

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 548.737+541.124+547.314

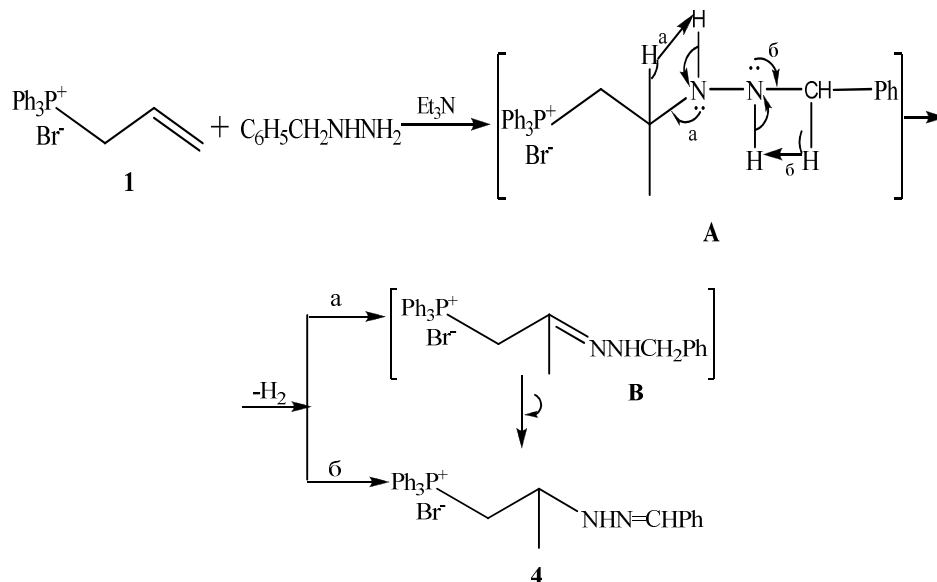
ОДНОСТАДИЙНЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА ТРИФЕНИЛ[2-(2-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗНИЛ)ПРОПИЛ]ФОСФОНИЙ БРОМИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫСОКОЙ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Интерес, проявляемый исследователями к четвертичным фосфониевым солям, содержащим в боковом радикале гидразоновую группировку, в значительной степени обусловлен их потенциальной фармакологической активностью. В ряде публикаций описан синтез гидразоновых производных трифенилфосфониевых солей исходя из трифенилпроп-2-инил- и 2-фенилэтинилфосфоний галогенидов с помощью реакций присоединения к ним соответствующих азотистых аддендов, а также из кетофосфониевых солей реакцией с гидразинами [1-5].

Ранее нами было найдено, что аддукт полученного изомеризацией аллилтрифенилфосфоний бромида (1) трифенилпроп-1-енилфосфоний бромида (2) с фенилгидразином – трифенил-2-N-фенилгидразинопропилфосфоний бромид (3), при умеренном нагревании в гетерогенной среде в присутствии триэтиламина образует продукт самостоятельного дегидрирования – фенилгидразон трифенилацетонилфосфоний бромида (3a) [6]. Впоследствии было установлено, что реакция носит более или менее общий характер для β -гидразиноэтил- и δ -гидразинобут-2-енилфосфониевых солей, а также сходно построенных фосфорильных соединений [7-9]. На основании результатов проведенных исследований была выдвинута гипотеза об ионном характере этой реакции с участием гидрид-иона.

В настоящей работе нами установлено, что реакция аллилтрифенилфосфоний бромида с бензилгидразином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при 30°C неожиданным образом приводит к образованию с высоким выходом трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромида (4), строение которого строго доказано данными ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров, а также с помощью РСА (рис.).

Для образования соли **4** теоретически возможны два пути – **а** и **б**. Согласно схеме **а**, сначала имеет место в промежуточно образовавшемся аддукте **А** самостоятельное дегидрирование, приводящее к гидразоновому интермедиату **В**, двойной прототропией которого получается соединение **4**. По пути **б** последнее может получиться непосредственно из аддукта **А** с участием атома водорода бензильной группы.



С целью получения основным гидролизом соединения **4** соответствующего дифенилфосфорильного производного нами было изучено его взаимодействие с *трет*-бутилатом калия в тетрагидрофуране. Однако вместо ожидаемого фосфиноксида был получен дифенилпропенилфосфиноксид с выходом 72%, образовавшийся, по-видимому, в результате 1,2-расщепления азо-изомера соединения **4**.

Исходя из ранее выявленной высокой бактерицидной активности полученной нами фосфониевой соли **3а** [10], соединение **4** также было подвергнуто биологическим испытаниям.

Антибактериальная активность соли **4** изучалась двумя методами [11, 12] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовались грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae* Flexneri 6858, *E. Coli* 0.55). Соединение испытывалось в разведении 1:20 приготовленным 0.9% раствором хлорида натрия. В качестве положительного контроля использовался известный лекарственный препарат фуразолидон [13]. Исследования методом «диффузии в агар» показали, что вещество проявляет высокую активность в отношении грамположительных стафилококков, подавляя их рост в зоне диаметром (d) 33-44 мм, что значительно превосходит активность фуразолидона ($d=24-25$ мм). В опытах с грамотрицательными штаммами микроорганизмов данное вещество

проявляет умеренную активность ($d=18$ мм) и несколько уступает контрольному препарату – фуразолидону ($d=23-24$ мм). Определялась также минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединения **6** методом «двукратных серийных разведений». Установлено, что МПК вещества на грамположительных стафилококках составляет 3.9, а на грамотрицательных – 500 мкг/мл. Фуразолидон подавляет рост микроорганизмов в концентрации 31.2 мкг/мл.

Выявлена также слабая противоопухолевая активность соединения **4** на мышинной саркоме 37.

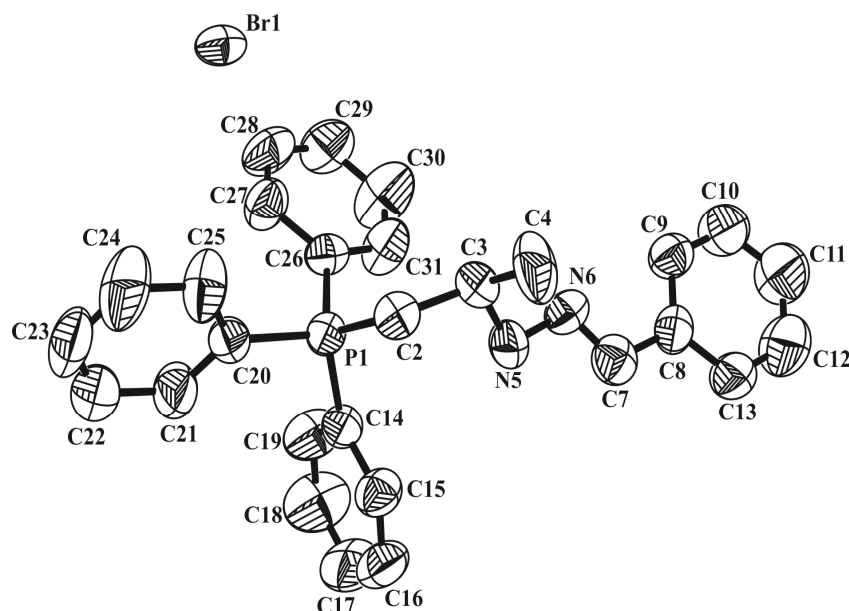


Рис. PCA соединения 4

Экспериментальная часть

Аллилтрифенилфосфоний бромид (1) синтезирован по известной методике [14]. Все реакции проводили в 50 мл трехтубусной колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P регистрировали на спектрометре «Varian Mercury-300» (300.077 МГц для протонов, 121.47 МГц ^{31}P) при 303 К, используя в качестве растворителя $\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$ 1/3. Химические сдвиги ^1H и ^{31}P приведены относительно ТМС и 85% H_3PO_4 в качестве внутреннего стандарта, соответственно. PCA проведен на автодифрактометре «Enraf Nonius» CAD-4.

Трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромид (4). К раствору 1.5 г (3.9 ммоль) соли **1** в 20 мл ацетонитрила прикапали 0.4 г (3.9 ммоль) триэтиламина и 0.48 г (3.9 ммоль) бензилгидразина. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 10 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс.эфиром и перекристаллизовали из смеси

этилацетат-изопропанол. Получили 1.5 г (76.5%) соли **4** с т.пл. 198-200°C. Найдено, %: Br 15.77; P 6.32. C₂₈H₂₈BrN₂P. Вычислено, %: Br 15.90; P 6.16. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., *Hz*): 1.36 (д.д. 3H, CH₃, J₁ = 6.3, J₂ = 2.4); 3.74 (м, 1H, CH); 3.83 (д.д.д, 1H, P⁺CHa(H_b), J₁ = 15.3, J₂ = 12.8, J₃ = 3.6); 4.11- (д.д.д, 1H, P⁺C(Ha)H_b, J₁ = 22.0, J₂ = 15.3, J₃ = 10.3); 7.18 (м, 1H, 4-H_{ph}); 7.25 (м, 2H, 3,5-H_{ph}); 7.37 (м, 2H, 2,6-H_{ph}); 7.42 с (1H, N=CH); 7.6-7.95 (м, 15H, P⁺Ph₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ_c, м.д., *Hz*): 24.3 (д, CH₃, J = 15.1); 2.80 (д, CH₂, J = 50.5); 50.3 (д, CH, J = 4.8); 119.0 (д, 3^{1/2}1-C_{Ph}, J = 86.3); 125.179 (2-,6-C_{Ph}); 127.064 (4-C_{Ph}); 127.646 (3,5-C_{Ph}); 129.3 (д, 3x3-,5-C_{Ph}, J = 12.6); 133.6 (д, 3^{1/2}2-,6-C_{Ph}, J = 10.3); 133.81 (д, 3^{1/2}4-C_{Ph}, J = 2.9); 135.436 (1-C_{Ph}); 138.138 (N=CH). Спектр ЯМР ³¹P: δ 29.2 (с).

**ԲԱՐՁՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ ՕԺՏՎԱԾ
[2-(2-ԲԵՆԻԴԵՆԻԴԵՆԶԻԴՐԱԶԻՆԻԼ)ՊՐՈՊԻԼ]ՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ ԲՐՈՄԻԴԻ
ՄԻԱՓՈՒԼ ՍՏԱՑՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿԸ**

**Մ. Ճ. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Ծ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Մ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ,
Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ**

Տրիֆենիլպրոպ-1-ենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի փոխազդեցությամբ բենզիլհիդրազինի հետ մեղմ տաքացման պայմաններում ագետոնիտրիլում ստացվել է 2-բենզիլիդենհիդրազինոպրոպիլֆոսֆոնիում բրոմիդ: Ակնհայտ է, որ վերջինս հանդիսանում է ի սկզբանե ելային ռեագենտներից ստացված ադուկտի ինքնադեհիդրման արգասիքը:

**ONE-POT SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY HIGHLY ACTIVE TRIPHENYL
[2-(2-BENZYLIDENHYDRAZINYL)PROPYL]PHOSPHONIUM BROMIDE**

**M. Zh. OVAKIMYAN, G. Ts. GASPARYAN, M. R. GRIGORYAN,
G. M. STEPANYAN and R. W. PARONIKYAN**

By interaction of triphenylprop-2-enylphosphonium bromide with benzylhydrazine in the presence of triethylamine in mild conditions [2-(2-benzylidenhydrazinyl)propyl]phosphonium bromide has been obtained. It is obvious that the resulted substance is dehydrogenation product of the initially formed adduct.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ohler E., Zbiral E. //Chem.Ber., 1980, v. 113, p. 2852.
- [2] Шевчук М.И., Букачук О.М., Мерепа И.В. // ЖОХ, 1982, т. 52, вып. 4, с. 830.
- [3] Palacios F., Aparicio D., Jesus M. de los Santos // Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, №21, p. 3481.
- [4] Palacios F., Aparicio D., Jesus.M. de los Santos // Tetrahedron, 1994, v. 50, №44, p.12727.
- [5] Погосян П.С. // Арм.хим.ж., 2007, т. 60, № 1, с. 140.
- [6] Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Мовсисян М.Л., Григорян М.Р. // Изв. РАН, Сер.хим., 2012, №12, с. 2316.
- [7] Ovakimyan M.Zh., Barsegyan S.K., Karapetyan A.A., Panosyan N.A., Indjikian M.G. // Russ. Chem.Bull. Inter. Ed., 2007, v.51, №9, p. 1744.

- [8] Овакимян М.Ж., Мовсисян М.Л., Гаспарян Г.Ц., Инджикян М.Г.// ЖОХ, 2011, т. 81, вып.2, с. 346.
- [9] Овакимян М.Ж., Барсегян С.К., М.Л., Погосян А.С., Кикоян Н.М., Инджикян М.Г.// ЖОХ, 2004, т.74, вып. 12, с. 1992.
- [10] Овакимян М., Гаспарян Г., Мовсисян М., Григорян М., Пароникян Р., Степанян Г. // А.с. РА, 2012, №2600 А.
- [11] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, сс. 507, 357.
- [12] Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.
- [13] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [14] Patricia Tarpey Keough, Martin Grayson // J.Org.Chem., 1964, v. 29, №3, p. 631.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: meri-grigoryan19@rambler.ru

М. Ж.ОВАКИМЯН
Г.Ц. ГАСПАРЯН
М.Р. ГРИГОРЯН
Г.М.СТЕПАНЯН
Р.В.ПАРОНИКЯН

Поступило 15 VII 2013