

**Казанский государственный университет
Химический институт имени А. М. Бутлерова
Научно-образовательный центр Казанского государственного
университета «Материалы и технологии XXI века»**

ГАЛКИНА И.В., БАХТИЯРОВА Ю.В., ГАЛКИН В.И.

ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ БЕТАИНЫ

Учебное пособие

(Издание второе – переработанное и дополненное)

Казань – 2007

**Печатается по решению директората Научно-образовательного центра
Казанского государственного университета
«Материалы и технологии XXI века»**

Рецензент: заведующий кафедрой органической химии Казанского
государственного университета, член-корреспондент РАН, профессор
И.С.Антипин

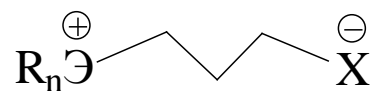
Оглавление

Введение.....	4
.....	
1. Азотсодержащие бетаины.....	8
2. Мышьяксодержащие бетаины.....	16
3. Серосодержащие бетаины.....	21
4. Йодониевые бетаины.....	22
5. Фосфорорганические бетаины.....	25
6. Кремнийсодержащие фосфорорганические бетаины.....	34
7. Карбоксилатные фосфабетаины.....	39
Заключение.....	47
 ЛИТЕРАТУРА.....	 48

ВВЕДЕНИЕ

Химия бетаинов – это относительно молодая и быстро развивающаяся область химии элементоорганических соединений. Большой интерес естествоиспытателей к этой области знаний обусловлен широким разнообразием полезных свойств бетаинов и их удивительно непредсказуемой токсичностью. От очень низкой (LD_{50} 10 г/кг) для мышьяксодержащего бетаина (арсенобетаин уксусной кислоты), выступающего в качестве детоксиканта морской биоты, до курареподобных ядов в случае, казалось бы, безобидного бутиробетаина (бетаин масляной кислоты).

Эти уникальные по своему строению соединения, представляют собой внутренние ониевые соли, в которых катионный ониевый и анионный центры соединены между собой не только ионной, но и системой ковалентных связей:



где $X = C, S, O, N$

$\text{Э} = N, As, P, S, Si, J$ и другие

Эти соединения с необыкновенными свойствами широко используются в медицине в качестве лекарственных препаратов – например, ацидол (*хлорид глицинбетаина*) как заменитель соляной кислоты для повышения кислотности желудочного сока. Аддукты бетаина и различных карбоновых кислот предложено использовать для лечения заболеваний печени, дерматозов, ревматизма, диспепсии и других недугов человека. Среди производных бетаина найдены эффективные антидиабетические и кардиопротекторные лекарственные средства - в частности, производные β -аминобетаина и γ -бутиробетаинметилдронат.

Триметилглицин (бетаин) в организме человека и животных является донором метильных групп. Посредством этого бетаин нейтрализует токсичную аминокислоту гомоцистеин, работая в комплексе с витаминами B_6 и B_{12} . Та же биохимическая реакция передачи метильной группы связана и с

противораковыми защитными свойствами бетаина, и с его гепатопротекторным действием, а также с увеличением продолжительности жизни подопытных животных.

В официальной медицине бетаин – гиполипидемическое средство, используется во врачебной практике в комплексной терапии заболеваний (особенно сердечно-сосудистой системы), сопровождающихся или обусловленных нарушениями липидного (жирового) обмена. Рациональное применение средств, регулирующих уровень холестерина, липопротеидов, триглицеридов и фосфолипидов, может оказывать как профилактическое, так и лечебное действие.

Наибольшее практическое применение нашли производные бетаинов в качестве цвиттер-ионных амфотерных поверхностно-активных веществ (ПАВ) – сульфобетаины, аминокси- и полиаминобетаины. Они широко используются в составе современных косметических средств для ухода за кожей и волосами - а именно, в составе жидкого мыла, шампуней и гелей, в детской косметике, в составах для очистки и питания кожи (кремовая основа).

Выделяют две основные группы бетаинов, используемых в косметических целях:

1. алкилбетаины ($R-N^+(CH_3)_2CH_2COO^-$, где R – остаток жирной кислоты или алкил);
2. кокамидопропилбетаины ($R-CONH-(CH_2)_3-N^+(CH_3)_2CH_2COO^-$, где R – остаток жирных кислот кокосовой фракции).

Данные бетаины отличаются мягким действием на кожу и оказывают легкий кондиционирующий (*снижают электростатику*) эффект на волосы.

В кремообразных косметических рецептурах они выполняют роль эмульгаторов, в жидкие моющие средства (шампуни, гели и различные сорта мыла) их включают в качестве пенообразователей, а также загустителей вместо алкиламидов. Поскольку бетаины выгодно отличаются от других ПАВ своей мягкостью, то их особенно рекомендуют использовать в гипоаллергенных средствах, в детской косметике и в косметике для чувствительной кожи.

К сожалению, сегодня уровень развития химического производства в России не позволяет производить косметические бетаины, удовлетворяющие мировым стандартам качества, поэтому российские фирмы закупают бетаиновое сырье за рубежом. Крупнейшие поставщики бетаинов на мировом рынке – Degussa, Hansman, Stepan, Unger и другие известные фирмы

Необходимо отметить большое будущее за бетаиновыми структурами в качестве межфазных катализаторов. В большинстве случаев каталитическая активность изученных бетаинов превосходит таковую у обычных межфазных катализаторов - аммониевых солей.

В сельском хозяйстве предложено использовать бетаин в качестве добавки к кормам сельскохозяйственных животных. Для этих и других целей разработана технология получения бетаина в виде хлоргидрата из отходов свекловично-сахарного производства.

Среди производных бетаинов найдены соединения, обладающие бактерицидными и дезинфицирующими свойствами. Бактерицидными свойствами также обладают некоторые длинноцепочечные эфиры бетаинов.

Таким образом, области применения бетаинов и их производных весьма различны – это: моющие средства, косметика, получение текстильных и химических волокон, отделка и переработка кожи и меха, лаки, краски, флотация, добыча нефти, металлообрабатывающая промышленность, строительство, защита растений, инсектициды и многое другое.

В то же время, приходится констатировать, что на сегодняшний день строение, а главное химические свойства элементоорганических бетаинов, изучены явно недостаточно. Поэтому в настоящем пособии мы попытались кратко охарактеризовать современную ситуацию в этой области химии.

В первую очередь, нами подробно рассмотрены бетаиновые структуры с участием атомов **N**, **P** и **As**, а также затронуты аналогичные производные других элементов - например, **Si**, **S**, **J** и различные смешанные бетаины.

Если принять во внимание, что бетаиновые структуры, благодаря своему строению, являются пограничными соединениями, объединяющими органическую и неорганическую химии, разделившиеся 200 лет назад (1808

год, Йенс Якоб Берцелиус), то можно прийти к выводу, что это новое объединение есть не что иное, как новый виток развития химии на более высоком уровне.

По-видимому, это восходящее развитие химии элементов не остановится и тогда, когда каждый элемент таблицы Д. И. Менделеева будет изучен на уровне элемента углерода и будет более 100 различных химий, которые опять объединятся на новом витке развития в одну единую химию, - и это не предел человеческого познания, а всего лишь его этап...

1. Азотсодержащие бетаины

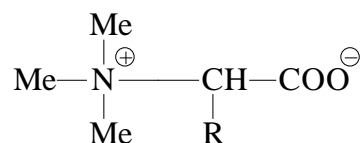
Своим названием бетаины обязаны обыкновенной сахарной свёкле – *Beta Vulgaris*, что означает в переводе с латинского языка – *Свёкла обыкновенная*, из которой они и были впервые выделены (из барды свекловичной патоки). Это, в первую очередь, глицинбетаин или просто бетаин - триметиламиноуксусная кислота (содержится в сахарной свёкле до 5 %). Данный бетаин активно участвует в белковом обмене, способствует укреплению капилляров, снижает уровень холестерина в крови, оказывает гипотензивное действие в организме человека и животных.

Первые природные бетаины растительного и животного происхождения были выделены в середине 19 века, а интенсивное их изучение и установление структуры началось с середины 20 века. Одним из первых биохимиков России, работавших в данном направлении, был известный советский учёный, академик В.С. Гулевич. Его основные работы посвящены азотистому обмену у животных, химии аминокислот и белков. Им впервые были выделены из мышечной ткани и изучены карнозин, карнитин (витамин В_T) и ансерин.

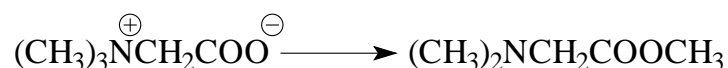
Классические бетаины - внутрисолевая форма органических аминокислот, содержащих карбоксилатную группу и четвертичный аммониевый атом азота. Однако в последнее время к бетаинам относят все аналогичные структуры с ковалентно связанными анионным (не обязательно карбоксилатным) и катионным (ониевым) центрами. В качестве последних часто выступают ониевые атомы P, As, S, O, Si, I и др., образующие большой класс элементоорганических бетаинов. В этом смысле понятие «бетаин» в настоящее время стало практически тождественным понятию «цвиттер-ион», хотя ранее составляло лишь один из его частных случаев.

Цвиттер-ионы - нейтральные молекулы, в которых противоположные заряды пространственно разделены ковалентными связями. В виде цвиттер-ионов могут существовать (в зависимости от рН среды) аминокислоты и их производные.

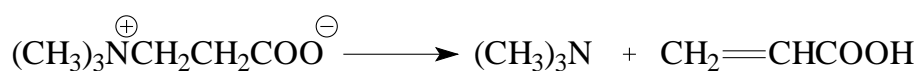
Именно азотсодержащие бетаины являются родоначальником и наиболее изученным представителем всего класса бетаинов, поскольку они уже давно стали классикой и истоком удивительной химии этих соединений.



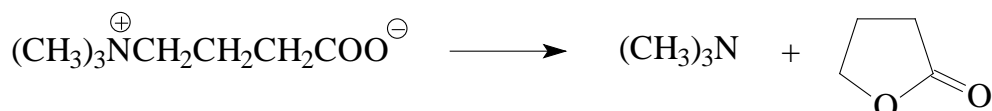
В зависимости от положения атома N (P, S, O и др.) относительно карбоксильной группы различают α -, β -, γ -, δ -, ϵ - и другие бетаины. Они имеют высокие температуры плавления, обычно хорошо растворимы в воде, иногда в спирте, плохо растворимы в эфире. При нагревании до 300 °С бетаины N-метилированных α -аминокислот превращаются в метиловые эфиры аминокарбоновых кислот:



Бетаины N-метилированных β -аминокислот при перегонке дают непредельную кислоту и третичный амин:

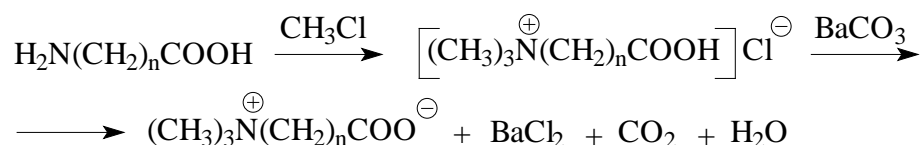


Бетаины γ -аминокислот при нагревании образуют третичный амин и лактон:

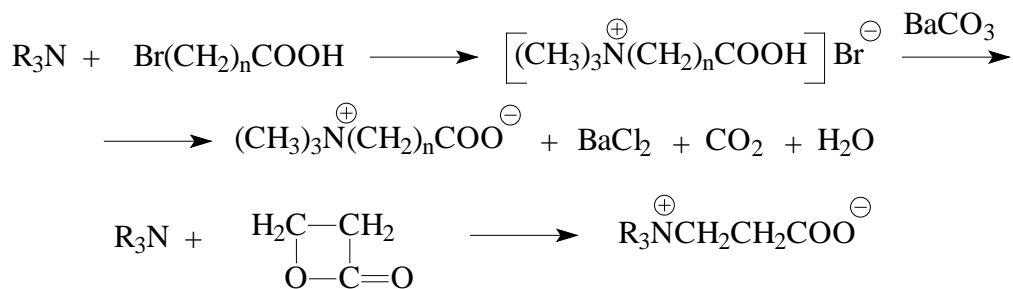


С солями тяжелых металлов - такими как Pb, Au, Pt и многими другими, бетаины образуют нерастворимые в органических растворителях комплексы, с сильными кислотами – соответствующие аммониевые соли.

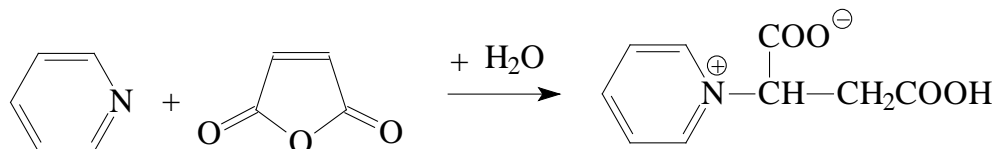
Бетаины, метилированные по атому N, получают действием на аминокислоты $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ или CH_3Cl с последующей реакцией образующегося гидрохлорида триметиламинокарбоновой кислоты с BaCO_3 :



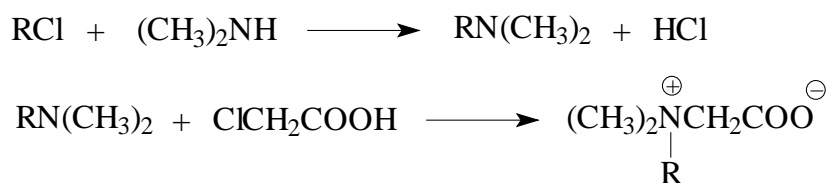
Другой способ синтеза - взаимодействие триалкиламинов с галогенкарбоновыми кислотами и β -лактонами:



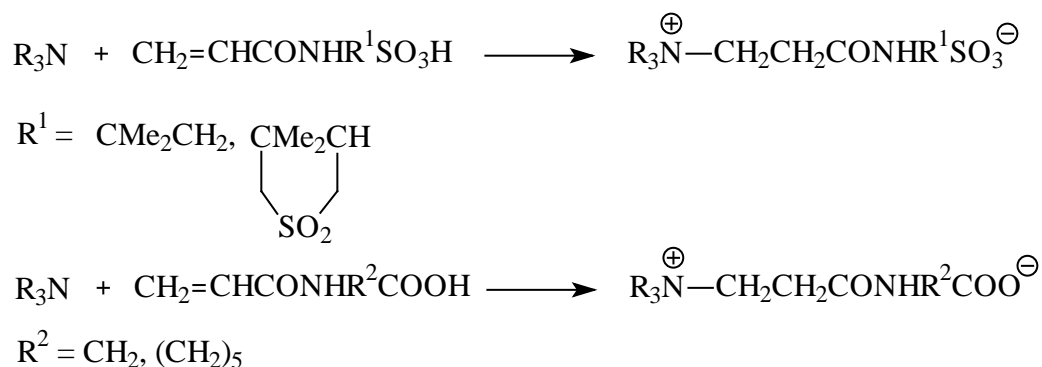
Бетаины с пиридиновым циклом получают взаимодействием пиридина с малеиновым ангидридом:



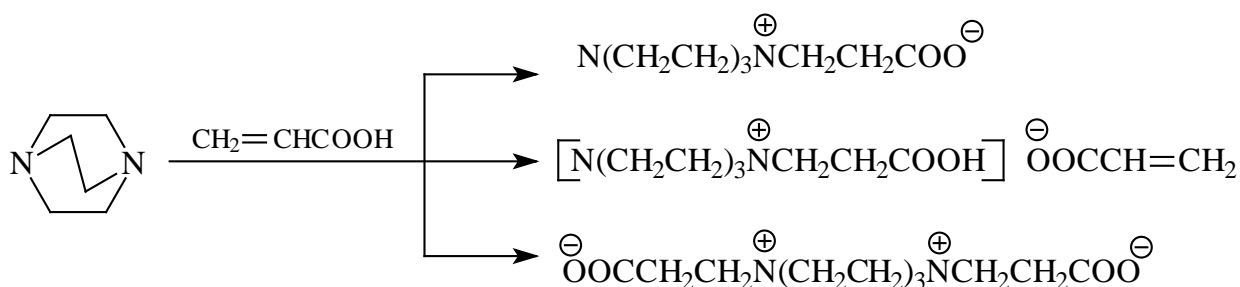
Синтез бетаинов, содержащих длинноцепочечные алкильные радикалы при атоме азота, осуществляют по схеме:



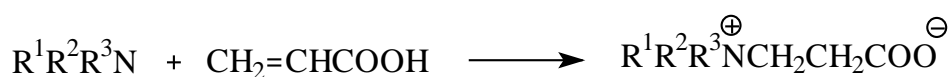
Весьма интересные данные опубликованы О.А. Казанцевой с сотрудниками, в которых описываются методы синтеза карбокси- и сульфобетаинов на основе третичных аминов и непредельных кислот:



Следует отметить, что в некоторых случаях (например, при использовании N,N – диэтил – N – метиламина, N,N – дибутил – N – метиламина) выделенные из раствора продукты представляют собой не индивидуальные бетаины, а их соли с примесью исходных реагентов. Получить бетаины из солей не удалось. На основе диамина и акриловой кислоты в зависимости от условий синтеза (растворитель, соотношение реагентов) были получены монобетаин, соль бетаина и дибетаин. Структура продуктов доказана современными спектральными методами:



В этой же работе проведено подробное исследование влияния строения третичных аминов на скорость их взаимодействия с акриловой кислотой:



Полученные данные оказались неожиданными, поскольку в соответствии с ними реакция ускоряется не донорными, а акцепторными заместителями в амине. Поскольку акцепторные заместители ослабляют нуклеофильные свойства аминов, то ускоряющее действие таких заместителей было трудно предсказуемым. Его можно объяснить с учетом влияния солеобразования, в результате которого молекула акриловой кислоты в форме анионной пары превращается в менее реакционноспособный ион $CH_2=CHCOO^-$. Поэтому чем сильнее амин, тем большая доля кислоты дезактивируется. Одновременно связывание в соль, как было указано выше, приводит к потере амином нуклеофильности.

Интересно отметить, что в природе превращение аминокислот в бетаины путём их полного метилирования является важным процессом азотистого обмена у многих растений и животных. Бетаины широко распространены в растительном мире и содержатся в организмах беспозвоночных животных, в меньшей степени они представлены у высших животных.

В растениях, а также в животных организмах обнаружены бетаины глицина (*глицинбетаин*), масляной кислоты (*бутиробетаин*), β -оксимасляной кислоты (*карнитин*), пролина (*стахидрин*), триптофана (*гипафорин*), никотиновой кислоты (*тригонеллин*) и бетаин гистидина (*герцинин*), который найден в различных грибах, и многие другие.

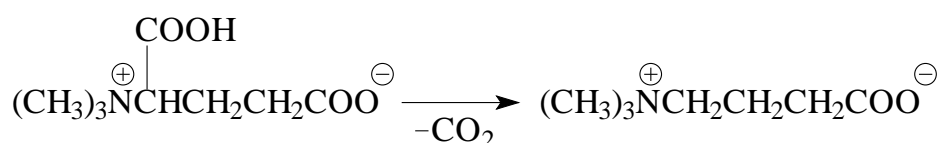
Наиболее распространен в природе родоначальник всех бетаинов как класса соединений - бетаин глицина (производное триметиламиноуксусной кислоты), с молекулярным весом 117.15, Т пл. 293 °С, бесцветное

кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде и плохо - в диэтиловом эфире:



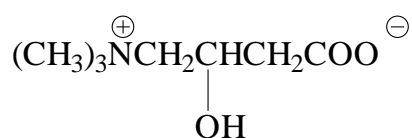
Глицинбетаин содержится в большом количестве, как было описано ранее, в сахарной свёкле, в мышцах беспозвоночных животных, в тканях и моче млекопитающих. Данный бетаин принимает участие в процессе переметилирования в животном организме и может служить донором метильных групп. В качестве донора метильных групп он принимает участие в метилировании гуанидинуксусной кислоты и в обновлении метильных групп холина и метионина, как это было установлено при использовании дейтерированного по метилу глицинбетаина.

Замечательными свойствами обладает бетаин γ -аминомасляной кислоты, выделенный из сгнившего (трупного) мяса - **бутиробетаин**. Это вещество образуется в результате бактериального декарбоксилирования бетаина глутаминовой кислоты:



Бутиробетаин, подобно многим другим четвертичным аммониевым основаниям, является сильным ядом, который при попадании в кровь вызывает моментальное расслабление мышц – паралич двигательных нервов.

Целая серия интересных работ появилась с выделением бетаина **карнитина** в 1905 году советскими биохимиками Гулевичем и Кримберггом:



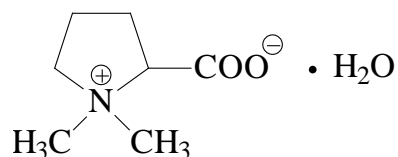
Впервые **карнитин** был выделен из мышц млекопитающих, где содержание его составляет 0.02 – 0.05 %. Долгое время функция карнитина в организме была неясной. Но в 1948 году для личинки мучного червя *Tenebrio molitor* был найден ростовой фактор, названный витамином В_T, который оказался карнитином. В 1955 году была опубликована первая работа, в которой говорится,

что карнитин участвует в липидном обмене в качестве переносчика ацетильных групп.

На сегодняшний день установлено, что карнитин – витаминоподобное вещество (витамин В_Т), участвует в переносе ацетильных групп через мембраны митохондрий. Таким образом, основная его функция в организме - это транспорт длинноцепочечных жирных кислот, в процессе окисления которых выделяется энергия. Это один из основных источников энергии для мышечной ткани.

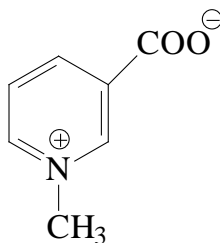
Карнитин также усиливает антиоксидантное действие витаминов С (аскорбиновая кислота) и Е (ацетат токоферола). Он может синтезироваться в организме при наличии железа, тиамина, пиридоксина и аминокислот - лизина и метионина. Синтез карнитина осуществляется также в присутствии достаточного количества витамина С.

Простейшим пирролидиновым алкалоидом является широко распространенный в растительном мире бетаин **стахидрин**:

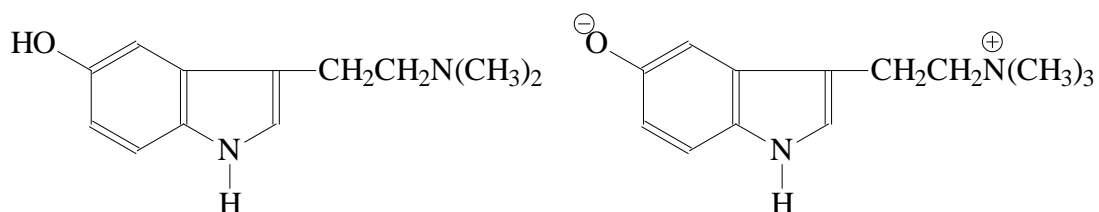


Это N-метилированная аминокислота пролин, как было указано выше.

Тригонеллин, найденный, например, в Божьей траве *Trigonella foenum graecum* L., горохе, злаках, а также в моче человека, является бетаином N-метилникотиновой кислоты, то есть производным широко распространенной в растительном и животном мире никотиновой кислоты (*N*-метилпиридин- β -карбоновой кислоты):

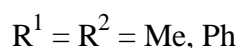
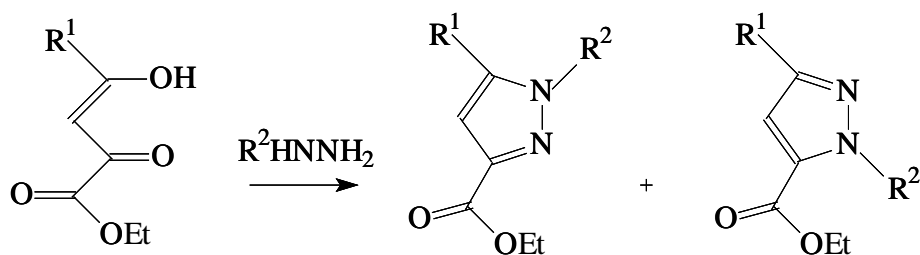


В начале 20 века известным немецким химиком-органиком и биохимиком Генрихом Отто Виландом, а также Йенсенем и Ченом из кожных выделений жабы были получены два вещества, оказавшиеся производными индола. Это буфотенин, который является 5-оксииндолилэтилдиметиламином и соответствующим ему бетаин **буфотенидин**:

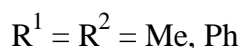
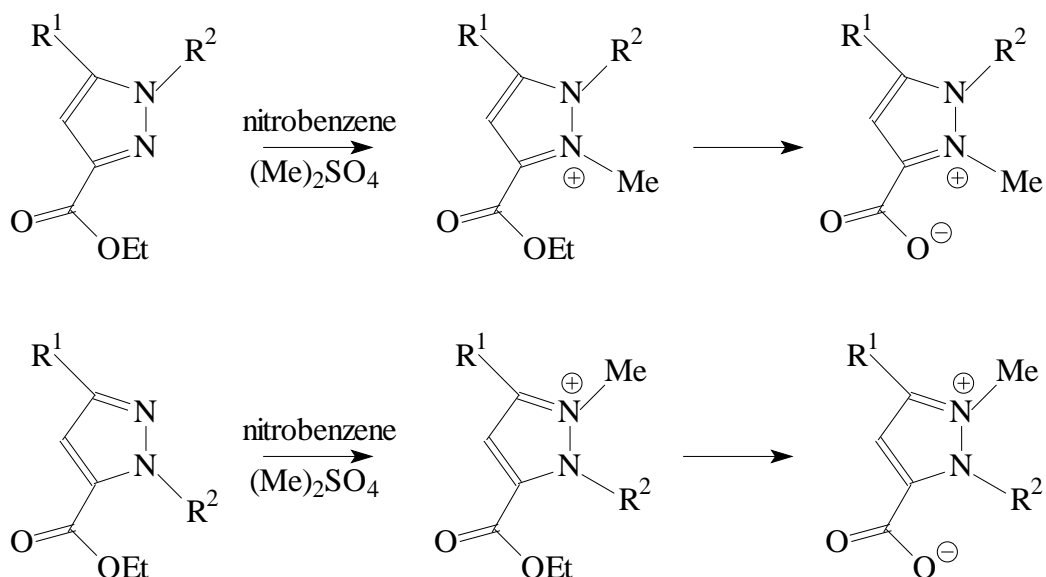


В последнее время большой интерес ученых всего мира обращен к изучению строения, устойчивости, химической и биологической активности природных алкалоидов бетаиновой структуры. Химиков-органиков привлекает природная химия растений и животных суши и океанов. Необыкновенная биологическая активность структурных аналогов бетаиновых алкалоидов нигеллицина явилась основным мотивом для синтеза их немецкими учеными.

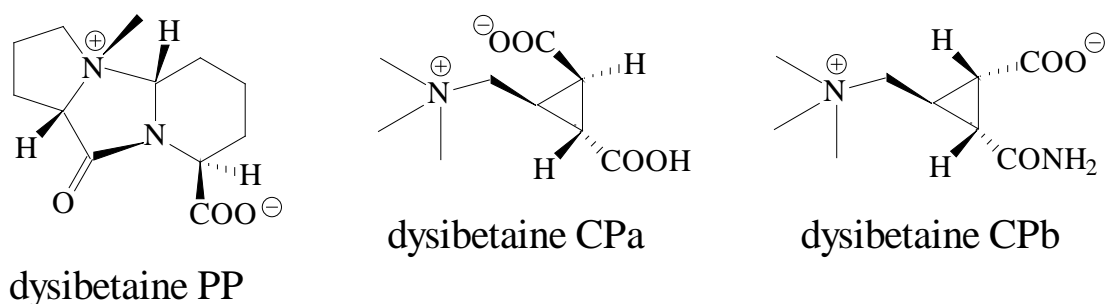
В 4 стадии из β -дикетосоединений циклизацией с замещенными гидразинами ими были получены изомерные пиразоловые эфиры:



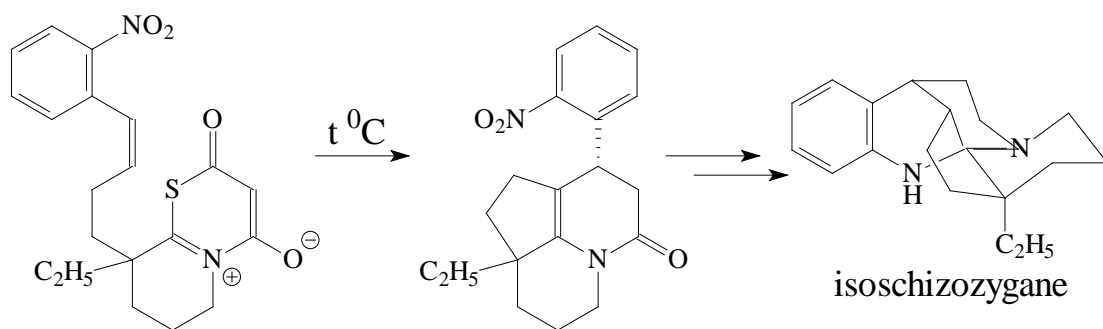
Полученные эфиры затем были разделены на силикагеле и далее под действием диметилсульфата в присутствии нитробензола были обращены в соответствующие эфиры. Омыление лучше всего протекает в разбавленной серной кислоте и приводит к образованию псевдо-кросс-конъюгированных мезомерных бетаинов:



Весьма интересны работы японских авторов с природными бетаиновыми алкалоидами. Из водного экстракта морской губки *Dysidea herbacea* из штата Ян Микронезии были выделены три новых бетаина, структура и реакционная способность которых изучены физическими и химическими методами:

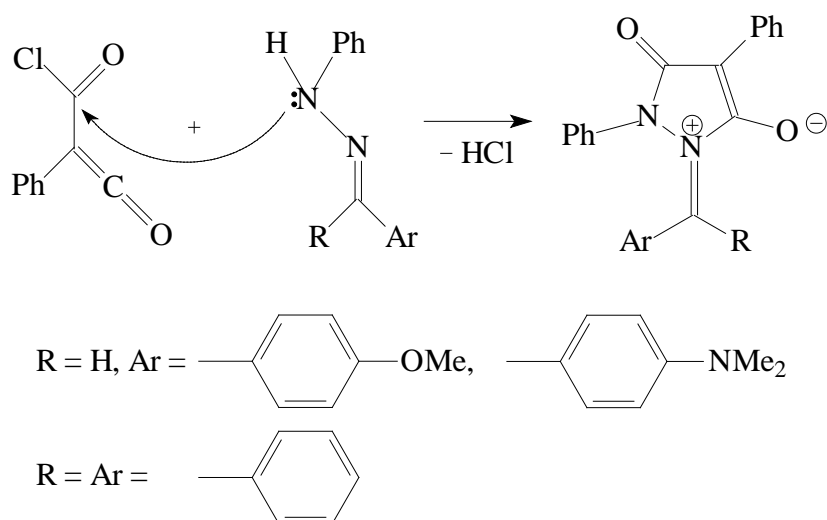


Оригинальный подход к синтезу структурообразующего фрагмента алкалоида изошизогигана был разработан американскими учеными на основе внутримолекулярного 1,4-диполярного циклоприсоединения кросс-сопряженных гетероароматических бетаинов:



Природные изошизогиганы представляют собой небольшую группу гексациклических индолиновых алкалоидов, полученных из веток восточно-африканского вида кустарников *Schizozygia caffaeoides* и обладают широким спектром биологической активности. Поэтому данная стратегия синтеза этих соединений является очень актуальной на сегодняшний день.

Интересное соединение бетаиновой структуры образуется в реакции кетена с арилгидразонами, которая приводит к формированию новой гетероциклической системы – 2-арилметилен-5-оксо-1,4-дифенил-2,5-дигидро-1*H*-2-пиразолий-3-олатов. Данное соединение следует рассматривать как кросс-сопряженные гетероциклические мезомерные бетаины. В этих структурах отсутствует сопряжение между анионными и катионными делокализованными системами молекулы.



Эти соединения стабильны и плавятся без разложения при высокой температуре. Их структура подтверждена методами ИК- и ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии.

2. Мышьяксодержащие бетаины

В последнее время в литературе довольно часто встречаются сообщения о выделении органических соединений мышьяка и в частности **арсенобетаинов** из различных биологических объектов. Установлено, что в морских организмах As присутствует как в неогранических формах (арсенаты и арсениты), так и в виде

жирорастворимых и водорастворимых органических соединений - бетаинов (первоначально названных «креветочным мышьяком»). Дж. С. Эдмондс и К. А. Францескони первыми показали, что водорастворимое органическое соединение мышьяка, выделенное из хвостовых мышц лангуста *Panulirus longies cygnes*, является арсенобетаином:



На сегодняшний день, данный **арсенобетаин**, выделен из множества морских организмов (водорослей, беспозвоночных, рыб), а также из некоторых пресноводных рыб и даже из некоторых видов грибов. В литературе отмечается, что арсенобетаин является основным органическим мышьяксодержащим компонентом в различных биологических объектах, на его долю приходится до 95% от общего содержания органического мышьяка.

В экспериментальном плане достаточно хорошо разработаны методы выделения арсенобетаина из различных биологических объектов. Выделение включает в себя стадию экстракции водорастворимых соединений мышьяка водно-метанольным раствором; экстракты затем пропускают через ионообменные смолы и хроматографируют на колонках с цеолитом. В связи с необходимостью определения содержания мышьяка в различных коммерчески ценных морских продуктах разработаны и с успехом применяются для определения концентраций арсенобетаина, арсенохолина и катиона тетраметиларсония различные методы жидкостной и газожидкостной хроматографии.

Многие исследователи отмечают, что выделенный арсенобетаин является нетоксичным соединением. Изучение же острой токсичности на мышах (внутрижелудочный путь введения водного раствора арсенобетаина) показало, что величина LD₅₀ составляет более 10 г/кг. Животные, получавшие эту дозу, по сравнению с контрольными были менее подвижны, у них отмечалось учащенное дыхание, однако через час эти симптомы полностью проходили.

Исследование генотоксичности арсенобетаина показало отсутствие у него мутагенной способности. Выращивание бактерий (специальные штаммы *Salmonella typhimurium*) на среде арсенобетаина с добавлением и без добавления активаторов генных мутаций не приводит к появлению ревертантов.

Арсенобетаин является одним из продуктов метаболических превращений мышьяка морскими водорослями. Метаболизм мышьяка в клетках водорослей был подробно изучен американскими и канадскими учеными. В их работах описана цепочка превращений неорганического мышьяка в сложные органические производные.

Водоросли сорбируют неорганический мышьяк из воды. Арсенат, попавший внутрь клетки, восстанавливается в арсенит и далее подвергается биометилированию. В результате неорганические соединения мышьяка превращаются в органические, которые в дальнейшем включаются в более сложные органические производные.

При низкой концентрации арсената в окружающей среде клетки водоросли могут направить весь арсенат на окислительно-восстановительное метилирование с последующим замещением атома азота на мышьяк. Продуктами метаболических превращений мышьяка в клетках водорослей при этом будут малотоксичные триметиларсонийлактат, арсенофосфолипиды, арсенобетаин и дезоксирибоарсеносахара.

Таким образом, указанные превращения соединений мышьяка представляют собой процессы детоксикации мышьяка в клетках водорослей, и обезвреженный мышьяк в малотоксичных органических формах откладывается в клеточных мембранах.

В ткани рыб мышьяк попадает, скорее всего, через пищеварительный тракт. Это означает, что начальные стадии метаболизма мышьяка могут выполнять кишечные микроорганизмы. Основным мышьякоорганическим соединением, обнаруженным в рыбах, является арсенобетаин. Он был обнаружен в мясе камбалы, в темной акуле *Carcharhinus obscurus*, в мясе серой акулы *Isurus ophiodon* и акулы мако *Carcharhinus longimanus*. Так как акулы - это последнее звено трофической цепи, предполагается, что арсенобетаин - конечный продукт превращения мышьяка, поглощаемого из воды организмами низших трофических уровней.

Подытоживая вышесказанное, необходимо отметить, что проведенные исследования метаболизма мышьяка в морских пищевых цепях показали, что, хотя обычно содержание As в морских организмах выше, чем в наземных, однако

он превращается в этих организмах в нетоксические формы - в частности, в арсенобетаин.

Строение и физико-химические свойства арсенобетаина были изучены Эдмондсом и Францескони. Эти авторы провели также встречный синтез бетаина.

Синтетический арсенобетаин и арсенобетаины, выделенные из лангустов, мяса темной акулы и мочи человека, оказались идентичными, что подтверждено спектральными данными.

Арсенобетаин представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, безводное соединение плавится при 202-210 °С с разложением. По данным рентгеноструктурного анализа арсенобетаин, выделенный из смеси метанола и ацетона в виде бесцветных игольчатых кристаллов, представляет собой моногидрат:

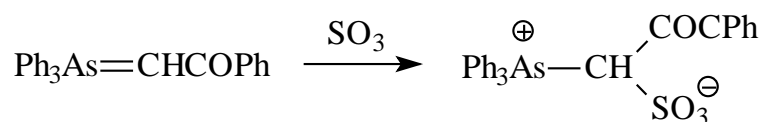


Интересно отметить, что две молекулы арсенобетаина связаны водородными связями через две молекулы воды (по данным рентгеноструктурного анализа).

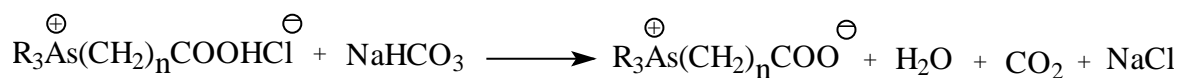
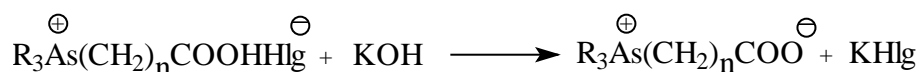
Таким образом, из изложенного материала следует, что триметиларсенобетаин является хорошо изученным соединением с точки зрения его структуры, метаболизма и токсикологии. В то же время в литературе мало экспериментальных работ по синтезу и свойствам других арсенобетаинов и их производных. Вполне очевидно, что среди них могут быть обнаружены соединения с высокой биологической активностью и низкой токсичностью.

Первые сообщения о синтезе бетаинов мышьяка и фосфора были сделаны в 1902 году известным немецким химиком – одним из основоположников химии фосфорорганических соединений А. Михаэлисом. Им впервые был синтезирован арсенобетаин $\text{Ph}_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ обработкой соответствующей галоидоводородной соли спиртовым раствором едкого кали. Тогда арсенобетаину была приписана структура, в которой атом мышьяка является пентакоординированным. Истинная бетаиновая структура данного соединения была установлена позднее в 1967 году методом рентгеноструктурного анализа.

В 1964 году был получен арсеносульфобетаин сульфированием илида мышьяка:



Интересный цикл работ по синтезу, изучению структуры и химических свойств новых арсенобетаинов проводится казанскими химиками под руководством В.С. Гамаюровой. В частности, были разработаны уникальные методы синтеза арсенобетаинов и их галоидоводородных солей – в том числе с использованием ионообменных смол; изучена их структура, исследованы некоторые физические и химические свойства:

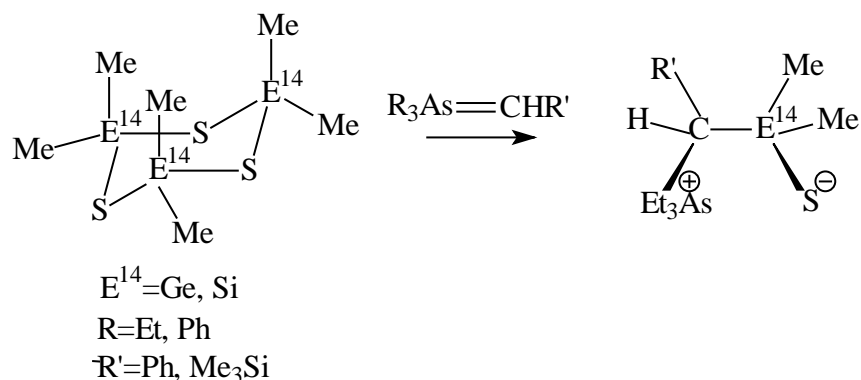


где R = Ph, Et, Pr

n = 1,2.

Примечательным в плане нашего дальнейшего обсуждения является обнаруженный авторами факт, что согласно данным рентгеноструктурного анализа (РСА) арсенобетаиновые структуры, впрочем как и простейший азотистый бетаин (глицинбетаин), стабилизируются сольватными молекулами воды. Как мы покажем далее, это свойство, по-видимому, является общим для элементоорганических карбоксилатных бетаинов.

Изучением данного класса бетаинов занимаются и московские ученые. Так, в группе профессора Устынюка синтезированы арсенобетаины с тиолатными центрами реакцией илидов мышьяка с силатиацикланами и их германий - и оловоорганическими аналогами. Нуклеофильность илидов мышьяка $\text{R}_3\text{As}=\text{CR}^1\text{R}^2$ значительно выше, чем илидов фосфора, поэтому они намного энергичнее взаимодействуют с тиацикланами $(\text{R}_2\text{E}^{14}\text{S})_n$. Образуются бетаины с хорошими выходами. Это устойчивые кристаллические соединения белого цвета.

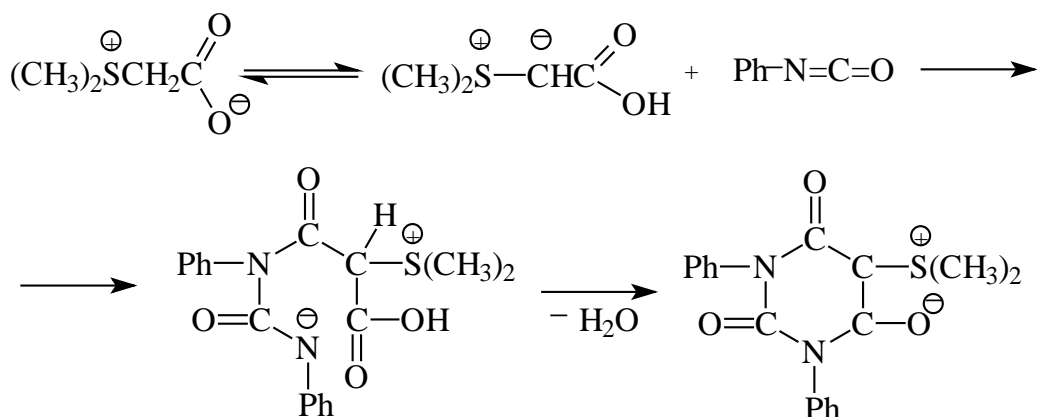


3. Серосодержащие бетаины

Следует особо отметить серию работ Витмана и Зидлера с бетаином, содержащим серу. В отличие от азотсодержащего бетаина, реакция серосодержащего аналога, он же тетин, с фенилизотиоцианатом протекает без отщепления CO_2 . Тетин $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ является более реакционноспособным соединением, чем его азотсодержащий аналог. Большая реакционная способность тетина обусловлена повышенным резонансным взаимодействием иона сульфония с илидным карбанионом, в результате чего бетаин-илидное равновесие смещается в сторону образования более устойчивого илида:



Последующая реакция тетина с фенилизотиоцианатом начинается с нуклеофильной атаки карбанионного центра образовавшегося илида на углерод изотиоцианатной группы, образующийся при этом аддукт вступает в реакцию со второй молекулой фенилизотиоцианата. Барбитуровое кольцо замыкается при элиминировании молекулы воды:

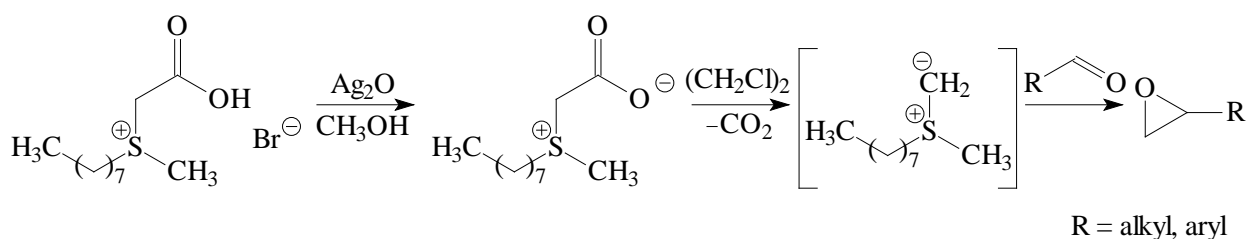


В противоположность азабетайну тетин не вступает в реакции гидролиза и этерификации, это подтверждает тот факт, что равновесие смещено в сторону илидной формы. Тиолан- и тиопиранбетаины дают с фенацилбромидом в незначительных количествах сульфониевые соли, которые к тому же не разлагаются при гидролизе.

Следует также заметить, что тетин вследствие тенденции к образованию стабильного илида реагирует не только с трифторуксусным ангидридом, но также с трихлор- и даже с монохлоруксусными ангидридами, давая стабильные диацилиды.

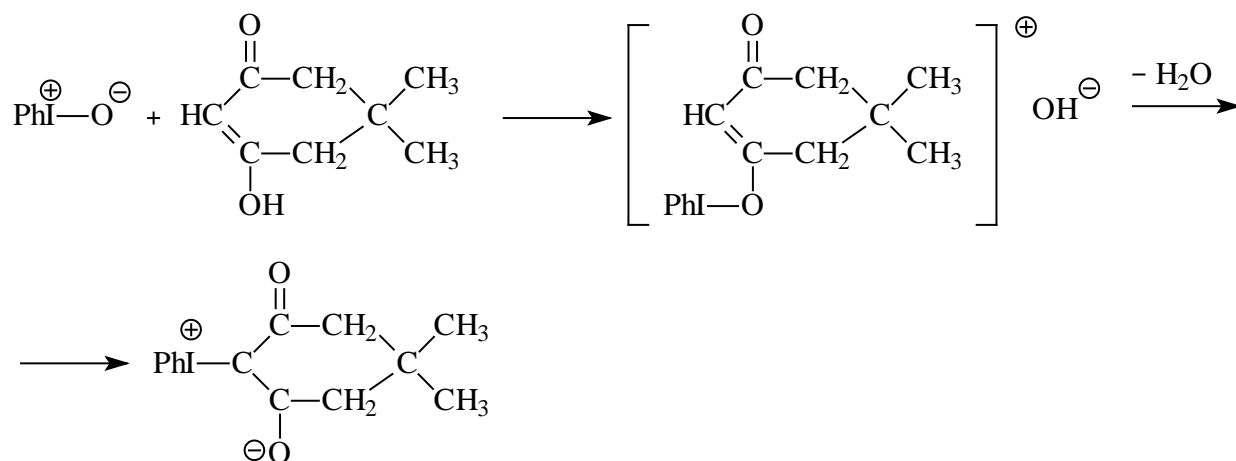
Совсем недавно появилась интересная работа американских ученых из университета Южной Алабамы. Ими описан новый способ получения серосодержащих илидов при термическом декарбоксилировании карбоксиметилсульфониевых бетаинов в апротонных условиях. Полученные таким образом илиды в присутствии альдегидов образуют соответствующие эпоксиды.

Ключевой бетаиновый реагент легко получается из соответствующего тетин бромида по методу Раттса и Яо:

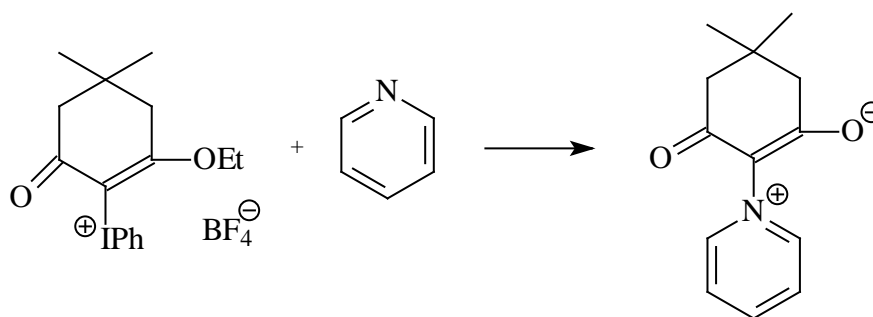


4. Йодониевые бетаины

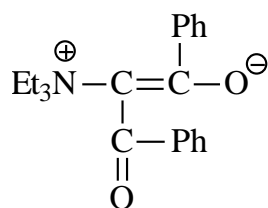
В 1957 г. латвийским химиком Г.Я. Ванагом с сотрудниками были получены первые **йодониевые бетаины**. Взаимодействием 5,5-диметилциклогексана-1,3 (димедон) с йодозобензолом было получено новое соединение, названное фенилдимедониййодоном, которому приписана структура внутренней соли:



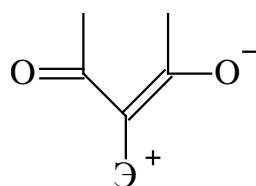
Затем теми же авторами были исследованы спектральные данные йодона и его производных. Одновременно были исследованы спектры поглощения N-димедонилпиридинийенолятбетаина, который образуется при расщеплении борфторида фенил(о-этилдимедонил)йодония в присутствии пиридина:



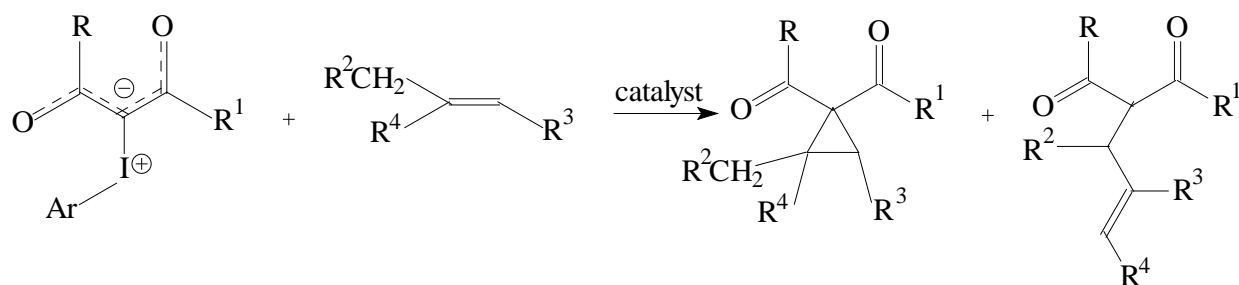
Аналогичные бетаины – производные дибензоилметана – описаны Крэнке с сотрудниками:



Из полученных спектральных данных следует, что локализация электронного заряда в сильной степени зависит от природы донорного заместителя, и в большей мере спектральные данные удовлетворяют формуле:



В последнее время возобновились исследования в этой области. Выяснилось, что подобные бетаины способны к реакциям циклоприсоединения или к реакциям внедрения. Эти реакции протекают с соединениями, содержащими двойную или тройную связи в присутствии медного или родиевого катализаторов или под действием УФ-излучения. Авторы показали, что в реакции бетаина с алкенами в присутствии катализаторов имеет место циклоприсоединение. При этом были получены производные циклопропана:

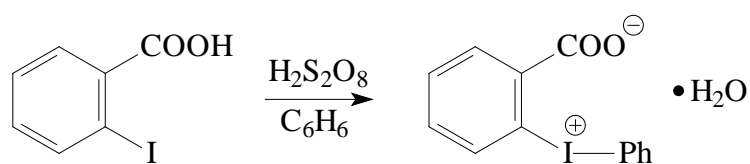


Ar = Ph, o, m, pNO₂C₆H₄, pCH₃OC₆H₄

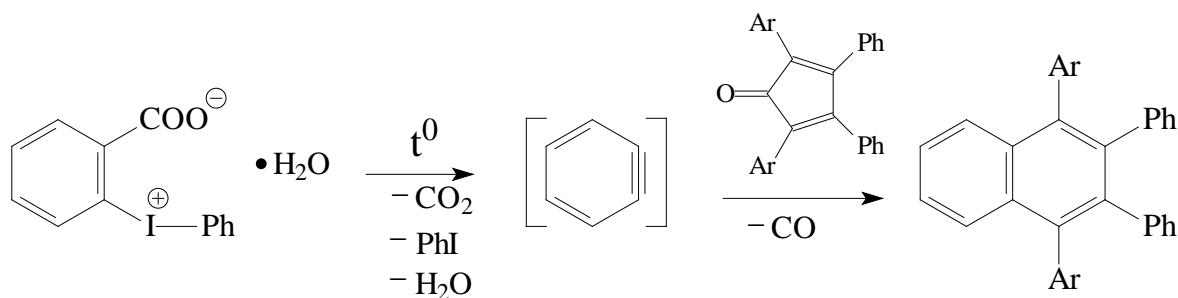
R, R¹ = OAlk, Alk, Ar

В реакциях бетаинов с алкенами часто происходит не только образование производных циклопропана, но и имеет место замещение атома водорода (реакция внедрения). Может образоваться нециклический продукт.

Интересный арилиодониевый бетаин был получен американскими учеными. Дифенилиодоний-2-карбоксилата моногидрат был получен из *o*-йодбензойной кислоты:



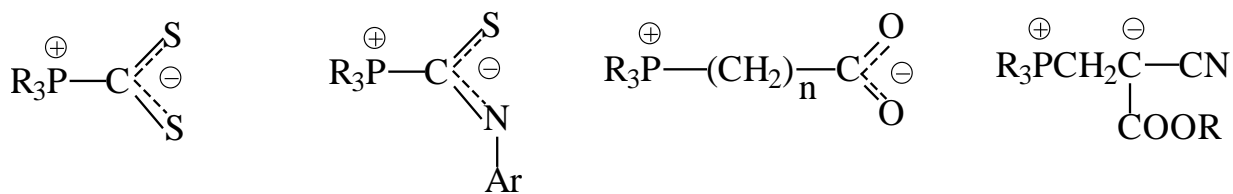
В другой работе [46] этот бетаин используется авторами для синтеза соответствующего замещенного нафталина – 1.4-бис(метоксифенил)-2.3-дифенилнафталина по следующей схеме:



5. Фосфорорганические бетаины

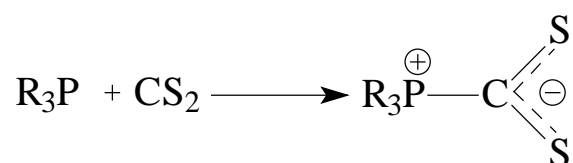
В русле тематики элементоорганических бетаинов, пожалуй, самый большой интерес вызывают увлекательная химия и методы получения **фосфорорганических бетаинов**. К сожалению, до сегодняшнего дня в литературе нет сведений о выделении природных фосфобетаинов, и известно относительно небольшое число реакций, приводящих к образованию достаточно стабильных фосфобетаиновых структур.

Интерес к подобным структурам обусловлен тем, что очень часто они образуются в качестве интермедиатов многих важнейших фосфорорганических реакций, хотя известны и относительно стабильные формы подобных соединений, некоторые из которых представлены ниже:



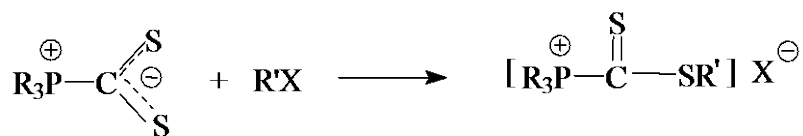
Если же учесть, что фосфобетаины являются своеобразными аналогами органических аминокислот с широким спектром потенциальных химических и биологических свойств, то резко возрастающий в последнее время интерес к этому классу соединений становится вполне понятным.

Первые представители стабильных фосфобетаинов были получены еще в прошлом веке выдающимися немецкими химиками Гофманом и Михаэлисом в 1885 году в реакциях соответственно триалкил- и триарилфосфинов с сероуглеродом:



Впоследствии эти реакции неоднократно воспроизводились многими другими авторами, причем было показано, что в реакцию удастся вовлечь даже фосфины с акцепторными трифторметильными группами у атома фосфора. Впервые достаточно серьезные доводы в пользу бетаинового строения аддуктов

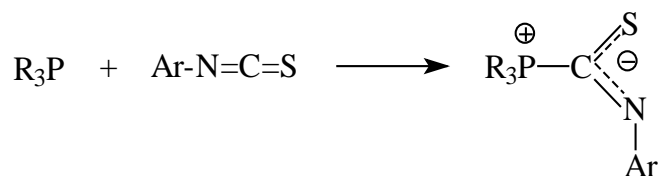
фосфинов с сероуглеродом привел Йенсен в 1037 году, показавший, что при обработке этих аддуктов галоидоводородными кислотами или галоидными алкилами получают соответствующие соли четвертичного фосфония:



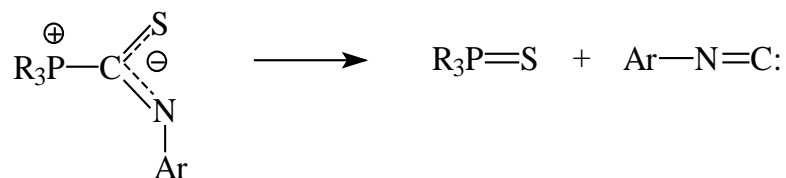
В 1961 году Маргулис и Темплетон выполнили рентгеноструктурный анализ аддукта триэтилфосфина с сероуглеродом, показав, что валентные углы у атома фосфора полностью соответствуют тетраэдрической структуре ($108^\circ - 111^\circ$), а у атома углерода - sp^2 - гибриднему состоянию.

В последние годы интерес к этой, ставшей уже классической, реакции вновь увеличивается. Установлено, что она имеет равновесный характер, причем в настоящее время подробно изучаются тонкие детали ее механизма, термодинамические и кинетические аспекты, включая влияние на положение равновесия заместителей у атома фосфора, растворителя и других факторов.

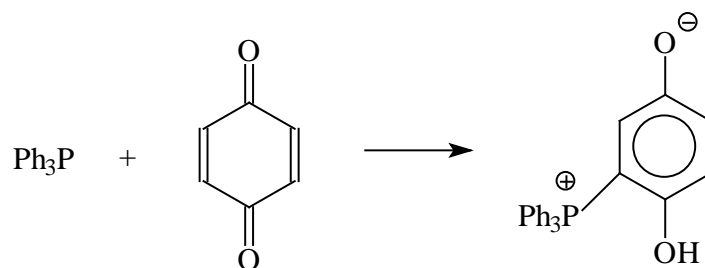
Аналогично сероуглероду реагируют с третичными фосфинами и изотиоцианаты:



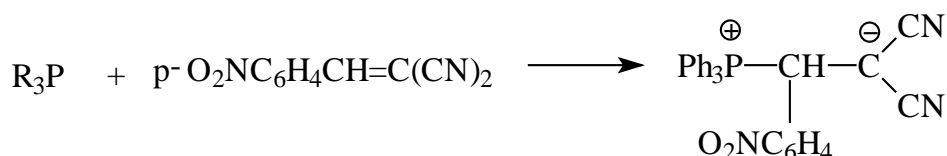
Однако образующиеся фосфабетаины этого типа при нагревании разлагаются на сульфиды третичных фосфинов и изонитрилы:



В 1950-60 г.г. Хорнер, Рамирец и Хофман показали, что продуктам реакций между третичными фосфинами и хиноном также может быть приписана бетаиновая структура:

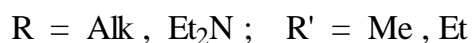
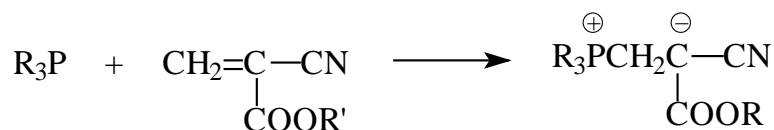


Продолжая рассмотрение реакций третичных фосфинов с различными непредельными соединениями, отметим образование фосфабетаиновых структур в реакциях фосфинов с 1,2-добензоилэтиленом и *m*-нитробензальмалондинитрилом, где возникающий карбанионный центр эффективно стабилизируется электроноакцепторными карбонильными или нитрильными группами:

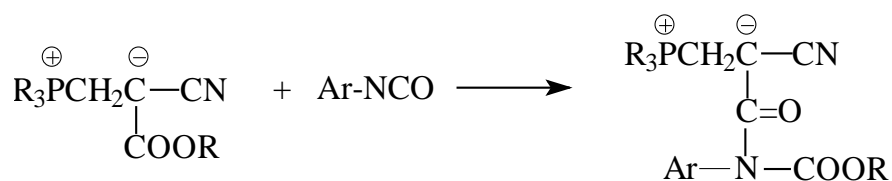


Обширные исследования в этом направлении провел в 1955 г. Хорнер, получивший широкую серию подобных структур с самыми различными заместителями в ароматическом кольце.

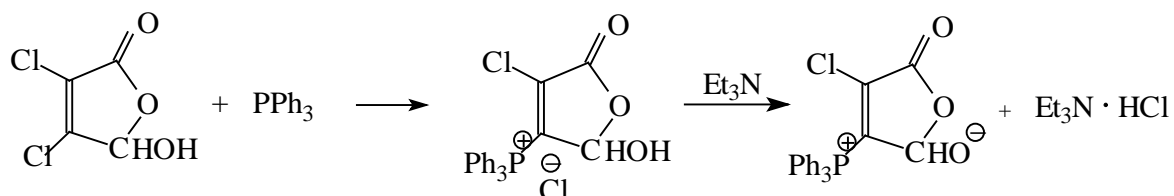
В этой связи следует отметить важную серию работ группы профессора Ю.Г. Гололобова (ИНЭОС РАН), в которых был разработан способ получения стабильных фосфабетаинов взаимодействием триалкил- и триаминофосфинов с эфирами 2-цианоакриловой кислоты:



Следует отметить, что на основе полученных фосфабетаинов Ю.Г. Гололобову удалось открыть принципиально новую и очень интересную реакцию данных производных с арилизоцианатами, которая протекает не по обычной схеме взаимодействия цвиттер-ионов с электрофилами, а приводит к продуктам внедрения последних в анионную часть молекулы цвиттер-ионов с разрывом С-С связи:

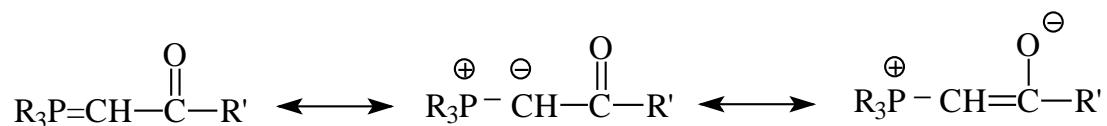


Интересный продукт фосфабетаинового строения был получен казанскими учеными при исследовании реакций производных трехвалентного фосфора с мукохлорной кислотой и ее производными:

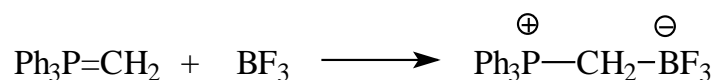


Примечательно, что, как и во многих отмеченных выше случаях, выделить этот фосфабетаин в аналитически чистом виде не удалось, поскольку он кристаллизуется только совместно с протонодонорами – в данном случае, с солянокислым триэтиламинном.

Алкилиденфосфораны (илиды фосфора или реактивы Виттига) в силу высокой полярности P=C связи уже содержат значительный вклад резонансной бетаиновой формы - особенно в том случае, когда илидный атом углерода стабилизирован мощными электроноакцепторными группировками – например:

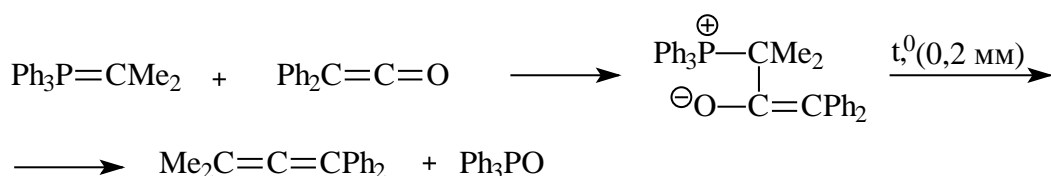


При этом можно дополнительно стабилизировать фосфабетаиновую резонансную структуру за счет введения сильных кислот Льюиса - например, трехфтористого бора. Так, даже классический реагент Виттига - метилтрифенилфосфоран взаимодействует с трехфтористым бором в эфирном растворе, образуя очень стабильный продукт присоединения, нерастворимый в реакционной среде:



Сегодня реакция выдающегося немецкого химика, заложившего основы развития многих областей органической и элементоорганической химии,

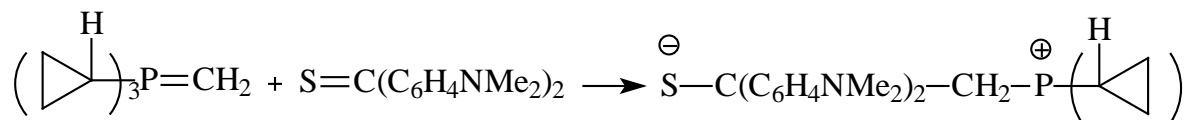
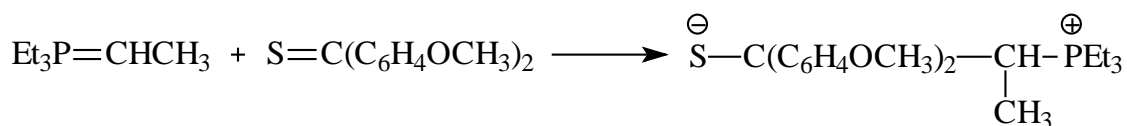
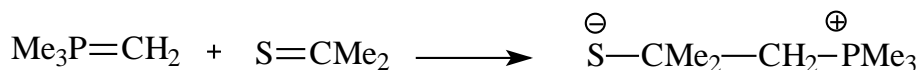
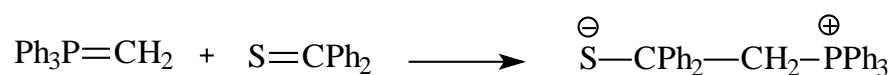
Лауреата Нобелевской премии по химии (1979), Г.Виттига является наиболее распространенным методом получения индивидуальных олефинов с точно определенным положением двойной связи. Установлено, что на первой стадии данной реакции образуются бетаины, которые, являясь нестабильными, разлагаются с образованием олефина и фосфиноксида. Многими авторами предпринимались попытки получения стабильных бетаинов, которые образовывались на промежуточной стадии. Однако со временем были получены и охарактеризованы лишь некоторые стабильные интермедиаты. Так, Виттиг и Хааг обнаружили, что при добавлении дифенилкетена к трифенилизопропилиденфосфорану темно-красный эфирный раствор сразу же обесцвечивается. При этом выпадал осадок в виде игольчатых кристаллов бледно-желтого цвета. Данный продукт был охарактеризован, как бетаин. При пиролизе в вакууме бетаин распадается до аллена и трифенилфосфиноксида:



Трифенилэтилиден- и трифенилметиленфосфораны реагируют с дифенилкетеном, образуя бетаины с выходом 45 и 12 %:

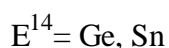
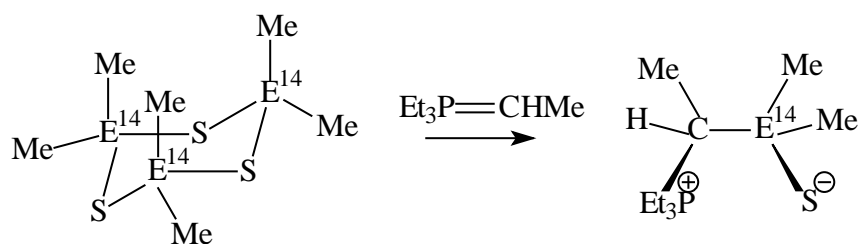


В последнее время внимание исследователей привлекает реакция Виттига, протекающая между илидами фосфора и тиокарбонильными соединениями. Так, немецкие ученые попытались выделить и охарактеризовать бетаины, полученные при взаимодействии алкилиденфосфоранов с тиокетонами:



Все полученные бетаины достаточно устойчивы и были охарактеризованы спектральными методами ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C , а также для некоторых структур и методом рентгеноструктурного анализа.

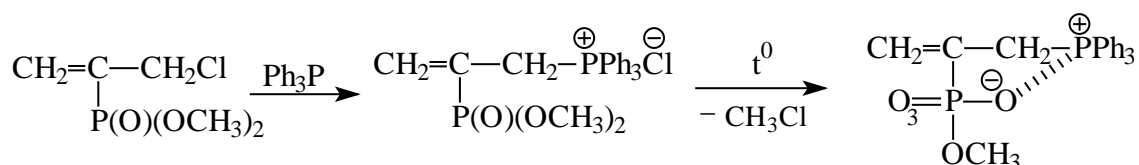
Интересные бетаины с тиолатным центром получены группой московских ученых в реакциях гексаметилтригерматритиана и соответствующего тристаннатритиана с $\text{Et}_3\text{P}=\text{CHMe}$:



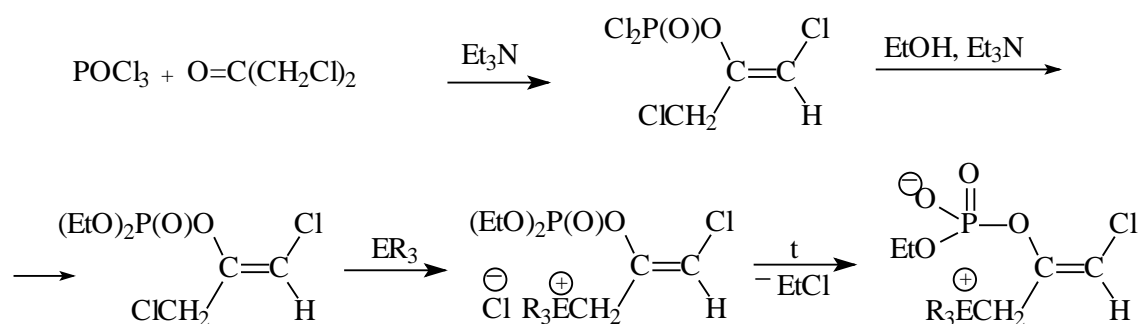
Они представляют собой твердые мелкокристаллические вещества белого цвета.

Помимо рассмотренных выше, в литературе отмечены и некоторые другие реакции, приводящие к бетаиновым структурам.

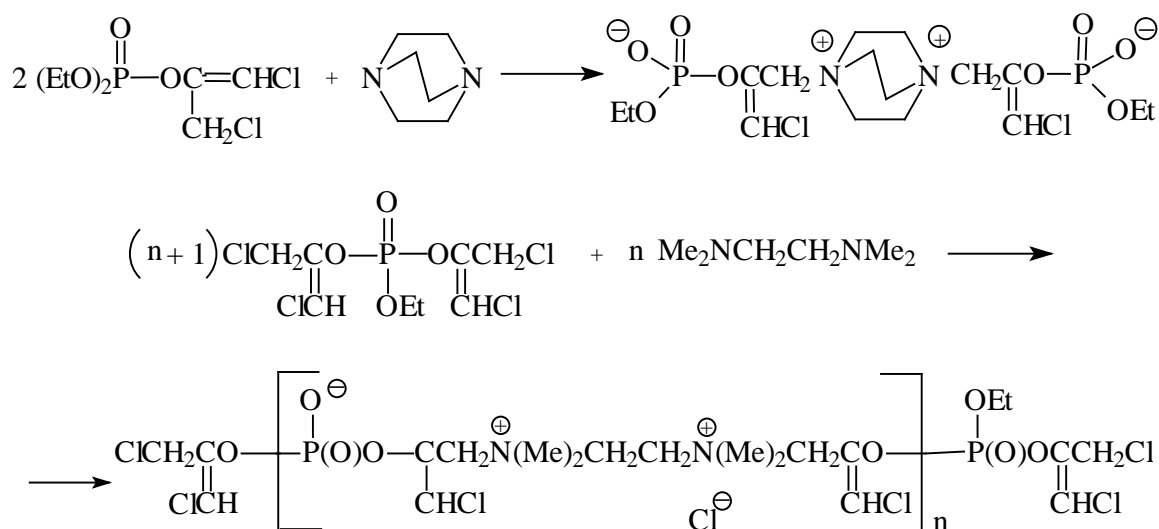
Так, 3-хлорпропен-2-фосфонат взаимодействует с трифенилфосфином с образованием фосфониевой соли, которая при нагревании превращается в бетаин:



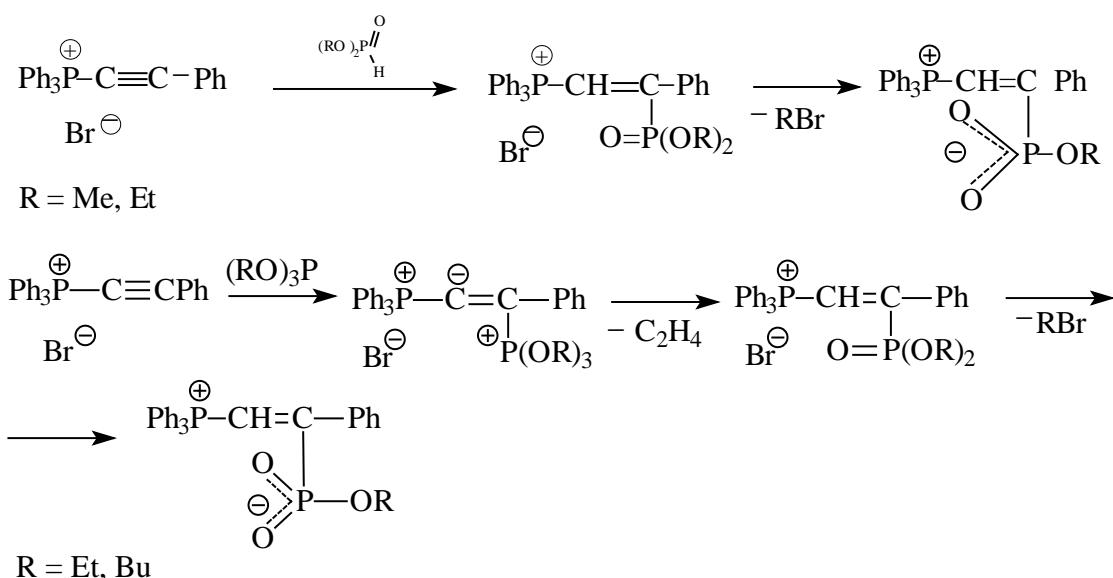
Подобные же бетаиновые структуры, содержащие атом фосфора и в анионной, и в катионной частях молекулы, а также их азотистые аналоги, получены Ю.Г. Гололобовым с сотрудниками:



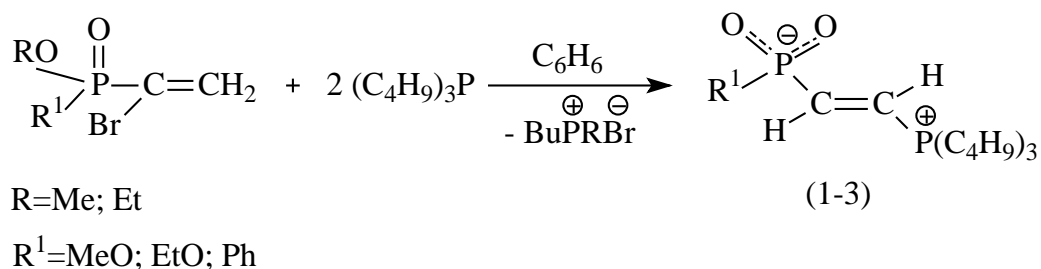
В этой же работе приводится синтез интересных бис- и полибетаиновых структур:



Следует отметить отчетливо обозначившуюся в последние годы тенденцию к изучению аналогичных бетаиновых структур с непределым фрагментом в молекулярном остове, причем способы их получения отличаются заметным разнообразием. Так, бетаины этого типа были получены на основе ди- и триалкилфосфитов и замещенных ацетиленов:



Важно отметить, что исторически первые фосфорорганические бетаины в Казанской химической школе были получены Бердниковым Е. А. с сотрудниками еще в начале 1970-х годов по реакции трибутилфосфина с алкиловыми эфирами α -бромвинилфосфоновой кислоты:

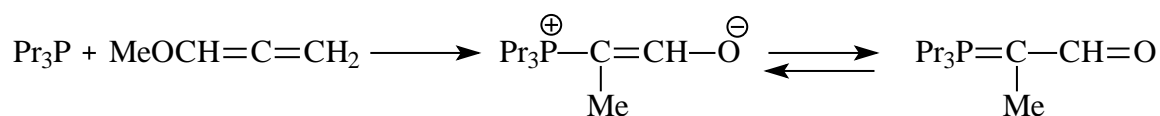


Все полученные непредельные фосфобетаины с двумя разнозаряженными атомами фосфора при двойной углерод-углеродной связи являются устойчивыми соединениями, хорошо растворяются в воде и этаноле. Оригинальное строение и индивидуальность полученных бетаинов на основе фосфорорганических соединений разной природы доказаны анализом спектров ЯМР-¹H, ³¹P и ¹³C.

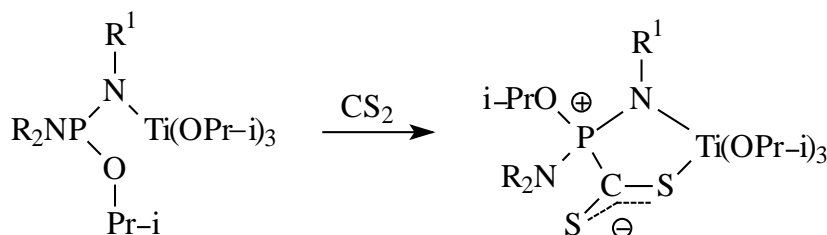
Необходимо отметить, что данные бетаины (1-3) не алкилируются иодистым метилом, **по-видимому из-за большей алкилирующей способности диметилфосфонатов по сравнению с иодистым метилом.** Однако данные бетаины образуют комплексы с HgCl₂.

Также была предпринята попытка изучить влияние аллена на стабильность образующихся фосфобетаинов в реакциях триалкилфосфинов с метоксиалленом. Показано, что трипропилфосфин реагирует с метоксиалленом, давая

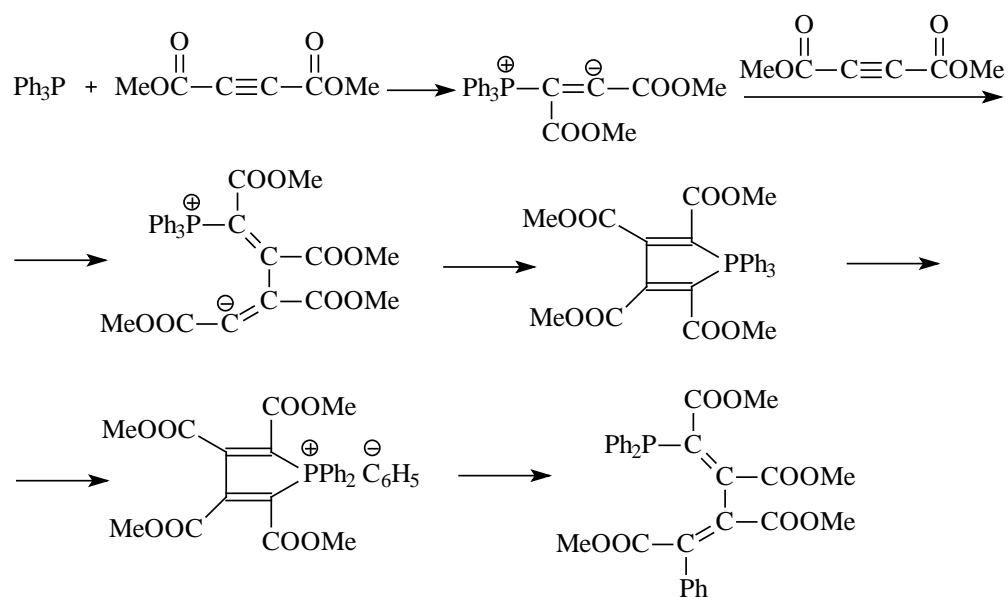
трипропилфосфиноксид и О-бетаин, находящийся в равновесии с илльной формой:



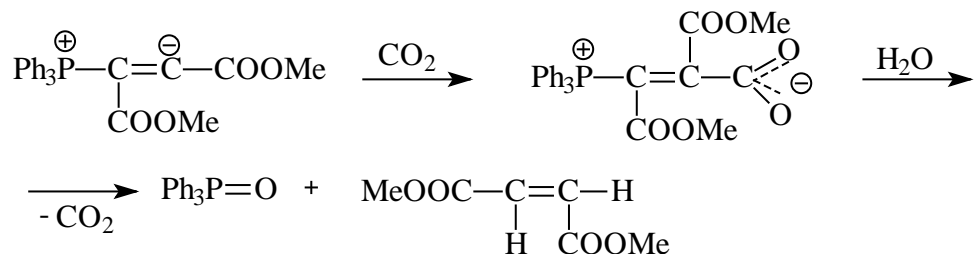
Интересный бетаин был получен украинскими учеными [81] на основе 1,3,2,4-оксазафосфатитанетидинов с сероуглеродом. Структура продукта обсуждается на основе спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P :



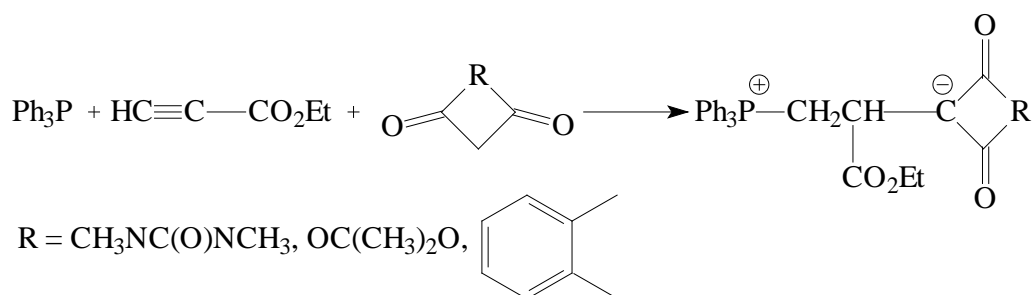
Весьма интересные результаты описаны при исследовании взаимодействия трифенилфосфина с ацетилендикарбоновым эфиром. На первом этапе синтеза, по мнению авторов, образуется цвиттер-ион, обладающий большей нуклеофильностью, чем исходный фосфин. Далее он присоединяет вторую молекулу ацетилендикарбонового эфира, что приводит к более сложному цвиттер-иону, который в связи со структурными особенностями не промотирует полимеризации, а циклизуется. Продукт циклизации, имеющий пентаковалентный атом фосфора, является неустойчивым соединением и поэтому вступает в последующие перегруппировки:



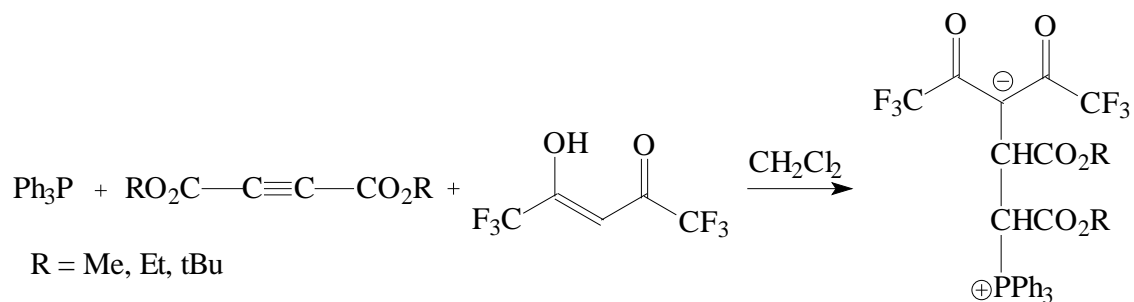
При проведении реакции в присутствии двуокиси углерода димеризация непредельного соединения не происходит. По-видимому, в этом случае первичный продукт присоединения превращается в стабильный бетаин, что подтверждается результатами гидролиза:



Интересную серию работ по фосфорорганическим бетаинам опубликовали иранские ученые. В одной из работ ими описан простой способ получения стабильных (кристаллических) фосфобетаинов по реакции присоединения трифенилфосфина к этиловому эфиру пропиновой кислоты в присутствии сильной СН-кислоты:



В другой работе этих же авторов описан стереоселективный синтез на основе присоединения трифенилфосфина к диалкиловым эфирам ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-диона. В результате этих реакций получают функционализированные 1,4-цвиттер-ионы или фосфобетаины, которые представляют собой стабильные кристаллические соединения:



Однако все работы иранских авторов по получению различных фосфорилированных бетаинов и установлению их структуры базируются только на спектральных методах анализа, и ни одна из ключевых структур (часто, весьма сомнительных) не подтверждена методом рентгеноструктурного анализа, хотя все полученные цвиттер-ионы являются кристаллическими веществами.

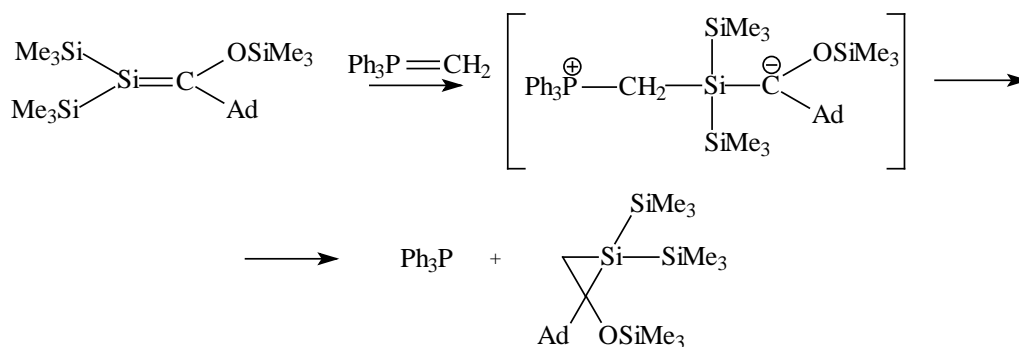
Таким образом, анализ известных на сегодняшний день литературных данных показывает, что фосфабетаины представляют собой чрезвычайно интересный класс фосфорорганических соединений, обладающих богатой и неординарной реакционной способностью и открывающих вследствие этого весьма обширные перспективы для синтеза новых необычных типов ФОС с потенциально интересными структурами и химическими свойствами. Этим и объясняется тот все более возрастающий в последнее время интерес к фосфабетаинам и их реакциям, которые, в то же время, на сегодняшний день изучены явно недостаточно.

6. Кремнийсодержащие фосфорорганические бетаины

В исследовательской группе профессора химического факультета Московского университета Ю.А. Устынюка было проведено обширное исследование в данной области. Их работа посвящена элементоорганическим бетаинам, содержащим структурные фрагменты $^{(+)}\text{P-C-E}^{14}\text{-X}^{(-)}$ (**I**) и $^{(+)}\text{P-C-E}^{14(-)}$ (**II**) ($\text{E}^{14}=\text{Si, Ge, Sn; X}=\text{C, S, O, NR}$).

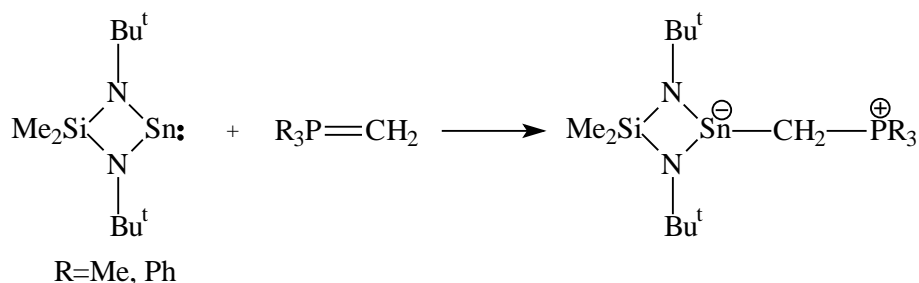
Большинство из бетаинов **I** и **II** получены реакциями илидов фосфора со стабильными соединениями или интермедиатами, имеющими связь $\text{E}=\text{X}$ ($\text{E}=\text{C, Si, Ge, Sn; X}=\text{C, S}$), циклоолигомерами $(\text{R}_2\text{ES})_n$ ($n=2, 3$), трех- и четырехчленными силакарбоциклами или элементоорганическими аналогами карбенов.

Так, полученный в реакции между силаолефином и метилентрифенилфосфораном интермедиат, является бетаином:

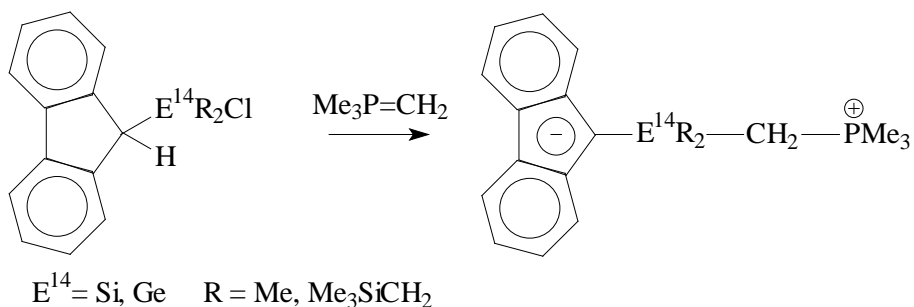
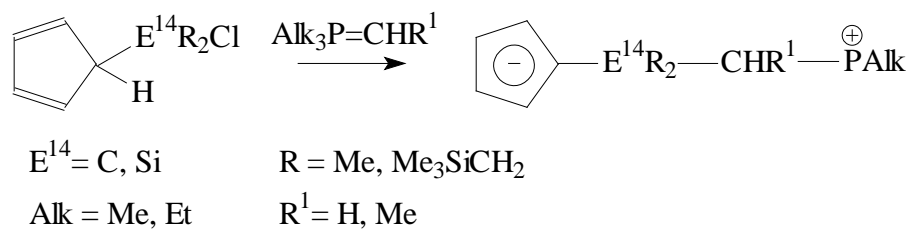


Данный бетаин выделен и охарактеризован методом мультиядерной спектроскопии ЯМР.

Первые фосфорорганические бетаины типа **II** $(^+)\text{P}-\text{C}-\text{E}^{14(-)}$ были получены реакцией циклического станнилена с илидами фосфора:



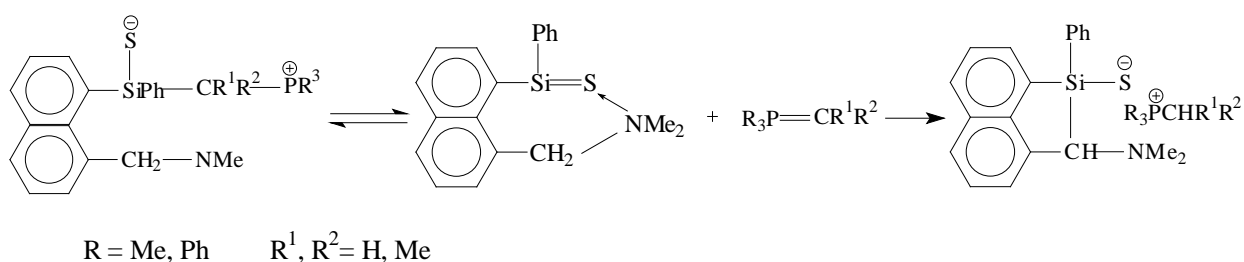
Авторы также установили, что алкилидентриалкилфосфораны в растворе являются эффективными «перехватчиками» короткоживущих сила-, гермафульвенов и дибензоэлементарфульвенов. Они легко взаимодействуют с ними с образованием устойчивых бетаинов:



Данные бетаины представляют собой кристаллические вещества белого (для ряда циклопентадиена) или желтого (для ряда флуорена) цвета, чрезвычайно

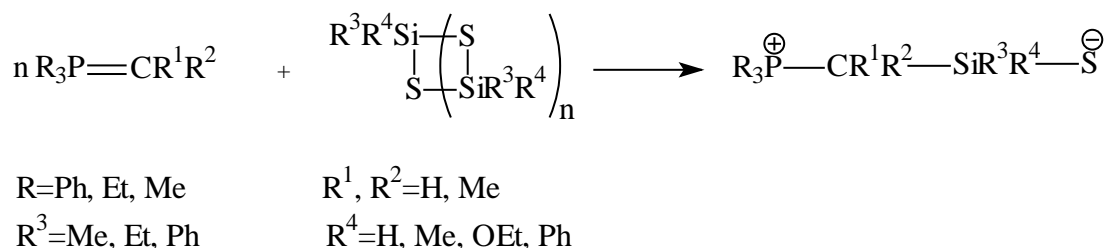
чувствительные к следам кислорода и влаги воздуха. Они плохо растворимы в малополярных растворителях и практически не растворимы в неполярных растворителях.

Первый кремнийфосфорорганический бетаин с тиолатным центром получен в реакции стабильного силантиона с триметилметилефосфораном и охарактеризован методами мультядерной спектроскопии ЯМР. В условиях кинетического контроля образуется бетаин, который в условиях термодинамического контроля превращается в фосфониевую соль силааценафтена. Процессы, представленные на этой схеме, отражают конкуренцию основности и нуклеофильности илидов фосфора:



Установлено, что общим методом синтеза элементофосфорорганических бетаинов типа **I** с тиолатным центром является реакция илидов фосфора с органоциклосилатианами, органоциклогерматиами и органоциклостаннатианами.

Дисиладитиациклобутаны (**n=2**) и трисилатритиациклогексаны (**n=3**), которые формально можно рассматривать как димеры и тримеры силантионов, легко реагируют с «нестабилизованными» илидами фосфора в различных растворителях при комнатной температуре, образуя бетаины с высокими выходами:

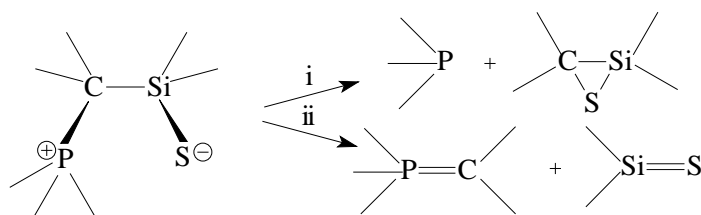


Природа заместителя при атоме кремния существенно влияет на ход реакции, и главную роль играет пространственный эффект. Природа илида также играет важную роль в этой реакции. Чем выше нуклеофильность илида, тем

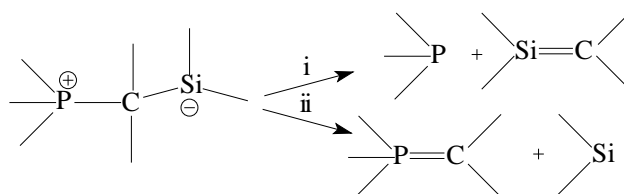
быстрее идет процесс и тем выше стабильность образующихся бетаинов в растворах. Все бетаины представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, которые могут неограниченно долго храниться в инертной атмосфере, но высокочувствительны к кислороду и влаге. Они плохо растворимы в бензоле и эфире, умеренно растворимы в ТГФ и ацетонитриле, хорошо растворимы в пиридине.

Изученные авторами бетаины (**I** и **II**) обладают высокой реакционной способностью, которая объясняется наличием у них нескольких реакционных центров.

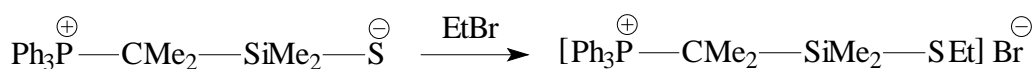
Например, бетаины типа **I** ($^{(+)}\text{P-C-Si-S}^{(-)}$) способны претерпевать распад с разрывом связи P-C основной цепи $^{(+)}\text{P-C-Si-S}^{(-)}$ и элиминированием R_3P (реакция Кори-Чайковского). Второе направление – разрыв центральной связи C-Si по типу ретрореакции Виттига с элиминированием исходного илида фосфора и образованием кинетически нестабильных силантионов, которые вступают в дальнейшие превращения:



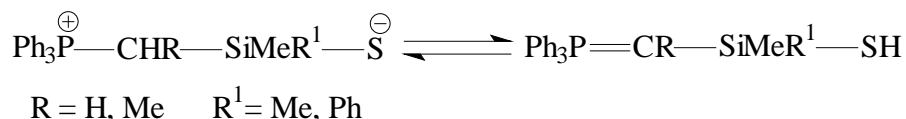
Согласно данным квантово-химического расчета для бетаинов типа **II** возможен распад с элиминированием фосфина (**i**) или распад на илид и тяжелый аналог карбена (**ii**), который представляет собою процесс, обратный их образованию:



Для бетаинов типа $^{(+)}\text{P-C-Si-S}^{(-)}$ характерны реакции алкилирования и ацилирования. Так этилирование бетаина $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CMe}_2-\text{SiMe}_2-\text{S}^-$ бромистым этилом приводит к фосфониевой соли:

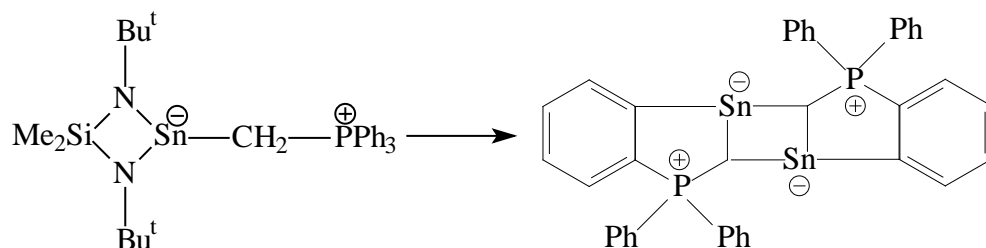


Бетаины, содержащие атом водорода в α -положении к фосфониевому центру, в растворе изомеризуются в силилированные илиды фосфора. Этот процесс отчетливо фиксируется методами ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C по появлению сигналов, характерных для илидов фосфора, в том числе силилированных по илидному атому углерода.



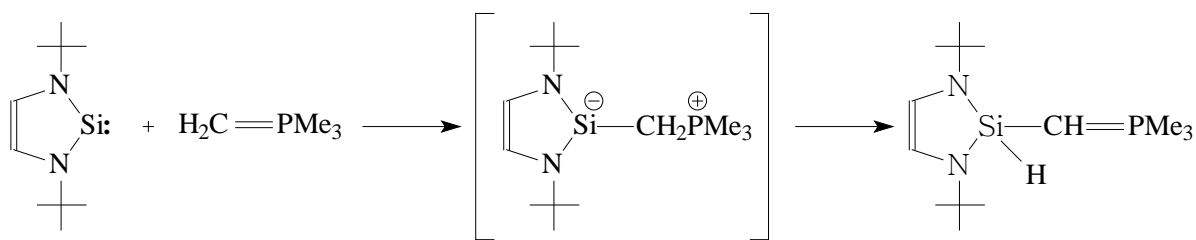
Алкилирование таких бетаинов приводит к сложной смеси продуктов.

Данные о химических свойствах бетаинов типа **II** ($^{(+)}\text{P-C-Sn}^{(-)}$) крайне ограничены. Найдено, что термоллиз ($105\text{ }^{\circ}\text{C}$) бетаина приводит к циклическому дибетаину:



Не так давно в группе Ю.А. Устынюка были проведены теоретические расчеты методом функционала плотности химических превращений модельных металлоорганических бетаинов $\text{Me}_2\text{E}^{14(-)}\text{—CH}_2\text{—}^{(+)}\text{E}^{15}\text{Me}_3$ ($\text{E}^{14} = \text{Si, Ge, Sn}$; $\text{E}^{15} = \text{P, As}$). Авторами установлено, что для бетаинов $\text{E}^{14} = \text{Si, Ge}$; $\text{E}^{15} = \text{P}$ термодинамически наиболее выгодным процессом является изомеризация в илиды $\text{Me}_2\text{HE}^{14}\text{—CH}=\text{E}^{15}\text{Me}_3$; для бетаинов $\text{E}^{14} = \text{Si, Ge}$; $\text{E}^{15} = \text{As}$ наиболее вероятен распад с образованием элементэтепов $\text{Me}_2\text{E}^{14}=\text{CH}_2$ и арсина.

Для проверки результатов теоретических расчетов экспериментально была исследована реакция силилена с $\text{Me}_3\text{P}=\text{CH}_2$. Установлено, что реакция протекает с образованием в качестве интермидиата бетаина, который затем изомеризуется в термодинамически наиболее выгодный продукт – илид фосфора. При исследовании состава реакционной смеси с помощью мультядерного ЯМР оказалось, что единственным продуктом реакции является силилированный илид фосфора:



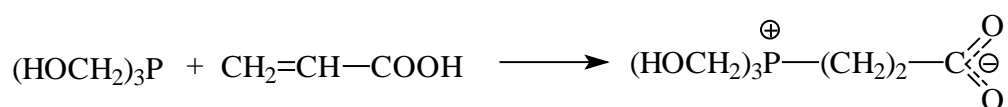
7. Карбоксилатные фосфобетаины

Так как собственные научные интересы авторов данного учебного пособия касаются, в основном, вопросов синтеза, строения и реакционной способности карбоксилатных фосфобетаинов, то и обзор имеющихся на эту тему литературных данных мы сочли целесообразным выделить в отдельный раздел.

Приведенные в данном учебном пособии сведения о различных бетаиновых структурах подтверждают актуальность их подробного изучения - как методов их получения, так и их химического поведения. Важный интерес представляют вопросы, связанные с особенностями строения, стабильностью и реакционной способностью подобных соединений, а также, конечно, с их уникальной биологической активностью.

До начала систематических исследований **карбоксилатных фосфобетаинов**, проводимых на протяжении последних 10 лет в нашей исследовательской группе, в литературе имелись лишь эпизодические и, зачастую, весьма противоречивые сведения на эту тему.

Так, Рюйтер в 1959 г. показал, что трис(оксиметил)фосфин в отсутствие минеральных кислот может вступать во взаимодействие с акриловой кислотой по следующей схеме:

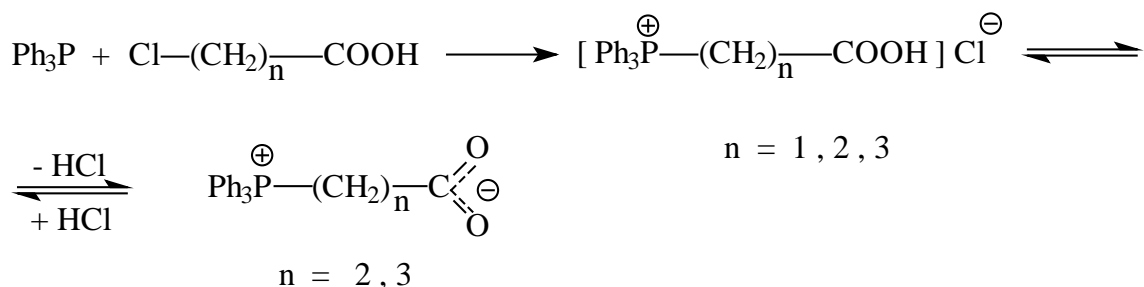


Данная работа имела сугубо прикладной характер и никаких специальных доказательств приведенной автором структуры не содержала.

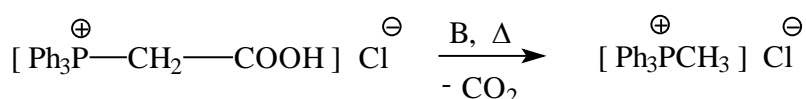
В 1962 г. Денни и Смит опубликовали работу, которую, пожалуй, можно считать наиболее полным и серьезным исследованием тех лет, посвященным

синтезу и свойствам карбоксилат-содержащих бетаинов на основе производных карбоновых кислот.

Отметив крайне скудную информацию в литературе, касающуюся получения карбоксилат-содержащих бетаинов, данные авторы предприняли глубокое синтетическое исследование по получению таких соединений на основе реакций ω-хлорзамещенных карбоновых кислот с трифенилфосфином:

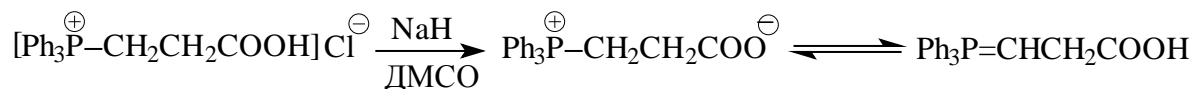


Реакция протекает через промежуточное образование достаточно стабильных солей карбоксилфосфония, обработка которых водным раствором бикарбоната натрия приводит к получению соответствующих бетаинов. Интересно, что последняя реакция может протекать в обоих направлениях и реализуется только для производных с $n > 1$. Фосфониевая же соль, полученная на основе хлоруксусной кислоты ($n = 1$), ведет себя иначе. При попытке элиминирования от нее HCl действием основания или термическим воздействием она отщепляет молекулу углекислого газа с образованием хлористого трифенилметилфосфония:



В этой связи следует отметить работу Нараянана и Даррела, опубликованную в 1980 г в J.Org.Chem., в которой получены аналогичные фосфабетаины с $n = 5, 10, 11$, путем обработки соответствующих солей карбоксилфосфония гидридом натрия в среде диметилсульфоксида. К сожалению, авторы не приводят никаких констант полученных соединений, говоря об их образовании в предположительной форме, что вызывает определенные сомнения в достоверности приведенных структур. Тем более что ранее Кори и Маккормик еще в 1962 году, проведя полностью аналогичную реакцию (NaN в ДМСО) приписали продукту строение илида. Такой вывод они обосновали тем, что данный продукт легко вступает в реакцию Виттига с

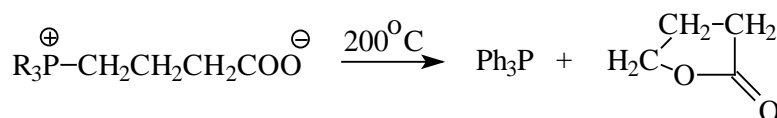
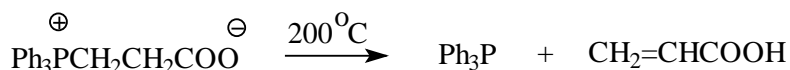
образованием соответствующих алкенов. Скорее всего, в данном случае более правомерно предположить существование прототропного равновесия между илидной и бетаиновой формой, которому должна способствовать высокая ионизирующая способность ДМСО.



Бетаины же, полученные на основе хлорпропионовой и хлормасляной кислот, представляют собой достаточно стабильные в обычных условиях кристаллические соединения, хорошо растворимые в спирте и воде и легко образующие кристаллогидраты, где на одну молекулу бетаина приходится одна молекула воды. Состав и строение их подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Химический сдвиг ядра фосфора находится в области 24-25 м.д., характерной для фосфониевых солей, что никак не поддерживает возможного образования альтернативной фосфорановой структуры:

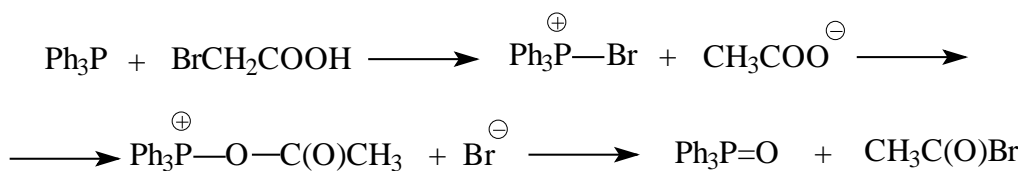


Пиролиз бетаинов при 200°C приводит к разрыву P-C связи с образованием трифенилфосфина и соответственно - акриловой кислоты или бутиролактона:

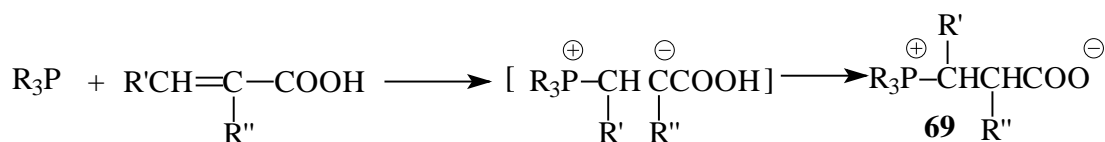


К сожалению, авторы не изучили возможность протекания обратных реакций.

Интересно, что бромуксусная кислота в отличие от хлоруксусной ведет себя в реакции с трифенилфосфином иначе и не образует карбоксилфосфониевой соли. В качестве продуктов реакции в этом случае выделяются трифенилфосфиноксид и ацетилбромид, для объяснения образования которых авторы предлагают галогенофильный механизм реакции:



В последние годы на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений (ВМ и ЭОС) Казанского государственного университета были проведены систематические исследования в области синтеза, изучения строения и реакционной способности карбоксилатных фосфобетаинов на основе третичных фосфинов и непредельных карбоновых кислот. В реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой синтезирован трифенилфосфонийэтилкарбоксилат. Аналогично протекает реакция трифенилфосфина и с другими непредельными кислотами:



$\text{R}' = \text{H}, \text{Ph}, p\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $\text{R}'' = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R} = \text{Ph}, \text{Bu}$;

Методами ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и квантовой химии подтверждены строение полученных фосфонийэтилкарбоксилатов, и установлена существенная роль протонодонорных реагентов и растворителей в стабилизации фосфобетаиновых структур, призванная стабилизировать сильно разделенные заряды. Так, например, в кристаллической решетке трифенилфосфонийэтилкарбоксилата (рис.1) на одну молекулу фосфобетаина приходится одна молекула воды.

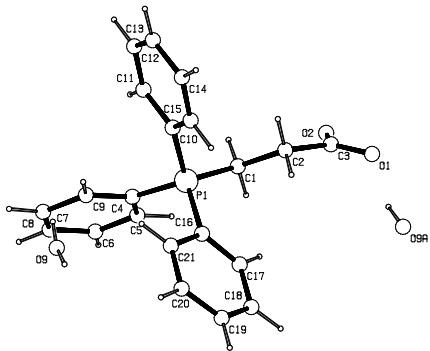


Рис. 1. Молекулярная структура трифенилфосфонийэтилкарбоксилата

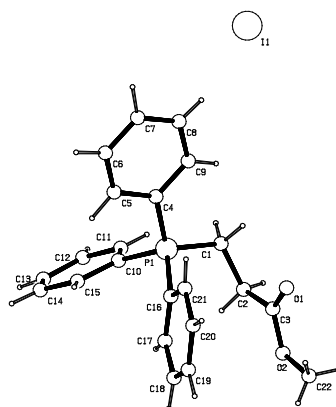


Рис. 2. Молекулярная структура карбметоксиэтилтрифенилфосфоний иодида

Бетаины легко вступают в реакции алкилирования и ацилирования галоидными алкилами и ацилами с образованием соответствующих фосфониевых солей:



М.р. 148^oC

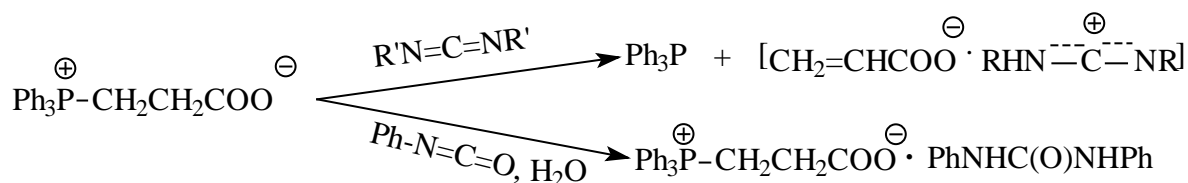
δ_{P} 25 - 27 м.д.

δ_{P} 25.16 м.д.

R = Me, Et, Pr, i-Pr, Bu, i-Bu, i-Am, CH₂Br ; Hlg = Cl, Br, I

Состав и строение фосфониевых солей подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР ¹H и ³¹P спектроскопии, а для двух соединений и прямым методом рентгеноструктурного анализа. Примечательно, что фосфониевые соли в отличие от самого бетаина уже не склонны включать в кристаллическую решетку молекулы протонодонорных реагентов, что отчетливо видно, например, из рис. 2.

Изучена также реакционная способность бетаина в реакциях с другими электрофильными реагентами (изоцианатами и карбодиимидами):



Механизм последней реакции был изучен кинетическим методом. Строение полученного продукта доказано методом РСА (рис.3).

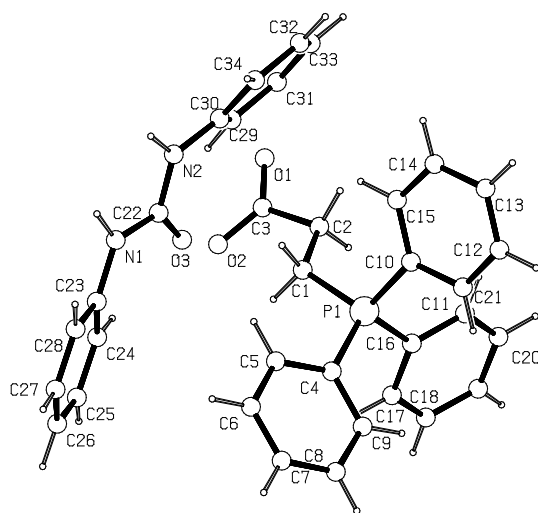
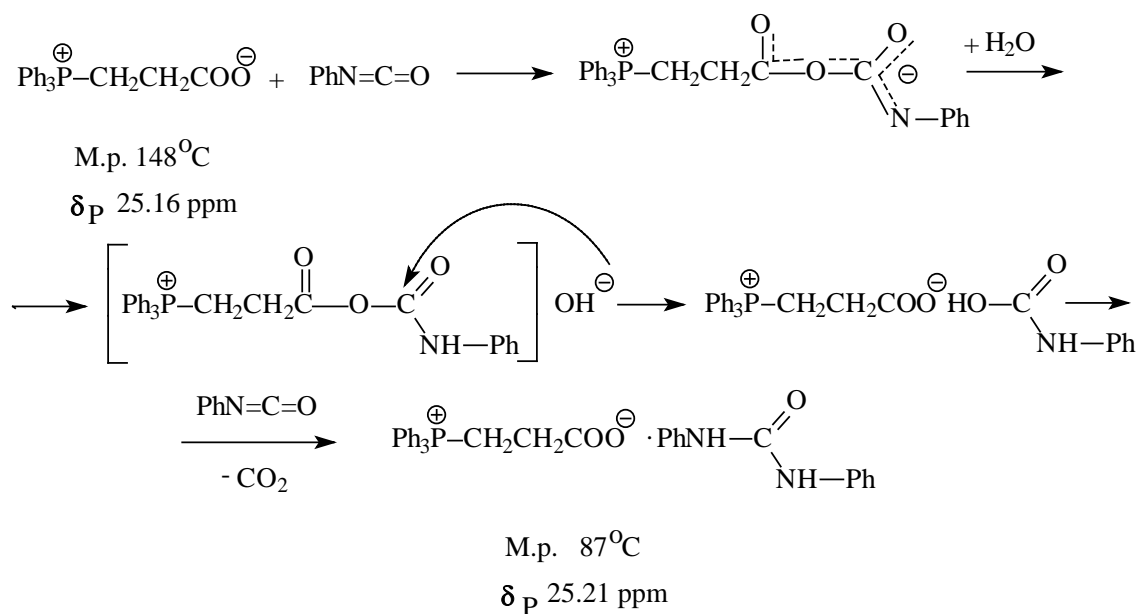
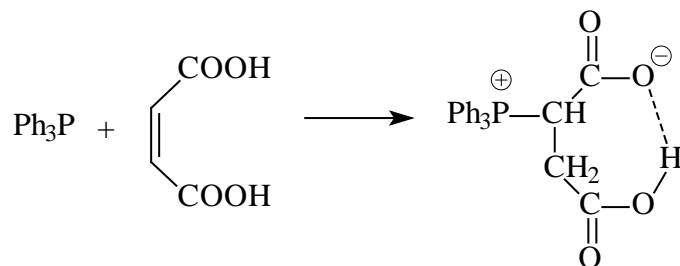


Рис. 3. Молекулярная структура комплекса фосфобетаина с дифенилмочевинной

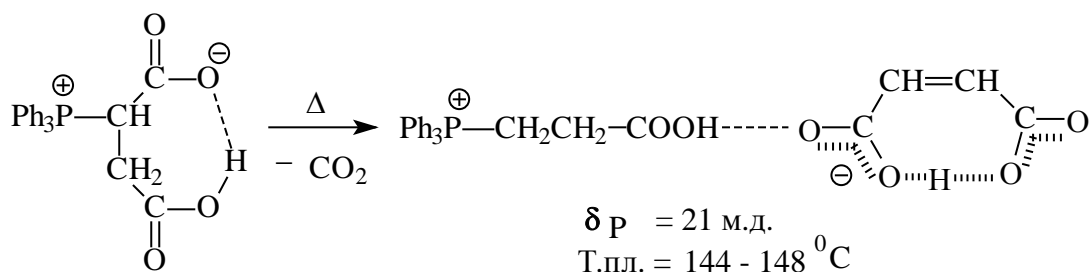
В продолжение данных исследований были изучены также реакции трифенилфосфина с непредельными дикарбоновыми кислотами, вторая карбоксильная группа которых, являлась бы внутренним протонодонорным центром и таким образом способствовала бы увеличению стабильности образующихся бетаинов.

При этом было показано, что малеиновая кислота реагирует с трифенилфосфином в мягких условиях в среде диэтилового эфира, образуя нерастворимый в органических растворителях аддукт с Т.пл.67-72 °С (с разл.),

представляющий собой согласно данным ИК-спектроскопии дикарбоксилатный бетаин.



Этот бетаин является нестабильным и при нагревании, либо просто при хранении легко отщепляет CO_2 с образованием фосфониевой соли, представляющей собой бетаин ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$), стабилизированный молекулой малеиновой кислоты.



Образование продукта (фосфониевой соли), сопровождающееся выделением CO_2 , который специально фиксировался в эксперименте по термической деструкции, не оставляет сомнений в строении исходного дикарбоксилатного бетаина.

Поскольку бетаин ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$) является более слабой кислотой, чем малеиновая, в их аддукте происходит полный перенос протона от последней к первому, что отчетливо фиксируется методом РСА (рис. 4). В то же время остается и сильная водородная связь между протонированным бетаином и малеинат-анионом. Аддукт в отличие от бетаина хорошо растворим в органических растворителях, вследствие чего его структура была надежно доказана сначала спектральными методами (ИК и ЯМР), а затем и прямым методом РСА.

Полный перенос протона от малеиновой кислоты к бетаину ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$) в аддукте приводит к его инертности в изученных ранее реакциях алкилирования галоидными алкилами.

Реакция трифенилфосфина с фумаровой кислотой протекает только при достаточно высокой температуре, вследствие чего не удается выделить или хотя бы зафиксировать интермедиат, содержащий исходную двухосновную кислоту. В этой реакции был получен только бетаин (R = Ph, R' = R'' = H), стабилизированный молекулой ацетонитрила. Его структура была подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа (рис. 5).

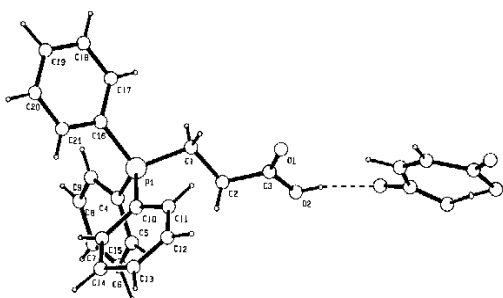
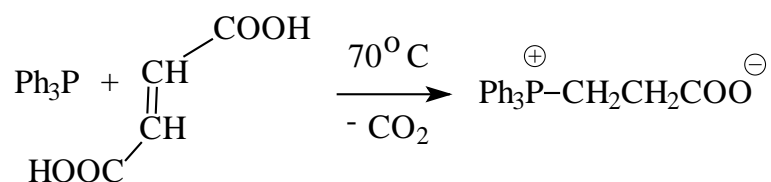


Рис. 4. Молекулярная структура β-карбоксииэтилтрифенилфосфоний-малеината

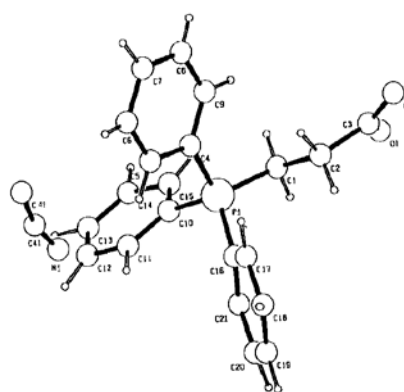


Рис. 5. Молекулярная структура фосфабетаина, полученного в реакции трифенилфосфина с фумаровой кислотой

Заключение

Таким образом, предлагаемое учебное пособие по элементоорганическим бетаинам представляет интерес именно как опыт первого обобщения богатого фактического материала, накопленного за многие годы в этой уникальной области химии.

Приведенные в данном пособии сведения о различных бетаиновых структурах подтверждают актуальность их подробного изучения - как методов их получения, так и их химического поведения. Важный интерес представляют вопросы, связанные с особенностями строения и стабильностью этих соединений.

Интригующей остается проблема биологической активности элементоорганических бетаинов, а также поиска областей их практического использования.

Авторы надеются, что изложенный материал будет интересен как для химиков - в первую очередь студентов и аспирантов, так и для широкого круга специалистов смежных областей: экологов, медиков и биологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гамаюрова В.С.* Мышьяк в экологии и биологии. – М.: Наука, 1993, 208 с.
2. *Пурдела Д., Вылчану Р.* Химия органических соединений фосфора. – М.: Химия, 1972, С. 243-262.
3. *Джонсон А.* Химия илидов. – М.: Мир, 1969.
4. *Физер Л., Физер М.* Реагенты для органического синтеза. – М.: Мир, 1970, Т.3, С.402-412.
5. *Физер Л., Физер М.* Реагенты для органического синтеза – М.: Мир, 1971, Т.4, С.44-45.
6. *Шулаева М.М.* Диссертация канд. хим. наук. - Казань, 1997, 126 с.
7. *Бахтиярова Ю.В.* Диссертация канд.хим. наук. – Казань, 2001, 124 с.
8. *Сагдиева Р.И.* Диссертация канд.хим. наук. – Казань, 2006, 124 с.
9. *Неницеску К.Д.* Органическая химия: в 2 т., пер. с румынск. - М., 1963.
10. *Гаупман З., Греффе Ю., Ремане Х.* Органическая химия, пер. с нем. - М.:Высш. Ш., 1979, 502 с.
11. *Химическая энциклопедия:* в 5т.: Т. 1, М.: Сов. Энциклопедия, 1988, 623 с.
11. *Каррер П.* Курс органической химии, пер.с нем. – Ленинград: Гос. научно-техническое изд-во химической литературы, 1960, 1216 с.
12. *Кольман Я., Рём К.-Г.* Наглядная биохимия, пер. с нем. – М.:Мир, 2000.