

Реакция Кабачника – Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма[†]

Р.А.Черкасов, В.И.Галкин

Казанский государственный университет

420008 Казань-8, ул. Кремлевская, 18, факс (843) 238–0994

Обобщен и систематизирован литературный материал последнего десятилетия, касающийся механизма реакции Кабачника – Филдса и ее значения для химии фосфорорганических соединений как метода синтеза α -аминофосфонатов и их многочисленных функционально замещенных производных и аналогов — фосфинатов, фосфиноксидов. Обсужден классический вариант реакции Кабачника – Филдса, ее модификации с использованием хлоридов фосфора, полных эфиров и неорганических кислот фосфора, а также химические процессы, моделирующие отдельные стадии реакции: гидрофосфорилирование иминов и аминирование α -гидроксифосфонатов. Приведены данные об использовании α -аминофосфонатов.

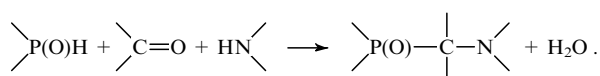
Библиография — 253 ссылки.

Оглавление

I. Введение	940
II. Области применения и основные методы синтеза α -аминофосфонатов	941
III. Механизм реакции Кабачника – Филдса	948
IV. Синтетический потенциал реакции Кабачника – Филдса	951
V. Заключение	964

I. Введение

Реакция Кабачника – Филдса относится к классическим методам синтеза фосфорорганических соединений. Она была открыта в 1952 г. независимо друг от друга Кабачником, Медведь¹ и Филдсом². Реакция проходит в трехкомпонентной системе гидрофосфорильное соединение – карбонильное соединение (альдегид или кетон) – амин и приводит к α -аминоалкилфосфонатам, которые принято называть α -аминофосфонатами (АФ).



В течение последующих двух–трех десятилетий интенсивных исследований в этой области не проводилось. Однако после обнаружения в конце 1960-х годов практически полезных свойств АФ, главным образом их биологической активности (см. работу³ и цитированную в ней литературу), а также выделения из природных объектов фосфорсодержащих аминокислот⁴ области химии, биологии и медицины, связанные с синтезом и изучением свойств АФ, переживают подлинный ренессанс. В качестве подтверждения сказанному можно упомянуть, что к 1993 г. насчитывалось более 5000

публикаций на эту тему.⁵ К настоящему моменту их число значительно увеличилось. Перспектива использования АФ в различных областях науки и техники стимулировала разработку новых способов синтеза АФ, в том числе полифункциональных. Однако, на наш взгляд, ни один из многочисленных подходов к синтезу АФ не является столь универсальным, как реакция Кабачника – Филдса.

Вместе с тем до последнего времени не было выработано единой точки зрения на механизм этой реакции. Имеющиеся на этот счет сведения носили разрозненный и зачастую противоречивый характер. Лишь в последние годы были осуществлены кинетические и другие специальные исследования, направленные на глубокое изучение реакции Кабачника – Филдса и установление ее механизма. В результате этого имеющиеся противоречия были в значительной степени преодолены, однако обзоры, обобщающие и анализирующие эти работы, отсутствуют.

Синтетические аспекты реакции Кабачника – Филдса, напротив, разработаны весьма широко и обсуждены в монографиях^{6–12} и обзорах^{13–19}. Однако и в этой области за последние 5 лет получены новые и важные результаты, которые заслуживают внимательного рассмотрения.

Целью настоящего обзора является систематизация, анализ и обобщение литературных данных, опубликованных в основном в 1990-е годы и связанных с изучением механизма реакции Кабачника – Филдса и ее использованием для синтеза АФ. Более ранние публикации цитируются лишь в той мере, в которой они необходимы для понимания существа обсуждаемых проблем. Для оценки места и значения реакции Кабачника – Филдса в ряду других многочисленных методов синтеза АФ и выявления ее синтетического потенциала мы сочли необходимым привести сведения об основных методах

Р.А.Черкасов. Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой высокомолекулярных и элементоорганических соединений КГУ. Телефон: (843) 231–5186, e-mail: rafael.cherkasov@ksu.ru
В.И.Галкин. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Область научных интересов авторов: синтез, строение и реакционная способность элементоорганических соединений.

синтеза АФ. Обилие материала в этой области обусловило неизбежную в таком случае поверхностность освещения темы и побудило нас ограничиться анализом лишь самых последних публикаций. В необходимых случаях мы вынуждены отсылать читателя к литературе, использованной в этих работах.

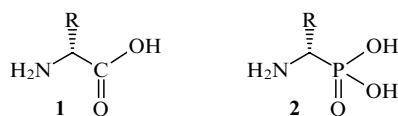
Более подробно обсуждаются химические процессы, моделирующие отдельные стадии этой реакции, а также ее варианты, предполагающие использование вместо гидрофосфорильных соединений других производных трехкоординированного фосфора — полных эфиров, хлоридов, неорганических кислот и их силиловых производных. Мы полагаем, что взаимодействие последних в трехкомпонентной системе с карбонильными соединениями и аминами или ациламидами также с полным правом можно отнести к реакциям типа реакции Кабачника — Филдса. Как будет показано ниже, часто производные Р(III) в ходе реакции образуют гидрофосфорильные соединения, реагирующие точно так же, как в «классической» системе.

Особое внимание мы уделили реакциям гидрофосфорилирования иминов. С одной стороны, они представляют собой стадию реакции Кабачника — Филдса, а с другой — вариант реакции Пудовика, описанной в 1952 г.,²⁰ практически одновременно (в том же томе Докладов АН СССР), что и пионерское исследование Кабачника и Медведь. Кроме того, мы сочли необходимым привести краткие сведения об основных областях использования АФ.

II. Области применения и основные методы синтеза α -аминофосфонатов

1. Области применения α -аминофосфонатов

Считается,³ что первое упоминание в литературе об α -аминометилфосфоновой кислоте относится к 1943 г.²¹ Будучи структурными аналогами α -аминокарбоновых кислот **1**, α -аминоалкилфосфоновые кислоты **2** (АФК) проявляют разнообразную биологическую активность. Этим они привлекают пристальное внимание химиков, биологов, фармакологов, медиков и других специалистов, изучающих биологически активные соединения.^{3, 11, 16, 18, 22, 23} Синтезированы фосфорорганические аналоги практически всех протеиногенных аминокислот. Из природных источников выделены АФК, изоструктурные тирозину (см. работу²⁴ и цитированную в ней литературу).



Замена карбоксильной группы в «нормальных» аминокислотах на фосфонатную приводит к тому, что АФК проявляют ингибирующий эффект по отношению к ферментам или рецепторам, с которыми обычно связываются природные аминокислоты. Поэтому АФК являются их антагонистами (см. работы^{3, 25} и цитированную в них литературу). Ингибирующее действие АФК предопределяет их физиологическую активность как антибактериальных препаратов, нейроактивных агентов, антибиотиков, канцеростатических, цитотоксических и других веществ, имеющих фармакологическое значение.³

Большое внимание уделяется использованию АФ (самых кислот, т.е. АФК, их моно- и дизэфиров и некоторых других производных) в пептидном синтезе.^{3, 26–31} Фосфонопептиды являются моделью тетраэдрического переходного состояния (активированного комплекса) в реакциях гидролиза природных пептидов.^{32–34} Кроме того, они обнаруживают разнообразную и достаточно высокую физиологическую актив-

ность: пестицидную,³⁵ фунгицидную,³⁶ рострегулирующую.³⁷ Фосфонопептиды являются ингибиторами тромбина,³⁸ пепсина,³⁹ используются как гаптены антигенов, влияющих на выработку антител.⁴⁰ Обладают они и другими видами физиологической активности.³

Многочисленные исследования посвящены синтезу и изучению АФК, обладающих гербицидными свойствами. Среди них наиболее известен и широко используется *N*-(фосфометил)глицин — $\text{HO}_2\text{PCH}_2\text{N}^+\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, — имеющий торговое название глифосат (см. работу⁴¹ и цитированную в ней литературу). Получены также его многочисленные аналоги.⁴²

Большая серия публикаций^{43–45} посвящена разработке методов синтеза α -аминофлуоренилфосфонатов, -фосфинатов и -фосфиноксидов. Будучи структурными аналогами синтетического фитогормона морфактина, они представляют собой интересный класс регуляторов роста растений и гербицидов. Широкие перспективы практического применения этого типа АФ стимулировали углубленное исследование их строения спектральными методами.⁴⁵ Были также предприняты попытки установления количественной взаимосвязи между их структурой и биологической активностью.⁴⁶ Отметим, что взаимосвязь структуры ряда нейтральных АФ с их антимикробной⁴⁷ и фунгицидной⁴⁸ активностью хорошо описывается корреляционными уравнениями.

Хотя биологическая активность, безусловно, весьма ценное и наиболее привлекательное свойство АФ, она далеко не исчерпывает всех возможностей практического их использования. Сами АФК, их производные и аналоги относятся к полифункциональным фосфорорганическим соединениям. Они способны образовывать комплексные соединения, в которых выступают в качестве моно-, би- и полидентатных лигандов.⁴⁹ Центрами координации служат электронодонорные атомы азота и фосфорильного кислорода, кислотные группы АФК образуют соответствующие соли, а специально вводимые к атомам азота, фосфора и α -атомам углерода подходящие функциональные группы могут обеспечивать дополнительное связывание с ионами металлов. Эти же свойства используют как стереорегулирующий фактор в энантиоселективном синтезе АФ (см. ниже).

Комплексообразующие свойства АФ одним из первых изучил Кабачник,^{50–52} используя в качестве комплексонов линейные и циклические (циклопентандиные) АФ. Недавно была получена первая рентгеноструктурная характеристика металлокомплекса с АФ — координационного соединения Cu(II) с *O*-этил- α -(2-пиридил)-*N*-изопропиламинометилфосфоновой кислотой.⁵³ Синтезированы комплексы хрома с флуоренилфосфонатами.⁵⁴ В последние годы комплексы АФ с лантаноидами и актиноидами предложено применять в диагностической медицине, использующей технику ЯМР.^{55, 56}

Были исследованы экстракционные процессы с участием АФ. Показана возможность применения АФК в гидрометаллургии.⁵⁷ Описаны процессы экстракции золота с помощью нейтральных АФ и эффективного разделения смесей Au(III) и обычно сопутствующих им ионов Fe(III) и Cu(II) ,⁵⁸ а также экстракции Pd(II) в сильноокислых средах.⁵⁹ Исследованы кислотно-основные свойства *O,O*-диалкил-*N,N*-диалкиламиноалкилфосфонатов. Как и следовало ожидать, они оказались более слабыми основаниями, чем аминокислоты. Величины $\text{pK}_{\text{вн}}$ (водный 2-пропанол) составляют 9.2–9.7, тогда как $\text{pK}_{\text{вн}}$ гистамина ~ 5 . При этом заместители у α -атома углерода и азота не оказывают существенного влияния на основность АФ.

Новое перспективное направление использования АФ связано с тем, что за счет способности к комплексообразованию они могут служить переносчиками α -гидрокси- и α -аминокислот через липофильные жидкие мембраны.⁶⁰ Для молекулярного распознавания субстратов были выбраны *N*-борнил-АФ,⁶¹ (*d*)-*N*- α -метилбензил-АФ и другие линей-

ные и циклические АФ,^{62,63} а также каликс[4]арены с α -аминофосфонатными фрагментами в нижнем и верхнем кольцах.⁶⁴ В общем случае последние оказались более эффективными транспортирующими агентами, чем их ациклические аналоги. Основное влияние на величину потока α -гидроксикислот оказывает природа заместителей при α -атоме углерода АФ. Показательно, что исследованные АФ могут быть использованы также и для разделения D- и L-форм α -гидрокси- и α -аминокислот.⁶⁰

Результаты этих работ хорошо согласуются с данными, полученными при изучении термохимии АФ.^{65–67} Особенности растворения нейтральных АФ в растворителях различной природы (гексан, CCl_4 , CHCl_3) характеризуют эти вещества как выраженные протоноакцепторы. Однако с достаточно сильными основаниями, например с пиридином, АФ могут проявлять и протонодонорные свойства. На основе расчета энтальпии сольватации установлено доминирующее влияние стерических эффектов заместителей на склонность к такого рода бифильным взаимодействиям.⁶⁸

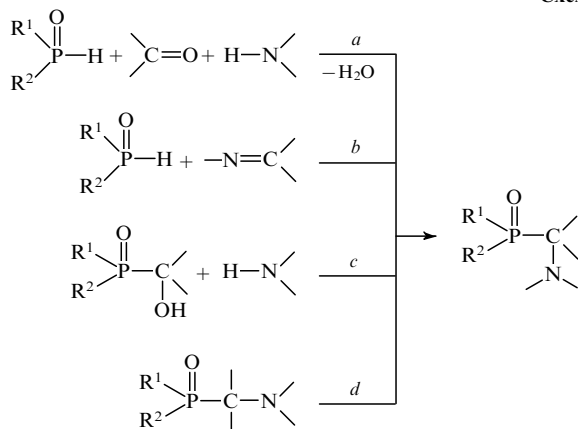
Наконец, упомянем, что разработаны аналитические методы определения ингибиторов ферментов, в том числе эфиров АФК.⁶⁹

2. Основные методы синтеза α -аминофосфонатов

До открытия реакции Кабачника–Филдса простых и универсальных методов синтеза АФ не существовало. Упомянутые в ранних публикациях^{1–3, 70, 71} отдельные попытки получения АФ не удовлетворяли исследователей по причине многостадийности и малой эффективности. Бурное развитие исследований химии и биологии АФ в последнее десятилетие было обусловлено разработкой целого ряда высокоэффективных одностадийных или двух–трехстадийных способов получения АФ. Реакция Кабачника–Филдса занимает в этом ряду ведущее место. В настоящее время считается, что реакция Кабачника–Филдса и составляющие ее отдельные стадии относятся к наиболее удобным методам синтеза АФ, в том числе гомохиральных (см. раздел IV).

При получении АФ основная задача состоит в создании аминокислотного остова $\text{P(O)}-\text{C}-\text{N}$. В этой связи наибольший интерес представляют пути синтеза АФ, приведенные на схеме 1. Однако перед тем как начать обсуждение представленных на схеме вариантов синтеза АФ, мы хотим обратить внимание на важность стереохимических аспектов этих реакций.

Схема 1

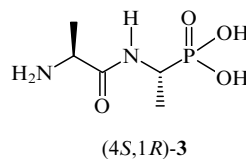


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{AlkO}, \text{ArO}, \text{H}, \text{OH}, \text{OSiR}_3$;

$a-d$ — см. текст.

Как и в случае α -аминокислот, биологическая активность АФ в значительной мере определяется абсолютной конфигурацией стереогенного α -атома углерода. Так, из четырех возможных диастереомеров антибиотика алафосфолина 3

наибольшую активность по отношению к патогенным микроорганизмам проявляет (*S,R*)-диастереомер. Три других стереоизомера значительно уступают ему по активности (см. работу⁷² и цитированную в ней литературу).



Первый синтез оптически активной АФК был осуществлен в 1972 г.⁷³ Наиболее полная информация о методах стереоселективного синтеза АФ представлена в обзоре Кухаря с соавт.¹⁸, содержащем литературные сведения, опубликованные до середины 1992 г. С тех пор появилось большое число публикаций, в которых описаны новые способы энантиоселективного синтеза АФ; им мы уделили основное внимание в настоящем обзоре.

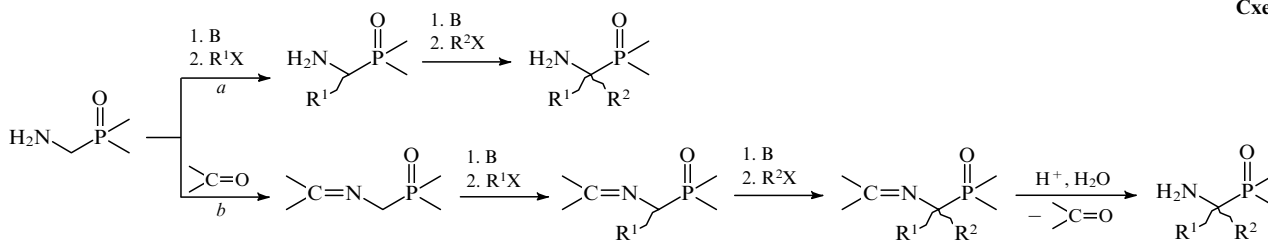
Стратегия синтеза АФ, предусматривающая создание аминокислотного остова $\text{P(O)}-\text{C}-\text{N}$, основана главным образом на использовании реакции Кабачника–Филдса в трехкомпонентной системе фосфит–карбонильное соединение–амин и различных ее вариантах (схема 1, путь *a*). Реакция Пудовика — катализируемое или некатализируемое присоединение гидрофосфорильных соединений к иминам (путь *b*), — а также нуклеофильное аминирование гидрокси-фосфонатов (путь *c*), как будет показано ниже, представляют собой отдельные стадии двух- (или более) стадийного процесса, каким является реакция Кабачника–Филдса. Эти три важнейших метода синтеза АФ мы рассмотрим отдельно в разделе III.

В данном разделе мы уделим основное внимание стратегии, обозначенной на схеме 1 как путь *d* (*C*-, *N*-, *P*-модификация). Многочисленные методы получения АФ, основанные на этом подходе, предполагают использование в качестве ключевого синтона созданной заранее комбинации фосфорильного, α -углеродного и аминного фрагментов. Синтез целевых АФ, в том числе пептидов, гомохиральных АФК и т.д., осуществляется введением желаемых функциональных групп к α -атому углерода (*C*-модификация), к атомам азота (*N*-модификация) и фосфора (*P*-модификация). Отметим, что эта стратегия развивалась в последние годы весьма интенсивно. Особое внимание было уделено стереоконтролируемой функционализации АФ по всем указанным реакционным центрам. Данные, опубликованные до середины 1992 г., систематизированы в обзоре¹⁸. Здесь мы приводим лишь работы, не упоминавшиеся в нем, и более поздние публикации.

а. *C*-Модификация

Известно, что атом углерода, связанный с фосфорильной группой, обладающей существенными электроакцепторными свойствами, носит выраженный анионоидный характер. Это обстоятельство широко используется в органическом и элементоорганическом синтезе, например для функционализации α -углеродного центра или для олефинирования карбонильных субстратов с помощью реакции Хорнера–Виттига–Эммонса.⁷⁴ Генерирование карбанионов из АФ и их последующая *C*-функционализация — широко используемый прием для синтеза разнообразных полифункциональных АФ путем взаимодействия α -фосфориламинокарбанионов с соответствующими электрофильными реагентами. Исходными системами в таких процессах служат АФК или их эфиры, содержащие комбинацию атомов P(O)CH(R)N с терминальной первичной, вторичной или третичной аминогруппой или иминой, в который входит фрагмент $\text{C}=\text{N}-\text{CH(R)P(O)}$. Последние получают, как правило, реакцией АФ, имеющих первичную аминогруппу, с

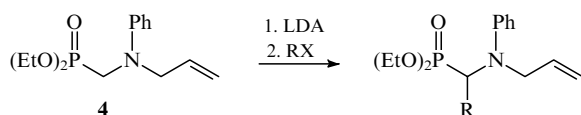
Схема 2



альдегидами или кетонами.⁷⁵ Описаны также и другие способы, например, реакции α -кетофосфонатов с первичными аминами⁷⁶ или взаимодействие диалкилфосфитов с гексагидротриазином.⁷⁷

C-Алкилирование ациклических АФ (схема 2, путь *a*) используется достаточно редко, очевидно, по причине их относительно слабой СН-кислотности. Акцепторная фосфорильная и донорная аминогруппы, вероятно, не обеспечивают достаточной стабильности α -фосфорилкарбаниона.

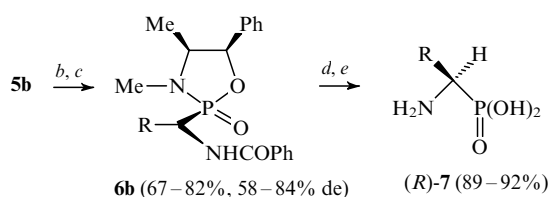
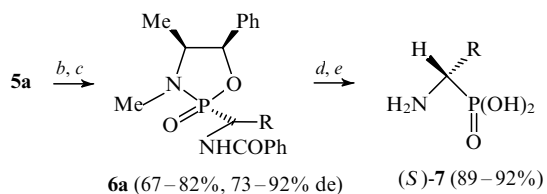
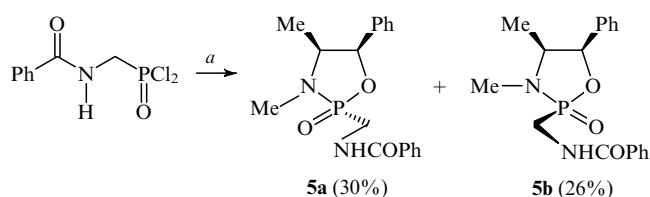
Тем не менее недавно было описано⁷⁸ легкое введение метильной, фенилтио- и других гетероатомных групп к α -атому углерода АФ **4** (ТГФ, -70°C) действием на фосфорилкарбанионы соответствующих галогенсодержащих реагентов типа RX .



$\text{LDA} = \text{LiNPr}_2$;

$\text{R} = \text{SiMe}_3$ (79%), SnBu_3 (52%), SPh (60%), Me (70%).

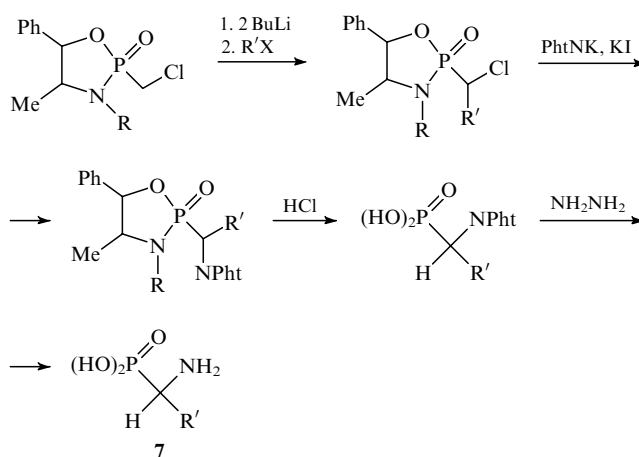
Однако в ряду гетерофосацикланов, содержащих эндо- и экзоциклические атомы азота, обсуждаемый метод синтеза АФ (схема 2, путь *a*) используется значительно более широко. В качестве примера можно привести схему синтеза АФК алкилированием пятичленного циклического производного эфедрина **5**.⁷⁹



a) Эфедрин, NEt_3 , THF; *b*) BuLi , THF, -70°C ; *c*) RX , -70°C ;

d) конц. HCl , 110°C , 20 ч; *e*) Me -epoxide.

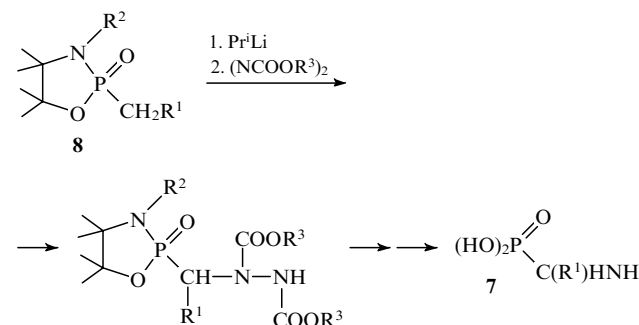
Эпимерные по положению 2 гомохиральные 2-бензоил-аминометил-3,4-диметил-2-оксо-5-фенил-1,3,2-оксазифосфоланы **5a** и **5b** («хиральный фосфор»), разделяемые колоночной хроматографией, в мягких условиях подвергают C-алкилированию до энантиомеров **6a** и **6b**. Последующий гидролиз соединений **6a** и **6b** приводит к АФК (*S*)-**7** и (*R*)-**7** соответственно. Позднее⁸⁰ эта стратегия была использована при синтезе АФК **7** из энантиомерных оксазифосфоланов с экзоциклической хлорметильной группой.



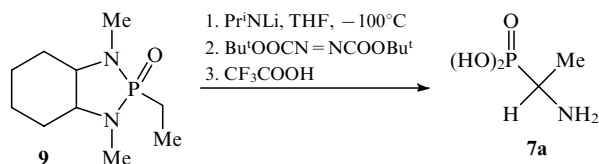
Pht — фталоил.

В последние годы функционализацию α -метилфосфонатов осуществляют по схеме электрофильного аминирования (см. работу⁷² и цитированную в ней литературу). Строго говоря, эти процессы не отвечают стратегии C-алкилирования АФ (схема 2, путь *a*), поскольку у α -атома углерода исходных фосфонатов аминогруппы «еще» нет. Однако, поскольку речь идет о реакции α -фосфорилкарбанионов, мы сочли возможным представить здесь этот метод синтеза АФ.

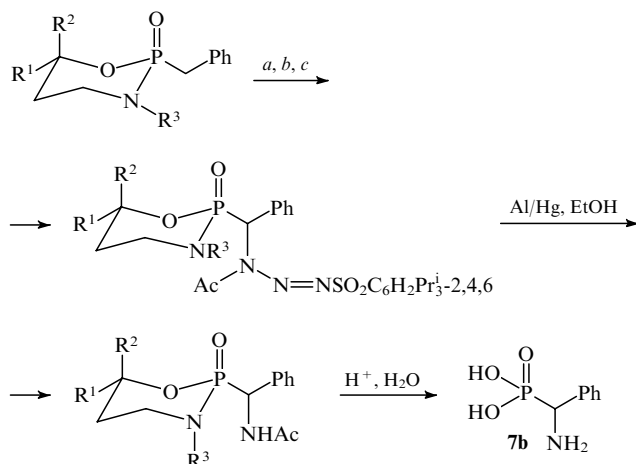
Взаимодействие оксазифосфоланов **8** с Pr^iLi , а затем с азодикарбоксилатом приводит к продуктам присоединения по связи $\text{N}=\text{N}$. Их последующий гидролиз дает АФК **7**.⁸¹



Эта же реакция была проведена с использованием бициклического фосфонамида **9**.⁸²



В реакции с оксазафосфоринаном аминирующим реагентом служит арилизид.⁸³



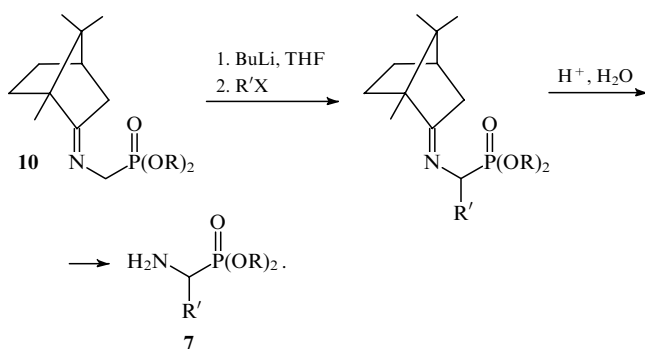
a) BuLi; b) 2,4,6-Pr₃C₆H₂SO₂N₃; c) Ac₂O.

Во всех случаях достигается высокая диастереоселективность аминирования и высокий химический выход АФК 7 (см. также работу¹⁸).

Успешное использование в процессах C-модификации карбанионов, стабилизированных 1,3,2-дигетерофосфаклановыми заместителями, вероятно, не в последнюю очередь обусловлено сравнительно высокой СН-кислотностью и, соответственно, большой стабильностью данных систем. Известно, что при введении четырехкоординированного атома фосфора в цикл его акцепторные свойства увеличиваются.⁷⁴ Это особенно отчетливо проявляется в химическом поведении 1,3,2-дигетерофосфоланов.⁸⁴

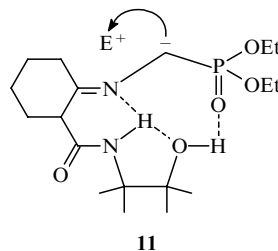
Аналогичный эффект достигается при использовании иминометилфосфонатов (схема 2, путь b). Делокализация заряда двумя акцепторными заместителями — имино- и фосфорильной группами — понижает энергию карбаниона.

Энантиоселективные синтезы АФ методом C-модификации — алкилирования α-иминокарбаниона с помощью алкилгалогенидов, карбонильных соединений и непредельных электрофильных реагентов успешно осуществлены на примере производных камфоры 10 и ряда аналогичных структур.

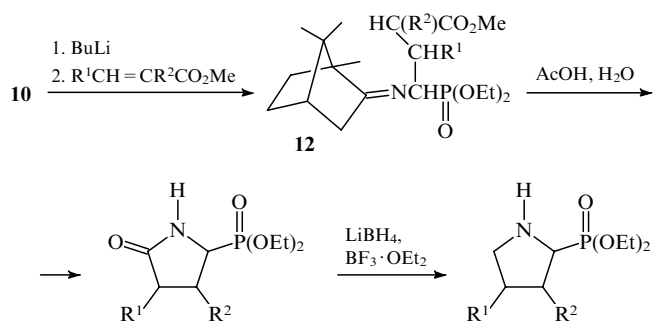


Недавно было показано, что высокий диастереомерный избыток (д.и.) при C-модификации может быть достигнут

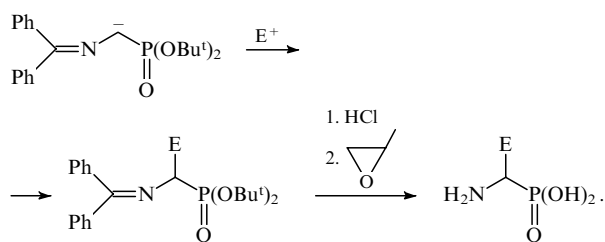
засчет эффекта хелатирования.⁸⁵ Он обеспечивается введением в субстрат подходящих функциональных групп, способных образовывать внутримолекулярные водородные связи, как, например, в структуре 11.



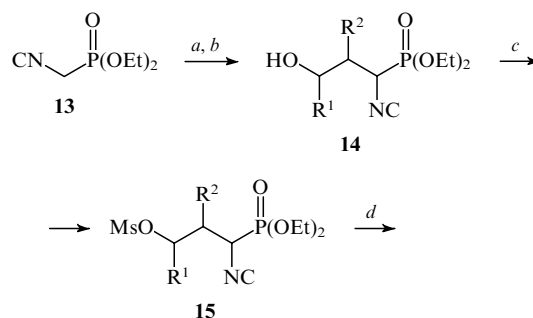
Генерируемые из фосфорсодержащих оснований Шиффа 10 (R = Et) карбанионы вступают в реакцию Михаэля.⁸⁶ Аддукт 12 циклизуется в кислой среде в 5-оксо-2-пирролидинилфосфонат, последующее восстановление которого приводит к диэтил-2-пирролидинилфосфонату.

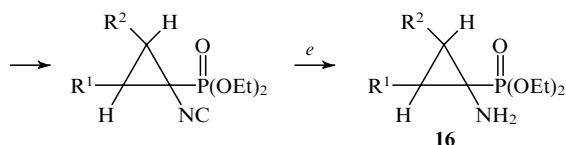


Вторичные процессы, протекающие вслед за стадией электрофильной C-модификации АФ, расширяют синтетический потенциал использования фосфорилированных иминов. Чаще, однако, продукт алкилирования подвергают кислотному гидролизу для превращения его в АФК.⁸⁷



Следует отметить, что карбонильные соединения, из которых были получены иминные синтоны, могут быть регенерированы в результате кислотного гидролиза фосфорилиминов.¹⁸ Описываемая стратегия синтеза АФ была распространена⁸⁸ на изоцианометилфосфонат 13.





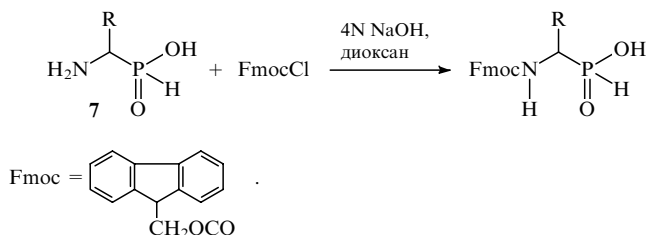
a) BuLi или Bu^tCH₂OK; b) R¹—, BF₃·OEt₂; c) MsCl, Et₃N; d) Bu^tCH₂OK; e) HCl, MeOH.

(1-Аминоциклопропил)фосфонаты **16** получены алкилированием карбаниона фосфоната **13** эпоксидами до гидроксифосфоната **14**. Получаемый из него мезитат **15** циклизует в присутствии оснований в циклопропановый интермедиат, последующий метанолиз которого в кислой среде приводит к целевому продукту **16**. Другие примеры реакций подобного рода представлены в работе¹⁸.

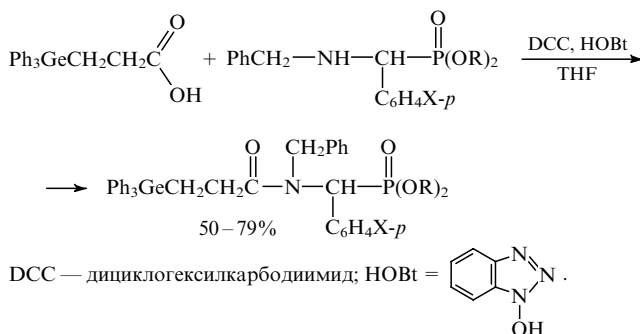
6. N-Модификация

Этот тип реакций АФ ответствен за их ингибирующее действие по отношению к ферментам, а также обеспечивает участие АФК и их эфиров в пептидном синтезе. Анализ этих процессов сделан в цитируемой выше обзорной литературе^{3, 16, 34, 38, 39} и выходит за рамки данного обзора; мы приведем лишь некоторые результаты, достигнутые в этой области за последнее время.

В качестве ацилирующего агента при синтезе α-(9-флуоренилметоксикарбониламино)алкилфосфонатов использован флуоренилметилхлорформат.⁸⁹

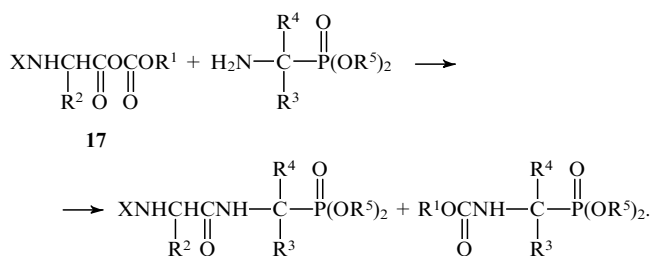


N-Бензиламино-α-арилметилфосфонаты взаимодействуют с β-трифенилгермилпропионовой кислотой с образованием гермилированных производных АФ.⁹⁰

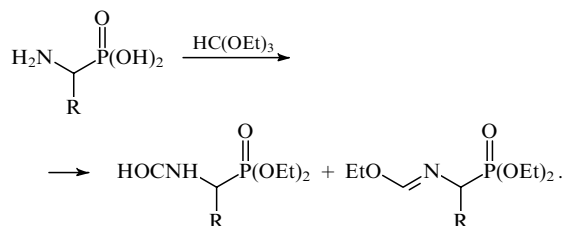


Гермилированные АФ обнаруживают высокую противоопухолевую активность, превосходя по своей эффективности в опытах на саркоме-180 негермилированные аналоги АФ.⁹⁰

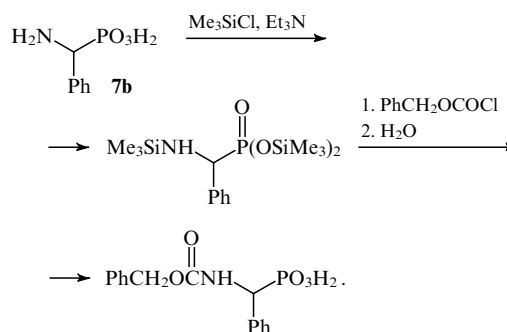
Ацилирование АФ, содержащих первичную аминогруппу, несимметричным ангидридом **17** приводит к смеси обоих возможных N-ацилированных продуктов.⁹¹



Легко протекающее взаимодействие АФК с этилортоформиадом⁹² приводит к смеси N-формиламино- и N-этоксиметилениминопроизводных алкилфосфоновых кислот.

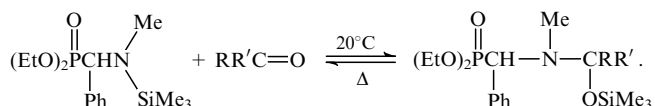


Хорошо известный прием увеличения нуклеофильности атома азота путем введения к нему триалкилсилильной группы («силильная активация») был успешно использован в пептидном синтезе при N-ацилировании АФК **7b** бензилхлорформиадом.⁹³



Отметим, что этот синтетический прием был использован также при синтезе фосфорных аналогов глицина, содержащих диметилфосфиноксидную группу.⁹⁴

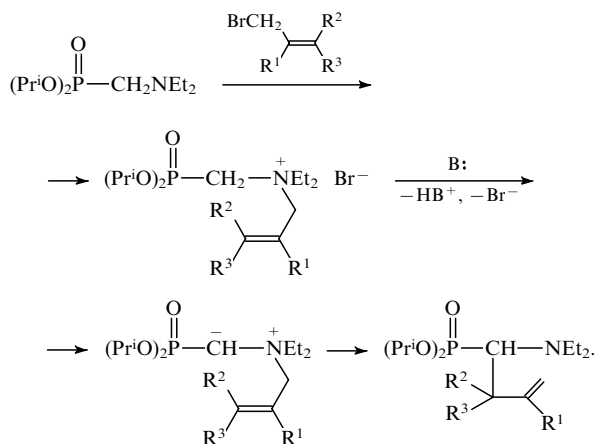
N-Силилированные АФ при комнатной температуре присоединяются к ацетону, бензальдегиду и n-бромбензальдегиду.⁹⁵



При перегонке (N-силилоксиалкил-N-метил)фенилметилфосфонаты распадаются на исходные АФ и карбонильные соединения.

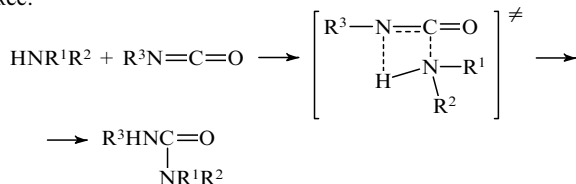
Нуклеофильные реакции с участием атома азота АФ далеко не исчерпываются процессами замещения. Для АФ характерны и другие реакции, свойственные первичным, вторичным и третичным аминам. Среди них хорошо изучены реакции кватернизации и особенно реакции присоединения к ненасыщенным соединениям.

В присутствии оснований осуществляется необычная сигматропная [2.3]-перегруппировка N-аллилметиламинофосфонатов.⁷⁸



В этом случае вслед за кватернизацией третичного аминного центра осуществляется перегруппировка Коупа до соответствующего C-замещенного АФ — 1-аминобут-3-енилфосфоната.

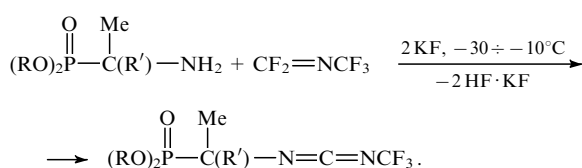
Среди реакций присоединения достаточно подробно исследовано взаимодействие АФ с арилизоцианатами.^{96–100} Сопоставительное изучение кинетики присоединения к фенилизоцианату аминов и их α-фосфорилированных аналогов — АФ — выявило сходство механизмов присоединения. В обоих случаях постулируется согласованный механизм присоединения с четырехцентровым переходным состоянием с несколько опережающим завязыванием связи C—N по сравнению со связью N—H в активированном комплексе.^{96–98}



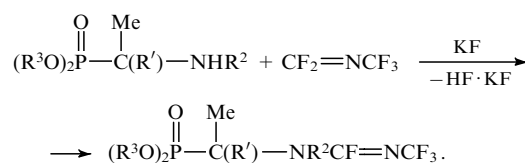
$\text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2; \text{R}^3 = \text{Ar}.$

Низкие величины энthalпии активации и высокие отрицательные значения энтропии активации хорошо согласуются с этим выводом. Как и следовало ожидать, АФ заметно менее активны в этой реакции, чем их алифатические аналоги — диалкиламины. Это обусловлено снижением нуклеофильности аминогруппы в молекуле АФ под влиянием акцепторной фосфорильной группы. В ряду фосфорилированных нуклеофилов наблюдается хорошее соответствие между их реакционной способностью и стерическими эффектами заместителей у атома фосфора, выражаемое корреляционными уравнениями с высокими значениями коэффициента корреляции.⁹⁶

Реакции АФ с перфтор-N-метилформимидом проходят, вероятно, по схеме присоединение–элиминирование.¹⁰¹ Синтетический результат этой реакции, идущей в очень мягких условиях, зависит от степени замещения α-аминогруппы. Первичные α-фосфорилалкиламины переходят в соответствующие α-(N'-трифторметилкарбодиимидо)алкилфосфонаты.



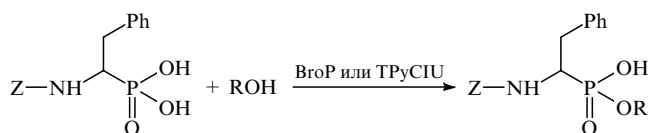
Вторичные амины реагируют с элиминированием одного моля фтористого водорода и образуют в тех же условиях α-(перфтор-N-метилформамидино)алкилфосфонаты.



в. Р-Модификация

Реакции этого типа в химии АФ представляют собой обычные процессы омыления и этерификации производных кислот фосфора. Хотя эти реакции играют важную роль в синтезе АФК и их эфиров, в контексте данного обзора особого интереса они не представляют. Среди работ последнего времени отметим лишь публикацию¹⁰².

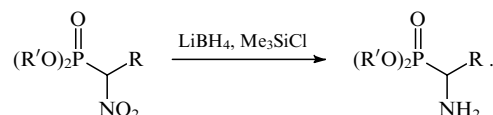
Этерификация АФ протекает селективно по одной кислотной группе, даже со стерически затрудненными спиртами при использовании бром[трис(диметиламино)]фосфоний гексафторфосфата (BrOP) или N,N,N',N'-бис(тетраметилен)хлороний тетрафторбората (TPyClU).



г. Другие методы

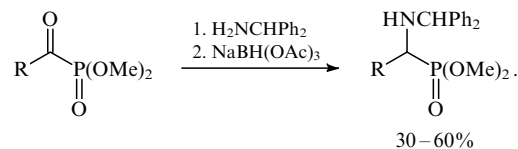
Наиболее простым и довольно часто употребляемым способом синтеза АФ является восстановление различными гидрирующими агентами азотсодержащих фосфорорганических соединений, уже имеющих фосфонатный остов с α-атомом азота.

Так, α-нитрофосфонаты можно легко превратить в АФ¹⁰³ уже при комнатной температуре с выходами, приближающимися к количественным.



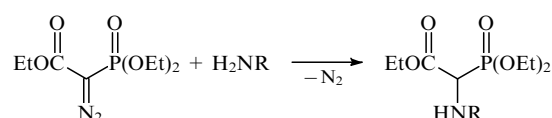
Восстановление гидроксиминофосфоната боргидридом натрия проходит в присутствии MoO₃ или NiCl₂ (см.¹⁰⁴).

Восстановительное аминирование α-кетофосфонатов в присутствии триацетоксиборгидрида приводит к соответствующим АФ с умеренными выходами.⁷⁶



Эта реакция проходит в две стадии: на первой образуются основания Шиффа, на второй они подвергаются восстановлению.

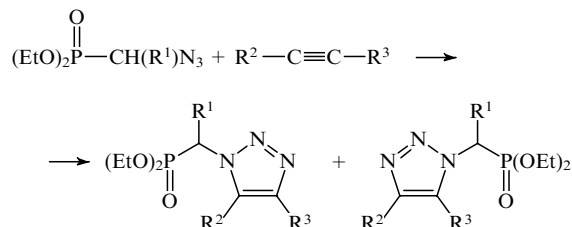
В синтезе АФ были использованы и другие реакции неопределенных фосфорорганических соединений, содержащих или не содержащих потенциальную аминогруппу. Этил(диэтоксифосфорил)диазоацетат внедряется, очевидно, в виде карбена в связь N—H аминов и амидов.¹⁰⁵



$\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Ac}, \text{COOBu}^1 \text{ и др.}$

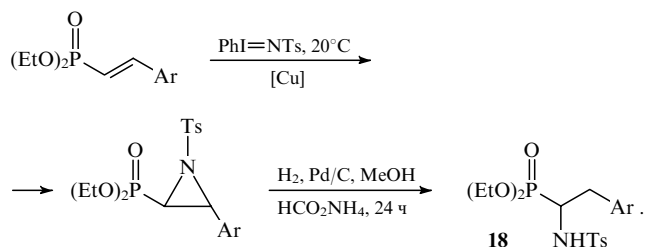
Реакция проходит в жестких условиях — кипячение в толуоле в присутствии солей палладия.

Диэтилазидоалкилфосфонат с высокими выходами (85–92%) образует 4,5-дизамещенные-1-(1-диэтоксифосфориалкил)-1,2,3-триазолы в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкинами.¹⁰⁶



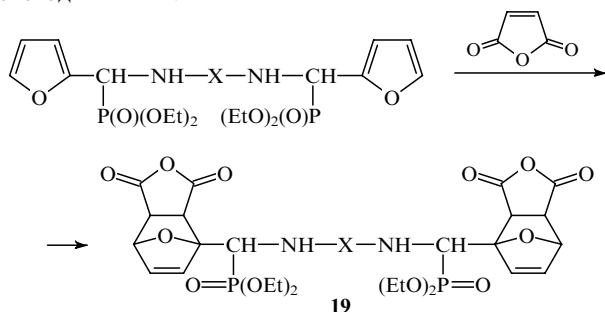
Реакции непредельных фосфорорганических соединений с азотсодержащими 1,3-диполями хорошо изучены и обсуждены в обзоре¹⁰⁷.

Привлекательными синтонами при выборе стратегии синтеза АФ являются винилфосфонаты. Недавно описан¹⁰⁸ удобный метод их вовлечения в реакцию с *N*-тозилиминофенил-λ³-иоданом в присутствии трифлата Cu(II) или Cu(I).



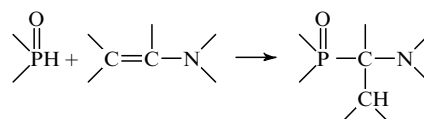
Каталитическое гидрирование азиридинового интермедиата проходит региоспецифично, приводя к АФ **18**. Используемый в этой реакции растворитель оказывает существенное влияние на скорость процесса. Так, в ацетонитриле 70–80%-ный выход соединения **18** достигается за 10 мин, в CH₂Cl₂ реакция идет 1–3 ч, а в бензоле — 76–90 ч. Энантиоселективный синтез АФ с использованием винилфосфонатов и -фосфинатов осуществлен также при помощи никелевых комплексов природных аминокислот. Последние в результате реакции конденсируются по терминальному атому углерода фосфорного реагента.^{18, 109}

Полифункциональные АФ могут быть получены в результате функционализации, затрагивающей и другие ненасыщенные фрагменты. Так, были синтезированы бисфосфонаты **19**, представляющие собой аддукты реакции диенового синтеза малеинового ангидрида с фурановыми производными АФ.¹¹⁰

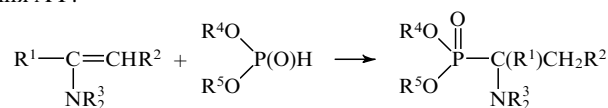


Еще одна перспективная стратегия синтеза АФ использована до сих пор весьма ограниченно. Речь идет о фосфорилировании непредельных соединений, содержащих в α-положении к двойной связи атом азота, например, енаминов и аналогичных им соединений.

Исключение составляет так называемый электрофильный вариант реакции Пудовика.



Как известно,¹⁰ в классических условиях реакции Пудовика, которая относится к типу катализируемых основаниями реакций присоединения, осуществить гидрофосфорилирование енаминов до конца 1980-х годов не удавалось. Лишь с открытием электрофильного варианта реакции Пудовика, в которую вступают простые виниловые эфиры, енамины и другие электроноизбыточные алкены, а также пятичленные циклические алкиленфосфористые кислоты, характеризующиеся повышенной протонодонорной способностью, был создан простой одностадийный метод получения АФ.^{111–115}

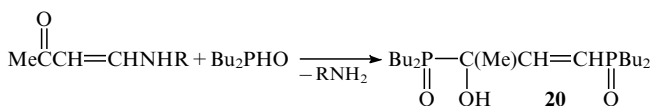


R¹ = Alk, Ar; R² = H, COOEt, COMe и др;

R₂³ = (CH₂)₅, CH₂CH₂OCH₂CH₂, Me₂;

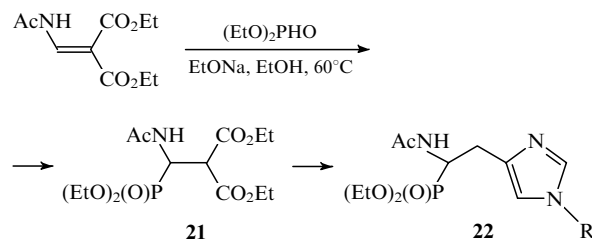
R⁴, R⁵ = CH(Me)CH(Me), CH(Me)CH₂, CMe₂CMe₂, CH₂CMe₂CH₂, *o*-C₆H₄; R⁴ = R⁵ = CHF₂CF₂CH₂, ClCH₂CH₂.

Комплексное синтетическое, кинетическое и термодинамическое изучение^{8, 111–115} этой реакции позволило установить ее механизм. Он заключается в предравновесном переносе протона фосфористой кислоты к енамину и присоединении циклофосфит-аниона к α-атому углерода. Как это часто наблюдается в реакциях электрофильного присоединения протонсодержащих реагентов, присоединение проходит по правилу Марковникова. Однако этот метод оказался непригодным для гидрофосфорилирования аминобутиенонов.¹¹⁶ Енаминокетоны с *N*-метильной и *N*-фенильной группами реагируют без участия углерод-углеродной кратной связи. Дибутилфосфинит присоединяется по карбонильной группе кетона, а вторая молекула фосфиноксида замещает аминогруппу, давая дифосфорилированный непредельный спирт **20**.



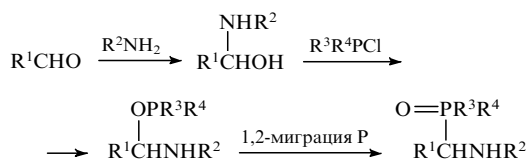
R = Me (1%), Ph (28%).

Классическую нуклеофильную реакцию Пудовика для синтеза АФ применить удастся редко.¹¹⁷ Так, присоединение диэтилфосфита к *N*-ацетиламинометилденмалоновому эфиру дает АФ **21**, послуживший исходным реагентом в синтезе фосфоногистидина **22**.



Успешное осуществление этой реакции обусловлено наличием в непредельном электрофильном реагенте трех сильных акцепторных заместителей — двух этоксикарбонильных и ациламино- групп.

Наконец, отметим необычный синтез АФ, связанный с 1,2-фосфорилотропной миграцией в ряду *N*-ацилированных производных α-аминоалкильных соединений трехкоординированного фосфора.¹¹⁸



$\text{R}^1 = \text{CCl}_3, \text{H}(\text{CF}_2)_4, \text{H}(\text{CF}_2)_6$; $\text{R}^2 = \text{PhCO}, \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2, \text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$;

$\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{AlkO}, \text{Alk}_2\text{N}, \text{Ar}$.

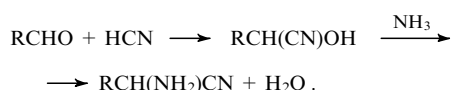
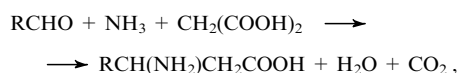
Возникающий на первой стадии реакции α -аминоспирт этерифицирует галогенид P(III) до алкоксипроизводного P(III), изомеризующегося далее в соответствующий АФ.

Представленный в этом разделе материал свидетельствует о том, что в ходе поиска практически полезных веществ достигнут существенный прогресс в создании новых типов АФ. Все большее усложнение структуры АФ требует более широкого использования разнообразных приемов функционализации исходных веществ. Однако анализ полученных результатов свидетельствует о том, что главная проблема в химии АФ — создание α -алкиламинофосфинильного фрагмента $\text{P}(\text{O})\text{—CR}_2\text{—N}$ — наилучшим образом может быть решена при использовании реакции Кабачника–Филдса. Этим, в первую очередь, объясняется глубокий интерес исследователей к изучению различных аспектов реакции Кабачника–Филдса, проявившийся в последнее десятилетие. Прежде всего это относится к исследованию механизма реакции, поскольку достижение желаемого синтетического результата возможно лишь при глубоком понимании факторов, обуславливающих протекание этого сложного процесса.

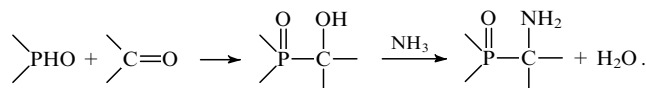
III. Механизм реакции Кабачника–Филдса

Как уже говорилось, реакция Кабачника–Филдса — трехкомпонентная реакция гидрофосфорильных соединений с аммиаком, аминами или другими NH-соединениями и с альдегидами и кетонами — является уникальным методом создания остова АФ ($\text{N—C—P}(\text{O})$). Однако до недавнего времени не было выработано единого взгляда на механизм этой реакции, поскольку исследования базировались главным образом на синтетических экспериментах. Спектральные и кинетические данные были получены позднее.

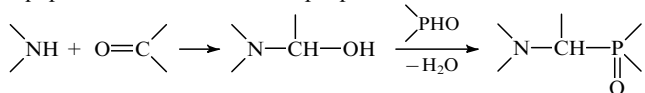
Основная проблема в понимании механизма реакции Кабачника–Филдса сводится к установлению последовательности отдельных стадий этого процесса. На ранних этапах исследования Кабачник и Медведь полагали, что она проходит аналогично реакции Родионова, применяемой для получения β -аминокислот, или реакции Зелинского — образованию аминонитрилов при действии цианистого аммония на альдегиды (см. работы ^{1,119–121} и цитируемую в них литературу).



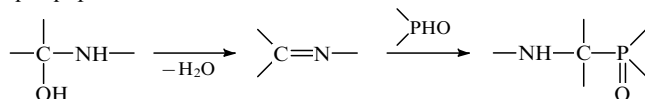
Изучение взаимодействия гидрофосфорильных соединений с альдегидами ¹ и кетонами ¹¹⁹ позволило предположить схему аминалкилирования кислых фосфитов и фосфонитов, ^{120, 121} предусматривающую присоединение гидрофосфорильного соединения по связи $\text{C}=\text{O}$ с последующим замещением гидроксильной группы α -гидроксифосфоната на аминогруппу.



Филдс ² использовал в трехкомпонентной смеси, содержащей диалкилфосфиты и карбонильные соединения, вместо аммиака первичные и вторичные амины. Взаимодействие, например, диэтилфосфита, диэтиламина и формальдегида проходит экзотермично и приводит с выходом 94% к *O,O*-диэтиламинометилфосфонату. Филдс ² полагал, что взаимодействие проходит по типу реакции Манниха. Сначала в результате взаимодействия амина с альдегидом получается α -аминоспирт, который при реакции с гидрофосфорильным соединением превращается в конечный АФ.

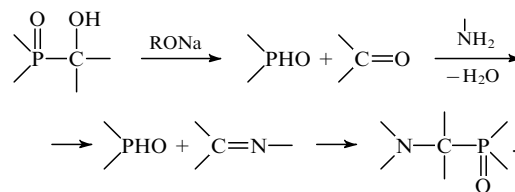


По мнению Филдса, ² реакция с первичными аминами может протекать и через промежуточное образование иминонов. Возникающий на первой стадии имин — продукт дегидратации α -аминоспирта — легко присоединяет гидрофосфорильное соединение.



Таким образом, уже в первых работах, ² посвященных изучению реакции Кабачника–Филдса, было сделано важное предположение о возможном протекании аминалкилирования гидрофосфорильных соединений через стадию образования имина и его последующего участия в реакции Пудовика.

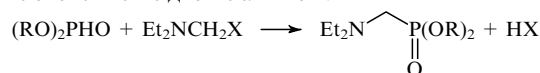
Аргументом в пользу «иминного» пути реакции Кабачника–Филдса послужил тот экспериментальный факт, что метоксигруппа в метоксиметилфосфонате не обменивается на аминогруппу при нагревании с аммиаком. ¹²² Кроме того, гидроксифосфонаты — продукты присоединения диалкилфосфитов к карбонильным соединениям — в мягких условиях реакции, использованных Филдсом, с аммиаком не реагируют. ² Заместить гидроксильную группу на аминогруппу удастся лишь в присутствии алкоголята натрия. Его роль, по мнению авторов работы ¹²², заключается в разложении гидроксифосфоната на исходные вещества — кислый фосфит и карбонильное соединение. Далее процесс идет через стадию образования имина, присоединяющего гидрофосфорильное соединение по схеме реакции Пудовика.



Факт обратимости образования гидроксифосфонатов получил убедительное экспериментальное подтверждение в работах Гансаржа с соавт. ^{5, 123–125} Было установлено, что гидроксифосфонаты, полученные из алифатических и ароматических альдегидов и кетонов, в присутствии первичного (бутиламин) или третичного (триэтиламин) аминов, а также аминов в присутствии или в отсутствие доноров протонов (этанол), в определенных условиях разлагаются на исходные гидрофосфорильное и карбонильное соединения. Следовательно, факт возникновения гидроксифосфонатов в условиях реакции Кабачника–Филдса вовсе не означает, что образование конечных АФ должно происходить обязательно по «гидроксифосфонатному» пути. Как показано выше, полу-

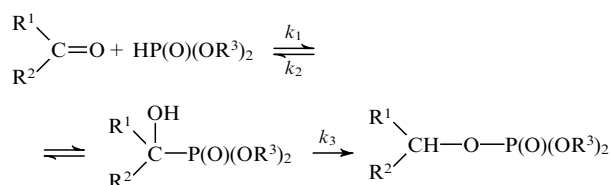
чающиеся в результате распада гидроксифосфонатов фосфит и карбонильное соединение могут давать конечный АФ по «иминному» варианту — через стадию конденсации карбонильного соединения и амина в имин и его дальнейшее гидрофосфорилирование.

На первый взгляд, такая точка зрения не объясняет участия в реакции Кабачника–Филдса вторичных аминов. Однако, в соответствии с данными, полученными в работе¹²², в этом случае происходит присоединение гидрофосфорильных соединений к иминиевым солям, или взаимодействие проходит по схеме реакции Манниха. Вероятность последнего пути подтверждена образованием АФ в реакции диалкилфосфитов с *N,N,N',N'*-тетраэтилметиленадиамином или с этоксиметилдиэтиламиноном.



X = NEt₂, OEt.

В то же время, как установлено в работах^{123–125}, гидроксифосфонаты могут не только обратимо образовываться из ароматических кетонов в условиях реакции Кабачника–Филдса, но и необратимо переходить в фосфаты по схеме хорошо известной фосфонат-фосфатной перегруппировки.



R¹, R² = Ar;

Относительные константы скорости: $k_1 = 100$, $k_2 = 1$, $k_3 = 6$.

Самой быстрой стадией реакции является образование гидроксифосфоната. Его перегруппировка в фосфат происходит в 6 раз быстрее, чем распад на исходные вещества.

Следует подчеркнуть, что и Кабачник и Медведь, и Филдс сделали свои выводы о последовательности стадий реакции, не проводя специальных экспериментов по установлению механизма. Поэтому они не противопоставляли два возможных пути аминалкилирования гидрофосфорильных соединений — «гидроксифосфонатный» и «иминный». Экспериментальные данные, описанные в проведенных ими и цитированных выше работах^{1, 2, 119–121}, а также в некоторых более поздних публикациях^{122, 126, 127}, позволяют предполагать, что в зависимости от природы реагирующих веществ (гидрофосфорильных и карбонильных соединений, а также аминов) механизм реакции может меняться, и последовательность стадий может быть различной.

Высказано предположение,^{128–130} что образование АФ через гидроксифосфонаты происходит с участием аминов, основность которых достаточно высока ($pK_a > 6$). В противном случае ($pK_a < 6$) реализуется «иминный» механизм. Этот вывод основывается на смещении сигналов в спектре ЯМР ³¹P диэтилфосфита в его смеси с аминами. Величина δ ³¹P тем больше, чем основнее амин. Кроме того, авторы работ^{129, 130} считают подтверждением обсуждаемой схемы факт увеличения выхода АФ при использовании краун-эфиров в реакции Кабачника–Филдса с участием слабоосновных аминов.

Идея о своеобразном дуализме механизма реакции Кабачника–Филдса кажется вполне разумной. Однако не все аргументы, приведенные в работе¹²⁹, представляются убедительными, а некоторые постулаты кажутся маловероятными. Авторы работы¹²⁹ считают, например, что слабоосновные амины способны протонировать фосфорильный атом кислорода фосфита, а возникающий при этом амид-анион, присоединяясь к карбонильному соединению, обра-

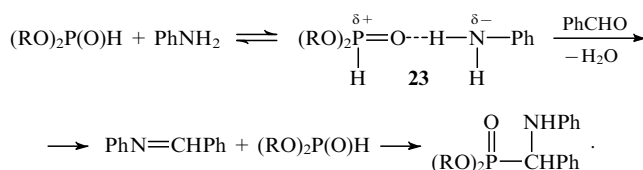
зует метилоламин и/или имин. Нам это представляется невозможным, поскольку амины являются слишком слабыми кислотами, чтобы протонировать слабоосновный атом кислорода Р=О-группы.

Подтверждение возможности протекания реакции Кабачника–Филдса по обоим из обсуждаемых здесь маршрутов — «гидроксифосфонатному» и «иминному» — было получено^{131–139} авторами настоящего обзора при комплексном исследовании, включающем кинетические, спектроскопические и препаративные методы.

Были исследованы трехкомпонентные системы гидрофосфорильное соединение–карбонильное соединение–амин, в которых широко варьировались природа каждого из реагентов и условия проведения реакции (растворитель, добавки различного типа). Изучались также возможные бимолекулярные процессы в парах гидрофосфорильное соединение–карбонильное соединение, гидрофосфорильное соединение–амин, гидроксифосфонат–амин, гидрофосфорильное соединение–имин. Оказалось, что каждый из партнеров реакции оказывает определенное влияние как на эффективность реакции, так и на маршрут ее протекания.

Кинетическое изучение реакции в системе диалкил(метил или амил)фосфит–бензальдегид–анилин и реакций в парах PhNH₂ + PhCHO, (AmO)₂P(O)H + PhCHO, (AmO)₂P(O)H + PhN=CHPh позволило установить «иминный» механизм в этом случае.¹³¹ В условиях изучения кинетики реакции методом УФ-спектроскопии было отмечено увеличение оптической плотности смеси, обусловленное появлением в ней в начале процесса иминного хромофора. Образование ими́на — самая быстрая реакция из всех возможных в этой системе. Она катализируется диалкилфосфитом. Реакция фосфитов с бензальдегидом в отсутствие кислотных добавок (муравьиная кислота или солянокислый анилин) вообще не идет. Пиридин, равный анилину по основности, но не способный быть донором протона и не участвующий в реакции, не катализирует ее. Следовательно, основности анилина недостаточно, чтобы катализировать присоединение диалкилфосфористых кислот к бензальдегиду. Это исключает промежуточное образование гидроксифосфонатов.

Таким образом, благодаря низкой основности анилин проявляет протонодонорные свойства и образует предреакционный комплекс с фосфитом типа **23**. Взаимодействие комплекса **23** с бензальдегидом приводит к имину, гидрофосфорилирование которого дает целевой АФ.

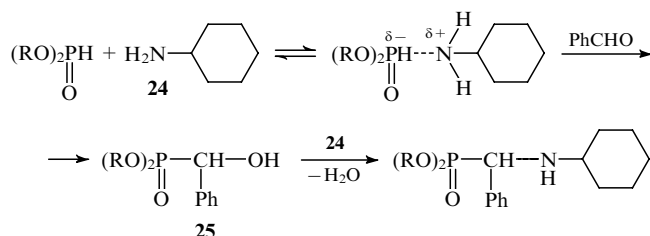


Исследование этой системы в растворителях разной природы: бензол (нейтральная среда), 2-пропанол (потенциальный донор протона), а также в присутствии и в отсутствие кислотных примесей позволило выявить влияние кислотного катализа на скорость каждой стадии этой реакции. Применение сильного донора протона, такого как HCOOH, всегда ускоряет реакцию по механизму общего кислотного катализа. Этот эффект наиболее сильно выражен в полярном растворителе — 2-пропанол. Сам 2-пропанол неэффективен как донор протона. Он проявляет лишь сольватационные эффекты, замедляя в ряде случаев реакцию за счет образования Н-комплексов с основными реагентами.

Иные кинетические закономерности выявились при замене относительно слабого основания — анилина — на заметно более основный циклогексиламин **24**.¹³⁶ Оказалось, что реакция амина **24** с бензальдегидом протекает очень медленно и приводит к бензилиденциклогексиламину, практически нерастворимому как в выбранных средах, так и в

большинстве органических растворителей. Попытки присоединения диалкилфосфитов к бензилиденциклогексиламину даже в присутствии сильных кислот и оснований оказались безуспешными.

Эти данные свидетельствуют о том, что в системе гидрофосфорильное соединение – амин **24** – бензальдегид реализуется «гидроксифосфонатный» механизм, в соответствии с которым первоначально происходит катализируемое амином **24** присоединение фосфита к бензальдегиду (реакция Абрамова), а затем замещение гидроксильной группы на циклогексиламиногруппу.



Специально проведенное исследование методом ЯМР ^{31}P позволило во всех случаях зафиксировать образование гидроксифосфоната **25**. При использовании каталитических количеств амина **24** фосфонат **25** является единственным продуктом реакции. С ростом концентрации амина возрастает интенсивность сигнала конечного продукта АФ при одновременном убывании сигнала фосфоната **25**. В обсуждавшейся выше системе с использованием анилина ни в одном случае не удалось зафиксировать образования гидроксифосфоната.

Результаты этих исследований приводят к выводу о решающей роли основности амина. Варьирование природы амина позволяет «переключать» реакцию с одного маршрута на другой.

Для оценки влияния карбонильной компоненты на выбор маршрута реакции был проведен тот же комплекс исследований для системы кислый фосфит – анилин – замещенный бензальдегид. В качестве заместителей использованы донорные *n*-метокси- и *n*-диметиламиногруппа, и акцепторные *n*-бром- и *m*-нитрогруппа. Установлено, что во всех случаях реализуется «иминный» путь реакции (схема 3) и общие закономерности ее протекания сохраняются. Однако при переходе от донорных заместителей к акцепторным скорость образования имина возрастает как в паре карбонильное соединение – амин, так и в трехкомпонентной системе.

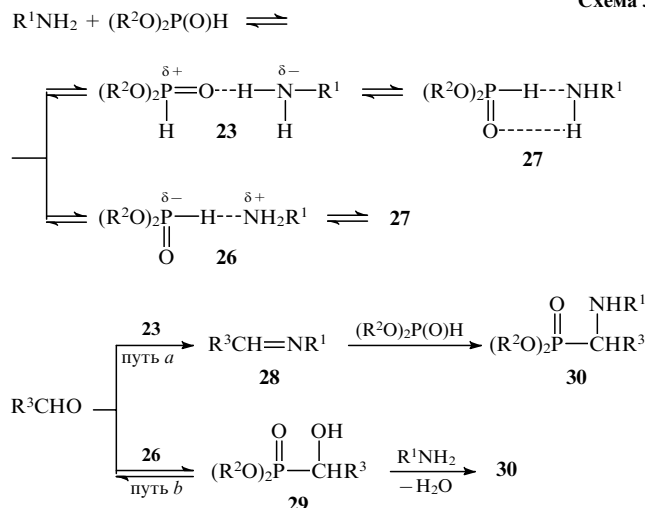
В то же время, в отличие от бензальдегида, его производные как с донорными, так и с акцепторными заместителями, вступают в реакцию Абрамова с фосфитами с образованием соответствующих гидроксифосфонатов. Более того, отмечено параллельное образование и имина, и гидроксифосфоната. Скорость реакции Абрамова для альдегидов с донорными заместителями почти на порядок превышает скорость образования имина. Однако это не позволяет считать кинетически предпочтительным «гидроксифосфонатный» механизм, поскольку, во-первых, реакция Абрамова обратима, а, во-вторых, способность гидроксифосфонатов переходить в АФ зависит от основности амина. Слабоосновные амины не способны заместить гидроксильную группу в молекуле гидроксифосфоната. Таким образом, даже если образование последнего кинетически предпочтительно, термодинамический контроль направляет реакцию со слабоосновными аминами по «иминному» пути.

В некоторых случаях, например, для анисового альдегида, баланс скоростей всех возможных в условиях реакции Кабачника – Филдса парных взаимодействий позволяет реакции протекать по обоим маршрутам. Однако и в этом случае

при использовании анилина в качестве аминоконпоненты реакция протекает преимущественно по «иминному» пути, а «гидроксифосфонатный» путь является минорным.¹³⁷

В общем случае решающим фактором при выборе маршрута реакции является основность амина. Она определяет возможность образования предреакционных комплексов **23** или **26** (схема 3). Слабоосновные амины, склонные к Н-донорному взаимодействию с гидрофосфорильными соединениями, направляют реакцию по «иминному» пути (путь *a*).

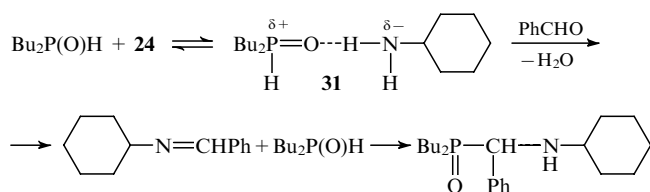
Схема 3



Сильные основания способны промотировать нуклеофильное взаимодействие предреакционного комплекса **26** с карбонильными соединениями и тем самым стимулируют «гидроксифосфонатное» направление. При этом важную роль играет реакционная способность участников процесса, от которой зависит соотношение скоростей распада гидроксифосфоната и замещения в нем гидроксильной группы на аминогруппу по пути $29 \rightarrow 30$. Возможен и промежуточный случай: бифильное взаимодействие гидрофосфорильного соединения с амином с образованием комплекса **27**. Такой вариант предполагает вероятность параллельного протекания реакции по обоим маршрутам.

Важность учета всех факторов при определении маршрута реакции наглядно проявляется при использовании в ней салицилового альдегида.¹³⁸ Независимо от основности выбранного амина реакция с салициловым альдегидом идет исключительно по «иминному» пути. Причина этого кроется в термодинамической нестабильности гидроксифосфоната, получаемого из этого альдегида по реакции Абрамова.

Важное значение имеет и природа гидрофосфорильного соединения.¹³⁹ Как будет показано ниже (раздел IV) и как следует из схемы 3, кислотно-основное взаимодействие гидрофосфорильного соединения с амином является решающим фактором, определяющим направление реакции. При замене в гидрофосфорильном соединении алкоксильных групп на алкильные, т.е. при переходе от диалкилфосфитов к диалкилфосфонитам и особенно к фосфинистым кислотам меняется склонность гидрофосфорильного соединения к образованию предреакционного комплекса с амином. Высокая основность фосфорильного атома кислорода в дибутилфосфинистой кислоте и снижение РН-кислотности гидрофосфорильного соединения в результате замены акцепторных алкоксильных заместителей у атома фосфора на донорные алкильные является причиной «переключения» маршрута реакции с «гидроксифосфонатного», свойственного диалкилфосфитам, на «иминный» при использовании в качестве аминной компоненты циклогексилamina **24**.



Несмотря на легкость присоединения фосфинитов к карбонильным соединениям, которое осуществляется даже в отсутствие катализаторов, более существенным оказывается влияние предравновесной стадии, предусматривающей образование комплекса **31** и катализируемое дибутилфосфинитом присоединение циклогексиламина **24** к бензальдегиду. Альтернативный механизм, включающий нуклеофильную атаку дибутилфосфинит-аниона на карбонильный атом углерода, в этом случае неконкурентоспособен.

При использовании трехкомпонентной системы дибутилфосфинитная кислота – салициловый альдегид – циклогексиламин показана возможность нуклеофильного взаимодействия гидрофосфорильного соединения и с амином, определяющая «иминный» механизм реакции Кабачника – Филдса и с салициловым альдегидом. Однако во втором случае продукт реакции Абрамова — соединение **33** — с циклогексиламином не реагирует и продукт реакции Кабачника – Филдса, аминометилфосфиноксид **34**, не образуется (схема 4).

Высокая устойчивость гидроксифосфоната **33** делает невозможным его распад на исходные компоненты. Оба процесса присоединения, приводящие как к имину **32**, так и к гидроксифосфонату **33**, являются конкурентными, и соединение **33** оказывается побочным продуктом реакции. Этот результат лишний раз подтверждает общую схему реакции Кабачника – Филдса (схема 3) и хорошо объясняет многочисленные экспериментальные наблюдения, согласно которым чистота и выход продукта реакции увеличиваются, если проводить реакцию не в трехкомпонентной системе, а постадийно, например, с промежуточным выделением имина.^{140, 141} Конкурентные взаимодействия в системе гидрофосфорильное соединение – карбонильное соединение – амин двух нуклеофилов — фосфита (реакция Абрамова, «гидроксифосфонатный» путь) или амина («иминный» путь), — как считают авторы работ^{142, 143}, трудно однозначно интерпретировать в терминах электрофильности карбонильного атома углерода. Не удается выявить взаимосвязь между предпочтительностью атаки тем или другим нуклеофилом (амин или фосфит) и стерическими требованиями для формирования аддуктов.¹⁴² Экспериментальные результаты, полученные с использованием кинетических данных и расчетов на основе теории функционала плотности,¹⁴³ по мнению авторов работ^{142, 143}, лучше всего удастся объяснить с позиций ЖМКО. Согласно этой концепции жесткие кислоты (алифатические альдегиды и кетоны) быстрее реагируют с жесткими основаниями (аминами). Мягкие основания — фосфиты — предпочтительно взаимодействуют с мягкими кислотами — ароматическими карбонильными соединениями. Подобные взгляды высказывались и ранее.¹⁴⁴ На наш взгляд, эти наблюдения носят лишь оценочный характер и не могут

объяснить все многообразие факторов, определяющих маршрут реакции (например, его изменение при варьировании заместителей у атома фосфора гидрофосфорильного соединения¹³⁹).

Представленный в данном разделе общий механизм реакции Кабачника – Филдса (схема 3) обладает существенно большими интерпретационными и прогностическими возможностями.

IV. Синтетический потенциал реакции Кабачника – Филдса

Широкие возможности синтетического использования реакции Кабачника – Филдса позволили ей занять достойное место в арсенале препаративной химии фосфорорганических соединений. Возможность варьирования функциональных групп в карбонильной и аминной компоненте, участие в реакции производных трехвалентного (трехкоординированного) фосфора различного типа, протекание процессов в относительно мягких условиях, возможность дальнейшей модификации получающихся АФ без их специальной очистки и выделения — эти привлекательные стороны трехкомпонентного метода синтеза АФ по реакции Кабачника – Филдса стимулировали поиск все новых и новых субстратов для этой реакции. Здесь мы делаем попытку классификации вариантов реакции Кабачника – Филдса по типу исходного соединения Р(Ш).

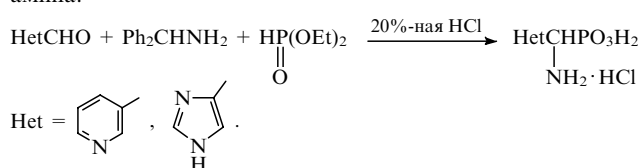
1. Классический вариант

а. Реакции гидрофосфорильных соединений

Границы реакции Кабачника – Филдса и ее применимость для различных типов гидрофосфорильных соединений, альдегидов, кетонов, вторичных аминов и аммиака, очерченные в ранних работах, до определенной степени удовлетворяли требованиям синтеза АФ относительно простой структуры. Результаты этих исследований отражены в обзорах^{6, 12}. К настоящему времени круг используемых в этой реакции соединений заметно расширился.

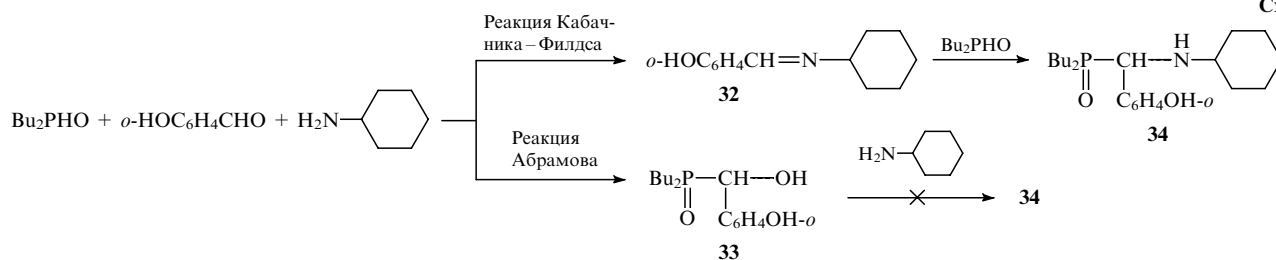
Прежде всего речь идет о синтезе АФ, содержащих гетероциклические заместители у С- и N-центров.

Производные пиридина, пиррола и имидазола были синтезированы в однореакторном режиме (one-pot procedure) с использованием диэтилфосфита и бензгидрил-амина.¹⁴⁰

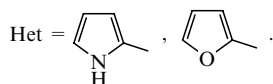
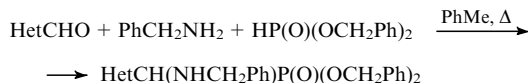


В присутствии соляной кислоты происходит снятие бензгидрильной защиты и процесс идет через стадию конденсации и гидролиза до соответствующих α-аминогетарилметилфосфоновых кислот.

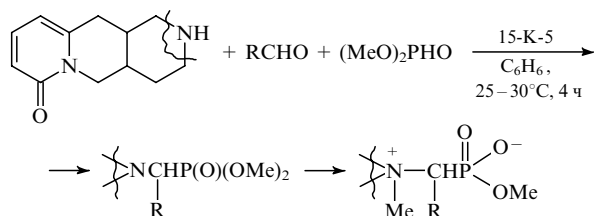
Схема 4



Реакция гетарилальдегидов с бензиламином и дибензилфосфитом проходит при повышенной температуре и приводит к *O,O,N*-трибензилфосфонатам. Последовательное добавление к ароматическому альдегиду амина и фосфита предполагает первоначальное образование основания Шиффа.¹⁴⁰



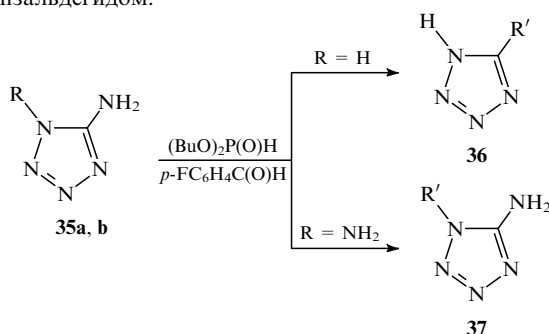
Алкалоид цитазин в мягких условиях в присутствии каталитических количеств краун-эфиров образует с алифатическими и ароматическими альдегидами и диметилфосфитом соответствующий АФ.¹⁴⁵ При кипячении в бензоле аминофосфонатные производные цитазина образуют внутренние соли.



R	Pr ⁱ	Ph	4-MeOC ₆ H ₄
Выход, %	78	80	90

Следует отметить, что процесс дезалкилирования, к которому склонна в первую очередь диметоксифосфорильная группа, может затруднять протекание реакции Кабачника–Филдса, особенно если в ней участвуют малоактивные ароматические альдегиды.¹⁴⁶

Фосфорилметильные производные аминотетразолов легко получают в реакции с дибутилфосфитом и *n*-фторбензальдегидом.



R = H (a), NH₂ (b); R' = (BuO)₂P(O)CH(C₆H₄F-*p*)NH.

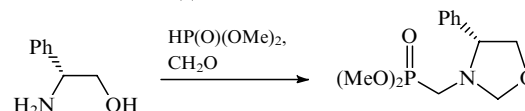
5-Аминотетразол (**35a**) реагирует с дибутилфосфитом по аминогруппе в положении 5, образуя соединение **36**, тогда как 1,5-диаминотетразол (**35b**) подвергается фосфорилалкилированию по аминогруппе, находящейся у атома азота. Учитывая склонность 1,5-диаминотетразола (**35b**) образовывать основания Шиффа, авторы работы¹⁴⁷ отдают предпочтение «иминному» маршруту реакции, приводящему к образованию АФ **37**.

В поисках биологически активных АФ недавно синтезированы аминотетразолдифенилфосфиноксиды,¹⁴⁸ а также бисфосфонатные производные тетрагидропирана, его тио- и селеноаналогов.¹⁴⁹

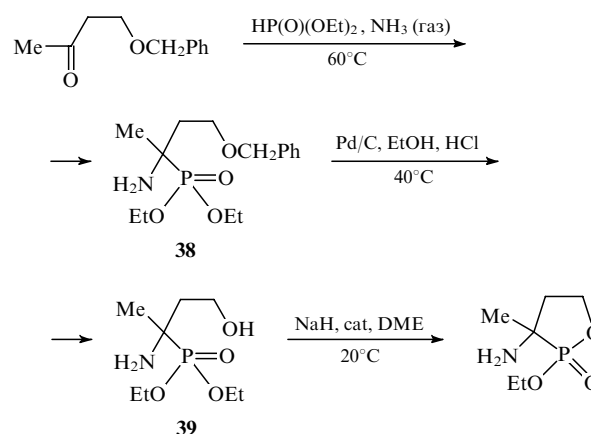


R¹ = H; R² = CH₂Ph, (CH₂)₂Ph, 2-пиридил; R¹ = R² = CH₂Ph.

Использование в реакции Кабачника–Филдса подходящих бифункциональных аминов позволяет получать гетероциклические соединения. Так, из *R*-(–)-фенилглицинола, формальдегида и диметилфосфита в кипящем метаноле в однореакторном режиме образуется хиральный фосфорилированный оксазолидин.¹⁵⁰

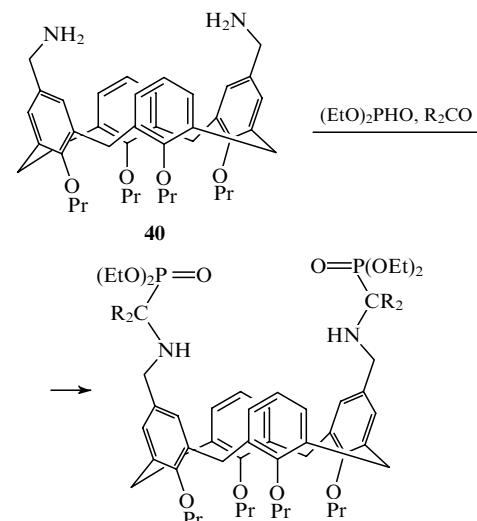


Гетероциклизация была успешно применена для синтеза 3-амино-2-оксо-1,2-оксафосфацикланов.¹⁵¹ Однореакторный синтез АФ **38** из 4-бензилокси-2-бутанона, аммиака и диэтилфосфита и его последующее восстановление приводит к алканолу **39**. Внутримолекулярная переэтерификация последнего ведет к циклическому оксафосфану.



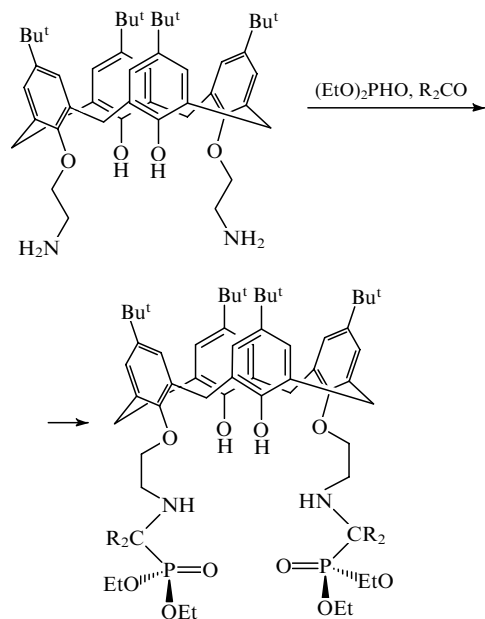
Недавно были получены АФ на основе каликс[4]арена, используемые в мембранной экстракции. Модифицированная каликс[4]ареновая платформа с (фосфорилалкил)аминоалкильными фрагментами в верхнем и нижнем кольцах создана с применением диалкилфосфитов и соответствующих карбонильных соединений.^{60, 64}

После региоспецифического аминирования каликс[4]арена было получено соединение **40**, в которое вводили две фосфорилалкильные группы в «верхний» обод платформы.

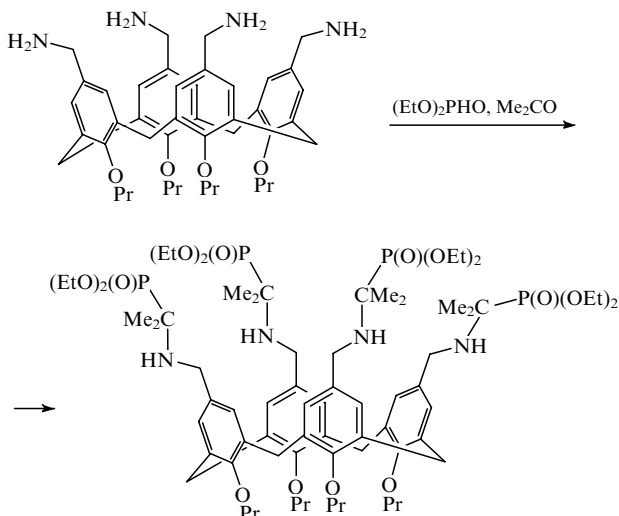


R₂ = Me₂, (CH₂)₅.

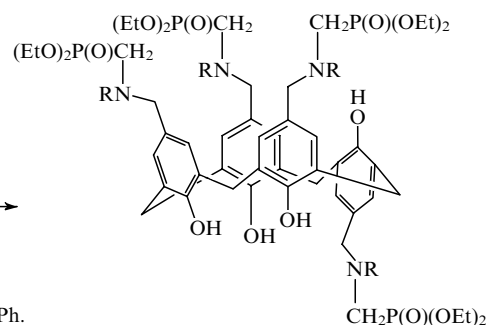
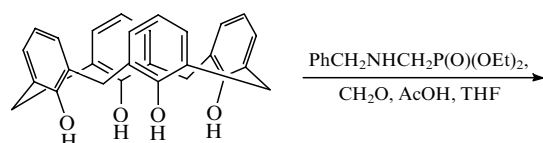
Аминофосфонатные фрагменты в «нижнем» ободе получены с применением каликс[4]ареновой платформы, несущей β-аминоэтоксильные группировки.



Четыре аминофосфонатные группы были введены аналогичным образом с использованием тетрааминометильного производного каликс[4]арена. В результате реакции все фосфорсодержащие фрагменты оказались расположенными в «верхнем» ободе.

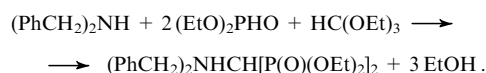


При попытке модифицировать каликс[4]арен с помощью *N*-бензиламинометилдиэтилфосфоната был получен продукт тетразамещения в конформации «частичный конус».



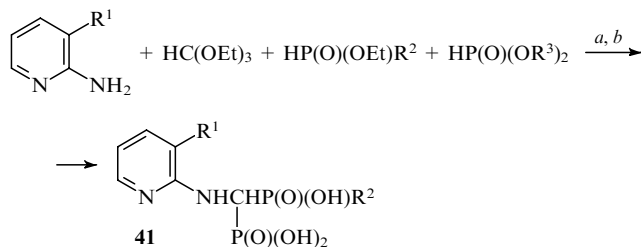
R = CH₂Ph.

Вместо карбонильных соединений в классическом варианте реакции Кабачника–Филдса с успехом был использован ортоформат. В этом случае к углеродному атому удастся ввести не одну, а две фосфогруппы. Конденсация дибензиламина и диэтилфосфита с ортоформатом (1 : 3 : 1.2, кипячение 24 ч, выход 58%) дает дибензиламинометилдифосфонат.¹⁵²



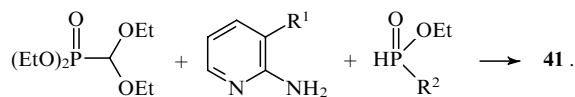
При реакции бензиламина с одним эквивалентом HC(OEt)₃ и четырьмя эквивалентами диэтилфосфита при 160°C с последующим подкислением реакционной смеси с выходом 34% был получен диаминофосфонат (PhCH₂NH)₂CHP(O)(OEt)₂ (см.¹⁵²).

Этот вариант реакции позволяет в ходе одного химического процесса ввести в АФ различные по строению фосфорорганические группы. Так, в одnoreакторном синтезе фосфонатофосфината **41** участвуют фосфит и фосфонит.¹⁵³



a) Δ (– EtOH); b) H₂O, Δ (– R³OH); R¹ = H, Me; R² = Me, Bu; R³ = Et, Prⁱ.

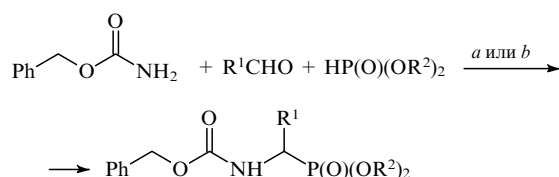
Недостаток этого метода заключается в том, что наряду с несимметричными фосфонатофосфинатами образуются в небольших количествах симметричные дифосфонаты и дифосфинаты. Чтобы избежать этого, предлагают вводить фосфорсодержащие группы последовательно. Так, α-фосфонацеталь, алкилфосфонит и аминопиридины реагируют в этих условиях с образованием исключительно соединения **41**.



Возможности классического варианта реакции Кабачника–Филдса расширяются при использовании в качестве аминной компоненты карбаматов, амидов карбоновых и фосфорных кислот и др.

Бензилкарбамат, алифатический или ароматический альдегид и диэтилфосфит при комнатной температуре в присутствии смеси уксусной кислоты с тионилхлоридом (метод *a*) или хлористого ацетила (метод *b*) с выходами от умеренного

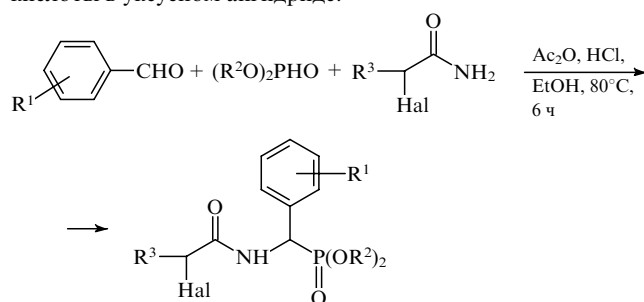
до высокого превращаются в АФ с *N*-бензилоксикарбонильной группой, которая при необходимости легко удаляется.¹⁵⁴



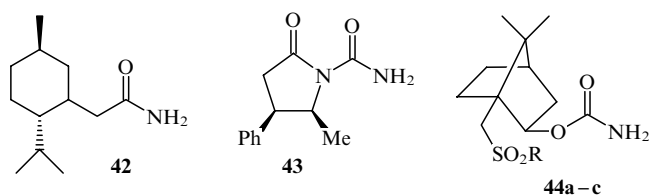
a) AcOH, SOCl₂, 20°C, 20 мин, Δ, 2–12 %;

b) AcCl, 0–5 → 20°C, 43–98%.

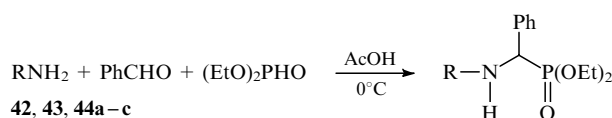
Для реакции Кабачника–Филдса с участием амидов α-галогенкарбоновых кислот предложена модификация этого метода.¹⁵⁵ Их конденсация с ароматическими альдегидами и гидрофосфорильными соединениями проходит в присутствии спиртового раствора HCl или *n*-толуолсульфокислоты в уксусном ангидриде.



Диастереоселективность процесса конденсации по схеме реакции Кабачника–Филдса хиральных циклических карбаматов и мочевины в заметной степени зависит от природы цикла. В однореакторном синтезе АФ из диэтилфосфита, бензальдегида и соединений **42–44а–с**, содержащих аминогруппу, наивысший диастереомерный избыток (д.и.) достигается для производных камфорсульфоновой кислоты **44а–с**.¹⁵⁶



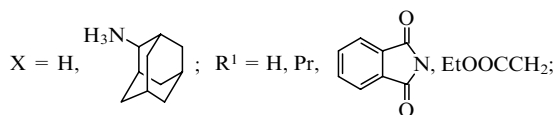
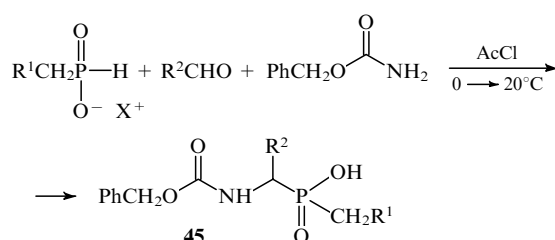
R = N(cyclo-C₆H₁₁)₂ (a), NPr₂¹ (b), C₆H₄OMe-4 (c).



Исходное соединение	42	43	44а	44б	44с
Выход АФ, %	71	84	75	73	77
д.и., %	14.4	34.1	99	96.4	96.2

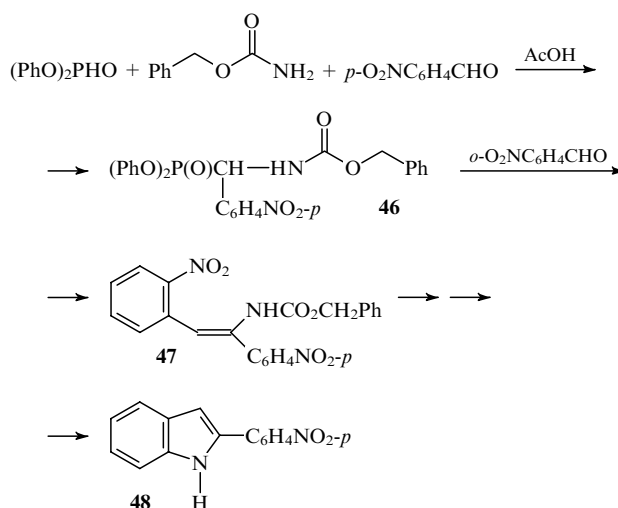
При замене в реакции с карбаматами **44** бензальдегида на другие альдегиды (анисовый, α-нафтаальдегид или *n*-толуилловый) д.и. сохраняется на уровне 99%. Лишь при использовании циклогексанкарбальдегида д.и. невелик (56%).

Интересно, что в конденсации такого рода могут участвовать как гидрофосфорильные соединения, так и их соли.¹⁵⁷

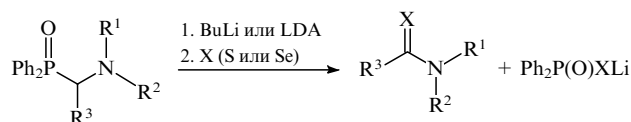


R² = H, Me, Et, Bu^t, Ph, *p*-MeOC₆H₄.

Получающиеся таким способом АФ **45** были использованы в качестве синтонов при разработке нового подхода к синтезу функционализированных индолов.¹⁵⁸ Реакция между дифенилфосфитом, бензилкарбаматом и *n*-нитробензальдегидом в уксусной кислоте приводит к АФ **46**.

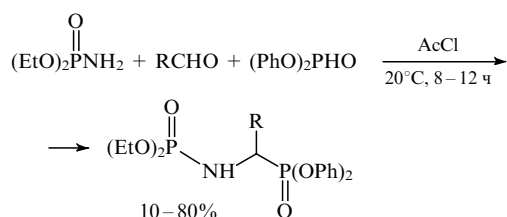


Дефосфонилирование аминоксидата **46** по реакции Хорнера–Виттига–Эммонса с *o*-нитробензальдегидом дает енамин **47**, из которого в две стадии получают *C*-замещенный индол **48**. На использовании α-аминофосфиноксидов основан удобный метод синтеза тио- и селенамидов.¹⁵⁹ В этой реакции вслед за генерированием карбаниона происходит разрыв связи P–C под действием двух молей серы или селена.



R¹, R² = Me, Ph, (CH₂)₂O(CH₂)₂; R³ = H, Alk, алкенил; X = S, Se.

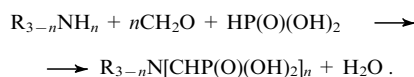
Применение в качестве конденсирующего агента ацетилхлорида позволяет вводить к аминному центру АФ фосфорорганический радикал, если в качестве аминного партнера реакции использовать амид диэтилфосфористой кислоты.¹⁶⁰



R = Pr, Prⁱ, Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-Me₂NC₆H₄.

6. Реакции неорганических кислот фосфора

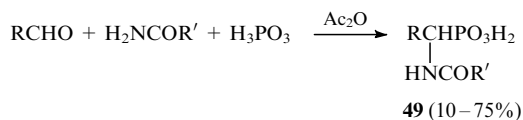
Иногда ¹⁶¹ этот вариант реакции Кабачника–Филдса называют реакцией Моедритцера–Ирани по имени исследователей, первыми применивших для синтеза АФК в трехкомпонентной системе гидрофосфорильное соединение–карбонильное соединение–амин неорганические кислоты фосфора низшей степени окисления.⁷¹



Реакции ортофосфористой кислоты с формальдегидом проходят почти количественно. Поскольку в них могут принимать участие первичные и вторичные амины, то наиболее вероятным для этих реакций считают механизм реакции Манниха,⁷¹ хотя другие механизмы не исключаются.

Были предприняты попытки ¹⁶² распространить этот вариант реакции Кабачника–Филдса на алифатические альдегиды и кетоны. Однако они окончились неудачей. Для этих соединений предпочтительнее «иминный» вариант реакции (см. ниже).

Ациламида легко вступают в реакцию конденсации с альдегидами и фосфористой кислотой под действием уксусного ангидрида.¹⁶³

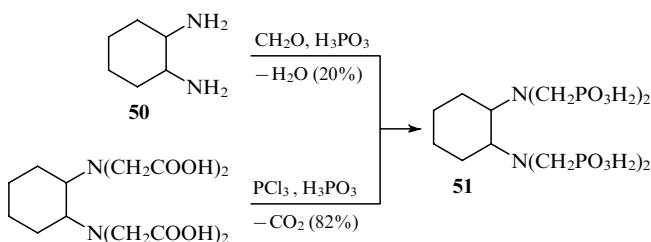


R = Me, Prⁱ, Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄;

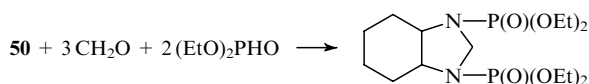
R' = PhCOO, PhCO, Ac.

Предложена ¹⁶³ схема реакции, предполагающая конденсацию альдегида с амидом с последующим распадом продукта конденсации до АФК 49.

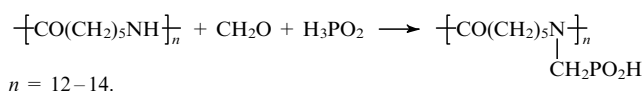
Реакция 1,2-циклогександиамина 50 с формальдегидом и фосфористой кислотой проходит с невысоким выходом.¹⁶¹ Выход тетрафосфоната 51 значительно увеличивается, если фосфорилировать 1,2-циклогександиаминотетрауксусную кислоту смесью H₃PO₃ и PCl₃.



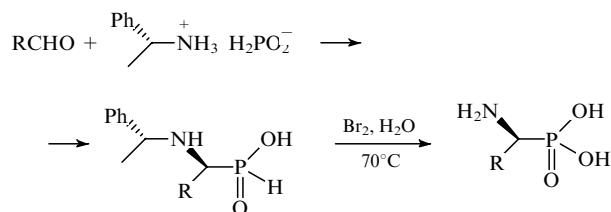
Реакция 1,2-циклогександиамина 50 с формальдегидом и диэтилфосфитом приводит к бициклическому дифосфонату.¹⁶¹



Гипофосфористая кислота в смеси с формальдегидом вступает в полимераналогичную реакцию Кабачника–Филдса с поликапролактамом. Этот метод был использован для синтеза материалов с пониженной горючестью.¹⁶⁴



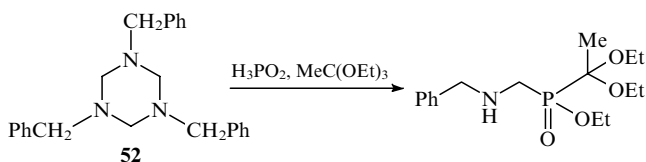
Соли гипофосфористой кислоты с R-(+) или S-(-)-1-фенилэтиламиноном реагируют с альдегидами в кипящем этаноле, образуя гомотеральные АФК.¹⁶⁵ Защитная группа атома азота легко снимается стандартным методом, а промежуточная фосфиновая кислота переходит в АФК.



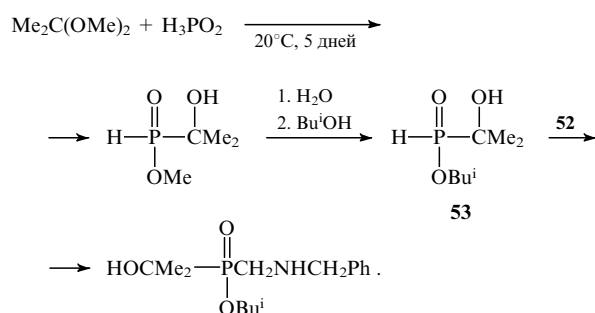
R = Prⁱ, Buⁱ, cyclo-C₆H₁₁, Ph, PhCH₂.

Недавно разработан эффективный метод синтеза АФ, предусматривающий использование в качестве гидрофосфорильного соединения 80–90%-ного водного раствора гипофосфористой кислоты. При этом вместо карбонильных соединений использовали ортоэфиры и ацетали, а в качестве аминного компонента был выбран 1,3,5-трибензилгексагидро-1,3,5-триазин (52).

Реакция триамина 52, триэтилортоацетата и H₂PO₃ в очень мягких условиях и с высоким выходом приводит к аминифосфонату.¹⁶⁶



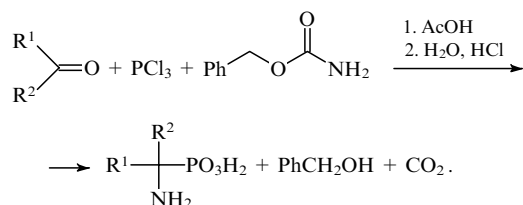
Трехстадийный синтез фосфината, содержащего в разных R-алкильных заместителях одновременно и α-гидрокси- и α-аминогруппы ¹⁶⁷ на первой стадии включает образование фосфонита из 2,2-диметоксипропана и гипофосфористой кислоты, последующую его перэтерификацию в гидролитически более устойчивый изобутилфосфонит 53 и взаимодействие последнего с триазином 52 с образованием АФ.



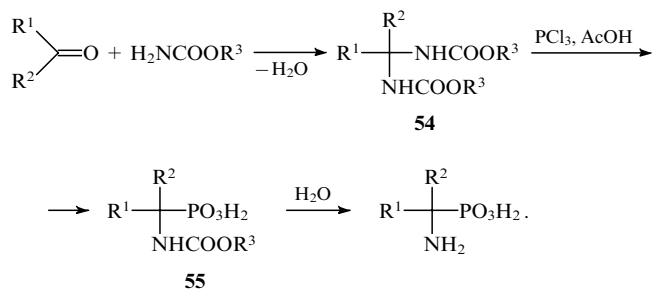
В этих случаях можно использовать коммерческую 50%-ную гипофосфористую кислоту, которую концентрируют в вакууме. Отметим выгодность этого подхода по сравнению с методами, основанными на применении безводной H₃PO₂ (см. работу ¹⁶⁶ и цитированную в ней литературу).

2. Реакции хлоридов трехвалентного фосфора

Этот вариант реакции Кабачника–Филдса на основе треххлористого фосфора был применен к синтезу АФК в 1978 г.¹⁶⁸

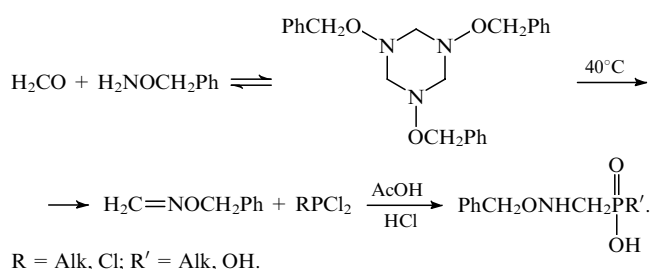


Метод применим как к алкил(арил)дихлор-, так и к диалкил(арил)хлорфосфинам.^{169, 170} Считают,¹⁷⁰ что процесс начинается с конденсации амида с карбонильным соединением. Образующийся при этом алкилиденбисамид **54** фосфорилируется до АФ **55**, гидролиз которого приводит к АФК.

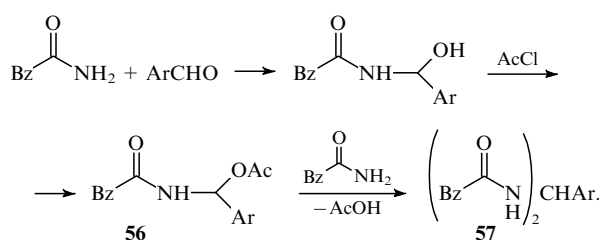


Метод был распространен на широкий круг амидов, карбонильных соединений и хлоридов Р(III) (см. работу¹⁷¹ и цитированную в ней литературу). Существует и другая интерпретация протекания реакции аминотетирования хлоридов Р(III). Она подробно изложена в работе¹⁷¹.

Метод, базирующийся на использовании PCl_3 , был успешно применен для получения α -аминоарилалкилфосфоновой кислоты³⁶ и ее моноэфиров,¹⁷² а также большого ряда АФК, содержащих фторированные арильные заместители.¹⁷³ В качестве аминотетизирующих агентов применяли также аминотетизольные синтоны¹⁷⁴ или производные гексагидротриазина.^{174, 175} Последние неоднократно использовались в синтезе АФ. *N,N,N*-Трибензилоксигексагидротриазин обратимо получается при конденсации формальдегида с *O*-бензилгидроксиламином и переходит при слабом нагревании в *O*-бензилформальдоксим. Последний взаимодействует в кислой среде с хлоридом Р(III), давая соответствующие АФК.¹⁷⁵

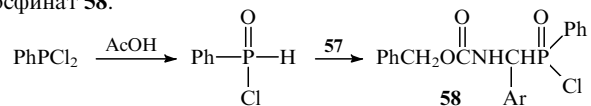


Механизм реакции аминотетирования хлоридов Р(III) достаточно сложен. В каждом конкретном случае он может быть разным. Так, в системе бензилкарбамат – ароматический альдегид – фенолхлорфосфин – ацилхлорид¹⁷⁶ первоначально происходит присоединение амида к альдегиду, а

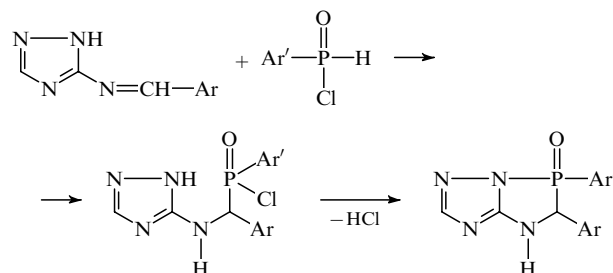
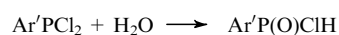
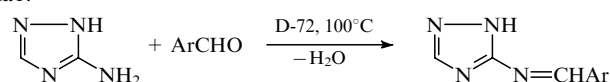


затем ацилирование образовавшегося ациламиноалканола, приводящее к соединению **56**.

При взаимодействии ацилированного карбамата **56** с исходным амидом получают диамид **57**. Выделяющаяся при этом уксусная кислота превращает фенолхлорфосфин в фенолхлорфосфонит. Последний расщепляет $\text{N}-\text{C}$ -связь в диамиде **57** и превращает его в конечный амидометилхлорфосфинат **58**.



Аналогичная реакция арилдихлорфосфинов, ароматических альдегидов и 5-амино-1,2,4-триазола протекает в присутствии катионообменных смол (D-72, Amberlyst-15) и приводит к 6-фосфа-4,5,6-тригидроимидазо[2,3-*e*]-1,2,4-триазолу. Авторы работы¹⁷⁷ полагают, что первоначально образуется основание Шиффа, которое затем присоединяет хлорфосфинат.



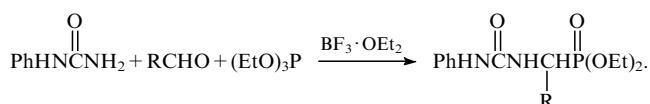
Внутримолекулярное дегидрохлорирование продукта присоединения приводит к конечному бициклоамидофосфинату.

3. Реакции полных фосфитов и их аналогов

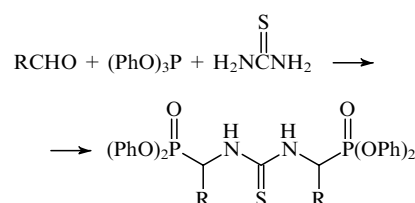
Реакции природных α -аминокислот с триалкил- и триарилфосфитами давно и успешно используются в пептидном синтезе. В этом случае реализуется, как правило, неклассическая реакция Арбузова (см., например,¹⁷⁸).

Трехкомпонентная система полный фосфит – карбонильное соединение – амин успешно использована в ряде работ для синтеза АФ – производных мочевины и тиомочевины.

Триэтилфосфит в смеси с альдегидом и фенолмочевиной конденсируется при кипячении в толуоле в соответствующий АФ в присутствии эфира трехфтористого бора.¹⁷⁹

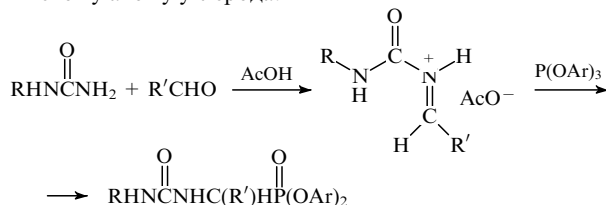


Аналогичная реакция тиомочевины¹⁸⁰ и *N*-замещенных тиомочевин¹⁸¹ протекает с участием трифенилфосфита в присутствии ледяной уксусной кислоты. При определенных



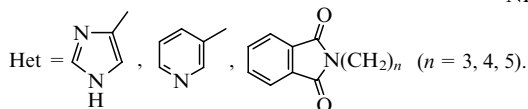
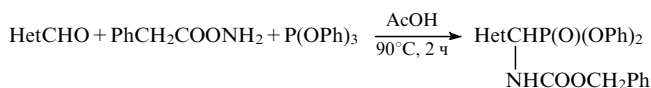
условиях в эту реакцию могут вступать обе аминогруппы тиомочевин.

Стереохимия конденсации хиральных карбаматов и тиомочевин с бензальдегидом или алифатическими альдегидами и триарилфосфитами в присутствии уксусной кислоты зависит от хиральности исходного амина: (+)-АФ получены из хиральных (+)-карбаматов и мочевин; соответственно, (–)-АФ — из (–)-амидов.¹⁸² Реакция идет через иммониевую соль с последующей *син*- или *анти*-атакой фосфита по иминиевому атому углерода.

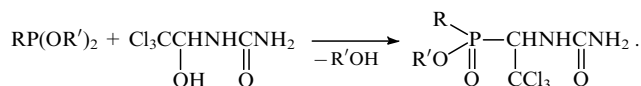


Ar = Ph, 2-MeC₆H₄.

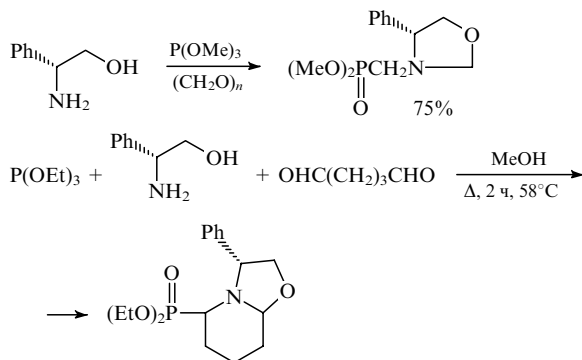
«Трифенилфосфитный» вариант реакции Кабачника–Филдса был с успехом использован для получения C-гетарильных производных АФ.^{183–185}



Механизм этих реакций подробно не обсуждается. Однако можно полагать, что и в этом случае реакция, скорее всего, начинается с взаимодействия альдегида с аминоконпонентой. Легко протекающая реакция фосфинитов и фосфонитов с хлоральмочевинной¹⁸⁶ может, вероятно, служить моделью второй стадии «триалкилфосфитного» варианта реакции Кабачника–Филдса.

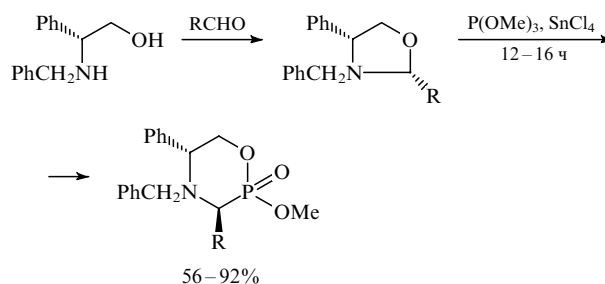


Как и в классическом варианте реакции Кабачника–Филдса, в этом случае можно в определенных условиях осуществить процессы циклизации в однократном режиме, например, в реакции N-фосфоналкилирования R-(–)-фенилглицинола,¹⁸⁷ либо при его участии в трехкомпонентной смеси с фосфитом и глутаровым альдегидом вместо формальдегида.¹⁸⁸

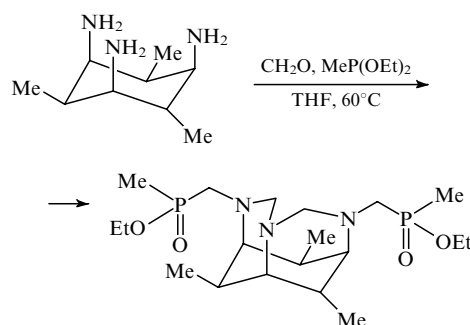


Реакция может быть проведена и постадийно.¹⁸⁷ Так, N-бензилфенилглицинол взаимодействует с альдегидом, образуя оксазолидин с высоким диастереомерным избытком.

Последний при взаимодействии с триметилфосфитом в присутствии SnCl₄ дает оксазафосфоринан.



Полидентатные лиганды — дифосфонатные триаминоциклогексаны — получены по «фосфонитному» варианту реакции Кабачника–Филдса с участием диэтилметилфосфонита и параформа.¹⁸⁹



В молекулу 1,3,5-триамино-2,4,6-триметилциклогексана удается ввести две фосфорилметиленовые группы благодаря тому, что все метильные группы в ней находятся в экваториальных положениях, а все аминогруппы — в аксиальных.

4. Реакции в двухкомпонентных системах

Реакции в двухкомпонентных системах, приводящие к АФК и их эфирам и включающие взаимодействие в парах гидрофосфорильное соединение–имин и гидроксифосфонат–амин, как обсуждалось выше, являются, по сути, отдельными стадиями реакции Кабачника–Филдса. Часто бывает невозможно провести различие между трех- и двухкомпонентными системами. Это может зависеть от последовательности смешивания реагентов, участвующих в реакции.

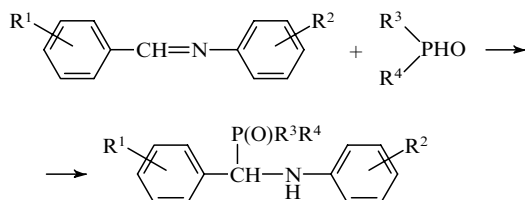
Вместе с тем неоднократно отмечалось, что постадийное проведение реакции часто предпочтительнее однократного трехкомпонентного процесса: химический выход и д.и. АФ, как правило, выше в двухкомпонентных процессах. Особенно широко в последнее время разрабатывались методы энантиоселективного присоединения гидрофосфорильных соединений к иминам и замещения гидроксильной группы в гидроксифосфонатах на аминогруппу в режиме реакции Мицунобу.¹⁹⁰ Им мы уделим основное внимание в нашем обзоре.

а. Присоединение гидрофосфорильных соединений к иминам

Присоединение гидрофосфорильных соединений к иминам, открытое одновременно с реакцией Кабачника–Филдса, относится к типу реакций Пудовика²⁰ и достаточно полно освещено в обзорной литературе^{6,10}. Некоторые примеры асимметрического синтеза АФ в «иминном» варианте обсуждаются в обзоре¹⁸. Однако в последние годы опубликовано большое число новых работ, так или иначе связанных с обсуждаемой проблемой. Получены важные сведения о механизме «иминного» метода и наблюдаемых каталитических эффектах.

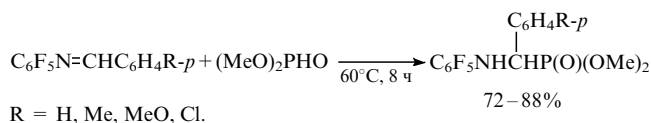
Предпочтение «иминного» метода при выборе стратегии синтеза АФ обусловлено, во-первых, стремлением достичь максимального разнообразия функциональных групп при атомах N и C в потенциальном АФ и, во-вторых, создать условия для максимальной стереоселективности присоединения гидрофосфорильных соединений по C=N-связи.

Подробно исследованное еще Пудовиком²⁰ взаимодействие гидрофосфорильных соединений с основаниями Шиффа продолжает привлекать внимание исследователей в связи с простотой выполнения и полезными свойствами АФ, получаемых таким способом.



Реакция идет в конденсированной фазе или в растворе в присутствии кислот, основных катализаторов и вообще без них, иногда уже при простом смешении реагентов.^{191, 192}

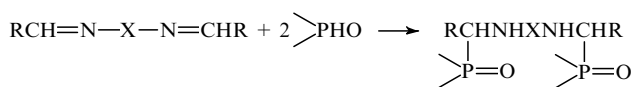
Взаимодействие гидрофосфорильных соединений с основаниями Шиффа, содержащими атомы фтора в *N*- и/или *C*-арильных фрагментах (Ar = 2-, 3-, 4-FC₆H₄; 2-, 3-, 4-F₃CC₆H₄; 2-, 4-F₃COC₆H₄; 3,4-F₂C₆H₃ и др.),^{193–195} позволяет получать биологически активные фторированные АФ. Реакция проходит при нагревании исходных реагентов до 90–110°C без катализатора. *N*-Пентафторфенилальдимины присоединяют диметилфосфит еще легче.¹⁹⁶



R = H, Me, MeO, Cl.

Арилзамещенные АФ получают в виде смеси диастереомеров (хиральный α-атом углерода). Наличие каждого из стереомеров подтверждается анализом ЯМР ¹H и ³¹P-спектров. В некоторых случаях эти диастереомеры удается разделить методами колоночной хроматографии.

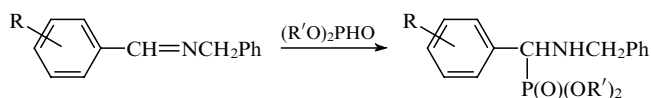
Бисаминофосфонаты различной структуры синтезированы присоединением гидрофосфорильных соединений к бисиминам.^{192–195}



R = Alk, Ar; X = (CH₂)₂, , .

Изучены ЯМР и масс-спектральные, а также и другие характеристики бисаминофосфонатов.^{197–199}

Для использования АФ в пептидном синтезе получены их многочисленные *N*-замещенные производные, чаще всего *N*-бензильные. Присоединение гидрофосфорильных соединений к *N*-бензилбензильдимидам происходит очень легко. Низшие диалкилфосфиты реагируют при комнатной температуре, давая соответствующие АФ с очень высокими выходами.^{36, 200, 201}

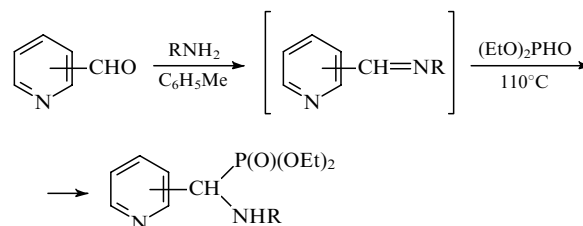


С увеличением длины цепи алкильного радикала гидрофосфорильного соединения (R') продолжительность реакции и температура процесса возрастают. Например при

R' = n-C₅H₁₁ продолжительность реакции составляет до 8 и более часов при 80°C. Аналогичное влияние оказывает замена *C*-арильной группы на C₆F₅ (однако бывают исключения: см. работу¹⁹⁶).

N-Защищенные алкилдимины,²⁰² перфторизопропил-иден-*N*-ацилимин,²⁰³ *N*-триметиленимин⁷⁵ и многие другие (см. обзор¹⁸ и цитированную в нем литературу) также довольно легко, обычно при нагревании в отсутствие катализаторов, присоединяют гидрофосфорильные соединения, давая АФ с высокими выходами.

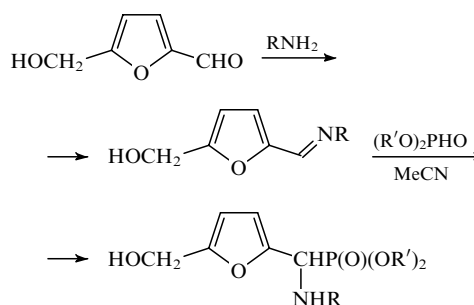
«Иминный» метод широко используется в синтезе гетероарильных производных АФ. При этом структура гетероциклических фрагментов может широко варьироваться. Большая серия *C*-пиридиновых производных получена присоединением диэтилфосфита *in situ* к соответствующим основаниям Шиффа.²⁰⁴ 1-, 2- и 3-Формилпиридины легко реагируют с аминами в растворе толуола, образуя соответствующие альдимины. Последние без выделения подвергаются гидрофосфорилированию.



R = Bu, Ph, CH₂Ph, CHPh₂.

Подобным образом осуществлен одностадийный синтез 1-(2-аминоэтил)пиридил-1-арилметилфосфонатов²⁰⁵ и аналогично построенных моноэфиров АФК.²⁰⁶ Интересно, однако, что были отмечены случаи присоединения диалкилфосфитов к основаниям Шиффа, содержащим пиридиновый фрагмент, в мягких условиях — при комнатной температуре в отсутствие катализаторов.²⁰⁷

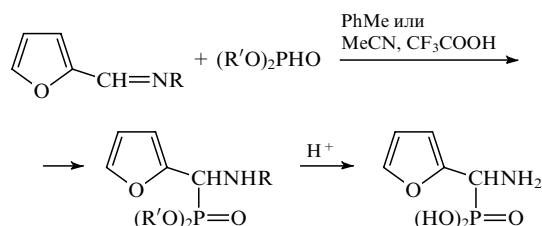
Интересные результаты получены при изучении взаимодействия гидрофосфорильных соединений с иминами, содержащими фурановый и тиафеновый циклы. 5-Гидроксиметилфурфурол легко реагирует с этил- и бензиламинами, давая соответствующие альдимины.



R = CH₂Ph, , Bu^t, (R)- и (S)-CHMePh; R' = Et, CH₂Ph.

Последующее присоединение диэтилфосфита (в случае хиральных аминов) приводит к смеси диастереомеров АФ в соотношении 2:1.²⁰⁸ При использовании индивидуальных энантиомерных аминов, получающиеся имины образуют с дибензилфосфитом смесь АФ, которую удастся разделить хроматографически на отдельные стереоизомеры.

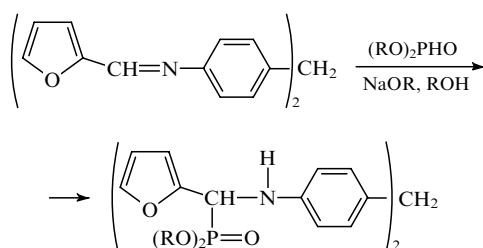
Та же схема использована для синтеза (2-фурил)аминометилфосфоновой кислоты.²⁰⁹



R = CH₂Ph, CPh₃; R' = Et, CH₂Ph.

N-Бензилированный имин присоединяет кислые фосфиты в толуоле без катализатора или в ацетонитриле с каталитическим количеством CF₃COOH. *N*-Триэтилированный имин образует АФ уже при смешении реагентов. Отмечено, что при попытке детриэтирования наблюдается деструкция АФ, происходящая с разрывом связи Р—С. Подобная фрагментация АФ наблюдается и в других случаях.^{203, 204, 210}

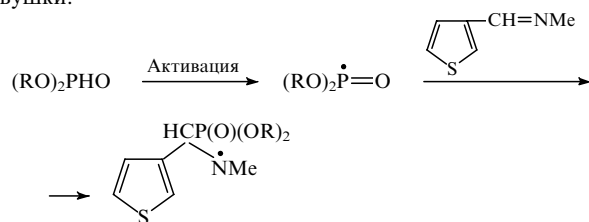
В качестве мономеров для создания полимерных материалов с пониженной горючестью получены бис(аминофосфонаты), содержащие терминальные 2-фурильные группы. ^{211, 212}



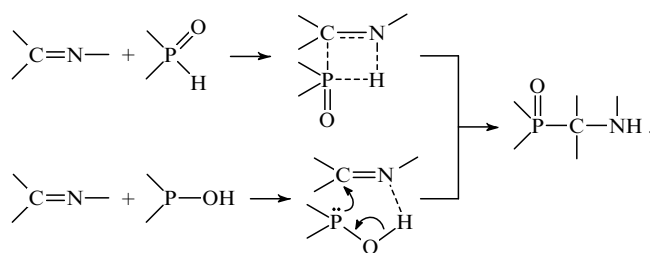
Присоединение гидрофосфорильного соединения происходит при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств алкоголята натрия.

Важные наблюдения, связанные с активацией реакции присоединения диалкилфосфитов к гетарилиминам с *N*-тиофеновым или *N*-пиррольным фрагментом, получены в работах ^{213, 214}. Присоединение гидрофосфорильного соединения может происходить при длительном (72–96 ч) нагревании смеси реагентов при 60°C. При этом процесс сопровождается образованием побочных веществ. Попытки оптимизировать условия синтеза АФ путем проведения реакции в растворителях различной природы в общем оказались безуспешными: при этом лишь увеличилось время конверсии.

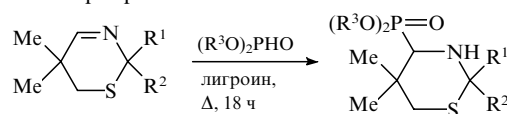
В то же время весьма эффективной оказалась сонохимическая (ультразвуковая) активация присоединения. И в конденсированной фазе, и в растворе даже непродолжительное соноирование резко повышает температуру реакционной смеси, в результате чего выход АФ возрастает, а время реакции сокращается до 5–120 мин. Объяснение обнаруженному феномену авторы работы ²¹³ нашли при использовании спектроскопии ЭПР. При сонохимической активации были уловлены фосфинильные радикалы с помощью спиновой ловушки.



Неиницируемая реакция идет по согласованному механизму с четырех- или пятицентровым переходным состоянием. Этот механизм согласуется со стереохимическим результатом присоединения к фурфуральдимину.²⁰⁸



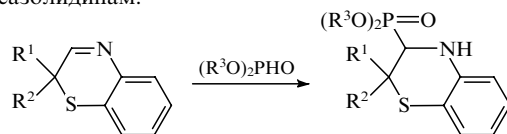
Разработан способ введения гетероциклических фрагментов в молекулу АФ — присоединение гидрофосфорильного соединения по эндоциклической связи С=N непредельных пяти- и шестичленных циклических иминов. В этих случаях аминофосфонатный фрагмент С—N оказывается включенным в гетероцикл. Хиральные 2*H*-5,6-дигидро-1,3-тиазины образуют с диалкилфосфитами диастереомерные АФ в соотношении от 52:48 до 88:12, в зависимости от заместителей в имине и в фосфите.²¹⁵



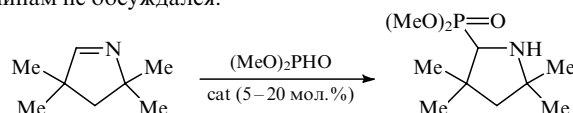
R¹ = H, Me, Et; R² = Me, Et, Bu^t, CMe₂CH₂Cl;

R¹, R² = (CH₂)₄, (CH₂)₅; R³ = Me, Et.

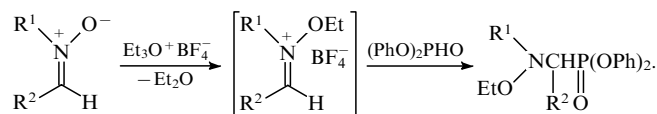
В тех же условиях проходит присоединение гидрофосфорильных соединений к 2*H*-1,4-бензотиазинам и к 2*H*-1,3-оксазолидинам.¹⁰⁰



Гидрофосфорилирование циклических иминов, катализируемое хиральными лантаноидными катализаторами, идет с высоким (до 98%) д.и.²¹⁶ В присутствии хирального титанового катализатора реакция нестереоспецифична. Механизм асимметрической индукции применительно к циклическим имином не обсуждался.

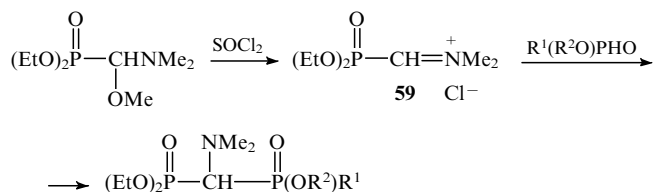


Гидрофосфорилирование оксиминиевых солей — один из вариантов «иминного» метода получения АФ, разработанный на небольшом числе примеров, на наш взгляд, достаточно перспективен. Присоединение дифенилфосфита по связи С=N⁺ нитрона осуществляется в присутствии алкилирующего агента — тетрафторбората триэтилоксиангидрида при комнатной температуре в течение 3 ч.²¹⁷ Процесс нестереоспецифичен, однако для хиральных нитронов (R¹ = CH(Me)Ph) наблюдается достаточно высокая энантиоселективность.



R¹ = Me, CH(Me)Ph; R² = Ph, MeOC₆H₄; R¹, R² = (CH₂)₃.

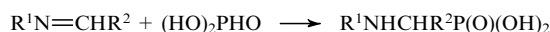
Присоединение кислых эфиров алкилфосфонистых кислот к фосфонилиминиевой соли **59** также идет нестереоспецифично.²¹⁸ В этом случае в АФ индуцируются два хиральных центра — α-атом углерода и фосфинатный атом фосфора.



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Et}, \text{Bu}.$

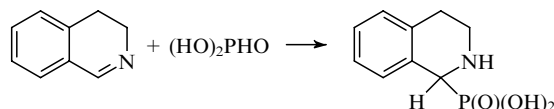
Многообразие возможностей синтеза АФ по «иминному» способу обусловлено возможностью варьирования заместителей не только в имине, но и в фосфорсодержащем адденде. Для синтеза АФК были использованы неорганические кислоты фосфора, а также различные силилированные фосфорорганические соединения.

Уже отмечалось,¹⁶² что попытки использовать фосфористую кислоту в классическом трехкомпонентном варианте реакции Кабачника–Филдса не всегда приводят к успеху. Более эффективным оказался «иминный» метод.¹⁶²

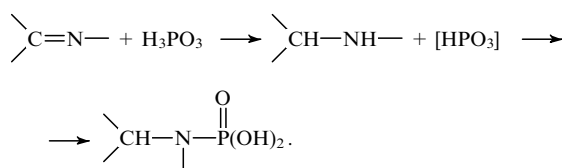


$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}^t, \text{PhCH}_2; \text{R}^2 = \text{Pr}^i, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4.$

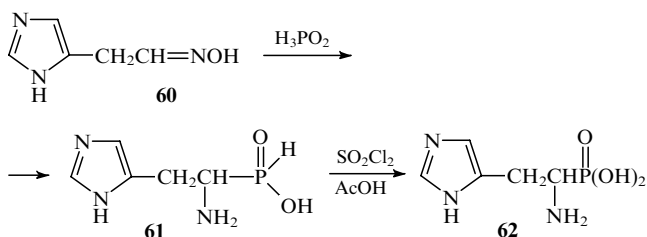
Успешно проходит присоединение по внутрициклической связи 3,4-дигидроизохинолина, приводящее к 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-фосфоновой кислоте.¹⁶² Считается, что реакция идет в режиме автокатализа с предварительным протонированием атома азота.



В определенных условиях фосфористая кислота может оказывать на имин восстанавливающее действие. В этом случае в качестве конечного продукта образуется не АФ, а изомерный ему амидофосфат, который, как полагают,¹⁶² получается в результате взаимодействия промежуточно образующихся амина и метафосфорной кислоты.

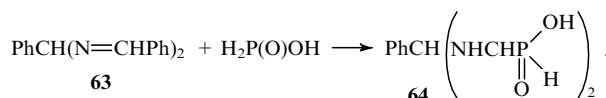


Для получения фосфорного аналога гистидина **62** была использована реакция присоединения фосфорноватистой кислоты к оксиму **60**. Полученная с 19%-ным выходом фосфиновая кислота **61** была превращена с почти количественным выходом в целевой продукт **62** окислением сульфурилхлоридом в ледяной уксусной кислоте.²¹⁹

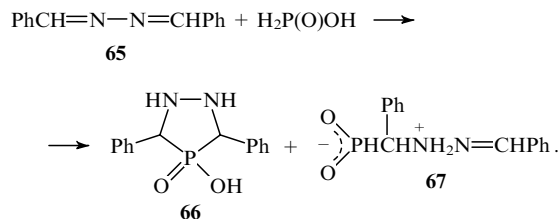


Осуществлено присоединение неорганических кислот фосфора по обеим связям $\text{C}=\text{N}$ бисиминов. При взаимодействии геминального диимина **63** с фосфорноватистой кисло-

той,²²⁰ вопреки ожиданиям, получается не циклическая фосфиновая кислота, а бисфосфиновая кислота **64**.

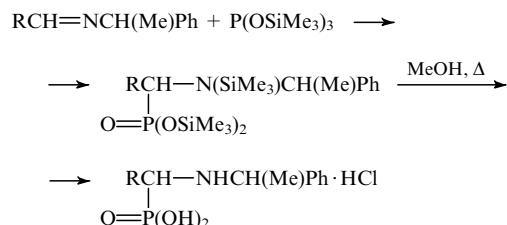


Аналогичная реакция диимина **65**, которая осуществляется при длительном выдерживании смеси реагентов (20°C , 20–25 сут), дает пятичленную циклическую фосфиновую кислоту **66**,²²¹ а также продукт линейного строения **67**, получающийся в результате присоединения по одной из связей $\text{C}=\text{N}$.



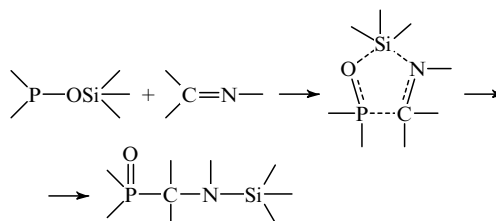
Интересно, что в кристаллическом состоянии соотношение продуктов **66**:**67** составляет 1:4, тогда как в растворе диоксана по данным ЯМР ^{31}P их соотношение 1:1.²²¹ Не исключена возможность взаимопревращения соединений **66** и **67** при растворении и в процессе выделения из раствора.

Силиловые эфиры кислот фосфора низшей степени окисления ведут себя в реакциях с имидами аналогично фосфористой кислоте, ее эфирам и другим гидрофосфорильным соединениям. Так, трисилилфосфит в присутствии кислот Льюиса (ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) или сильных протонных кислот (CF_3COOH , $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$) образует продукт фосфонилирования иминов.²²² При кипячении в метаноле происходит десилилирование аддукта, приводящее к соответствующей АФК, выделенной в виде хлоргидрата.



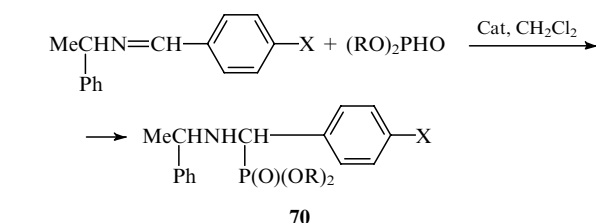
$\text{R} = \text{Me}, \text{Pr}^i, \text{Ph}.$

Эта стратегия впоследствии широко применялась при синтезе АФ. Так, диалкилсилилфосфиты без труда удается присоединить к имидам. Полагают,²²³ что при этом происходит согласованное 1,2-присоединение с образованием пятицентрового активированного комплекса.²²⁴



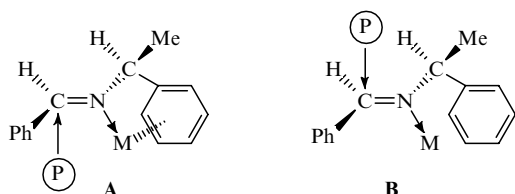
Легко гидролизующиеся аддукты, полученные присоединением циклических силлилфосфитов к бензилиденанилину (80°C , 2 ч, бензол), выделить в чистом виде не удастся. Продукты же их гидролиза **68** идентичны АФ, синтезированным из имида и циклических кислых фосфитов.²²⁵

Схема 5

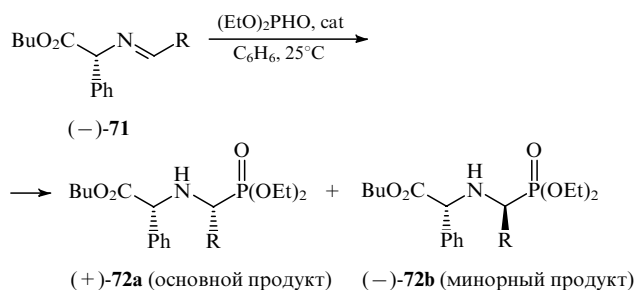


X	H	Me	OMe	Cl	Br	F
Выход 70 , %	80	84	72	79	77	80
д.и., %	61	54	60	56	54	56
R	Me	Et	Pr ⁱ	Bu ⁿ	Bu ⁱ	Ph
Выход 70 , %	85	85	61	74	72	78
д.и., %	43	61	83	68	71	80
Катализатор	AlCl ₃	BF ₃ ·OEt ₂	ZnCl ₂	TsOH	—	—
Выход 70 , %	77	80	75	72	65	—
д.и., %	70	61	—30	—50	—16	—

модействия имин-катализатор. Если кислоты Льюиса образуют хелатные комплексы типа **A** за счет переноса *n*- и π -электронной плотности на вакантные орбитали центрального атома с *s*-*cis*-расположением фрагмента C=N и арильного заместителя, то ZnCl₂ и TsOH взаимодействуют лишь с иминным атомом азота, обуславливая атаку Р-нуклеофила на имин в конформации **B**.



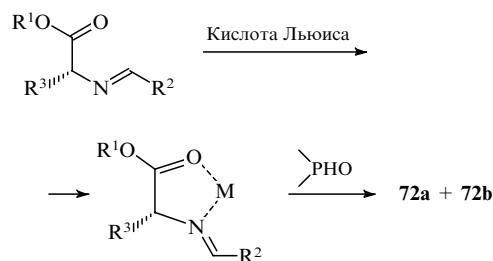
Было подробно исследовано влияние катализаторов ⁷² и способа генерирования фосфит-аниона ²³⁵ на стереохимию гидрофосфорилирования иминов, содержащих комплементарную функциональную группу, способную обеспечивать эффект хелатирования. Имин **71** присоединяет диэтилфосфит без катализатора за 120 ч. В присутствии кислот Льюиса или CF₃COOH реакция протекает быстрее. Во всех случаях образуется смесь диастереомеров **72a** и **72b** с низкими д.и.



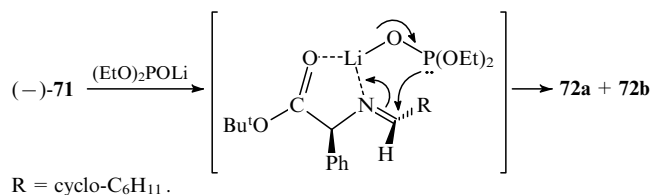
R = cyclo-C₆H₁₁.

Катализатор	Время, ч	Выход, %	д.и., %
—	> 120	87	38
ZnCl ₂	7	84	48
MgCl ₂	> 48	40	38
CF ₃ COOH	> 48	48	14

Считается, что стереонаправляющая роль кислот Льюиса заключается в образовании хелата. Однако этого эффекта оказывается недостаточно для обеспечения высокой диастереоселективности стадии гидрофосфорилирования.



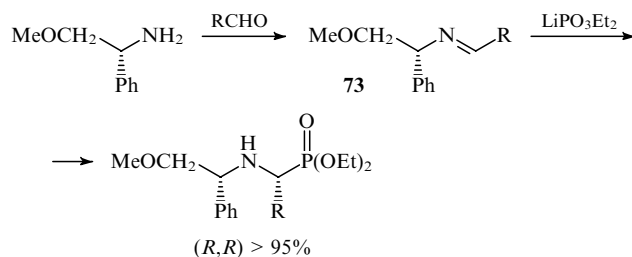
В то же время высокая диастереоселективность достигается при использовании диэтилфосфита лития.



Условия	Выход, %	д.и., %
(EtO) ₂ PHO, Bu ^t OLi, CH ₂ Cl ₂ , –70 → 25°C	38	94
(EtO) ₂ PHO, BuLi, THF, –78 → 25°C	75–80	94–96

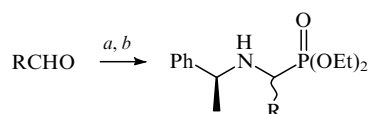
Хелатная структура интермедиата с *транс*-расположением нуклеофила и стереонаправляющей фенильной группы ответственна за этот впечатляющий стерический результат. Выход аддукта зависит от условий реакции и способа генерирования фосфит-аниона. Наилучший результат был достигнут при использовании в качестве основания бутиллития.

Стереохимически индивидуальный имин **73**, полученный конденсацией соответствующего амина с циклогексанкарбальдегидом, присоединяет диэтилфосфит лития, образуя N-защищенный АФ с д.и. > 95% в виде (*R,R*)-изомера.²³⁶



R = cyclo-C₆H₁₁.

Реакция того же альдегида с диэтилфосфитом и (*S*)- α -фенилэтиламиноом менее стереоспецифична: образуется смесь диастереомерных АФ (соотношение (*S,R*):(*S,S*) = 5:1) (см.²³⁶).

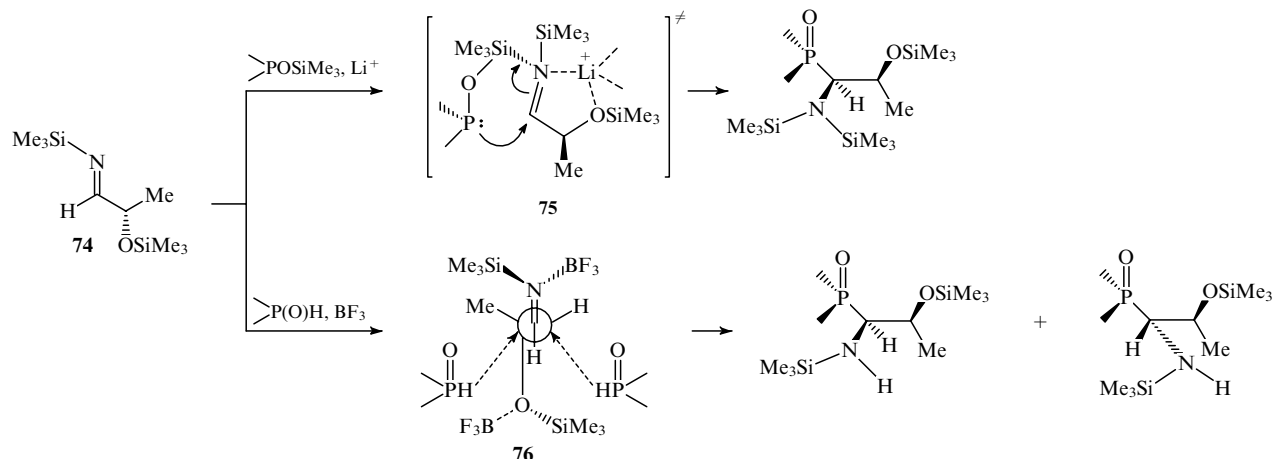


R = cyclo-C₆H₁₁;

a) (*S*)-PhCH(Me)NH₂, MeOH; b) 3 HP(O)(OEt)₂, 3 дн, 25°C.

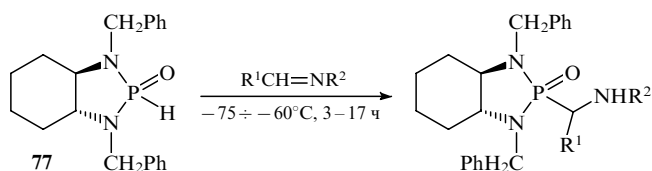
Высокой стереоспецифичности взаимодействия удается добиться путем присоединения фосфитов к дисилилированному имину **74** в присутствии ионов лития (схема 6).²³⁷

Схема 6

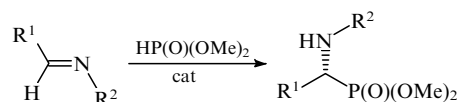


Энантиофасная предпочтительность атаки атомом P(III) иминного углерода обусловлена образованием высокоорганизованного циклического переходного состояния **75** в результате хелатирования ионом Li^+ . Катализируемое BF_3 присоединение диалкилфосфитов к имину **74** не сопровождается образованием циклического переходного состояния и/или интермедиата. В этом случае атака фосфитом в ациклическом комплексе **76** может осуществляться с равной вероятностью с двух сторон. Это обуславливает образование диастереомерной смеси продуктов.

Отсутствие стереоселективности отмечено и в случае катализируемого трифторидом бора присоединения хирального циклического диамидофосфита **77** к иминам.²³⁸ Реакция идет в очень мягких условиях, в качестве катализатора можно использовать и TiCl_4 , в то время как SnCl_4 хлорирует циклофосфит до соответствующего хлорфосфата.



Каталитический асимметрический синтез АФ с использованием обширного ряда иминов и диметилфосфита был осуществлен в присутствии асимметрического лантаноидного катализатора.³³



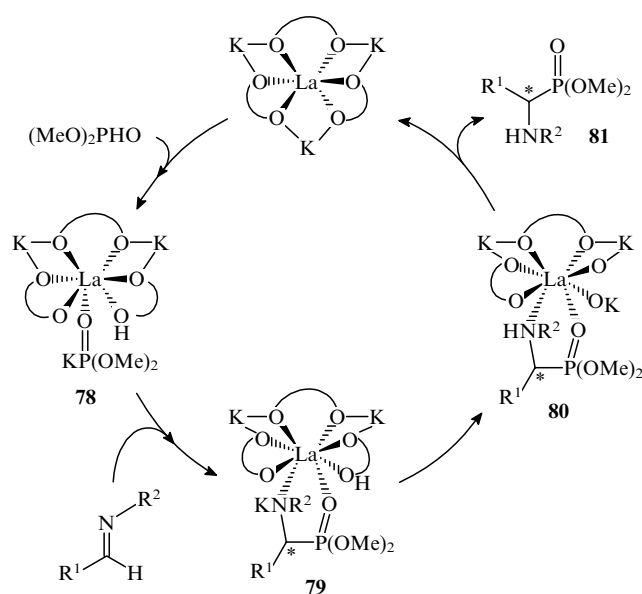
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{PhCHMe}, n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$;

$\text{R}^2 = \text{Tr}, \text{CHPh}_2, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

Реакция идет с избытком гидрофосфорильного соединения в ТГФ при комнатной температуре или при незначительном ($50-60^\circ\text{C}$) нагревании. Катализатор представляет собой хелатный гетеробиметаллический комплекс, включающий лантаноидный металл, хелатирующий лиганд BINOL³³ и ионы калия (поташ). Каталитический цикл представлен на схеме 7.

Первая стадия процесса заключается в депротонировании фосфита и генерировании диметилфосфита калия, который координируется лантаноидом с образованием комплекса **78**; реакция последнего с имином дает оптически активную К-соль АФ **79**. Замена у аминного центра иона K^+ на протон приводит к комплексу **80**. Продукт катали-

Схема 7



ческого асимметрического синтеза **81** на конечной стадии высвобождается из координационной сферы. В этом процессе комплекс лантана действует как полифункциональный асимметрический катализатор синтеза АФ с высоким д.и. (96%). Недостатком метода является сравнительно небольшое число каталитических циклов. Возможно, это вызвано чрезмерно высокой акцепторной способностью лантанового комплекса по отношению к АФ.

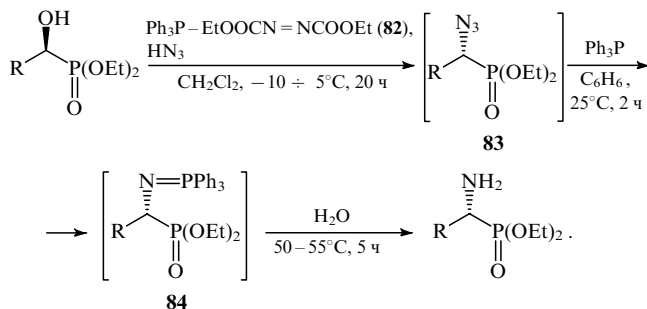
6. Реакция гидроксифосфонатов с аминами

Реакция гидроксифосфонатов с аминами, как указывалось выше, является моделью «гидроксифосфонатного» пути реакции Кабачника–Филдса. Он изучен значительно менее подробно, чем альтернативный «иминный» путь — гидрофосфорилирование иминов. Получено сравнительно мало убедительных доказательств протекания реакции Кабачника–Филдса через стадию образования α -гидроксиалкилфосфорильных интермедиатов. Более того, как уже отмечалось, в некоторых случаях образование гидроксифосфонатов нежелательно для успешного использования реакции Кабачника–Филдса в препаративных целях.

Тем не менее превращение гидроксиалкилфосфорильных синтонов в соответствующие аминоксилфосфорильные продукты в результате реакции гидроксифосфонатов с аминами представлено многими примерами (см. работы^{13, 122} и цитированную в них литературу). В последние годы найдены

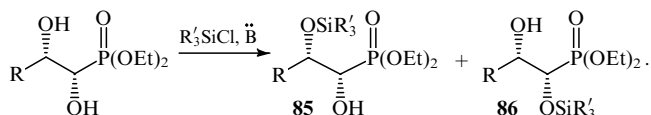
условия препаративного и стереоконтролируемого осуществления этого процесса.

Конденсация под действием системы азодикарбоксилат – триорганилфосфин (реакция Мицунобу¹⁹⁰) нашла применение для замещения гидроксильной группы на аминогруппу в одnoreакторном режиме.^{239–242} Гидроксифосфонаты и фосфиноксиды, полученные по реакции Абрамова из соответствующих гидрофосфорильных и карбонильных соединений, при обработке реагентом Мицунобу **82** и HN₃ переходят с обращением конфигурации в α-азидофосфонат **83**. Взаимодействие трифенилфосфина с фосфонатом **83** по реакции Штаудингера приводит к фосфимидному интермедиату **84**. Последний гидролизуется до целевого АФ.

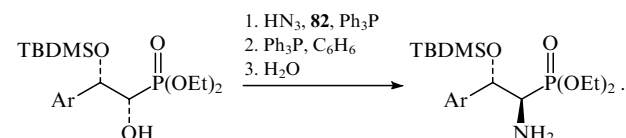


В одnoreакторном режиме реакции промежуточные азиды и фосфимиды не выделяют. Поскольку реакция Мицунобу со вторичными спиртами, к которым относятся и упомянутые гидроксифосфонаты, протекает стереоспецифично по механизму S_N2, то в процессе образования азидофосфата происходит обращение конфигурации у α-атома углерода. Последующие реакции фосфиминирования и гидролиза этот центр не затрагивают.

Описанная здесь реакция Мицунобу, позволяющая переводить гидроксифосфонаты в соответствующие азиды, была применена²⁴³ для стереоселективной конверсии моносиллированных α,β-дигидроксифосфонатов. Оптически активные силилоксифосфонаты получаются в результате взаимодействия *трео*-α,β-дигидроксифосфонатов с хлорсиланом в присутствии оснований.

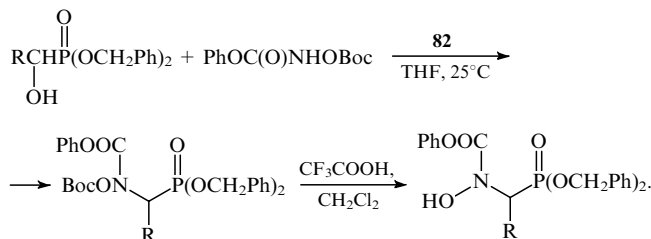


В зависимости от природы заместителей R и R' и используемых оснований соотношение β- и α-силилированных продуктов **85**:**86** составляет от 1:1 до 99:1. Чаще всего региоизомер **85** образуется в подавляющем избытке (>90%). Его аминирование²³⁹ проходит исключительно по атому углерода, несущему гидроксильную, а не силилоксигруппу и сопровождается обращением конфигурации.



Ar = 4-MeOC₆H₄, TBDMS = Bu^tMe₂Si.

В процессе синтеза потенциальных гаптенных — N-гидрокси-α-аминофосфонатов — реакция Мицунобу использована для конденсации гидроксифосфонатов с N-феноксикарбонил-*O*-*трет*-бутилоксикарбонилгидроксиламином.²⁴⁴



Реакция, как правило, идет только в одном направлении — с образованием АФ (40–75%). Исключение составляет α-гидрокси-2-фенилэтилфосфонат, который на 62% подвергается внутри- (а не межмолекулярной) дегидратации до стирилфосфоната PhCH=CHP(O)(OCH₂Ph)₂.

V. Заключение

Несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые в области синтеза и изучения свойств АФ, решены далеко не все задачи. По-прежнему актуальна проблема стереоконтроля в «иминном» методе получения АФ, не говоря об энантиоселективном синтезе с использованием трехкомпонентной системы в одnoreакторном варианте. Нетрудно предвидеть, что основные усилия по изучению химии АФ будут сосредоточены именно на этом направлении, и реакция Кабачника – Филдса перспективна для решения этих проблем.

Далеко не исчерпаны возможности химической модификации АФ с введением новых все более сложных, в том числе конфигурационно индивидуальных, групп к C-, N- и, особенно, к P-центрам.

Этот аспект химии АФ тесно сопрягается с проблемой влияния фосфорсодержащей группировки на соседний реакционный центр.^{96,97} Внимание к α-функционализированным фосфорорганическим соединениям в последнее время резко возросло. Свидетельством тому служат, например, недавние публикации, связанные с химией α-фосфорилированных спиртов (α-гидроксифосфонатов),^{97,245} α-галоидфосфонатов,²⁴⁶ α-кетифосфонатов,²⁴⁷ α-фосфоналкилфосфитов.²⁴⁸ Реакции, протекающие при α-углеродном центре и формально не затрагивающие атом фосфора, тем не менее в значительной степени контролируются именно фосфорсодержащей группировкой. Она определяет не только тип и скорость взаимодействия, но также в некоторых случаях изменяет скорость реакции на несколько порядков (см., например,²⁴⁹) и даже меняет механизм реакции.⁹⁷ Проблеме количественной оценки эффектов фосфорсодержащих групп посвящено большое число работ (см. работы^{250–252} и цитированную в них литературу). Эта проблема по-прежнему остается в центре внимания специалистов в области количественной органической и элементоорганической химии.²⁵³ Количественная оценка зависимости реакционной способности как АФ, так и компонентов реакции Кабачника – Филдса, от структуры представляется весьма важной задачей, которая ждет своего решения.

Можно полагать, что область использования АФ будет существенно расширена. Кроме поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ среди АФК, их производных и аналогов, следует ожидать всплеска интереса к тем возможностям практического их применения, которые связаны с их комплексообразующими свойствами. К ним прежде всего следует отнести применение АФ в качестве распознающих агентов (синтетических рецепторов) и хиральных лигандов в комплексах металлов, а также селективных высокоэффективных комплексонов, экстрагентов и аналитических реагентов.

Анализ приведенного материала позволяет оценивать обсуждаемую область химии не только как весьма актуальную, но и имеющую дальнейшие широкие перспективы.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №96-03-32864а).

Литература

1. М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь. Докл. АН СССР, **83**, 689 (1952)
2. E.K.Fields. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1528 (1952)
3. P.Kafarski, B.Lejczak. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **63**, 193 (1991)
4. M.Horiguchi, M.Kandatsu. *Nature (London)*, **184**, 901 (1959)
5. R.Gancarz, I.Gansarz. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 145 (1993)
6. А.Н.Пудовик, И.В.Гурьянова, Э.А.Ишмаева. В кн. *Реакции и методы исследования органических соединений. Т.19.* Химия, Москва, 1968
7. D.Redmore. In *Topics in Phosphorus Chemistry. Vol.8.* (Eds M.Grayson, E.J.Griffith). Wiley-Interscience, New York, 1976. P.515
8. R.L.Hildebrand, J.Curley-Joseph, H.J.Lubansky, T.O.Henderson. In *Topics in Phosphorus Chemistry. Vol.11.* (Eds M.Grayson, E.J.Griffith). Wiley-Interscience, New York, 1983, P.297
9. R.M.Williams. In *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids. (Organic Chemistry Series). Vol.7.* Pergamon Press, Oxford, 1989
10. И.В.Коновалова, Л.А.Бурнаева. *Реакция Пудовика.* Изд-во КГУ, Казань, 1991. 146 с.
11. P.Mastalerz. In *Handbook of Organophosphorus Chemistry. Ch.7.* (Ed. R.Engel). Marcel Dekker, New York, 1992
12. F.Heaney. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Vol. 4.* (Ed. G.W.Kirby). Cambridge University Press, Cambridge, 1995. 695 p.
13. К.А.Петров, В.А.Чаузов, Т.Е.Ерохина. *Успехи химии*, **43**, 2045 (1974)
14. Э.Е.Нифантьев. *Успехи химии*, **47**, 1565 (1978)
15. В.П.Кухарь, В.А.Солоденко. *Успехи химии*, **56**, 1504 (1987)
16. P.Kafarski, P.Mastalerz. *Beitr. Wirk. Forsch.*, **H21**, 1 (1984)
17. B.Drawan, D.Redmore. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, **32**, 119 (1987)
18. В.П.Кухарь, Н.Ю.Свистунова, В.А.Солоденко, В.А.Соломонов. *Успехи химии*, **62**, 284 (1993)
19. L.Maier, P.J.Diel. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **90**, 259 (1994)
20. А.Н.Пудовик. Докл. АН СССР, **83**, 865 (1952)
21. Пат. 2328358 США (1943); *Chem. Abstr.*, **38**, 4587 (1943)
22. R.Engel. In *Handbook of Organophosphorus Chemistry. Ch.11.* (Ed. R.Engel), Marcel Dekker, New York, 1992
23. D.E.C.Corbridge. *Phosphorus — An Outline of its Chemistry, Biochemistry and Uses. Ch.3.* Elsevier, New York, 1993
24. E.K.Baylis, C.D.Cambell, J.G.Dingwall. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2845 (1984)
25. Y.Song, D.Niederer, P.M.Lane-Bell, L.K.P.Lam, S.Crawley, M.M.Palcic, M.A.Pickard, D.L.Pruess, J.C.Vederas. *J. Org. Chem.*, **59**, 5784 (1994)
26. *The Role of Phosphonates in Living Systems.* (Ed. R.L.Hildebrand). CRC Press, Boca Raton, FL, 1983
27. P.Hermon, I.Lukas, B.Maca, M.Bodesinsky. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **79**, 43 (1993)
28. P.Kafarski, B.Lejczak, P.Mastalerz. *Beitr. Wirk. Forsch.*, **H25**, 1 (1985)
29. В.А.Солоденко, Т.Н.Кашева, В.П.Кухарь. *Журн. общ. химии*, **59**, 2786 (1989)
30. D.G.Cameron, H.R.Hudson, M.Pianka, J.F.Volekman. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **88**, 15 (1994)
31. H.R.Hudson, M.Pianka, J.F.Volekman, C.S.Creaser. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **92**, 171 (1994)
32. N.F.Jakobson, P.A.Bartlett. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 654 (1981)
33. H.Sasai, S.Arai, J.Takara, M.Shibasaki. *J. Org. Chem.*, **60**, 6656 (1995)
34. S.Ikeda, J.A.Ashley, P.Wirsching, K.D.Jauda. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7601 (1992)
35. C.Fest, K.J.Schmidt. *Organophosphorus Pesticides.* Springer-Verlag, Berlin, 1982
36. L.Maier, P.J.Diel. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **57**, 57 (1991)
37. B.Lejczak, P.Kafarski, R.Gancarz. *Pestic. Sci.*, **22**, 263 (1988)
38. L.Cheng, A.Goodwin, M.Scully, V.V.Kakkar, G.Cleason. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7333 (1991)
39. P.A.Bartlett, J.E.Hanson, P.P.Giannousis. *J. Org. Chem.*, **55**, 6268 (1992)
40. R.Hirschman, A.B.Smith, C.M.Taylor, P.A.Benkovich, S.D.Taylor, K.M.Yager, P.A.Sprengler, S.J.Kenkovich. *Science*, **265**, 234 (1994)
41. K.H.Krawczyk, T.J.Bartczak. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **82**, 117 (1993)
42. G.Forlani, P.Kafarski, B.Lejczak, B.Boduszek, R.Gancarz, C.Torreilles, J.Solodenko, H.Wojtasek, J.Hafner, J.Koft, P.Wieczorek. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **109/110**, 353 (1996)
43. P.Kafarski, B.Lejczak, R.Gancarz, E.Jaskulska, P.Mastalerz, S.Wieczorek, I.Zbyryl. *Pestic. Sci.*, **16**, 239, (1985)
44. H.Wojtasek, P.Wieczorek, B.Lejczak, B.Boduszek, R.Gancarz, P.Kafarski. *Pestic. Sci.*, **32**, 245 (1991)
45. S.Wieczorek, B.Boduszek, W.A.Wlkopolski, R.Gancarz, E.Jaskulska. *J. Prakt. Chem.*, **329**, 165 (1987)
46. R.Gancarz, M.Dudek. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **144**, 135 (1996)
47. В.И.Крутиков, А.Н.Лаврентьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 102 (1993)
48. В.И.Крутиков, Е.В.Сухановская, Т.Д.Черменская. *Журн. общ. химии*, **63**, 1270 (1993)
49. Н.М.Дятлова, В.Я.Темкина, К.И.Попов. *Комплексоны и комплексоны металлов.* Химия, Москва, 1988. 544 с.
50. М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь, Н.М.Дятлова, О.Г.Архипова. *Успехи химии*, **37**, 1161 (1968)
51. М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь, Н.М.Дятлова, М.В.Рудомино. *Успехи химии*, **43**, 1554 (1974)
52. М.И.Кабачник. В кн. *Химия и применение фосфорорганических соединений. (Тр. VII Всесоюз. конф. по химии фосфорорганических соединений).* Наука, Москва, 1987. С.279
53. S.W.A.Bligh, N.Choi, S.Failla, P.Finocchiaro, A.I'yassov, M.Libertini, C.M.McGrath, M.McPartlin, T.Woodroffe. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 3833 (1994)
54. A.Bartecki, B.Bachmatink, M.Cieslak-Golonka, R.Gancarz. *Monats. Chem.*, **111**, 851 (1980)
55. R.Engel. *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977)
56. S.W.A.Bligh, N.Choi, D.S.C.Green, H.R.Hudson, C.M.McGrath, M.M.Pianka. *Polyhedron*, **12**, 2887 (1993)
57. S.V.Jagodic, M.J.Herak. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **32**, 1323 (1970)
58. А.Р.Гарифзянов, Е.Ю.Микрюкова, В.Ф.Торопова. *Журн. общ. химии*, **61**, 1346 (1991)
59. А.Р.Гарифзянов, Е.Ю.Микрюкова, В.Ф.Торопова. *Журн. общ. химии*, **61**, 1342 (1991)
60. И.И.Стойков. Дисс. канд. хим. наук. КГУ, Казань, 1997
61. И.С.Антипин, И.И.Стойков, А.Р.Гарифзянов, А.И.Коновалов. Докл. АН, **347**, 626 (1996)
62. I.S.Antipin, I.I.Stoikov, A.R.Garifzyanov, A.I.Konovalev. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 117 (1996)
63. И.С.Антипин, И.И.Стойков, А.Р.Гарифзянов, А.И.Коновалов. *Журн. общ. химии*, **66**, 402 (1996)
64. I.S.Antipin, I.I.Stoikov, E.M.Pinkhassik, N.A.Fitseva, I.Stibov, A.I.Konovalev. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5865 (1997)
65. В.В.Овчинников, А.А.Собанов, А.Н.Пудовик. Докл. АН СССР, **333**, 48 (1993)
66. V.V.Ovchinnikov, V.V.Brus'ko, A.A.Sobanov. *Termochim. Acta*, **233**, 153 (1994)
67. В.В.Овчинников. *Журн. общ. химии*, **66**, 463 (1996)
68. В.В.Овчинников, Е.В.Сагдеев, И.И.Стойков, Ю.Г.Сафина, В.Ф.Сопин. *Журн. общ. химии*, **68**(9), (1998) (в печати)
69. Е.Е.Стойкова. Дисс. канд. хим. наук. КГУ, Казань, 1997
70. M.E.Chalmers, G.M.Kosolapoff. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5278 (1953)
71. K.Moedritzer, R.R.Irani. *J. Org. Chem.*, **31**, 1603 (1966)
72. A.B.Smith III, K.M.Yager, C.M.Taylor. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10879 (1995)
73. W.F.Gilmor, H.A.McBride. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4361 (1972)
74. Р.А.Черкасов, А.Н.Пудовик. *Успехи химии*, **63**, 1087 (1994)
75. P.P.McCleery, B.Tuck. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1319 (1989)
76. A.Ryglowski, P.Kafarski. *Tetrahedron*, **32**, 10685 (1976)

77. L.Maier. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **53**, 43 (1990)
78. M.Gulca-Purcaresu, E.About-Jaudet, N.Colligouon, M.Saquet, E.Masson. *Tetrahedron*, **52**, 2075 (1996)
79. M.Sting, W.Steglich. *Synthesis*, 132 (1990)
80. R.Jacquier, M.L.Hassani, C.Petrus, F.Petrus. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **81**, 83 (1993)
81. G.Jommi, G.Miglierini, R.Pagliarin, G.Sello, M.Sisti. *Tetrahedron*, **48**, 7275 (1992)
82. S.Hannesian, Y.Bennani. *Synthesis*, 1272 (1994)
83. S.E.Denmark, N.Chatani, S.V.Pansare. *Tetrahedron*, **48**, 2191 (1992)
84. Р.А.Черкасов, В.В.Овчинников, А.Н.Пудовик, М.А.Пудовик. *Успехи химии*, **51**, 1305 (1982)
85. G.Cabella, G.Jommi, R.Pagliarin, G.Sello, M.Sisti. *Tetrahedron*, **51**, 1817 (1995)
86. U.Groth, L.Richter, U.Schollkopf. *Liebigs Ann. Chem.*, 903 (1992)
87. J.P.Genet, J.Uziel, U.Port, A.M.Touzin, S.Roland, S.Thorimbert, S.Tanier. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 77 (1992)
88. U.Groth, L.Lehmann, L.Richter, U.Schollkopf. *Liebigs Ann. Chem.*, 427 (1993)
89. P.Dumy, R.Escal, J.P.Girard, J.Parello, J.P.Vidal. *Synthesis*, 1226 (1992)
90. Li-Y.Mao, R.-Y.Chen. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 166 (1996)
91. P.Kafarski, B.Lejczak. *Tetrahedron*, **45**, 7387 (1989)
92. E.Zymanczyk-Duda, B.Lejczak, P.Kafarski. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **112**, 47 (1996)
93. A.Mucho, P.Kafarski, F.Plenat, H.J.Cristan. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **105**, 187 (1995)
94. T.Kankorat, I.Neda, P.G.Jones, R.Schmutzler. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **112**, 247 (1996)
95. А.Н.Пудовик, Г.М.Саакян, В.К.Хайруллин, М.А.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **67**, 1991 (1997)
96. Р.Д.Саяхов, А.В.Миронов, В.И.Галкин, Г.А.Кутырев, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **63**, 2476 (1993)
97. Р.А.Черкасов, В.И.Галкин, Р.Д.Саяхов, А.В.Миронов, Г.А.Кутырев. *Журн. общ. химии*, **64**, 57 (1994)
98. R.A.Cherkasov, V.I.Galkin, R.D.Sayakhov. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 98 (1996)
99. S.Failla, P.Finocchiro, G.La Rosa. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **113**, 225 (1996)
100. M.Hatani, J.R.Goerlich, R.Schmutzler, H.Groger, J.Martens. *Synth. Commun.*, **26**, 3685 (1996)
101. I.V.Martynov, A.Yu.Aksinenko, V.B.Sokolov, A.N.Chekhlov, A.N.Pushin, O.V.Korenchenko. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **49/50**, 222 (1966)
102. N.Galleotti, J.Coste, P.Bedos, P.Jouin. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3997 (1996)
103. D.Green, S.Elendy, G.Patel, J.A.Baban, E.Skordalakes, N.Husman, V.V.Kakkar, J.Deadman. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **113**, 303 (1996)
104. A.E.Demir, S.O.Tanyeli, S.Demic, O.O.Evin. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 407 (1996)
105. L.Ferris, D.Haigh, Ch.J.Moody. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2885 (1996)
106. F.Palacios, A.M.Ochoa de Retana, J.Paglday. *Heterocycles*, **38**, 95 (1994)
107. Н.Г.Хусаннова, А.Н.Пудовик. *Успехи химии*, **47**, 1507 (1978)
108. D.Y.Kim, D.Y.Rhie. *Tetrahedron*, **53**, 13603 (1997)
109. V.Kukhar, V.Solodenko, V.Soloshonok, T.Kashtva. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **109/110**, 529 (1996)
110. I.Kraicheva, R.Stevanova, G.Borisov. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **79**, 107 (1993)
111. В.В.Овчинников, С.В.Черезов, Р.А.Черкасов, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **55**, 1244 (1985)
112. Ю.Г.Сафина, Г.М.Малкова, Р.А.Черкасов, В.В.Овчинников. *Журн. общ. химии*, **60**, 221 (1990)
113. Ю.Г.Сафина, Г.М.Малкова, Р.А.Черкасов, А.Н.Пудовик. *Докл. АН СССР*, **316**, 1474 (1990)
114. Ю.Г.Сафина, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **62**, 945 (1992)
115. Ю.Г.Сафина, Г.М.Малкова, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **62**, 945 (1992)
116. А.А.Собанов, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **64**, 1219 (1994)
117. J.H.Merret, W.C.Spurden, W.A.Thomas, B.P.Tong, W.A.Whitcombe. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 61 (1988)
118. T.V.Kim, E.I.Kiseleva, P.P.Onys'ko, A.D.Sinita. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **109/110**, 397 (1996)
119. Т.Я.Медведь, М.И.Кабачник. *Докл. АН СССР*, **84**, 717 (1952)
120. М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь. *Изв. АН СССР. Отд-ние хим. наук*, 868 (1953)
121. М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь. *Изв. АН СССР. Отд-ние хим. наук*, 1024 (1954)
122. А.Петров, В.А.Чаузов, Т.С.Ерохина. *Журн. общ. химии*, **45**, 737 (1975)
123. R.Gancarz. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **83**, 59 (1993)
124. R.Gancarz, I.Gancarz, U.Walkowjak. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **104**, 45 (1995)
125. R.Gancarz. *Kabachnik - Fields Reaction. Synthesis of Biologically Active Compounds. (Scientific Papers of the Institute of Organic Chemistry, Biochemistry and Biotechnology of the Wroslaw University of Technology)*. Wroslaw, 1997. P.77
126. M.Soroka, J.Zygmunt. *Synthesis*, 370 (1988)
127. Б.И.Котович. *Журн. общ. химии*, **57**, 1416 (1987)
128. В.И.Крутиков, А.Н.Лаврентьев, Е.В.Сухановская. *Журн. общ. химии*, **61**, 1321 (1991)
129. В.И.Крутиков, Е.В.Сухановская, И.Л.Царькова. *Журн. общ. химии*, **62**, 2708 (1992)
130. В.И.Крутиков, Е.В.Сухановская, Т.Д.Черменская, В.М.Адашин. *Журн. общ. химии*, **63**, 1776 (1993)
131. В.И.Галкин, Э.Р.Зверева, А.А.Собанов, И.В.Галкина, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **63**, 2225 (1993)
132. V.I.Galkin, E.R.Zvereva, A.A.Sobanov, I.V.Galkina, R.A.Cherkasov. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 142 (1996)
133. V.I.Galkin, E.R.Zvereva, A.A.Sobanov, I.V.Galkina, R.A.Cherkasov. In *The IXth International Symposium on Phosphorus Chemistry. (Abstracts of Reports)*. St.-Petersburg, 1993. P.54
134. I.V.Galkina, E.R.Zvereva, G.M.Saakyan, V.I.Galkin, A.A.Sobanov, R.A.Cherkasov. In *The IXth International Symposium on Phosphorus Chemistry. (Abstracts of Reports)*. St.-Petersburg, 1993. P.116
135. R.A.Cherkasov, V.I.Galkin, E.R.Zvereva, A.A.Sobanov, I.V.Galkina. In *The XIth International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. (Abstracts of Reports)*. Kazan, 1996. P.198
136. В.И.Галкин, А.А.Собанов, И.В.Галкина, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **68** (9), (1998) (в печати)
137. И.В.Галкина, Э.Р.Зверева, В.И.Галкин, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **68** (9), (1998) (в печати)
138. И.В.Галкина, А.А.Собанов, В.И.Галкин, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **68** (9), (1998) (в печати)
139. И.В.Галкина, В.И.Галкин, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **68** (9), (1998) (в печати)
140. B.Boduszek. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 209 (1996)
141. J.S.Weczorek, B.Boduszek, R.Gancarz. *J. Prakt. Chem.*, **326**, 349 (1984)
142. R.Gancarz. *Tetrahedron*, **51**, 10627 (1995)
143. R.Gancarz, I.Gancarz, A.Masiowska. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 195 (1996)
144. Л.В.Нестеров. *Докл. АН СССР*, **304**, 53 (1989)
145. С.Д.Фазылов, Л.М.Газалиев, Л.М.Власова, Р.З.Киселев, В.К.Быйстро. *Журн. общ. химии*, **66**, 238 (1996)
146. R.Gancarz. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **92**, 193 (1994)
147. В.И.Крутиков, А.Л.Коваленко, Е.В.Сухановская. *Журн. общ. химии*, **61**, 257 (1991)
148. В.А.Фроловский, Ю.Н.Студнев, Г.Г.Розанцев. *Журн. общ. химии*, **66**, 692 (1996)
149. С.К.Туканова, Б.Ж.Джиембаев, С.Ф.Халилова, Б.М.Бутин. *Журн. общ. химии*, **63**, 938 (1993)
150. G.Mury, J.Royer, H.-A.Husson. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6127 (1992)
151. J.-P.Finet, C.Prejavile, R.Lauricella, F.Le Maigue, P.Stipa, P.Tordo. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **81**, 17 (1993)
152. D.Kanoci, J.K.Danike, W.J.Wechter. *Synth. Commun.*, **26**, 2037 (1996)
153. F.H.Ebetino, L.A.Jameson. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **51/52**, 23 (1990)
154. C.Yuan, G.Wang, S.Chen. *Synthesis*, 522 (1990)
155. C.Yuan, S.Chen. *Synthesis*, 1124 (1992)

156. S.-K.Chung, D.-H.Kang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 21 (1996)
157. S.Chen, J.K.Coward. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4335 (1996)
158. H.Zimmer, D.W.Burkhouse. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **80**, 135 (1993)
159. P.A.Ottew, A.Van der Gen. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 191 (1996)
160. C.Yuan, S.Chen, G.Wang. *Synthesis*, 490 (1991)
161. T.Bailly, R.Burgada. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **101**, 131 (1995)
162. D.Redmore. *J. Org. Chem.*, **43**, 992 (1978)
163. J.Oleksyszyn, E.Gruszecka. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3537 (1981)
164. G.Borisov, I.Devedjev, V.Ganev. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **49/50**, 227 (1990)
165. R.Hamilton, B.Walker, B.J.Walker. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4451 (1995)
166. E.K.Baylis. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9385 (1995)
167. E.K.Baylis. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9389 (1995)
168. J.Oleksyszyn, R.Tyka, R.Mastalerz. *Synthesis*, 429 (1978)
169. J.Oleksyszyn. *Synthesis*, 444 (1981)
170. J.Oleksyszyn. *Synthesis*, 722 (1980)
171. M.Soroka. *Liebigs Ann. Chem.*, 331 (1990)
172. C.Yuan, G.Wang. *Synthesis*, 256 (1990)
173. D.Green, U.Gruss, G.Hagele, H.R.Hudson, L.Lindblum, M.Pianka. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **113**, 179 (1996)
174. M.Soroka. *Synthesis*, 547 (1989)
175. R.Jacquier, C.Petrus. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **78**, 71 (1993)
176. Q.Dai, R.Chen. *Synthesis*, 415 (1997)
177. R.Lu, H.Yang, Z.Shang. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **108**, 197 (1996)
178. D.Subach, R.Charczuk, C.Gerber, P.Renaud. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 401 (1989)
179. J.W.Huber, M.Middlebrooks. *Synthesis*, 883 (1977)
180. J.Oleksyszyn, R.Tyka, P.Mastalerz. *Synthesis*, 571 (1977)
181. Z.H.Kudzin, W.J.Stec. *Synthesis*, 468 (1978)
182. T.Oshikawa, M.Yamashita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3177 (1989)
183. B.Boduszek. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **113**, 209 (1996)
184. C.-L.J.Wang, T.L.Taylor, A.J.Mical, S.Spitz, T.M.Reilly. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7667 (1992)
185. R.Hamilton, B.J.Walker, B.Walker. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2847 (1993)
186. В.И.Крутиков, И.В.Офрина, Е.А.Калавердова. *Журн. общ. химии*, **61**, 840 (1991)
187. C.Maury, T.Charbaoui, J.Royer, H.-P.Husson. *J. Org. Chem.*, **61**, 3687 (1996)
188. C.Maury, Q.Wang, T.Charbaoui, M.Chiadmi, A.Tomas, J.Royer, H.-P.Husson. *Tetrahedron*, **53**, 3627 (1997)
189. S.De Angelis, A.Batsanon, T.Y.Norman, D.Parker, K.Senanayake, J.Vepsalainen. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2361 (1995)
190. O.Mitsunobu. *Synthesis*, 1 (1981)
191. А.Н.Пудовик, Р.Р.Шагидуллин, В.К.Хайруллин, И.И.Вандюкова, А.В.Чернова, М.А.Пудовик. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1301 (1996)
192. P.Finocchiaro, S.Failla. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **109/110**, 189 (1996)
193. N.P.Osthaus, G.Hagele. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 160 (1996)
194. U.Gruss, G.Hagele. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **111**, 159 (1996)
195. U.Gruss, G.Hagele. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **97**, 209 (1994)
196. S.-Z.Zhu, B.Xu, J.Shang, Ch.Qui. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **112**, 219 (1996)
197. S.Failla, P.Finocchiaro, G.Hagele, R.Rapisardi. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **82**, 79 (1993)
198. S.Failla, P.Finocchiaro, V.K.Belsky, V.F.Savodnik, A.N.Sobolev. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **80**, 75 (1993)
199. S.Failla, P.Finocchiaro. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **85**, 65 (1993)
200. R.-J.Chen, L.-Y.Mao. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **89**, 97 (1994)
201. D.Green, S.Elgedy, G.Patel, E.Skordalakes, W.Husman, V.V.Kakkar, J.Deadman. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **118**, 271 (1996)
202. A.C.van der Laan, R.Stromberg, J.H.van Boom, E.Kuyt-Yehekely, V.A.Efimov, O.G.Chakhmakheva. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7857 (1996)
203. A.Yu.Aksinenko, A.N.Pushin, V.B.Sokolov. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **84**, 249 (1993)
204. B.Boduszek. *Tetrahedron*, **52**, 12483 (1996)
205. S.Failla, P.Finocchiaro, G.Hagele. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **114**, 83 (1996)
206. S.W.A.Bligh, C.M.Mc Grath, S.Failla, P.Finocchiaro. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **118**, 189 (1996)
207. В.К.Хайруллин, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **64**, 745 (1994)
208. L.Cottier, G.Descotes, J.Lewkowski, R.Skowronski. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **116**, 93 (1996)
209. L.Cottier, G.Descotes, G.Conera, G.Grabowski, J.Lewkowski, R.Skowronski. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **118**, 181 (1996)
210. B.Boduszek, A.Halama, J.Zon. *Tetrahedron*, **53**, 113999 (1997)
211. I.Kraicheva. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **118**, 21 (1996)
212. G.Borisov. *Eur. Polym. J.*, **28**, 795 (1992)
213. C.Hubert, A.Munoz. *J. Org. Chem.*, **60**, 1488 (1995)
214. C.Hubert, B.Oussaid, G.Etemad-Mughadam, M.Koelning, B.Garrigues. *Synthesis*, 51 (1994)
215. H.Groger, J.Manikowski, J.Martens. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **116**, 123 (1996)
216. H.Groger, Y.Saida, S.Arai, J.Martens, H.Sasai, M.Shibasaki. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9291 (1996)
217. S.Shatzmiller, M.-Z.Dolitzki, R.Meirovich, R.Neidlein, Ch.Weik. *Liebigs Ann. Chem.*, 161 (1991)
218. V.Costisella, I.Keital, S.Ozegowski. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **83**, 115 (1993)
219. А.Р.Хомутов. *Биоорг. химия*, **16**, 1290 (1990)
220. А.Н.Пудовик, Р.Р.Шагидуллин, В.К.Хайруллин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1303 (1996)
221. В.К.Хайруллин, М.А.Пудовик, Р.Р.Шагидуллин, Р.М.Мухамедеева, И.Х.Шакиров, М.А.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **64**, 613 (1994)
222. J.Zon. *Pol. J. Chem.*, **55**, 643 (1981)
223. K.Afarinkia, J.I.G.Cadogan, C.W.Rees. *Tetrahedron*, **46**, 7175 (1990)
224. K.Afarinkia, J.I.G.Cadogan, C.W.Rees. *Synlett*, 124 (1992)
225. Ю.Г.Сафина, В.В.Овчинников, Р.А.Черкасов. *Журн. общ. химии*, **68** (9), (1998) (в печати)
226. K.Afarinkia, J.I.G.Cadogan, C.W.Rees. *Synlett*, 123 (1992)
227. В.И.Галкин, И.В.Бахтиярова, А.А.Собанов, Р.А.Черкасов, А.Н.Пудовик. *Докл. АН СССР*, **258**, 634 (1985)
228. А.А.Собанов, И.В.Бахтиярова, Е.К.Бадеева, М.Г.Зимин, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **55**, 27 (1985)
229. А.Н.Пудовик, В.К.Хайруллин, Г.М.Саакян, Р.Р.Шагидуллин, М.А.Пудовик, И.И.Вандюкова, Р.З.Мусин. *Журн. общ. химии*, **68** (9), (1998) (в печати)
230. X.-Y.Jiao, Ch.Verbruggen, M.Borloo, W.Bollart, A.D.Groot, P.Domisse, A.Halmers. *Synthesis*, 23 (1994)
231. В.К.Хайруллин, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **64**, 743 (1994)
232. Sh.Li, G.-Q.Wang, Ch.Yuan. *Chin. J. Chem.*, **51**, 713 (1993)
233. Ch.Yuan, Sh.Li, G.-Q.Wang, Y.Mo. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **81**, 27 (1993)
234. Ch.Yuan, Sh.Cui. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **55**, 159 (1991)
235. K.M.Yager, C.M.Taylor, A.B.Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9377 (1994)
236. A.B.Smith, C.M.Taylor, S.J.Benkovic, R.Hirschman. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6853 (1994)
237. A.Bongini, R.Camerini, S.Hofman, M.Panunzio. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8045 (1994)
238. K.J.Koeller, N.P.Rath, C.D.Spilling. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **103**, 171 (1995)
239. T.Gaida, M.Matusaiak. *Synth. Commun.*, **22**, 2193 (1992)
240. T.Gaida, M.Matusaiak. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **77**, 192 (1993)
241. T.Gaida. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **85**, 59 (1993)
242. T.Gaida. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1965 (1994)
243. T.Yokomatsu, K.Suemune, P.Yamagishi, S.Shibuya. *Synlett*, 847 (1995)
244. V.Youvereur, M.-N.Lalloz. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6331 (1996)

245. V.J.Blazis, K.J.Koeller, C.D.Spieling. *J. Org. Chem.*, **60**, 931 (1995)
246. R.Waschenbusch, J.Carran, A.Marinetti, P.Savignac. *Synthesis*, 727 (1997)
247. C.Meier, W.H.G.Laux. *Tetrahedron*, **52**, 589 (1996)
248. Е.Н.Офицеров, В.Ф.Миронов, И.В.Коновалова. *Журн. общ. химии*, **63**, 2687 (1993)
249. С.Е.Ткаченко, А.Н.Яркевич, Е.Н.Цветков, В.И.Галкин, Р.Д.Саяхов, Р.А.Черкасов, А.Н.Пудовик. *Докл. АН СССР*, **315**, 628 (1990)
250. Т.А.Мастрюкова, М.И.Кабачник. *Успехи химии*, **38**, 1751 (1969)
251. Б.И.Истомин, В.А.Баранский. *Успехи химии*, **51**, 394 (1982)
252. В.И.Галкин, Р.Д.Саяхов, Р.А.Черкасов. *Успехи химии*, **60**, 1617 (1991)
253. А.Р.Черкасов, В.И.Галкин, Р.А.Черкасов. *Успехи химии*, **65**, 695 (1996)

THE KABACHNIK – FIELDS REACTION: SYNTHETIC POTENTIAL AND THE PROBLEM OF THE MECHANISM

R.A.Cherkasov, V.I.Galkin

Kazan State University

18, Ul. Kremlevskaya, 420008 Kazan, Russian Federation, Fax +7(843)238–0994

The data published in the last decade concerning the mechanism of the Kabachnik – Fields reaction and its significance for the chemistry of organophosphorus compounds as a method for synthesis of α -amino phosphonates and its numerous functionally substituted derivatives and analogues (phosphinates, phosphine oxides) are generalised and described systematically. The discussion covers both the classical variant of the Kabachnik – Fields reaction and its modifications using phosphorus chlorides, neutral esters, and inorganic phosphorus-containing acids and also chemical processes modelling separate stages of the reaction (hydrophosphorylation of imines and amination of α -hydroxy phosphonates). Some information on the use of α -amino phosphonates is given.

Bibliography — 253 references.

Received 23th February 1998