


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра органической химии

УТВЕРЖДАЮ




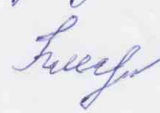
Зав. кафедрой,
канд. хим. наук, доцент.

 С. Г. Кострюков

«14» июня 2019 г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

«Разработка препаративного метода синтеза аминотетрафосфоновой
кислоты»

Автор дипломной работы	14.06.2019		Н. В. Ермолаев
Обозначение дипломной работы	ДР-02069964-04.05.01-05-19		
Специальность	04.05.01 – Фундаментальная и прикладная химия		
Руководитель работы:			
канд. хим. наук, доц.	14.06.2019		С. Г. Кострюков
Нормоконтролер:			
преподаватель	14.06.2019		Е. В. Безрукова
Рецензент			
канд. хим. наук, доц.	14.06.2019		Е. П. Коновалова

Саранск
2019


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра органической химии

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой,

канд. хим. наук, доцент.

 С.Г. Кострюков

«14» февраля 2019 г.

**ЗАДАНИЕ НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
(в форме дипломной работы)**

Студент Ермолаев Н. В.

1 Тема «Разработка препаративного метода синтеза аминотилфосфоновой кислоты»

Утверждена приказом по Мордовскому ГУ № 1013 – с от 14.02.2019 г.

2 Срок предоставления работы к защите: 26.06.2019 г.

3 Исходные данные для научного исследования: анализ литературных данных

4 Содержание дипломной работы:

4.1 Аналитический обзор

4.2 Экспериментальная часть

4.3 Обсуждение результатов

5 Другие разделы дипломной работы: введение, выводы, список использованных источников

Руководитель работы 14.02.19


подпись

С. Г. Кострюков

к исполнению приняла 14.02.19


подпись

Н. В. Ермолаев

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 75 страниц текста, 6 рисунков, 1 таблицу, 1 схему и 37 библиографических источников.

Ключевые слова: АМИНОМЕТИЛЕНФОСФОНОВАЯ КИСЛОТА, АМИНОДИМЕТИЛЕНФОСФОНОВАЯ КИСЛОТА, АМИНОТРИМЕТИЛЕНФОСФОНОВАЯ КИСЛОТА, N-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)АЦЕТАМИД, ФТАЛИМИД, N-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)БЕНЗАМИД, 1,3-БИС(ГИДРОКИМЕТИЛ)МОЧЕВИНА, ЯМР ^{31}P .

Цель работы:

- Подбор и анализ литературных данных по методам синтеза аминометилфосфоновой кислоты;
- Выбор наиболее оптимального способа синтеза аминометилфосфоновой кислоты.

Методы исследования:

- ИК спектроскопия, ЯМР ^{13}C , ^{31}P , ^1H спектроскопия, УФ спектрофотометрия.

Полученные результаты:

- Была изучены следующие методы получения АМФК:
 - 1) реакция триацетилпергидро-1,3,5-триазина с треххлористым фосфором;
 - 2) реакция N-гидроксиметилацетамида с треххлористым фосфором;
 - 3) реакция фталимида с параформом и фосфоновой кислотой;
 - 4) реакция N-гидроксиметилбензамида с треххлористым фосфором;
 - 5) реакция 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины с треххлористым фосфором.

Показано, что наиболее приемлемым способом синтеза АМФК является реакция N-гидроксиметилбензамида с треххлористым фосфором.

Область применения:

- органическая химия

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1 Обзор литературных данных: Физические свойства. Существующие способы синтеза аминометилфосфоновой кислоты	6
2 Обсуждение результатов	24
2.1 Синтез исходных соединений	24
2.2 Синтез аминометилфосфоновой кислоты из триазина	27
2.3 Синтез аминометилфосфоновой кислоты из N-гидроксиметилацетамида	30
2.4 Синтез аминометилфосфоновой кислоты из фталимида	32
2.5 Синтез аминометилфосфоновой кислоты из N-гидроксиметилбензамида	34
2.6 Синтез аминометилфосфоновой кислоты из 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины	35
3 Экспериментальная часть	37
3.1 Синтез гексагидро-1,3,5-триацетил-s-триазина	38
3.2 Получение N-(гидроксиметил)ацетамида	38
3.3 Получение фталимида	39
3.4 Получение N-(гидроксиметил)бензамида	39
3.5 Получение 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины	40
3.6 Получение аминометилфосфоновой кислоты из триазина	40
3.7 Получение аминометилфосфоновой кислоты из N-гидроксиметилацетамида	41
3.8 Получение аминометилфосфоновой кислоты из N-(гидроксиметил)бензамида	42
3.9 Получение аминометилфосфоновой кислоты из 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	44
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	45
Приложение А	49

ВВЕДЕНИЕ

Аминопроизводные фосфоновых кислот широко применяются в различных областях науки и техники. Их способность предотвращать в субстехиометрических количествах осаждение из водных растворов солей кальция находит широкое применение в водоподготовке при ингибировании солеотложений в замкнутых циклах водооборотных систем («пороговый эффект»). Для этих целей используются нитрилотриметилфосфоновая и метилиминодиметилфосфоновая кислоты. Фосфонаты, интенсивно используются как ингредиенты стиральных порошков. Эти реагенты также применяют как ингибиторы коррозии и стабилизаторы пероксидных отбеливающих композиций. Применение фосфонатов охватывает также области получения пожароустойчивых полимеров, флотационного обогащения руд (поверхностно активные фосфонаты), а также технологии получения и разделения радиоактивных элементов. В последние годы обнаружена перспективность фосфонатов при создании так называемых «структурно-скроеных» материалов, мембран и катализаторов.

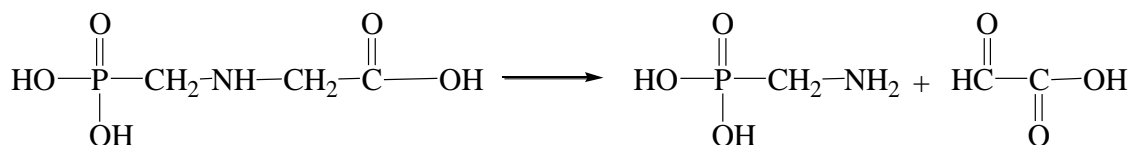
Высокая биологическая активность аминоксилфосфонатов позволяет широко применять их в качестве компонентов пестицидов в сельском хозяйстве. Нельзя также не упомянуть об уникальных возможностях применения фосфонатов в медицине в качестве терапевтических и диагностических препаратов [1]. Ежегодный промышленный мировой выпуск фосфонатов исчисляется тысячами тонн.

Аминометанфосфоновая кислота (1) представляет собой фосфорный аналог аминокислоты (глицина). N-Карбоксиметильное производное соединения (1), известное под торговым названием «Глифосат» находит широкое применение в качестве системного неселективного гербицида и по объему производства среди гербицидов занимает первое место [2].

1 Обзор литературных данных: Физические свойства. Существующие способы синтеза аминометанфосфоновой кислоты

Аминометилфосфоновая кислота ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_3\text{P}$) представляет собой слабую органическую кислоту с фосфоновой группой. Аминометилфосфоновая кислота представляет собой белый гигроскопичный, кристаллический порошок, плотностью $1,635 \text{ г / см}^3$, температурой плавления $300 \text{ }^\circ\text{C}$. Точка кипения – $358 \text{ }^\circ\text{C}$, при давлении в 760 мм рт. Растворим в воде, плохо в этаноле и других органических растворителях. Растворимость 50 мг / мл .

Это один из основных продуктов разложения гербицида глифосата ($\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$).



Аминометилфосфоновая кислота обладает низкой токсичностью, сравнимой с токсичностью глифосата, и поэтому считается, что он не представляет большей токсикологической проблемы, чем сам глифосат. Но может вызывать раздражение кожи, серьёзное раздражение глаз и дыхательных путей. Аминометилфосфоновая кислота дополнительно расщепляется оксидом марганца, который естественным образом встречается в почве на диоксид углерода и неорганический фосфат.

Подобно аминокарбоновым кислотам, α -аминофосфоновые кислоты, в том числе и аминометилфосфоновая, способны образовывать комплексы с рядом катионов металлов, в частности с Ni^{2+} и Cu^{2+} . По своей хелатирующей способности α -аминофосфоновые кислоты близки к аминокарбоновым кислотам, причем с увеличением числа фосфоновых групп в молекуле комплек-

сообразующая способность возрастает, и полиаминополиалкилфосфоновые кислоты оказываются эффективными комплексонами.

В литературе описаны многочисленные методы синтеза 1-аминоалкилфосфоновых кислот (1-аминоалкилфосфонаты). Примерное количество опубликованных до 2001 года статей (по данным Kafarski и Lejczak [2]) составляет более 6000 наименований. Все эти работы можно классифицировать в соответствии с ниже приведенной схемой:

1 Методы, основанные на одновременном образовании систем P–C–N [P + C + N → P–C–N]:

1.1 Метод Кабачника-Поля;

1.2 Амидоалкилирование сложных эфиров фосфора (III);

1.3 Амидоалкилирование галогенидов фосфора (III).

2 Методы, основанные на добавлении функций P–Н к некоторым связям C–N [P–Н → P–C–N] (гидрофосфонилирование и / или гидрофосфинилирование иминов и тризинов, гидразонов, азинов и оксимы, нитроны и нитрилы).

3 Методы, основанные на α-аминировании функционализированных алкилфосфонатов [P–C + N → P–C–N]:

3.1 Восстановительное аминирование 1-кетифосфонатов;

3.2 Нуклеофильное аминирование алкилфосфонатов;

3.3 Электрофильное аминирование алкилфосфонатов.

4 Методы, основанные на нуклеофильном замещении фосфорорганическими нуклеофилами [P + X–C–N → P–C–N + X].

5 Методы, основанные на модификациях углеродной цепи 1-аминоалкилфосфонатов [P–C(R)–N → P–C–(R*)–N]:

5.1 Нуклеофильное или электрофильное алкилирование производных фосфоноглицина;

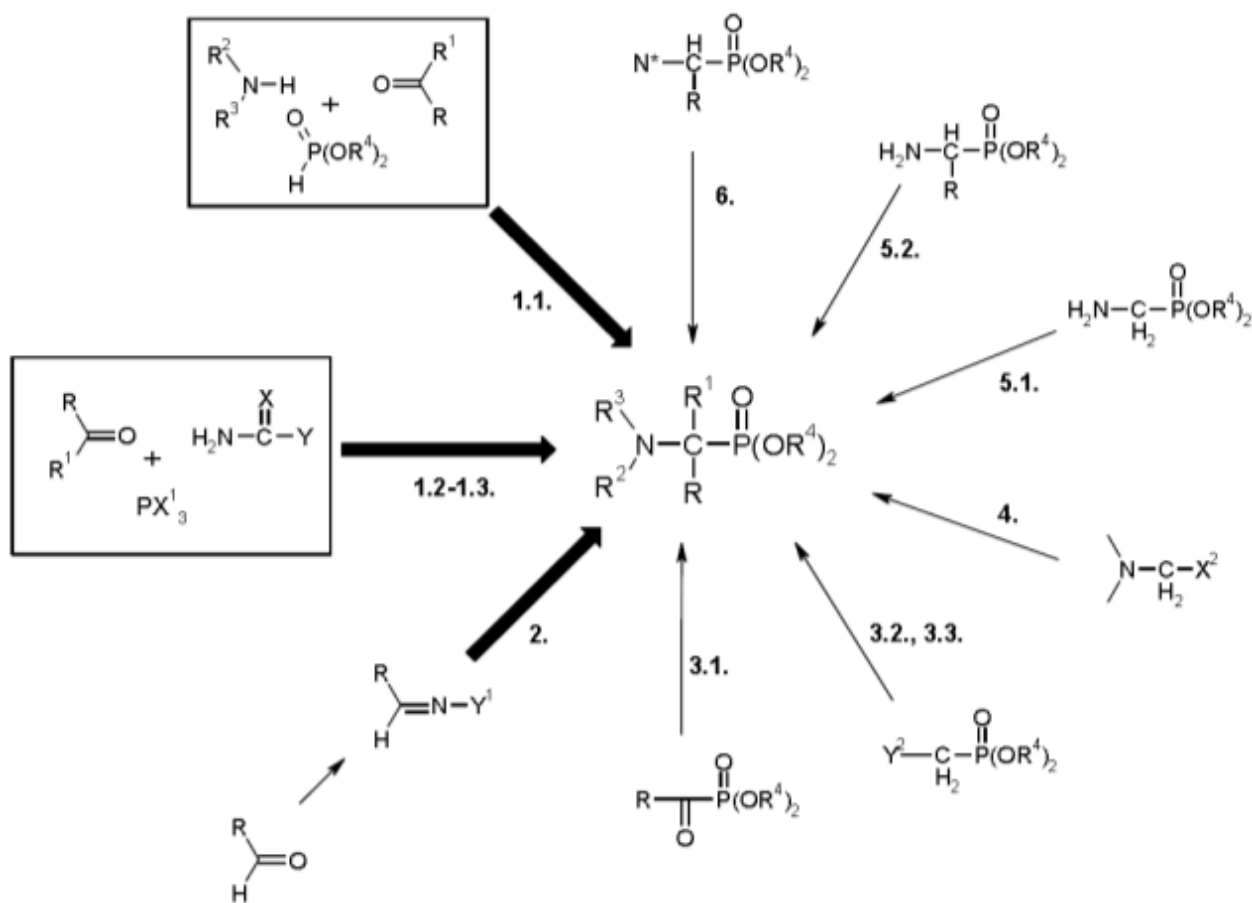
5.2 Модификации углеродной боковой цепи аминоалкилфосфонатов.

6 Методы, основанные на модификациях функций фосфора [P–C–N → P*–C–N] (окисление 1-аминоалкилфосфиновой кислоты в 1-аминоалкилфосфоновые аналоги).

7 Методы, основанные на модификациях азотистых функций [P–C–N → P–C–N*] (восстановление 1-азидо- и 1-нитроалкилфосфонаты, восстановление оксимов, гидразонов, азинов и потому подобное).

8 Другие методы.

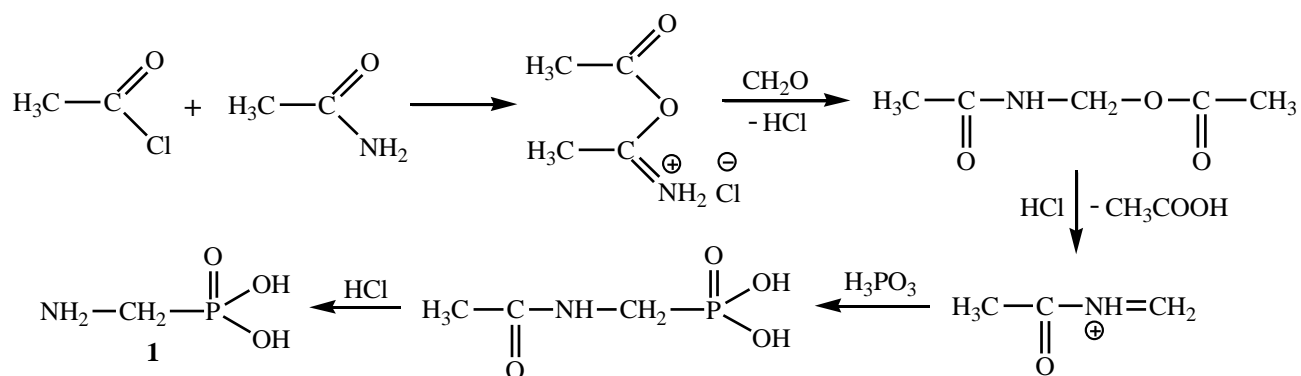
На ниже приведенной схеме приведена обобщенная схема методов



Однако не смотря на такое значительное количество способов стоимость синтеза аминометилфосфиновой кислоты остается высокой.

Из литературы [3] известна реакция Олексизина, которая представляет собой амидоалкилирование соединений фосфора (III) – фосфористой кислоты или трихлорида фосфора – посредством взаимодействия компонентов смеси фосфористой кислоты, амида и карбонильных соединений с последующим гидролизом с целью получения 1-аминоалканфосфиновых кислот.

Добавление карбонильных соединений к раствору фосфористой кислоты и амида сопровождается сильным экзотермическим эффектом. При этом получают N- ацилированные 1-аминоалкилфосфоновые кислоты. Гидролиз последних дает соответствующие 1-аминоалкилфосфоновые кислоты. Ниже представлена схема получения соединения (1) по реакции Олексизина

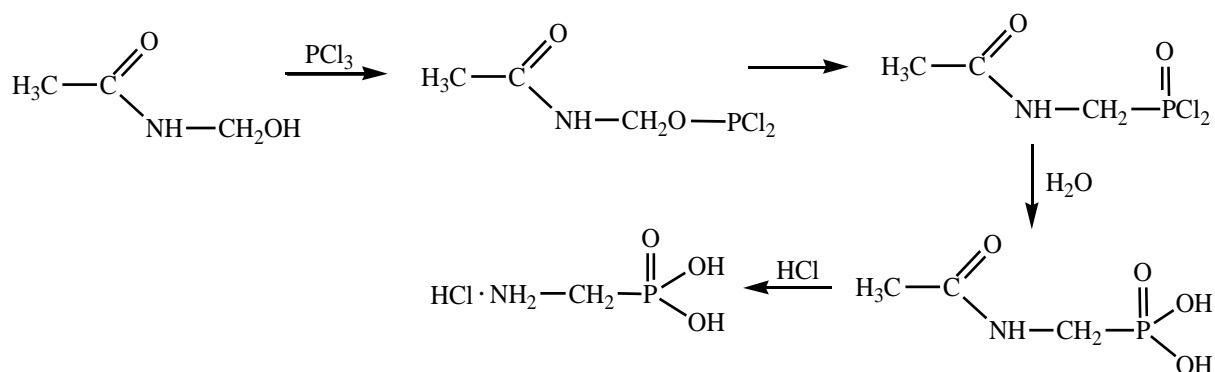


Типичные условия проведения амидоалкилирования фосфористой кислоты включают в себя медленное добавление карбонильного компонента – в течение 15 минут – к хорошо перемешиваемой смеси амида и фосфористой кислоты (трихлорида фосфора) в уксусном ангидриде, предварительно нагретой до 15 °С. При добавлении наблюдается сильный экзотермический эффект, и температура реакционной смеси повышается до 80-120 °С. В течение следующих 3 часов температура реакции поддерживается в районе 70-80 °С. По прошествии времени, летучие компоненты удаляются под вакуумом. К остатку добавляется концентрированная соляная кислота, и полученный раствор кипятится на протяжении 4 часов. Затем охлажденный раствор промывается толуолом, а водная фракция отделяется и выпаривается под вакуумом. Получившийся гидрохлорид 1-аминоалкилфосфоновой кислоты растворяется в метаноле, раствор которого аккуратно доводится до pH=4 пиридином. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного этанола.

Данные предыдущих статей свидетельствовали о том, что для проведения данной реакции необходима высокая кислотность реакционной массы,

так как только в нейтральной форме фосфористая кислота достаточно нуклеофильна для присоединения к имину. Олексизин с соавт. обнаружили, что смена растворителя с уксусного ангидрида на хлорангидрид или добавление сильной кислоты – к примеру, *p*-толуолсульфокислоты – в реакционную смесь не увеличивает выход продукта. Этот факт, по словам автора, подтверждает, что электрофильность бисамидов более важна, чем нуклеофильность фосфорилирующего агента.

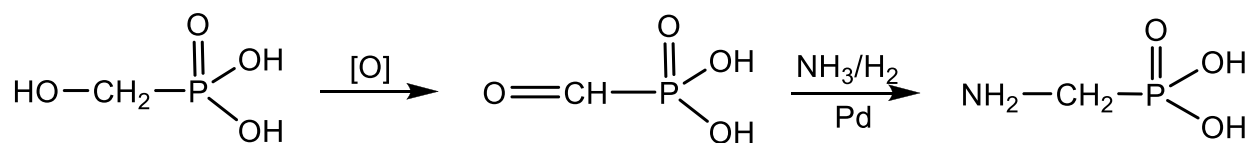
Значительно больше способов получения аминотетрансфосфоновой кислоты основано на реакции метилольных производных амидов с треххлористым фосфором. В патенте [4] Пикл и Энгельманн, предложили для получения аминотетрансфосфоновой кислоты, использовать трёхкомпонентную смесь, состоящую из амида, формальдегида и хлорида фосфора (III).



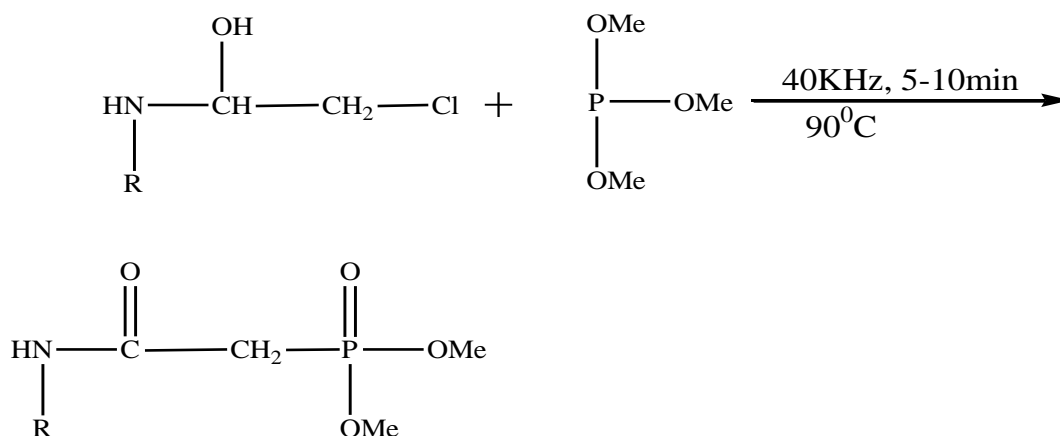
Однако данный способ предполагает использование избытка PCl_3 и проведении реакции в течение 7 суток.

В патенте [5] компании Monsanto Technology LLC описывается способ окисления соединения гидроксиметилфосфоновой кислоты с образованием соединения формилфосфоновой кислоты. Реакцию окисления проводят в присутствии окислителя и катализатора. Например, гидроксиметилфосфоновая кислота (НМРА) окисляется кислородом или перекисью водорода в присутствии медьсодержащего катализатора с получением формилфосфоновой кислоты (FPA). Затем формилфосфоновую кислоту вводят в реакцию с амми-

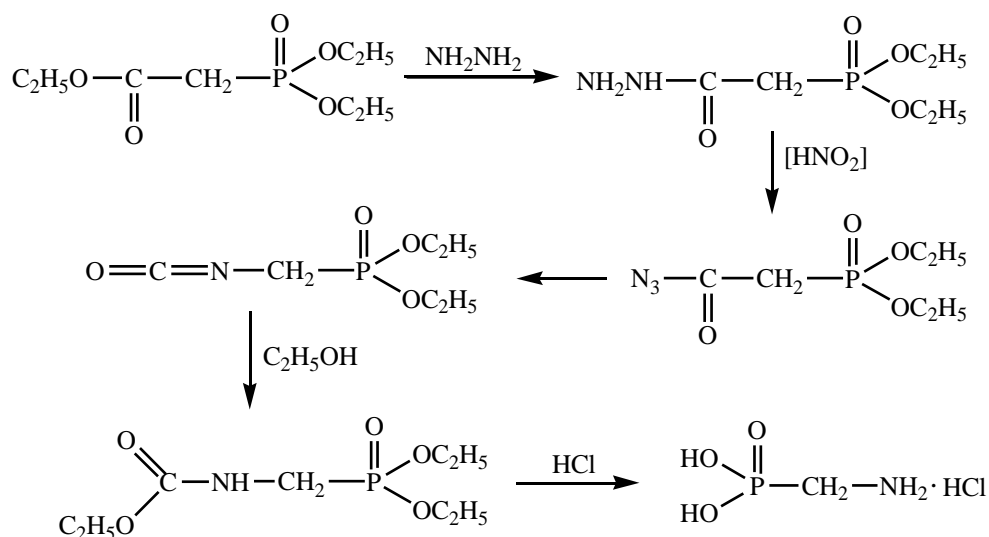
аком, в результате чего образуется имин, который после гидрирования дает соединение (1).



В работе [6] описана модификация реакции Арбузова, заключающаяся в фосфорилировании различных N-аминамов, N-аминаминоэфиров N-аминаиноспиртов и N-ацилсульфонамидов триметилфосфитом или триэтилфосфитом в условиях ультразвукового облучения. Реакцию проводят без растворителя и катализатора в 5-15 мин при облучении частотой 40 кГц.

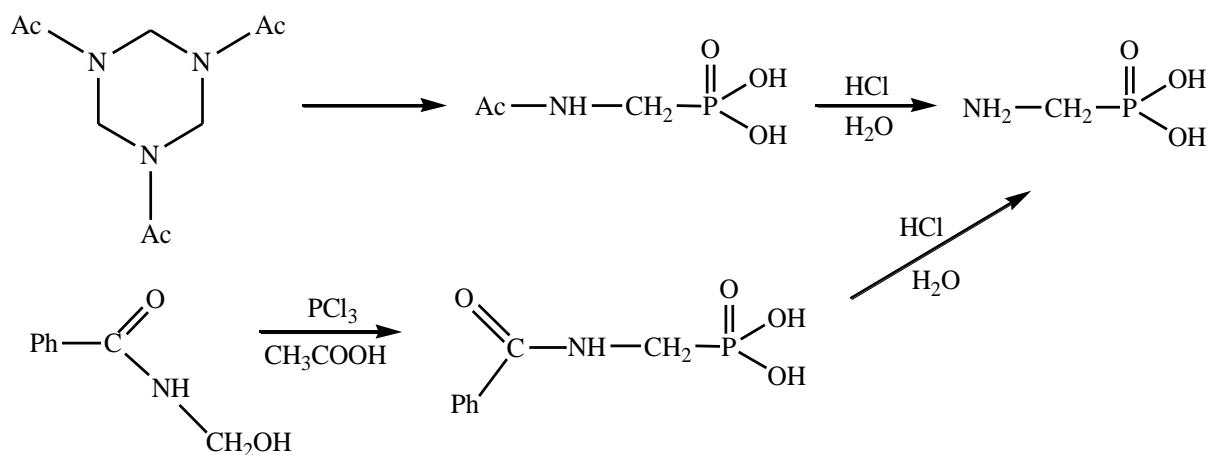


В работе [7] описан способ получения соединения (1) разщеплением замещенных диэтилфосфоацетилгидразидов по Курциуса.



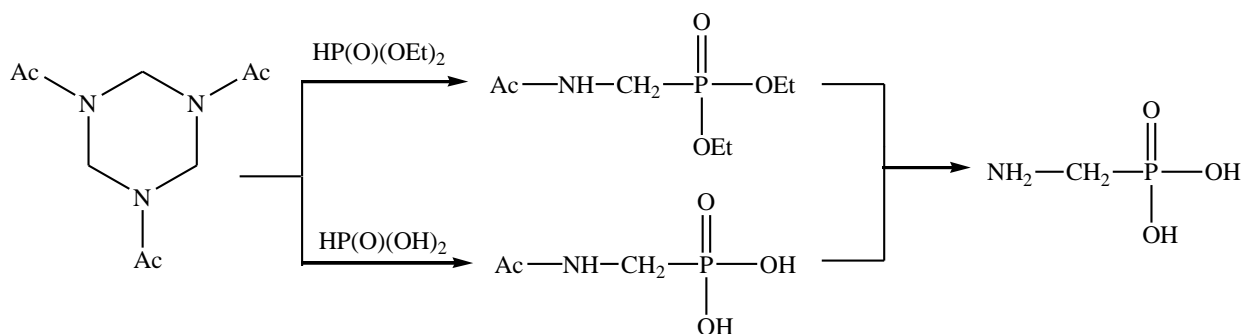
Однако неудобство данного метода состоит в том, что в качестве исходных веществ используются относительно дорогие исходные вещества: триэтилфосфоацетат и гидразин. Выход соединения (1) 54%.

В работе М. Soroka [8] описаны два простых метода синтеза аминометанфосфоновой кислоты из хлорида фосфора (III) и 1,3,5-триацилгексагидро-1,3,5-триазина или N-(гидроксиметил)бензамида.

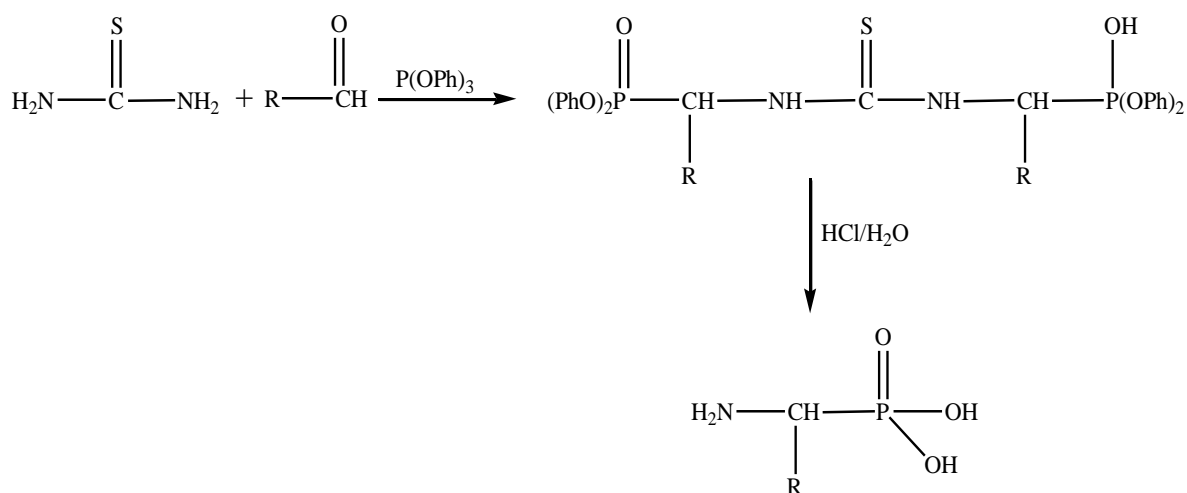


Большое внимание уделено использованию триацилпергидро-1,3,5-триазина для получения аминоалканфосфоновых кислот. Так, в работе [9] были всесторонне исследованы реакции триацилпергидро-1,3,5-триазина с различными фосфорилирующими реагентами. В частности, аминометанфос-

фоновая кислота может быть получена по реакции триацилпергидро-1,3,5-триамина с фосфоновой кислотой или с диэтиловым эфиром фосфоновой кислоты.

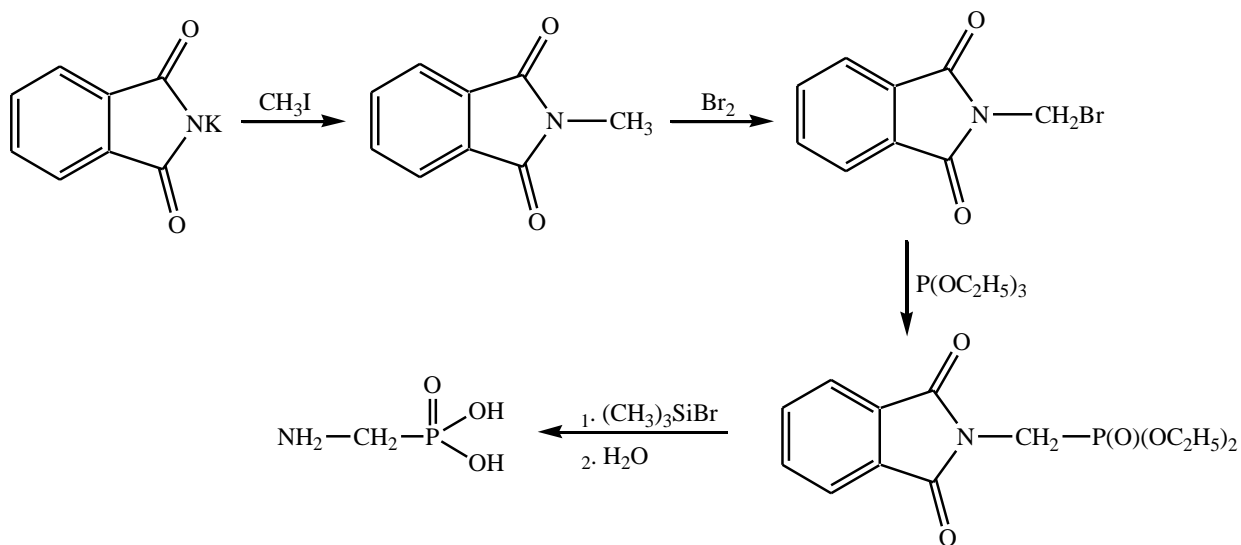


В работе [10] описано использование тиоуреидоалкилфосфонаты в синтезе 1-аминоалкилфосфоновых кислот. Ниже представлена схема реакции с использованием тиомочевины, трифенилфосфита и альдегида. Выход кислоты составляет 30-40 %/

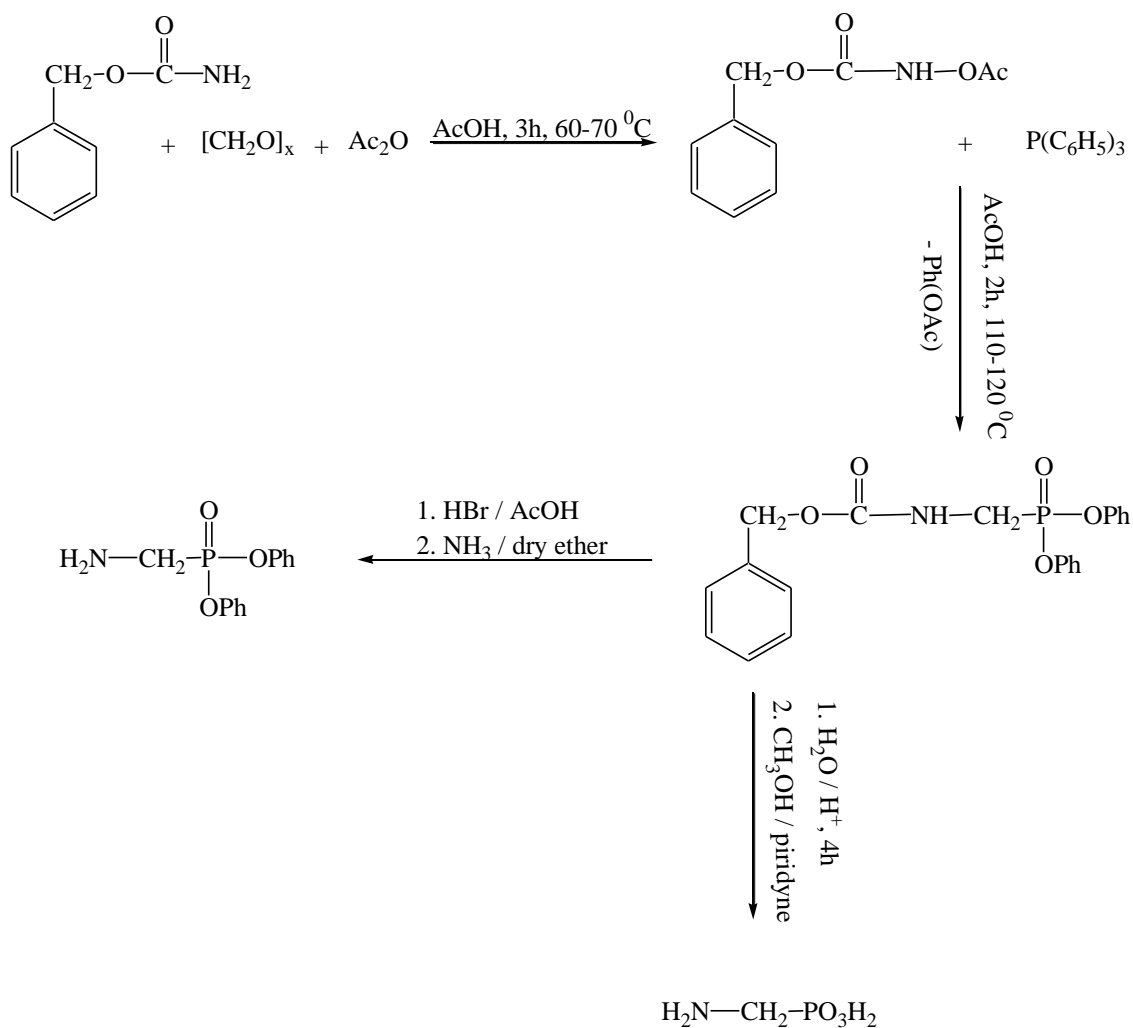


В работе [11] представлен оригинальный способ получения соединения (1) из фталимида калия, который включает следующие стадии: метилирование фталимида калия иодистым метилом, бромирование полученного N-

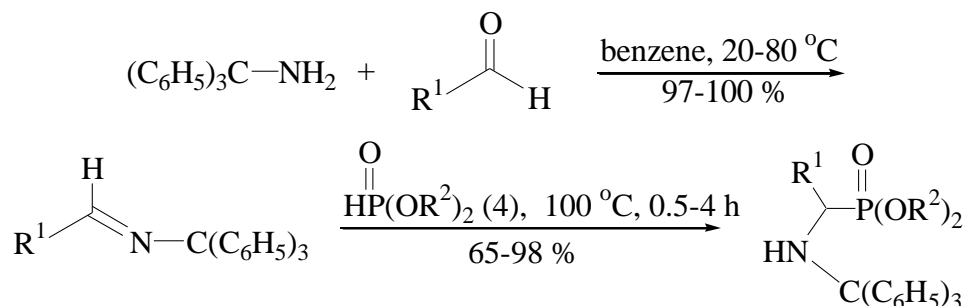
метилфталимида, реакцию бромпроизводного с триэтилфосфитом и последующую реакцию с триметилбромсиланом. Соединение (1) очищали хроматографией на Dowex 50 (выход 84%). Несмотря на высокий выход данный способ не выгоден, поскольку требует использование нескольких дорогостоящих реагентов: иодистый метил, триэтилфосфит, триметилбромсилан.

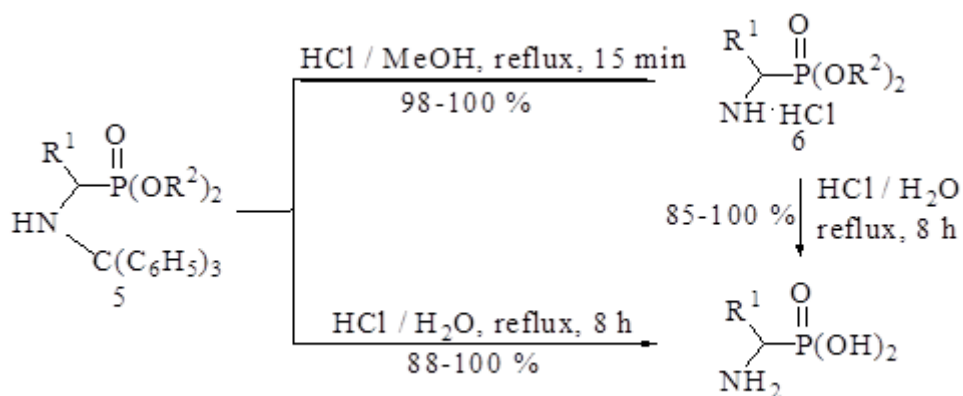


В работе [12] сообщалось о синтезе аминметанфосфоновой кислоты из бензилкарбамата. На первой стадии бензилкарбамат обрабатывали уксусным ангидридом и параформом, при этом образовывался бензил-N-(ацетоксиметил)карбамат, который на второй стадии обрабатывался трифенокисфосфином, при этом наблюдалось образование дифенилбензилоксикарбониламинметанфосфоната, гидролиз которого на третьей стадии давал желаемую аминметанфосфоновую кислоту. Выход соединения (1) в пересчете на бензилкарбамат 10-15%.

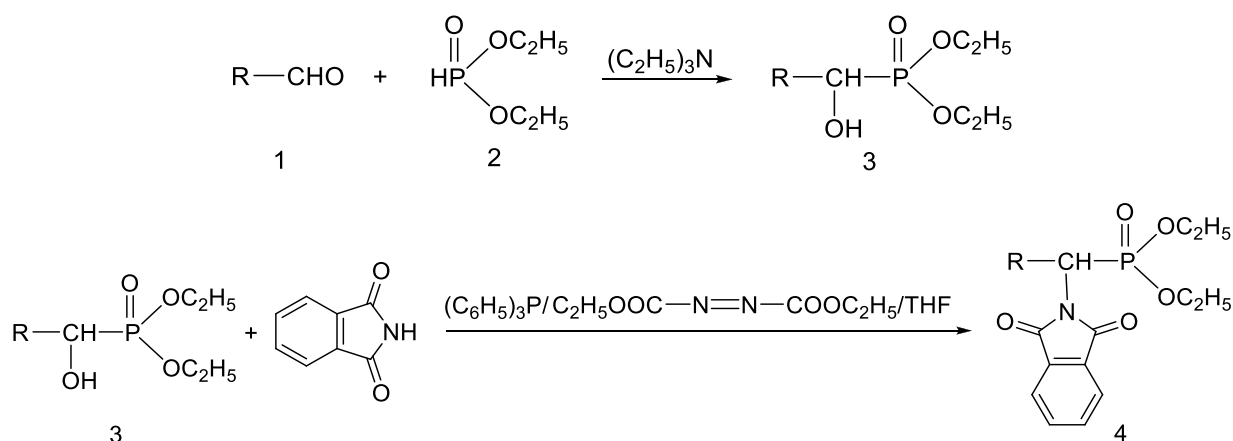


В работе [13] описано применение тритиламина, синтетического эквивалента аммиака, для получения неизвестных ранее N-(трифенилметил)алканиминов, являющихся удобными синтонами для получения 1-(трифенилметиламино)алкилфосфоновых эфиров, которые в свою очередь могут быть использованы в качестве исходных материалов для синтеза 1-аминоалкилфосфоновых кислот и их производных.

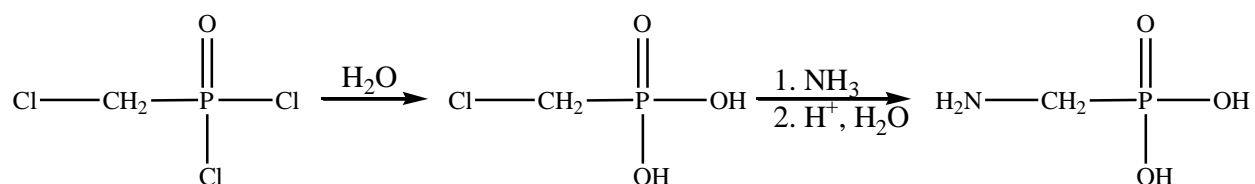




В работе [14] приводится способ получения аминотанфосфоновой кислоты из диэтилгидроксиметанфосфоната, который получали взаимодействием диэтилфосфита с формальдегидом в присутствии триэтиламина. На следующей стадии диэтилгидроксиметанфосфоната вводился в реакцию с фталимидом в присутствии трифенилфосфина и диэтил диазкарбоксилата в тетрагидрофуране. Полученное фталимидное производное очищали колоночной хроматографией на силикагеле и подвергали гидразинолизу в метаноле.

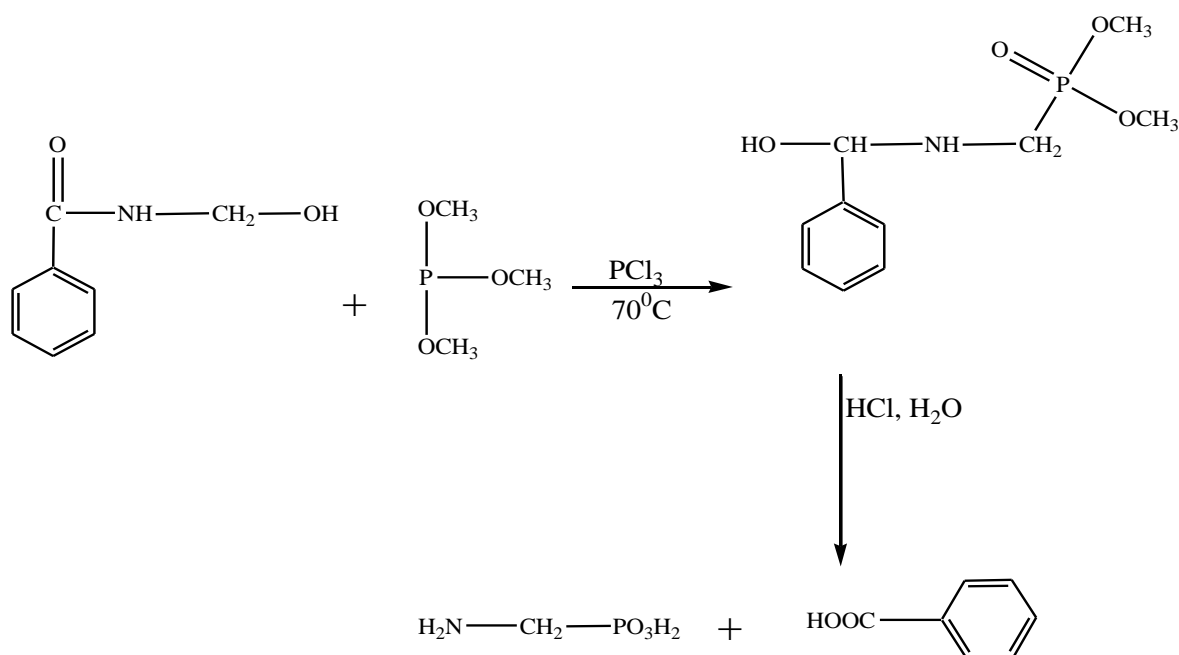


В работе [15] описан простой одностадийный синтез соединения (1) аммонолизом хлорметанфосфоновой кислоты. Однако этот способ используется не часто, так как реакция проходит достаточно в жёстких условиях, а аминотанфосфоновая образуется с выходом 20 – 48%.



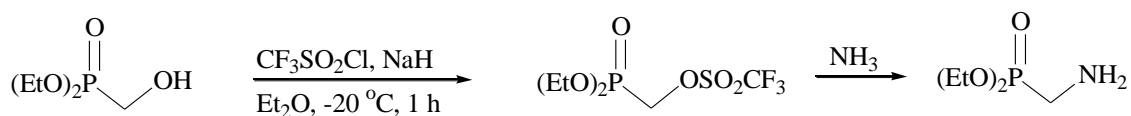
Реакцию проводили с неочищенной хлорметанфосфоновой кислотой, полученной гидролизом хлорметилфосфонийдихлорида, в 25%-ном водном растворе аммиака при нагревании в автоклаве из нержавеющей стали при 140-150 ° в течение 25 часов (выход 34%).

В работе [16] описана методика получения аминметанфосфоновой кислоты путем обработки N-гидроксиметилбензамида смесью трихлорида фосфора и триметилфосфита с последующим гидролизом промежуточного соединения.

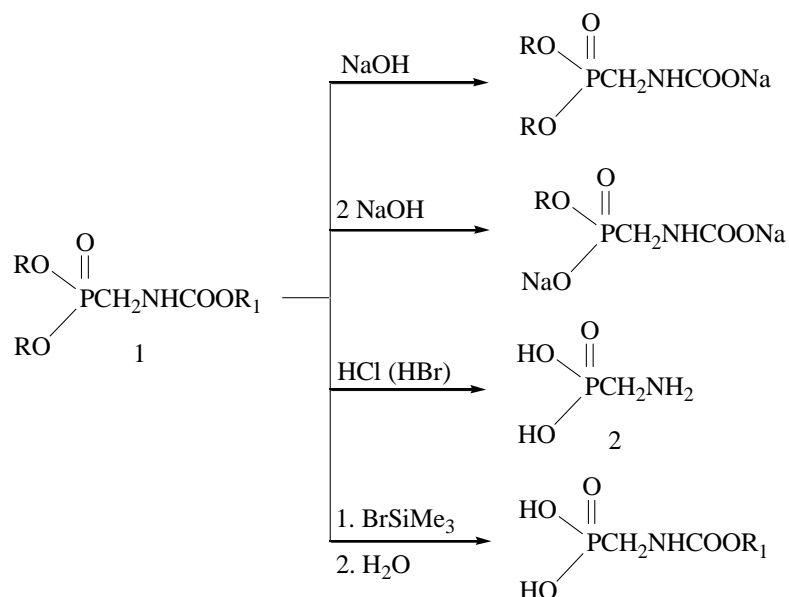
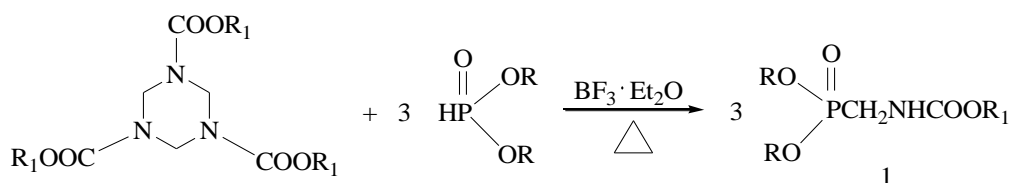


В работе [17] описано использование диэтилфосфометилтрифлата, полученного из диэтилгидроксиметилфосфоната и трифторметансульфохлорида, для получения аминметанфосфоновой кислоты. Показано, что трифлатное производное легко реагирует с нуклеофилами, в том числе, и с ам-

миаком, при этом образуется диэтиламинометанфосфонат, который после гидролиза образует АМФК с хорошим выходом.

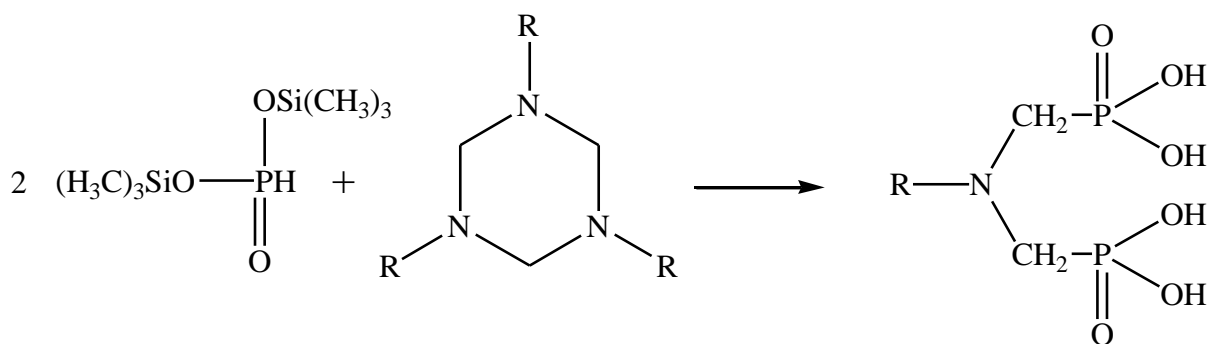


В работе [18] описан синтез аминметанфосфоновой кислоты и ее производных по реакции N,N,N"-трис(алкоксикарбонил)гексагидротриазинов 1 с диэтилфосфитом в присутствии эфирата трехфтористого бора в качестве катализатора с последующим гидролизом. Показано, что без катализатора реакция не происходит.

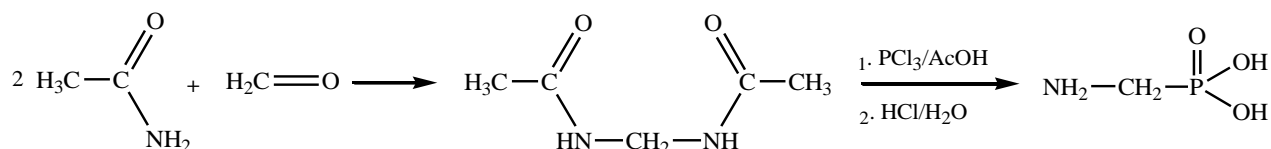


Выход аминметанфосфоновой кислоты в расчете на триазин 43 %.

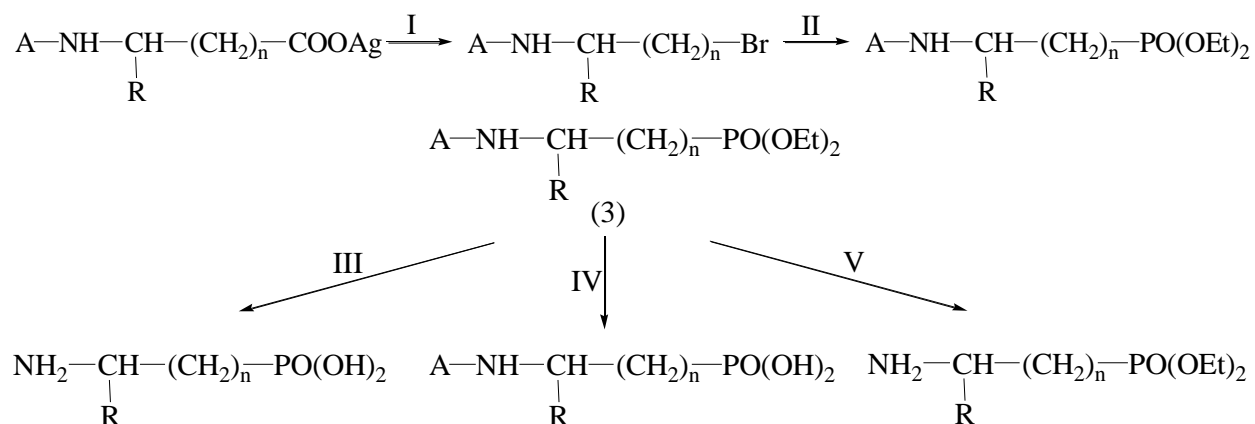
В работе [19] описано использование бис(триметилсилил)фосфита в синтезе аминметилфосфоновых кислот:



В работе [20] описан способ получения соединения (1) из $\text{N}_2\text{N}'$ -алкилиденбисамидов и PCl_3 в уксусной кислоте (выход 50%):



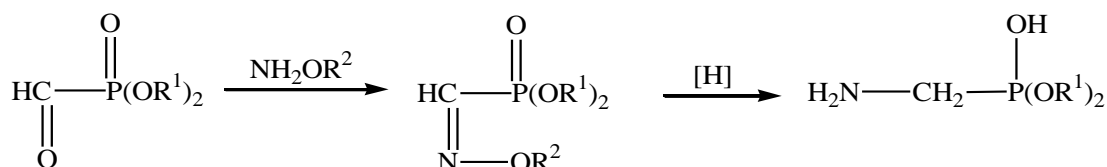
Интересный способ получения аминотетрафосфоновой кислоты описан в работе [21]. Он заключается в разложении по реакции Хундиккера N-защищенных аминокислот, полученные в результате данного превращения бромпроизводные вводились во взаимодействие с $\text{NaPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Последующий гидролиз полученных производных давал аминотетрафосфоновые кислоты.



A = Bz, Z, Pht, Z-Gly, Z-Ala;
 R = H, CH₃, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CHCH₂;
 n = 0, 1, 2

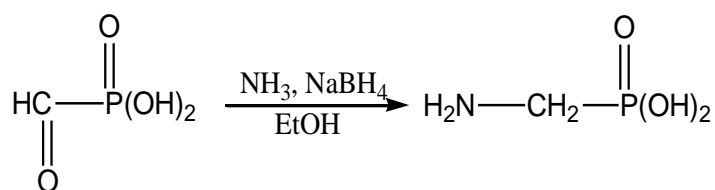
Reagents: (I) Br₂, CCl₄;
 (II) NaPO(OEt)₂; HPO(OEt)₂
 (III) HCl/H₂O or HBr/AcOH;
 (IV) Me₃SiI; CH₂Cl₂;
 (V) H₂/Pd-C; MeOH

Получать α — аминифосфоновые кислоты [22] можно путём использования α — оксоалкилфосфонатов (— фосфинатов), которые превращают в оксимы, а затем восстанавливают (оксимный метод)

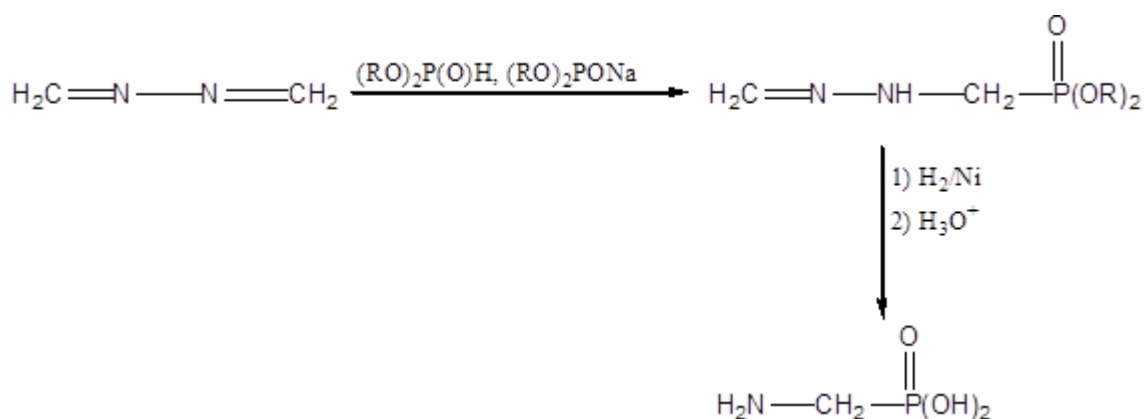


Восстановление оксимной группировки может быть осуществлено различными восстановителями, такие как амальгамы алюминия, диборан. Оксимы могут быть восстановлены гидрированием на никеле Ренея.

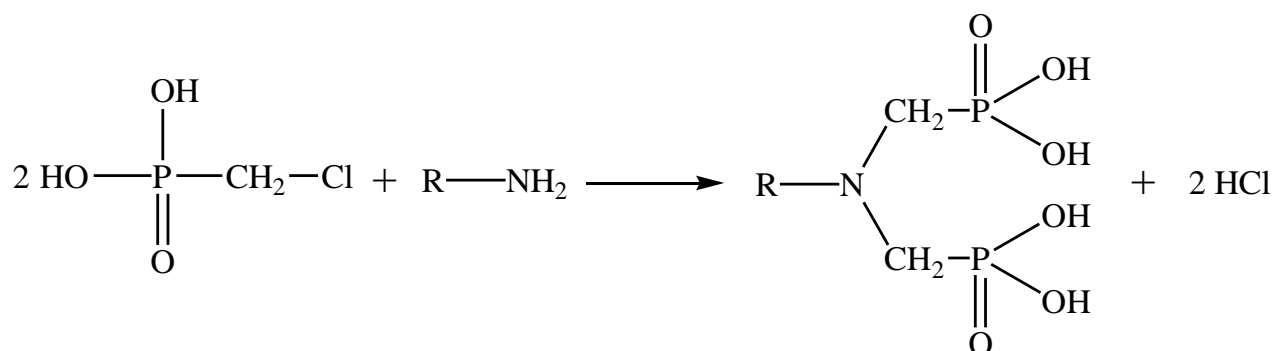
В литературе [23] описан привлекательный одностадийный метод превращения α — оксофосфоновых кислот в α — аминифосфоновые кислоты, при действии аммиака и боргидрида натрия.



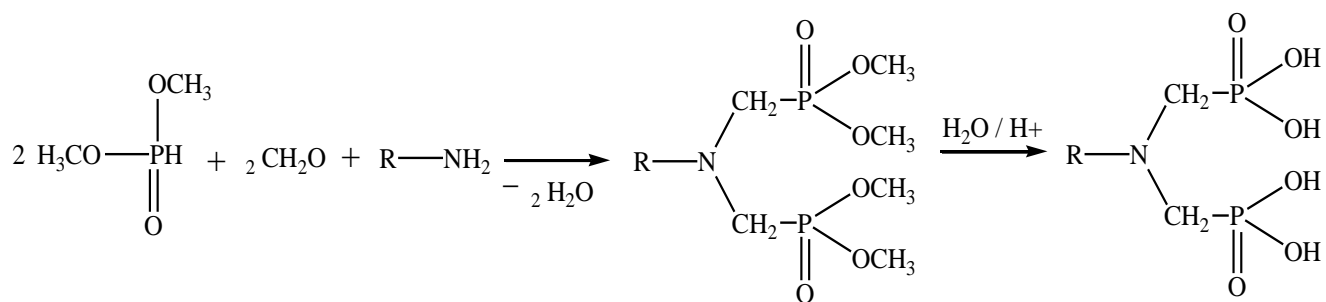
Так же аминометилфосфоновую кислоту можно получить из альдазинов присоединением по связи C=N с последующим восстановительным расщеплением связи азот — азот. Ароматические альдазины присоединяют два эквивалента диалкилфосфита, а образующиеся аддукты восстанавливаются избытком диалкилфосфита натрия. [24—26]



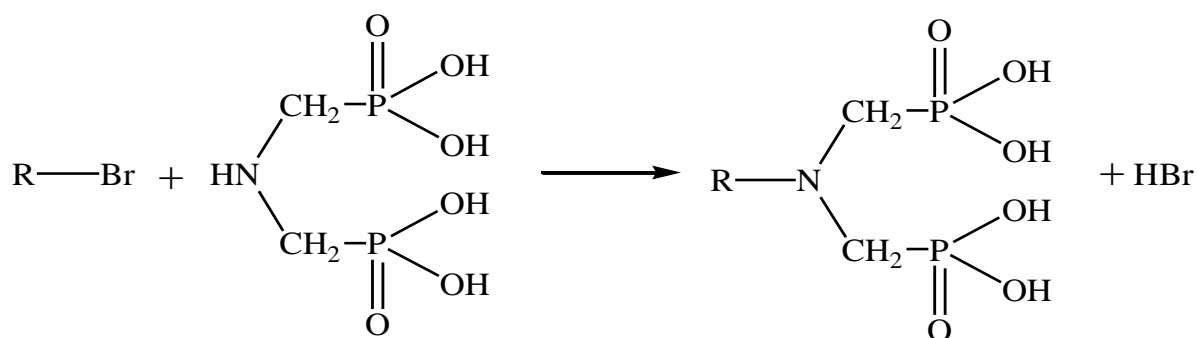
Для получения алкиламино-бис(метилен)дифосфоновых кислот можно использовать реакцию хлорметилфосфоновой кислоты с соединениями содержащими NH_2 -группу [27]:



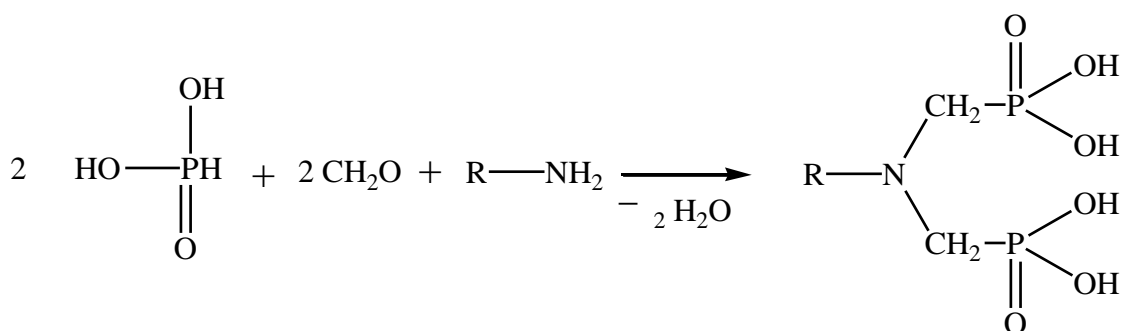
В качестве фосфорилирующего агента можно также использовать диметилфосфит. Получение аминометиленфосфоновых кислот заключается во взаимодействии диметилфосфита с формальдегидом и амином, образующий при этом продукт затем гидролизуют водой [28].



Можно получать аминометиленфосфоновые кислоты взаимодействием имино-бис(метиленфосфоновой кислоты) с активными галогенпроизводными [29]:



Наиболее приемлемый способ получения R-амино-бис(метилен)дифосфоновой кислоты заключается в использовании реакции Манниха [30]. В качестве исходных веществ используют относительно доступную фосфористую кислоту, соединения, содержащие амино-группу и формальдегид. Реакцию проводят в растворе хлороводородной кислоты при нагревании до 110°C.



Таким образом, приведенные выше существующие способы синтеза аминотетрафосфоновой кислоты достаточно сложны и трудоемки и демонстрируют значительный интерес исследователей к вопросу поиска новых и усовершенствования существующих методов получения аминотетрафосфоновых кислот.

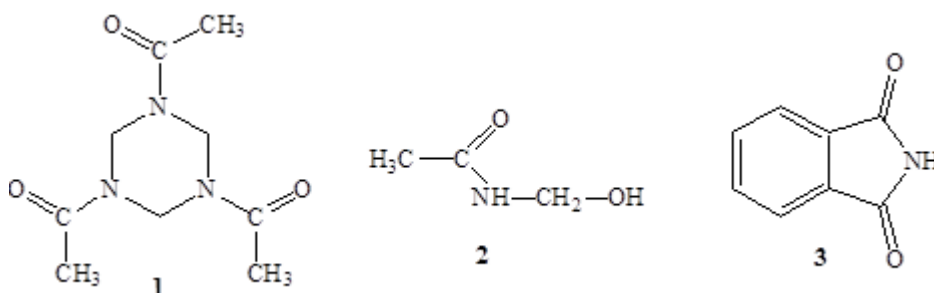
2 Обсуждение результатов

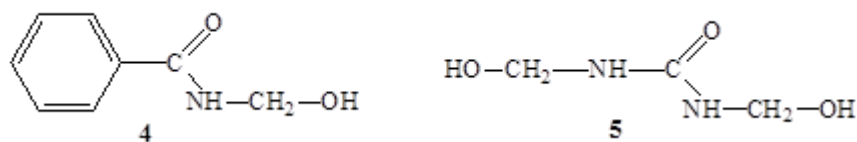
На основании литературных данных и доступности исходных реагентов нами были опробованы несколько способов получения аминотансульфоновой кислоты:

- 1) по реакции триацетилпергидро-1,3,5-триазина с треххлористым фосфором;
- 2) по реакции N-гидроксиметилацетамида с треххлористым фосфором;
- 3) по реакции фталимида с параформом и фосфоновой кислотой;
- 4) по реакции N-гидроксиметилбензамида с треххлористым фосфором;
- 5) по реакции 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины с треххлористым фосфором.

2.1 Синтез исходных соединений

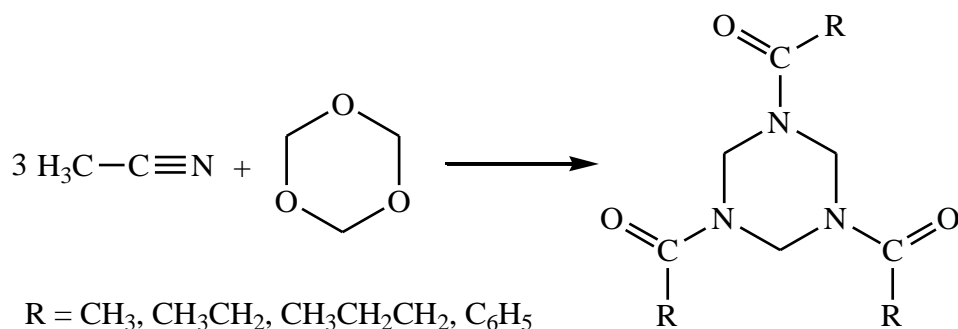
В качестве исходных соединений для синтеза аминотансульфоновой кислоты, как уже было отмечено выше, были выбраны следующие вещества: триацетилпергидро-1,3,5-триазин (1), N-гидроксиметилацетамид (2), фталимид (3), N-гидроксиметилбензамид (4) и 1,3-бис(гидроксиметил)мочевина (5).





Гексагидро-1,3,5-триацетил-*s*-триазин (1) можно получить несколькими способами.

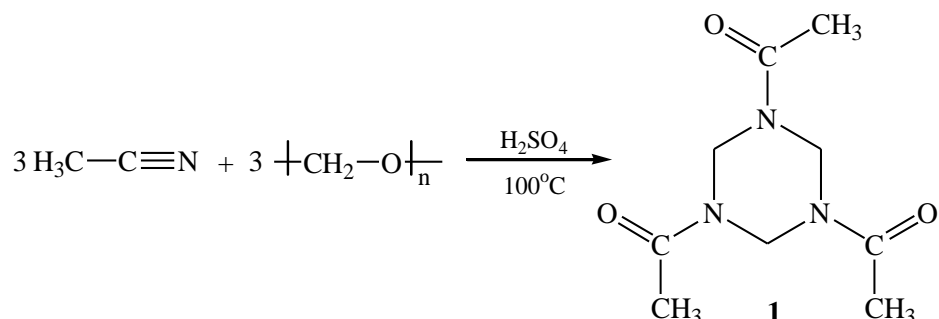
Так в работе [31] описан простой и эффективный синтез 1,3,5-триацетилпергидро-1,3,5-триазинов с хорошим выходом при взаимодействии различных нитрилов с триоксаном в присутствии функционализированного бензолсульфоновой кислотой мезопористого кремнезема. Выходы соответствующих 1,3,5-тризамещенных пергидро-*s*-триазины, синтезированных из ацетонитрила, пропионитрила, бутиронитрила, бензонитрила и 1,3,5-триоксана составляли 95,7 %, 96,1 %, 84,2 % и 98,1 % соответственно.



Аналогичный подход использовался в работе [32], в которой было показано, что 1,3,5-триацетилпергидро-1,3,5-триазины могут быть получены с высоким выходом путем взаимодействия 1,3,5-триоксана с нитрилами в растворителях, таких как хлорбензол, используя в качестве катализатора ионообменную смолу, такую как Amberlyst 15.

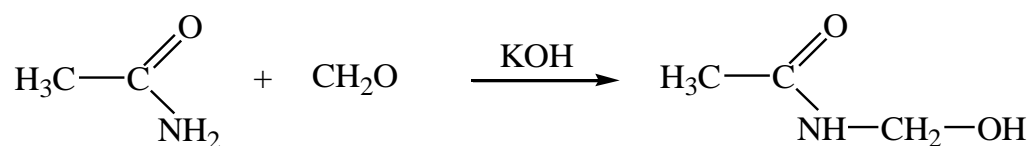
В работе [33] исследовано влияние растворителя на подобную реакцию. Показано, что триацетилпергидротриазины лучше всего получать в растворе CCl_4 из триоксана и нитрила в присутствии каталитических количеств серной кислоты.

Наиболее простой способ получения триазина предложен в немецком патенте [34]. Синтез заключается в реакции параформа с ацетонитрилом в присутствии уксусного ангидрида и серной кислоты.

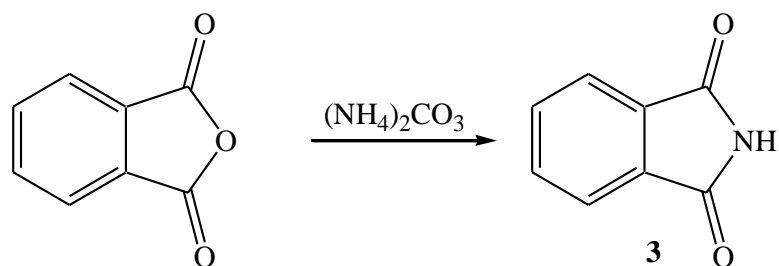


Таким образом, из всех способов нами был опробован именно последний, так как не требует использования растворителя.

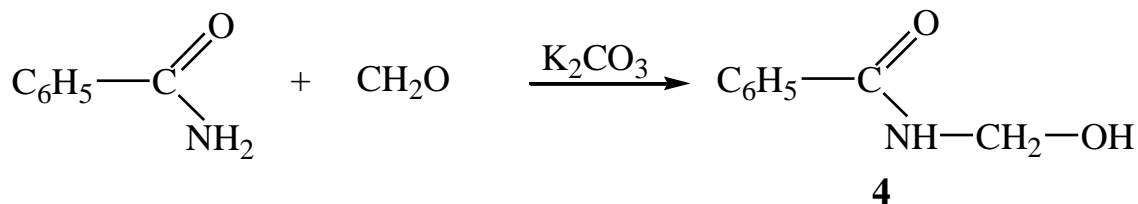
N-Гидроксиметилацетамид (2) получали реакцией ацетамида с формалином в присутствии карбоната калия [35]. Данный метод достаточно простой, однако в виду того, что N-гидроксиметилацетамид является маслообразным веществом, существуют трудности с его очисткой.



Фталимид получали взаимодействием фталевого ангидрида с карбонатом аммония при нагревании [36].

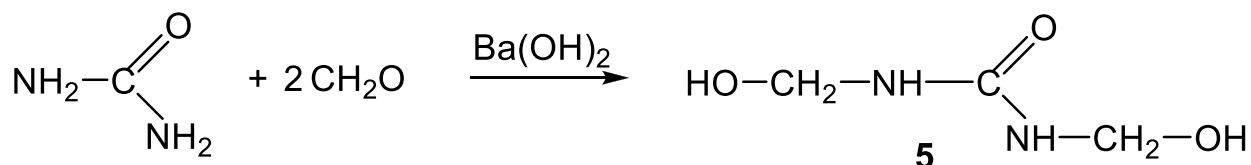


N-Гидроксиметилбензамидаид получали реакцией бензамида с 40 % раствором формалина в присутствии карбоната калия при нагревании [36].



Образующийся N-гидроксиметилбензамидаид (4) выпадал из реакционной смеси в виде кристаллического осадка.

1,3-Бис(гидроксиметил)мочевину (5) получали по реакции мочевины с формалином в присутствии гидроксида бария [37].



Продукт (5) хорошо кристаллизовался из реакционной смеси.

2.2 Синтез аминотанфосфоновой кислоты из триазина (1)

В своей работе нами разработан двух стадийный способ получения АМФК из доступных исходных соединений. Первая стадия – получение гексагидро-1,3,5-триацетил-s-триазина по реакции ацетонитрила с параформом и уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств серной кислоты [34].

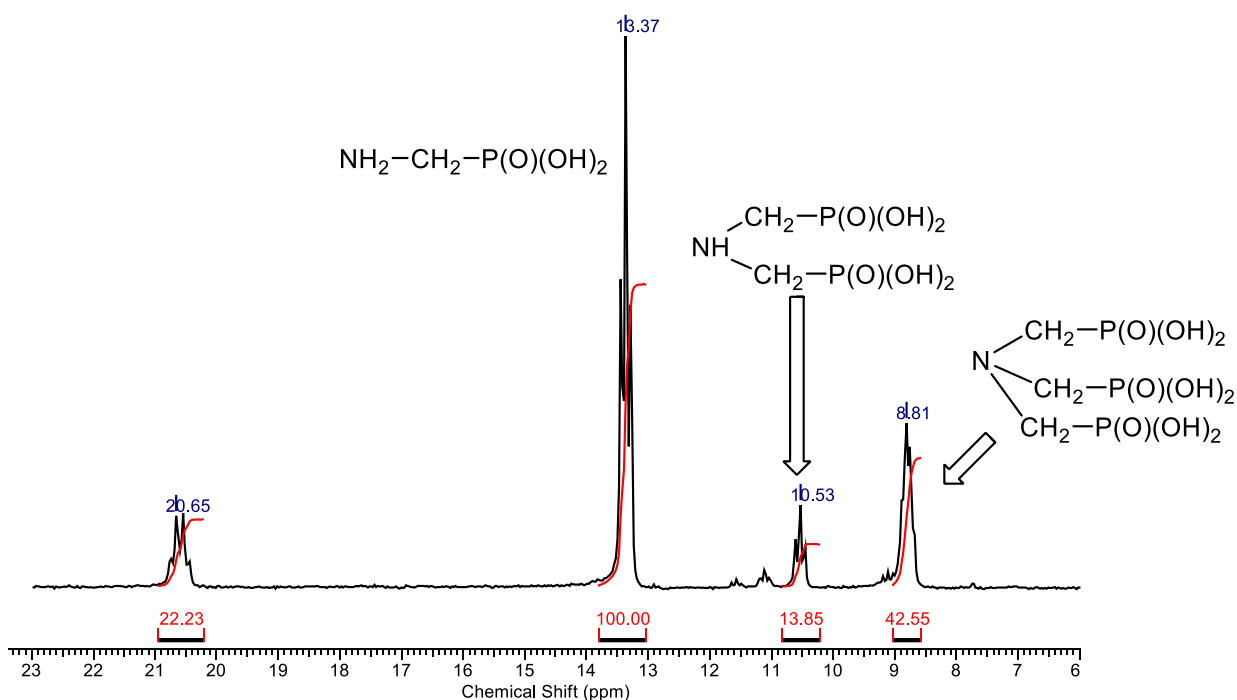


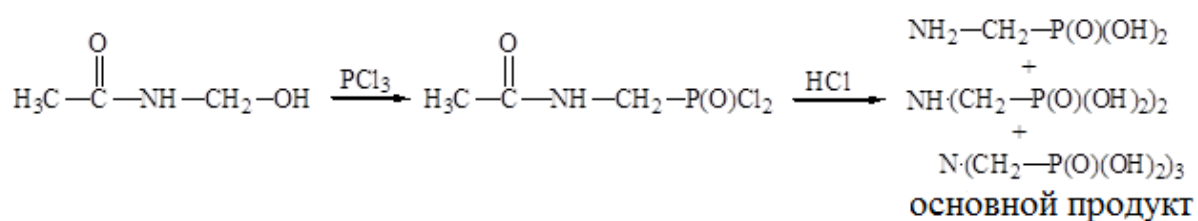
Рисунок 1 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси.

Первый вариант очистки: дробная кристаллизация из смеси вода – метанол (1 : 1). Предварительно избыточную соляную кислоту нейтрализовывали метилатом натрия. В начале из раствора выделяется не идентифицированное вещество X, а затем АМФК. В маточнике накапливались аминодиметилен- и аминотриметиленфосфоновые кислоты. Чистота АМФК после двукратной перекристаллизации составила 98 %, выход 33 %.

Второй вариант очистки: удаление оставшейся соляной кислоты нагреванием с трет-бутиловым спиртом, удаление спирта и трет-бутилхлорида в вакууме, растворение полученного остатка в дистиллированной воде и пропускание раствора через катионообменную смолу (КУ-2), упаривание раствора. Перекристаллизация остатка из смеси вода – метанол (1 : 1). Чистота АМФК после двукратной перекристаллизации составила 98 %, выход 41 %.

2.3 Синтез аминотриметилфосфоновой кислоты из N-гидроксиметилацетатамида (2)

N-Гидроксиметилацетамид обрабатывали 2-х кратным избытком трихлорида фосфора при комнатной температуре в течение 7 дней без растворителя. По окончании реакции реакционную смесь обрабатывали водой.



После обработке водой, продукт гидролизовали соляной кислотой. Твердый продукт, полученный после упаривания воды и соляной кислоты анализировали с помощью ЯМР спектроскопии. По данным ЯМР ^{31}P спектроскопии (рис.2) основным продуктом реакции оказалась аминотриметилфосфоновая кислота.

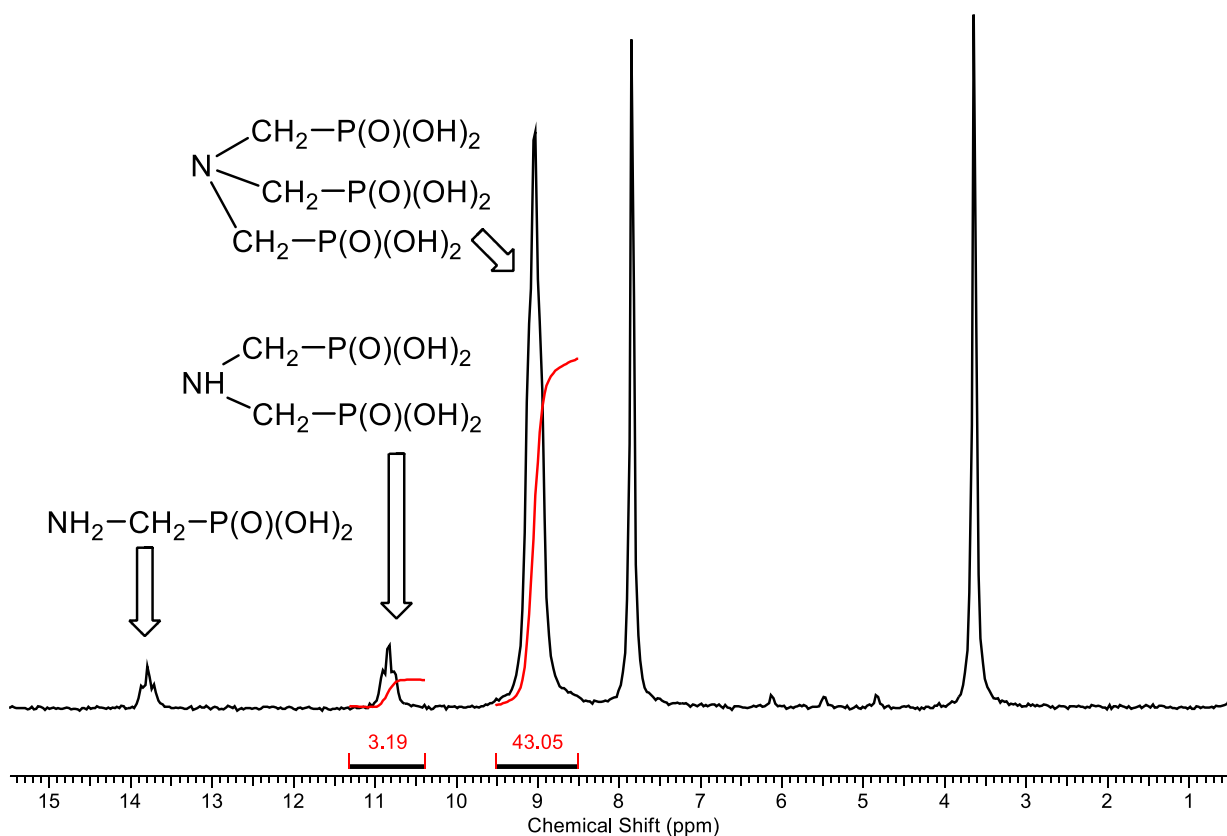


Рисунок 2 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси N-гидроксиметилацетамида с избытком PCl_3 .

При проведении реакции N-гидроксиметилацетамида с эквимольным количеством трихлорида фосфора в ледяной уксусной кислоте при нагревании до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч, с последующим удалением уксусной кислоты и гидролизом продукта с помощью соляной кислоты был получен препарат, в составе которого по данным ЯМР ^{31}P присутствуют: аминотриметилен- (36%), аминодиметилен-(24%) и аминометилен-(40%) фосфоновые кислоты (рис.3).

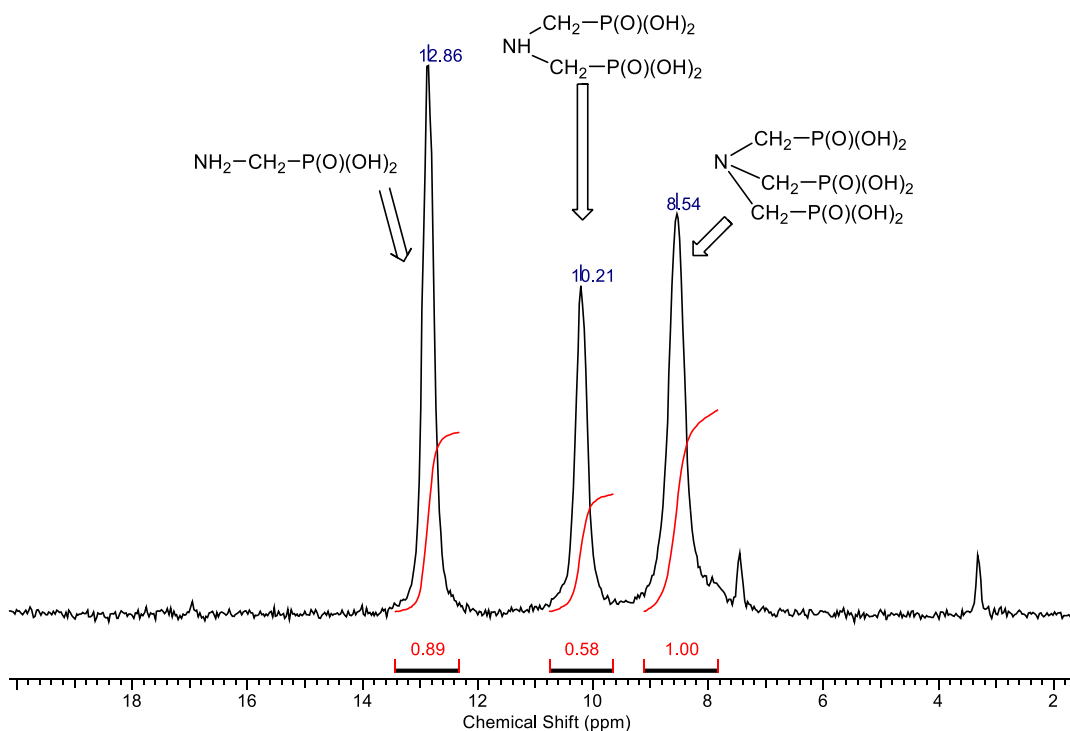
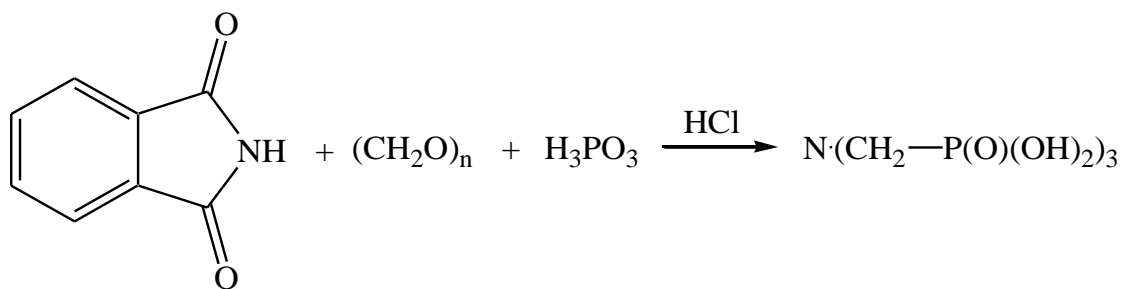


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси N-гидроксиметилацетамида с эквимольным количеством PCl_3 .

Таким образом, данный способ может быть использован для получения АМФК, только при этом требуется очистка ключевого продукта от побочных веществ.

2.4 Синтез аминотетранфосфоновой кислоты из фталимида (3)

Нами была исследована возможность получения АМФК по реакции Манниха из фталимида. Реакцию проводили следующим образом: фталимид, формалин, фосфористую кислоту и соляную кислоты взятых в количествах в соответствии с уравнением реакции нагревали в течение 5 часов при 100°C . Затем реакционную смесь частично упаривали, отфильтровывали фталевую кислоты. Маточник упаривали до суха и анализировали с помощью ЯМР ^{31}P спектроскопии.



Однако по данным спектра ЯМР ^{31}P в реакционной смеси удалось зафиксировать лишь аминотриметиленфосфовую кислоту (9 м.д.), а также не идентифицированные соединения 7,74 м.д. и 3,54 м.д (рис.4).

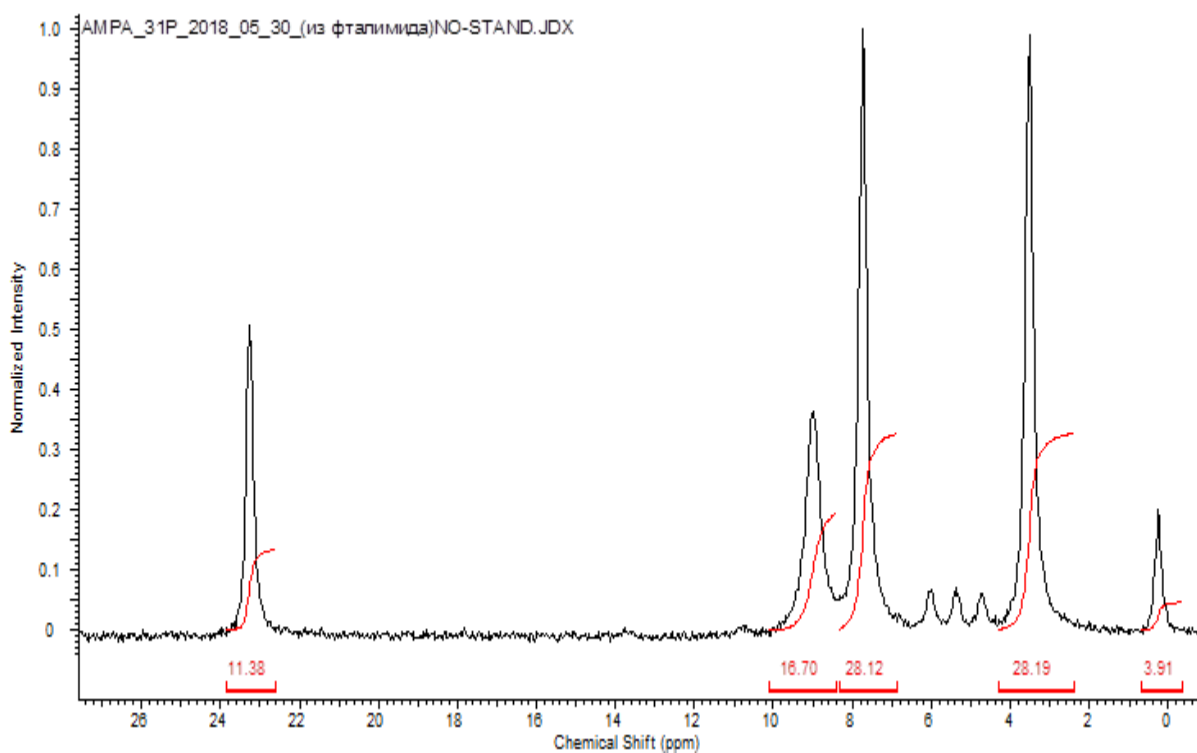


Рисунок 4 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси фталимида с эквивалентным количеством H_3PO_3 .

Таким образом, получить аминотриметиленфосфовую кислоту данным способом нельзя.

2.5 Синтез аминотанфосфоновой кислоты из N-гидроксиметилбензамида (4)

N-Гидроксиметилбензамид в уксусной кислоте обрабатывали эквимолекулярным количеством трихлорида фосфора при комнатной температуре, затем гидролизовали концентрированной соляной кислотой.



Анализ реакционной смеси с помощью ЯМР ^{31}P показал, что основным продуктом реакции является аминотанфосфоновая кислота (88,5%) с примесью аминодиметилфосфоновой кислоты (11,5%) (рис.5).

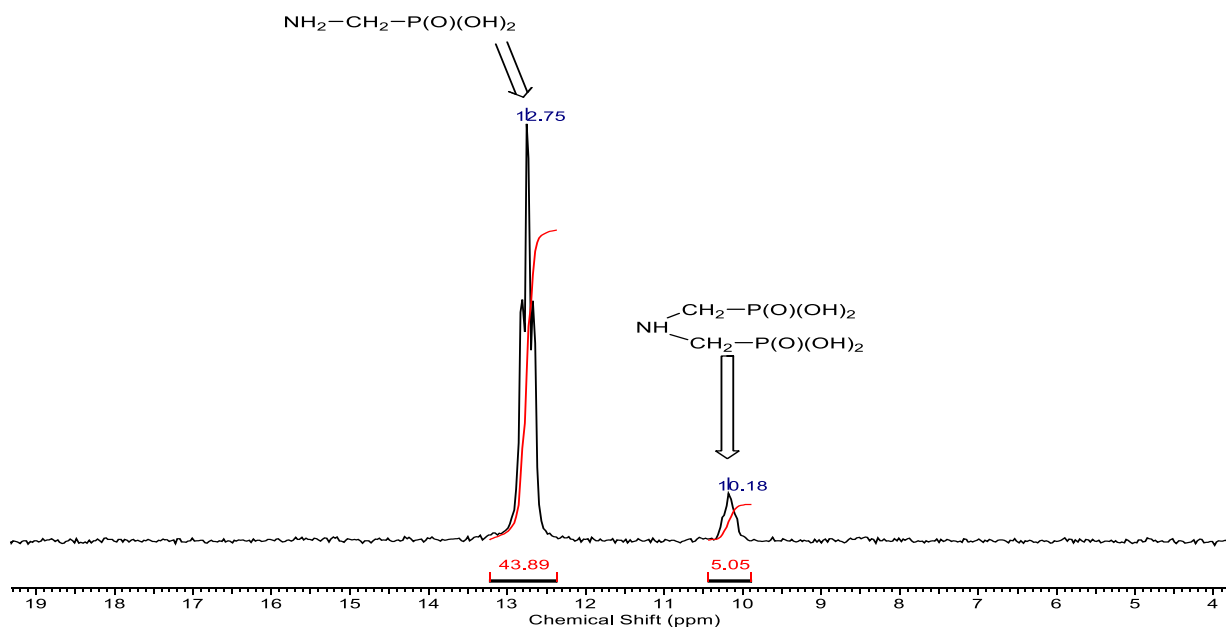


Рисунок 5 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси N-гидроксиметилбензамида с эквимолярным количеством PCl_3 .

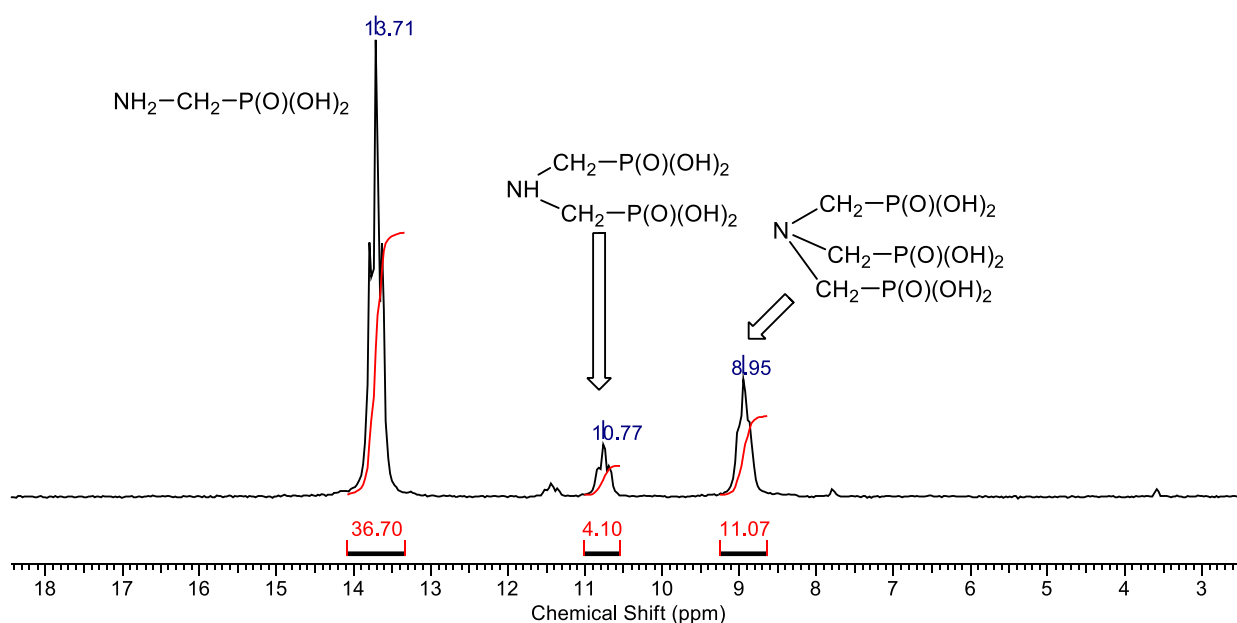


Рисунок 6 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины с PCl_3 .

Таким образом, данный способ может быть использован для получения АМФК, при этом ключевой продукт образуется с небольшим количеством примесей.

В таблице 1 представлены состав продуктов реакций получения аминотриметилфосфоновой кислоты из различных исходных веществ.

Таблица 1 – Состав продуктов реакции получения аминотриметилфосфоновой кислоты

Исходное вещество	Аминотриметилфосфоновая кислота, %	Аминодиметилфосфоновая кислота, %	аминотриметилфосфоновая кислота, %
1	56	7,7	23,8
2 (изб. PCl_3)	5,9	6,5	87,6
2 (в уксусной кислоте)	36	24	40
3	0	0	100
4	88,5	11,5	0
5	70	8	22

3 Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P растворов соединений в D_2O записаны на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (399.8 и 100.5 МГц соответственно). В качестве реперных использовались сигналы H_2O и H_3PO_4 для спектров на ядрах ^1H и ^{31}P соответственно.

Дейтерированная вода (оксид дейтерия) (D_2O) содержит небольшое количество обычной воды в качестве примеси. Растворы кислот в таком растворителе имеют уширенный интенсивный сигнал при 4.25 м.д., который зачастую частично перекрывает близлежащие сигналы.

Спектры на ядрах ^{13}C и ^{31}P регистрировались в стандартных условиях с использованием стандартной импульсной последовательности и с применением широкополосного декаплинга по протонам.

ИК спектры в диапазоне 400–4000 cm^{-1} получены на фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-02 в таблетках КВг.

Все образцы перед спектральными исследованиями подвергали тщательной сушке в вакуумном эксикаторе в течение 4-5 суток при комнатной температуре над безводным CaCl_2 .

В синтезе использовались следующие реактивы: этаноламин (хч), формалин 37% (хч), фосфористая кислота (хч), аминоксусная кислота (хч), сульфаминовая кислота (техническая), сульфаниловая кислота (хч), соляная кислота 37% (хч).

3.1 Синтез гексагидро-1,3,5-триацетил-s-триазина

К смеси, состоящей из 52 мл (41 г, 1 моль) ацетонитрила, 11 мл (12 г, 0,12 моль) уксусного ангидрида и 30 г параформа (в пересчете на формальдегид – 1 моль), при энергичном перемешивании добавили 0,6 мл (1 г, 0,01 моль) конц. H_2SO_4 . Реакционную смесь при интенсивном перемешивании нагревали на масляной бане до температуры 100-110 °С. Перемешивание продолжали до полного растворения параформа (примерно 1 ч). После охлаждения реакцию смесь фильтровали и выдерживали в вакууме водоструйного насоса. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Чистота триазина (**I**) по данным ЯМР ^1H и ^{13}C составила 70 % (63 г, выход 90 %). При необходимости триазин (**I**) можно очистить кристаллизацией из воды. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды, фильтровали, фильтрат выдерживали при 0 °С 24 часа или больше до образования кристаллов. Кристаллический осадок отфильтровывали.

Литературные данные [32]:

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.12 (s, 9H, CH_3), 5.22 (s, 6H, N- CH_2 -N)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 20.88, 55.98, 169.32;

IR (KBr) 2970, 1635 cm^{-1}

3.2 Получение N-(гидроксиметил)ацетамида

Ацетамид (60 г, 1 моль) смешивали с параформом (31 г, 1 моль) и 5 мл 50% раствора KOH. Смесь интенсивно перемешивали постепенно, поднимая температуру до 60°C до полной гомогенизации. Полученное маслообразное

вещество использовали в дальнейших синтезах. Выход сырого N-(гидроксиметил)атетамида (91 г, 1 моль, 100 %).

3.3 Получение фталимида

В литровую колбу помещали 100 г фталевого ангидрида и 100 г карбоната аммония, предварительно измельченного в ступке. Колбу соединяют с воздушным холодильником (диаметр трубки не менее 10 мм), после чего её содержимое нагревают до тех пор, пока смесь полностью не расплавится, что происходит при температуре 250-280°C. По мере нагревания в воздушном холодильнике появляется небольшой возгон, его нужно периодически стучивать вниз стеклянной палочкой. Во время нагревания колбу нужно периодически встряхивать. По окончании реакции плав вливают в фарфоровый стакан и дают охладиться. Продукт не требует дальнейшей очистки и плавится при 232-235°C. Выход составляет 95 г (96 %).

3.4 Получение N-(гидроксиметил)бензамида

Бензамид (60,5 г, 0,50 моль) смешивали с водным раствором карбоната калия (2 г в 70 мл), добавляли раствор формалина (40 г, 40 %) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником для полной гомогенизации. Раствор оставляли стоять на ночь при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °C. Выпавшие кристаллы продукта отфильтровывали и перекристалли-

зовывали из этанола. Выход N-(гидроксиметил)бензамид (60 г, 0,4 моль, 80 %), т. пл. 95-98 °С.

3.5 Получение 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины

В 250 мл колбе 50 г (0,835 моль) мочевины растворяли в 100 мл воды. Параллельно готовили раствор Ва(ОН)₂ 2 г в 130 мл 37 %-ного формалина. Затем раствор мочевины приливали к раствору формалина и при охлаждении ледяной баней. Затем температуру реакционной смеси повышали до 25 – 30 °С и выдерживали в течение 60 мин. После чего из реакционной смеси на роторном испарителе отгоняли воду до остаточного объема примерно 100 мл. Продукт реакции выкристаллизовывается при температуре ниже 20 °С. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали. Выход 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины составил 63 г (63%).

3.6 Получение аминотанфосфоновой кислоты из триазина

К раствору 11,6 г (0,03 моль с учетом 70 % чистоты) неочищенного триазина в 40 мл ледяной уксусной кислоты и 4 мл уксусной ангидрида при перемешивании при комнатной температуре прикапывали 15,7 г (0,09 моль) хлорида фосфора (III) в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при перемешивании, заменив обратный холодильник на нисходящий. При этом из реакционной смеси отгонялся ацетилхлорид и уксусная кислота, температура бани не выше 120 °С, перегонку продолжали примерно 30-40 мин. Полученный сиропообразный продукт, содержащий ацетильное производное

АМФК, гидролизовали 8 М соляной кислотой при кипячении в течение 20 ч. После чего реакцию смесь упаривали с добавлением 20 мл дистиллированной воды до образования кристаллического остатка. Выход сырого продукта в виде гидрохлорида составил 90 % (11,9 г). Полученный продукт растворяли в 30 мл дистиллированной воды и нейтрализовывали метанольным раствором метилата натрия (2 г Na в 60 мл метанола) до pH 4,5-4,7 (контроль pH-метром) при этом наблюдается образование осадка хлорида натрия и аминометиленфосфоновой кислоты. Полученную массу нагревали до кипения и фильтровали нерастворившийся осадок. Из фильтрата в начале выкристаллизовалась плохо растворимая примесь вещества X 0,8 г (спектр приведен в приложении), которую отфильтровывали. При последующем частичном испарении растворителя выкристаллизовывалась АМФК с чистотой по данным ЯМР ^{31}P 90 % (5,5 г). После повторной кристаллизации из 15 мл воды и 25 мл метанола получили АМФК чистотой 98,23 % (3,4 г, выход 33 %).

3.7 Получение аминометанфосфоновой кислоты из N-гидроксиметилацетамида

В круглодонную, трехгорлую колбу, снабжённую магнитной мешалкой, обратным холодильником, помещали N-гидроксиметилацетамид 8,9 г (0,1 моль) добавляли уксусную кислоту до гомогенизации раствора, после добавляли 15,7 г (0,114 моль) хлорида фосфора (III). Реакционную смесь нагревали до кипения и грели в течение 4 часов. Реакцию проводили в течение 3 суток. Для удаления избытка кислоты из реакционной смеси её отгоняли с водяным паром. Остатки из реакционной смеси упаривали на роторе. После к остатку добавляли 100 мл метанола и охлаждали. Из смеси выкристаллизовывается продукт.

3.8 Получение аминотанфосфоновой кислоты из N-(гидроксиметил)бензамида

К хорошо перемешиваемому раствору N-(гидроксиметил)бензамида (15,1 г, 0,10 моль) в безводной уксусной кислоты (20 мл) добавляли по каплям трихлорид фосфора (8,75 мл, 0,10 моль), поддерживая температуру реакционной смеси 25-40 °С с помощью охлаждения водяной баней. Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего удаляли в вакууме (10-20 мм) уксусную кислоту при температуре примерно 60°C. К полученному остатку добавлял раствор хлористоводородной кислоты (12 М водный раствор, 50 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов. После охлаждения отфильтровывали бензойную кислоту, фильтрат выпаривали при пониженном давлении (60 °С / 10-20 мм). Остаток растворяли в кипящей воде (20 мл), после чего нейтрализовывали раствором метилата натрия в метаноле (50 мл метанола и 2 г натрия) до рН 4,5-5,0. Выпавший осадок отфильтровывали, а фильтрат помещали в холодильник. Выпавшие кристаллы АМФК отфильтровывали, промывали метанолом и сушили в вакуумном эксикаторе, получили 6 г аминотанфосфоновой кислоты (7 г, 0,048 моль, выход 48 %) с содержанием основного вещества 97 %.

3.9 Получение аминотанфосфоновой кислоты из 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины

В круглодонной колбе 6 г (0,05 моль) 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины растворяли в 50 мл уксусной кислоты. К полученному раствору при перемешивании прикапывали 15,7 г (0,114 моль) хлорида фосфора (III). Реакцион-

ную колбу, снабжённую обратным холодильником и магнитной мешалкой, нагревали до кипения в течение 8 ч. Затем уксусную кислоту отгоняли и к остатку добавляли 100 мл 20% соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 20 ч. Затем упаривали в вакууме до суха. Продукт перекристаллизовывали из метанола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1 Был проведён анализ литературных данных по методам синтеза аминометилфосфоновой кислоты (АМФК).

2 Были изучены следующие методы получения АМФК:

- 1) реакция триацетилпергидро-1,3,5-триазина с треххлористым фосфором;
- 2) реакция N-гидроксиметилацетамида с треххлористым фосфором;
- 3) реакция фталимида с параформом и фосфоновой кислотой;
- 4) реакция N-гидроксиметилбензамида с треххлористым фосфором;
- 5) реакция 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины с треххлористым фосфором.

3 Показано, что наиболее приемлемым способом синтеза АМФК является реакция N-гидроксиметилбензамида с треххлористым фосфором.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Kafarski P. Biological activity of aminophosphonic acids / P. Kafarski, B. Lejczak // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1991. – Vol. 63, Issue 1 – 2. – P. 193–215.
- 2 Захаров С. Глифосат всемогущий / С. Захаров // Новое сельское хозяйство. – 2018. – № 4. – С. 50–52.
- 3 Soroka M. The synthesis of 1-aminoalkylphosphonic acids. A revised mechanism of the reaction of phosphorus trichloride, amides and aldehydes or ketones in acetic acid (Oleksyszyn reaction) / M. Soroka // Liebigs Ann. Chem. – 1990. – Vol. 1990, Issue 4. – P. 331–334.
- 4 US Patent. US 002328358. Organic compound and process for preparing the same / Josef Piklet. all. / N 375617, Jan. 23, 1941. Ludwig Maier.
- 5 US Patent. US 6864218B2. Method of making phosphorus-containing compounds and products thereof / Thaddeus S. Franczyk. Monsanto Technology LLC / N 10/192709, Mar. 8, 2005.
- 6 Bouzina A. A. Novel, rapid and green method of phosphorylation under ultrasound irradiation and catalyst free conditions / A. Bouzina, B. Belhani, N.-E. Aouf, M. Berredjem // RSC Advances. – 2015. – № 5. – P. 46272–46275.
- 7 Chambers J. R. A New Synthesis of Amino Phosphonic Acids / J. R. Chambers, A. F. Isbell // J. Org. Chem. – 1964. Vol. 29, № 4. – P. 832–836.
- 8 Soroka M. Comments on the Synthesis of Aminomethylphosphonic Acid / M. Soroka // Synthesis. – 1989. – № 7. – P. 547–548
- 9 Natchev I. A. Synthesis, Enzyme – Substrate Interaction, and Herbicidal Activity of Phosphoryl Analogues of Glycine / I. A. Natchev // Liebigs Ann. Chem. – 1988. – Vol. 1988, Issue 9. – P. 861–867.
- 10 Kudzin M. H. Thioureidoalkylphosphonates in the synthesis of 1-aminoalkylphosphonic acids. The Ptc-aminophosphonate method / M. H. Kudzin, Z. H. Kudzin, J. Drabowicz // Arkivoc. – 2011. – Issue 6. – P. 227–269.

- 11 Avila L. Z. Chemical and Mutagenic Analysis of Aminomethylphosphonate Biodegradation / L. Z. Avila, S. H. Loo, J. W. Frost. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. – Vol. 109, № 22. – P. 6758–6764.
- 12 Oleksyszyn J. Aminomethanephosphonic Acid and its Diphenyl Ester / J. Oleksyszyn, L. Subotkowska // *Synthesis*. – 1980. – № 11. – P. 906.
- 13 Soroka M. Triethylamine (Triphenylmethylamine) in Organic Synthesis; I. The Synthesis of N-(Triphenylmethyl)alkanamines, 1-(Triphenylmethylamino)-alkylphosphonic Esters, and 1-Aminoalkylphosphonic Acids and Esters / M. Soroka, J. Zygmunt // *Synthesis*. – 1988. – № 5. P. 370–372.
- 14 Baraldi P. G. Synthesis of 1-Phthalimidoalkanephosphonates / P. G. Baraldi, M. Guarneri, F. Moroder, G. P. Pollini, D. Simoni // *Synthesis*. – 1982. – № 8. – P. 653 – 655.
- 15 Kahovec J. Simple preparation of aminomethanephosphonic acid / J. Kahovec, F. Švec, M. Marhol // *Organic Preparations and Procedures International. The New Journal for Organic Synthesis*. – 1978. – Vol. 10, Issue 6. – P. 285–288.
- 16 Pulwer M. J. A Convenient Synthesis of Aminomethylphosphonic Acid / M. J. Pulwer, T. M. Matthazor // *Synthetic Communications*. – 2006. – Vol. 16, Issue 7. – P. 733 – 739.
- 17 Phillion D. P. Synthesis and reactivity of diethyl phosphonomethyltriflate / D. P. Phillion, S. S. Andrew // *Tetrahedron Letters*. – 1986. – Vol. 27, Issue 13. – P. 1477–1480
- 18 Maier L. Organic phosphorus compounds 89.1 a new method for the preparation of aminomethylphosphonic acid and derivatives / L. Maier // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1990. – Vol. 47, Issue 3-4. – P. 361–365.
- 19 Tonk W. Synthese von 1-Amino-alkanphosphonsäuren via Mono- und Bis(trimethylsilyl)phosphit / W. Tonk, K. Issleib, A. Balszuweit, H. -J. Richter // *Zeitschrift fuer Chemie*. – Bd. 23, № 1. – 1983. – S. 434–436.

- 20 Soroka M. Synthesis of 1-Aminoalkylphosphonic Acids via Amidoylation of Phosphorous Acid by N,N'-Alkylidenebisamides / M. Soroka, D. Jaworska, Z. Szczepny // *Liebigs Ann. Chem.* – 1990. – Issue 11. – P. 1153–1155.
- 21 Ösapay G. Conversion of amino acids and dipeptides into their phosphonic analogs: Aminoalkylphosphonic acids and peptides II / G. Ösapay, I. Szilagy, J. Seres // *Tetrahedron.* – 1987. – Vol. 43, Issue 13. – P. 2977–2983.
- 22 Berlin, K. Alpha.-Aminoarylmethylphosphonic acids and diethyl.alpha.-aminoarylmethylphosphonate hydrochlorides. Aluminum-amalgam reduction of oximes of diethyl aroylphosphonates / K. D. Berlin, R. T. Claunch, & E. T. Gaudy // *J. Org. Chem.* – 1968. – Vol. 33, №8, – P. 3090–3095.
- 23 Хомутов Р. М., Фосфорорганические аналоги аминокислот. / Р. М. Хомутов, Т. И. Осипова, Ю. Н. Жукова, И. А. Гандурина // *Изв. АН СССР, – Сер. хим., 1979, С. 2118.*
- 24 Rachon J, Wasielewski C. Preparation Of Diethyl-(α -aminobenzyl)phosphonates. // *Z. Chem.* 1973. – V. 13. – P.254.
- 25 Rachon J, Wasielewski C. Aminophosphonic Acids. III. Synthesis of α -aminophosphonic acids from aromatic aldazines // *Roczniki Chemii.* 1975. – V.49. – P.397.
- 26 Rachon J, Wasielewski C. Phosphorus analogues of amino acids and peptides. Part III. The reaction of dialkyl phosphites with aromatic aldazines. // *Tetrahedron Letters.* 1978. – V.19. – P.1609–1610.
- 27 Schwarzenbach G. Komplexe XV. Neue Derivate der Imino-diessigsäure und ihre Erdalkalikomplexe. Beziehungen zwischen Acidität und Komplexbildung / G. Schwarzenbach, H. Ackermann, P. Ruckstuhl // *Helvetica Chimica Acta.* – 1949. – Vol. 32, Issue 4. – P. 1175–1186.
- 28 Кабачник М.И. Новый синтез аминофосфоновых кислот. / М.И. Кабачник, Т.Ю. Медведь // *Доклады АН СССР.* – 1952. – Вып. 83. – С. 689–692.
- 29 Чирульникова Н.В. Имино-бис(метиленфосфоновая кислота) и её реакционная способность / Н.В. Чирульникова, В.Я. Темкина, Т.М. Сушит-

ская, С.В. Рыков // Журнал общей химии. – 1981. – том 51, № 5. – С 1028-1035.

30 Moedritzer K. The Direct Synthesis of α -Aminomethyl-phosphonic Acids. Mannich-Type Reactions with Orthophosphorous Acid / K. Moedritzer, R. R. Irani // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31, № 5. – P. 1603–1607.

31 Yang J. Triacylperhydro-1,3,5-triazines over Phenylsulfonic Acid Functionalized Mesoporous Silica // J. Yang, Q. Yu, F. Zhao, J. Lu, Z. Ge // Synthetic Communications. – 2011. – Vol. 41, Issue 23. – P. 3455–3461.

32 Ladhar F. Synthesis of 1,3,5-Triacylperhydro-1,3,5-triazines Catalyzed by Ion-Exchange Resins / F. Ladhar, R. El Gharbi, M. Delmas, A. Gaset // Synthesis. – 1986. – № 8. – P. 643–644.

33 Emmons W. D. Solvent Effects in the Conversion of Nitriles to Perhydro-s-triazines / W. D. Emmons, H. A. Rolewicz, W. N. Cannon, R. M. Ross // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – Vol. 74, № 21. – P. 5524–5525.

34 A. Ballauf, R. Wegler. Über die Reaktion der Nitrilgruppe mit Formaldehyd // Chem. Ber. – 1948. – Vol.81, Issue 6. – P. 527–531.

35 Milkowski J. D. Thiol protection with the acetamidomethyl group: s-acetamidomethyl-l-cysteine hydrochloride / J. D. Milkowski, D. F. Veber, R. Hirschmann // Organic Syntheses. – 1988. – Coll. Vol. 6. – P. 5 (1988); Vol. 59, P. 190 (1979).

36 Hellmann H. New methods of organic preparative chemistry. 8. Amidometylation / H. Hellmann // Angew. Chem. – 1957. Vol. 69. – P. 463–471.

37 Мономеры для поликонденсации / Перевод с английского канд. хим. наук Я. С. Выгодского. Под редакцией чл.-корр. АН СССР В. В. Коршака. – Изд-во «Мир», Москва. – 1976. – С. 629.

Приложение А
(обязательное)

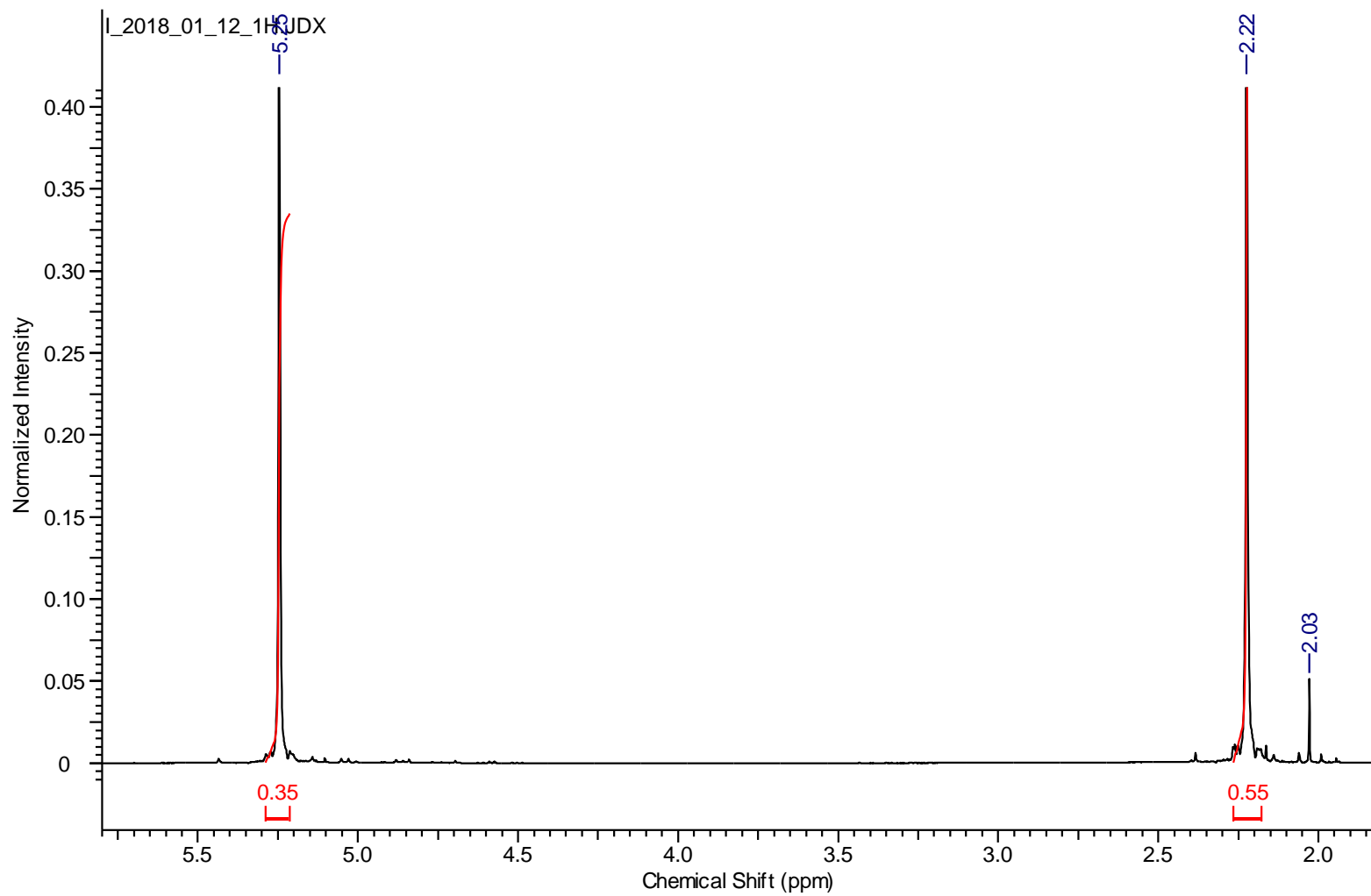


Рисунок А.1 – Спектр ЯМР ^1H ЯМР триазина (1).

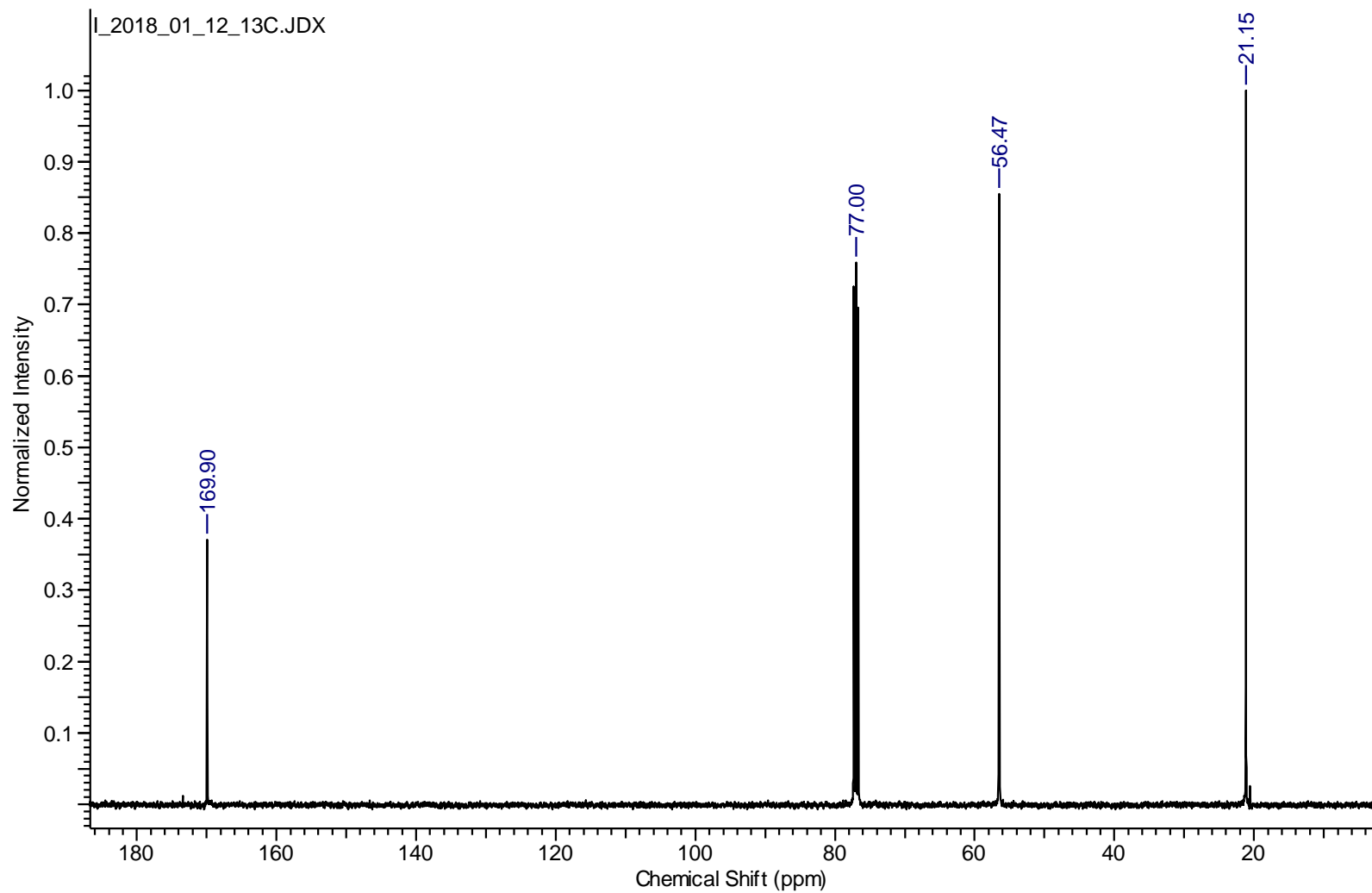


Рисунок А.2 – Спектр ЯМР ¹³С ЯМР триазина (1).

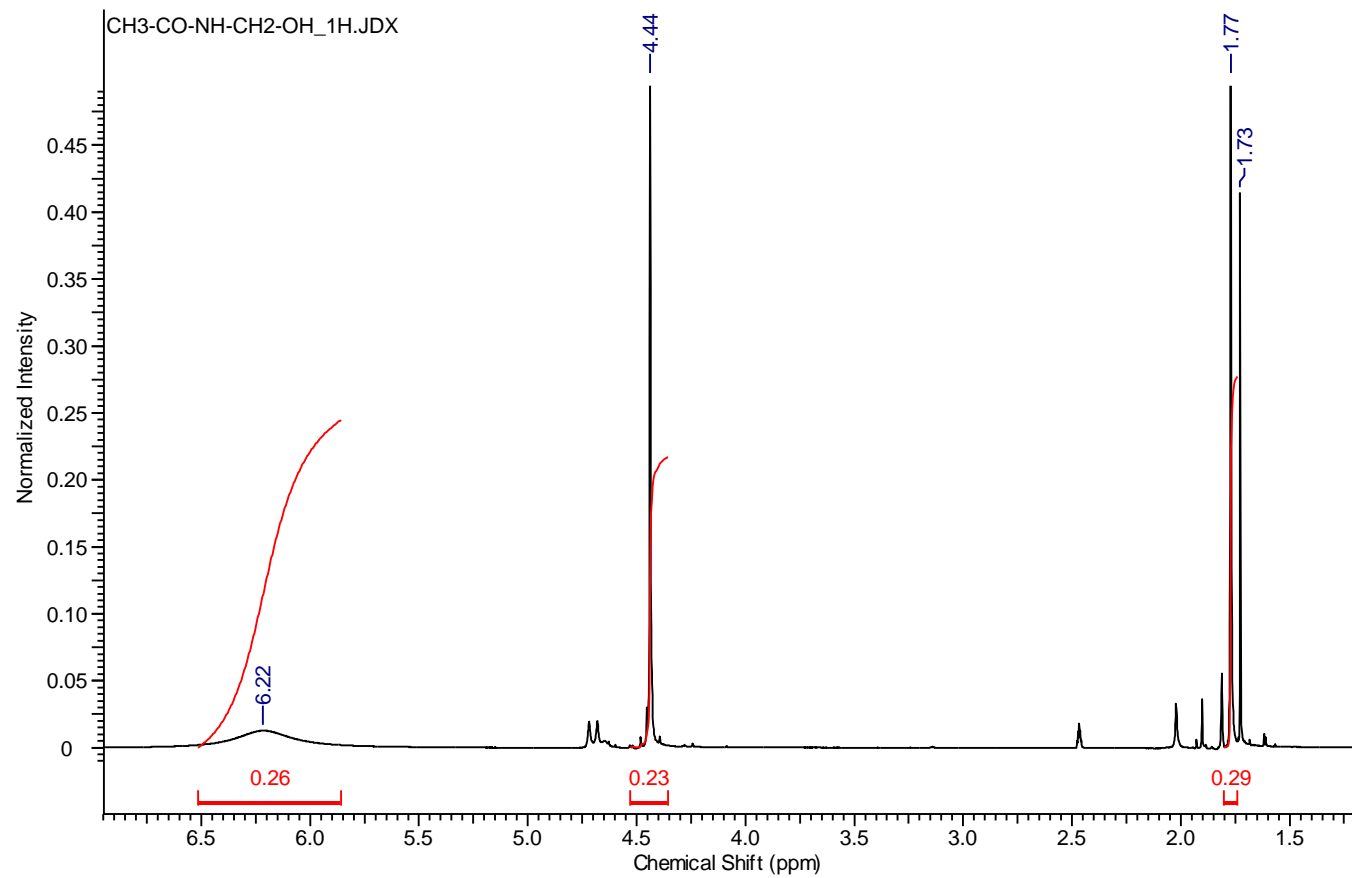


Рисунок А.3 – Спектр ЯМР ^1H N-гидроксиметилацетамида (2).

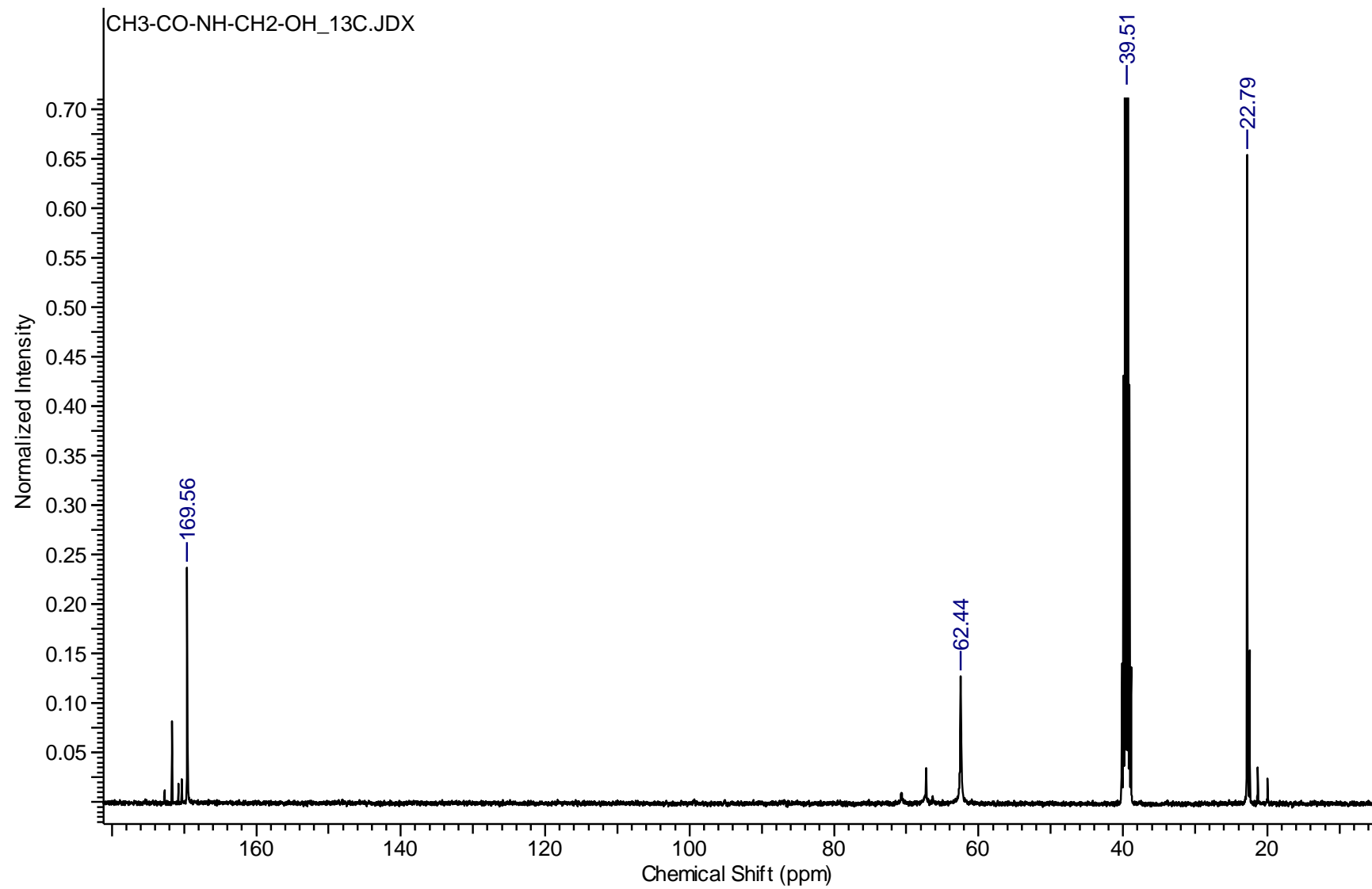


Рисунок А.4 – Спектр ЯМР ^{13}C N-гидроксиметилацетамида (2).

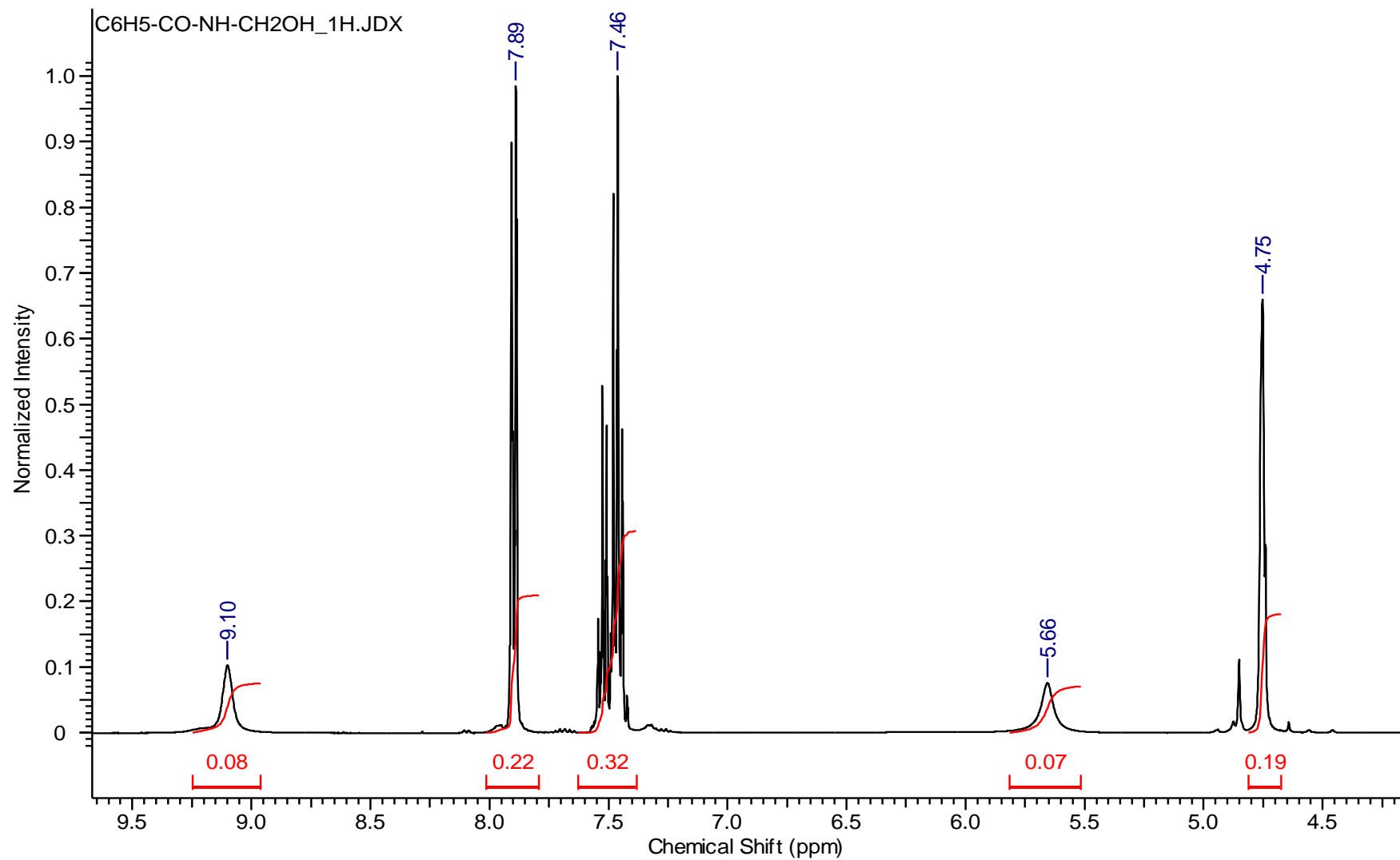


Рисунок А.5 – Спектр ЯМР ^1H N-гидроксиметилбензамида (4).

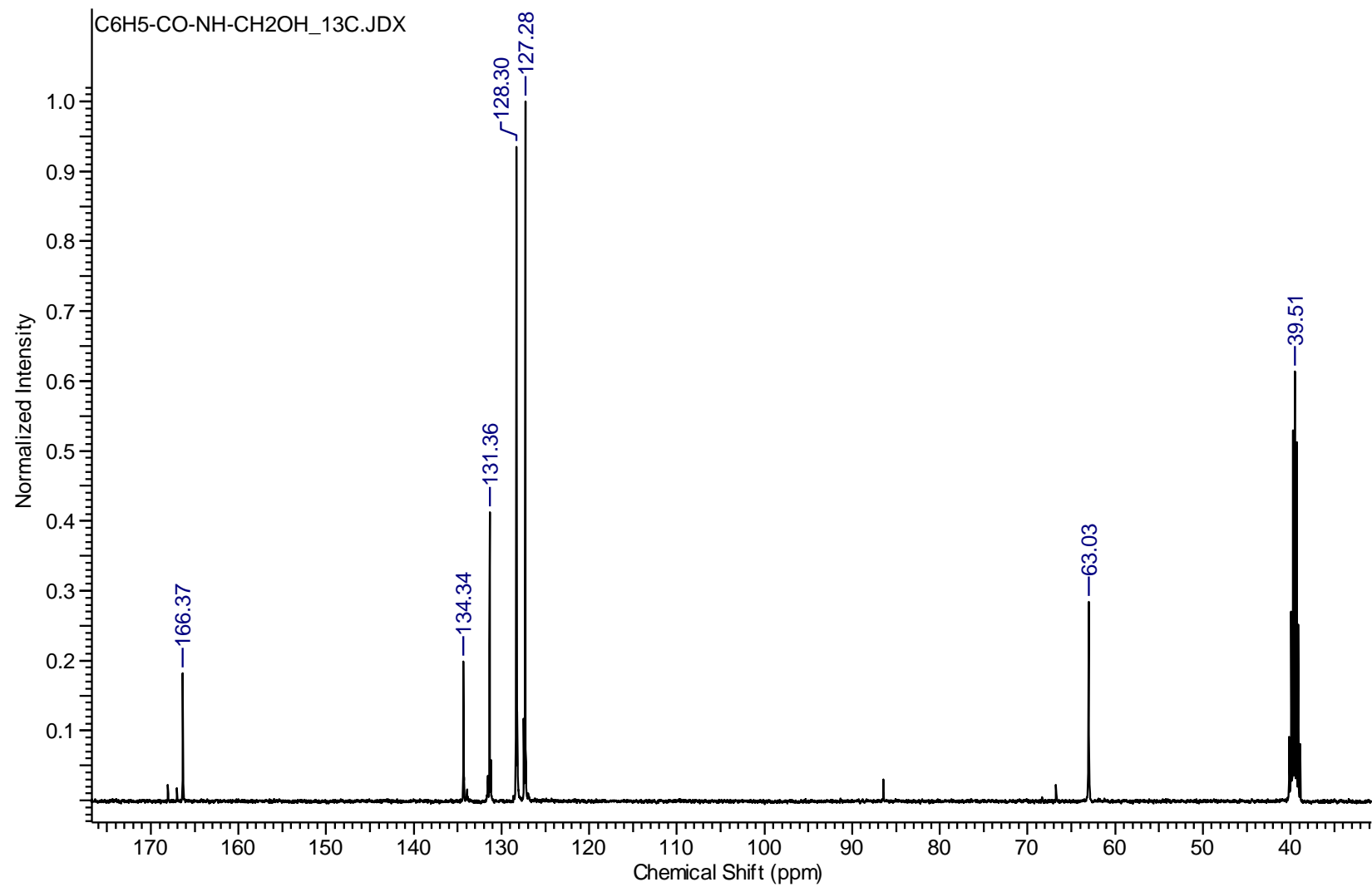


Рисунок А.6 – Спектр ЯМР ^{13}C N-гидроксиметилбензамида (**4**).

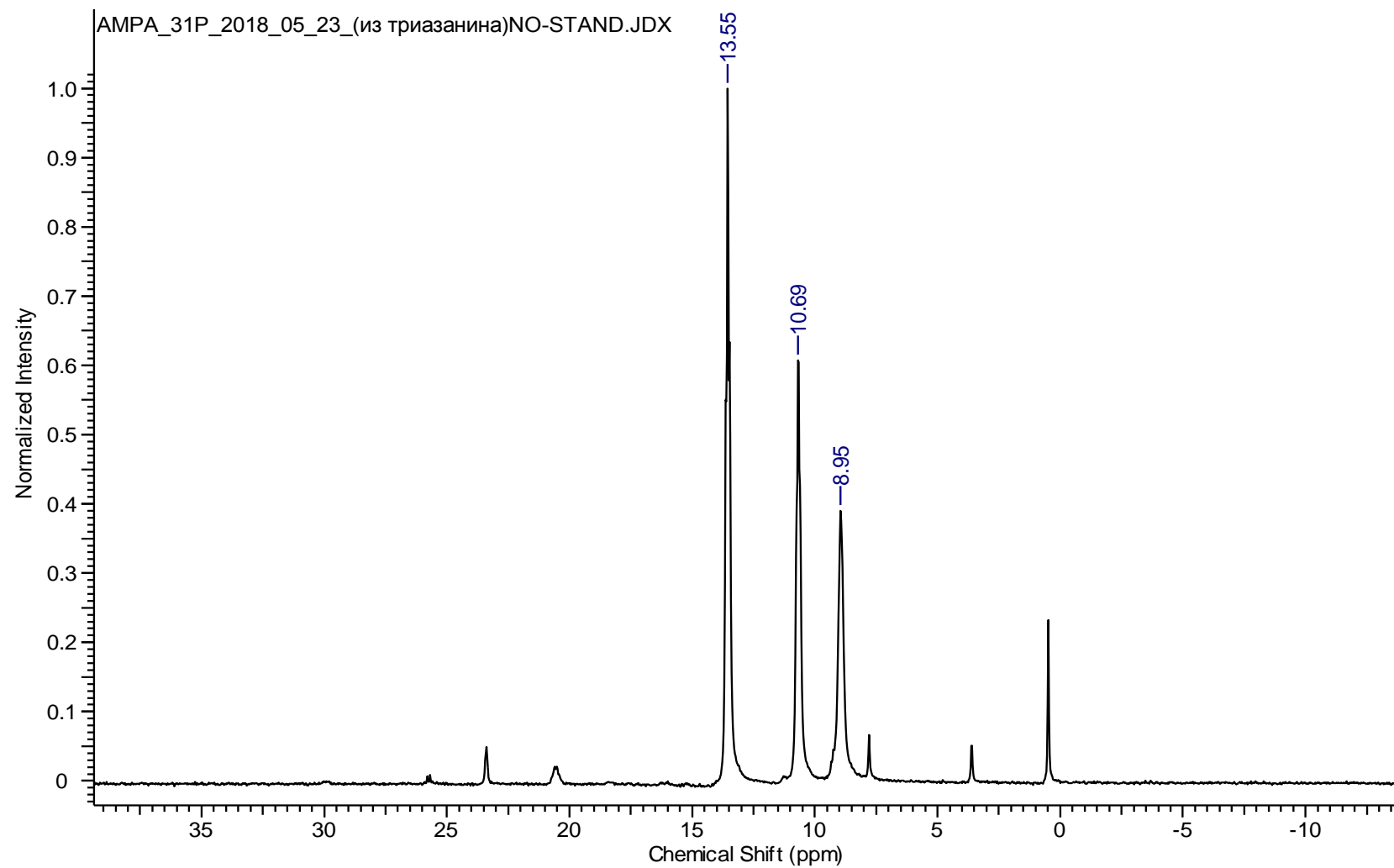


Рисунок А.7 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси реакции получения АМФК из триазина (1).

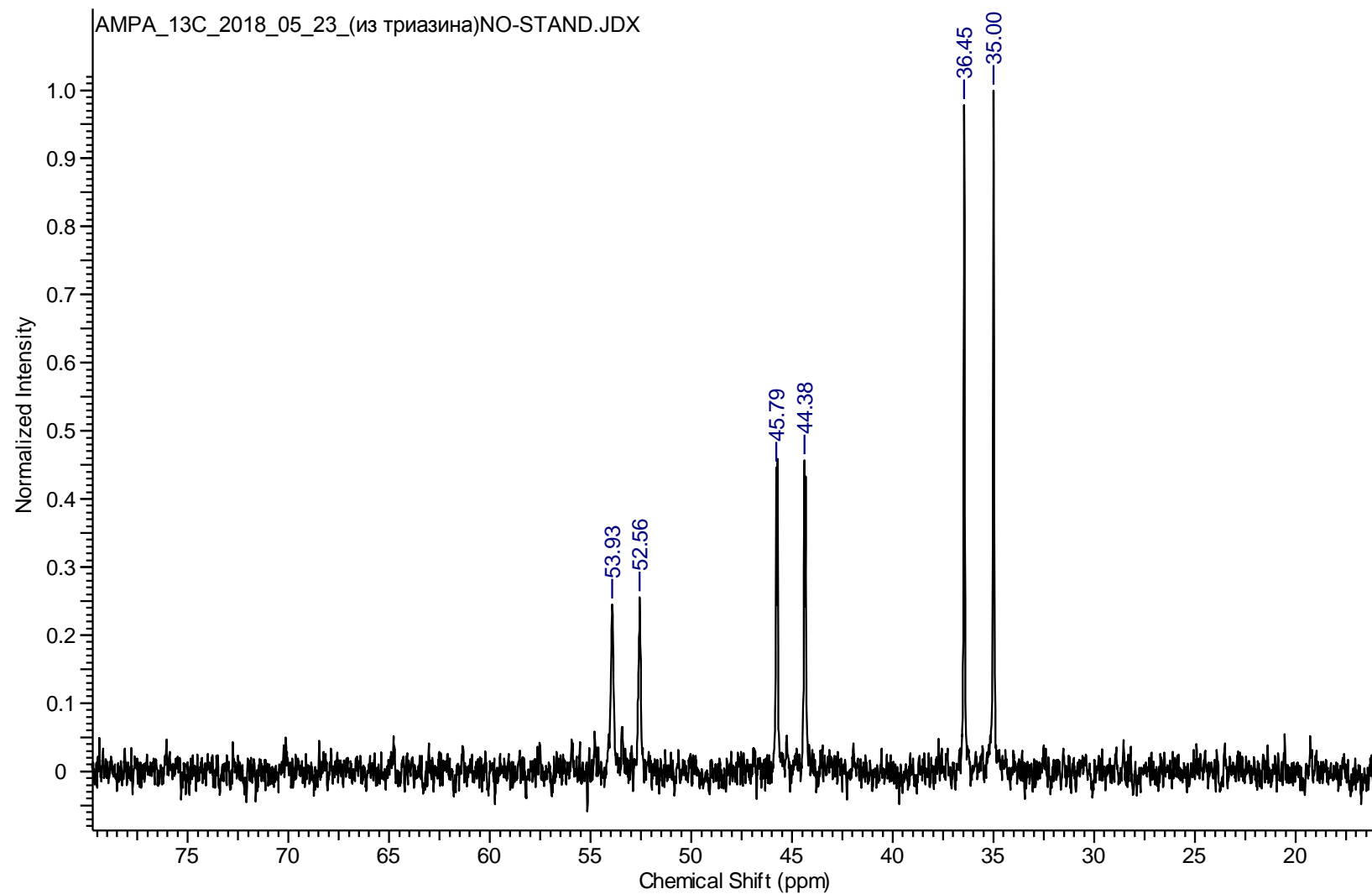


Рисунок А.8 – Спектр ЯМР ^{13}C реакционной смеси реакции получения АМФК из триазина (1).

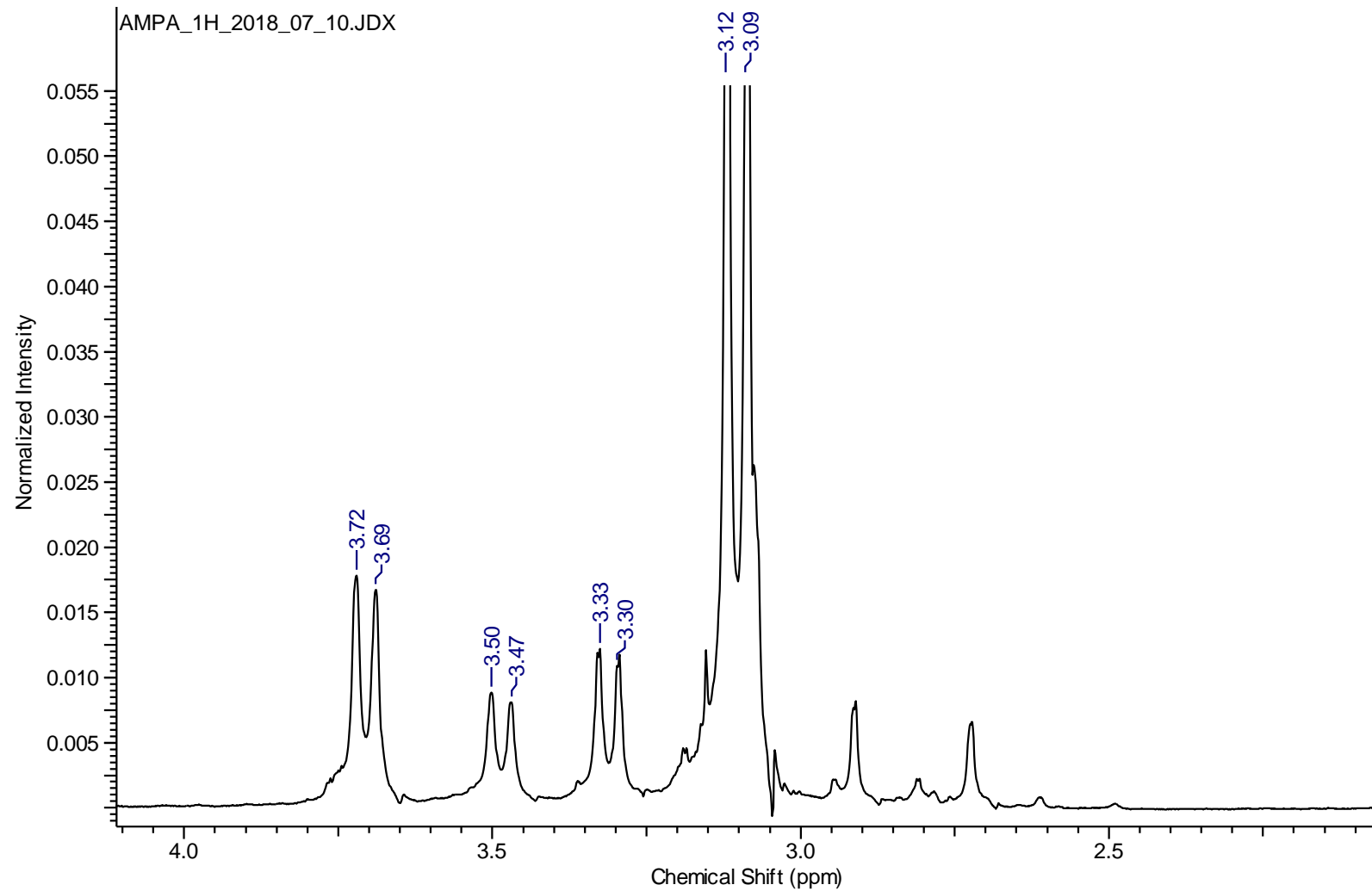


Рисунок А.9 – Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси реакции получения АМФК из триазина (**1**).

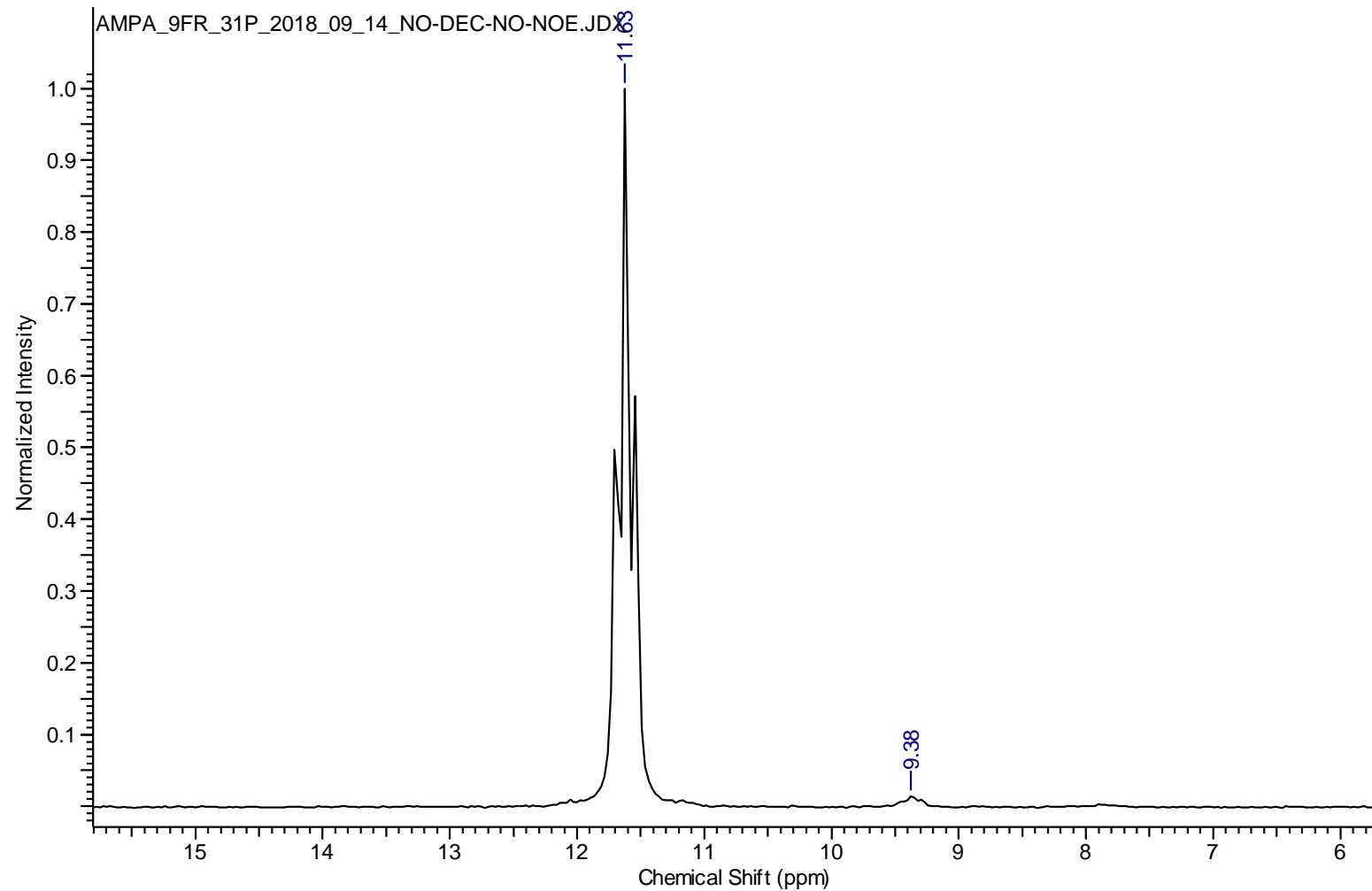


Рисунок А.10 – Спектр ЯМР ^{31}P АМФК из триазина (**1**) после 2-х кратной перекристаллизации.

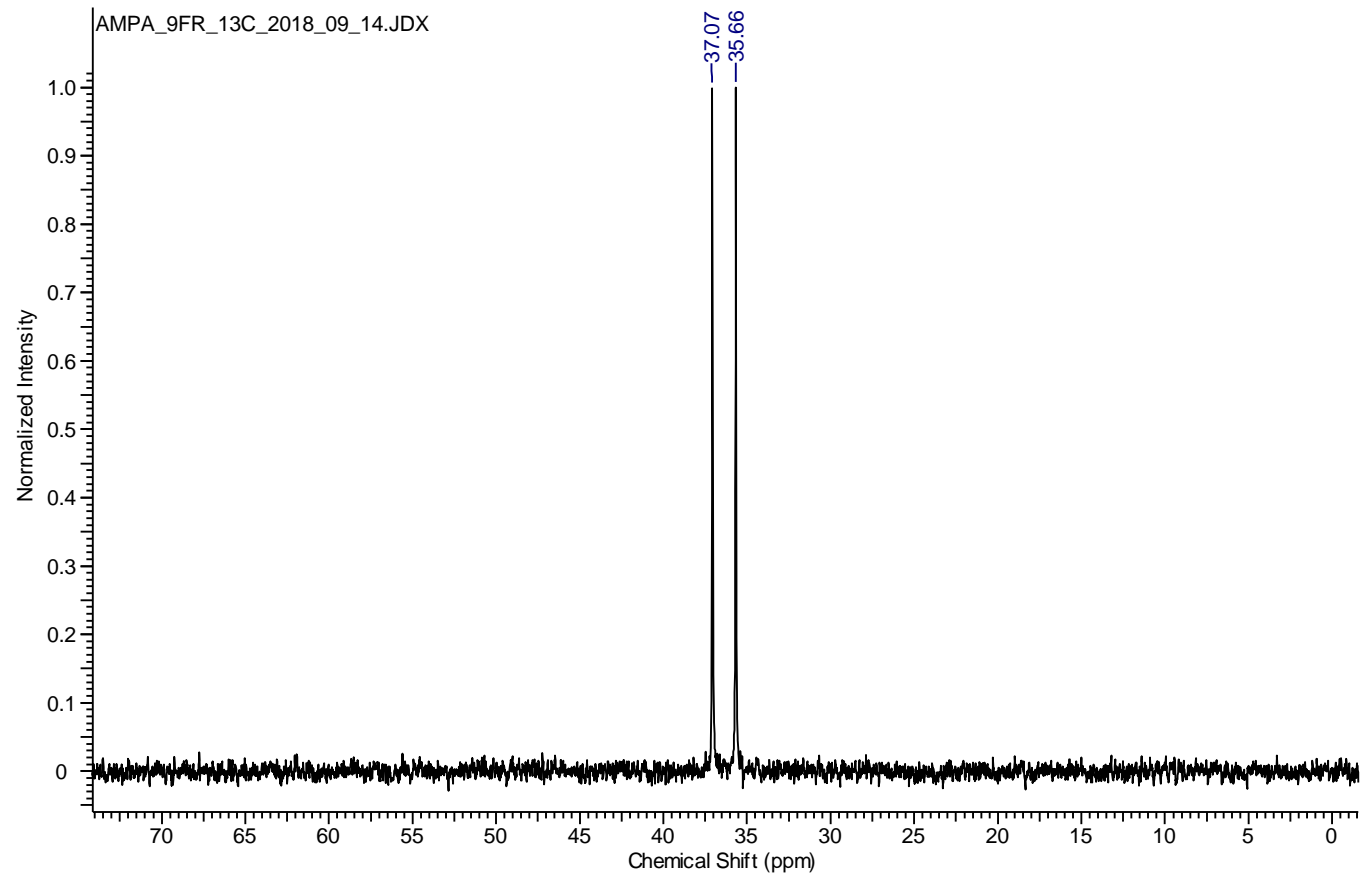


Рисунок А.11 – Спектр ЯМР ¹³С АМФК из триазина (1) после 2-х кратной перекристаллизации.

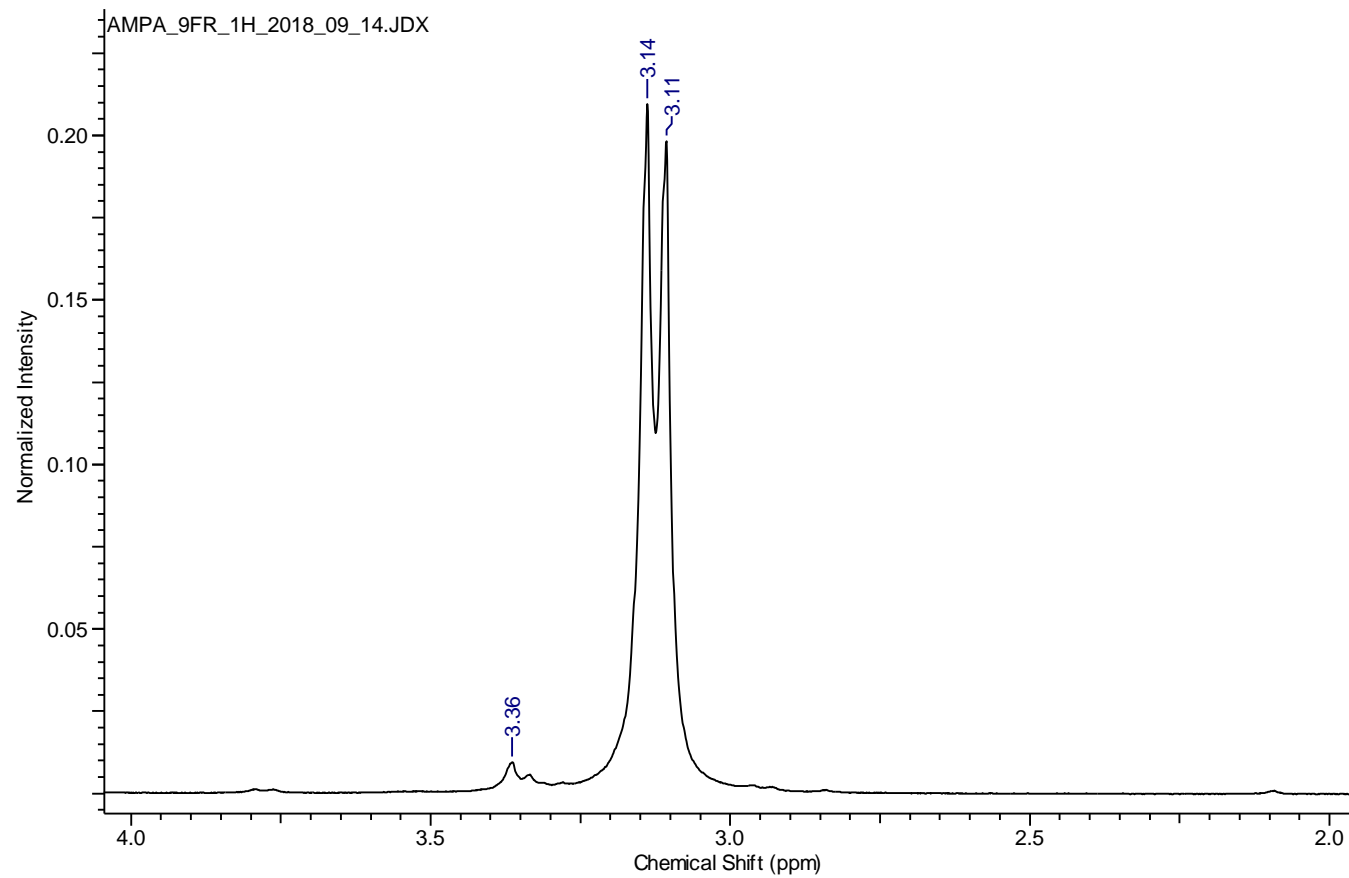


Рисунок А.12 – Спектр ЯМР ^{13}C АМФК из триазина (**1**) после 2-х кратной перекристаллизации.

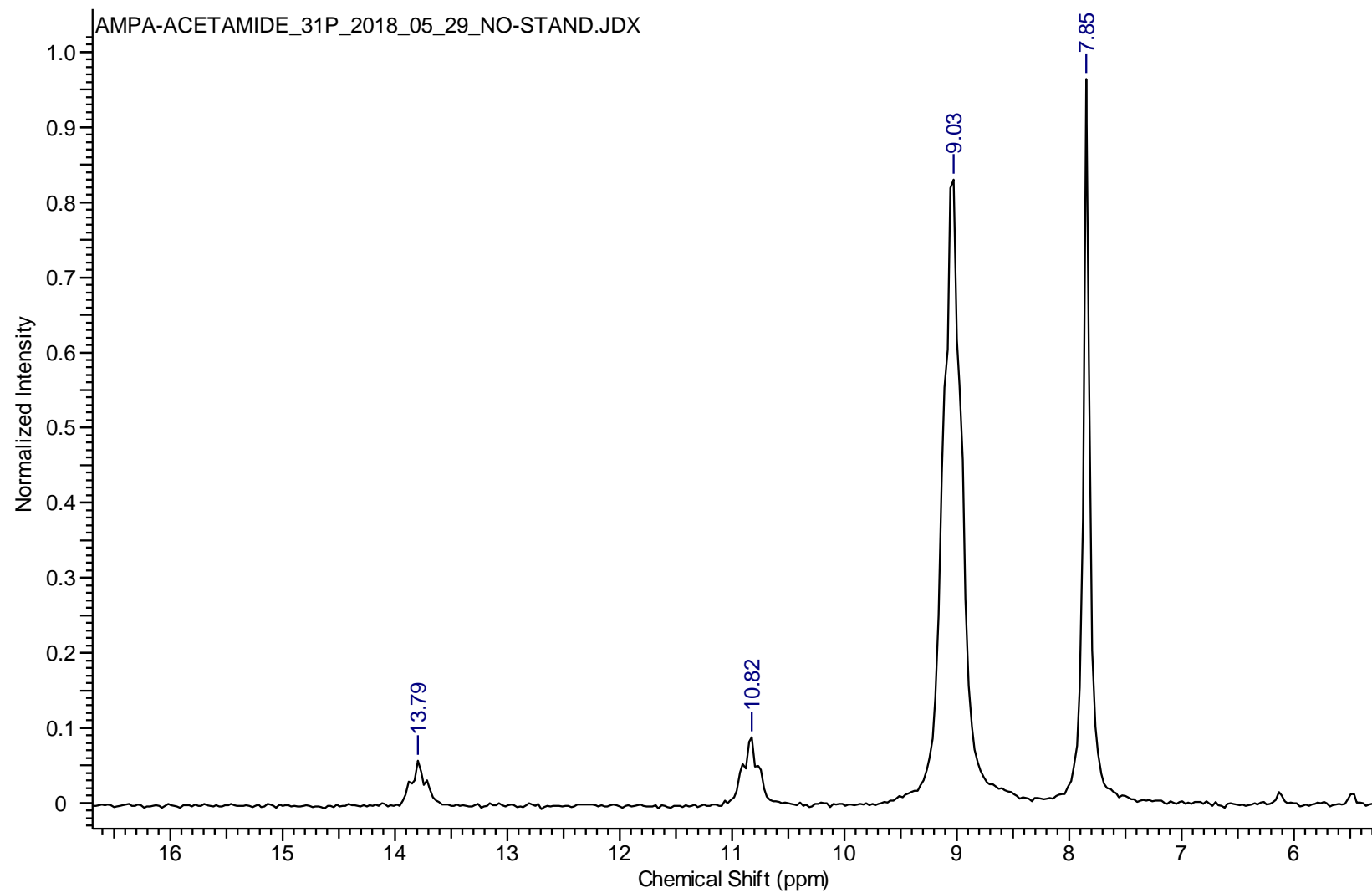


Рисунок А.13 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидроксиметилацетамида (2) с избытком PCl_3 .

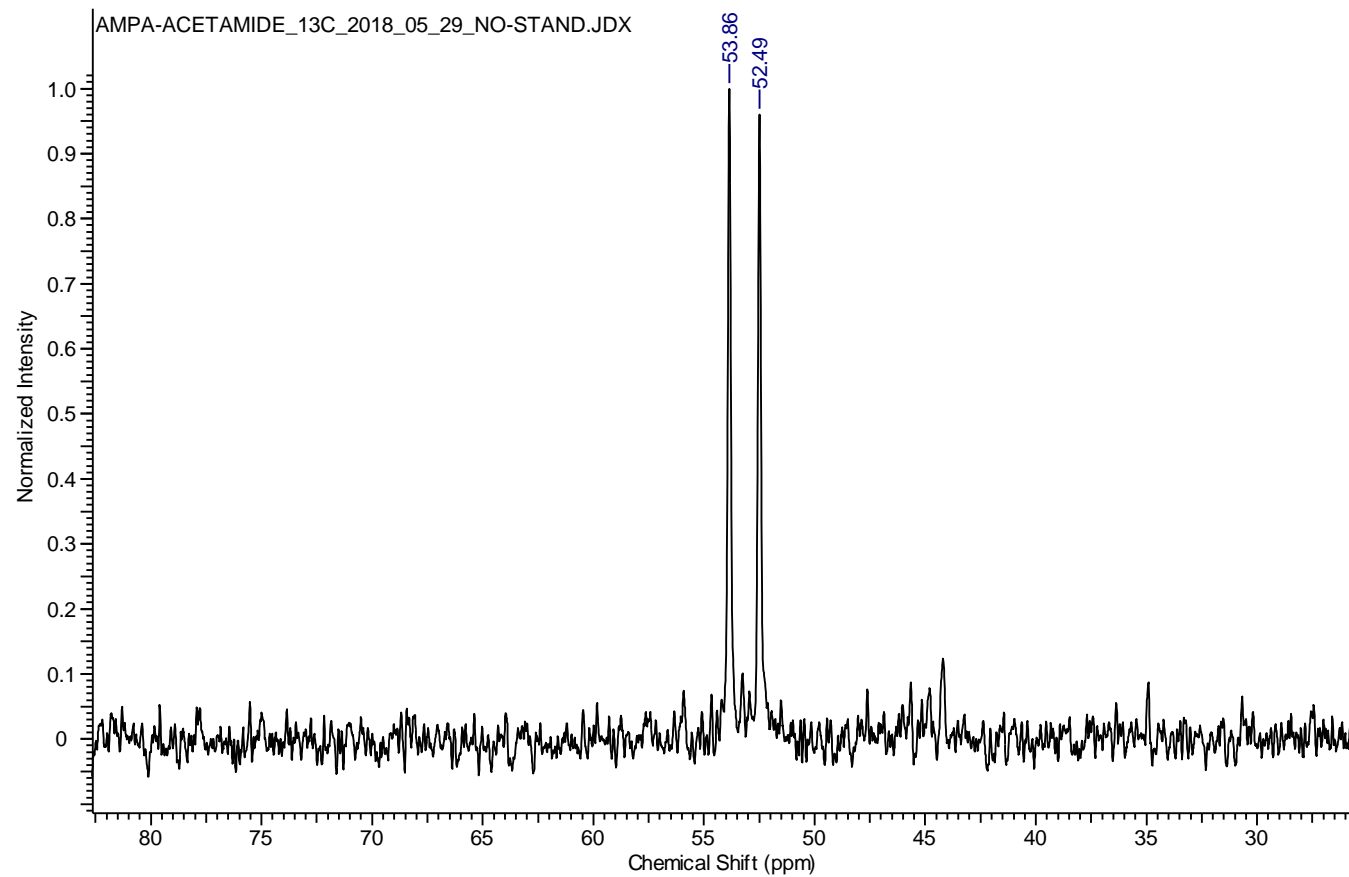


Рисунок А.14 – Спектр ЯМР ^{13}C реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидроксиметилацетамида (2) с избытком PCl_3 .

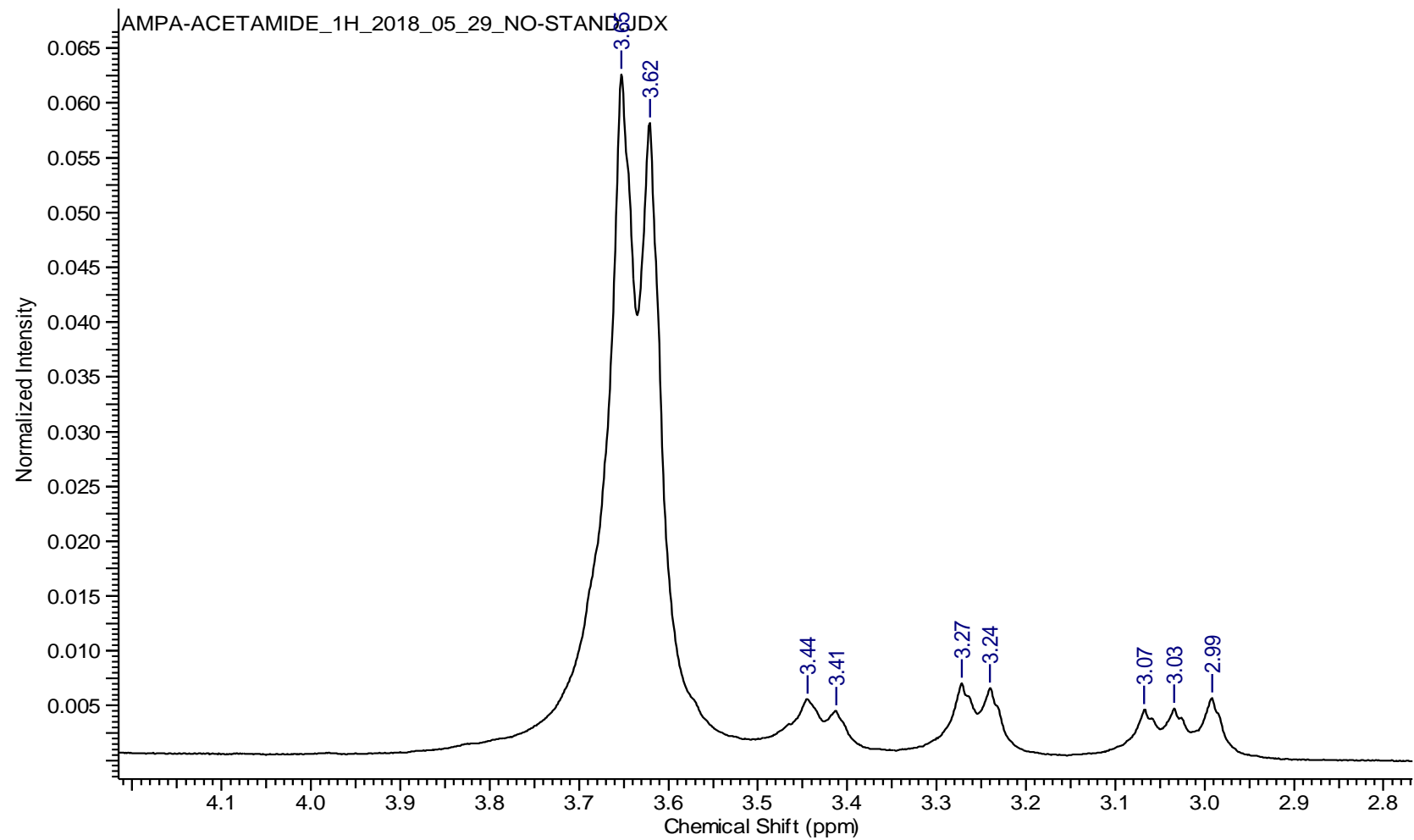


Рисунок А.15 – Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидроксиацетамида (**2**) с избытком PCl_3 .

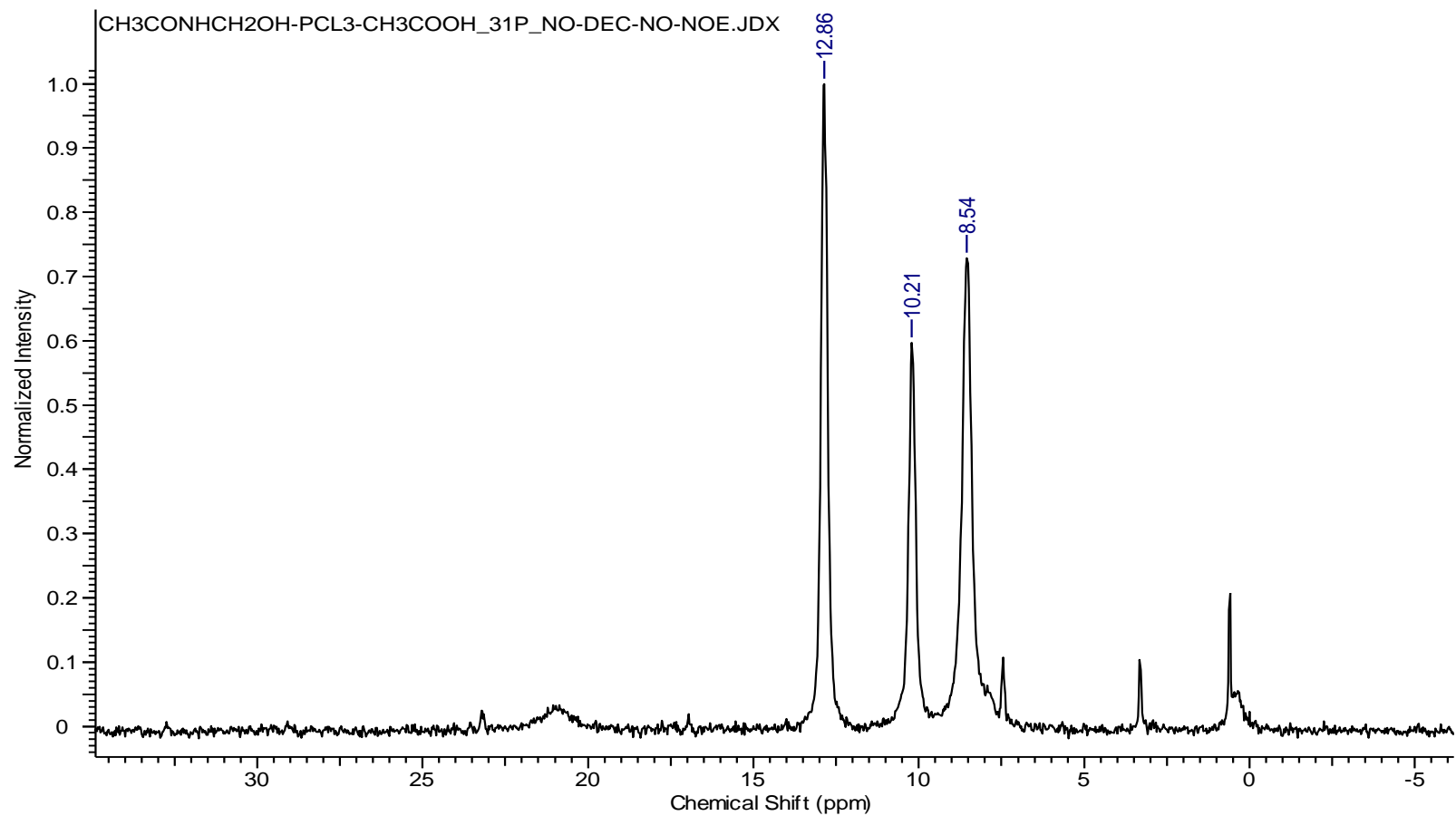


Рисунок А.16 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидроксиметилацетамида (**2**) с PCl_3 в уксусной кислоте (в соотношении 1 : 1).

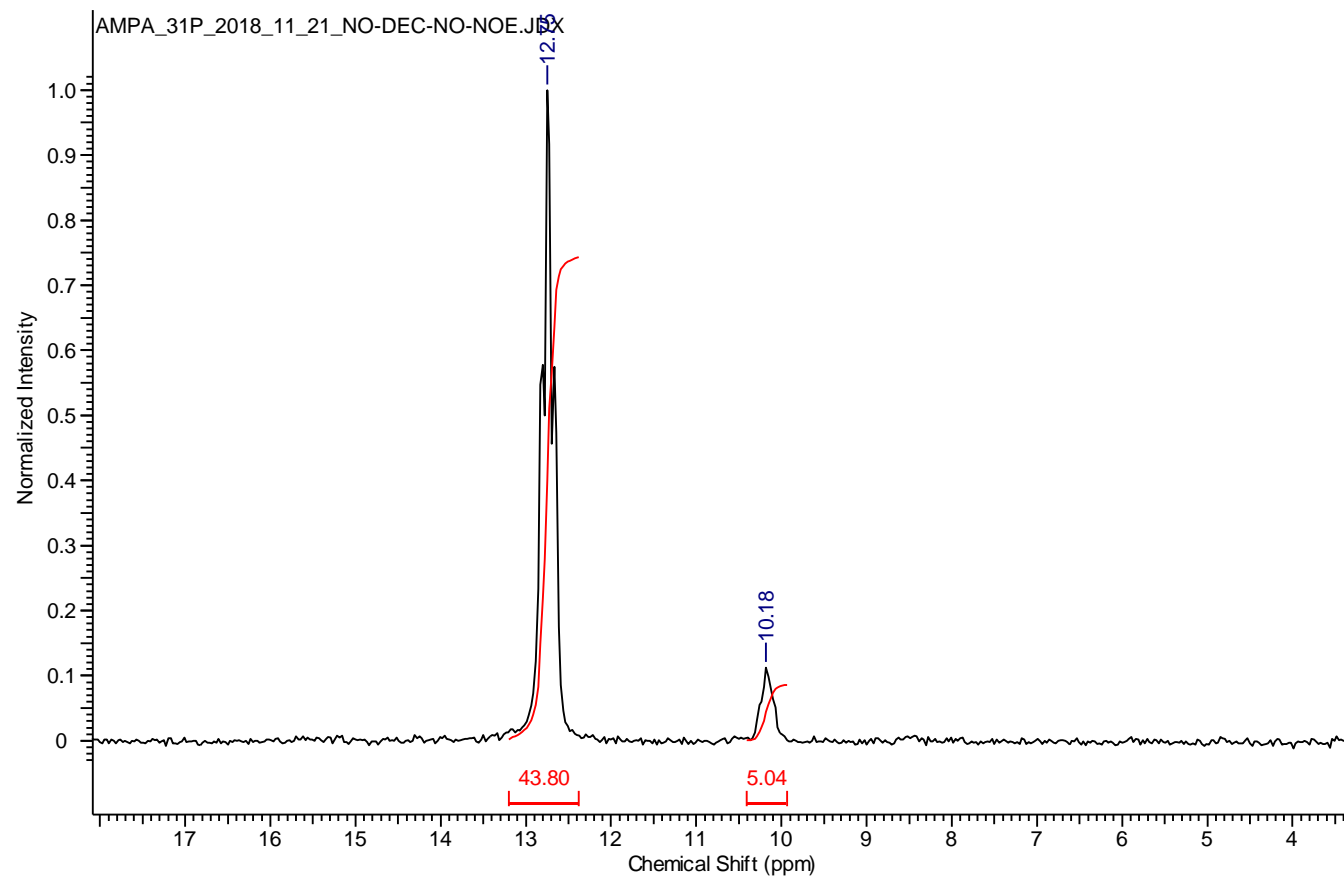


Рисунок А.17 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидроксиметилбензамида (4) с PCl_3 в уксусной кислоте (в соотношении 1 : 1).

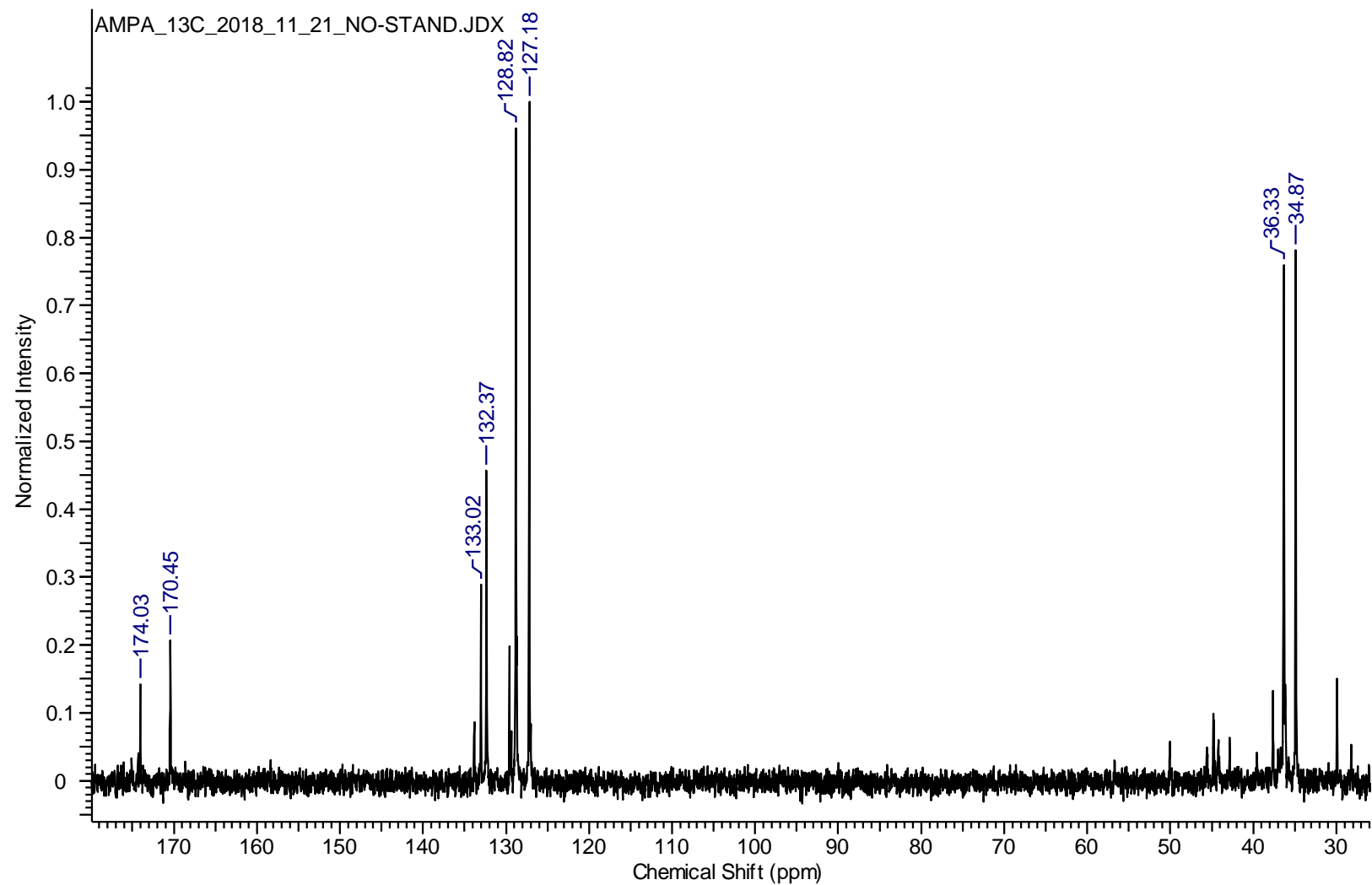


Рисунок А.18 – Спектр ЯМР ^{13}C реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидрокси-метилбензамида (4) с PCl_3 в уксусной кислоте (в соотношении 1 : 1).

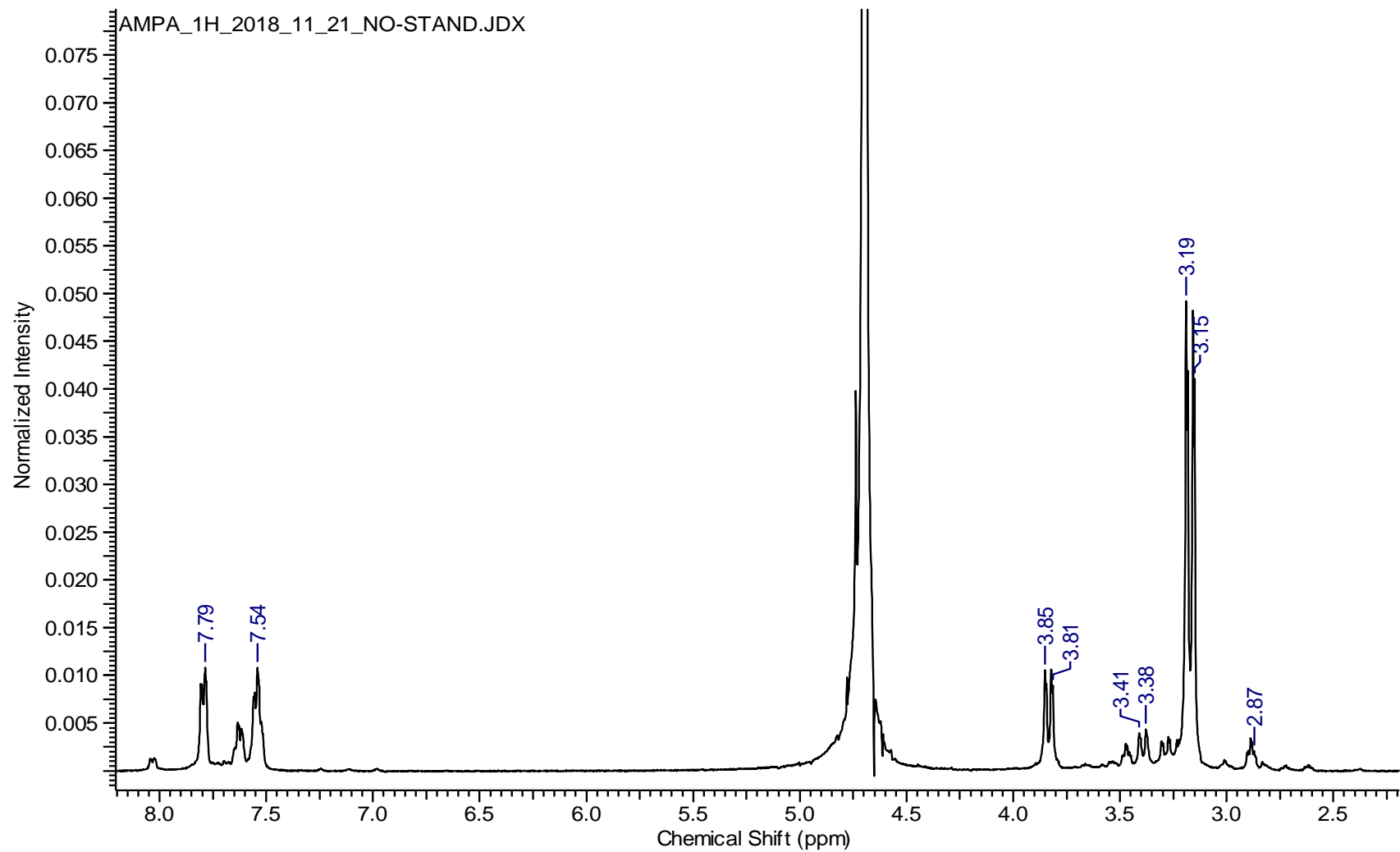


Рисунок А.19 – Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси реакции получения АМФК из N-гидроксиметилбензамида (**4**) с PCl_3 в уксусной кислоте (в соотношении 1 : 1).

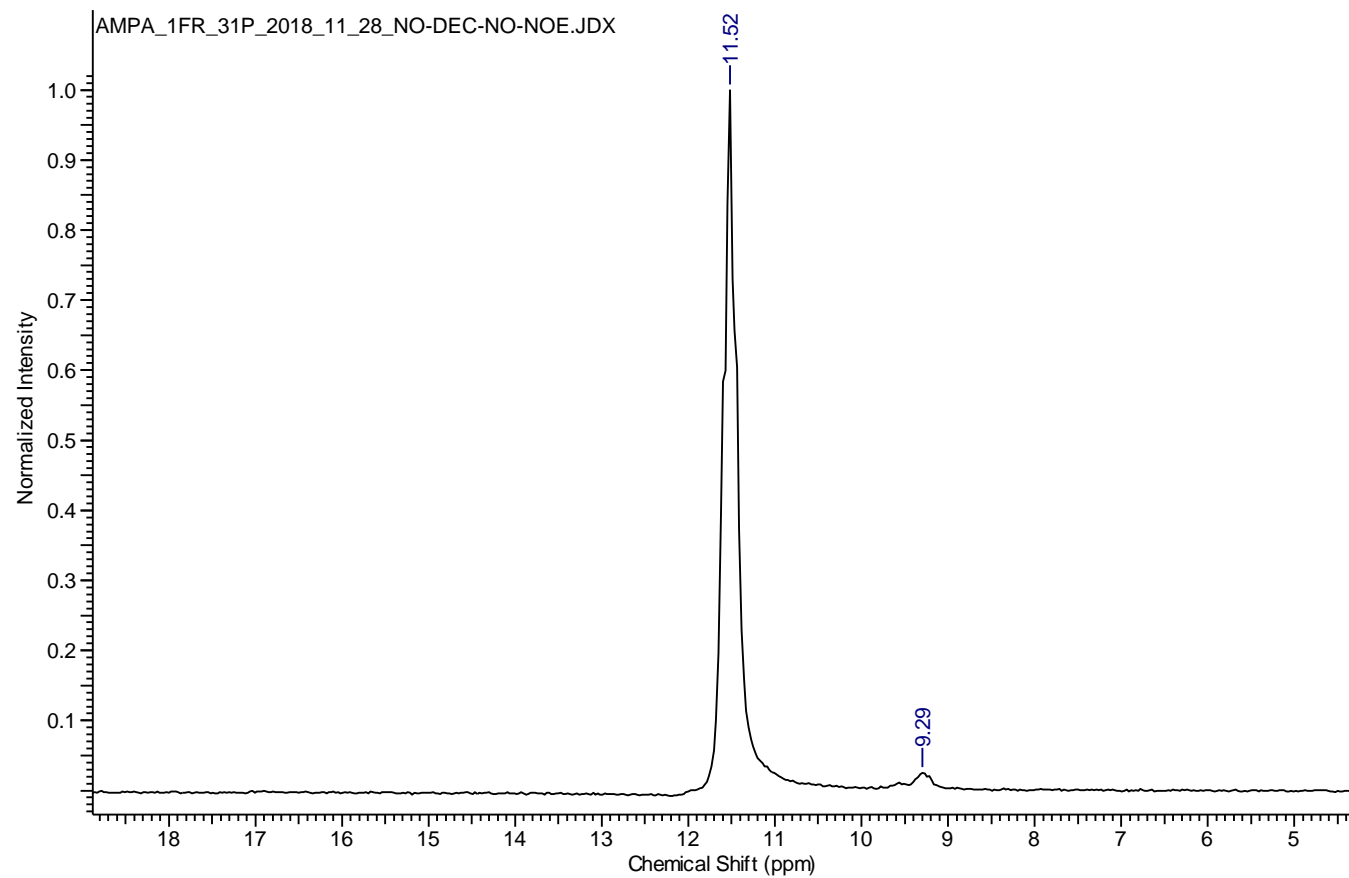


Рисунок А.20 – Спектр ЯМР ^{31}P АМФК из N-гидроксиметилбензамида (4) после перекристаллизации.

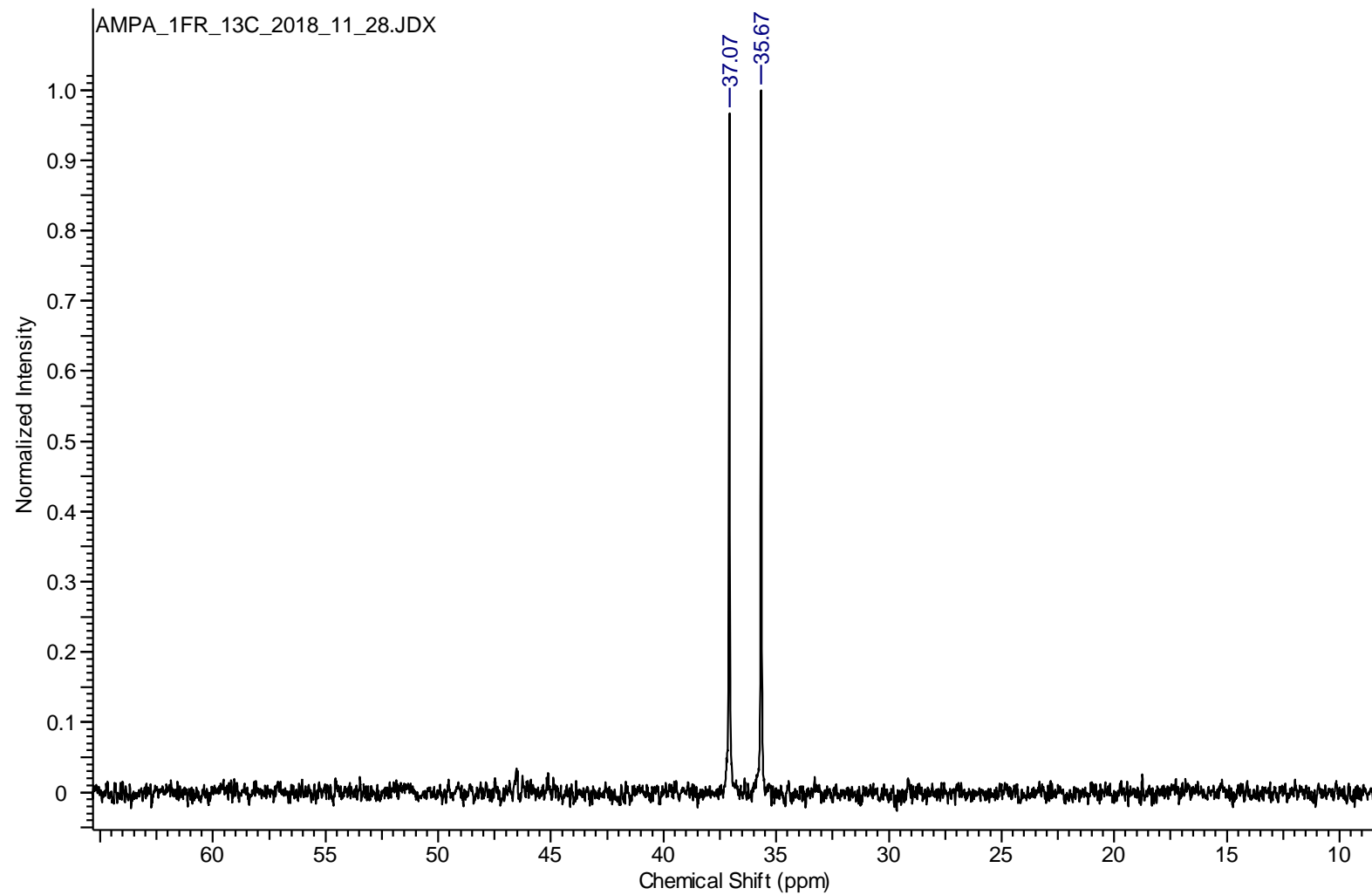


Рисунок А.20 – Спектр ЯМР ^{13}C АМФК из N-гидрокси метилбензамида (4) после перекристаллизации.

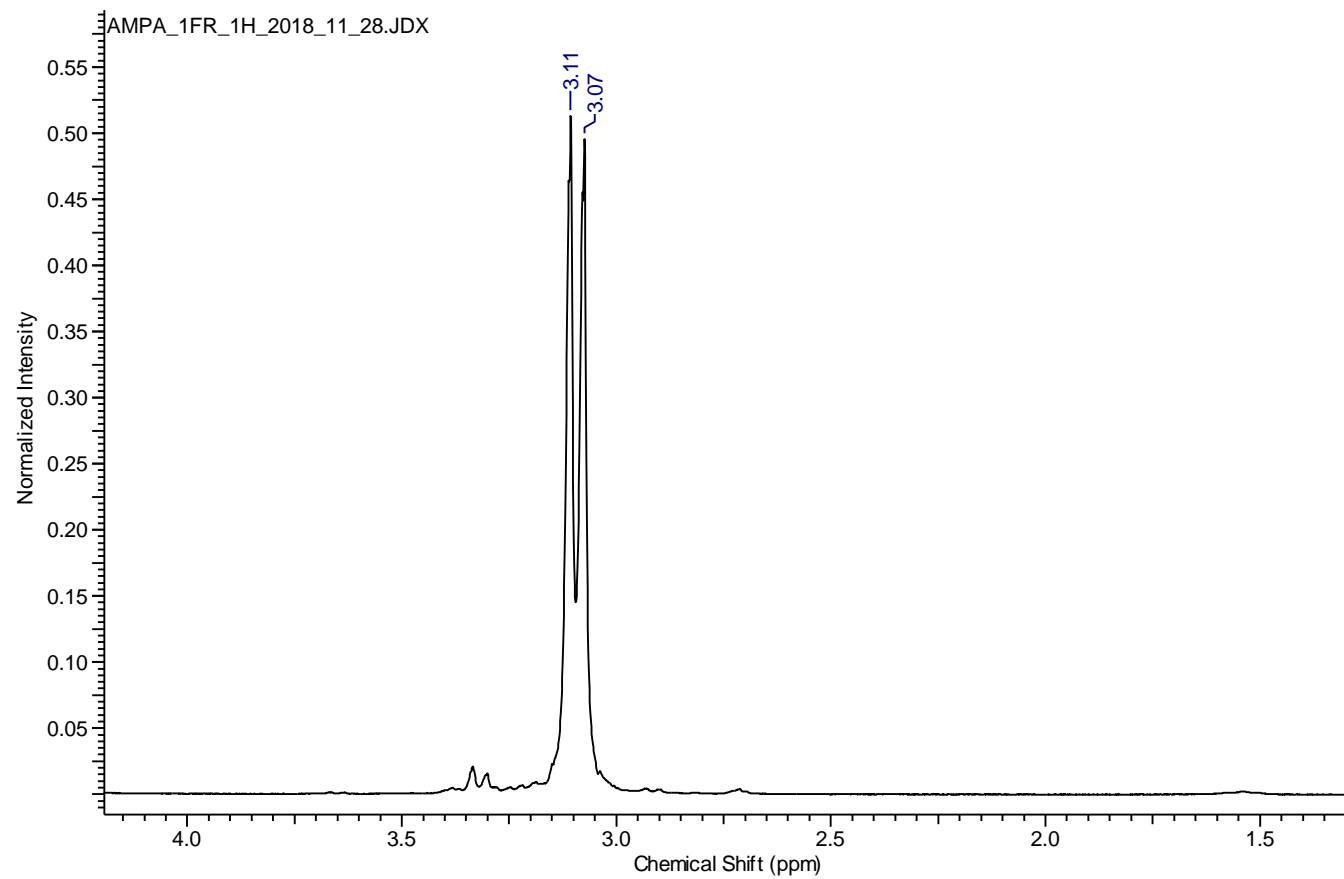


Рисунок А.21 – Спектр ЯМР ^1H АМФК из N-гидроксиметилбензамида (**4**) после перекристаллизации.

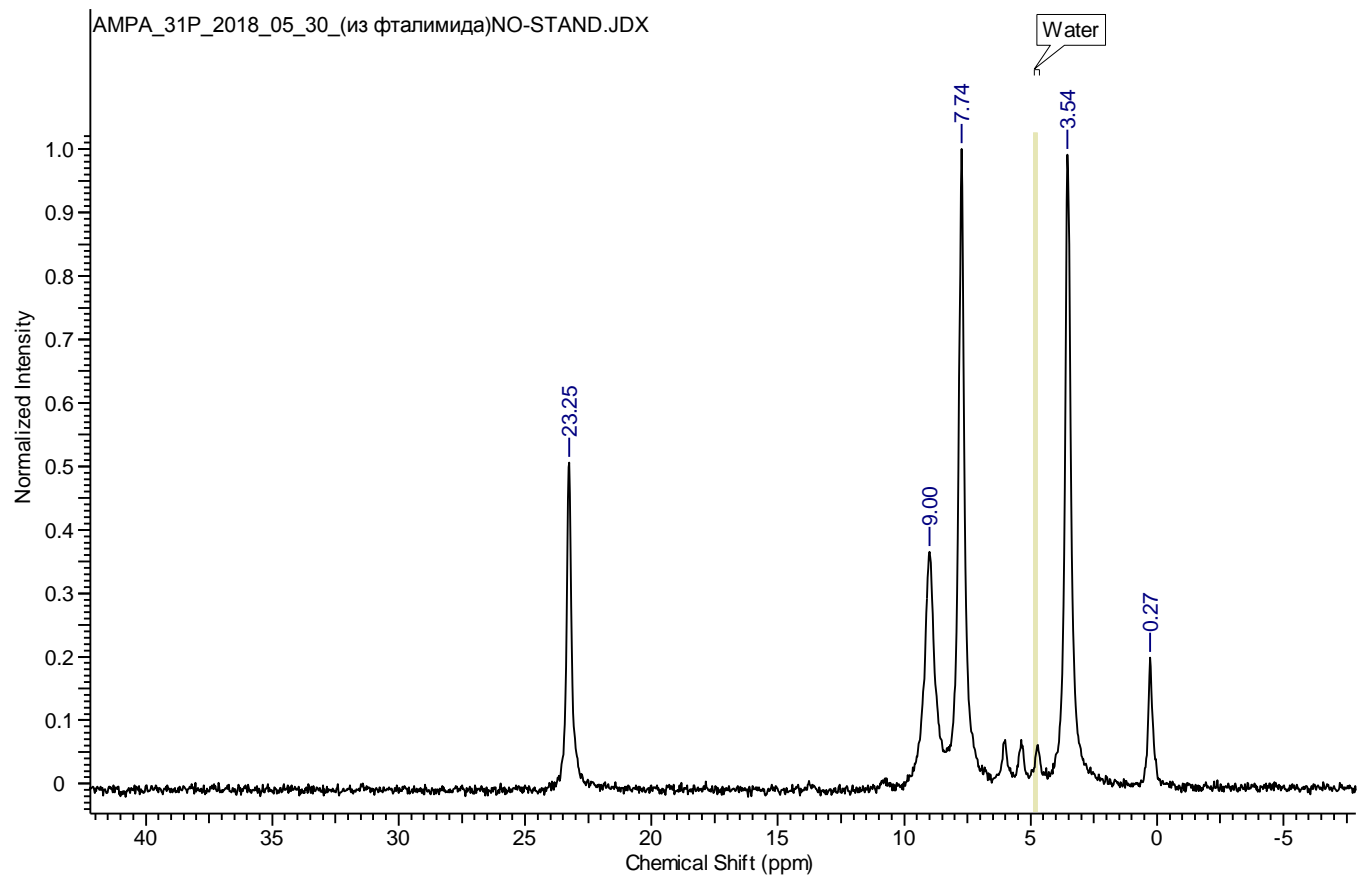


Рисунок А.22 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси реакции получения АМФК из фталимида (3).

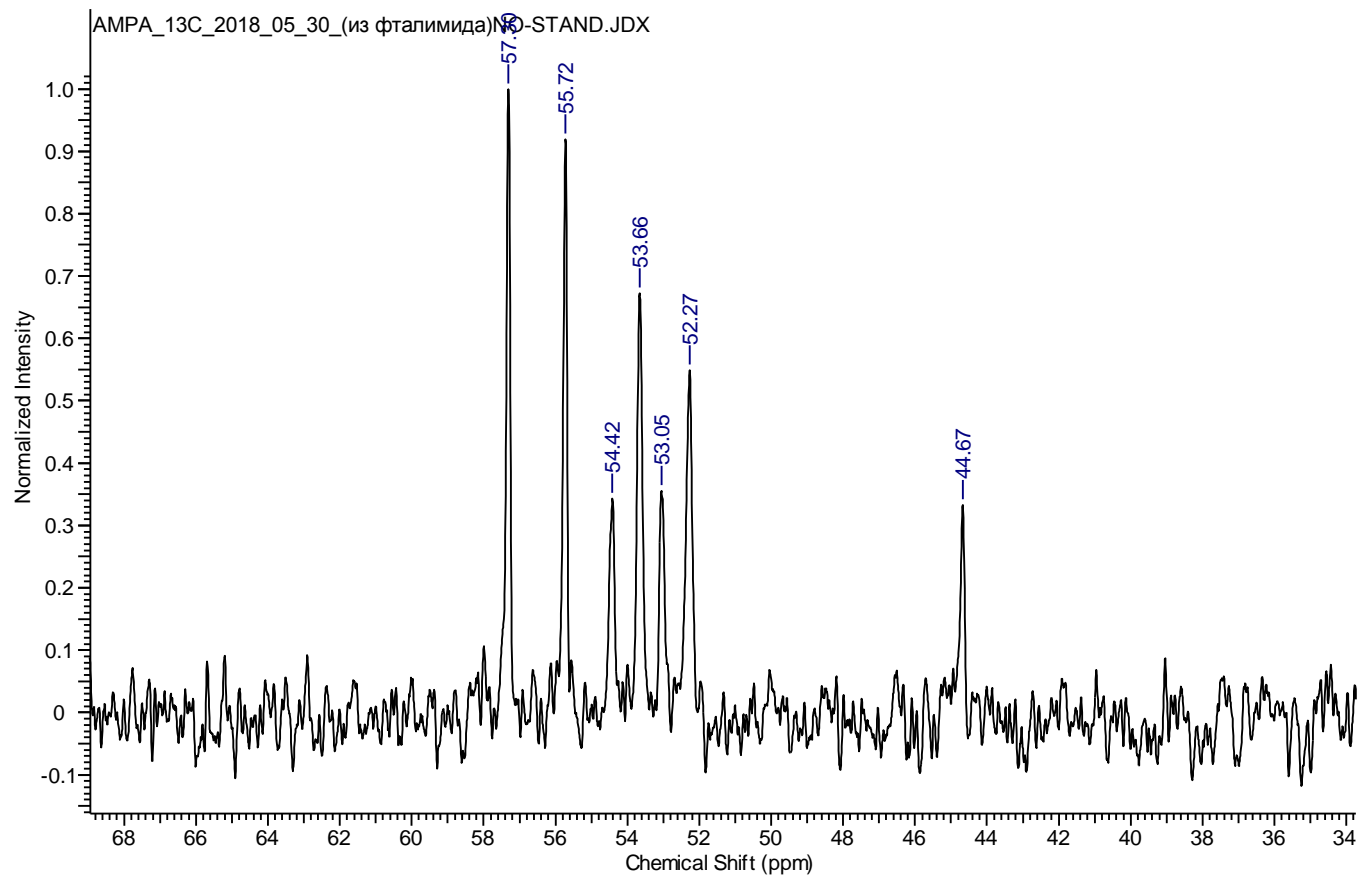


Рисунок А.23 – Спектр ЯМР ^{13}C реакционной смеси реакции получения АМФК из фталимида (3).

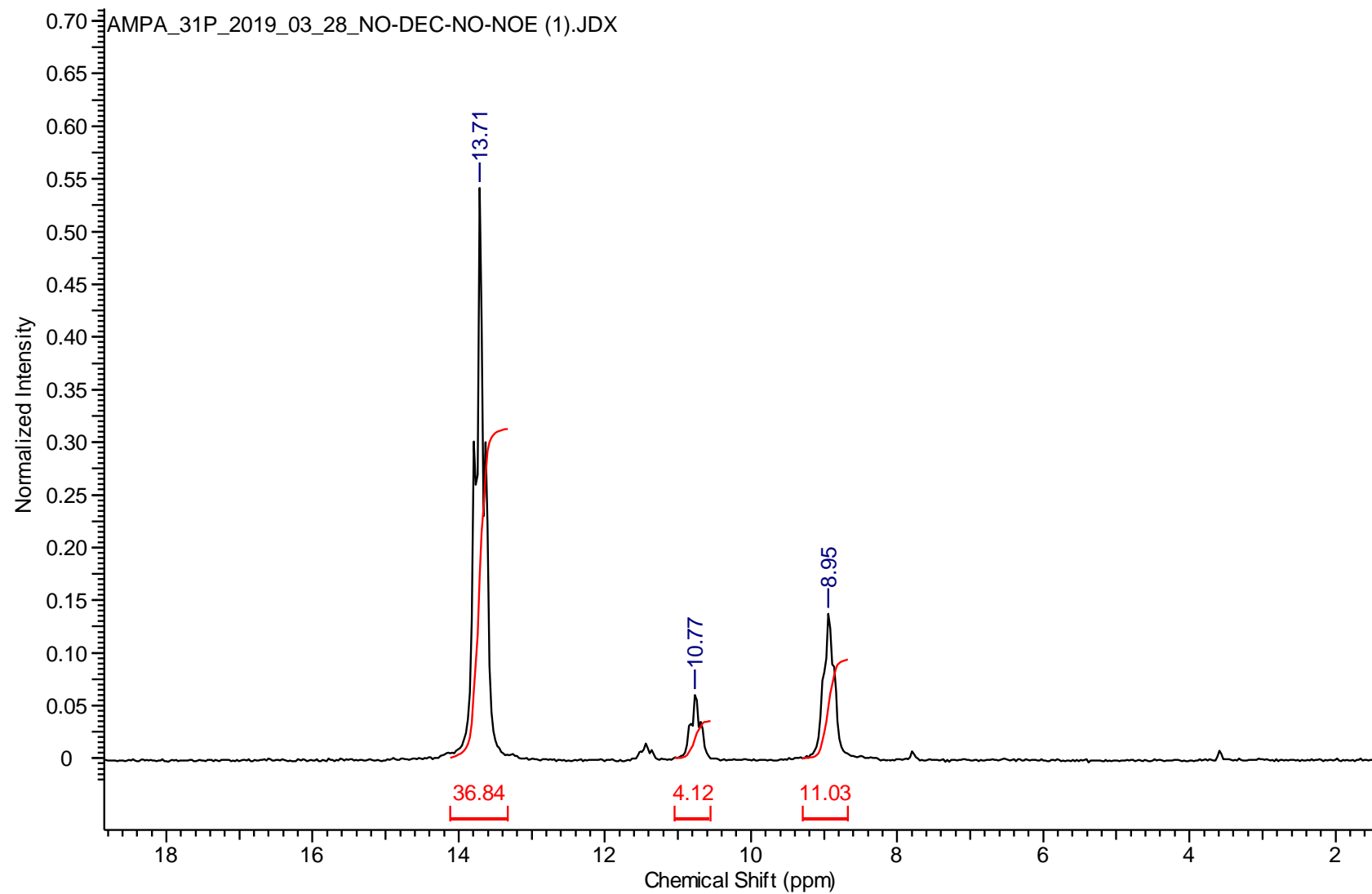


Рисунок А.24 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси реакции получения АМФК из 1,3-бис(гидроксиметил)мочевины (5).

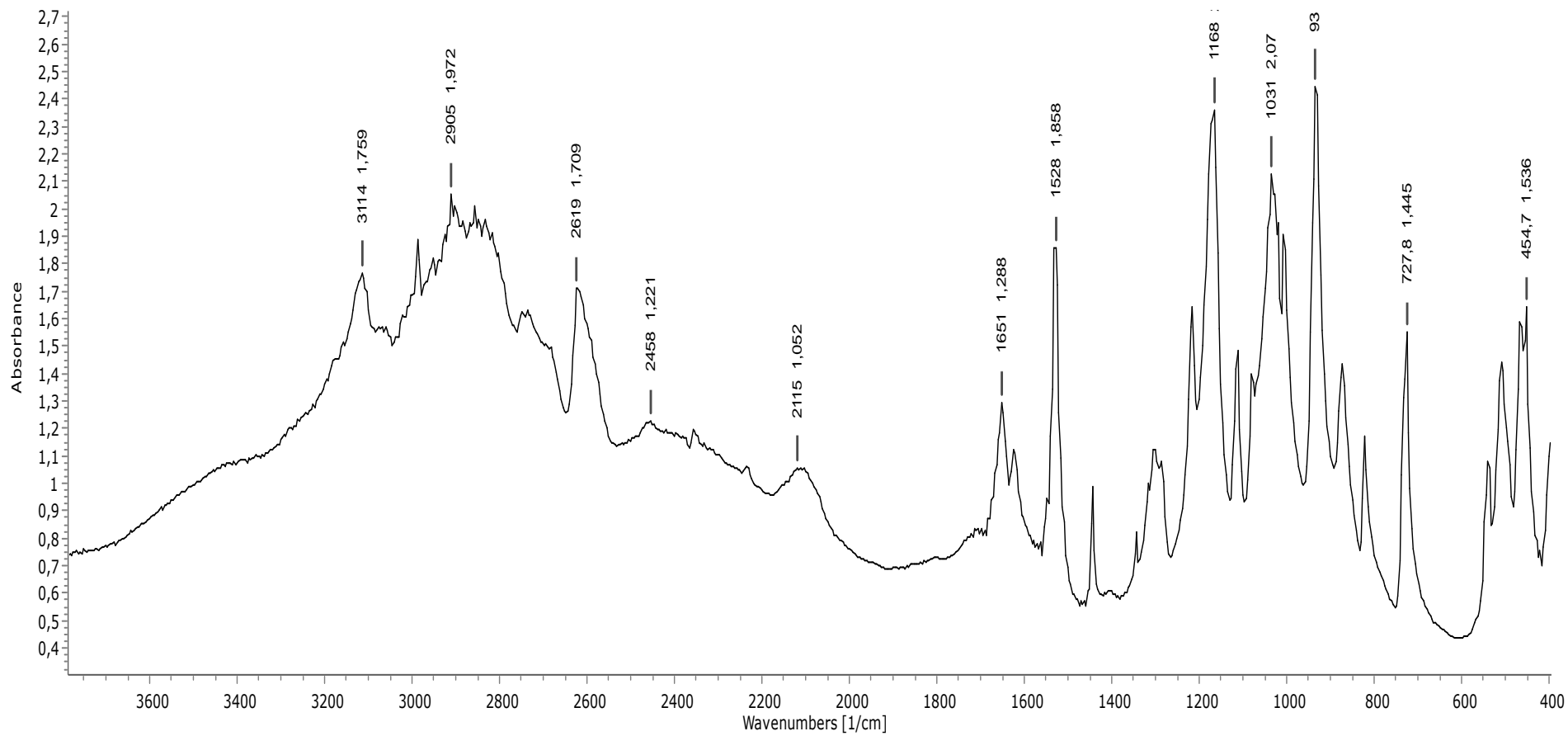


Рисунок А.25 – ИК спектр чистой аминометилфосфоновой кислоты.