



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ –
МСХА имени К.А. ТИМИРЯЗЕВА»
(ФГБОУ ВО РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева)

Г. С. Браташ, С. Л. Белопухов

ХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Москва 2026

УДК 547.26.781

ББК 40.1я73

Ф48

Браташ Г.С., Белопухов С.Л.

Химия и биологическая активность фосфорорганических соединений: учебное пособие / под общ. ред. Г.С. Браташа / М.: Изд-во РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева. 2026. - 179 с.

Рецензенты:

Борulyко Вячеслав Григорьевич, доктор технических наук, профессор кафедры техносферной безопасности ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева.

Мишина Ольга Степановна, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент ГОУ ВО МО Государственный гуманитарно-технический университет.

В современных условиях химия является важным фактором технического прогресса в народном хозяйстве. Учебное пособие адресовано учащимся, обучающимся по направлениям: РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева. Настоящее пособие направлено на формирование познавательного интереса и мотивации к самостоятельной работе студентов. Они также при необходимости могут привлекаться преподавателем во время очной работы со студентами. Содержание заданий строго соответствует конкретным дидактическим целям обучения. Учебное пособие содержит иллюстративный материал, и предусматривает изучение теоретических основ курса, свойств важнейших представителей отдельных классов фосфорорганических веществ, имеющих наибольшее техническое или биологическое значение, и способов их получения. Рекомендуется в качестве учебного пособия для самостоятельной работы при подготовке бакалавров и магистров по направлениям «Агрохимия и агропочвоведение», «Агрономия», «Садоводство».

Рекомендовано Федеральным учебно-методическим объединением в системе высшего образования по укрупненной группе специальностей и направлений подготовки 35.00.00 Сельское, лесное и рыбное хозяйство в качестве учебного пособия при подготовке бакалавров по направлениям 35.03.03 Агрохимия и агропочвоведение, 35.03.04 Агрономия, 35.03.05 Садоводство.

ISBN 978-5-9675-2141-6

© Коллектив авторов, 2026

© РГАУ-МСХА, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	4
Глава 1	11
Номенклатура фосфорорганических соединений	11
Классификация фосфорорганических соединений	16
Связи, образуемые атомом фосфора	20
Элементный фосфор и его неорганические соединения	24
Глава 2	30
Получение органических производных фосфорной кислоты и их тиоаналогов	30
Синтез и свойства производных кислот фосфора с РН-связями	40
Глава 3	71
Производные кислот фосфора с трикоординированным атомом фосфора	71
Фосфины	84
Органические синтезы с участием производных кислот фосфора и фосфинов	88
Глава 4	97
Биологически активные производные кислот фосфора	97
Фосфорорганические инсектициды	112
Фитоактивные соединения	128
Производные кислот фосфора с фунгицидной активностью	143
Фосфорорганические соединения в фармакологии	144
Заключение	165
Глоссарий	169
Справочные материалы	172
Список литературы	176

«Широко простирает химия руки свои в дела человеческие. Куда ни посмотрим, куда ни оглянемся, везде обращаются перед очами нашими успехи ее прилежания»

М.В. Ломоносов (1711-1765)

ВВЕДЕНИЕ

Органическая химия фосфора интенсивно развивается в течение уже более полутора веков. В ходе проведённых исследований были получены самые разные представители этого класса элементоорганических соединений, многие из которых интересны пока только в теоретическом отношении. Результаты этих исследований нашли своё отражение в большом количестве опубликованных, в том числе и в последние годы, литературных обзоров и монографий.

С учетом этого в представленных далее материалах основное внимание уделено органическим производным кислот фосфора и фосфорорганическим соединениям, которые являются исходными продуктами в синтезе самых разных реагентов, используемых в лабораторной практике и в промышленности, а также способам получения фосфорсодержащих биологически активных веществ и механизмам их активности. В настоящее время известен ряд производных кислот фосфора. Систематические исследования в этой области элементоорганических соединений были проведены на рубеже XIX и XX веков под руководством К. А. Михаэлиса в Германии и под руководством А. Е. Арбузова в России.

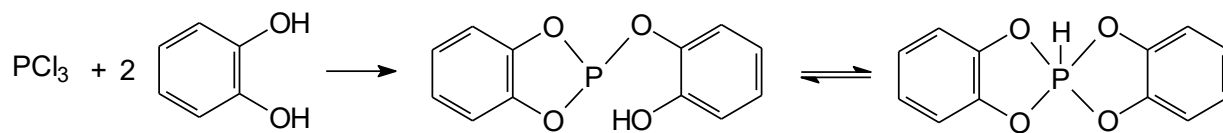
Начиная изучение химии фосфорсодержащих органических соединений, важно получить общее представление о природе связей, которые могут образовывать атомы этого элемента, и ознакомиться с названиями наиболее распространенных фосфорцентрированных групп. Далее будет представлена

классификационная схема, которая сформировалась в последние годы. Она основана на определении электронного состояния атома фосфора в зависимости от числа окружающих его атомов и от наличия кратных связей.

Химия органических производных кислот фосфора начиналась, как и сама органическая химия, во второй половине XIX века. Систематические исследования в этой области элементоорганических соединений были проведены на рубеже XIX и XX веков под руководством К. А. Михаэлиса в Германии и под руководством А. Е. Арбузова в России. Это нашло свое отражение в том, что две основные реакции, сопровождающиеся образованием РС-связей – реакция Михаэлиса-Беккера и реакция Михаэлиса-Арбузова, носят имена этих учёных. Долгие годы лидирующие позиции в химии фосфора занимали ученые России (СССР) и Германии, и лишь начиная с 30-х годов прошлого века к активным исследованиям органических производных кислот фосфора подключились и другие страны.

Чем же объясняется интерес к производным фосфора? Прежде всего следует напомнить, что основными элементами, из которых построена живая природа, являются углерод, водород, кислород, азот, фосфор и сера. При этом атомы водорода, кислорода, азота и углерода составляют 99 % всех живых тканей. Эти элементы имеют самые маленькие атомы в Периодической системе химических элементов Д. И. Менделеева, которые образуют стабильную конфигурацию электронов, отдавая на образование связей соответственно 1, 2, 3 и 4 электрона. При этом кислород, азот и углерод могут образовывать кратные связи. Для реакций, протекающих с переносом групп атомов и энергии, живая природа выбрала фосфор и серу. Это связано с тем, что атомы фосфора и серы образуют более открытые и обычно менее прочные связи, чем их «родственники» азот и кислород во втором периоде Периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева. Кроме того, атомы фосфора и серы имеют d-орбитали, позволяющие им нарушать правило октета и формировать более четырёх связей. Так, например, при взаимодействии трихлорида фосфора

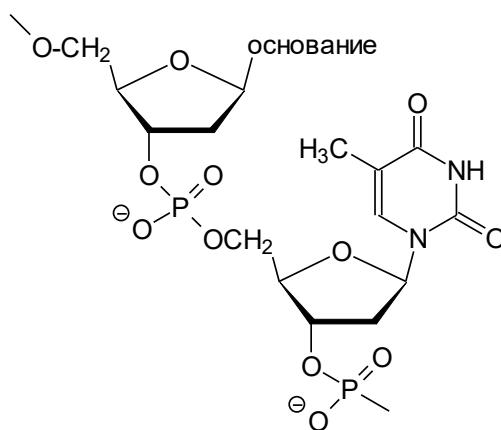
с двумя молями пирокатехина образуется 2-гидроксифеноксibenзо-1,3,2-фосфолан, изомеризующийся в фосфоран – соединение с пятью связями у атома фосфора:



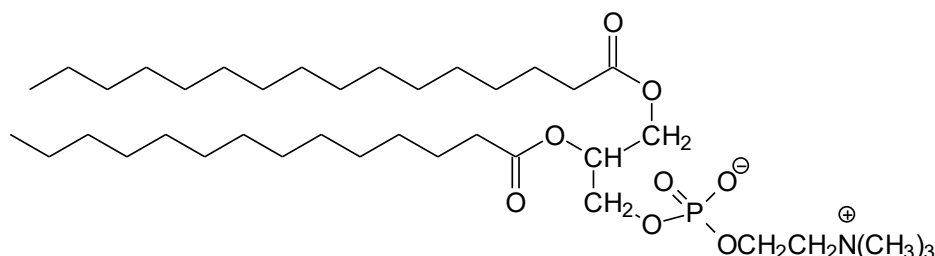
В малополярном метиленхлориде это соединение существует в виде фосфорана с РН-связью, а в более полярном диметилфуране - в виде триэфира фосфористой кислоты со свободной гидроксильной группой в ароматическом ядре. В фосфорановой структуре этого соединения атомы кислорода и водорода образуют фосфорцентрированную тетрагональную пирамиду. Это объясняется, очевидно, тем, что включение в гибридизацию плоской четырёхлепестковой 3d-орбитали с переходом в конфигурацию с пентакоординированным атомом фосфора оказывается более энергетически выгодным, чем образование $3p^3$ электронами трёх σ -связей, деформированных напряжением в пятичленном цикле и взаимным отталкиванием атомов кислорода.

Фосфатные производные широко распространены среди реакционноспособных участников метаболических процессов в биологических системах. Многие протекающие с участием фосфатных групп реакции могут стимулироваться производными других кислот, однако трёхосновный характер фосфорной кислоты придаёт исключительную гибкость её химическим свойствам, что делает фосфорную кислоту практически идеальной в роли универсального реагента в биохимических превращениях и в качестве структурного элемента биомолекул. Ограниченная плазматической мембраной живая клетка должна сохранять в своём цитозоле и в органеллах молекулы, участвующие в метаболических процессах, а перевод метаболитов в ионные фосфатные производные исключает возможность их диффузии через внутренний липидный слой клеточных мембран. Кроме того, трёхосновная

природа фосфорной кислоты обеспечивает высокую гидролитическую стабильность моно- и диэфиров на её основе в нейтральных и основных средах, поскольку атака атома фосфора в несущем отрицательный заряд фосфатном анионе нуклеофильным атомом кислорода молекулы воды становится невозможной. Именно поэтому высокомолекулярные носители наследственной информации дезоксирибонуклеиновые кислоты построены на основе полиэфирных цепей, состоящих из молекул фосфорной кислоты, представляющей для этого только две гидроксильные группы, и молекул дезоксирибозы с присоединенными к ним азотсодержащими гетероциклическими основаниями, например,

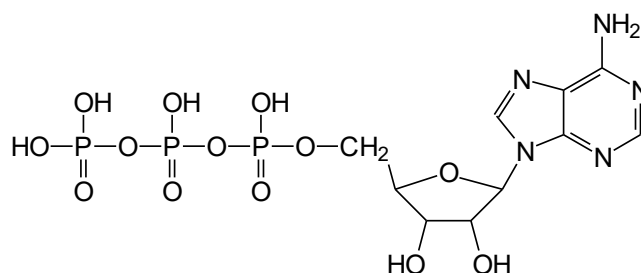


Эта особенность неполных эфиров фосфорной кислоты обеспечивает высокую гидролитическую стабильность и фосфолипидам, входящим в состав плазматических мембран. В качестве примера приведена формула фосфатидилхолина (децитина):



В связи с этим не следует удивляться тому, что фосфорная кислота играет ключевую роль в биохимии и, судя по всему, сыграла важную роль в

происхождении жизни. Главными носителями свободной химической энергии стали полифосфатные структурные элементы в составе метаболитов. На современном этапе развития живой природы центральным содержащим фосфор макроэргическим метаболитом является аденозинтрифосфат (АТФ). Его ангидридные РОР-связи позволяют проводить фосфорилирование субстратов с переносом на них фосфатных и пиррофосфатных групп:



В живой природе с участием АТФ протекают практически все реакции фосфорилирования и другие энергозатратные процессы, хотя на заре зарождения жизни в роли макроэргических соединений могли выступать и другие органические производные полифосфорных кислот. В метаболических превращениях фосфорилированные субстраты отличаются по реакционной способности от исходных соединений без фосфатных групп, что обеспечивает им участие в реакциях, которые часто определяют специфику биохимических процессов. Метаболические превращения таких фосфорилированных субстратов чаще всего завершаются образованием соединений с макроэргическими связями (фосфоенолпируват, смешанные ангидриды фосфорной и карбоновых кислот и др.), фосфатная группа которых может переноситься на аденозиндифосфат с образованием аденозинтрифосфата.

Метаболический путь образования АТФ используется в анаэробных организмах и при недостатке кислорода в клетках аэробных организмов. Основным поставщиком АТФ в клетках аэробных организмов являются митохондрии, в мембранах которых реализуется уникальный механизм окислительного фосфорилирования с участием в АТФ-синтетазы.

Живая природа, синтезируя в защитных целях соединения с антиметаболической активностью, использует структурное подобие карбоксилатных и фосфинатных групп, фосфатных и фосфонатных групп, а также переходных состояний и промежуточных продуктов превращений по карбоксилатным группам и фосфорсодержащим структурным элементам в соответствующих соединениях аналогичного строения. Примером тому служат антибиотики с фосфонатными и фосфинатными группами. В этом направлении ведется поиск и синтетических фосфорорганических соединений, которые могут найти применение в качестве действующих начал агрохимических препаратов и лекарственных средств. В частности, даже ингибиторы холинэстеразы на основе кислот фосфора, отдельные представители которых производились в качестве инсектицидов и боевых отравляющих веществ, могут быть использованы для лечения некоторых паразитарных заболеваний, глаукомы и болезни Альцгеймера.

Однако интерес к истинным фосфорорганическим соединениям, то есть к веществам с Р-С-связями, и к органическим производным фосфорной и фосфористой кислот, в составе которых отсутствуют Р-С-связи, не ограничивается ингибиторами эстераз. Возможности практического использования фосфинов, фосфиноксидов и производных кислот фосфора оказались исключительно широкими. В качестве примера можно привести такие области применения, как

- средства для лечения заболеваний костной ткани;
- лекарственные соединения, среди которых есть противораковые, противовирусные и бактерицидные средства;
- агрохимические препараты, включающие инсектициды, гербициды, фунгициды и регуляторы роста растений;
- реагенты для тонкого органического синтеза, в числе которых, например, третичные фосфины в роли лигандов для металлокомплексного катализа (при этом новая область применения таких катализаторов представлена

- асимметрическим синтезом с использованием оптически активных фосфиновых лигандов);
- антипирены (средства для предотвращения горения) для тканей, древесины и пластиков;
 - пластификаторы, антиоксиданты и другие добавки к полимерам;
 - флотореагенты и селективные комплексообразователи для гидрометаллургии, в частности, экстрагенты для тяжелых металлов;
 - присадки к смазочным маслам и другим нефтепродуктам;
 - ингибиторы коррозии,
 - инициаторы фотополимеризации

Этот перечень нельзя считать полным и, кроме того, не исключено также появление новых возможностей практического применения фосфорорганических соединений и органических производных кислот фосфора, поскольку исследования в этой области далеки от завершения.

Органическая химия фосфора интенсивно развивается в течение уже более полутора веков. В ходе проведенных исследований были получены самые разные представители этого класса элементоорганических соединений, многие из которых интересны пока только в теоретическом отношении. Результаты этих исследований нашли своё отражение в большом количестве опубликованных, в том числе и в последние годы, литературных обзоров и монографий. С учетом этого в представленных далее материалах основное внимание уделено органическим производным кислот фосфора и фосфорорганическим соединениям, которые являются исходными продуктами в синтезе самых разных реагентов, используемых в лабораторной практике и в промышленности, а также способам получения фосфорсодержащих биологически активных веществ и механизмам их активности.

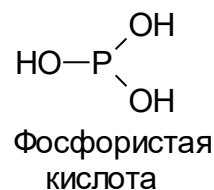
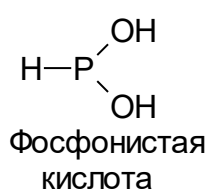
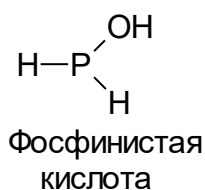
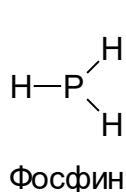
ГЛАВА 1

Номенклатура фосфорорганических соединений

«Недалеко то время, когда знание физики и химии будет таким же признаком и средством образования, как за сто, двести лет тому назад считалось знание классиков. Они составляют в наше время одно из средств успеха во всех отраслях знаний и их применений».

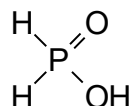
Д.И. Менделеев (1834-1907)

К настоящему времени получено множество фосфорорганических соединений, в которых атом фосфора связан с одним, с двумя или даже с шестью другими атомами. При выборе номенклатуры для таких фосфорцентрированных структур синтезировавшие их исследователи в каждом отдельном случае руководствуются определенными правилами, однако такие частные случаи не включены в систематическую номенклатуру, разработанную для фосфорорганических соединений в трёх основных координационных состояниях атома фосфора, когда его окружение составляют три, четыре или пять других атомов. В основу номенклатуры первой группы соединений положены фосфин и три кислоты, которые в свободном виде имеют другое строение или вообще не существуют:

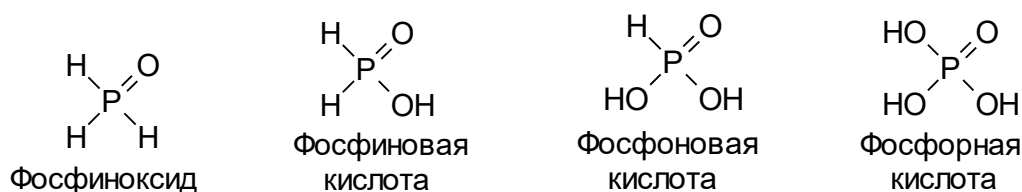


Структуры с трикоординированным атомом фосфора сохраняются только в том случае, когда соответствующее соединение имеет замещённые гидроксильные группы. Любое превращение, сопровождающееся образованием

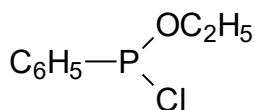
свободной гидроксильной группы, приводит к прототропной перегруппировке с переходом атома фосфора в тетракоординированное состояние. Так, например, положенная в основу номенлатуры соответствующих органических производных гипотетическая фосфонистая кислота на самом деле существует в виде фосфорноватистой кислоты:



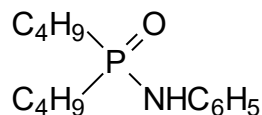
Для производных с тетракоординированным атомом фосфора аналогичный ряд представлен формулами:



В этом ряду также есть как реальные, так и гипотетические структуры. Триалкилфосфиноксиды R_3PO и диалкилфосфиноксиды R_2PHO представляют собой стабильные фосфорорганические соединения, но положенный в основу их номенклатуры незамещенный органическими остатками фосфиноксид H_3PO не известен. В представленной последовательности опять присутствует структура фосфорноватистой кислоты, но в качестве основы для номенклатуры фосфорорганических соединений с тетракоординированным атомом фосфора она называется уже фосфиновой кислотой. В соответствии с правилами номенклатуры атомы водорода при атоме фосфора в этих базовых структурах могут заменяться самыми разными остатками с образованием связей фосфора с углеродом, а гидроксильные группы могут заменяться алкоксильными, амидными, ангидридными, тиольными и другими функциональными группами так, чтобы не появлялась новая фосфор-углеродная связь, например:



Хлорангидрид этилового эфира
фенилфосфонистой кислоты



Аниlid дибутилфосфиновой
кислоты

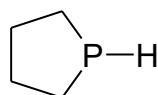
Соединения фосфора, у которых координационное число фосфора равно пяти, независимо от степени их окисления, рассматриваются как производные гипотетического фосфорана PH_5 . В соответствии с этим, например, соединение $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_5$ называется пентафенилфосфораном, а $\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_5)_5$ – пентафеноксифосфораном.

У производных тиокислот фосфора название дополняется префиксом *тио-*, например, соединение $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PSSH}$ – это O,O-диметиловый эфир дитиофосфорной кислоты. В некоторых случаях для производных тиокислот фосфора со связью $\text{P}=\text{S}$ используют префикс *тион*, а для связи $\text{P}-\text{S}$, соответственно, *тиол*.

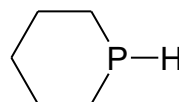
Наиболее распространённые четырёх-, пяти- и шестичленные гетероциклы с атомом фосфора называются, соответственно, фосфетаном, фосфоланом и фосфоринаном:



Фосфетан

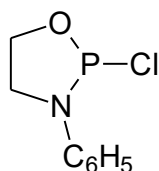


Фосфолан

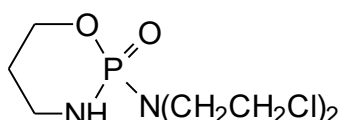


Фосфоринан

Далее действуют обычные правила номенклатуры для гетероциклических соединений, в соответствии с которыми, например, хлорангидрид циклического эфирамида фосфористой кислоты на основе N-фенилэтанолamina рассматривается как производное фосфолана – 3-фенил-2-хлор-1,3,2-оксафосфолан:



а используемый в качестве средства для лечения злокачественных новообразований циклофосфан имеет систематическое название 2-[бис(2-хлорэтил)-амино]-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоринан:



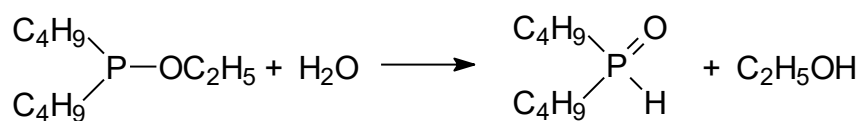
Кроме того, существует упрощенная номенклатура, называемая иногда скандинавской, в соответствии с которой все соединения трикоординированного фосфора рассматриваются как производные фосфина (PH_3).

Поэтому, например, хлорангидрид дифенилфосфинистой кислоты $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCl}$ чаще всего называют просто дифенилхлорфосфином, а дихлорангидрид метилфосфонистой кислоты CH_3PCl_2 метилдихлорфосфином.

При ознакомлении со специальной литературой надо принимать во внимание, что эта номенклатура иногда не соблюдается. Особенно это относится к старым публикациям и к переводам книг и статей, когда переводчики стараются сохранить авторский текст и просто русифицируют названия из английского или немецкого языка.

Однако основная трудность в использовании номенклатуры для соединений фосфора состоит в представленной выше изомеризации, которую претерпевают соединения трикоординированного фосфора с гидроксильными группами. Так, например, при гидролизе трихлорида фосфора образуется не кислота $\text{P}(\text{OH})_3$, а двухосновная фосфористая кислота, соответствующая формуле $(\text{HO})_2\text{PNO}$, точно также гидролиз эфира дибутилфосфинистой кислоты приводит к образованию соединения с тетракоординированным

атомом фосфора, которое может называться как дибутилфосфинистой кислотой, так и дибутилфосфиноксидом:



Правда, такое расхождение в названиях не представляет особых проблем для тех, кто работает с такими соединениями не от случая к случаю, а постоянно. Интересно, что в американской специальной литературе в течение уже более тридцати лет даже неорганическую фосфористую кислоту называют Н-фосфоновой кислотой (Н-Phosphonic acid).

В сложных молекулах, включающих заместители с участием атома фосфора, чаще всего используют название фосфорильной группы (P=O-группы). Так, например, если в большой молекуле присутствует остаток (RO)₂P(O)-, то его обозначают как диалкоксифосфорильную группу.

Вопросы для самоконтроля:

1. Расскажите о номенклатуре фосфорорганических соединений?
2. Какие соединения называются фосфинами?
3. Приведите примеры структур с трикоординированным атомом фосфора.
4. Что такое изомеризация?
5. Приведите примеры, наиболее распространённых четырёх-, пяти- и шестичленных гетероциклов с атомом фосфора.

«Химизация народного хозяйства является одним из решающих условий технического прогресса».

Д.Н. Прянишников (1865-1948)

Классификация фосфорорганических соединений

Начиная изучение химии фосфорсодержащих органических соединений, важно получить общее представление о природе связей, которые могут образовывать атомы этого элемента, и ознакомиться с названиями наиболее распространенных фосфорцентрированных групп. Далее будет представлена классификационная схема, которая сформировалась в последние годы. Она основана на определении электронного состояния атома фосфора в зависимости от числа окружающих его атомов и от наличия кратных связей.

Примерно до рубежа пятидесятих годов прошлого века практически все известные фосфорорганические соединения имели три, четыре или пять связанных непосредственно с атомом фосфора атомов и были, соответственно, триковалентными (или трёхвалентным) и тетраковалентными (четырёхвалентными или в соответствующих случаях пентавалентными, если в их составе присутствует фосфорильная группа (P=O)). В последние три или четыре десятилетия были получены соединения, у которых атом фосфора связан с одним, двумя или шестью другими атомами, при этом многие из них содержат такие кратные связи, которые, как полагалось ранее, не могут существовать.

Степень окисления атома фосфора может изменяться в пределах от -3 до $+5$. Она может быть легко рассчитана исходя из того, что каждая связь с атомом галогена или одинарная связь с атомом кислорода или азота соответствует заряду $+1$, тогда как одинарная связь с атомом водорода или углерода соответствует заряду на атоме фосфора -1 . В отличие от атома углерода,

образующего с его четырьмя валентными электронами органические соединения с sp -, sp^2 - и sp^3 -гибридизованными связями, атом фосфора имеет пять валентных электронов. Поскольку электронные облака p -электронов расположены по трём осям координат, четвёртая связь может быть образована только в результате гибридизации s - и p -орбиталей, при этом у атома фосфора в образовании четырёх гибридных связей принимают участие пять электронов. Вследствие этого образуемые атомом фосфора связи отличаются от тех, которые образуют атомы углерода. Тем не менее многие годы по аналогии с атомом углерода для трёхвалентного атома фосфора с тремя σ -связями использовалось обозначение орбиталей p^3 , для тетраэдрической гибридной конфигурации, соответственно, sp^3 , а для пентакоординированного атома фосфора с тригональнобипирамидальной и тетрагональнопирамидальной конфигураций с участием d -орбиталей, соответственно, $sp^3d_{x^2}$ и $sp^3d_{x^2-y^2}$. При этом, как отмечалось выше, в обозначении системы гибридных связей sp^3 не учитывалось участие пятого электрона.

В принятой к настоящему времени системе классификации электронных состояний атомов фосфора, необходимость в которой проявилась в связи с получением новых представителей фосфорорганических соединений, прежде всего устанавливается координационное число для атома фосфора, отражающее число непосредственно связанных с ним атомов (или число σ -связей). В соответствии с этим фосфины формулы R_3P , считавшиеся ранее триковалентными соединениями (конфигурация p^3), теперь стали называть трикоординированными. Координационное число обозначают, используя греческую букву σ (сигма) с верхним индексом, определяющим число атомов, которые непосредственно связаны с атомом фосфора, например, для фосфина (PH_3) это σ^3 . Греческую букву λ (лямбда) используют для обозначения общего числа связей, включая кратные связи, она представляет валентность фосфора. В соответствии с этим обычные фосфины полностью описываются символом $\sigma^3\lambda^3$. В то же время стали известны фосфины с двойной связью у атома фосфора

($\text{RP}=\text{CH}_2$); фосфор в этих соединениях имеет координационное число 2 (две σ -связи), но в общем у него три связи, и тогда его электронное состояние описывается как $\sigma^2\lambda^3$. Подобно этому у моноалкилового эфира фосфорной кислоты $(\text{RO})(\text{HO})_2\text{P}=\text{O}$ непосредственно к атому фосфора присоединены четыре атома (координационное число 4) и есть кратная связь с атомом кислорода, что приводит к обозначению $\sigma^4\lambda^5$. Соответствующий ангидрид $\text{ROP}(=\text{O})_2$ (метафосфат) имеет более низкое значение координационного числа (3) и два атома кислорода с кратными связями и тогда его атом фосфора получает обозначение $\sigma^3\lambda^5$. Это значительно упрощает классификацию фосфорорганических соединений. При этом понятие низкого значения координационного числа относится, например, к соединениям с показателем для $\sigma < 3$, а также к соединениям с показателем для $\lambda = 5$ при показателе для $\sigma = 3$ и еще меньше.

Далее приводится принципиальная классификация, структуры и названия представительных и наиболее распространенных органических производных кислот фосфора и фосфорорганических соединений.

Обозначение	Структура	Название класса
Координационное число 1		
$\sigma^1\lambda^1$	RP	Фосфинидены
$\sigma^1\lambda^3$	RCP	Фосфаалкины
Координационное число 2		
$\sigma^2\lambda^3$	$\text{R}_2\text{C}=\text{PR}$	Фосфаалкены
	$\text{RO}-\text{P}=\text{O}$	Оксофосфины
	$\text{RO}-\text{P}=\text{S}$	Тиоксофосфины
	$\text{RP}=\text{PR}$	Дифосфены
Координационное число 3		

$\sigma^3\lambda^3$	R_3P RPX_2 R_2PX $RP(OR)_2$ $P(OR)_3$	Фосфины Дигалогениды алкилфосфонистых кислот Галогениды диалкилфосфинистых кислот Диалкилалкилфосфониты Триалкилфосфиты
Координационное число 4		
$\sigma^4\lambda^4$	R_4P^+	Катионы тетраалкилфосфония
$\sigma^4\lambda^5$	$RP(O)(OH)_2$ $R_3P(O)$ $(RO)_3P(O)$ $(RO)_2P(O)H$	Фосфоновые кислоты Фосфиноксиды Триалкилфосфаты Диалкилфосфиты
Координационное число 5		
$\sigma^5\lambda^5$	R_5P	Фосфораны*

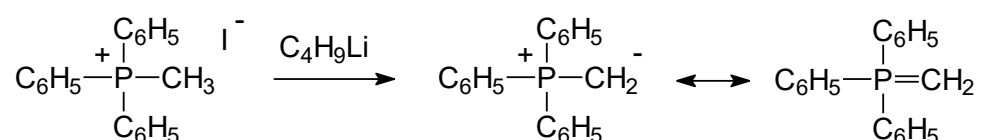
* Название «фосфоран» сохраняется и в тех случаях, когда при координационном числе у атома фосфора равном 5 остатки R замены на группы RO, RS, R₂N или атомы галогенов; алкиленфосфоранами могут также называться соединения с P=C-связью, соответствующие обозначению $\sigma^4\lambda^5$, например, метилентрифенилфосфоран (C₆H₅)₃P=CH₂.

Вопросы для самоконтроля:

1. Что такое координационное число?
2. Что называется сигма – связью?
3. Дайте классификацию фосфорорганических соединений
4. Что такое гибридизация?
5. Что такое степень окисления атома в соединении?

Связи, образуемые атомом фосфора

Термическая стабильность связи фосфора с углеродом достаточно велика. Так, например, для получения дихлорангидрида метилфосфонистой кислоты (метилдихлорфосфина) используется прямое фосфорилирование метана трихлоридом фосфора при температуре около 700°C. Энергия диссоциации СР-связи в соединениях тетракоординированного фосфора оценивается равной примерно 65 ккал/моль. Эта связь стабильна и по отношению к окислителям, если, конечно, в α -положении к атому фосфора нет других окисляющихся функциональных групп или если атом фосфора не включен в небольшие циклы с напряженными связями. В особом положении находятся РС-связи в так называемых илидных структурах, образующихся при действии сильных оснований на некоторые фосфониевые, фосфонатные и фосфиноксидные соединения. Так, например, при действии бутиллития на иодид метилтрифенилфосфония образуется соединение, которое можно называть метилидом трифенилфосфония или метилентрифенилфосфораном:

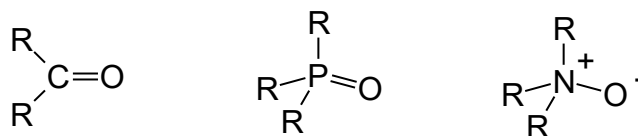


Такие илидные соединения используются в качестве реагентов для замены карбонильных атомов кислорода на алкилиденные группы в реакциях Виттига (Wittig) и Хорнера-Вадсворта-Эммонса (Horner-Wadsworth-Emmons). Эти реакции представлены далее.

Природа связи в фосфорильной группе (P=O) заслуживает специального обсуждения. Она представляет собой очень прочную и высокополярную связь (в трифенилфосфиноксиде $\mu = 4,51$ Д). Атом кислорода в фосфорильной группе легко образует водородные связи. Способность образовывать водородные связи

обеспечивает, например, низшим фосфиноксидам хорошую растворимость в воде. Фосфорильные соединения могут выступать в роли высокополярных апротонных растворителей, самым известным из которых является гексаметапол (гексаметилфосфортриамид $(Me_2N)_3P=O$).

Энергия диссоциации $P=O$ -связи составляет от 128 до 139 ккал/моль. В соответствии с этим соединения трикоординированного фосфора очень легко окисляются, тогда как восстановление фосфорильной группы удается проводить только такими реагентами, как алюмогидрид лития или гидриды кремния. Понятно, что эти свойства определяются природой кратной связи между атомами фосфора и кислорода. При изучении зависимости физико-химических характеристик соединений с фосфорильной группой было установлено, что они в значительной мере определяются природой заместителей у атома фосфора. Так, например, в ИК-спектре трифторангидрида фосфорной кислоты $F_3P=O$ частота поглощения $P=O$ -связи имеет значение 1418 см^{-1} , а у триметилфосфиноксида $Me_3P=O$, соответственно, 1170 см^{-1} . Расстояние между атомами фосфора и кислорода в $P=O$ -связи составляет от $0,1475$ до $0,149$ нм, что значительно короче простой $P-O$ -связи ($0,16$ нм для структурной единицы PO_4). Во всяком случае, кратная связь между атомами кислорода и фосфора в соответствующих соединениях с фосфорильной группой отличается от двойной связи в карбонильной группе и от семиполярной связи между атомами азота и кислорода в N -оксидах:

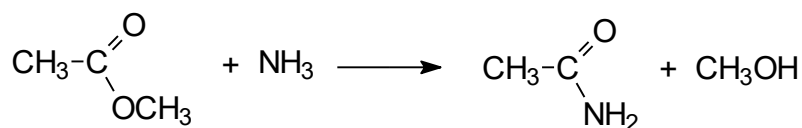


В карбонильных соединениях атом углерода находится в состоянии гибридизации sp^2 и двойные связи образуются π - и σ -связями. В фосфорильных соединениях $\sigma^4\lambda^5$ пять электронов атома фосфора образуют систему связей пространственно аналогичную sp^3 -гибридизации у атома углерода, однако распределение электронных плотностей во всех четырех связях, которые

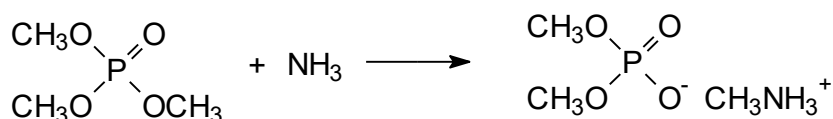
образует атом фосфора в состоянии $\sigma^4\lambda^5$, до настоящего времени является предметом обсуждения. Некоторые учебники и монографии, принимая во внимание высокую полярность фосфорильных групп, предлагают использовать для связи между атомом фосфора и кислорода в фосфорильной группе обозначение, принятое для семиполярных связей. Это, конечно, не совсем корректно, так как в фосфорильных группах нет полного перехода пары электронов от атома фосфора на атом кислорода, как это имеет место в N-оксидах, образующихся при окислении третичных аминов пероксидными соединениями. Чаще всего считается, что в образовании фосфорильных групп принимают участие 3d-орбитали атома фосфора, однако последние квантово-химические расчеты показывают, что кратная связь в обычной фосфорильной группе образуется в результате взаимодействия 2p-орбитали атома кислорода с разрыхляющей орбиталью в структурной единице R_3P -. Это объясняет особый характер этой связи, которая в отличие от кратных связей с участием атома углерода не вступает в реакции присоединения и для которой, очевидно, нет лучшего представления, чем то, которое чаще всего и используется – $P=O$.

Понятно, что дискуссию о природе связи в фосфорильной группе нельзя считать закрытой, и не исключена возможность того, что общепринятая точка зрения появится в результате новых теоретических исследований. При этом следует отметить, что аналогичные представления можно отнести и к тиофосфорильной группе, для которой также используется обозначение $P=S$.

Есть свои особенности и у простых PO-связей. Если в соответствующих кислотах фосфора группы POОН аналогичны карбоксильным группам COОН, то у эфиров кислот фосфора полностью отсутствует ацилирующая (фосфорилирующая) способность. Так, например, сложные эфиры карбоновых кислот реагируют с нуклеофилами по механизму S_N2 с образованием продуктов ацилирования, например, метилацетат реагирует с аммиаком с образованием ацетамида:

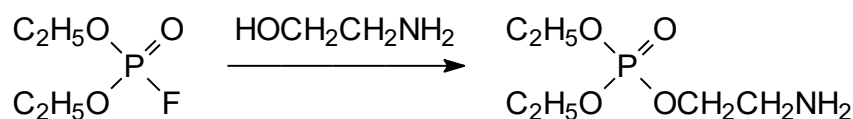


В отличие от этого эфиры кислот тетракоординированного фосфора с фосфорильной группой реагируют с нуклеофилами в безводной среде по схеме реакций алкилирования с разрывом СО-связей, например:

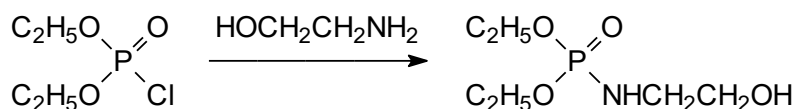


Такое направление реакции фосфатов, фосфонатов и фосфинатов с нуклеофилами связано с высокой прочностью РО-связи.

Энергии связей атомов фосфора с атомами азота в соединениях трикоординированного фосфора и тетракоординированного фосфора слабее, чем энергии связей в аналогичных соединениях с атомами кислорода, при этом РN-связь у трикоординированного атома фосфора очень легко обменивается на РО-связь, например, в результате реакции алкоголиза. Интересно, что фторангидрид диэтилфосфорной кислоты реагирует с этаноламином преимущественно по атому кислорода с образованием соответствующего аминоэфира:



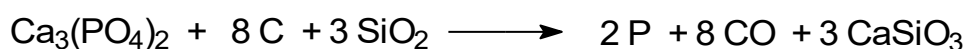
В отличие от этого диэтилхлорфосфат фосфорилирует этаноламин по более нуклеофильному атому азота:



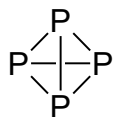
Это различие в направленности фосфорилирования связано, очевидно, с правилом зарядового и орбитального контроля течения реакций.

Элементный фосфор и его неорганические соединения

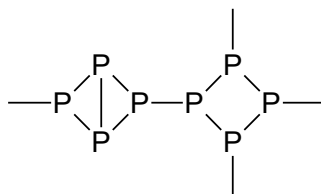
Фосфор стал первым элементом, полученным в лаборатории со времён античности. В поисках «философского камня» европейские и арабские алхимики в течение многих лет проводили эксперименты с мочой, однако только в 1669 году Х.Бранд при прокаливании сухого остатка мочи без доступа воздуха получил желтоватые крупички нового вещества, которое светилось на воздухе и самовоспламенялось. Он дал этому веществу название «Phosphorus» (от греч. «светоносный»). Его образование объясняется восстановлением содержащихся в моче фосфатов обугленными остатками органических соединений. Интересно, что и в наше время этот способ получения элементного фосфора используется в промышленном масштабе. Для этого в печах с электродуговым нагреванием при температуре около 1100°C природные фосфаты кальция восстанавливаются коксом в присутствии диоксида кремния, образующего плавкие силикаты с оксидом кальция:



Атомы фосфора в парах собираются в молекулы P₄ и при охлаждении конденсируются в белый фосфор с температурой плавления около 35°C. Его в жидком виде собирают под слоем воды для защиты от окисления. Молекулы белого фосфора (в чистом виде температура его плавления составляет 44,3°C) имеют строение тетраэдра. Белый фосфор растворим в органических растворителях и в сероуглероде. Углы связей, соединяющих четыре атома фосфора в молекуле P₄, составляют 60°, что значительно меньше 90° направленных по осям координат электронных облаков трёх 3p электронов. Это объясняет высокую реакционную способность белого фосфора. При нагревании без доступа кислорода часть этих напряженных связей раскрывается и образуется гораздо более стабильный полимерный красный фосфор, в котором сохраняются трёхчленные циклы из молекул белого фосфора:



Белый фосфор



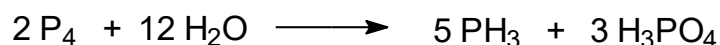
Фрагмент молекулы красного фосфора

При нагревании под давлением может быть получен похожий на графит чёрный фосфор, в структуре которого, очевидно, отсутствуют трёхчленные циклы, а сверхвысокие давления могут перевести фосфор в металлическое состояние. Белый, красный и чёрный фосфор представляют собой основные существующие в нормальных условиях аллотропические модификации этого элемента. Все другие разновидности полимерного фосфора – это переходные формы от красного фосфора к чёрному.

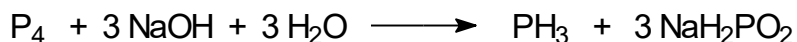
Белый фосфор очень токсичен. Его попадание в организм приводит к повреждению костной ткани и разрушению костного мозга. Летальная доза для человека среднего веса составляет от 0,05 до 0,15 г.

При горении белого фосфора генерируется температура более 800°C, что послужило основой для использования его в зажигательных боеприпасах. Их подрыв происходит в воздухе над целью и на поверхность падает дождь из горящих капель фосфора. При попадании на тело эти горящие капли вызывают тяжелейшие ожоги, которые не поддаются лечению обычными способами, а продукты разложения тканей организма при высокой температуре вызывают токсикоз с возможным летальным исходом.

Все соединения фосфора с промежуточной степенью окисления между –3 и +5 могут вступать в реакции диспропорционирования с образованием фосфина, элементного фосфора и производных с более высокой степенью окисления. Это относится и к белому фосфору с валентностью 0. При нагревании в воде он диспропорционирует на фосфин и фосфорную кислоту:



При нагревании в водной щелочи диспропорционирование идет с образованием фосфина и соли фосфорноватистой кислоты:



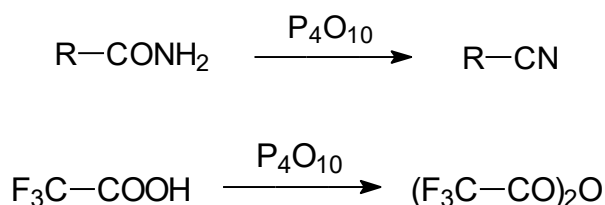
В природе существует около 190 минералов, в составе которых присутствуют остатки фосфорной кислоты. Основными из них являются апатиты (фторапатит $Ca_5(PO_4)_3F$, гидроксиапатит $Ca_5(PO_4)_3OH$) и фосфориты $Ca_3(PO_4)_2$). Биодоступность фосфатной составляющей в этих минералах крайне низка, и для получения более растворимых фосфатов, используемых в качестве удобрений, их переводят в кислые соли действием серной кислоты. Образующуюся при этом смесь кислых фосфатов кальция и сульфата кальция называют суперфосфатом, а для получения комплексных удобрений, содержащих также аммиак и калий, используют фосфорную кислоту.

Фосфорная кислота H_3PO_4 в отличие от азотной кислоты HNO_3 в соответствии с приведенной выше классификацией образуется атомом фосфора в электронном состоянии $\sigma^4\lambda^5$, из-за чего её часто называют ортофосфорной кислотой. При термической дегидратации фосфорной кислоты атом фосфора сохраняет это электронное состояние, т.е. дегидратация ортофосфорной кислоты идёт за счёт образования не $P=O$ -связей, а POP -связей. Первичным продуктом при этом становится пиррофосфорная кислота $H_4P_2O_7$, затем образуются и полифосфорные кислоты. Полимерная метафосфорная кислота $(HPO_3)_n$ может быть получена растворением фосфорного ангидрида в фосфорной кислоте.

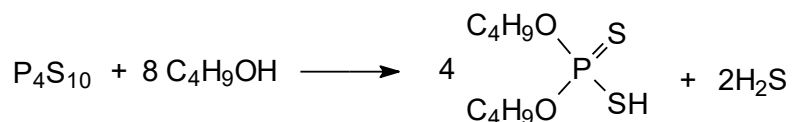
Фосфорная кислота представляет собой гигроскопичное кристаллическое соединение, поэтому в промышленности и в лабораторной практике чаще всего используют жидкую фосфорную кислоту, содержащую 15% воды, тем более, что при полном обезвоживании идёт образование некоторого количества пиррофосфорной кислоты.

Фосфорная кислота представляет собой кислоту средней силы, её соли со щелочными металлами растворимы в воде, при этом растворы средних солей имеют щелочную реакцию, а дигидрофосфорильные соли – кислотную.

Фосфорному ангидриду, образуемому при горении фосфора в сухом воздухе, в парах соответствует формула P_4O_{10} . В твердом состоянии он может быть аморфным или кристаллическим. Это соединение очень активно поглощает влагу, превращаясь в полифосфорные кислоты. В соответствии с этим фосфорный ангидрид часто используют в качестве осушителя и дегидратирующего реагента. Так, например, он переводит амиды карбоновых кислот в нитрилы, а карбоновые кислоты в соответствующие ангидриды:



Взаимодействие смесей красного фосфора с серой в разных стехиометрических соотношениях при поджигании приводит к образованию различных сульфидов фосфора, главным из которых является декасульфид P_4S_{10} . Это соединение широко используется в органической химии для замены атомов кислорода на атомы серы и для получения эфиров тиокислот фосфора. В частности, при взаимодействии с бутиловым спиртом декасульфид фосфора превращается в дибутиловый эфир дитиофосфорной кислоты:



Это соединение используют в качестве флотореагента при отделении сульфидных минералов от пустой породы в водной суспензии (в пульпе) измельченных руд. Сорбируясь на поверхности частиц минерала, дибутиловый

эфир дитиофосфорной кислоты облегчает прилипание к ним пузырьков воздуха, которые выносят эти частицы на поверхность пульпы.

Основными исходными продуктами для получения производных кислот фосфора являются их хлорангидриды. Трихлорид фосфора PCl_3 , соответствующий хлорангидриду фосфористой кислоты, получают в промышленном масштабе пропусканьем сухого хлора в раствор белого фосфора в трихлориде фосфора. Реакция протекает с выделением большого количества тепла, которое используется для испарения и отгонки образующегося трихлорида фосфора. Его окислением кислородом сухого воздуха в промышленности получают фосфорилхлорид POCl_3 , который чаще всего называют хлорокисью фосфора. Реакционную способность трихлорида фосфора по отношению к кислороду можно продемонстрировать, пропуская кислород в жидкий трихлорид – пузырьки кислорода полностью поглощаются слоем трихлорида фосфора толщиной около 20 см.

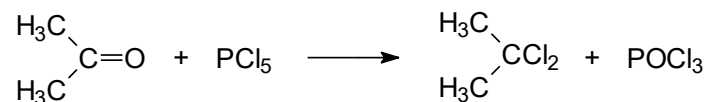
Гидролиз трихлорида фосфора приводит к достаточно стабильной фосфористой кислоте. Она может быть получена в виде гигроскопичных кристаллов с температурой плавления около 70°C . При нагревании выше 100°C фосфористая кислота начинает разлагаться с выделением воды, а выше 250°C разложение идёт по схеме диспропорционирования с образованием фосфина и фосфорной кислоты:



Тиоаналог оксихлорида фосфора тиофосфорилхлорид PSCl_3 получают при длительном кипячении трихлорида фосфора с серой в присутствии безводного хлорида алюминия. Его используют для получения производных тиокислот фосфора.

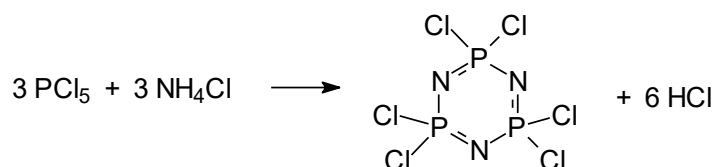
Пентахлорид фосфора в парах имеет формулу PCl_5 , где атомы хлора расположены в углах тригональной бипирамиды с атомом фосфора в центре. Его кристаллы с температурой плавления и возгонки около 160°C построены из

катионов PCl_4^+ и анионов PCl_6^- , тем не менее все его превращения описываются формулой PCl_5 . Пентахлорид фосфора достаточно хорошо растворим в инертных органических растворителях. Его используют для перевода кислот в соответствующие хлорангидриды и, например, для замены атома кислорода в карбонильных группах на два атома хлора:



При крупномасштабном производстве с участием пентахлорида фосфора его предпочитают получать по ходу реакции, пропуская хлор в реакционную массу с трихлоридом фосфора.

При нагревании пентахлорида фосфора с хлоридом аммония в тетрачлорэтано образует смесь так называемых фосфонитрилхлоридов $(\text{PNCl}_2)_n$, состоящая из тримера, тетрамера, а также циклических и линейных олигомеров. Образование кристаллического тримера представлено уравнением:



Образующаяся циклическая структура, в которой все PN -связи равноценны, достаточно устойчива.

Атомы хлора в фосфонитрилхлоридах отличаются очень высокой реакционной способностью, в соответствии с этим получено множество продуктов замещения их на самые разные нуклеофильные группы.

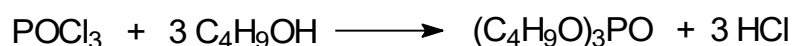
Вопросы для самоконтроля:

1. Аллотропные модификации атома фосфора?
2. Какие связи образует атом фосфора в соединениях?
3. Способы получения фосфора в промышленности?
4. Перечислите природные минералы, в которых содержится фосфор.
5. Реакционная способность неорганических соединений фосфора?

ГЛАВА 2

Получение органических производных фосфорной кислоты и их тиоаналогов

Известно множество различных органических производных фосфорной кислоты, которые широко используются на практике, однако их получение основано всего лишь на нескольких реакциях. Сама фосфорная кислота не находит применения в качестве исходного продукта для получения её эфиров и амидов. Скорость этерификации фосфорной кислоты слишком низка, а её амиды вообще не могут быть получены на основе самой кислоты из-за представленных выше особенностей Р-О-связи. Так, например, трибутиловый эфир фосфорной кислоты, используемый в качестве экстрагента для выделения и очистки солей тяжёлых металлов, в частности, урана, получают только из бутанола и фосфорилхлорида. Эта реакция не требует присутствия акцепторов хлористого водорода, хотя она может сопровождаться образованием бутилхлорида и дибутилфосфата в результате ацидолиза эфирных связей хлористым водородом:

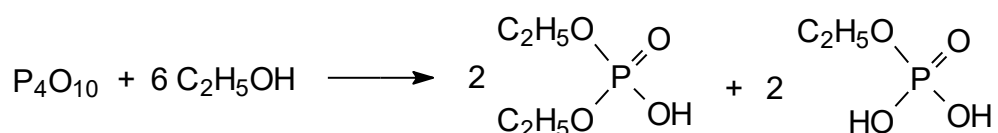


Ещё одна область применения трибутилфосфата представлена использованием его в качестве одной из компонент гидравлических жидкостей, к которым предъявляются особенно высокие требования, например, в гидравлике для авиационной техники.

В экстракционных способах выделения тяжёлых металлов используется также ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота. Получение этого вещества можно было бы проводить гидролизом соответствующего диалкилхлорфосфата,



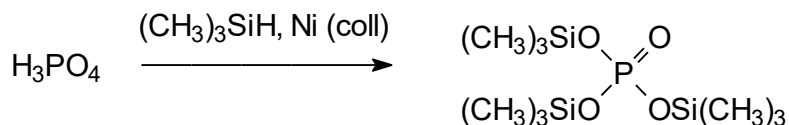
Фосфорный ангидрид P_4O_{10} с большим числом РОР-связей реагирует со спиртами с образованием смеси эфиров фосфорной, пиррофосфорной и полифосфорных кислот, хотя чаще всего уравнение этой реакции представляется в упрощенном виде, например:



Образующиеся при этом смеси моно- и диалкилфосфорных кислот используются в качестве кислых катализаторов в реакциях поликонденсации, а в виде аминных солей он находят применение в качестве антипиренов и вспомогательных средств в текстильной промышленности.

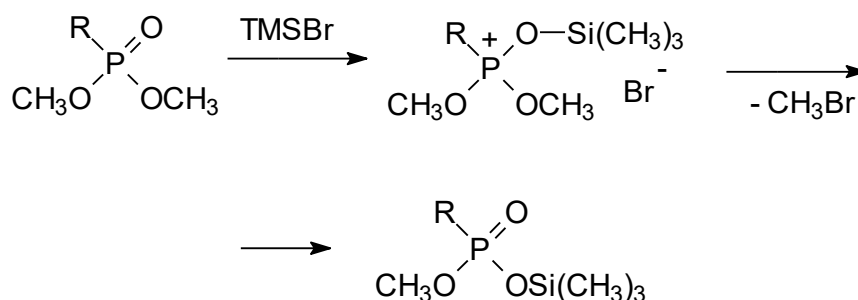
Алкиловые эфиры кислот фосфора достаточно трудно поддаются гидролизу, поэтому для синтеза кислых фосфатов и фосфонатов сложного строения, представляющих собой биомолекулы, метаболиты в биохимических превращениях или промежуточные продукты для их получения, а также их фосфонатных аналогов, используют бензиловые или силиловые эфиры производных кислот фосфора, которыми и проводят фосфорилирование соответствующих соединений. В полученных несимметричных эфирах бензильные группы снимают гидрированием по методикам, используемым в пептидных синтезах, а силильные группы легко снимаются даже протонными растворителями, например, водой. Самым распространенным способом получения силиловых эфиров кислот фосфора является взаимодействие соответствующих кислот с активными силилирующими реагентами. В качестве таких реагентов чаще всего используют галогеносиланы в присутствии третичных аминов, аминосиланы, силаны, силиламиды, алкокси- и ацилосиланы, силоксаны, силанолы и силаноляты, а также гидросиланы в катализируемых переходными металлами реакциях. Так, например,

силилирующим реагентом может быть триметисилан в присутствии коллоидного никеля:



Более удобный способ получения трис(триметилсилил)фосфата представлен реакцией гексаметилдисилоксана с фосфорным ангидридом.

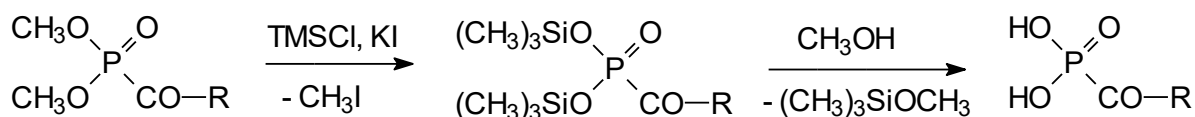
Однако триметилсилильные группы не позволяют проводить реакции соответствующих производных кислот фосфора в протонных средах или в присутствии соединений с подвижными атомами водорода. В соответствии с этим для перевода алкиловых эфиров кислот тетракоординированного фосфора в соответствующие силиловые эфиры используют реакцию с триметилсилилбромидом (TMSBr, Charls A. McKenna, 1977 год). Эта реакция протекает в мягких условиях, при этом многие другие функциональные группы в составе молекулы фосфорорганического соединения не затрагиваются. Этот способ совместим с такими группами, как бензильные, бензоильные, алкоксиалкильные, алкенильные, трихлорметильные, диазометильные группы, а также карбоксилатные группы эфиров карбоновых кислот. Реакция при этом протекает по схеме:



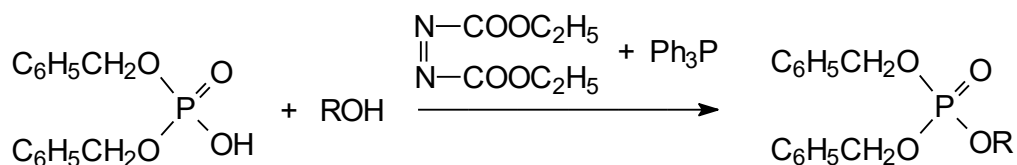
Опыты, поставленные с метиловыми, этиловыми и изопропиловыми эфирами фосфоновых кислот показывают, что реакционная способность алкильных групп в этом ряду соответствует соотношению 1 : 0,25 : 0,04. В соответствии с этим для получения моноизопропиловых эфиров фосфоновых

кислот можно использовать деалкилирование соответствующих метил-изопропилфосфонатов. Эта реакция, которую иногда называют реакцией МакКенны, подвергалась многочисленным модификациям, в частности, исследовалось влияние температуры реакции и соотношения реагентов. Вместо триметилсилилбромидом можно использовать триметилсилилхлорид и триметилсилилиодид, образующийся *in situ* из триметилсилилхлорида и иодида натрия или лития. Сам триметилсилилхлорид реагирует с эфирами фосфоновых кислот при кипячении в течение нескольких дней или даже недель. Триметилсилилиодид характеризуется более высокой реакционной способностью и для исключения побочных реакций деалкилирование этим реагентом надо проводить при пониженных температурах (до -20°C).

В качестве примера можно привести способ получения ацилфосфоновых кислот. В эфирах кислот фосфора, атом фосфора которых непосредственно связан с ацильной группой, РС-связь гидролизуется даже скорее, чем эфирные связи. В соответствии с этим диметиловый эфир ацилфосфоновой кислоты переводят в бис(триметилсилил)ацилфосфонат действием иодида калия и триметилсилилхлорида в ацетонитриле и снимают триметилсилильные группы действием метанола:

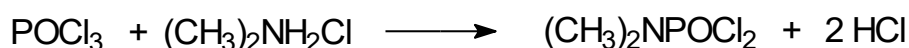


Для фосфорилирования гидроксильных производных сложного строения с целью получения соответствующих фосфатов можно использовать реакцию Мицунобу или активацию диэфиров фосфорной кислоты карбодиимидами. Чаще всего в таких превращениях используют дибензиловый эфир фосфорной кислоты. Реакция Мицунобу протекает в мягких условиях в присутствии диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты и трифенилфосфина по схеме:



Далее бензиловые группы снимают гидрированием над палладиевым каталитизатором и получают соответствующее производное фосфорной кислоты.

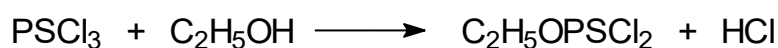
При получении эфиромидов фосфорной кислоты цепочку превращений целесообразно начинать с образования РN-связи. Для этого используют протекающую при нагревании реакцию гидрохлорида амина с фосфорилхлоридом, например:



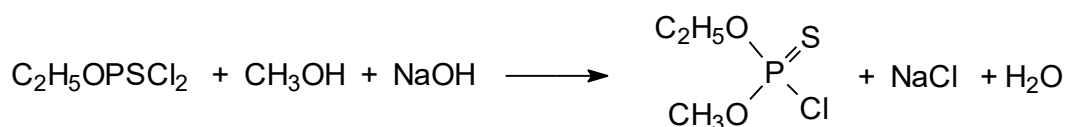
Фосфорилирующая способность фосфорилхлорида достаточно высока для того, чтобы вступать в реакцию с небольшим количеством амина, образуя при термической диссоциации его соли. При этом вторым продуктом реакции становится хлористый водород, который может быть утилизирован. У образовавшегося дихлордиалкиламида фосфорной кислоты электронодонорный эффект амидной группы значительно снижает электрофильность атома фосфора, и атака им атома азота в соли амина становится невозможной. Понятно, что взаимодействие со свободным амином даже при избытке фосфорилхлорида обязательно приведет к получению смеси всех возможных амидов, кроме того, побочным продуктом такой реакции становится соль амина, рецикл которой требует дополнительных усилий.

При получении производных тиофосфорных кислот, представляющих собой тиоаналоги производных фосфорной кислоты, используют в качестве исходных соединений прежде всего декасульфид фосфора и тиофосфорилхлорид. По реакционной способности тиофосфорилхлорид значительно уступает фосфорилхлориду из-за того, что электроотрицательность атома серы в Р=S-группе ниже, чем у атома кислорода в Р=О-группе. В соответствии с этим реакции тиофосфорилхлорида со

спиртами проводят при охлаждении при соотношении реагентов от 1:3 до 1:4. При этом получают моноалкиловый эфир дихлортиофосфорной кислоты. Избыток спирта нужен прежде всего для того, чтобы компенсировать пассивирующий эффект хлористого водорода на спирте. Для получения диэфиров хлортиофосфорной кислоты реакцию проводят при интенсивном охлаждении с растворами гидроксидов щелочных металлов в спирте. Так, например, для синтеза О-метил-О-этилхлортиофосфата, который получали в промышленном масштабе в качестве исходного продукта в производстве инсектицидов, на первой стадии проводят взаимодействие тиофосфорилхлорида с избытком этилового спирта:

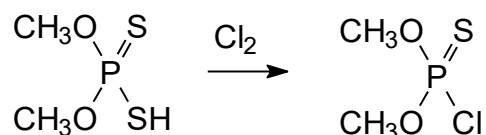


Реакционную массу выливают в воду со льдом и отделяют нижний органический слой. Гидролиз моноэфира дихлортиофосфорной кислоты на холоду идёт очень медленно и, благодаря этому, таким простым способом удастся легко отделить его от спирта, хлористого водорода и кислых примесей. После этого к содержащей в основном алкилдихлортиофосфат органической фазе при интенсивном перемешивании и охлаждении прибавляют раствор стехиометрического количества гидроксида натрия в метаноле:



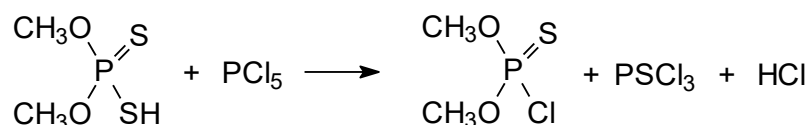
Диалкилхлортиофосфаты использовались в качестве исходных продуктов для получения широкого ряда инсектицидов, которые были более безопасны, чем соответствующие кислородные аналоги. Понятно, что получение диалкилхлортиофосфатов по представленной выше схеме сопровождается образованием большого количества токсичных жидких отходов, обезвреживание которых значительно усложняло производственный процесс.

В соответствии с этим были разработаны альтернативные схемы синтеза диалкилхлортиофосфатов. В частности, они могут быть получены контролируемым хлорированием O,O-диалкилдитиофосфатов, которые с высокими выходами образуются из соответствующих спиртов и декасульфида фосфора:



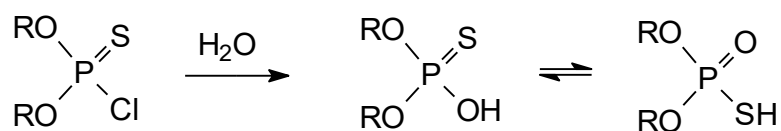
Побочными продуктами этой реакции являются смеси хлоридов серы, состав которых зависит от соотношения реагентов и условий проведения реакции. Полученную в результате хлорирования реакцию массу приливают к воде со льдом, образовавшуюся в результате гидролиза хлоридов серы коллоидную серу переводят в раствор действием сульфита натрия, отделяют органический слой и выделяют из него диалкилхлортиофосфат перегонкой в вакууме.

Еще один способ получения диалкилхлортиофосфатов, при реализации которого резко сокращается количество жидких отходов, представлен хлорированием диалкилдитиофосфатов пентахлоридом фосфора:



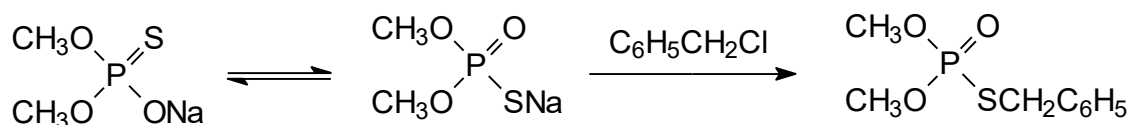
Побочным продуктом в этой реакции становится тиофосфорилхлорид, который может быть использован для получения диалкилхлоритиофосфатов по представленной выше схеме.

При гидролитическом разложении O,O-диалкилхлортиофосфатов образуются соответствующие кислоты, которые могут существовать в двух таутомерных формах:



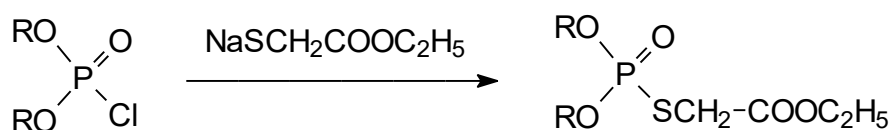
Положение этого равновесия в значительной мере зависит от растворителя и от природы заместителей у атома фосфора, так, например, в воде дифенилтиофосфиновая кислота примерно на 80% представлена тионной формой $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{OH}$. Однако положение этого равновесия практически не сказывается ни на кислотности, ни на реакционной способности тиокислот фосфора.

Так, например, при переводе тиокислот в соли образуются амбидентные анионы, алкилирование которых алкилгалогенидами подчиняется правилу Пирсона (правило ЖМКО, орбитального и зарядового контроля) и продуктами реакции становятся соответствующие S-алкиловые эфиры, например:



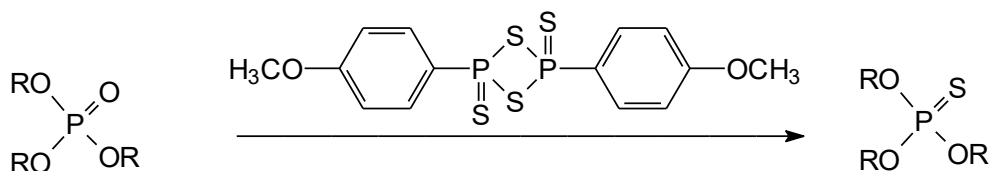
Метилирование тиокислот диазометаном также приводит к S-метиловым эфирам. Важную роль в реакции алкилирования солей тиокислот фосфора играет растворитель. В частности, в таком полярном апротонном растворителе, как гексаметилфосфортриамид, замещение протекает по атому кислорода и основным продуктом реакции становится O-алкиловый эфир тионфосфорной кислоты.

Важный способ получения эфиров тиольного строения представлен ацилированием соответствующих сульфгидрильных соединений в виде их солей хлорфосфорильными соединениями, например, по реакции:



По аналогии с этим кислые эфиры тиофосфорных кислот могут быть получены по реакции диалкилхлорфосфатов с гидросульфидом натрия (NaSH).

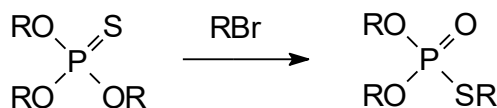
Для получения производных тиокислот фосфора может быть использовано превращение с заменой атома кислорода на тионную серу, протекающее при действии на соответствующее соединение с фосфорильной группой декасульфида фосфора или реагента Лоусона, например, по схеме:



Из полученных в этой реакции эфиров тионного строения могут быть получены и тиольные производные, образующиеся по представленной далее реакции Пищимуки.

Тиокислоты фосфора достаточно стабильны в обычных условиях, но при действии окислителей они превращаются в фосфорильные производные, а фосфинсульфиды могут гидролизаться в жестких условиях с образованием фосфиноксидов.

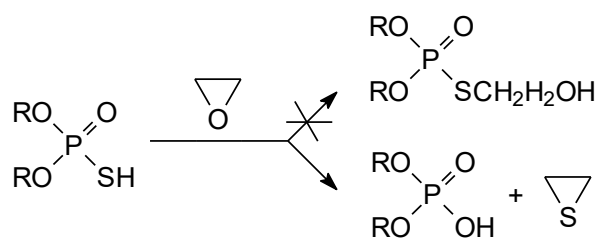
Ещё одно важное превращение, характерное для эфиров тиофосфорных кислот с $\text{P}=\text{S}$ -группой (их часто называют тионфосфатами, тионфосфонатами и т.д.), представлено перегруппировкой Пищимуки (П.С.Пищимука, 1908 г.). При нагревании в присутствии соединений с алкилирующей способностью эфиры тиокислот фосфора тионной формы перегруппировываются в эфиры тиольной формы, например:



Эта реакция протекает с выделением значительного количества тепла из-за выигрыша в энергии при переходе от $\text{P}=\text{S}$ -группы к $\text{P}=\text{O}$ -группе (энергии диссоциации соответственно 90 и 130 ккал/моль). В роли алкилаторов могут

выступать и сами эфиры тиокислот фосфора. В соответствии с этим при перегонках и в реакциях с участием тионфосфатов и тионфосфонатов следует избегать местных перегревов, поскольку при температурах выше 200-220°C запускается экзотермический процесс перегруппировки Пицимуки, который сопровождается разложением реакционной массы. Перегрев значительных количеств эфиров тиокислот фосфора в тионной форме может привести к хлопку с разрушением аппаратуры для перегонки.

Высокая экзотермичность образования РО-связи исключает возможность получения продуктов присоединения алкиленоксидов к тиокислотам фосфора:

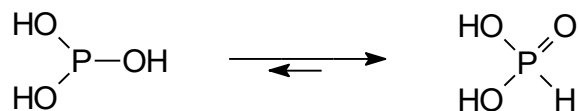
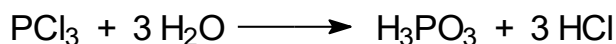


В соответствии с представленной схемой при действии этиленоксида, например, на О,О-диалкилтиофосфорные кислоты, реакция протекает с образованием новой РО-связи и основными продуктами реакции становятся диалкилфосфорные кислоты и этиленсульфид (тииран).

Синтез и свойства производных кислот фосфора с РН-связями

Электронная структура атома фосфора $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$ предполагает возможность образования соединений трикоординированного фосфора с тремя σ -связями, образованными р-электронами $3p^3$. В соответствии с этим при хлорировании элементарного фосфора получают его трихлорид, однако при гидролизе трихлорида фосфора образуется фосфористая кислота, которая имеет только две гидроксильные группы и в соответствии с этим представляет собой двухосновную кислоту. Очевидно, что такое превращение потенциально

трёхосновной кислоты в двухосновную связано с таутомерией, равновесие которой практически полностью сдвинуто вправо:



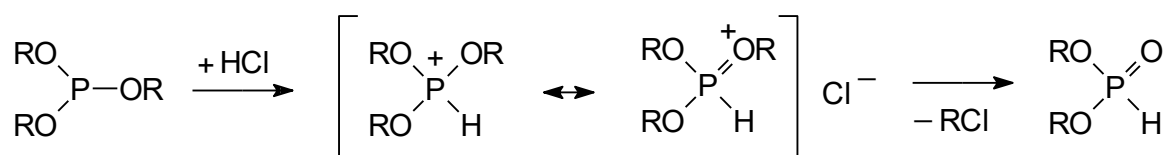
Строение фосфористой кислоты впервые стало предметом научного исследования в защищенной в шестидесятые годы XIX века магистерской диссертации русского ученого Н.А.Меншуткина на тему «О водороде фосфористой кислоты, не способном к металлическому замещению при обыкновенных условиях для кислот» (одним из оппонентов на защите был Д.И.Менделеев). Эта изомерия имеет некоторое сходство с кетенольной таутомерией, однако в этом случае электроны атома фосфора образуют более выгодную в энергетическом отношении гибридизованную систему связей (в соответствии с приведенной выше классификацией $\sigma^4\lambda^5$), аналогичную sp^3 -гибридизации у атома углерода. Это означает, что во всех случаях, когда фосфорильная группа может образовываться – она образуется.

Взаимодействие трихлорида фосфора со спиртами должно приводить к триэфирам фосфористой кислоты, однако при проведении этой реакции без использования акцепторов хлористого водорода она также протекает с образованием диалкилфосфитов, структура которых соответствует эфирам представленной выше фосфористой кислоты с тетракоординированным атомом фосфора. Это связано с тем, что полученные в результате замещения атомов хлора в трихлориде фосфора триэфиры реагируют с хлористым водородом с образованием соответствующих алкилхлоридов и диалкилфосфитов по схеме:

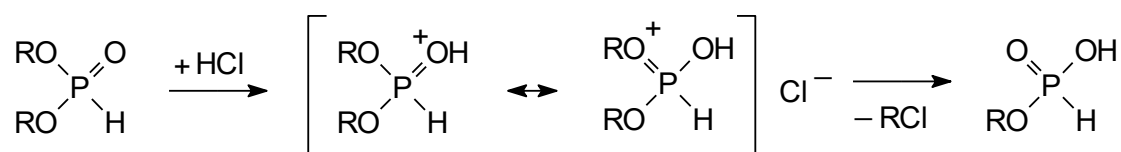


Превращение триалкилфосфита при действии хлористого водорода начинается с протонирования нуклеофильного атома фосфора с образованием

квазифосфониевого промежуточного соединения, мезомерная форма которого с пониженной электронной плотностью на атоме кислорода легко элиминирует алкильный карбокатион, соединяющийся с хлоридным анионом:



Для повышения выхода диалкилфосфитов в реакции трихлорида фосфора с низшими спиртами взаимодействие проводят при интенсивном охлаждении, так как хлористый водород может реагировать с эфирами кислот фосфора в электронном состоянии $\sigma^{4\lambda^5}$ по схеме ацидолиза. Для диалкилфосфитов этому превращению соответствует механизм, основанный на протонировании атома кислорода в фосфорильной группе:

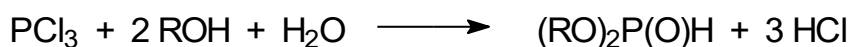


Если реакцию трихлорида фосфора со спиртом проводят при повышенной температуре, например, при добавлении трихлорида фосфора к кипящему спирту, то основным продуктом реакции становится соответствующий алкилхлорид и фосфористая кислота. Интересно также, что гидролиз эфиров кислот фосфора с фосфорильной группой при нагревании в 10%-ной соляной кислоте приводит к образованию алкилхлоридов, а не спиртов. То есть речь и в этом случае идет о реакции ацидолиза. В отличие от этого высшие первичные спирты, в частности, бутиловый спирт, могут реагировать с трихлоридом фосфора с образованием диалкилфосфитов при температуре до 50°C, т.е. высшие диалкилфосфиты более устойчивы к действию хлористого водорода.

Взаимодействие спирта с трихлоридом фосфора сопровождается выделением большого количества тепла, и для предотвращения местных

перегревов при синтезе низших диалкилфосфитов реакцию проводят в инертном растворителе с достаточно высокой теплоёмкостью, например, в сухом хлороформе, отдувая образующийся хлористый водород инертным газом или сухим воздухом. При получении диметилфосфита в промышленных условиях используют в качестве растворителя образующийся в этой реакции метилхлорид (его температура кипения $-24,2^{\circ}\text{C}$). Теплота реакции снимается кипящим метилхлоридом, пары которого отмыывают от хлористого водорода, конденсируют и возвращают в процесс, отбирая часть материального потока в качестве товарной продукции.

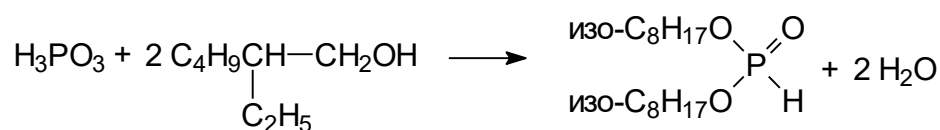
При синтезе диалкилфосфитов целесообразно прибавлять трихлорид фосфора к раствору спирта. В этом случае сокращается время пребывания в реакционной массе нестойких алкилдихлорфосфитов и диалкилхлорфосфитов, которые образуются при замещении алкоксильными остатками одного или двух атомов хлора в молекуле трихлорида фосфора. Впервые эфирохлориды фосфористой кислоты были получены и охарактеризованы Н.А.Меншуткиным, поэтому их часто называют эфирами Меншуткина. Важно также, что при добавлении трихлорида фосфора к спирту отпадает необходимость в тщательном абсолютировании спирта, и, более того, можно даже прибавлять трихлорид фосфора к смеси спирта и воды в том случае, когда образующийся в реакции алкилхлорид не находит применения:



Для получения эфиров фосфористой кислоты можно также использовать реакцию её этерификации. В частности, моноэфиры фосфористой кислоты лучше получать этерифицированием фосфористой кислоты спиртом без добавления другой сильной кислоты, отгоняя выделяющуюся в результате реакции воду:

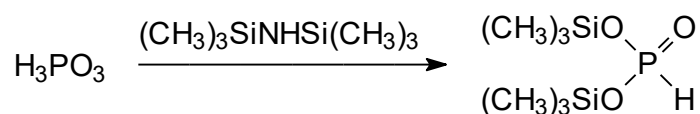


Этерификацией фосфористой кислоты высшими спиртами в условиях азеотропной отгонки воды, образующейся в результате реакции, соответствующие диалкилфосфиты могут быть получены с количественным выходом по фосфористой кислоте. Так, например, ди-(2-этилгексиловый) эфир фосфористой кислоты получают при нагревании фосфористой кислоты с 2-этилгексиловым спиртом при добавлении раствора фосфористой кислоты в 2-этилгексанолу к кипящему 2-этилгексанолу:

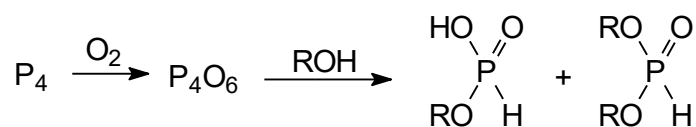


Основные побочные продукты в этой реакции представлены соответствующим изооктенем и бис-(2-этилгексиловым) эфиром, которые образуются из 2-этилгексанола в присутствии кислот.

Взаимодействие фосфористой кислоты с различными силилирующими реагентами (триметилхлорсилан с триэтиламино, гексаметилдисилоксан и гексаметилдисилазан) протекает с образованием моно- и бис-(триметилсилил)фосфита. С помощью гексаметилдисилоксана не удается провести полное силилирование всех гидроксильных групп в молекуле фосфористой кислоты. Получение бис(триметилсилил)фосфита проводят действием триметилдисилазана:

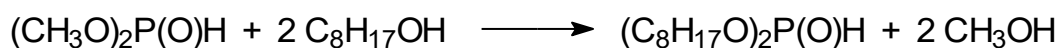


Еще один способ получения алкиловых эфиров фосфористой кислоты основан на взаимодействии спиртов с ангидридом фосфористой кислоты, который образуется при пропускании сухого воздуха в суспензию белого фосфора в спирте:



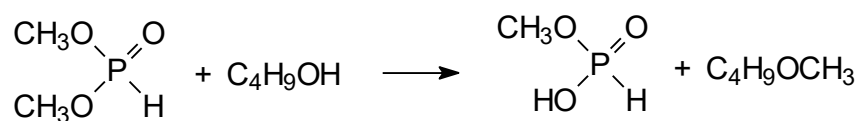
Продуктом реакции в этом случае становится смесь моноэфира и диэфира фосфористой кислоты.

Тем не менее, при получении диалкилфосфитов с алкильными группами на основе высших спиртов предпочитают использовать реакцию переэтерификации. При этом на первой стадии получают диметилфосфит и нагревают его с соответствующим спиртом, отгоняя образующийся метанол:



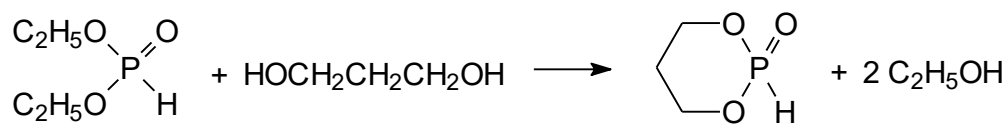
Полярный характер фосфорильной группы облегчает течение реакций переэтерификации. В ряду диалкилфосфитов легче всего в реакцию переэтерификации вступает метильная группа, еще легче замещаются на алкильные остатки арильные группы в диарилфосфитах, однако эти вещества получать сложнее, чем, например, диметилфосфит. Феноксигруппы в дифенилфосфите замещаются также на алкилмеркаптогруппы.

Основной побочной реакцией при переэтерификации с участием диметилфосфита является образование простого эфира по реакции, например:



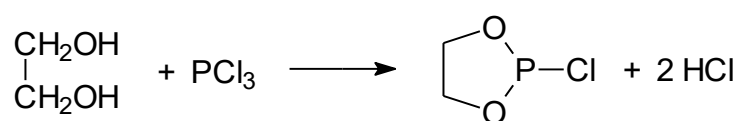
В основе этого превращения лежит хорошая алкилирующая способность эфиров кислот тетракоординированного фосфора.

Реакцию переэтерификации можно использовать и для получения циклических фосфитов (соответствующих диоксафосфоланов и фосфоринанов) по реакции:

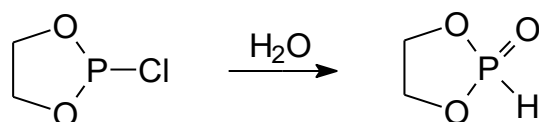


Реакция переэтерификации с образованием 2-оксо-2-Н-1,3,2-диоксафосфоринана по этой схеме идет при температуре около 130°C в невысоком вакууме с пропусканием через реакцию массу инертного газа для удаления образующегося в реакции этанола.

Однако чаще всего циклические фосфиты синтезируют в две стадии в результате взаимодействия соответствующего гликоля с трихлоридом фосфора:



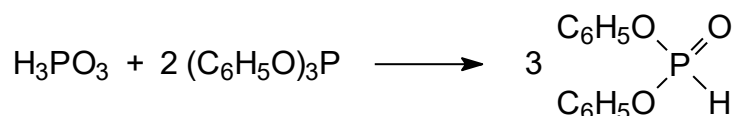
Реакцию проводят при температуре от 0°C до 5°C в присутствии третичного амина при стехиометрическом соотношении реагентов: Далее полученный хлорид циклического фосфита (его систематическое название 2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан) осторожно гидролизуют водой:



Эту реакцию проводят в метиленхлориде при охлаждении, прибавляя к раствору хлорангида при интенсивном перемешивании раствор воды в 1,4-диоксане. Важно, чтобы в процессе гидролиза исходный хлорид был в небольшом избытке по отношению к воде (примерно 1,0 к 0,8), иначе образующийся циклический фосфит полимеризуется с раскрытием диоксафосфоланового цикла.

По аналогичной схеме в две стадии с получением в качестве промежуточного продукта хлорангида дифенилфосфористой кислоты получают дифенилфосфит. Еще один способ получения дифенилфосфита

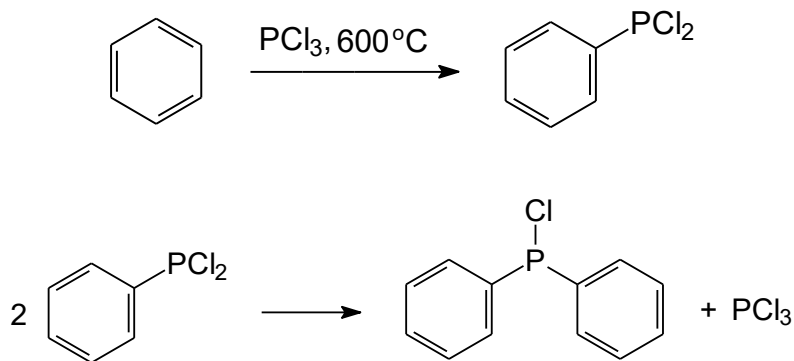
основан на диспропорционировании смеси фосфористой кислоты и трифенилфосфита в соответствии с уравнением:



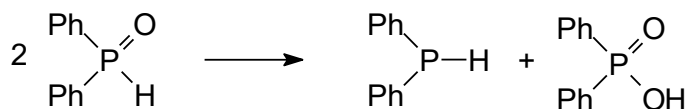
С очень хорошим выходом получают диалкилфосфиты из фосфористой кислоты и спиртов в присутствии, например, ацетангида.

Аналогичные представленным выше схемы могут быть использованы для получения эфиров алкил- и арилфосфонистых кислот. При этом важно соблюдать представленный выше порядок прибавления при взаимодействии хлоридов фосфонистых кислот со спиртами. Например, при получении моноэфира метилфосфонистой кислоты прибавление спирта к раствору дихлорангида метилфосфонистой кислоты (метилдихлорфосфина) даже при интенсивном охлаждении приводит к диспропорционированию промежуточных продуктов с образованием токсичного метилфосфина, смеси которого с воздухом взрываются.

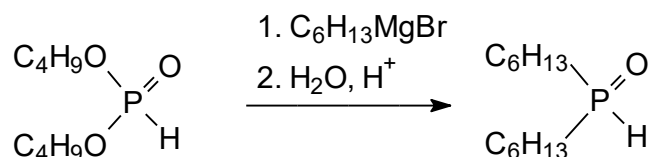
Диарилфосфинистые кислоты получают в результате гидролиза соответствующих диарилхлорфосфинов (хлорангидридов диарилфосфинистых кислот, например, Ph_2PCl). Дифенилхлорфосфин получают в газовой фазе термическим диспропорционированием фенилдихлорфосфина, который образуется из бензола и трихлорида фосфора при температуре около 600°C :



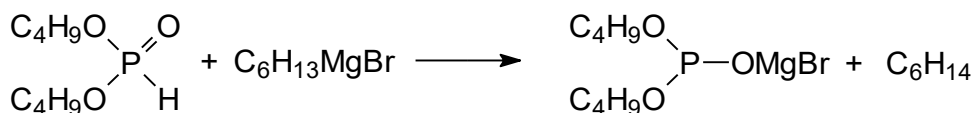
Диарилфосфинистые кислоты при нагревании диспропорционируют с образованием диарилфосфина и диарилфосфиновой кислоты:



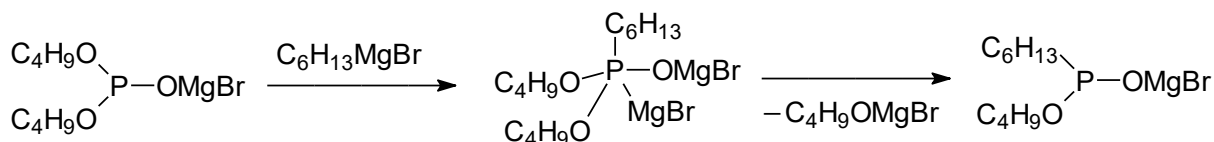
Для получения диалкилфосфинистых кислот (диалкилфосфиноксидов, R_2PNO) в лабораторных условиях чаще всего используют реакцию диалкилфосфитов с соответствующими магнийорганическими соединениями, например:



Механизм этой реакции представляется следующим образом: сначала магнийорганическое соединение реагирует с диалкилфосфитом по схеме реакции Церевитинова:

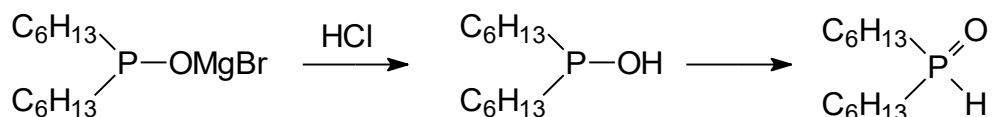


После этого другая молекула алкилмагнибромиды присоединяется к этой соли с трикоординированным атомом фосфора с образованием фосфорановой структуры, которая элиминирует магнибромидный алкоголь:



К образующейся соли моноэфира гексилфосфонистой кислоты присоединяется следующая молекула гексилмагнибромиды. При этом получается фосфорановое производное с двумя PC-связями, которое также элиминирует магнибромидный алкоголь и превращается в соль

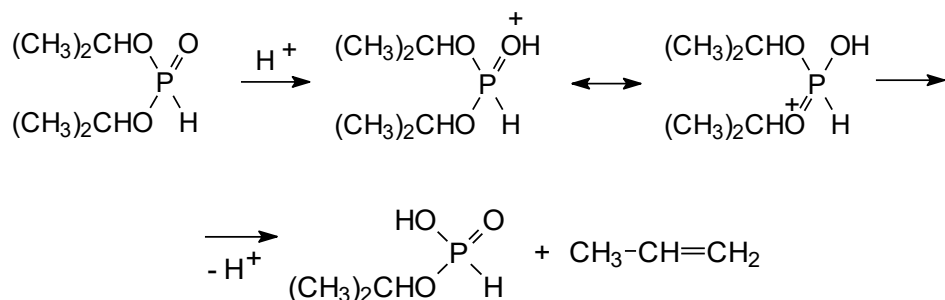
дигексилфосфинистой кислоты. Полученную реакционную массу разлагают прибавлением раствора соляной кислоты. При этом выделяющаяся из соли при действии минеральной кислоты фосфинистая кислота с трикоординированным атомом фосфора изомеризуется по аналогии с фосфористой кислотой с образованием фосфорильной группы и РН-связи:



При проведении этой реакции следует учитывать, что низшие диалкилфосфинистые кислоты очень хорошо растворяются в воде.

Выше уже отмечалось, что в соответствии с приведенной формулой фосфинистые кислоты в конфигурации $\sigma^4\lambda^5$ могут рассматриваться и как дизамещенные фосфиноксиды, т.е. оксиды дизамещенных фосфинов ($\text{R}_2\text{PH} \rightarrow \text{R}_2\text{PHO}$).

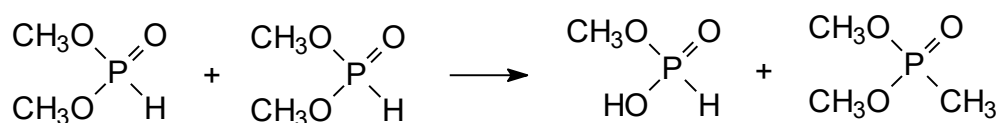
Термическая стабильность алифатических диэфиров фосфористой кислоты в значительной мере зависит от присутствия в них кислых примесей и от строения алкильных радикалов. Так, например, реакционные массы в синтезе диалкилфосфитов всегда содержат примеси кислых эфиров, образовавшихся в результате ацидолиза или гидролиза трихлорида фосфора и промежуточных продуктов реакции влагой из воздуха, спирта или растворителя. Эти кислые примеси при нагревании вызывают разложение диалкилфосфитов, с образованием неперделельных соединений или простых эфиров, например, по схеме:



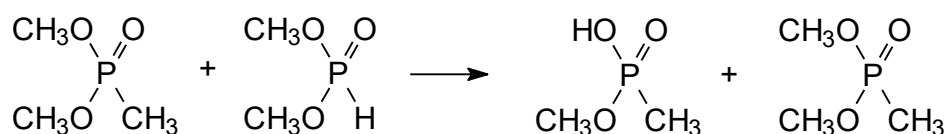
В результате разложения в кубовой жидкости увеличивается содержание кислых примесей и скорость этой реакции возрастает. При нагревании кислые эфиры фосфористой кислоты диспропорционируют с образованием фосфатов, фосфина и аморфного фосфора оранжевого цвета. В соответствии с этим перегонку таких реакционных масс следует проводить в вакууме при температурах в кубовой жидкости не выше 100-130°C. При появлении оранжевого осадка перегонку следует прекратить, а воздух в прибор для перегонки можно впускать только после полного его охлаждения.

Однако в общем случае диэфиры с алкильными остатками нормального строения в чистом виде устойчивы до температуры около 160°C. Эфиры с вторичными и тем более с третичными спиртами более чувствительны к термическому воздействию.

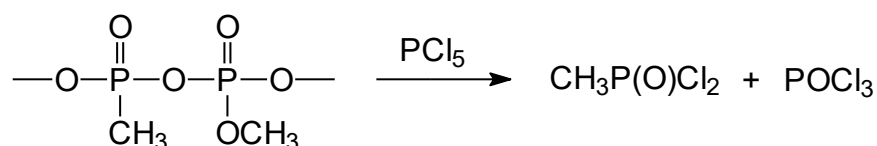
Невысокой термической стабильностью в ряду диалкилфосфитов выделяется диметилфосфит. Это связано с тем, что это соединение представляет собой хорошее метилирующее средство, при этом в его структуре присутствует атом водорода гидрофосфорильной группы, который может замещаться на алкильные остатки (см. далее реакцию Михаэлиса-Беккера). При пиролизе диметилфосфита первичной реакцией является, очевидно, метилирование одной молекулы диметилфосфита другой по схеме:



Диметиловый эфир метилфосфоновой кислоты, образовавшийся в этой реакции, также может выступать в качестве метилирующего средства, реагируя, например, по схеме:

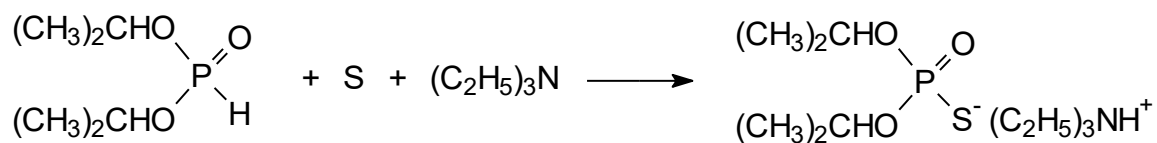


При температуре более 200°C образовавшийся в результате деметилирования монометилвый эфир фосфористой кислоты разлагается с образованием диметилового эфира (CH₃OCH₃) и с диспропорционированием на фосфин и фосфорную кислоту. В соответствии с этим получаемая стекловидная реакционная масса представлена продуктами протекающей с выделением воды поликонденсации неполных эфиров метилфосфоновой и фосфорной кислоты, а газообразные продукты реакции состоят из диметилового эфира, фосфина и метилфосфина. Кубовую массу растворяют в трихлориде фосфора и пропускают в полученный раствор хлор. Образующийся при этом пентахлорид фосфора переводит продукты поликонденсации в фосфорилхлорид и дихлорангидрид метилфосфоновой кислоты, например, по схеме:



Эту реакцию проводили во время войны в Германии в промышленном масштабе для получения дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты, который использовался в производстве фосфорорганических отравляющих веществ зарина и зомана.

Химические свойства диалкилфосфитов, как и других гидрофосфорильных соединений, в значительной мере определяются присутствием в них таутомерных форм с трикоординированным атомом фосфора. Так, например, диалкилфосфиты не реагируют с серой даже при длительном нагревании, однако в присутствии оснований они превращаются в соответствующие соли диалкилтиофосфорных кислот, например, по реакции:



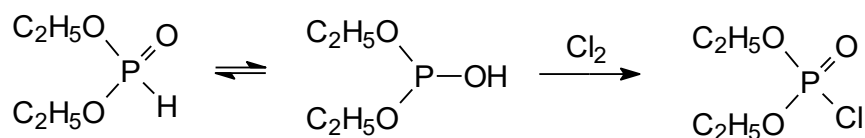
Алкилирование полученной триэтиламмонийной соли диизопропилового эфира тиофосфорной кислоты бензилхлоридом приводит к S-бензил-О,О-диизопропилтиофосфату с фунгицидными свойствами (кетацин П, рицид П).

Понятно, что основности амина недостаточно для отрыва протона от гидрофосфорильной связи и можно предположить, что в присутствии третичного амина в молекуле диизопропилфосфита фиксируется образовавшееся в результате таутомерии трикоординированное состояние атома фосфора в результате перехода протона на атом азота. Концентрация соли увеличивается и становится возможным присоединение серы к трикоординированному атому фосфора с достаточно высокой скоростью.

Отрыв протона от диалкилфосфитов можно проводить действием щелочных металлов в инертном растворителе (лучшим растворителем для этого служит абсолютный эфир). Образовавшиеся соли диалкилфосфитов можно алкилировать соответствующими галогенидами (далее эта реакция, называемая реакцией Михаэлиса-Беккера, будет рассмотрена более детально) и получать фосфонаты. В то же время триметилсилилхлорид реагирует с натриевой солью диалкилфосфористой кислоты с образованием О,О-диалкил-О-триметилсилилфосфита, демонстрируя этим амбидентный характер диалкилфосфитного аниона:



Интересно, что скорость реакции диэтилфосфита с галогенами (Cl_2 , Br_2 , I_2) не зависит ни от концентрации галогена, ни от его природы. Это можно объяснить только тем, что лимитирующей скоростью реакции стадией является изомеризация Н-фосфоната в таутомерную форму с трикоординированным атомом фосфора, которая с высокой скоростью реагирует с соответствующим галогеном:



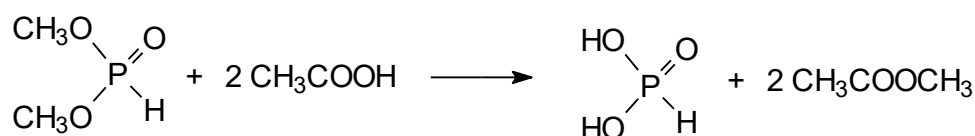
Представленные примеры превращений диалкилфосфитов показывают, что несмотря на крайне низкое содержание диалкилфосфита с трикоординированным атомом фосфора (константа равновесия оценивается равной 10^7) именно такая таутомерная форма определяет скорость и направление течения многих реакций с участием диалкилфосфитов.

Равновесие, устанавливающееся между двумя таутомерными формами диэфиров фосфористой кислоты с РН-связью и с гидроксильной группой, осложняет определение кислотности этих соединений. При этом понятно, что диэфиры с РН-связью представляют собой значительно более слабые кислоты, чем соответствующие трикоординированные диэфиры с РОН-группами. С помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии было показано, что в среде диметилового эфира этиленгликоля кислотность РН-группы в дибутилфосфите сравнима с кислотностью гидроксильной группы в молекуле этанола.

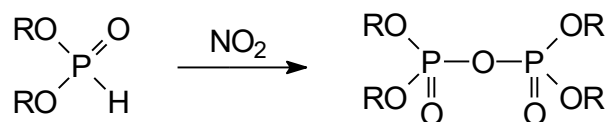
Диэфиры фосфористой кислоты занимают важное место в химии биологически активных органических производных кислот фосфора, поскольку именно они чаще всего становятся исходными продуктами для получения соединений с самыми разными видами биоактивности. В число продуктов, получаемых из диалкилфосфитов, входят фосфонаты с РС-связями, аминфосфонаты и аминфосфоновые кислоты, гидроксиалкилфосфонаты, карбамоилфосфонаты, фосфаты, амидофосфаты и тиофосфаты и др. Специфическая реакционная способность РН-связи, высокая полярность Р=О-группы, присутствие трёх реакционных центров – фосфорильной группы, алкокси групп и гидрофосфорильной группы – лежат в основе многих превращений, конечными продуктами которых становятся представители других классов фосфорорганических соединений.

Сравнительно легко протекает гидролиз только одной из эфирных групп в молекулах диалкилфосфитов в щелочных средах, тогда как в кислых средах гидролизуются обе эфирные группы. Скорость гидролиза в щелочной среде снижается при переходе от метилового эфира к бутиловому. Заметно более устойчив к гидролизу в щелочной среде диизопропилфосфит из-за стерического эффекта изопропильных групп. Если в присутствии щелочей механизм гидролиза основан на атаке гидроксильным анионом электрофильного атома фосфора, то в кислых средах идет протонирование эфирных или фосфорильных атомов кислорода с отщеплением алкильного остатка в виде карбокатиона с разрывом С-О-связи. При проведении катализируемого кислотами гидролиза метиловых эфиров кислот тетракоординированного фосфора в тяжелоокислородной воде атом ^{18}O обнаруживается только в образующемся в результате гидролиза метаноле.

По схеме ацидолиза идет и реакция диалкилфосфитов с карбоновыми кислотами. Так, например, при взаимодействии диметилфосфита с уксусной кислотой образуется фосфористая кислота и метилацетат:

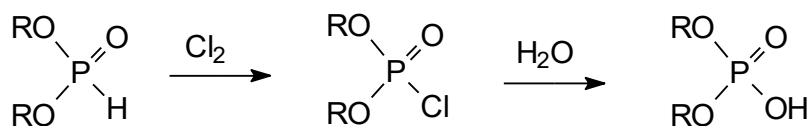


Окислительные превращения гидрофосфорильной группы в диалкилфосфитах протекают при действии многих реагентов. Интересно, что первичным продуктом окисления диалкилфосфитов диоксидом азота являются тетраалкилпирофосфаты:

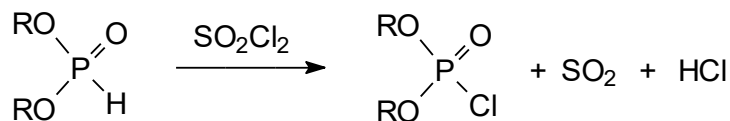


Как отмечалось выше, в присутствии оснований диалкилфосфиты присоединяют серу и превращаются в соли диалкилтиофосфорных кислот.

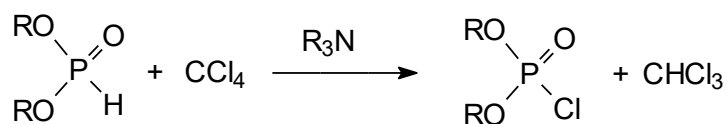
Галогены переводят диалкилфосфиты в соответствующие моногалогениды диалкиловых эфиров фосфорной кислоты в результате замещения атома водорода галогеном. Если эта реакция протекает в присутствии воды, то продуктами реакции становятся соответствующие диалкилфосфаты:



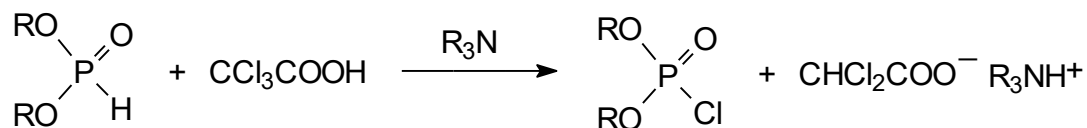
Однако для получения диалкилхлорфосфатов в чистом виде нежелательно использовать взаимодействие диалкилфосфитов с хлором. Дело в том, что эта реакция протекает с выделением большого количества тепла и несмотря на интенсивное перемешивание и охлаждение следствием этого становятся местные перегревы. В соответствии с этим хлорирование диалкилфосфитов сопровождается ацидолизом эфирных связей образующимся в реакции хлористым водородом. Более чистые диалкилхлорфосфаты образуются из диалкилфосфитов при хлорировании их сульфурилхлоридом или фосгеном:



Неожиданный способ получения диалкилхлорфосфатов представлен реакцией Тодда-Аттертона. При добавлении третичного амина к раствору диалкилфосфита в некоторых галогенированных углеводородах (чаще всего для этого используют четыреххлористый углерод) протекает реакция по схеме:

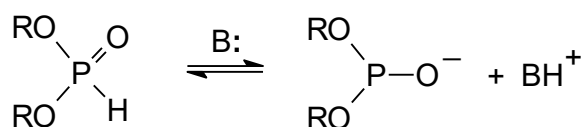


В качестве другого примера можно представить хлорирование диалкилфосфитов трихлоруксусной кислотой:

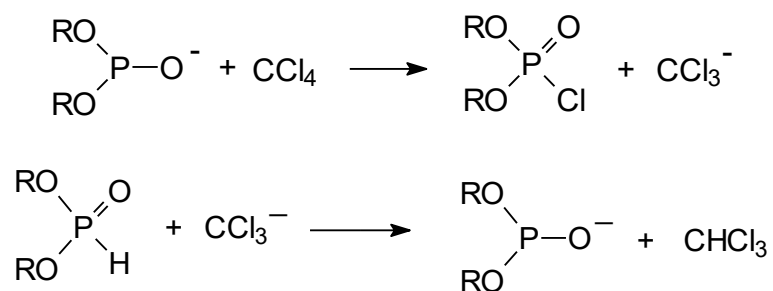


Присутствие в реакционной массе третичного амина значительно осложняет выделение образующегося хлорангирида. В соответствии с этим реакцию Годда-Аттертона используют преимущественно для получения в одну операцию продуктов фосфорилирования, проводя её со стехиометрическим количеством третичного амина в присутствии соответствующего нуклеофильного реагента. Так, например, добавляя к полученной из диалкилфосфита, триэтиламина и четырёххлористого углерода реакционной массе какое-либо соединение с гидроксильной группой можно получить несимметричный триэфир фосфорной кислоты, а замена третичного амина первичным или вторичным амином приводит к получению соответствующего амида.

Механизм реакции Годда-Аттертона представляется обычно как цепной процесс, в соответствии с которым на первой стадии основание обратимо реагирует с диалкилфосфитом с образованием аниона диалкилфосфористой кислоты:



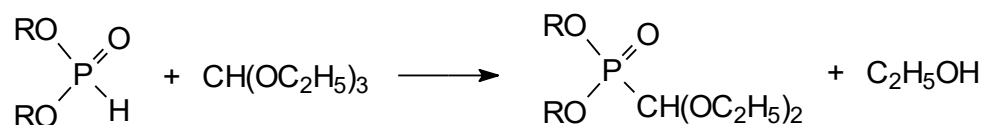
Образовавшийся анион диалкилфосфористой кислоты реагирует с четырёххлористым углеродом, превращаясь в диалкилхлорфосфат и генерируя трихлорметильный карбанион, который выступает в роли основания, отрывая протон от соли BH^+ и регенерируя основание B или отрывая протон от молекулы диалкилфосфита и превращая её в реагирующий с четырёххлористым углеродом анион диалкилфосфористой кислоты:



Представленный механизм реакции Годда-Аттертона кажется достаточно обоснованным, тем более, что скорость реакции растёт с увеличением основности амина, однако известно, что амины не протонируются, а алкилируются диалкилфосфитами. В соответствии с этим были предложены и другие механизмы этой реакции, включающие, например, образование четвертичных аммонийных соединений.

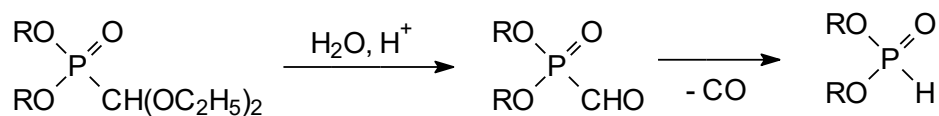
Превращения по реакции Годда-Аттертона можно также проводить в присутствии катализаторов межфазного переноса с концентрированным водным раствором щелочи в качестве основания. По этой схеме в четырёххлористом углероде можно из диалкилфосфитов и фенолов получать ариловые эфиры диалкилфосфорных кислот, используя в качестве катализатора межфазного переноса бромид тетрабутиламмония.

При взаимодействии диалкилфосфитов с триэтилортоформиатом уже при комнатной температуре образуется диэтилацеталь соответствующего фосфонформальдегида:



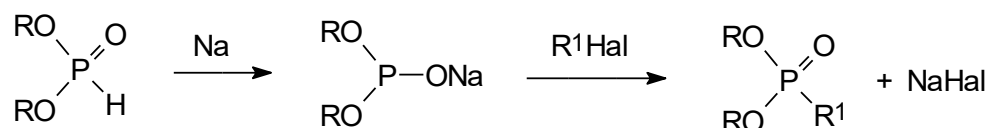
В присутствии кислот, например, трифторукусной кислоты в воде, из этого соединения регенерируется диалкилфосфит. Такой легкий разрыв стабильной в других случаях РС-связи можно объяснить тем, что в кислой среде ацеталь гидролизуеться с образованием соответствующего формилфосфоната, который может далее гидролизоватьься по РС-связи с образованием диалкилфосфита и

муравьиной кислоты или декарбонилироваться с отщеплением монооксида углерода, например:

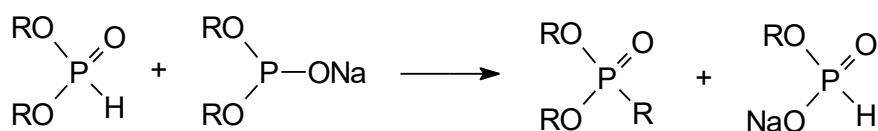


Важную роль в химии РН-активных соединений играют реакции, в результате которых образуются РС-связи, поскольку получаемые при этом производные кислот фосфора имеют структурное сходство с биогенными кислотами и в соответствии с этим могут оказаться их антиметаболитами.

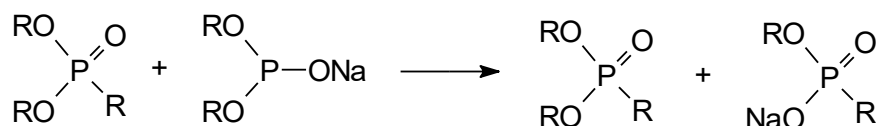
Одной из первых, протекающих с образованием РС-связей реакций диалкилфосфитов, стала реакция Михаэлиса-Беккера, первое сообщение о которой появилось в 1887 году. Она представляет собой взаимодействие соли диалкилфосфористой кислоты с соответствующими алкилгалогенидами. В общем случае взаимодействие солей диалкилфосфористых кислот с алкилгалогенидами протекает с низким выходом и в соответствии с этим образующиеся фосфонаты сильно загрязнены различными примесями. В идеальном варианте эта реакция описывается последовательностью превращений:



Однако на каждой из двух стадий, представленных этой схемой, образуются побочные продукты, которые крайне трудно отделить от целевого фосфоната. В начальном варианте реализации этого способа получения фосфонатов натриевые соли диалкилфосфористых кислот получали длительным нагреванием раствора диалкилфосфита в бензоле с металлическим натрием. При этом параллельно образованию натриевой соли идет её алкилирование диалкилфосфитом:

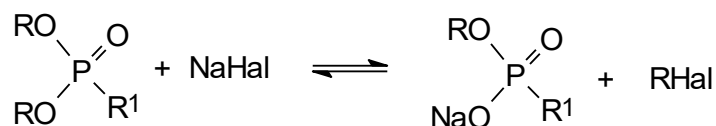


Образовавшийся в этой реакции диалкилфосфонат также может алкилировать соль диалкилфосфористой кислоты:

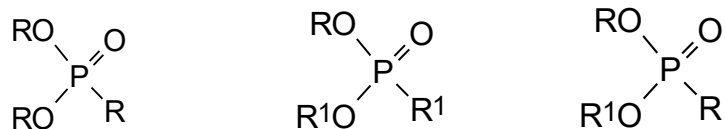


Следствием этого становится присутствие в реакционной массе по крайней мере трёх побочных продуктов – диалкилалкилфосфоната, натриевой соли моноалкилфосфита и натриевой соли моноалкилалкилфосфоната. В соответствии с этим выход получаемой таким способом натриевой соли диалкилфосфористой кислоты может составлять менее 70 %.

На следующей стадии полученная смесь натриевых солей диалкилфосфористой и моноэфиров фосфоновых кислот взаимодействует с соответствующим алкилгалогенидом R^1Hal . При этом в реакцию с ним вступает не только натриевая соль диалкилфосфористой кислоты $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{ONa}$, но и соли моноэфиров фосфористой и фосфоновой кислот, образовавшиеся на стадии получения соли диалкилфосфористой кислоты. Кроме того, все полученные полные эфиры фосфоновых кислот могут реагировать с галогенидом натрия с образованием алкилгалогенида RHal :

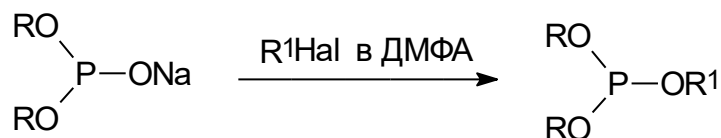


Этот алкилгалогенид также вступает в реакции алкилирования солей, и это ещё более осложняет состав реакционной массы. В общем случае продуктами реакции, кроме целевого диалкилфосфоната $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{R}^1$, становятся ещё и представленные выше соли и по крайней мере три алкилфосфоната:

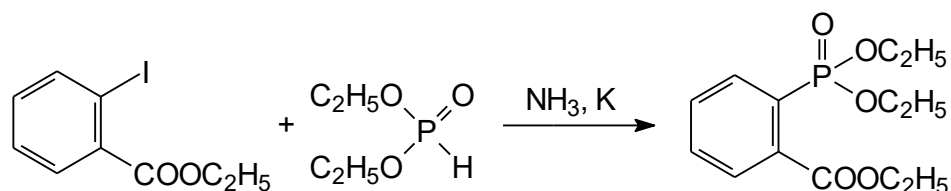


Кроме этих веществ в реакционной массе остаётся непрореагировавший диалкилфосфит, что практически полностью исключает выделение из неё целевого продукта в чистом виде.

В соответствии с этим предпринимались многочисленные опыты по усовершенствованию условий проведения реакции Михаэлиса-Беккера. Так, например, оказалось, что в абсолютном эфире образование солей диалкилфосфористых кислот из диалкилфосфитов и натрия идёт в более мягких условиях. В соответствии с этим такие соли образуются с более высоким выходом, поскольку реакция алкилирования их исходным фосфитом становится малозначимой. Кроме того, в последнее десятилетие проводились опыты по проведению реакции Михаэлиса-Беккера в ионных жидкостях и при микроволновом облучении. Реакция Михаэлиса-Беккера была также реализована в условиях межфазного катализа с образованием соли диалкилфосфита при действии водной щелочи в присутствии бромида бензилтриэтиламмония. Во всех этих случаях удалось подобрать условия, которые значительно повышают выход целевого продукта. Проводились опыты и по изучению влияния растворителя на течение основной реакции. При этом оказалось, что при использовании таких высокополярных апротонных растворителей, как, например, диметилформамид (ДМФА), алкилирование солей диалкилфосфористых кислот идёт по атому кислорода и продуктами реакции становятся триэфиры фосфористой кислоты:



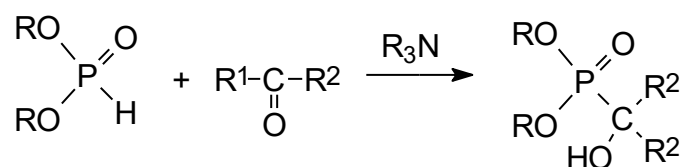
По типу реакции Михаэлиса-Беккера протекает взаимодействие диалкилфосфитов и ароматических галогенидов, в которых атомы галогенов активированы электроотрицательными заместителями. Так, например, этиловый эфир 2-йодбензойной кислоты реагирует с диэтилфосфитом в жидком аммиаке с металлическим калием с образованием 2-диэтоксифосфорил-бензоата:



При этом, правда, не исключено, что реакция протекает по одному из механизмов ароматического нуклеофильного замещения.

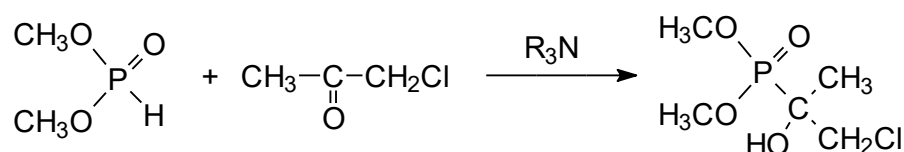
Образование РС-связей может протекать и при взаимодействии гидрофосфорильных соединений с веществами, в составе которых есть непердельные связи. Так, например, присоединение диалкилфосфитов к карбонильным группам приводит к производным α-гидроксифосфоновых кислот. У некоторых α-гидроксифосфоновых кислот обнаружена противовирусная и противораковая активность, поскольку они могут ингибировать ферменты, участвующие в переносе фосфатных групп. Реакцию присоединения диалкилфосфитов по карбонильным группам называют реакцией Абрамова, хотя ученик А.Е.Арбузова В.С.Абрамов не является её первооткрывателем. Однако именно он провел систематические исследования взаимодействия гидрофосфорильных и карбонильных соединений, благодаря которым этот способ получения α-гидроксизамещенных фосфонатов стал одним из ключевых синтетических методов в химии фосфорорганических соединений.

Реакция диалкилфосфитов с альдегидами и кетонами протекает при катализе основаниями по схеме нуклеофильного присоединения по карбонильной группе по схеме:

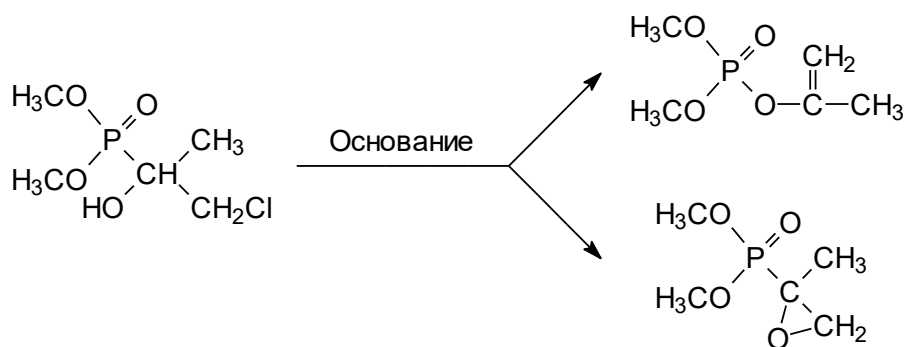


В качестве основания могут быть также использованы алкохоляты или такие гетерогенные катализаторы, как γ -оксид алюминия, оксид магния, фториды калия и цезия на оксиде алюминия. Получены также катализаторы, позволяющие проводить стереоселективный синтез α -гидроксизамещенных фосфонатов с асимметрическим атомом углерода.

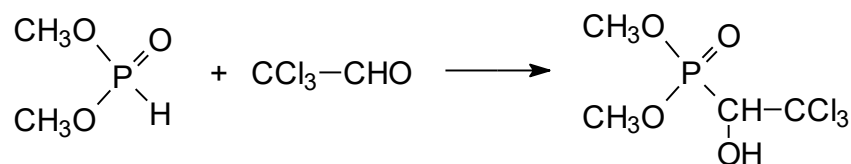
В присутствии триэтиламина диметилфосфит реагирует с хлорацетоном с образованием фосфонатного хлоргидрина:



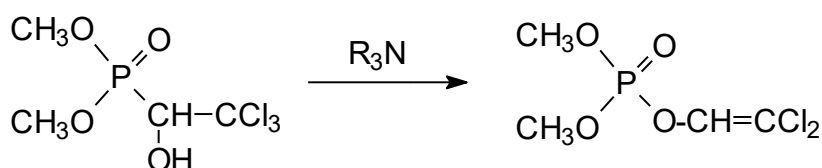
Дегидрохлорирование этого соединения в присутствии основания приводит к фосфонат-фосфатной перегруппировке, протекающей с образованием изопрופןилфосфата, однако в отдельных случаях условия проведения реакции дегидрохлорирования С-фосфорилированных хлоргидринов можно подобрать так, чтобы наряду с фосфонат-фосфатной перегруппировкой протекало образование С-фосфорилированного эпоксидного соединения, как это характерно для обычных хлоргидринов без фосфонатной группы:



Без участия катализатора идёт реакция диметилфосфита с хлоралем. При этом образуется кристаллический диметиловый эфир 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты с инсектицидной активностью (хлорофос, диптерекс, гиподермин-хлорофос):

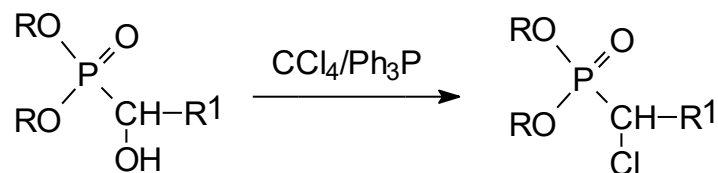


По аналогии с представленной выше фосфонат-фосфатной перегруппировкой продуктов реакции Абрамова хлорофос при действии оснований превращается в более летучий и более токсичный жидкий 2,2-дихлорвинилфосфат (дихлофос, ДДВФ), используемый для борьбы с летающими насекомыми:

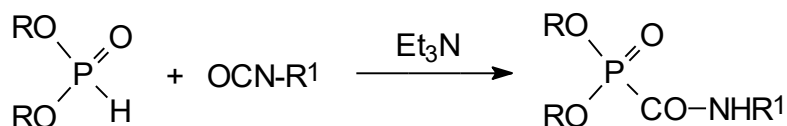


В ряду других превращений гидроксизамещенных фосфонатов можно отметить их окисление с образованием ацилфосфонатов. В качестве окислителей может быть использован перманганат калия. При этом надо принимать во внимание, что ацилфосфонаты разлагаются на соответствующие фосфиты и кислоты даже влагой воздуха. В соответствии с этим для окисления гидроксизамещенных фосфонатов можно использовать, например, перманганат с катализатором межфазного переноса.

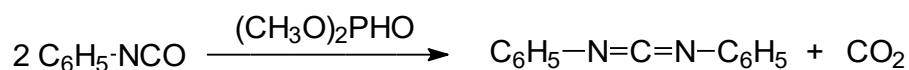
Замещение гидроксильной группы в α -положении к фосфорильной группе на хлор действием такого реагента, как тионилхлорид, чаще всего сопровождается разрывом СР-связи. Для перевода получаемых по реакции Абрамова гидроксизамещенных фосфорорганических соединений в соответствующие галогениды можно использовать четырёххлористый или четырёхбромистый углерод с трифенилфосфином (реакция Аппеля):



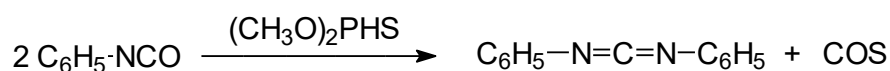
Карбамоилфосфонаты образуются в реакции диалкилфосфитов с алифатическими и ароматическими изоцианатами в присутствии оснований, в роли которых могут выступать как алкоголяты, так и третичные амины:



При этом механизм реакции при катализе алкоголятами и третичными аминами может различаться, поскольку, как отмечалось выше, основности третичного амина недостаточно для образования нуклеофильного фосфитного аниона. При проведении взаимодействия РН-активного соединения с изоцианатом без катализатора основным продуктом реакции становится карбодиимид, например:

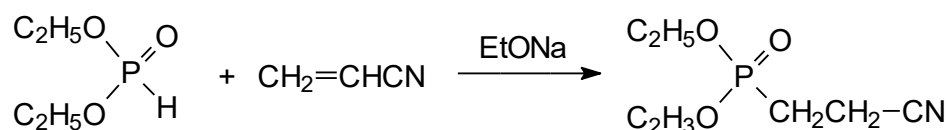


Формально диалкилфосфит выступает здесь в роли катализатора, вызывающего превращение двух молекул изоцианата в соответствующий карбодиимид и диоксид углерода, но реакция протекает с образованием интермедиата, представляющего атом фосфорильного кислорода для финального превращения. Это подтверждается тем, что взаимодействие диалкилтиофосфита с изоцианатом сопровождается выделением тиооксида углерода:



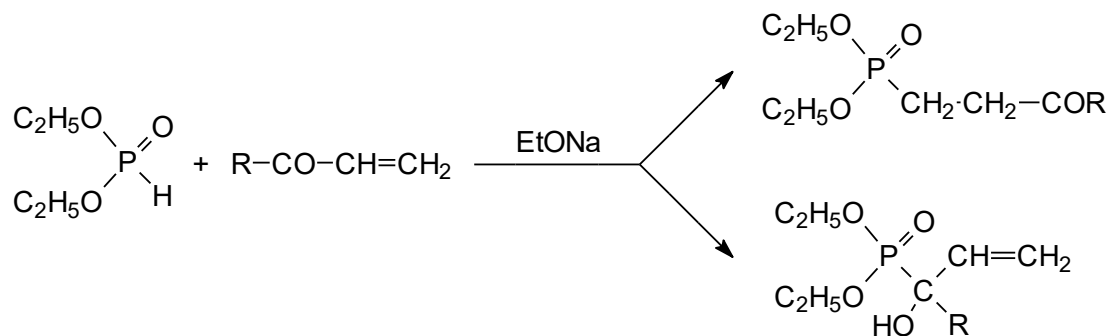
Гидрофосфорильные соединения присоединяются также по C=N-связям оснований Шиффа. В отечественной литературе эта реакция иногда считается одним из вариантов реакции Пудовика (см. далее), однако она представляет собой способ получения α -аминофосфонатов, вписывающийся в рамки реакции Кабачника-Филдса, которая будет рассматриваться ниже.

Реакция присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным этиленовым связям, катализируемая сильными основаниями, называется реакцией Пудовика (А.Н. Пудовик, 1954 г.). В качестве непредельных соединений в этой реакции могут участвовать α,β -ненасыщенные кислоты, их эфиры и нитрилы, различные винилкетоны, нитроалкены и другие винильные соединения с электроноакцепторными группами, например:



При добавлении этилата натрия к смеси диалкилфосфита и акрилонитрила реакция достаточно быстро останавливается с невысокой степенью превращения реагентов. При добавлении новой порции катализатора она возобновляется и для её завершения добавление катализатора надо повторять несколько раз или непрерывно добавлять его к реакционной массе небольшими порциями. Предполагается, что в основе этого явления лежит алкилирование этилата натрия как исходным фосфитом, так и образующимся фосфонатом. Однако высказывались предположения и о том, что реакция Пудовика представляет собой цепной процесс, в котором этилат натрия является не катализатором, а инициатором.

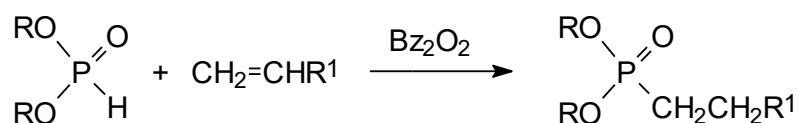
При взаимодействии диалкилфосфитов с винилкетонами реакция может идти по двум направлениям в соответствии с реакцией Абрамова или реакцией Пудовика:



Превращение по реакции Пудовика конкурирует с присоединением гидрофосфорильного соединения по карбонильной группе по реакции Абрамова. Понятно, что кетофосфонат, образовавшийся в результате присоединения диалкилфосфита по этиленовой двойной связи винилкетона, может присоединять еще одну молекулу фосфита по карбонильной группе по реакции Абрамова с образованием гидроксизамещенного бисфосфоната.

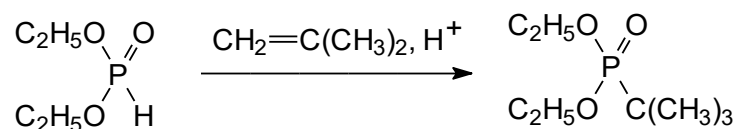
В случаях, когда этиленовая двойная связь активирована несколькими электроноакцепторными заместителями, реакция присоединения фосфитов может протекать и без катализатора.

Присоединение гидрофосфорильных соединений по этиленовым связям ненасыщенных углеводородов можно проводить в присутствии катализаторов радикальных реакций или при облучении через образование фосфорцентрированных радикалов. В соответствии с этим такая реакция присоединения не подчиняется правилу Марковникова:

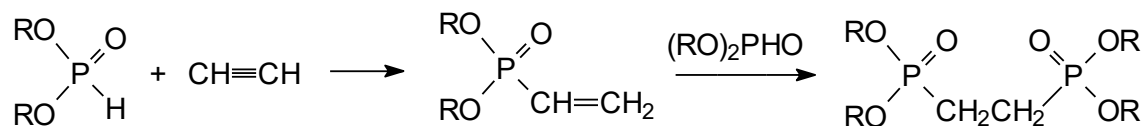


Выход в этой реакции увеличивается при добавлении таких кислот, как уксусная или щавелевая кислота.

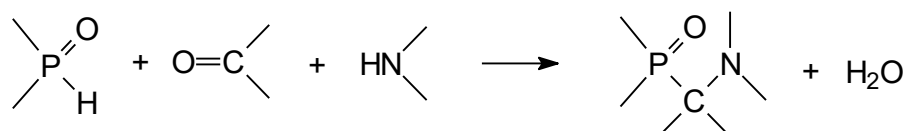
Присоединение диалкилфосфитов к олефинам может протекать при катализе кислотами, если олефин образует стабильный карбокатион:



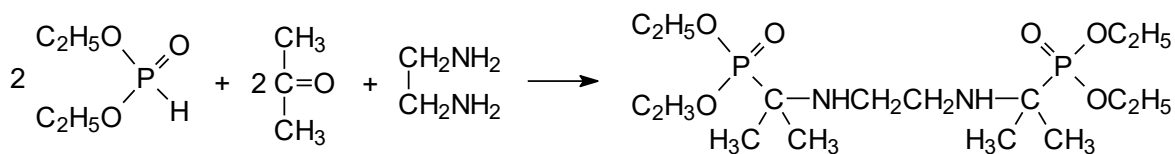
При катализе основаниями идёт присоединение диалкилфосфитов к ацетилену, при этом конечным продуктом реакции может стать этилен-бисфосфонат:



Важный класс фосфорорганических соединений представлен аминофосфонатами и аминофосфоновыми кислотами, один из способов получения которых основан на конденсации гидрофосфорильных соединений с аминами и карбонильными соединениями. Эта трёхкомпонентная реакция, приводящая к образованию α -аминофосфонатов, была описана в 1952 году М.И.Кабачником и Е.К.Филдсом, проводившими исследования независимо друг от друга. Реакция протекает по схеме:

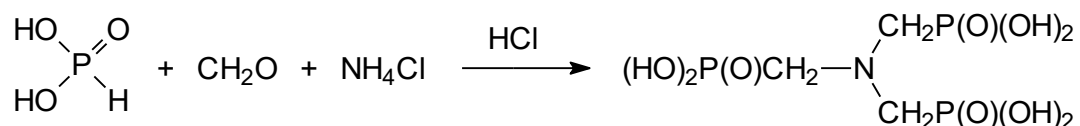


Продуктом реакции становятся соединения, представляющие собой структурные аналоги эфиров α -аминокислот, кроме того, присутствие в их структуре аминной и фосфорильной групп, позволяло рассчитывать на получение на их основе соединений с комплексообразующей способностью. В соответствии с этим были синтезированы соединения с двумя и с несколькими аминофосфонатными группами, которые могли быть использованы, например, в качестве бидентатных лигандов:



Понятно, что комплексообразующая способность этих соединений по отношению к ионам металлов может быть повышена путём перевода их в соответствующие кислоты гидролитическим отщеплением эфирных групп. В частности, так были получены кислые аминфосфонаты, которые могут быть использованы в качестве антидотов при хронических отравлениях такими токсичными металлами, как бериллий.

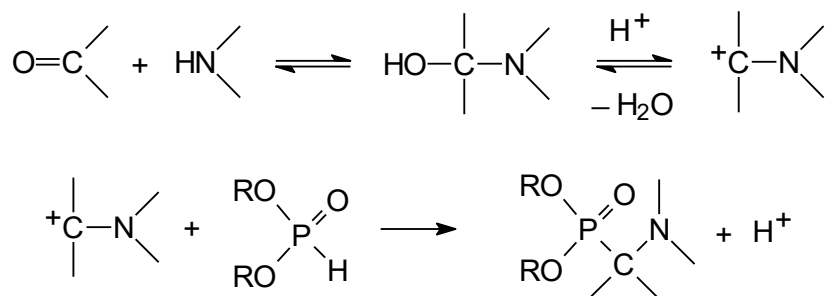
Ещё один комплексообразователь - нитрило-трис(метилфосфоновая кислота) - образуется из фосфористой кислоты, формальдегида и хлорида аммония в присутствии соляной кислоты:



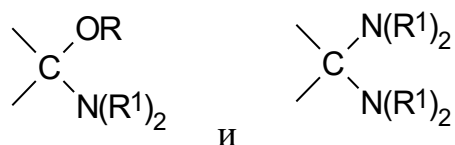
Это эта кислота, образующая прочные соли с ионами кальция, магния и других металлов, может найти применение в производстве стиральных порошков в качестве заменителя экологически небезопасных полифосфатов и нитрилотриуксусной кислоты

Постепенно накапливались данные о биологической активности α -аминофосфоновых кислот и других фосфорорганических соединений с аминными группами в α -положении. Так, например, были синтезированы фосфонатные аналоги всех белковых аминокислот и пептидные соединения на их основе, блокировавшие такие гидролазы, как ренин. Получаемые по реакции Кабачника-Филдса α -аминофосфонаты проявляют фунгицидную, гербицидную, рострегуляторную, фармакологическую активность. В связи с этим большое внимание уделялось разработке стереоселективных способов получения этих веществ.

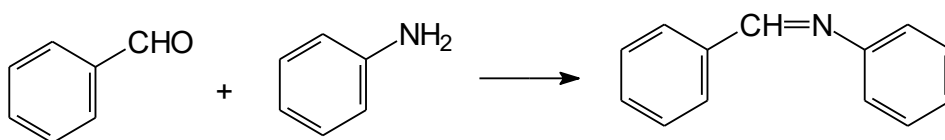
Уже в первой публикации по трёхкомпонентному синтезу аминоксфонатов Е.К. Филдс предположил, что её механизм аналогичен механизму реакции Манниха, в соответствии с которым в реакции карбонильного соединения с вторичным амином образуется α -аминосирт, который легко генерирует карбокатион, атакующий атом фосфора:

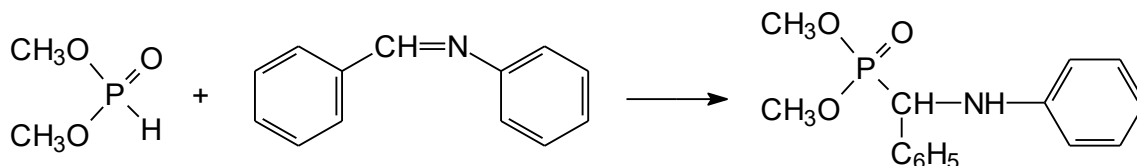


В соответствии с этим механизмом аминоалкилирование фосфитов может также протекать при действии аминоксфталей карбонильных соединений и геминальных диаминов:



Реакция диалкилфосфитов с этими соединениями протекает с выделением, соответственно, спирта или амина. В этой же статье было показано, что первичные амины и карбонильные соединения могут реагировать с фосфитами через образующиеся в качестве промежуточных продуктов имины. В частности, именно этот механизм считается наиболее вероятным для реакции диалкилфосфитов с бензальдегидом и анилином:





Далее будут представлены способы получения и синтетические возможности эфиров кислот трикоординированного фосфора.

При этом можно отметить, что на основе гидрофосфорильных соединений и производных кислот трикоординированного фосфора можно получать одинаковые конечные продукты, однако диалкилфосфиты, как исходные соединения, более доступны и значительно более стабильны, чем триалкилфосфиты.

Использование гидрофосфорильных соединений в лабораторной практике и в производстве обеспечивает экономичность и безопасность проводимых работ.

Вопросы для самоконтроля:

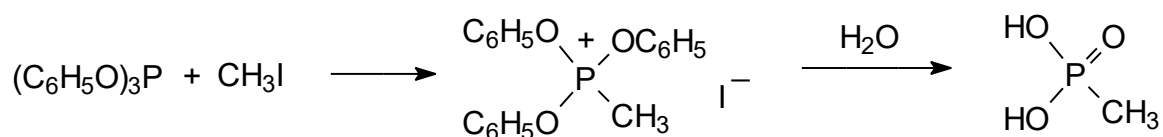
1. Расскажите о производных фосфорной кислоты.
2. Расскажите о тионфосфатах.
3. Расскажите о производных со связью P-H.
4. Расскажите о реакции Кабачника-Филдса.
5. Расскажите о реакции Пудовика.

ГЛАВА 3

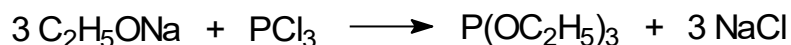
Производные кислот фосфора с трикоординированным атомом фосфора

Широкие синтетические возможности, представляемые гидрофосфорильными производными фосфористой кислоты, дополняются превращениями эфиров, эфироамидов и амидов фосфористой кислоты с трикоординированным атомом фосфора. До начала XX века органические производные фосфора с тремя связями были представлены лишь несколькими веществами, в числе которых были фосфины, арилхлорфосфины и триарилловые эфиры фосфористой кислоты. Доступность триарилфосфитов объясняется тем, что арильные группы не образуют карбокатионы и поэтому при взаимодействии, например, фенола с трихлоридом фосфора связи P-O-C не разлагаются хлористым водородом.

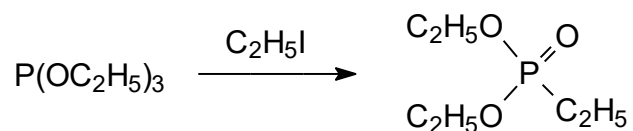
В 1897 году была опубликована выполненная под руководством К.Михаэлиса работа, в которой было показано, что трифениловый эфир фосфористой кислоты реагирует с метилиодидом с образованием кристаллического продукта присоединения, разлагающегося водой с образованием метилфосфоновой кислоты:



Работавшему в Казани А.Е. Арбузову в это время удалось получить триэтиловый эфир фосфористой кислоты. Предположив, что причина образования диалкилфосфитов в реакциях спиртов с трихлоридом фосфора лежит во взаимодействии триалкилфосфитов с хлористым водородом, он провел реакцию трихлорида фосфора с этилатом натрия в спирте и впервые синтезировал триалкилфосфит:



Результаты этих исследований были опубликованы в 1905 году, при этом было показано, что при нагревании триэтилфосфита с этилиодидом идет его изомеризация с образованием диэтилового эфира этилфосфоновой кислоты:

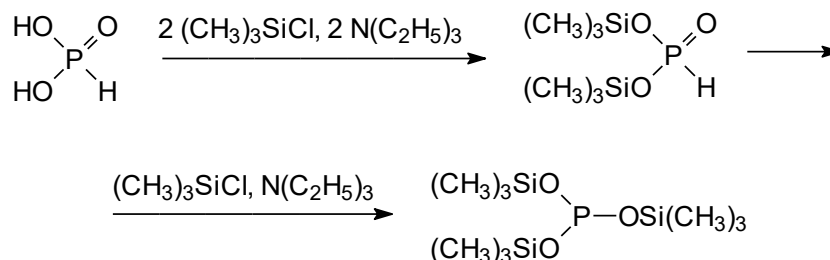


Механизм этой реакции на начальном этапе аналогичен тому, который был представлен выше для реакции трифенилфосфита с метилиодидом, но в данном случае образовавшийся квазифосфониевый интермедиат уже может стабилизироваться путём отщепления алкилиодида, поскольку этильная группа эфирного структурного элемента может образовывать карбокатион.

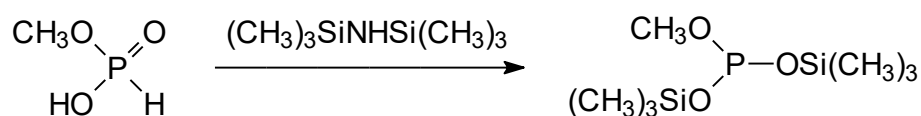
Представленные здесь различия в протекании реакций, проведенных К.А.Михаэлисом и А.Е.Арбузовым, долгое время позволяли западным исследователям говорить о том, что есть реакция Михаэлиса и есть перегруппировка Арбузова, и лишь в последние 20-30 лет утвердилось общее представление о том, что оба превращения основаны на одном и том же механизме с промежуточным образованием из соединения с трикоординированным атомом фосфора квазифосфониевого соединения, которое разными путями превращается в новое соединение с РС-связью с тетракоординированным атомом фосфора. В соответствии с этим в настоящее время разнообразные варианты этой реакции стали называть реакцией Михаэлиса-Арбузова.

Перевод легко образующихся эфиров фосфористой кислоты в электронном состоянии $\sigma^4\lambda^5$ в соединения с трикоординированным атомом фосфора исключительно интересен с препаративной точки зрения. Выше приводились примеры таких превращений. Взаимодействие фосфористой кислоты с тремя эквивалентами триметилхлорсилана и триэтиламина приводит к образованию

трис(триметилсилил)фосфита. Легко вводятся две первые силильные группы и получается бис(триметилсилил)фосфит, а его превращение в трис(триметилсилил)фосфит протекает при длительном нагревании:

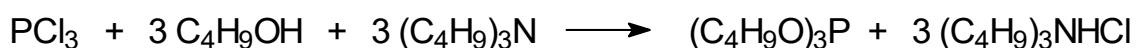


Реакция монометилфосфита с силилирующими реагентами, например, с гексаметилдисилазаном, при кипячении с обратным холодильником приводит к образованию бис(триметилсилил)-метилфосфита:

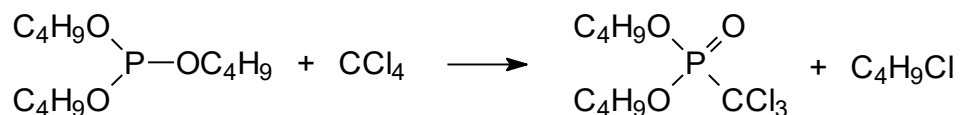


В аналогичной реакции диметилфосфита с силилирующими реагентами (гексаметилдисилазаном или триметилхлорсиланом с триэтиламином) получают диметил(триметилсилил)фосфит.

Как отмечалось выше, первый синтез триэтилфосфита, осуществленный А.Е.Арбузовым, был основан на реакции трихлорида фосфора со спиртовым раствором этилата натрия при охлаждении. Далее эту реакцию стали проводить в присутствии третичных аминов в качестве акцепторов хлористого водорода. Так, например, в промышленном масштабе получают трибутиловый эфир фосфористой кислоты, используемый для синтеза дибутилового эфира трихлорметилфосфоновой кислоты, который находит применение в качестве гидравлической жидкости (Хлорэф-40):



В качестве третичного амина в этом производстве используют трибутил-амин. Образующийся гидрохлорид трибутиламина отмывают водой и проводят реакцию трибутилфосфита с четырёххлористым углеродом по реакции Михаэлиса-Арбузова:



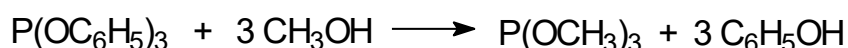
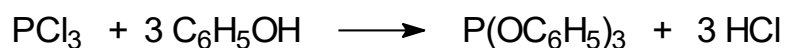
Необходимость использования в качестве акцептора хлористого водорода высшего триалкиламина объясняется тем, что его проще выделять из водного раствора соли, образующегося при промывке реакционной массы, и легче сушить, чем, например, триэтиламин.

Однако в лабораторных условиях триалкиламины не очень удобны в качестве акцепторов хлористого водорода потому, что они образуют очень рыхлые плохо промешиваемые осадки кристаллических солей, на поверхности которых сорбируется значительное количество триалкилфосфита. В соответствии с этим получение триэтилфосфита из трихлорида фосфора и абсолютного спирта проводят в присутствии N,N-диэтил- или N,N-диметиланилина, гидрохлориды которых образуют осадки в виде крупных кристаллов, которые легко отделяются от реакционной массы даже с помощью декантирования. Однако при получении высших триалкилфосфитов эти третичные амины можно использовать только в том случае, когда они не осложняют течение дальнейших превращений получаемых триалкилфосфитов, поскольку диметиланилин и диэтиланилин имеют температуры кипения, близкие к температурам кипения триизопропил- или трибутилфосфита. При этом даже триэтилфосфит с температурой кипения около 155°C при получении его в присутствии диметиланилина чаще всего оказывается загрязненным примесью этого ароматического амина (Т.кип. 194°C).

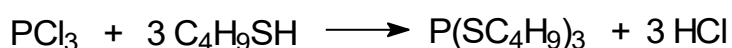
Еще один способ получения триалкилфосфитов основан на том, что они не реагируют с хлористым водородом при температурах около -40°C.

Полученную при таком охлаждении реакцию массу, состоящую из триалкилфосфита, растворителя и хлористого водорода, можно после завершения реакции обработать в этих условиях газообразным аммиаком и после отделения хлорида аммония получить раствор триалкилфосфита, в котором нет примеси амина.

Для получения триметилфосфита в промышленном масштабе используют реакцию переэтерификации. Сначала из трихлорида фосфора и фенола при нагревании получают трифенилфосфит и после этого проводят его переэтерификацию метанолом, возвращая выделяющийся фенол в реакцию с трихлоридом фосфора:

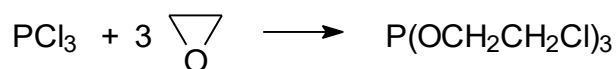


Без изомеризации в соединения с тетракоординированным атомом фосфора протекает также реакция трихлорида фосфора с меркаптанами. В соответствии с этим из трихлорида фосфора и бутилмеркаптана без использования акцепторов хлористого водорода получали трибутиловый эфир тритиофосфористой кислоты, использовавшийся в качестве дефолианта:



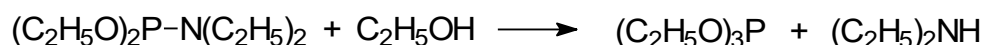
Еще один специфический способ получения триэфиров фосфористой кислоты представлен реакцией трихлорида фосфора с алкиленоксидами.

Так, например, из этиленоксида и трихлорида фосфора образуется трис(2-хлорэтил)-фосфит:



Невысокая прочность PN-связей в амидных производных кислот трикоординированного фосфора была положена в основу оригинального

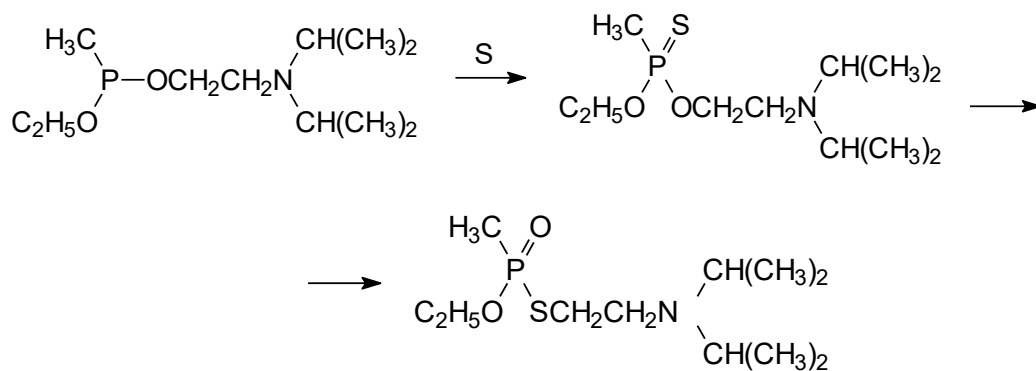
способа получения триалкилфосфитов с использованием в качестве акцепторов хлористого водорода диметиламина или диэтиламина. В соответствии с этим способом получение триалкилфосфита проводят, прибавляя трихлорид фосфора к раствору диэтиламина и спирта в метиленхлориде, при этом тепло реакции снимается кипящим метиленхлоридом, который конденсируется в обратном холодильнике. По ходу этого превращения наряду с образованием эфиров идёт, конечно, и образование соответствующих эфираамидов, однако в условиях проведения реакции они подвергаются алкоголизу и превращаются в эфиры, например, в соответствии со схемой:



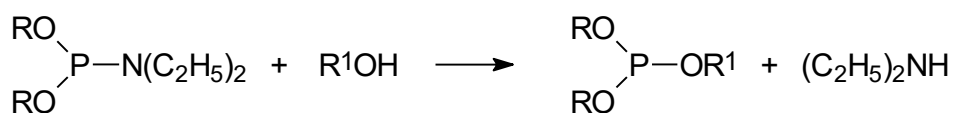
Понятно, что образующийся во второй реакции в результате алкоголиза диэтиламин также в конце концов превращается в соответствующий гидрохлорид. Преимущество этого способа получения триалкилфосфитов состоит в том, что гидрохлориды диалкиламинов образуют осадки из крупных кристаллов, избыток амина легко отеляется от триалкилфосфита при перегонке, а также в том, что отпадает необходимость в охлаждении реакционной массы. Известно также использование анилина в качестве акцептора хлористого водорода в реакции трихлорида фосфора с низшими спиртами.

Триалкиловые эфиры фосфористой кислоты достаточно стабильны на воздухе. Они могут реагировать с элементной серой с образованием тионфосфатов, однако чаще всего эта реакция сопровождается перегруппировкой в тиолфосфаты (реакция Пицимуки). В частности, превращение по этой схеме использовалось для получения токсиканта VX в бинарных боеприпасах. Высокая токсичность этого вещества делает крайне опасным его производство и хранение химического оружия с этим токсикантом. В соответствии с этим были разработаны боеприпасы, в которых содержался не

сам токсикант, а малотоксичные исходные продукты, из которых он образуется после отстрела снаряда или сброса авиабомбы. В данном случае это были 2-диизопропиламино-этил-метилфосфонит и коллоидная сера или диметилполисульфид. Химиз процесса представлен реакциями:

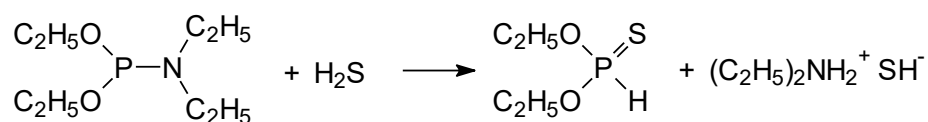


В серии работ Э.Е.Нифантьева, проведенных в середине XX века, показано, что эфиры кислоты трикоординированного фосфора представляют собой хорошие фосфорилирующие средства для соединений с гидроксильными группами. Преимущество использования их в сравнении с фосфорилированием эфирхлоридами при получении соответствующих фосфитов состоит в том, что такая реакция протекает в мягких условиях без акцептора хлористого водорода с выделением амина, который легко удаляется из реакционной массы:



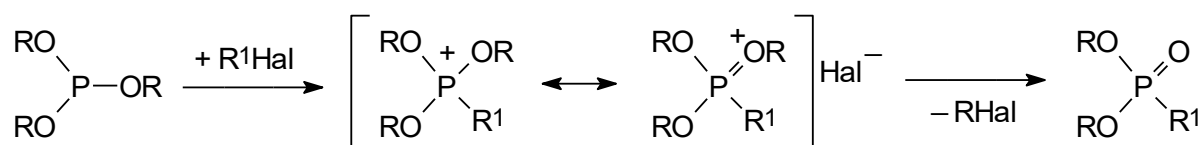
Далее образующееся производное фосфористой кислоты может быть окислено в соответствующее производное фосфорной кислоты и тогда такой способ введения фосфорильной группы может конкурировать с обычными методиками, в которых используются, например, диалкилхлорфосфаты. Фосфорилируемыми соединениями с гидроксильными группами (R¹OH) могут быть спирты, такие полигидроксильные соединения, как углеводы, а также соединения с фенольными гидроксильными группами и т.д.

Прочность PN-связи в эфирамидах фосфористой кислоты настолько низка, что она может подвергаться даже тиолизу. Так, например, один из способов получения диэфиров тионфосфористой кислоты представлен реакцией эфираамидов фосфористой кислоты с сероводородом, например:



Понятно, что реакция протекает через тиольный интермедиат с трикоординированным атомом фосфора, который по аналогии с соответствующими кислородными аналогами перегруппировывается в тионную форму с тетракоординированным атомом фосфора ($\square^3\lambda^3 \rightarrow \square^4\lambda^5$). При таком способе синтеза диалкилтиофосфитов они получают в чистом виде без примесей побочных продуктов, которые неизбежно присутствовали бы при использовании в качестве исходных соединений соответствующих диалкилхлорфосфитов.

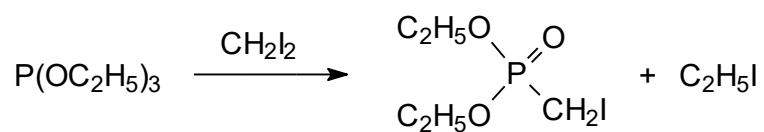
Взаимодействие триалкилфосфитов с алифатическими галогенидами (реакция Михаэлиса-Арбузова) протекает обычно при температурах от 70 до 150°C по схеме:



В соответствии с поляризуемостью связи атома галогена с атомом углерода алифатического остатка реакционная способность алкилгалогенидов увеличивается в ряду $\text{R}^1\text{Cl} < \text{R}^1\text{Br} < \text{R}^1\text{I}$. Понятно, что строение остатка R^1 в значительной мере влияет на реакционную способность галогенида в этом превращении. Так, например, алкилхлориды лишь в очень жестких условиях вступают в реакцию с триалкилфосфитами, тогда как, например, эфиры

бромуксусной кислоты или бензилхлорид реагируют с эфирами кислот трикоординированного фосфора достаточно легко.

В соответствии с представленной выше схемой основная побочная реакция при взаимодействии триалкилфосфитов с алифатическими галогенидами R^1NaI обусловлена образованием нового алкилгалогенида $RNaI$, который также может вступать в реакцию с триалкилфосфитом. Так, например, при получении диэтилового эфира иодметилфосфоновой кислоты при медленном добавлении триэтилфосфита к кипящему метилениодиду при постоянной отгонке образующегося этилиодида по реакции

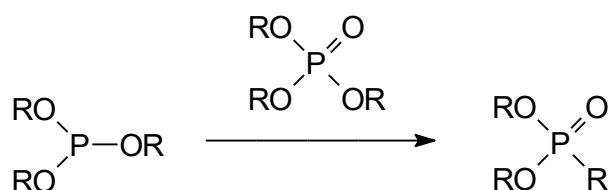


выход целевого продукта не превышает 70 % даже при десятикратном избытке метилениодида. При этом главным побочным продуктом становится диэтиловый эфир этилфосфоновой кислоты, образующийся из триэтилфосфита и этилиодида.

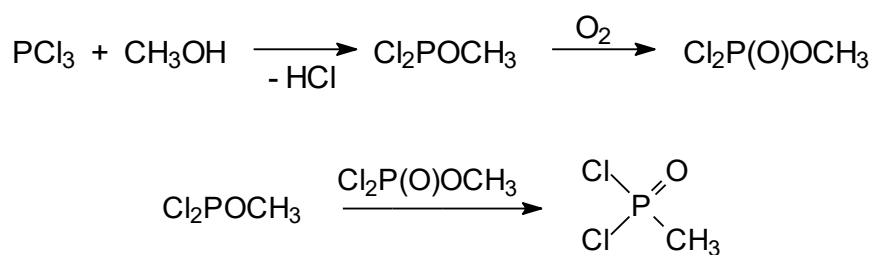
Очень хорошие выходы продуктов реакции Михаэлиса-Арбузова получаются с участием в превращении хлорпроизводных с активированными атомами хлора, поскольку образующийся в реакции алкилхлорид имеет более низкую температуру кипения и отличается очень низкой реакционной способностью, например, этилхлорид представляет собой газ с температурой конденсации около $12^\circ C$. В достаточно мягких условиях реагируют с триалкилфосфитами хлороформ и четырёххлористый углерод. Поэтому полихлорированные алифатические углеводороды нельзя применять в качестве растворителей ни для получения триалкилфосфитов, ни для проведения реакций с их участием.

Как отмечалось выше, реакция Михаэлиса-Арбузова может протекать по схеме изомеризации, когда превращение триалкилфосфита проводят в присутствии каталитического количества соответствующего алкилиодида.

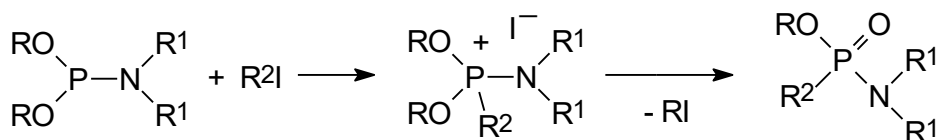
Эфиры кислот трикоординированного фосфора не являются алкилаторами, тем не менее их нагревание до температуры выше 200°C может приводить к изомеризации и без добавок алкилаторов. Возможно, что катализаторами в этом случае становятся триалкилфосфаты, представляющие собой продукты окисления триалкилфосфитов кислородом воздуха, поскольку они, как и алкилгалогениды, являются хорошими алкилаторами:



Этот механизм лежит в основе одного из промышленных способов получения дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты, в соответствии с которым на первой стадии в паровой фазе проводят взаимодействие трихлорида фосфора с метанолом, затем в полученный метилдихлорфосфит некоторое время пропускают сухой воздух и после этого проводят термическую изомеризацию метилдихлорфосфита в присутствии образовавшегося метилдихлорфосфата:

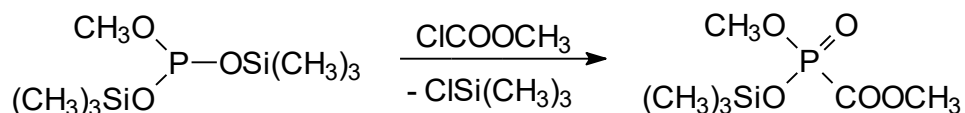


В реакцию Михаэлиса-Арбузова могут вступать любые производные кислот трикоординированного фосфора при условии, что в их составе есть по крайней мере одна алкоксильная группа при атоме фосфора, при этом полные эфиры алкилфосфонистых $\text{RP}(\text{OR}^1)_2$ и диалкилфосфинистых кислот $\text{R}_2\text{P}(\text{OR}^1)$, а также эфирами отличаются более высокой реакционной способностью в реакции Михаэлиса-Арбузова в сравнении с триалкилфосфитами, например:



Интересно, что при взаимодействии эфираамидов фосфористой кислоты с алкилиодидами образование квазифосфониевого соединения идёт при температуре ниже температуры его разложения по схеме реакции Михаэлиса-Арбузова. В соответствии с этим для подтверждения механизма реакции Михаэлиса-Арбузова такие квазифосфониевые соединения были выделены, охарактеризованы и уже при более высокой температуре превращены в соответствующие амидофосфонаты.

Хорошей уходящей группой в реакции Михаэлиса-Арбузова является также триметилсилильная группа. Соответствующие силиловые эфиры кислот трикоординированного фосфора реагируют с различными типами алкилгалогенидов в соответствии с обычным механизмом реакции Михаэлиса-Арбузова, при этом взаимодействие протекает по схеме десилилирования промежуточного квазифосфониевого соединения, например:

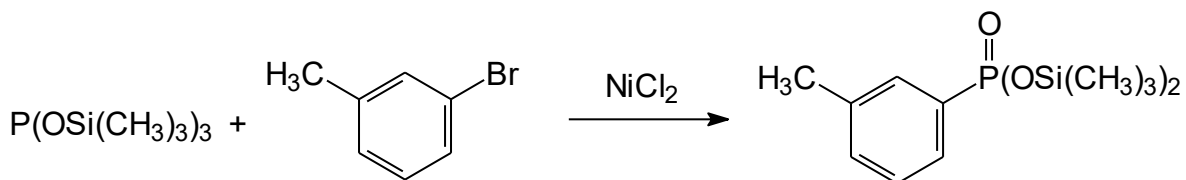


Силильная эфирная группа повышает нуклеофильность атома фосфора, ускоряя течение реакции Михаэлиса-Арбузова. В соответствии с этим реакционная способность увеличивается в ряду:

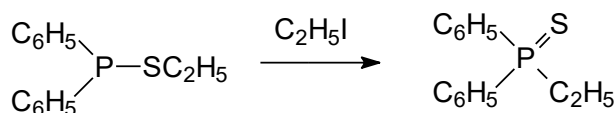


Первичные алкилгалогениды легко реагируют с трис(триметилсилил)-фосфитом с образованием бис(триметилсилил)фосфонатов. По этой схеме могут быть получены многие структурные аналоги природных фосфатов, в частности фосфонатные липиды.

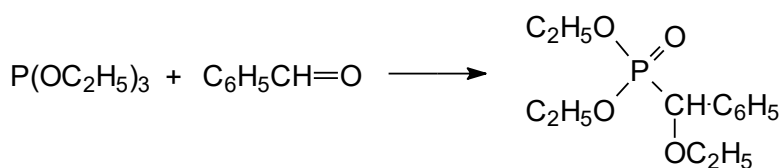
Нуклеофильность трисилилфосфитов настолько велика, что в присутствии хлорида никеля они могут реагировать даже с ароматическими галогендами, например:



В работе А.Е.Арбузова (1914 г.) было показано, что в реакцию с алкилгалогенидами могут вступать и тиоэфиры кислот трикоординированного фосфора, причем при отсутствии О-эфирных групп в такой реакции образуются тионные производные. Так, например, этиловый эфир дифенилтиофосфинистой кислоты в реакции с этилиодидом превращается в дифенилэтилфосфинсульфид:

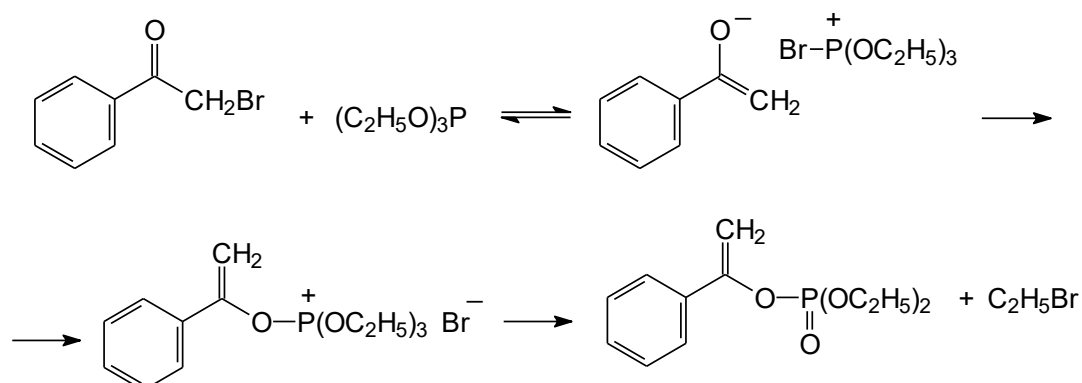


В.С.Абрамов исследовал взаимодействие триалкилфосфитов с карбонильными соединениями. В этом случае продуктами реакции становятся α -алкоксифосфонаты, например:



Ещё одна важная реакция триалкилфосфитов представлена их взаимодействием с α -галогензамещенными карбонильными соединениями. В этом случае основное направление реакции в значительной мере определяется природой атома галогена. Так, например, при взаимодействии триалкилфосфита с хлорацетоном основным продуктом реакции (с выходом около 90%) становится соответствующий изопрпениловый эфир диалкилфосфорной кислоты (реакция Перкова):

реакции Перкова представляется как атака образующегося при этом квазифосфониевого соединения непосредственно по атому кислорода:



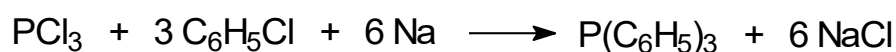
Здесь приведено всего лишь несколько примеров, демонстрирующих синтетические возможности эфиров кислот трикоординированного фосфора. Многие из них, протекающие с образованием новых РС-связей через квазифосфониевые соединения, можно отнести к реакции Михаэлиса-Арбузова.

Фосфины

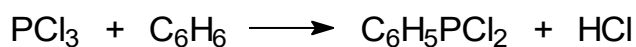
Важным в практическом отношении классом фосфорорганических соединений являются третичные фосфины. Фосфины отличаются от соответствующих аминов тем, что у них более ярко выражена зависимость основности от заместителей. Так, например, фосфин RN_3 представляет собой очень слабое основание, тогда как триметилфосфин сравним по силе с триметиламином. Достаточно ярко выражена основность у трифенилфосфина, образующего соли четвертичного фосфония в реакции с алкилгалогенидами. Интересно также, что третичные фосфины с тремя разными заместителями могут быть разделены на оптические изомеры, поскольку инверсия их пирамидальной структуры идёт только при нагревании. В частности, метилпропилфенилфосфин медленно рацемизуется только при кипячении в

толуоле. Алифатические фосфины токсичны, они имеют резкий неприятный запах и легко окисляются кислородом воздуха, многие низшие алкилированные фосфины воспламеняется на воздухе, но триарилфосфины достаточно устойчивы. Трифенилфосфин медленно окисляется на воздухе, для очистки его от трифенилфосфиноксида проводят перекристаллизацию из этанола или изопропанола.

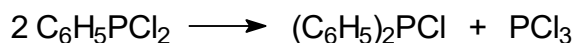
Исходными продуктами для получения фосфинов служат галогениды кислот трикоординированного фосфора (трихлорид фосфора и соответствующие хлорфосфины). В реакции с металлоорганическими соединениями атомы галогенов в этих соединениях могут замещаться на алкильные или арильные остатки. В качестве примера можно привести используемую в крупномасштабном производстве трёхкомпонентную реакцию, по которой из хлорбензола, трихлорида фосфора и металлического натрия получают трифенилфосфин:



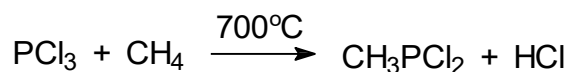
Понятно, что реакция протекает с промежуточным образованием фенилнатрия, который реагирует с трихлоридом фосфора. Один из способов получения фенилдихлорфосфина основан на термическом фосфорилировании бензола трихлоридом фосфора при температуре около 600°C:



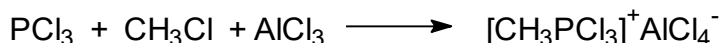
В этих условиях можно также проводить диспропорционирование фенилдихлорфосфина с целью получения дифенилхлорфосфина по реакции:



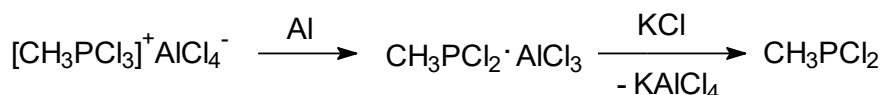
Термическое фосфорилирование метана используется для промышленного производства метилдихлорфосфина:



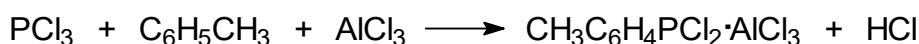
Еще один промышленный способ получения метилдихлорфосфина основан на реакции трихлорида фосфора с метилхлоридом в присутствии эквивалентного количества безводного хлорида алюминия (реакция Клея-Киннера-Перрена, 1951-1952 г.г.):



Полученную высокоплавкую комплексную соль восстанавливают, например, порошковым алюминием и разлагают комплекс метилдихлорфосфина и хлорида алюминия хлоридом калия:

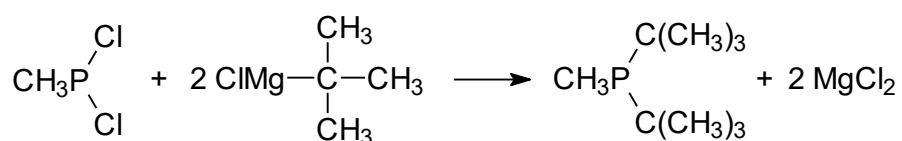


В лабораторных условиях фенилдихлорфосфин и его производные по ароматическому остатку можно получать по реакции соответствующего замещенного бензола с трихлоридом фосфора в присутствии эквимолярного количества безводного трихлорида алюминия, например:

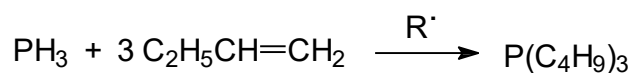


Образующийся комплекс трихлорида алюминия и арилдихлорфосфина разлагают фосфорилхлоридом или сухим пиридином.

Пример получения третичного фосфина на основе метилдихлорфосфина с помощью магнийорганических соединений представлен синтезом метил-ди-трет-бутилфосфина, используемого в качестве лиганда для гомогенных катализаторов на основе металлов платиновой группы:



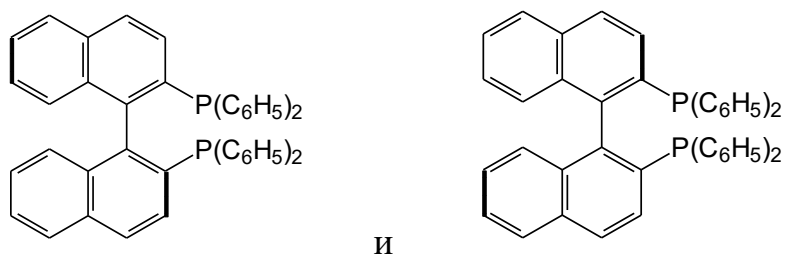
И все же, основной способ получения высших триалкилфосфинов, представлен взаимодействием фосфина с α -олефинами. В частности, широко используемый в металлокомплексном катализе трибутилфосфин получают из бут-1-ена и фосфина в присутствии генерирующих свободные радикалы катализаторов, реакция протекает по правилу Марковникова:



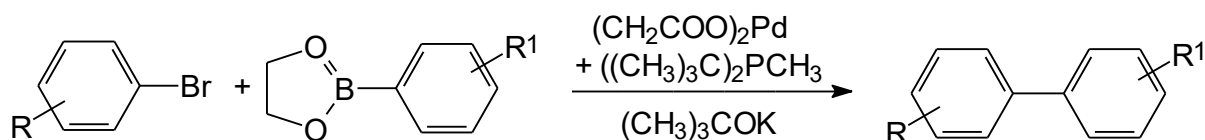
По этой схеме могут быть получены и другие третичные фосфины.

Можно также получать третичные фосфины действием алкилгалогенидов на соответствующие фосфиды щелочных или щелочноземельных металлов.

Комплексные соединения трифенилфосфина и других фосфинов широко используются в качестве лигандов катализаторов в самых разных превращениях. Одним из первых комплексов этого ряда стало соединение Реппе $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, катализирующее полимеризацию олефинов и ацетиленов. Гидрирование алкенов можно проводить в гомогенных условиях в присутствии катализатора Вилкинсона $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Похожие катализаторы с трифенилфосфином в качестве лиганда, например, $\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, используют при гидроформилировании α -олефинов действием водорода и монооксида углерода. При этом значительно увеличивается выход альдегидов линейного строения. Еще одним важным аспектом применения таких катализаторов стало применение комплексов с асимметрическими лигандами для проведения стереоселективного гидрирования. Одним из таких лигандов является 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (Бинап, BINAP). В основе асимметричности этого соединения лежит стерический фактор динафтилфосфиновых групп, который приводит к повороту вокруг соединяющей их связи на угол около 90° . В результате этого получают два пространственных изомера по типу левой и правой спирали:



В качестве примера использования гомогенных металлокомплексных катализаторов с фосфиновыми лигандами в препаративной органической химии можно привести реакцию Сузуки. Она представляет собой кросс-сочетание арилгалогенидов с арилбороновыми или винилбороновыми кислотами или их производными при действии сильных оснований в присутствии солей палладия с фосфиновыми лигандами:

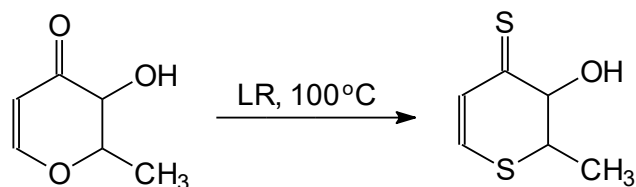


В соответствии с представленной схемой бифенильные соединения получают при комнатной температуре по реакции замещенных бромбензолов с эфирами арилбороновых кислот и трет-бутилатом калия (молярное отношение 1:1,5:3) в присутствии 5 мольн. % ацетата палладия(II) и 10 мольн. % ди-трет-бутилметилфосфина.

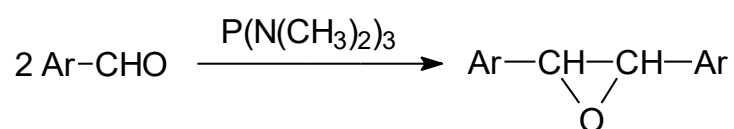
Органические синтезы с участием производных кислот фосфора и фосфинов

Декасульфид фосфора является универсальным реагентом, используемым в органической химии для замены атомов кислорода на атомы серы. Однако более удобным реагентом для осуществления таких реакций является реактив Лоусона, образующийся при действии декасульфида фосфора на анизол. Это соединение было получено в 1954 году при изучении реакций ароматических

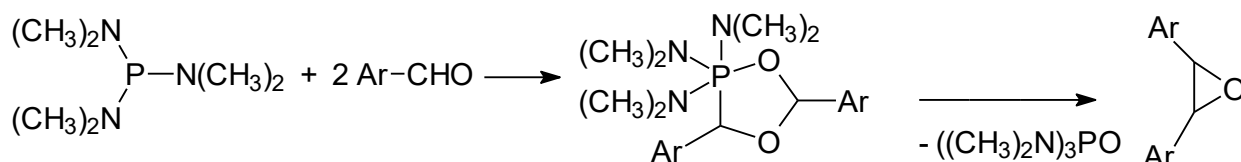
соединений с декасульфидом фосфора, однако именно Лоусон (S.-O. Lawesson) внедрил его в практику органического синтеза для замены атомов кислорода в карбонильных соединениях, в эфирах и в спиртах на атомы серы. В качестве примера приводится реакция, протекающая при нагревании в диоксане душистого вещества мальтола с реагентом Лоусона (LR):



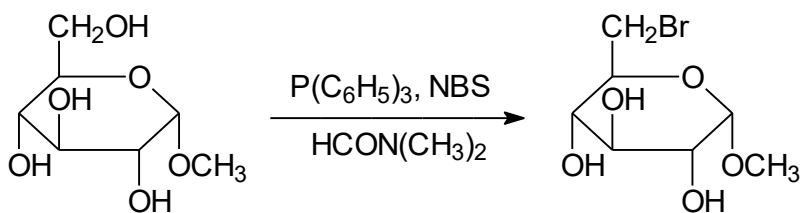
Соединения трикоординированного фосфора используются не только в роли лигандов для металлокомплексного катализа. Одна из первых реакций, в которых для превращения органических соединений без включения в их состав фосфорсодержащего структурного элемента использовалась координационная ненасыщенность соединений с атомом фосфора в электронном состоянии $\sigma^3\lambda^3$, представлена взаимодействием ароматических альдегидов с гексаметилтриамидом фосфористой кислоты, протекающим с образованием оксидов стильбенов:



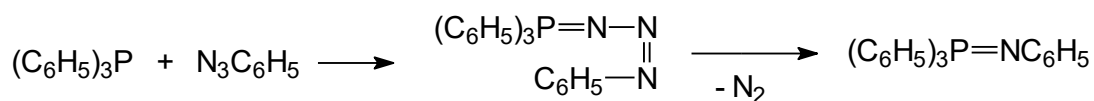
Механизм этого превращения основан на образовании 1,3,4-диоксафосфоланового цикла с включением в него двух молекул альдегида и с элиминированием гексаметилфосфортриамида по схеме:



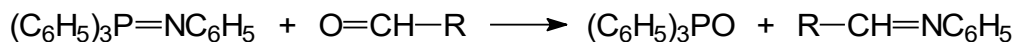
Мягкий способ замены спиртовых гидроксильных групп на атомы хлора или брома в составе соединений, которые нестабильны в присутствии кислот,



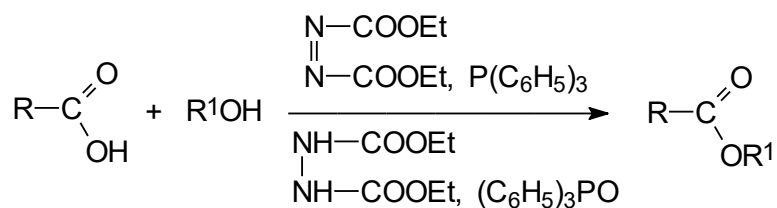
Третичные фосфины участвуют во многих реакциях с азотсодержащими соединениями, так, например, при взаимодействии трифенилфосфина с азидами образуется триазосоединение, элиминирующее молекулу азота с превращением в фосфинимин, например:



Образующееся при этом соединение может быть использовано, например, для получения основания Шиффа:



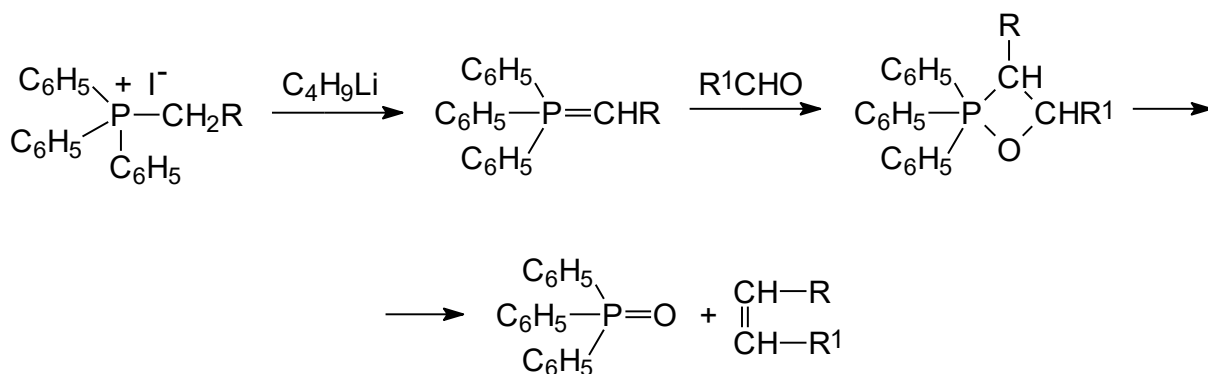
Трифенилфосфин участвует также в реакции Мицунобу (O.Mitsunobu, 1967). В классическом виде реакция Мицунобу представляет собой этерификацию спиртов карбоновыми кислотами в присутствии диэтилазодикарбоксилата (DEAD) и трифенилфосфина:



Со спиртами, гидроксильная группа которых находится у асимметрического атома углерода, реакция Мицунобу протекает с обращением конфигурации. В реакцию вступают первичные и вторичные спирты. Вместо карбоновых кислот могут быть использованы и другие нуклеофилы. Так, например, её можно использовать для получения простых эфиров фенолов, тиоэфиров и других соединений. Нуклеофильная компонента должна быть

представлена достаточно сильной кислотой для того, чтобы протонировать несущий положительный заряд атом азота в азодикарбоксилате, образующем комплекс с трифенилфосфином. В результате реакции азодикарбоксилат превращается в бис(этоксикарбонил)-гидразин, а трифенилфосфин в трифенилфосфиноксид. Эти побочные соединения обычно легко отделяются от целевого продукта.

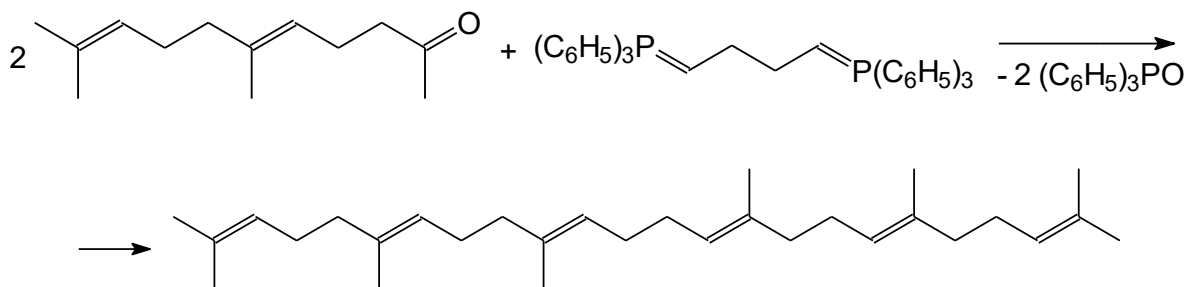
Одной из наиболее известных реакций, протекающих с участием фосфорорганических соединений, является реакция Виттига (G.Wittig, 1954 г., Нобелевская премия в области химии 1979 года). Она представляет собой взаимодействие алкилидентрифенилфосфоранов, образующихся при действии сильных оснований на соответствующие соли алкилтрифенилфосфония, с карбонильными соединениями (альдегидами и кетонами). Реакция между алкилидентрифенилфосфораном и карбонильным соединением протекает с образованием нестабильного оксафосфетана, разлагающегося на трифенилфосфиноксид и непредельное соединение в виде Z-изомера по схеме:



Соответствующие алкилиденфосфораны получают действием сильных оснований на соли фосфония. Если при этом образуется фосфорановое соединение, стабилизированное электроноакцепторным заместителем в остатке R, то скорость реакции снижается и возрастает содержание E-изомера в образующемся непредельном продукте реакции.

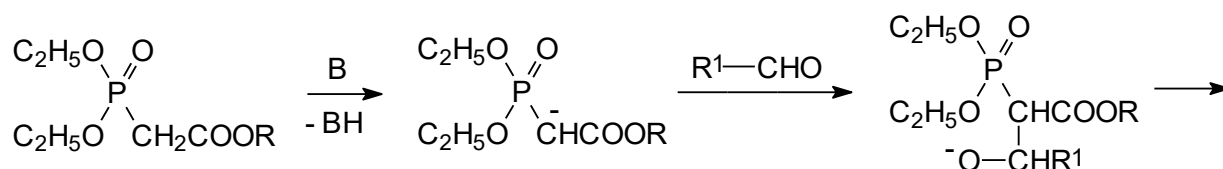
Реакция Виттига широко используется для получения полиненасыщенных природных соединений. В качестве примера можно привести синтез сквалена

из геранилацетона и дифосфоранового соединения, образующегося из бисфосфониевой соли на основе 1,4-дибромэтана и трифенилфосфина:



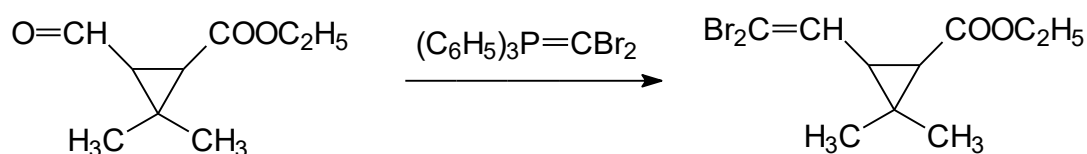
Электроноакцепторные свойства фосфорильной группы позволяют проводить депротонирование соответствующих соединений с отщеплением протона в α -положении к фосфорильной группе при действии сильных оснований. Образующиеся при этом анионы могут быть использованы в самых разных превращениях. В частности, исходными продуктами в реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса являются триэфиры фосфонуксусной кислоты, у которых электроноакцепторный эффект карбоксилатной группы дополняется электроноакцепторным эффектом фосфорильной группы. При действии таких сильных оснований, как трет-бутилат калия, гидрид натрия, амид натрия или DBU (1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен) с хлоридом лития, в тетрагидрофуране, 1,2-диметоксиэтаноле, бензоле или ацетонитриле, полные эфиры фосфонуксусной кислоты депротонируются с образованием аниона, который реагирует с карбонильными соединениями по аналогии с реакцией Виттига.

Конечными продуктами при этом становятся эфиры замещенных акриловых кислот:

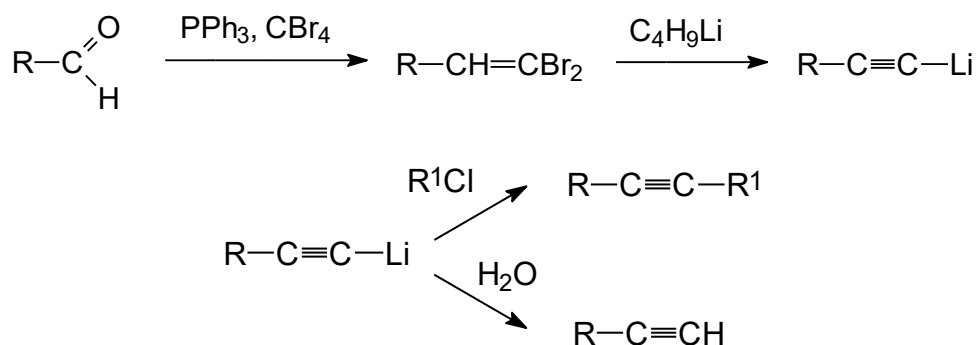


Это соединение может быть использовано в реакции Виттига с альдегидами для замены карбонильного атома кислорода на метилендибромидную группу.

Например, именно с помощью дибромметилида трифенилфосфония был впервые получен эфир кислоты, получившей затем название дельтаметриновой, поскольку на её основе был получен один из самых эффективных пиретроидов дельтаметрин. Исходным карбонильным соединением в этом случае является этиловый эфир 2,2-диметил-3-формилциклопропанкарбоновой кислоты:



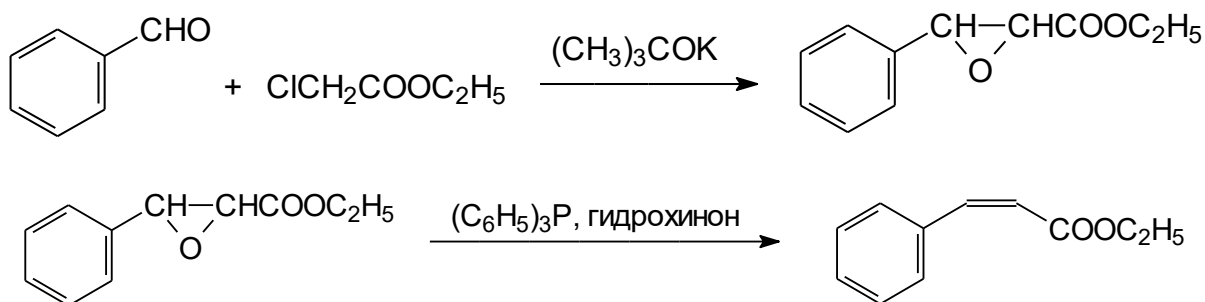
Полученные по этой схеме из альдегидов дибромвинильные соединения могут быть превращены в ацетиленовые производные действием бутиллития с последующим действием алкилгалогенида или воды:



Эта цепочка превращений известна как реакция Кори-Фукса.

Еще одна область применения третичных фосфинов и полных эфиров фосфористой кислоты представлена реакциями восстановления, в которых эти соединения отрывают атом кислорода от различных субстратов. В частности, действием соединений с трикоординированным атомом фосфора можно легко переводить N-аминоксиды в соответствующие амины, а нитроны в основания Шиффа. Трифенилфосфин отщепляет атом кислорода от эпоксидов, например, образующихся по реакции Дарзана. В присутствии гидрохинона в качестве слабой кислоты и ингибитора полимеризации ненасыщенного эфира

трифенилфосфин переводит 2-фенил-3-этоксикарбонилоксиран в цис-изомер этилового эфира коричной кислоты с выходом около 80% при температуре от 150 до 170°C по схеме:



В более мягких условиях по аналогичной схеме идет десульфуризация тиранов, которые можно получать из соответствующих оксиранов и декасульфида фосфора.

С помощью триметилфосфита и триэтилфосфита можно восстанавливать гидропероксиды до спиртов.

Вопросы для самоконтроля:

1. С помощью каких реагентов на основе фосфорорганических веществ можно восстанавливать гидропероксиды до спиртов?
2. Расскажите о области применения третичных фосфинов.
3. Расскажите о реакции Виттига.
4. Кто синтезировал триэтиловый эфир фосфористой кислоты?
5. Расскажите о химических свойствах фосфинов.

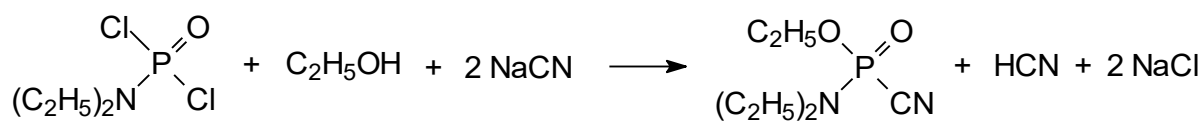
ГЛАВА 4

Биологически активные производные кислот фосфора

Как отмечалось выше, среди органических производных фосфорной кислоты и фосфорорганических соединений обнаружены вещества с самыми разными видами биологической активности.

Токсичные производные фосфорной кислоты были получены еще на ранней стадии изучения химии фосфора. Так, например, одно из соединений, образующихся при взаимодействии фосфорного ангидрида с этиловым спиртом, представляет собой тетраэтиловый эфир пиррофосфорной кислоты с медианной токсичностью (ЛД₅₀) для теплокровных около 1,1 мг/кг.

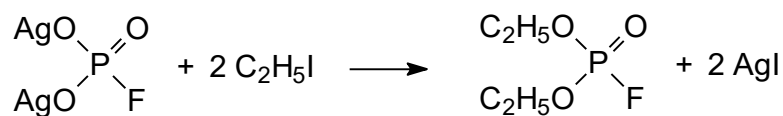
В 1908 году по реакции диэтиламидодихлорфосфата с раствором цианида натрия в этиловом спирте К.А.Михаэлис и сотрудники получили диэтиламид этилового эфира цианфосфорной кислоты:



Структурный аналог этого соединения – соответствующий диметиламид с острой токсичностью около 5 мг/кг – производился во время войны в фашистской Германии для использования его в качестве боевого отравляющего вещества под названием табун. Тем не менее, ни в одной из ранних публикаций, относящихся к синтезу таких соединений, не отмечалось какого-либо воздействия их на организм человека.

Только в 1932 году появилась публикация В. Ланге и Г. Крюгер, работавших в Берлинском университете в области химии неорганических соединений, в которой сообщалось о получении серебряной соли монофторфосфорной кислоты. По реакции этой соли с соответствующими

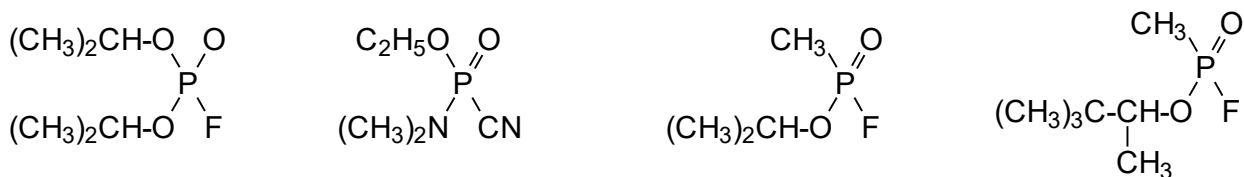
алкилиодидами ими были получены диметиловый и диэтиловый эфиры фторфосфорной кислоты:



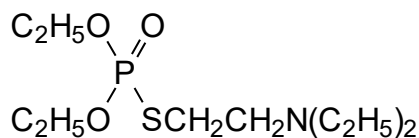
При этом отмечалось, что эти диалкилфторфосфаты с приятным фруктовым запахом вызывают нарушение зрения в результате сужения зрачков до размера булавочной головки (миоз), бронхоспазм, непроизвольные сокращения мышц и помутнение сознания. Отмечалось также, что эти симптомы поражения центральной и периферической нервной системы не проходят в течение нескольких недель.

Ещё до появления публикации о токсических свойствах диалкиловых эфиров монофторангидрида фосфорной кислоты немецким исследователем Г.Шрадером была обнаружена высокая инсектицидная активность фторангидрида метансульфо кислоты $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{F}$. Продолжая исследования в этом направлении, он вышел на фторангидриды неполных эфиров, амидов и амидоэфиров фосфорной кислоты, в частности, им был получен дифторангидрид диметиламида фосфорной кислоты $(\text{CH}_3)_2\text{NPOF}_2$, у которого также проявлялась высокая токсичность.

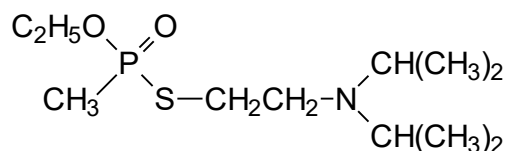
Эти данные послужили отправной точкой для развертывания в Германии и в Великобритании исследований по получению новых высокотоксичных соединений в ряду производных фосфорной и метилфосфоновой кислот, которые привели к появлению нового класса боевых отравляющих веществ нервнопаралитического действия. Ими стали диизопропилфторфосфат, диметиламид этилового эфира цианфосфорной кислоты (табун), изопропиловый эфир фторангидрида метилфосфоновой кислоты (зарин, GB) и пинаколиновый эфир фторангидрида метилфосфоновой кислоты (зоман, GD), соответственно:



Одним из полученных Г.Шрадером высокотоксичных соединений был О,О-диэтил-S-(2-диэтиламиноэтил)фосфат с токсичностью около 3 мг/кг:



Это соединение показывало очень хорошие инсектицидные свойства и, несмотря на высокую токсичность, его даже некоторое время использовали в качестве системного акарицида и инсектицида под названием амитон. Структура амитона послужила прототипом для разработки в Великобритании нового типа токсикантов, в ряду которых оптимальными свойствами отличался О-этил-S-(2-диизопропиламиноэтил)метилтиофосфонат (VX). Он превосходил по токсичности и кожно-резорбтивной активности все известные до того времени боевые отравляющие вещества:

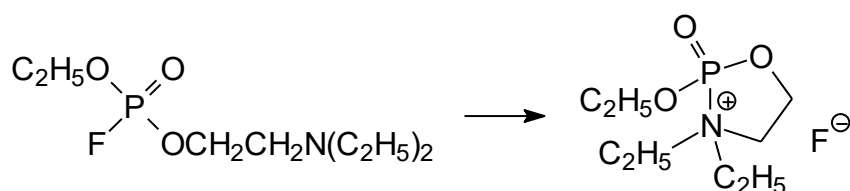


По материалам Организации по запрещению химического оружия, осуществляющей контроль за соблюдением «Конвенции по запрещению химического оружия», медианная токсичность (ЛД₅₀) VX при нанесении на кожу составляет 10 мг на человека.

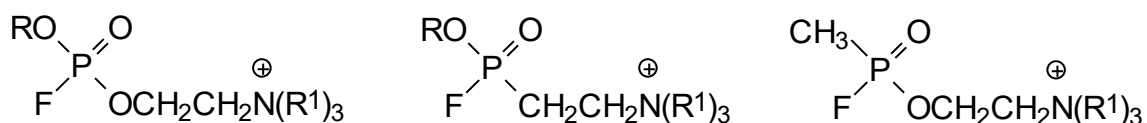
Изучение механизма действия токсикантов нервнопаралитического действия показало, что они необратимо блокируют ферменты, относящие к классу гидролаз. При этом основной токсический эффект у теплокровных проявляется в результате ингибирования холинэстеразы (ХЭ) – фермента,

взаимодействуют с нуклеофильными реагентами по схеме алкилирования, а активный центр холинэстеразы такие реакции не катализирует.

В соответствии с этим объектом исследований Л.Э. Таммелина стали фторфосфаты и фторфосфонаты с аминоэтильными заместителями. При этом оказалось, что фторфосфаты и фторфосфонаты с третичными аминогруппами нестабильны. В течение короткого времени уже при комнатной температуре они превращаются в малотоксичные кристаллические вещества. Это может быть следствием межмолекулярного или внутримолекулярного фосфорилирования третичной аминогруппы с переходом атома азота в четвертичное состояние, например, по схеме:



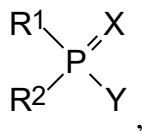
В Швеции не предполагалось начинать производство отравляющих веществ и в соответствии с этим Л.Э. Таммелин и его сотрудники синтезировали большую группу различных соединений с четвертичным атомом азота в аминоэтильной группировке, например, это были соединения общих формул:



Здесь представлены всего лишь три примера из большой группы веществ, которые стали называть эфирами Таммелина. Солевой характер этих фторфосфатов и фторфосфонатов лишает их летучести и кожно-резорбтивной активности, вследствие чего эфиры Таммелина представляют лишь теоретический интерес.

Г.Шрадер в послевоенные годы продолжил работы по синтезу производных кислот фосфора с инсектицидной активностью. Анализ

экспериментального материала, полученного в процессе изучения зависимости токсичности от строения таких соединений, позволил ему предложить эмпирическую формулу, которой должны соответствовать соединения с антихолинэстеразным механизмом биологической активности. В соответствии с этой формулой ингибиторами холинэстеразы являются производные кислот фосфора общей формулы:



где X означает атом кислорода или серы, остатки R¹ и R² независимо один от другого означают алкильные, арильные группы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, алкилмеркаптогруппы, алкиламидные и ариламидные группы, а остаток Y означает уходящую группу, обеспечивающую перенос фосфорильной группы на соответствующий нуклеофильный структурный элемент в каталитическом центре холинэстеразы.

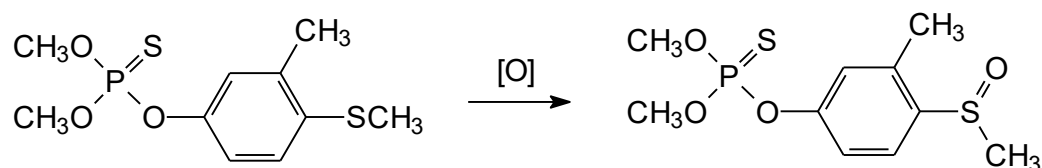
При этом в роли остатка Y должны выступать остатки слабых кислот, например, синильной, фтористоводородной кислоты, меркаптана, остаток фосфорной кислоты, это может быть замещенная электроноакцепторными заместителями арилоксигруппа.

Конечно, более эффективными уходящими группами являются, например, атомы галогенов или остатки других сильных кислот, но фосфорилирующая активность таких соединений оказывается настолько высокой, что они просто не могут попасть в защищенные глиальными клетками синапсы центральной и периферической нервной системы, где локализована участвующая в передаче нервного импульса холинэстераза. При поступлении в организм такие ангидриды прореагируют с водой или с другими менее важными нуклеофильными группами в составе биомолекул.

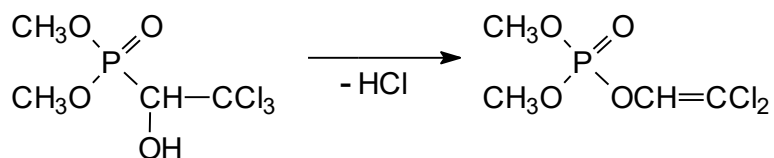
Многие фосфорорганические соединения с антихолинэстеразной активностью соответствуют эмпирической формуле Шрадера, поскольку они

представляют собой смешанные ангидриды соответствующих производных кислот фосфора и слабых кислот. В частности, тиолфосфатный токсикант VX можно рассматривать как фосфорилированный аминотиол, меркаптогруппа которого, конечно, обеспечивает ему свойства слабой кислоты.

Однако формула Шрадера не учитывает возможности образования токсичных соединений в результате так называемого «летального синтеза». Так, например, фенольная структурная единица действующего начала препарата лебайцид (О,О-диметил-О-(3-метил-4-метилмеркапто-фенил)тиофосфат) включает только электронодонорные заместители, но, тем не менее, это вещество проявляет высокую инсектицидную активность с токсичностью для крыс около 230 мг/кг. Если принять во внимание, что аналогичное соединение с метоксигруппой вместо метилмеркаптогруппы значительно менее токсично, то остается только предположить, что в организме животных происходит метаболическая активация этого вещества в результате окисления тиоэфирного атома серы. Очевидно, что оксигеназы, предназначенные для метаболического превращения поступающих в организм ксенобиотиков, переводят входящую в состав этого соединения электронодонорную метилмеркаптогруппу в электроноакцепторную метилсульфоксидную группу и это превращение представляет собой один из примеров летального синтеза:

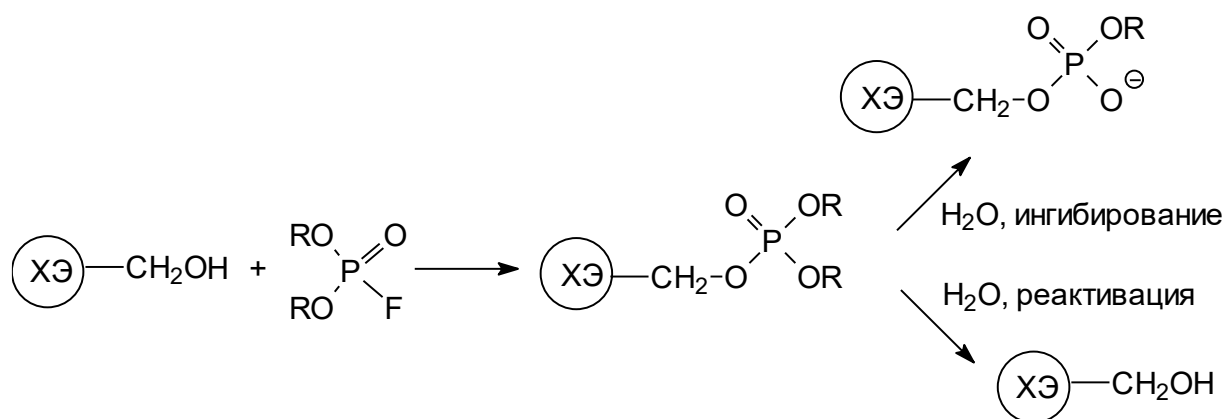


Другой механизм летального синтеза отвечает за антихолинэстеразную активность диметилового эфира 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты с ЛД₅₀ для крыс 560 мг/кг. Это соединение, известное под названием хлорофос, диптерекс и др., в присутствии даже слабых оснований претерпевает фосфонат-фосфатную перегруппировку с отщеплением молекулы хлористого водорода:



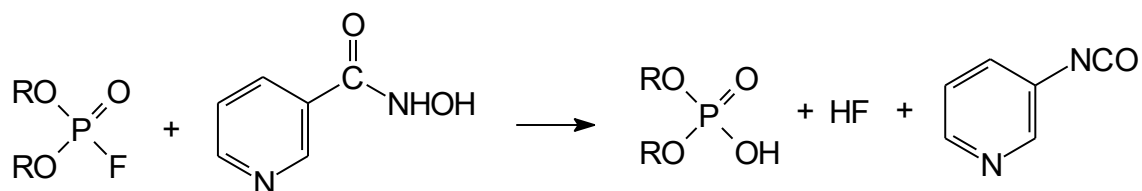
В результате дегидрохлорирования не соответствующий формуле Шрадера фосфонат превращается в фосфорилированный енол, который уже может выступать в качестве фосфорилирующего средства, поскольку в его составе появляется уходящая группа, соответствующая остатку слабой кислоты. В данном случае речь идет о енольной форме дихлоруксусного альдегида.

Важной особенностью фосфорорганических ядов и серьезным недостатком многих фосфорорганических инсектицидов с антихолинэстеразным механизмом действия является их хроническая токсичность, связанная с необратимостью вызванного ими ингибирования холинэстеразы. Этот фермент относится к сериновым гидролазам, в активном центре которых находится гидроксиметильная группа включенной в пептидную цепь белка аминокислоты серина. В соответствии с этим катализируемое холинэстеразой гидролитическое разложение ацетилхолина начинается с переноса ацетильной группы молекулы ацетилхолина на гидроксильную группу серинового фрагмента при катализе основанием в виде имидазольного цикла включенной в пептидную цепь этого белка аминокислоты гистидина, затем ацетильная группа отщепляется гидролитическим путём при участии уже другого имидазольного цикла и фермент может снова ацетилироваться, разлагая следующую молекулу ацетилхолина. Однако при ацилировании холинэстеразы фосфорорганическими соединениями с эфирными группами у атома фосфора появляется возможность гидролиза не только по эфирной связи, соединяющей фосфорный остаток с молекулой фермента, но и по другим эфирным связям у атома фосфора. В результате этого происходит необратимая блокировка холинэстеразы, поскольку атака молекулы воды по фосфорильной группе в анионной форме оказывается невозможной:



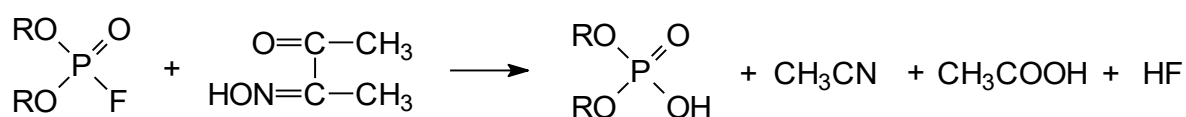
В синапсах биосинтез новых молекул холинэстеразы вместо заблокированных идет очень медленно, и после воздействия сублетальных доз антихолинэстеразных ядов содержание этого фермента уже никогда не выходит на прежний уровень, а его недостаток компенсируется организмом другими путями.

Для лечения острых отравлений антихолинэстеразными токсикантами были разработаны антидотные композиции, в состав которых наряду с антагонистами ацетилхолина, обратимыми ингибиторами холинэстеразы и успокаивающими средствами входят различные производные гидроксиламина. При этом антидотный состав должен быть введен в виде инъекции в течение нескольких минут после появления первых признаков отравления для того, чтобы предотвратить необратимое ингибирование основного пула холинэстеразы. Переход фосфорилированной холинэстеразы в состояние, которое не поддается регенерации, часто называют «старением» ингибированной холинэстеразы. Одним из соединений, нейтрализующих попавший в организм токсикант, может быть, например, гидроксамовая кислота на основе никотиновой кислоты. Она взаимодействует с поступающим в организм антихолинэстеразным ядом, разлагая его до того, как он прореагирует с холинэстеразой:



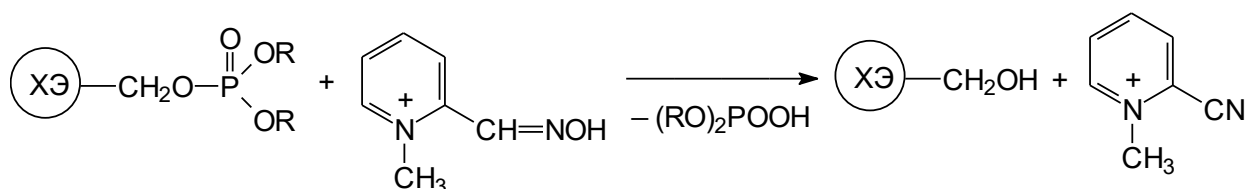
Промежуточным продуктом в этой реакции является фосфорилированная по гидроксильной группе гидроксамовая кислота, которая разлагается на диалкилфосфат и соответствующий изоцианат, гидролизующийся водой с образованием нестойкой карбаминовой кислоты.

Еще одна группа средств для нейтрализации таких ядов представлена монооксимами α -дикарбонильных соединений. Так, например, монооксим диацетила, образующийся при нитрозировании метилэтилкетона, реагирует с диалкилфторфосфатом по схеме:



Промежуточным продуктом и в этом случае является фосфорилированный по гидроксильной группе оксим, разлагающийся водой с образованием диалкилфосфорной кислоты, уксусной кислоты и ацетонитрила.

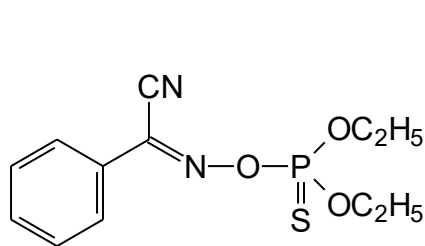
Ещё одна группа соединений предназначена для реактивации фосфорилированных молекул холинэстеразы, фосфорильная группа которых ещё не перешла в ионную форму. Этими антидотами являются оксимы альдегидов на основе пиридиновых солей. Реакция такого оксима с фосфорилированной холинэстеразой протекает по схеме:



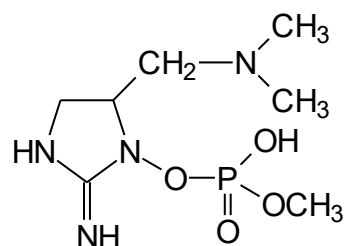
В соответствии с представленной схемой превращений соль оксиминометилзамещенного метилпиридиния (2-ПАМ), получаемая

нитрозированием иодида N-метил- α -пиколиния, реактивирует фосфорилированную холинэстеразу и превращается в соответствующий нитрил. При этом роль четвертичного атома азота в молекуле 2-ПАМ состоит в фиксации молекулы антидота в активном центре фермента в результате взаимодействия с анионным сайтом, предназначенным для связывания с триметиламмонийной группой в молекуле ацетилхолина.

Многие O-фосфорилированные производные гидроксиламина соответствуют формуле Шрадера и, согласуясь с этим, они должны быть антихолинэстеразными ядами. В качестве примера таких соединений можно назвать инсектицид фоксим и один из токсинов сине-зеленых водорослей формулы:



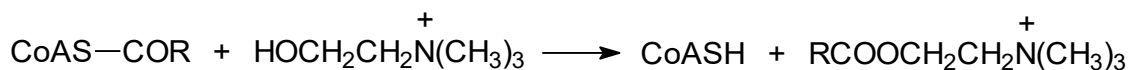
Фоксим



Анатоксин a(s)

Из этого следует, что представленные выше гидроксамовые кислоты, оксимы α -дикарбонильных соединений и оксимы альдегидов можно использовать в качестве антидотов только потому, что продукты их фосфорилирования разлагаются на малотоксичные соединения сразу после образования.

В дополнение к этому можно отметить, что кроме синаптической холинэстеразы в организме есть еще эритроцитарная холинэстераза, связанная с мембранами эритроцитов, а также сывороточная холинэстераза, растворенная в плазме крови. Они предназначены для гидролиза ацетилхолина и других ацилированных холинов, образующихся в организме в результате взаимодействия с холином молекул ацетилкофермента А или кофермента А, ацилированного остатками других кислот:

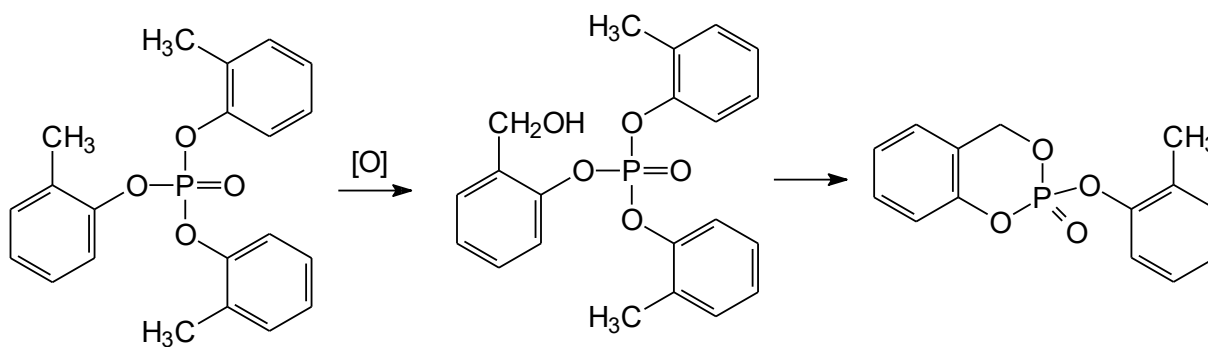


Ацилирующая способность тиоэфиров кофермента А и карбоновых кислот достаточно высока для того, чтобы ацилировать холин без участия катализатора (такие реакции, протекающие без ферментативного катализа, называют параметаболическими). Образующиеся при этом ацильные производные холина могут взаимодействовать с холинорецепторами, создавая ненужное фоновое возбуждение. В соответствии с этим в биологических средах содержание «лишнего» ацетилхолина и его аналогов со свойствами агонистов должно быть сведено к минимуму, Именно для этого и предназначены эритроцитарная и сывороточная холинэстеразы. Сывороточная холинэстераза, в отличие от истинной или эритроцитарной, имеет более низкую молекулярную массу и поэтому она растворима в плазме крови. Её субстратом являются ацильные производные холина, которые не гидролизуются высокоизбирательной истинной холинэстеразой. Сывороточная холинэстераза показывает небольшую избирательность по бутирилхолину, из-за чего её иногда называют бутирилхолинэстеразой или ложной холинэстеразой. Истинная холинэстераза представляет собой тетрамер с молекулярной массой около 335 кДа, т.е. она состоит из четырёх субъединиц с молекулярной массой около 80 кДа. Такие высокомолекулярные белки нерастворимы в воде и поэтому они должны быть связаны с клеточными мембранами. Именно поэтому холинэстераза, предназначенная для гидролиза параметаболического ацетилхолина, входит в число периферических белков эритроцитов, циркулирующих с кровью по всему организму.

Ещё одно ассоциированное с эстеразами проявление биологической активности органических производных кислот фосфора представлено нейротоксическим эффектом. Первым органическим производным фосфорной кислоты, которое вызывало параличи нижних конечностей, проявившиеся по истечении нескольких недель после отравления, стал три-*o*-крезилфосфат

(ТОКФ). Это соединение использовали в качестве присадки к моторным маслам и в качестве пластификатора для пластмасс. Для человека смертельная доза ТОКФ при поступлении через желудочно-кишечный тракт составляет около 1,0 г/кг, тогда как неоднократное поступление его в организм в дозах от 6 до 7 мг/кг вызывает тяжёлый паралич, в основе которого лежит отмирание длинных аксонов соматической нервной системы. Этот хронический нейротоксический эффект впервые проявил себя во время действия "сухого закона" в США, где распространялся фальсифицированный ром с добавками ТОКФ в качестве имитатора имбирного вкуса.

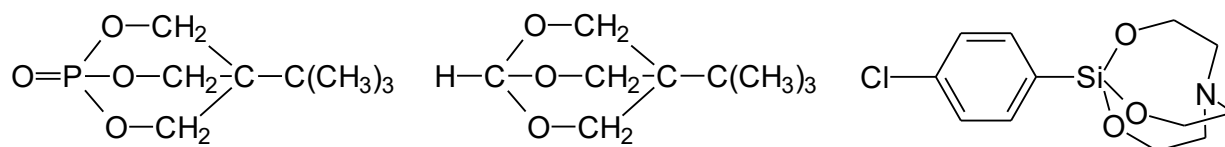
До настоящего времени не удалось связать нейротоксический эффект с особенностями строения органических производных кислот фосфора. Например, предполагалось, что токсические свойства ТОКФ обусловлены его превращением в циклический эфир салиоксон в результате окисления метильной группы неспецифическими оксигеназами Р450 и элиминирования *o*-крезильного остатка по реакции внутримолекулярной переэтерификации в соответствии со схемой:



В полном соответствии с этим три-*o*-крезилфосфат, для которого такое превращение невозможно, менее токсичен, чем ТОКФ, но в то же время три-(*n*-этилфенил)фосфат похож по действию на ТОКФ. Нейротоксичными оказались трифенилфосфит, трибутилтритофосфит, нейротоксичность была обнаружена у дифенилового эфира 1-ацетокси-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты,

В общем случае меры предосторожности при работе с органическими производными кислот фосфора, которые не соответствуют формуле Шрадера и не активируются в процессе метаболизма с образованием соединений с фосфорилирующей способностью, мало отличаются от принятых правил техники безопасности при работе с другими органическими соединениями. Так, например, нейротоксичны многие соли тяжелых металлов и органические растворители (этилацетат, толуол, метилбутилкетон и др.). Метилловые эфиры кислот фосфора являются такими же сильными алкилаторами, как диметилсульфат, метилбромид или метилиодид. Раздражение верхних дыхательных путей вызывают как галогенангидриды кислот фосфора, так и другие галогенангидриды, например, тионилхлорид, ацетилхлорид или бензоилхлорид.

Высокую токсичность показывают некоторые полициклические эфиры фосфорной кислоты, получаемые на основе полиолов. Они блокируют хлорные каналы в нейронах, передающих сигналы торможения, но такую же токсичность показывают аналогичные полициклические простые эфиры, кремний-органические силатраны и циклические лактамы:



В соответствии с изложенным в обычной лабораторной практике нет никаких оснований для отказа от работы с органическими производными кислот фосфора и с фосфорорганическими соединениями, тем более что многие из них стали обычными реактивами с уникальными синтетическими возможностями.

Фосфорорганические инсектициды

Проблема интенсификации сельскохозяйственного производства не решается одними только агротехническими мероприятиями, внесением оптимального состава удобрений и селекцией новых сортов растений. Растущие на больших площадях продовольственные и технические монокультуры представляют собой идеальную среду обитания для насекомых, которые питаются их дикими родственниками. Колорадский жук, клоп черепашка, гусеницы бабочки капустницы, паутинный клещ и другие растительноядные членистоногие могут наносить серьезный урон незащищенным посевам картофеля, зерновых и других культур. Нуждаются в защите от вредителей складские сооружения для сельскохозяйственной продукции и наши жилища.

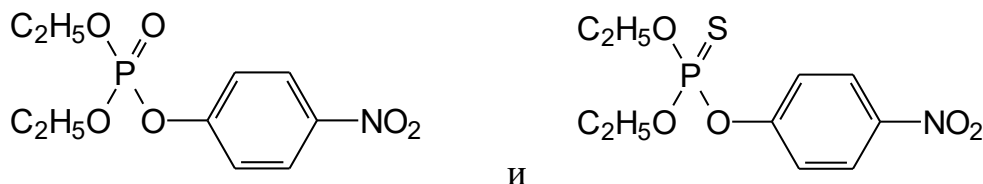
Поиски эффективных заменителей, использовавшихся с давних пор инсектицидов из растительного сырья – пиретрума и никотина – начались ещё в 20-е годы XX века. К началу 50-х годов в сельском хозяйстве и в быту стали широко использовать инсектициды на основе хлорорганических соединений – ДДТ, гексахлоран, дильдрин и др., но высокая персистентность этих веществ, сохранявшихся в почве неизменными в течение многих лет, а также проблема накопления их в пищевых цепях и выработка у насекомых резистентности к этим инсектицидам поставили вопрос о замене их другими менее стойкими и более эффективными средствами защиты растений. К этому времени целенаправленный поиск более безопасных для тепличных производных кислот фосфора с инсектицидной активностью привёл к получению десятков новых препаратов, которые заменили в сельском хозяйстве хлорорганические соединения. Тем не менее, нельзя не отметить, что такие соединения, как ДДТ, в течение многих лет обеспечивали защиту от вредителей

пищевых и технических культур и позволяли повышать эффективность работы производителей сельскохозяйственной продукции.

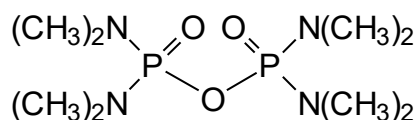
Достаточно высокая избирательность хлорорганических препаратов по отношению к насекомым демонстрирует серьёзные различия в строении белков, обеспечивающих функционирование нервной системы теплокровных и членистоногих. В то же время соединения, ингибирующие холинэстеразы теплокровных, оказались и хорошими инсектицидами. Изучение всего комплекса нейромедиаторов, участвующих в передаче нервных импульсов у членистоногих, показало, что основным нейромедиатором миотропных синапсов у них является глутаминовая кислота. Обнаружены также ацетилхолин и аминные нейромедиаторы, в числе которых дофамин, октопамин, серотонин и гистамин, роль нейромедиатора в синапсах торможения и у насекомых принадлежит гамма-аминомасляной кислоте. В биологических средах насекомых обнаружено большое число пептидов, которые могут выступать в качестве нейрогормонов и нейромедиаторов, но ярко выраженная миотропная активность обнаружена только у пентапептида Арг-Тир-Про-Лей-Тре, получившего название проктолин. Он вызывает сокращения мышц у таракана в концентрации от 10^{-9} до 10^{-10} моль/л. В соответствии с этим проктолин может быть самостоятельным нейромедиатором или дополнительным нейромедиатором в глутаматэргических синапсах насекомых. Функционирование синапсов с аминными нейромедиаторами не зависит от гидролаз, тогда как восстановление работоспособности синапсов с пептидными нейромедиаторами, как и в холинэргических синапсах, происходит в результате их гидролиза соответствующими ферментами, которые также блокируются соединениями с фосфорилирующей способностью.

В рамках работ по синтезу и изучению биологической активности производных кислот фосфора, проводившихся под руководством Г.Шрадера в предвоенные и военные годы, было показано, что многие из них оказываются токсичными для насекомых. Так, например, высокую инсектицидную

активность показывал 4-нитрофенилдиэтилфосфат (соединение E-600, параоксон), токсичность которого даже превосходила токсичность табуна, производившегося как отравляющее вещество. Переход от фосфата к тионфосфату (препарат E-605, тиофос, паратион)



и замена этильных групп на метильные позволила при сохранении высокой инсектицидной активности значительно понизить токсичность соответствующего нитрофенилового эфира тиофосфорной кислоты для теплокровных. Полученный в результате такой модификации структуры параоксона O,O-диметил-O-4-нитрофенилтиофосфат (ЛД₅₀ 25-50 мг/кг) под названием метафос некоторое время использовался в качестве средства для борьбы с насекомыми вредителями, однако достаточно скоро от него пришлось отказаться из-за большого числа тяжелых поражений, вызванных неосторожным обращением с инсектицидными составами на его основе, тем более, что вскоре после его внедрения в практику появились новые более безопасные инсектициды на основе кислот фосфора. В ряду разработанных в самом начале этих исследований препаратов можно отметить названный по имени Г.Шрадера шрадан (октаметил, октаметилтетрамид пиррофосфорной кислоты с ЛД₅₀ 9 мг/кг):

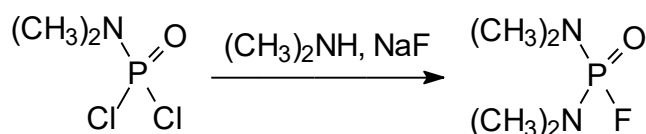


Возможность варьирования четырех заместителей у атома фосфора в электронном состоянии $\square^4\lambda^5$, который может быть соединен с различными структурными элементами через атомы углерода, кислорода, серы, азота, позволяет получать широчайший спектр новых соединений. Считается, что к

1959 году работавшими в этой области синтетиками было получено более 70000 производных кислот фосфора, испытывавшихся на инсектицидную активность. К 1970 году поступавшие на рынок инсектицидные препараты включали более 200 различных активных начал на основе кислот фосфора.

Как отмечалось выше, серьезным недостатком фосфорорганических инсектицидов является необратимое ингибирование ими холинэстеразы в организме человека. Поступление даже минимальных количеств этих веществ в процессе производства активных начал и препаративных форм на их основе, а также контакт с ними во время обработки посевов и при употреблении обработанной продукции приводит к снижению уровня этого фермента в нервных окончаниях. До определенного предела это может компенсироваться организмом, например, за счёт активации ресорбции ацетилхолина или путём уменьшения количества поступающего в синаптическую щель ацетилхолина при передаче нервного импульса. Однако при этом следует принимать во внимание, что у контактировавших с необратимыми ингибиторами холинэстеразы работников появляется возможность получения серьёзного отравления дозами, которые у людей с нормальным уровнем холинэстеразы могли вызвать лишь незначительные отклонения от нормы.

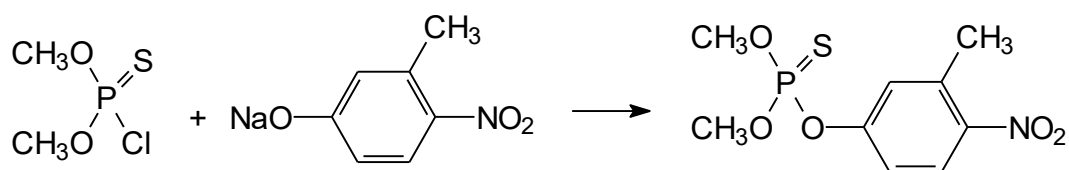
Обратимыми ингибиторами холинэстеразы являются соответствующие формуле Шрадера соединения, у которых заместители у атома фосфора представлены диалкиламидными, алкильными или арильными группами. В частности, одним из таких соединений является фторангидрид тетраметилдиамида фосфорной кислоты, который может быть получен действием диметиламина и безводного фторида натрия на диметиламид дихлорангидрида фосфорной кислоты:



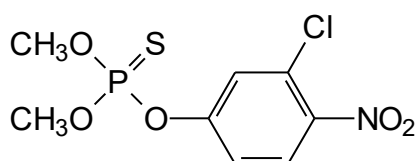
Некоторое время под названием димефокс его использовали в качестве системного инсектицида. При токсичности на крысах при энтеральном введении от 3 до 5 мг/кг он был менее опасен, чем, например, тиофос.

Важным преимуществом димефокса является отсутствие у него кожно-резорбтивной активности. Его структурный аналог – бис(изопропиламида)фторфосфат (мипафокс) – при более низкой токсичности, составлявшей от 25 до 50 мг/кг, оказался даже более опасным в обращении, поскольку замена метильных групп на изопропильные повышала липофильность этого соединения и связанную с этим возможность сорбции через кожу.

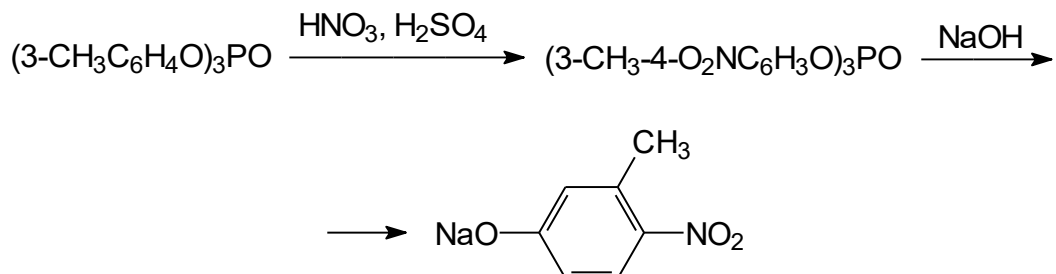
Тем не менее, основное направление при разработке новых инсектицидов на основе кислот фосфора было представлено прежде всего поиском соединений с низкой общей токсичностью для теплокровных. Так, например, в ряду ариловых эфиров тиофосфорных кислот серьёзное снижение токсичности при практически полном сохранении инсектицидной активности достигается введением заместителей (атома хлора или метильного остатка) в *мета*-положение нитрофенильной группы тионфосфатов. Способ получения этих соединений основан на взаимодействии диметилхлортиофосфата с соответствующими фенолятами:



Токсичность получаемого по этой схеме фенитротиона составляет от 250 до 430 мг/кг. Ещё одним препаратом из этой группы является хлортион (ЛД₅₀ около 900 мг/кг):

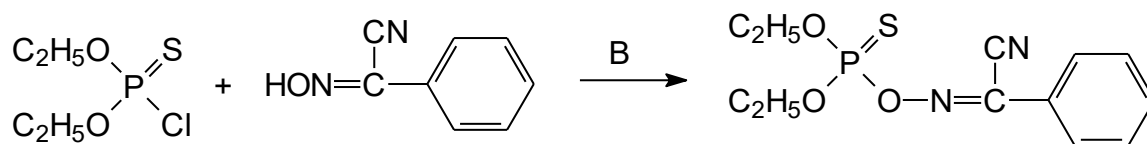


Интересно, что для получения 4-нитро-3-хлорфенола и 4-нитро-*m*-крезола можно использовать нитрование трис(3-хлорфенил)фосфата или трис(*m*-крезил)фосфата с последующим гидролизом образовавшегося продукта нитрования:



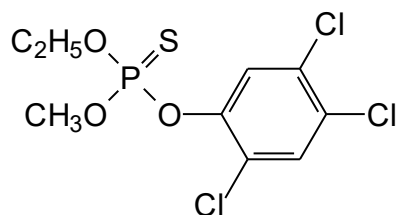
В этом случае стерический фактор в триарилфосфате значительно снижает содержание 2-нитро-*m*-крезилфосфатной составляющей в образующейся при нитровании реакционной массе.

Оптимальным соотношением токсичности и инсектицидной активности характеризуется тиофосфорилированный оксим (фоксим, ЛД₅₀ 2000 мг/кг), который получают в результате взаимодействия цианоксима, образующегося при нитрозировании бензилцианида, с хлорангидридом диэтилтиофосфорной кислоты в присутствии основания (В):



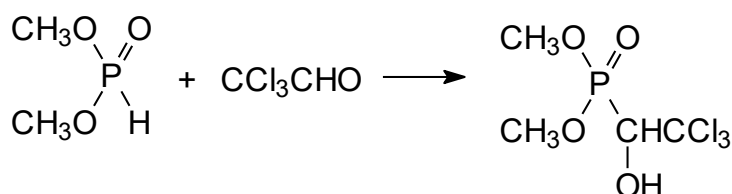
Серьёзный ущерб животноводству наносят оводы, личиночные стадии которых паразитируют в теле животных. Готовые к окукливанию личинки оводов мигрируют в подкожные ткани, и окукливаются, растворив при этом гидролазными ферментами небольшой участок кожи животного для того, чтобы к куколке мог поступать кислорода воздуха. Через этот же свищ и выходит вылупившееся насекомое. Понятно, что эти эндопаразиты наносят большой урон животноводству, тем более, что кожа пораженного оводами животного не может быть использована для получения из нее кожевенных

изделий. В качестве системного инсектицида для борьбы с оводами использовался трихлорметафос-3:

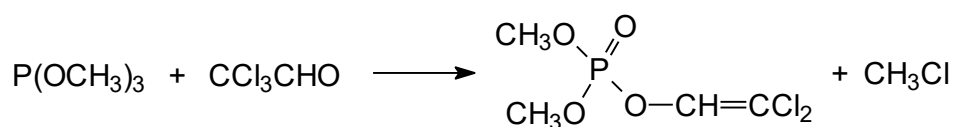


Его получали фосфорилированием О-метил-О-этилхлортиофосфатом натриевой соли 2,4,5-трихлорфенола, но синтез этого исходного соединения из 1,2,4,5-тетрахлорбензола и его превращение в окружающей среде сопровождаются образованием высокотоксичного и исключительно персистентного тетрахлордibenздиоксина. В соответствии с этим производство 2,4,5-трихлорфенола было прекращено.

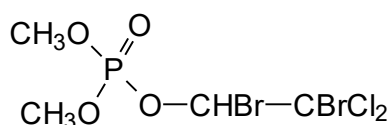
В настоящее время для борьбы с кожным оводом предлагается использовать хлорофос, который получают по реакции диметилфосфита с хлоралем:



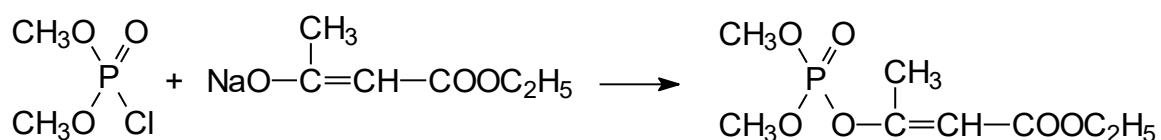
В течение многих лет хлорофос был одним из самых популярных инсектицидов для использования его в быту. Хлорофос применяли в виде растворов в воде. Его превращение в дихлофос было представлено выше, при обсуждении механизмов «летального синтеза». Понятно, что превращение хлорофоса в соответствующий дихлорвинилфосфат может быть реализовано и в крупнотоннажном производстве, однако основной способ получения диметил-2,2-дихлорвинилфосфата (дихлофос, ДДВФ) с токсичностью (ЛД₅₀) для кроликов около 80 мг/кг представлен взаимодействием триметилфосфита с хлоралем по реакции Перкова:



Менее токсичное для теплокровных (для крыс ЛД₅₀ 430 мг/кг) средство с высокой инсектицидной активностью дибром или налед получают бромированием дихлофоса:



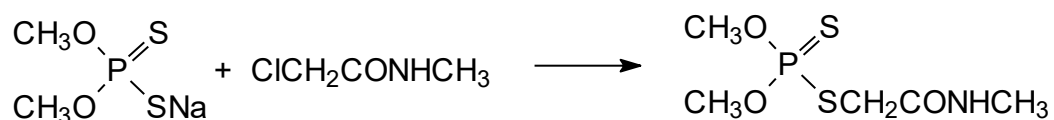
По реакции Перкова были получены и многие другие винилфосфаты, например, на основе галогензамещенных производных ацетоуксусной кислоты или хлорированных ацетофенонов, но они оказались слишком токсичными. Так, например, при взаимодействии диметилхлорфосфата с натриевым производным ацетоуксусного эфира или триметилфосфита с хлорацетоуксусным эфиром образуется диметилфосфат енольной формы ацетоуксусного эфира (фосдрин, мевинфос, ЛД₅₀ 3,5 мг/кг, крысы), с хорошей инсектицидной активностью:



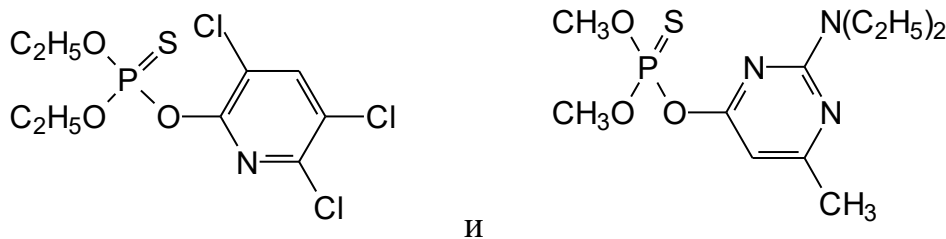
Однако высокая острая токсичность этого соединения не позволила использовать его в широких масштабах. Интересно, что цис-изомер этого соединения на два порядка более активен, чем транс-изомер.

Менее токсичен для теплокровных дикротофос, образующийся по аналогичной схеме из диметилхлорфосфата и натриевого производного диметиламида ацетоуксусной кислоты:

Долгие годы фосфорорганические инсектициды с антихолинэстеразной активностью были основными средствами для защиты сельскохозяйственных культур от вредителей. Следствием этого стало появление резистентных рас насекомых, в организме которых повышена активность ферментов, гидролизующих эфирные и амидные группы в молекулах этих соединений. Такой механизм проявления резистентности оказывается общим для всех инсектицидов, представляющих собой органические производные кислот фосфора. Это означает, что резистентность к одному из препаратов переносится и на другие вещества аналогичного строения, т.е. несмотря на широкий выбор фосфорорганических инсектицидов все они стали жертвами так называемой перекрестной резистентности. При этом эксперименты показывают, что эта приобретённая резистентность сохраняется в течение многих лет. Так, например, один из инсектицидов на основе эфиров дитиофосфорной кислоты О,О-диметил-S-(N-метилкарбамоил)-метилдитиофосфат (рогор, диметоат, фосфамид, ЛД₅₀ на крысах около 250 мг/кг) получают действием метиламида хлоруксусной кислоты на соль диметилдитиофосфорной кислоты:



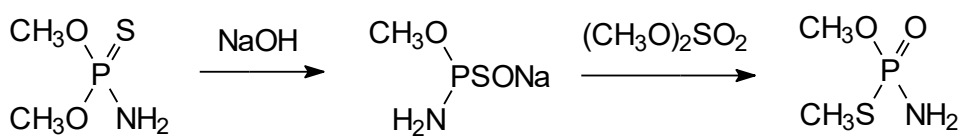
Инсектицидные препараты с этим действующим началом поступают в продажу и в наше время, хотя привыкание насекомых к нему проявилось еще в 70-е годы прошлого века. Ограниченное применение находит хлорофос, который используют прежде всего для лечения паразитарных инфекций и в ветеринарии для борьбы с эктопаразитами. В качестве агрохимического средства для борьбы с насекомыми вредителями продолжают использовать дикротофос (см. стр. 100) и некоторые производные тиофосфорных кислот, например, хлорпирифос (дурсбан, ЛД₅₀ около 150 мг/кг) и пиримифос-метил (актеллик, камикадзе), соответственно:



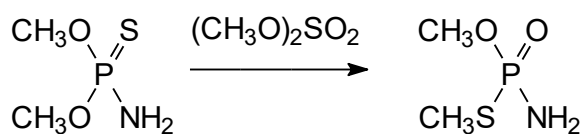
и

Хлорпирифос применяют для борьбы с москитами и в качестве ларвицида, то есть средства для борьбы с насекомыми в личиночной стадии развития. По ларвицидной активности он в десятки раз превосходит другие фосфорорганические инсектициды.

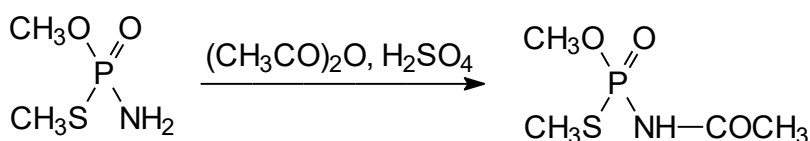
Высокой инсектицидной активностью отличается амид O,S-диметилтиофосфорной кислоты (тамарон, монитор, ЛД₅₀ 30 мг/кг), получаемый, например, при метилировании соли эфираамида монотиофосфорной кислоты диметилсульфатом по схеме:



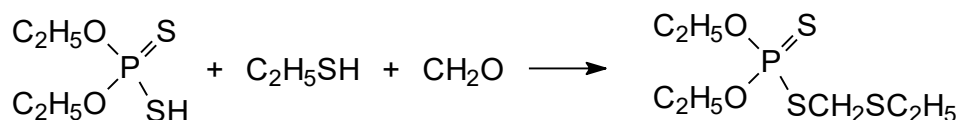
Это соединение может быть также получено в результате термической тион-тиольной изомеризации (реакция Пицимуки) амида диметилового эфира тиофосфорной кислоты в присутствии диметилсульфата:



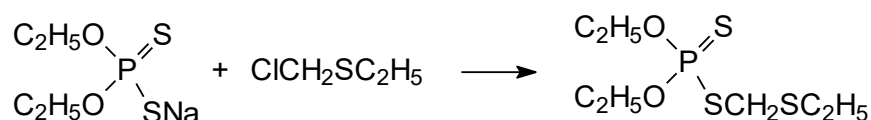
До настоящего времени используется N-ацетильное производное этого соединения (ацефат, ЛД₅₀ около 950 мг/кг). Его получают действием на тамарон ацетангирида в присутствии каталитического количества концентрированной серной кислоты:



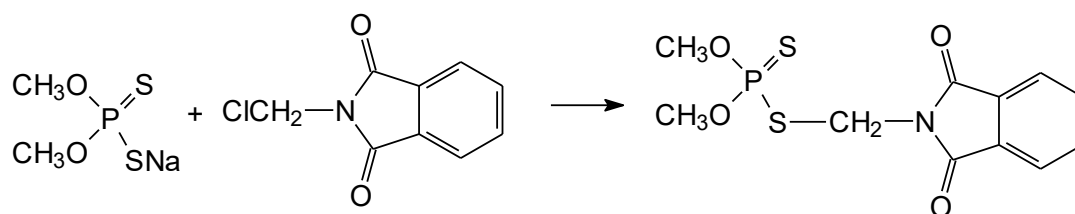
Продолжается производство высокотоксичного контактного и системного инсектицида фора́т (тимет, ЛД₅₀ 2 мг/кг). Такие препараты используют преимущественно в качестве почвенных инсектицидов для борьбы с проволочником, многоножками и другими вредителями. Фора́т получают конденсацией О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты с этилмеркаптаном и формальдегидом:



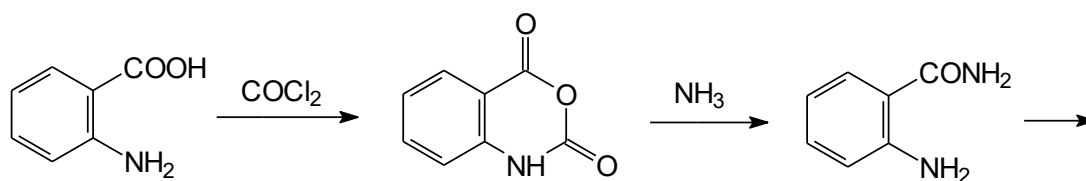
Другой способ получения представлен взаимодействием натриевой соли О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты с хлорметилэтилсульфидом, который получают хлорметилированием этилмеркаптана:

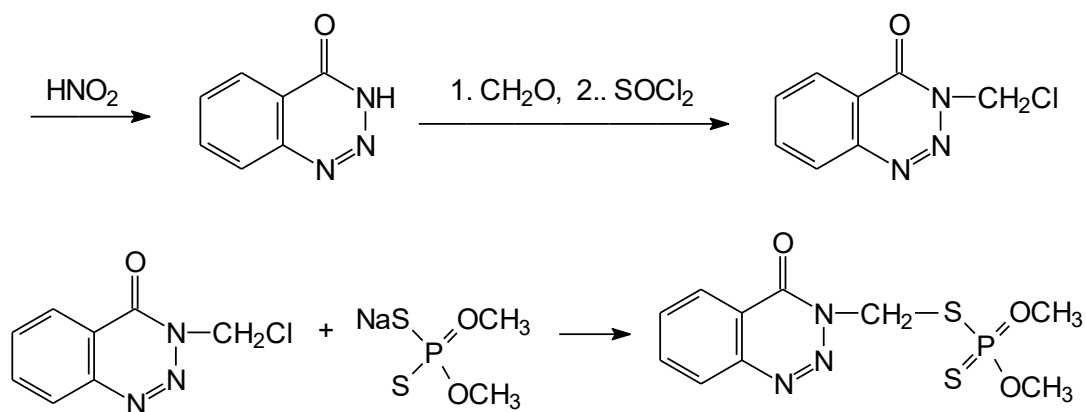


Продукт хлорметилирования фталимида используют для получения О,О-диметил-S-фталимиометилдитиофосфата (фталофос, фосмет, ЛД₅₀ 147-216 мг/кг):



Ещё один используемый до настоящего времени инсектицид азинфосметил (гутион, ЛД₅₀ 15-20 мг/кг) получают на основе амида антраниловой кислоты:





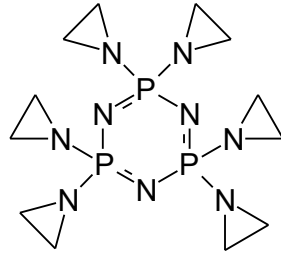
Сейчас на практике используют около двадцати инсектицидов на основе кислот фосфора. Для преодоления проявившейся к ним резистентности нормы расхода на надо повышать в несколько раз по сравнению с теми, которые использовались в начальной стадии применения препаратов этого класса, или же применять их в смеси с инсектицидами с другими механизмами действия, используя эффект синергизма. В качестве компонент таких смесевых инсектицидных составов можно использовать неоникотиноиды и карбаматные инсектициды, при этом некоторые из таких смесевых составов демонстрируют даже отрицательную резистентность, т.е. к их действию более чувствительны резистентные к инсектицидам на основе кислот фосфора расы насекомых.

Важную роль в проявлении инсектицидных свойств играет концентрационный фактор. В соответствии с этим для сохранения норм расхода на единицу поверхности при использовании препаративных форм с высоким содержанием действующего вещества (до 95 масс. %) надо уменьшать размер капель до размеров 100-250 мкм. При этом часто происходит даже экономия пестицида, поскольку концентрированные составы более эффективны, а мелкие капли лучше удерживаются на листьях растений и не стекают с них на почву. Для малообъемного и ультрамалообъемного опрыскивания предназначена специальная аппаратура с ротационным дроблением распыляемого жидкого состава.

механизма такого токсического эффекта показали, что сублетальные дозы фосвела вызывают гибель олигодендроцитов – глиальных клеток, обеспечивающих миелиновую изоляцию аксонов. Демиелинизация аксонов лежит в основе рассеянного склероза - тяжелейшего аутоиммунного заболевания.

В соответствии с этим инсектицидные средства на основе этого действующего начала не прошли регистрацию в США. Тем не менее компания продолжила производство этого препарата и в течение нескольких лет поставляла его в другие, прежде всего развивающиеся страны. Этот случай демонстрирует, что даже присоединившиеся к программам США по запрету наиболее опасных пестицидов страны третьего мира могут получать от интернациональных корпораций высокотоксичные соединения.

В ещё одном способе борьбы с вредными насекомыми используются ловушки, в которые помещают сильнодействующие и даже высокотоксичные инсектициды с ЛД₅₀ менее 5 мг/кг вместе с аттрактантами, то есть с веществами, запах которых привлекает определенные виды насекомых. Это могут быть пищевые или половые аттрактанты. Такой подход к контролю численности вредителей отличается высокой специфичностью и экологичностью. Действие инсектицида ограничено небольшими объемами ловушек, в которых находится состав, и попадают в них только те насекомые, для борьбы с которыми они предназначены. Кроме инсектицидов в качестве активных веществ могут быть использованы химические стерилизаторы - вещества, действие которых вызывает у насекомых бесплодие. Действующие концентрации химических стерилизаторов на несколько порядков ниже чем их токсические концентрации. Примерами таких веществ служат фосфорилированные этиленимины, в частности афолат, образующийся из тримера фосфонитрилхлорида и этиленимины:



С помощью ловушек с химическими стерилизаторами можно полностью уничтожить некоторые виды вредителей, не нанося ущерба другим насекомым. В частности, стерилизация была использована для полного уничтожения популяция американской мясной мухи (*Callitroga hominivorax*). Самки этой живородящей мухи использовали в качестве субстрата для развития потомства ткани животных, откладывая личинок в раны на теле, участки тела со слизистыми тканями и даже на здоровые кожные покровы. Известны случаи гибели людей, пораженных личинками этого насекомого. Наносимый американской мясной мухой урон животноводству в США был слишком серьёзным и это послужило основанием для разработки нового подхода к борьбе с этим вредителем с использованием методики стерильных самцов. Самки мух спариваются только один раз, и поэтому спаривание со стерильным самцом лишает самку возможности произвести жизнеспособное потомство. В соответствии с этим в течение нескольких лет в разных регионах США искусственно выращивали самцов мясной мухи, их обрабатывали раствором афолата в соответствующей концентрации или жестким излучением и выпускали их в количестве нескольких сот особей на гектар. Это приводило к постепенному сокращению популяции и, в конце концов, её плотность сократилась настолько, что продолжение существования этого вида стало невозможным.

Аналогичная методика в более ограниченном масштабе использовалась на некоторых тропических островах для уничтожения плодовых мушек. Попытка использовать методику стерильных самцов для уничтожения мухи цеце в Африке закончилась неудачей.

Фитоактивные соединения

Первые фитоактивные соединения на основе кислот фосфора были выявлены в агрохимическом скрининге, через который до конца 80-х годов прошлого века пропускали десятки тысяч новых и известных веществ, относившихся к самым разным классам органических соединений.

Так, например, 2,4-дихлорфениловый эфир изопропиламида хлорметилфосфоновой кислоты (изофос-2) был, очевидно, синтезирован с целью получения нового инсектицида, однако агрохимический скрининг выявил у этого соединения хорошую гербицидную активность:



Изофос с токсичностью ЛД₅₀ 385 мг/кг некоторое время использовался в качестве гербицида в посевах риса и овощных культур, однако появление новых более эффективных, безопасных и более экологичных фосфорорганических гербицидов фосфометилглицина и глюфосината аммония (БАСТА) исключило возможность практического применения для борьбы с сорной растительностью всех производных кислот фосфора с потенциальной антихолинэстеразной активностью.

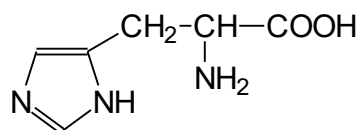
Дефолиантная активность была обнаружена у натриевой соли О,О-дибутилового эфира дитиофосфорной кислоты (дефолекс, ЛД₅₀ около 1000 мг/кг), который используется прежде всего в качестве флотореагента (см. стр. 18-19).

Дефолиацию хлопчатника для проведения машинного сбора хлопка могут вызывать и другие эфиры тиокислот фосфора. В частности, при взаимодействии бутилмеркаптана с фосфорилхлоридом в присутствии

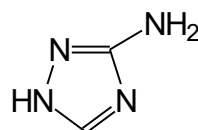
аналогов метаболитов, представленных соединениями с фосфонатными или фосфинатными структурными единицами, можно найти эффективные антиметаболиты, которые будут блокировать работу определенных ферментных систем и проявлять гербицидную или рострегуляторную активность. Исходя из этой гипотезы, были получены фосфонатные аналоги многих участвующих в обменных процессах эфиров фосфорной кислоты и всех белковых аминокислот, в структуре которых фосфонатная группа занимает место карбоксильной группы.

Однако и такой биорациональный подход к поиску новых биологически активных веществ не привёл к получению соединений, которые можно было бы использовать на практике в качестве агрохимических препаратов. Так, например, фосфонатный аналог белковой аминокислоты гистидина может нарушить встраивание этой аминокислоты в полипептидную цепь, но для этого он должен связаться с соответствующей транспортной РНК или блокировать образование гистидинил-тРНК. При этом оказалось, что участвующие в синтезе белков биохимические системы отличаются высокой избирательностью, и в соответствии с этим фосфонатные аналоги белковых аминокислот, как и многие другие аминифосфонаты, не проявляют заметной биологической активности в тех случаях, когда речь идет об образовании пептидных связей.

Более успешным может оказаться поиск антиметаболитов, представляющих собой структурные аналоги промежуточных продуктов в биосинтезе аминокислот. В качестве примера можно привести исследования, направленные на получение эффективного ингибитора биосинтеза гистидина. Эта аминокислота относится к незаменимым аминокислотам, т.е. в организме животных нет биохимических систем для её получения и в соответствии с этим блокаторы её биосинтеза могут оказаться малотоксичными для теплокровных. Было известно, что образование гистидина в растениях и в бактериях блокируется 3-аминотриазолом (гербицид амитрол):

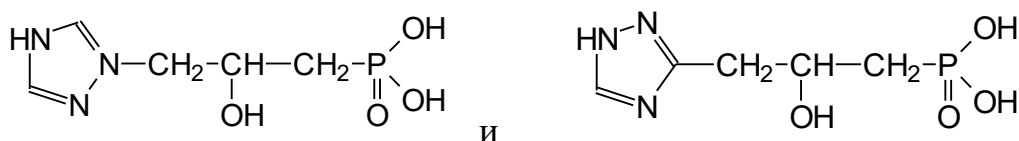


Гистидин

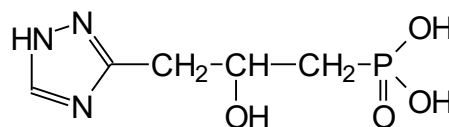


Амитрол

Образование гистидина идёт через имидазолилзамещенные гидроксикислоты. В соответствии с этим были получены их триазольные аналоги, среди которых были и фосфонатные гидроксикислоты с триазольным циклом. Самыми эффективными из них оказались соединения строения



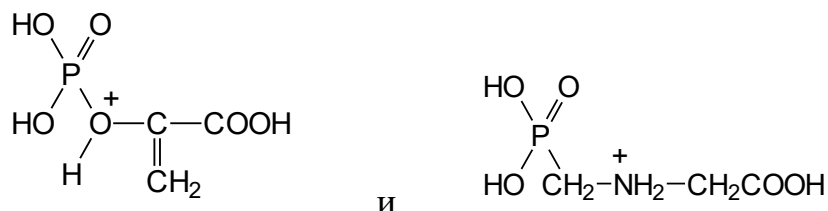
и



Эти вещества блокируют образование гистидина в культурах клеток растений в наномолярных концентрациях и понятно, что вызванная ими задержка роста клеток снимается добавлением в среду культивирования гистидина.

Исследования в области антиметаболитов промежуточных соединений в биосинтезе аминокислот продолжаются, но самым активным фосфорорганическим соединением с таким механизмом действия оказался фосфометилглицин. Его гербицидная активность была обнаружена при изучении биологической активности возможных продуктов метаболической трансформации бис(фосфометил)глицина. Это соединение предполагалось использовать для повышения урожайности сельскохозяйственных культур в качестве регулятора роста растений под названием **полярис**. Современные требования к безопасности новых агрохимических препаратов предусматривают изучение биологической активности не только самого активного начала, но и всех возможных продуктов его превращений в живой природе.

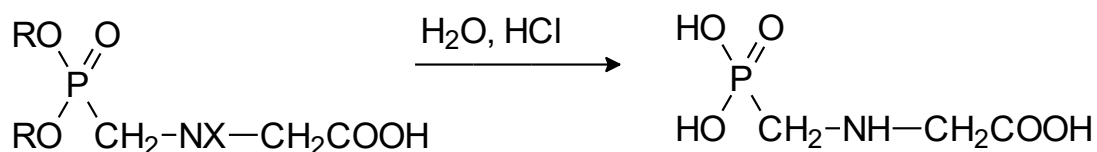
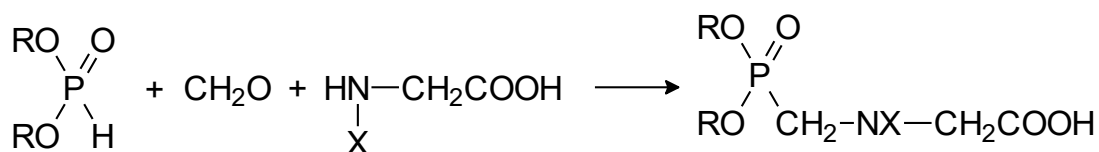
Представленная реакция – это единственное известное биохимическое превращение, в котором фосфоенолпируват участвует в протонированном виде, а у фосфонометилглицина атом азота протонируется гораздо легче, чем атом кислорода в фосфоенолпирувате:



В соответствии с этим считалось, что фосфонометилглицин, в структуре которого просматривается сходство с фосфоенолпируватом, является его антиметаболитом в представленной выше реакции с 3-фосфошикимовой кислотой. Однако исследования кинетических закономерностей биохимических реакций, участвующих в образовании хоризмовой кислоты, показали, что глифосат не связывается с активным центром фермента, поскольку его ингибирующий эффект не нейтрализуется фосфоенолпируватом. Это означает, что блокировка фермента может быть вызвана связыванием только с регуляторным центром 5-енолпирувил-шикимат-3-фосфатсинтазы и поэтому фосфонометилглицин не может рассматриваться как антиметаболит фосфоенолпирувата.

Фосфонометилглицин (его тривиальное название глифосат) представляет собой активное начало гербицидной препаративной формы, которую выпускает компания Монсанто (США) под названием **раундап**. Этот препарат стал первым гербицидом с годовым объемом продаж более 1 млрд. долл. США. В 1998 году его производство превысило 100000 т/год, а объем продаж составил более 2 млрд. \$. Токсичность глифосата определяется равной примерно 4900 мг/кг, а его метаболизм ни на одной из стадий не приводит к образованию более токсичных продуктов.

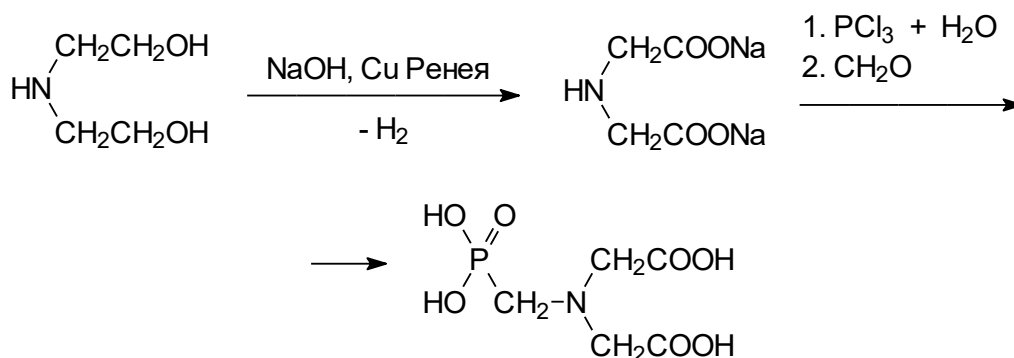
Один из способов получения глифосата представлен реакцией конденсации N-замещенных глицинов с фосфористой кислотой или её диэфирами и формальдегидом:



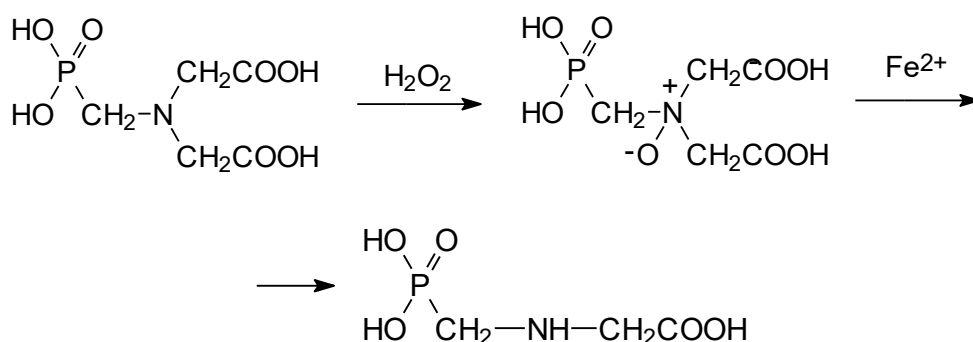
В роли заместителей X при этом выступают остатки, образующие стабилизированный электронодонорным эффектом карбокатион (бензильная, бензгидрильная, трет-бутильная и другие группы). При нагревании с сильными кислотами продукты конденсации диалкилфосфитов с формальдегидом и глицином отщепляют эфирные группы у атома фосфора и защитную группу X.

Были разработаны и другие синтетические подходы к фосфометилглицину, однако в настоящее время основной способ получения этого вещества представлен цепочкой превращений, начинающихся с диэтаноламина, который дегидрируют в присутствии гидроксида натрия на катализаторе из меди Ренея (скелетная металлическая медь, получаемая выщелачиванием сплава меди и алюминия).

К полученному в реакции дегидрирования раствору соли иминодиуксусной кислоты осторожно прибавляют трихлорид фосфора, при этом идет его гидролиз до фосфористой кислоты и нейтрализация реакционной массы образующимся хлористым водородом. После этого прибавляют водный раствор формальдегида и по реакции Кабачника-Филдса получают фосфометилиминодиуксусную кислоту:



Фосфометилиминодиуксусную кислоту окисляют пероксидом водорода в присутствии вольфрамата или молибдата аммония до соответствующего N-оксида и разлагают его сульфатом железа(II):



В настоящее время срок действия патента на фосфометилглицин как активное начало гербицидов истёк, и на рынок поступают препараты многих компаний под названиями раттлер, рэйнджер, родео и др., содержащие это активное вещество. Широкие масштабы использования глифосата требуют очень тщательного изучения возможных последствий воздействия на человека и окружающую среду даже небольших доз этого вещества. Такие исследования были проведены Европейским Союзом и на их основании глифосат был признан абсолютно безопасным агрохимическим препаратом. Тем не менее есть данные о росте числа раковых заболеваний в регионах, где он применяется в течение многих лет. Это может быть связано с примесью в технических партиях глифосата его гидроксиламинного производного (с фрагментом -NOH-), образующегося при пероксидном окислении глифосата или при разложении N-оксида фосфометилиминодиуксусной кислоты, или же с

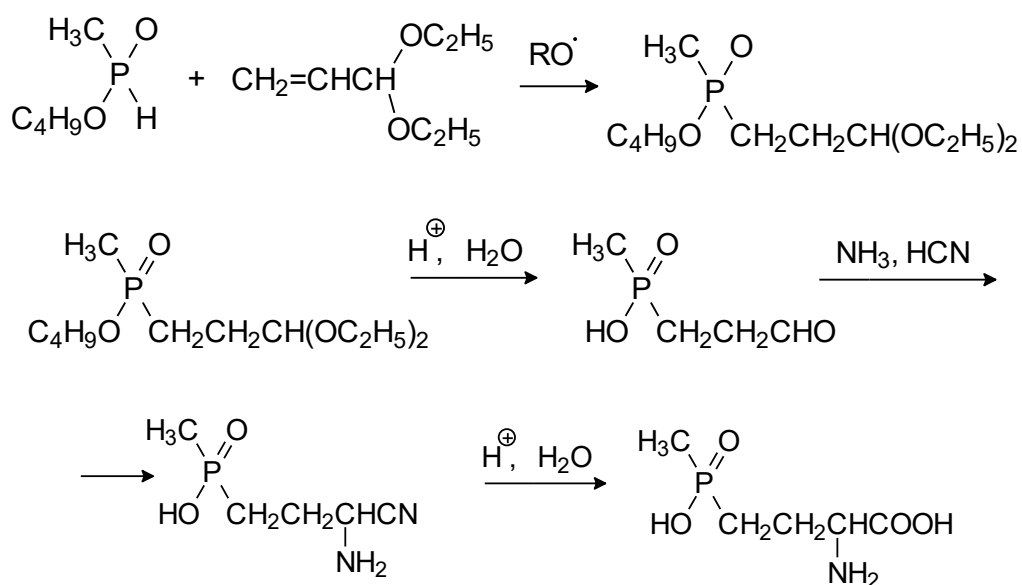
присутствием в препаративных формах остаточных количеств солей вольфрамовой или молибденовой кислоты. При этом следует отметить, что в течение многих лет в продажу поступали дешевые гербицидные составы, полученные из маточных растворов, образующихся после выделения чистого глифосата. Понятно, что содержание в них тяжелых металлов и побочных продуктов превращений фосфометилиминодиуксусной кислоты может лежать в основе отрицательных эффектов, приписываемых чистому глифосату.

Ещё одна токсикологическая проблема связана с хорошей комплексообразующей способностью глифосата. Оказалось, что в регионах с повышенным содержанием в почве тяжелых металлов (мышьяк, кадмий и др.), где употребляют воду из источников, в которые она может попадать с обработанных глифосатом сельскохозяйственных угодий, отмечено большое число заболеваний почек со смертельным исходом. Так, например, в Центральной Америке, в Индии и в Шри-Ланке, отмечены десятки тысяч смертей сельхозработников, в моче которых обнаруживалось высокое содержание глифосата и тяжелых металлов. В более развитых странах, где употребляют воду из чистых источников, случаев таких заболеваний не отмечено.

Глифосат представляет собой гербицид сплошного действия, однако оказалось, что почвенная бактерия *Agrobacterium tumefaciens*, вызывающая у растений образование аналогичных опухолям галлов, переносит в их геном свой ген 5-енолпируват-шикимат-3-фосфатсинтазы (EPSPS), кодирующий устойчивый к действию глифосата фермент. В результате такой трансформации были получены устойчивые к глифосату генетически модифицированные сорта кукурузы. Технология выращивания таких культур значительно упрощается, поскольку гербицид становится избирательным, поражая только сорные растения. Это стимулирует выращивание такой генетически модифицированной кукурузы и увеличивает спрос на фосфометилглицин.

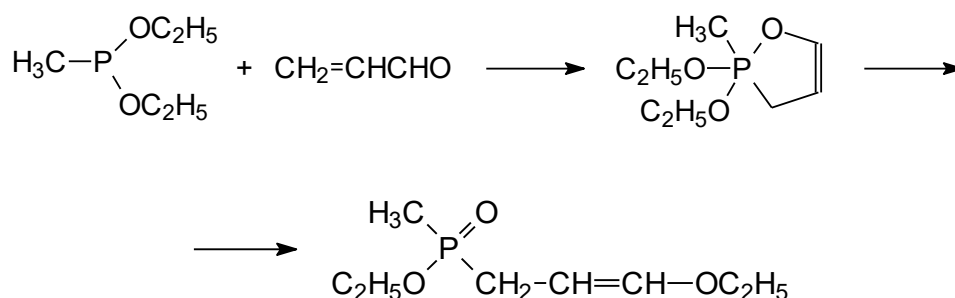
блокировка биосинтеза глутамина вызывает нечто подобное фотодинамическому поражению растений. Несмотря на то, что блокируемая глюфосинатом глутаминсинтетаза участвует и в метаболизме теплокровных, для человека это вещество малотоксично. Однако более тщательные исследования токсикологических характеристик глюфосината аммония показали, что он репротоксичен, это означает, что его поступление в организм вызывает у подопытных животных (крыс) преждевременные роды, внутриутробную смерть и выкидыши. Японские исследования обнаружили, что глюфосинат вызывает задержки в развитии и деятельности головного мозга человека. В соответствии с этим в 2009 году гербицид БАСТА был запрещен к использованию в странах Евросоюза.

Патентные данные по синтезу этого важного гербицида достаточно обширны. Основной защищаемый патентами путь, приводящий к этому соединению, представлен реакцией свободнорадикального присоединения моноэфира метилфосфонистой кислоты к различным производным акролеина (ацеталам, циангидрину) с последующим превращением продуктов реакции в аминокислоту, например, по реакции Штрекера через промежуточное соединение, образующееся из этилового эфира метилфосфонистой кислоты и ацетала акролеина:

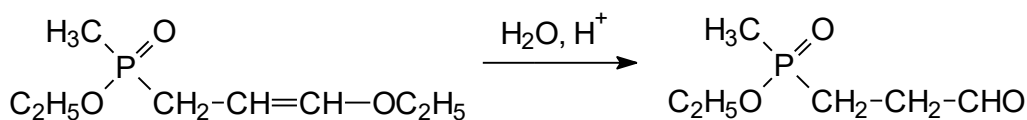


Известны, конечно, и более сложные, традиционные для синтеза аминокислот способы получения глюфосината аммония, которые, однако, не пригодны для промышленной реализации. При этом надо отметить, что и представленная выше цепочка превращений вряд ли используется в промышленном масштабе.

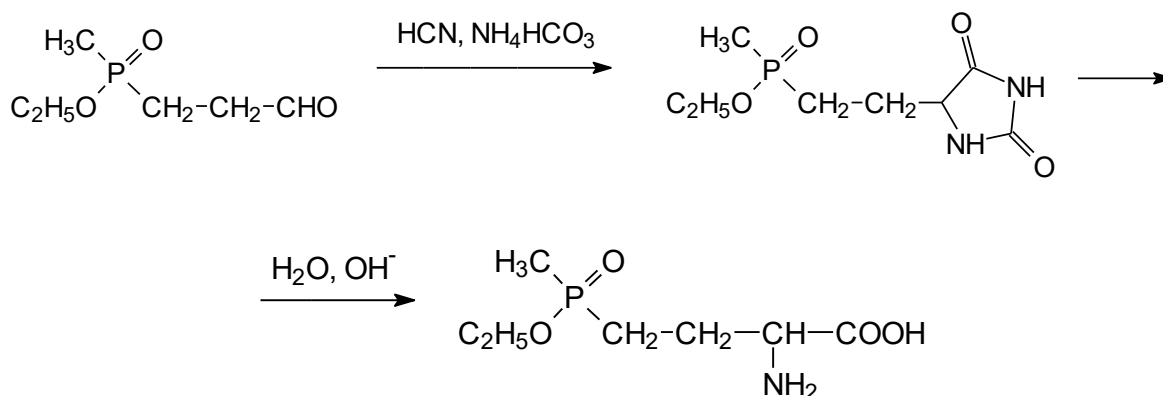
В частности, для получения β -метилалкоксифосфорилзамещенного пропионового альдегида может быть использована реакция диэфира метилфосфонистой кислоты с акролеином, протекающая по схеме:



Полученный фосфорсодержащий виниловый эфир превращается в соответствующий альдегид в результате гидролиза в кислой среде:

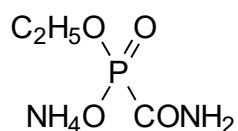


Его превращение в аминокислоту может протекать по реакции Бухерера-Бергса через соответствующий гидантоин, который гидролизуют с образованием фосфинотрицина в щелочной среде под давлением:



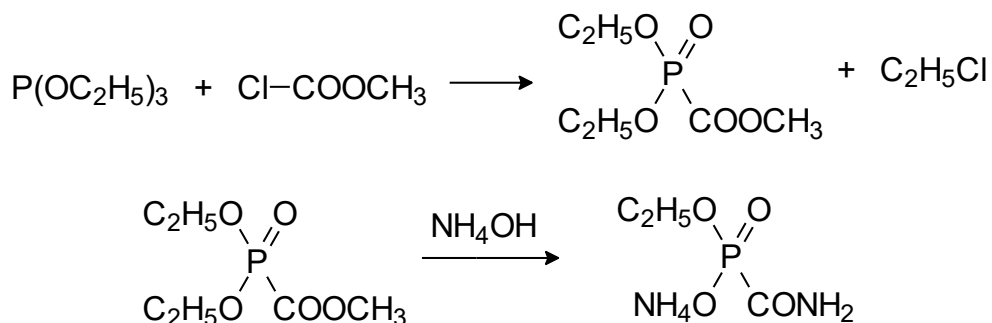
Следует отметить, что реакция Бухерера-Бергса с участием карбоната аммония протекает с более высоким выходом по конечному продукту, чем реакция Штрекера, в которой промежуточным продуктом является нитрил аминокислоты.

В двадцатые годы прошлого века по реакции триэтилфосфита с эфирами хлоругольной кислоты были синтезированы производные фосфонкарбоновой кислоты, но лишь около полувека спустя было обнаружено, что эфиры и амиды фосфонкарбоновой кислоты обладают рострегуляторной и арборицидной активностью (арборициды – средства для борьбы с древесно-кустарниковой растительностью). В ряду этих соединений практическое применение нашёл пока только кренайт (фосамин) – аммонийная соль моноэтилового эфира карбамоилфосфоновой кислоты



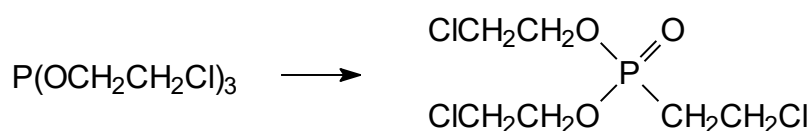
Токсичность у этого вещества настолько низка, что в препаративной форме, представляющей собой водный раствор с добавками поверхностно-активных веществ, она даже не определяется. При обработке кренайтом многолетних растений за несколько недель до листопада они не показывают никаких внешних изменений и нормально сбрасывают листву, но весной прошедшие обработку растения уже не выходят из состояния покоя, остаются безлистными и погибают. При этом все травы и другие однолетние растения никак не поражаются этим препаратом. Арборициды нужны для обработки почвы под линиями электропередач, перед взлетно-посадочными полосами аэродромов и в полосах отчуждения вдоль железных дорог. Для синтеза кренайта используется достаточно простая схема. Сначала из триэтилфосфита и метилхлорформиата по реакции Арбузова получают метиловый эфир диэтилфосфонкарбоновой кислоты, который реагирует с концентрированным

водным аммиаком с образованием амида, при этом также гидролизуется одна из эфирных групп у атома фосфора:

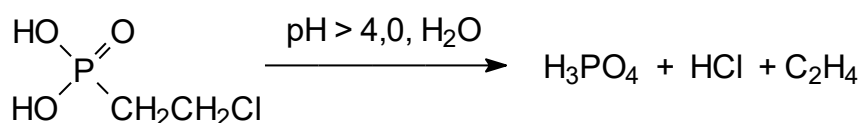


Сама фосфонкарбоновая кислота неустойчива, она легко декарбоксилируется с образованием фосфористой кислоты, но её полная натриевая соль (фоскарнет) – это стабильное соединение, которое используется в качестве лекарственного средства (см. далее).

В ряду фитоактивных соединений важное место занимает 2-хлорэтилфосфоновая кислота. Исходным продуктом для её получения является трис(2-хлорэтиловый) эфир фосфористой кислоты (см. стр.). При температуре около 175°C это соединение по схеме внутримолекулярной реакции Михаэлиса-Арбузова полимеризуется в бис(2-хлорэтиловый) эфир 2-хлорэтилфосфоновой кислоты:

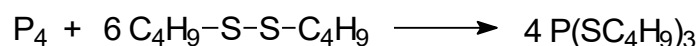


Гидролиз этого эфира в кислой среде приводит к образованию 2-хлорэтилфосфоновой кислоты, кислые соли которой (этефон, кампозан, этрел, гидрел) находят применение в качестве дефолиантов для хлопчатника. Дефолирующая активность хлорэтилфосфоновой кислоты основана на том, что при значениях pH выше она 4,0 разлагается в водной среде с образованием этилена:



Этилен является фитогормоном, регулирующим созревание плодов и опадение листвы. При этом количество этилена, образующегося в обработанных хлорэтилфосфоновой кислотой растениях, примерно в четыре раза превышает то его количество, которое могло образоваться из самого хлорэтилфосфоната. В соответствии с этим хлорэтилфосфонат является не только генератором этилена, но и стимулятором его биосинтеза. В фермерских хозяйствах это вещество можно применять, например, для синхронизации созревания помидоров и в качестве ретарданта на зерновых и декоративных культурах.

Выше был приведен синтез трибутилового эфира тритиофосфористой кислоты из трихлорида фосфора и трибутилмеркаптана. Для синтеза этого соединения может быть также использовано взаимодействие диспергированного белого фосфора с дибутилдисульфидом:



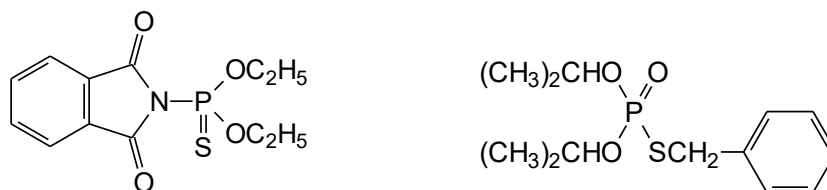
Это соединение с дефолиантной и рострегуляторной активностью использовалось прежде всего в качестве дефолианта при механизированной уборке хлопка под названием мерфос.

Производные кислот фосфора с фунгицидной активностью

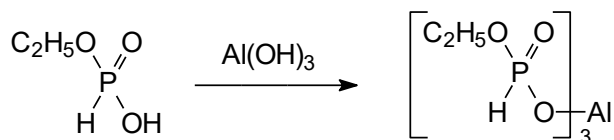
Интенсивные поиски производных кислот фосфора с фунгицидной активностью до настоящего времени не привели к получению успешных соединений, которые могли бы конкурировать с современными средствами борьбы с патогенными грибами.

Так, например, предполагалось, что ацетильное производное хлорофоса можно использовать в качестве антимикотического средства для лечения грибковых поражений кожи. Более эффективным фунгицидом оказался его фенильный аналог – дифениловый эфир 1-ацетокси-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты, но это соединение вызывает необратимые параличи в дозах от 25 до 3000 мг/кг.

Фунгицидная активность присуща многим производным тиофосфорных кислот. Так, например, некоторое время для борьбы с фитопатогенными грибами использовались диталимфос и кетацин (рицид П):



Хорошую защиту от поражения многими видами патогенов представляет растениям алюминиевая соль моноэтилового эфира фосфористой кислоты (фосэтил-алюминий), которую получают действием моноэтилового эфира фосфористой кислоты на гидроксид алюминия:



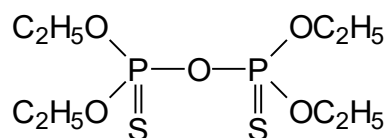
Под названием альетт в препаративной форме в виде смачивающегося порошка это соединение до настоящего времени используется в качестве контактного и системного фунгицида на многих культурах (огурцы, хмель и

др.). Фосэтил-алюминий малотоксичен и достаточно безопасен в экологическом отношении. В опытах на культурах патогенных грибов это соединение не показывает фунгицидной активности. Это связано с тем, что механизм его действия основан на активации защитных механизмов самих растений. Проникая в растение, моноэтил-фосфит алюминия запускает биосинтез эндогенных фунгицидов (фитоалексинов и др.), представляющих собой чаще всего полифенольные соединения.

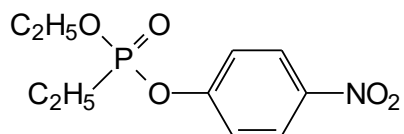
Фосфорорганические соединения в фармакологии

Интересно, что первые опыты по лекарственному применению органических производных кислот фосфора были связаны с антихолинэстеразной активностью фторфосфатов. Высокая миотическая активность первых синтезированных фторфосфатов позволяла надеяться на то, что их структурные аналоги могут оказаться средствами для лечения глаукомы. Глаукома – это тяжелое заболевание глаз, в основе которого лежит повышение внутриглазного давления. Даже при интенсивном лечении связанные с этим нарушения в обменных процессах в тканях глаз часто приводят к слепоте. Так, например, каждый седьмой незрячий человек потерял зрение вследствие этого заболевания.

Первые производные фосфорной кислоты, использовавшиеся для лечения глаукомы, обладали достаточно высокой токсичностью. В качестве примера можно привести тетраэтиловый эфир дитиопирофосфорной кислоты с острой токсичностью около 5 мг/кг:



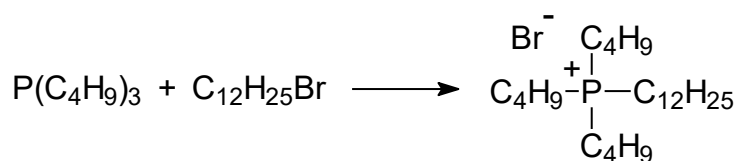
В настоящее время ограниченное применение в качестве средства для лечения глаукомы находит только хлорофос под названием хлорофтальм и О-4-нитрофенил-О-этил-этилфосфонат (армин):



Раствор этого вещества в концентрации 0,01% используют в виде глазных капель.

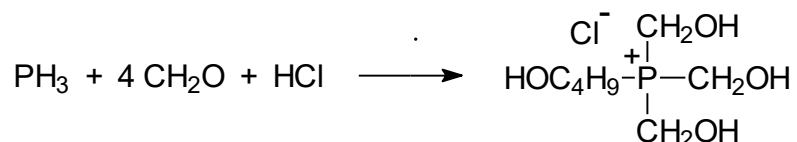
Выраженную антимикробную и антимикотическую активность проявляют соли четвертичного фосфония с не менее чем одним гидрофобным радикалом с числом атомов углерода более восьми. Подобно аналогичным солям четвертичного аммония они встраиваются в плазматические мембраны микроорганизмов, нарушая работу транспортных систем, обеспечивающих обменные процессы в клетках. При этом антимикробная активность фосфониевых солей заметно превышает активность аналогичных производных аммония.

При взаимодействии трибутилфосфина с додецилбромидом образуется растворимая в воде соль фосфония:



Бромид додецилтриэтилфосфония может быть использован в составе средств для дезинфекции помещений в медицинских учреждениях, для обеззараживания бассейнов, систем кондиционирования воздуха и др., поскольку его раствор уничтожает подавляющее большинство возбудителей больничных инфекций.

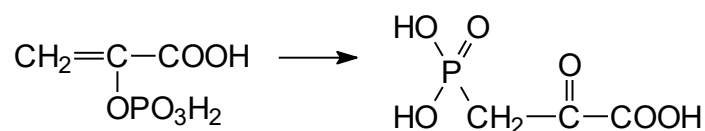
Хорошие амёбоцидные свойства демонстрирует хлорид тетраakis(гидроксиметил)- фосфония, образующийся при пропускании фосфина в раствор формалина в присутствии соляной кислоты:



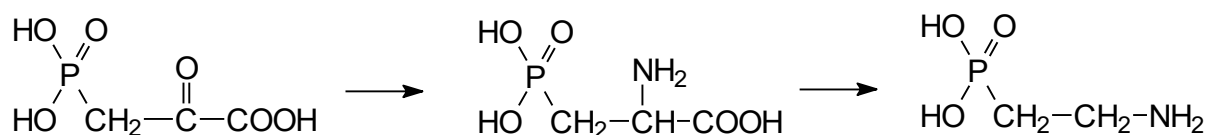
Считается, что носителями амёбных инфекций являются около 10% населения Земли. В частности, амёбная дизентерия занимает второе место по смертности от паразитарных заболеваний. Заражение амёбами происходит через питьевую воду и продукты питания.

Как отмечалось во введении, многие метаболические превращения протекают с участием фосфатных производных субстратов. В частности, катаболические превращения углеводов основаны на фосфатах глюкозы и фруктозы, превращающихся в макроэргический фосфоенолпируват; дифосфат рибулозы обеспечивает ассимиляцию диоксида углерода в фотосинтезе, внутриклеточным посредником в гормональной регуляции катаболических процессов является циклический аденозинмонофосфат, через карбамоилфосфат идет биосинтез пиримидиновых оснований и мочевины, и это всего лишь несколько примеров участия эфиров фосфорной кислоты в биохимических превращениях.

В живой природе встречаются также истинные фосфорорганические соединения в составе липидов мембран и в виде небелковых аминокислот. Исходным соединением для образования многих природных соединений с РС-связью является С-фосфорилированная пировиноградная кислота, образующаяся из фосфоенолпирувата в ферментативной реакции при катализе соответствующей фосфомутазой:



После превращения кетогруппы в аминокруппу с участием трансаминаз этот фосфонатный аналог щавелевоуксусной кислоты может превратиться в дигидроксифосфорилаланин – фосфонатный аналог аспарагиновой кислоты, а декарбоксилирование этой аминокислоты приведет к 2-аминоэтилфосфоновой кислоте, которую можно рассматривать как фосфонатный аналог β-аланина:

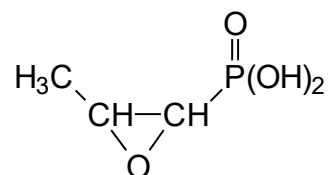


Эти фосфорсодержащие аминокислоты входят в состав биополимеров и других биогенных веществ. В частности, 2-аминофосфоновая кислота выделена из продуктов гидролиза клеточных составляющих некоторых микроорганизмов, губок, морских и пресноводных моллюсков. Она может участвовать в образовании аналогов фосфатидных кислот, заменяя в них, например, структурный элемент, представленный фосфатом этаноламина:



Однако 2-аминоэтилфосфоновую кислоту обнаруживают и в продуктах гидролиза белков.

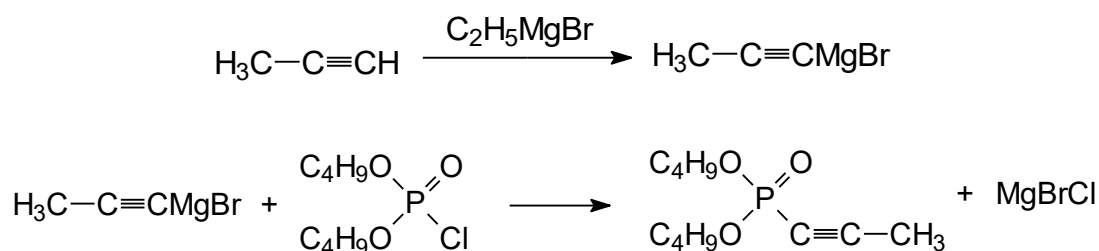
И все же особый интерес представляют фосфорорганические соединения, которые можно отнести к антибиотикам. Известно применение трипептида биалафоса в качестве гербицида. Первым фосфорорганическим антибиотиком с бактерицидной активностью стал выделенный из культуральной среды бактерий *Streptomyces fradiae* фосфомицин (фосфоно-мицин), представляющий собой С-фосфорилированный пропиленоксид:



Фосфомицин-монурал представляет собой структурный аналог фосфоенолпирувата. Его действие основано на конкурентном ингибировании фермента N-ацетилглюкозамин-3O-енолпирувилтрансферазы. Благодаря этому обеспечивается селективное, специфическое и необратимое подавление этого фермента. Подобный механизм действия не вызывает перекрестной резистентности с антибактериальными препаратами других групп и действует синергично с антибиотиками цефалексином, амоксициллином и пипемидовой кислотой. Фосфомицин *in vitro* уменьшает адгезивные свойства бактерий по отношению к эпителию мочевыводящих путей.

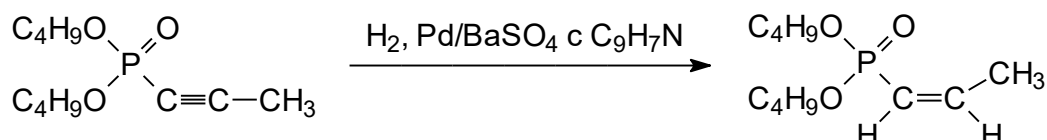
Фосфомицин показывает широкий спектр антибактериальной активности по отношению к грам-положительным и грам-отрицательным бактериям, однако в настоящее время его применяют исключительно для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Синтез фосфомицина основан на эпоксицировании 1-пропенил-фосфоновой кислоты. Для её получения используют взаимодействие броммагниевого соли пропина (реактив Иоцича) с хлорангидридом дибутилфосфорной кислоты (1-галогензамещенные ацетилены не вступают в реакцию Михаэлиса Арбузова).

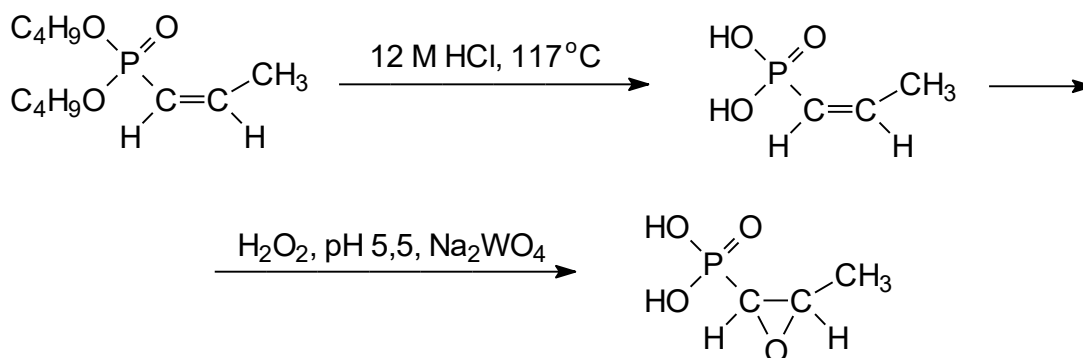


Тройная связь может быть избирательно гидрирована до двойной связи с образованием этиленового производного в виде цис-изомера в присутствии

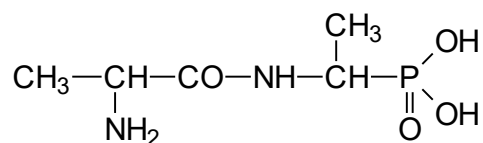
катализаторов гидрирования с пониженной активностью. Обычно для этого используют палладий с оксидом свинца на карбонате кальция (катализатор Линдлара), однако в данном случае этот катализатор приводит к образованию значительного количества Е-изомера. Более избирательным катализатором гидрирования пропинилфосфоната оказывается палладий на сульфате бария, «отравленный» хинолином:



Полученный дибутиловый эфир 1-пропенилфосфоновой кислоты гидролизуют при кипячении в концентрированной соляной кислоте и эпоксидируют образующуюся кислоту пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия:

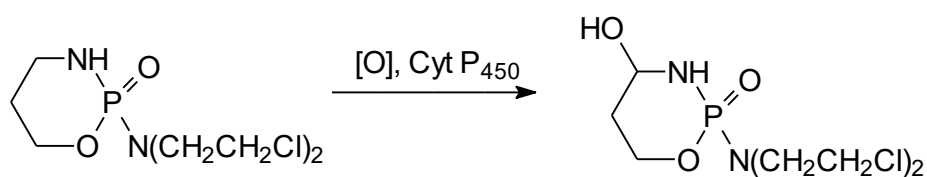


Фармакологическую активность демонстрируют пептидомиметики с фосфонатными аналогами белковых аминокислот. Так, например, в 1978 году был получен дипептидный алафосфалин, представляющий собой ацилированную L-аланином L-1-аминоэтилфосфоновую кислоту:

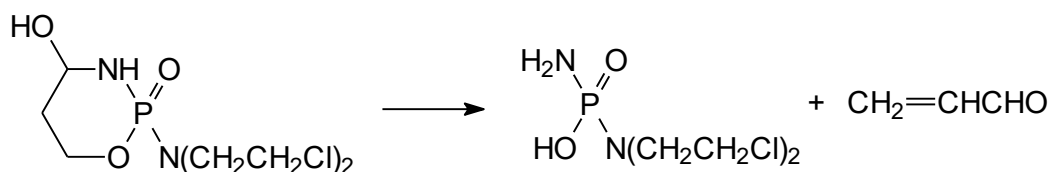


Подобно β -лактамным антибиотикам (пенициллину, цефалоспорино) алафосфалин блокирует образование клеточных стенок у некоторых бактерий.

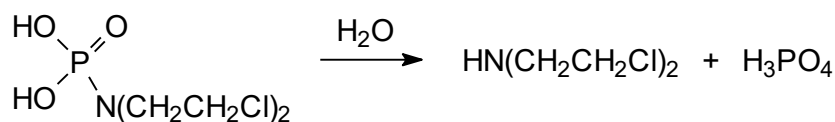
Ранее отмечалась цитостатическая активность противоракового препарата циклофосфана, который разлагается ферментными системами раковых клеток с образованием бис(2-хлорэтил)амин, представляющего собой азотный аналог иприта. Предполагалось, что циклофосфамид просто гидролизуется по фосфорамидной связи с образованием высокотоксичного бис(2-хлорэтил)-амин. При этом активность катализирующих гидролиз фосфорилаз в клетках злокачественной опухоли значительно превосходит активность этих ферментов в обычных клетках, что и объясняет определенную избирательность циклофосфамида. Однако более детальные исследования метаболизма этого вещества показали, что биотрансформация циклофосфамида начинается с окисления монооксигеназами (Cyt P₄₅₀) СН-связи в 4-положении 2-оксо-1,3,2-оксазафоринанового цикла:



Продукт окисления циклофосфамида разлагается с образованием цитотоксичного акролеина и бис(2-хлорэтил)амин амидофосфорной кислоты:

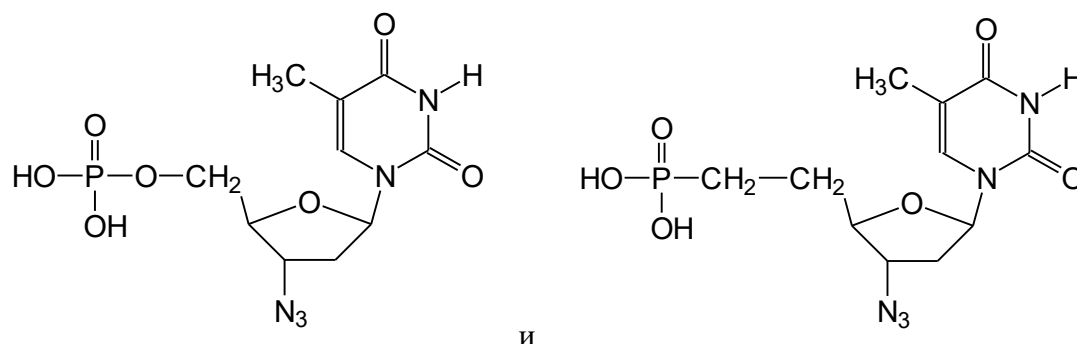


И только после этого идёт катализируемый фосфорилазами гидролиз этого амида, в результате которого в злокачественной клетке образуется бис(2-хлорэтил)амин, относящийся к азотистым ипритам:



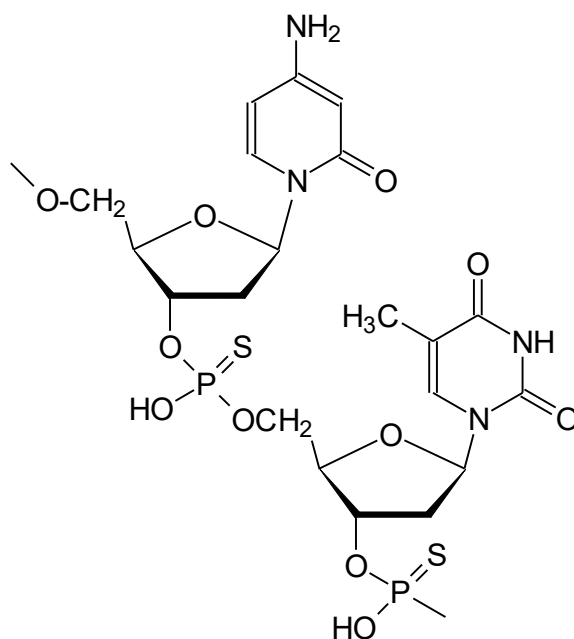
Однако более продуктивным может оказаться антиметаболитный механизм фармакологической активности. Один из вариантов реализации такого биорационального подхода к поиску новых цитостатиков основан на замене атомов кислорода в естественных фосфатах на атомы углерода, которые по размеру и углам связей мало различимы и поэтому образуют изостерные соединения. В отличие от фосфатных структурных элементов фосфонатные со стабильными РС-связями не вступают в гидролитические превращения и в реакции с переносом фосфорсодержащих фрагментов.

Такой вариант модификации исходной структуры азидотимидина, используемого, в частности, для лечения ВИЧ-инфекций, приводит к еще более эффективному противовирусному средству:



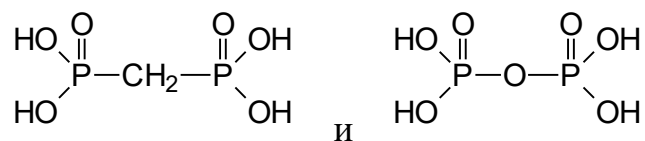
Новая группа фармакологически активных производных кислот фосфора представлена аналогами малых (коротких) интерферирующих РНК (short interfering RNA, siRNA). Малые интерферирующие РНК с числом нуклеотидов от 20 до 25 выключают гены, связываясь с нуклеиновыми кислотами в процессе их биосинтеза (транскрипции) или на посттранскрипционном уровне по принципу образования двойной спирали, то есть они представляют собой антисмысловые одноцепочечные олигонуклеотиды, которые комплементарны мРНК, транскрибируемой в клетке. Спариваясь, например, с цепочкой соответствующей мРНК малые интерферирующие нуклеиновые кислоты

препятствуют формированию трансляционного комплекса и тогда работа гена не приводит к образованию кодируемого им белка. Это позволяет использовать такие олигонуклеотиды как для лечения последствий генетических дефектов, так и в качестве противовирусных средств. Для получения стабильных к действию нуклеаз синтетических малых интерферирующих нуклеиновых кислот в их состав вместо фосфорной кислоты вводят тиофосфорную кислоту, эфирные связи которой не гидролизуются нуклеазами. В качестве примера можно привести новое средство для лечения цитомегаловирусного ретинита **витравен** (Vitravene) компании Isis Pharmaceuticals. Эта синтетическая ДНК, антисмысловая по отношению к определенному участку нуклеиновой кислоты цитомегаловируса, состоит из двадцати одного нуклеотида 5'-GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG-3'. Как отмечалось выше, кислотная составляющая в этом соединении представлена тиофосфорной кислотой. Один из участков этого аналога олигонуклеотидов с участием цитозинового и тиминового оснований имеет вид:



Очевидно, первая попытка направленного получения антиметаболитного фрагмента участвующих в биохимических превращениях фосфатов была

представлена синтезом и изучением свойств метилендифосфоновой кислоты, которая могла встраиваться в полифосфаты вместо пиррофосфорной кислоты:

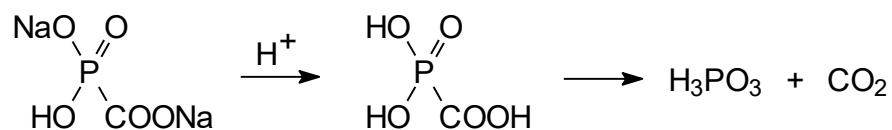


Однако выявить у метилендифосфоновой кислоты какие-либо полезные виды биологической активности не удалось. Более интересными оказались фосфонукусная кислота и фосфонуравьиная кислота. Натриевая соль фосфонукусной кислоты (фосфонет) ингибирует ДНК-полимеразу вирусов, связываясь с пирофосфатным сайтом, при этом вирусная полимераза значительно более чувствительна к этому препарату, чем ДНК-полимераза человека. Фосфонукусная кислота, в частности, специфично ингибирует синтез ДНК в цитомегаловирусах, инфицирующих фибробласты человека. Она также ингибирует синтез ДНК вируса herpes simplex и активность вирус-специфичной ДНК-полимеразы в модельных опытах. Однако использование фосфонукусной кислоты в составе лекарственных средств осложнено сильным цитотоксическим эффектом.

Еще более эффективна в качестве ингибитора ДНК-полимеразы тринатриевая соль фосфонуравьиной кислоты (фоскарнет, фоскавир). При внутрибрюшинном введении в опытах на мышах её токсичность ЛД₅₀ составляет от 2000 до 4000 ммоль/кг. В виде мазей или инъекций фоскарнет представляет собой эффективное средство для лечения герпесных и цитомегаловирусных инфекций, в числе которых, например, цитомегаловирусный ретинит (воспаление сетчатки глаза). Разработаны методики поддерживающей терапии приобретенного иммунодефицита (ВИЧ-инфекций) с участием фоскарнета.

Серьезным недостатком этого препарата является необходимость его введения парентеральным путём (инъекционно или в виде мазей). Это связано в

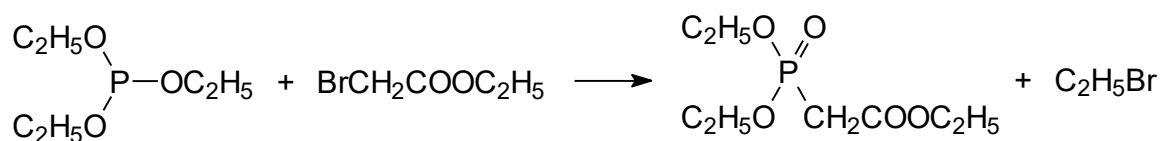
первую очередь с тем, что в кислой среде желудка соль превращается в свободную фосфонмуравьиную кислоту, которая сразу декарбоксилируется:



Но даже в виде натриевой соли фосфонмуравьиная кислота быстро разлагается в организме или выводится через почки. Кроме того, лечение фоскарнетом сопровождается определенным нейротоксическим действием (появляются осязательные и другие галлюцинации), правда этот эффект обратим и после окончания цикла лечения состояние центральной нервной системы быстро приходит в норму. Важно также, что на фоне приема фоскарнета происходит нарушение водно-солевого баланса в организме, связанное с потерей ионов кальция, магния и фосфатов, но и эти нежелательные явления обратимы.

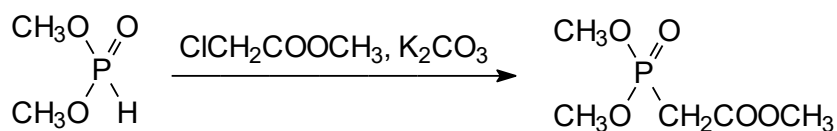
Определенный интерес представляют комплексные препараты, в которых фосфонуксусная кислота или фоскарнет присутствуют вместе с антибактериальными и противовирусными средствами. При этом часто проявляется эффект синергизма.

Получение фосфонуксусной кислоты проводят в основном по реакции Михаэлиса-Арбузова:

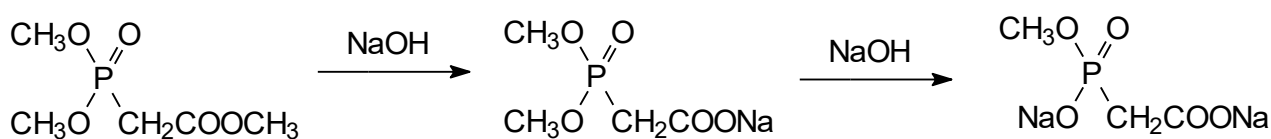


При температуре около 150°C триэтилфосфит реагирует с бромацетатом. Выделяющийся в реакции этилбромид с Т.кип. 38°C значительно уступает по реакционной способности бромацетату и поэтому не участвует во взаимодействии с триалкилфосфитом. Предложено также получать триметилловый эфир фосфонуксусной кислоты по реакции Михаэлиса-Беккера

алкилированием диметилфосфита метилхлорацетатом в присутствии безводного карбоната калия. В этом случае диметилфосфит выполняет роль полярного апротонного растворителя, значительно повышающего основность поташа:

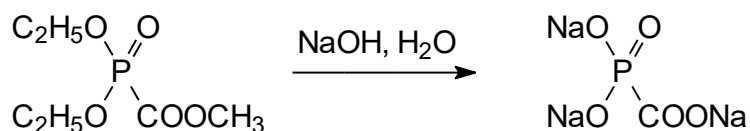
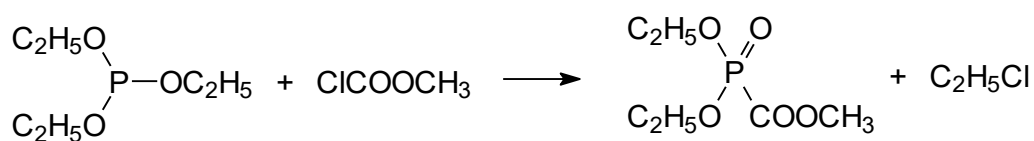


Гидролиз полученного триэфира в щелочной среде останавливается на стадии моноэфира по фосфонатной группе:



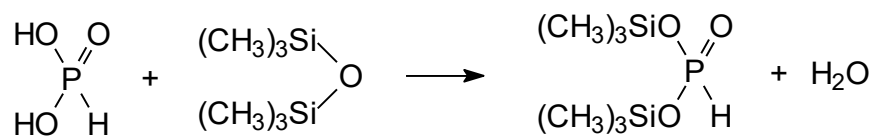
Исчерпывающий гидролиз сложноэфирных групп у атома фосфора протекает только при длительном нагревании в концентрированной соляной кислоте.

По реакции Михаэлиса-Арбузова из триалкилфосфита и эфира хлоругольной кислоты получают триэфир фосфонмуравьиной кислоты, который можно гидролизовать в концентрированной щелочи и получать, например, тринатриевую соль фосфонмуравьиной кислоты (фоскарнет):

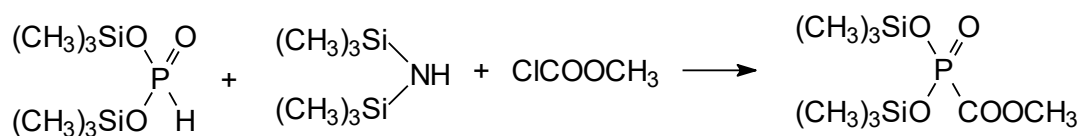


Однако для получения фоскарнета в качестве активного начала лекарственного средства запатентованы способы, в которых в качестве исходного соединения используют фосфористую кислоту. Её переводят в

бис(триметилсилиловый) эфир гексаметилдисилазаном или гексаметилдисилоксаном, например, по схеме:

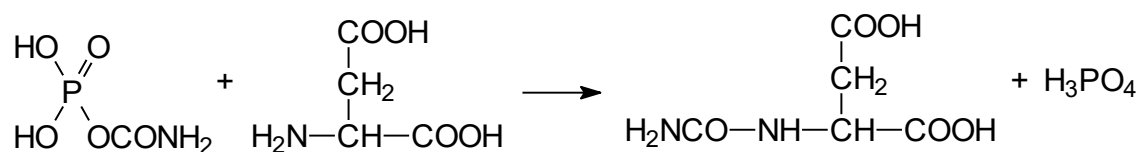


И далее действием гексаметилдисилазана и хлоркарбоната переводят бис(триметилсилил)фосфит в бис(триметилсилокси)фосфорилформиат:



Гидролиз триметилсилильных групп и карбоксилатной группы 20 %-ным раствором гидроксида натрия протекает с практически количественным выходом тринатриевой соли.

В ряду аминокислот, ацилированных фосфонуксусной кислотой, высокой биологической активностью выделяется N-фосфонацетил-L-аспарагиновая кислота (PALA). Это соединение блокирует катализируемую аспартаткарбамоилтрансферазой реакцию карбамоилфосфата и L-аспартата, протекающую с образованием карбамоиласпартата:



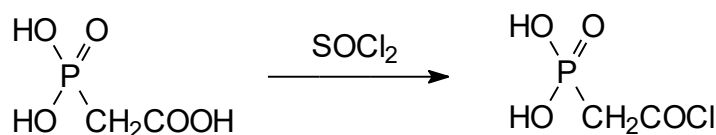
Это биохимическое превращение представляет собой начальную стадию биосинтеза пиримидиновых оснований, входящих в состав ДНК и РНК, и цитидинтрифосфата – макроэргического соединения в биосинтезе ДНК и РНК. В соответствии с этим блокировка аспартаткарбамоил-трансферазы приводит к остановке биосинтеза нуклеиновых кислот. Кристаллографические исследования аспартаткарбамоилтрансферазы показали, что в соответствии с антиметаболитным механизмом действия PALA связывается с активным

центром этого фермента, занимая место сразу двух субстратов – карбамоилфосфата и аспартата:

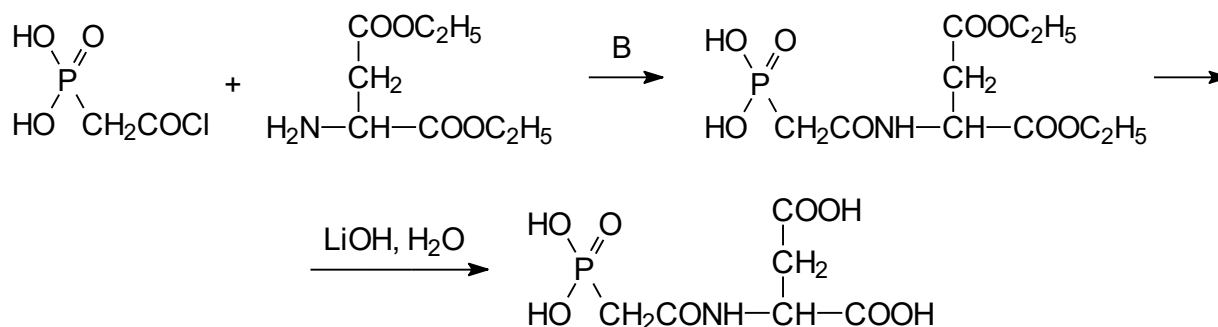


Перспективы использования PALA в качестве цитостатика с противораковым спектром действия ограничены рядом побочных эффектов. Определенный интерес представляют исследования возможности использования этого вещества в комбинированных препаратах.

Для синтеза PALA можно использовать ацилирование диэфира L-аспарагиновой кислоты хлорангидридом диэтилового эфира фосфонуксусной кислоты с последующим деалкилированием фосфонатного фрагмента действием триметилсилилбромида и гидролизом карбоксилатных групп гидроксидом лития. Можно также использовать цепочку превращений, в соответствии с которой на первой стадии из фосфонуксусной кислоты действием тионилхлорида при 50°C получают хлорангидрид по карбоксилатной группе:



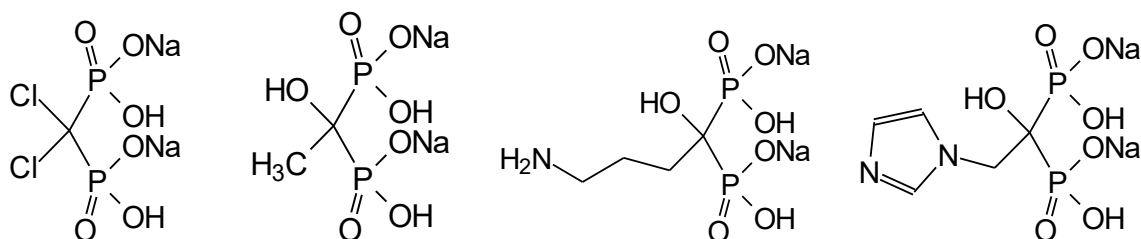
Далее в присутствии основания этим хлорангидридом ацилируют диэфир аспарагиновой кислоты и гидролизуют диэфир раствором гидроксида лития:



Для ацилирования аспарагиновой кислоты можно также использовать азид фосфонуксусной кислоты, образующийся из её гидразида при действии азотистой кислоты.

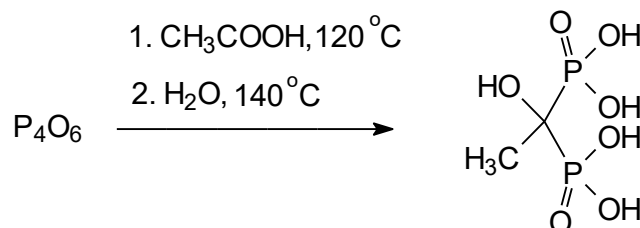
Важная группа фармакологически активных фосфорорганических соединений представлена бисфосфонатами, которые используются для лечения остеопороза и других нарушений обмена веществ в костной ткани. Минеральные и клеточные составляющие костной ткани постоянно обновляются. Для растворения старой минеральной основы костей, состоящей в основном из гидроксиапатита, и коллагена предназначены клетки, которые называют остеокластами. Новая структура формируется остеобластами. Понятно, что активность этих клеток должна быть согласована для того, чтобы структурные и количественные характеристики минеральной составляющей костной ткани всегда были постоянными. Повышенная активность остеокластов вызывает остеопороз, при котором происходит снижение прочностных показателей костной ткани, кости становятся хрупкими, причем в первую очередь повышается риск переломов шейки бедра и позвонков. Аномальный обмен минеральных составляющих является следствием и злокачественного перерождения клеток костной ткани.

Оказалось, что скорость растворения минеральной компоненты костной ткани можно понизить с помощью фосфорорганических соединений, представляющих собой структурные аналоги пиррофосфорной кислоты. В качестве примера можно привести структуры клодроната, этидроната, алендроната и золендроната:

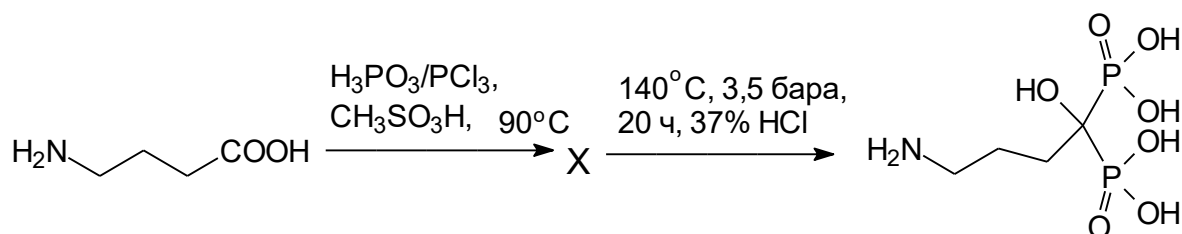


Оптимальные лекарственные свойства демонстрируют соединения с атомом азота в структурном элементе, присоединенном к мостиковому атому углерода, и с гидроксильной группой у этого атома. Причем "золотым" стандартом является алендронат. Именно с этим препаратом сравнивают сейчас все новые соединения, претендующие на роль средств для лечения остеопороза и злокачественных опухолей на костной ткани.

Для получения бисфосфонатов разработано множество способов. Наиболее интересны реакции, в которых мостиковый атом углерода образуется из карбоксильной группы в реакции с производными фосфористой кислоты. Так, например, этидроновая кислота может быть получена при взаимодействии уксусной кислоты с фосфористым ангидридом, который образуется при контролируемом окислении белого фосфора:



В синтезе алендроновой кислоты реакцию образования PC-связей нужно проводить в присутствии сильных кислот для защиты от фосфорилирования аминогруппы исходного соединения – γ -аминомасляной кислоты. В общих чертах получение алендроновой кислоты описывается схемой:



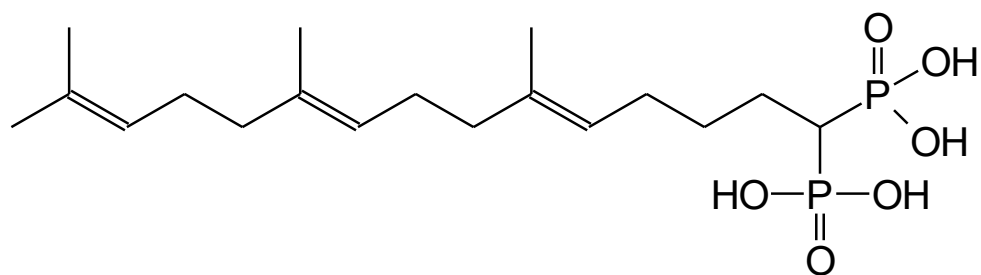
Основная реакция протекает в присутствии метансульфоуксусной кислоты. Полученную реакционную смесь, содержащую продукты поликонденсации алендроновой кислоты и другие её производные (X), в течение нескольких

часов нагревают с концентрированной соляной кислотой в очень жёстких условиях для гидролиза образовавшихся амидных, эфирных и ангидридных связей.

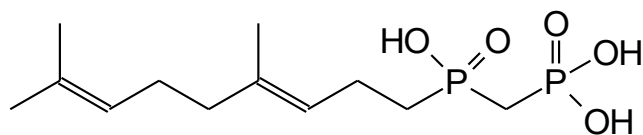
При приеме бисфосфонатов через рот усваивается всего лишь несколько процентов от введенного количества препарата; в соответствии с этим биодоступность этих веществ нуждается в улучшении. Однако в отличие, например, от фоскарнета эти вещества очень медленно выводятся из организма, и принимать их пролонгированные лекарственные формы можно один раз в неделю или даже в месяц. Лечение бисфосфонатами должно сопровождаться приёмом витамина D₃ и препаратов кальция.

Применение бисфосфонатов для лечения остеопороза и рака костной ткани сопровождается рядом неприятных побочных эффектов, даже в тех случаях, когда эти препараты относятся к бисфосфонатам третьего поколения (золендронат).

Пирофосфорная кислота в составе изопентенилпирофосфата и диметилаллилпирофосфата принимает участие в биосинтезе стероидных соединений. В соответствии с этим приём бисфосфонатов для лечения остеопороза может осложняться снижением уровня стероидных гормонов. В то же время этот эффект может быть использован для подавления биосинтеза холестерина. Одним из эффективных антигиперхолестеринемических соединений является бисфосфонатный аналог фарнезилпирофосфата формулы:

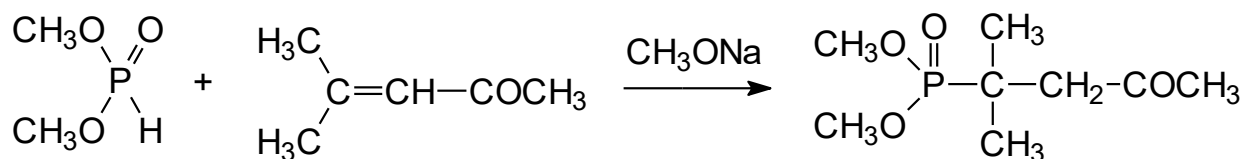


Такие же свойства показывает структурный аналог геранилпирофосфата с фосфонатной и фосфинатной группами:



Эти соединения являются антиметаболитами соответствующих эфиров фарнезола или гераниола и пирофосфорной кислоты, из которых образуется сквален – исходное соединение для биосинтеза всех стероидных гормонов и липидов.

Широким спектром фармакологической активности отличается полученный в пятидесятые годы прошлого века в Казанском Университете диметиловый эфир 1,1-диметил-3-кетобутилфосфоновой кислоты, который получают по реакции Пудовика из диметилфосфита и изобутирилметилкетона (окиси мезитила):



Многолетние клинические испытания позволили выявить у этого соединения антиацидотические, мембраностабилизирующие, вазоактивные, нейропротекторные, кардио- и нейротропные, антиагрегантные, противоаллергические, иммунокорригирующие, антигипоксические, антиоксидантные, бактериостатические, ранозаживляющие и радиопротекторные свойства.

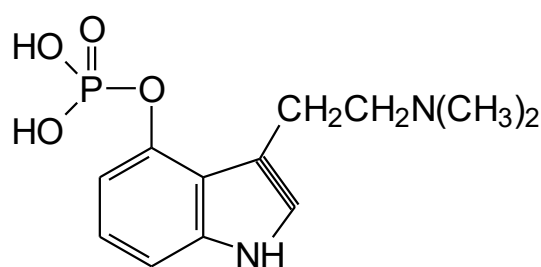
Под названием димефосфон этот кетофосфонат применяется в первую очередь в качестве антиацидемического средства. Для нормализации кислотно-основного состояния (КОС) крови обычно используют соединения, включающиеся в буферные системы организма. В частности, для повышения значения рН крови можно внутривенно вводить раствор бикарбоната натрия или трис(гидроксиметил)метиламина (ТРИС). В отличие от этого димефосфон нормализует КОС при ацидозах, вызванных, например, воспалением лёгких или

болезнями почек, путём активации тканевого метаболизма и усиления кровотока. Кроме того, димефосфон вызывает расширение кровеносных сосудов в мозге, оказывая при этом ноотропное, антидепрессивное действие. Улучшение кровообращения в центральной нервной системе сопровождается рядом других положительных эффектов, что позволяет рекомендовать его для лечения инсульта и травм головного мозга.

В качестве средства для наружного применения димефосфон оказывает противовоспалительное и антисептическое действие. Он является иммуномодулятором, активирует антиоксидантные системы крови, защищая от окисления тиольную группу глутатиона,

Димефосфон представляет собой диметилфосфонат, который может выступать в качестве ацилатора, однако в отличие от таких соединений, как диметилсульфат, димефосфон проявляет антимуtagenные и радиопротекторные свойства.

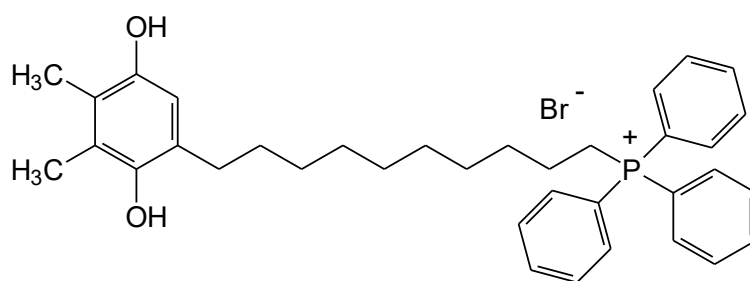
Еще одна область применения эфиров кислот фосфора представлена фосфатными производными фармакологически активных соединений. Такие пролекарства отличаются улучшенными фармакокинетическими показателями. Интересно, что фосфорилирование с целью повышения растворимости в воде используется и в живой природе. В качестве примера можно привести микотоксин галлюциногенных грибов псилоцибин:



Психозы с галлюцинациями вызывает псилоцин, образующийся из псилоцибина в результате гидролитического отщепления фосфатной группы. По аналогии с этим могут быть получены, например, фосфатные производные

на основе стероидных гормонов. Такие пролекарства демонстрируют улучшенные фармакокинетические показатели.

Структурный элемент трифенилфосфония может быть использован для фиксации в клеточной мембране соединения с фармакофорной группой. В частности, под руководством академика РАН В.П.Скулачёва (МГУ им. М.В.Ломоносова) был получен эффективный ингибитор радикальных реакций, запускаемых в организме активными формами кислорода. Он представляет собой 2,3-диметилгидрохинон, к которому через дециленовый линкер присоединена трифенилфосфониевая группа:



Это соединение было выбрано из большого числа аналогов с различной длиной и различным строением линкера, объединяющего гидрохиноновую и трифенилфосфониевую структурную единицу.

Испытывался, конечно, и препарат на основе 6-метил-2,3-диметоксигидрохинона, который входит в состав убихинона (витамин Q₁₀), однако оптимальные свойства показало соединение с фармакофорной гидрохиноновой группой из молекулы пластохинола. На его основе разработаны лекарственные формы, которые замедляют процессы старения в различных органах и тканях. В частности, этот препарат входит в состав глазных капель «Визомитин», которые рекомендованы для профилактики и лечения катаракты.

Вопросы для самоконтроля:

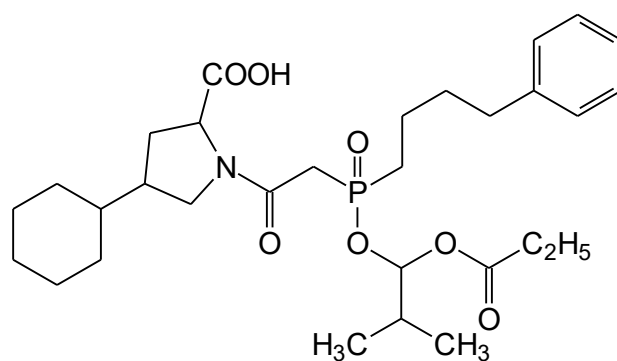
1. Рассказать о токсичных производных фосфорной кислоты.
2. Расскажите о применении фосфорорганических соединений в фармакологии.
3. Инсектицидная активность соединений фосфора.
4. Фунгицидная активность производных кислот фосфора.
5. Гербицидная активность производных кислот фосфора.
6. Рассказать о лекарственных препаратах на основе кислот фосфора.
7. Какие перспективные соединения с инсекто-акарицидной активностью для использования их в быту и в сельском хозяйстве вам известны?
8. Перечислите недостатки лекарственных препаратов на основе кислот фосфора.
9. Назовите главную задачу при синтезе ингибиторов протеаз.
10. Что такое реакция фосфорилирования?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

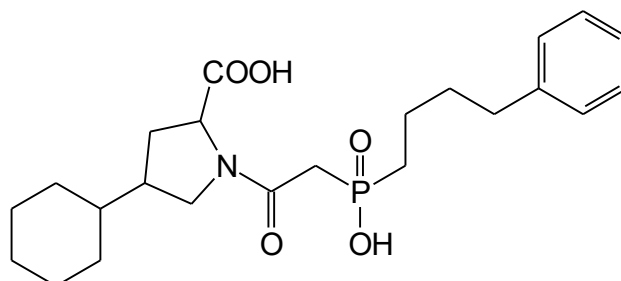
В течение многих лет систематическое изучение зависимости структура-активность в ряду органических производных кислот фосфора проводилось только на соединениях с фосфорилирующей способностью. В результате этих исследований было получено много перспективных соединений с инсекто-акарицидной активностью для использования их в быту и в сельском хозяйстве и организовано их производство.

Некоторые из этих соединений использовались также для лечения глаукомы. Тем не менее, уже в семидесятые годы XX века были свёрнуты все работы по синтезу новых фосфорорганических средств борьбы с членистоногими вредителями, поскольку вероятность обнаружения соединений, преодолевающих перекрёстную резистентность у членистоногих, ничтожно мала. Отказались от лечения ингибиторами холинэстеразы глаукомы и паразитарных инфекций и фармакологи. Это связано с необратимым характером ингибирования этого фермента в результате его фосфорилирования.

Однако ферменты с гидролазной активностью, относящиеся прежде всего к протеиназам, могут избирательно ингибироваться пептидомиметиками, в составе которых присутствуют фосфорсодержащие функциональные группы. В качестве примера можно привести средство для лечения гипертонии и некоторых видов хронической сердечной недостаточности фосиноприл:



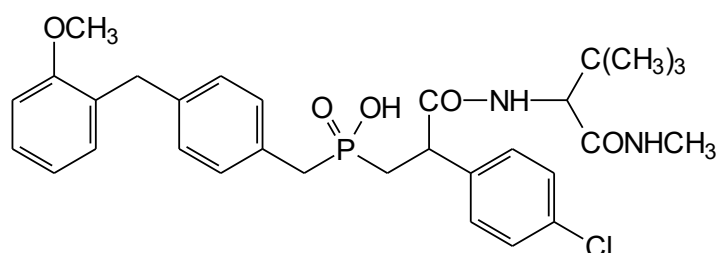
Фосиноприл (фозиноприл, fosinopril) представляет собой пролекарство. В организме он трансформируется с разрывом эфирной связи у атома фосфора и превращается в фосиноприлат, блокирующий ангиотензинпревращающий фермент (АПФ):



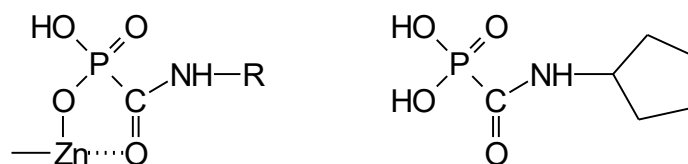
Под действием АПФ неактивный додекапептид ангиотензин I (Асп-Арг-Вал-Тир-Иле-Гис-Про-Фен-Гис-Лей) отщепляет две аминокислоты с С-конца и превращается в стимулирующий тонус кровеносных сосудов декапептид ангиотензин II. Обратимая блокировка этой пептидазы приводит к снижению уровня ангиотензина II.

Ещё одна группа (семейство) участвующих в протеолитических реакциях ферментов представлена матриксными металлопротеиназами (ММП, ММР), которые играют важную роль в обменных процессах в межклеточных средах. Они представляют собой цинк-зависимые эндопротеиназы, которые предназначены для деградации белков внеклеточного матрикса. ММП участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе и в других процессах, связанных с деградацией соединительной ткани. Экспрессия ММП повышена в таких патологических состояниях, как воспалительные процессы, метаболические заболевания костной ткани, рост злокачественных опухолей, метастазирование, ангиогенез и др. С ними связаны такие заболевания, как периодонтит, гепатит, гломерулонефрит, атеросклероз, эмфизема, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера. Подобраны методики лечения с участием ингибиторов ММП таких заболеваний, как СПИД и рак.

Механизм избирательного ингибирования отдельных представителей этого семейства эндопротеиназ может быть основан на структурном подобии пептидомиметиков и соответствующих аминокислотных последовательностей в гидролизуемом белке. Уже проходят клинические испытания препараты с сульфоновыми и фосфинатными структурными элементами, например, соединение формулы:



Однако блокировать матриксные металлопротеиназы могут и достаточно простые фосфорорганические соединения, образующие прочные связи с участвующим в работе этих ферментов ионом цинка, например, N-циклопентилкарбамоилфосфоновая кислота:



Здесь представлено всего лишь несколько примеров использования фосфорорганических соединений для лечения заболеваний, ассоциированных с протеазами. Показано, что блокаторы протеаз могут найти применение для лечения таких инфекционных заболеваний, как туберкулёз или малярия, а также в комплексной терапии вирусных заболеваний.

Главная задача при синтезе ингибиторов протеаз состоит в получении высокоизбирательных соединений, действие которых направлено только на фермент, участвующий в развитии болезни. Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что ключевым структурным элементом в составе таких препаратов могут быть фосфонатные и фосфинатные группы.

Лекарственные препараты на основе кислот фосфора отмечены рядом недостатков: у них плохая биодоступность из-за высокой полярности, затрудняющей их транспорт через клеточные мембраны, кроме того, они могут вызывать остеонекроз, но все эти отрицательные эффекты могут быть преодолены путём использования лекарственных форм с соответствующими носителями или препаратов нового поколения, в составе которых фосфонатные и фосфинатные группы связаны с новыми противоионами или защищены легко отщепляемыми функциональными группами с образованием пролекарств.

Получение новых высокоэффективных и селективных фосфорорганических ингибиторов протеаз, уреаз, гексокиназ и других белков, участвующих в развитии патологических процессов, уже стало одним из важных направлений в работе научных коллективов, занимающихся разработкой и внедрением новых лекарств.

ГЛОССАРИЙ

Аллотропия - явление, при котором один и тот же элемент может образовать несколько простых веществ, а образуемые при этом простые вещества - аллотропными модификациями.

Атом - электронейтральная частица, состоящая из положительно заряженного ядра и компенсирующих его заряд электронов.

Валентные электроны – наименее прочно связанные с ядром электроны атома, которые участвуют в образовании химических связей (по латыни «валенс» - связь). Правильнее говорить о валентной электронной оболочке.

Валентная электронная оболочка – наименее прочно связанная с ядром внешняя часть электронной оболочки атома, которая участвует в образовании химических связей и при этом изменяется.

Координационное число — количество заместителей у атома фосфора. Может варьироваться от 1 до 6.

Материя – всеобщая категория, обозначающая всё то, что реально находится в Природе. Существует в виде материальных объектов – частиц и состоящих из них тел, в пространстве и во времени. Материя вечна и неуничтожима.

Молекула - наименьшая частица химического вещества, обладающая всеми его химическими свойствами.

Органическая химия – химия соединений углерода (за исключением кислот H_2CO_3 , HCN , HSCN с 1 атомом углерода в молекуле и их солей). Из 15 миллионов изученных химиками веществ органических – более 14 миллионов. Число же принципиально возможных органических веществ – бесконечно.

Органические вещества – основа жизни. Название «органические» они получили именно потому, что впервые такие вещества были выделены из живых организмов.

Радикал – нейтральная реально существующая частица, состоящая из одного или нескольких атомных остовов и общей для них электронной оболочки и обладающая одним или несколькими неспаренными электронами (аналог молекулы, но с неспаренным электроном).

Большинство радикалов – химически очень активные короткоживущие частицы.

Пример: метильный радикал $-\text{CH}_3$

Реакция Арбузова, реакция Михаэлиса — Беккера — методы получения фосфорорганических соединений путём взаимодействия эфиров кислот фосфора (III) с алкилгалогенидами.

Фосфорилирование — каталитическое или гомолитическое присоединение веществ, содержащих связь $\text{P}-\text{H}$, к ненасыщенным и карбонильным соединениям.

Фосфорорганическая химия — наука, изучающая синтез и свойства фосфорорганических соединений — органических веществ, в которых атом фосфора связан с углеродсодержащими радикалами и гетероатомами (кислородом, серой, азотом, галогенами).

Фосфорорганические соединения представляют собой класс соединений, в которых атом фосфора связан с органическими радикалами (углеводородными группами) через ковалентные связи.

В зависимости от степени окисления фосфора и характера заместителей различают несколько основных типов:

- Фосфины (R_3P) — трёхзамещённые органические соединения фосфора с валентностью III.
- Фосфоксиды ($R_3P=O$) — продукты окисления фосфинов, содержащие двойную связь $P=O$.
- Фосфаты и фосфонаты $(RO)_3P=O$ и RPO_3H_2 — соединения, где фосфор находится в степени окисления +5 и связан с кислородными заместителями.
- Фосфониевые соли ($R_4P^+X^-$) — четвертичные соли фосфора, применяемые в качестве катализаторов и фазовых переносчиков.

Фосфины — трёхзамещённые органические соединения фосфора с валентностью III (R_3P). Подразделяются на первичные (RPH_2), вторичные (R_2PH) и третичные (R_3P). R – Радикал.

Хелатирование — процесс образования комплексов с участием кислорода фосфорильной группы, который повышает устойчивость комплексов.

Химия – наука о веществах и таких превращениях их друг в друга, при которых ядра атомов не изменяются, а также о явлениях, сопровождающих эти превращения.

Химические связи – взаимодействия между атомами, образованные в результате их взаимодействия и соединяющие их в единую более крупную химическую частицу, при образовании химической связи изменяется строение валентных электронных оболочек.

Химический элемент - каждый отдельный вид атомов, характеризующийся определенным положительным зарядом ядра.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 1

Фундаментальные физические и физико-химические постоянные

Атомная единица массы, а. е. м.	$m_H = 1,66 \cdot 10^{-27} \text{ кг}$
Масса покоя нейтрона	$m_n = 1,675 \cdot 10^{-27} \text{ кг}$
Масса покоя протона	$m_p = 1,673 \cdot 10^{-27} \text{ кг}$
Масса покоя электрона	$m_e = 9,11 \cdot 10^{-31} \text{ кг}$
Молярный объем идеального газа	
• при нормальных физических условиях	
	$V_{\text{мол.}} = 2,241 \cdot 10^{-2} \text{ м}^3/\text{моль} = 22,4 \text{ л /моль}$
• при стандартных условиях	
	$V_{\text{мол.}}^0 = 2,447 \cdot 10^{-2} \text{ м}^3/\text{моль} = 24,5 \text{ л/моль}$
Постоянная Планка	$h = 6,63 \cdot 10^{-34} \text{ Дж} \cdot \text{с}$
Постоянная Фарадея	$F = 9,65 \cdot 10^4 \text{ Кл/моль}$
Скорость света	$c = 3,00 \cdot 10^8 \text{ м/с}$
Стандартная температура	298,15 К (25°C)
Стандартное давление	$1,013 \cdot 10^5 \text{ Па (1 атм.)}$
Молярная газовая постоянная	$R = 8,314 \text{ Дж/(К} \cdot \text{моль)}$
Постоянная Авогадро	$N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$
Элементарный электрический заряд	$e = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ Кл}$
Нормальные физические условия:	
	273,1115 К (0°C), 101,3 кПа (760 мм рт. ст., 1,033 кг/см ²)
Стандартные условия:	
	298,15 К (25°C), 101,3 кПа (760 мм рт. ст., 1,033 кг/см ²)

**Округлённые значения относительных атомных масс
важнейших химических элементов**

Азот	N	14	Марганец	Mn	55
Алюминий	Al	27	Медь	Cu	64
Аргон	Ar	40	Мышьяк	As	75
Барий	Ba	137	Молибден	Mo	96
Бор	B	11	Натрий	Na	23
Бром	Br	80	Неон	Ne	20
Ванадий	V	51	Никель	Ni	59
Висмут	Bi	209	Олово	Sn	119
Водород	H	1	Платина	Pt	195
Вольфрам	W	184	Ртуть	Hg	201
Гелий	He	4	Свинец	Pb	207
Железо	Fe	56	Сера	S	32
Золото	Au	197	Серебро	Ag	108
Йод	I	127	Сурьма	Sb	122
Кадмий	Cd	112	Титан	Ti	48
Калий	K	39	Углерод	C	12
Кальций	Ca	40	Фосфор	P	31
Кислород	O	16	Фтор	F	19
Кобальт	Co	59	Хлор	Cl	35,5
Кремний	Si	28	Хром	Cr	52
Магний	Mg	24	Цинк	Zn	65
			Цезий	Cs	133

Греческий алфавит

Прописные	Строчные	Название		Произношение
Α	α	άλφα	альфа	[а] (краткое или долгое)
Β	β	βητα	бета	[б]
Γ	γ	γαμμα	гамма	[г]
Δ	δ	δελτα	дельта	[д]
Ε	ε	εψιλον	эпсилон	[е] (всегда краткое)
Ζ	ζ	ζητα	дзета	[дз]
Η	η	ητα	эта	[е] (всегда долгое)
Θ	θ	θητα	тета	[т]
Ι	ι	ιωτα	иота	[и] (краткое или долгое)
Κ	κ	καππα	каппа	[к]
Λ	λ	λαμβδα	ламбда	[л] (... как латинское <i>l</i>)
Μ	μ	μυ	ми	[м]
Ν	ν	νυ	ни	[н]
Ξ	ξ	ξι	кси	[кс]
Ο	ο	ο μικρον	о микрон	[о] (всегда краткое)
Π	π	πι	пи	[п]
Ρ	ρ	ρω	ро	[р]
Σ	σ	σιγμα	сигма	[с]
Τ	τ	ταυ	тау	[т]
Υ	υ	υψιλον	ипсилон	[и] французское или [й]
Φ	φ	φι	фи	[ф]
Χ	χ	χι	хи	[х]
Ψ	ψ	ψι	пси	[пс]
Ω	ω	ωμεγα	омега	[о] (всегда долгое)

Названия и символы некоторых химических элементов

Название			Символы	
Русское	Латинское	Происхождение	Написание	Произношение
Азот	<i>Nitrogenium</i>	греч. рождающий селитру	N	эн
Алюминий	<i>Aluminium</i>	лат. квасцы	Al	алюминий
Барий	<i>Barium</i>	греч. тяжелый	Ba	барий
Бор	<i>Borum</i>	лат. бура	B	бор
Бром	<i>Bromum</i>	греч. зловонный	Br	бром
Водород	<i>Hydrogenium</i>	греч. рождающий воду	H	аш
Гелий	<i>Helium</i>	греч. Солнце	He	гелий
Железо	<i>Ferrum</i>	лат. железо	Fe	феррум
Золото	<i>Aurum</i>	лат. желтый	Au	аурум
Иод	<i>Iodum</i>	греч. фиолетовый	I	иод
Калий	<i>Kalium</i>	араб. сода	K	калий
Кальций	<i>Calcium</i>	лат. известь	Ca	кальций
Кислород	<i>Oxygenium</i>	греч. рождающий кислоты	O	о
Кремний	<i>Silicium</i>	лат. кремень	Si	силициум
Магний	<i>Magnesium</i>	греч. город в Малой Азии	Mg	магний
Марганец	<i>Manganum</i>	нем.	Mn	марганец
Медь	<i>Cuprum</i>	греч. от назв. о. Кипр.	Cu	купрум
Натрий	<i>Natrium</i>	лат. едкий	Na	натрий
Неон	<i>Neon</i>	греч. новый	Ne	неон
Никель	<i>Niccolum</i>	нем. злой дух Николас	Ni	никель
Ртуть	<i>Hydrargerum</i>	лат. серебряная вода	Hg	гидраргирум
Свинец	<i>Plumbum</i>	лат. свинец	Pb	плюмбум
Сера	<i>Sulfur</i>	санскритск. светложелтый	S	эс
Серебро	<i>Argentum</i>	греч. светлый	Ag	аргентум
Углерод	<i>Carboneum</i>	лат. уголь	C	цэ
Фосфор	<i>Phosphorus</i>	греч. несущий свет	P	пэ
Фтор	<i>Fluorum</i>	лат. разрушающий	F	фтор
Хлор	<i>Clorum</i>	греч. зеленовато-желтый	Cl	хлор
Хром	<i>Cromium</i>	греч. цвет	Cr	хром
Цинк	<i>Zinkum</i>	нем. цинк	Zn	цинк

Список литературы

1. Bratash G.S. /1,4:3,6-DIANHYDROHEXITES// В сборнике: BIO Web of Conferences. International Scientific and Practical Conference “Methods for Synthesis of New Biologically Active Substances and Their Application in Various Industries of the World Economy – 2023” (MSNBAS2023). Les Ulis, 2024. С. 01003.
2. Браташ Г.С., Белопухов С.Л., Дмитриевская И.И. / Исследование инсектицидной активности соединений на основе 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита// В сборнике: Актуальные тенденции в развитии агрономической науки. Сборник международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию со дня рождения доктора биологических наук, профессора, академика РАН, Заслуженного деятеля науки России Г.П. Гамзикова. Новосибирск, 2023. С. 52-55.
3. Белопухов С.Л., Браташ Г.С., Дмитриевская И.И., Елисеева О.В. /Модификация олиготионфосфатов на основе 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита для изучения их инсектицидной активности. //Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 72. № 12. С. 1-8.
4. Анфилов К.Л., Курочкина Г.И., Г.С. Браташ, Грачев М.К. /Фосфорилирование 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита. //ЖОХ, 2019. Том 89, №5, С. 750-755.
5. Bratash G.S., Grachev M.K., Kurochkina G.I., Vasyanina L.K., Nifantiev E.E./ HYDROXYOLIGOPHOSPHITES AND -PHOSPHONITES ON THE BASIS OF 1,4:3,6-DIANHYDRO-D-SORBITOL //Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements 2005. Т. 180. №11. P. 2593-2599.
6. Браташ Г.С., Грачев М.К., Курочкина Г.И., Нифантьев Э.Е./ Олигофосфиты на основе 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита. /Необычно низкая

- реакционная способность вторичных гидроксильных групп // ЖОХ, 2005. Т. 75. № 11. С. 1931-1932.
7. Курочкина Г.И., Браташ Г.С., Грачев М.К., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. /Олигофосфорилирование 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита хлорангидридом диэтиламида фенилфосфонистой кислоты //ЖОХ, 2004. Т. 74. № 8. С. 1405-1406.
 8. Курочкина Г.И., Браташ Г.С., Соболева Н.О., Васянина Л.К., Грачев М.К., Нифантьев Э.Е. /Направленное тозилрование 1,4:3,6-диангидро-D-маннита и -D-сорбита //ЖОХ, 2004. Т. 74. № 10. С. 1739-1742.
 9. Курочкина Г.И., Браташ Г.С., Грачев М.К., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. /Особенности фосфорилирования 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита амидохлорангидридами фенилфосфонистой и фосфористой кислот. Подход к направленному синтезу олигофосфитов и –фосфонитов// Доклады Академии наук, 2004, том 397, № 2, с. 210-213.
 10. Г.И. Курочкина, Г.С. Браташ, Н.О. Соболева, Л.К. Васянина, М.К. Грачев, Э.Е. Нифантьев /Направленное тозилрование 1,4:3,6-диангидро-D-маннита и -D-сорбита// Журнал общей химии, 2004, том 74, выпуск 10, с.1739-1742.
 11. Г.С. Браташ, А.В. Миронычева, Г.И. Курочкина, Л.К. Васянина, М.К. Грачев, Э.Е. Нифантьев /Синтез и физико-химическое исследование тозилрованных производных 1,4:3,6-диангидро-D-маннита и -D-сорбита// Научные труды МПГУ серия: естественные науки (сборник статей), 2004, с. 171-178.
 12. Г.С. Браташ, Г.И. Курочкина, М.К. Грачев, К.Л. Анфилов, Э.Е. Нифантьев /Олигофосфиты и –фосфониты на основе 1,4:3,6-диангидро-D-сорбита// Научные труды МПГУ серия: естественные науки (сборник статей), 2005, с. 302-307.

13. G.S. Bratash, G.I. Kurochkina, M.K. Gratchev, L.K. Vasyanina, E.E. Nifantiev /Directed synthesis of oligophosphorylated 1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol derivatives. Third International Symposium “MOLECULAR DESIGN AND SYNTHESIS OF SUPRAMOLECULAR ARCHITECTURES”// Kazan. Russia. 20-24 September, 2004.
14. Белопухов С.Л., Трухачев В.И., Браташ Г.С. Физико-химические методы контроля: химическая и радиационная защита. Москва, РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева. 2025. 121 с.

Учебное пособие

**Браташ Георгий Сергеевич
Белопухов Сергей Леонидович**

**ХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Учебное пособие

ISBN

РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева

Москва, Тимирязевская ул. 49

2026

179