

Производные дифосфоновых кислот: синтез и биологическая активность

М.М.Золотухина, В.И.Крутиков, А.Н.Лаврентьев

Санкт-Петербургский технологический институт

198013 Санкт-Петербург, Московский просп., 26, факс (812) 110–6285

Приведен обзор научно-технической и патентной литературы по получению производных дифосфоновой кислоты. Описаны разнообразные методы синтеза дифосфонатных, фосфонилфосфинильных и фосфонофосфатных соединений. Рассмотрены основные направления использования указанных соединений в медицине, биохимии и сельском хозяйстве.

Библиография – 174 ссылки.

Оглавление

I. Введение	691
II. Биологическая активность и получение соединений с геминальными фосфонатными группами	691
III. Вицинальные дифосфоновые кислоты	698
IV. Полиалкилополиаминодифосфоновые кислоты	699
V. Фосфонофосфинаты и дифосфинаты	700
VI. Фосфонофосфаты	700

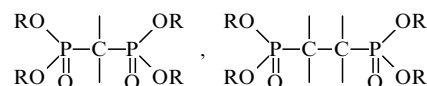
I. Введение

В последние годы многие исследователи проявляют интерес к методам синтеза и обнаружения биологической активности фосфоновых кислот и их производных, которые могут рассматриваться в качестве аналогов природных фосфатов. Известно, что естественными регуляторами обмена кальция на уровне клетки являются пирофосфаты, содержащие связи P—O—P. Неорганические пирофосфаты пытались применять при лечении заболеваний, связанных с нарушениями кальциевого метаболизма, но желаемые результаты не были достигнуты из-за подверженности этих соединений гидролизу пиро- и полифосфатазами. Внимание исследователей привлекли синтетические аналоги пирофосфатов – дифосфонаты, которые благодаря наличию связей P—C—P не подвергаются метаболизму. Существует ряд монографий и обзоров, в которых рассматриваются методы получения, свойства и результаты биохимических и клинических исследований дифосфонатов. Однако эти работы посвящены, как правило, либо только синтезу этих соединений,^{1,2} либо только анализу их фармакологических свойств.^{3–10} В ряде работ уделяется внимание лишь узкому подклассу бифосфорильных веществ.^{11,12}

Известные в настоящее время биологически активные производные фосфоновых кислот, содержащие два атома

фосфора в молекуле, можно разделить на следующие основные группы:

1. Соединения с геминальными или вицинальными фосфонатными группами



2. Полиалкилополиаминодифосфоновые кислоты.

3. Фосфонилфосфинильные соединения, содержащие связи P—C—P—C.

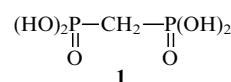
4. Фосфонофосфатные соединения P—C—O—P.

Методы синтеза и биологическая активность таких соединений составляют предмет данного обзора.

II. Биологическая активность и получение соединений с геминальными фосфонатными группами

1. Метилendifосфоновая кислота и ее галогенпроизводные

Ближайшим аналогом неорганических пирофосфатов является метилendifосфоновая кислота **1** (МДФ), которая способна образовывать прочные комплексы с щелочноземельными, переходными и тяжелыми металлами. Это ее свойство используется для предотвращения отложения кальция в живых тканях.²



Метилendifосфоновая кислота входит в состав многих дезинфицирующих и радиофармацевтических препаратов.¹³

М.М.Золотухина. Аспирантка кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ. Область научных интересов: химия производных дифосфоновых кислот.

В.И.Крутиков. Кандидат химических наук, доцент той же кафедры. Исследования в области донорно-акцепторного взаимодействия в ряду фосфорсодержащих соединений.

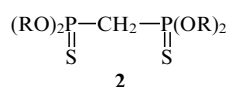
А.Н.Лаврентьев. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же кафедрой. Исследования в области химии фторфосфорорганических соединений. Телефон 259–4792.

Дата поступления 26 января 1993 г.

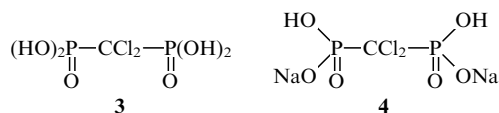
В качестве основных компонентов последних используются радиоизотопы некоторых металлов, например ^{99}Tc , способные выполнять функции радиоактивного зонда. Хелатирование катионов этих изотопов МДФ позволяет повысить их токсикологическую приемлемость для организма, облегчить их транспортировку и обеспечить избирательность концентрирования в тех или иных органах.

Метилендифосфоновая кислота может присоединяться к аденозинтрифосфату, а также ингибировать включение неорганического фосфата в нуклеозид-полифосфаты и фосфорилиз;^{2, 14} МДФ оказывает воздействие на иммунную систему, ингибируя неорганическую пирофосфатазу вследствие конкуренции за субстрат и снижения концентрации активатора (Mg^{2+}) и субстрата.¹⁵ Обнаружено, что МДФ оказывает мутагенный эффект на растения.¹⁶ Строению, свойствам, синтезу и применению МДФ и ее полных и смешанных эфиров посвящен обзор.¹³ Основной реакцией получения МДФ и ее производных является реакция Арбузова в различных вариантах. Другой метод включает реакцию Михаэлиса — Беккера дигалогеналкана или галогеналкилфосфоната с металлдиалкилфосфитом в нескольких модификациях.^{1, 13, 17} Также сообщалось о последовательном методе синтеза с использованием сначала реакции Арбузова, затем Михаэлиса — Беккера, который дает продукт с приемлемым выходом.² Предложена обменная реакция между $\text{CH}_2(\text{AlCl}_2)_2$ и PCl_3 , приводящая к $\text{CH}_2(\text{PCl}_2)_2$. На основе последнего легко синтезируются дихлорангидрид МДФ, метилендифосфонит $\text{CH}_2[\text{P}(\text{OR})_2]_2$, а их окислением в среде ДМСО — соответствующие эфиры МДФ.¹³ Существует способ получения МДФ путем окисления легкодоступного метилендифосфина $\text{CH}_2(\text{PH}_2)_2$ азотной кислотой.²

В патенте¹⁸ описана реакция, в которой исходными веществами для получения эфиров МДФ являются белый фосфор, оксид этилена и алкоксид Na. Эфиры МДФ можно также получить исходя из тетраалкилметиленис-фосфонитов реакцией с карбонильными соединениями.^{19, 20} Любой фосфонат можно перевести в кислоту путем кислотного гидролиза или через триметилсилильные эфиры (реакцией с Me_3SiHal). Полупродуктами синтеза биологически активных веществ являются эфиры метилендифосфоновой кислоты **2**, которые авторы работы²¹ предлагают получать реакцией Михаэлиса — Беккера, индуцированной УФ-излучением при пониженных температурах в среде жидкого аммиака.



Для предупреждения излишней резорбции кости и кальцификации мягких тканей, регулирования обмена кальция на уровне клетки, лечения остеопороза используется дихлорметилендифосфоновая кислота **3** (ДХМДФ) и ее динатриевая соль **4**, известная как клодроновая кислота.^{3, 4, 22}



Установлено, что ДХМДФ препятствует распространению метастазов опухолей костей.^{23, 24} Регулируя проницаемость мембран, это соединение способствует также транспортировке противоопухолевых лекарств в клетку, предотвращая тем самым разрушение костной ткани и подавляя рост опухоли без проявления токсических свойств.²⁵

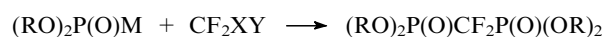
При изучении действия дигалогенметилендифосфонатов на активность щелочной фосфатазы и процесс окисления жирных кислот в клеточных культурах выяснено, что ДХМДФ — самый сильный стимулятор указанного фер-

мента по сравнению с дибром- и дифтор-МДФ. Моногалоген-МДФ и негалогенированные кислоты менее активны по отношению к фосфатазе и неактивны или ингибируют окисление жирных кислот.²⁶

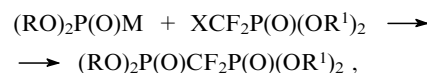
Можно получить ДХМДФ исходя из триалкилфосфита и бромтрихлорметана, избытка гипохлорита натрия,¹ а также в результате радикальной реакции с четыреххлористым углеродом^{27, 28} или с $\text{Cl}_3\text{CP}(\text{O})(\text{OEt})_2$.^{29, 30}

В качестве терапевтического препарата для лечения болезней, связанных с повышенной костной резорбцией, предложена дифформетилендифосфоновая кислота (ДФМДФ). Благодаря присутствию фтора это соединение может также использоваться в качестве экспериментального средства для исследования способа действия всех дифосфонатов.³¹ Отмечено, что монофтор- и дифформетилендифосфоновые кислоты являются изополярными аналогами дифосфорной кислоты.³²

Как симметричные, так и несимметричные дифформетилендифосфонаты могут быть получены реакцией Михаэлиса — Беккера:^{32, 33}

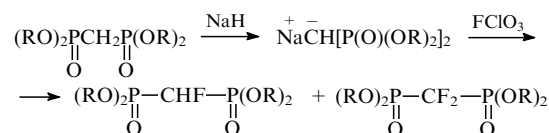


или



где X, Y = Cl, Br, I; M = Na, K; R, R¹ = Alk.

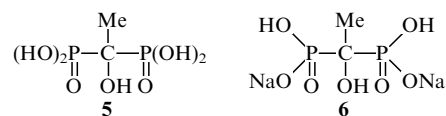
Другой вариант получения фторметилендифосфонатов включает использование эфиров метилендифосфоновой кислоты, которые обрабатывают бутиллитием, гидридом натрия или *трет*-бутоксидом калия,^{1, 32, 34, 35} а образовавшиеся карбанионы $\text{CH}(\text{PO}_3\text{R}_2)_2$ затем фторируют с использованием перхлорфторида:^{32, 34, 35}



Полученные эфиры могут быть гидролизированы до кислот.

2. Оксигетилдендифосфоновая кислота

Самыми известными соединениями в ряду дифосфоновых кислот, применяемых в медицине, являются оксигетилдендифосфоновая кислота **5** (ОЭДФ) и ее динатриевая соль **6**, называемая этидронатом.



Изучение комплексобразующих свойств ОЭДФ показало, что сочетание в молекуле этого соединения двух кислотных фосфоновых групп и гидроксильной группы, обладающей сравнительно высокой основностью, обуславливает возможность образования этими лигандами прочных комплексов с щелочноземельными, переходными и редкоземельными металлами. Константы устойчивости комплексов ОЭДФ с некоторыми металлами¹² мало отличаются от соответствующих констант МДФ. Поэтому благодаря способности снижать степень резорбции кости и уменьшать выделение оксипролина ОЭДФ и этидронат применяются в качестве регуляторов кальциевого обмена на клеточном уровне для лечения болезни Педжета.^{3, 36} В минимальных дозах ОЭДФ повышает включение кальция в костную ткань,

предупреждает развитие различных видов остеопороза, миозита, предотвращает периодонтальную деструкцию, а также деструкцию пересаженной кости у животных;¹² ОЭДФ угнетает образование и рост оксалатно-кальциевых камней в почках. Добавление ОЭДФ в зубные эликсиры и пасты – хорошее средство для предупреждения образования зубных камней и кариеса.^{3, 11} При лечении мочекаменной болезни разрешен к применению в качестве антикальцифицирующего и противовоспалительного средства препарат ксидифон – калийнатриевая соль ОЭДФ.³⁷ В США ОЭДФ предложено использовать в качестве фармацевтического препарата для лечения людей, страдающих метастазированным раком костей.³⁸

Следует отметить чрезвычайно высокую селективность комплексообразования ОЭДФ по отношению к бериллию.¹² Введение ее в организм при отравлении ионами Be^{2+} устраняет угнетение активности щелочной фосфатазы. Являясь стабилизаторами клеточных мембран, ОЭДФ и ее соли могут быть эффективным профилактическим средством при таких заболеваниях, как бронхиальная астма и гипергликемия. Благодаря способности снижать до нормы концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме, а также встраиваться в фосфолипиды клеточных мембран, ОЭДФ предупреждает накопление перекисных соединений в эритроцитах.^{3, 39}

Оксиэтилидендифосфоновая кислота широко используется для лечения ревматоидных заболеваний. Она особенно эффективна в качестве противоартритного средства в сочетании с противовоспалительными агентами. Описан антиатеросклеротический эффект ОЭДФ: выявлено ее влияние на иммунную систему, генетический аппарат клетки, биосинтез простагландинов, на стимуляцию цикла лимонной кислоты,^{16, 40} метаболизм витамина D,^{2, 41} ее эмбриотропный эффект.⁴²

Соли ОЭДФ повышают бактерицидную активность фенольных соединений, что позволяет использовать их в дезинфицирующих средствах, шампунях, полосканиях для рта и в других аналогичных изделиях. Ряд публикаций посвящен применению ОЭДФ в косметике. Эфиры ОЭДФ используются в качестве пестицидов.¹¹

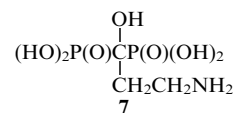
Таким образом, всесторонние исследования свойств ОЭДФ и ее солей определили чрезвычайно широкий круг областей их использования, часть этих возможностей с успехом реализуется на практике.

Практический интерес к ОЭДФ определяется, кроме всего прочего, еще и доступностью исходного сырья и сравнительно простой технологией синтеза, сделавшими реальным промышленное производство этого продукта. Для синтеза ОЭДФ использована реакция PCl_3 или H_3PO_3 (или их смеси) с уксусной кислотой (или со смесью уксусной кислоты и уксусного ангидрида), а также реакция H_3PO_3 с уксусным ангидридом или галогенангидридами карбоновых кислот. Многочисленные варианты ацилирования соединений Р(III) отличаются условиями, соотношением реагентов, выходами целевого продукта.^{1, 11, 12, 43–51} Разработан⁵² метод получения ОЭДФ гидролизом и ацидолизом диметилфосфита до H_3PO_3 с последующим ацелированием уксусным ангидридом или хлористым ацетилом с выходом до 96%. В качестве исходного сырья здесь предлагается использовать кубовый остаток от перегонки диметилфосфита, который является отходом производства хлорофоса. Усовершенствованный вариант синтеза ОЭДФ из диметилфосфита и уксусного ангидрида в растворе уксусной кислоты описан в работе.⁵³ Внедренные в производство методы получения ОЭДФ подробно рассмотрены в обзоре.⁵⁴ Высокий выход ОЭДФ (97%) достигнут в синтезе на основе взаимодействия PCl_3 и уксусной кислоты с использованием цинкового катализатора.^{55, 56} Предложен способ непрерывного получения ОЭДФ со степенью чистоты 99.2% реакцией P_4O_6 с карбоновыми кислотами,⁵⁷ а также взаимодействием смеси оксидов фосфора,

полученных в качестве побочных продуктов синтеза P_4O_6 с уксусной кислотой.⁵⁸ Если взаимодействие P_4O_6 с уксусной кислотой проводить в присутствии мочевины в атмосфере азота,⁵⁹ то выход ОЭДФ повышается до 97%. Предложен способ получения ОЭДФ и ее аналогов реакцией нитрозиования аминоксидифосфоновых кислот – $\text{H}_2\text{NC(R)}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ – азотистой кислотой или веществами, образующими HNO_2 в процессе реакции (оксидами азота, нитрозными газами, NOCl , NaNO_2 , царской водкой).⁶⁰ Исходную аминоксидифосфоновую кислоту получают реакцией PCl_3 с амидами кислот в присутствии H_3PO_3 с последующим гидролизом; ОЭДФ выделяют в виде гидрата с выходом до 100%.

3. Аминоксидилидендифосфоновые кислоты

В качестве регуляторов кальциевого обмена для предупреждения отложения Са в мягких тканях и резорбции кости, для лечения отравлений солями металлов, алкоголем используются такие соединения, как 3-амино-1-оксипропилиден- 7 (АПД), 4-амино-1-оксипропилиден- (АБД), 6-амино-1-оксигексилиден- и 6-аминогексилиден-1,1-дифосфоновая кислоты.^{3, 4, 12}



Их комплексы с щелочноземельными, переходными и редкоземельными металлами обладают повышенной растворимостью благодаря присутствию в молекуле, наряду с двумя кислотными фосфоновыми группами, окси- и аминогрупп, выполняющих роль основного центра молекулы.¹¹ На этом свойстве основано использование указанных соединений при лечении болезни Педжета, причем установлено, что АПД имеет минимальные побочные эффекты;⁶¹ АБД применяется при лечении мочекаменной болезни.^{62, 63} В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что АБД в 100–300 раз более активна по сравнению с ДХМДФ в качестве ингибитора костной резорбции.⁶³ Кислота 7 и другие дифосфонаты, имеющие концевую аминогруппу, легко включаются в структуру клеточных мембран, встраиваются в фосфолипиды, а также препятствуют накоплению перекисных соединений в эритроцитах.³⁹ В метаболизме дигидроксивитамина D участвуют АПД и АБД, они эффективно нормализуют уровень кальция в крови у больных злокачественной гипергликемией.^{63, 64} Для лечения метастазирующего рака костей предложены синергистические композиции, которые содержат цитостатический или гормональный противоопухолевый агенты (мелфалан, хлорамбуцил, метотрексат и т.д.) и геминальные дифосфонаты, такие как АПД.⁶⁵

Синтез оксидилидендифосфоновых кислот, содержащих аминогруппу, осуществлен из соответствующих аминоксидифосфоновых кислот действием смеси H_3PO_4 и PCl_3 (см.^{3, 66–71}) или смеси H_3PO_3 и PCl_3 (см.^{63, 72}) с последующим гидролизом. Если в последнем варианте использовать добавку сульфокислоты,⁷³ то выход продукта можно увеличить до 90%. В качестве фосфорсодержащих реагентов предложено также применять P_4O_6 (см.⁷⁴), смесь H_3PO_4 с P_4O_6 (см.⁷⁵), смесь H_3PO_3 и POCl_3 (см.⁶²).

4. Ингибиторы костной резорбции, противовоспалительные, противоартритные и противоревматоидные агенты

Благодаря способности дифосфоновых кислот образовывать прочные комплексы с ионами металлов, они могут использоваться для лечения заболеваний, связанных с нару-

Геминальные дифосфоновые кислоты и их производные, проявляющие антирезорбтивную, противовоспалительную, противоартритную и противоревматоидную активность

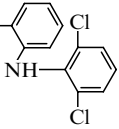
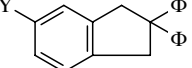
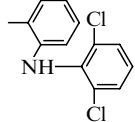
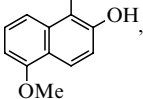
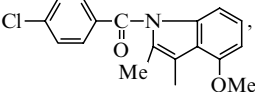
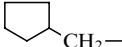
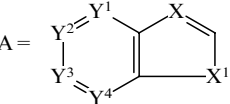
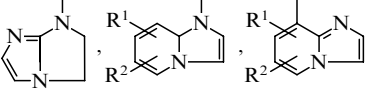
Формула	Заместители	Ссылки
Соединения, не имеющие гетероциклических фрагментов в молекуле		
$\begin{array}{c} \Phi - CR^1 - \Phi^a \\ \\ (O)_n - (CH_2CH_2X)_m - R^2 \end{array}$	$R^1 = H, OH, Alk, Hal, \text{аралкил}; R^2 = Alk, \text{аралкил, гидроксиалкил, алкенил, арилалкенил}; n = 0, 1;$ $X = CH_2, m = 1 \div 9; O, m = 1, 2$	76–79
$\begin{array}{c} \Phi - CR^1 - \Phi \\ \\ NR^2CNR^3R^4 \\ \\ X \end{array}$	$R^1, R^2 = H, Alk; R^3 = Alk, Ar, \text{аралкил}; R^4 = H, Ar; X = O, S$	80
$\begin{array}{c} \Phi - CH - \Phi \\ \\ NH \\ \\ [O=C-(CH_2)_n-X]_m C(=O)-A \end{array}$	$A^b = -CH_2-$  $X = NH, O; m = 0, 1, n = 1 \div 10$	81, 82
$\begin{array}{c} \Phi - CH - \Phi \\ \\ NH \\ \\ R - (CH_2)_n \end{array}$	$R = H, Alk(C_{1-5}); n = 3 \div 10$	83
$\begin{array}{c} \Phi - CR^1 - \Phi \\ \\ R^2 \\ \\ R^3 - C - (CH_2)_n \\ \\ X - NR^4R^5 \end{array}$	$R^1 = H, OH, NH_2; R^2, R^3 = H, Alk, \text{алкилен}; R^4, R^5 = H, Alk, Ac, \text{аралкил}; X, Y = \text{связь, алкилен};$ $n = 5 \div 7$	84
$\begin{array}{c} \Phi - CR^1 - \Phi \\ \\ R^2 \end{array}$	$R^1 = H, OH, OAc, NH_2; R^2 = t-Bu, Y-$  , $Y-$  , $Y-$  , $Y-$  , $Y-$  ($Y = H, Me, OMe, Hal; n = 1 \div 6$), $Cl-$  -S-, -CN, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-CH_2NMe_2$; $R^1 + R^2 = Me_2NC=CH$	85–88
$\begin{array}{c} \Phi - C(OH) - \Phi \\ \\ R \end{array}$	$R = n-C_5H_{11}, t-Bu, n-C_{15}H_{31}, Ph, Y-$  , $(MeO)_3C_6H_2$, $Cl-$  -OCMe ₂ , $Cl-$  -CH ₂ -CMe ₂ , $Cl-$  ,  ,  ; $Y = Me, Cl, F$	89
$\begin{array}{c} \Phi - CR^1 - \Phi \\ \\ R^2 \end{array}$	$R^1 = H, Cl; R^2 = Cl-$  ,  , $Cl-$  , $C_{14}H_{29}O-$  -CH ₂ ; $n = 1 \div 3$	89
		90
Соединения, в структуру которых входит гетероцикл^c		
$\begin{array}{c} \Phi - C - \Phi \\ \\ HC - C - R \\ \\ O \end{array}$	$R = CR^1R^2R^3, cyclo-Alk, Ar, cyclo-Het; R^1, R^2 = Alk(C_{1-3}); R^3 = Alk(C_{1-10})$	91
$\begin{array}{c} \Phi - CR^1 - \Phi \\ \\ R^2 \end{array}$	$R^1 = H, Alk; R^2 = C(X)NHR^3, NHC(O)R^3, NHSO_2R^3$; где $X = O, S; R^3 = Alk, Ar, Het$ $(Het - \text{пиридил, 2-бензо}[b]\text{тиенил, 2-бензо}[b]\text{тиофенил, имидазолил, пиридилил, тиенил, хинолил})$	92, 93
$\begin{array}{c} \Phi - CR - \Phi \\ \\ NH \\ \\ R \end{array}$ 	$R = H, Me$	94

Таблица (продолжение)

Формула	Заместители	Ссылки
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CH}-\Phi \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \end{array} \cdot 2\text{NaX}$ (NE-58095)		95–97
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CH}-\Phi \\ \\ \text{NH}-(\text{CH}_2)_m \end{array} \text{A}$	A = циклоалкил (C _{5–8}), бициклопентил, бициклогептил, насыщенный гетероцикл (C _{4–7}) с O-, S-, SO-, SO ₂ -группами; m = 0 ÷ 4	98
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CH}-\Phi \\ \\ \text{NR}^1 \\ \\ \text{C}_5\text{H}_3\text{NR}^2 \end{array}$	R ¹ = H, Alk; R ² = H, Alk, <i>cyclo</i> -Alk, Ph, алкил, фенилалкил, фенилалкил, алкоксифенилалкил	99
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{R} \end{array}$	R = пиперидинил, морфолил	66
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CR}^1-\Phi \\ \\ \text{X}-\text{R}^2 \end{array}$	X = алкилен (C _{2–8}); R ¹ = H, OH, AcO, R ³ N; R ² = Het (Het – имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, пиридин, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, замещенные алкилами), OAlk, Hal, OH, COOH, NH ₂ , NO ₂ , Ph, PhCH ₂ , CN, AlkOC(O), SAlk	100
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CR}^1-\Phi \\ \\ \text{CHR}^2\text{R}^3 \end{array}$	R ¹ = H, OH, NH ₂ , R ⁴ NH; R ² = H, Alk; R ³ = Het	101
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CR}^1-\Phi \\ \\ \text{CR}_2^2 \\ \\ (\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m \\ \\ \text{CR}_2^3\text{R}^4 \end{array}$	R ¹ = H, OH, NH ₂ ; R ² , R ³ = H, Alk(C _{1–5}); R ⁴ = Het; m, n = 0 ÷ 2	102
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CR}^1-\Phi \\ \\ \text{Z} \\ \\ \text{R}^2\text{N}-[\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)]_n-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5 \end{array}$	R ¹ = H, OH; R ² –R ⁵ = H, Alk; X, Y, Z = алкилен; n = 0 ÷ 2 (R ² NZ, R ³ NY, R ⁴ NX могут быть гетероциклами)	103
$\begin{array}{c} \Phi-\text{CR}^1-\Phi \\ \\ \text{Y} \\ \\ \text{CR}^2 \\ \\ \text{Z} \\ \\ \text{AR}^3 \end{array}$	R ¹ = H, OH, NH ₂ ; R ² , R ³ = H, Alk; R ² + R ³ = алкилен; Y = алкилен или связь; Z = гетероалкилен, замещенный или незамещенный алкилом, бензилом, циклогексилметилом; A = N, CR ³ ; Z + R ² = связь Примеры:	104
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9\text{N} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{C}_6\text{H}_7\text{N} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_4\text{H}_5\text{N} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \Phi-\text{C}(\text{OH})-\Phi \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} \end{array}$		

Таблица (окончание)

Формула	Заместители	Ссылки
$\begin{array}{c} \Phi - \text{CR}^1 - \Phi \\ \\ \text{R}^2\text{CH} - \text{Q} \end{array}$	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Cl}, \text{OH}, \text{AcO}, \text{NH}_2, \text{RCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{связь};$ $\text{Q} = \text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{CH}_2)_n - \text{C}(\text{Z})_2 - \text{N}(\text{Z}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Y}$ $n = 0 \div 2; \text{X}, \text{Y} = \text{H}, \text{Cl}, \text{F}; \text{Z} = \text{CH}, \text{N}, \text{RC}$	105, 106
$\begin{array}{c} \Phi - \text{CR} - \Phi \\ \\ (\text{CH}_2)_n \text{A} \end{array}$	При $\text{R}^1 = \text{OH}$: $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}$; $\text{Q}^d = \text{Ph}$ (незамещенный или замещенный Cl, F), бифенил, 1,2-нафтил, 2-тиенил, , $(\text{CH}_2)_n \text{Ar}$, 11-оксо-2-дибенз[<i>b,f</i>]оксепинил, , , 5-R^3,6-R^4-инданил-1, ($\text{R}^3 =$  или  CH_2-; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Cl}$); $\text{R}^5\text{R}^6\text{CH}$, ($\text{R}^5 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$; $\text{R}^6 =$ феноксил, Ph, гетероарил и др.)	107–110
$\begin{array}{c} \Phi - \text{CR} - \Phi \\ \\ (\text{CH}_2)_n \text{A} \end{array}$	$\text{R} = \text{H}, \text{OH}; n = 0, 1;$ $\text{A} =$  $\text{X}, \text{X}^1 = \text{N}, \text{CH};$ $\text{X} = \text{X}^1 \neq \text{CH};$ один из $\text{Y}^1 - \text{Y}^4 = \text{N}$, другие – CH,  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}, \text{Alk}, \text{Hal},$	111–113
$\begin{array}{c} \Phi - \text{CR}^1 - \Phi \\ \\ (\text{CH}_2)_n \end{array}$	$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}, \text{OAlk}, \text{Hal}; \text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{NH}; m = 0, 1; n = 0 \div 6$ $\text{A} = \text{SR}^3$ ($\text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ph}, -\text{C}(\text{X})\text{NZ}^1\text{Z}^2$,  ,  ,  ,  ; $\text{X} = \text{O}, \text{S}; \text{Z}^1, \text{Z}^2 = \text{H}, \text{Alk}$; $n = 0 \div 10$)	114
$\begin{array}{c} \Phi - \text{CR}^1 - \Phi \\ \\ (\text{CH}_2)_n \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{OH}; n = 0, 2, 5, 10$	115
$\begin{array}{c} \text{NRR}^1 \\ \\ \Phi - \text{C} - \Phi \\ \\ \text{X} \\ \\ \text{R}^2 - \text{S} \rightarrow (\text{O})_n \end{array}$	$\text{R} = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-5}), \text{CONH}_2; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-6}), \text{CH}_2\text{Ph}, \text{Cl}, \text{MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph}; \text{RR}^1 = (\text{CH}_2)_m$ ($m = 4, 5$); $\text{R}^2 = \text{Alk}(\text{C}_{1-6}), \text{cyclo-Alk}(\text{C}_{5-7}), \text{Ph}, \text{CF}_3, 5\text{-}6\text{-членный гетероцикл с 1 или 2 гетероатомами (N, S)};$ $n = 0 \div 2; \text{X} = (\text{CH}_2)_{1-6}$	116, 117
$\begin{array}{c} \text{NRR}^1 \\ \\ \Phi - \text{C} - \Phi \\ \\ \text{X} \\ \\ \text{R}^2 - \text{S} \rightarrow (\text{O})_n \end{array}$	$\text{R} = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-5}), \text{CONH}_2; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-6}), \text{CH}_2\text{Ph}, \text{Cl}, \text{MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph}; \text{RR}^1 = (\text{CH}_2)_m$ ($m = 4, 5$); $\text{R}^2 = \text{Alk}(\text{C}_{1-6}), \text{cyclo-Alk}(\text{C}_{5-7}), \text{Ph}, \text{CF}_3, 5\text{-}6\text{-членный гетероцикл с 1 или 2 гетероатомами (N, S)};$ $n = 0 \div 2; \text{X} = (\text{CH}_2)_{1-6}$	118, 119

^a $\Phi = \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.^b А – группа, обладающая противовоспалительными свойствами.^c Вместо гетероцикла также могут быть Alk, Ar, *cyclo*-Alk.^d Остаток ароматической или гетероароматической карбоновой кислоты, обладающий противовоспалительным и жаропонижающим действиями.

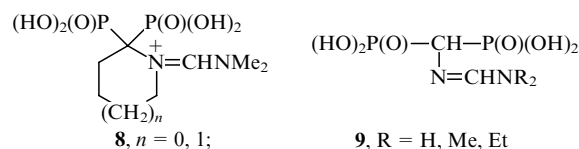
шением кальциевого обмена. В последние годы синтезировано большое число новых соединений этого класса, которые могут входить в фармацевтические препараты для лечения указанных болезней. Кроме того, если в молекулу дифосфоновой кислоты входит остаток карбоновой кислоты, обладающей противовоспалительным и жаропонижающим действиями, то использование такого соединения в качестве противовоспалительного агента особенно эффективно.

Исследователи пошли по пути усложнения структуры известных своей фармакологической активностью соединений (ДХМДФ, ОЭДФ, АПД, АБД) за счет введения в структуру вещества всевозможных углеводородных циклических и ациклических фрагментов и гетероциклов. В основе получения новых соединений лежат известные методы фосфонирования (реакции Арбузова, Михаэлиса – Беккера, присоединение ди- и триалкилфосфитов по ненасыщенным связям, фосфонирование карбоновых кислот и их производных)¹ в сочетании с различными способами дальнейшей разработки структуры, не затрагивающими фосфонатные группы.

Основные представители полученных за последние 20 лет геминальных дифосфоновых кислот, их солей и эфиров, которые обладают антирезорбтивной, противовоспалительной, противоартритной активностями, представлены в таблице.

5. Бактерицидные, противовирусные и противоопухолевые агенты

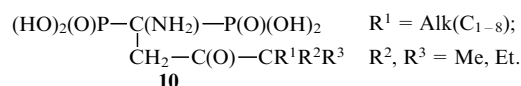
Дифосфоновые кислоты способны воздействовать и на бактерии. Так, авторами работы¹²⁰ запатентованы амидинодифосфоновые кислоты **8**, **9**, которые обладают бактериостатическим действием.



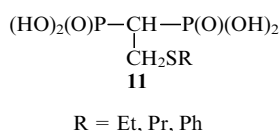
Они получены реакцией аминотандифосфонатов с формамидами и POCl_3 .



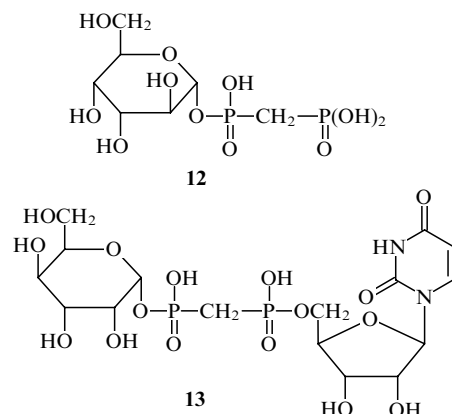
Эффективными бактерицидами являются соединения структуры **10**, полученные фосфонированием 3-оксонитрила $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{CC(O)CH}_2\text{CN}$ смесью H_3PO_3 и PBr_3 с последующим гидролизом.¹²¹ Соли щелочных металлов соединений **10** обнаружили противомикробную активность.¹²²



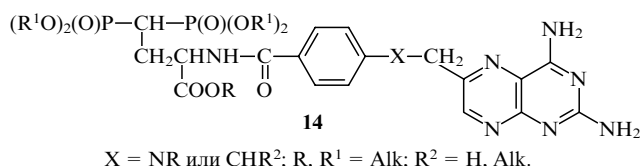
Как полагают авторы работы,¹²³ соединения структуры **11** являются потенциальными ингибиторами репликации вируса А гриппа. Они получены путем присоединения S-нуклеофилов, таких как тиофенол, 2-меркаптоэтанол, этантиол, пропан-1-тиол, додекан-1-тиол, к тетраалкилэтенилдендифосфонатам.



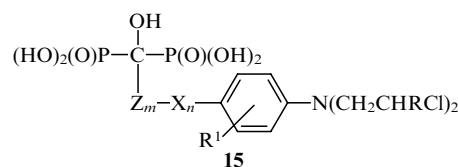
Синтезирован ряд геминальных α -амино-, α -оксипропилиден- α , α -дифосфоновых кислот – производных пуринового и пиримидинового рядов (тимина, урацила, 6-метилурацила, 5-фторурацила). Они проявили невысокую противовирусную и умеренную противоопухолевую активности на некоторых штаммах опухолей.¹²⁴ В работе¹²⁵ описан синтез и результаты биохимических исследований потенциальных субстратных ингибиторов гликозилтрансферазы на поверхности мембраны раковых клеток – фосфонатных аналогов нуклеозид-дифосфатсахаров. Показано, что из всех промежуточных и конечных продуктов синтеза соединения **12** проявляет слабую активность против риновируса, а соединение **13** конкурентно ингибирует гликопротеин-галактозилтрансферазу.



Предложены геминальные дифосфоновые аналоги амептоптерина (метотрексата) **14**, производные 10-Н-дезаамептоптерина и фармацевтические композиции на их основе для лечения костных карцином, ревматического псориаза, полимиозитов, болезни Рейтера, ревматического полиартрита.¹²⁶



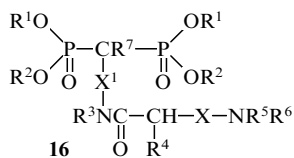
На основе анализа структуры активных дифосфоновых кислот авторы заявки¹²⁷ предложили вещества структуры **15**, которые содержат в молекуле две геминальные фосфонатные группы, гидроксигруппу и концевую аминогруппу в углеводородной цепи, как у АПД и АБД.



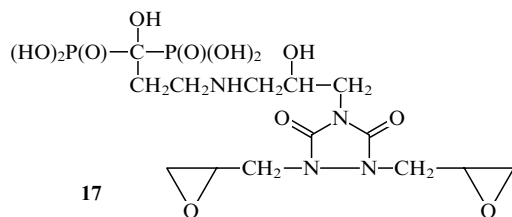
$\text{R} = \text{H, Me; R}^1 = \text{H, Hal, NH}_2, \text{OAlk, Alk;}$
 $\text{Z} = \text{алкилен, аминоалкилен;}$
 $\text{X} = \text{O, S, NH;}$
 $m, n = 0, 1.$

Установлено, что за счет аккумуляции в костных опухолях и метастазах соединения **15** вызывают существенное ингибирование роста опухолей и увеличивают выживаемость крыс. Подтверждена быстрая кальцификация остеосаркомы и легочных метастазов.³⁸ Получен также патент на способ синтеза соединений **15** и фармацевтических препаратов на их основе для лечения костных опухолей.¹²⁸ Показано, что совместная терапия с использованием соединений **15**, АПД и мелфалана дает наилучшие результаты.¹²⁹ Запатентованы

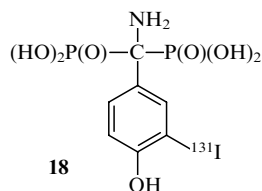
соединения **16** аналогичной структуры, также являющиеся ингибиторами злокачественных новообразований.¹³⁰ Сообщалось,¹³¹ что заметную противоопухолевую активность проявляет и соединение **17**, а наилучшие результаты в лечении остеолитических метастазов у крыс были достигнуты при предварительной обработке АПД.



$R^1, R^2 = \text{H, Alk}; R^3 = \text{H, Alk, cyclo-Alk, Bn, Ph, MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-};$
 $R^4 = \text{H, Alk, NH}_2; R^5, R^6 = \text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{-};$
 $\text{NR}^5\text{R}^6 = \text{азиридирил}; R^7 = \text{H, Hal, OH, Alk};$
 $\text{X} = \text{алкилен, фенилен, аралкилен};$
 $\text{X}^1 = \text{связь, алкилен, циклоалкилалкилен, аралкилен.}$

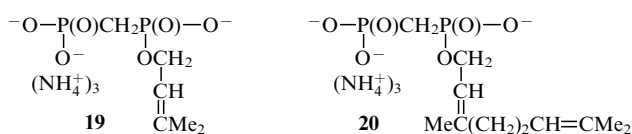


Для обезболивания и лечения костных метастазов синтезирован¹³² α -амино-[3-¹³¹I-4-гидроксibenзилиден]дифосфонат (**18**), который оказался самым эффективным из ряда аналогов.^{133, 134} Отмечено, что соединение **18** аккумулируется в костных тканях, причем в больных тканях его содержание выше, чем в здоровых. Продуцируемое им β -излучение оказывает меньшее воздействие на костный мозг, по сравнению с использовавшимися ранее радиофармацевтическими препаратами.



6. Искусственные субстраты и ингибиторы различных ферментов

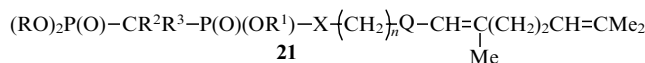
Продолжается поиск синтетических субстратов и ингибиторов различных ферментов. Так, в работе¹³⁵ описан синтез, свойства и результаты биохимических исследований диметилаллил- и геранилметилendifосфонатов **19**, **20**, которые могут служить искусственными субстратами для пренилтрансферазы. Аммониевые соли соединений **19** и **20** синтезированы взаимодействием $[\text{HOPO}_2\text{CH}_2\text{PO}_3]^{3-}(\text{Bu}_4\text{N}^+)_3$ с $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$ или геранилхлоридом, который получают при обработке гераниола N-хлорсукцинимидом и диметилсульфидом.



С помощью соединений **19** и **20** установлено, что наличие высокоэнергетической связи $\text{O}-\text{P}-\text{O}$ не существенно для ферментативных реакций, но дифосфорсодержащая структура топологически важна для них. Изучению поведения

геранил- и геранилдиформетилendifосфонатов во взаимодействиях с различными ферментами посвящена работа.¹³⁶

Синтез соединений **21**, используемых в качестве ингибиторов скваленовой синтетазы, описан в работе;¹³⁷ $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})\text{OH}$ в метиленхлориде и диизопропилэтиламин обрабатывают хлорангидридом дифенилфосфорной кислоты, затем добавляют фарнезиламин и получают соединения **21**.

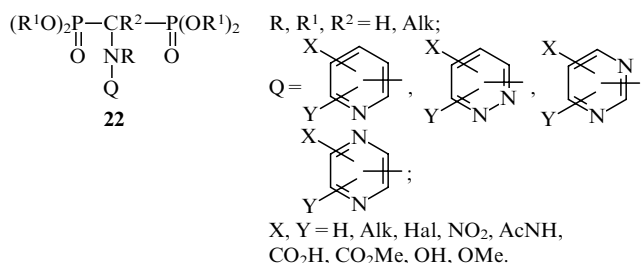


$R, R^1 = \text{M, H, Alk, алкенил}; R^2, R^3 = \text{H, Hal}; \text{X} = \text{O, NH, NR}^4;$
 $R^4 = \text{Alk}; \text{Q} = \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CH—, связь};$

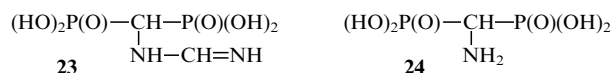
$n = 1 \div 4$; когда $\text{X} = \text{O}, n = 2 \div 4$.

7. Гербициды

Дифосфоновые кислоты проявляют и гербицидную активность. Так, в заявках^{138, 139} описаны синтезы и гербицидные свойства 46 соединений, имеющих структуру **22**.

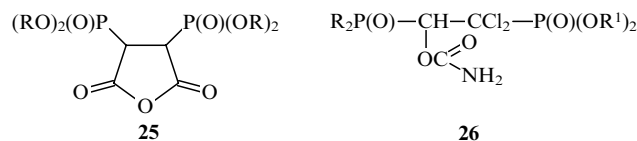


В основе синтеза **22** лежит реакция между аминопроизводными N-содержащего гетероцикла, $\text{R}^2\text{C}(\text{OR}^3)_2$ и диалкилфосфитом с последующим гидролизом промежуточных продуктов. Особенно эффективны в борьбе с многолетними сорняками (N-пиридил)аминометилendifосфоновые кислоты **22** ($R = R^1 = R^2 = \text{H}, \text{Q} = 3\text{-X-2-пиридил}, \text{X} = \text{H, Alk, Hal, Y} = \text{H})$ и их соли.¹⁴⁰ Пригодны в качестве гербицидов формамидино- и аминометилendifосфоновые кислоты **23** и **24**, получаемые из P_4O_6 , безводной H_3PO_3 и HCONH_2 , с последующим гидролизом реакционной массы.¹⁴¹

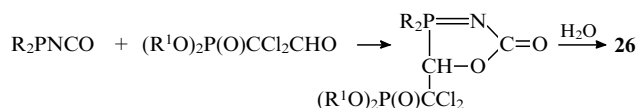


III. Вицинальные дифосфоновые кислоты

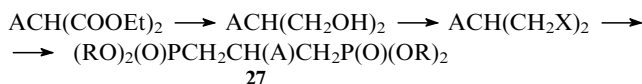
Среди биологически активных дифосфоновых кислот соединения с вицинальной структурой занимают скромное место. Тем не менее, за последние годы синтезировано несколько представителей этого класса веществ, которые проявили разнообразные виды активности. Так, в патенте¹⁴² представлены 3,4-ди(диалкилфосфо)тетрагидрофуран-2,5-дионы **25**, используемые в качестве инсектицидов и акарицидов.



Авторы работы¹⁴³ сообщили о получении соединений **26**, которые при $R = \text{BuO, Ph}, R^1 = \text{Et}$ проявляют слабые пестицидные свойства и влияют на скорость роста растений. Эти соединения синтезированы реакцией изоцианатов кислот $\text{P}(\text{III})$ с фосфорилированными уксусными альдегидами.



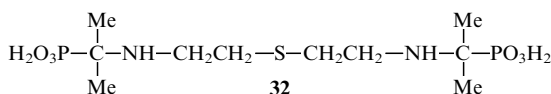
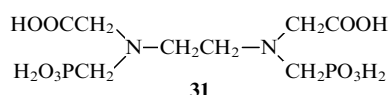
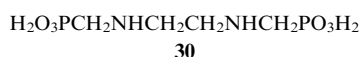
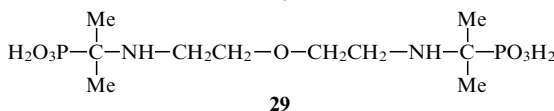
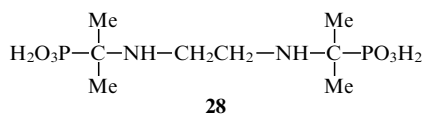
Специфическое ингибирование Са-обмена на клеточном уровне вызывают 1,3-дифосфонаты **27**, синтезированные по следующей схеме:^{144, 145}



X = Hal, OTs; A = Alk, аралкил, арилоксиалкил, R = Alk.

IV. Полиалкилполиаминодифосфоновые кислоты

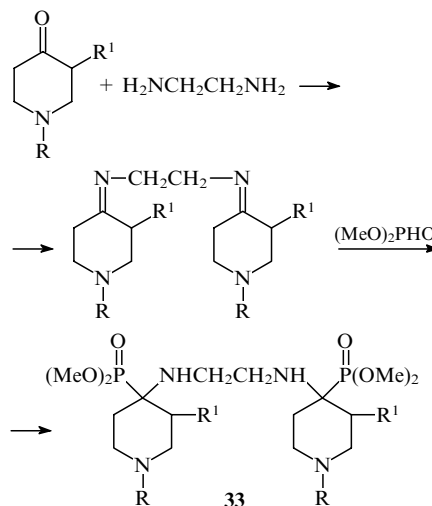
К этой группе относятся фосфорорганические соединения, содержащие атом азота в алкиленовой цепи, связывающей две группы PO_3H_2 . Они способны вызывать активацию некоторых ферментов. Указанным свойством обладают N-содержащие дифосфоновые кислоты, такие как этилендиамино-*бис*-изопропилиденфосфоновая **28** (фосфицин), 3-оксапентилендиамино-N,N'-*бис*-изопропилиденфосфоновая **29**, этилендиамино-N,N'-*бис*-метилфосфоновая **30**, этилендиамино-N,N'-диуксусная-N,N'-*бис*-метилфосфоновая **31** и 3-тиапентилендиамино-N,N'-*бис*-изопропилиденфосфоновая **32** кислоты.¹²



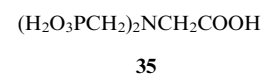
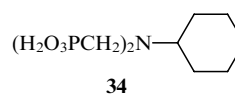
Систематическое изучение биологических свойств алкилендиамино-*бис*-алкиленфосфоновых кислот открыло возможность применения веществ этого типа для выведения из организма инкорпорированных токсичных металлов, а также позволило выявить влияние этих соединений на выведение некоторых биологически важных элементов и на состояние металлокомплексов в организме.

Особенностью фосфорорганических лигандов, содержащих атом азота в алкиленовой цепи, связывающей две группы PO_3H_2 , является предпочтительное комплексобразование с катионами малого (Be, Fe) или большого (Ln) радиуса, но не с щелочноземельными металлами.¹² Уникальное свойство этой группы веществ – практическое отсутствие токсичности. Благодаря своей способности выводить медь из организма, они используются для лечения гепатоцеребральной дистрофии. Фосфицин особенно эффективен для выведения бериллия из организма, при этом не затрагивается кальциевый обмен, а также для выведения свинца, урана,¹¹ для лечения отравления алкоголем.⁴

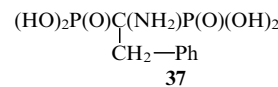
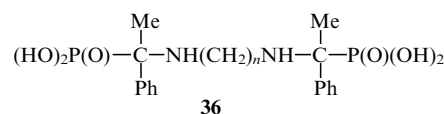
Фосфицин и его аналоги синтезированы конденсацией соответствующего амина с карбонильной группой альдегидов, кетонов, пиперидонов и т.п. и с соединениями трехвалентного фосфора.³ Например, обработкой алкилзамещенных пиперидонов этилендиамином в бензоле получены¹⁴⁶ соответствующие *бис*-шиффовые основания, которые вводят в реакцию с диметилфосфитом и получают *бис*-(фосфонилпиперидинил)этилендиамины **33**.



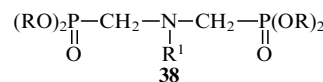
Описаны синтезы комплексов **34** и **35** реакцией PCl_3 с глицином или циклогексиламином в присутствии воды, с последующим взаимодействием полученного промежуточного продукта с альдегидом.¹⁴⁷



Алкилендиаминодифосфоновые кислоты **36** ($n = 2, 6$), используемые для ингибирования солей кальция, синтезируются через промежуточные натрийаммонийные соли.¹⁴⁸ Для выведения из организма токсичных элементов предложено¹⁴⁹ использовать 1-амино-2-фенилэтилендифосфоновую кислоту **37**, которая получена при взаимодействии $PhCH_2CN$ с PCl_3 и H_3PO_3 .



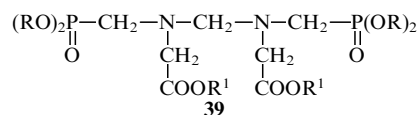
Широкое применение в медицине нашли фосфорсодержащие комплексы, имеющие структуру **38** (см.^{150–153}).



R = H, Me,

R¹ = H, Alk, Ph, Bn, cyclo-C₆H₁₁.

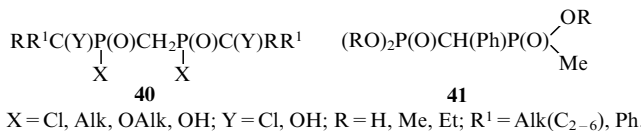
Запатентованы соединения **39**, проявляющие гербицидную активность.¹⁵⁴



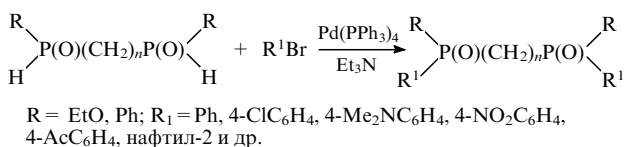
R = Ph; R¹ = Alk, аралкил.

V. Фосфонофосфинаты и дифосфинаты

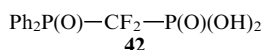
Исследована^{155, 156} реакция эфиров метилendifосфор(III)содержащих кислот с карбонильными соединениями, которая приводит (после гидролиза) к соответствующим бис-[α -оксиалкил(арил)]метилendifосфиновым кислотам **40**. Соединения **40** получают и в реакции триалкилметилendifосфонита с бензальдегидом в присутствии основания, при этом дополнительно образуется¹⁵⁵ и α -фосфорзамещенный бензилфосфонат **41**.



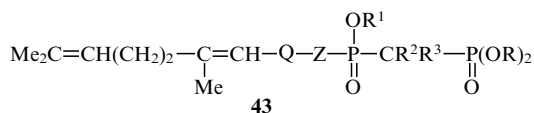
Систематическое исследование пестицидной активности производных метилendifосфорсодержащих кислот показало, что они могут проявлять росторегулирующую, гербицидную и фунгицидную активности.¹⁵⁷ Дифосфинаты с тетра- и гексаметиленовыми мостиками предложено получать следующей реакцией в присутствии триэтиламина и палладиевого катализатора:¹⁵⁸



Описаны соединения **42**, которые укрепляют костную ткань и могут быть использованы в стоматологии.¹⁵⁹ Для их получения применяют реакцию Ph₂P(O)CF₂Br с PCl₃ в присутствии цинковой пыли, гидролиз и окисление промежуточного продукта дистиллированной водой.

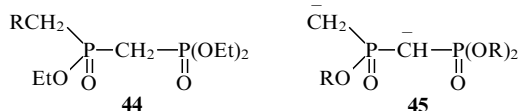


Ингибиторами скваленсинтетазы, используемыми в роли агентов, снижающих уровень холестерина, являются алкенилфосфинилметилфосфонаты **43**.¹⁶⁰

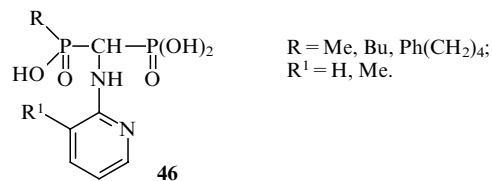


R, R¹ = H, Alk, M; R², R³ = H, Hal; Z = (CH₂)_n, (CH₂)_pCH=CH(CH₂)_m; Q = CH₂CH₂C(=CH)Me, связь; n = 1 ÷ 5, m, p = 0 ÷ 2.

В качестве аналогов природных изопреноидов – изопентенил- и диметилаллилдифосфатов – предложены фосфинилфосфонильные соединения **44**, которые получены по реакции Арбузова с использованием (EtO)₂PCH₂P(O)(OEt)₂ и соответствующих алкилгалогенидов RCH₂Br (R = CH₂CH₂C(Me)=CH₂; Me₂C=CHCH₂). Аммонийные соли обоих аналогов являются конкурентными ингибиторами [1',4]-конденсации изопентенилдифосфата и геранилдифосфата, катализируемой дифосфатсинтетазой.¹⁶¹ Кроме того, как сообщалось,¹⁶² фосфинилфосфонильный дианион **45** способен вступать в реакции алкилирования со множеством электрофилов, таких как иодистый этил, геранилбромид, бензилбромид и т.п., что позволяет использовать его в синтезе аналогов природных дифосфатов.



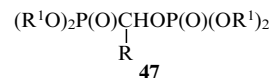
Авторы работы⁹⁴ установили, что, в отличие от пиридил-аминометилendifосфинатов и -дифосфонатов, хорошей антирезорбтивной активностью обладают пиридиламино-метилendifосфоалкилфосфинаты **46**.



Получение соединений **46** основано на реакции эквимольных количеств (EtO)₂P(O)CH(OEt)₂, EtO(R)P(O)H и 2-аминопиридина (или 2-амино-3-метилпиридина) с последующим гидролизом.

VI. Фосфонофосфаты

Авторы работы⁸⁹ осуществили синтез и изучили медико-биологические свойства геминальных дифосфонатов и фосфонофосфатов **47**. Установлено, что по отношению к липидам плазмы этим соединениям присуща максимальная фармакологическая активность из всех полученных веществ подобного типа, вследствие чего они являются потенциальными антиатеросклеротическими агентами. Эти соединения повышают концентрацию липопротеинового холестерина высокой плотности, увеличивают количество фосфолипидов и отношение α -холестерина к β -холестерину. Соединение **47** (R¹ = Me, R = 4-ClC₆H₄) отобрано для дальнейших фармакологических и клинических исследований.



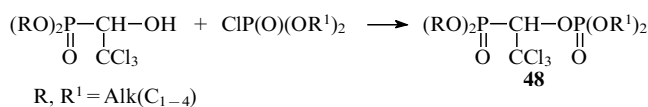
R¹ = H, Alk; R = Alk, Ph, PhCMe₂, PhOCMe₂, PhCH₂CMe₂, ClC₆H₄C(O)C₆H₄, cyclo-C₆H₁₁, нафт-2-ил, бифенил.

Для получения этих соединений использованы два метода, каждый из которых начинается с образования ацилфосфонатов RC(O)P(O)(OR¹)₂ путем взаимодействия RCOCl с триалкилфосфитом при 0°C без растворителя.

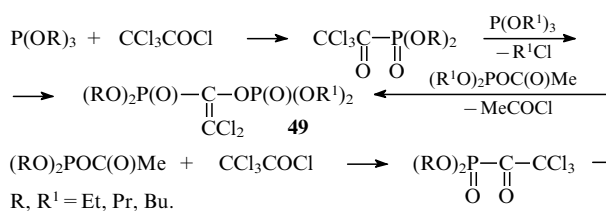
Взаимодействие ацилфосфоната с диалкилфосфитами в присутствии 80–100 мол.% диалкиламина при 0°C в среде диэтилового эфира приводит к геминальным фосфонофосфатам,¹⁶³ а в присутствии каталитического количества (~5%) амина – к геминальным гидроксилифосфонатам RC(OH)[P(O)(OR¹)₂]₂, которые при кипячении в спирте изомеризуются в фосфонофосфаты.

Взаимодействие ацилфосфоната с диалкилфосфитами при 80°C без растворителя приводит к геминальным фосфонофосфатам.⁸⁹

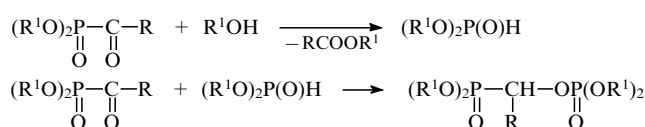
Еще в 1958 г. был описан¹⁶⁴ синтез эфиров α -(диалкилфосфоно)- β,β,β -трихлорэтилфосфорной кислоты **48**, исходя из эфиров α -окси- β,β,β -трихлорэтилфосфоновой кислоты и хлорангидридов диалкилфосфорной кислоты в присутствии триэтиламина.



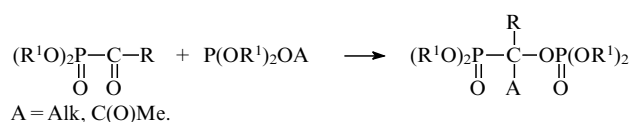
Полученные эфиры проявляли сильные инсектицидные свойства, а также оказывали воздействие на некоторые виды грызущих насекомых. В работе¹⁶⁵ подробно рассмотрен механизм реакций триалкилфосфитов и диалкилацетилфосфитов с хлорангидридами хлорзамещенных уксусных кислот, приводящих к образованию α -диалкилфосфоно-нилдиалкилфосфатов **49**.



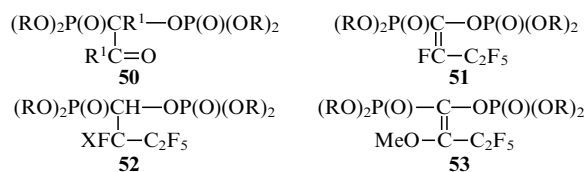
Отмечалось,¹⁶⁶ что диалкил(α -диалкилфосфоноалкил)-фосфаты **47** образуются в ходе реакции эфиров α -кетофосфоновых кислот со спиртами и аминами с выходом 55%.



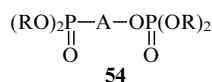
В обзоре, посвященном эфирам α -кетофосфоновых кислот,¹⁶⁷ эти соединения рассматриваются как наиболее удобные исходные реагенты для синтеза фосфонофосфатов по схеме:



Еще один способ получения фосфонофосфатов с выходами около 50% на основе эфиров α -кетофосфоновых кислот включает взаимодействие последних с $\text{LiN}(\text{CPr-}i)_2$ или NaN в тетрагидрофуране.¹⁶⁸ Запатентован¹⁶⁹ способ синтеза фосфонофосфатов реакцией триалкилфосфита и $\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Hal}$, Ac , NH_2 , алкиламино- или алкоксигруппа) при температуре ниже 45°C с обработкой промежуточного продукта диалкилфосфитом в присутствии органического основания (Me_3N , Et_3N , Py) в каталитическом количестве. Выход фосфонофосфатов достигает при этом 96%. Авторы¹⁷⁰ предложили использовать для получения фторированных фосфонофосфатов реакцию тетраалкилпирофосфитов $(\text{RO})_2\text{POP}(\text{OR})_2$ ($\text{R} = \text{Pr}$, Et) или диалкилацилфосфита с трифторуксусной кислотой в ацетонитриле. Описан синтез фторсодержащих фосфонофосфатов **50** с выходами больше 60% на основе реакции диалкилфосфитов с перфторированными ангидридами карбоновых кислот $(\text{R}^1\text{CO})_2\text{O}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, C_2F_5 , C_3F_7 .¹⁷¹ Синтезу фторированных фосфонофосфатов **51**, **52** ($\text{X} = \text{F}$, OMe), **53** посвящена работа.¹⁷²



Галогенированные фосфонофосфаты **54** получены исходя из PCl_3 и этиленоксида в присутствии TiCl_4 с последующей обработкой промежуточного продукта хлорангидридом монохлоруксусной кислоты.¹⁷³

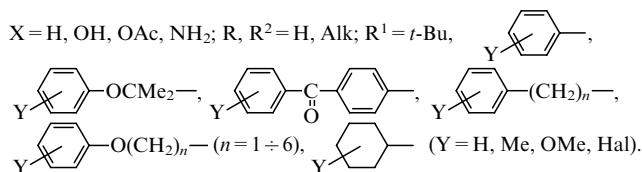
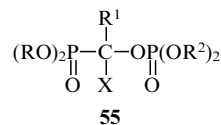


R = галогеналкил, например $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, A = CR^1R^2 , $\text{HC}=\text{CR}^1$;
 $\text{R}^1 = \text{H, Hal, Alk}$, $\text{R}^2 = \text{H, Hal}$.

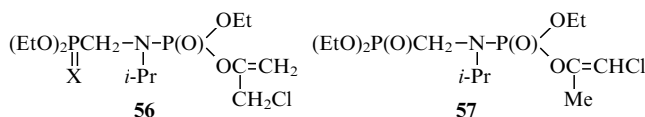
Фосфонаты **55** получены с выходами ~92% двумя спосо-
бами.

1. Реакцией диалкилфосфита с соответствующим ацилхлоридом в присутствии диалкиламина с последующим взаимодействием полученного ацилфосфоната с фосфонитом.

2. Реакцией соответствующего арил- или ароилгалогенида с метилendifосфонатом с последующей обработкой полученного арил- или ароилдифосфоната.



Эти соединения оказывают воздействие на липиды и липидный метаболизм, снижают уровень свободных жирных кислот, триглицеридов в сыворотке и повышают количество фосфолипидов, регулируют концентрацию холестерина. Кислоты структуры **55** и их соли уменьшают количество кальция в сыворотке крыс. Некоторые из производных являются антиатеросклеротическими и гипогликемическими агентами.^{85, 86} Соединилось о действии соединений **56**, **57** на ферменты колорадского жука.¹⁷⁴


$$X = O, S.$$

Указанные выше соединения ингибируют арил-, карбоксил-, ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразы насекомых, вызывая 50–100%-ную смертность в течение 24 ч.

* * *

Анализ научно-технической и патентной литературы за последние два десятилетия показывает, что производные фосфоновой кислоты, содержащие два атома фосфора, (МДФ, ОЭДФ, дифосфоновые аналоги аметоптерина, фосфицин) нашли широкое применение в медицине. Эти соединения используются в качестве радиофармацевтических препаратов, для лечения костных заболеваний, злокачественных опухолей. Практический интерес, вызванный физиологическими свойствами дифосфорсодержащих соединений, обусловил интенсивность поиска способов их получения. Хотя чаще всего в основе синтеза новых препаратов лежат известные методы фосфонилирования (реакции Арбузова, Михаэлиса — Беккера, Кабачника — Филдса, Тодда — Атертона и т.п.), в ближайшие годы следует ожидать расширения ассортимента исходных реагентов и оптимизации условий проведения этих реакций. Это обусловлено тем, что механизм и направление многих реакций фосфонилирования в значительной степени зависят от исходных условий. Кроме того, перспективно применение фосфорорганических соединений, содержащих специфические группы (формил-, amino-, эпокси- и т.д.), что позволит более широко использовать для синтеза дифосфонатов и фосфонифосфатов «нефосфорные» реакции.

Литература

1. J.D.Curry, D.A.Nicholson, O.T.Quimby. *Topics in Phosphorous Chemistry*, **7**, 37 (1972)
2. R.Engel. *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977)

3. Ю.Е.Вельтишев, Э.А.Юрьева, А.Н.Кудрин, А.И.Корытный, О.Г.Архипова, Н.В.Алексеева, Л.В.Криницкая, В.К.Щербаков, Е.А.Варсанович. *Хим.-фарм. журн.*, **17**, 282 (1983)
4. В.И.Юделевиц, Е.В.Комаров, Б.И.Ионин. *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 668 (1985)
5. H.Fleisch. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, **3**, 279 (1981)
6. Н.М.Гулая, С.В.Комиссаренко. *Успехи биол. химии*, **22**, 195 (1982)
7. H.Fleisch. *Bone Miner. Res.*, **1**, 319 (1983)
8. K.Lindenhayn, H.Haehnel, K.Trzenschik, G.Buehler, H.H.Haermann. *Dtsch. Gesundheitswes.*, **39**, 1725 (1984)
9. D.M.Kramsch. In *Calcium Biol. Symp. 67th 1983*. 1985. P.685
10. O.L.M.Bijvoet, S.E.Papapoulos, C.W.G.M.Loewik, H.I.T.Harinc. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.*, **735**, 93 (1987)
11. М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь, Н.М.Дятлова, М.В.Рудомино. *Успехи химии*, **43**, 1554 (1974)
12. М.И.Кабачник, Н.М.Дятлова. *Фосфорсодержащие комплексоны*. Знание, Москва, 1989
13. T.Czekanski, S.Witek, H.Gross, B.Costisella. *Wiad. Chem.*, **41**, 801 (1987)
14. С.В.Комиссаренко, И.Н.Колесников, Г.Н.Фомовская. *Укр. биохим. журн.*, **57** (2), 56 (1985)
15. К.Б.Ячимирский, П.А.Манорик, Г.Г.Гайворонская, Е.И.Лопанина, Н.К.Доведенко, С.В.Комиссаренко. *Докл. АН УССР. Геол., хим. и биол. науки*, **11**, 55 (1983)
16. Г.Г.Гайворонская, С.И.Стрельчук, С.В.Комиссаренко. *Цитология и генетика*, **15** (5), 41 (1981)
17. E.O.Pajunen, O.E.O.Normi, J.H.Näsmän. In *VIII Int. IUPAC Conf. Org. Synth.* (Abstr.) Helsinki, 1990. P.134
18. Пат. 214610 ГДР; *Chem. Abstr.*, **103**, 196242 (1985)
19. И.Л.Одинец, З.С.Новикова, И.Ф.Луценко. *Журн. общ. химии*, **57**, 525 (1987)
20. З.С.Новикова, И.Л.Одинец, И.Ф.Луценко. *Журн. общ. химии*, **55**, 553 (1985)
21. Пат. 136622 ПНР; *РЖХим.*, 23037 (1987)
22. R.A.Evans, C.R.Howlett, C.R.Dunstan, E.Hills. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **165**, 290 (1982)
23. A.Jung, J.Bornand, B.Mermillod, C.Edward, P.J.Meunier. *Cancer Res.*, **44**, 3007 (1984)
24. M.Pollard, P.H.Luckert. *J. Natl. Cancer Inst.*, **75**, 949 (1985)
25. M.Pollard, P.H.Luckert. *Prostate (N.Y.)*, **8**, 81 (1986)
26. R.Felix, H.Fleisch, R.Schenk. *Experientia*, **42**, 302 (1986)
27. А.с. 204721 СССР; *Chem. Abstr.*, **101**, 23716 (1984)
28. А.с. 209177 СССР; *Chem. Abstr.*, **100**, 6855 (1984)
29. А.с. 209178 СССР; *Chem. Abstr.*, **100**, 6854 (1984)
30. А.с. 204722 СССР; *Chem. Abstr.*, **101**, 23715 (1984)
31. D.J.Rowe, S.J.Hays. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, **5**, 13 (1983)
32. G.M.Blackburn, D.A.England, F.Kolkman. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 930 (1981)
33. Пат. 4478761 США; *РЖХим.*, 20Н91 (1985)
34. E.Fluck. *Chem.-Zeit.*, **105**, 323 (1981)
35. Пат. 4478763 США; *Chem. Abstr.*, **102**, 95821 (1985)
36. O.L.M.Bijvoet. *Pharm. Weekbl.*, **119**, 557 (1984)
37. В.М.Державин, И.В.Казанская, М.М.Завурбеков, Н.В.Алексеева, Н.С.Козырева, О.А.Троетский, Т.М.Балашова. В кн. *Докл. II Всесоюз. рабочего совещания по применению комплексонов в медицине*, 1989 (Под ред. Ю.Е.Вельтишева, Н.М.Дятловой, Е.А.Юрьевой). Москва, 1990. С.51
38. F.Wingen, H.Sterz, H.Blum, H.Moeller, W.Pittermann, B.L.Pool, H.J.Sinn, H.Spring, D.Schmaehl. *J. Cancer Res. Clin. Oncology*, **111**, 209 (1986)
39. Э.А.Юрьева, О.Г.Архипова, Е.К.Баландина, Н.Б.Алексеева, Е.С.Воздвиженская, Е.А.Варсанович, Л.В.Криницкая, Т.А.Матковская. В кн. *Химия комплексонов и их применение* (Под ред. Е.А.Рябенко). Москва, 1985. С.130
40. K.Ohya, H.Fleisch. *Ensho*, **4**, 471 (1984)
41. J.P.Mallon, A.Boris, G.F.Bryce. In *V Proc. Workshop Vitamin D*, 809 (1982)
42. Г.Н.Красовский, Л.Н.Айрапетова. *Гигиена и санитария*, 88 (1983)
43. А.с. 783300 СССР; *РЖХим.*, 9Н83 (1981)
44. А.с. 857143 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 69208 (1982)
45. А.с. 889661 СССР; *Chem. Abstr.*, **97**, 39139 (1982)
46. Пат. 493010 Испания; *Chem. Abstr.*, **96**, 52502 (1982)
47. Заявка 82-88188 Япония; *Chem. Abstr.*, **97**, 182660 (1982)
48. Пат. 4332736 США; *Chem. Abstr.*, **97**, 163254 (1982)
49. Пат. 117685 Польша; *Chem. Abstr.*, **99**, 140167 (1983)
50. А.с. 1065418 СССР; *Chem. Abstr.*, **101**, 38650 (1984)
51. Пат. 1000075 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **109**, 54960 (1988)
52. Л.В.Криницкая, Е.Н.Уринович, Т.Н.Балашова, Р.П.Ластовский. В кн. *Комплексоны и хелатирующие сорбенты. Науч. тр. ВНИИ химических реактивов и особо чистых химических веществ*. ИРЕА, Москва, 1982. С.93
53. Л.А.Валитова, Ш.Н.Ибрагимов, Н.А.Шибинская, Б.Е.Иванов, Г.Я.Гордон. В кн. *Химия и технология элементоорганических соединений и полимеров. Межвузовский сб. научных тр.* (Под ред. П.А.Кирпичникова). КХТИ, Казань, 1987. С.12
54. Л.Н.Криницкая, Е.Н.Уринович, Т.М.Балашова, Н.П.Никонова. В кн. *Комплексоны и хелатирующие сорбенты. Науч. тр. ВНИИ химических реактивов и особо чистых химических веществ*. ИРЕА, Москва, 1982. С.83
55. Пат. 34759 Венгрия; *Chem. Abstr.*, **103**, 178455 (1985)
56. Пат. 192796 Венгрия; *РЖХим.*, 3Н134 (1990)
57. Пат. 106654 ГДР; *РЖХим.*, 13Н125 (1975)
58. Пат. 213929 ГДР; *Chem. Abstr.*, **102**, 221018 (1985)
59. Пат. 216465 ГДР; *РЖХим.*, 13Н92 (1985)
60. Заявка 2165833 ФРГ; *РЖХим.*, 23Н129 (1974)
61. C.Nagant de Deuxchaisnes, C.Rombouts-Lindemans, J.P.Huau. In *Diphosphonates and Bone, IV Symp. CEMO, 1981* (Eds A.Donath, B.Courvoisier). Med. Hyg., Geneva, 1982. P.303; *Chem. Abstr.*, **100**, 96683 (1984)
62. Пат. 896453 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **100**, 175062 (1984)
63. Пат. 4621077 США; *Chem. Abstr.*, **111**, 187624 (1989)
64. E.B.Mawer, P.E.Still, A.R.Morton, D.C.Anderson. In *VII Proc. Workshop Vitamin D*. 1988. P.869
65. Заявка 3804686 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **113**, 52505 (1990)
66. А.с. 1002300 СССР; *Chem. Abstr.*, **99**, 22702 (1983)
67. Заявка 3151038 ФРГ; *РЖХим.*, 6Н89 (1984)
68. Пат. 903519 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **105**, 191395 (1986)
69. Заявка 320455 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 21139 (1990)
70. Заявка 371921 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 172349 (1990)
71. Заявка 387194 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 122708 (1991)
72. Заявка 3623397 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 186991 (1988)
73. Пат. 4922007 США; *Chem. Abstr.*, **113**, 132508 (1990)
74. Пат. 222030 ГДР; *Chem. Abstr.*, **106**, 84838 (1987)
75. Пат. 235068 ГДР; *РЖХим.*, 2Н202 (1987)
76. Заявка 3334211 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **103**, 88082 (1985)
77. Заявка 86-00902 ВОИС; *Chem. Abstr.*, **105**, 153318 (1986)
78. Заявка 2574409 Франция; *Бюл. изобрет.*, **24** (1986)
79. Заявка 2574410 Франция; *Бюл. изобрет.*, **24** (1986)
80. Заявка 88-88192 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 129298 (1988)
81. Заявка 90-104593 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 82119 (1991)
82. Заявка 90-268190 Япония; *Chem. Abstr.*, **115**, 49974 (1991)
83. Заявка 325482 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 21140 (1990)
84. Заявка 3540150 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **107**, 96888 (1987)
85. Пат. 4416877 США; *Chem. Abstr.*, **100**, 114996 (1984)
86. Заявка 2079285 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **96**, 218031 (1982)
87. Заявка 2629716 Франция; *РЖХим.*, 11О286 (1990)
88. Заявка 3225469 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **100**, 210141 (1984)
89. M.Nguyen Lan, E.Niesor, C.L.Bentzen. *J. Med. Chem.*, **30**, 1426 (1987)
90. Заявка 189662 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 18815 (1987)
91. Заявка 3724653 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **111**, 39582 (1989)
92. Заявка 243173 Европа; *Chem. Abstr.*, **108**, 94778 (1988)
93. Заявка 62-270593 Япония; *РЖХим.*, 5О26 (1989)
94. F.H.Ebetino, L.A.Jamieson. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **51-52**, 23 (1990)
95. T.J.Wronsky, L.M.Dann, K.S.Scott, L.R.Crooke. *Endocrinology (Baltimore)*, **125**, 810 (1989)
96. W.K.Sietsema, F.H.Ebetino, A.M.Sabvagno, J.A.Bevan. *Drugs Exp. Clin. Res.*, **15**, 389 (1989)
97. M.D.Francis, K.Hovaneik, R.W.Boyce. *Int. J. Tissue React.*, **11**, 239 (1989)
98. Заявка 337706 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 158640 (1990)
99. Заявка 282320 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 128650 (1989)
100. Заявка 3428524 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 134140 (1986)
101. Заявка 3626058 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 186996 (1988)
102. Заявка 3917153 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **114**, 164505 (1991)

103. Заявка 3512536 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 187281 (1988)
104. Заявка 3640938 ФРГ; *РЖХим.*, 120135 (1989)
105. Заявка 3203307 ФРГ; *РЖХим.*, 6069 (1984)
106. Пат. 67762 Израиль; *Chem. Abstr.*, **109**, 93323 (1988)
107. Заявка 3203308 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **99**, 176064 (1983)
108. Заявка 84822 Европа; *Chem. Abstr.*, **100**, 6842 (1984)
109. Заявка 2113688 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **99**, 176071 (1983)
110. Заявка 3203309 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **99**, 195220 (1983)
111. Заявка 90-48587 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 78695 (1990)
112. Заявка 2138288 Япония; *РЖХим.*, 160133 (1991)
113. Заявка 354806 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 24240 (1990)
114. Заявка 63-66190 Япония; *РЖХим.*, 17093 (1989)
115. Заявка 100718 Европа; *Chem. Abstr.*, **100**, 192078 (1984)
116. Заявка 3232997 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **101**, 91221 (1984)
117. Заявка 3232998 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **101**, 72946 (1984)
118. Заявка 151072 Европа; *Chem. Abstr.*, **103**, 215560 (1985)
119. Пат. 247198 СССР; *РЖХим.*, 40140 (1989)
120. Заявка 3208600 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **100**, 68524 (1984)
121. Заявка 3611522 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 132051 (1988)
122. H.Blum. *Z. Naturforsch.*, **43**, 75 (1988)
123. D.W.Hutchinson, D.M.Thornton. *J. Organomet. Chem.*, **346**, 341 (1988)
124. Г.С.Сакович, В.Н.Конюхов, Е.В.Ларина, Г.М.Аношина. В кн. *Компоненты нуклеиновых кислот. VIII Всесоюз. симпозиум по целенаправленному изысканию лекарственных веществ.* (Тез. докл.) Рига, 1989. С.27
125. M.M.Vagnefi, P.J.Bernacki, W.J.Hennen, R.K.Robins. *J. Med. Chem.*, **30**, 1391 (1987)
126. Заявка 2611203 Франция; *РЖХим.*, 70152 (1990)
127. Заявка 3425812 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 172720 (1986)
128. Заявка 170896 Европа; *Бюл. изобрет.*, **7** (1986)
129. F.Wingen, B.L.Pool, P.Klein, T.Klenner, D.Schmaehl. *Invest. New Drugs*, **6**, 155 (1988)
130. Заявка 91-05791 ВОИС; *Chem. Abstr.*, **115**, 71885 (1991)
131. F.Wingen, T.Eichmann, C.Manegold, B.Krempien. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **111**, 35 (1986)
132. M.Eisenhut, B.Kimmig, B.Bubeck, D.M.Taylor, K.Winkel. *J. Labelled Compounds and Radiopharm.*, **21**, 1092 (1984)
133. Заявка 3425746 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 172722 (1986)
134. M.Eisenhut, J.Barber, D.M.Taylor. *Appl. Radiat. Isot.*, **38**, 535 (1987)
135. T.Gotoh, T.Koyama, K.Ogura. *Chem. Lett.*, 1627 (1987)
136. K.E.Stremeler, C.D.Poulter. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5542 (1987)
137. Заявка 356866 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 115623 (1990)
138. Заявка 2831578 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 187124 (1979)
139. Заявка 79-144383 Япония; *Chem. Abstr.*, **93**, 26547 (1980)
140. Пат. 4447256 США; *Chem. Abstr.*, **101**, 192195 (1984)
141. Пат. 249482 ГДР; *РЖХим.*, 5Н159 (1988)
142. Пат. 246023 ГДР; *Chem. Abstr.*, **108**, 108180 (1988)
143. Р.И.Тарасова, Т.А.Двойнишникова, Н.И.Синицына, Ф.И.Гусейнов, В.М.Исмаилов, В.В.Москва. *Журн. общ. химии*, **59**, 1031 (1989)
144. M.Nguyen Lan, T.Phan Hieu, S.A.Symphar. In *XI Int. Conf. Phosphorus Chem. V.2.* (Abstr. Post.). Tallinn, 1989. P.4
145. J.R.Rossier, J.A.Cox, E.J.Niesor, C.L.Bentzen. *J. Biol. Chem.*, **264**, 16598 (1989)
146. Б.Ж.Джимбаев, Б.Д.Абиюров, Н.И.Запорожская, Б.У.Минбаев. *Журн. общ. химии*, **59**, 77 (1989)
147. Пат. 177486 ВНР; *РЖХим.*, 6Н85 (1984)
148. И.И.Шевченко, Х.Ш.Каримов. В кн. *Органические комплексообразующие соединения.* (Сб. науч. тр.) (Под ред. А.Б.Аловитдинова, М.С.Миркамиловой). Ташкент. пед. ин-т, Ташкент, 1987. С.6
149. М.М.Григорович, Т.А.Бандурина, И.И.Калинченко, В.Н.Конюхов. В кн. *III Всесоюз. совещание по химическим реактивам. Ч.2.* (Тез. докл.). Ашхабад, 1989. С.30
150. Пат. 190240 СССР; *Chem. Abstr.*, **96**, 199881 (1982)
151. Ф.И.Бельский, И.Б.Горюнова, П.Б.Петровский, Т.Я.Медведь, М.И.Кабачник. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 103 (1982)
152. А.с. 1011650 СССР; *Бюл. изобрет.*, **14**, 101 (1983)
153. Б.П.Струмин, Ф.Ф.Хизбуллин. *Журн. общ. химии*, **59**, 537 (1989)
154. Пат. 4601744 США; *Chem. Abstr.*, **106**, 5229 (1987)
155. И.Л.Одинец. *Взаимодействие производных метиленидифосфор-содержащих кислот с карбонильными соединениями.* Москва, 1983; Деп. в ВИНТИ 28.12.83 № 7085-83
156. А.с. 10744878 СССР; *Бюл. изобрет.*, **7**, 89 (1984)
157. З.С.Новикова, И.Л.Одинец, И.Ф.Луценко, Н.Г.Рожкова, Г.Л.Абрамова, Е.И.Андреева. *Вестн. МГУ. Химия*, **27**, 401 (1986)
158. Y.Xu, H.Wei, J.Xia. *J. Lieb. Ann. Chem.*, 1139 (1988)
159. Заявка 59-137496 Япония; *РЖХим.*, 19042 (1985)
160. Заявка 324421 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 77633 (1990)
161. R.W.McClard, T.S.Fujita, K.E.Stremeler, C.D.Poulter. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5544 (1987)
162. M.H.B.Stowell, J.F.Witte, R.W.McClard. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 411 (1989)
163. Пат. 1207397 СССР; *Бюл. изобрет.*, **3** (1986)
164. К.В.Никонов. *Изв. АН СССР. Отд. хим. наук*, 1340 (1958)
165. А.Н.Пудовик, Т.Х.Газизов. *Журн. общ. химии*, **39**, 2225 (1969)
166. А.П.Пашинкин, Т.Х.Газизов, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **40**, 28 (1970)
167. Ю.А.Жданов, Л.А.Узлова, З.И.Глебова. *Успехи химии*, **49**, 1730 (1980)
168. E.Breuer, R.Karaman, A.Goldblum. *Phosphorus Sulfur*, **21**, 119 (1984)
169. Пат. 4407765 США; *РЖХим.*, 17Н146 (1984)
170. Е.Н.Офицеров, В.Ф.Миронов, И.В.Коновалова, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **53**, 1941 (1983)
171. С.Ф.Алейников, В.И.Крутиков, А.В.Голованов, А.Н.Лаврентьев. *Журн. общ. химии*, **55**, 2792 (1985)
172. T.Ishihara. *Synthesis and Reactions of Fluorinated Enol Phosphates and Alkenephosphonates.* Tokyo, 1983; Деп. в ВИНТИ 05.84. № 68238
173. Заявка 3643684 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **110**, 39182 (1989)
174. В.С.Петренко, Г.С.Степура, А.А.Лагун, Е.А.Суволова, Ж.М.Иванова. *Физиологически активные вещества*, **13**, 13 (1981)

DERIVATIVES OF DIPHOSPHONIC ACIDS: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

M.M.Zolotukhina, V.I.Krutikov, A.N.Lavrent'ev

Sanct-Peterburg Technological Institute

26 Moskovsky Prospekt, 198013 Sanct-Peterburg, Russian Federation, Fax +7 (812) 110-6285

The review covers the literature and patent data on the preparation of derivatives of diphosphonic acids. Various methods of synthesis of diphosphonates, phosphorylphosphinates, phosphonophosphates and major directions of use of these compounds have been described.

Bibliography – 174 references.

Received January 26, 1993