

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՄԵՐԻ ՌՈՒԴԻՎՆԱ

**ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼԱՑՎԱԾ ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ
ԱՂԵՐԻ ԵՎ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ ԴԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՐԻԼԱՅԻՆ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ**

Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ-2014

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ГРИГОРЯН МЕРИ РУДИКОВНА

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ
ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ
ДИФЕНИЛФОСФОРИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – “Органическая химия”

ЕРЕВАН – 2014

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ.գիտ. դոկտոր

Մ.Ժ. Հովակիմյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ.դոկտոր

Ժ.Ա. Չոբանյան

քիմ.գիտ.դոկտոր

Ա.Ս. Առաքելյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայաստանի ազգային ագրարային
համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2014 թ. հոկտեմբերի 10-ին ժամը 15⁰⁰ -ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՆ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2014 թ. սեպտեմբերի 10-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական
քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ.Ս. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор хим. наук

М. Ж. Овакимян

Официальные оппоненты:

доктор хим.наук

Ж. А. Чобанян

доктор хим.наук

А. С. Аракелян

Ведущая организация:

Национальный аграрный университет Армении

Защита диссертации состоится 10-ого октября 2014 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 10-ого сентября 2014 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

Г.М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия фосфорорганических соединений, в частности, соединений пятивалентного фосфора, к которым могут быть отнесены функционально замещенные фосфониевые соли и фосфиноксиды, в последние десятилетия стала одной из наиболее динамично развивающихся областей органической химии. Они находят все более широкое применение в качестве антиоксидантов и стабилизаторов в нефтяной промышленности и производстве полимеров, расширяется их использование в таких областях, как защита от коррозии, производство огнестойких материалов, экстрагентов и комплексообразователей, а также в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов и др. Широким практическим использованием, наряду с возрастающим применением соединений фосфора в общем органическом синтезе, обусловлен постоянный рост публикаций по химии фосфорорганических соединений.

Цель работы. Распространение и выяснение химизма ранее найденной в лаборатории фосфорорганических соединений Института органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА реакции аутодегидрирования в гидразиоалкилфосфониевых солях и сходно построенных оксидах третичных фосфинов. Поиск на базе аллилтрифенилфосфоний бромида удобных путей синтеза 2-S-, O- и N- функционально замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей, потенциально обладающих ценными свойствами для использования в сельском хозяйстве и других областях народного хозяйства, а также сходно построенных на их основе оксидов третичных фосфинов, находящих применение в качестве потенциальных экстрагентов ионов металлов из их кислотных растворов. Осуществление синтеза 2-гетерилзамещенных пропилтрифенилфосфониевых солей реакцией аддуктов β -дикарбонильных соединений с трифенилпропенилфосфоний бромидом под действием бинуклеофилов и изыскание возможности перехода к сходно построенным дифенилфосфорильным соединениям.

Научная новизна. Расширена область приложения найденной ранее реакции аутодегидрирования β -гидразиоэтил- и δ -гидразиобут-2-енилфосфониевых солей. Установлено, что введение электроноакцепторных заместителей в бензольное кольцо гидразинового фрагмента затрудняет протекание реакции аутодегидрирования, в то время как замена фенильного заместителя на водород или этильную группу способствует названной реакции. Полученные данные свидетельствуют в пользу предложенного ранее химизма аутодегидрирования с участием гидрид-иона. Обнаружена протекающая в мягких условиях реакция Кижнера в гидразоновом и этилгидразоновом интермедиатах дифенилфосфорильного соединения, обусловленная, по-видимому, внутримолекулярными водородными связями за счет неподеленной электронной пары на атоме кислорода P=O группы с NH-группировкой. Выявлены особенности реагирования фосфониевых солей с потенциальной бута-1,3-диеновой группировкой с монозамещенными гидразинами. Установлено, что в зависимости от условий проведения реакций могут быть получены либо продукты нуклеофильного присоединения, либо нуклеофильного замещения. Найден научный подход к синтезу на базе доступных трифенилфосфина и аллилбромида целого ряда 2-S-, O- и N- функционально замещенных фосфониевых солей и на их основе соответствующих

функционально замещенных дифенилфосфорильных соединений. Осуществлены аддитивные реакции трифенилпропилфосфониевого интермедиата с β -дикарбонильными соединениями и выявлена возможность гетероциклизации полученных аддуктов под действием бинуклеофилов.

Практическая ценность. Найден легкий путь восстановления дифенилпропилфосфиноксида в дифенилпропилфосфиноксид водным гидразином, а также этилгидразином в мягких условиях. Предложен удобный способ получения ряда дифенил-2-S-, O- и N-функционально замещенных пропилдифенилфосфиноксидов из сходно построенных трифенилфосфониевых солей с высокими выходами. Аналогичным образом из ряда трифенилфосфониевых солей с 2-гетерилпропильной группой (пиразол, замещенный пиразол, изоксазол) синтезированы сходно построенные дифенилфосфорильные соединения с хорошими выходами. Синтезированные трифенил[2-(2-фенилгидразоно)- и -(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромиды, согласно данным биологических испытаний, обладают высокой бактерицидной активностью в отношении грамположительных стафилококков, превышающей активность контрольного препарата – фуразолидона.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 8-и статьях и в 2-х тезисах докладов конференций. По материалам диссертации получен один патент Республики Армения.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на III Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии», Ереван, 2012 г. и Международной конференции «Frontiers in Chemistry, Armenia», Ереван, 2013 г.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 103 страницах компьютерного набора и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 1 рисунка, выводов, списка цитируемой литературы (125 библиографических ссылок) и приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. К ХИМИЗМУ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ДЕГИДРИРОВАНИЯ 2-ГИДРАЗИНОПРОПИЛФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

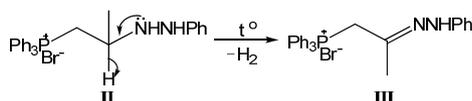
В последние годы в лаборатории фосфорорганических соединений Института органической химии НАН РА была найдена реакция самостоятельного дегидрирования трифенил- и трибутил- β -гидразиноэтил-, δ -гидразинобут-2-енил- и 3-хлорбут-2-енилфосфониевых солей при умеренном нагревании в среде органического растворителя, приводящая к соответствующим гидразоновым производным. С другой стороны, авторами было установлено, что не содержащие в молекуле фосфорного заместителя алкилгидразиновые производные подвергаются дегидрированию лишь в присутствии сильных окислителей при высоких температурах.

На основании проведенных исследований авторами была выдвинута гипотеза о циклическом характере этой реакции, включающей в себя инициируемое нагреванием смещение неподеленной электронной пары на атоме азота по направлению к ониевому атому фосфора и отрыв гиррид-иона от соседней метиленовой группы при

атоме азота с учетом заложенной гидридной подвижности α -водородных атомов в алкиламинах, а, следовательно, и в алкилгидразинах.

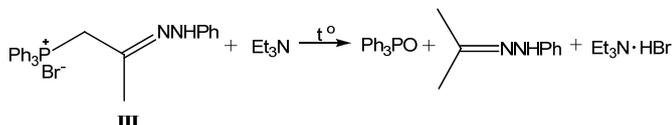
Следует отметить, что версия о возможности гидридного сдвига в фосфониевых соединениях твердо установлена МакЕвеном на примере О-фосфобетаина, полученного из метилэтилфенилфосфонийбензилида и окиси стирола.

В продолжение названных исследований по аутодегидрированию гидразиноалкилфосфониевых солей с целью изучения химизма и расширения области приложения названной реакции в качестве объекта исследования был выбран полученный нами из аллилтрифенилфосфоний бромида (**I**) и фенилгидразина трифенил-[2-(2-фенилгидразинил)пропил]фосфоний бромида (**II**). В результате проведенных исследований было установлено, что фосфониевая соль **II** при кипячении в растворе хлороформа в течение 6 ч подвергается дегидрированию с образованием трифенил-[2-(2-фенилгидразино)пропил]фосфоний бромида (**III**) с выходом 90 %.



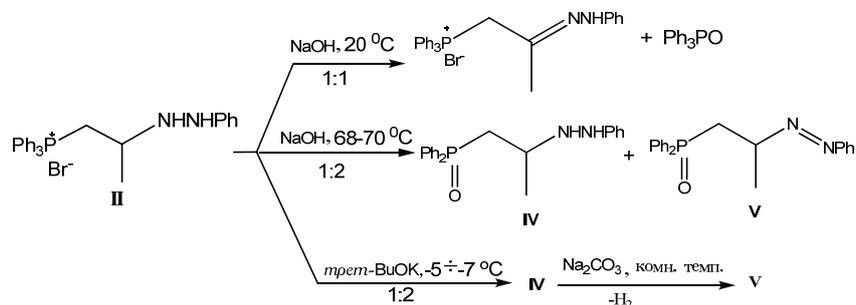
Исходя из вышеизложенного следовало ожидать, что в присутствии реагентов основного характера, способствующих генерации отрицательного заряда на атоме азота в гидразинозамещенных фосфониевых солях, должна в заметной степени облегчаться реакция дегидрирования.

И, действительно, исследования показали, что по ходу умеренного нагревания фосфониевой соли **II** в гетерогенной среде, в бензоле, в присутствии триэтиламина, в спектре ЯМР ^1H образца реакционной смеси уже через 3 ч наряду с сигналами, присущими исходной фосфониевой соли **II**, наблюдаются сигналы, характерные для продукта дегидрирования последней – фосфониевой соли **III**, в примерно равном соотношении. Последующее нагревание реакционной смеси после добавления триэтиламина с целью увеличения относительного количества соли **III** – продукта дегидрирования, вопреки ожиданию, привело к уменьшению относительного количества последней в реакционной смеси. Специально поставленным опытом было установлено, что фосфониевая соль **III** под действием триэтиламина подвергается щелочному гидролизу с образованием трифенилфосфиноксида, фенилгидразона ацетона и триэтиламинбромгидрата вследствие атаки триэтиламина по положительно заряженному атому фосфора с последующей анионизацией азааллильной группы, что находится в полном соответствии с литературными данными.

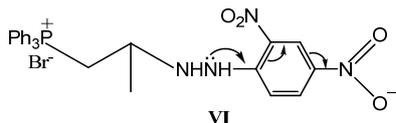


Примерно такая же картина наблюдалась при проведении реакции соли **II** с карбонатом натрия в хлороформе при комнатной температуре. При использовании более сильного основания в качестве депротонирующего агента – метилата натрия в метаноле или водного раствора едкого натра, в тех же условиях наблюдалось дегид-

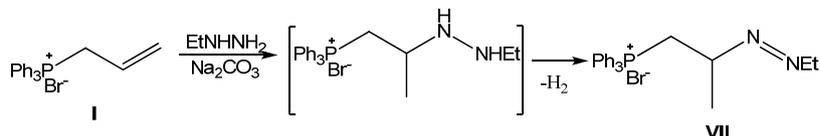
рирование соли **II** в соль **III**, сопровождающееся щелочным гидролизом последней, приведшим к трифенилфосфиноксиду и фенолгидразону ацетона. С повышением же температуры проведения реакции до 70 °С и использованием двухмольного количества щелочи направление реакции резко меняется, и в качестве основных продуктов получают дифенил-2-фенилгидраинопропилфосфиноксид (**IV**) и продукт самостоятельного дегидрирования последнего – дифенил-2-фенилазопропилфосфиноксид (**V**). Сходная картина наблюдалась и при использовании в качестве основания *tert*-бутилата калия при гораздо более низкой температуре (-5÷-7 °С).



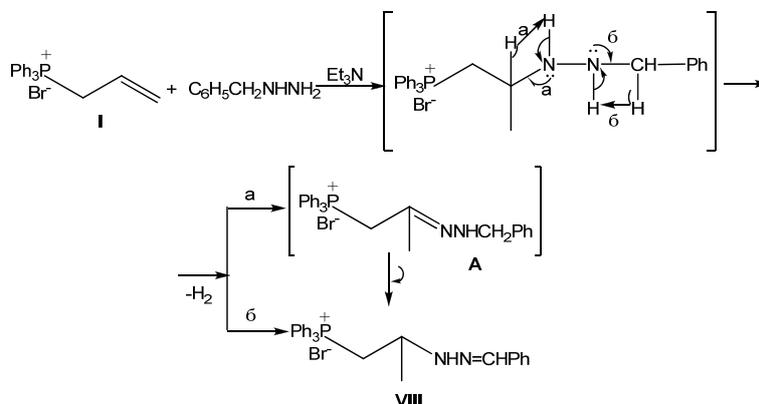
В отличие от соли **II** дегидрирование трифенил[2-(2',4'-динитрофенилгидразинил)пропил]фосфоний бромида (**VI**) в присутствии слабых оснований не идет. Однако под действием более сильных оснований, как, например, 25 %-ного водного раствора едкого натра уже при 15 °С образуются продукты щелочного гидролиза дегидрированной соли, трифенилфосфиноксид и 2,4-динитрофенилгидразон ацетона. Такое поведение соли **VI** находится в полном соответствии с предложенным химизмом с учетом эффекта сопряжения электронной пары на атоме азота с 2,4-динитрофенильным кольцом, препятствующего отщеплению гидрид-иона из β -положения.



В противоположность вышесказанному этилгидразиновый аналог соли **VI** уже при получении из соли **I** и этилгидразина подвергается дегидрированию с образованием трифенил-2-этилазопропилфосфоний бромида (**VII**).



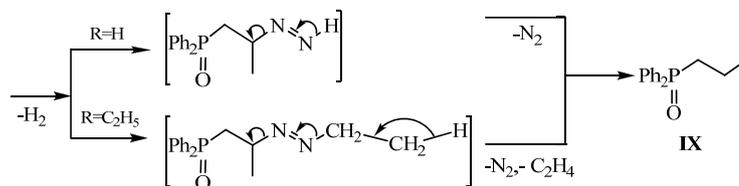
Неожиданные данные получены при изучении реакции соли **I** с бензилгидразином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при 30 °С, приведшей к образованию с высоким выходом трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромид (**VIII**), строение которого строго доказано данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C, а также методом РСА. Из возможных двух альтернативных путей получения соединения **VIII** нам кажется более вероятным путь а, включающий в себя отщепление гидрид-иона из β-положения фосфониевого интермедиата.



2. НЕОБЫЧНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПО КИЖНЕРУ В ФОСФОРИЛЬНОМ СОЕДИНЕНИИ

В ходе исследований по синтезу 2-гидразинопропилтрифенилфосфониевых солей и изучению реакции дегидрирования последних нами осуществлена реакция фосфониевой соли **I** с незамещенным водным гидразином в присутствии карбоната натрия. Неожиданным образом в результате реакции, наряду с продуктом N,N-бисалкилирования – N,N-бис(трифенилизопропилфосфонидибромидо)гидразином, был получен дифенилпропилфосфиноксид (**IX**) с выходом 50 %. Последний получен также взаимодействием фосфониевой соли **I** с этилгидразином в водной среде только в присутствии уксусной кислоты при 55 °С. Роль уксусной кислоты, на наш взгляд, сводится к протонированию двосвязанного атома азота, способствующему отщеплению этилена по аналогии с реакциями Гофмановского расщепления. Образование фосфиноксида **IX** в обоих случаях представляется по нижеследующей схеме, включающей в себя последовательные стадии дегидрирования и деазотирования, а в случае с этилгидразином – отщепления этилена в дифенилфосфорильном интермедиате.





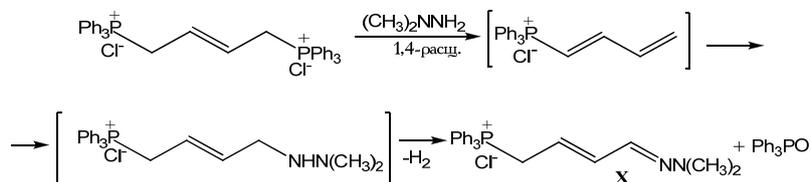
Найденная реакция в указанных фосфорсодержащих соединениях фактически является родственной реакции Кижнера получения парафиновых углеводов из карбонильных соединений, с той лишь разницей, что последняя протекает при высоких температурах. Можно предположить, что наличие фосфорильной группы в субстрате в значительной степени способствует протеканию реакции деазотирования, по всей вероятности, из-за образования водородных связей за счет неподеленной электронной пары кислорода фосфорильной группы и атомов водорода гидразо-группы или β -водородного атома этильной группы при атоме азота.

3. ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БУТА-1,3-ДИЕНФОСФИНИЕВЫХ СОЛЕЙ С ГИДРАЗИНАМИ

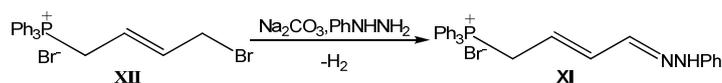
Из литературных данных известно, что α,β - и β,γ -непределенные фосфониевые соли, а также их 1,3-диеновые аналоги являются удобными субстратами для перехода к β - и δ -функционально замещенным фосфониевым солям, представляющим помимо теоретического и практический интерес.

Ранее в лаборатории фосфорорганических соединений Института органической химии НАН РА были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что трифенил- и трибутилфосфониевые соли, содержащие потенциальную бута-1,3-диеновую или 3-хлорбута-1,3-диеновую систему связей, при нагревании в хлороформе с трехмольным количеством фенилгидразина образуют продукты 1,4-присоединения за счет незамещенной NH_2 -группы, которые в ходе реакции претерпевают самостоятельное дегидрирование, переходя в соответствующие гидразоновые производные.

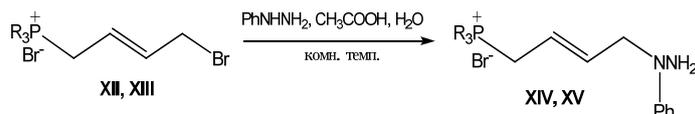
В продолжение этих исследований нами была изучена реакция дихлорида 1,4-бис(трифенилфосфонио)бут-2-ена с трехкратным количеством N,N-диметилгидразина в ацетонитриле в условиях умеренного нагревания, приведшая к образованию соли **X** с выходом 40 %. Из продуктов реакции был выделен с 50 %-ным выходом трифенилфосфиноксид, образовавшийся, по всей вероятности, в результате параллельно протекающего щелочного гидролиза соли **X** под действием диметилгидразина.



Сходно построенный фенилгидразон 4-трифенилфосфониобромидбут-2-еналя (**XI**) с выходом 62 % получен взаимодействием трифенил-4-бромбут-2-енилфосфоний бромида (**XII**) в хлороформе с фенилгидразином при более низкой температуре (+2 °C) с использованием в качестве основания карбоната натрия.

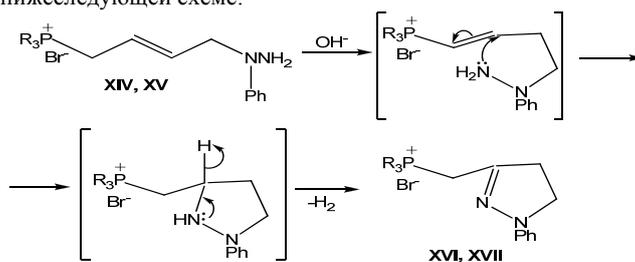


С целью подавления первоначальной реакции 1,4-расщепления фосфониевой соли **XII** нами были изучены реакции последней, а также ее трибутильного аналога **XIII** с двухмольным количеством фенилгидразина в присутствии водного раствора уксусной кислоты при комнатной температуре, приведшие к образованию с высокими выходами исключительно продуктов непосредственного нуклеофильного замещения с участием замещенного атома азота фенилгидразина – фосфониевых солей **XIV** и **XV**.



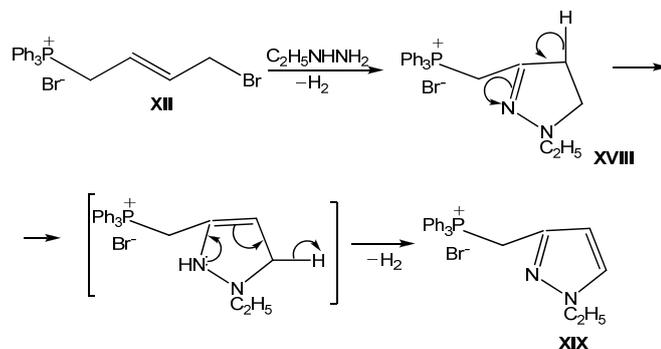
R = Ph (**XII**, **XIV**); C₄H₉ (**XIII**, **XV**).

Полученные N-фенилгидразинопобудные **XIV**, **XV** явились удобными синтонами для гетероциклизации. Так, их взаимодействием с 25 %-ным водным раствором едкого натра в бензоле уже при комнатной температуре с выходами более 50 % были получены трифенил- и трибутилфосфониевые соли **XVI** и **XVII**, содержащие в боковом радикале пиразолиновое кольцо. Реакция представляется нам протекающей по нижеследующей схеме:



R = Ph (**XIV**, **XVI**); Bu (**XV**, **XVII**).

Последующие исследования показали, что в отличие от фенилгидразина этилгидразин реагирует с фосфониевой солью **XII** с образованием сходно построенного пиразолинового производного **XVIII** наряду с пиразольным **XIX**, являющимся продуктом дегидрирования последнего в отсутствие какого-либо основания.



Однако в тех же условиях получить исключительно продукты нуклеофильного замещения из трифенил- и трибутилфосфониевых солей с 3-хлор-4-бромбут-2-енильным радикалом не удалось. В обоих случаях наряду с продуктами нуклеофильного замещения получены продукты 1,4-расщепления-присоединения-дегидрирования с преобладанием в процентном соотношении первого из них.

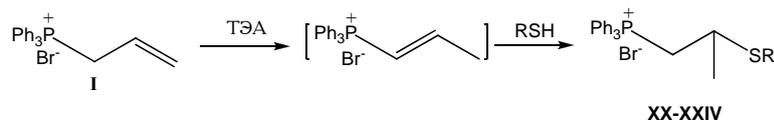
4. СИНТЕЗ 2-S-, O- И N-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЙ БРОМИДОВ И ТРЕТИЧНЫХ ФОСФИНОКСИДОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Важнейшее положение в арсенале синтетических биологически активных веществ занимают фосфорорганические соединения, которые нашли широкое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов и рострегуляторов, а также в медицине в качестве лекарственных препаратов. Наибольшее распространение получили фосфорорганические лекарственные препараты, содержащие в молекуле 4-координированный атом фосфора, как, например, четвертичные фосфониевые соли, фосфиноксиды, фосфонаты и др. Исходя из сказанного разработка удобных методов синтеза четвертичных фосфониевых солей, содержащих в боковом радикале O-, S- и N-содержащие функциональные заместители, а также синтез на их основе функционально замещенных третичных фосфиноксидов представляется весьма актуальной задачей.

Из литературных данных известно, что один из широко используемых путей синтеза функционально замещенных четвертичных фосфониевых солей основан на реакциях нуклеофильного присоединения A-H соединений, где A= N, O, P, S и др., как к готовым α,β -непредельным фосфониевым солям, так и к фосфониевым солям, содержащим потенциальную α,β -ненасыщенную группу. К последним представителям относится в числе других аллилтрифенилфосфоний бромид. Выбор его в качестве исходного реагента для наших исследований обусловлен как легкостью его получения и доступностью исходных реагентов – трифенилфосфина и аллилбромид, так и малым числом сведений в литературе относительно его реакций.

Исходя из вышесказанного нами были осуществлены реакции фосфониевой соли I с рядом SH- OH- и NH- содержащих соединений. Исследования показали, что фосфониевая соль I уже при комнатной температуре реагирует с меркаптанами в при-

сутствии эквимолярного количества триэтиламина (ТЭА) с образованием 2-S-замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей **XX-XXIV**. Установлено, что в отсутствие триэтиламина реакция не идет. Полученные данные свидетельствуют о том, что для протекания реакции необходимо генерирование меркаптид-аниона.

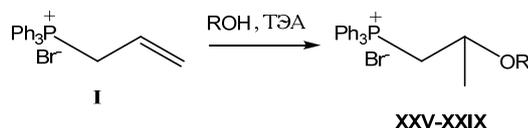


R = C₂H₅ (**XX**); C₄H₉ (**XXI**); *mpem*-C₅H₁₁ (**XXII**); CH₂CH₂N(CH₃)₂ (**XXIII**); R = CH₂CH₂OH (**XXIV**).

Как видно из приведенной схемы, фосфониевые соли **XX-XXIV** образуются в результате первоначальной прототропной изомеризации аллилтрифенилфосфоний бромида (**I**) под действием амина в пропенильную соль с последующим присоединением RSH реагентов по α,β -двойной связи. Выходы полученных соединений свыше 80 %. С наименее высоким выходом (72 %) получен трифенил-2-(β -диметиламиноэтилсульфанил)пропилфосфоний бромид **XXIII**.

Аналогичным образом с целью получения сходно построенных 2-O-замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей на базе доступного аллилтрифенилфосфоний бромида (**I**) осуществлены его аддитивные реакции с рядом спиртов.

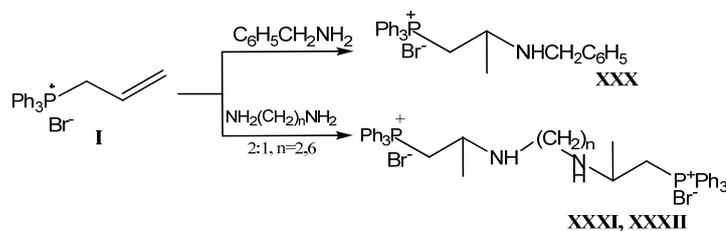
Реакции со спиртами проводились нагреванием соли **I** в среде одноименного спирта при 60-78 °С в присутствии эквимолярного количества триэтиламина. В результате проведенных реакций получены трифенил-2-(алкокси)пропилфосфоний бромиды **XXV-XXIX** с хорошими выходами. С наименее высоким выходом (58 %) была получена фосфониевая соль **XXIX**.



R = CH₃ (**XXV**); C₂H₅ (**XXVI**); C₃H₇ (**XXVII**); *изо*-C₃H₇ (**XXVIII**); C₆H₁₃ (**XXIX**).

Н.А. Несмеянов с сотр. впервые осуществили синтез ряда N-замещенных(2-аминопропил)трифенилфосфониевых солей взаимодействием аллилтрифенилфосфоний йодида, представляющего собой потенциальную α,β -непредельную соль, с избытком первичных, вторичных аминов, а также газообразного аммиака. Реакции в основном проводились кипячением компонентов в ацетонитрильном растворе, за исключением аммиака.

С целью расширения области приложения указанной реакции, а также ассортимента получаемых продуктов нами были осуществлены реакции фосфониевой соли **I** с бензиламином, этилен- и гексаметилендиаминами в присутствии триэтиламина, приведшие к соответствующим аддуктам **XXX-XXXII** по схеме:

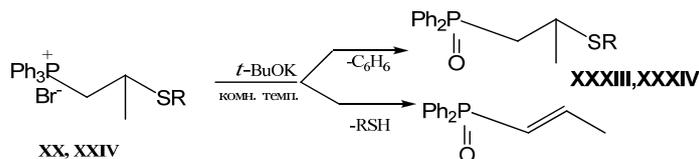


Полученные 2-S-, O- и N-замещенные пропилфосфониевые соли, на наш взгляд, представляли потенциальный практический интерес с точки зрения синтеза на их основе сходно построенных дифенилфосфорильных соединений, содержащих в боковом радикале наряду с гетерофункциональными заместителями асимметрический атом углерода.

Следует отметить, что в большинстве случаев синтез дифенилфосфорильных соединений осуществляется на базе дифенилфосфидных производных щелочных металлов, синтез которых сопряжен с определенными трудностями.

Исходя из закономерностей щелочного гидролиза четвертичных фосфониевых солей с учетом анионизации наиболее анионоподвижного радикала можно было предположить, что полученные 2-S-, O- и N-функционально замещенные пропилтрифенилфосфониевые соли **XX-XXXII** под действием основания могут явиться удобными субстратами для перехода к 2-S-, O- и N-функционально замещенным дифенилфосфорилпропилям.

И, действительно, исследования показали, что фосфониевые соли **XX** и **XXIV** с двойным мольным количеством *трет*-бутилата калия в абс. ТГФ при комнатной температуре образуют ожидаемые продукты щелочного гидролиза – фосфин-оксиды **XXXIII** и **XXXIV** с выходами 47 и 45 %, соответственно. Однако наряду с ними в обоих случаях параллельно был получен продукт конкурентной реакции 1,2-расщепления – дифенилпропенилфосфиноксид с выходами 28 и 48 %, соответственно. Наблюдающееся различие выходов дифенилпропенилфосфиноксида вполне объяснимо с точки зрения большей анионной подвижности меркапто- β -гидроксипропенильной группы по сравнению с меркаптоэтильной.

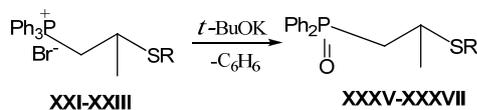


R=C₂H₅ (**XX**, **XXXIII**); CH₂CH₂OH (**XXIV**, **XXXIV**).

Проведение той же реакции фосфониевых солей **XX** и **XXIV** при более низкой температуре (-5÷-7 °С) привело к повышению выходов целевых фосфиноксидов **XXXIII** (61 %) и **XXXIV** (56 %) и, вместе с тем, в результате подавления параллельно

протекающего 1,2-расщепления к понижению доли дифенилпропенилфосфиноксида (15 и 26 %, соответственно).

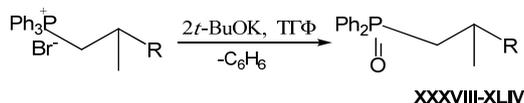
Как и следовало ожидать исходя из результатов наших предыдущих исследований, щелочной гидролиз фосфониевых солей **XXXI-XXXIII** *трет*-бутилатом калия в тех же условиях привел исключительно к образованию серусодержащих третиных фосфиноксидов **XXXV-XXXVII** с высокими выходами.



R= C₄H₉ (**XXI, XXXV**); *трет*-C₅H₁₁ (**XXII, XXXVI**); CH₂CH₂N(CH₃)₂ (**XXIII, XXXVII**).

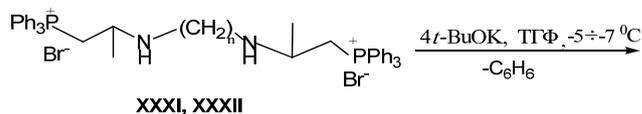
Таким образом на основании проведенных исследований можно заключить, что повышение температуры проведения реакции, а также большая анионная подвижность меркаптогруппы способствуют протеканию 1,2-отщепления, и, наоборот, низкие температуры и наличие алкильных заместителей у атома серы способствуют в выбранных условиях образованию 2-S-функционально замещенных пропилдифенилфосфорильных соединений.

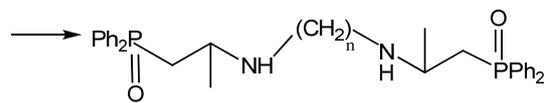
Аналогичным образом действием *трет*-бутилата калия в тех же условиях из полученных аддуктов трифенилпропенилфосфоний бромида со спиртами, фосфониевых солей **XXV-XXIX**, а также с бензил- (**XXX**) и диэтиламинами, были получены соответствующие дифенил-2-(O- и N-алкил)пропилфосфиноксиды **XXXVIII-XLIV** с высокими выходами по схеме:



R= OCH₃ (**XXXVIII**); OC₂H₅ (**XXXIX**); OC₃H₇(**XL**); *O-изо*-C₃H₇ (**XLI**); NHCH₂C₆H₅ (**XLIII**); N(C₂H₅)₂ (**XLIV**).

Осуществлен также синтез бисфосфорильных соединений **XLV** и **XLVI** из бисфосфониевых солей **XXXI, XXXII**.



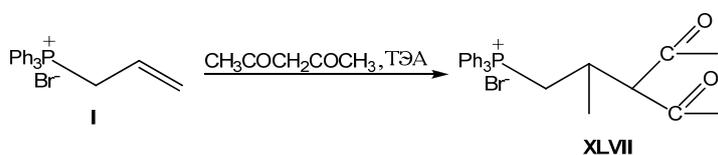


XLV, XLVI

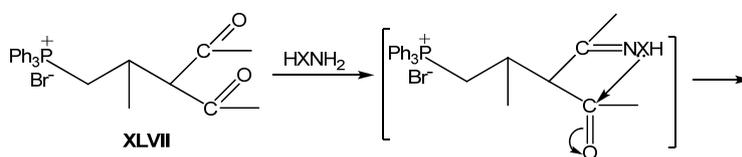
n = 2, 6.

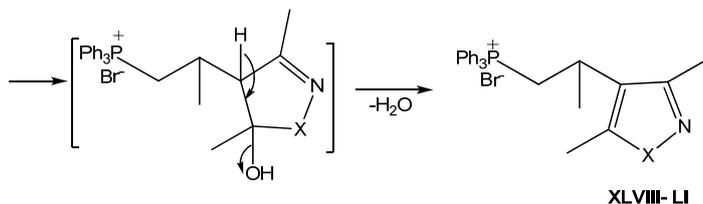
5. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АДДУКТОВ ТРИФЕНИЛПРОП-1-ЕНИЛ-ФОСФОНИЙ БРОМИДА С СН-КИСЛОТАМИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ БИНУКЛЕОФИЛОВ

В продолжение исследований по реакциям нуклеофильного присоединения А-Н соединений к прототропному изомеру аллилтрифенилфосфоний бромида (**I**) последний был вовлечен во взаимодействие с СН-кислотами – ацетилацетоном и ацетоксусным эфиром. Установлено, что фосфониевая соль **I** реагирует в условиях кипячения в ацетонитриле с ацетилацетоном в присутствии триэтиламина, приводя к образованию соединения **XLVII** с выходом 78 %.



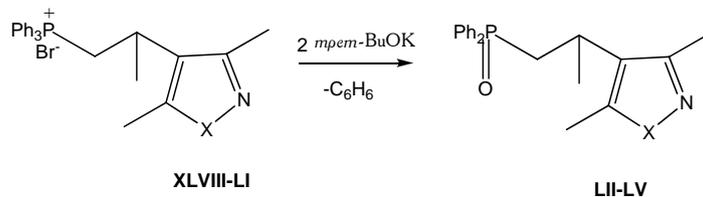
Полученная фосфониевая соль **XLVII** с целью гетероциклизации была вовлечена в реакции с незамещенным гидразином и с его фенильным и бензильным производными, а также с гидросиламином. Во всех случаях получены продукты гетероциклизации – четвертичные фосфониевые соли **XLVIII-LI**, содержащие 3,5-диметилпиразольный и изоксазольный заместители в β – положении бокового радикала. Реакция представляется протекающей по схеме, включающей в себя, по всей вероятности, на первой стадии образование гидразоновых и оксимного интермедиатов, подвергающихся далее циклоконденсации и дегидратации:





X=NR: R=H (**XLVIII**); Ph (**XLIX**); CH₂Ph (**L**); X=O (**LI**).

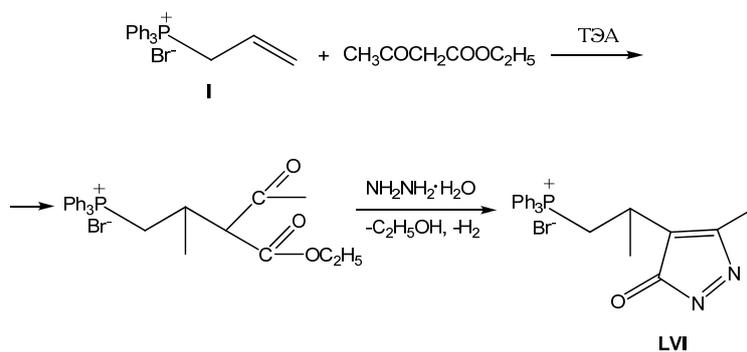
Полученные фосфониевые соли **XLVIII-LI** по разработанной нами методике переведены действием двухмольного количества *трет*-бутилата калия в ТГФ при (-5÷-10 °С) в соответствующие дифенилфосфорильные соединения **LII-LV** с высокими выходами.



X=NR: R=H (**XLVIII**, **LII**); Ph (**XLIX**, **LIII**); CH₂Ph (**L**, **LIV**); X=O (**LI**, **LV**).

Следует отметить, что до наших исследований в литературе мы не нашли ни одного примера проведения щелочного гидролиза четвертичной фосфониевой соли под действием *трет*-бутилата калия.

Нами осуществлена также реакция фосфониевой соли **I** с ацетоуксусным эфиром в присутствии триэтиламина и без выделения образовавшийся аддукт был вовлечен в реакцию с водным раствором гидразина. В результате проведенной реакции была получена фосфониевая соль **LVI** с выходом более 64 %.



ВЫВОДЫ

1. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу предложенного ранее химизма реакции аутодегидрирования с участием β -водородного атома в качестве гидрид-иона на примере трифенил-2-фенилгидразинопропилфосфоний бромида:
 - а) установлено, что процессу дегидрирования способствует присутствие в реакционной среде основного реагента, генерирующего на атоме азота гидразиновой группы отрицательный заряд;
 - б) показано, что введение электроноакцепторного заместителя в бензольное ядро гидразинового фрагмента затормаживает процесс дегидрирования, в то время как введение электронодонорного заместителя способствует протеканию того же процесса.
2. Взаимодействием аллилтрифенилфосфоний бромида с бензилгидразином неожиданным образом получен продукт самостоятельного дегидрирования – трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромид, обладающий высокой бактерицидной активностью. Предложены возможные пути его образования.
3. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о протекании реакции Кижнера в необычно мягких условиях как в незамещенном гидразоновом, так и в этилгидразоновом производном дифенилацетонилфосфин-оксида.
4. Выявлены особенности реагирования трифенил- и трибутилфосфониевых солей с потенциальной бута-1,3-диеновой группировкой с N-моно- и N,N-дизамещенными гидразинами. Установлено, что в зависимости от условий проведения реакции могут быть получены либо продукты присоединения-дегидрирования – 4-гидразинобут-2-енилфосфониевые соли, либо продукты нуклеофильного замещения – 4-N-замещенные гидразинобут-2-енилфосфониевые соли. Осуществлена гетероциклизация последних водной щелочью в трифенилфосфониобромидометилпиразолины.
5. Взаимодействием аллилтрифенилфосфоний бромида с АН- соединениями (А=S, O, N) в присутствии триэтиламина получен ряд 2-S-, O- и N-функционально замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей, являющихся удобными прекурсорами для получения третичных фосфиноксидов.
6. Разработан удобный метод синтеза на базе полученных 2-S-, O- и N-функционально замещенных пропилфосфониевых солей сходно построенных дифенилфосфорильных соединений, представляющих потенциальный практический интерес в качестве экстрагентов и комплексообразователей.
7. Осуществлены аддитивные реакции пропенилтрифенилфосфоний бромида с β -дикарбонильными соединениями – ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром:
 - а) проведена гетероциклизация полученных аддуктов под действием гидразинов и гидроксиламина, приведшая к фосфониевым солям, содержащим пиразольное или изоксазольное кольцо;
 - б) на основе полученных фосфониевых солей по разработанной нами методике синтезированы сходно построенные дифенилфосфорильные соединения, труднодоступные другими путями.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Мовсисян М.Л., Григорян М.Р. Спонтанное дегидрирование солей 2-гидразиноэтил- и 4-гидразинобут-2-енилфосфония. Изв. АН, Сер. хим., 2012, № 12, с. 2316-2321.
2. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Мовсисян М.Л., Погосян А.С., Григорян М.Р., Бичахчян А.С., Инджикян М.Г. Реакции моно- и бис-четвертичных не-насыщенных фосфониевых солей с нуклеофильными реагентами. Сб. трудов «Некоторые успехи органической и фармацевтической химии». Ереван, НТЦ ОФХ НАН РА, 2012, с.120-129.
3. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Мовсисян М.Л., Григорян М.Р. Необычное восстановление по Кижнеру в фосфорильном соединении. ЖОХ, 2013, т. 83, вып. 1, с. 144-145.
4. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Бичахчян А.С. Особенности взаимодействия 4-бромбут-2-енилфосфониевых солей с монозамещенными гидразинами. ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с. 438-442.
5. Григорян М.Р. Синтез 2-(алкилсульфанил)пропилтрифенилфосфонийбромидов и их щелочной гидролиз *трет*-бутилатом калия. ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с. 443-446.
6. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. Одностадийный путь синтеза трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромида, обладающего высокой бактерицидной активностью. Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №. 3, с. 516-520.
7. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р. К синтезу 2-О- и N-функционально замещенных пропилдифенилфосфиноксидов. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №. 1, с. 59-66.
8. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р. Гетероциклизация аддуктов трифенилпроп-1-енилфосфоний бромида с СН-кислотами под действием бинуклеофилов. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №. 2-3, с. 224-232.
9. Григорян М.Р., Мовсисян М.Л., Гаспарян Г.Ц., Овакимян М.Ж. Необычное восстановление по Кижнеру в фосфорильном соединении. III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием), «Успехи в области органической и фармацевтической химии». Ереван, 2012, с. 103.
10. Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Poghosyan A.S., Grigoryan M.R., Bichakhchyan A.S. "2-Propyl- and 4-butadienyl-S-functionally substituted phosphonium salts. Unusual behaviour of 1,4-bis(buta-1,3-diene)phosphonium salts in reactions with NH- and SH-nucleophiles". International conference «Frontiers in Chemistry». Yerevan, 2013. P 191.
11. Հովակիմյան Մ., Գասպարյան Գ., Մովսիսյան Մ., Գրիգորյան Մ., Պարոնիկյան Ռ., Ստեփանյան Հ.: Հակամանրէային ակտիվություն ունեցող եռաֆենիլֆոսֆոնիոհալոգենիդոպլանոնների ֆենիլիդրազոններ: ՀՀ Արտոնազիր №. 2600A (2012):

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՄԵՐԻ ՌՈՒԴԻԿԻ

**ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼԱՅՎԱԾ ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ԵՎ
ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ ԴԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՐԻԼԱՅԻՆ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ**

Ամփոփագիր

Ընդլայնվել են նախկինում Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի ֆոսֆորօրգանական միացությունների լաբորատորիայում հայտնաբերված β -հիդրազինատեթիլ- և δ -հիդրազինաբուտ-2-ենիլֆոսֆոնիումային աղերի ինքնադեհիդրման ռեակցիայի կիրառման սահմանները: Տրիֆենիլ-2-ֆենիլհիդրազինապրոպիլֆոսֆոնիում բրոմիդի օրինակի վրա ստացվել են փորձնական տվյալներ, որոնք վկայում են ի օգուտ նախկինում առաջադրված β -դիքսոլ գտնվող ջրածնի ատոմի որպես հիդրիդ-իոնի մասնակցությամբ ընթացող ինքնադեհիդրման ռեակցիայի քիմիզմի:

ա) բացահայտվել է, որ հիմնային ռեագենտի առկայությունը ռեակցիոն միջավայրում նպաստում է դեհիդրման պրոցեսին, ինչը պայմանավորված է հիդրազինային խմբի ազոտի ատոմի վրա բացասական լիցքի առաջացմամբ;

բ) ցույց է տրվել, որ ֆոսֆոնիումային աղի հիդրազինային ֆրագմենտի բենզոլային օղակում էլեկտրոնաակցեպտոր տեղակալիչի ներմուծումը արգելակում է դեհիդրման ռեակցիայի ընթացքը, մինչդեռ էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչները խթանում են այդ պրոցեսը:

Ալիլտրիֆենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի և բենզիլհիդրազինի անմիջական փոխազդեցությունից անսպասելիորեն ստացվել է ինքնադեհիդրման վերջանյութ հանդիսացող տրիֆենիլ[2-(2-բենզիլդենհիդրազինիլ)պրոպիլ]ֆոսֆոնիում բրոմիդը, որն օժտված է բարձր հակամանրէային ակտիվությամբ և որոշ պարամետրերով գերազանցում է ստանդարտ պրեպարատ հանդիսացող ֆուրազոլիդոնին:

Գտնվել է, որ պրոպենիլտրիֆենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի փոխազդեցությունը ջրային հիդրազինի, ինչպես նաև էթիլհիդրազինի հետ ակնկալվող 2-հիդրազինոպրոպիլֆոսֆոնիումային աղերի փոխարեն անսպասելիորեն բերում է 50 % էլքով դիֆենիլպրոպիլֆոսֆինօքսիդի առաջացմանը: Իրականացված հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ վերջինս առաջանում է համապատասխան միջանկյալ 2-հիդրազինապրոպիլդիֆենիլֆոսֆինօքսիդների դեհիդրման և դեազոտացման արդյունքում: Գտնված ռեակցիան ֆոսֆորպարունակող միացություններում հանդիսանում է չտեղակալված հիդրազոնային միացություններից սահմանային ածխաջրածինների ստացման Գիժների ռեակցիայի նմանօրինակը այն տարբերությամբ, որ վերջինս ընթանում է շատ ավելի կոշտ պայմաններում: Ենթադրվում է, որ ֆոս-

ֆորիլային խմբի առկայությունը զգալիորեն նպաստում է դեագոտացման և դեհիդրման ռեակցիայի ընթացքին, ամենայն հավանականությամբ, ֆոսֆորիլային խմբի թթվածնի չբաժանված էլեկտրոնային զույգի և հիդրագոլիմբի ջրածնի ատոմի միջև ջրածնական կապերի առաջացման շնորհիվ:

Բացահայտվել են պոտենցիալ բուտա-1,3-դիենային խմբավորումներ պարունակող տրիֆենիլ- և տրիբուտիլֆոսֆոնիումային աղերի ու N-մոնո- և N,N'-երկտեղակալված հիդրագինների փոխազդեցության առանձնահատկությունները: Յուրյ է տրվել, որ կախված ռեակցիայի իրականացման պայմաններից ստացվում են կամ միացման-դեհիդրման արգասիքներ՝ 4-հիդրագոնոբուտ-2-ենիլֆոսֆոնիումային աղեր կամ նուկլեոֆիլ տեղակալման արգասիքներ հանդիսացող 4-N-տեղակալված հիդրագինաբուտ-2-ենիլֆոսֆոնիումային աղեր: Ջրային հիմքով վերջիններիս հետերոցիկլացմամբ ստացվել են տրիֆենիլֆոսֆոնիոբրոմիդոմեթիլպիրագոլիններ:

Այսպես ալիլտրիֆենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի փոխազդեցությամբ AH միացությունների հետ (A=S, O, N) տրիէթիլամինի ներկայությամբ սինթեզվել են մի շարք 2-S-, O- և N-ֆունկցիոնալ տեղակալված պրոպիլտրիֆենիլֆոսֆոնիումային աղեր: Հարկ է նշել, որ վերը բերված ռեակցիաներն ընթանում են միայն տրիէթիլամինի ներկայությամբ: Ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ ռեակցիայի ընթացքի համար անհրաժեշտ է մերկատիդ-, օքսի- և ամիդ- անիոնների առաջացումը: ՄՄՌ ¹H սպեկտրալ տվյալների համաձայն ստացված միացություններն իրենցից ներկայացնում են հավասար քանակությամբ էնանտիոմերների խառնուրդ: Այդ տեսանկյունից վերջիններս հետագայում կարող են ունենալ գործնական նշանակություն մաքուր էնանտիոմերների անջատման դեպքում:

Իրականացվել են նաև նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներ պրոպենիլտրիֆենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի և CH-թթուներ հանդիսացող ագետիլացետոնի և քացախաթթվական էթիլէսթերի հետ: Ստացված վերջանյութերի հետերոցիկլացմամբ հիդրագինի և հիդրօքսիլամինի ազդեցությամբ սինթեզվել են այլ ուղիներով դժվար մատչելի տրիֆենիլպրոպիլֆոսֆոնիումային աղեր, որոնք կողմնային շղթայի երկրորդ դիրքում պարունակում են պիրագոլային կամ իզօքսագոլային օղակ:

Ստացված բոլոր 2-ֆունկցիոնալ տեղակալված պրոպիլտրիֆենիլֆոսֆոնիումային աղերի հիմնային հիդրոլիզով կալիումի *տրեմ*-բուտիլատով սինթեզվել են նման կառուցվածքի դիֆենիլֆոսֆորիլային միացություններ, որոնք կարող են ունենալ պոտենցիալ գործնական նշանակություն որպես մետաղների իոնների էքստրագենտներ՝ վերջիններիս թթվային լուծույթներին:

GRIGORYAN MERI R.

SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED TRIPHENYLPHOSPHONIUM
SALTS AND DIPHENYLPHOSPHORYLIC COMPOUNDS
OF SIMILAR STRUCTURE

Summary

The application domain of the reaction of autodehydrogenation of β -hydrazinoethyl- and δ -hydrazinobut-2-enylphosphonium salts earlier found in the laboratory of organophosphorus compounds of the Institute of Organic Chemistry has been extended. The obtained experimental data testify in favor of the proposed earlier mechanism of the autodehydrogenation reaction with involvement of β -hydrogen atom as hydride-ion in relation to phosphorus on the example of triphenyl-2-phenylhydrazinylpropylphosphonium bromide.

It has been revealed that:

- a) the presence in the reaction mixture of a basic reagent generating negative charge on the nitrogen atom of hydrazine group promotes the process of dehydrogenation;
- b) the introduction of electron-withdrawing substituent into the benzene ring of hydrazine fragment hinders the dehydrogenation process while introduction of electron-donating substituent promotes flow of the same process.

Interaction of allyltriphenylphosphonium bromide with benzylhydrazine unexpectedly afforded the self-dehydrogenation product - triphenyl[2-(2-benzylidene-hydrazinyl)propyl] phosphonium bromide. The latter, according to data of biological tests, has high bactericidal activity exceeding activity of the standard preparation - furazolidone.

It has been found that interaction of propenyltriphenylphosphonium bromide with aqueous hydrazine as well as ethylhydrazine in both cases results in diphenylpropylphosphine oxide in 50 % yield instead of expected corresponding adducts – 2-hydrazinylpropyltriphenylphosphonium salts. It was established that the former was produced from the corresponding intermediate 2-hydrazinyl-propyldiphenylphosphine oxides as a result of consecutive stages of dehydrogenation and denitration.

The reaction found in phosphorous-containing compounds is actually related to Kizhner's reaction of synthesis of saturated hydrocarbons from carbonyl compounds with the only difference that the latter proceeds under harder conditions. It could be assumed that the presence of a phosphoryl group in substra-

te significantly promotes the dehydrogenation and denitration processes most probably because of hydrogen bonds formation due to an unshared pair of oxygen of phosphoryl group and hydrogen atoms of hydrazo group.

The peculiarities of interaction of triphenyl- and tributylphosphonium salts containing the potential buta-1,3-diene groups with N-mono- and N,N'-disubstituted hydrazines have been revealed. It was established that depending on the used reaction conditions either the addition-dehydrogenation products – 4-hydrazonobut-2-enylphosphonium salts or nucleophilic substitution products – 4-N-substituted hydrazinobut-2-enylphosphonium salts were obtained. The latter were heterocyclized with aqueous alkali to triphenylphosphoniobromidomethylpirazolines.

The interaction of allyltriphenylphosphonium bromide with some AH (A=S, O, N) compounds in the presence of triethylamine provided a series of corresponding 2-S-, O- and N-functionally substituted propyltriphenylphosphonium salts. It should be noted that in absence of triethylamine the reaction did not proceed.

The obtained data testify that for the reaction flow it is necessary to generate mercaptide-, oxy- and amide-anions. According to ¹H NMR spectra, all obtained phosphonium salts represent the equilibrium mixture of enantiomers. From this point of view, the latter could be of potential practical interest in the case of their separation.

The nucleophilic addition reactions of CH-acids (acetylacetone and acetoacetic ester) to propenyltriphenylphosphonium bromide were also realized. Heterocyclization of the obtained adducts under the action of hydrazine derivatives and hydroxylamine resulted in phosphonium salts containing pyrazole or isoxazole ring in position two of the side chain.

Based on the obtained phosphonium salts, by the method developed by us, similarly designed diphenylphosphoryl compounds via potassium *tert*-butylate were synthesized. They can be of interest as potential extragents of metal ions from their acidic solutions.

