

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ  
ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

**ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ ԶԱՐՈՒՀԻ ՀՐԱՆՏԻ**

**β-ԱՐՈՒԼՎԻՆԻԼՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ ԵՎ –  
ՊԻՐԻԴԻՆԻՆԻՍԲՐՈՄԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԲԻՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼՆԵՐԻ ՀԵՏ**

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

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

ԵՐԵՎԱՆ-2022

---

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

**ОВАКИМЯН ЗАРУИ ГРАНТОВНА**

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ β-АРОИЛВИНИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЙ  
И – ПИРИДИНИЙБРОМИДОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

ЕРЕВАН–2022

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

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ռայա Զահանի Խաչիկյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

Մուշեղ Սիրունի Սարգսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Վարդուի Սուրենի Հովսեփյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

«ԱՐԻԱԿ» կիրառական քիմիայի  
ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2022թ. դեկտեմբերի 9-ին ժամը 15<sup>00</sup> ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2022 թ. հոկտեմբերի 28-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական  
քարտուղար, քիմ. գիտ. թեկնածու, դոցենտ

Ն.Գ.Հոբոսյան

---

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

**Научный руководитель:**

доктор хим. наук

Рая Джаановна Хачикян

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук

Мушег Сирунович Саргсян

канд. хим. наук

Вардуи Суреновна Овсепян

**Ведущая организация:**

Институт прикладной химии «АРИАК»

Защита диссертации состоится 9-ого декабря 2022г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТИЦ ОФХНАН РА.

Автореферат разослан 28-ого октября 2022 г.

Ученый секретарь специализированного  
совета, канд. хим. наук, доцент

Обосян Н.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** (*E*)-(β-ароилвинил)трифенилфосфоний и – пиридинийбромиды, благодаря исключительной реакционной способности и высокой биологической активности, представляют большой интерес как с теоретической, так и с практической точек зрения. Систематические исследования в этой области могут привести как к выявлению закономерностей, связанных с особенностями реагирования этих классов соединений, так и к синтезу веществ, обладающих ценными свойствами.

В полученных соединениях в одной молекуле объединяются структурные мотивы различных биоактивностей, что позволяет ожидать новых интересных физикохимических и биологических свойств, не свойственных исходным системам.

В этом плане весьма актуальны исследования синтеза новых гетероциклических соединений с различными гетероатомами в молекулах как для дальнейшего развития химии гетероциклических соединений, так и поиска новых биологически активных соединений.

**Цель работы.** Изучение реакции взаимодействия (*E*)-(β-ароилвинил)трифенилфосфоний и – пиридинийбромидов с бинуклеофилами, в частности, гидросиламином, незамещенной и замещенными тиомочевинами, гидразинами, *o*-фенилендиамином с целью сравнения влияния на ход реакции, находящихся в одной группе периодической системы фосфора и азота, различающихся строением валентных оболочек. Целенаправленные исследования выявления способности к гетероциклизации полученных промежуточных интермедиатов, объединяющих в структуре комбинации различных пяти – и шестичленных гетероциклических систем, с атомами O, S, N.

Систематизация и обобщение результатов проведенных исследований, выяснение границ применимости обнаруженных новых синтетических подходов, для выявления перспективных направлений в области синтеза новых гетероциклических соединений.

Изучение биологических свойств, синтезированных соединений и установление связей между строением и биологической активностью, с целью получения новых активных соединений.

**Научная новизна.** Доказано, что независимо от природы заместителя в ароматическом ядре и растворителя, взаимодействие (*E*)-1-(β-ароилвинил)пиридинийбромидов с гидрохлоридом гидросиламина приводит к образованию смеси 3(5)-арил-1,2-оксазолов. Установлено, что реакция данных солей с тиомочевинной, ведущая к (*Z*)-2-[(β-ароилвинил)сульфанил]-4-арилпиримидинам, протекает через промежуточное образование производных 4-арилпиримидин-2-тиола. Установлен необычный ход реакции названных кетовинилпиридиниевых солей с N,N'-дифенилтиомочевинной, приводящей к образованию 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидов. Предложен химизм этой реакции и доказано, что в основе химизма обнаруженной гетероциклизации ключевую роль играет отщепляющийся в процессе реакции гидробромид пиридина, который и решает весь ход реакции.

Рассмотрено влияние электронных эффектов на возможность протекания гетероциклизации, и показано, что в отличие от арилкетовинилпиридиниевых солей, фосфорные аналоги реагируют с гидрохлоридом гидросиламина с образованием

оксимов, претерпевающих при взаимодействии с водной щелочью  $\alpha$ -фенильную миграцию. Обнаружено необычное реагирование (*E*)-( $\beta$ -ароилвинил)трифенилфосфонийбромидов с гидроклоридом гидразина, приводящее к образованию [(2-ароил)этил]-трифенилфосфониевых солей. Впервые установлено, что при взаимодействии данных солей с арилгидразинами в кислой среде, в полярном растворителе и при длительном нагревании, промежуточно образовавшиеся гидразоны подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации, приводя к (2,5-диарил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)трифенилфосфонийбромидам.

Впервые установлено образование фосфорзамещенных хиноксалинов при взаимодействии арилкетовинилфосфониевых солей с *o*-фенилендиамином. Предложен вероятный химизм этой реакции, включающий в себя необычное 1,2-внутримолекулярное дегидрирование, протекающее по четырехчленному циклическому механизму. Изучена реакция данных солей с тиомочевинами и установлено, что в апротонных растворителях они взаимодействуют как S-нуклеофилы. Предложена альтернативная схема протекающих реакций, включающая первоначальную атаку нуклеофила по карбонильной группе.

**Практическая ценность.** Разработан эффективный, принципиально новый альтернативный метод получения  $\beta$ -ароилвинилпиридиний и –трифенилфосфонийбромидов. Разработан удобный одностадийный метод синтеза ряда новых гетероциклических соединений, труднодоступных другими методами. С приемлемыми выходами синтезированы [(3-арил-3-гидроксиимино)проп-1-ен-1-ил]-трифенилфосфонийбромиды и [(3-гидроксиимино-3-арил)-1-фенилпропил]дифенилфосфиноксиды, представляющие потенциальный практический интерес в качестве высокоэффективных и высокоселективных экстрагентов драгоценных и переходных металлов. Показано, что ряд изученных веществ проявляют высокую антибактериальную активность. Изучение биологических свойств синтезированных соединений позволило вывести определенные корреляции между химической структурой и антибактериальной активностью и указать на целесообразность поиска новых более эффективных веществ в данных рядах.

**Публикации.** Основное содержание диссертационной работы изложено в 13 статьях и в 3-х докладах международных конференций.

**Апробация работы.** Результаты исследований докладывались на Международной конференции „Современные проблемы органической химии”, посвященной 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова – Новосибирск, НГУ, 5-9 июня, 2017, „VI Научной конференции Армянского химического общества“ (с международным участием)– Ереван, 7-11 октября, 2019.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 101 странице компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, теоретической, экспериментальной частей, выводов и списка цитируемой литературы (119 библиографических ссылок). Содержит 18 таблиц, 5 рисунков и приложение.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Широко изучены реакции фосфониевых и пиридиниевых солей с  $\beta$ -арилкетовинильной группировкой с различными нуклеофилами. Между тем

сравнительно мало работ посвящено изучению взаимодействия этих солей с бинуклеофилами.

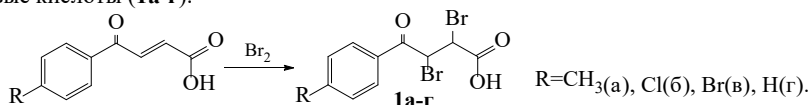
В этом плане весьма актуальны исследования синтеза новых гетероциклических соединений с различными гетероатомами в молекулах как для дальнейшего развития химии гетероциклических соединений, так и поиска новых биологически активных соединений.

В настоящее время более 90% новых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями, причем изучения связи между химической структурой и биологической активностью указывают на целесообразность продолжения поиска в этой области.

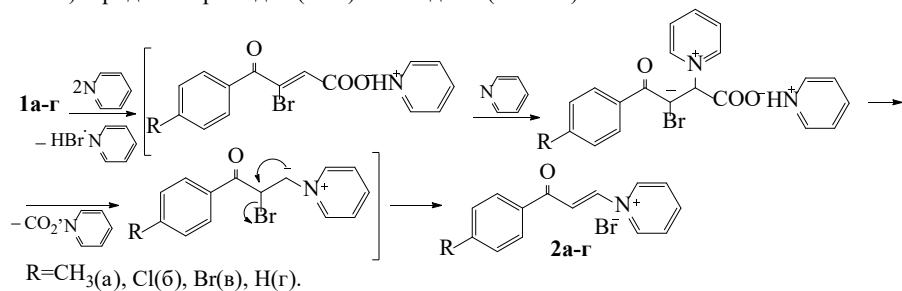
## 1. ПОЛУЧЕНИЕ $\beta$ -АРОИЛВИНИЛ- $\alpha$ -ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА И ТРИФЕНИЛФОСФИНА НА ОСНОВЕ $\beta$ -АРОИЛАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

Известными методами получить необходимые соли с большими выходами не удалось. Для этой цели разработан принципиально новый удобный метод синтеза (*E*)-(3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)пиридиний и –трифенилфосфонийбромидов на основе (*E*)- $\beta$ -ароилакриловых кислот. В отличие от всех известных методов, новая альтернативная стратегия заключается в том, что в молекулах (*E*)- $\beta$ -ароилакриловых кислот, которые сами по себе привлекают как своей реакционной способностью, так и синтетическими возможностями, были введены более электроноакцепторные группы, объединяющие в структуре комбинации различных функциональных групп, отличных от карбоксильной.

Бромированием  $\beta$ -ароилакриловых кислот получены  $\beta$ -ароил- $\alpha,\beta$ -дибромпропионовые кислоты (**1a-g**).

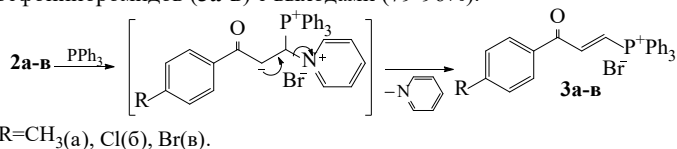


Взаимодействие пиридина с  $\beta$ -ароилдибромпропионовыми кислотами (**1a-g**) при соотношении 2:1 в кипящем ацетонитриле привело к образованию (*E*)-1-( $\beta$ -ароилвинил)пиридинийбромидов (**2a-g**) с выходами (53-98%).



Взаимодействие полученных (*E*)-1-( $\beta$ -ароилвинил)пиридинийбромидов с экви-

мольным количеством трифенилфосфина привело к образованию  $\beta$ -ароилвинилтрифенилфосфонийбромидов (**3а-в**) с выходами (79-96%).



Предлагаемый нами эффективный путь синтеза (*E*)- $\beta$ -ароилвинилпиридиний и –трифенилфосфонийбромидов (**2а-г**, **3а-в**) является удобным альтернативным методом.

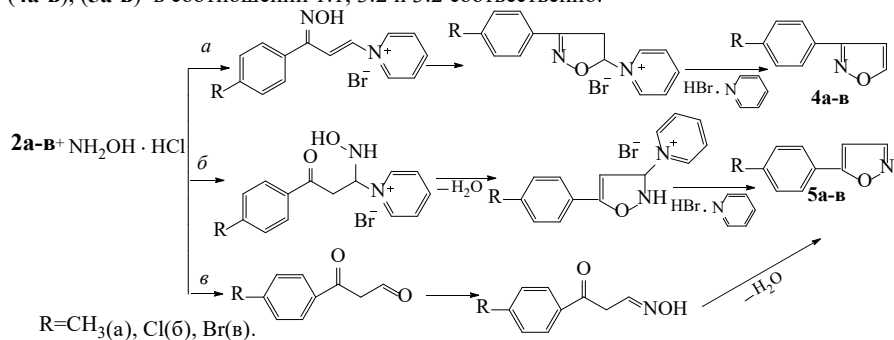
## 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БРОМИДОВ (*E*)-1-( $\beta$ -АРОИЛВИНИЛ)ПИРИДИНИЯ С ГИДРОХЛОРИДОМ ГИДРОКСИЛАМИНА

В связи с недостаточным исследованием реакции (*E*)-1-(ароилвинил)пиридиниевых солей с бинуклеофилами и имея в своем распоряжении эффективный метод синтеза указанных солей, мы обратились к некоторым их превращениям.

Нам казалось, что сравнение поведения исходных (*E*- $\beta$ -ароилакриловых кислот) и конечных (*E*- $\beta$ -ароилвинилпиридиниевых и – трифенилфосфониевых солей) соединений во взаимодействии с одними и теми же бинуклеофилами принесет скромный вклад в развитие химии ариленов.

Ранее было установлено, что взаимодействие гидрохлорида гидроксиламина с (*E*)- $\beta$ -ароилакриловыми кислотами протекает посредством атаки нуклеофила либо по карбонильной группе, либо по двойной связи. Направление реакции определяется природой заместителя в ароматическом ядре и природой растворителя.

Однако, взаимодействие (*E*)-1-( $\beta$ -ароилвинил)пиридинийбромидов с гидрохлоридом гидроксиламина в аналогичных условиях приводит к неожиданным результатам. Независимо от природы заместителя в ароматическом ядре в метаноле или ацетонитриле вместо ожидаемых продуктов конденсации по карбонильной группе или продуктов присоединения по двойной связи образуется смесь 3(5)-арил-1,2-оксазолов (**4а-в**), (**5а-в**) в соотношении 1:1, 3:2 и 3:2 соответственно.



Взаимодействие (*E*)-1-(β-ароилвинил)пиридинийбромидов с гидрохлоридом гидросиламина может протекать по трем независимым направлениям (*a*-*в*).

Путь *a*, ведущий к образованию 3-арил-1,2-оксазолов (**4а-в**), – это нуклеофильное присоединение по карбонильной группе с образованием оксима и последующее внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по двойной связи с отщеплением пиридина.

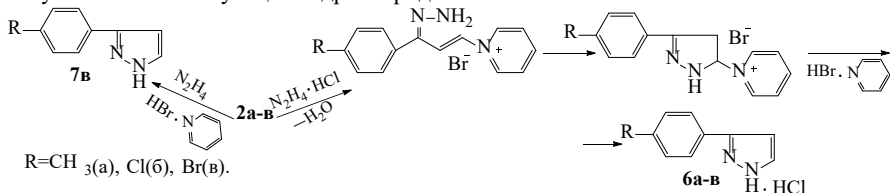
По пути *б* нуклеофил реагирует по двойной связи, а образующаяся затем енольная форма циклизуется в полукеталь, последующая дегидратация и отщепление пиридина приводят к соединениям (**5а-в**). Не исключен и другой путь образования соединений (**5а-в**) (*в*): первоначальный гидролиз исходных винилпиридиниевых солей с образованием соответствующих альдегидов, изомеризация и циклизация их оксимов до полукеталей и дегидратация последних.

Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и установлено рентгеноструктурным анализом (РСА).

Данные РСА кристалла смеси изомеров (**4в**, **5в**) показали, что в кристалле соотношение изомерных молекул (**4в**, **5в**) составляет 60:40.

### 3. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (*E*)-1-(β-АРОИЛ-ВИНИЛ)ПИРИДИНИЙБРОМИДОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

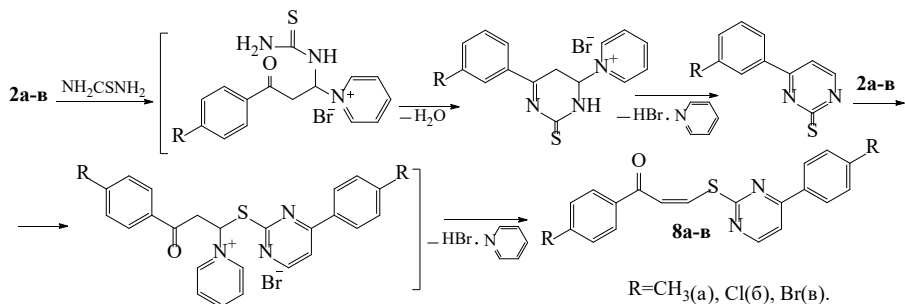
В результате взаимодействия (*E*)-1-(β-ароилвинил)пиридинийбромидов **2а-в** с гидрохлоридом и гидратом гидразина в среде ацетонитрил–вода или этанол–вода выделены производные пиразола, причем в реакции с гидрохлоридом гидразина получены соответствующие гидрохлориды.



Известно, что при взаимодействии (*E*)-β-ароилакриловых кислот с тиомочевинной в зависимости от температуры реакции, природы растворителя и катализатора могут образовываться соли β-ароилакриловых кислот с тиомочевинной, производные 2-иминогиазолидинона, тиогидантоины, тиазолидиндионы и *N,N'*-замещенные тиомочевины.

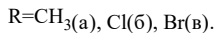
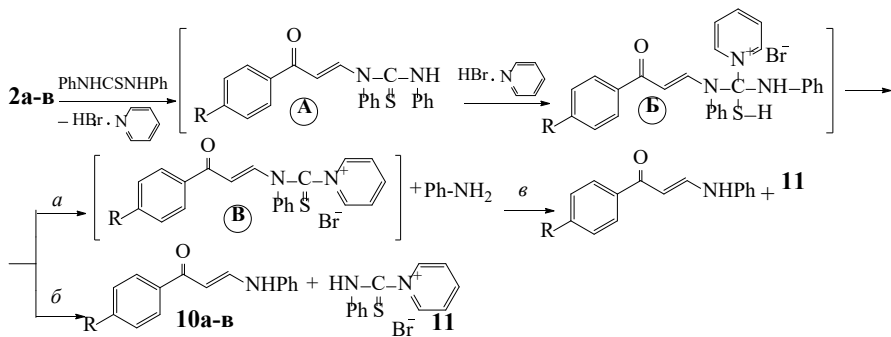
Иная картина наблюдалась при взаимодействии (*E*)-1-(β-ароилвинил)пиридинийбромидов **2а-в** с тиомочевинной. Вместо ожидаемых производных 1-гидро-2-сульфанилпиримидина и в ацетонитриле, и в толуоле, по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, взаимодействие приводит к (*Z*)-4-арил-2-[(β-ароилвинил)сульфанил]пиримидинам **8а-в**.

Для идентификации структур и отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C использованы методы двойного резонанса NOESY и HMQC.



Взаимодействие N,N'-дифенилтиомочевины с солями **2а-в** приводит к образованию 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидов **9а-в**, а сенаминокетоны **10а-в** и 1-(фенилкарбамотиоил)пиридинийбромид **11** выделены в качестве минорных продуктов реакции.

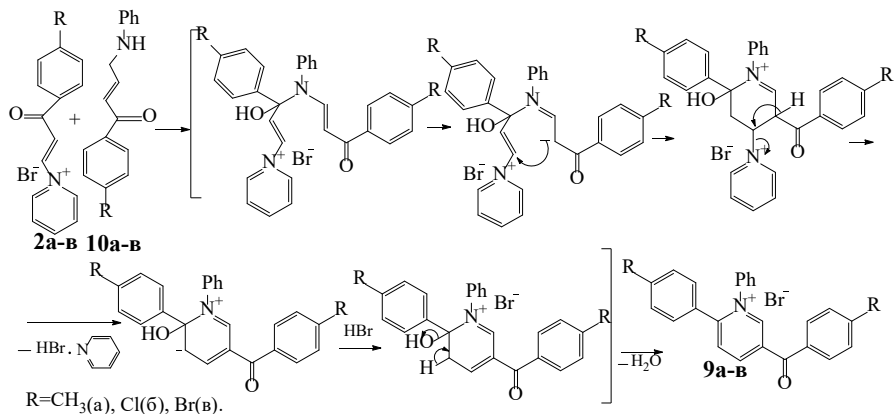
По всей вероятности, атака N,N'-дифенилтиомочевины начинается исключительно по двойной связи исходной соли **2**, причем нуклеофильным центром является атом азота. Интересно, что последующее отщепление гидробромид пиридина играет ключевую роль и решает весь ход реакции. Образовавшееся промежуточное соединение А, присоединяя гидробромид пиридина по связи С=S, превращается в соединение Б. Интермедиат Б в условиях реакции либо отщепляет анилин с образованием промежуточного соединения В (путь а), либо по пути б превращается в сенаминокетон **10** и 1-(фенилкарбамотиоил)пиридинийбромид **11**.



Аминолиз промежуточного соединения В анилином (путь б) также может привести к соединениям **10а-в**.

Полученные данные позволили однозначно подтвердить, что в условиях реакции образование 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидов **9а-в** является результатом взаимодействия соответствующих β-ароилвиниланилинов **10а-в** с исходными солями **2а-в**.





Как следует из схемы, соединения **10а–в** взаимодействуют не по двойной связи, а по карбонильной группе исходных солей **2а–в**. Промежуточные енамины, по всей вероятности, перегруппировываются в имины; далее карбанион бетаинового интермедиата атакует электрофильный центр у атома углерода в  $\alpha$ -положении по отношению к пиридиниевому катиону с последующим отщеплением пиридинийбромида. Затем происходит дегидратация с образованием солей **9а–в**.

Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и установлено РСА.

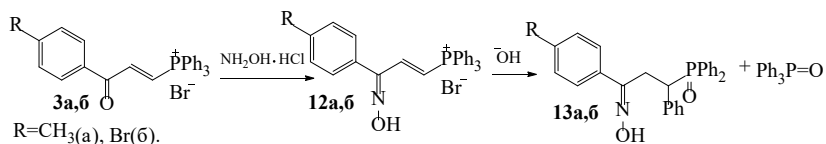
По результатам РСА, элементарная ячейка содержит две симметрично неэквивалентные молекулы, связанные друг с другом псевдоцентром инверсии (0.97, 0.62, 0.24), что, по-видимому, является причиной сдвоявания.

#### 4. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (*E*)-[(2-АРОИЛ)ЭТЕНИЛ]-ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙБРОМИДОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

Одной из задач данной работы было выяснение химизма осуществленных синтезов и сравнение поведения азота и фосфора на ход реакции в аналогичных условиях.

Взаимодействие (*E*)-[(2-ароил)этинил]трифенилфосфонийбромидов **3а,б** с гидроклоридом гидросиламина приводит исключительно к образованию смеси (*E*)-*син*- и -*анти*-оксимов **12а,б**, тогда как с пиридиниевыми аналогами образуется смесь 3(5)арил-1,2-оксазолов **4а-в**, **5а-в** вследствие протекания двух последовательных реакций 1,2- и 1,4-присоединения, с одной стороны, а с другой, вследствие первоначального нуклеофильного присоединения по двойной связи с дальнейшей трансформацией.

Замена в молекулах пиридиниевого катиона на фосфониевый после 1,2-присоединения, по всей вероятности, из-за сравнительно меньшего  $-I$ -эффекта фосфониевого катиона делает невозможным 1,4-внутримолекулярное нуклеофильное присоединение.

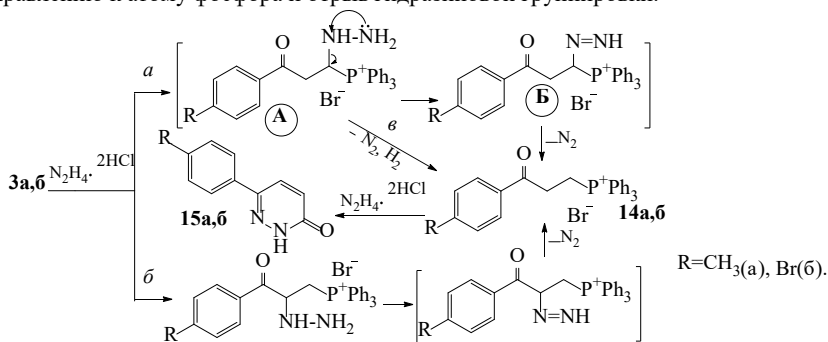


Безуспешной оказалась попытка гетероциклизации полученных оксимов под действием водной щелочи. Мы ожидали, что кроме двух конкурентных реакций – фенильной миграции и «парафинового» расщепления – существует также возможность гетероциклизации. Однако, из реакционной смеси с удовлетворительными выходами были выделены только продукты  $\alpha$ -фенильной миграции **13a,b** и трифенилфосфиноксид в качестве минорного продукта реакции.

В результате аналогичной реакции с гидроклоридом гидразина нам удалось выделить лишь [(2-ароил)этил]трифенилфосфониевые соли **14a,b** с выходами 34.8 и 32.5% и пиридазины **15a,b** (11 и 7%) соответственно.

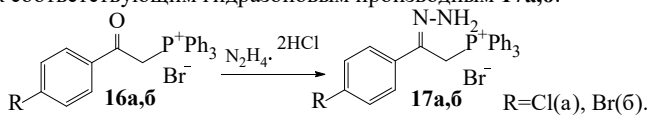
Последние по всем параметрам идентичны соединениям, полученным в литературе. Вероятно, соли **14a,b** в условиях реакции частично реагируют с гидразином, образуя пиридазины **15a,b**. После выделения соединений **14a,b** и **15a,b** нам не удалось идентифицировать вещества в оставшейся сложной смеси.

Химизм реакции, по-видимому, включает первоначальную атаку нуклеофила по  $\alpha$ -углеродному атому двойной связи с образованием промежуточных гидразинов А (путь *a*), которые, по всей вероятности, окисляются (кислородом воздуха) в соответствующие азосоединения Б. Последние весьма неустойчивы и разлагаются с образованием соединений **14a,b**. Кроме того, не исключена атака нуклеофила по  $\beta$ -углеродному атому (путь *b*) в связи с наличием у атома фосфора вакантных *d*-орбиталей, стабилизирующих за счет мезомерии промежуточно образующиеся илidy. Для получения соединений **14a,b** вполне приемлем также альтернативный путь *в*, предполагающий смещение неподеленной электронной пары азота по направлению к атому фосфора и отрыв гидразиновой группировки.



Приведенные выше результаты свидетельствуют о необычном протекании реакции четвертичных фосфониевых солей различного строения **3a,b** и **14a,b** с гидразином. Такое необычное поведение указанных солей наводит на мысль о последующем изучении аналогичных реакций с ароилметилтрифенилфосфониевыми солями **16a,b** гомологов  $\beta$ -ароилэтилтрифенилфосфониевых солей **14a,b**.

Взаимодействие ароилметилтрифенилфосфонийбромидов **16a,б** с гидразином приводит к соответствующим гидразоновым производным **17a,б**.



Из литературных данных известно, что гетероциклические соединения с атомом фосфора в цикле или в боковой цепи обладают биологической активностью. С этой целью мы попытались осуществить гетероциклизацию соединений **17a,б** действием 1*N* водного раствора щелочи при 0°C. Однако, вместо ожидаемых фосфор- и азотсодержащих гетероциклов были получены фосфониевые соединения, не содержащие, согласно данным элементного анализа, атомов азота и ионного галогена, а в ИК, ЯМР <sup>13</sup>C спектрах отсутствуют сигналы, характерные для карбонильной группы. По данным РСА установлено, что полученные соединения представляют собой фосфобетаины **18a,б** с отрицательным зарядом на атоме кислорода.

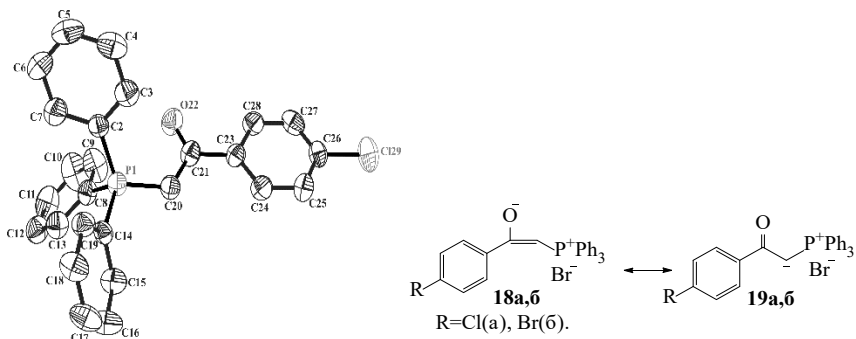


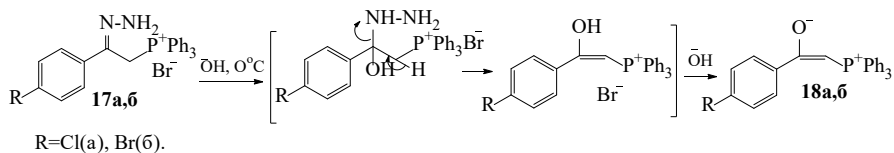
Рис.1 Структура молекулы **18a**.

Результаты рентгеноструктурных исследований **18a** показали, что молекула имеет *Z*-конфигурацию и представляет собой внутреннюю соль, где положительный заряд на атоме фосфора компенсируется отрицательным зарядом атома кислорода (рис. 1).

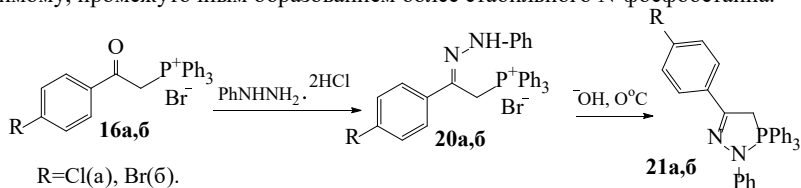
Отрицательный заряд в таких бетаинах мог бы быть стабилизирован за счет перемещения к фосфору с образованием илидов **19a,б**.

Однако, стабильность полученных нами бетаинов **18a,б** зависит, по всей вероятности, от заместителей в ароматическом ядре. Электроноакцепторные 4-заместители (Cl, Br) в ароматическом ядре увеличивают дефицит электронов на карбонильной группе и могут влиять на способность карбонильной группы к делокализации отрицательного заряда.

Образование фосфобетаинов **18a,б** представляется нам протекающей по нижеследующей схеме.

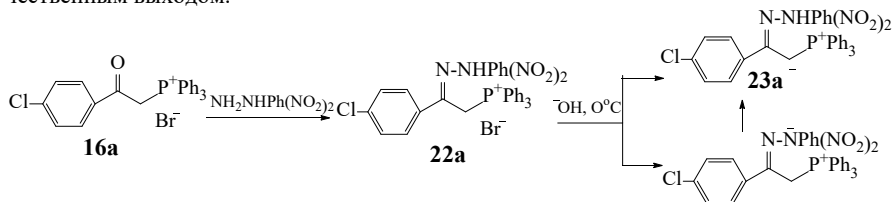


Оказалось, однако, что фенилгидразоны **20a,б** арилметилтрифенилфосфониевых солей **16a,б** под действием щелочи гетероциклизуются с образованием 1-фенил-3-[4-хлор(бром)фенил]-5-трифенилфосфодидазиролов (**21a,б**), что объясняется, по-видимому, промежуточным образованием более стабильного N-фосфобетаина.



Ранее было установлено, что 2,4-динитрофенилгидразоны β-ариолилтрифенилфосфониевых солей **14a-в** под действием щелочи образуют биполярные соединения с отрицательным зарядом на атоме азота и положительным фосфониевым центром.

Однако, при взаимодействии 2,4-динитрофенилгидразона 4-хлорбензоилметилтрифенилфосфоний бромид **22a** с водной щелочью вместо ожидаемого гетероцикла или стабильного N-фосфобетаина нами был выделен илид **23a** с почти количественным выходом.

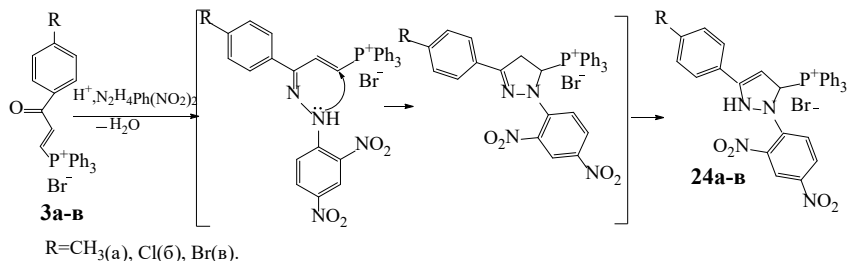


## 5. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ (E)-(3-АРИЛ-3-ОКСОПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)-ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙБРОМИДОВ С АРИЛГИДРАЗИНАМИ

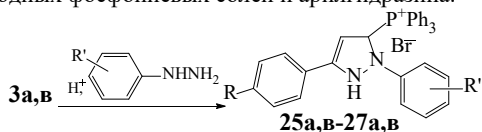
С целью расширения границы исследований обнаруженных реакций, а также в развитии исследований по изучению свойств β-арилкетовинилфосфониевых солей, проведены реакции с производными гидразина. Введение гидразиновой группировки в состав четвертичных кетовинилтрифенилфосфониевых солей, на наш взгляд, может привести к ценным исходным соединениям для получения комбинированных молекул, обладающих рядом полезных биологических свойств.

В литературе описано получение внутримолекулярноионоидных солей фосфония (фосфонийвинилазинхинонов) при действии оснований на арилгидразоны выше отмеченных солей. Присутствие в 2,4-динитрофенилгидразиновой группировке сильных электроотрицательных заместителей могло бы способствовать гетеро-

циклизации. Действительно, в кислой среде при длительном нагревании реагентов в смеси ацетонитрил-вода образуются замещенные пиразолы **24a-в** с выходами 51-74% соответственно.



Взаимодействие (3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфониевых солей **3a,в** с арилгидразинами различной основности также приводит к образованию замещенных пиразолов **25a,в-27a,в** с выходами 32–78%. Оказалось, что выход замещённых пиразолов зависит от используемого растворителя, продолжительности нагревания, структуры исходных фосфониевых солей и арилгидразина.



R= 4-CH<sub>3</sub>, R'=H (**25a**); R= 4-Cl, R'= H (**25b**); R= 4-CH<sub>3</sub>, R'= 4-NO<sub>2</sub> (**26a**);  
R= 4-Cl, R'= 4-NO<sub>2</sub> (**26b**); R= 4-CH<sub>3</sub>, R'= 2-COOH (**27a**); R= n-Cl, R'= 2-COOH (**27b**).

Получить монокристаллы, пригодные для РСА одного из соединений **24-27**, не удалось, поэтому для получения однозначного ответа о строении полученных соединений были проведены химические превращения, описанные в литературе. При взаимодействии соединений **24b**, **25a** и **26a** с водным раствором щелочи выделенные соединения по всем параметрам идентичны с исходными веществами, что подтверждает циклическое строение полученных нами соединений.

В литературе есть сообщение об образовании шестичленных производных 3-фенилтетрагидрохиноксалин-1,4-онов-2, при взаимодействии β-ароилакриловых кислот с замещенными *o*-фенилендиаминами.

Для сравнения поведения ариленонов с различными функциональными группами при взаимодействии с одними и теми же бинуклеофилами, а также с целью получения новых фосфорсодержащих гетероциклических соединений, несомненно, определенный интерес представляло изучение взаимодействия солей **3a-в** с *o*-фенилендиамином.

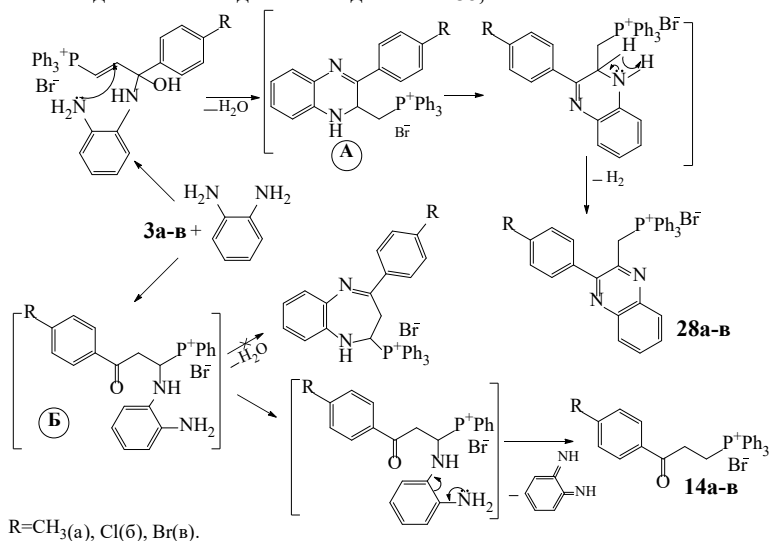
Мы полагали, что наличие в молекулах солей **3a-в** электрофильных центров различной природы благоприятствует образованию продуктов нуклеофильного присоединения и переходу к шести или семичленным аннелированным азотсодержащим гетероциклам. Однако, наряду с [(3-арил-1,4-хиноксалин-2-ил)метил]трифенил-

фосфонийбромиды **28а-в**, в качестве второго продукта реакции выделены соединения **14а-в**.

Полученные данные свидетельствуют о реализации двух независимых реакций. Одна из них начинается с атаки одной из аминогрупп по карбонильной группе с последующим присоединением второй аминогруппы по β-углеродному атому двойной связи и дегидратацией, приводящей к промежуточному соединению А. Последние дегидрируются с образованием соединений **28а-в** с выходами 27.7, 41 и 36.8% соответственно. Возможно, в условиях реакции промежуточно образующиеся дигидрохиноксалины А претерпевают ароматизацию путем элиминирования водорода, протекающего по четырехчленному циклическому механизму.

Другая реакция начинается с атаки нуклеофила по двойной связи с образованием интермедиата Б, который претерпевает дезаминирование с образованием соединений **14а-в** с выходами 44, 29 и 27% соответственно.

Можно предположить, что на направление двух конкурентных реакций влияет природа заместителя в ароматическом ядре исходных солей **3а-в**. По всей вероятности, электронодонорная метильная группа, понижающая электрофильность карбонильной группы, направляет атаку нуклеофила на двойную связь, увеличивая выход соединения **14а**, тогда как из бром- и хлорзамещенных производных со сравнительно большими выходами были выделены соединения **286,в**.



Строение и индивидуальность синтезированных веществ доказаны методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, а строение соединения **28а** подтверждено также данными РСА (рис. 2).

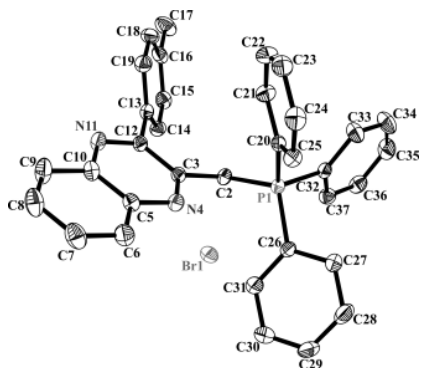


Рис. 2 Общий вид молекулы **28a** в кристалле.

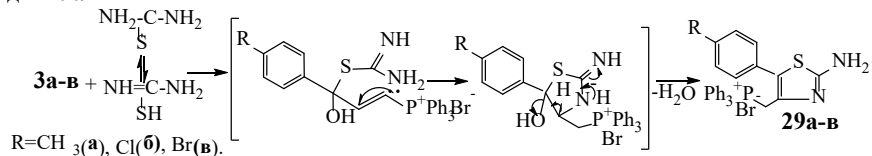
Согласно данным РСА, в молекуле [3-(4-метилфенил)хиноксалин-2-ил]метилтрифенилфосфонийбромида **28a** положительный заряд на атоме фосфора компенсируется отрицательным зарядом иона брома. Конформационные расчеты показали, что все циклические фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов не превышает 0.0227(2) Å. В трехмерной упаковке молекул межмолекулярные взаимодействия, в основном, обусловлены вандерваальсовыми силами.

Таким образом, установлено, что на направление реакции [(2-ароил)этинил]-трифенилфосфонийбромидов с бинуклеофилами решающим образом влияет как природа заместителя в ароматическом ядре, так и нуклеофильность реагента.

## 6. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ (*E*)- (3-АРИЛ-3-ОКСОПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙБРОМИДОВ С ТИОМОЧЕВИНАМИ

Нами доказано, что аналогично литературным данным, и тиомочевина, и N,N'-дифенилтиомочевина с β-арилкетовинилпиридинийбромидами в растворе ацетонитрила (толуола) взаимодействуют как N-нуклеофилы, приводящие вследствие дальнейшей трансформации к *Z*-2-[(β-ароилвинил)-тио]-4-арилпиримидинам и 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидам, соответственно.

Однако, взаимодействие тиомочевины с фосфорными аналогами **3a-в** приводит к образованию [2-амино-5-арилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромидов **29a-в**.



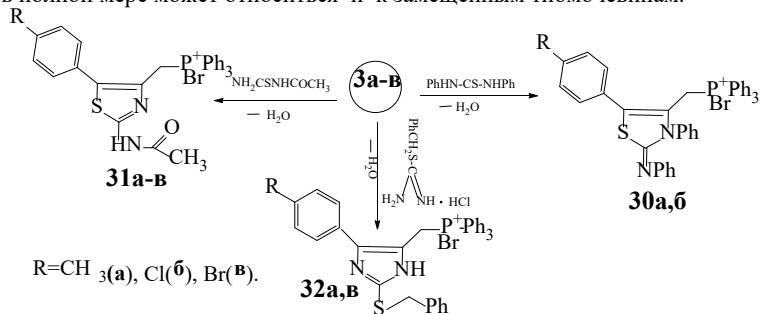
Авторами ряда работ было замечено, что при взаимодействии с кетовинилфосфониевыми солями атака нуклеофила происходит по  $\beta$ -углеродному атому по отношению к фосфору в противоположность  $\beta$ -хлорвинилкетонам и  $\beta$ -ацилвиниламмониевым солям. По их мнению, это связано с наличием у атома фосфора вакантных d-орбиталей. Авторами установлено, что аналогично, с  $\beta$ -атакой, взаимодействуют тиомочевина и тиоацетамид.

С другой стороны следует, однако, отметить, что, вследствие сильного  $-I$  эффекта трифенилфосфониевой группировки, этиленовая связь значительно дезактивирована и соль **3** практически не вступает в реакции электрофильного присоединения по этиленовой связи. На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что предположение авторов в пользу возможности вступления в реакцию нуклеофила с первоначальной атакой по  $\beta$ -углеродному атому двойной связи названных солей, обусловленной наличием у атома фосфора вакантных d-орбиталей, не может служить единственным аргументом. В качестве возможной альтернативы образования продуктов **29а-в**, теоретически не исключено протекание реакции с первоначальной атакой нуклеофила по карбонильному углеродному атому.

Как следует из предложенной схемы, по-видимому, тиомочевина изомеризуется в изотиомочевину с последующей атакой атома серы по карбонильному углеродному атому, осуществляется присоединение по Кневенагелю, далее идёт внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминной группы по  $\beta$ -углеродному атому двойной связи, сопровождающееся прототропной изомеризацией и дегидратацией, с образованием соединений **29а-в**.

Развивая исследования в этой области, способствующие расширению круга гетероциклических соединений, в реакциях использованы замещенные тиомочевины. Полученные соединения могут представлять не только самостоятельный биологический интерес, но и являться оригинальными исходными веществами для структурных модификаций, приводящих к новым биоактивным соединениям.

Осуществлены реакции солей **3а-в** с N,N'-дифенил-, N-ацилтиомочевинами, а также с S-бензилизотиомочевиной, приведшие к 2-фенилимино-3-фенил-5-[4-(метил-,бром-)фенилтиазол(1,3)-4-илметилтрифенилфосфонийбромидам (**30а,б**), 2-ациламино-5-[4-(метил-, бром-, хлор-)]фенилтиазол(1, 3)-4-илметилтрифенилфосфонийбромидам (**31а-в**), 2-бензилсульфанил-5-[4-(метил-,хлор-)]фенилимидазол(1,3)-4-илметилтрифенилфосфонийбромидам (**32а,в**) соответственно. Приведенная выше схема в полной мере может относиться и к замещенным тиомочевинам.





Обобщая результаты исследований взаимодействия солей β-арилкетовинилтрифенилфосфония и – пиридиния с различными бинуклеофилами можно заключить, что в соответствии с логикой изложенного материала, выявлен ряд структурных требований, обусловленных различным строением названных солей, определяющих ход реакции.

## **7. ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА БАЗЕ β-АРОИЛАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ, β-АРИЛКЕТОВИНИЛПИРИДИНИЙ И–ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙБРОМИДОВ**

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены в отношении штаммов грамположительных стафилококков (*aureus* 209p и *S aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55), контрольный препарат – фуразолидон.

В поисках новых биологически активных синтетических соединений простого строения, обладающих антибактериальной активностью и имеющих общность с природными антибиотиками, нами синтезированы некоторые новые соли β-ароилакриловых кислот с различными гетероциклическими аминами, в молекулах которых сохраняется фрагмент  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}$ , ответственный за антибактериальную активность. Предпочтение отдавалось тем аминам, которые обладают определённой терапевтической активностью, либо входят в структуру эффективных лекарственных веществ.

Изучение антибактериальной активности амин (иминиевых) солей (*E*)-β-толуилакриловой кислоты с аминотриазолом, хинолином, хинальдиновой кислотой, гармином, γ,γ'-дипиридиллом, а также других по характеру солей, в частности, β-ароилвинилтрифенилфосфоний и – пиридинийбромидов показали, что все изученные вещества проявляют высокую или равную с фуразолидином активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 25-30мм.

Из литературных данных известно, что α,β-непредельные кетоны, в которых карбонильная группа сопряжена с ароматическим радикалом, обладают бактериостатической активностью. С другой стороны, большинство синтетических пиридинов, пиримидинов и аминов, наряду с их природными производными, также широко применяются в качестве терапевтических средств.

Изучение противомикробной активности производных арилкетовинилтрифенилфосфониевых и –пиридинеых солей показало, что испытуемые вещества обладают различной степенью антибактериальной активности в отношении всех использованных штаммов микроорганизмов. При этом, большинство производных арилкетовинилпиридинийбромидов (*Z*-6-арил-2-[(β-ароилвинил)сульфанил]пиримидины, 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромиды) проявляют высокую активность, подавляя рост стафилококков в зоне диаметром 25-32 мм, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов их активность несколько понижена (d=20-29 мм). Исследование антибактериальной активности производных арилкетовинилтрифенилфосфонийбромидов показали, что они не проявляют существенной антибактериальной активности, за исключением оксимных производных, в зоне диаметром 20-25 мм.

## ВЫВОДЫ

1. Осуществлены реакции (*E*)-1-(ароилвинил)пиридинийбромидов с бинуклеофилами.
  - а) Впервые показано, что независимо от природы заместителя в ароматическом ядре и растворителя взаимодействие (*E*)-1-(ароилвинил)пиридинийбромидов с гидроксидом гидроксилamina приводит к образованию смеси 3(5)-арил-1,2-оксазолов.
  - б) Установлено, что реакция вышеназванных солей с тиомочевинной, ведущая к (*Z*)-2-[( $\beta$ -ароилвинил)сульфанил]-4-арилпиримидинам, протекает через промежуточное образование производных 4-арилпиримидин-2-тиола.
  - в) Установлен необычный ход реакции (*E*)-1-( $\beta$ -ароилвинил)пиридиновых солей с *N,N'*-дифенилтиомочевинной, приводящей к образованию 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидов. Однозначно подтвержден химизм этой реакции.
2. Изучены реакции (*E*)-( $\beta$ -ароилвинил)трифенилфосфонийбромидов с бинуклеофилами.
  - а) Показано, что в отличие от кетовинилпиридиновых солей, фосфониевые аналоги реагируют с гидроксидом гидроксилamina с образованием оксимных производных, претерпевающих при взаимодействии с водной щелочью  $\alpha$ -фенильную миграцию.
  - б) Обнаружено необычное реагирование (*E*)-( $\beta$ -ароилвинил)трифенилфосфониевых солей с гидроксидом гидразина, приводящее к образованию [(2-ароил)этил]трифенилфосфониевых солей.
  - в) Впервые синтезированы (2,5-диарил-2,3-дигидро-1*H*-пирозол-3-ил)трифенилфосфонийбромиды взаимодействием  $\beta$ -арилкетовинилтрифенилфосфонийбромидов с арилгидразинами.
  - г) Установлено образование фосфорзамещенных хиноксалинов при взаимодействии кетовинилфосфониевых солей с *o*-фенилендиамином. Предложен вероятный химизм этой реакции.
  - д) Осуществлены реакции (*E*)-( $\beta$ -ароилвинил)трифенилфосфониевых солей с тиомочевинами. Предложен альтернативный путь образования [2-амино-5-арилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромидов.
3. Разработан эффективный, принципиально новый альтернативный метод синтеза  $\beta$ -ароилвинилпиридиний и трифенилфосфонийбромидов.
4. Выявлен ряд соединений с антибактериальными действиями, что подтверждает перспективность дальнейших исследований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // Получение  $\beta$ -ароилвинил- $\alpha$ -производных трифенилфосфина и пиридина на основе  $\beta$ -ароилакриловых кислот // *ЖОХ*, 2014, Т. 84, Вып. 3, С. 453-456. DOI: 10.1134/S1070363214030177.

2. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // Взаимодействие бромидов транс-1-( $\beta$ -ароилвинил)пиридиния с гидрохлоридом гидроксилamina // *ЖОХ*. 2015, Т. 85, Вып. 5, С. 781-784. DOI: 10.1134/S1070363215050138.
3. Хачикян Р.Дж., Симонян А.Г., Манукян Р.С., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Товмасян Н.В., Инджикян М.Г. // Особенности взаимодействия дигалоген- и  $\beta$ -ароилдибромпропионовых кислот с трифенилфосфином и N-содержащими гетероароматическими соединениями и некоторые реакции полученных продуктов. // *Сб. трудов «Некоторые успехи органической и фармацевтической химии», Ереван, НТЦ ОФХ НАН РА, 2015, Вып. 2, С. 280-291*
4. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // Особенности взаимодействия (Е)-1-( $\beta$ -ароилвинил)пиридинийбромидов с бинуклеофилами // *ЖОХ*, 2016, Т. 86, Вып. 7, С. 1095-1101. DOI: 10.1134/S1070363216070070.
5. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // Особенности взаимодействия (Е)-[(2-ароил)этилен]трифенилфосфонийбромидов с бинуклеофилами // *ЖОХ*, 2017, Т. 87, Вып. 7, С. 1110-1116. DOI: 10.1134/S1070363217070106.
6. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Киноян Ф.С., Инджикян М.Г. // Выявление особенностей реагирования гидразонов 4-хлор (бром)бензоилметилтрифенилфосфоний бромидов со щелочью и алкилирование полученных о-фосфобетайнов // *Хим. ж. Армении*, 2014, Т. 67, № 2-3, С. 285-292.
7. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Геворкян Г.А. // Особенности реагирования гидразонов и оксимов моно- и бисароилметилтрифенилфосфоний бромидов при попытке гетероциклизации // *Хим. ж. Армении*, 2014, Т. 67, № 4, С. 456-463.
8. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Паносян Г.А. // Исследование реакций (Е)-(3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромидов с арилгидразинами // *ЖОХ*, 2019, Т. 89, Вып. 2, С. 218-222. DOI: 10.1134/S1070363219020087.
9. Овакимян З.Г. // Исследование реакций (Е)-( $\beta$ -ароилвинил)трифенилфосфонийбромидов с 2,4-динитрофенилгидразином // *Хим. ж. Армении*, 2018, Т. 71, № 1-2, С. 228-232.
10. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Синтез и биологическая активность солей полученных на основе  $\beta$ -ароилакриловых кислот // *Хим. фарм. ж.* // 2017, Т. 51, № 10, С. 85-88. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-10-22-25.
11. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Особенности реагирования  $\beta$ -ароилвинил- $\alpha$ -трифенилфосфоний и пиридинийбромидов с бинуклеофилами и изучение антибактериальной активности полученных соединений. // *Сб. трудов «Некоторые успехи органической и фармацевтической химии», Ереван, НТЦ ОФХ НАН РА, 2017, вып. 3, С. 91-103.*

12. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. и Бальян А.А. // Синтез и изучение антибактериальной активности производных арилвинилкетонов // *Хим. жс. Армении*, 2017, Т. 70, № 3, С. 384-388.
13. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Бальян А.А., Паносян Г.А. // Исследование реакций (E)-(3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромидов с производными тиомочевинами. // *Хим. жс. Армении* 2021, Т. 74. № 1-2, С.154-160.

## **ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ ԶԱՐՈՒՇԻ ՀՐԱՆՏԻ**

### **β-ԱՐՈՒԻԼՎԻՆԻԼՏՐԻՖՏԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ ԵՎ -ՊԻՐԻԴԻՆԻՈՒՄԲՐՈՄԻԴՆԵՐԻ ՓՈՆԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ ԲԻՆՈՒՎԵՆՖԻԼՆԵՐԻ ՀԵՏ**

#### **ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ**

Ուսումնասիրվել են (E)-(β-արոիլվինիլ)պիրիդինիում և -տրիֆենիլֆոսֆոնիումբրոմիդների փոխազդեցությունները բինուկլոֆիլների հետ, մասնավորապես, հիդրոքսիլամինի, չտեղակաված և տեղակաված հիդրազինների, թիոմիզանյութերի, օ-ֆենիլէնդիամինի հետ, նպատակ ունենալով համեմատել պարբերական համակարգի նույն խմբում գտնվող, բայց վալենտային թաղանթների տարբեր կառուցվածք ունեցող ազոտի և ֆոսֆորի ազդեցությունը ռեակցիայի ընթացքի վրա: Առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ արոիլվինիլպիրիդինումբրոմիդների և հիդրոքսիլամինի հիդրոքլորիդի փոխազդեցությունը բերում է 3(5)-1,2-օքսազոլների խառնուրդի առաջացմանը: Հիդրազինի հիդրոքլորիդի կամ հիդրազինի հետ վերոհիշյալ աղերը առաջացնում են պիրազոլի ածանցյալներ: Հաստատվել է, որ նշված աղերի և թիոմիզանյութի փոխազդեցության արդյունքում առաջանում են (Z)-2-[(β-արոիլվինիլ)սուլֆանիլ]-4-արիլպիրիմիդիններ, որոնց ստացումը պայմանավորված է միջանկյալ 4-արիլպիրիմիդին-2-թիոլի ածանցյալների առաջացմամբ: Նույն փոխազդեցությունը N,N'-դիֆենիլթիոմիզանյութի հետ տեղի է ունենում անսովոր ընթացքով, բերելով 2-արիլ-5-արոիլ-1-ֆենիլպիրիդինիումբրոմիդների առաջացմանը: Հաստատվել է, որ անջատված պիրիդինի հիդրոբրոմիդը կատարում է առանցքային դեր և որոշում է ռեակցիայի ողջ ընթացքը: Ցույց է տրվել, որ նմանակ արիլկետոնվինիլտրիֆենիլֆոսֆոնիումբրոմիդների և հիդրոքսիլամինի հիդրոքլորիդի փոխազդեցությունից առաջանում են օքսիմային ածանցյալներ, որոնք ջրային հիմքի ազդեցությամբ ենթարկվում են α-ֆենիլային միգրման:

Բացահայտվել է վերոհիշյալ չորրորդային ֆոսֆոնումային աղերի և հիդրազինի հիդրոքլորիդի փոխազդեցության անսովոր ընթացքը, որը բերում է

[(2-արոիլ)էթիլտրիֆէնիլֆոսֆոնիումային աղերի առաջացմանը: Առաջին անգամ հաստատվել է, որ նշված արիլկետովինիլֆոսֆոնիումային աղերը արիլ-հիդրազինների հետ թթվային միջավայրում, բւետային լուծիչում երկարատև տաքացման պայմաններում հետերոցիկլանում են, առաջացնելով (2,5-դիարիլ-2,3-դիհիդրո-(1*H*)-պիրազոլ-3-ի)տրիֆէնիլֆոսֆոնիումբրոմիդներ: Առաջին անգամ սինթեզվել են ֆոսֆորտեղակաված քինոքսալիններ, կետովինիլֆոսֆոնիումային աղերի հետ *o*-ֆենիլէնդիամինի փոխազդեցության արդյունքում: Առաջարկվել է քառանդամանի ցիկլիկ մեխանիզմով ընթացող 1,2-ներմուլեկուլային դեհիդրման ուղի: Իրականացվել է վերոհիշյալ աղերի հետ թիոմիզանյութի և նրա ածանցյալների փոխազդեցությունը և առաջարկվել [2-ամինո-5-արիլթիազոլ(1,3)-4-իլմեթիլտրիֆէնիլֆոսֆոնիումբրոմիդների առաջացման այլընտրանքային եղանակ:

Սինթեզված մի շարք նյութերի կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը թույլ է տվել որոշակի կապ գտնել քիմիական կառուցվածքի և հակաբակտերիալ ակտիվության միջև, որը հաստատում է այդ շարքերի կենսաբանորեն ավելի արդյունավետ նյութերի հետագա սինթեզի նպատակահարմարությունը:

## HOVAKIMYAN ZARUHI HRANT

### INTERACTION OF $\beta$ -AROYL VINYLTRIPHENYLPHOSPHONIUM AND – PYRIDINIUMBROMIDES WITH BUNUCLEOPHILES

#### SUMMARY

The reactions of interaction of (*E*)-( $\beta$ -aroylvinyl)triphenylphosphonium and pyridiniumbromides with binucleophiles, in particular, hydroxylamine, unsubstituted and substituted thioureas, hydrazines, *o*-phenylenediamine have been studied in order to compare the effect of phosphorus and nitrogen, located in the same group of the periodic system and differing in the structure of valence shells, on the course of the reaction. Of no less interest are the targeted investigations aimed at detecting the heterocyclization ability of the obtained intermediates comprising in their structure combinations of various five- and six-membered heterocyclic systems with O, S, N atoms. It is shown for the first time that regardless of the nature of the substituent in the aromatic nucleus and the solvent, the interaction of (*E*)-1-(aroylvinyl)pyridiniumbromides with hydroxylamine hydrochloride leads to the formation of a mixture of 3(5)-aryl-1,2-oxazoles. The interaction of (*E*)-1-( $\beta$ -aroylvinyl)pyridiniumbromides with hydrochloride and hydrazine hydrate in the acetonitrile-water or ethanol-water medium resulted in isolation of pyrazole derivatives. The reaction of the above-mentioned salts with thiourea, leading to (*Z*)-2-[( $\beta$ -aroylvinyl)sulfanyl]-4-arylpyrimidines, proceeds through the intermediate formation of 4-arylpyrimidine-2-thiol derivatives. An unusual course of the reaction of (*E*)-1-( $\beta$ -

aroylvinyl)pyridinium salts with N,N'-diphenylthiourea, leading to the formation of 2-aryl-5-aryl-1-phenylpyridiniumbromides, was established. The chemistry of this reaction is unambiguously confirmed and it has been proven that in the basis of the chemistry of the detected heterocyclization is pyridine hydrobromide, which is cleaved off in the course of the reaction; it plays a key role and decides the entire course of the reaction.

The influence of electronic effects on the possibility of heterocyclization is considered and it is shown that as distinct from ketovinylypyridinium salts, phosphorus analogs react with hydroxylamine hydrochloride with the formation of oxime derivatives that undergo  $\alpha$ -phenyl migration when interacting with aqueous alkali. An unusual reaction of (*E*)-( $\beta$ -aroylviny)triphenylphosphoniumbromides with hydrazine hydrochloride, leading to the formation of [(2-aryl)ethyl]triphenylphosphonium salts, has been detected. It has been established for the first time that upon the interaction of these salts with arylhydrazines in an acidic medium, in a polar solvent and with long-term heating the intermediately formed hydrazones undergo intramolecular heterocyclization, resulting in (2,5-diaryl-2,3-dihydro-(*1H*)-pyrozol-3-yl)triphenylphosphoniumbromides. The formation of phosphorus-substituted quinoxalines upon interaction of ketovinylyphosphonium salts with *o*-phenyldiamine was established for the first time. A probable chemistry of this reaction has been proposed, including an unusual 1,2-intramolecular dehydrogenation proceeding according to a four-membered cyclic mechanism. The reaction of these salts with thioureas was studied and it was found that in aprotic solvents they interacted as S-nucleophiles. An alternative scheme of the proceeding reactions has been proposed, including the initial attack of the nucleophile on the carbonyl group.

Studies of the antibacterial activity of a number of substances have shown that the investigated substances have antimicrobial properties of various degrees. The obtained data and some relationships revealed between the chemical structure and antibacterial activity indicate the advisability of continuation of the search for new, more efficient substances in these series.