

УДК 547. 341

## ХИМИЯ ФОСФОРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

© 1992 г. Чверткина Л.В., Хохлов П.С., Миронов В.Ф.

Изложено современное состояние исследований по методам синтеза, изучению химических свойств и областей практического применения фосфорсодержащих производных салициловой кислоты. Рассмотрены особенности химических превращений циклических и ациклических фосфорсодержащих производных салициловой кислоты, связанные с координационным состоянием атома фосфора.

Библиография — 158 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение .....	1839
II. Циклические фосфорсодержащие производные салициловой кислоты .....	1840
III. Ациклические фосфорсодержащие производные салициловой кислоты .....	1853

## I. ВВЕДЕНИЕ

Ацильные производные салициловой кислоты нашли практическое применение в качестве лекарственных средств и микробиоцидов. Особенно следует отметить применение ацетилсалициловой кислоты в качестве анальгетического и жаропонижающего препарата [1]. Широким спектром биологической активности обладают и многие фосфорорганические соединения [2]. Большой интерес для поиска новых практически ценных веществ представляет изучение соединений, содержащих в своих молекулах фрагменты фосфорных и салициловой кислот. Хотя фосфорсодержащим производным салициловой кислоты посвящены многочисленные исследования, до настоящего времени нет публикаций обзорного характера за исключением подборки литературы, посвященной отдельным аспектам химии этих соединений [3—7]. Материалы, касающиеся фосфорсодержащих производных салициловой кислоты, слабо отражены и в монографической литературе по химии фосфорсодержащих соединений.

По нашему мнению, фосфорсодержащие производные салициловой кислоты заслуживают пристального рассмотрения не только по причине их невысокой и разносторонней биологической активности, но и их своеобразной, существенно отличающейся от обычных ацильных производных фосфора реакционной способности.

Целью настоящего обзора является обобщение и, по возможности, систематизация результатов исследований по методам синтеза и реакционной способности фосфорсодержащих производных салициловой кислоты.

Салициловая кислота в отличие от других гидроксибензойных кислот имеет в орто-положении две функциональные группы, способные к взаимодействию по центральному атому фосфора в его фосфорных производных с образованием циклических и ациклических соединений. Химические свойства фосфорных производных салициловой кислоты во многом определяются их циклическим или алициклическим строением, а также зависят от координационного состояния атома фосфора. Эти особенности и были взяты за основу систематизации при составлении настоящего обзора.

## II. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

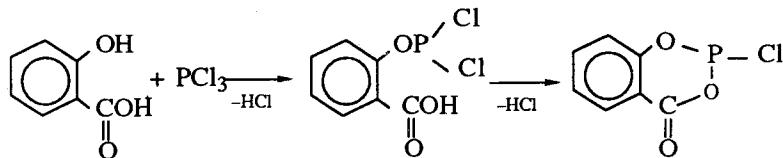
### 1. Циклические фосфорсодержащие производные салициловой кислоты с трехкоординированным атомом фосфора

Фосфорсодержащие производные салициловой кислоты являются смешанными ангидридами фосфористой и салициловой кислот. Химия этих соединений в некоторых своих чертах подобна химии ацилфосфитов с эндоциклическим фрагментом, описанном в обзоре [8].

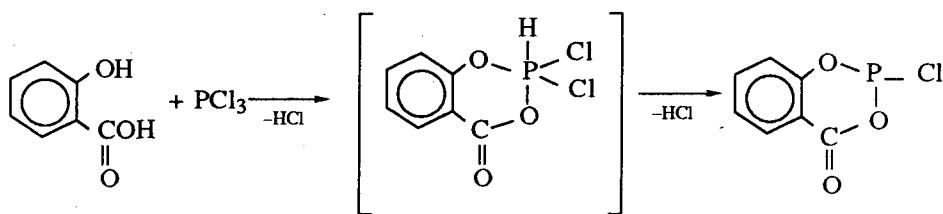
#### а) 4,5-Бензо-2,6-диоксафосфорин-3-оны (БДФО)

Фосфорсодержащие производные салициловой кислоты впервые были получены Аншютцем с соавт. [9] реакцией салициловой кислоты с треххлористым фосфором. В этой реакции возможно образование нескольких продуктов, изучению строения которых посвящены исследования ряда авторов [5, 6, 9—16]. Результаты этих исследований были обобщены Аттертоном [4]. При этом было установлено, что при использовании стехиометрических количеств исходных реагентов или избытка треххлористого фосфора основным продуктом является 1-хлор-4,5-бензо-2,6-диоксафосфорин-3-он (1-Cl-БДФО) — циклический салицилхлорфосфит с трехкоординированным атомом фосфора в цикле. Несмотря на очень широкое практическое применение для получения салицилфосфитов реакции фосфорилирования хлоридов P(III), механизм ее детально не установлен.

Предполагается, что механизм включает первоначальное фосфорилирование фенольного гидроксила с последующим замыканием в цикл [14, 15]



В ряде работ указывалось на предположительное протекание реакции через стадию образования фосфорана [10, 16]. Однако спектроскопическое подтверждение подобного рода промежуточных структур отсутствует.

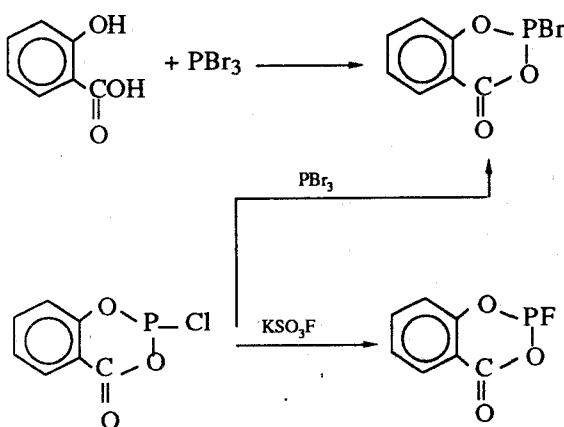


Взаимодействие салициловой кислоты с треххлористым фосфором обычно проводят нагреванием их смеси в бензole, толуоле или ксиоле в течение 2—4 ч [10, 14; 17], либо в эфире с акцептором хлористого водорода [15], и продукт выделяют перегонкой в вакууме. Продукт при охлаждении кристаллизуется с т.пл. 36—37°C. В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  1-Cl-БДФО наблюдается один сигнал ядер фосфора при 151 м.д. [18].

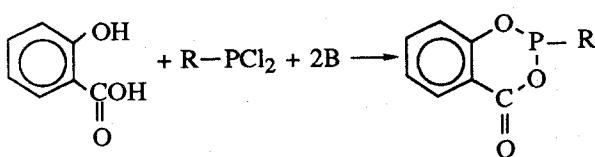
В реакцию с треххлористым фосфором вовлечены также производные салициловой кислоты, содержащие в бензольном кольце хлор, бром, иод, метильные и нитрогруппы [11], а также гидроксигруппу [19]. При этом циклические продукты выделены с выходом 69—90%.

Реакцией салициловой кислоты с трехбромистым фосфором с высоким выходом синтезирован 1-бром-4,5-бензо-2,6-диоксафосфорин-3-он [14], который был также получен

реакцией обмена хлора на бром [20]. Обменной реакцией синтезирован 1-F-БДФО [21].



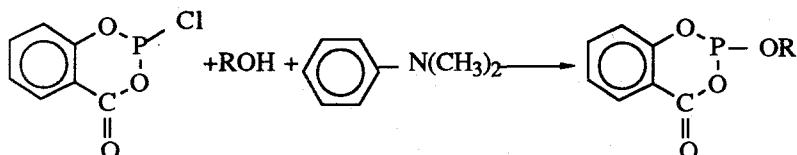
Салициловая кислота была вовлечена в реакцию циклизации с дихлорангидридами кислот трехвалентного фосфора в присутствии акцептора хлористого водорода [15, 22—24]



Образующийся в этой реакции 1-фенил-4,5-бензо-2,6-диоксаfosфорин-3-он использовался для получения сополимеров с орто-, паразамещенными альдегидами, 4, 4'-ди-фенохинонами, метакрилатом и акролеином [25—27].

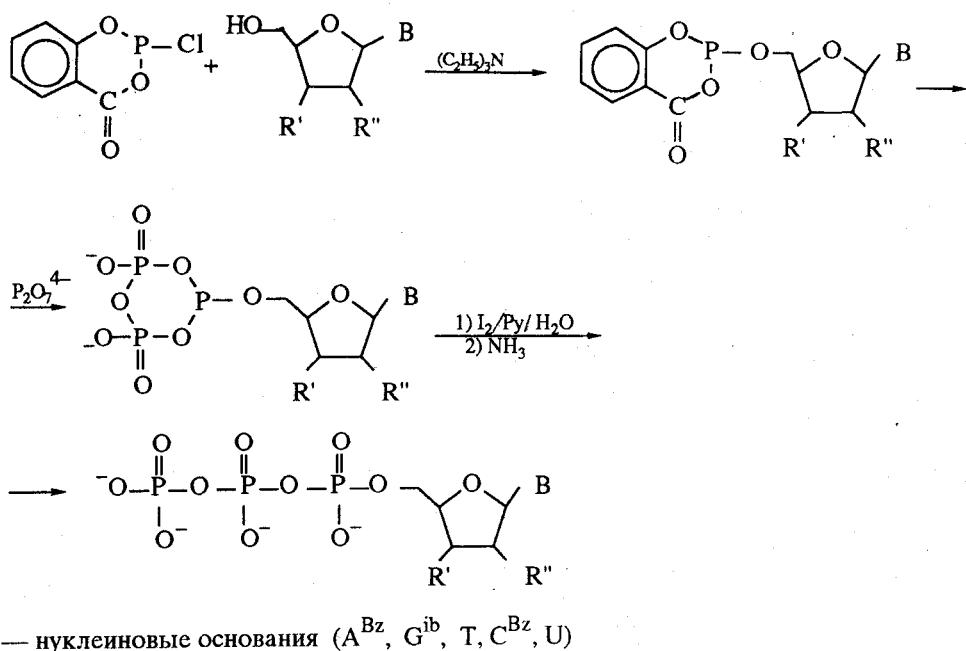
1-Хлор-4,5-бензо-2,6-диоксаfosфорин-3-оны легко вступают во взаимодействие с электрофильными и нуклеофильными реагентами. Причем эти реакции могут протекать как с сохранением, так и с расщеплением диоксаfosфоринового цикла, и с сохранением или изменением координации атома фосфора. Химические свойства этих соединений наиболее основательно изучены на примере 1-Cl-БДФО. Это соединение, как показано в работах Нестерова и соавт. [28—32], может служить ключевым полупродуктом синтеза разнообразных фосфорсодержащих производных салициловой кислоты.

Атом хлора в положении 1 фосфоринового цикла практически обладает такой же подвижностью, как и в алкиленхлорфосфитах. Так, реакцией 1-Cl-БДФО со спиртами и фенолами в присутствии акцепторов хлористого водорода получены 1-алкокси (арилокси)-4,5-бензо-2,6-диоксаfosфорин-3-оны [14, 22, 28—31, 33, 34].

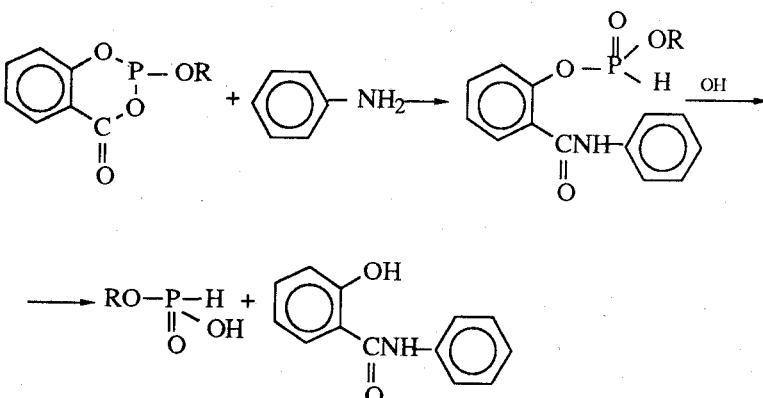


1-Алкокси (арилокси)-БДФО также отличаются высокой реакционной способностью и легко вступают в реакцию с нуклеофильными реагентами, сопровождающуюся расщеплением диоксаfosфоринового цикла. При использовании избытка спирта или фенола основными продуктами становятся салициловая кислота и триалкил (арил) фосфиты [28, 35]. Проведение этой реакции постадийно послужило основой для разработки

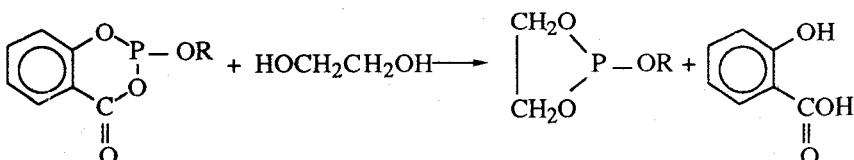
весьма эффективного способа синтеза нуклеозидполифосфатов [36—39].



В реакциях 1-алкокси-БДФО с аминами получены моноалкилфосфиты [40]

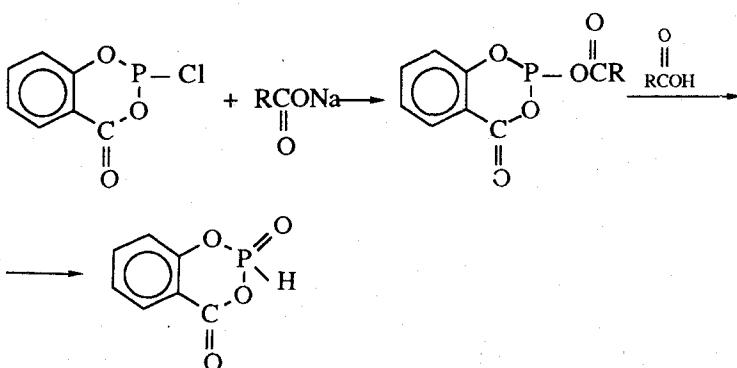


1-Алкокси-БДФО вступают в реакции обмена. Весьма интересная реакция описана с гликолями, завершающаяся перециклизацией фосфоринового цикла на фосфолановый [41]

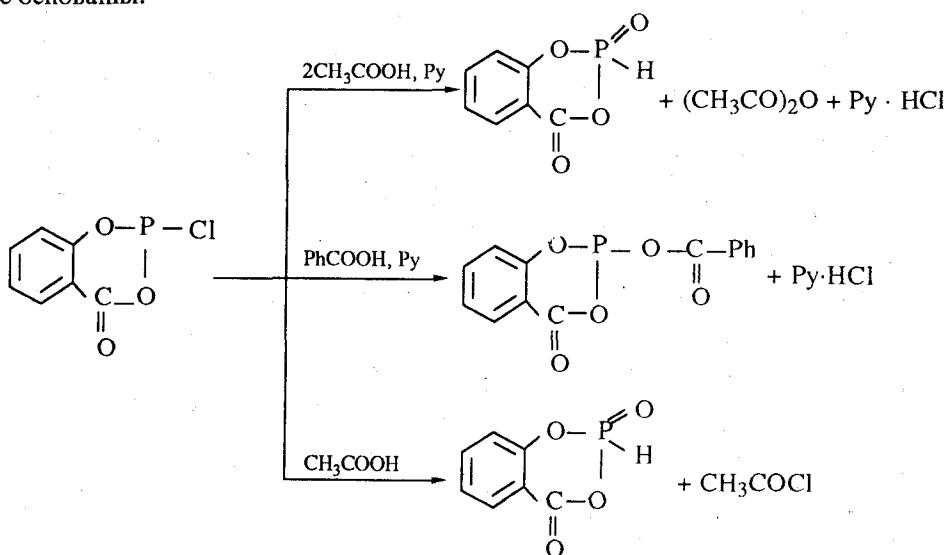


Высокая подвижность атома хлора в 1-Cl-БДФО подтверждается также реакциями с такими слабыми нуклеофильными реагентами, как соли карбоновых кислот, сопровождающимися экзоциклическим замещением атома хлора на ацилоксигруппу [14, 35]

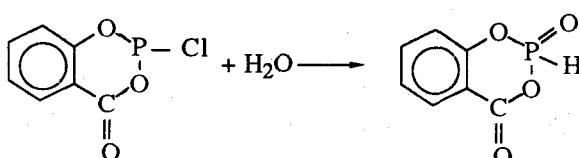
и образованием смешанного ангидрида салициловой, фосфористой и карбоновой кислот. С избытком кислоты последний претерпевает расщепление, сопровождающееся образованием циклического гидрофосфорильного соединения [14, 35] — 1-гидро-4,5-бензо-2,6-диоксаfosфорин-1,3-диона (1-Н-БДФД)



В работах [14, 22, 35] были изучены реакции салицилхлорфосфита с карбоновыми кислотами. При этом в случае бензойной кислоты получался ацилфосфит, а в случае уксусной кислоты образовывалась салицилфосфористая кислота, несмотря на присутствие основания.

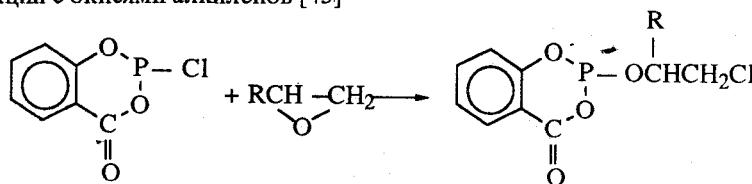


Последняя реакция является наиболее удобным препаративным способом получения 1-Н-БДФД. Также 1-Н-БДФД может быть получен взаимодействием 1-Cl-БДФО с водой [15, 42]

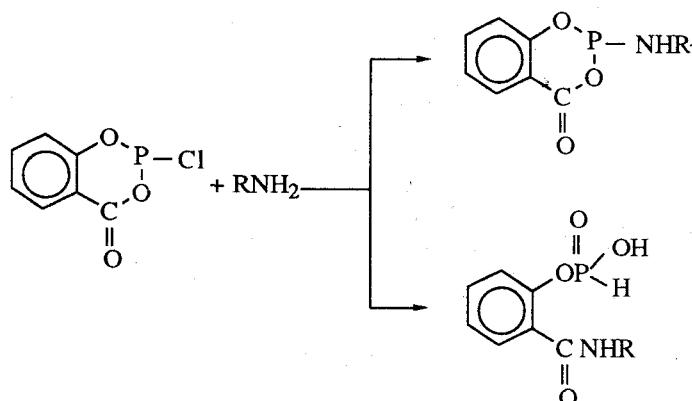


Как и другие гидрофосфорильные соединения, 1-Н-БДФД существует в двух таутомерных формах: с трех- и четырехкоординированным атомом фосфора, и в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  соответственно наблюдаются сигналы ядер фосфора в области 113 и -4 м.д. [43]. Однако по последним данным [44] близкий структурный аналог — пирокатехинфосфористая кислота — существует только в оксоформе.

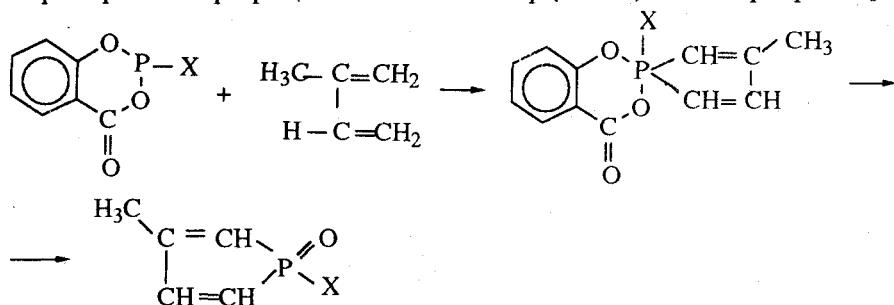
Экзоциклическое замещение атома хлора в 1-Cl-БДФО преобладает также и в реакции с окисями алкиленов [45]



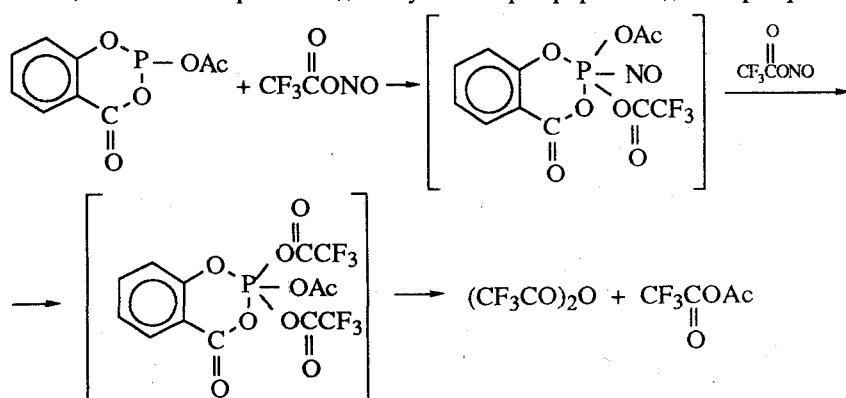
Более сложно протекает реакция этого соединения с аминами. В ней наряду с замещением атома хлора наблюдается расщепление фосфоринового цикла [16, 46, 47]



1-Хлор (этокси)-4,5-бензо-2,6-диоксафосфорин-3-оны реагируют с диенами. Их реакция с изопреном протекает через стадию образования неустойчивого фосфорана, который при перегонке превращается в 1-оксо-1-хлор (этокси)-3-метилфосфолен [48]



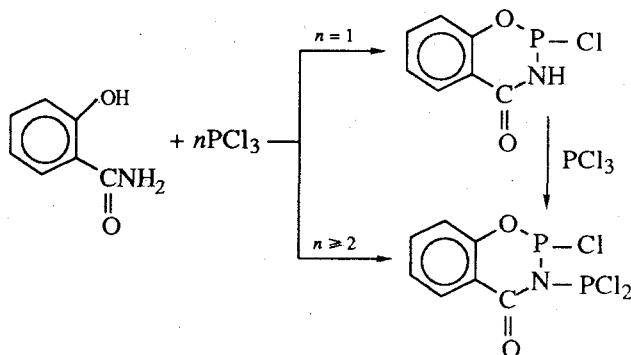
Взаимодействие БДФО с трифторметилнитритом приводит к образованию ангидрида трифторметилнитрита и смешанных ангидридов трифторметилнитрита и кислоты, остаток которой находился у атома фосфора исходного фосфита [49]



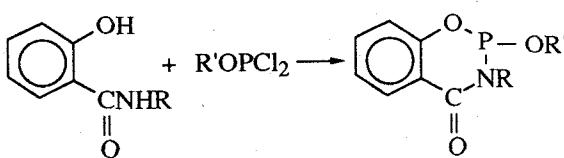
Строение фосфорсодержащего продукта этой реакции не выяснено. В последствии авторы этой работы в публикации [50] приписали образующимся фосфорорганическим соединениям «общую» структуру  $(R - COO)_3P = O$ .

б) 4,5-Бензо-2-аза-6-оксафосфорин-3-оны  
и 4,5-бензо-6-аза-2-оксафосфорин-3-оны

4,5-Бензо-2-аза-6-оксафосфорин-3-оны (БАОФО) получены взаимодействием амидов салициловой кислоты с хлоридами кислот трехвалентного фосфора. Реакция амидов салициловой кислоты с треххлористым фосфором протекает при кипячении в бензole и завершается за несколько часов образованием циклического продукта [51], который при наличии протона у атома азота может подвергаться дальнейшему фосфорилированию избытком треххлористого фосфора [52]

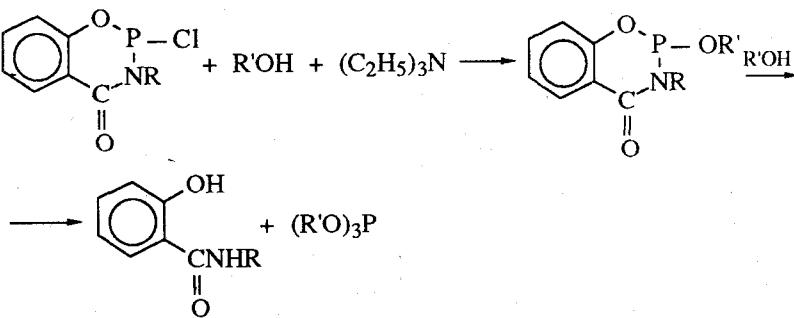


Аналогичная циклизация наблюдается и в реакции амидов салициловой кислоты с дихлорфосфитами, завершающаяся образованием 1-алкокси (фенокси)-оксазафосфорин-3-онов [51]

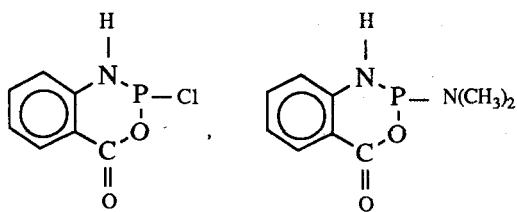


С амидами кислот трехвалентного фосфора реакция амидов салициловой кислоты протекает по альтернативному пути с образованием ациклических соединений [53] (см. ниже).

1-Хлор-4,5-бензо-2-аза-6-оксафосфорин-3-оны (1-Cl-БАОФО) являются высокореакционноспособными соединениями. Их реакции с нуклеофильными реагентами могут протекать и по пути экзоциклического замещения у атома фосфора, и с расщеплением оксазафосфоринового цикла. Так, 1-Cl-БАОФО в реакции со стехиометрическим количеством спирта образует 1-алкокси-БАОФО, но в присутствии избытка спирта образуется средний фосфит и амид салициловой кислоты [51]



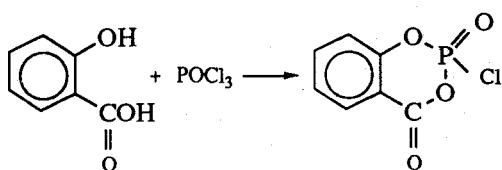
Структурными изомерами 4,5-бензо-2-аза-6-оксафосфорин-3-онов являются фосфорилированные производные антракарбоновой кислоты [54, 55] общей формулы



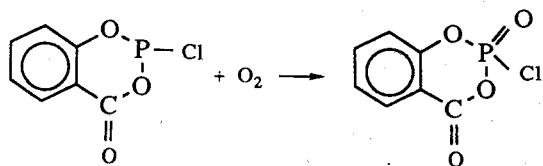
## 2. Циклические фосфорпроизводные салициловой кислоты с четырехкоординированным атомом фосфора

### а) 4,5-Бензо-2,6-диоксафосфорин-1,3-диона

Ключевым полупродуктом синтеза разнообразных 4,5-бензо-2,6-диоксафосфорин-1,3-ионов (БДФД) является 1-хлор-4,5-бензо-2,6-диоксафосфорин-1,3-дион, для получения от которого предложено несколько способов. Наиболее простой из них основан на реакции салициловой кислоты с хлорокисью фосфора [4, 6, 56, 57]



Выход 1-Cl-БДФД в этой реакции не превышает 50%, с более высоким выходом он был получен окислением кислородом 1-Cl-БДФО [4, 12]



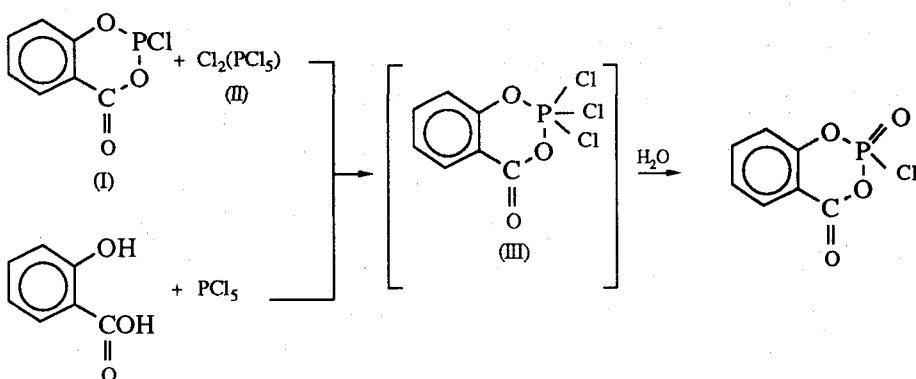
Нуклеофильные свойства фосфора в 1-Cl-БДФО выражены слабо, поэтому присоединение кислорода протекает медленно и даже при длительном его пропускании не удается окисление провести на цело.

Недавно 1-Cl-БДФД, а также 1-фтораллоксипроизводные БДФД получены с высоким выходом (> 90%) с использованием в качестве окисляющего агента трифторметилсульфата [58]



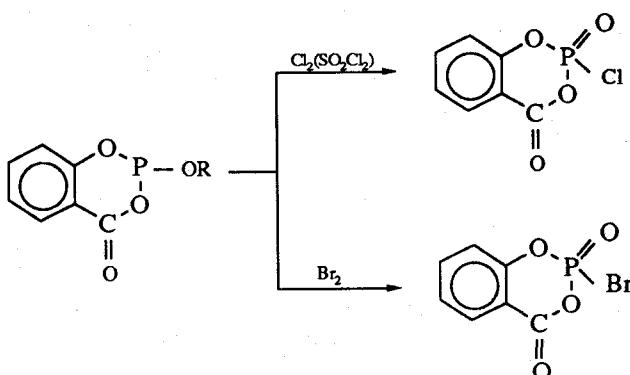
Более энергично происходит присоединение хлора к 1-Cl-БДФО с образованием фосфоринтрихлорфосфорана (III), контролируемым гидролизом которого также получен 1-Cl-БДФД. Промежуточный фосфоран (III) может быть получен реакцией салици-

ловой кислоты или 1-Cl-БДФО с пятихлористым фосфором [12, 59, 60]



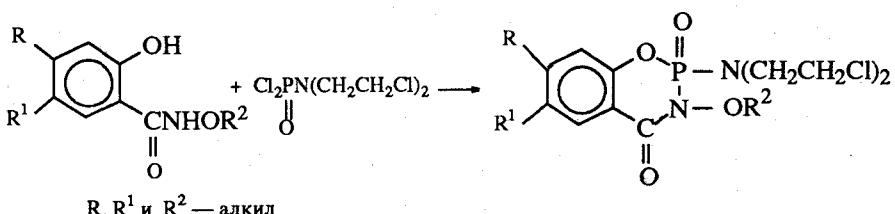
Впоследствии, однако, было показано, что устойчивых промежуточных фосфоранов типа (III) в реакции фосфита (I) с пятихлористым фосфором и хлором не образуется [61]. Образование устойчивых продуктов наблюдалось лишь в реакции 1-хлор-4,5-бензо-2-фенилаза-6-оксаfosфорин-3-она и 1-феноксианалога с хлором [62].

1-Cl-БДФД и 1-Br-БДФД образуются при взаимодействии 1-алкокси-БДФО с хлором (хлористым сульфурилом) или с бромом соответственно [30, 33]



Причем при проведении реакции в контролируемых условиях при низкой температуре с бромом первоначально образуется продукт раскрытия цикла, который при повышении температуры циклизуется [33]. Аналогичный результат получен при исследовании реакции 1-Cl-БДФО с галогенами [63].

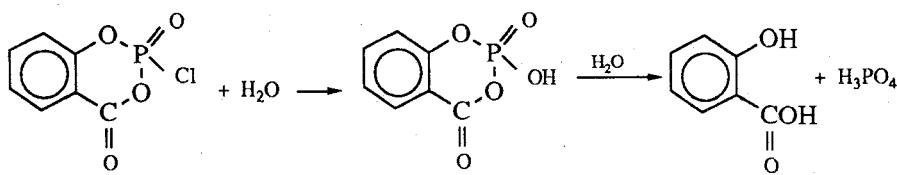
В реакцию фосфорилирования вовлечены амидодихлорфосфаты и гидроксамовые производные салициловой кислоты [64]



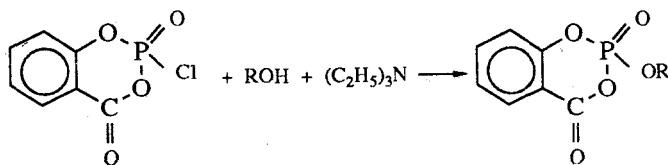
$\text{R}, \text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  — алкил

Взаимодействие 1-Cl-БДФД с нуклеофильными реагентами может сопровождаться как замещением атома хлора, так и расщеплением фосфоринового цикла. При осторожном гидролизе 1-Cl-БДФД наблюдалось замещение хлора на гидроксигруппу, однако образующаяся 1-окси-4,5-бензо-2,6-диоксаfosфориновая кислота является крайне

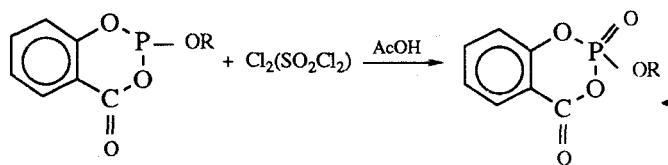
неустойчивой и быстро гидролизуется до фосфорной и салициловой кислот [65]



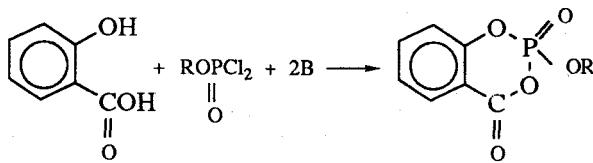
Более избирательно проходит замещение хлора на аллокси- и арилоксигруппы в присутствии акцепторов хлористого водорода с образованием 1-аллокси(арилокси)-4,5-бензо-2,6-диоксафосфорин-1,3-дионов [6, 66—68], при этом показано, что реакция проекает по механизму  $S_N2(P)$  [69]



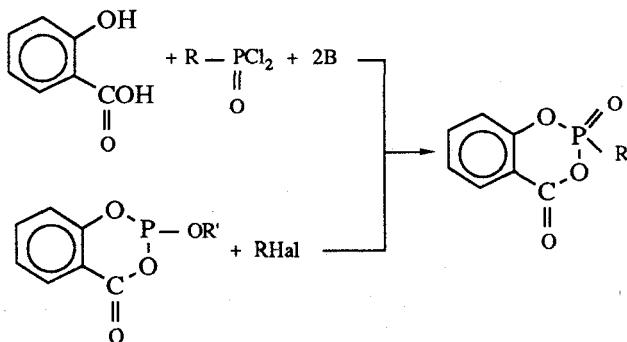
Для синтеза 1-хлораллокси (арилокси)-БДФД использована реакция 1-хлораллокси (арилокси)-БДФО с хлором или хлористым сульфурилом в присутствии уксусной кислоты [30]

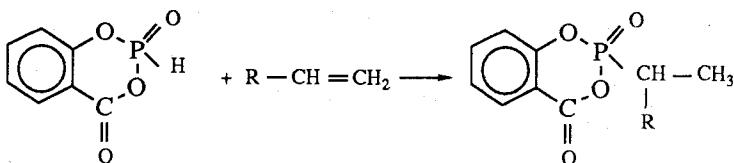


1-Аллокси(арилокси)-БДФД были получены также встречной реакцией циклизации соответствующих дихлорфосфатов с салициловой кислотой [70]



Дихлорангидриды фосфоновых кислот вовлечены в подобную циклизацию, приводящую к образованию 1-алкил(арил)-БДФД, которые могут быть получены также реакциями Арбузова А.Е. [29, 57, 71] и Пудовика А.Н. [43]



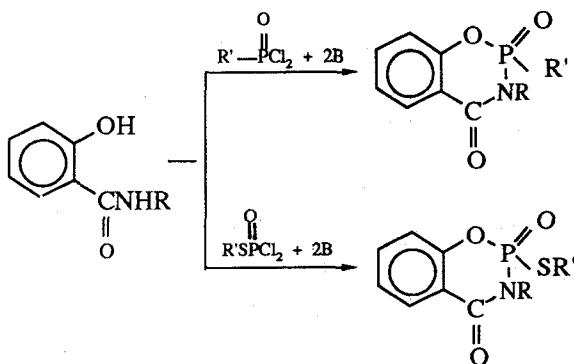


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O

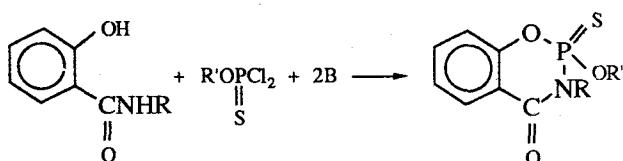
В последнем случае реализуется редкий некатализируемый электрофильный вариант реакции.

б) 4,5-Бензо-2-аза-6-оксаfosфорин-1,3-дионы  
и 4,5-бензо-2,6-диазаfosфорин-1,3-дионы

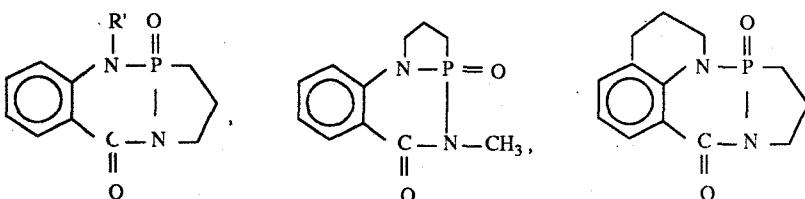
Взаимодействием дихлорангидридов алкилфосфоновых кислот и алкилтиофосфорных кислот с амидами салициловой кислоты синтезированы 1-алкил(тиоалкил)-4,5-бензо-2-аза-6-оксаfosфорин-1,3-дионы [72—74]



Для синтеза тионных изомеров была использована реакция амидов салициловой кислоты с алкилтиондихлорфосфатами [75]



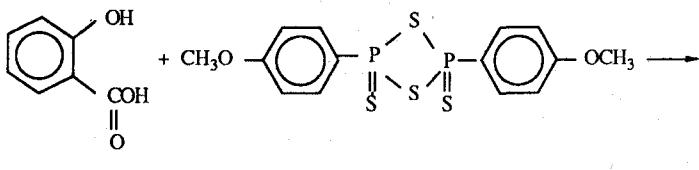
Необычные направления циклизации наблюдались авторами работ [76, 77] для фосфорилированных амидов салициловой кислоты, содержащих у атома фосфора или у атомов азота 3-хлорпропильный заместитель.



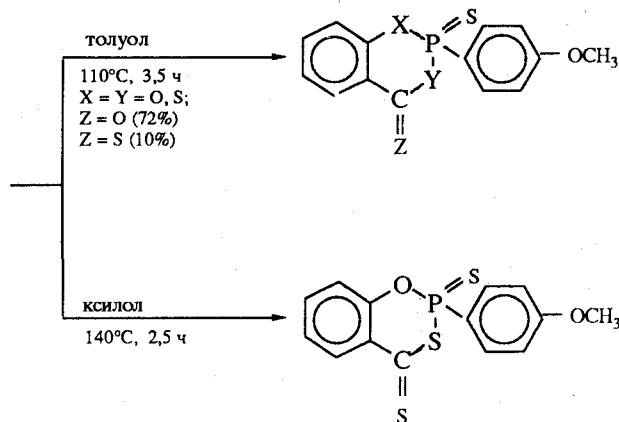
в) 1-Тио-4,5-бензо-2,6-X,Y-фосфорин-3-оны (тионы)

Тиофосфорсодержащие производные салициловой кислоты были получены с использованием реагента Лоуссона [RL] [78]. Направление протекания реакции салициловой

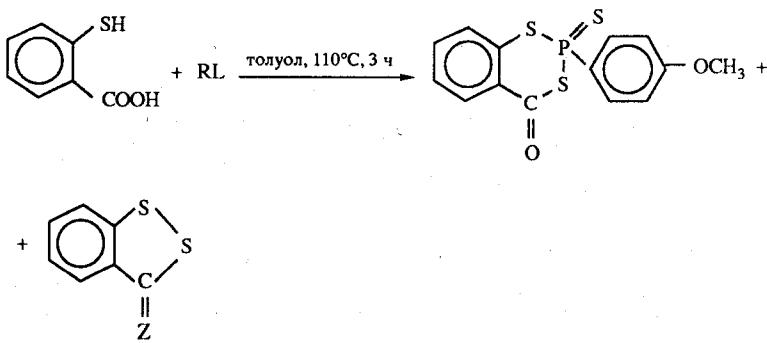
кислоты с реагентом Лоуссона зависит от температуры и растворителя



(RL)

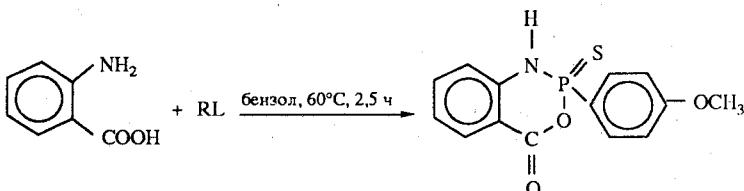


В аналогичной реакции  $\alpha$ -меркаптобензойной кислоты происходит фосфорилирование и тионирование исходной кислоты



Z = O (15%); Z = S (52%)

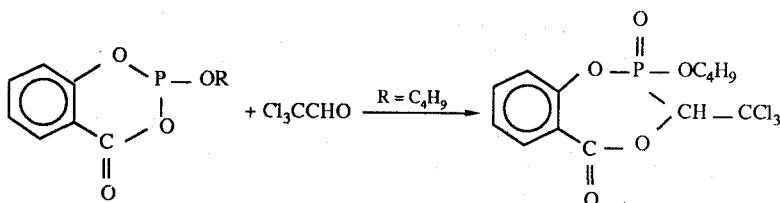
Более однозначно протекает реакция антракарбоновой кислоты с реагентом Лоуссона, завершающаяся только фосфорилированием



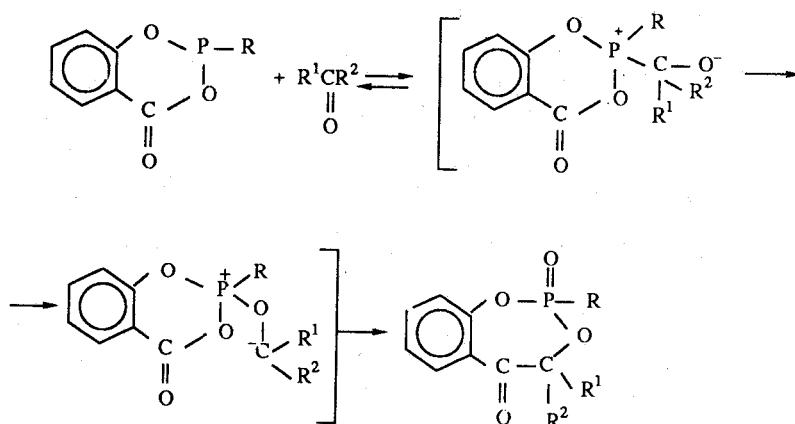
г) 5,6-Бензо-4-оксо-3,7-диокса- и 5,6-бензо-4-окса-2,7-диокса-1-фосфепинны

Интересная особенность реакционной способности БДФО была выявлена в реакциях

с карбонильными соединениями, в которых наблюдалось расширение цикла до фосфопинового [79]



В случае  $R = \text{CH}_2\text{CF}_3, \text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$  реакции протекали значительно медленнее, но с высокой стереоселективностью, достигающей 95% [80]. При вовлечении в реакцию гексафторацетона и этилового эфира пировиноградной кислоты реакция расширения цикла сопровождалась  $\text{P}-\text{C} \rightarrow \text{P}-\text{O}-\text{C}$  перегруппировкой и приводила к образованию новой  $\text{C}-\text{C}$  связи [81—83]



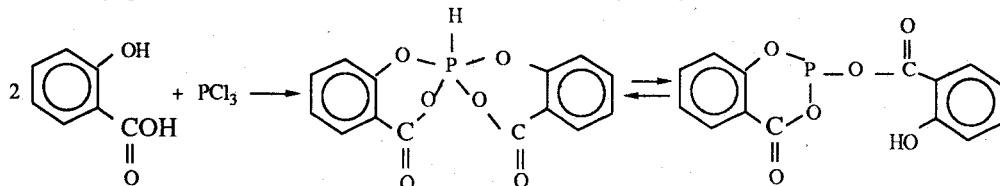
$\text{R} = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OCH}_2\text{CF}_3, \text{OCH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}, \text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2;$

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CF}_3, \text{CH}_3, \text{COOC}_2\text{H}_5,$

Аналогичный синтетический результат отмечен и для метилового эфира трифторпировиноградной кислоты [84].

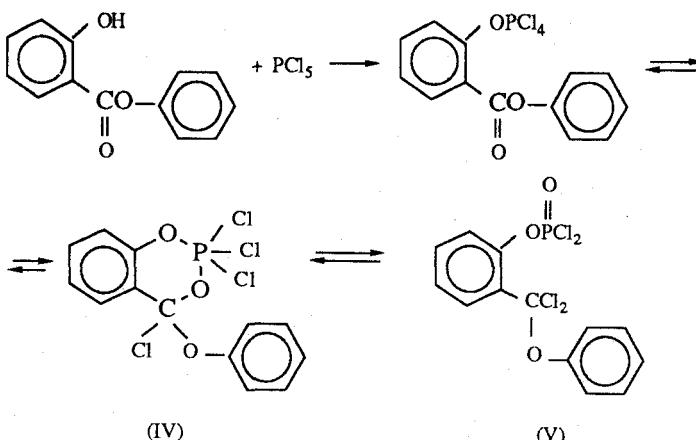
### 3. Фосфорпроизводные салициловой кислоты с пятикоординированным атомом фосфора

В реакции треххлористого фосфора с избытком салициловой кислоты вместо 1-Cl-BДФО образуется бициклический фосфоран, находящийся в равновесии с егоmonoциклической формой [14, 85], однако данные ЯМР  $^{31}\text{P}$  отсутствуют



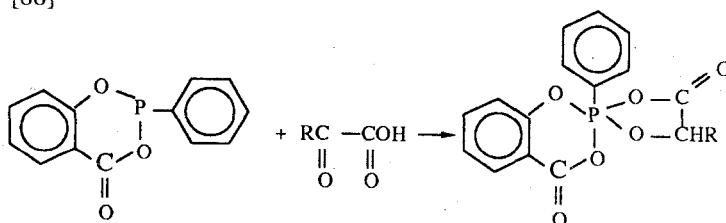
При взаимодействии фенилового эфира салициловой кислоты с пятихлористым фосфором образуется моноциклический фосфоран (IV) [86], однако структура его также не

доказана. Вызывает сомнение переход (V) в (IV)

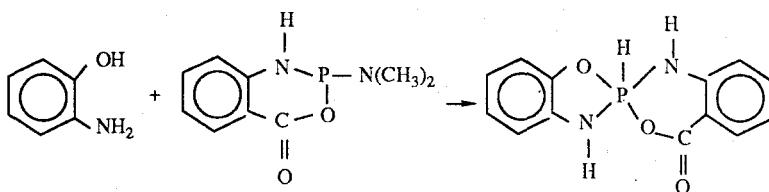


Образование фосфорановой структуры предполагалось также при осторожном гидролизе салицилфосфата [87]. Необходимо отметить, что фосфорановые производные салициловой кислоты являются весьма реакционноспособными соединениями, мало изучены и строение их в основном только постулируется [60, 69, 87].

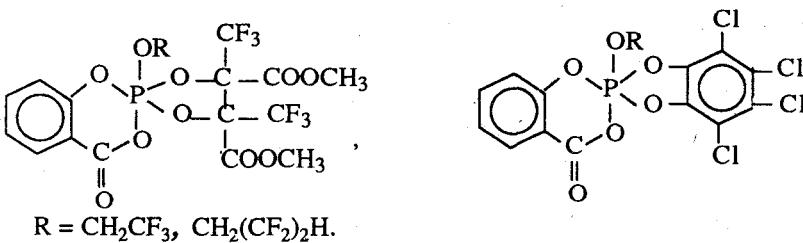
Спиродиацилоксифосфораны получены реакцией 1-фенил-БДФО с  $\alpha$ -кетокислотами, акриловой кислотой и  $\beta$ -пропиолактоном, и их образование доказано методом ЯМР- $^{31}\text{P}$  [88].



Спироциклический Р—Н-fosфоран получен на основе антракиниловой кислоты и оптоаминофенола. Структура его доказана методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta_{\text{P}}=59$  м.д.,  $^1\text{J}_{\text{PH}}=860$  Гц) [55].

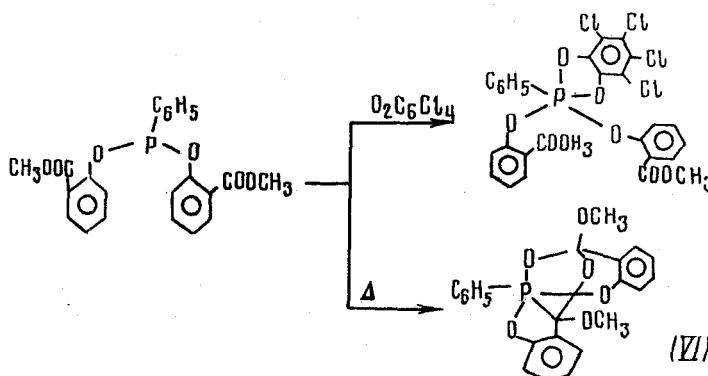


Спиробициклические фосфораны образуются и в реакциях с метиловым эфиrom трифтормировиноградной кислоты [84], бензилом, орто-хлоранилом [89] и фенилазидом [83].



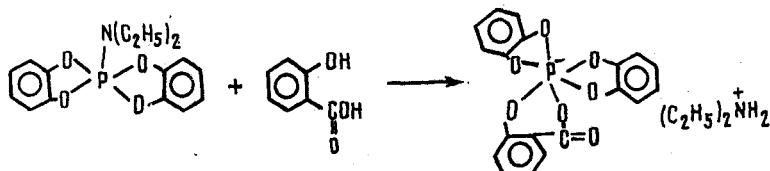
$$R = \text{CH}_2\text{CF}_3, \text{ CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}.$$

Соединение пентакоординированного фосфора получено в реакции ациклического *бис*-(2-метоксикарбонилфенил)fosfonита с орто-хлоранилом [90]



При нагревании фосфонит претерпевает необычную циклизацию в трициклический фосфоран (VI).

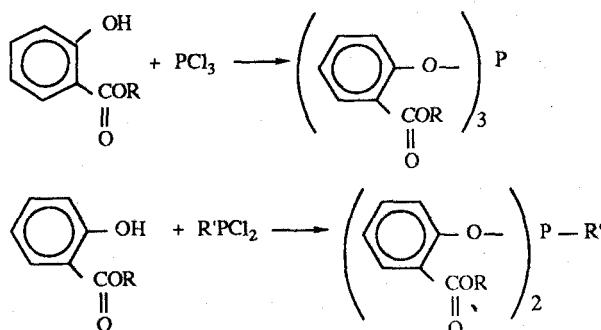
Нами обнаружен единственный пример гексакоординированной структуры, содержащий салициловой цикл, полученный из диэтиламино-*бис*-(пиракатехин) фосфорана и салициловой кислоты [91]



### III. АЦИКЛИЧЕСКИЕ ФОСФОРПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

#### 1. Ациклические фосфорпроизводные салициловой кислоты с трехкоординированным атомом фосфора

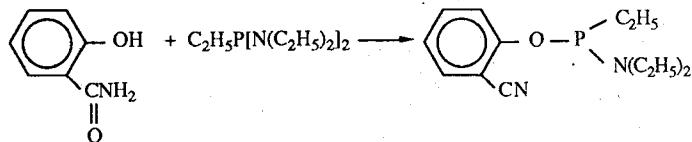
Сложные эфиры салициловой кислоты аналогично фенолам фосфорилируются по гидроксильной группе. Так, в реакции с треххлористым фосфором они образуют 2-алкоксикарбонилфенилфосфиты, а с дихлорфосфинами — фосфониты [92]



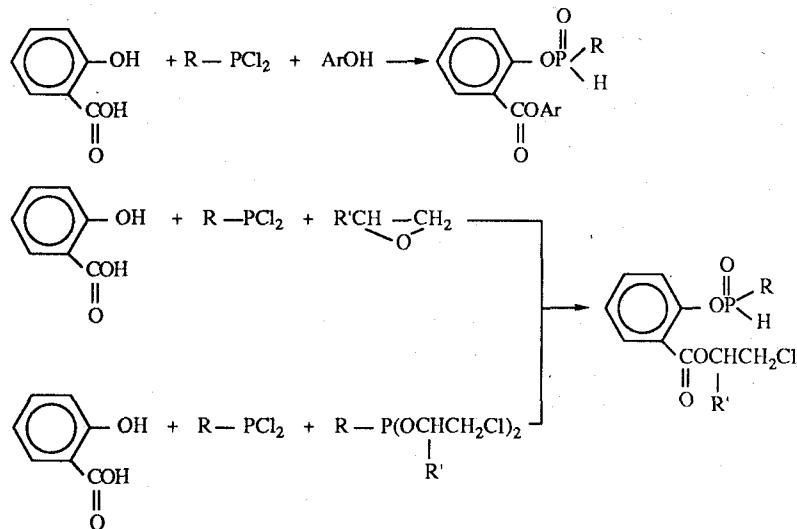
Заметим, что позднее данные работы [92] по синтезу фосфонитов были опровергнуты [90] (см. выше), причем такие фосфониты удалось получить только при использовании основания.

Амиды салициловой кислоты с треххлористым фосфором и дихлорфосфитами образуют в основном циклические продукты [51, 52] и лишь в реакции с диамидофосфони-

тами были получены ациклические соединения, что, по мнению авторов, связано с предшествующей дегидратацией карбамоильного фрагмента салициламида [53]



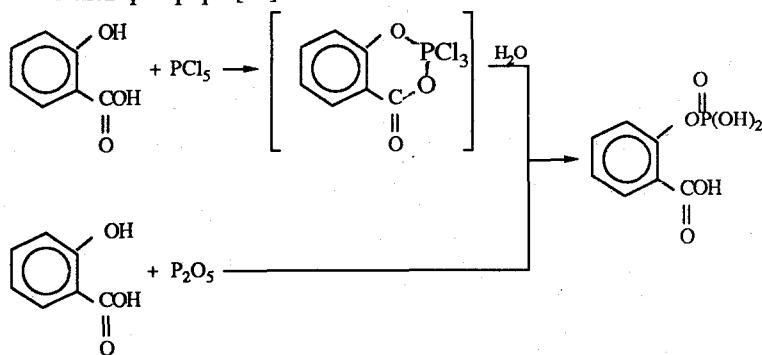
Кислые эфиры фосфонистой кислоты были синтезированы реакцией соответствующих хлоридов фосфора с салициловой кислотой в присутствии фенолов или окисей алкиленов [93, 94], а также реакцией обмена [95]



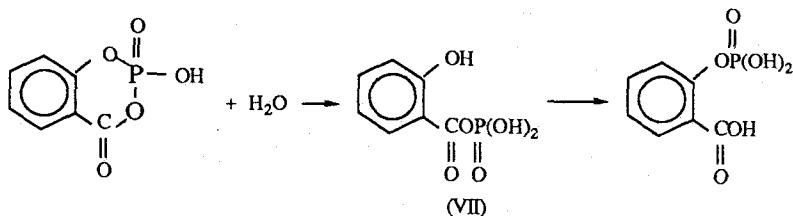
## 2. Ациклические фосфорпроизводные салициловой кислоты с четырехкоординированным атомом фосфора

### a) Фосфаты и фосфонаты

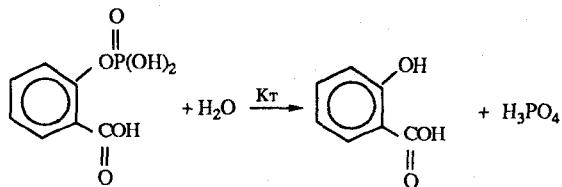
Фосфорилсалициловая кислота является аналогом ацетилсалициловой кислоты, однако она не получила практического применения в качестве лекарственных средств. Фосфорилсалициловая кислота может быть получена как непосредственным фосфорилированием салициловой кислоты, так и из ее циклических фосфорных производных. Наиболее удобный способ получения фосфорилсалициловой кислоты основан на последовательном взаимодействии салициловой кислоты с пятихлористым фосфором и водой [59, 60, 61, 87, 96]. В качестве фосфорилирующего агента может быть использована и пятиокись фосфора [97]



Гидролиз циклической салицилфосфорной кислоты до фосфорилсалициловой кислоты протекает через стадию образования смешанного ангидрида (VII) [65], что кажется нам сомнительным, так как ангидридные связи гидролизуются значительно легче [8]. Краткий обзор по гидролизу ацил-, и в том числе салицилфосфатов представлен в работе [98].

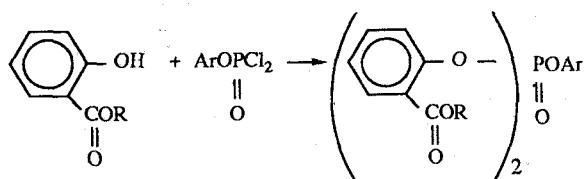
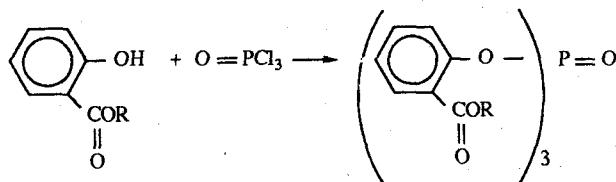


Фосфорилсалициловая кислота легко подвергается дальнейшему гидролитическому расщеплению до фосфорной и салициловой кислот [99—104]. Гидролиз легче проходит в нейтральной среде и замедляется в сильно кислой и щелочной средах [105]. Показано, что гидролиз катализируется ионами кальция, глицерилфосфатом, бычьей фосфатазой, причем последняя гидролизует фосфорилсалициловую кислоту в 2 раза быстрее, чем глицерилфосфат [102—104].



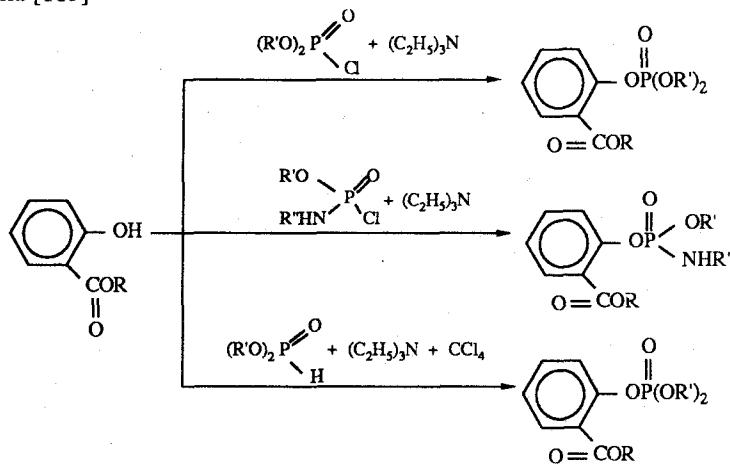
Многие салицилфосфаты и -фосфонаты получены в поисках биологически активных веществ и технически ценных соединений.

Взаимодействием эфиров салициловой кислоты с хлоркисью фосфора или арилхлорфосфатами и -фосфонатами [106, 107] синтезированы ароматические эфиры салицилфосфорной и -фосфоновой кислот, предложенные в качестве стабилизаторов для полимеров [106, 107].

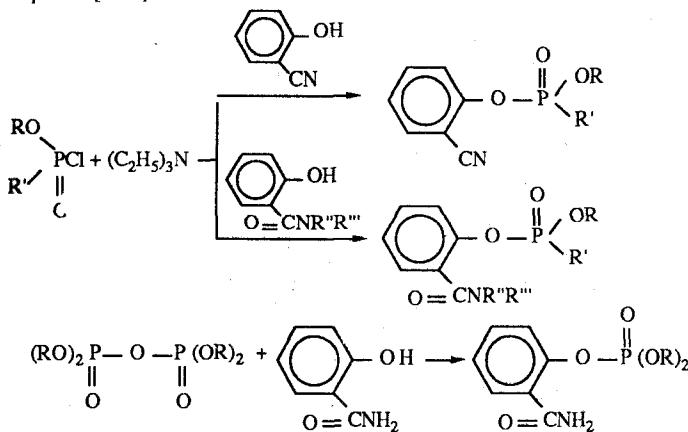


Фенолят салициловой кислоты отличается низкой нуклеофильностью и с трудом фосфорилируется галоидангидридами кислот фосфора [108]. Однако сложные эфиры салициловой кислоты в присутствии оснований легко фосфорилируются диалкилхлорфосфатами [107—111] и амидохлорфосфатами [109] с образованием 2-алоксикарбонилфениловых эфиров кислот фосфора, среди которых были выявлены интересные ин-

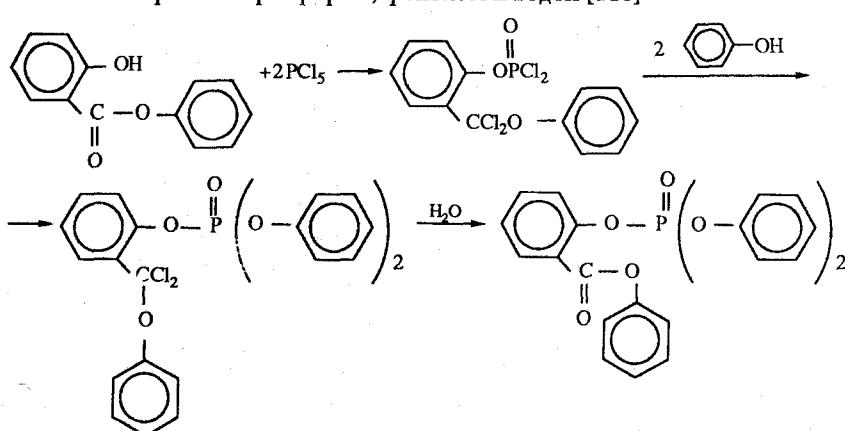
сектициды и акарициды [112]. Эти соединения были получены реакцией Тодда-Аттертона [113]



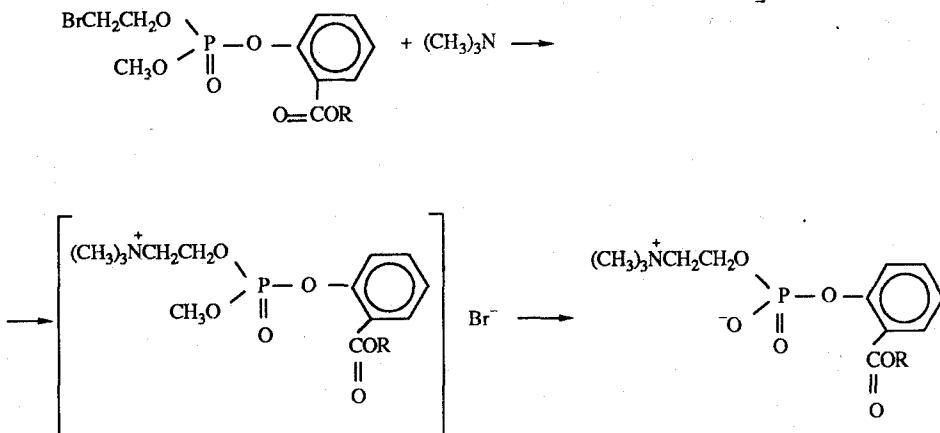
Вещества, обладающие фунгицидной активностью, синтезированы взаимодействием нитрилов салициловой кислоты [114, 115] и амидов салициловой кислоты [116] с диалкилхлорфосфатами. Для амидов салициловой кислоты использовались также пирофосфаты [117]



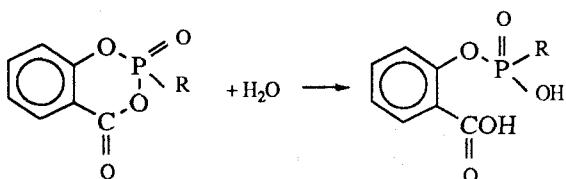
Весьма оригинальный путь предложен для синтеза фосфорилсалициловой кислоты, основанный на последовательном взаимодействии ариловых эфиров салициловой кислоты с пятихлористым фосфором, фенолом и водой [118]



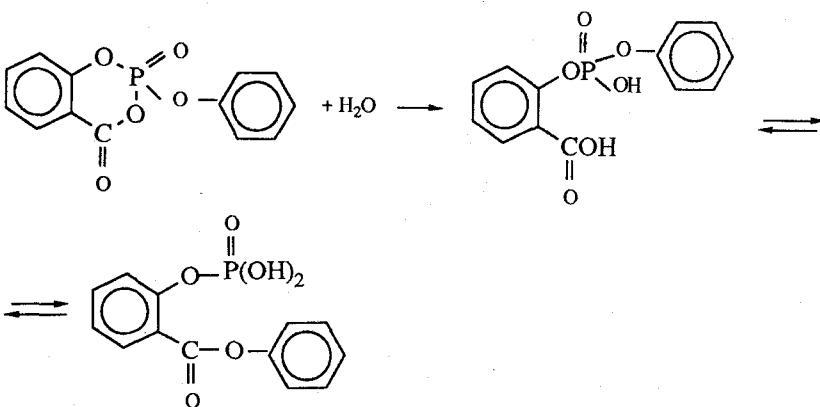
Алифатические эфиры салицилфосфорной кислоты могут подвергаться деалкилированию, что было использовано для синтеза салицилфосфохолинов [119]



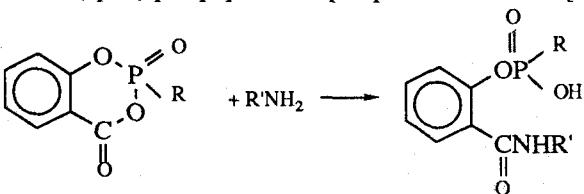
Кислые эфиры салицилфосфорной и -fosfonовой кислот удобно получать гидролизом циклических салицилфосфатов — БДФД [68, 120]



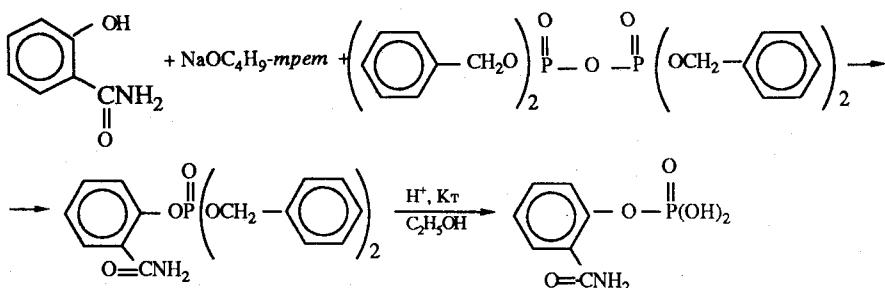
Интересно отметить, что в ароматических кислых эфирах этого типа наблюдалась миграция арилоксигруппы между фосфорильной и карбоксильной группами [65, 121]



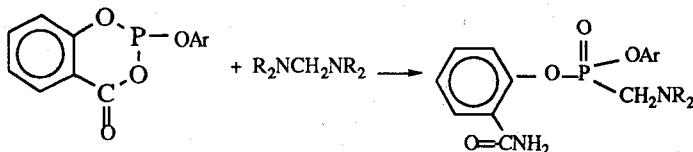
В реакции 1-алкил(арил)-БДФД с аминами образуются 2-карбамоилфениловые эфиры алкил(арил)фосфорных и -fosfonовых кислот [66, 67, 69, 122]



Фосфорилированием салициламида тетрабензилпирофосфатом с последующим гидролизом образующегося дибензил-2-карбамоилфенилfosфата получен 2-карбамоилфенилфосфат [123]

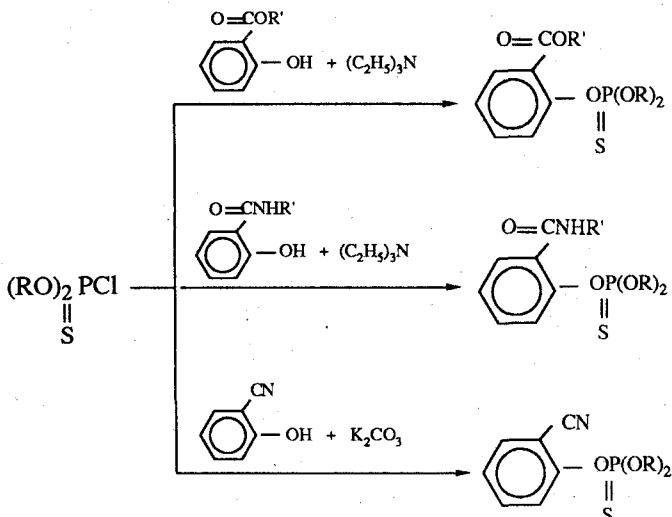


Интерес может представить реакция 1-арилокси-4,5-бензо-2,6-диоксафторин-3-онов с бис-(диалкиламино)метаном, в результате которой получены О-арилокси-O-(2-карбамоилфенил) аминометилфосфонаты [124]



#### б) Производные тиофосфорилсалициловой кислоты

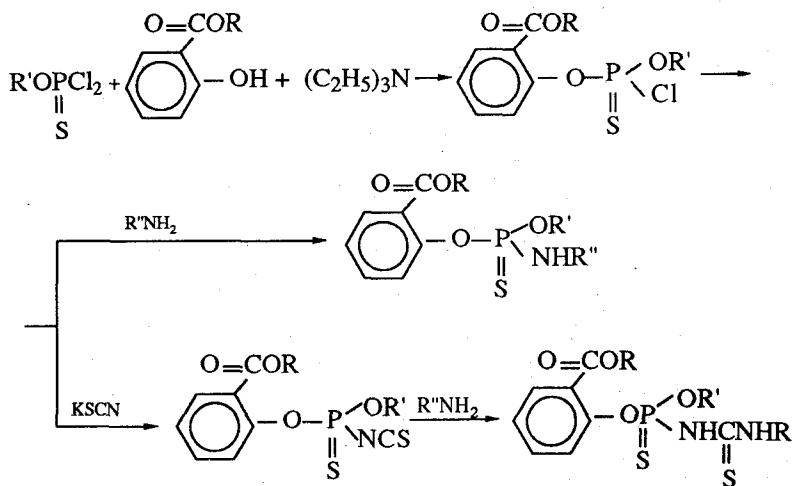
В ряду серосодержащих фосфорных производных салициловой кислоты известны соединения с тионной и тиольной серой при атоме фосфора. Вещества, содержащие серу во фрагменте салициловой кислоты, не описаны в литературе. Для синтеза тионных изомеров в основном использовались реакции хлорангидридов тиокислот фосфора с производными салициловой кислоты. Так, взаимодействием диалкилтиохлорфосфатов с эфирами [125], амидами [126, 127] и нитрилами [125, 128—130] салициловой кислоты в присутствии акцепторов хлористого водорода получены соответствующие орто-замещенные фениловые эфиры диалкилтиофосфорной кислоты, обладающие инсектицидной активностью [125—130]



Эфиры [131], амиды [126, 132, 133] и нитрилы [134, 135] салициловой кислоты в присутствии акцепторов хлористого водорода также взаимодействуют с эфирохлоргид-

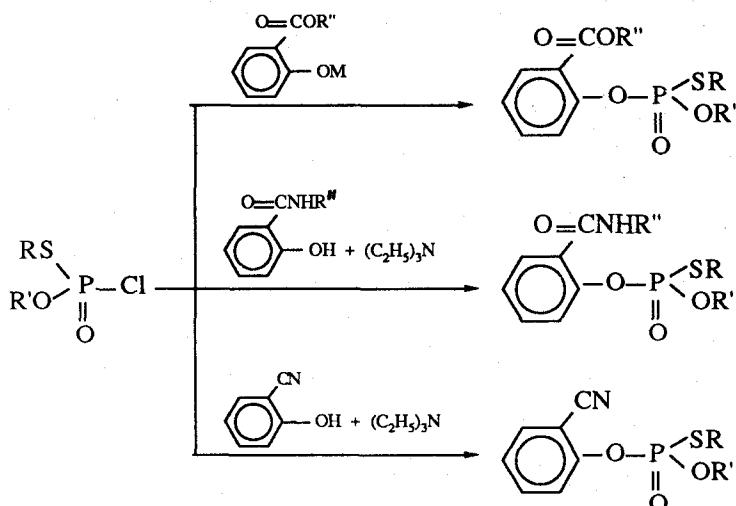
ридами алкил(арил)тиофосфоновых кислот с образованием орто-замещенных фениловых эфиров тиофосфоновых кислот, обладающих инсектицидной активностью [131—136].

Интересно, что в реакции алкилтиондихлорфосфатов с эфирами салициловой кислоты возможно избирательное замещение одного атома хлора на алcoxикарбонилфеноксигруппу, что было использовано для синтеза амидоэфиров [137—142] и тиоуреидоэфиров тиофосфорилсалициловой кислоты [143]



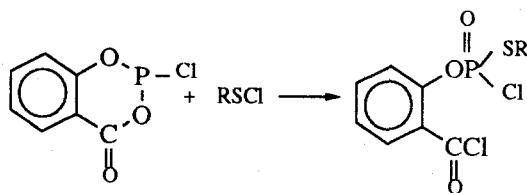
Довольно обширный класс представляют тиоловые производные фосфорилсалициловой кислоты, которые в настоящее время интенсивно исследуются для поиска малотоксичных для теплокровных пестицидов [144—157].

Эфиры [144—151], амиды [147, 152], нитрилы [153, 154] салициловой кислоты в присутствии акцепторов хлористого водорода взаимодействуют с тиолохлорфосфатами, образуя тиоловые производные фосфорилсалициловой кислоты, многие из которых запатентованы в качестве инсектицидов и акарицидов [144—156].

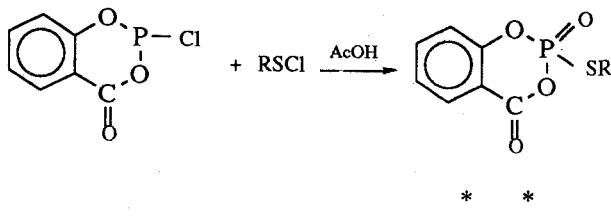


Весьма интересный способ введения тиольной группы к атому фосфора основан на расщеплении фосфоринового цикла в 1-Cl-БДФО сульфенилхлоридами с образованием дихлорангидридов тиолофосфорилсалициловой кислоты [158], которые могут служить

полупродуктами в синтезе биологически активных веществ



Представление о том, что в присутствии уксусной кислоты реакция 1-Cl-БДФО с сульфенилхлоридами протекает с сохранением фосфоринового цикла [158], по нашему мнению, требует дополнительного обоснования



\* \* \*

Анализ опубликованных материалов показывает, что фосфорсодержащие производные салициловой кислоты представляют собой обширный класс циклических и ациклических полидентантных соединений, химия которых в настоящее время интенсивно развивается. Дальнейшее развитие химии ациклических фосфорных производных салициловой кислоты несомненно имеет интерес в поисках новых физиологически активных веществ.

Циклические фосфорсодержащие производные салициловой кислоты отличаются высокой реакционной способностью и представляют большой интерес в качестве ценных синтонов. Однако химия отдельных видов циклических фосфорсодержащих производных салициловой кислоты все еще остается малоизученной. К примеру, крайне ограничены сведения о салицилсодержащих фосфоранах и доказательстве их структур, представляющих интерес в теоретическом плане и в качестве полупродуктов синтеза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Химический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 1983. С. 63.
2. Шрадер Г. // Новые фосфорорганические инсектициды. М.: Мир, 1965.
3. Edmundson R.S. // Chem. and Ind. 1962. V. 13. P. 1770.
4. Atherton F.R. // Chem. Soc. Special Publication. 1957. V. 8. P. 77.
5. Pinkus A.G., Waldrep P.G., Collier W.J. // J. Org. Chem. 1961. V.26. P. 682.
6. Cremlin R., Ruddok K., Odiseon O. // Phosphorus and Sulfur. 1981. V. 10. № 3. P. 333.
7. Газизов М.Б., Хайруллин Р.А. // Итоги науки и техники. Органическая химия. М.: Изд-во ВИНТИ, 1990. Т. 15. С. 29–32.
8. Нифантьев Э.Е., Фурсенко И.В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. С. 2187.
9. Anschütz R., Emery W. // Ann. Chem. 1887. B. 239. S. 301.
10. Anschütz R., Mehring H. // Ibid. 1906. B. 346. S. 311.
11. Anschütz R., Schroeder E., Weber E. // Ibid. 1906. B. 346. S. 341.
12. Anschütz R. // Chem. Ber. 1897. B. 30. S. 221.
13. Anschütz L. // Ann. Chem. 1924. B. 439. S. 265.
14. Cade J.A., Gerrard W. // J. Chem. Soc. 1960. P. 1249.
15. Cade J.A., Gerrard W. // Chem. and Ind. 1954. V. 3. P. 402.
16. Joung R.W. // J. Chem. Soc. 1952. V. 74. P. 1672.
17. Максудов Н.Х. // Сб. научных тр. Ташкентского политехнического ин-та. 1977. № 221. С. 36.
18. Mark V., Dungan C.H., Van Wazer J.R. // Topic in Phosphorus Chemistry. 1967. V. 5. P. 492.
19. Пат. 1303920 ФРГ // С.А. В. 83. 163853 h.
20. Арбузов Б.А., Крупнов В.К., Визель А.О. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1972. № 5. С. 1193.
21. Schmutzler R. // Chem. Ber. 1963. B. 96. S. 2435.
22. Cade J.A., Gerrard W. // J. Chem. Soc. 1954. P. 2030.
23. Saequa T., Kobayashi T., Chow T., Kobayashi S. // Macromolecules. 1979. V. 12. № 3. P. 533.

24. Kobayashi S. // Polum. Bull. 1983. V. 9. P. 588.
25. Saequa T., Kobayashi T., Kobayashi S. // Ibid. 1979. V. 1. № 4. P. 259.
26. Kobayashi S., Okawa M., Niwano M., Saequa T. // Ibid. 1981. V. 5. № 6. P. 331.
27. Saequa T., Kobayashi T., Kobayashi S. // Ibid. 1979. V. 1. № 8. P. 535.
28. Нестеров Л.В., Сабирова Р.А. // Журн. общ. химии. 1961. Т. 31. Вып. 3. С. 897.
29. Нестеров Л.В., Сабирова Р.А. // Там же. 1961. Т. 31. Вып. 7. С. 2358.
30. Нестеров Л.В., Сабирова Р.А. // Там же. 1965. Т. 35. Вып. 11. С. 2006.
31. Кирничников П.А., Гурвич Я.А., Грен Г.П. // Там же. 1965. Т. 35. Вып. 4. С. 744.
32. Кирничников П.А., Колубакина Н.С., Мукмениева Н.А. и др. // Высокомолекуляр. соединения. 1970. Т. 12Б. Вып. 3. С. 189.
33. Пашикян А.П., Газизов Т.Х., Пудовик А.Н. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1971. № 2. С. 437.
34. Пат. 11222666 Англия // С.А. В. 69, 78110 с.
35. Нестеров Л.В., Сабирова Р.А. // Журн. общ. химии. 1965. Т. 35. Вып. 11. С. 1976.
36. А. с. 1397455 СССР // Б.И. 1988. № 19; РЖХим. 1988. 220211П.
37. Marugg J.E., Tromp M. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 23. P. 2662.
38. Веньяминова А.Г., Комарова Н.И., Левина А.С., Репкова М.Н. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. Вып. 4. С. 484.
39. Janos L., Eckstein F. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 3. P. 631.
40. Tanaka T. // J. Pharm. Soc. Japan. 1959. V. 79. P. 437.
41. Нестеров Л.В., Сабирова Р.А., Крепышева Н.Е., Муталапова Р.И.  $\beta$ -Оксиалкилалкиленфосфиты — новый тип фосфористой кислоты. // Докл. АН СССР. 1965. Т. 148. Вып. 5. С. 1085.
42. Edmundson B. // Chem. and Ind. 1962. V. 13. P. 1770.
43. Овчинников В.В., Черезов С.В., Черкасов Р.А. // Журн. общ. химии. 1984. Т. 54. Вып. 5. С. 1021.
44. Ниғантьев Э.Е., Кухарева Т.С., Солдатова И.А. // Там же. 1989. Т. 59. Вып. 11. С. 2504.
45. Пат. 6514392 Нидерланды // С.А. В. 65, 15338а.
46. Махаматханов М.И., Вахидова В.В., Бахтиярова Ф.А. и др. // Циклические эфиры некоторых фосфоновых и амидофосфорных кислот с салициловой кислотой. Ташкент, 1976, 4 с. — Деп. в ВИНИТИ 14. 07. 76, № 2152 — 76; РЖХим. 1976. 22Ж367.
47. Максудов Н.Х. // Узб. хим. журн. 1976. № 3. С. 39; С.А. В. 86. 16610к.
48. Арбузов Б.А., Визель А.О., Крупнов В.К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1971. № 6. С. 1327.
49. Исаев В.Л., Малькевич Л.Ю., Стерлин Р.Н., Кнуныц И.Л. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1974. Т. 19. № 5. С. 586.
50. Крюкова Л.Ю., Крюков Л.Н., Исаев В.Л. и др. // Там же. 1979. Т. 24. № 3. С. 298.
51. Сабирова Р.А., Нестеров Л.В. // Журн. общ. химии. 1976. Т. 37. С. 732.
52. Кулиев А.К., Ахмедзаде Д.А., Москва В.В. и др. // Там же. 1985. Т. 55. Вып. 4. С. 936.
53. Кулиев А.К., Москва В.В., Ахмедзаде Д.А. и др. // Там же. 1987. Т. 57. Вып. 1. С. 230.
54. Кулиев А.К., Москва В.В., Ахмедзаде Д.А. и др. // Там же. 1985. Т. 55. Вып. 2. С. 457.
55. Munoz A., Garriques B., Wolf R. // Phosphorus and Sulfur. 1978. V. 4. № 1. P. 47.
56. Montgomery H.A.C., Turnbull J.H. // J. Chem. Soc. 1956. P. 4603.
57. Вахидова Х.Е., Мансуров Н.Х., Акбаров А. // Узб. хим. журн. 1977. № 6. С. 66. С.А. В. 89, 43604e.
58. Мишин Л.Н., Мавлеев Р.А., Миронов В.Ф. // Синтез и исследование структур ФОС спектральными методами. Тез. докл. научной студенческой школы-семинара. Казань. 1992. С. 19.
59. Anschütz R. // Ann. Chem. 1885. B. 228. S. 308.
60. Пат. 2810741 США // С.А. В. 52, 5909a.
61. Пат. 2641526 ФРГ // С.А. В. 88, 136317.
62. Сабирова Р.А., Нестеров Л.В. // Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 732.
63. Hanuse J., Smoldes R.R., Voglet N., Wollast P. // Ing Chim. (Brussels). 1973. V. 55. (267—8). P. 3; С.А. В. 80, 82005u.
64. Miller R. // J. Med. Chem. (Chim. Ther.) 1974. V. 9. P. 301; С.А. В. 81, 43371g.
65. Bromilow R.H., Khan S.A., Kirby A.J. // J. Chem. Soc. B. 1971. V. 6. P. 1091.
66. Пат. 806879 Англия // С.А. В. 53, 14125i.
67. Пат. 2944074 США // С.А. В. 54, 22692e.
68. Пат. 793722 Англия // С.А. В. 52, 20063f.
69. Khan S.A., Kirby A.J., Wakselman M. // J. Chem. Soc. B. 1970. P. 1182.
70. Sasse K. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). Stuttgart, 1964.
71. Газизов М.Б., Султанова Л.Б. и др. // Журн. общ. химии. 1971. Т. 41. Вып. 70. С. 2176.
72. Пат. 13279 Япония // РЖХим. 1968. 6Н693П.
73. Пат. 22360 Япония // РЖХим. 1973. 6Н698П.
74. Пат. 18755 Япония // РЖХим. 1972. 2Н624П.
75. Пат. 16286 Япония // РЖХим. 1975. 120428П.
76. Coppola G.M. // J. Heterocycl. Chem. 1979. V. 16. № 5. P. 897.
77. Coppola G.M., Mansukhani P.J. // Ibid. 1978. V. 15. № 7. P. 1169.
78. El-Barbary A.A., Lawesson S.O. // Tetrahedron. 1981. V. 37. № 15. P. 2641.
79. А.с. 188970 СССР // Б.И. 1966. № 23. С. 18.
80. Миронов В.Ф., Мавлеев Р.А., Офицеров Е.Н. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 7. С. 1676.

81. Mironov V.F., Mavleev R.A., Ofitserov E.N., Pudovik A.N. // J. Fluor. Chem. 1991. V. 54. № 1—3. P. 299.
82. Миронов В.Ф., Коновалова И.В., Мавлеев Р.А. и др. // Журн. общ. химии. 1991. Т. 61. Вып. 10. С. 2150.
83. Мавлеев Р.А., Миронов Н.Ф., Коновалова И.В. // Тез. докл. III конференции молодых ученых-химиков. Донецк. 1991. С. 101.
84. Миронов В.Ф., Бурнаева Л.А., Крохалев В.М. и др. // Журн. общ. химии. 1992. Т. 62. Вып. 3.
85. Ахмедзаде Д.А., Яснопольский В.Д., Гусейнова М.М. // Заявка № 2077212/23-4. 1974.
86. Pinkus A.G., Waldrep P.G. // Chem. and Ind. 1962. P. 302.
87. Chanley J.D., Gindler E.M., Sobotka H. // J. Amer. Chem. Soc. 1952. V. 74. P. 4347.
88. Kabayashi S., Kabayashi T., Saegusa T. // Chem. Lett. 1979. V. 4. P. 393.
89. Шастина Ю.С., Мавлеев Р.А., Миронов В.Ф. // Тез. докл. научной студенческой школы-семинара. Ка- зань. 1992. С. 17.
90. Harpes S.D., Arduengo A.J. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 9. P. 2497.
91. Munoz A., Gence G., Koenig M. // Bull. soc. chim. France. 1975. № 3/4. Pt 2. P. 909.
92. Махаматханов М.М., Вахидова В.В., Бахтиярова Ф.А. и др. Эфиры некоторых фосфоновых кислот с О-метилкарбоксиленом. Ташкент. 1976. 5 с. — Деп. в ВИНИТИ 14. 06. 76, № 2153-76. // РЖХим. 1976. 22Ж359.
93. А.с. 1549963 СССР // Б.И. 1990. № 10. С. 107.
94. А.с. 1583427 СССР // РЖХим. 1991. 2Н135П.
95. А.с. 1512972 СССР // Б.И. 1989. № 37. С. 107; РЖХим. 6Н166П.
96. Hofstee B.H.J. // Arch. Biochem. Biophys. 1954. V. 5. P. 139.
97. Пат. 1050745 ФРГ // С.А. V. 55, 10387e.
98. Кирби А., Уоррен С. // Органическая химия фосфора. М.: Мир, 1971. С. 305.
99. Brandenberger H., Weihe W.H. // Helv. Chim. Acta. 1955. V. 38. P. 1347.
100. Bowers G.N. // Clin. Chem. 1967. V. 14. № 7. P. 608.
101. Walker P.G., King E.J. // Biochem. 1950. V. 47. P. 93.
102. Hofstee B.H.J. // Arch. Biochem. Biophys. 1955. V. 59. P. 352.
103. Cherbuliez E., Gandillon C. // Arch. Sci. 1956. V. 9. P. 103.
104. Zitte C.A., Bingam E.W. // Arch. Biochem. Biophys. 1960. V. 86. P. 25.; С.А. V. 54, 14318g.
105. Бельский В.Е. // Успехи химии. 1977. Т. 9. С. 1578.
106. Пат. 5891 Япония // С.А. V. 53, 32102q.
107. Пат. 2223329 США // С.А. V. 35, 1805c.
108. Epstein J., Plapinger R.E., Michel H.O. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1964. V. 80. № 15. P. 3075.
109. Пат. 811514 ФРГ // С.А. V. 47, 5620h.
110. Пат. 814152 ФРГ.
111. А.с. 202138 СССР // Б.И. 1967. № 19.
112. Пат. 347976 СССР // Б.И. 1972. № 24. С. 202.
113. Крюков Н.Л., Лебедева Н.Ю., Кострова С.М. // Журн. общ. химии. 1990. Т. 60. Вып. 5. С. 1066.
114. Пат. 2101149 ФРГ // С.А. V. 75, 88303h.
115. Пат. 49-19859 Япония // РЖХим. 1975. 60339П.
116. Выложенная заявка 2220907 ФРГ // РЖХим. 1974. 22Н638П.
117. Пат. 789563 Англия // С.А. V. 52, 12913i.
118. Pinkus A.G., Waldrep P.G. // J. Heterocyclic Chem. 1965. V. 2. № 4. P. 357.
119. Пат. 1551060 ФРГ // С.А. V. 72, 42777c.
120. А.с. 191554 СССР // Б.И. 1967. № 4.
121. Steffens J.I., Siewers J.J., Benkovic S.J. et al. // Biochem. 1975. P. 2431; С.А. V. 83, 39138g.
122. А.с. 191553 СССР // Б.И. 1967. № 4.
123. Пат. 789563 Англия // С.А. V. 52, 12913h.
124. А.с. 1549957 СССР // Б.И. 1990. № 10. С. 106.
125. Saburo Tamura, Makoto Takai, Satoshi Miyamoto et al. // Agr. Biol. Chem. 1961. V. 25. P. 773; С.А. V. 56, 7748c.
126. Пат. 14623 Япония // РЖХим. 1975. 110400П.
127. Пат. 9010 Япония // С.А. V. 65, 12239d.
128. Пат. 9983 Япония // С.А. V. 59, 3834e.
129. Пат. 627817 Бельгия // С.А. V. 61, 5692f.
130. Пат. 13648 Япония // РЖХим. 1965. 10Н427П.
131. Пат. 9009 Япония // С.А. V. 65, 12239c.
132. Пат. 950145 Англия // С.А. V. 60, 14541e.
133. Пат. 615669 Бельгия // С.А. V. 58, 11402c.
134. Пат. 15130 Япония // С.А. V. 59, 10123f.
135. Пат. 15930 Япония // С.А. V. 68, 105355b.
136. Schwertfeger G., Vogt W., Knedel M. // Biomed. Mass. Spectrom. 1978. V.5. № 4. P. 302—311.
137. Пат. 1668047 ФРГ // РЖХим. 1974. 4Н428П.
138. Пат. 1600932 ФРГ // С.А. V. 74, 125186z.
139. Пат. 520014 СССР // Б.И. 1976. № 24. С. 183.
140. Пат. 6807378 ЮАР // С.А. V. 72, 23239g.
141. Пат. 321006 СССР // Б.И. 1971. № 34. С. 204.

142. Ueji Masako, Tomizawa Chojiro // J. Pestic. Sci. 1984. V. 9. № 4. P. 675.  
 143. Zhacjie Liu, Hanbin Hu, Jingaling Lhang // J. Cent. China Norm. Univ. (Natur. Sci.). 1987. V. 21. № 3. P. 353.; РЖХим. 1988. 11Ж302.  
 144. Пат. 352434 СССР // Б.И. 1972. № 28. С. 174.  
 145. Пат. 48-26221 Япония // РЖХим. 1974. 11Н412П.  
 146. Пат. 49-48946 Япония // РЖХим. 1985. 190378П.  
 147. Пат. 3891728 США // РЖХим. 1976. 60372П.  
 148. Пат. 3839511 США // РЖХим. 1971. 2042 I П.  
 149. Пат. 3954919 США // РЖХим. 1977. 20296П.  
 150. Пат. 601329 Швейцария // РЖХим. 1979. 10114П.  
 151. Пат. 710500 СССР // Б.И. 1980. № 2. С. 222.  
 152. Пат. 564307 Швейцария // РЖХим. 1976. 70408П.  
 153. Пат. 3876782 США // С.А. В. 78, Р97316d.  
 154. Пат. 2100221 ФРГ // С.А. В. 75, 140525y.  
 155. Пат. 713525 СССР // Б.И. 1980. № 4. С. 202.  
 156. Пат. 3763288 США // РЖХим. 1974. 20 Н601П.  
 157. Kühle E.// Synthesis. 1971. № 11. P. 563.  
 158. Гололобов Ю.Г., Гусарь Н.И. Сульфенилхлориды. М.: Наука, 1989. 112 с.

Всероссийский научно-исследовательский  
институт фитопатологии,  
Б-Вяземы Моск. обл.

Дата поступления  
17. 03. 1992 г.

### CHEMISTRY OF PHOSPHOROUS DERIVATIVES OF SALICYLIC ACID

*Chvertkina L.V., Khokhlov P.S., Mironov V.F.*

The present state of the research on the synthetic methods and study of chemical properties as well as the fields of practical application of phosphorous-containing derivatives of salicylic acid have been presented. Peculiarities of chemical transformations of cyclic and acyclic phosphorous-containing derivatives of salicyclic acid connected with the coordination state of phosphorous atom have been described.

The bibliography includes of 158 references.