

**СИНТЕЗ 4-S - И N- ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ХЛОРБУТ-
2-ЕНИЛТРИБУТИЛ- И -ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ.
1,4-ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ БРОМА
К 1,3-ДИЕНФОСФОНИЕВЫМ СОЛЯМ**

**М. Ж. ОВАКИМЯН, Г. Ц. ГАСПАРЯН, А. С. БИЧАХЧЯН, А. С. ПОГОСЯН,
Ф. С. КИНОЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

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

Поступило 2 III 2016

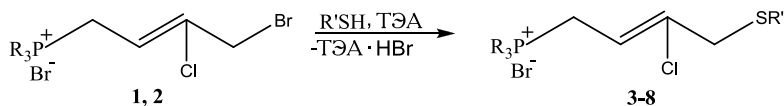
Синтезирован ряд 4-алкантио- и 4-N-3,5-диметилпиразоло- и -имидазоло-3-хлорбут-2-енилфосфоний бромидов с высокими выходами алкилированием алкантиолов, а также 3,5-диметилпиразола и имидазола в присутствии эквимольного количества триэтиламина 3-хлор-4-бромбут-2-енилтрифенил- и трибутилфосфоний бромидами. Впервые осуществлено 1,4-электрофильное присоединение брома к ненасыщенным фосфониевым солям, в частности, к бромидам 3-хлорбута-1,3-диентриалкилфосфония, а также получены их комплексы с CuBr_2 . Выявлена высокая антибактериальная активность относительно стафилококков и дизентерийной палочки произвольно выбранных трех серусодержащих фосфониевых солей.

Библ. ссылок 10.

Важнейшее положение в арсенале синтетических биологически активных соединений занимают фосфорорганические соединения, нашедшие широкое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов и рострегуляторов растений, а также в медицине в качестве лекарственных препаратов. Среди них особое место занимают достаточно эффективные и малотоксичные физиологически активные четвертичные фосфониевые соли, содержащие различные функциональные заместители [1-3].

С этой точки зрения синтезированные нами на базе 1,4-дибромида хлоропрена четвертичные трифенил- и трибутилфосфониевые соли, со-

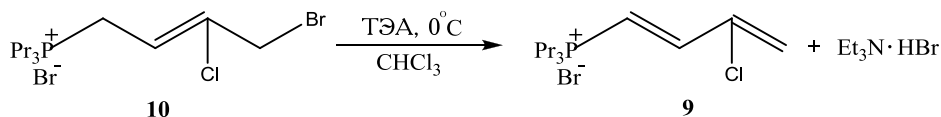
державшие аллильный атом брома, представляли, на наш взгляд, потенциальный практический интерес с точки зрения их функционализации. И, действительно, исследования показали, что как трифенил- (**1**), так и трибутил-4-бром-3-хлорбут-2-енилфосфоний (**2**) бромиды легко реагируют уже при комнатной температуре с алкантиолами в присутствии стехиометрического количества триэтиламина с образованием соответствующих 4-алкилсульфанилпроизводных трифенил- и трибутилфосфониевых солей **3-8** с хорошими выходами. Специально поставленным опытом показано, что в отсутствие триэтиламина реакции не имеют места. Образование фосфониевых солей **3-8** представляется нам протекающим по схеме нуклеофильного замещения атома брома в фосфониевых солях **1** и **2** генерируемыми из алкантиолов под действием триэтиламина тиолят-анионами.



R=C₆H₅(**1**); R=C₄H₉(**2**); R=C₆H₅, R'=CH₂CH₂OH(**3**); R=C₆H₅, R'=C₂H₅(**4**); R=C₆H₅, R'=mpem-C₅H₁₁(**5**); R=C₄H₉, R'=CH₂CH₂OH(**6**); R=C₄H₉, R'=C₂H₅(**7**); R=C₄H₉, R'=mpem-C₅H₁₁(**8**).

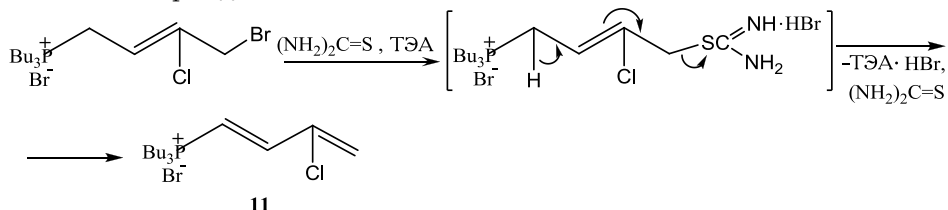
Следует отметить, что в ИК-спектрах синтезированных 4-S-функционально замещенных 3-хлорбут-2-енилфосфониевых солей наблюдаются заниженные на 20-30 см⁻¹ частоты поглощения CH=CCl-двойных связей по сравнению с CH=CH-связями, что обусловлено, по-видимому, отрицательным индукционным эффектом атома хлора при двойной связи.

Теоретически не исключалась возможность образования солей **3-8** по схеме, включающей в себя на первой стадии образование в результате 1,4-расщепления фосфониевых солей **1,2** соответствующих фосфониевых интермедиатов с 3-хлорбута-1,3-диеновой группировкой, присоединяющих далее тиолы. Однако нами экспериментально показано на примере 3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромида, что в отсутствие триэтиламина последний не присоединяет алкантиолы. Сам 3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (**9**) нами синтезирован из 4-бром-3-хлорбут-2-енилтрипропилфосфоний бромида (**10**) действием триэтиламина в хлороформе при 0⁰C по аналогии с ранее полученным трибутильным аналогом [4].



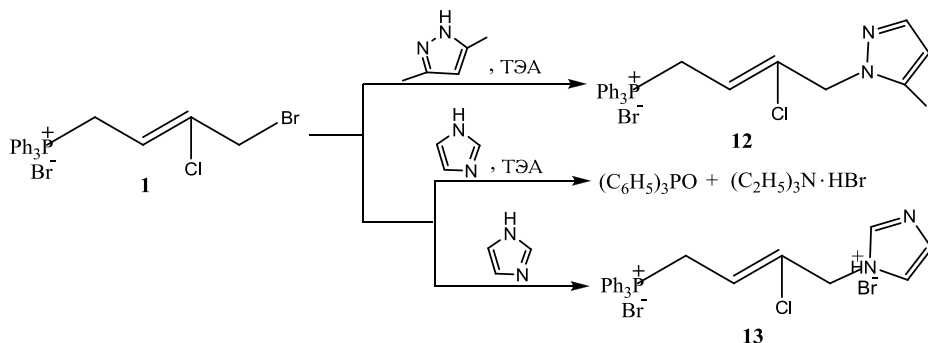
С целью получения сходно построенного δ-тиоурониевого производного трибутилфосфониевой соли **2** последняя была вовлечена в реакцию

с тиомочевинной в присутствии триэтиламина. Однако в качестве единственного продукта реакции был получен продукт 1,4-расщепления – 3-хлорбута-1,3-диентрибутилфосфоний бромид (**11**). Теоретически не исключается возможность образования фосфониевой соли **11**, с учетом высокой реакционной способности тиомочевины, из ожидаемого тиоурониевого интермедиата по схеме:



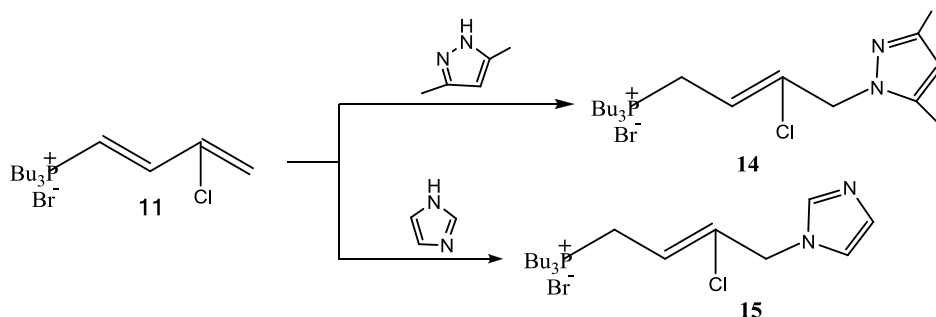
Далее с целью получения смешанных фосфониосульфониевых солей была сделана попытка S-алкилирования синтезированных нами фосфониевых солей **3-8** такими реакционноспособными электрофилами, как аллил- и пропаргилбромиды. Однако поставленные опыты не увенчались успехом, по-видимому, из-за пассивации двухвалентного атома серы электроотрицательным фосфониевым фрагментом.

Сходно с фосфониевыми солями **3-8** нам удалось осуществить также синтез 3-хлор-4-N-3,5-диметилпиразолобут-2-енилтрифенилфосфоний бромида (**12**) взаимодействием фосфониевой соли **1** и 3,5-диметилпиразола в присутствии триэтиламина. Однако при использовании в качестве реагента в той же реакции имидазола вместо ожидаемого продукта нуклеофильного замещения были получены лишь трифенилфосфиноксид и триэтиламин бромгидрат, образовавшиеся, по всей вероятности, вследствие нуклеофильной атаки амина по положительно заряженному атому фосфора соли **1** с последующей фрагментацией предполагаемого интермедиата с пятиковалентным атомом фосфора. Однако нам удалось получить бромгидрат имидазольного производного **13** взаимодействием фосфониевой соли **1** с имидазолом в отсутствие триэтиламина.

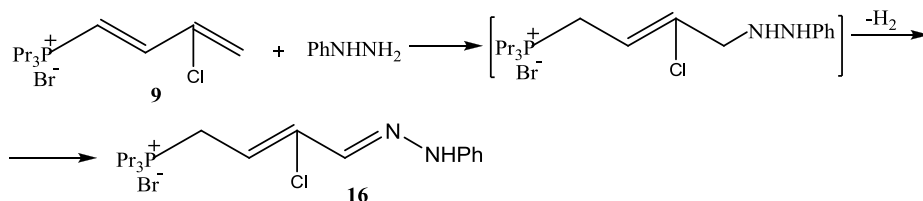


Трибутильные аналоги фосфониевых солей **12** и **13** с пиразольным и имидазольным циклами **14** и **15** нами синтезированы с помощью реак-

ций нуклеофильного присоединения азотистых нуклеофилов к 3-хлор-бута-1,3-диенилтрибутилфосфоний бромиду (**11**).



Ранее было установлено, что диенфосфониевая соль **11** легко реагирует с фенилгидразином с образованием продукта 1,4-присоединения, подвергающегося в процессе реакции самостоятельному дегидрированию [5]. Нами осуществлена та же реакция с 3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромидом (**9**), приведшая к соответствующему фенилгидразоновому производному **16**.

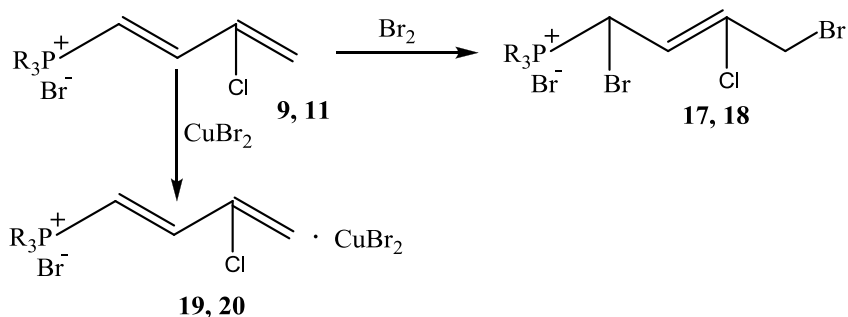


Нами были изучены также реакции фосфониевой соли **9** и с рядом других NH- и СН-нуклеофилов, как, например, незамещенный гидразин, гидроксилламин, ацетилацетон. Во всех случаях в ЯМР ^1H спектрах полученных соединений наблюдаются наряду с другими неизвестными характерные сигналы ожидаемых аддуктов, однако, к сожалению, выделить и идентифицировать их в чистом виде не удалось.

Следует отметить, что в отличие от ненасыщенных аммониевых солей в литературе практически отсутствуют данные по реакциям электрофильного присоединения, в частности, галогенирования, гидрогалогенирования и др. α,β -ненасыщенных фосфониевых солей, что объясняется, по-видимому, наличием большого d-орбитального резонанса, способствующего реакциям нуклеофильного присоединения. В литературе мы нашли лишь одно сообщение Кюха и Грейсона, посвященное бромированию трибутилвинилфосфоний бромида молекулярным бромом [6]. Однако, к сожалению, в экспериментальной части нет никаких аргументированных данных относительно структуры конечного продукта. Позднее в лаборатории ФОС ИОХ НАН РА на примерах трифенилаллилфосфоний бромида, а также 1,4-бисфосфониевых солей с 1,3-диениловым общим радикалом была установлена полная инертность

двойных связей по отношению к молекулярному бром. В обоих случаях в результате проведенных реакций атака брома направляется на галогидные анионы, вследствие чего образуются фосфониевые соли с комплексными анионами Br_3^- [7].

В отличие от вышесказанного, наши последующие исследования показали, что трипропил- и трибутилфосфониевые соли **9** и **11** с 3-хлорбута-1,3-диеновой группировкой легко подвергаются бромированию молекулярным бромом при температуре -5°C в хлороформе с образованием продуктов 1,4-присоединения **17** и **18**. Взаимодействием же фосфониевых солей **9**, **11** с CuBr_2 в метанольном растворе нами получены соединения **19**, **20**, в Уф-спектрах которых имеются характерные для комплексных соединений поглощения при $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ 345 и 350, соответственно.



$\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$ (**9**, **17**, **19**); $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$ (**11**, **18**, **20**).

Произвольно выбранные нами серусодержащие соединения **3**, **7** и **12** испытывались на антибактериальную активность по методике [8] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовались грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0.55). Растворы соединений и контрольного препарата готовились в ДМСО в разведении 1:20. На чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносились растворы испытуемых веществ в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводился по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C . В качестве положительного контроля использовался лекарственный препарат фуразолидон [9].

В результате проведенных исследований выявлена высокая антибактериальная активность испытуемых веществ в отношении стафилококков и дизентерийной палочки в зоне диаметром 28-31 мм, несколько превосходящая активность фуразолидона ($d = 23\text{-}25$ мм), а относительно кишечной палочки (*E. Coli* 0.55) — умеренная активность ($d = 15\text{-}17$ мм).

Экспериментальная часть

Фосфониевые соли **1** и **2** синтезированы по известной методике [10]. ИК-спектры зарегистрированы на приборе «Specord UR-75» в хлороформе, УФ-спектры — на приборе «Specord UR-50». Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P сняты на спектрометре «Varian Mercury-300» [300.077 МГц (^1H) и 121.47 МГц (^{31}P)] при 303 К с использованием в качестве растворителя смесь $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$ (1:3). Химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H) и 85% H_3PO_4 (^{31}P).

4-[(2'-Гидрокси)этил]сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (3). К раствору 1 г (2.0 ммоль) соли **1** и 0.16 г (2.0 ммоль) 2-сульфанилэтанола в 15 мл хлороформа, охлажденному до -50°C , прикапали 0.2 г (2.0 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч и обрабатывали водным раствором Na_2CO_3 . Органический слой отделили, высушили над CaCl_2 , отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.85 г (83.7%) соли **3**. Найдено, %: P 6.42; Br 15.49. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrClOPS}$. Вычислено, %: P 6.11; Br 15.76. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1555, 1590, 1620, 3020, 3050, 3300. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.33 (т, 2H, $J=7.4$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.49 (т, 2H, $J=7.4$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и д, 2H, $J=3.3$, $=\text{CClCH}_2\text{S}$); 4.55 (уш.с, 1H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.72 (дд, 2H, $J_1=16.3$, $J_2=7.6$, $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 6.08 (тд, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=6.6$, $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 7.66-7.98 (м, 15H, P^+Ph_3). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 27.05 (с).

4-Этилсульфанил-3-хлорбут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (4). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.0 ммоль) соли **1**, 0.12 г (2.0 ммоль) этантиола и 0.2 г (2.0 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.8 г (81.4%) соли **4**. Найдено, %: P 6.09; Br 15.97. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrClPS}$. Вычислено, %: P 6.31; Br 16.28. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1570, 1595, 1620, 3020, 3050. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.11 (т, 3H, $J=7.4$, SCH_2CH_3); 2.28 (к, 2H, $J=7.4$, SCH_2CH_3); 3.42 (д, 2H, $J=3.3$, $=\text{CClCH}_2\text{S}$); 4.71 (дд, 2H, $J_1=16.2$, $J_2=7.6$, $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 6.00 (тд, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=6.6$, $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 7.68-7.93 (м, 15H, P^+Ph_3). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 27.03 (с).

4-(2-Метилбутил)сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (5). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.0 ммоль) соли **1**, 0.21 г (2.0 ммоль) 2-метилбутантиола и 0.2 г (2.0 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.8 г (74.9%) соли **5**. Найдено, %: P 6.03; Br 14.78. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrClPS}$. Вычислено, %: P 5.81; Br 14.99. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 0.88 (т, 3H, $J=7.3$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}$); 1.18 (с, 6H, 2.28 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}$); 1.45 (к, 2H, $J=7.3$, $3(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}$); 3.40 (д, 2H, $J=3.3$, $=\text{CClCH}_2\text{S}$); 4.70 (дд, 2H, $J_1=16.4$, $J_2=7.6$, $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 6.00 (тд, 1H, $J_1=7.5$, $J_2=6.5$, $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 7.68-7.97 (м, 15H, P^+Ph_3). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 26.61 (с).

4-[(2-Гидрокси)этил]сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (6). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.2 ммоль) соли **2**, 0.17 г (2.2 ммоль) 2-сульфанилэтанола и 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.6 г (60.9%) соли **6**. Найдено, %: P 6.81; Br 17.53. $C_{18}H_{37}BrClOPS$. Вычислено, %: P 6.93; Br 17.88. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620, 3400. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 1.0 (т, 9H, $J=7.1$, CH_3 , C_4H_9); 1.4-1.64 (м, 12H, $\beta, \gamma-CH_2$, C_4H_9); 2.32-2.45 (м, 6H, $\alpha-CH_2$, C_4H_9); 2.54 (т, 2H, $J=7.4$, SCH_2CH_2OH); 3.40 (дд, 2H, $J_1=16.3$, $J_2=7.6$, $P^+CH_2CH=$); 3.58 (т, 2H, $J=7.4$, SCH_2CH_2OH и д, 2H, $J=3.2$, $=CClCH_2S$); 4.70 (уш.с, 1H, SCH_2CH_2OH); 6.30 (тд, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=6.6$, $P^+CH_2CH=$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 40.05 (с).

4-Этилсульфанил-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (7). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.2 ммоль) соли **2**, 0.14 г (2.2 ммоль) этантиола и 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.78 г (82.2%) соли **7**. Найдено, %: P 7.35; Br 18.22. $C_{18}H_{37}BrClPS$. Вычислено, %: P 7.18; Br 18.54. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635, 3020. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 1.0 (т, 9H, $J=7.1$, CH_3 , C_4H_9); 1.27 (т, 3H, $J=7.3$, SCH_2CH_3); 1.4-1.63 (м, 12H, $\beta, \gamma-CH_2$, C_4H_9); 2.32-2.43 (м, 6H, $\alpha-CH_2$, C_4H_9); 2.55 (к, 2H, $J=7.3$, SCH_2CH_3); 3.40 (дд, 2H, $J_1=16.3$, $J_2=7.5$, $P^+CH_2CH=$); 3.54 (д, 2H, $J=3.2$, $=CClCH_2S$); 6.21 (тд, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=6.6$, $P^+CH_2CH=$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 40.10 (с).

4-(2-Метилбутил)сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (8). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.2 ммоль) соли **2**, 0.23 г (2.2 ммоль) 2-метилбутантиола и 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.7 г (67.2%) соли **8**. Найдено, %: P 6.83; Br 17.01. $C_{21}H_{43}BrClPS$. Вычислено, %: P 6.55; Br 16.89. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 0.99 (т, 9H, $J=7.1$, CH_3 , C_4H_9); 1.27 (с, 6H, $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)S$); 1.34 (т, 3H, $J=7.3$, $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)S$); 1.4-1.63 (м, 12H, $\beta, \gamma-CH_2$, C_4H_9 и к, 2H, $J=7.3$, $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)S$); 2.31-2.44 (м, 6H, $\alpha-CH_2$, C_4H_9); 3.40 (дд, 2H, $J_1=16.1$, $J_2=7.7$, $P^+CH_2CH=$); 3.51 (д, 2H, $J=3.1$, $=CClCH_2S$); 6.20 (тд, 1H, $J_1=7.7$, $J_2=5.7$, $P^+CH_2CH=$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 40.21 (с).

Взаимодействие 1,4-дибром-3-хлорбут-2-ена с трипропилфосфином. К эфирному раствору 6.1 г (3.81 ммоль) трипропилфосфина при температуре $-10^\circ C$ прикапали 9.9 г (4.0 ммоль) 1,4-дибром-3-хлорбут-2-ена. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, растворитель отфильтровали, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 11.8 г (75.8%) 4-бром-3-хлорбут-2-енилтрипропилфосфоний бромида (**10**). Найдено, %: C 38.35; H 6.12; P 7.31; Br 19.87. $C_{13}H_{26}Br_2ClP$. Вычислено, %: C 38.19; H 6.36; P 7.59; Br 19.58. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620, 3030. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 1.12 (тд, 9H, $J_1=7.2$, $J_2=1.4$, CH_3 , C_3H_7); 1.49-1.78 (м, 6H, $\beta-CH_2$, C_3H_7); 2.33-2.54 (м, 6H, $\alpha-CH_2$, C_3H_7); 3.45 (дд, 2H, $J_1=16.3$, $J_2=7.6$, $P^+CH_2CH=$); 4.42 (уш.с, 2H, CH_2Br); 6.63 (тд, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=6.2$, $P^+CH_2CH=$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 39.56 (с).

3-Хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (9). К раствору 1 г (2.4 ммоль) соли **10** в 15 мл хлороформа, охлажденному до 0°C, прикапали раствор 0.24 г (2.4 ммоль) триэтиламина в 5 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и обрабатывали водным раствором Na₂CO₃. Органический слой отделили, высушили над CaCl₂, отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.65 г (82.7%) соли **9**. Найдено, %: P 9.77; Br 24.09. C₁₃H₂₅BrClP. Вычислено, %: P 9.47; Br 24.43. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1550, 1595, 3080. Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 1.13 (т_д, 9H, $J_1=7.2$, $J_2=1.4$, CH₃, C₃H₇); 1.51-1.67 (м, 6H, β -CH₂, C₃H₇); 2.47-2.59 (м, 6H, α -CH₂, C₃H₇); 5.91 (д_д, 1H, $J_1=2.6$, $J_2=1.1$, CCl=C(H_a)H_b); 6.30 (уш.с, 1H, CCl=CH_a(H_b)); 6.40 (т, 1H, $J=17.0$, P⁺CH=C $\underline{H}$ -CCl); 8.01 (д_д, 1H, $J_1=18.7$, $J_2=17.0$, P⁺C $\underline{H}$ =CH-CCl). Спектр ЯМР ³¹P: δ 32.70 (с).

Взаимодействие 4-бром-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромида с тиомочевинной. К раствору 1 г (2.2 ммоль) соли **2** в 15 мл хлороформа прикапали 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина и 0.17 г (2.2 ммоль) тиомочевины. Реакционную смесь прокипятили в течение 14 ч и обрабатывали водой. Органический слой отделили, высушили над CaCl₂, отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.75 г (76.5%) 3-хлорбута-1,3-диенилтрибутилфосфоний бромида (**11**). Найдено, %: P 8.15; Br 21.98. C₁₆H₃₁BrClP. Вычислено, %: P 8.39; Br 21.65. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1560, 1600, 3090. Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 1.00 (т, 9H, $J=7.2$, CH₃, C₄H₉); 1.39-1.65 (м, 12H, β,γ -CH₂, C₄H₉); 2.42-2.59 (м, 6H, α -CH₂, C₄H₉); 5.92 (д_д, 1H, $J_1=2.6$, $J_2=1.1$, CCl=C(H_a)H_b); 6.28 (уш.с, 1H, CCl=CH_a(H_b)); 6.39 (т, 1H, $J=17.0$, P⁺CH=C $\underline{H}$ -); 7.99 (д_д, 1H, $J_1=18.7$, $J_2=17.0$, P⁺C $\underline{H}$ =CH-). Спектр ЯМР ³¹P: δ 33.81(с).

3-Хлор-4-N-3,5-диметилпиразолобут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (12). Раствор 0.7 г (1.4 ммоль) фосфониевой соли **1**, 0.13 г (1.4 ммоль) 3,5-диметилпиразола и 0.14 г (1.4 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и обрабатывали водным раствором Na₂CO₃. Органический слой отделили, высушили над CaCl₂, отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.53 г (72.04%) соли **12**, т.пл. 166-167°C. Найдено, %: P 6.12; Br 15.49. C₂₇H₂₇BrClN₂P. Вычислено, %: P 5.89; Br 15.22. Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 2.05 и 2.13 (с, 6H, 2×CH₃-пиразол); 4.69 (д_д, 2H, $J_1=16.4$, $J_2=7.6$, P⁺C $\underline{H}_2$ CH=); 4.75 (уш. д, 2H, $J=4.2$, =CClC $\underline{H}_2$ N); 5.62 (т_д, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=6.3$, P⁺CH₂C $\underline{H}$ =); 5.71 (с, 1H-пиразол); 7.68-7.94 (м, 15H, P⁺Ph₃). Спектр ЯМР ³¹P: δ 26.60 (с).

Бромгидрат 3-хлор-4-N-имидазолобут-2-енилтрифенилфосфоний бромида (13). Раствор 0.7 г (1.4 ммоль) фосфониевой соли **1** и 0.1 г (1.4 ммоль) ими-

дазола в 10 мл хлороформа перемешивали в течение 10 ч при температуре 40⁰С. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.6 г (74.1%) соли **13**, т.пл. 126-128⁰С. Найдено, %: Р 5.72; Br 27.31. C₂₅H₂₄Br₂ClN₂P. Вычислено, %: Р 5.36; Br 27.66. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 4.72 (дд, 2Н, J₁=16.5, J₂=7.6, P⁺CH₂CH=); 5.41 (д, 2Н, J=3.2, =CClCH₂N); 6.80 (тд, 1Н, J₁=7.5, J₂=6.2, P⁺CH₂CH=); 7.63-8.0 (м, 18Н (15Н P⁺Ph₃ и 3Н-имидазол)); 9.4 (с, 1Н, N⁺H). Спектр ЯМР ³¹Р: δ 27.25 (с).

3-Хлор-4-N-3,5-диметилпиразолобут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (14). К раствору 0.74 г (2.0 ммоль) фосфониевой соли **11** в 15 мл ацетонитрила прибавили 0.2 г (2.0 ммоль) 3,5-диметилпиразола. Реакционную смесь прокипятили в течение 9 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.76 г (81.6%) соли **14**. Найдено, %: Р 6.38; Br 17.47. C₂₁H₃₉BrClN₂P. Вычислено, %: Р 6.66; Br 17.19. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1620, 1640. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 0.98 (т, 9Н, J=7.4, CH₃, C₄H₉); 1.40-1.64 (м, 12Н, β,γ-CH₂, C₄H₉); 2.1 и 2.15 (с, 6Н, 2хCH₃-пиразол); 2.30-2.47 (м, 6Н, α-CH₂, C₄H₉); 3.45 (дд, 2Н, J₁=16.4, J₂=7.6, P⁺CH₂CH=); 4.82 (д, 2Н, J=3.1, =CClCH₂N); 5.73 (с, 1Н-пиразол); 6.01 (тд, 1Н, J₁=7.7, J₂=6.3, P⁺CH₂CH=). Спектр ЯМР ³¹Р: δ 40.77 (с).

3-Хлор-4-N-имидазолбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (15). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 0.6 г (1.6 ммоль) фосфониевой соли **11** и 0.11 г (1.6 ммоль) имидазола получили 0.55 г (78.6%) соли **15**. Найдено, %: Р 7.33; Br 17.91. C₁₉H₃₅BrClN₂P. Вычислено, %: Р 7.09; Br 18.29. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 0.98 (т, 9Н, J=7.4, CH₃, C₄H₉); 1.34-1.61 (м, 12Н, β,γ-CH₂, C₄H₉); 2.29-2.49 (м, 6Н, α-CH₂, C₄H₉); 3.40 (дд, 2Н, J₁=16.3, J₂=7.5, P⁺CH₂CH=); 5.04 (уш.с, 2Н, =CClCH₂N); 6.6 (тд, 1Н, J₁=7.6, J₂=6.3, P⁺CH₂CH=); 7.14 (уш.с, 2Н, CH=CH-имидазол); 7.80 (с, 1Н-имидазол). Спектр ЯМР ³¹Р: δ 40.66 (с).

4-N-Фенилгидразоно-3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (16). К раствору 0.8 г (2.4 ммоль) фосфониевой соли **9** в 15 мл ацетонитрила прибавили 0.26 г (2.4 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при температуре 50⁰С. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс.эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.8 г (76.9%) 4-N-фенилгидразоно-3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромида (**16**), т.пл. 148-149⁰С. Найдено, %: Р 7.36; Br 18.12. C₁₉H₃₁BrClN₂P. Вычислено, %: Р 7.15; Br 18.45. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., Гц): 1.10 (т.д, 9Н, J₁=7.2, J₂=1.4, CH₃, C₃H₇); 1.52-1.75 (м, 6Н, β-CH₂, C₃H₇); 2.3-2.48 (м, 6Н, α-CH₂, C₃H₇); 3.59 (дд, 2Н, J₁=16.3, J₂=7.7, P⁺CH₂CH=); 6.3 (тд, 1Н, J₁=7.6, J₂=6.1, P⁺CH₂CH=); 6.71 (т, 1Н, J=6.9, p-H_{Ph}); 7.05-7.18 (м, 4Н, o-и m-H_{Ph}); 7.81 (с, 1Н, CH= N); 10.12 (уш. с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ³¹Р: δ 39.19 (с).

1,4-Дибром-3-хлорбут-2-енилтрипропилфосфоний бромид (17). К раствору 0.5 г (1.5 ммоль) фосфониевой соли **9** в 10 мл хлороформа прикапали 0.24 г (1.5 ммоль) брома при температуре -5°C . Температуру реакционной смеси поддерживали при перемешивании в течение 5 ч, а затем довели до комнатной. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.45 г (61.5%) фосфониевой соли **17**. Найдено, %: P 6.08; Br⁻ 16.65. C₁₃H₂₅Br₃ClP. Вычислено, %: P 6.36; Br⁻ 16.41. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.13 (тд, 9H, J₁=7.3, J₂=1.4, CH₃, C₃H₇); 1.48-1.79 (м, 6H, β-CH₂, C₃H₇); 2.49-2.63 (м, 6H, α-CH₂, C₃H₇); 4.48 (уш.с, 2H, CH₂Br); 5.89 (дд, 1H, J₁=16.3, J₂=7.6, P⁺CHBrCH=); 7.1 (дд, 1H, J₁=18.7, J₂=16.0, P⁺CHBrCH=). Спектр ЯМР ³¹P: δ 45.72 (с).

1,4-Дибром-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (18). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 0.8 г (2.2 ммоль) фосфониевой соли **11** и 0.35 г (2.2 ммоль) брома получили 0.73 г (62.7%) фосфониевой соли **18**. Найдено, %: P 6.07; Br⁻ 15.44. C₁₆H₃₁Br₃ClP. Вычислено, %: P 5.85; Br⁻ 15.11. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.0 (т, 9H, J=7.4, CH₃, C₄H₉); 1.39-1.72 (м, 12H, β,γ-CH₂, C₄H₉); 2.52-2.69 (м, 6H, α-CH₂, C₄H₉); 4.5 (уш.с, 2H, CH₂Br); 5.88 (дд, 1H, J₁=16.4, J₂=7.5, P⁺CHBrCH=); 7.1 (дд, 1H, J₁=18.7, J₂=16.0, P⁺CHBrCH=). Спектр ЯМР ³¹P: δ 46.88 (с).

3-Хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний трибромкупрат (19). К раствору 0.34 г (1.0 ммоль) фосфониевой соли **9** в 10 мл метанола прибавили раствор 0.22 г (1.0 ммоль) бромиды меди (II) в 10 мл метанола. Смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре и оставили на сутки. Метанол удалили в вакууме, остаток промыли сухим бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.56 г (100%) соединения **18**, представляющего собой вязкую массу черного цвета. Найдено, %: C 28.44; H 4.31; Cu 11.65; P 5.78. C₁₃H₂₅Br₃ClCuP. Вычислено, %: C 28.29; H 4.53; Cu 11.60; P 5.62. УФ-спектр (MeOH), λ_{max}/нм: 345.

3-Хлорбута-1,3-диенилтрибутилфосфоний трибромкупрат (20). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 0.4 г (1.0 ммоль) фосфониевой соли **11** и 0.22 г (1.0 ммоль) бромиды меди получили 0.6 г (96.8%) соединения **19**, представляющего собой вязкую массу черного цвета. Найдено, %: C 32.73; H 5.01; Cu 10.84; P 5.45. C₁₆H₃₁Br₃ClCuP. Вычислено, %: C 32.35; H 5.22; Cu 10.78; P 5.22. УФ-спектр (MeOH), λ_{max}/нм: 350.

**4-S- ԵՎ N-ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱՎԱՎԱԾ 3-ՔԼՈՐԲՈՒՏ-2-
ԵՆԻԼՏՐԻԲՈՒՏԻԼ- ԵՎ -ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ: ԲՐՈՍԻ 1,4-ԷԼԵԿՏՐՈՖԻԼ ՄԻԱՅՈՒՄԸ
1,3-ԴԻԵՆՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻՆ**

**Մ. Ժ. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ.Ծ.ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԻՉԱԽԽՅԱՆ, Ա. Ս. ՊՈԴՈՍՅԱՆ,
Ֆ. Ս. ՔՈԿՈՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ**

*Սինթեզվել է մի շարք 4-ալկանթիո-, ինչպես նաև 4-N-3,5-դիմեթիլպիրազոլ- և -իմի-
դազոլ-3-քլորբուտ-2-ենիլֆոսֆոնիում բրոմիդներ բարձր ելքերով ալկանթիոլների , ինչ-
պես նաև 3,5-դիմեթիլպիրազոլի և իմիդազոլի ալկիլմամբ 3-քլոր 4-բրոմբուտ-2-ենիլտրի-
ֆենիլ- և -տրիբուտիլֆոսֆոնիում բրոմիդներով, էկվիմոլ քանակով տրիէթիլամինի ներ-
կայությամբ: Համաձայն կենսաբանական ուսումնասիրությունների, կամայական
ընտրված երեք ծծումբ պարունակող միացությունները ցուցաբերում են բարձր անտի-
բակտերիալ ակտիվություն ստաֆիլոկոկների և դիֆերիալ ձողիկների նկատմամբ:
Առաջին անգամ իրականացվել է բրոմի 1,4-էլեկտրոֆիլ միացում չհագեցած ֆոսֆոնիո-
մային աղերին, մասնավորապես՝ տրիալկիլ -3-քլորբուտ-1,3-դիենիլֆոսֆոնիում բրո-
միդներին:*

**SYNTHESIS OF 4-S AND N-FUNCTIONALLY SUBSTITUTED
3-CHLOROBUT-2-ENYLTRIBUTYL- AND -TRIPHENYLPHOSPHONIUM
SALTS. 1,4-ELECTROPHYLIC ADDITION OF BROMINE
TO 1,3-DIENEPHOSPHONIUM SALTS**

**M. Zh. OVAKIMYAN, G. Ts. GASPARYAN, A. S. BICHAKHCHYAN,
A. S. POGHOSYAN, F. S. KINOYAN, R. V. PARONIKYAN and G. M. STEPANYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: marlena.ovakimyan@rambler.ru

A number of 4-alkanethio- and 4-N-3,5-dimethylpyrazole- and imidazole-3-chlorobut-2-enylphosphonium bromides have been synthesized in high yields by alkylation of alkanethioles, 3,5-dimethylpyrazole and imidazole with 3-chloro-4-bromobut-2-enyltriphenyl- and tributylphosphonium bromides in the presence of equimolar quantity of triethylamine. The high antibacterial activity of three randomly choosen synthesized sulfur-containing compounds has been revealed. For the first time 1,4-electrophilic addition of bromine to α,β -unsaturated phosphonium salts has been realized, in particular, by interaction of trialkyl-3-chlorobuta-1,3-dienylphosphonium bromides with bromine in chloroform the appropriate 1,4-addition products were obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Касухин Л.Ф., Броварец В.С., Смолий О.Б., Круз В.В., Будник Л.В., Драч Б.С. // ЖОХ, 1991, т. 61, вып. 12, с. 2679.
[2] McAllister P.R., Dotson M.J., Grim S.O., Hillman G.R. // J.Med.Chem., 1980, v. 23, №8, p. 862.

- [3] Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 516.
- [4] Лулукян Р.К., Овакимян М.Ж., Инджикян М.Г. // Арм.хим.ж., 1972, т. 25, №2, с. 123.
- [5] Овакимян М.Ж., Барсегян С.К., Погосян А.С., Кикоян Н.М., Инджикян М.Г. // ЖОХ, 2004, т. 74, вып. 12, с. 1992.
- [6] Keough P.T., Grayson M. // J.Org.Chem., 1964, v. 29, №3, p. 631.
- [7] Овакимян М.Ж., Погосян А.С., Мовсисян М.Л., Инджикян М.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 11, с. 1779.
- [8] Першин Я.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [9] Машковский М.Д. Лекарственные вещества. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [10] Лулукян Р.К., Овакимян М.Ж., Инджикян М.Г., Паносян Г.А. // Арм.хим.ж., 1981, т. 34, №6, с. 474.