

**Министерство образования и науки  
Республики Таджикистан**

**ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**НА ПРАВАХ РУКОПИСИ**

**Джалалифар Махди Юсеф**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФОСФОРАМИДНЫХ И  
ХЛОРАЛКИЛАМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА  
С АЛКИЛИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ**

**Специальность 02.00.03. – органическая химия**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата химических наук**

**Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
профессор ХАЛИКОВ Ш. Х.**

**ДУШАНБЕ - 2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5-10
<b>ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b> .....	10
1.1. Моноэфиры фосфорной кислоты .....	10
1.2. Методы фосфорилирования.....	10
1.3. Хлорфосфаты как фосфорилирующие агенты .....	12
1.4. Хлорокис фосфора .....	12
1.5. Дифенилхлорфосфат.....	13
1.6. Дибензилхлорфосфат .....	15
1.7. N – Нитрофенилхлорфосфат .....	17
1.8. Другие хлорфосфаты .....	17
1.9. Ангидриды как фосфорилирующие агенты.....	18
1.10. Этилметафосфорная кислота.....	21
1.11. Ангидрид O-бензилфосфористой и O,O-дифенилфосфорной кислот (XV).....	21
1.12. Тетра-(n-o-фенил) пирофосфат (XVIII).....	22
1.13. β-цианэтилфосфат и дициклогексилкарбодиимид .....	23
1.14. Ортофосфат и дициклогексилкарбодиимид.....	24
1.15. Синтез эфиров фосфорной кислоты с использованием фосфатанио- нов .....	25
1.16. Применение алкилгалогенидов.....	26
1.17. Синтез мононуклеотидов.....	26
1.18. Дихлорангидриды некоторых предельных кислот фосфора .....	27
1.19. Дихлорангидриды алкилфосфорных кислот алкилдихлорфосфаты ROPOCl <sub>2</sub> .....	28
1.20. Дихлорангидриды арилфосфорных кислот.....	29
1.21. Фосфорорганические мономеры, применяемые в синтезе фосфорор- ганических макромолекул.....	31

## ГЛАВА II.

<b>2.1. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>48</b>
2.2. Синтез дихлорангидридов алкил – и арилфосфорных кислот.....	48
2.3. Фосфорамидные производные - получение и физико-химическое исследование.....	53
2.4. Рентгеноструктурный анализ.....	59
2.5. Синтез и исследование фенил N,N – бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфородиамида в $CDCl_3$ .....	61
2.6. Фосфорамидные производные аминокислот.....	70
2.7. Две стадии синтеза 2,8 – дифенил–2,5,8 – триазо –1– фосфобицикло [3,3,0] октан – 1 – оксида.....	74
2.8. Характеристика 2,8 – дифенил–2,5,8 – триазо –1– фосфобицикло [3,3,0] октан –1– оксида.....	76
2.9. Исследования дипольных моментов.....	78

## ГЛАВА III.

### **3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....**

80

3.1. Тестирование в пробирке (in vitro) путём алкилирования 4-(4-нитробензилпиридина) (NBP) синтезированными фосфорорганическими соединениями.....	80
3.2. Противоопухолевое тестирование в условиях in vitro .....	73

## ГЛАВА IV.

<b>4.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>83</b>
4.2. Синтез эфиров дихлорфосфатов.....	83
4.3. Синтез метилового эфира дихлорфосфата .....	83
4.4. Синтез этилового эфира дихлорфосфата.....	84
4.5. Синтез фенилового эфира дихлорфосфата.....	84
4.6. Синтез n-хлорфенилового эфира дихлорфосфата .....	85
4.7. Синтез фенилового эфира дихлорфосфата.....	85
4.8. Синтез фенил N, N – бис(2 – хлорэтил) фосфорамидохлора.....	85

4.9. Синтез фенил N, N – бис(2 – хлорэтил)–N–фенилфосфорамидохлора .....	86
4.10. (S)–Метилловый эфир 2–(бис(4–нитрофенокси) аминофосфорилпропионата).....	87
4.11. Метилловый эфир 2–(бис(4–нитрофенокси фосфорил)-аминоацетата).....	88
4.12. Синтез бис (2–фениламиноэтил) амин гидрохлорида.....	88
4.13. Реакция бис–(2 – фениламиноэтил) амин гидрохлорида с хлороксидом фосфора .....	89
4.14. Фенил N – (4 – фенилпиперазин)–N <sup>1</sup> –фенилфосфородиамидат.....	90
4.15. Синтез 1– (2–хлорэтил) –2–фенокси–3–фенил–1,3,2–диазофосфорлидин –2–оксида.....	91
4.16. Синтез 2–фенокси–3–фенил–1–винил–1,3,2–диазофосфорлидин –2–оксида .....	92
4.17. N, N–диметиланилин или n,n–диметиламинобензол .....	92
4.18. Этиловый эфир 2–бис–(4–нитрокси) фосфориламиноацетата.....	93
4.19. Хлоргидрат фенилгидразин.....	93
4.20. Фенилазид.....	94
4.21. Триэтилосфат.....	94
4.22. Синтез триэтил–N–фенилимидофосфат.....	95
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	98
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	100

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы.

Химия синтетических фосфорорганических соединений оказывает не только существенное влияние на развитие современной теоретической органической химии, но и представляет значительный практический интерес.

С целью получения наиболее эффективных препаратов были синтезированы и исследованы многочисленные новые фосфорорганические соединения. Исследования в этой области стали причиной открытия новых методов синтеза биологически активных соединений для использования их в разнообразных биохимических процессах, протекающих в живых организмах. Для защиты растений от различных вредителей – насекомых, клещей и грызунов, на основе фосфорорганических веществ были выпущены паратион, тиофос, авенин, метафос, хлорофос, карбофос, ситокс (меркаптофос), М-74 (дисистон) производное дитиофосфорной кислоты, метилситокс (метилмер-каптофос) и препарат М-81. Ряд синтезированных соединений нашли применение в патологических процессах. Например, большинство лечебных фосфорорганических препаратов - это вещества, обладающие антихолинэстеразным действием, то есть препятствующие расщеплению ацетилхолина в нервных синапсах и вызывающие токсический эффект. Однако накопление ацетилхолина в малых дозах может иметь лечебное действие, что успешно используется в медицинской практике.

Из фосфорорганических противоглаукомных средств известны фосфакол (минтакол), СФРГЭ, армин и фосарбин, разработанные в Казани в лаборатории акад. А.Е. Арбузова. Препараты нибуфин и миотол в этом плане являются более эффективными и менее токсичными.

Другая группа фосфорорганических лекарственных веществ применяется в терапии злокачественных образований.

Как известно, проблема изыскания лекарственных средств для лечения злокачественных опухолей относится к числу труднейших задач в науке.

Поэтому получение эффективных препаратов в этом направлении, представляет большой интерес.

Среди противораковых средств большое значение имеют так называемые алкилирующие вещества - галоидалкиламины, этиленимины и т.д., которые применяются для лечения лейкозов, злокачественных меланом. Они алкилируют различные нуклеофильные группы, такие как  $\sim\text{NH}_2$ ,  $=\text{NH}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$  и др., образуют поперечные «сшивки» макромолекул ДНК и, тем самым, препятствуют развитию опухолевых клеток. Одним из таких веществ является триэтиленимид фосфорной кислоты и его производное Гио ТЭФ, который применяется для лечения лейкоза, лимфогранулематоза и даже рака яичников и молочной железы.

Следует отметить, что в большинстве важнейших биологических процессов, протекающих в живой клетке, важное участие принимают различные эфиры фосфорной кислоты. Они образуются и расщепляются, участвуют в разнообразных биохимических реакциях, особенно в обмене энергии в живой клетке.

В связи с важностью и значимостью фосфорорганических алкилирующих соединений, мы ставили целью синтезировать и исследовать некоторые новые алкиловые и фениловые эфиры дихлорфосфатов, эфиры алкил 2-(бис-4-нитрофенокси) - фосфориламиноацетата и пропионата, 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0] октан-1-оксида, бис - (2 - фениламиноэтил) амин гидрохлорида, бис - (2 - фениламиноэтил) амин с хлорокислотой фосфора, фенил-N,N-бис(-2-хлорэтил)-N-фенилфосфородиамида, фенил-N - (4 - фенилпиперазинил) - N' - фенилфосфородиамидата, 1 - (2 - хлорэтил) - 2 - фенокси - 3 - фенил - 1, 3, 2 - диазофосфорилидин 2 - оксида, 2 - фенокси - 3 - фенил - 1 - винил - 1, 3, 2 - диазофосфолидин 2 - оксида, n,n-диметиламинобензол, циклофосфоамид, фосфоамид, трифосфоамид и другие новые производные фосфорэфирных соединений. Исследовать их алкилирующие и антираковые свойства в условиях *in vivo* и *in vitro*.

## ***Цели и задачи исследования***

На основе моно- и дихлорангидридов алкил- и ариловых эфиров фосфорной кислоты синтезировать новые фосфорорганические соединения ряда фосфоамидов, арил-, дихлорэтилзамещенных фенилфосфоамидов аминокислот и дифенилтриазобициклофосфороктаноксидов и ряд алкилирующих фосфорорганических соединений.

В соответствии с целями исследования были сформулированы следующие задачи:

- на основе результатов теоретического прогнозирования и данных литературы осуществить выбор потенциальных фосфорилирующих агентов;
- разработать приемлемые способы фосфорилирования отдельных спиртов, фенолов, аминов, аминокислот и получить соответствующие фосфорорганические соединения;
- осуществить синтез дифенилтриазобициклофосфороктаноксидов;
- провести физико-химические и биологическое исследования синтезированных фосфорорганических соединений и дать исходную характеристику полученных веществ.

## ***Научная новизна***

Проведено упрощение в методике получения алкиловых, фениловых и фенилзамещенных эфиров дихлорфосфата.

Разработаны способы получения новых видов фосфорорганических соединений и впервые синтезированы антираковые производные фосфоамидов аминокислот и фенилфосфородиамидатов.

Разработаны условия циклизации триазосодержащих фосфорных соединений и получены 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0]-октан-1-оксида. Выявлены структурно-функциональные изменения в молекулах полученных фосфорорганических соединений в зависимости от присутствия различных алкильных, арильных и особых функциональных групп.

Показано, что синтезированные соединения являются физиологически активными, хорошими алкилирующими реагентами нуклеофильных участков молекулы ДНК–вируса, вызывающих образования раковых клеток, тем самым останавливают развитие опухолевых клеток.

### ***Практическая значимость работы***

Предложены новые способы получения алкиловых, ариловых и фенил-замещенных эфиров дихлорфосфата, применяемые в реакциях фосфорилирования функциональных групп соответствующих соединений.

Синтезированы антиопухолевые фосфорорганические соединения ряда алкил-, арил-замещенных производных аминокислот и фенилфосфородиамидатов.

Практической реализацией результатов данных исследований является нахождение новых путей синтеза устойчивых противоопухолевых фосфоамидных препаратов и некоторых их аналогов.

### ***Основные положения, выносимые на защиту***

Синтезированные новые фосфорорганические производные на основе фенил-N,N- бис(2-хлорэтил)-N- фенилфосфородиамида способны подавлять репликацию опухолевых и раковых вирусов резистных к действию синтезированных алкилирующих фосфорорганических соединений. Противовирусный эффект достигается введением в названные молекулы новых алкил-, арил-, аминоалкил эфиров фосфорной кислоты и аминокислотных остатков.

1. Установлено, что синтезированные соединения фенил-N-(4-фенил)-пиперазинил-N'-фенилфосфородиамидат и 1-(2-хлорэтил)-2-феноксипропан-3-фенил-винил-1,3,2-дiazофосфолидин-2-оксида являются хорошими алкилирующими реагентами в условиях *in vitro* при взаимодействии на 4-нитробензилпиридин (НБП).

2. Разработанные оптимальные условия синтеза позволили получить фенил-N-(4-фенил)-пиперазинил-N-фенилфосфородиамида и 1-(2-хлорэтил)-2-феноксипропан-3-фенил-1-винил-1,3,2-дiazофосфолидин-2-оксида с хо-

рошими выходами. Эти соединения обладают, противоопухолевой активностью на человеческих клеточных линиях, замедляя роста вирусных клеток.

3. Структурная особенность, идентичность и молекулярный состав синтезированных соединений исследованы методами ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{31}\text{P}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектроскопии, масс–спектральный, элементный и рентгенографии. Полученные результаты проиллюстрированы на страницах диссертации.

### ***Апробация работы***

Материалы диссертационной работы были опубликованы в материалах Международной научно-практической конференции «Синтез, выделение и изучение комплексных свойств новых биологически активных соединений» (Таджикский национальный университет, октябрь 2012г.). На научно-практической конференции «Вклад биологии и химии в обеспечении продовольственной безопасности и развитие инновационных технологий в Таджикистане» (г. Худжанд, июль 2012г.).

На международной научно – практической конференции «Комплексный подход к использованию и переработке угля» (г. Душанбе, июнь 2013г).

### ***Публикации***

По материалам диссертации опубликованы 5 сообщений, из них в ведущих лицензированных научных журналах и изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ - 5. Опубликовано тезисы докладов на 3-ёх международных конференциях.

### ***Объём и структура работы***

Диссертационная работа изложена на 110 страницах машиннописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения экспериментального материала, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 163 источника.

Работа иллюстрирована 24 рисунками и содержит 16 схем и 8 таблиц.

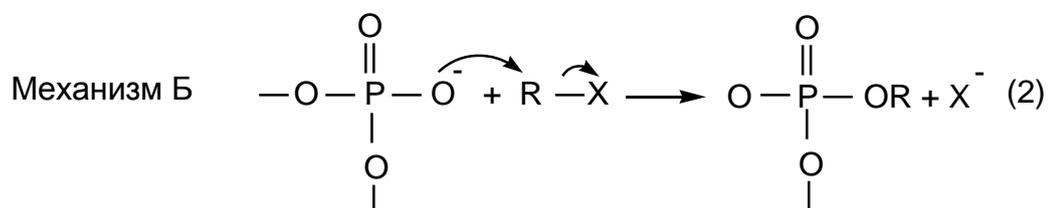
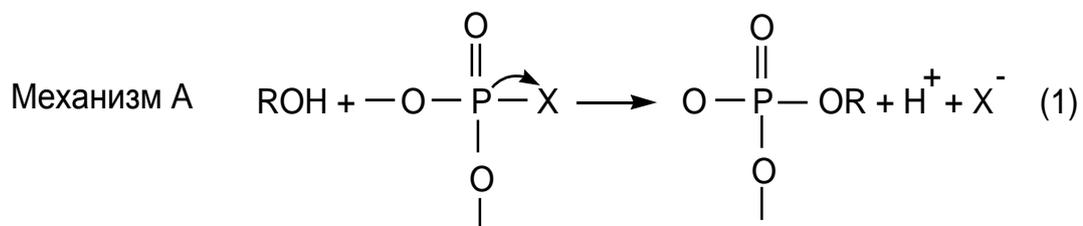
# ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. МОНОЭФИРЫ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

К числу моноэфиров фосфорной кислоты относятся органические соединения самой различной структуры. Как известно из литературы, двумя наиболее важными классами моноэфиров фосфорной кислоты являются фосфаты углеводов и мононуклеотиды. Методы их синтеза широко изучались многими группами исследователей в течение последних 50-60 лет. Работы по синтезу (за исключением самых ранних работ), целью которых было получение веществ заданной структуры, включали две основные проблемы: во-первых, получение соответствующим образом защищенного соединения, в котором для фосфорилирования доступна лишь одна определенная гидроксильная группа, во-вторых, выбор подходящего фосфорилирующего агента. Для выполнения второй задачи необходимо освоить методы, применяемые в работе с эфирами фосфорной кислоты. Нам кажется удобным сначала обсудить в настоящей главе методы фосфорилирования, сферу их применения и ограничения, а затем описать применение этих методов для решения отдельных проблем синтеза нуклеотидов и фосфатов углеводов. В последнем случае мы ограничимся лишь отдельными данными, так как существует несколько обширных обзоров синтетических работ проведенных в этой области.

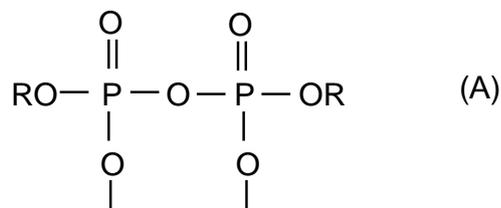
## 1.2. Методы фосфорилирования

Химическими фосфорилирование по аналогии с реакцией этерификации карбоновых кислот можно рассматривать как электрофильную атаку гидроксильной группы со стороны активированной фосфорильной группы (уравнение 1) или как нуклеофильную атаку углерода алкилгалогенида или родственного ему соединения со стороны фосфат – аниона (уравнение 2).

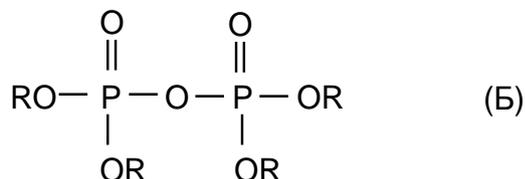


В большинстве случаев химическое фосфорилирование отвечает общей схеме, представленной уравнением 1, если не принимать во внимание щелочной катализ, который часто необходим. Следовательно, фосфорилирующими агентами являются активированные производные самой фосфорной кислоты или ее моноэфиров и диэфиров. С другой стороны, подобно тому как хлорангидриды или ангидриды карбоновых кислот являются ацилирующими агентами при получении их эфиров, существует два типа фосфорилирующих агентов – хлорфосфаты и ангидриды пирофосфорной или метафосфорной кислоты. Разумеется, хлорфосфаты можно, в общем, рассматривать как смешанные ангидриды.

В реакциях химического фосфорилирования наиболее важной проблемой является полифункциональная природа фосфорной кислоты, вследствие чего главная задача, при активировании молекулы фосфорной кислоты для превращения ее в достаточно сильный фосфорилирующий агент, заключается в преодолении отрицательных зарядов атома кислорода. Так, простой ангидрид фосфорной кислоты, пирофосфорная кислота, в мягких условиях совершенно не обладает фосфорилирующей способностью. Для приобретения фосфорилирующей способности необходимо превращение этого соединения в метафосфорную или полифосфорную кислоту. Даже диалкилфосфаты типа (А) не являются фосфорилирующими агентами, но



соответствующие тетраалкилпирофосфаты (Б) уже обладают фосфорили-



рующим действием. Другая важная проблема при создании эффективных агентов фосфорилирования заключается в придании атому фосфора в молекуле фосфорной кислоты, всегда окруженному атомами кислорода, электроположительный характер.

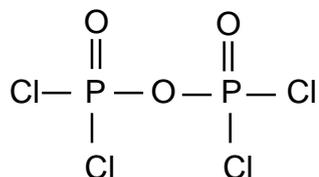
### 1.3. Хлорфосфаты как фосфорилирующие агенты

#### 1.4. Хлорокись фосфора

Нейберг и Поллак [1] описали использование хлорокиси фосфора при фосфорилировании углеводов в водном растворе в присутствии гидроокиси кальция или карбоната кальция. При этом образуется смесь продуктов фосфорилирования. Несмотря на это, этот метод заслуживает внимания вследствие проведения реакции в мягких условиях в отличие от фосфорилирования с применением ортофосфорной, метафосфорной и полифосфорной кислот, которое осуществляется при высоких температурах (см. ниже). Использование раствора хлорокиси фосфора в пиридине при низкой температуре ( $-20^{\circ}$ ) было описано Фишером [2], и эта методика затем применялась многими исследователями специально для синтеза фосфатов углеводов и нуклеотидов (см. ниже).

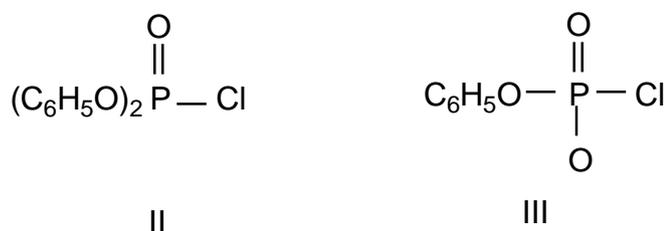
Хлорокись фосфора применялась также и в последних работах по фосфорилированию, однако в методику были внесены соответствующие изменения для тех случаев, когда количество воды в реакции ограничено.

Прибавление небольшого количества воды приводит к образованию сложной смеси фосфорилирующих агентов, из которых особо следует отметить соединение, выделенное в кристаллическом состоянии и имеющее следующее строение:



### 1.5. Дифенилхлорфосфат

Выход желаемого продукта при применении хлорокиси фосфора, имеющего полифункциональную природу обычно низок, так как, кроме образования ди- и триэфиров, в присутствии следов воды протекают реакции обмена, приводящие к образованию сложных смесей: пиро- и полифосфатов. Поэтому были сделаны попытки получения монофункциональных производных фосфорной кислоты, содержащих две гидроксильные группы, защищенные органическими группами, которые в дальнейшем могут быть удалены. Для этой цели был предложен ряд фосфорилирующих агентов (табл.1). Значительный шаг вперед был сделан благодаря введению в практику фосфорилирования дифенилхлорфосфата (II) [3]. Этот реактив получается при кипячении смеси фенола и хлорокиси фосфора с обратным холодильником и легко может быть отделен от одновременно образующегося монофенилдихлорфосфата (III) дробной перегонкой [4-5].



Было установлено, что реактив III может быть применен в синтезе диэфиров фосфорной кислоты. Дифенилхлорфосфат представляет собой жидкость, устойчивую при отсутствии влаги. Фосфорилирование с помощью этого реагента проводят обычно в безводном пиридине при 0° или при

комнатной температуре. Дифенилхлорфосфат является сильным фосфорилирующим агентом, при использовании которого даёт очень хороший выход нейтральных обычно легко кристаллизуемых эфиров (IV). Для получения моноэфира (V) обычно используют гидрогенолиз в присутствии платинового катализатора. Для этой цели можно также применять щелочной гидролиз, но при этом требуются довольно жесткие условия:

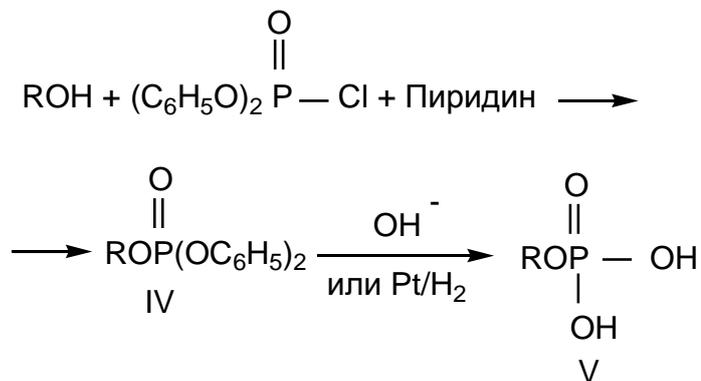
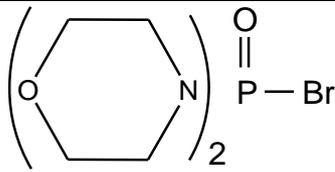


Таблица 1

**Фосфорилирующие агенты  
(группа I)**

Название	Формула	Литература
1	2	3
1. Хлорокись фосфора	$\text{POCl}_3$	1, 2
2. Дифенилхлорфосфат	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{Cl} \end{array}$	4, 5
3. Дибензилхлорфосфат	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}-\text{Cl} \end{array}$	6, 7
4. Ди-(n-замещение бензил) хлорфосфаты	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{n-XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}-\text{Cl} \end{array}$	8
5. Моно-n-нитрофенил-дихлорфосфат	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{n-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OP}-\text{Cl} \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	9

1	2	3
6. Анилиндихлорфосфат	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{NHP} - \text{Cl} \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	10
7. Дианилинхлорфосфат	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{C}_6\text{H}_5\text{NH})_2\text{P} - \text{Cl} \end{array}$	10
8. Ди-(трет-бутил)хлорфосфаты	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2\text{P} - \text{Cl} \end{array}$	11
9. Диморфолинбромфосфат		12

### 1.6. Дибензилхлорфосфат

Очень часто обработка щелочью или энергичный гидрогенолиз над платиновым катализатором, необходимые для удаления фенильных групп, не допустимы, и поэтому дифенилхлорфосфат не может быть применен в качестве фосфорилирующего агента. Это имеет место в случае фосфорилирования нуклеозидов для получения нуклеотидов. Фосфорилирование некоторых защищенных нуклеозидов дифенилхлорфосфатом было описано Бредереком с сотрудниками [13]. Соединением, которое может быть применено для этих целей и которое использовалось во многих работах Годда и его сотрудников [14], оказался дибензилхлорфосфат (VIII). Зервас [15], получивший 2, 3, 4, 6-тетра-о-ацетилглюкоза-β-1-фосфат при взаимодействии серебряной соли дибензилфосфата и ацетобромглюкозы, впервые показал, что бензильная группа может быть удалена гидрогенолизом в мягких условиях в присутствии палладиевого катализатора. Метод, обычно применяемый для получения дибензилхлорфосфата, разработан кембриджской группой исследователей (схема 1) [16,17,18].

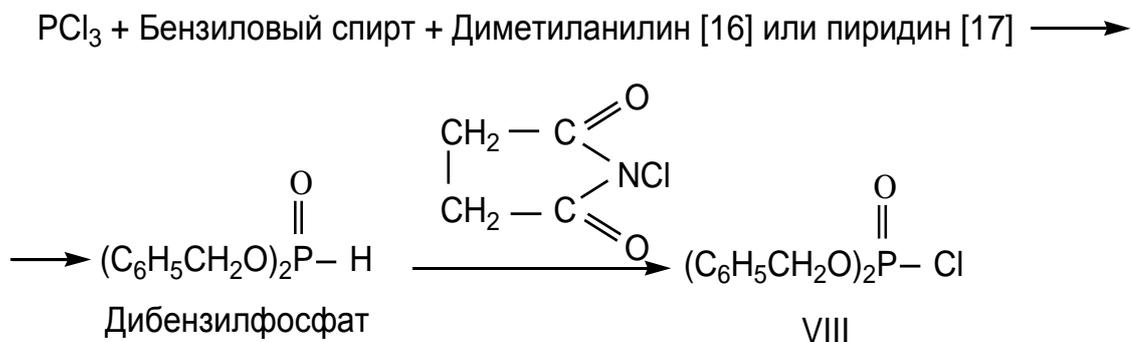


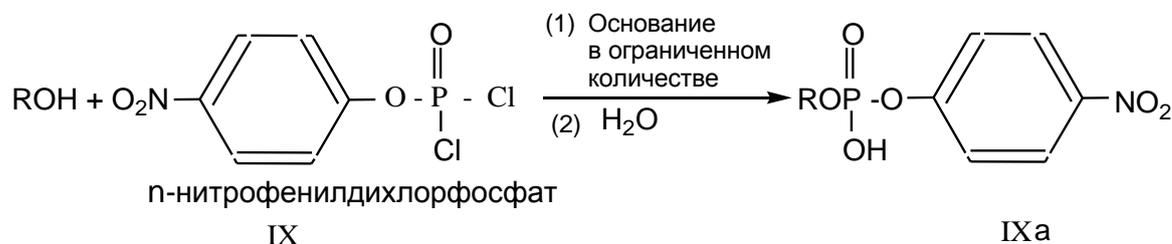
Схема 1. Получение дибензилхлорфосфата [16-18].

Получение дибензилфосфата представляет собой довольно тонкую операцию, сам же дибензилхлорфосфат [16] неустойчив, и его необходимо получать из дибензилфосфита непосредственно перед использованием. Хотя некоторые примеры применения дибензилхлорфосфата для получения нуклеотидов будут приведены ниже, необходимо отметить, что это соединение не является сильным фосфорилирующим агентом и не может быть применено, например, для фосфорилирования вторичной гидроксильной группы в дезоксирибонуклеозидах [18], гидроксильной группы серина [19] и вторичной гидроксильной группы в пантолактоне [20]. Кроме того, фосфорилирование следует проводить при низких температурах и возможно быстрее, так как бензильная группа очень легко подвергается нуклеофильной атаке пиридина, служащего средой. При этом образуются соответствующая пиридиновая соль и фосфат – анион, который в свою очередь вступает в реакцию обмена, приводящую к пиррофосфату.

Совсем недавно Зервас и Диларис [21] описали получение ди-(*n*-замещенных бензил) хлорфосфатов, наиболее важным из которых является ди-(*n*-нитробензил) хлорфосфат. Это кристаллическое вещество обладает большей стабильностью, чем соединение VIII. Зервас и сотрудники [22] описали также синтез различных нейтральных эфиров фосфорной кислоты, а также N-фосфорилирование производных большого числа аминокислот и пептидов.

## 1.7. N – Нитрофенилдихлорфосфат

Этот кристаллический продукт легко получается при реакции *p*-нитрофенолята натрия с хлорокисью фосфора [23] и представляет собой весьма сильный фосфорилирующий агент. При определенных условиях

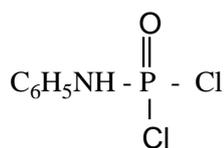


только один из реакционноспособных галогенов этого соединения вступает в реакцию, сначала образуя моно-*p*-нитрофениловый эфир синтезируемого соединения (IX), из которого *p*-нитрофенильная группа может быть удалена путем щелочного гидролиза быстрее, чем незамещенный фенильный радикал.

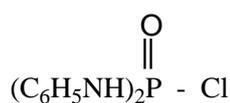
## 1.8. Другие хлорфосфаты

Другие хлорфосфаты были также изучены в качестве фосфорилирующих агентов, но не нашли широкого применения. Анилиндихлорфосфат (X) и дианилинхлорфосфат (XI) были предложены около 20 лет назад [24], однако (по крайней мере, в случае последнего соединения), удаление защитных групп связано с некоторыми трудностями [25]. Недавно был предложен [26] димер фолинбромфосфат (XII); по видимому, в некоторых случаях это соединение будет служить хорошим фосфорилирующим агентом, так как его морфолиновые группы могут быть удалены в слабокислой среде\*.

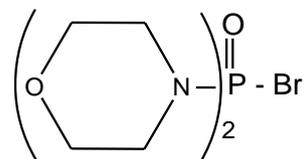
*Ди* – (*трет* – бутил) хлорфосфат, полученный *in situ*, был использован для синтеза фосфорных эфиров витамина D [27]. Однако утверждение, согласно которому *трет* – бутильная группа может быть удалена в слабо -



X



IX



XII

щелочной среде, не подтвердилось для моно – *трет* – бутилового эфира нуклеотида. Напротив, как и следовало ожидать, в слабокислой среде происходит быстрое отщепление, *трет* – бутильной группы [28].

### 1.9. Ангидриды как фосфорилирующие агенты

В литературе периодически появляются сообщения о применении соединений типа пиродифосфатов (табл. 2).

#### Полифосфорная кислота

Первый и самый старый метод фосфорилирования состоял в простом нагревании смеси спирта и ортофосфорной кислоты.

Полифосфорная кислота, полученная либо нагреванием фосфорной кислоты, либо простым смешиванием ортофосфорной кислоты с пятиокисью фосфора, за последние 60 лет часто применялась в качестве фосфорилирующего агента. Несмотря на несовершенство этого метода, приводящего к смесям моно- и диэфиров фосфорной кислоты и полифосфатов, его преимущества заключаются в простоте и удобстве. Метод особенно удобен в тех случаях, когда допустима обработка образующейся смеси кислотой для гидролиза лабильных пиродифосфатных связей. Впоследствии этот фосфорилирующий агент применялся для многочисленных синтезов биологически важных эфиров фосфорной кислоты, и здесь можно привести лишь некоторые примеры из различных областей. Левин с сотрудниками [29], а также авторы некоторых последующих работ (например, [30,31]) описывают фосфорилирование гидроксильных групп в аминокислотах и белках. Значительная часть работы Чербюлье с сотрудниками [32], посвященной получению различных эфиров фосфорной кислоты, выполнена с использованием

этого фосфорилирующего агента. В области химии углеводов особенно интересен простой метод получения глюкоза-6-фосфата фосфорилированием глюкозы с последующим кислотным гидролизом [33].

Полифосфорная кислота находит широкое применение в химии витаминов. О синтезе тиаминпирофосфата (кодекарбоксилазы) (XIII) фосфорилированием тиамина сообщалось двумя группами авторов [34,35].

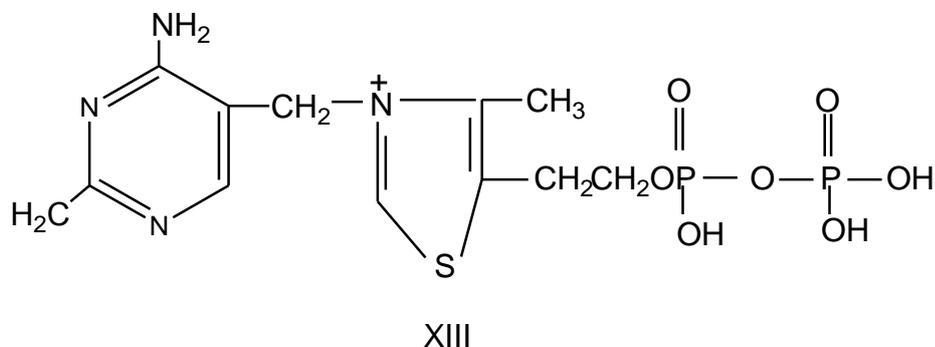
\* Этот метод был успешно применен Н.К. Кочетковым и сотр. для синтеза щелочно-лабильных нуклеотидов [Biochim Biophys, Acta, 53, 415 (196); Изв. АН СССР, №6, 1035 (1962); №9, 1592 (1963); Tetrahedron, 19, 1207 (1963) и др.] – Прим.ред.

Таблица 2

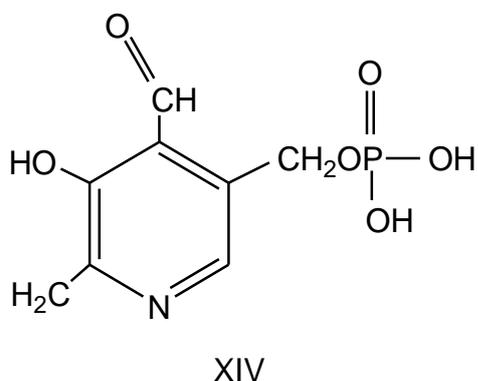
**Фосфорилирующие агенты**  
(группа 2)

№	Название	Формула	Литература
1	2	3	4
1	Поли- или мета-фосфорная кислота	$(\text{HPO}_3)_n$	36
2	Этилметафосфорная кислота	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{OPO}_2)_n$	37
3	Ангидрид О – бензилфосфорной и О,О-дифенилфосфорной кислот	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OP} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array} - \text{O} - \text{P} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OC}_6\text{H}_5 \end{array} \text{OC}_6\text{H}_5$	38
4	Тетра-п-нитрофенилпирофосфат		39
5	β-Цианоэтилфосфат + Дициклогексилкарбодиимид	$\text{N} \equiv \text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OP} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} - \text{OH}$ $+ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} = \text{C} = \text{NC}_6\text{H}_{11}$	40
6	Ортофосфорная кислота + Дициклогексилкарбодиимид	$\text{H}_3\text{PO}_4$ $+ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} = \text{C} = \text{NC}_6\text{H}_{11}$	41

Имеется также ряд патентов и статей на синтез рибофлавин-5'-фосфата фосфорилированием рибофлавина полифосфорной кислотой. Петерсон и Сохер [42] подробно описали удобную методику получения ряда



кристаллических соединений, родственных пиридоксальфосфату (XIV).

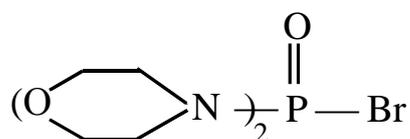


Ранее синтез соединений этого класса был описан Уилсоном и Гаррисом [43].

Однако были также использованы другие фосфорилирующие агенты: Анилиндихлорфосфат (А) и дианилиндихлорфосфат (Б) были предложены в качестве фосфорилирующего агента [44]:



Чуть позже было предложена диморфолин – бромфосфат [45]:



Ди – (т – бутил) хлорфосфат был использован для фосфорных эфиров витамина D [46]. Название соединения легко отщепляется в кислой среде [47].

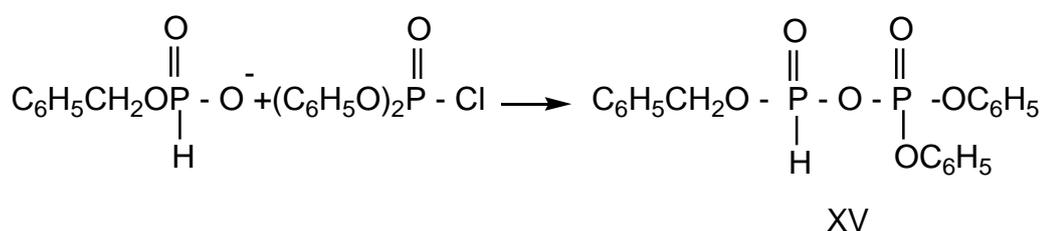
Более современные сведения о применении этого фосфорилирующего агента в синтезе нуклеотидов приводятся на следующих страницах. Трофимов Б. А. и др. с успехом использовали элементного фосфора в реакции получения трис(2 – пиридил) фосфина [48].

### 1.10. Этилметафосфорная кислота

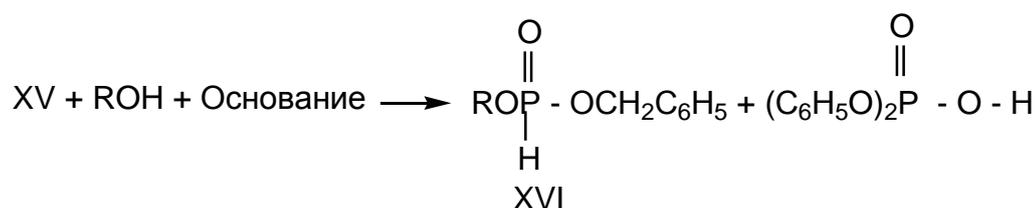
Идея использования защищенных производных ангидридов фосфорной кислоты принадлежит Лангельду [49], предложившему применять раствор этилметафосфорной кислоты в хлороформе. Этот активный фосфорилирующий агент нашел ограниченное применение вследствие ряда причин. По-видимому, он представляет собой смесь полимеров различного строения и при его использовании обычно образуется смесь моноэфиров, диэфиров и пирофосфатов [50]. Дополнительную трудность представляет также удаление этильной группы из продуктов реакции. Тем не менее, применение этого метафосфата представляет большой интерес, поскольку предполагается, что при синтезе диэфиров фосфорной кислоты общепринятыми, в настоящее время, методами в качестве промежуточных продуктов образуются метафосфаты или полифосфаты.

### 1.11. Ангидрид О – бензилфосфористой и О,О – дифенилфосфорной кислот (XV)

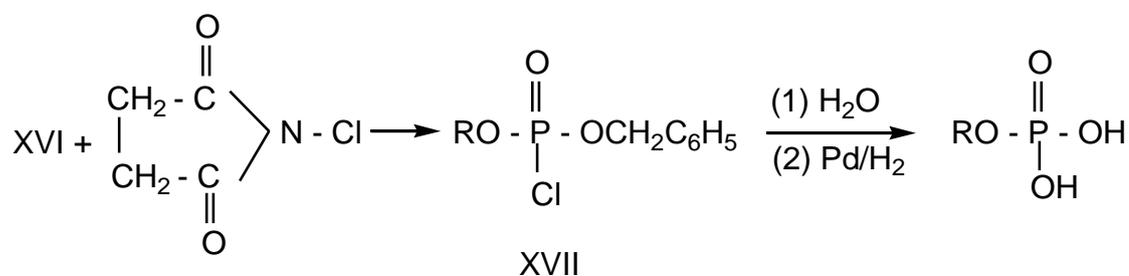
Этот фосфорилирующий агент [51] получается взаимодействием монобензилфосфита и дифенилхлорфосфата и реагирует со спиртами



в присутствии основания в мягких условиях с образованием бензилфосфита (XVI) в качестве первоначального продукта



Окисление фосфита до хлорфосфата (XVII) может быть легко осуществлено, и в результате последующего гидролиза и гидрогенолиза образуется эфир фосфорной кислоты.

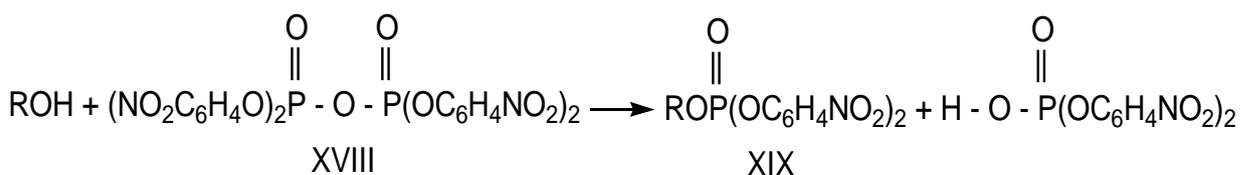


Соединение XV, представляющее собой значительно более сильный фосфорилирующий агент, чем дибензилхлорфосфат, использовалось для получения некоторых дезоксирибонуклеозид -3- фосфатов. Этот метод, включающий превращение фосфита в хлорфосфат, нашел принципиально важное применение в синтезе межнуклеотидных связей.

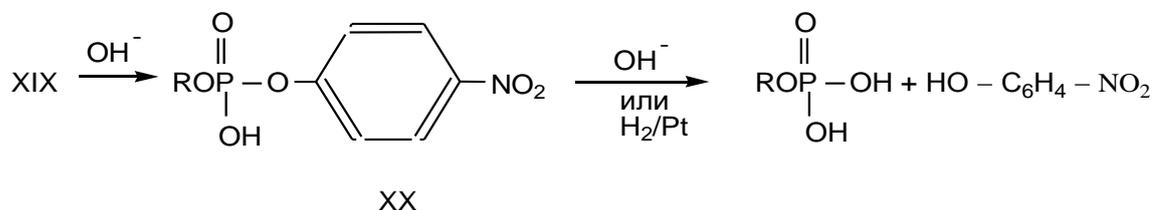
### 1.12. Тетра-(*n*-о-фенил) пирофосфат (XVIII)

Развитие методов, использующих диалкилкарбодиимиды, для быстрого и количественного превращения диэфиров фосфорной кислоты в соответствующие симметричные пирофосфаты, позволило исследовать способность последних фосфорилировать спирты. Хотя тетрабензилпирофосфат является хорошим фосфорилирующим средством в случае аминов [52], его активность по отношению к спиртам невелика. Тетрафенилпирофосфат,

будучи ангидридом кислоты, более сильной, чем дибензилфосфорная [53], несколько более активен. Тетра-(*n*-нитрофенил) пирофосфат (XVIII), получаемый *in situ* реакцией кристаллической ди-*n*-нитрофенилфосфорной кислоты с ди-*n*-толилкарбодиимидом, представляет собой исключительно сильный агент, фосфорилирующий различные спирты при комнатной температуре в отсутствие катализаторов щелочного характера [54]. Первоначально образуются эфиры ди-(*n*-нитрофенил) фосфорной кислоты (XIX) которые могут быть превращены в эфиры моно (*n*-нитрофенил) фосфор -

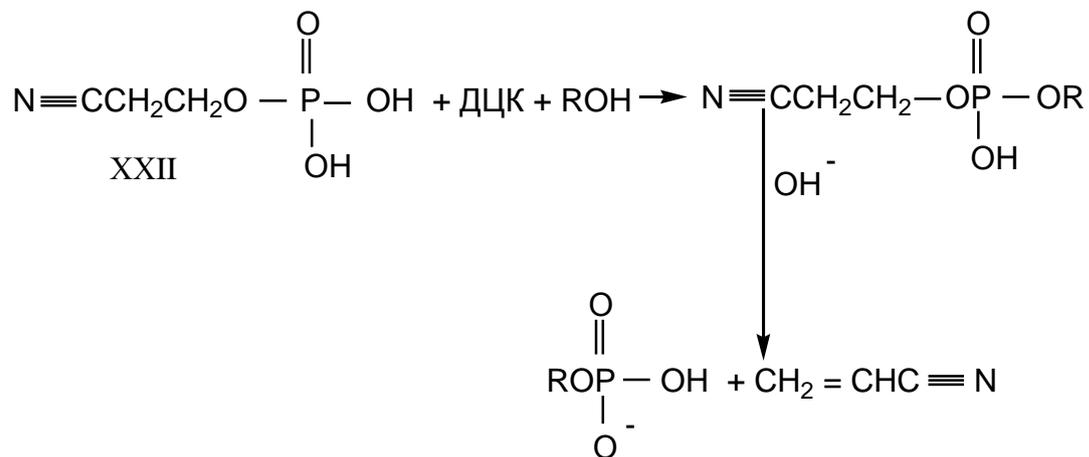


ной кислоты (XX) под действием щелочи в весьма мягких условиях и далее в однозамещенные фосфаты в результате дальнейшей обработки щелочью при нагревании или гидрогенолизе в присутствии платинового катализатора.



### 1.13. β – Цианэтилфосфат и дициклогексилкарбодиимид

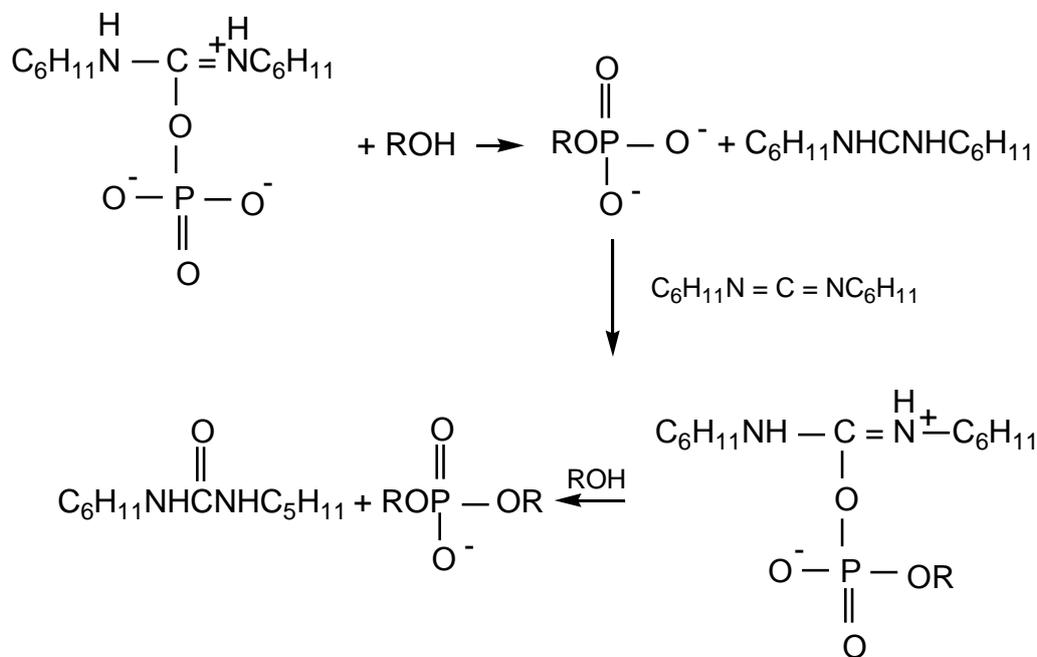
Как уже было отмечено, предполагается, что в качестве промежуточных продуктов при этой реакции образуются соединения типа метафосфатов и полифосфатов. Если алкильная группировка исходного моноэфира фосфорной кислоты выбрана таким образом, что она может быть избирательно удалена после синтеза диэфира, то образуется моноэфир желаемого спирта. Недавно для этой цели [55] был применен β-цианэтилфосфат (XXI) [56], реакция протекает по следующей схеме:



$\beta$ -Цианэтильная группа очень быстро отщепляется от молекулы промежуточного диэфира (XXII) в щелочной среде в мягких условиях. Метод исключительно эффективен и, по – видимому, в будущем найдет общее применение. Исходное соединение (XXI) легко синтезируется, и условия фосфорилирования, приводящего к XXII, весьма просты. Имеется много примеров [57] применения соединения XXI в синтезе нуклеотидов.

#### 1.14. Ортофосфат и дициклогексилкарбодимид

Если есть возможность взять в избытке (а еще лучше в качестве среды) соединение, содержащее гидроксильную группу, то могут быть использованы непосредственно триалкиламмониевые или пиридиниевые соли ортофосфорной кислоты в присутствии дициклогексилкарбодимида как активирующего агента [58]. В этом случае механизм фосфорилирования, по – видимому, является наиболее простым по сравнению с механизмами других реакций, протекающих в присутствии карбодимида. На приведенной ниже схеме показан предполагаемый ход реакции.



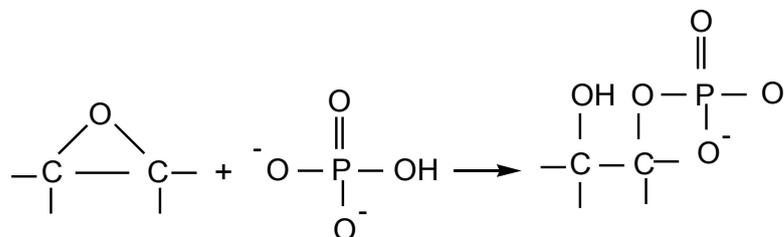
Первоначально образуется моноалкилфосфат, который далее может реагировать с образованием диэфира [59]. Метод успешно применим, если требуется количественное превращение орто-фосфата или моноэфиров фосфорной кислоты. Так, он использовался в синтезе  $\beta$ -цианэтилфосфата, меченного  $\text{P}^{32}$ , из фосфорной кислоты, содержащей  $\text{P}^{32}$ , и  $\beta$ -цианэтилового спирта [60], а также недавно для получения нуклеотидов, содержащих  $\text{P}^{32}$ , путем прямого фосфорилирования нуклеозидов [61].

### 1.15. Синтез эфиров фосфорной кислоты с использованием фосфат-анионов

В ряде случаев фосфорилирование было осуществлено по общему механизму Б, причем в некоторых случаях весьма успешно.

#### Применение эпоксидов

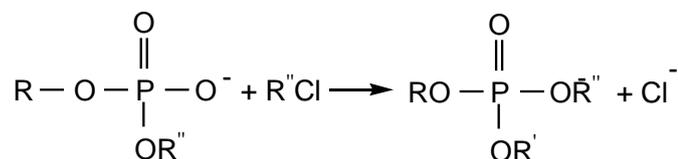
Изученный ранее метод синтеза эфиров фосфорной кислоты основан на раскрытии цикла 1,2-эпоксидов при реакции с фосфат-ионом. Описанный первоначально на примере синтеза  $\alpha$ -глицерофосфата [62], этот метод изучался в дальнейшем рядом исследователей [63,64]. Однако его использование сильно ограничено трудной доступностью исходных эпоксидов и тем



обстоятельством, что фосфат-анион может присоединяться к любому из атомов углерода эпоксидного цикла.

### 1.16. Применение алкилгалогенидов

Этот метод, сущность которого заключается в замещении при углеродном атоме, как это показано на приведенной схеме, часто применяется в тех случаях, когда доступны соответствующие алкилгалогениды.

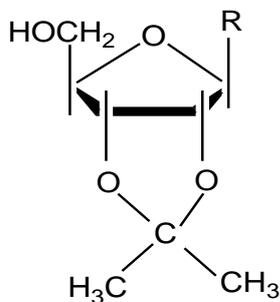


Хотя при помощи этого метода были синтезированы циклические фосфаты, наиболее общей областью его применения является синтез 1-фосфатов сахаров реакцией гликозилгалогенидов с солями эфиров фосфорной кислоты.

### 1.17. Синтез мононуклеотидов

#### Рибонуклеозид – 5'– фосфаты

При избирательном фосфорилировании 5'–гидроксильной группы в рибонуклеозидах должны быть защищены 2'–3'–гидроксильные группы. Практически при всех синтезах использовались изопропилиденные или бензилиденные производные (XXIII) [65-69], методы, получения которых были впервые описаны Левиным с сотрудниками [63-64].



R= пурин или пиримидин

Если рибонуклеозиды содержат аминогруппу в пуриновом или пиримидиновом кольце, то в зависимости от ее реакционной способности это может, в той или иной степени, послужить препятствием при синтезе. Тем не менее были получены удовлетворительные результаты при синтезе рибонуклеозид  $-5'$ – фосфатов без защиты аминогруппы. Однако проблема реакционной способности аминогруппы чрезвычайно важна при синтезе полинуклеотидов.

Хотя уже сообщалось о синтезе аденозин  $-5'$ – фосфата при помощи хлорокиси фосфора [64,68,69] и дефенилхлорфосфата [70], первым удовлетворительным методом явилось фосфорилирование  $2', 3'$ –О–изопропилиденаденозина дибензилхлорфосфатом, дающее очень хороший выход кристаллического нейтрального эфира (XXIV) [71]. Одна из бензильных групп и изопропилиденовый остаток этого эфира удаляются при помощи уксусной кислоты, в то время как вторая бензильная группа удаляется гидрогенолизом в присутствии палладиевого катализатора.

Уридин  $-5'$ –фосфат был получен с выходом более 80% [72] фосфорилированием  $2', 3'$ –О–изопропилиденуридина или  $2', 3'$ –О–бензилиденуридина дибензилхлорфосфатом [73].

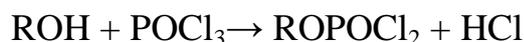
### 1.18. Дихлорангидриды некоторых предельных кислот фосфора

Эти дихлорангидриды являются исходными веществами при приготовлении гетероцепных высокомолекулярных соединений. Дихлорангидриды замещенных фосфорных, фосфиновых и фосфинистых кислот

имеют следующие общие формулы:  $\text{RPOCl}_2$  и  $\text{R}'\text{PCl}_2$ , где R – алкилы, арилы, алкокси- и ароксигруппы.

### 1.19. Дихлорангидриды алкилфосфорных кислот (алкилдихлорфосфаты) $\text{ROPOCl}_2$

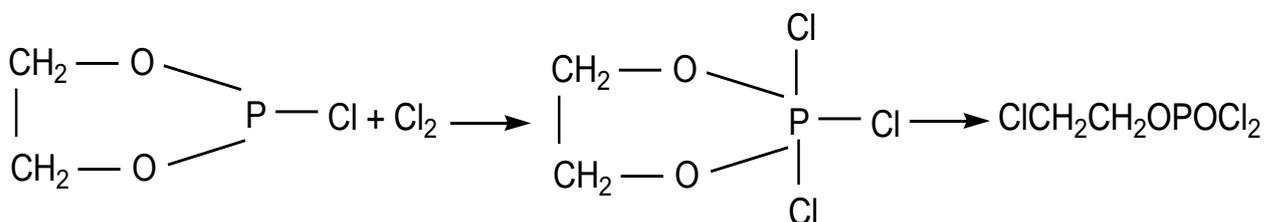
Общим методом приготовления дихлорангидридов алкилфосфорных кислот является взаимодействие спиртов с хлорокисью фосфора в соотношении моль на моль [74]:



Реакция обычно проводится при перемешивании, иногда в вакууме или при пропускании через смесь инертного газа для лучшего удаления хлористого водорода. Вакуумной перегонкой получают чистые дихлорангидриды алкилфосфорных кислот. Взаимодействие хлорокиси фосфора с низшими спиртами проходит легко. По мере увеличения молекулярного веса спиртов реакция протекает труднее, выходы постепенно ухудшаются, часто наблюдается разложение при вакуумной перегонке.

Для синтеза дихлорангидрида  $\beta$  – хлорэтилфосфорной кислоты был применен и другой метод: обработка этиленхлорфосфита хлором [75].

**Пятичленный цикл при этом размыкался:**



Дихлорангидриды алкилфосфорных кислот являются бесцветными жидкостями с удельным весом больше единицы, с едким запахом, дымящими на воздухе. С водой энергично реагируют, образуя алкилфосфорные кислоты. По мере увеличения молекулярного веса их активность ослабевает.

Свойства дихлорангидридов алкилфосфорных кислот приведены в табл. 3.

### Дихлорангидриды алкилфосфорных кислот $\text{ROPOCl}_2$

R	Т.кип., $^{\circ}\text{C}$ (мм)	$n_D^{20}$	$D_4^{20}$	Выход %	Литература
$\text{CH}_3$ -	62-84(15)				76
$\text{C}_2\text{H}_5$ -	56-61(9-10)	1,4347	1,3813		77
	64-65(10)		1,353		78
	63(19)				79
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2$ -	71,5(2)	1,4960	1,5527		80
$\text{C}_4\text{H}_9$ -	90(17)	1,4453 (11 $^{\circ}$ )	1,2711		81
	85(13)		(11 $^{\circ}$ ) 1,2560*		82
$\text{C}_6\text{H}_{13}$ -			1,1868		83
$\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$ -			1,1320		83
$\text{C}_8\text{H}_{17}$ -			1,1248		83
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_5$ -			1,1329		83
$\text{C}_9\text{H}_{19}$ -			1,1067		83
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ -			1,0924		83
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ -			1,0594		83
$\text{C}_{13}\text{H}_{27}$ -			1,0613		83
$\text{C}_{14}\text{H}_{29}$ -			1,0556		83
$\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ -			0,9995		83

### 1.20. Дихлорангидриды арилфосфорных кислот (арилдихлорфосфаты) $\text{ArOPOCl}_2$

Дихлорангидриды арилфосфорных кислот обычно синтезируются взаимодействием одноатомных фенолов с хлорокисью фосфора [84]. Эта реакция идет значительно труднее, чем образование алкилдихлорфосфатов. Смесь эквимолекулярных количеств соответствующего фенола и хлорокиси фосфора перемешивают при нагревании на масляной бане в течение нескольких часов обычно в присутствии небольших количеств катализаторов [86,87,88] – хлоридов натрия, кальция или магния, железных стружек и др. Для лучшего удаления выделяющегося хлористого водорода через смесь иногда пропускается инертный газ. Вакуумной перегонкой выделяют чистые дихлорангидриды арилфосфорных кислот, бесцветные высококипящие тяжелые жидкости или кристаллические вещества, слегка дымящие на воздухе.

Дихлорангидриды, содержащие в ядре трихлорметильную группу, синтезируются обработкой оксиароматических кислот пятихлористым фосфором:

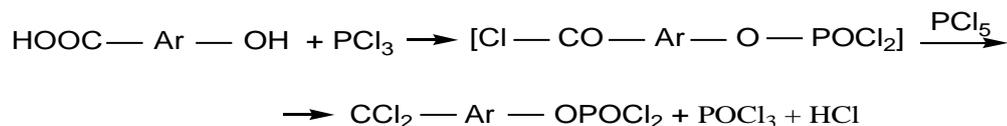


Таблица 4

**Дихлорангидриды арилфосфорных кислот  $\text{ArOPOCl}_2$  [85]**

Ar	Т. кип., °C(мм)	$n_D^{20}$	$D_4^{20}$	Выход %
1	2	3	4	5
$\text{C}_6\text{H}_5-$	103-104 (2) 105-108 (8)	1,5216 1,5320	1,4145 1,4207	57,7 86,7
2- $\text{ClC}_6\text{H}_4-$	123-125(7)	1,5372	1,5232	77
4- $\text{ClC}_6\text{H}_4-$	127-130(7)	1,5380	1,5236	79,5
2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3-$	160(15)	1,554		75
2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2-$	121(0,4); 75-76*			
2,4- $\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_3-$	147(1,5)	1,588 (22)		
2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	178-180(30)			
2- $\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4-$	195-198(11)			
2,4- $\text{Cl}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})\text{C}_6\text{H}_3-$	216-219(11)			
2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	127(15)			
4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	255			
3,4- $(\text{CH}_3)\text{ClC}_6\text{H}_3-$	95(0,1)			
2,4,6- $(\text{CH}_3)\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_2-$	168-170(10); 56-57*		1,6201 9	
2- $\text{CCl}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	178-179(11)			
3- $\text{CCl}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	178(11)			
2,4- $(\text{CCl}_3)\text{ClC}_6\text{H}_3-$	197(15) 59-60*			
2,4,6- $(\text{CCl}_3)\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_2-$	102-104*			
2,4,6- $(\text{CCl}_3)\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_2-$	129-130*			
2,4,6- $(\text{CCl}_6)\text{I}_2\text{C}_6\text{H}_2-$	126*			
2,4- $(\text{CCl}_3)\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3-$	199,4- 199,8(13); 80*			
2,5- $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}] \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3-$	246-249 (300)		1,244	
2,5,6- $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}] (\text{CH}_3)\text{ClC}_6\text{H}_2-$	168 (12)			
4- $(\text{CH}_3)_3\text{CC}_6\text{H}_4-$	141-143 (4)	1,5136	1,2472	87,3
2,6- $(\text{CH}_3)\text{C}_3\text{H}_7\text{COC}_6\text{H}_3-$	167(0,2)		1,259**	
2,4- $(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9\text{C}_6\text{H}_3-$	128-133 (0,4)			

1	2	3	4	5
4-трет. C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	174(10)			
2,4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (i)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> –	125-133 (0,3)			
2,4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> –	140-145 (0,15)			
2,5,6-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH](CH <sub>3</sub> )C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> –	138-141 (0,2)			
4-трет. C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	192-195 (10)			
2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	228(47)			
3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	218-221 (9)			
4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	211-223 (12-13) 83*			
4- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	167-170 (2)	1,5670	1,2653	71,5
1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	198-200 (20)			
2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	204-205 (20); 39*			
2-CCl <sub>3</sub> C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> –	115*			

### 1.21. Фосфорорганические мономеры, применяемые в синтезе фосфорорганических макромолекул

Новые отрасли техники предъявляют к полимерным материалам повышенные требования, главным образом в отношении стойкости материалов, в жестких условиях эксплуатации: при высоких температурах, в агрессивных средах и т.д. Отсюда возникает задача улучшения свойств полимерных материалов. Одним из известных путей решения этой задачи является включение в сферу полимерной химии соединений кремния, фтора, титана, бора, фосфора и других, которые относятся к области элементоорганических соединений.

Соединения фосфора привлекли внимание исследователей тем, что многие из них обладают повышенной химической стойкостью, термостойкостью, негорючестью. Работы по применению фосфорорганических соединений для получения полимерных материалов начались сравнительно недавно. Впервые способность непредельных (ненасыщенных) веществ этого класса к полимеризации была отмечена в 1947 г. Кабачником [86] на примере

этилового эфира винилфосфиновой кислоты. Несколько позднее Тои [87] получил твердые прозрачные стекла на основе аллиловых эфиров кислот фосфора. После появления указанных работ в эту область начали включаться другие исследователи. Количество работ в этой области стало быстро увеличиваться. Нынешний период можно охарактеризовать как широкий поиск наиболее перспективных и экономически выгодных направлений в химии фосфорорганических мономеров. Несмотря на то, что сейчас уже многие фосфорсодержащие материалы получили практическое признание (например, негорючие полимерные материалы на основе тетраметиловфосфорного хлорида (ТМРС), полифосфонитрильный каучук и т.д.[88]), пока ещё не имеется крупных промышленных производств фосфорсодержащих полимеров. Это, по-видимому, дело ближайшего будущего.

Опыт показал, что в качестве мономеров или вспомогательных веществ могут быть использованы фосфорорганические соединения самых разнообразных классов.

К одному из таких направлений относится область  $\beta$ -хлорэтильных и винильных производных фосфора.

Основой работ в указанной области явились исследования, проведенные ранее Кабачником и в дальнейшем это направление развивалось многими химиками.

В 1931 г. Ломмель и Энгельгард [89] сделали патентную заявку на присоединение этиленоксида к треххлористому фосфору; строение получающихся продуктов ими не было установлено.

Реакция этиленоксида с треххлористым фосфором была подробно изучена М.И. Кабачником и П.А. Российской [90-93]. Они показали, что в результате образуется три- $\beta$ -хлорэтилфосфит. Это легкопротекающая реакция, при лабораторном осуществлении которой этиленоксида раскрывается и этиленоксид внедряется между атомами фосфора и хлора. Валентность фосфора не меняется.

Как было, показано позднее химиками эта реакция имеет широкие возможности применения. Она хорошо протекает не только с треххлористым, но и с трехбромистым, трийодистым и трехфтористым фосфором [94], причем можно получить вещества трех типов: моно-, ди- и триалкилфосфиты. В реакции с алкил- и арилхлорфосфитами получаются смешанные эфиры фосфористой кислоты. Е.Л. Гефтер распространил эту реакцию на фенол-дихлорфосфин [95-97]. Г.Г. Камай и В.С. Цивунин - на этилдихлорфосфин [98-99]. С.З. Ивин и К.И. Караванов осуществили ее с метил- и этилдихлорфосфином [100] и оксидами этилена, пропилена и циклогексана: при этом были получены эфиры фосфинистой кислоты. Шиммельшмидт, Денк [101] и другие зарубежные химики также применили в этой реакции оксиды этилена и пропилена. Де Виттом этиленоксид был заменен на этиленсульфид [102]. Кабачник и Гефтер Е.Л. осуществили эту реакцию с диалкилхлорфосфинами, диарилхлорфосфинами и диамидохлорфосфином [103]. Варианты реакции при различных исходных веществах указаны в столбцах I и II, а продукты ее – в столбце III схемы 1.

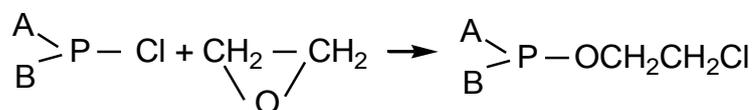
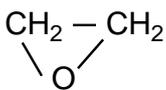
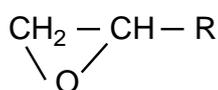
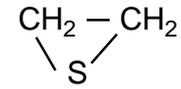
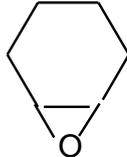


Схема 1

I		II	III
$\text{PCl}_3$			<u>из <math>\text{PCl}_3</math></u>
$\text{PBr}_3$	$\text{PI}_3$ $\text{PF}_3$		$\text{Cl}_2\text{POC}_2\text{H}_4\text{Cl}$
$\text{ROPCl}_3$	$(\text{RO})_2\text{PCl}$		$\text{ClP}(\text{OC}_2\text{H}_4\text{Cl})_2$
$\text{RPCl}_2$	$\text{R}_2\text{PCl}$		$\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_4\text{Cl})_3$
$\text{R}_2\text{NPCl}_2$			

Таким образом, реакция этиленоксида с галогенидами трехвалентного фосфора является сейчас общим методом получения разнообразных представителей первичных, вторичных, третичных эфиров фосфористой и фосфинистых кислот, содержащих галоид в  $\beta$ -положении в эфирной группе. В большинстве случаев реакция протекает количественно, и синтезированные вещества получают в чистом виде [104]. Следует отметить, что недавно Трофимовым В.А. с сотрудниками был разработан высокоэффективный синтез эфиров элементфосфиновых кислот.

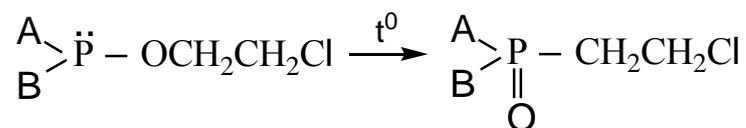
В США и других странах на основе указанной реакции организовано производство три- $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$ -хлорэтилфосфита. Являясь коммерческим продуктом, этот фосфит находит непосредственное применение в качестве добавки к топливам, пластификаторам, для придания тропикоустойчивости кабельным пластикам и т.д., он же является полупродуктом для получения ряда веществ.

Соединения, содержащие группу  $>POCH_2CH_2X$  (где X-хлор или бром) проявляют все свойства, характерные для эфиров и галоидоангидридов кислот трехвалентного фосфора.

В таблице, приведенной в «Proceeding of Chemical Society»<sup>1</sup> фирмой выпускающей три- $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$ -хлорэтилфосфит, наглядно показаны разнообразные вещества, получаемые на его основе. Легко протекает присоединение серы, кислорода, галоидов. Полученные таким путем три- $\beta$ -хлорэтилфосфат и тиофосфат применяются в качестве пластификаторов. Реакцией с галоидными алкилами получены ди- $\beta$ ,  $\beta'$ -хлорэтиловые эфиры алкилфосфоновых кислот, а с хлором – хлорангидриды  $-\beta$ ,  $\beta'$ -хлорэтилфосфорной кислоты.

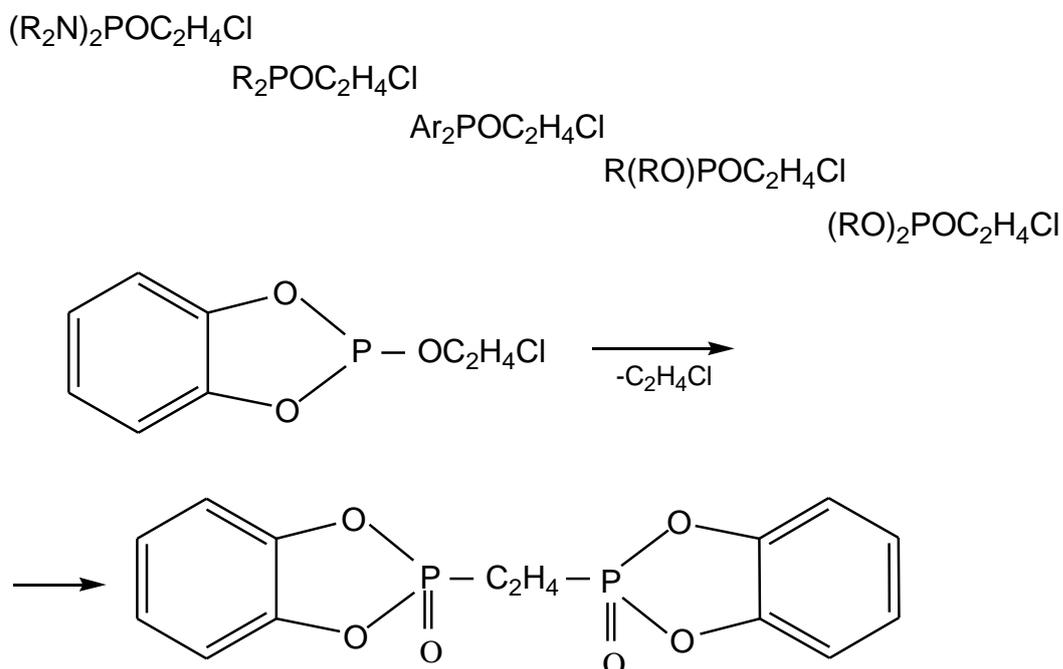
В.В. Коршак с сотрудниками [105] показал, что в результате термической поликонденсации  $\beta$ -хлорэтиловых эфиров фосфоновых кислот образуются полиэфирные смолы. Аналогичный процесс описал Аккер [106]. Однако специфическим и наиболее замечательным свойством веществ, содержащих  $\beta$ -хлорэтильную группу, является, открытая Кабачником, их способность к изомеризации. Кабачник (107, 108) показал, что три ( $\beta$ -хлор-

этил) фосфит, получающийся в приведенной выше реакции, претерпевая при нагревании перегруппировку, изомеризуется в ди- $\beta$ ,  $\beta'$ -хлорэтиловый эфир  $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты.



Реакция может рассматриваться как особый случай арбузовской перегруппировки, когда вещество содержит в своей молекуле галоидалкильную функцию, вызывающую перегруппировку.

Схема 2



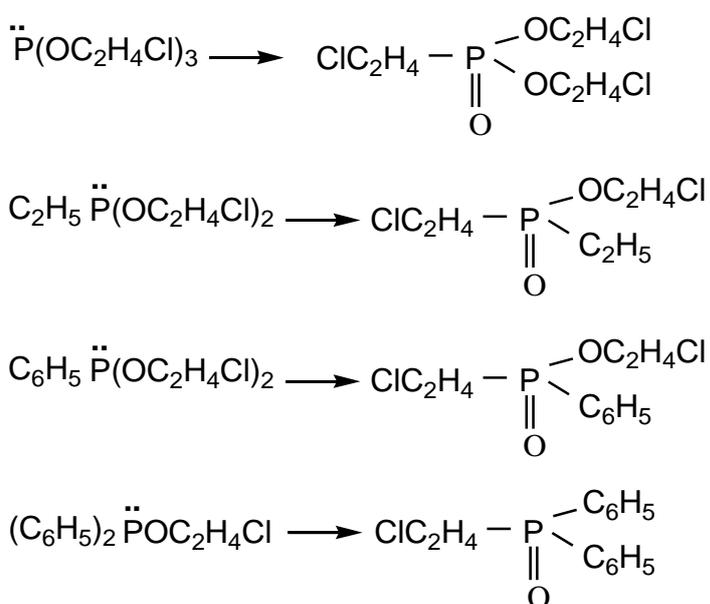
Сейчас по этой интереснейшей реакции накопилось значительное количество данных [109], которые получены разными исследователями. Не имея возможности останавливаться на этих работах [110-112], следует все же упомянуть, что по легкости изомеризации исследованные соединений можно расположить в ряд. Первый член этого ряда (схема 2), диамид  $\beta$ -хлорэтилфосфористой кислоты, изомеризуется при комнатной температуре. Последний – три  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$ - хлорэтилфосфит - для изомеризации требует продолжительного нагревания при температуре 160-170<sup>0</sup>. В некоторых случаях основной реакции сопутствует образование дифосфоновых соединений.

Например, β-хлорэтилариловые эфиры фосфористой кислоты [113] полностью превращаются в эфиры этилендифосфоновой кислоты с выделением дихлорэтана, что является результатом межмолекулярной перегруппировки (см. схему 2). В случае β-хлорэтиловых эфиров диалкил или диарилфосфинистых кислот имеют место оба направления реакции.

Процесс изомеризации обычно сопровождается большим выделением тепла и иногда принимает взрывной характер. Предложено осуществлять эту реакцию или в высококипящих растворителях таких, как дихлорбензол, ксилол, этилбензол и др. (Е.Л. Гефтер, П.А. Мошкин [121] и немецкие химики Леупольд, Денк, Цорн [113]), или в среде уже изомеризованного конечного продукта (С.Л. Варшавский и Ткаченко), что приводит к более гладкому и безопасному течению процесса с высоким выходом.

В результате термической изомеризации удастся чрезвычайно легко синтезировать разнообразные фосфорорганические соединения, содержащие β-галоидэтильные группы, непосредственно связанные с фосфором. Так, в зависимости от природы исходных веществ, были получены соединения с одной, двумя и тремя фосфоруглеродными связями, причем один из радикалов, связанных с фосфором, обязательно является β-галоидалкильной группой [118] (схема 3).

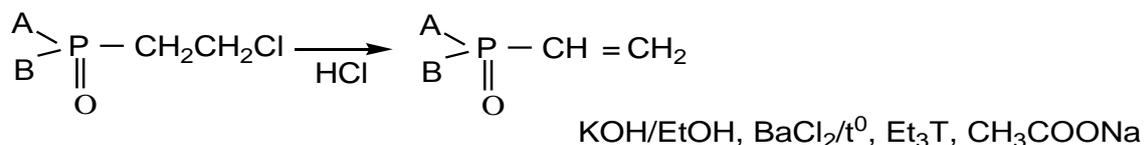
Схема 3



Соединения такого вида являются, в свою очередь, исходными веществами для получения галоидангидридов фосфиновых кислот (первичных и вторичных) и оксидов третичных фосфинов, содержащих  $\beta$ -галоид-алкильные и  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенные радикалы. Например, действием воды (соляной кислоты), хлористого водорода и других на  $\beta$ ,  $\beta'$ -дихлорэтиловый эфир  $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты получают хлорэтилфосфовую кислоту, действием пятихлористого фосфора – ее хлорангидрид. Хлорангидриды  $\beta$ -хлорэтилфосфовых кислот являются, в свою очередь, основой для синтеза амидов и эфиров  $\beta$ -хлорэтилфосфовых кислот.

Такой путь синтеза этих веществ был впервые осуществлен Кабачником. Действуя спиртовой щелочью на эфир  $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты, он получил этиловый эфир винилфосфоновой кислоты – первый представитель винильных производственных фосфора, а действием пероксида бензоида на этот эфир – его полимер.

Схема 4

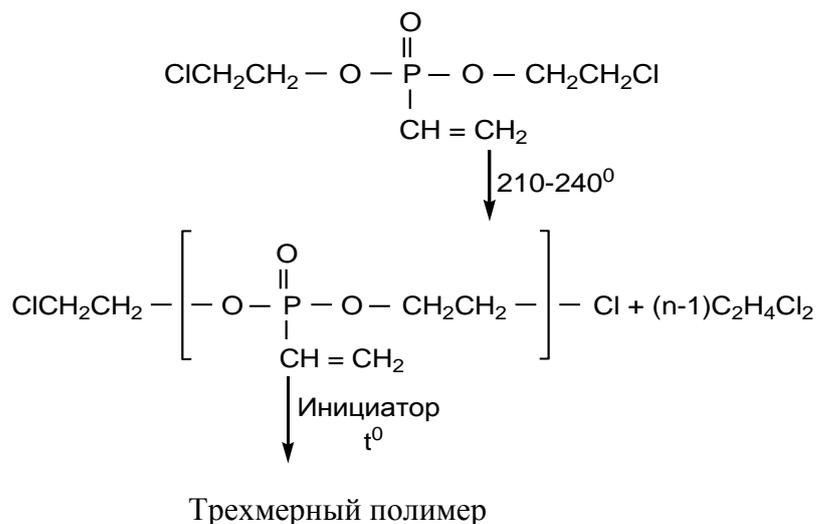


До последнего времени этот способ получения эфиров винилфосфоновой кислоты был единственным и широко использовался [111,112,113,114,121]. В качестве его вариантов (схема 4) применялось действие третичных аминов [115-119], а также других подобных реагентов. Действие ацетатов щелочных металлов над  $\beta$ ,  $\beta'$ -хлорэтиловым эфиром  $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты предложено Гефтером и Мошкиным [120] для получения ди- $\beta$ ,  $\beta'$ -хлорэтилового эфира винилфосфоновой кислоты (винифос).

С помощью винифоса можно получить высокоплавкие (до 300<sup>0</sup>) и устойчивые негорючие полимеры. Гефтер и Ю. Юлдашев разработали двухступенчатый процесс получения полимеров на основе винифоса [120]. В первой стадии происходит его гомополиконденсация с выделением дихлорэтана

(за счет β-хлорэтоксигрупп), а во второй – полимеризация или сополимеризация полиэфира за счет винильных групп (схема 5).

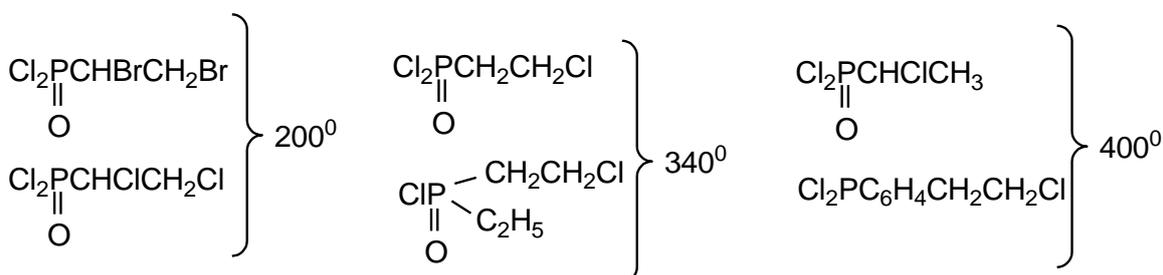
Схема 5



Кабачник и Медведь разработали метод дегидрохлорирования дихлорангидрида β-хлорэтилфосфоновой кислоты, где винильная группа при фосфоре получается при парофазном каталитическом дегидрохлорировании над солями бария [122].

Этот метод находит широкое применение и сейчас уже осуществлен нами и другими исследователями в ряде примеров: хлорангидриды α-хлор- и α-бромэтилфосфоновой кислоты, β-хлорэтилфосфоновой кислоты, β-хлорэтилфенилфосфоновой кислоты (схема 6).

Схема 6



Легкость осуществления, выходы, достигающие 90%, высокая степень чистоты продукта позволили при помощи этой реакции получить дихлорангидрид винилфосфоновой кислоты в необходимом количестве и широко его обследовать.



В частности, была получена сама винилфосфоновая кислота, ее ароматические, алифатические и циклические эфиры и эфирохлорангидриды.

В средней части схемы 8 показано доказательство строения хлорангидрида винилфосфоновой кислоты: превращение его в ранее известный этиловый эфир и получение димедонового производного формальдегида после озонирования эфира. Бромированием этилового эфира винилфосфоновой кислоты был получен этиловый эфир  $\alpha$ ,  $\beta$ -дибромэтилфосфоновой кислоты.

Исследование полимеризации и сополимеризации винилфосфоновой кислоты, ее эфиров и хлорангидрида показало возможность получения на их основе веществ, обладающих негорючестью и высокой термической устойчивостью. Сополимер дифенилового эфира винилфосфоновой кислоты со стиролом может явиться основой для получения негорючих пенопластов (Г.С. Колесников, Е.Ф. Родионова) [123].

На основе хлорангидрида винилфосфоновой кислоты были получены хлорангидриды  $\alpha$ -хлор- и  $\alpha$ -бромвинилфосфоновой кислоты [124], винилтиофосфоновой кислоты [125], а также некоторые производные этих кислот.

Получены сернистые аналоги хлорангидрида винилфосфоновой кислоты и их превращения приведены на схеме 9.

Взаимодействием дихлорангидрида  $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты с пентисернистым фосфором по методу Кабачника и Годовикова был получен дихлорангидрид  $\beta$ -хлорэтилфосфоновой кислоты, а из последнего при реакции с триэтиламином выделен дихлорангидрид винилтиофосфоновой кислоты. Этот дихлорангидрид может быть синтезирован также действием пентисернистого фосфора в дихлорангидрид винилфосфоновой кислоты. Дихлорангидрид винилтиофосфоновой кислоты гидролизован в свободную кислоту. Были получены эфиры, хлорангидридоэфиры, смешанные эфиры. Осуществлена тионтиольная изомеризация  $o$ -этил- $o$ - $\beta$ -этилмеркаптиэтилового эфира.

Представлялось также интересным получить и исследовать свойства амидов винилфосфиновой кислоты. Наиболее, казалось бы, легкий способ их получения - действие аминов на хлорангидрид – в ряде случаев реализовать не удалось. Если при действии диметиламина эта реакция протекает довольно гладко, то в других случаях образование амидов сопровождается присоединением аминов по двойной связи, и основными продуктами реакции являются амиды аминоэтилфосфиновой кислоты.

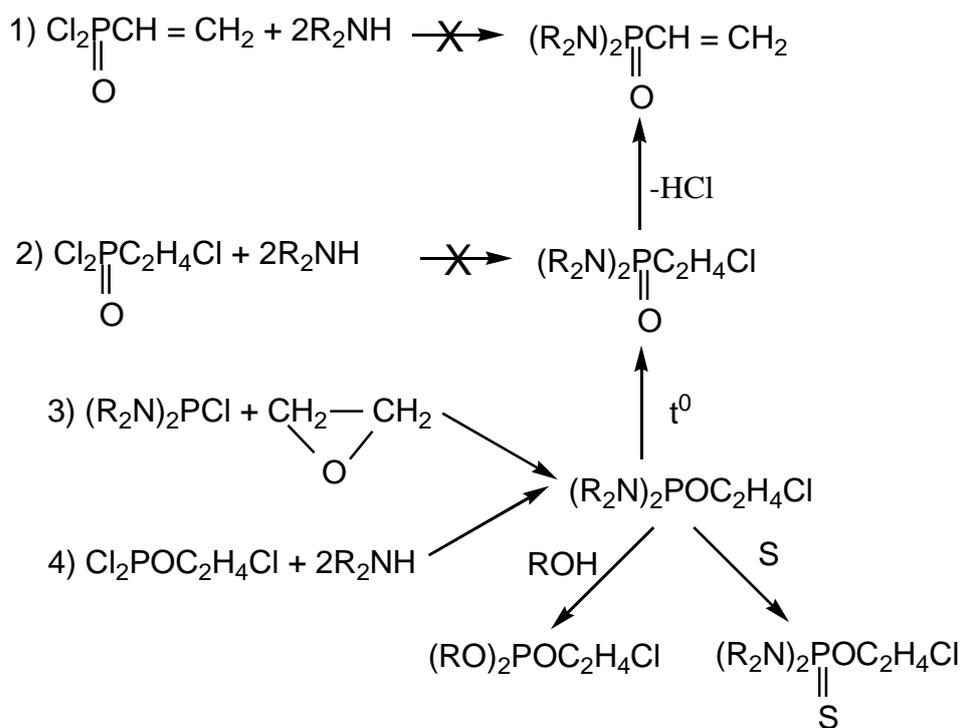
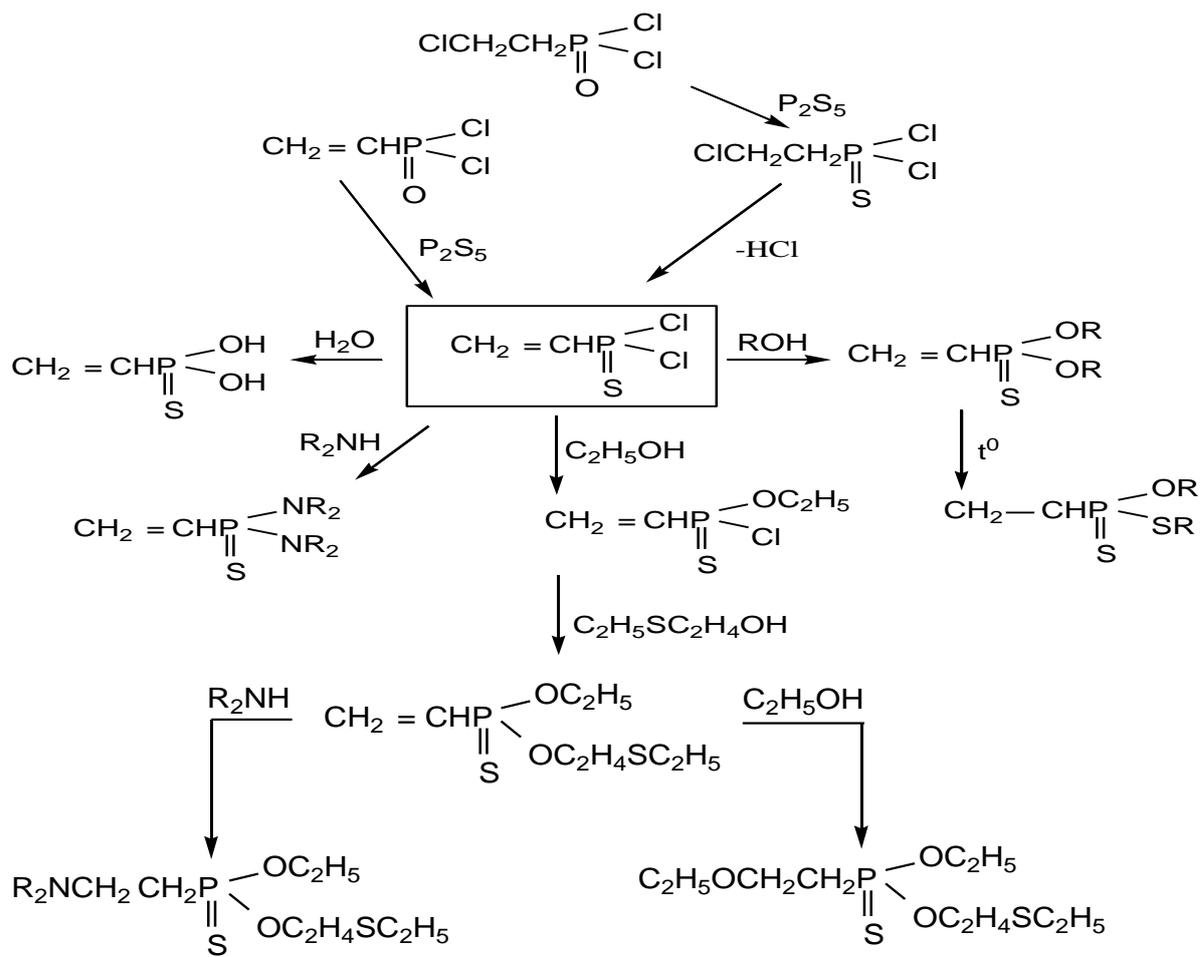
Первые две реакции, изображенные на схеме 10, не приводят к удовлетворительному результату.

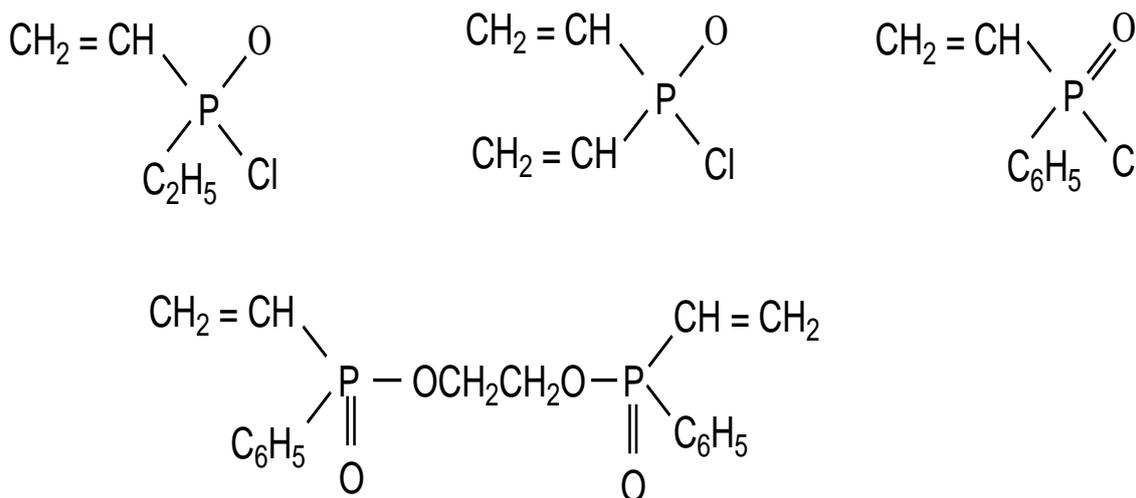
Преимущество указанного пути (схема 10, реакции 3 и 4) заключается в более выгодных расходных коэффициентах по фосфору. Интересной являются и изомеризация амидопроизводных.

Получение хлорангидридов и эфиров вторичных, т.е. содержащих две С–Р-связи, винилфосфиновых кислот было осуществлено по схеме, аналогичной приведенной выше (см. схему 7) для дихлорангидрида винилфосфиновой кислоты. Хлорангидрид этилвинилфосфиновой кислоты был получен Камаевым и Цивуниным [124, 125], винилфенилфосфиновой кислоты – Гефтером и И.А. Рогачевой [126-128]. Ими же был получен эфир фенилвинилфосфиновой кислоты и этиленгликоля гомоконденсацией  $\beta$ -хлорэтилового эфира этой кислоты.

Кабачник, Мاستрюкова и Мелентьева получили хлорангидрид дивинилфосфиновой кислоты (схема 11).

Одновременно с синтезом производных винилфосфиновой кислоты разрабатываются пути получения фосфиноксидов, содержащих винильную группу. Следует ожидать, что вещества такого типа, не содержащие эфирных связей, смогут придать полученным на их основе полимерным материалам дополнительные ценные технические свойства: высокую химическую и термическую устойчивость.



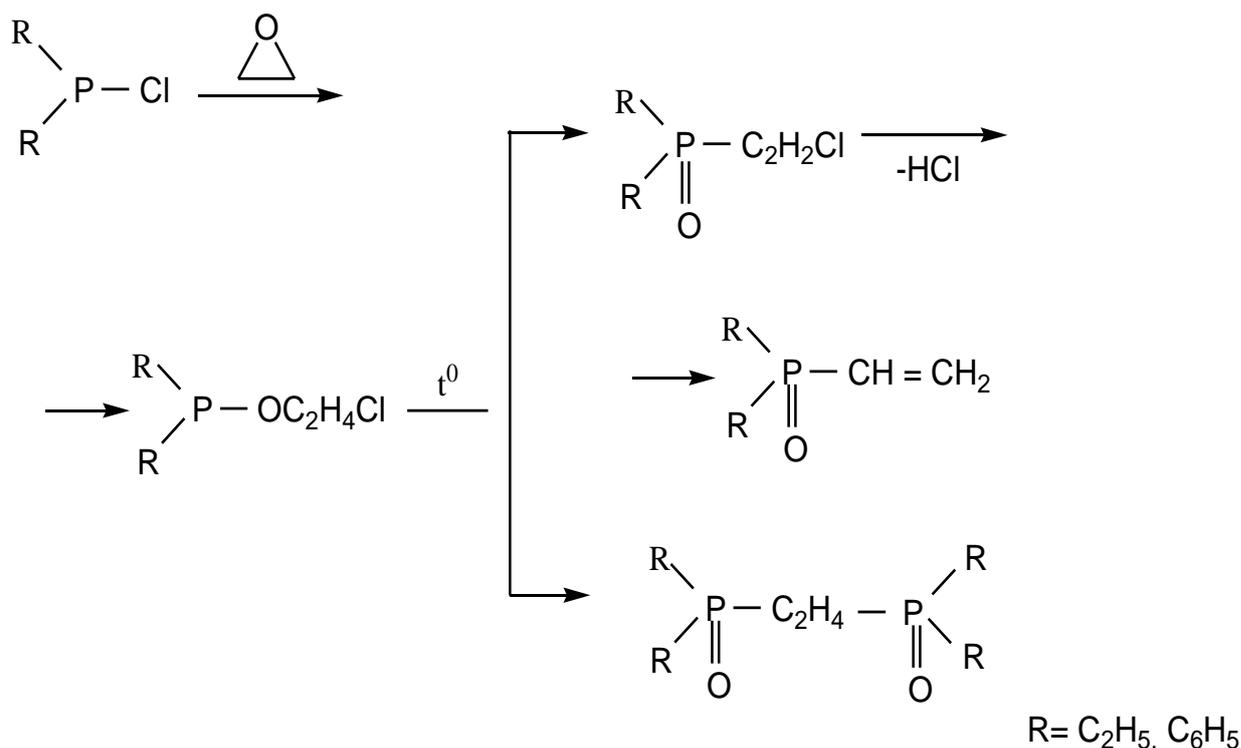


Синтез этих веществ осуществлен по схеме 12.

Реакция присоединения этиленоксида к галоиду трехвалентного фосфора была применена Кабачником, Т.Я. Медведем и Ю.М. Поликарповым для получения  $\beta$ -хлорэтилового эфира диэтилфосфинистой кислоты из дихлорфосфина [129].  $\beta$ -хлорэтиловый эфир диэтилфосфинистой кислоты был приготовлен также из  $\beta$ -хлорэтилдихлорфосфита и бромистого этилмагния.

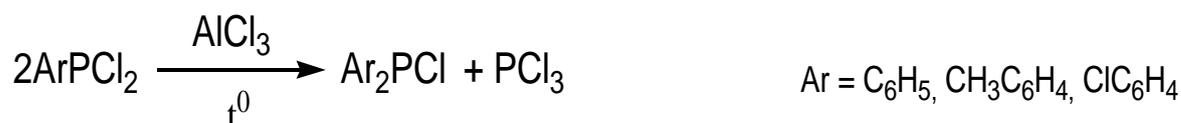
$\beta$ -хлорэтиловый эфир диэтилфосфинистой кислоты претерпевает при нагревании изомеризацию и дает два продукта арбузовской перегруппировки: оксид  $\beta$ -хлорэтилдиэтилфосфина и диоксид тетраэтилэтилендифосфина. Изомеризация протекает в значительно более мягких условиях, чем в случае  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$ -хлорэтилфосфита. Дегидрохлорирование оксида  $\beta$ -хлорэтилдиэтилфосфита было осуществлено при нагревании в запаянной трубке с триэтиламино.

Аналогично были получены оксиды дипропилвинилфосфина и этиленвинилфенилфосфина.



Значительно более легкодоступными оказались оксиды винилдиарилфосфинов благодаря тому, что удалось успешно разработать метод получения исходных диарилхлорфосфинов [130,131]. Известно, что ранее применявшиеся методы их синтеза были связаны с большими трудностями. Осуществив реакцию диспропорционирования фенилдихлорфосфина в присутствии хлористого алюминия, нам удалось достичь гладкого течения и высоких выходов при простом оформлении процесса (схема 13).

Схема 13



Так были получены дифенилхлорфосфин, дитолилхлорфосфин, ди-*n*-хлорфенилхлорфосфин.

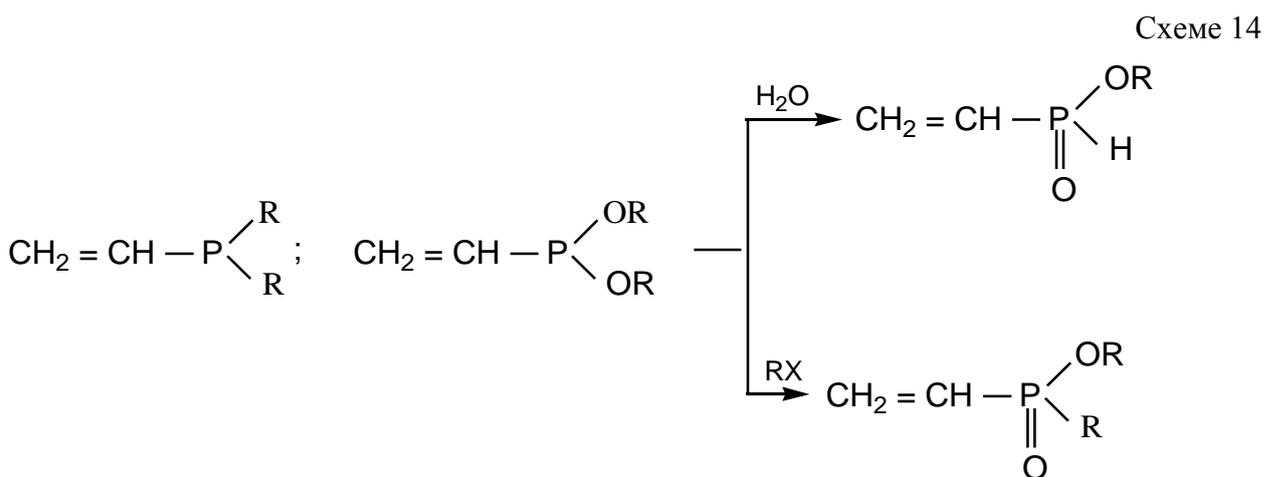
Получение оксида винилдифенилфосфина приведено на схеме 12.

Следует отметить, что подвод двух фенильных групп к атому фосфора понижает реакционную способность связи P-Cl.

Реакция окиси этилена с дифенилхлорфосфином требует для своего завершения нагревания. Изомеризация β-хлорэтилового эфира дифенил-

фосфинистой кислоты, так же как и в предыдущем случае протекает с образованием двух продуктов: оксида β-хлорэтилдифенилфосфина и диоксида тетрафенилэтилендифосфина. Стадии изомеризации и дегидрохлорирования могут быть совмещены. При нагревании β-хлорэтилового эфира дифенилфосфинистой кислоты с триэтиламинем получается 70% оксида винилдифенилфосфина и 15% диоксидатетрафенилэтилендифосфина.

Доступность хлорангидридов винилфосфиновой, винилтиофосфиновой, α-галоидзамещенных винилфосфиновых кислот, алкил- и арил-дихлорэтилфосфиновых кислот и других позволяет получать простыми способами различные винильные производные пятивалентного фосфора. Что же касается оксидов и диоксидов дифосфинов, то эти вещества могут быть теперь синтезированы путями, исключая применение гриньяровой реакции, которая являлась, до этого времени, единственным способом их получения. Винильные соединения трехвалентного фосфора до последнего времени были недоступны. Кабачник М.И., Цветков Е.Н. и Чжан Жун-юй разработали синтезы этих соединений при помощи магнийорганических соединений [132,133]. Таким образом, были получены соединения, представленные на схеме 14.



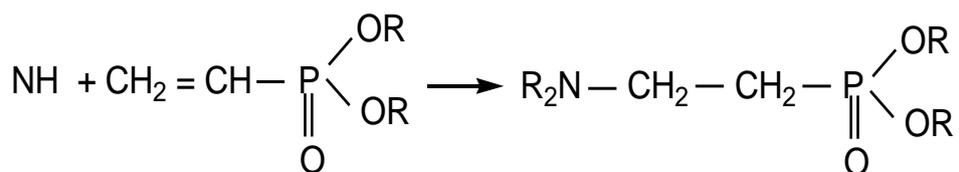
Эти вещества легко полимеризуются и по радикальному, и по ионному механизмам. Главная задача в этой области – нахождение путей синтеза, пригодных для изготовления больших количеств мономеров.

Соединения фосфора, содержащие винильную группу, способны к ряду превращений, обусловленных наличием С=С- связи. Наиболее характерны для них реакции нуклеофильного присоединения.

Присоединение нуклеофильных реагентов к эфирам винилфосфоновой кислоты было первоначально изучено А.Н. Пудовиком, назвавшем эти реакции фосфонэтилизацией [134].

Кабачник, Цветков и Чжан Жун-юй нашли, что присоединение нуклеофильных реагентов к винильной группе происходит независимо от валентности фосфора в β-положение [135], схема 15.

Схема 15

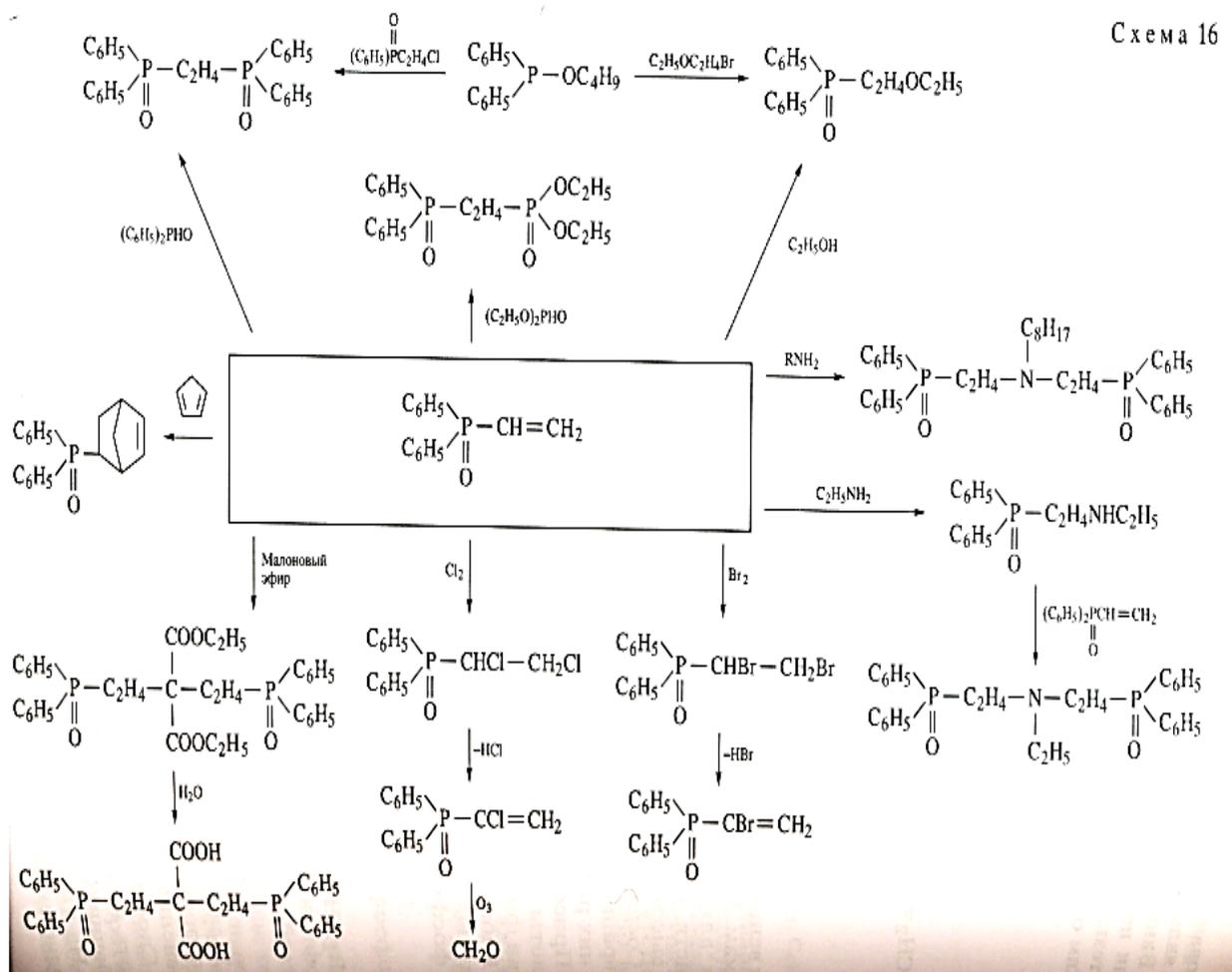


$\text{R}_2\text{NH}$ ,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{RSH}$  и т.д.

Было доказано также, что влияние заместителей (при атоме фосфора) на скорость бромирования винильных соединений фосфора подчиняется уравнению Гаммета (Кабачник, Балужева, Медведь, Цветков).

Способность винильной группы к различным превращениям можно показать на реакциях оксида винилдифенилфосфина, недавно исследованных Кабачником, Медведем, Поликарповым и Юдиной [136], схема 16.

На этой схеме представлено присоединение хлора и брома к оксиду винилдифенилфосфина и последующее дегидрогалогенирование продуктов реакции; присоединение спирта; реакции с аминами, приводящие к двум типам веществ; реакция диенового синтеза; реакция с малоновым эфиром и др.



Рассмотренные выше ненасыщенные фосфорорганические соединения могут также участвовать в реакциях полимеризации, сополимеризации и иногда, в зависимости от своего строения, в реакциях поликонденсации и полиэтерификации.

Цель данного сообщения заключается в том, чтобы показать, как в результате развития одной из областей химии фосфорорганических соединений становятся доступными мономеры различных новых классов, представляющих, как мы полагаем, огромный интерес для химии высокомолекулярных соединений.

Разработанные пути получения ненасыщенных фосфорорганических соединений открывают возможности их всестороннего изучения и практического использования.

## ГЛАВА II

### 2.1. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фосфорорганические вещества получили в последнее время широкое применение в различных областях техники и технологии. На их основе получены различные медицинские препараты с широкими спектрами действия. Они используются в качестве присадок к смазочным маслам, повышающих антифрикционные и антикоррозийные свойства масел, в качестве экстрагентов; низкомолекулярные фосфорорганические полимеры предложены в качестве загустителей к синтетическим смазочным материалам и т.д.

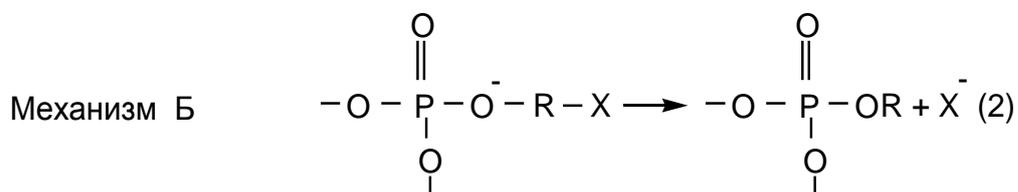
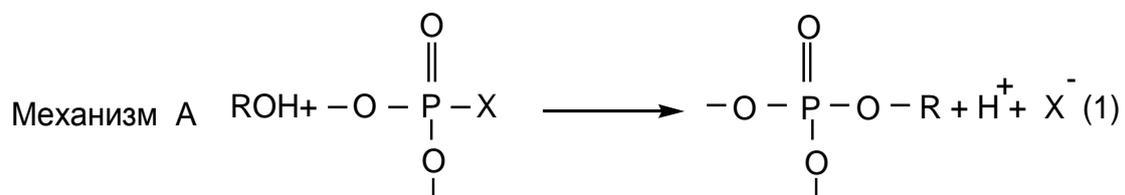
Соединения фосфора привлекли внимание теоретиков, исследователей и практиков тем, что многие из них обладают повышенной химической и термической устойчивостью.

Наступивший период можно считать, эрой как широкого поиска наиболее перспективных и экономически выгодных направлений в химии фосфорорганических мономеров и полимеров.

Из литературных данных стало ясно, что в качестве мономеров или вспомогательных веществ могут быть использованы фосфорорганические соединения самых разнообразных классов. Поэтому синтез низкомолекулярных фосфорорганических соединений является важным.

### 2.2. Синтез дихлорангидридов алкил- и арилфосфорных кислот

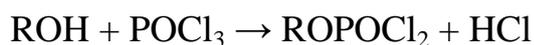
Химическое фосфорилирование с реакцией этерификации карбоновых кислот можно рассматривать как электрофильную атаку гидроксильной группы со стороны активированной фосфорильной группы А механизм (1) или (Б) или спирта со стороны фосфат аниона (урав. 2).



В реакциях химического фосфорилирования наиболее важную проблему представляет полифункциональная природа фосфорной кислоты, поэтому необходимо преодолеть отрицательные заряды атомов кислорода, чтобы увеличить силу фосфорилирующего агента. По этому направлению имеется ряд важных работ, имеющих значительное преимущество.

Передо мною была поставлена задача - синтезировать наиболее устойчивые, легкорастворимые и химически активные фосфорорганические соединения, применяемые в будущем в качестве антираковых препаратов.

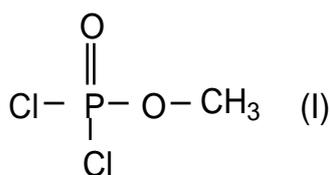
Первый этап моей исследовательской работы заключался в получении активных фосфорилирующих хлорангидридоалкиловых эфиров фосфорной кислоты. В литературе приводятся пути получения дихлорангидридов некоторых предельных кислот фосфора, включающих алкилдихлорфосфаты, арилдихлорфосфаты, алкилдихлорфосфины (дихлорангидриды арилфосфинистых кислот) [137-139, 140-149]. Также хлорангидриды непредельных фосфорорганических кислот [150,151]. Общим методом приготовления дихлорангидридов алкилфосфорных кислот является взаимодействие спиртов с хлорокисью фосфора.



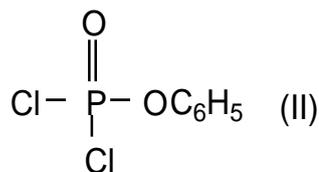
Реакция с низшими спиртами протекает легко, труднее - с высокомолекулярными спиртами. Продукт реакции получается, с низким выходом может разложиться на отдельные компоненты.

Дихлорангидриды арилфосфорных кислот ( $\text{ArOPOCl}_2$ ) обычно синтезируются взаимодействием одноатомных фенолов с хлорокисью фосфора. Эта реакция идёт труднее, чем образование алкилдихлорфосфатов. При их получении применяют катализаторы в небольшом количестве – хлориды натрия, кальция, магния и железные стружки. Ввиду того, что выходы по приведенным прописям оставляли желать лучшего, мы ввели некоторые изменения условий проведения синтеза, а именно: проведение реакции при низкой температуре и постепенное прикапывание фосфорилирующего агента во избежание образования побочного продукта.

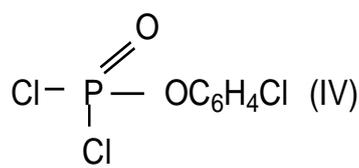
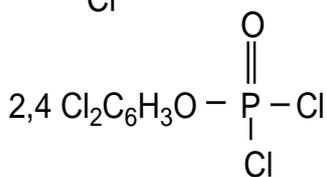
Исходя, из этого нами осуществлен и разработан примитивный способ синтеза алкил, арил и *n*-хлорарилловых эфиров дихлорзамещенных фосфорной кислоты с помощью трихлороксида фосфора, как фосфорилирующего агента гидроксильной группы спиртов и фенолов:



метилловый эфирдихлорфосфат

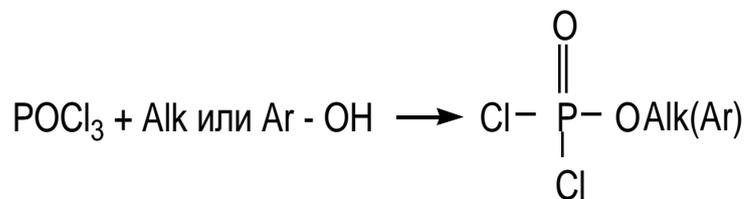


фениловый эфирдихлорфосфат



*p*-хлорфениловый эфирдихлорфосфат

Синтез данных соединений проходил по схеме:



В отличие от известного метода получения алкиловых и ариловых эфиров дихлорфосфата [152], который заключается в смешивании  $\text{POCl}_3$  со спиртом, с последующим перемешиванием в течение 10 часов и выделением полученного продукта перегонкой, нами получены алкиловые эфиры дихлорфосфата прикапыванием из капельной воронки спирта при минусовой температуре во избежание побочной реакции (вторичного алкилирования).

Синтез фенолового эфира дихлорфосфата осуществляли взаимодействием чистого фенола с  $\text{POCl}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  и постепенном нагревании до  $70^\circ\text{C}$  в течение 5ч и при постоянном перемешивании. Основной продукт перегоняли при  $241\text{-}243^\circ\text{C}$ : выход составил 75%. Полученный продукт вторично разгоняли при  $103\text{-}104^\circ\text{C}$  (2 мм Рт. ст) и получили бесцветные кристаллы с выходом 62%. Основные характеристические данные относительно полученных хлорангидридов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Дихлорангидриды алкил- и арилфосфорных соединений

Соединение	Т.кип, $^\circ\text{C}$ (мм)	$n_d^{20}$	$d_4^{20}$	Выход, %	$^{31}\text{P}$ (Н)ЯМР м.д. относительно $\text{H}_3\text{PO}_4$ (85%)
$\text{CH}_3\text{O} - \text{POCl}_2$	62-64 (15)			95	8,342
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} - \text{POCl}_2$	167 51-60 (10)	1,432	1,380	65	6,218
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O} - \text{POCl}_2$	241-243 103-104 (2)	1,5202	1,4135	75	4,338
$4\text{-ClC}_6\text{H}_4 - \text{POCl}_2$	142 123-126 (7)	1,5361	1,5252	58	3,74 2,638
$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3 - \text{POCl}_2$	126-128 (7)	1,5372	1,5245	68	3,113

На рис. 1 приведены спектры  $^{31}\text{P}$  (H)ЯМР  $\text{Cl}_2\text{POOCH}_3$  (1) в  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги даны относительно  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%), сдвиг, которого равен 0,00 м.д.

В спектре одиночный сигнал с 8,342 м.д. характеризуется тем, что в соседнем атоме фосфора, связанном с  $-\text{OCH}_3$  группой, отсутствует протон. Значит, в данной системе не проявляется спин-спиновое взаимодействие, приводящее к протонно-магнитному экранированию, поэтому в спектре возникает одиночный сигнал.

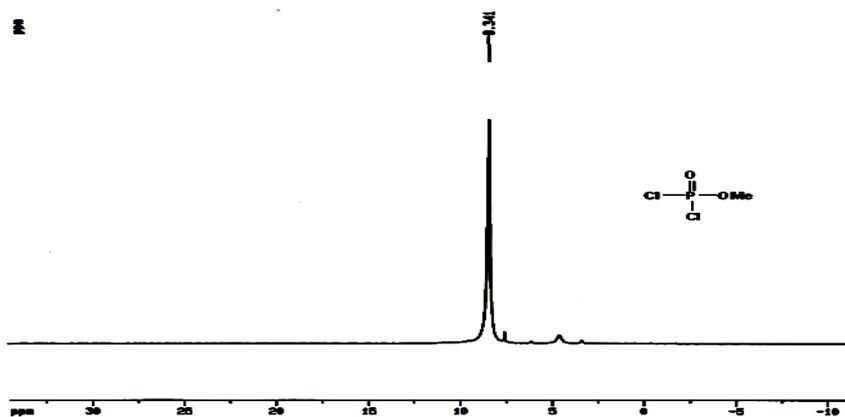


Рис. 1. ЯМР-спектр  $^{31}\text{P}$ (H)ЯМР  $\text{Cl}_2\text{POOCH}_3$  в  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги даны относительно  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%), сдвиг, которого равен 0,00 м.д.

На рис. 2 приведен ЯМР спектр [ $^{31}\text{P}$  (H)ЯМР] фенилового эфира дихлорфосфата в  $\text{CDCl}_3$ . Четкий сигнал, соответствующий сдвигу 4,33 м.д., показывает гомогенность синтезированного соединения. Таким образом, данные ЯМР - спектров свидетельствуют о гомогенности данных соединений.

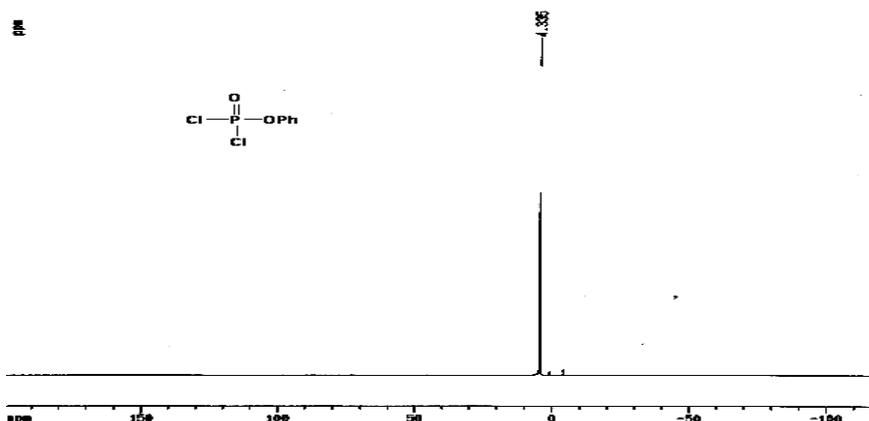
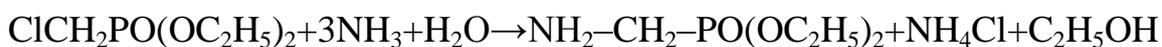


Рис. 2. ЯМР-спектр [ $^{31}\text{P}$  (H)ЯМР] фенилового эфира дихлорфосфата в  $\text{CDCl}_3$

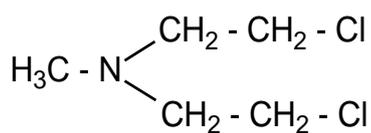
### 2.3. Фосфорамидные производные – получение и физико-химическое исследование

В литературе известна реакция амидирования с помощью метилольных производных амидов карбоновых кислот и трёххлористого фосфора. Из последних работ В. Шавана [147] известно о получения фосфорамидных производных фталевой кислоты по фталымидному синтезу далее Дж. Финкелштейн [148] и Г. Косолапова [146] получили β-аминоэтилфосфоновую и γ-аминопропилфосфоновую кислоты, сложным путём синтеза. Шарма, Dhiman синтезировали 5-бромоциклофосфоамид [153].

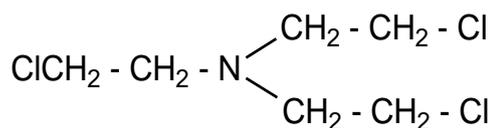
Другие авторы, используя эфир хлорметилфосфоновой кислоты и аммиак, получили аминометилфосфоновую кислоту по схеме:



Также известно несколько других путей синтеза α-аминофосфоновых кислот [150, 151, 154] и бифосфориламинокомпонентов [158]. Далее аминометилфосфоновую кислоту из эфир хлорметилфосфоновой кислоты и раствора аммиака в запаянной трубке при 150<sup>0</sup>С получили Кабачник М.И. и Медведь Т.Я. [155]. Имеется также ряд исследований, относящихся к горчичному газу. В литературе описан новый метод синтеза α-аминофосфоновых кислот реакцией кетонов с диалкилфосфитами и аммиаком [156, 157]. Горчица и производные иприта, отравляющего вещества (2), применяются с 1917 г. в армии. Она в науке известна как горчичный газ (иприт), который после обследования показал себя эффективным препаратом для лечения рака [1]. Среди них N-метил-N,N(2-хлорэтил) амин (1) и трис (2-хлорэтил) амин (2) являются яркими примерами.



(1)

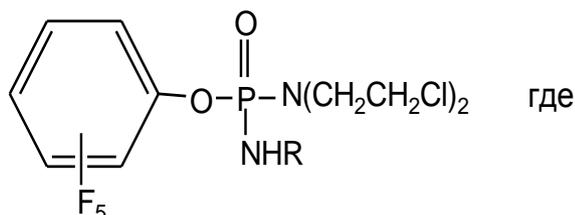


(2)



Выход продукта (2) является количественным (89-92%). Продукт получен в кристаллической форме и имеет оранжево – коричневый цвет.

Следует отметить, что моноамиды, синтезированные из этой серии,



R=H, Ph, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в терапевтических дозах более ядовиты, чем триамиды [157].

Полученное соединение фенил – N,N – бис(2 – хлорэтил) – N – фенил-фосфордиамид является новым веществом, которое впервые было получено по разработанной нами схеме. Как видно из приведенной схемы реакции, она является поэтапной, и приводит к конечной цели.

В табл. 6 приведены выход и физические константы полученных фенилхлорэтилфосфорамидохлоридных производных. <sup>1</sup>H ЯМР и <sup>13</sup>C ЯМР спектры, имеющие чёткие сигналы сдвига подтверждают идентичность полученных соединений.

Таблица 6

Константы и данные спектров <sup>13</sup>C ЯМР <sup>31</sup>P (ЯМР), ИК - спектры

	Соединение	Выход %	Т.кип. (т.пл)	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	<sup>31</sup> P м.д.	A <sub>1-ν</sub> (P-O-C), см <sup>-1</sup>	ν(P=O), см <sup>-1</sup>
					<sup>13</sup> C м.д.		
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O – POCl <sub>2</sub>	75	241-243 <sup>o</sup> C 103-104 <sup>o</sup> C (2мм Hg)	1,52 02	4,338	1035	1215
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O - P(=O)(Cl) - N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	89-92	(232-237)	-	11,3 41,08 129,69	1050	1225
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> - NH - P(=O)(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) - N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	63	(161-162)	-	5,306 41,83 77,00 129,34	1200-1230	1235-1240

На рис. 3 приведена <sup>31</sup>P ЯМР-спектр фенил-N,N-бис (2-хлорэтил)-фосфорамидохлорида в CDCl<sub>3</sub> (2). Четкий синглетный сигнал, имеющий

сдвиг с.  $\delta$  11,300 м. д. показывает гомогенность полученного соединения. На рис. 4 приводится  $^{31}\text{P}$  ЯМР - спектр соединения (2), характеризующего наличие соответствующих сигналов о идентичности данного соединения.

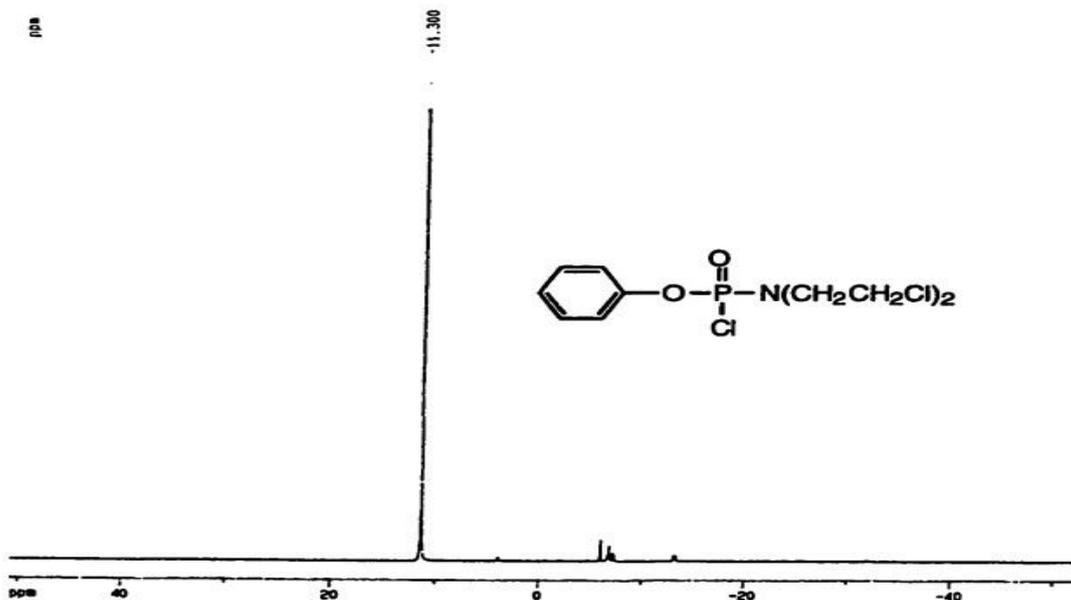


Рис. 3.  $^{31}\text{P}$  ЯМР – спектр фенил-N, N-бис (2-хлорэтил) фосфорамидохлорида (2) в  $\text{CDCl}_3$  (табл. 6).

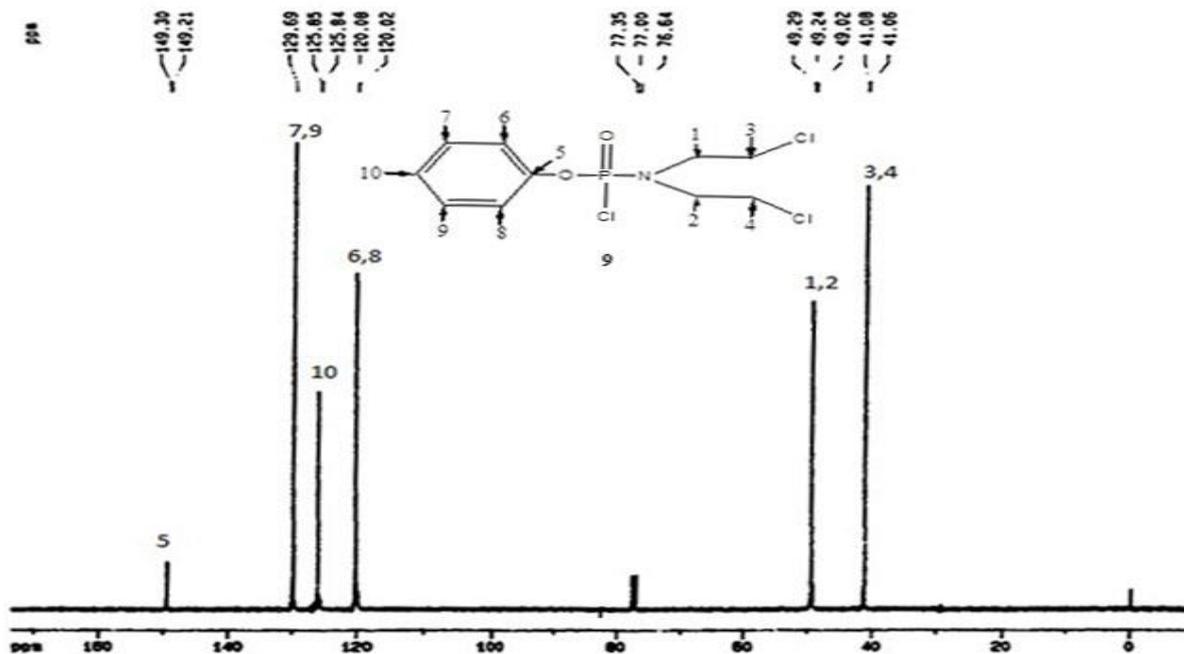


Рис. 4.  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектр фенил-N, N-бис(2-хлорэтил) фосфорамидохлорида (2) в  $\text{CDCl}_3$  (табл. 6).

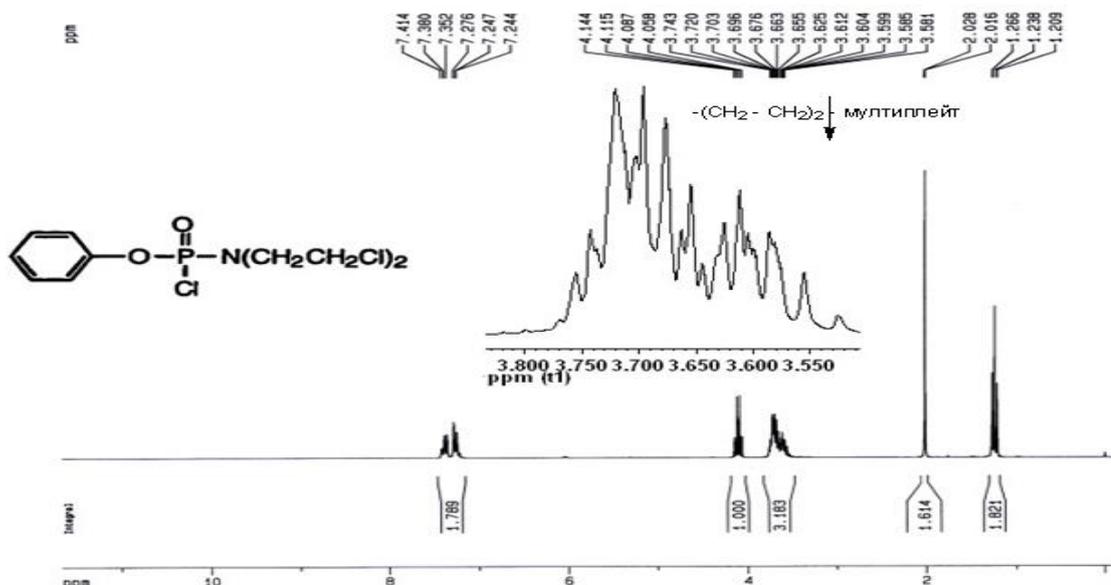


Рис. 5.  $^1\text{H}$  ЯМР – спектр фенол –N,N–бис(2–хлорэтил) фосфорамидохлорида (2) в  $\text{CDCl}_3$ .

На рис. 5 приводится  $^1\text{H}$  ЯМР–спектр фенол–N,N–бис(2–хлорэтил) фосфорамидохлорида в  $\text{CDCl}_3$ . Четкие сигналы 3,52–3,72 м.д. и 5,7–7,36 м.д. свидетельствуют о присутствии фенольного кольца и  $-\text{CH}_2-$  групп в данном соединении. На рис.6 и 7 приведены  $^{31}\text{P}$  ЯМР  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектры фенол –N, N– бис(2–хлорэтил)–N–фенилфосфородиамида (3) в  $\text{CDCl}_3$ . Четкий сигнал имеющий с  $\delta$  5,306 и соответствующие сигналы относятся к данному соединению - 3 (рис. 7).

В табл. 7 приводятся результаты элементного анализа синтезированных фенолхлорэтилфосфорамидохлоридных производных (табл.7, соед.1, 2, 3). На рис. 8 приводится  $^1\text{H}$  ЯМР - спектр соединения (3) (табл.7) характеризующего наличие сигнала соответствующих групп, входящих в молекулу данного соединения (табл. 6, соед. 3).

Таблица 7

Результаты элементного анализа синтезированных соединений (стр. 54)

Соединение	Найдено, %			Брутто формула	Вычислено, %		
	С	Н	Р		С	Н	Р
1	33.98	2.24	14.72	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}_2\text{P}$ 211	34.12	2.36	14.69
2	38.12	3.18	9.86	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}_3\text{P}$ 318.5	38.27	3.18	9.88
3	51.96	4.95	8.41	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{PCl}_2$ 373	51.47	5.09	8.30

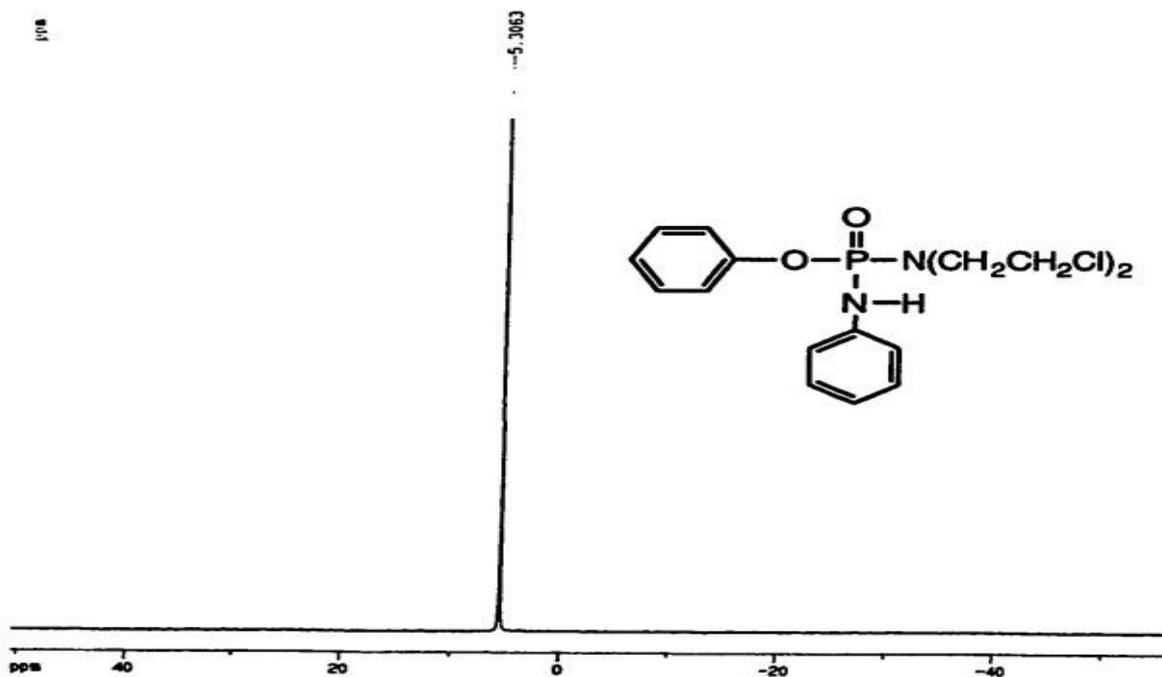


Рис. 6.  $^{31}\text{P}$  ЯМР фенил-N, N-бис (2-хлорэтил)-N'-фенилфосфордиамида. (3)  $\text{CDCl}_3$  (табл.6)

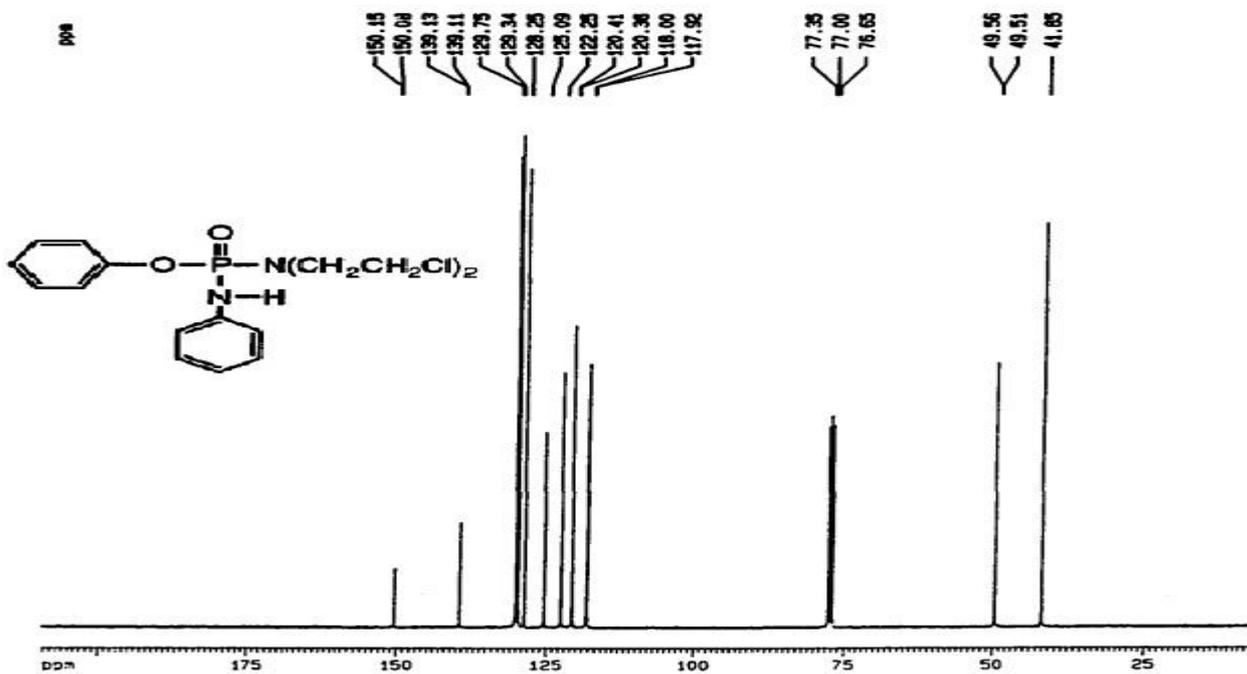


Рис. 7.  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения (3) табл 6.

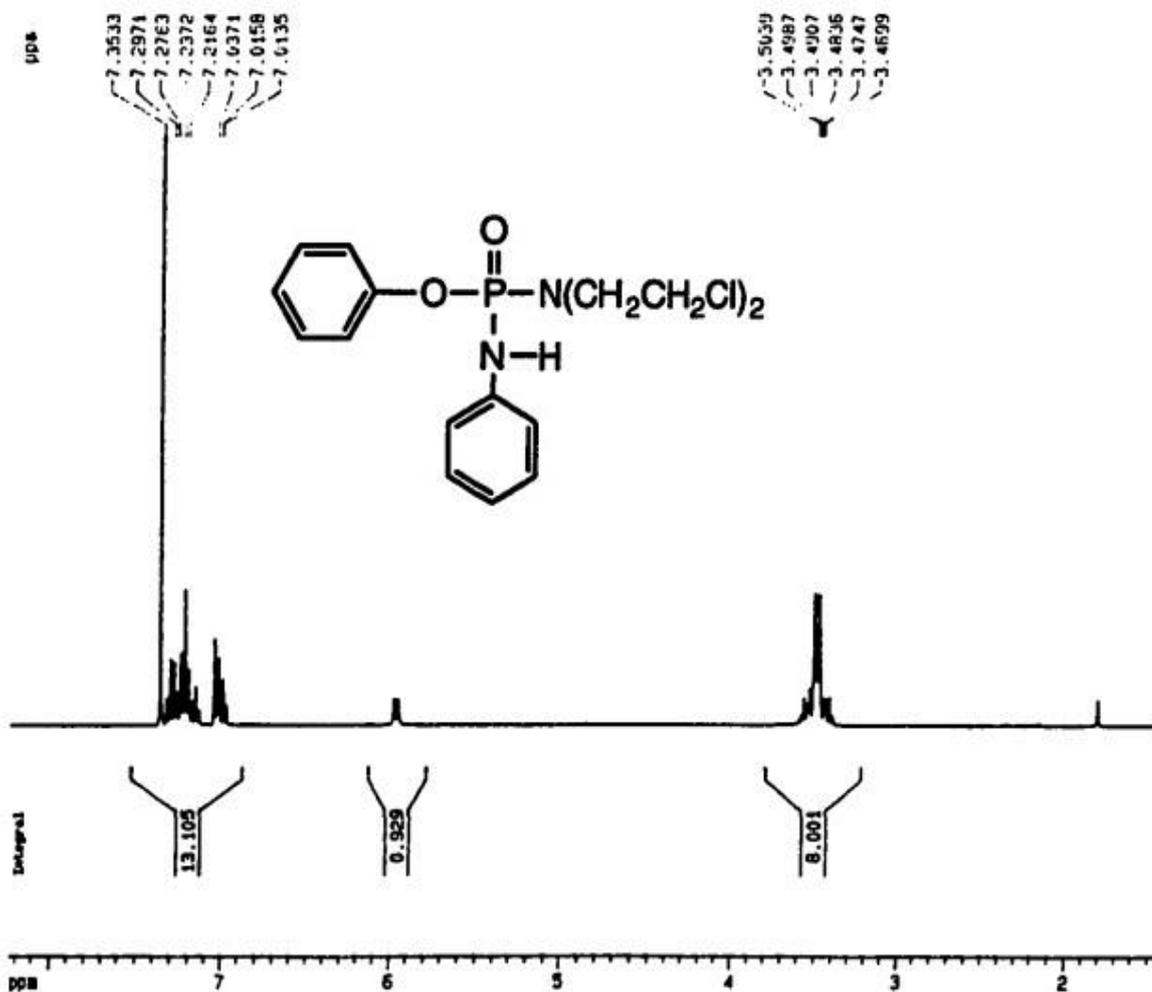


Рис. 8. <sup>1</sup>H ЯМР – спектр соединения (3), (табл. 7) стр. 57

## 2.4. Рентгеноструктурный анализ

Кристаллы фенил N,N-бис(2-хлорэтил)-N'-фенилфосфородиамида для рентгеноструктурного анализа были выращены из раствора бензола медленным испарением растворителя. Измерение проводилось в растворе CDCl<sub>3</sub> (рис. 9).

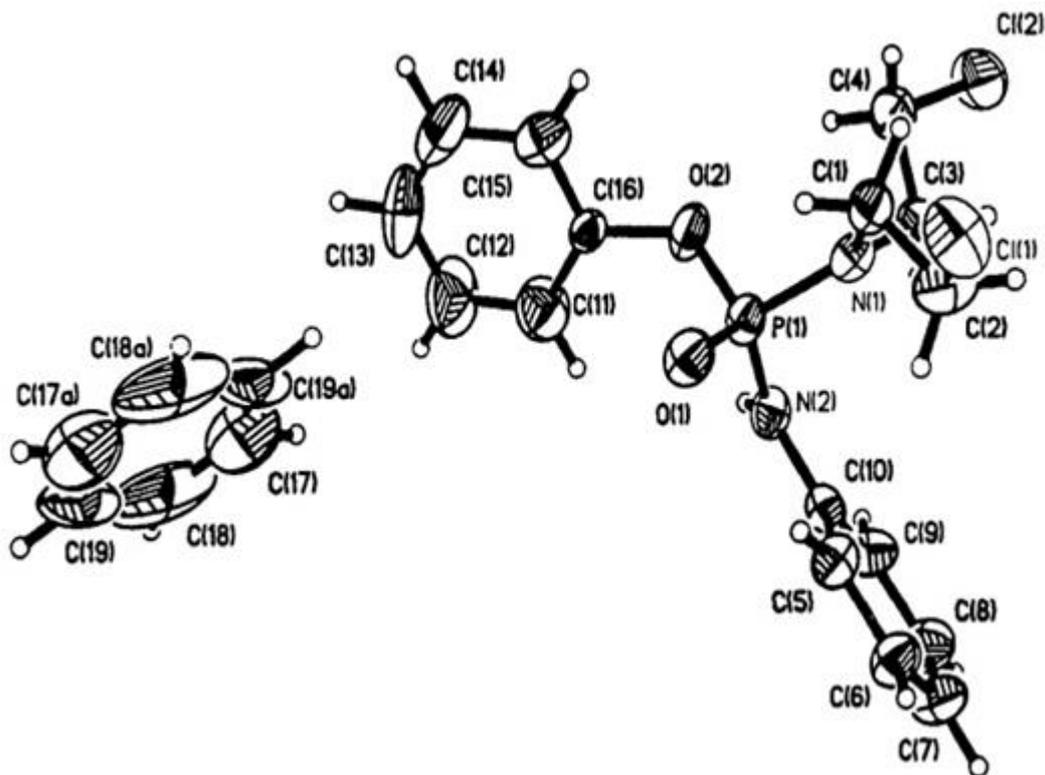


Рис. 9. Кристаллическая структура сольватированного фенол–N,N–бис(2–хлорэтил)–N–фенилфосфоридамида в  $\text{CDCl}_3$  (3) (табл.6)

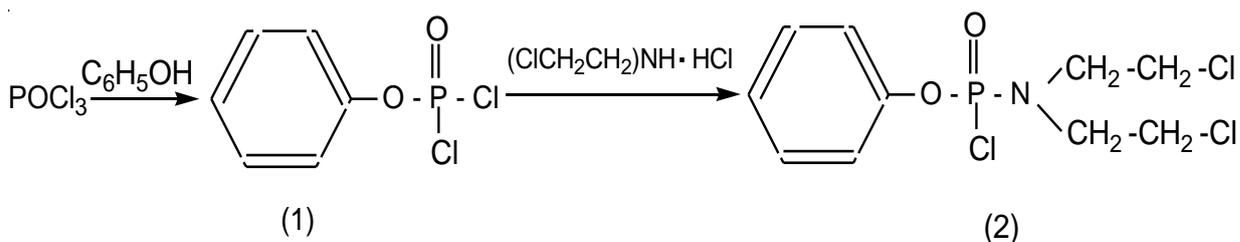
Уточнение структуры проводилось по интенсивностям зональных рефлексов. После уточнения длины связей и размеров валентных углов молекулы фенол–N, N–бис(2–хлорэтил)–N'–фенилфосфоридамида, найдены значения близкие к общепринятым «стандартным» величинам. Исключение составляла длина связи  $\text{C–NH}$  ( $1,39 \text{ \AA}$ ), которая оказалась на  $0,08 \text{ \AA}$  меньше длины обычной одинарной  $\text{C–N}$ –связи. Причина такой аномалии заключается в образовании водородной связи между кислородом  $\text{P=O}$  группы и водородом  $\text{NH}$ –группы в молекуле. В молекуле выделяется две плоские фенильные группы, которые расположены друг от друга на некотором расстоянии, занимая антисимметричное расположение. Плоскостное расположение бензольного кольца эфирной части отличается от анилиновой части, т.е. получается две плоские группировки атомов, входящих в бензольные кольца, лежащие перпендикулярно относительно друг к другу. Средняя длина связей ( $\text{C–C}$ ) бензольного кольца равна  $1,37 \text{ \AA}$ . Это значение близко к средним длинам аналогичных связей в структурах ароматических

производных бензола. Что касается аминодихлордиэтильной части молекулы, то она расположена под углом  $\sim 17,4^\circ$  относительно P-N = и P-NH- связей атомы хлора, взаимоотталкивая друг – друга, создают широкий угол времени.

Следует отметить, что структурные особенности фенил –N,N-бис (2-хлорэтил) –N' – фенилфосфородиамида (3) в CCl<sub>3</sub> (табл. 6), который был получен с помощью рентгеноструктурного анализа, показывают расположение в пространстве отдельных групп в молекуле. Особенности бензольных групп, которые отдалены друг от друга и расположены не симметрично принимают зональный характер.

## 2.5. Синтез и исследование фенил N, N-бис (2-хлорэтил)-N-фенил-фосфородиамидата (3) в CCl<sub>3</sub>

В результате присоединения фенола трихлороксифосфором в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина был получен фенил фосфордихлоридат (соед.1, схема А) со значительным выходом. Данный продукт был превращён в N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фосфорамидохлорида (2) строение которого доказано с помощью <sup>31</sup>P ЯМР – спектроскопии. Действием фенилфосфордихлорида на N, N-(2-хлорэтил) –NH-гидрохлорид в присутствии хлористого метилена получен соединений (2) с выходом до 92%. Действуя на соединение (2) анилином в тетрагидрофуране, получили фенил –N, N- бис (2-хлорэтил) –N- фенилфосфородиамидат (3); продукт кристаллизовался в бензоле.



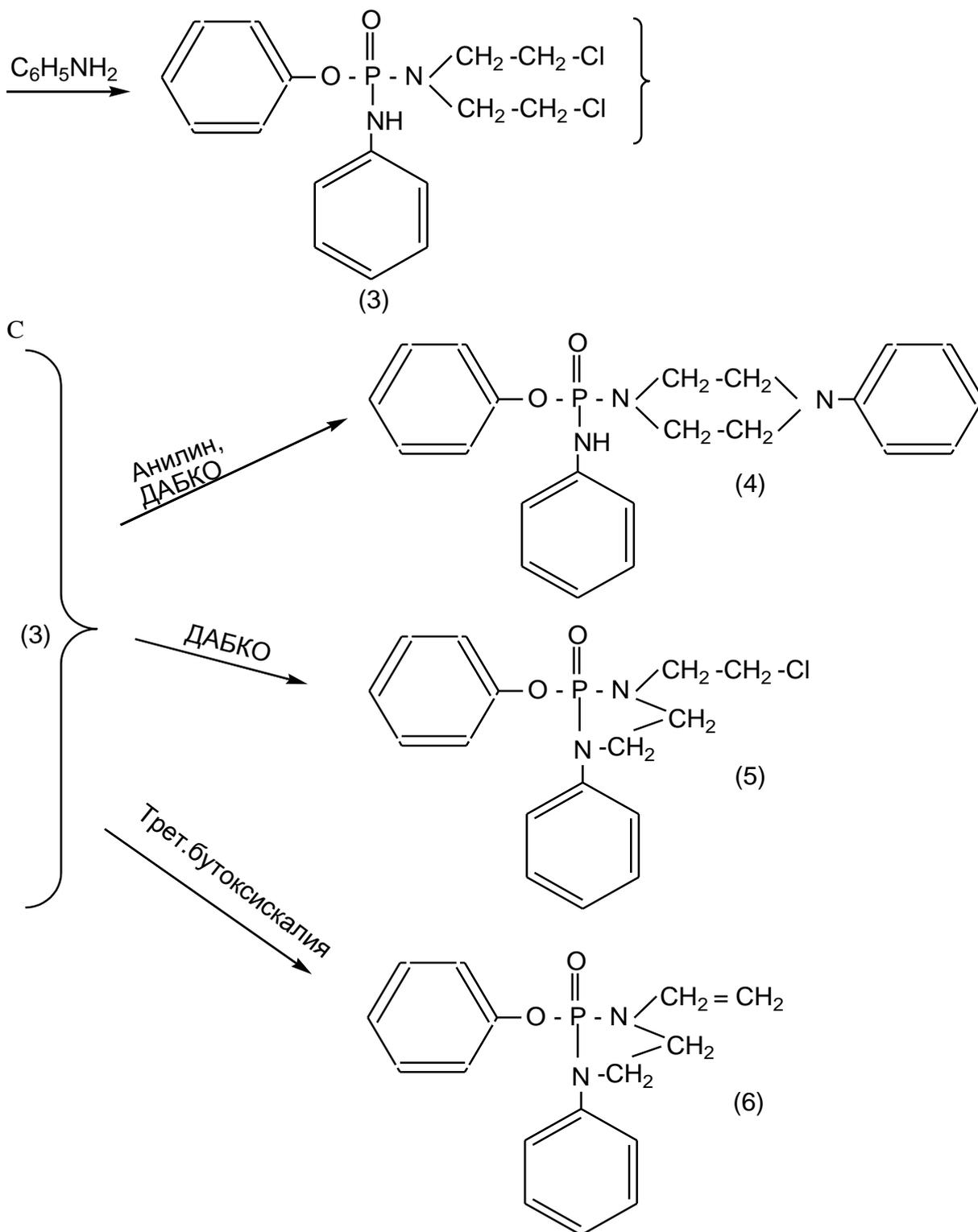


Схема А

При исследовании  $^1H$  ЯМР и  $^{13}C$  ЯМР спектров соединения (3) было установлено, что радикал бензил вошёл в структуру кристаллической решетки. Чтобы доказать это кристаллы этого соединения были получены медленным испарением растворителя.

Рентгеновский анализ структуры кристалла показал положение бензола в растворяющем кристалле в кристаллической структуре (число 1).

Соединение (3) реагировало с анилином и ДАБКО (дiazобисцикло [2,2,2] октан) с целью получения фенил N-(4-фенил)-пиперазинил-N'-фенилфосфородиамидата (соед. 4) и 1,5-циклизации продукта реакции, 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфолидина-2-оксида (соед.5).

Сравнение  $^1\text{H}$  ЯМР (3) с  $^1\text{H}$  ЯМР соединений (5) (рис. 8 и 9) показывает, что калий с  $\delta=5,3063$ , из-за анилинового водорода, отсутствует в соединении (5). Выход соединения (5) составлял 35%. Из соединения (3), действием третбутоксидка калия, получили 2-фенокси-3-фенил-1-винил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида (6), который является результатом устранения HCl от 2-хлорэтильной группы (5), согласно схеме реакции:

(Б)

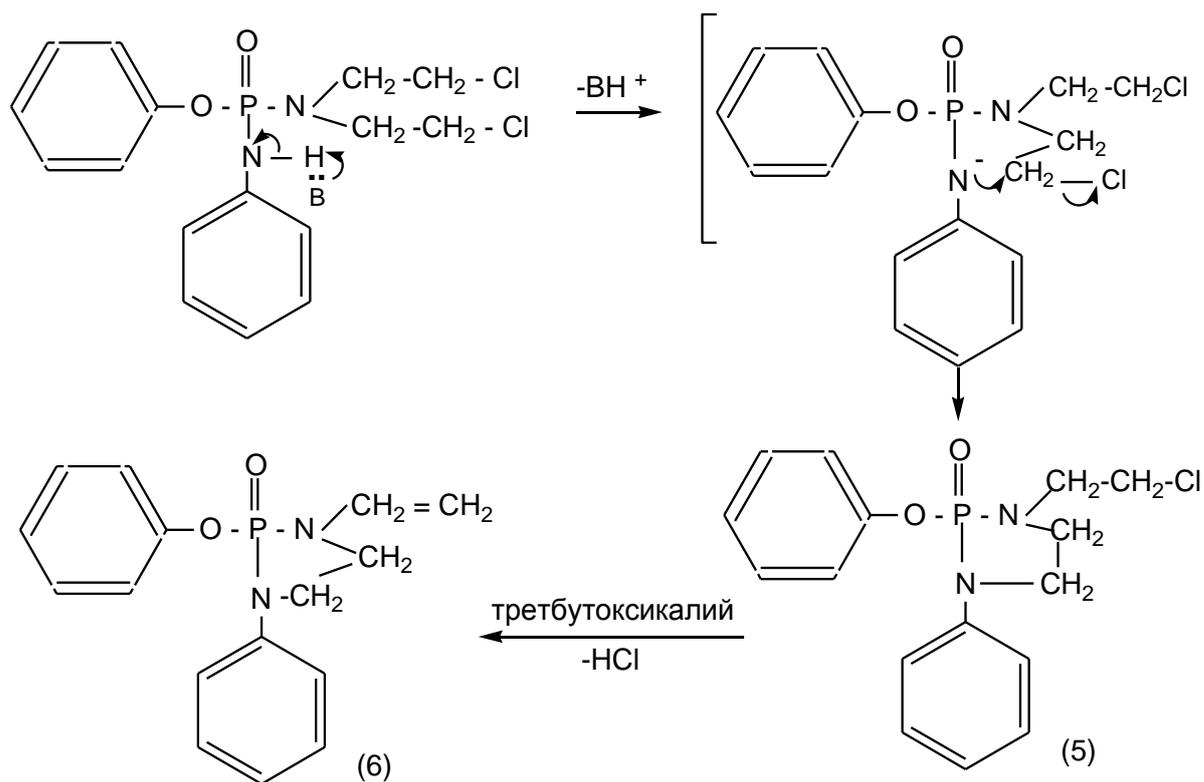


Схема Б

$^{31}\text{P}$  ЯМР – спектр смеси реакции показал, что в дополнение к ожидаемому продукту ( $\delta=13\text{м.д.}$ ), появился другой продукт с  $\delta=8\text{ м.д.}$  (рис.10).

На рис. 11 приведен  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектр соединения (4) фенил–N–(4–фенил)–пиперазинил–N'–фенилфосфордиамида, где присутствуют соответствующие сдвиги сигналов отдельных групп, характерных данному соединению.

На рис. 12 приведен масс-спектр соединения (4) фенил –N – (4–фенил)–пиперазинил –N'– фенилфосфордиамида, соответствующего молекулярной массе данного соединения.

На рис. 13 приведен  $^{31}\text{P}$  ЯМР – спектр соединения (4) фенил–N–(4–фенил) – пиперазинил–N'– фенилфосфордиамида. Спектр со сдвигом в области 4,0195, свидетельствует об идентичности гомогенности данного соединения.

На рис.14 приводится  $^1\text{H}$ ЯМР– спектр соединения (4) фенил–N–(4–фенил)–пиперазинил–N'–фенилфосфордиамида. Данный спектр характеризуется сдвигами в области 3, 4, 6 и 7 м.д. в виде синглетов, дублетов и триплетов.

На рис.15 приводится  $^{31}\text{P}$  ЯМР–спектр соединения (5), 1–(2–хлорэтил)–2–фенилокси–3–фенил–1,3,2–дiazофосфоролидина, показывающий единый сдвиг со сдвигом 13,470 м.д., свидетельствующий об идентичности полученного вещества.

На рис. 16 приведен  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектр соединения (5) 1–(2–хлорэтил)–2–фенокси–3–фенил–1,3,2–diazофосфолидина–2–оксида (5). Данный спектр полностью характеризует строение данного соединения.

На рис. 17 приводится рентгеноструктура кристалла фенил –N, N–бис(2–хлорэтил) –N– фенилфосфордиамида (3) в  $\text{CDCl}_3$ .

На рис. 17 и 19 приведены  $^{13}\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектры соединения (6), подтверждающие истинную структуру данного соединения.

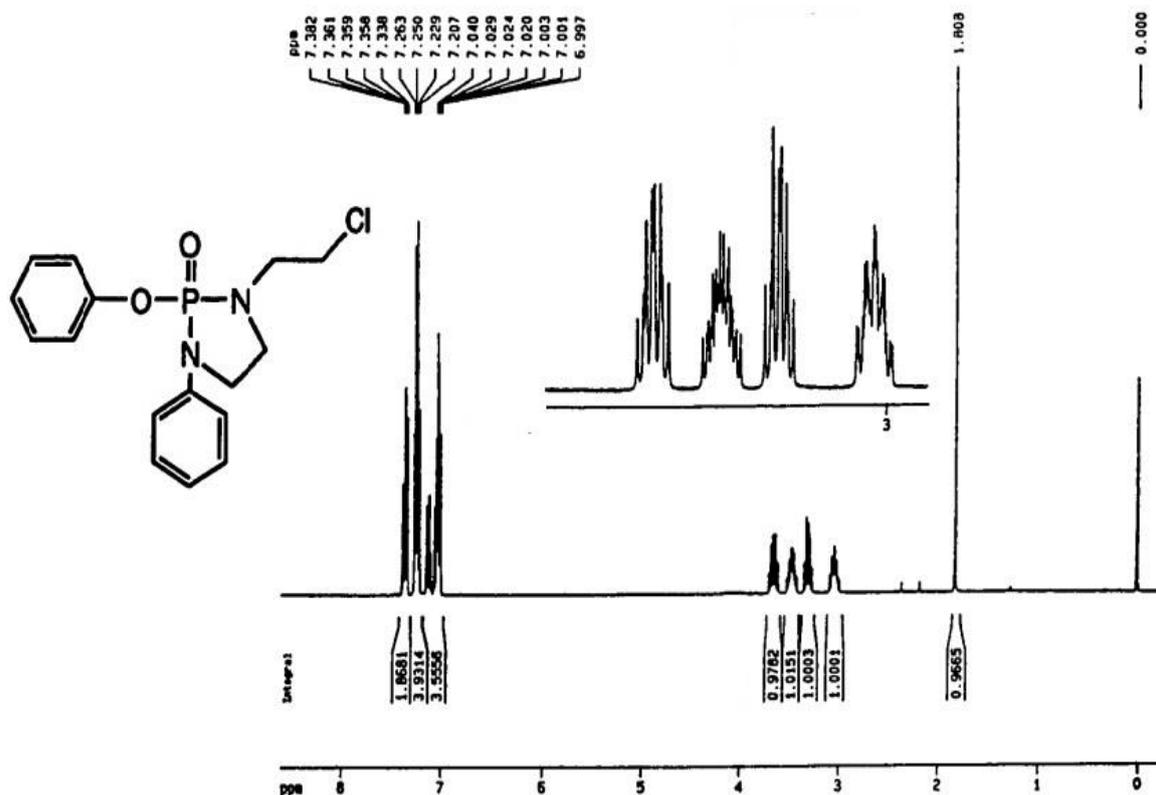


Рис. 9-а. <sup>1</sup>H ЯМР – спектр соединения (5) из уравнения реакции.

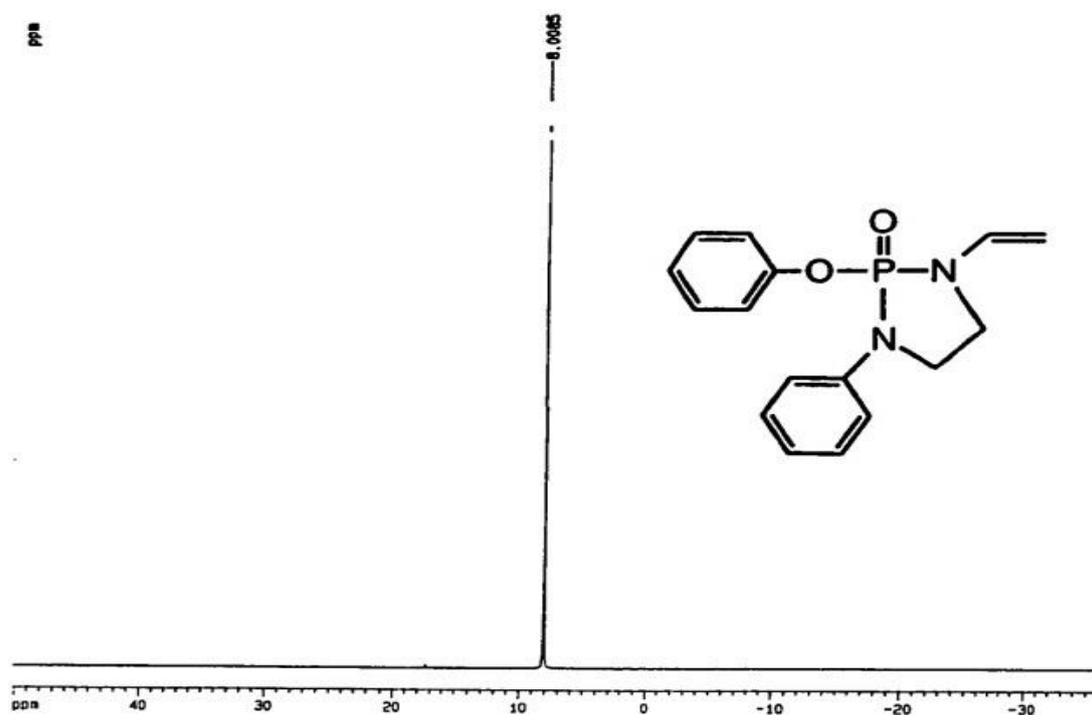


Рис. 10. <sup>31</sup>P ЯМР – спектр смеси продуктов (5,6) из схемы реакции (Б).

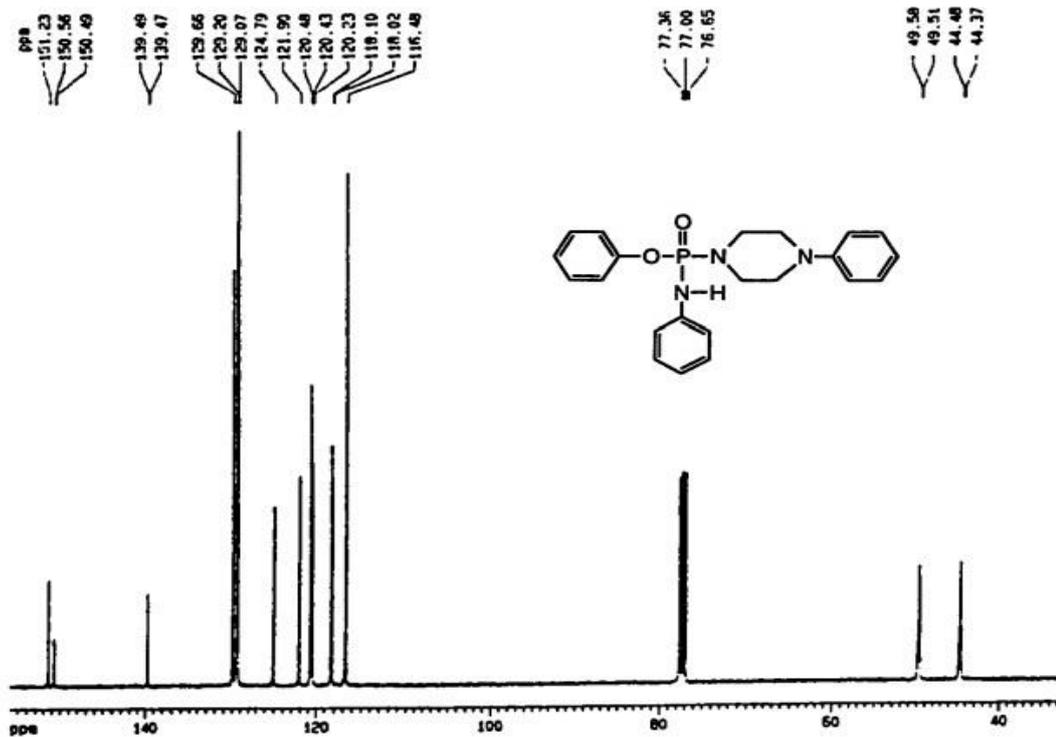


Рис. 11.  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектр соединения (4), фенил-N-пиперазинил-N-фенилфосфородиамидата.

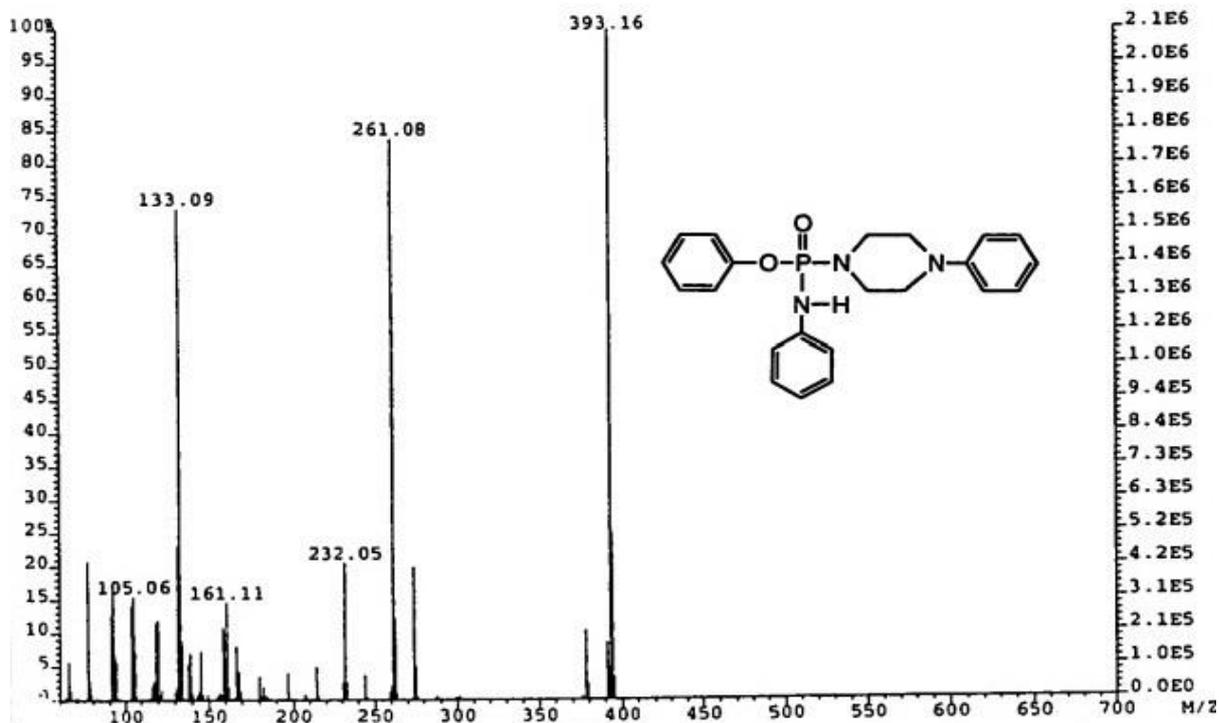


Рис. 12. масс-спектр соединения (4), фенил-N-пиперазинил-N-фенилфосфородиамидата.

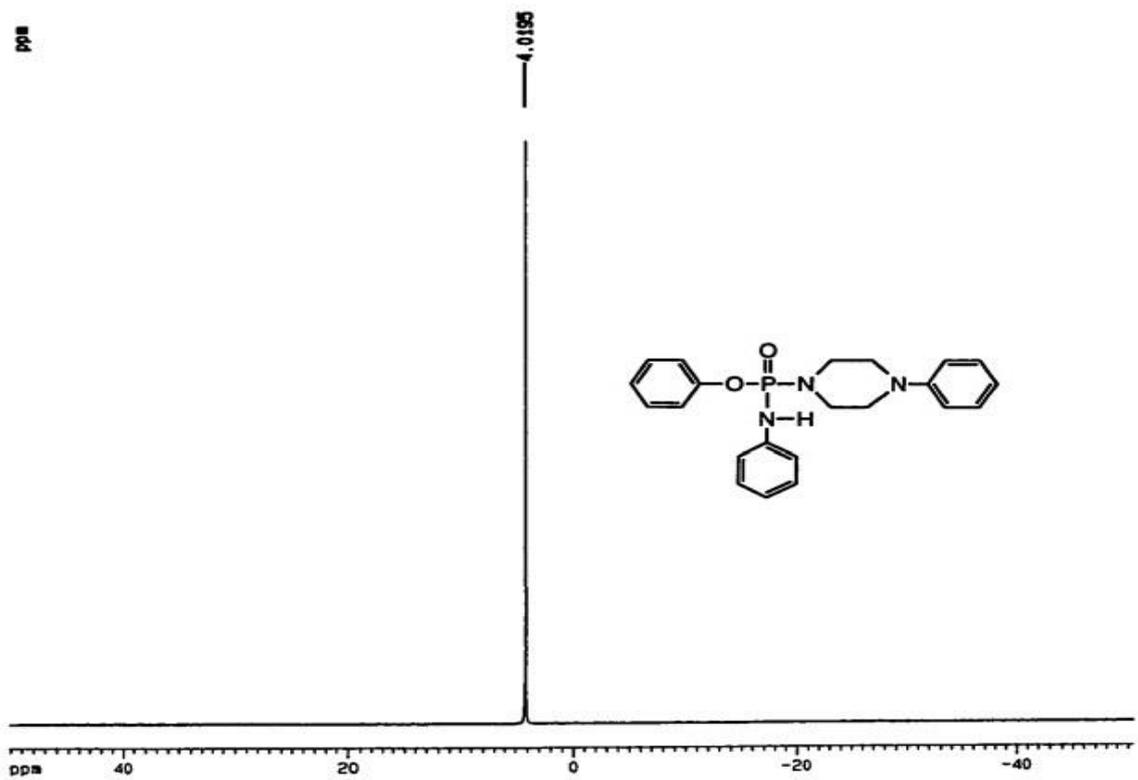


Рис. 13.  $^{31}\text{P}$  ЯМР – спектр соединения (4), фенил –N–пиперазининил–N–фосфоро-  
диамидата.

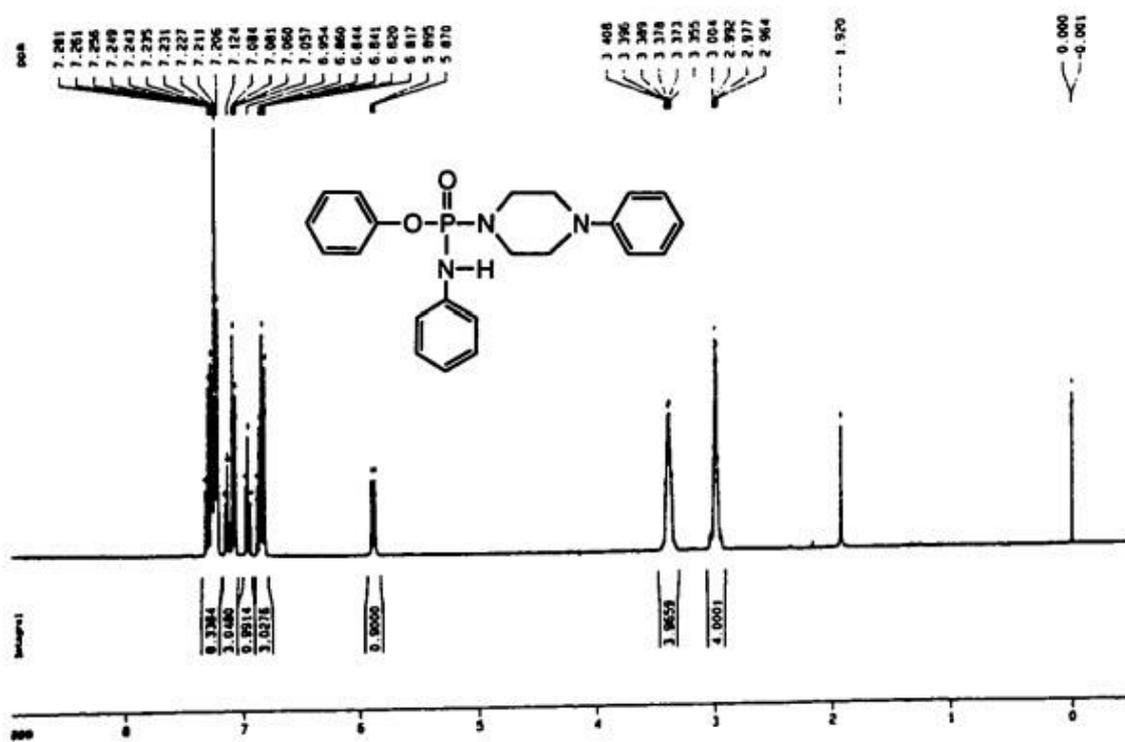


Рис. 14.  $^1\text{H}$  ЯМР – спектр соединения (4), фенил–N–пиперазининил–N–фенил–  
фосфородиамидата.

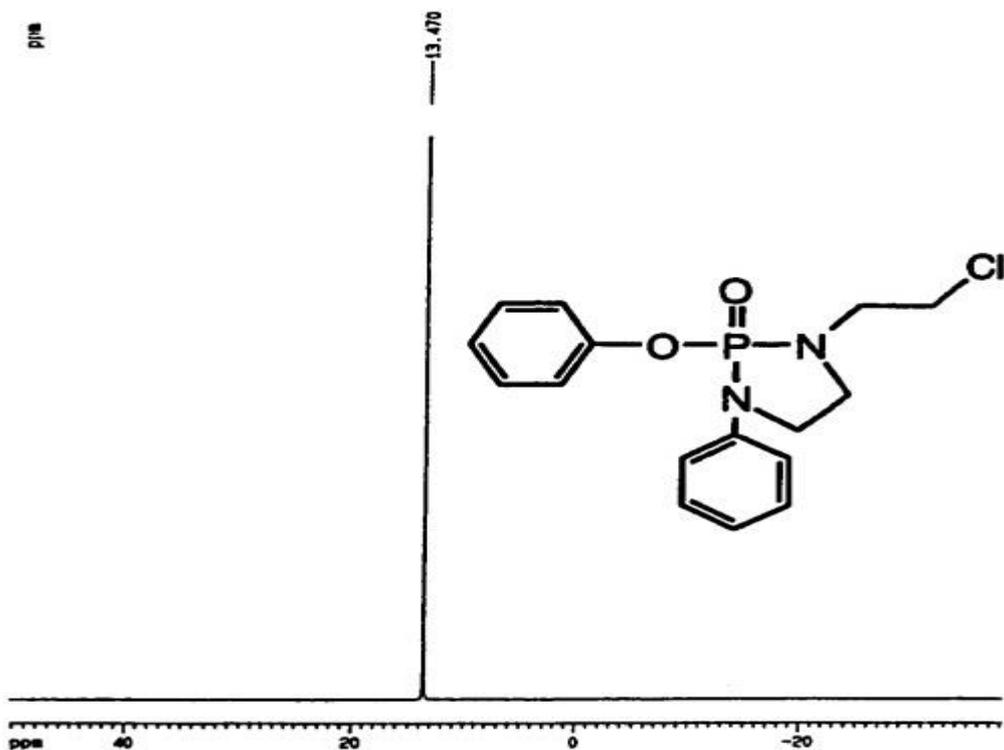


Рис. 15.  $^{31}\text{P}$  ЯМР – спектр соединения (5), 1-(2-хлорэтил)-2-фенилокси-3-фенил-1,3,2-диазофосфолидина.

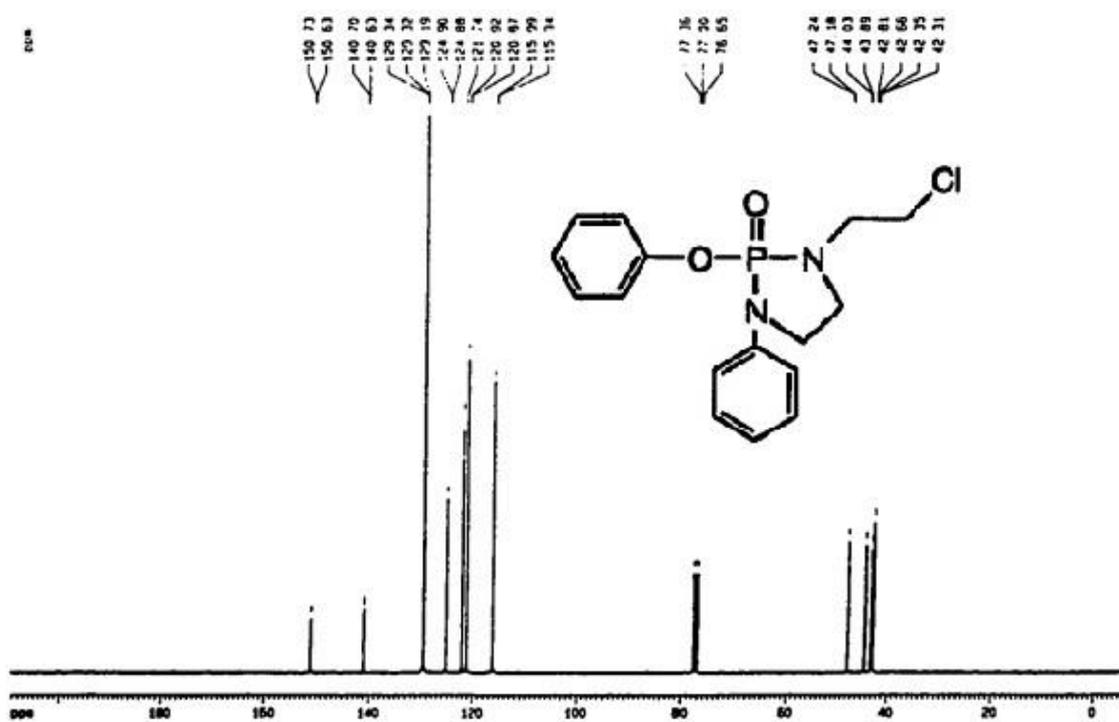


Рис. 16.  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектр соединения (5), 1-(2-хлорэтил)-2-фенилокси-3-фенил-1,3,2-диазофосфолидина.

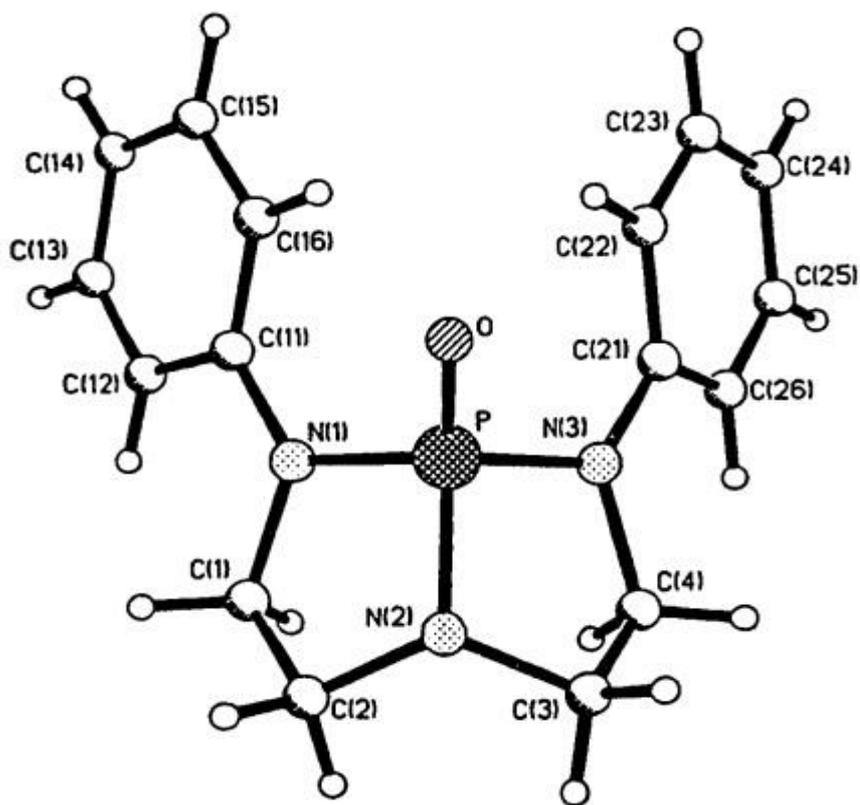


Рис. 17. Рентгеноструктура кристалла фенол-*N,N*-бис(2-хлорэтил)-*N*-фенил-фосфордиамидата (3) в  $\text{CDCl}_3$ , стр. 62.

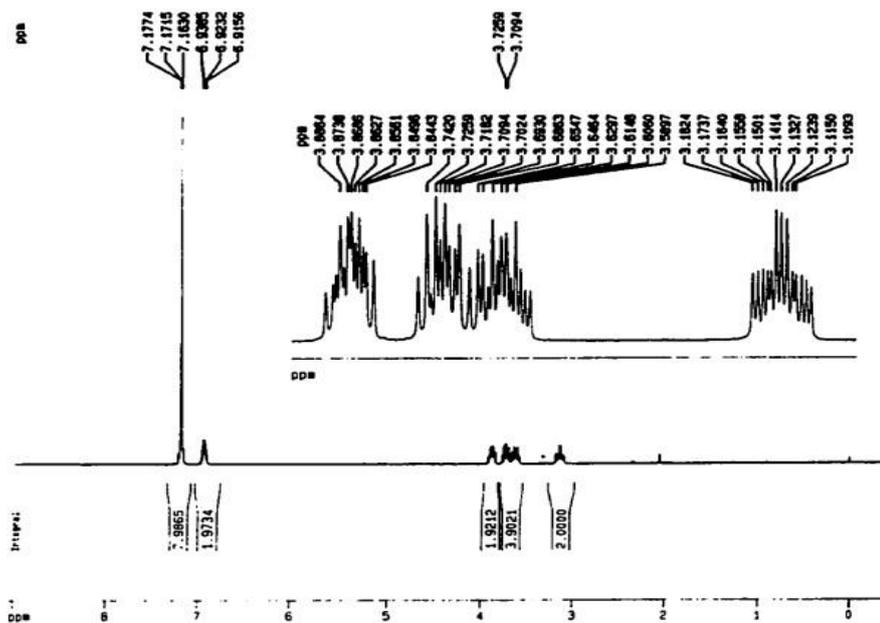


Рис. 18.  $^1\text{H}$  ЯМР – спектр соединения (6) (стр. 63).

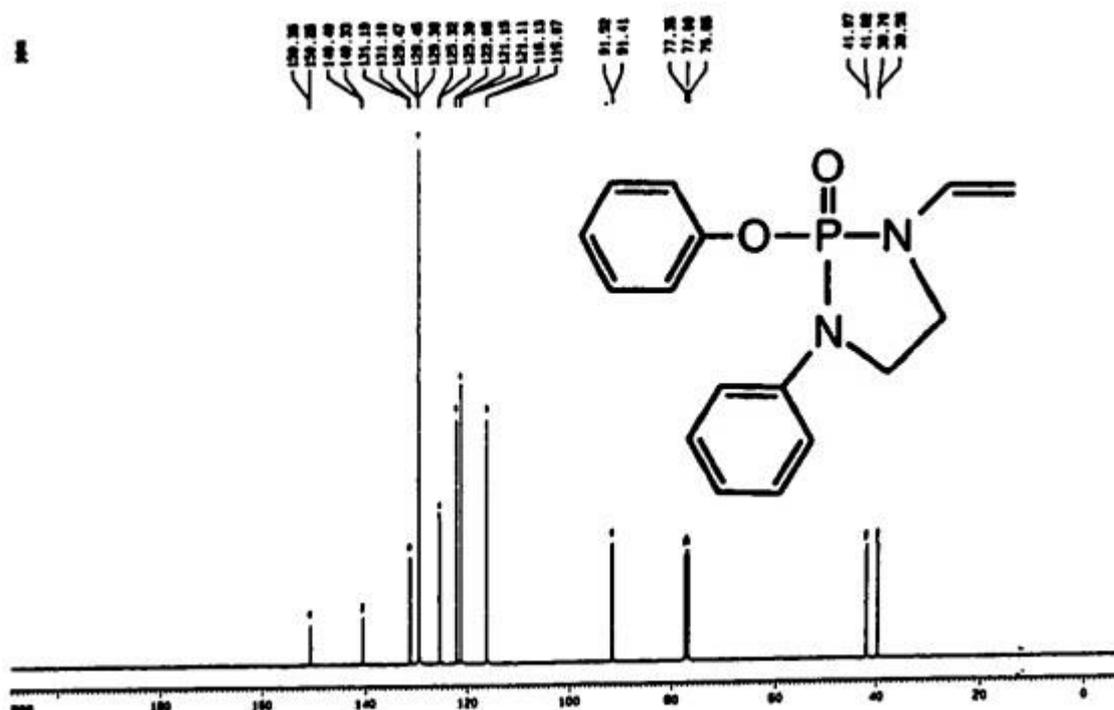
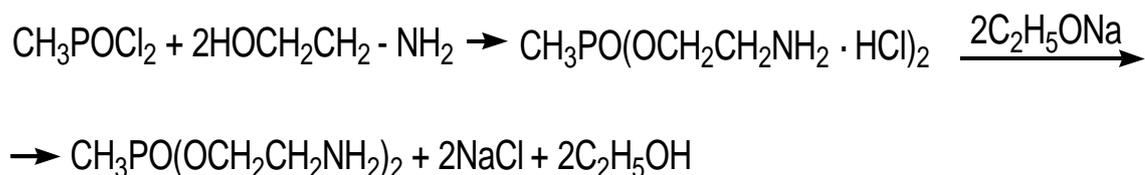


Рис. 19.  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектр соединения (6) (стр. 63).

## 2.6. Фосфорамидные производные аминокислот

Эфиры кислот фосфора, содержащие незамещённые аминогруппы получены Соколовским и Завлиным [158] взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот с алканоаминами:



Далее соединения аминокислот, связанные к фосфорильной азотистой группе производных иприта и содержащие амидофосфаты, были изучены авторами в работах [159].

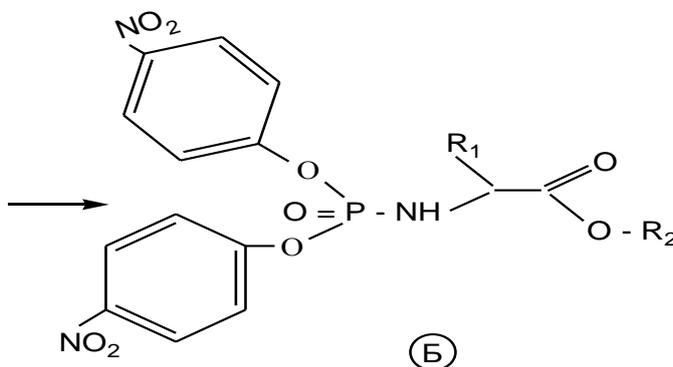
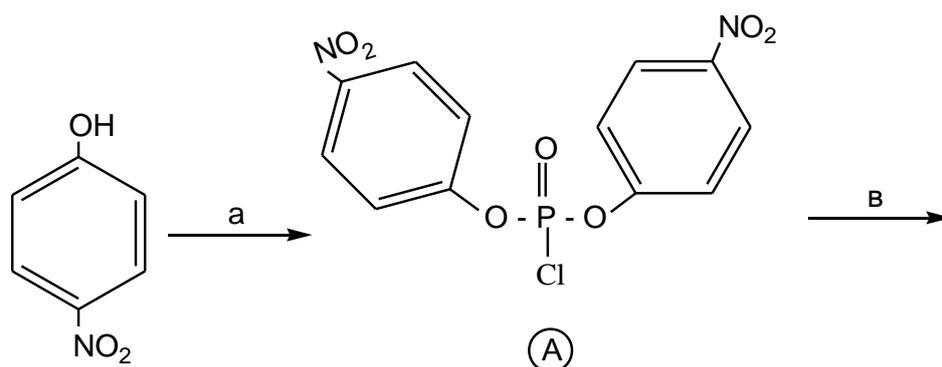
Поиск избирательно действующих инсектоакарицидов, обладающих высокой активностью в отношении насекомых и теплокровных животных и не оставляющих вредных последствий, были начаты Т.А. Мاستрюковой с соавторами [160]. Эти фосфорорганические соединения включают в себя разные аминокислоты в виде сложных эфиров:



В связи с этим необходимо было синтезировать и изучить фосфорамидные производные, включающие разные аминокислоты и их эфиры. Имеются литературные данные относительно соединений, включающие аминокислоты, которые, по сравнению с другими подобными соединениями, являются малотоксичными и обладают с повышенными химиотерапевтическими свойствами.

Предлагаемый нами способ упрощения фосфоамидных производных соответствующих аминокислот заключается в синхронном получении конечного продукта в присутствии всех исходных компонентов в одной реакционной среде, носящей характер спонтанного взаимодействия.

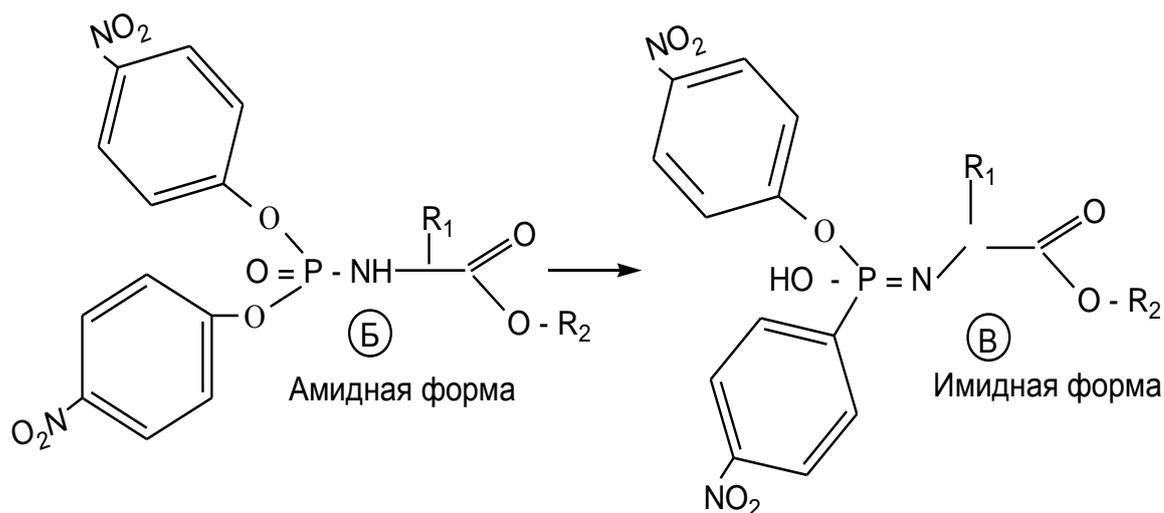
Реакция протекает, по следующей схеме:



1. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>
2. R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

Данная схема представляет синтез бис (п-нитрофенил) алкиловых эфиров аминокислот фосфоамидов а)  $\text{POCl}_3$  (0,5 экв),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1экв),  $0^\circ\text{C}$ . б) Гидрохлоридалкиловый эфир аминокислоты (0,5 экв),  $0^\circ\text{C}$  (табл.8).

Данный способ позволяет сократить выполнение дополнительных работ, время прохождения реакций и уменьшить процесс протекания рацемизации. Состав и строение фосфоамидов (табл. 8) подтверждены элементарным анализом и данными спектров ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{31}\text{P}$  ЯМР. В ИК-спектрах амидов наблюдаются характерные полосы  $\text{P}=\text{O}$  – поглощения ( $1215\text{-}1230\text{см}^{-1}$ ) и  $\text{NH}$ –поглощения в области  $3100\text{-}3200\text{ см}^{-1}$ . В спектрах  $^{31}\text{P}$ ЯМР амидов сигналы  $\text{NH}$  протонов смещены в более слабое поле и соответствуют 3,63 м.д. В спектрах ПМР сигналы  $\text{NH}$ –протонов представляют собой дублеты в области 8,64-7,90. Имеется вероятность частичного превращения амидной формы (Б) в имидную форму (В).



Такие соображения появились после интерпретации данных ИК-спектров, где дополнительно появляются характерные полосы  $\text{P}=\text{N}$  поглощения в области  $1340\text{-}1360\text{ см}^{-1}$ . В спектрах  $^{31}\text{P}$  ЯМР наблюдаются химические сдвиги от +3,63 до -8м.д. в зависимости от заместителей у атома фосфора и азота. Однако данное соединение не удалось выделить в свободном виде из-за его быстрого перехода в амидную форму (устойчивую форму).

Таблица 8

## Выходы, константы и данные элементного анализа синтезированных соединений

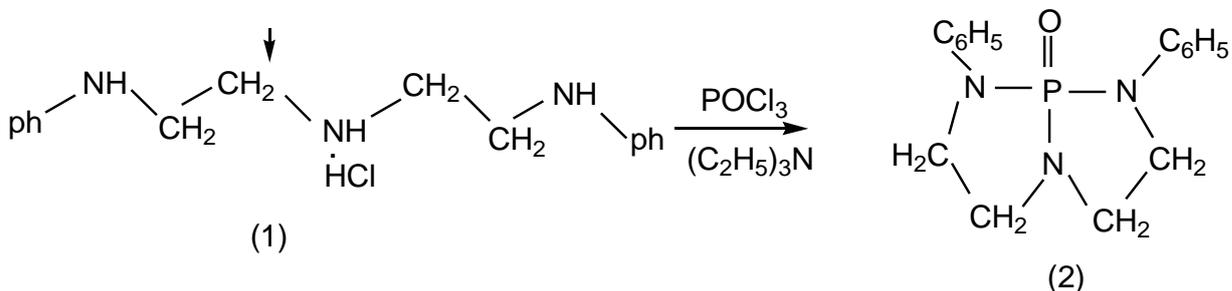
Название соединения	Т. кип. °С (мм)	$n_d^{20}$	$d_4^{20}$	Выход, %	Брутто формула	Найдено %			Вычислено %		
						С <sub>1</sub>	Н	Р	С	Н	Р
Метилловый эфир 2-(бис (4-нитрофенокси) аминофосфорилпропионата (I)	68-70 (1·10 <sup>-4</sup> )	1,4850	1,1140	85	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub> N <sub>3</sub> P (425)	44,88	3,68	7,38	45,18	3,77	7,30
Метилловый эфир 2-(бис (4-нитрофенокси)фосфорил)-аминоацетата (II)	60-62 (1,5)	1,4760	1,0938	80	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>9</sub> N <sub>3</sub> P (411)	43,20	3,33	7,60	43,80	3,41	7,54
Этиловый эфир 2-(бис(4-нитрофенокси)аминофосфорилпропионата (III)	109-111 (1,5)	1,2930	1,1092	61,25	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub> N <sub>3</sub> P (439)	46,52	3,95	7,15	46,47	4,10	7,06
Триэтил-N-фенилимидофосфита (IV)	138-135 (3)	1,5521	1,11	58	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> P	55,66	7,84	12,30	56,04	7,76	12,08
Диэтил-N-метиланилидофосфата (V)	100 (1,5)	1,5080	1,1340	38-40	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> P	54,09	7,42	12,82	54,30	7,45	12,70

## 2.7. Две стадии синтеза 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0] октан 1-оксида

Циклофосфоамид, как алкилирующий агент был получен в качестве препарата 45 лет тому назад Арнольдом [156,157], и спустя некоторое время был применен как антираковой препарат в химиотерапии. Как уникальный метод, реагент также применялся в свободном гидроксिलировании гетероциклических соединений, последовательно как быстро действующий фосфорамидный препарат горчица нашла применение в защите ДНК алкилов. Некоторые другие агенты также были применены до клинических испытаний как защитные группы, останавливающие действия возбудителей. Останавливающее действие, зависело от присутствия в них бис (2-хлорэтил) аминной группы. Они с успехом нашли применение в клиническом и стационарном лечении. Они в основном включают в себя такие соединения, как: фенолмасляную кислоту, производные аминокислоты фенилаланина и др. Спустя некоторое время появилась первая синтетическая фосфоамидная горчица – препарат, проявляющий антираковую активность. Химическое и биологическое исследование на активность фосфорамида горчицы усиленно продолжалось во многих научно – исследовательских лабораториях. Фридмен и сотрудуники подготовили алифатические, ароматические и циклические препараты - фосфордиамиды, фосфортриамиды, эфиры фосфордиамидов, диэфиры фосфордиамидов, как и некоторые фосфордиамидные кислоты, моноэфиры фосфордиамидных кислот N,N-бис(2-хлорэтил) амина. Чуть позже, эти же авторы сообщили о синтезе производных диамидов состава фосфорамидохлоридных перпаратов состава N,N-бис(2-хлорэтил) фосфорамидодихлоридов с фенолом. Противоопухолевая активность этих компонентов была исследована и было сообщен, что некоторые из них показали активность.

В связи с этим нами синтезирован 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0] октан-1-оксид. Эта реакция состоит из циклизации моно-

мера, который открыл путь к интересным гетероциклическим системам, служащим для разведочных работ. Реакция состоит из следующих стадий:



$^{31}\text{P}$  ЯМР – спектр был записан на приборе Varian ДРх300 – спектрометре, рабочая частота которого 101·249 МГц и сдвиги в единицах  $\delta$ -перемещения относительно 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , которая применяется в качестве внешнего стандарта: позитивный сдвиг является слабым полем в ТМС. Оба  $^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{P}$  ЯМР–спектры были записаны на приборе Varian в  $\text{CDCl}_3$  и ТМС, как принятый внутренний стандарт или 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , как внешний стандарт.

$^1\text{H}$  ЯМР – спектр был записан на приборе Varian ДРх300 – спектрометре, с рабочей частотой 62·902 МГц относительно ТМС. Все ЯМР–спектры были записаны в  $\text{CDCl}_3$  и ТМС, в качестве стандарта и как внешний стандарт в 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  относительно в Гц и измерены на приборе VG 707ОН спектрометре.

$^{13}\text{C}$  ЯМР спектр был записан на приборе Varian ДРх300 – спектрометре, рабочая частота которого составляет 62·902 МГц относительно ТМС.

Все эксперименты с водно-чувствительными реагентами проводились в среде сухих безводных растворителей и реактивов. Когда было необходимо растворить ангидрид реагенты были растворены в следующих растворителях:  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ , гексане и хлористом метиле, высушивая с кипячением над  $\text{CaH}_2$  в течение нескольких часов и перегонкой кроме ТЭА. Всегда после прибавления триэтиламина основную фазу высушивали с помощью активированных  $4\text{A}$  молекулярных сит. Все спиртовые фракции перегоняли после активации  $4\text{A}$  над мол.ситом. Реакции контролировали с помощью ТСХ и визуализировали УФ – светом с использованием н-гексана и этилацетата 7:3 (объем/объем) и эфира с гексаном (3:1) в качестве элюента.

## 2.8. Характеристика 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0] октан-1-оксида (2)

Как известно, ранее этот компонент был получен нами с 74% выходом на основе методики [157]. Исследование  $^1\text{H}$  ЯМР – спектра компонента показало, что в молекуле содержится ароматический атом водорода, состоящий из двух наборов мультиплетной линии ( $\delta=7.16-7.22$ , 8H;  $\delta=6.93-6.97$ , 2H). Мультиплет проявляется с низким слабым полем и соответствует орто- и мета-атомам водорода. Мультиплет, проявляющийся в сильном поле, связан парами атома водорода.

$^{13}\text{C}$  ЯМР – спектры присущи только для 4-ёх линий спектров фенильного кольца (рис. 20). Данный ЯМР свидетельствует о присутствии двух фенильных эквивалентных колец. Эти эквивалентные фенильные кольца имеют симметричную структуру в молекуле. Исследование с помощью  $^{31}\text{P}$  ЯМР – спектров показало слабое поле сдвига резонанса. Из данных полученных ниже слабого поля вытекает, что азот анилина не в полной мере имеет вклад электронов в атом фосфора, который был бы охвачен в случае жесткой структуры за счёт покрытых орбиталей расположенных сзади плоскости. Потому, что возникшая симметрия в компоненте может быть сохранена в случае кольцевого строения.

Дипольный момент соединения (2) на основе эксперимента был измерен в бензоле при  $30^\circ\text{C}$  и установлен в области 5,61 Д. Теоретически дипольный момент рассчитывается путем АМ 1 (астин метод 1) – полуэмперическим методом из двух вкладов: точка-заряд = 3,6584 СП гибридные = 1,826 Д, который даёт полный дипольный момент 5,48Д. Это считается вполне сопоставимым с 5,61Д полученным экспериментально в растворе бензола в то время как расчёты по газовой фазе близки значениям, указывающим на взаимодействие растворенного вещества с растворителем.

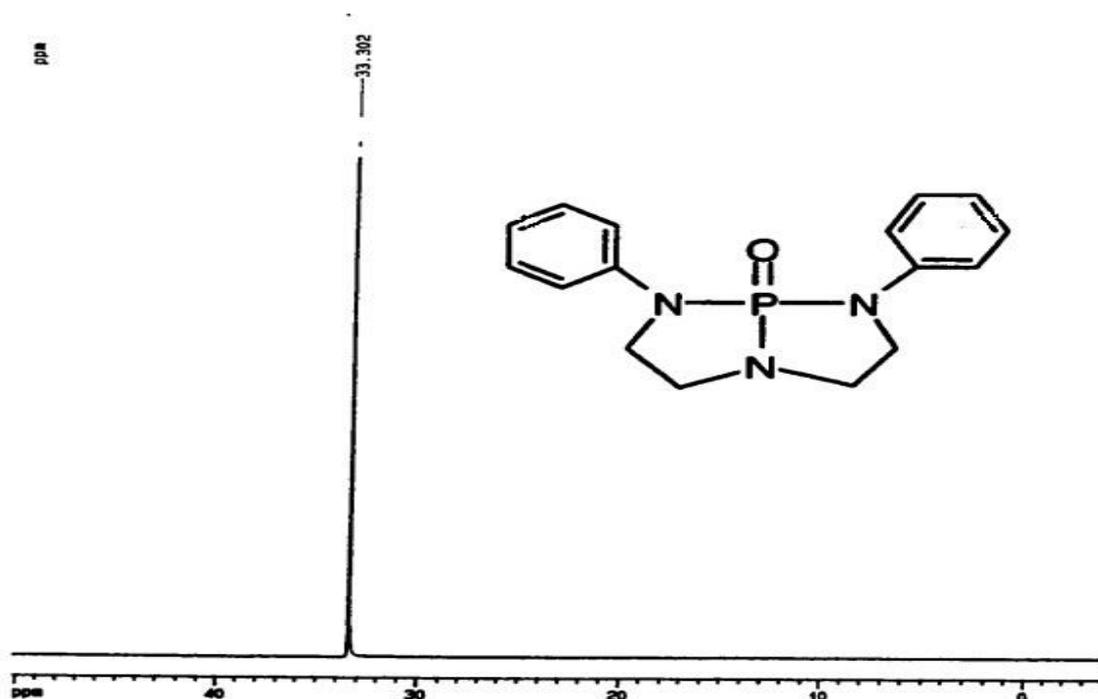


Рис. 20.  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектр 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобикало [3,3,0] октан-1-оксида (2).

На рис. 20, 21 и 22 приведены  $^{31}\text{P}$  ЯМР,  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектры 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобикало [3,3,0] октан-1-оксида (2), подтверждающие структурное соответствие данного соединения.

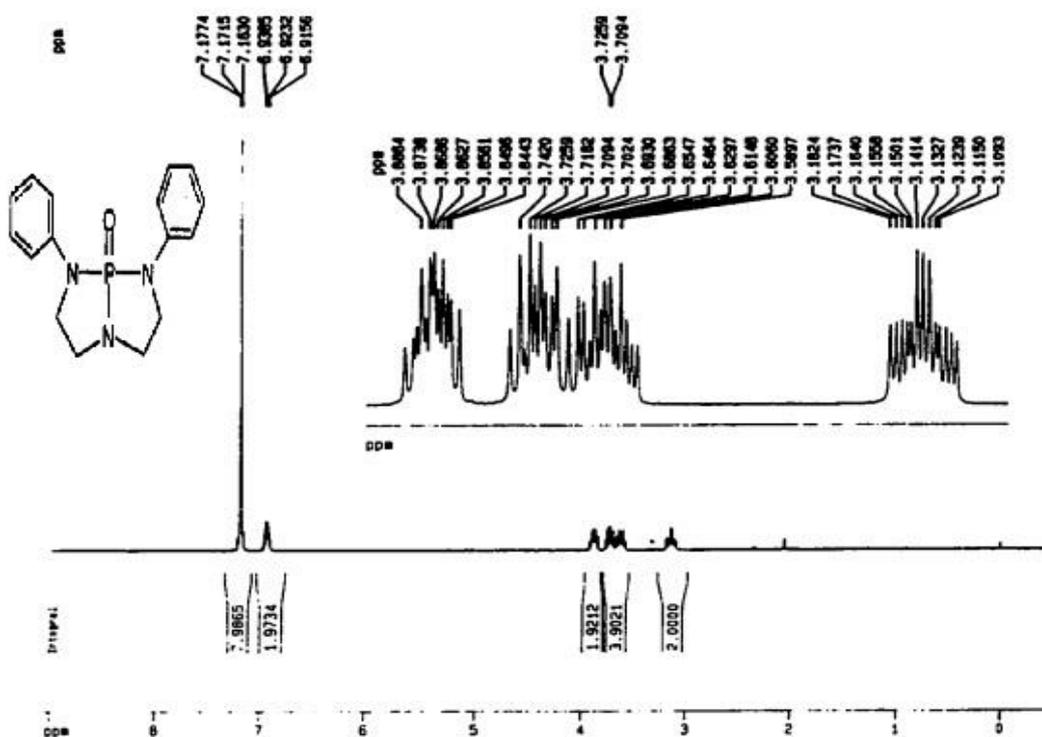


Рис. 21.  $^1\text{H}$  ЯМР – спектр 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобикало [3,3,0] октан-1-оксида (2).

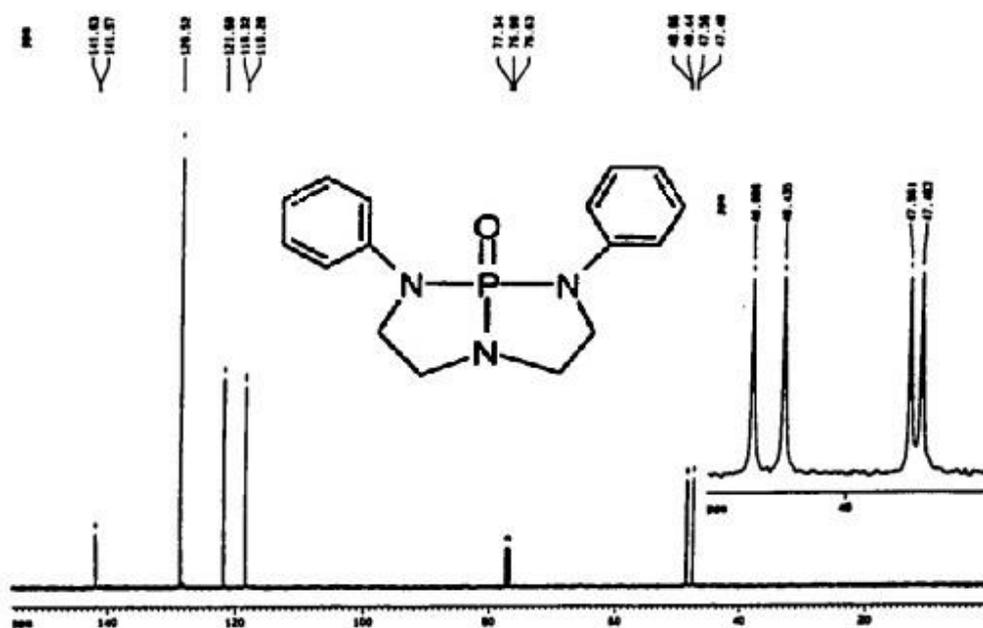


Рис. 22.  $^{13}\text{C}$  ЯМР–спектр 2,8–дифенил–2,5,8–триазо–1–фосфобикало [3,3,0] октан–1–оксида (2).

## 2.9. Исследование дипольных моментов (поляризуемость)

Дипольный момент соединения 2,8–дифенил–2,5,8–триазо–1–фосфобикало [3,3,0] октан –1–оксида по сравнению с другими соединениями содержит  $\text{P}=\text{O}$  группы. Значение 4,2 и 4,59 D в растворе бензола по отношению к трифенилфосфиноксиду ( $\text{Mc } 3\text{P}=\text{O}$ ) 4,34 и 4,53 D, для трифенилфосфиноксида ( $\text{ph } 3\text{p}=\text{O}$ ) 4,30 и 4,31 D для ( $\text{Mc}_2\text{N}$ )  $3\text{P}=\text{O}$  триамидгексаметилфосфорной кислоты. Одно из возможных объяснений является бициклизация с атомом фосфора который в плацдарм положении создает фосформации при этом положений, что приводит к большой поляризации  $\text{P}=\text{O}$  связи с большим косвенным моментом низкого значения  $\text{N}(1) - \text{pN}(2)$  и  $\text{N}(2) - \text{pN}(2)$  валентных углов  $98,8^\circ$ . Появление на это напряжение атомных зарядов – 1,089 на кислород и на фосфор – 2,770 дополнительно подтверждает эту поляризацию.

### 2. Молекулярная структура.

Сравнение длины связей и валентных углов, определяется из значения дипольных моментов и одного измерения кристаллической структуры, кото-

рые показывают, что соответствующие значения очень близки указаниям жёсткости бициклической скелетной структуры. Чуть большие различия присутствуют в ориентациями фенильного кольца по отношению к бициклическому скелету. За исключением различий между ориентациями двух фенильных колец, имеется плоскость симметрии через атом фосфора, кислорода в пространстве атома азота (N<sub>2</sub>) для обеих структур, что с кристаллической структурой и с присутствием метиленовых водородов на соседних атомах углерода, создающий приближенные шахматные позиции, Н/Н несвязанных взаимодействием, который заставит обе из пятичленных кольца из бициклического скелета принять сморщенную конформацию, как в циклопентане, как показывают рентгеновские кристаллические структуры (рис. 23).

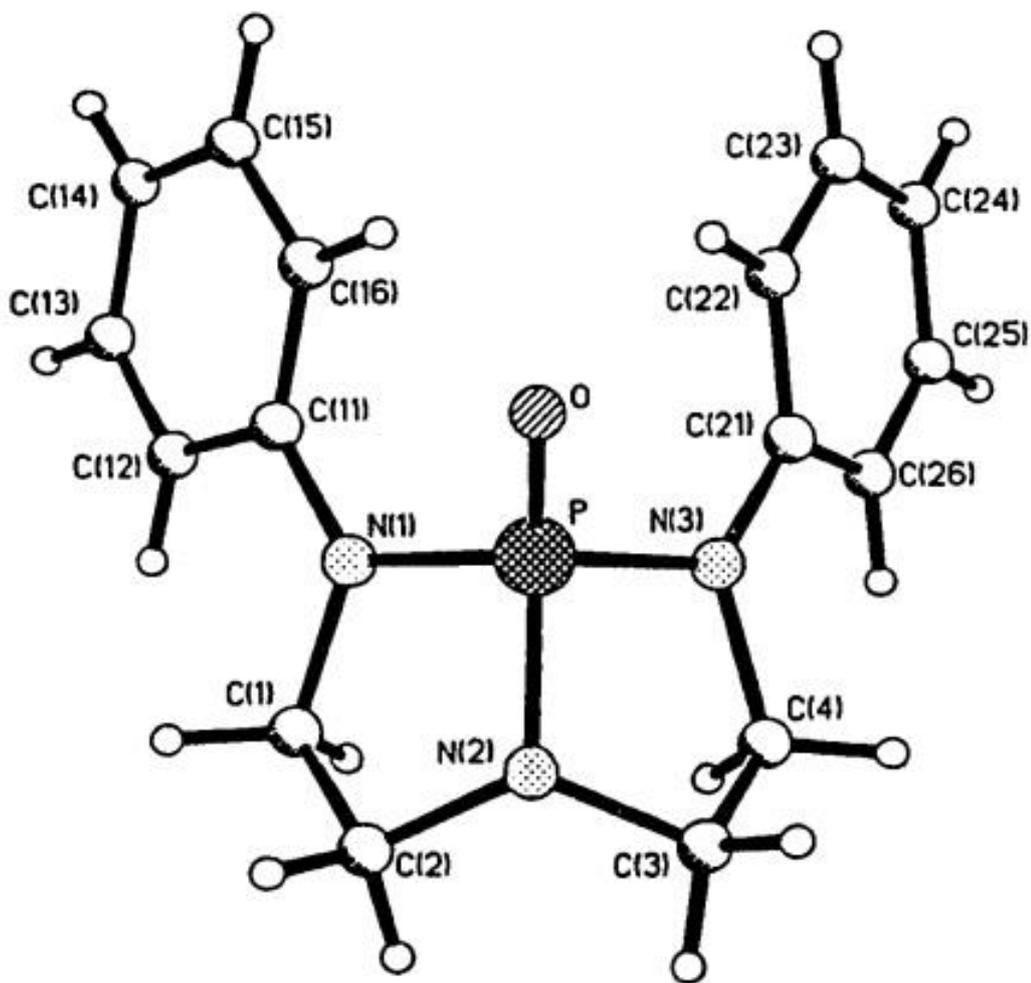
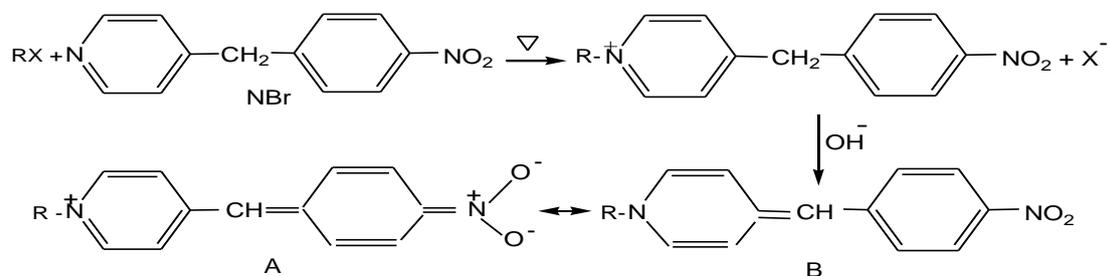


Рис. 23. Структура кристалла 2,8-дифенил-2,5,8- триазо-1-фосфоро-бицикло [3,3,0]-октан-1-оксида в СДCl<sub>3</sub>

## ГЛАВА III. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

### 3.1. Тестирование в пробирке (*in vitro*) путём алкилирования 4-(4-нитробензилпиридина) (НБП) синтезированными фосфорорганическими соединениями

3.1. НБП [4-(4-нитробензил) пиридин] был алкилирован синтезированными фосфорорганическими соединениями в качестве модификатора [154]. Ранее алкилирование НБП при 66<sup>0</sup>С какими - либо компонентами не было изучено. Реакция алкилирования НБП проводилась при 80<sup>0</sup>С, почему-то при этом, не наблюдалось алкилирование НБП. Однако процесс алкилирования НБП протекает по схеме, приведенной внизу, и этот процесс сопровождается образованием двух резонансных форм: А и Б.



В фенилфосфордиамидной и триамидной форме, атом азота в молекуле становится слабоосновным. Поэтому формирование азиридин иона кажется маловероятным. Учитывая этот факт можно было отказаться от процесса алкилирования НБП. Однако опыты показали, что алкилирование в условиях пробирки (*in vitro*) и в естественных условиях (*in vivo*) может, протекать по-разному. Было бы лучше, если бы компоненты были способны в условиях *in vivo* превращаться в продукт производного азиридин иона и далее произвести устойчивый алкилированный НБП.

2. Синтезированные компоненты фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N'-фенилфосфордиамидата (3), фенил N(-4-фенил)-пиперазинил-N'-фенилфосфордиамидата (4) и продукт реакции 1,5- циклизации, 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфолидин-2-оксида (5) были использованы в качестве алкилирующих агентов. Для исследования процесса алкилирования, используемые алкилирующие агенты были растворены в диметилсуль-

фоксиде для приготовления 2 мкМ раствора, 4–4–Нитробензилпиридин (НБП) был растворен в ацетоне, для приготовления 50 мкЛ раствора. В типичном эксперименте, НБП (1мл) в дистиллированной воде (950 мкЛ) был поставлен в трубке с винтовым колпачком и помещен в тест камеру. Затем, перемешивая их периодически и охлаждая льдом, к этой смеси был добавлен раствор алкилирующего агента (50мл) и трубочка с колпачком заново закрывалась.

Содержимое трубки перемешивали и трубку поглубже помещали в термостат при температуре 66<sup>0</sup>С. Контрольный раствор приготовили с отдельными трубками для алкилирующих агентов. Остальные трубки наполнялись алкилирующими агентами и контрольная трубка был заполнена ацетоном. Для каждого алкилирующего агента были подготовлены восемь образцов и восемь контрольных растворов. Для установления интервала времени, набор образцов и контрольных растворов был перенесен из ванны и немедленно помещён в ледяную ванночку в течение 1 минуты для подавления реакции.

Этилацетат (1 мл) и 0,3М NaOH (1 мл) прибавляли к основному раствору, и смесь помещали в воду, термостатированную при 20<sup>0</sup>С в течение пяти минут. Перемешивая и тщательно используя вихревую микстуру, центрифугировали в течение 3-х минут и отделяли фазу. Верхний ацетатный слой отделяли из пустого и использовали для спектрофотометрии в УФ – области. После этого регистрировали спектр поглощения ацетатного слоя, содержащего алкилирующий агент.

Этот эксперимент не был бы выполнен, если не было бы различия в адсорбциях между образцом и контрольными (Clank) при 66<sup>0</sup> и 80<sup>0</sup>С.

### **3.2. Противоопухолевое тестирование в условиях *in vitro***

Некоторые из синтезированных алкилирующих соединений были испытаны в Тегеранском университете Медицинских наук. Также были изучены взаимодействия составов против 60 клеточных линий. Из проверенных соединений 3, 4 и 5 (стр. 63) два состава (4, 5) показали активность против

широкого диапазона клеточных линий (рис. 24). Эти составы были активными даже в ядовитых дозах. Соответствующие данные показывают, что проверенные составы способствуют образованию матрицы для ответа.

Проверка на антираковую активность была проведена на 60 человеческих клеточных линиях, опухоли были выбраны из - за их способности вступать в реакцию последовательно в условиях испытания.

**Иллюстрация.** На рис. 24 показаны три скупые графы (нулевое, минусовое и плюсовая) GI 50, оценивающие три состава 3, 4 и 5 соответствующих соединений. GI 50 концентрация препарата, приводящая к 50% -му запрещению роста клетки. Результаты, которых были вычислены от кривых ответа дозы. Скупой GI 50 для каждого состава был вычислен для всех 60 опухолевых клеточных линий. Различие между GI 50 для специфической клеточной линии и скупым GI 50 установлено в лаборатории университета. Клеточные линии, которые были более чувствительными, показаны как бары, которые проектированы справа от скупого. Несколько клеточных линий особенно чувствительны к этим 2 агентам (Легкое EKVX, Легкое NCI – H 322M, Яичниковый IGROV1, Яичниковый SK–OV–3, Почечный ACHN, Почечный ТК–10, Грудь МДА МВ – 468). Клеточные линии, которые были менее чувствительными, показаны слева от бара. Таким образом, препараты показали способность замедлять как дифференциацию, так и пролиферацию клеток.

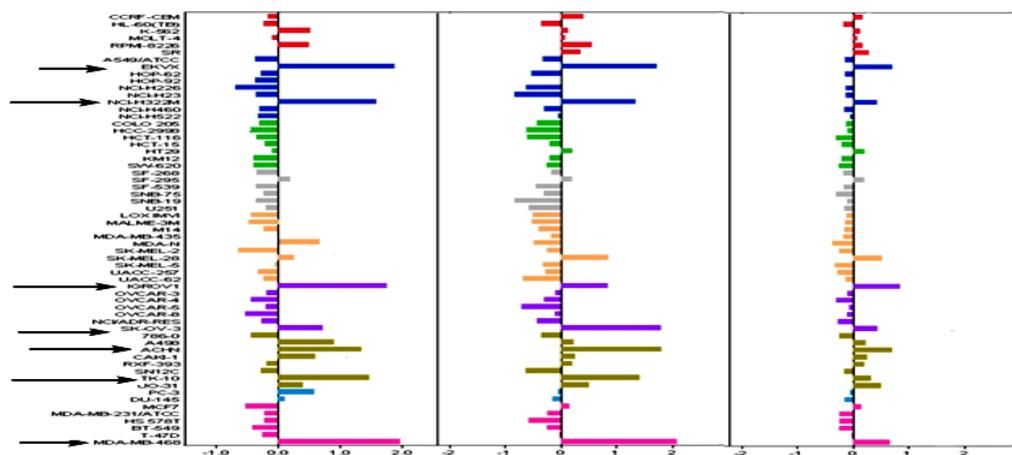


Рис. 24. Антираковая диаграмма синтезированных алкилирующих соединений 3, 4 и 5 против 60-человеческих клеточных линий злокачественной опухоли.

## Глава IV

### 4.1. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР зарегистрированы с помощью приборов «Varian FT-80A» и «Bruker WP-200 SY» в растворах  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  и  $\text{D}_2\text{O}$  относительно тетраметилсилана ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) и 85%-м растворе  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ). Режим съёмки спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  JMODECHO (сигналы) атомов углерода с чётным и нечётным количеством протонов, которые имеют противоположную полярность.

Рентгеноструктурный анализ проводили на приборе Siemens P3/PC, рассеянием рентгеновских лучей под малыми углами.

ИК - спектры записаны прибором ИК - спектрофотометром PE 843 IR в тонком слое или в виде таблеток с KBr.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили для проверки индивидуальности, чистоты синтезированных соединений и контроля прохождения химических реакций. Для ТСХ использовали систему, состоящую из дихлорметан-метанол (9:1), проявитель УФ - лучи и пары йода. ТСХ проводили на пластинках алюминиевой фольги, покрытой слоем силикагеля – «Silufol» (Чехословакия).

Для проведения синтеза исходных веществ, применяли чистые реактивы и растворители марки ХЧ и ЧДА.

Очистку соединений проводили хроматографически на колонке 35x200 мм, носитель G-25, вещество наносили на колонку в смеси с носителем в соотношении 1:1, элюент 60% этилацетата в гексане, фракции по 50-70 мл; контроль методом ТСХ.

При выполнении экспериментальных работ пользовались книгами и монографией [161, 162, 163].

## 4.2. Синтез эфиров дихлорфосфатов

### 4.3. Синтез метилового эфира дихлорфосфата

В коническую колбу с газоотводной трубкой, содержащую 50 мл (82.70 г) (0.54 моль)  $\text{POCl}_3$  при  $-14^\circ\text{C}$ , прикапывают из капельной воронки 22 мл (17.28 г) (0.54 моль) метанола и реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке до прекращения, выделения газообразного  $\text{HCl}$ . Реакция должна проводиться в отсутствии влаги во избежание образования тетрахлорпирофосфорной кислоты. Образовавшийся метиловый эфир дихлорфосфата перегоняют обычной перегонкой при  $62-64^\circ\text{C}$ , получают 53 г (38.16 мл) вещества (I) с выходом 95%,  $R_f$  0.45 (дихлорметан + метанол; 9:1), проявитель УФ – лучи.

На рис. 1 приведен ЯМР-спектр  $^{31}\text{P}$  {H} ЯМР  $\text{Cl}_2\text{POOCH}_3$ (I) в  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги даны относительно  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%), сдвиг, которого равен 0.00 м.д. В спектре одиночный сигнал с 8.342 м.д. характеризуется тем, что в соседнем атоме (фосфор) связанном с  $-\text{OCH}_3$  группой отсутствует протон, значит, в данной системе не проявляется спин-спиновое взаимодействие, приводящее к протонно-магнитному экранированию, поэтому в спектре возникает одиночный сигнал.

### 4.4. Синтез этилового эфира дихлорфосфата

Аналогично методике I из 31.84 мл (23.00 г) (0.5 моль) этанола и 50 мл (82.70 г)  $\text{POCl}_3$  получили, перегонкой при  $167^\circ\text{C}$  53.19 мл (68.70 г), чистый этиловый эфир дихлорфосфата с выходом 65%,  $R_f$  0.43 (дихлорметан + метанол, 9:1), проявитель УФ-лучи. На рис. 2 приведен ЯМР-спектр [ $^{31}\text{P}$  ( $^1\text{H}$ )NMR] данного соединения относительно  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%) (0,00 м.д.). Спектр со сдвигом 6,218 м.д. характеризует этиловый эфир дихлорфосфата (II).

### 4.5. Синтез фенолового эфира дихлорфосфата

К 50.81 г (0.54 моль) фенола прибавляют 50 мл (82.70 г)  $\text{POCl}_3$ , раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и постепенно нагревают до  $70^\circ\text{C}$ , перемешивая при этой

температуре в течение 5 ч. При этом  $\text{POCl}_3$  полностью реагирует с фенолом, т.к. выделение газообразного  $\text{HCl}$  полностью прекращается. Основной продукт перегоняют обычной перегонкой при  $241^\circ\text{C}$ - $243^\circ\text{C}$  на песчаной бане, и получают 100.13 г чистого фенилового эфира дихлорфосфата с выходом 75%,  $R_f$  0.66 (дихлорметан + метанол, 9:1), проявитель УФ – лучи. На рис. 3 приводится ЯМР – спектр полученного продукта:  $^{31}\text{P}$  ( $^1\text{H}$ )NMR в  $\text{CDCl}_3$ . Четкий сигнал, соответствующий сдвигу 4.338 м.д., показывает гомогенность синтезированного соединения (III).

#### 4.6. Синтез п-хлорфенилового эфира дихлорфосфата

Получают аналогично III из 64.67 г (0.54 моль) п-хлорфенола и 50 мл (82.70 г)  $\text{POCl}_3$  перегонкой при  $142^\circ\text{C}$  получают 88.37 г п-хлорфенилового эфира дихлорфосфата с выходом 58%,  $R_{f\text{ТСХ}}$  0.45 (дихлорметан – метанол, 9:1), проявитель УФ – лучи. На рис. 4 приведён ЯМР – спектр протонов в  $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_7\text{OC}_6\text{H}_5\text{Cl}$  по отношению ТМС.

#### 4.7. Синтез фенилового эфира дихлорфосфата

К 50.81 г (0.54.моль) фенола прибавляют 50 мл (82.70 г)  $\text{POCl}_3$ , раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ , и постепенно нагревают до  $70^\circ\text{C}$ , перемешивая при этой температуре в течение 5 ч. При этом  $\text{POCl}_3$  полностью реагирует с фенолом, т.к. выделение газообразного  $\text{HCl}$  полностью прекращается. Основной продукт перегоняют обычной перегонкой при  $241^\circ\text{C}$  -  $243^\circ\text{C}$  на песчаной бане и, получают 100.13г чистого фенилового эфира дихлорфосфата с выходом 75%,  $R_{f\text{ТСХ}}$ 0.66 (дихлорметан + метанол, 9:1), проявитель УФ - лучи.

На рис. 3 приводится ЯМР–спектр полученного продукта:  $^{31}\text{P}$  ( $^1\text{H}$ )ЯМР в  $\text{CDCl}_3$ . Четкий сигнал, соответствующий сдвигу 4.338 м.д. показывает гомогенность синтезированного соединения (III).

#### 4.8. Синтез фенил-N,N-бис(2-хлорэтил) фосфорамидохлорида (2)

Бис(2-хлорэтил) амина гидрохлорид (51.5 г, 0,288 моль), сухой метилхлорид (300 мл) и триэтиламина (58,4 г, 0,577 моль) помещают в 3-х горлую круглодонную колбу, снабженную хлоркальциевой трубкой. Фенил фосфодихлорид (60,8 г, 0,288 моль) растворяют в сухом хлористом метиле (73 мл), который добавляют по каплям к реакционной смеси в течение 25 мин и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Выпавший гидрохлорид триэтиламина удаляют вакуумным фильтрованием. Фильтрат экстрагируют 1М HCl (2x50 мл). После добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия для удаления избытка кислоты, органический слой промывают дистиллированной водой или насыщенным раствором хлорида натрия до нейтральной pH. Раствор сушат безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, а затем подвергают высокому вакууму до постоянной массы.

Конечным продуктом является оранжево - коричневое масло, которое используют без дополнительной очистки. Выход масла составил 81.9 г (89-92%) 232-237°C.

$^1\text{H ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.52-3.72 (m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , 8H), 7.22-7.36 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 41.07 (s, C1), 49.50 (d,  $^3J_{\text{P-C}}=4.8$  Гц, C2), 120.08 (d,  $^3J_{\text{P-C}}=5.7$  Гц, C3), 125.85 (s, C5), 129.70 (s, C4), 149.30 (d,  $^3J_{\text{P-C}}=8.6$  Гц, C8).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.3. Найдено %: C 33.98; H 2.24; 14.72. Вычислено %: C 34.12; H 2.36; P 14.69.

#### 4.9. Синтез фенил-N,N- бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфордиамида (3)

В реакции была проведена небольшая модификация процедуры. Фенил-N,N-бис(2-хлорэтил) фосфорамидохлорид (9.48 г, 29.9 ммоль) в толуоле (30мл) нагревали с обратным холодильником. Анилин (2.76г, 29.6 ммоль) и диазобисцикло [2.2.2] октан (3.41г, 30.4 ммоль) растворили в толуоле (50 мл) и добавили к кипящему раствору фосфорамидохлорида. Реакцию

продолжают в течение 2 ч, перемешивают после добавления хлористого метилена (150 мл). Реакционную смесь экстрагируют последовательно 1м HCl (3 x100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (3x50 мл) и водой (4x100 мл). Органическую фазу сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют, получая винно-красный раствор. Раствор обесцвечивают активированным углём, фильтруют. Растворитель удаляют в вакууме, получают 7.07г (63%) густой массы. Сырой материал растворяют в горячем толуоле (40мл) и оставляют. При охлаждении выпадает осадок, который отфильтровывают, получают 0.365г кристаллического вещества (4%). Кристаллическое вещество перекристаллизовывают из метанола, т. пл. 161.0-162.0°C.

$^1\text{H ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  : 3.41-3.56 (m,  $\text{CH}_2$ , 8H), 6.06 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 9.0$  Гц, N-H, 1H), 6.98-7.35 (m, Ar, 13H).  $^{13}\text{С ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 41.84 (s, C1), 49.51 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 4.7$  Гц, C2), 117.94 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 7.2$  Гц, C3), 120.38 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 4.7$  Гц, C9), 122.19 (s, C5), 125.07 (s, C11), 128.32 (s, бензол), 129.30 (s, C4), 129.72 (s, C10), 139.15 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 1.9$  Гц, C8), 150.17 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 6.6$  Гц, C14).  $^{31}\text{P ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.60 ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400 (N-H), 1492 (P-O-C), 1202 (P=O), 923 (P-O-C аром.).

#### **4.10. (S)–Метилловый эфир 2–(бис–4–нитрофенокси) аминифосфорилпропионата**

В реакционную коническую колбу помещают 2,17 мл  $\text{POCl}_3$  (23,2 ммоль), 6,50г п – нитрофенола (46,7 ммоль) и 250 мл этилового эфира, охлаждают до  $-5$ - $7^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют 6,51 мл триэтиламина (46,7 ммоль). Затем убирают охлаждающую ванну, и реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 ч при  $20^\circ\text{C}$ . На следующий день удаляют растворитель упариванием на ротор - испарителе до появления густой массы, которую растворяют в 250 мл хлористого метилена и охлаждают на ледяной бане и к нему прибавляют 3,25 г (23,2 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L–аланина, затем также по каплям добавляют 6,51 мл (46,7 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель упаривают в вакууме, и остаток очищают на колонне

(5x40см) с сефадексом G-25 (тонкий), элюируют 40% этилацетатом в гексане. Отбирая соответствующую фракцию, упаривают элюат в вакууме, получают 8,5г (5) – метилового эфира 2–бис–(4–нитрофенокси) аминофосфорилпропионата с выходом 85%.

ЯМР - спектр (I):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. 8,64 - 7,90с(м, 4H), 7,40м (4H), 5,34 с(1H), 4,20с(2H), 3,93 - 3,50 м(3H), 3,28 - 2,98м(2H), 1,70 - 1,11м(5H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO)  $\delta$ , 173,65д (J=4,6 Гц), 155,6д(J=6,1 Гц), 145,00д(J=3,4 Гц), 126,96с, 126,71д, (J=34,8 Гц), 123,04-121,56м, 52,67с, 50,51с, 20,11д, (J=7,3 Гц),  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 3,63г.

#### **4.11. Метилловый эфир 2–(бис –(4–нитрофенокси фосфорил–амино-ацетата**

В круглодонную колбу помешают 1,08 мл (11,6 ммоль)  $\text{POCl}_3$ , 3,25г (23,3 ммоль) п–нитрофенола и 250 мл этилового эфира. Реакционную смесь охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям прибавляют 3,25 мл (23,3 ммоль) триэтиламина и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день, растворитель упаривают на ротор-испарителе. Остаток растворяют в 250 мл хлористого этилена и при охлаждении добавляют 46 г (23,2 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина и затем по каплям 3,25 мл (23,3 ммоль) триэтиламина. Далее реакционную смесь перемешивают ещё в течение 8 ч при  $20^\circ\text{C}$ . Растворитель упаривают на ротор - испарителе, остаток пропускают через колонку с сефадексом G - 25 (тонкий), элюируя 60% этилацетатом в гексане. Отбирают фракции, содержащие основной продукт.

Элюат упаривают, получают 3,82 г метилового эфира 2–(бис–(4–нитрофенокси) фосфориламиноацетата с выходом 80%. ЯМР - спектр (II):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO - д6)  $\delta$  8,33д (J=8,9 Гц, 4H), 7,54д (J=8,7 Гц, 4H), 6,86д (J=14,3, 7,1 Гц, 1H), 3,86 дд(J=15,5, 7,1 Гц, 2H), 3,61с (3H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- д6)  $\delta$  171.19, 155.59, 155.55, 126.35, 121.72, 121.68, 52.37, 42.87  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 712, 94 (с).

#### 4.12. Синтез бис (2–фениламиноэтил) амин гидрохлорида

Анилин (21,5 г, 0,231 моль) и N,N – бис (2–хлорэтил) амин гидрохлорид (10,1 г, 0,0570 моль) поместили в круглодонную колбу, добавили метанол (56 мл). Прикрепили обратный холодильник, прокипятили в течение 16 часов, до тех пор пока продукт реакции не превратился в серебряно-белый осадок в виде хлопьев, нерастворимый в реакционной смеси, даже при интенсивном перемешивании. Затем содержимое колбы охлаждали, и выпавший осадок фильтровали. Осадок промывали холодным метанолом и сушили в вакууме до сухого состояния и появления белого осадка. Получили 3,59 г (25%) продукта (1) с т. пл. 235-237,5<sup>0</sup>С. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO – d<sub>6</sub>) δ:3,10 (SCH<sub>2</sub>, 4H), 3.39(S.CH<sub>2</sub>,4H), 5.95 (S, ArNH-, 2H), 6,56-6,65(м, Ar, 6H), 7,08-7,12 (м, Ar, 4H),9,29 (S,(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> NH·HCl,4H), <sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-д6) δ:39,10 (S,CH<sub>2</sub>), 45,85(S,CH<sub>2</sub>), 112,24(S,C<sub>пара</sub>), 116,33(S,C<sub>орто</sub>), (S,C<sub>мета</sub>), 147,9(S,C<sub>ипсо</sub>).

#### 4.13. Реакция бис (2–фениламиноэтил) амин гидрохлорида с хлор-оксидом фосфора

Хлороксид фосфора (1,35г, 8,77 моль) в толуоле (10 мл) был добавлен в течение 45 мин. к суспензионной смеси N,N–бис(2–фениламиноэтил) амин гидрохлорида (5.10) (2,58 г, 8,86 моль) и триэтиламина (3,72 г, 0,0368 моль) в толуоле (90 мл). Смесь поддерживали, перемешивая до полного исчезновения гидрохлорида и хлопьев. К реакционной смеси прибавили воду (200 мл) и перемешивали. Затем экстрагировали хлористым метиленом (600мл), объединенные фазы из метиленхлорида промывали водой (150 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме до появления коричневого полутвердого осадка. Необработанный продукт подвергли анализу с <sup>31</sup>РЯМР, который показал много компонентов в смеси. Смесь растворили в хлористом метилене, смешали с силикагелем и фильтровали, концентрировали до исчезновения желтой краски. Затем растворили в гексане и фильт-

ровали. Получили кристаллы, перекристаллизовали смесью гексана с толуолом и фильтровали. Затем были получены белые кристаллы (0,0775 г). После перекристаллизации из хлористого этилена получили 0,0604 г продукта 5.11. общий выход 1,138 г (74%) ст. пл. 146,5-147, 0<sup>0</sup>С. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ:3,06-3,16 (m, CH<sup>a</sup>, CH<sup>a'</sup>, 2H), 3,53-3,62 (m, CH<sup>b</sup>, CH<sup>b</sup>, 2H), 3,63-3,72 (m, CH<sup>c</sup>, CH<sup>c</sup>, 2H), 3,80-3,88 (m, CH<sup>d</sup>, CH<sup>d</sup>, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, Ar, 8H), <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ:47,52(d<sup>2</sup>, J<sub>p-e</sub>=7.1H<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 48,55 (d<sup>2</sup>, J<sub>p-c</sub>=20.0H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 118,30(d<sup>3</sup>, J<sub>p-c</sub>=3,6H<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 121,60(S, C<sub>7</sub>), 128,52(S, C<sub>6</sub>), 141,60(d<sup>2</sup>, J<sub>p-e</sub>=5,4H<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), <sup>31</sup>Р ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ:33,30; Анализ на син, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OP: Вычислено: С,64,31; Н,6,06; N,14,04. Найдено С,64,12; Н,6·Н; N,14,04.

#### 4.14. Фенил N (4-фенил)пиперазинил -N'- фенилфосфородиамидата (4)

К фенил N,N-бис(2-хлорэтил) фосфорамидохлоридату (2) (7,90г., 0.0250 молекулярной массы) в толуоле (13 мл) добавили анилин (2,30 г., 0,0250 молекулярных массы) и diazobicyclo [2.2.2] октан (ДАБКО) (2,8 г., 0,0250 молекулярной массы) в толуоле (13мл) в течение 20-25 минут; оставили на 18ч. К смеси реакции при охлаждении добавили HCl, (150 мл) и смесь извлекали хлоридом метилена (300 мл.). Объединенные фракции хлорида метилена обработали HCl (200 мл), нейтрализовали бикарбонатом натрия (200 мл). Полученную органическую фазу вымывали водой и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат обесцвечивали активированным древесным углем. После удаления древесного угля фильтрованием, фильтрат сконцентрировали в вакууме до вязкого, оранжевого остатка. Анализ на тонком слое хроматографии на глиноземе, Et<sub>2</sub>O: гексан (3:1) показал три главных компонента (R<sub>f</sub> = 0, R<sub>f</sub>=0,4 и R<sub>f</sub> = 0,6). Остаток был обработан гексаном и в горячем виде к нему добавили, после охлаждения, толуол. Получили белый кристаллический осадок с R<sub>f</sub> 0,4 ТСХ. Повторно перекристаллизовали из толуола т.пл. 137,5-1380<sup>0</sup>С. Получили 0,24 г продукта (V.1.6) (25%).

Спектральные данные:

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2,96-3,00 (м.,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ , 4H), 3,36-3,41 (м.,  $\text{CH}_2$ , 4H), 3,89 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 9.0$  Гц, N – H, 1H), 6,82-7,28 (м., Площадь, 15-ая),  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 44,43(d, Гц,  $\text{J} = 10.0$ ,  $\text{CH}_2$ ), 49,55(d, Гц  $\text{J} = 6.34$ ,  $\text{CH}_2$ ); ( $\delta$  PhO): 120,46 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 4.5$  Гц,  $\text{C}_{\text{орто}}$ ), 124.79(s,  $\text{C}_{\text{пара}}$ ), 129.20 (s,  $\text{C}_{\text{пара}}$ ), 129.90 (s,  $\text{C}_{\text{мета}}$ ), 150.53(d,  $\text{J}_{\text{P-C}} = 6.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{ипсо}}$ );  $\delta$  : PhN: 118.06(d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 7.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{орто}}$ ), 121.90 (s,  $\text{C}_{\text{пара}}$ ), 129.07 (s,  $\text{C}_{\text{мета}}$ ), 139.48 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 1,8$  Гц,  $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ); (d диазо - Ph); 115.48(s,  $\text{C}_{\text{орто}}$ ), 120.23 (s,  $\text{C}_{\text{пара}}$ ), 129.66 (s,  $\text{C}_{\text{мета}}$ ), 151,23(s,  $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.0; MS (ESI-). Ожидаемый для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$  [«м.»Н]-393. Найдено 393,2. Вычислено: Брутто формула  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ : C, 67.17; H, 6.15; N, 10.68. Найдено: C, 67.8 H, 6.20; N, 10.71.

#### 4.15. Синтез 1-(2-хлорэтил)–2-фенокси–3-фенил–1,3,2-дiazофосфолидина – 2 – оксида (5)

Фенил N, N-бис (2-хлорэтил) – N' – фенилфосфородиамидат (3) (3,06 г, 8,20 молекулярной массы) и diaзобицикло [2.2.2] октан ДАБКО (0,920 г, 8,20 молекулярной массы) поместили в сухой толуол (20 мл) и смесь нагрели. Гидрохлорид обработали горячим толуолом. Объединенный органический слой сконцентрировали под уменьшенным давлением и подвергли высокому вакууму, чтобы привести к 1,17 г остатка.  $^{31}\text{P}$  ЯМР показал, смесь 1-(2-хлорэтил)–2-фенокси–3-фенил–1,3,2-дiazофосфолидин–2-оксида (5), и непрореагировавший стартовый материал (3), приводящий к 33% и 67% соответственно. Остаток поместили в сухую хроматографическую колонку на геле кварца, элюировали диэтиловым эфиром : ацетоном (9:1). Последующий испарение растворителя дало белые кристаллы, 0,35-граммовый выход (26%), т.пл. 114,0–115,0 $^{\circ}\text{C}$ .

Спектральные данные:

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.21-3.28 (м.,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.35-3.48 (м.,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.51-3.57 (м.,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.66 (t,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6.91-7.34 (м., Площадь, 10-ая).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 42,33 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 3.62$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 42.74 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 13.58$  Гц  $\text{CH}_2$ ), 43.96 (d,  $\text{J}_{\text{P-C}} = 12.7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 47.21(d,  $\text{J}_{\text{P-C}} = 5.4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); ( $\delta$ , PhO): 120.90 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}}$

=4.5 Гц,  $C_{орто}$ ), 124.89 (d,  $^5J_{P-C} = 1.8$  Гц,  $C_{пара}$ ), 129.33(d,  $^4J_{P-C} = 1.8$  Гц,  $C_{мета}$ ); 150.68 (d,  $^2J_{P-C} = 7.3$  Гц,  $C_{ipso}$ ); ( $\delta$  PhN): 115.97 (d,  $^3J_{P-C} = 4.5$  Гц,  $C_{орто}$ ), 121.74 (s,  $C_{пара}$ ), 129.19 (s,  $C_{мета}$ ), 140.67 (d,  $^2J_{P-C} = 6.3$  Гц,  $C_{ipso}$ );  $^{31}P$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 13.47; MS (ESI-), Ожидаемый для  $C_{16}H_{18}ClN_2O_2P$  [«М.» Н] – 336 Найденной 336.2 Вычисленной: Брутто формула для  $C_{16}H_{18}ClN_2O_2P$ : C, 57.06; H, 5.39; Статья, 10.53; N, 8.32. Найденной: C, 57.08; H, 5.35; 10.62; N, 8.31.

#### 4.16. Синтез 2-фенокси-3-фенил-1-винил-1,3,2-дiazофосфорилидина – 2-оксида (6)

К фенил N, N-бис (2-хлорэтил) -N'-фенилфосфородиамидату (2) (6,34 г, 0,0170 молекулярной массы) добавили по каплям шприцом третбутилокси-калия. Реакционную смесь охлаждали. Затем добавили воды (100 мл) в реакционную колбу. Продукт извлекали хлоридом метилена (300 мл). Объединенный слой хлорида метилена вымывали водой (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме до вязкой, светло-желтой формы, которую кристаллизовали под высоким вакуумом (быстро). Получили 4,99 грамм продукта (98%). Сырой материал кристаллизовали гексан/толуолом. Получили 4,29 грамм продукта (84%); т. пл. 84.0 - 85<sup>0</sup>С.

Спектральные данные:

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.04-3.11 (м.,  $CH_2$ , 1H), 3.21-3.29 (м.,  $CH_2$ , 1H), 3.40-3.49 (м.,  $CH_2$ , 1H), 3.60-3.69 (м.,  $CH_2$ , 1H), 4.21 (d, винил, 1H), 4.38 (ddd, Твердый черный вином, 1H), 6.70-6.78 (м., винил- $H^c$ -1H) 6.85-7.39 (м.0, Площадь, 10-ая).  $^{31}P$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 39.73 (d,  $^2J_{P-C} = 10.78$  Гц,  $CH_2$ ), 42.03 (d,  $^2J_{P-C} = 12.68$  Гц,  $CH_2$ ), 91.50 (d,  $^3J_{P-C} = 10.0$  Гц, винил  $CH_2$ ); ( $\delta$ , PhO) 121.26 ( $\delta$ ,  $^3J_{P-C} = 3.6$  Гц,  $C_{орто}$ ), 125.37 (s,  $C_{пара}$ ), 129.53 (s,  $C_{мета}$ ). 140.48 (d,  $^2J_{P-C} = 6.3$  Гц,  $C_{ipso}$ ); ( $\delta$  PhN): 116.24 (d,  $^3J_{P-C} = 5.4$  Гц,  $C_{орто}$ ), 122.18 (s,  $C_{пара}$ ), 129.48 (s,  $C_{мета}$ ), 150.44 (d,  $^2J_{P-C} = 9.1$  Гц,  $C_{ipso}$ );  $^{31}P$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 8.00.

#### 4.17. N, N –диметиланилин или n, n – диметиламинобензол

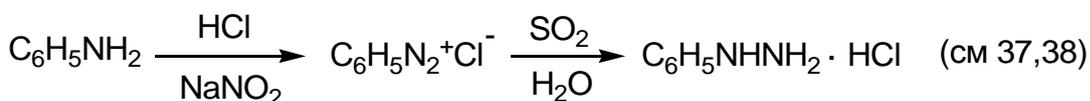
93 г анилина и 200 г метанола превратили в пар и пропустили над катализатором  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (при  $300\text{-}320^\circ\text{C}$ ). Смесь оставили на 2 часа для постепенного охлаждения и перегоняли:  $t_{\text{кип.}} 194^\circ\text{C}$ , выход 80%,  $n_D^{20} 1,550$ .

$(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_5$  желтая жидкость с запахом,  $t_{\text{пл}} 2,5^\circ\text{C}$ ,  $t_{\text{кип}} 194,15^\circ\text{C}$ ;  $d_4^{20} 0,2557$ ,  $n_D^{20} 1,5582$ .

#### 4.18. Этиловый эфир 2–бис–(4–нитрофенокси) фосфорил–аминоацетата

Аналогично методике (5.12) из 2,16 мл (23,2 м моль)  $\text{POCl}_3$ , 6,5 г (46,6 м моль) n–нитрофенола, 6,50 мл (46,6 ммоль) триэтиламина и 2,92г (46,4 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина, 6,50 мл (46,6 ммоль) триэтиламина получают 5,85 г продукта (III) с выходом 61,25%,  $T_{\text{кип}} 109\text{-}111^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{20} 1,2930$ ;  $d_4^{20}$ ; Найдено % с 46,52; Н 3,95 Р 7,15. Вычислено % С 46,44; Н 4,10; Р 7,06.

#### 4.19. Хлоргидрат фенилгидразин



$M_{\text{в.ес}} 108,14$   $T_{\text{кип}} 243^\circ\text{C}$  с. раз.

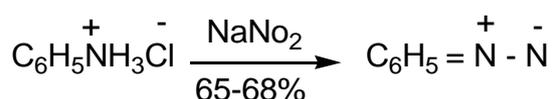
$\rho_{\text{Кв}} 8,80$ , уд. вес 1,097

В стакане, емкостью 250мл, приготовили раствор 18,6 (0,2моль) анилина в 120мл разбавленной (1:1) соляной кислоты. Раствор охлаждали в бане со смесью льда и соли до температуры  $0\text{-}5^\circ\text{C}$  и, при перемешивании по каплям, приливали 10,5г раствора нитрита натрия в 52 мл воды, причем образуется прозрачный окрашенный в желтый цвет раствор соли диазония. Одновременно в конической колбе, емкостью 1л, насыщали 0,5л дистиллированной воды сернистым газом и постепенно в течение 10-15мин добавляли к ней приготовленный раствор соли диазония. Смесь оставляли при комнатной температуре на 30 мин, затем приливали 75мл концентрированной соляной кислоты, нагревали до кипения, переносили в стакан, емкостью 1л, и упарили

до объема 250 мл. К полученному раствору добавляли 1г активированного угля и фильтровали горячим через воронку Бюхнера, в предварительно нагретую колбу Бунзена. Из фильтрата кристаллизуется хлоргидрат фенилгидразин в виде белых пластинок. После охлаждения раствора осадок отсасывали, в воронке Бюхнера промывали небольшим количеством разбавленной (1:3) соляной кислоты и сушили в вакуум – эксикаторе над NaOH. Фильтрат упаривали до половины объема и выделяли вторую порцию хлоргидрат фенилгидразина. Ее можно также выделить путем высаливания поваренной соли.

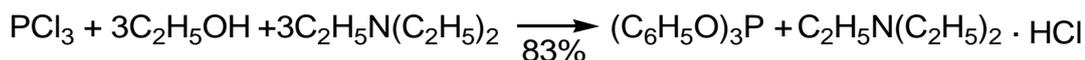
Выход хлоргидрат фенилгидразина составляет 23-25 г (78-90% от теоретического считая на анилин); т. пл., 240<sup>0</sup>С.

#### 4.20. Фенилазид



К смеси 27,70 мл конц. соляной кислоты и 150 мл воды, при перемешивании и охлаждений льдом и солью добавляли по каплям в течение 7 мин 17,7мл фенилгидразина. Хлоргидрат фенилгидразина отделяли в виде мелких белых пластинок. После охлаждения до 0<sup>0</sup> к смеси добавляли 50 мл эфира из капельной воронки, 12,2 г раствора нитрита натрия (NaNO<sub>2</sub>) в 15 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 4-5<sup>0</sup>С (27-30 мин). Смесь перегоняли паром до тех пор, пока не соберется около 400 мл дистиллята. Эфирный слой отделяют. Водный слой экстрагируют эфиром, объединяют с основной порцией эфира, сушат над CaCl<sub>2</sub> и перегоняют в вакууме, (перегоняют осторожно с защитным барьером, взрывоопасно). Колбу помещали на водяную баню при 25-30<sup>0</sup> и отгоняли эфир, затем поднимали температуру выше 50<sup>0</sup>С, отгоняли основную фракцию фенилазида (маслообразный с желтым оттенком). Выход 35%, мол.всс 119,2, T<sub>кип</sub> 41-43<sup>0</sup>С/5 мм нд ст, 66-68/21 мм нд ст.

#### 4.21. Триэтилфосфат



206 г раствора треххлористого фосфора в 130 мл пентана постепенно прибавляли к 300 мл раствора этилового спирта в пентане, содержащем 250г диэтиламина. Реакцию вели при перемешивании и охлаждении ближе к 0<sup>0</sup>С. Легколетучие продукты отгоняли, а остаток перегоняли в вакууме при 105-157<sup>0</sup>С (43/10 мм). Получили 150г (20%) триэтилфосфата.

#### 4.22. Синтез триэтил – N – фенилимидофосфата

В реакционную колбу помещали 8,3г триэтилфосфата в 25мл эфира и по порциям при перемешивании прибавляли 5,5г фенилазида в 20мл эфира. После окончания реакции продукт разгоняли в вакууме  $t_{\text{кип}}$  125-128<sup>0</sup>С (3,5мл). Повторно возгоняли при 118-119<sup>0</sup>С (1,5 мм). Получили 8,1мл (62%) триэтил - N – фенилимидофосфата  $n_D^{20}$  1,489;

Найдено, %    С 55,38    Н 7,83    Р 12, 09

Вычислено, %    С 56, 01    Н 7,78    Р 12, 01.

**Синтез диэтил – N – метиланилиндифосфата** 20,0 г (0,114 моль) диэтилхлорфосфата в 150мл эфира помещают в трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой и холодильником, добавляют по каплям 24,6г (0,28 моль) метиланилина. Спустя 20 мин начинается выпадение кристаллов. Посуду оставляют в холодильнике до следующего дня, осадок отделяют фильтрованием и промывают диэтиловым эфиром. Получают 13г продукта. Продукт перегоняют при 155<sup>0</sup>С,  $n_D^{20}$  1,50. Найдено % 54,09; Н 7, 42; Р12,82. Вычислено 54,30; Н 7, 45; Р12,70.

## ВЫВОДЫ

1. Найден доступный способ синтеза алкил, арил, п-хлорарилловых эфиров дихлорзамещенных фосфорной кислоты с помощью трихлороксида фосфора, как фосфорилирующего агента гидроксильной группы спиртов и фенолов.
2. Осуществлён труднодоступный синтез алкилирующего реагента фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфодиамида, фенил-N-(4-фенил)пиперазинил – N – фенилфосфодиамида и 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2 – diazofosforilidin-2-оксида полученный модификацией «горчицы», как противоопухолевый препарат.
3. Проведено упрощение способа получения фосфоамидных производных аминокислот, заключающееся в одновременном и спонтанном взаимодействии применяемых компонентов в одной реакционной среде, приводящее к синхронному получению конечного продукта. В результате были синтезированы метиловые, этиловые эфиры N – производных динитрофенилфосфоаминокислот и алкил –N-метил (фенил) имидофосфаты.
4. Для синтеза 2,8-дифенил –2,5,8- триаза –1– фосфобицикло [3,3,0] октан –1– оксида разработаны условия циклизации мономера гидрохлорида-бис-диэтилдиамина дифениламина. Установлено, что важную роль в реакции циклизации играют применяемые растворители, обезвоженные с помощью гидрида кальция.
5. Используемые в работе методы ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>31</sup>P ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, масс-спектральный, элементный и рентгеноструктурный анализы, позволили получить важные информации относительно гомогенности и структуры полученных соединений.
6. С помощью рентгеноструктурного исследования уточнено расположение отдельных групп в структуре кристаллического состояния 2,8-дифенил –2,5,8-триаза–1–фосфобицикло [3,3,0]–октан–1–оксида и фенил– N,N–

бис (2 – хлорэтил) –N–фенилфосфоамида. Установлены конформационные состояния этих соединений.

**7.** Синтезированные соединения, такие как: фенил–N–(4–фенил)пиперазинил–N–фенилфосфодиамидата, 1–(2–хлорэтил)–2–фенокси–3–фенил–1,3,2–дiazофосфорилидин–2–оксида, показали себя хорошими алкилирующими агентами при испытание на противоопухолевую активность на 60 человеческих клеточных линиях (*in vitro*), проявляя большую чувствительность к процессу замедления роста клетки, что влияет, как на процесс дифференциации, так и на пролиферацию клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Neuberg, C. /C. Neuberg, U. Pollak // Biochem. –1910. –V.23.–P.515; Ber. –1910. –V.43. – P.2060.
2. Fischer, E. / E. Fischer // Ber. –1914. –V.47. –P.3193.
3. Becky–Goehring, M. / M. Becky–Goehring, J. Sambeth // Angew. Chem. – 1967. –V.69. –P.640.
4. Brigl, P. / P. Brigl, H. Muller // Ber. –1939. –V.72. –P.2121.
5. Zeile, K./K.Zeile, H. Muller, Z. Physiol. // Chem. –1938. –V.256. –P.131.
6. Zervas, L. / L. Zervas // Naturwiss. –1939. –V.27. –P.317.
7. Atherton, F.R./ F.R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd // Chem. Soc. –1945. –P.382.
8. Zervas, L. Dealkylation and debenzylation of triesters of phosphoric acid. Phosphorylation of hydroxy and amino compounds / L.Zervas, I. Dilaris// J. Am. Chem. Soc. –1955. –V.77.–P.5354–5357.
9. Turner, A.F. Studies on Polynucleotides.VI.<sup>1</sup> Experiments on the Chemical Polymerization of Mononucleotides.Oligonucleotides Derived from Thymidine-3' Phosphate<sup>2</sup> /A.F.Turner, H.G.Khorana//J.Am.Chem. Soc. –1959.–V.81.–P.4651–4656.
10. Zelzsche, F. / F. Zelzsche, W. Buttiker // Ber. –1940. –V.73. – P.47.
- 11.Nicholas, A. Milas. Some Salts of the Phosphoric Ester of Vitamin D<sub>3</sub> / Nicholas A. Milas, Pauls Davis, Li-Chin Chiang // J. Am. Chem. Soc. –1955. –V.77. –P.1640–1643.
12. Montgomery, H.A. / H.A. Montgomery, J.H. Turnbull // J. Chem. Soc. – 1958. – P.1963.
13. Bredereck, H. / H. Bredereck, E. Berger, J. Ehrenderg // Ber. –1940. –V.73. –P.269
14. Baddiley, J./J.Baddiley, A. R.Todd // и ряд последующих сообщений. J.Chem. Soc. –1947.– P.648.

15. Zervas, L. Uber eine neue Phosphorylierungsmethode I-Glucosylphosphat / Naturwissenschaften. –1939. –V.27. –P.317.
16. Atherton, F.R./ F.R. Atherton, H.T. Openshaw, R.Todd // J. Chem. Soc. – 1945. –P.382.
17. Orrie, M. Friedman. N-Phosphorylated Derivatives of Diethanolamine<sup>1</sup> / Orrie M.Friedman, Donald L. Klass, Arnold M. Seligman//J.Am.Chem. Soc. –1954.–V.76.–P.916–917.
18. Kenner, G.W./G.W. Kenner, A. R. Todd, F.J.Weymouth // J. Chem. Soc. – 1952. – P.3675.
19. Hayes, D.H. / D.H. Hayes, A. M. Michelson, A. R. Todd // J. Chem. Soc. – 1955. – P.808.
20. Si-Oh Li. Synthesis of N-Phosphorylated Derivatives of Amino Acids<sup>1</sup> / Si-Oh Li, Robert E. Eakin // J. Am. Chem. Soc. –1955.–V.77.–P.1866–1870.
21. Leonidas, Zervas. Dealkylation and Debenzylation of Triesters of Phosphoric Acid. Phosphorylation of Hydroxy and Amino Compounds / Leonidas Zervas, Irene Dilaris //J.Am.Chem.Soc. –1955.–V.77.–P.5354–5357.
22. Leonidas, Zervas. N-Phosphoroamino Acids and Peptides / Leonidas Zervas, Panayotis G. Katsoyannis//J.Am.Chem.Soc. –1955. –V.77.–P.5351–5353.
23. Turner, A. F. Studies on Polynucleotides. VI. Experiments on the Chemical Polymerization of Mononucleotides. Oligonucleotides Derived from Thymidine-3' Phosphate/A.F. Turner,H.G. Khorana//J. Am. Chem. Soc.–1959. –V.81.–P.4651–4656.
24. Zetzsche, F./ F. Zetzsche, W. Buttiker // Ber. –1940.–V.73.– P.47.
25. Bevan,T.H./T.H. Bevan, D.A. Brown, G.I. Gregory, N.Malkin//J. Chem. Soc.– 1953. –P.127.
26. Montgomery, H. A./H.A. Montgomery, J.H. Turnbull//J.Am.Chem.Soc. – 1958. – P.1963.

27. Nicholas, A. Milas. Some Salts of the Phosphoric Ester of Vitamin D<sub>3</sub> / Nicholas A. Milas, Pauls Davis, Li-Chin Chiang // J. Am. Chem. Soc. –1955. –V.77. –P.1640–1643.
28. Kosolapoff, G. M. Общий обзор ранее имеющейся литературы / Organophosphorus Compounds, John Wiley and Sons. / G. M. Kosolapoff // –New York. –1950.
29. Levene, P.A./P.A.Levene,A.Shormueller//J.Biol.Chem.–1934.–V.105. –P.547.
30. Langheld, K.// Ber. –1910.–V.43.–P.1857.
31. Corby, N.S. / N.S. Corby, G.W. Kenner, A.R. Todd // J. Am. Chem. Soc. – 1952.–P.3669.
32. Cherbuliez, E. с сотр.см.ряд статей в Helv. Chim. Acta между 1953 и 1960 г./ E. Cherbuliez, J. Rabinowitz // Helv. Chim. Acta. –1956. –V.39. – P.1461.
33. Moffatt, J. G..Carbodiimides.VII.<sup>1</sup> Tetra-p-nitrophenyl Pyrophosphate, a New Phosphorylating Agent/ J.G. Moffatt, H.G. Khorana//J.Am.Chem. Soc. –1957.–V.79. –P.3741–3746.
34. Gilham, P.T./P.T. Gilham, G.M. Tener // Chem. & Ind.–London.–1959. – P.542.
35. Michael, Smith. Carbodiimides. VIII.<sup>1</sup> Observations on the Reactions of Carbodiimides with Acids and Some New Applications in the Synthesis of Phosphoric Acid Esters / Michael Smith, J.G. Moffatt, H.G. Khorana // J. Am. Chem. Soc. –1958. –V.80. –P.6204–6212.
36. Levene,P.A.Synthesis of the phosphoric esters of hydroxyamino acids: i. the synthesis of dl-serinephosphoric acid /P.A. Levene, A. Schormüller // J. Biol. Chem. –1934. –V.105.–P.547-562.
37. Plimmer, R. H. / J. Biochem. –1941.–V.35.–P.461.
38. Ferrell, R. E. / R. E. Ferrell, H. S. Olcott, H. Fraenkel-Courat // J. Am. Chem. Soc. –1948. –V.70. –P.2102.

39. Seegmiller, J. E./J.E. Seegmiller, B.L. Horecker // J. Biol. Chem. –1951. –P.192–175;/M.Viscontini, C.Oliver // Helv. Chim. Acta. –1953. – V.36. – P.466.
40. Velluz, L. / L.Velluz, G. Amiard, J. Bartos // Bull. Soc. Chim. – France. – 1948. – P.871.
41. Viscontini, M./ M.Viscontini, G. Bonetti, P. Karrer // Helv. Chim. Acta. – 1949. –V.32. –P.1478.
42. Elbert, A.Peterson.Preparation of Crystalline Phosphorylated Derivatives of Vitamin B<sub>6</sub>/A. Elbert Peterson, A. Herbert Sober//J. Am. Chem. Soc. –1954.–V.76. –P.169–175.
43. Wilson, A. N. First phosphorylated pyridoxamine with phosphorus pentoxide in syrupy phosphoric acid / A.N. Wilson, S.A. Harris // J. Am. Chem. Soc. –1951. –V.73. – P.4693.
44. Zetzsche, F. / F. Zetzsche, W. Buttiker // Ber. –1940.–V.73.– P.47.
45. Montgomery, H.A.C./ H.A.C. Montgomery, J.H.Turnbull // J. Chem. Soc. – 1958. – P.1963.
46. Nicholas, A. Milas. Some Salts of the Phosphoric Ester of Vitamin D<sub>3</sub>/ Nicholas A. Milas, Pauls Davis, Li - Chin Chiang// J. Am. Chem. Soc. –1955. – V.77. –P.1640–1643.
47. Khorana, H.G. Новые направления в химии биологические важных эфиров фосфорной кислоты / H.G. Khorana // Изд. Мир. –Москва. –1964. –С.29-33.
48. Трофимов, В.А. Синтез тиаминпирофосфата (кодекарбоксилазы) фосфорилированием тиамин/В.А.Трофимов, А.В.Артемов, С.Ф. Малышева, Н.К. Гусарева и др. // Tetrahedron Lett. –2012. –V.53. № 19. – P.2424–2427.
49. Langheld, K. // Ber. –1910. – V.43. – P.1857.
50. Plimmer, R. H. / R. H. Plimmer, W. J. Burch // J. Chem. Soc. – 1929. –P.292.

51. Corby, N. S. / N. S. Corby, G. W. Kenner, A.R. Todd // J. Chem. Soc. –1952. – P.3669.
52. Atherton, F. R. / F. R. Atherton, A. R. Todd // J. Chem. Soc. –1947. –P.647.
53. Corby, N. S. / N. S. Corby, G. W. Kenner, A. R. Todd // J. Chem. Soc. – 1952. – P.1234.
54. Moffatt, J.G. Carbodiimides.VII.<sup>1</sup> Tetra-p-nitrophenyl Pyrophosphate, a New Phosphorylating Agent/J.G. Moffatt, H.G. Khorana // J. Am. Chem. Soc.–1957.– V.79. –P.3741–3746.
55. Gilham, P.T. / P.T.Gilham, G.M. Tener//Chem. & Ind. London. – 1959. – P.542.
56. Cherbuliez, E. / Cherbuliez E., Cordahi C., Rabinowitz J. // Helv. Chim. Acta. –1960.–V.43.–P.863.
57. Tener, G.M. // J. Am. Chem. Soc.–1961.–V.83.– P.159.
58. Michael, Smith. Carbodiimides.VIII.<sup>1</sup> Observations on the Reactions of Carbodiimides with Acids and Some New Applications in the Synthesis of Phosphoric Acid Esters / Michael Smith, J. G. Moffatt, H. G. Khorana //J. Am. Chem. Soc. –1958.–V.80.–P.6204–6212.
59. Samuel, B. Weiss. A mammalian system for the incorporation of cytidine triphosphate into ribonucleic acid / Samuel B. Weiss, Leonard Gladstone // J. Am. Chem. Soc.–1959.–V.81.–P.4118–4119.
60. Bailly, O. // Ann. Chim. Paris.–1916.–V.6.– P.133.
61. George, P. Lampson. Phosphoric esters of biological importance: i. the synthesis of propanediol phosphate /George P. Lampson, Henry A. Lardy // J. Biol. Chem. –1949.–V.181.–P.697–700.
62. Harvey, W.E./W. E. Harvey, J. J. Michalski, A.R. Todd // J. Chem. Soc. –1951.–P.2271.

63. Levene, P.A. The partial synthesis of ribose nucleotides: i. uridine 5-phosphoric acid /P. A. Levene and R. Stuart Tipson // J. Biol. Chem. –1934. – V.106. –P.113–124.
64. Levene, P.A./ P.A. Levene, R.S. Tipson // J. Biol. Chem. –1937.–V.121. –P.113.
65. Michelson, A. M./A. M. Michelson, A. R. Todd // J. Chem. Soc. –1949. – P.2476.
66. Robert, Warner Chambers. Nucleoside Polyphosphates. IV.<sup>1</sup> A New Synthesis of Guanosine 5'-Phosphate /Robert Warner Chambers, J.G. Moffatt, H. G. Khorana // J. Am. Chem. Soc. –1957, –V.79.–P.3747–3752.
67. Brown, D.V. Бензилиденные производные рибонуклеозидов, полученные при реакции бензальдегида с рибонуклеозидом, катализируемой кислотой, имеют аналогичную структуру и не являются 3', 5'-о-бензилиденными производными, как мы полагали ранее /D.V. Brown, L.J. Haynes, A. R. Todd // J. Chem. Soc. –1950.– P.3299. Smith M./ Бензилиденные производные действительно получают легче, чем соответствующие изопропилиденные производные, и поэтому представляют собой более удобные синтетические промежуточные продукты (D.V. Brown, M. Smith, H.G. Khorana//Methods in Enzymology, S.P. Colowick, N.O. Kaplan, eds./ Academic Press. –New York.
68. Jachimowicz, Z. / Biochem. –1937.–V.292.– P.356.
69. Gulland, J. M. / J. M. Gulland, G. L. Hobday // J. Chem. Soc.–1940. –P.746.
70. Bredereck, H. / H. Bredereck, E. Berger, J. Ehrenderg // Ber. –1940. –V.73.–P.269.
71. Baddiley, J. / J. Baddiley, A. R. Todd // J. Chem. Soc.–1947.– P.648.
72. Ross, H. Hall. Nucleoside Polyphosphates. II. A Synthesis of Uridine-5'-di-and-Triphosphate / H.Ross, H.G.Khorana // J. Am. Chem. Soc.–1954. – V.76.–P.5056–5060.

73. Smaith, M.//in Biochemical Preparations, A. Meister, ed. John Wiley and Sons. –New York. –1961.–V.8.– P.133.
74. Michelson, A. M. / A. M. Michelson, A. R. Todd // J. Chem. Soc. –1949. – P.2476.
75. Kosolapoff, G.M. Organic phosphorus compounds. Wiley-Interscience, a Division of John Wiley & Sons, Inc./ G.M. Kosolapoff // New York-Sydney-Toronto.–1973.–V.5.– P.154.
76. Российская, П.А.К изучению реакции гликоля с трёххлористым фосфором и хлорангидами Меншуткина /П. А. Российская, М. И. Кабачник // Изв. АН ССР. ОХН.–1947.– С.509–514.
77. Caven, R.M. // J. Chem. Soc.–1902.–V.81.–P.1368.
78. Holmsted, B. // Acta physiology. Scand. 25. Supplem.–1951.–P.90.
79. Walczynska, J. // Roczn. Chem. –1926.–V.6.– P.110.
80. Saunders, B.C. / B. C. Saunders, G. I. Stacey, F. Wild, J. Wilding // J. Chem. Soc.–1948.– P.699.
81. Российская, П. А./ П. А. Российская, М.И. Кабачник//Изв. АН ССР. ОХН.–1947.–С.509.
82. Gerrard, W.//J. Chem. Soc.–1940.– V.1461.–P.464.
83. Gamrath, H.R. /Am. пат. 2750399 // Ch. A.–1957.– V.51.– P.458.
84. Kosolapoff, G. M.// Organophosphorus compounds. –New York.–1950.
85. Гефтер, Е.И.Фосфорсодержащие мономеры и полимеры / Е.И. Гефтер // Изв. АН СССР.–Москва.–1968.– С.288.
86. Кабачник, М.И. Исследования в области фосфорорганических соединений /Эфиры винилфосфиновой кислоты//Изв. АН СССР.ОХН. – 1947.– № 2.– С.233–234.
87. Toy, A.D. Allyl Esters of Phosphonic Acids. I. Preparation and Polymerization of Allyl and Methallyl Esters of Some Arylphosphonic Acids // J. Am. Chem. Soc.–1948.–V.70.–P.186–188.
88. Kunz, P.//Ber. –1994. – V.27. – P.2559.

89. Lammel, W. / W. Lammel, R. Engelhard // Pat. 338981 Gr. Brit. Chem. Zbl.–1931.–P.2264.
90. Кабачник, М.И. О реакции окиси этилена с трехбромистым фосфором/М.И.Кабачник, П.А.Российская//Изв.АН СССР.ОХН. –1947. –№ 4.– С.389–395.
91. Российская, П. А. О превращении  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$  – трихлорэтилового эфира фосфористой кислоты в соединения пятивалентного фосфора/П. А. Российская, М. И. Кабачник // Изв. АН СССР. ОХН.–1946.– №3. – С.403–410./Исследование в области фосфорорганических соединений.1.О реакции окиси этилена с треххлористым фосфором // Изв. АН СССР. ОХН.–1946.– № 3.– С.295–304.
92. Кабачник, М.И. О смешанных  $\beta$ -хлорэтиловоарилловых эфирах фосфористой кислоты / М.И. Кабачник // Изв. АН СССР. ОХН. –1947. – № 6.– С.631–639.
93. Кабачник, М. И. Исследования из области фосфорорганических соединений / М. И. Кабачник, П. А. Российская//Изв. АН СССР. ОХН. – 1948.– № 1.–С. 95–100.
94. Kolka, A. J. Pat. 2866809 USA // РЖХ. – 960.– 81992.
95. Гефтер, Е.Ж. Способ получения неплавких или высокоплавких фосфорсодержащих полиэфиров / Е.Ж. Гефтер, И.К. Рубцова//Авт. св. СССР.132404. –1960.РЖХим.–1961. 23П200.
96. Гефтер,Е.Л.Синтез дихлорангидриды арилфосфорных кислот (арилдихлорфосфаты)/Е.Л. Гефтер//А.с.130898 СССР. Заявление 20.10.59 / Бюл. изобрет. –1960. –№16.– С.12.
97. Гефтер, Е. Л.//ЖВХО. –1960.– Т. 5.– № 5.– С. 479.
98. Гефтер, Е. Л.// Журн. общ. химии. –1969.– Т.31.– С. 949.
99. Камай, Г. Х. О реакции взаимодействия некоторых хлоридов фосфора (V) с дивиниловым эфиром / Г.Х. Камай, В.С. Цивунин // Докл. АН СССР. –1959. –Т. 128.– С. 543.

100. Цивунин, В.С. Взаимодействие пятихлористого фосфора с алкилаллиловыми эфирами: дис. канд. хим. наук./ В.С.Цивунин. –Казань. –1960.
101. Ивин, С. З./С. З.Ивин, К. В. Караванов // Журн. общ. химии.–1959. – Т. 29.– С. 543.
102. Shimmelshmidt, K./ K. Shimmelshmidt, W.Denk / Pat.1023033 BRD // РЖ Хим. –1960.– Р.2082.
103. De Wittom, E. G. Pat. 2862949 USA // Chem. Abstr.–1960. –V.54. – Р.1312.
104. Гефтер, Е.Л. Фосфорорганические соединения, получаемые на основе циклических окисей/Е. Л. Гефтер, М. И. Кабачник//Успехи химии. –1962.–Т. 31.– №3.– С. 285.
105. Трофимов, В.А. Фосфин в синтезе фосфорорганических соединений / В.А.Трофимов, М.К. Гусарева // Успехи химии. – 2009. –№1. –С. 215-302.
106. Коршак, В.В./В. В.Коршак, И. А. Грибова, В. К. Шитиков //Изв. АН СССР. ОХН. –1958. – С. 210.
107. Acker, L. // Chem. Ber. –1955. –V.88. – Р.376.
108. Гефтер, Е. Л./ Е. Л. Гефтер, М. И. Кабачник // Успехи химии, –1962. –Т. 31.–№ 3. –С.285.
109. Кабачник, М. И. О превращении  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$ -трихлорэтилового эфира фосфористой кислоты в соединения пятивалентного фосфора / М. И. Кабачник, П. А. Российская // Изв. АН СССР. ОХН. –1946. –№ 3. – С. 403–410.
110. Гефтер, Е.Л.// Журн. общ. химии.– 1955. –Т. 28.– С. 1908.
111. Leupold, E./E. Leupold, W. Denk, H. Zorn // Pat. 964046 BRD. РЖ Хим. –1958. –Р.29757.
112. Гефтер, Е. Л. / Е. Л. Гефтер, М. И. Кабачник // Успехи химии, – 1962. –Т. 31.–№ 3. – С. 285.
113. Гефтер, Е. Л. А.с. 130898 СССР. Заявл. 20.10.59 // Бюл. изобрет.

–1960.– №16.– С.12.

114. Leupold, E. / E. Leupold, W. Denk, H. Zorn / Pat. 964046 BRD // РЖ Хим.–1958.– Р.29757.
115. Камай, Г.Х. Присоединение полных эфиров фосфористой и фосфинистых кислот к сопряженным системам / Г.Х. Камай, В.А. Кухтин. ЖОХ. – 1958. –Т.28. –№ 4.– С. 939–941.
116. Цивунин, В. С. // Дис. канд. хим. наук. – Казань. – 1960.
117. Kosolaroff, G. M. // J. Amer. Chem. Soc. –1971. –V.70. – Р.1948.
118. Гефтер, Е. Л. // Хим. наука и пром-сть. – 1958. – Т.3. – С.544.
119. Foord-Moore, A. H. / A.H. Foord-Moore, J.H. Williams // J. Chem. Soc. – 1947. – Р. 1465.
120. Соборовский, Л.З./ Л.З. Соборовский, Ю. М. Зиновьев, Л.И. Мулер //Докл. АН СССР. –1958. –Т.109. –С.98. // Журн. общ. химии. – 1959. – Т. 29. – С. 3947.
121. Гефтер, Е. Л. / Е.Л.Гефтер, Ю.Юлдашев // Пласт. массы. – 1962. – №2. – С. 49.
122. Гефтер, Е.Л./Е. Л.Гефтер, П.А.Мошкин//Пласт. массы. –1960.–№ 4. – С.54.
123. Кабачник, М. И. Винилфосфиновая кислота и некоторые её производные/М.И. Кабачник, Т.Я.Медведь//Изв. АН СССР.ОХН. –1959. –№ 12. – С. 2142–2145.
124. Колесников,Г.С.Высокомолекулярные соединения/Г.С. Колесников, Е. Ф. Родионова // –1959. –Т.1.– № 4.– С.641.– № 3. –С. 367.
125. Цивунин, В. С. Взаимодействие пятихлористого фосфора с алкил-алиловыми эфирами / Г. Х. Камай, В. В. Кормачев // Журн. общ. химии. –1966. –Т.36. –С. 1663–1670.
126. Цивунин, В. С. // Дис. канд. хим. наук. –Казань. –1960.
127. Гефтер, Е.Л. / А. с. 130898 СССР. Заявл. 20.10.59 // Бюл. изобрет. –1960. – №16. – С. 12.
128. Гефтер, Е. Л. // ЖВХО. –1960. –Т. 5.–№ 5. – С. 479.

129. Гефтер, Е. Л. / Е. Л. Гефтер, И. А. Рогачева // Журн. общ. химии. –1961.–Т.31. – С. 955.
130. Кабачник, М. И. Окиси фосфинов, содержащие винильную группу при атоме фосфора/М. И. Кабачник, Т.Я. Медведь, Ю.М. Поликарпов // Докл. АН СССР. –1960. –Т.135. –№ 4. – С.849–852.
131. Senear, A.E./A. E.Senear, W.Valient, J.Wirth // J. Org. Chem. –1960. – V. 25. – P.2001.
132. Кабачник, М.И.Синтез окиси дифенил винилфосфина/М.И.Кабачник, Т.Я. Медведь, Ю.М. Поликарпов, К.С. Юдина // Изв. АН СССР. ОХН. –1961. –№ 11. – С.2029–2031.
133. Кабачник, М.И. Литийорганических соединения в синтезе эфиров алкил – и арилфосфинистых кислот/Е.Н.Цветков//Изв. АН ССР. ОХН. –1960. – № 1. – С.133–134.
134. Цветков, Е. Н. Метод синтеза третичных винилфосфинов их окисей/Е. Н.Цветков, М. И. Кабачник, Чжун–юй Чжин//Докл. АН СССР ОХН. –1960. – Т.135. – № 3. – С. 603–605.
135. Пудовик, А.Н.Реакция получения эфиров фосфоновых кислот //Успехи химии. –1954. – Т. 23. – № 5. – С. 547.
136. Кабачник, М. И. Ориентация присоединения и реакционная способность винильной группы в реакциях вторичных аминов с винильными соединениями трёх– и пятивалентного фосфора / М. И. Кабачник, Е.Н. Цветков, Чжун-юй Чжин // Журн. общ. химии. –1962.–Т.32. – С. 3340–3350.
137. Кабачник, М. И. К вопросу о таутомерии N – ациламинофосфатов и N–ациламинофосфинатов/М.И.Кабачник, Т.Я.Медведь, Ю.М. Поликарпов, К.С.Юдина // Изв. АН СССР. ОХН. –1962.– №9. –С.1584–1589.
138. Gaven, R. M. // J. Chem. Soc. –1902.– V.81. – P.1368.
139. Holmsted, B. // Acta physiolog. Scand.25. Supplem. –1951.– P.90.

140. Российская, П.А.К изучению реакции гликоля треххлористым фосфором и хлорангидридами Меншуткина / П.А.Российская, М.И. Кабачник // Изв. АН СССР. ОХН. – 1947. –№ 5. – С. 509–514.
141. Gamrath, H. R. /Ам. пат. 2750399 // Ch. A. –1957. –V.51. – P.458.
142. Коршак, В.В. Исследование в области фосфорорганических полимеров. Сообщение 4. О полиэфирах некоторых фосфиновых кислот и гидрохинона/В.В. Коршак, И.А. Грибова, М.А.Андреева // Изв. АН СССР. ОХН. –1958. –№ 7. –С.880-885.
143. Anger, V./V.Anger, P. Dupuis // C.r. –1908. –V.146.– P.1151.
144. Кабачник, М.И. Винилфосфиновая кислота и некоторые её производные/М. И. Кабачник, Т.Я. Медведь // Авт. свид. № 116882; Бюлл. изобр. –1958.–№12. –С.28, Изв. АН СССР. ОХН. –1959. –№ 12. – С. 2142–2145.
145. Зиновьев, Ю. М. Взаимодействие пятихлористого фосфора с некоторыми галоидолефинами / Ю.М. Зиновьев, В.Н. Кулакова, Л.З. Соболевский // Журн. общ. химии. –1957. –Т. 27. –С.151–156.
146. Анисимов, К.Н./ К.Н. Анисимов, Н. Е. Колобова, А.Н. Несмеянов // Изв. АН СССР.ОХН. –1956. –С. 23.
147. Kosolapoff, G. M.//Organophosphorus compounds. –New York.–1950.
148. Chavane,V. // Bull. Soc.Chim.–1948.–V.27.–P.774. Pat. 2304156 USA; Abstr. –V.944. –P.754; Pat.2328358 USA; Chem.Abstr. –1943. – P.3261.
149. Finkelstein, J.//J. Amer. Chem. Soc. –1946. –Vol.68. – P. 2397.
150. Kosolapoff, G. Addition reactions in phosphorganic syntheses. II. The addition of posphorus pentachloride to normal olefins/G. Kosolapoff// Ibid. –1947.–V.69. –P. 2112.
151. Fridman, O. M. / O. M.Fridman, A. M. Sllidman // I. Am. Chem. Soc. –1954. –V.76. – P.655.
152. Fridman, O. M./O.M.Fridman, E.Boder //At. oll. I. Med. Chem.–1963. – P.655.

153. Garifjanov, A.R./A.R.Garifjanov, R.R.Davletshin, A.V.Taracov, S.A. Koshkin//Avstr.XV intern. conf. on the chemictry of phosph.comp. (ICCP-15). – Saint – Petersburg. – 2008. – P. 242.
154. Sharma Dhiman, C. int. // J. Pharm bic. –2010. –V.2.4. –P. 6367.
155. Vekatachalam,Т.К./Т.К.Vekatachalam, M.Sarguis, S.Gazi, F.M. Uckun // Bioog. Med. Chem. – 2006.–V.14. –P.6420.
156. Кабачник, М. И. О реакции альдегидов с хлорфосфинами / М.И. Кабачник, Е. С. Шепелева // Изв. АН СССР. ОХН. –1953.–№5. – С. 862–868.
157. Arnold, H./ Bourseaux // Angew. Chem. –1958. – V.70. – P.539.
158. Соколовский, М. А. / М. А. Соколовский, П. М. Завлин // Авт. свид.–№№116878.119180.121442; Бюлл. изобр. –1958.–№12.–С.28. –1959. –№ 8.–С.10.,– 1959.–№15 – С.24.
159. Ru-Yu, Chen. Synthesis and properties of novel amino acid linked phosphoryl nitrogen mustard derivatives/ Ru-Yu Chen, Hui - Lin Wang, Jia Zhou // Heteroatom Chemistry. –1994. – №5. – P.497.
160. Мастрюкова, Т. А. и др. Роль стерических факторов в механизме избирательной токсичности фосфорорганических инсектицидов, содержащих фрагментов аминокислот/Т.А.Мастрюкова//Изв.АН СССР. Сер. Биол. – 1982. –№ 2. – С.242 – 247.
161. Кабачник, М.И. Химия фосфорорганических соединений, избранные труды / М.И. Кабачник // Наука. –Москва. –2008–2009. – Т.1, 2, 3.
162. Нифантьев, Э.Е.Бисциофосфорилированные тетраатомные фенолы /Э.Е.Нифантьев, М.И. Рузаева, Т.С. Кухарева, Л.К.Васянина//Доклады АН РФ. –1997. –Т. 357.–С.640–643.
163. S a s e, K. / Houben-Weyl // Methoden der organischen Chemie, 4 Aufl. Bd 12/1. –М. – 1989.