 (XLVII) и 3 : 1 (XLVIII) в первом случае и 1 : 1 (XLIX) — во втором. В этом ряду производных триазина продукты (XLVII) и (XLVIII) проявляют высокую фунгицидную, гербицидную и инсектицидную активности. Продукт замещения состава (XLVII) превышает в 2,5 раза по своей активности против свекловичной тли эталон — карбофос [218].



Среди металлических производных (XLIII) — комплексов Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Hg(II), Pb(II), Ag(I) — также найдены соединения, обладающие инсектицидными, фунгицидными и противовирусными свойствами [54, 216, 218].

Синтез многочисленных металлических производных амидов (I) позволил расширить выявленный диапазон их практически полезных свойств. Найдено [54, 97, 136, 137], что ТФТА могут быть использованы как экстракционные реагенты сравнительно большой емкости, в частности, для отделения меди от железа, цинка, свинца, никеля, кобальта и других элементов. Описан метод применения N-диизопропокситиофосфорилтиобензамида в жидкостном ионообменном электроде для определения ртути в присутствии ионов следующих металлов: Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Mn(II), Fe(III), Cr(III), Be(III), Al(III), Ag(I) [219].

Интересные новые области применения амидов (I) и их металлических производных (XL) найдены авторами обзора в сотрудничестве с другими исследователями. Так, был показан ингибирующий эффект амидов (I) в процессе коррозии сталей в концентрированных растворах минеральных и карбоновых кислот. При этом оказалось, что соединения (I), содержащие P=S- или C=S-группы, проявляют более высокое защитное действие по сравнению с их P=O- или C=O-аналогами; степень защиты сталей в кислотах разной концентрации составляет 70–99,5%. Эти вещества могут быть использованы как в травильных кислотных растворах, так и в гальванических системах [220].

Калиевые и натриевые соли (XL) обладают хорошими сорбционными свойствами. И в этом случае замена кислорода в ФА на атомы серы при прочих равных условиях приводит к повышению хроматографических факторов полярности по всем стандартным сорбатам; такое же изменение наблюдается при переходе от Na⁺- к K⁺-соли. Найдена также зависимость энергии взаимодействия сорбируемой молекулы от строения органических групп сорбентов, что предопределяет их селективность [221].

Наконец, отметим, что макроциклические комплексы структуры (XLII) проявляют жидкокристаллические свойства. Плавясь, соединения (XLII) переходят в гомогенные смектические капли (сферолиты). При охлаждении последних под действием пучка света микроскопа в них быстро прорастают нити конфокальной текстуры. В этих комплексах образуются смектики со структурированными слоями. Соединения (XLII) представляют несомненный интерес, поскольку они относятся к числу мезоморфогенов, образующих электропроводящую мезофазу. В от-

личие от комплексов с краун-эфирами (XLII) сами соли щелочных металлов (XL) жидкокристаллическими свойствами не обладают [113, 222, 223].

* * *

Представленный в настоящем обзоре материал указывает, на наш взгляд, на несомненную перспективность уже осуществленных и дальнейших исследований в химии фосфорилированных амидов. Особенно это касается расширения возможных областей практического использования N-(тио)фосфорилированных амидов и тиоамидов. Будучи сравнительно доступными полифункциональными производными амидофосфатов и обладая широкой и разнообразной реакционной способностью, соединения (I) еще мало изучены как полупродукты органического синтеза; немногочисленны реакции функционализации пентады XCNPY, в особенности это касается реакций, протекающих с участием (тио)фосфорильного центра. Интригующим является вопрос о возможности участия в химических превращениях амидного центра вторичных амидов. Ждут своей количественной оценки вопросы взаимосвязи структуры и реакционной способности амидов (I) в реакциях функционализации и в разнообразных таутомерных процессах. Очевидно, много нового может быть найдено при дальнейшем изучении комплексообразующей способности соединений (I), их экстракционных свойств, а также при использовании их как аналитических реагентов для определения и отделения ионов тяжелых металлов, например, в природных объектах, в сточных водах и других промышленных отходах. Другие важные и интересные вопросы, сопряженные с химией и применением (I) и их производных, трудно предугадать.

ЛИТЕРАТУРА

1. The chemistry of amides/Ed. J. Zabicky. L. etc.: Intersci. Publ. 1970. 927 p.
2. Петров К. А., Андреев Л. Н. // Успехи химии. 1971. Т. 40. С. 1014.
3. Singh H. // J. Indian Chem. Soc. 1979. V. 56. P. 545.
4. Walter W., Ruback W., Meese C. // Chem. Ber. 1980. B. 113. S. 171.
5. Петров К. А., Андреев Л. Н. // Успехи химии. 1969. Т. 38. С. 41.
6. Steinkopf W. // Berichte 1908. B. 41. S. 3571.
7. Steinkopf W. // J. prakt. chem. 1910. Bd. 81. S. 97.
8. Titherley A. W., Worrol E. // J. Chem. Soc. 1909. V. 95. P. 1143.
9. Курсанов А. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1954. С. 646.
10. Курсанов А. В., Макитра Р. Г. // Журн. общ. химии. 1956. Т. 26. С. 907.
11. Курсанов А. В., Макитра Р. Г. // Там же. 1956. Т. 26. С. 905.
12. Курсанов А. В., Деркач Г. И. // Там же. 1956. Т. 26. С. 2009.
13. Курсанов А. В., Деркач Г. И. // Там же. 1958. Т. 28. С. 1887.
14. Загнибида Д. М., Рудавский В. П. // Хим. фарм. журн. 1976. Т. 10. С. 42.
15. Деркач Г. И., Лепеса А. М. // Журн. общ. химии. 1964. Т. 34. С. 525.
16. Деркач Г. И., Лепеса А. М., Курсанов А. В. // Там же. 1981. Т. 31. С. 3424.
17. Курсанов А. В., Деркач Г. И. // Там же. 1956. Т. 26. С. 2631.
18. Шокол В. А., Деркач Г. И. // Там же. 1965. Т. 35. С. 1468.
19. Деркач Г. И., Рудавский В. П., Коваль А. А. и др. // Там же. 1967. Т. 37. С. 445.
20. Курсанов А. В., Макитра Р. Г. // Там же. 1958. Т. 28. С. 35.
21. Проценко Л. Д., Корнев К. А. // Укр. хим. журн. 1958. Т. 24. С. 636.
22. Рудавский В. П., Кондратенко В. И., Кучерова М. Н. // Журн. общ. химии. 1971. Т. 41. С. 1456.
23. Проценко Л. Д., Аеруцкая И. А., Днепровая Т. Н. и др. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. С. 803.
24. Деркач Г. И., Губницкая Е. С., Курсанов А. В. // Журн. общ. химии. 1961. Т. 31. С. 3679.
25. Деркач Г. И., Губницкая Е. С. // Там же. 1964. Т. 34. С. 604.
26. Деркач Г. И., Губницкая Е. С., Шокол В. А. и др. // Там же. 1962. Т. 32. С. 1201.
27. Деркач Г. И., Шокол В. А., Курсанов А. В. // Там же. 1960. Т. 30. С. 3393.
28. Шевченко В. Н., Коваль А. А., Курсанов А. В. // Там же. 1968. Т. 38. С. 555.
29. Деркач Г. И. Автореф. ... д-ра хим. наук. Казань: Казан. гос. ун-т, 1964. С. 10.
30. Almasi L., Paskucz L. // Chem. Ber. 1966. B. 99. S. 3293.

31. Деркач Г. И., Губницкая Е. С., Шокол В. А. // Журн. общ. химии. 1962. Т. 32. С. 1874.
32. Деркач Г. И., Губницкая Е. С., Кирсанов А. В. // Там же. 1961. Т. 31. С. 3746.
33. Шевченко В. Н., Мухамед Эль Дик, Пинчук Л. М. // Там же. 1969. Т. 39. С. 1514.
34. Шокол В. А., Гамалея В. Ф., Деркач Г. И. // Там же. 1969. Т. 39. С. 1867.
35. Шокол В. А., Гамалея В. Ф., Деркач Г. И. // Там же. 1967. Т. 37. С. 1147.
36. Кабачник М. И., Гиляров В. А., Чхеиди Чхезиде и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1962. С. 1589.
37. Кабачник М. И., Гиляров В. А., Попов Е. М. // Там же. 1961. С. 1022.
38. Кабачник М. И., Гиляров В. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1956. С. 790.
39. Кирсанов А. В., Деркач Г. И. // Журн. общ. химии. 1959. Т. 29. С. 600.
40. Кирсанов А. В., Шокол В. А. // Там же. 1961. Т. 31. С. 582.
41. Никоноров К. В., Лагатов З. Я., Антохина Л. А. // Там же. 1982. Т. 52. С. 2645.
42. Иванова Ж. М., Михайлик С. К., Шокол В. А. и др. // Там же. 1969. Т. 39. С. 1504.
43. Пат. 3336419 США // С. А. 1968. V. 69, 77479.
44. Кирсанов А. В., Деркач Г. И., Макигра Р. Г. // Журн. общ. химии. 1958. Т. 28. С. 1227.
45. Алимов П. И., Левкова Л. Н., Антохина Л. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1972. С. 147.
46. Пат. 3845172 США // РЖХим. 1975. 180380П.
47. Пат. 3716600 США // РЖХим. 1974. 2Н495П.
48. Пат. 3914417 США // РЖХим. 1976. 160314П.
49. Magee P. S. // Res. Rev. 1974. V. 53. P. 3.
50. Challis B. C., Hey J. N. // J. Chem. Soc. Perkin Pt. II. 1987. P. 1489.
51. Bödeker J., Zärtner H. // J. prakt. chem. 1976. B. 318. S. 149.
52. Соловьев В. Н., Чехлов А. Н., Забиров Н. Г., Черкасов Р. А. // Журн. общ. химии. 1988. Т. 58. С. 2424.
53. Забиров Н. Г., Шамсеев Ф. М., Черкасов Р. А. // V Всесоюз. симпозиум по орган. синтезу: Тез. докл. М., 1988. С. 79.
54. Забиров Н. Г., Шамсеев Ф. М., Черкасов Р. А. // XIV Менделеевский съезд: Тез. докл. Ташкент, 1989. Т. 1. С. 256.
55. Пат. 4544553 США // РЖХим. 1986, 200337П.
56. Leary J. B. // С. А. 1974. V. 80. 104704.
57. Пат. 2738508 ФРГ // РЖХим. 1980. 100312П.
58. Пат. 3732344 США // РЖХим. 1974, 6Н64П.
59. Пат. 3775519 США // РЖХим. 1974, 22Н606П.
60. Грапов А. Ф., Разводовская Л. В., Мельников Н. Н. // Тр. V конф. «Химия и применение фосфорорганических соединений». М.: Наука, 1977. С. 254.
61. Кирсанов А. В., Шокол В. А. // Журн. общ. химии. 1960. Т. 30. С. 3031.
62. Schmidpeter A., Gröger H. // Chem. Ber. 1967. B. 100. S. 3052.
63. Bödeker J., Zärtner H. // Z. Chem. 1974. B. 14. S. 56.
64. Соловьев В. Н., Чехлов А. Н., Забиров Н. Г. и др. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 30. С. 1386.
65. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Камалов Р. М., Пудовик А. Н. // Журн. общ. химии. 1986. Т. 56. С. 2660.
66. Zabirow N. G., Cherkasov R. A., Schamsevaleev F. M. et al. // 11 Intern. Conf. Phosphorus Chem.: Abstr. Post. Tallinn, 1989. V. 1. P. 58.
67. Забиров Н. Г., Поздеев О. К., Шамсеев Ф. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1989. Т. 23. С. 600.
68. Walter W., Saha C. R. // Phosph. and Sulfur. 1985. V. 25. P. 65.
69. А. с. 755793 СССР // Б. И. 1980. № 30.
70. Cherkasov R. A., Kutuyev G. A., Pudovik A. N. // Tetrahedron. 1985. V. 41. P. 2567.
71. Черкасов Р. А., Зимин М. Г., Кутырев Г. А. и др. // Химия и применение фосфорорганич. соединений/Под ред. А. В. Кирсанова и др. Киев: Наук. думка, 1981. С. 146.
72. Пудовик А. Н., Черкасов Р. А., Судакова Т. М. и др. // Докл. АН СССР. 1973. Т. 211. С. 113.
73. Забиров Н. Г., Зимин М. Г. Новые методы синтеза и исследования органических соединений. Рукопись деп. в Черкассах. 1980. № 3046/79. Деп. С. 197.
74. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Пудовик А. Н. // Журн. общ. химии. 1979. Т. 49. С. 1164.
75. Пудовик А. Н., Черкасов Р. А., Зимин М. Г., Забиров Н. Г. // Там же. 1978. Т. 48. С. 926.
76. Пудовик А. Н., Черкасов Р. А., Зимин М. Г., Забиров Н. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. С. 861.
77. Shabana R., Meyer H. J., Lawesson S.-O. // Phosph. and Sulfur. 1985. V. 25. P. 297.
78. Jousif N. M. // Tetrahedron. 1989. V. 45. P. 4599.
79. Benner S. A. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. P. 1851.
80. Benner S. A. // Ibid. 1981. V. 22. P. 1855.

81. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Смирнов В. Н. и др. // Журн. общ. химии. 1980. Т. 50. С. 24.
82. Pudovik A. N., Zimin M. G. // Pure and Appl. Chem. 1986. V. 52. P. 989.
83. Черкасов Р. А. // Структура и реакционная способность органических соединений / Под ред. Б. А. Арбузова. М.: Наука, 1978. С. 107.
84. Черкасов Р. А., Кутырев Г. А., Карелов А. А. и др. // Журн. общ. химии. 1978. Т. 48. С. 1025.
85. Chapp J. P., Leschinsky R. L. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 66.
86. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Никитина В. И., Пудовик А. Н. // Журн. общ. химии. 1979. Т. 49. С. 2651.
87. Пудовик А. Н., Зимин М. Г. // Успехи химии. 1983. Т. 52. С. 1803.
88. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Пудовик А. Н. // Журн. общ. химии. 1979. Т. 49. С. 1163.
89. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Пудовик А. Н. // Там же. 1982. Т. 52. С. 209.
90. Зимин М. Г., Афанасьев М. М., Пудовик А. Н. // Там же. 1979. Т. 49. С. 2621.
91. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Черкасов Р. А., Пудовик А. Н. // Там же. 1978. Т. 48. С. 225.
92. Зимин М. Г., Забиров Н. Г., Черкасов Р. А., Пудовик А. Н. // Там же. 1978. Т. 48. С. 1943.
93. Данченко М. Н., Синица А. Д. // Там же. 1986. Т. 56. С. 1773.
94. Миронов В. Ф., Офицеров Е. Н., Конавалова И. В. и др. // Там же. 1983. Т. 53. С. 1427.
95. Гиляров В. А., Цветков Е. Н., Кабачник М. И. // Там же. 1966. Т. 36. С. 274.
96. Lsako J., Horowitz O., Almasi L. et al. // Monatsch. Chem. 1969. B. 100. S. 587.
97. Зимин М. Г., Лазарева Г. А., Савельева Н. И. и др. // Журн. общ. химии. 1982. Т. 52. С. 1776.
98. Егоров Ю. П., Нуждина Ю. А., Шокол В. А. и др. // Журн. прикл. спектроскопии. 1969. Т. 11. С. 515.
99. Деркач Г. И., Губницкая Е. С., Шокол В. А. и др. // Журн. общ. химии. 1964. Т. 34. С. 82.
100. Нуждина Ю. А., Егоров Ю. П. // Журн. структур. химии. 1972. Т. 13. С. 72.
101. Нуждина Ю. А., Деркач Г. И., Рудавский В. П. и др. // Теорет. и эксперим. химия. 1974. Т. 10. С. 396.
102. Матросов Е. И., Гиляров В. А., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1965. С. 1331.
103. Шокол В. А., Кисиленко А. А., Деркач Г. И. // Журн. общ. химии. 1969. Т. 39. С. 1485.
104. Яркова Э. Г., Сафиуллина Н. Р., Чистякова И. Г. и др. // Там же. 1990. Т. 60. С. 2005.
105. Каратаева Ф. Х., Забиров Н. Г., Шамсеев Ф. М., Черкасов Р. А. // III Всесоюз. конфер. «Спектроскопия ЯМР тяжелых ядер элементоорганич. соединений»: Тез. докл. Иркутск: Иркутск. гос. ун-т, 1986. С. 29.
106. DeBruin K. E., Boros E. E. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. P. 1047.
107. Mizrahi V., Modro T. A. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 3533.
108. Реброва О. Н., Биюшкин В. Н., Малиновский Т. И. и др. // Докл. АН СССР. 1982. Т. 266. С. 1391.
109. Реброва О. Н., Биюшкин В. Н., Заводник В. Е. и др. // Там же. 1985. Т. 280. С. 1133.
110. Реброва О. Н., Биюшкин В. Н., Проценко Л. Д. и др. // Там же. 1984. Т. 274. С. 328.
111. Жданова Л. И., Биюшкин В. Н., Малиновский Т. И. и др. // Там же. 1986. Т. 287. С. 119.
112. Реброва О. Н., Биюшкин В. Н., Малиновский Т. И. и др. // Там же. 1986. Т. 286. С. 891.
113. Забиров Н. Г., Шамсеев Ф. М., Щербакова В. А. и др. // Журн. общ. химии. 1990. Т. 60. С. 1997.
114. Соловьев В. Н., Чехлов А. Н., Забиров Н. Г. и др. // Журн. структур. химии. 1990. Т. 31. С. 103.
115. Соловьев В. Н., Чехлов А. Н., Забиров Н. Г. и др. // Всесоюз. совещ. по дифракционным методам в химии: Тез. докл. Суздаль, 1988. Т. 1. С. 132.
116. Забиров Н. Г., Соловьев В. Н., Шамсеев Ф. М. // Республ. науч.-практ. конфер. молодых ученых по физико-химическим методам исследования: Тез. докл. Казань, 1987. С. 132.
117. Забиров Н. Г., Шамсеев Ф. М., Черкасов Р. А. и др. // IV Всесоюз. конф. по металлоорганической химии: Тез. докл. Казань, 1988. Ч. 3. С. 146.
118. Забиров Н. Г., Соловьев В. Н., Шамсеев Ф. М. и др. // Журн. общ. химии. 1991. Т. 61. С. 657.
119. Забиров Н. Г., Соловьев В. Н., Шамсеев Ф. М. и др. // Там же. В печати.
120. Наумов В. А., Вилков Л. В. Молекулярные структуры фосфорорганических соединений. М.: Наука, 1986. 319 с.

121. Деркач Г. И. // Журн. общ. химии. 1959. Т. 29. С. 241.
122. Пат. 4035489 США // РЖХим. 1978. 70475.
123. Пат. 3925520 США // РЖХим. 1976. 170380.
124. Mizrahi V., Modro T. A. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3030.
125. Шокол В. А., Деркач Г. И., Губницкая Е. С. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 39. С. 3058.
126. Забилов Н. Г., Черкасов Р. А., Пудовик А. Н. // Там же. 1986. Т. 56. С. 1237.
127. Соловьев В. Н., Чехлов А. Н., Забилов Н. Г. и др. // Всесоюз. совещ. по дифракционным методам в химии: Тез. докл. Суздаль, 1988. С. 132.
128. Almasi L., Paskucz L. // Chem. Ber. 1967. B. 100. S. 2625.
129. Забилов Н. Г., Шамсеев Ф. М., Черкасов Р. А. // Журн. общ. химии. 1990. Т. 60. С. 533.
130. Забилов Н. Г., Черкасов Р. А. // Там же. 1990. Т. 60. С. 1251.
131. Забилов Н. Г., Зимин М. Г., Чернов П. П. и др. // Там же. 1981. Т. 51. С. 2138.
132. Афанасьев М. М. Дис. ... канд. хим. наук. Казань: Казанский гос. ун-т, 1983. 209 с.
133. Забилов Н. Г., Черкасов Р. А. // XVII Всесоюз. конф. «Синтез и реакционная способность органических соединений серы»: Тез. докл. Тбилиси, 1989. С. 399.
134. А. с. 1293186 СССР // Б. И. 1987. № 8. С. 102.
135. DeBruin K. E., Boros E. E. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. 1990. V. 49/50. P. 139.
136. Савельева Н. И., Лазарева Г. А., Зимин М. Г. и др. // XIV Всесоюз. совещ. по химии комплексных соединений: Тез. докл. Иваново, 1981. Т. 1. С. 187.
137. Торопова В. Ф., Лазарева Г. А., Батыршина Ф. М. и др. // Журн. аналит. химии. 1982. Т. 37. С. 1739.
138. Sugimoto Y. // CEER. Chem. Econ. and Eng. Rev. 1977. V. 9. P. 42.
139. Colliot F., Menager M.-L. // Def. veg. 1974. V. 28. P. 231.
140. Рославцева С. А. // Химия в сельском хозяйстве. 1975. Т. 13. С. 758.
141. Kubala V., Labusova D. // Agrochemia. 1976. V. 16. P. 50.
142. Oho N. // Jap. Pest. Inform. 1977. N 20. P. 11.
143. Toriatti C., Buillod M. // Vignevisini. 1987. V. 14. P. 49.
144. Nielsen D. G. // J. Ga Entomol. Soc. 1983. V. 18. P. 53.
145. Broadley R. H., Rossiter P. D., Brier H. // Austral. Queensl. J. Agl. and Anim. Sci. 1980. V. 37. P. 109.
146. Oetting R. D. // J. Ga Entomol. Soc. 1982. V. 17. P. 433.
147. Reinert J. A., Donselman H. M. // Hort Science. 1981. V. 16. P. 205.
148. East R., Pottinger R. P., Newman L. M. // Insecticidal control of blenegreen luserne aphid: Proc. 30th N. Z. Weed and Pest. Contr. Conf. Johnsonville, 1977. Hamilton, 1977. P. 168.
149. Пат. 58-157709 Япония // РЖХим. 1984. 140374П.
150. Пат. 58-172304 Япония // РЖХим. 1984. 180333П.
151. Durant J. A. // J. Econom. Entomol. 1979. V. 72. P. 610.
152. White D. J., Benach J. L. // J. Ga Entomol. Soc. 1981. V. 89. P. 16.
153. Fitzpatrick G., Cherry R. H., Dowell R. V. // Environ. Entomol. 1978. V. 7. P. 553.
154. Cliffe A. H. // Proc. 30th N. Z. Weed and Pest. Contr. Conf. Johnsonville, 1977. Hamilton, 1977. P. 50.
155. Пат. 59-141506 Япония // РЖХим. 1985. 220454П.
156. Пат. 60-112705 Япония // РЖХим. 1985. 120433П.
157. Adams R. G., Lilly J. H., Gentile A. E. // J. Econom. Entomol. 1975. V. 6. P. 727.
158. Пат. 129106 ГДР // РЖХим. 1979. 20424П.
159. Пат. 54-21412 Япония // РЖХим. 1980. 130329П.
160. Пат. 56-71012 Япония // РЖХим. 1982. 200302П.
161. Пат. 57-54484 Япония // РЖХим. 1984. 150366П.
162. Пат. 59-82308 Япония // РЖХим. 1985. 70410П.
163. Пат. 59-46207 Япония // РЖХим. 1985. 150397П.
164. Пат. 60-248601 Япония // РЖХим. 1986. 220379П.
165. Пат. 59-227807 Япония // РЖХим. 1985. 230470П.
166. Пат. 62-126006 Япония // РЖХим. 1987. 140372П.
167. Пат. 60-172919 Япония // РЖХим. 1986. 190340П.
168. Пат. 60-1107 Япония // РЖХим. 1985. 220450П.
169. Пат. 60-169408 Япония // РЖХим. 1986. 230405П.
170. Пат. 56-161309 Япония // РЖХим. 1983. 50351П.
171. Пат. 56-161308 Япония // РЖХим. 1983. 70371П.
172. Пат. 3119965 ФРГ // РЖХим. 1983. 210315П.
173. Пат. 55-53208 Япония // РЖХим. 1981. 210324П.
174. Пат. 57-140706 Япония // РЖХим. 1984. 130394П.
175. Пат. 58-3442 Япония // РЖХим. 1989. 10365П.
176. Новые пестициды для сельского хозяйства // Хатабако КЭНКЮ. 1976. № 72. С. 104.
177. Wright S. G., Dupree H. E. // J. Ga Entomol. Soc. 1982. V. 17. P. 26.
178. Ladd T. L., Reichard D. L., Krueger H. R. // J. Econom. Entomol. 1982. V. 75. P. 879.

179. Пат. 59-139306 Япония // РЖХим. 1985. 180338П.
180. Jackson E. R. // J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 1985. V. 68. P. 227.
181. Jackson E. R. // Ibid. 1987. V. 70. P. 266.
182. Hadjidemetriou D. G., Inata J., Gunther T. A. // Pesticid. Sci. 1985. V. 16. P. 302.
183. Singh A. K. // J. Chromatogr. 1982. V. 240. P. 526.
184. Singh A. K. // Ibid. 1984. V. 301. P. 465.
185. Bystrický L., Michálek M., Kuruc L. // Chem. zvesti. 1981. V. 35. P. 85.
186. Pardue J. R., Ribas C., Williams B. // Biologico. 1974. V. 40. P. 150.
187. Alawi M. A. // Fresenius Z. Anal. Chem. 1983. V. 315. P. 358.
188. Jackson E. R. // J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 1981. V. 64. P. 356.
189. Trotter W. J. // Intern. J. Environ. Anal. Chem. 1987. V. 30. P. 299.
190. Saxton V. L. // J. Chromatogr. 1987. V. 393. P. 175.
191. Класенко М. А., Писменная М. В. // Журн. аналит. химии. 1988. Т. 43. С. 354.
192. Пат. 3716600 США // РЖХим. 1974. 2Н495П.
193. Пат. 48-34583 Япония // РЖХим. 1974. 17Н636П.
194. Цибульская Г. Н., Рудаевский В. П., Деркач Г. И. // Химия в сельском хозяйстве. 1965. Т. 2. С. 59.
195. Шомова Е. А., Рудаевский В. П., Деркач Г. И. // Физиологически-активные вещества. 1966. № 1. С. 89.
196. Шомова Е. А., Куприн Ж. С., Рудаевский В. П. // Там же. 1978. № 10. С. 17.
197. Черенко Т. И., Коваль А. А., Шевченко В. И. // Там же. 1971. № 1. С. 65.
198. Билич Б. Е., Рудаевский В. П., Бондарчук Н. Д. // Там же. 1971. № 3. С. 34.
199. Пат. 3896193 США // РЖХим. 1974. 90316П.
200. Проценко Л. Д. // Физиологически-активные вещества. 1978. № 10. С. 3.
201. Янковская-Сиденко Т. С. // Новые пути в лечении злокачественных новообразований. Киев: Наук. думка, 1964. С. 37.
202. Сологуб П. Я., Тарнавская М. И. // Фармакология и токсикология. 1971. № 6. С. 145.
203. Проценко Л. Д. // Конф. «Химия и применение ФОС». М.: Изд-во АН СССР, 1962. С. 362.
204. Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. // Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина, 1983. С. 16.
205. Проценко Л. Д., Корнев К. А. // Укр. хим. журн. 1958. Т. 24. С. 636.
206. Проценко Л. Д., Корнев К. А., Богачист Ю. И. // Там же. 1961. Т. 27. С. 357.
207. Проценко Л. Д. // Журн. общ. химии. 1965. Т. 35. С. 368.
208. Проценко Л. Д., Негиевич Л. А. // Там же. 1965. Т. 35. С. 1564.
209. Проценко Л. Д. // Физиологически-активные вещества. 1966. № 1. С. 74.
210. Заикина Р. Г., Чупис А. Т. // Фармакология и токсикология. 1964. № 1. С. 127.
211. Лоос И. М., Проценко Л. Д. // Хим.-фарм. журн. 1968. Т. 2. С. 52.
212. Ковальчук Т. В., Галий Р. А. // Фармация. 1978. Т. 27. С. 63.
213. А. с. 960594 СССР // Б. И. 1982. № 35. С. 158.
214. Луцевич Д. Д., Мынка А. Ф. // Хим.-фарм. журн. 1986. Т. 20. С. 1009.
215. Забиров Н. Г., Поздеев О. К., Щербакова В. А. и др. // Там же. 1990. В печати.
216. Шамсеев Ф. М., Забиров Н. Г., Черкасов Р. А. // X конф. молодых ученых «Синтез и исследование биологической активности соединений»: Тез. докл. Рига, 1989. С. 49.
217. Забиров Н. Г., Черкасов Р. А., Зимин М. Г. и др. // Всесоюз. совещ. «Химия и технология гетерокумуленов для производства химических средств защиты растений»: Тез. докл. М., 1985. С. 31.
218. Забиров Н. Г., Черкасов Р. А. // Совещ. «Химия физиологически активных соединений»: Тез. докл. Черноголовка, 1989. С. 272.
219. Szczeraniak W., Oleksy J. // Anal. chim. acta. 1986. V. 189. P. 237.
220. Забиров Н. Г., Савочкина И. Е., Халдеев Г. В. // Конф. «Коррозия и защита металлов»: Тез. докл. Пермь, 1990. С. 113.
221. Кудряшова Е. С., Забиров Н. Г., Новиков В. Ф., Черкасов Р. А. // Всесоюз. конф. «Теория и практика газовой хроматографии»: Тез. докл. Горький, 1990. С. 27.
222. Забиров Н. Г., Черкасов Р. А., Яркова Э. Г. и др. // XIV Менделеевский съезд: Тез. докл. М.: Наука, 1989. Т. 1. С. 181.
223. Забиров Н. Г., Дмитриева Г. В., Черкасов Р. А. // VI Всесоюз. конф. «Жидкие кристаллы и их практическое использование»: Тез. докл. Чернигов, 1988. Т. 1. С. 54.

Казанский государственный университет
им. В. И. Ульянова-Ленина