

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ (*E*)-(3-АРИЛ-3-ОКСОПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)- ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙБРОМИДОВ С АРИЛГИДРАЗИНАМИ

© 2019 г. Р. Дж. Хачикян*, З. Г. Овакимян, Э. О. Карамян, Г. А. Паносян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Армении, Институт органической химии,
пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
e-mail: khachikyanraya@gmail.com

Поступило в Редакцию 19 июля 2018 г.
После доработки 19 июля 2018 г.
Принято к печати 26 июля 2018 г.

(*E*)-(3-Арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромиды взаимодействуют с арилгидразинами в кислой среде, образуя гидразоны, внутримолекулярная гетероциклизация которых приводит к (2,5-диарил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)трифенилфосфонийбромидам. Под действием бромистоводородной кислоты полученные четвертичные фосфониевые соли образуют насыщенные (3-арил-3-оксопропил)-трифенилфосфониевые соли.

Ключевые слова: (3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромиды, арилгидразины, пиразолы, нуклеофильное присоединение, гетероциклизация

DOI: 10.1134/S0044460X19020082

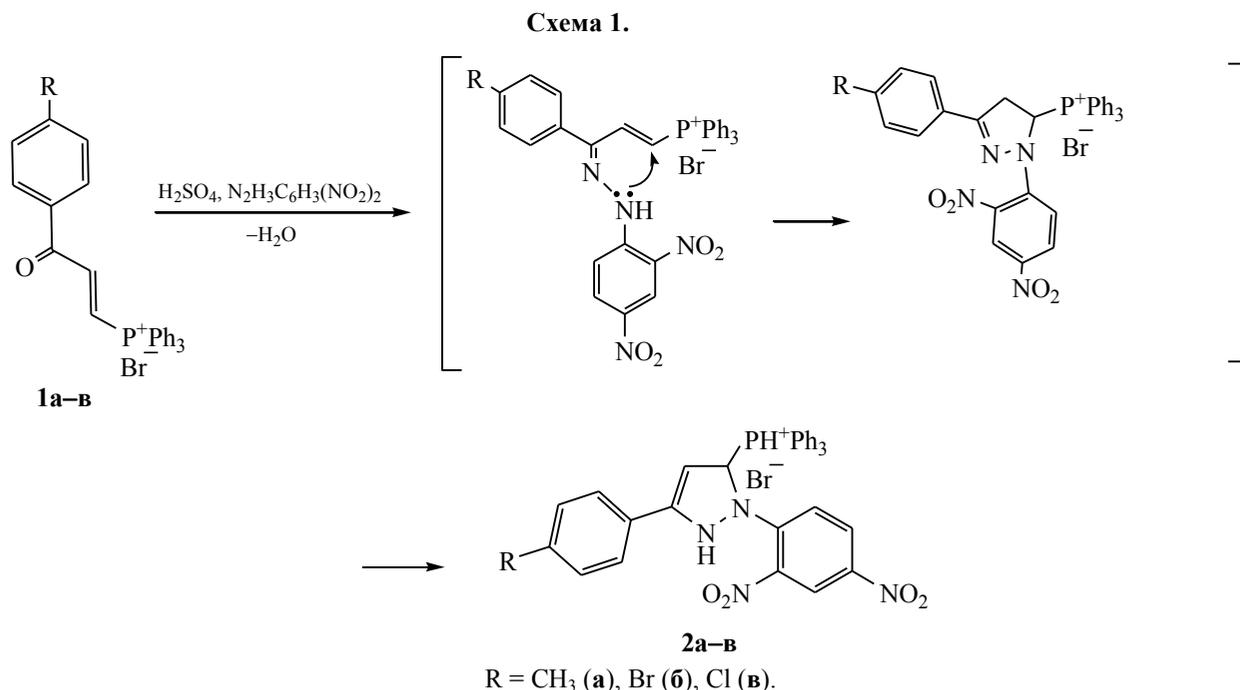
Четвертичные фосфониевые соли, в особенности их кетовинильные производные, характеризующиеся высокой реакционной способностью и разнообразными синтетическими возможностями, – удобные субстраты для получения функционально замещенных производных, обладающих широким спектром биологической активности. Помимо фосфониевой группировки, они содержат два активных центра – карбонильную и двойную углерод-углеродную связь. Как было показано ранее, все три реакционных центра вступают в характерные реакции, что было успешно использовано в ряде синтезов [1].

В развитие исследований по изучению свойств винилфосфониевых солей нами проведены реакции (3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфониевых солей с производными гидразина. Введение гидразиновой группировки в состав четвертичных кетовинилфосфониевых солей, на наш взгляд, может привести к ценным исходным соединениям для получения комбинированных молекул, обладающих рядом полезных биологических активных свойств.

В литературе описано получение внутримолекулярно-ионоидных солей фосфония – фосфоний-винилазинхинонов – при действии оснований на арилгидразоны (3-арил-, 3-фуранил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фосфониевых солей [2–4]. Присутствие в 2,4-динитрофенилгидразиновой группировке сильных электроотрицательных заместителей могло бы способствовать гетероциклизации. Действительно, в кислой среде при длительном нагревании реагентов в смеси ацетонитрил–вода с хорошими выходами образуются замещенные пиразолы **2а–в** (схема 1).

Реакция начинается с конденсации соединений **1а–в** с 2,4-динитрофенилгидразином по карбонильной группе, затем протекает внутримолекулярное нуклеофильное присоединение второй аминогруппы по углеродному атому двойной связи в α -положении к фосфониевому катиону. Реакция завершается прототропной изомеризацией, приводящей к образованию производных пиразола **2а–в** (табл. 1).

Взаимодействие (3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфониевых солей **1а, в** с арилгидразинами



различной основности приводит к образованию замещенных пиразолов **3а-е** с выходами 32–60% (схема 2, табл. 1). Состав и строение полученных соединений подтверждены данными ЯМР (табл. 2).

Получить монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа одного из соединений **2а-в** и **4а-е**, не удалось, поэтому для получения однозначного ответа о строении полученных соединений были проведены химические превращения, описанные в работах [2–4]. При взаимодействии соединений **2б**, **4а** и **4б** с водным раствором щелочи выделенные соединения по всем параметрам идентичны исходными веществами, что

подтверждает циклическое строение полученных нами соединений.

В кетовинилфосфониевых солях связь C=C значительно дезактивирована из-за сильного $-I$ -эффекта трифенилфосфониевой группировки, вследствие чего попытки провести взаимодействие с нуклеофилами не увенчались успехом.

В продолжение изучения активности двойной связи соединений **1а-в** мы провели реакцию с бромистоводородной кислотой. Реакцию проводили при нагревании в апротонных неполярных и полярных растворителях (бензол, ацетонитрил). Для α,β -ненасыщенных кетонов, содержащих в

Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **2а-в**, **4а-е**

№	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			N	Br		N	Br
2а	51.2	200–202	8.41	11.53	C ₃₄ H ₂₈ BrN ₄ O ₄ P	8.39	11.99
2б	74.0	209–210	7.53	21.55	C ₃₃ H ₂₅ Br ₂ N ₄ O ₄ P	7.65	21.85
2в	70.6	220–222	8.00	11.79	C ₃₃ H ₂₅ BrClN ₄ O ₄ P	8.14	11.63
4а	48.8	181–182	5.01	13.64	C ₃₄ H ₃₀ BrN ₂ P	4.85	13.86
4б	78.2	191–192	4.37	13.14	C ₃₃ H ₂₇ BrClN ₂ P	4.68	13.38
4в	46.9	190–191	7.01	12.54	C ₃₄ H ₂₉ BrN ₃ O ₂ P	6.75	12.86
4г	71.0	203–204	6.47	12.49	C ₃₃ H ₂₆ BrClN ₃ O ₂ P	6.53	12.45
4д	32.3	211–212	4.72	12.56	C ₃₅ H ₃₀ BrN ₂ O ₂ P	4.50	12.88
4е	60.0	245–246	4.31	12.27	C ₃₄ H ₂₇ BrClN ₂ O ₂ P	4.36	12.47

Таблица 2. Данные спектроскопии ЯМР (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3) для соединений **2а-в** и **4а-е**

№	δ , м. д. (J , Гц)	$\delta_{\text{С}}$, м. д. (J , Гц)	δ_{P} , м. д.
2а	2.47 с (3H, CH ₃), 7.18 с (1H, =CH), 7.25 уш. с (1H, CH), 7.49–7.53 м (2H) и 7.54–7.58 м (2H, C ₆ H ₄), 7.72–7.85 м (12H) и 7.91–7.98 м (3H, PPh ₃), 8.00 д (1H, H ⁶ , C ₆ H ₃ , $J = 9.5$), 8.44 д. д (1H, H ⁵ , C ₆ H ₃ , $J = 9.5, 2.6$), 8.81 д (1H, H ³ , C ₆ H ₃ , $J = 2.6$), 11.21 с (1H, NH)	21.1 (CH ₃), 113.2 д (PCH, $J_{\text{PC}} = 87.4$), 116.7 (C ⁶ , C ₆ H ₃), 117.9 д (3C ⁱ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 90.9$), 122.5 (C ³ , C ₆ H ₃), 125.5 (2CH, C ₆ H ₄), 128.2 (2CH, C ₆ H ₄), 130.3 д (3C ^o , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 12.8$), 130.7 (2CH, C ₆ H ₄), 131.3, 134.1 д (3C ^u , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 10.8$), 134.3, 135.2 д (3C ⁿ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 2.8$), 138.9, 140.6, 142.9, 151.9 д (=CNH, $J_{\text{PC}} = 24.8$), 153.0 д (=CH, $J_{\text{PC}} = 6.8$)	25.76
2б	27.13–7.33 м (2H, =CH–CH), 7.57–7.62 м (2H, C ₆ H ₄), 7.68–8.00 м (18H, Ph), 7.99 д (1H, H ⁶ , C ₆ H ₃ , $J = 9.5$), 8.44 д. д (1H, H ⁴ , C ₆ H ₃ , $J = 9.4, 2.6$), 8.80 д (1H, H ² C ₆ H ₃ , $J = 2.6$), 11.08 с (1H, NH)	113.5 д (CHP, $J_{\text{PC}} = 87.8$), 116.7 (C ⁶ , C ₆ H ₃), 117.8 д (3C ⁱ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 91.1$), 122.5 (C ³ , C ₆ H ₃), 124.6, 127.7, 130.1, 130.3 (C ⁵ , C ₆ H ₃), 130.3 д (3C ^o , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 12.8$), 130.7 (2CH, C ₆ H ₄), 133.2 (2CH, C ₆ H ₄), 134 д (3C ^u , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 10.8$), 135.2 д (3C ⁿ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 2.9$), 139.1, 142.8, 150.8 д (=CNH, $J_{\text{PC}} = 25.2$), 152.5 д (=CH, $J_{\text{PC}} = 6.3$)	21.44
2в^а	6.68 д. д (1H, CHP, $J_{\text{PH}} = 18.9$, $J_{\text{HH}} = 17.1$), 7.43 д. д (1H, CHP, $J_{\text{PH}} = 20.5$, $J_{\text{HH}} = 17.1$), 7.66–7.85 м (12H) и 7.92–7.98 м (3H, PPh ₃), 8.15 д (1H, H ⁶ , C ₆ H ₃ , $J = 9.5$), 8.42 д. д (1H, H ⁵ , C ₆ H ₃ , $J = 9.5, 2.6$), 9.05 д (1H, H ³ , C ₆ H ₃ , $J = 2.6$), 11.32 с (1H, NH)	112.7 д (CHP, $J_{\text{PC}} = 88.9$), 116.9 (C ⁶ , C ₆ H ₃), 117.6 д (3C ⁱ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 91.4$), 121.9 (C ³ , C ₆ H ₃), 126.9, 129.7 (C ⁵ , C ₆ H ₃), 130.0 д (3C ^o , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 13.0$), 130.1 (2CH, C ₆ H ₄), 130.1 (2CH, C ₆ H ₄), 131.1, 133.8 д (3C ^u , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 10.7$), 134.9 д (3C ⁿ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 2.9$), 135.9, 139.1, 142.6, 150.1 д (=CNH, $J_{\text{PC}} = 24.7$), 152.7 д (=CH, $J_{\text{PC}} = 6.5$)	21.30
4а	2.50 с (3H, CH ₃), 6.26 д. д (1H, PCH, $J = 19.5, 16.9$), 6.86 т. т (1H, H ⁴ , Ph, $J = 6.8, 1.6$), 7.14 д. д (1H, =CH, $J = 21.2, 16.9$), 7.15–7.23 м (4H, Ph), 7.30–7.35 м (2H, C ₆ H ₄), 7.43–7.48 м (2H, C ₆ H ₄), 7.65–7.81 м (12H, PPh ₃), 7.88–7.94 м (3H, PPh ₃), 9.69 с (1H, NH)		21.20
4б	6.35 д. д (1H, PCH, $J = 18.5, 16.9$), 6.87 т. т (1H, H ⁴ , Ph, $J = 7.0, 1.5$), 7.11 д. д (1H, =CH, $J = 21.4, 16.9$), 7.13–7.24 м (4H, Ph), 7.44–7.49 м (2H, C ₆ H ₄), 7.62–7.67 м (2H, C ₆ H ₄), 7.65–7.81 м (12H, PPh ₃), 7.88–7.94 м (3H, Ph), 9.92 с (1H, NH)	100.7 д (PCH, $J_{\text{PC}} = 95.1$), 114.3 (2CH, C ^o , C ₆ P ₃), 118.6 (3C ⁱ , PPh ₃) 121.5 (CH), 128.3 (2CH), 128.5, 129.8 (2CH), 129.9 д (3C ^o , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 12.8$), 130.9 (2CH), 133.5 д (3C ^u , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 11.8$), 134.5, 134.6 д (3C ⁿ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 2.5$), 140.4 д ($J_{\text{PC}} = 24.9$), 142.8, 155.6 д ($J_{\text{PC}} = 6.8$)	21.30
4в	2.43 с (3H, CH ₃), 6.71 д. д (1H, CH, $J = 18.9, 17.0$), 7.14 д.д (1H, =CH, $J = 21.6, 17.0$), 7.33–7.48 м (6H, C ₆ H ₄), 7.67–7.95 м (15H, PPh ₃), 8.09–8.14 м (2H, C ₆ H ₄ NO ₂), 10.44 с (1H, NH)		21.40
4г	6.18 д. д (1H, PCH, $J = 19.4, 16.9$), 7.32 д. д (1H, =CH, $J = 20.6, 16.9$), 7.34–7.39 м (2H, C ₆ H ₄), 7.42–7.47 м (2H, C ₆ H ₄), 7.56–7.64 м (6H, PPh ₃), 7.66–7.71 м (2H, C ₆ H ₄), 7.72–7.80 м (3H, PPh), 7.87–7.93 м (3H, PPh ₃), 8.06–8.11 м (2H, C ₆ H ₄ NO ₂), 9.29 с (1H, NH)	106.6 д (PCH, $J_{\text{PC}} = 93.6$), 114.7 (2CH, C ₆ H ₄), 118.3 д (3C ⁱ , PPh ₃ , $J = 91.7$) 125.8 (2CH, C ₆ H ₄), 127.5, 131.1 д (3C ^o , PPh ₃ , $J = 13.1$), 131.2 (2CH, C ₆ H ₄), 131.4 (2CH, C ₆ H ₄), 134.2 д (3C ^u , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 10.6$), 136.0 д (3C ⁿ , PPh ₃ , $J_{\text{PC}} = 2.9$), 137.2, 142.6, 145.4 д ($J_{\text{PC}} = 24.4$), 148.4, 156.2 д (CNH, $J_{\text{PC}} = 6.5$)	18.18
4д	2.44 с (3H, CH ₃), 6.60 д. д (1H, PCH, $J = 18.8, 17.0$), 6.90 д. д. д (1H, C ₆ H ₄ COO, $J = 7.8, 7.2, 1.0$), 7.20 д. д (1H, =CH, $J = 21.5, 17.0$), 7.32–7.40 м и 7.50–7.58 м (6H, C ₆ H ₄ COO + C ₆ H ₄ Cl), 7.65 д. д (1H, C ₆ H ₄ COO, $J = 8.6, 1.0$), 7.70–8.00 м (15H, PPh ₃) 11.80 с (1H, NH), 13.00 уш. с (1H, COOH)		21.28

Таблица 2. (Продолжение)

№	δ , м. д. (J , Гц)	δ_C , м. д. (J , Гц)	δ_P , м. д.
4e	6.70 д. д (1H, РСН, $J = 18.5, 17.0$), 6.90 д. д. д (1H, C_6H_4COO , $J = 7.9, 7.2, 1.0$), 7.15 д. д (1H, =СН, $J = 21.4, 17.0$), 7.44 д. д. д (1H, C_6H_4COO , $J = 8.6, 7.4, 1.4$), 7.50–7.55 м (2H, C_6H_4Cl), 7.65 д. д (1H, C_6H_4COO , $J = 8.6, 1.0$), 7.68–7.86 м (14H) и 7.89–7.96 м (3H, $PPh_3 + C_6H_4Cl$), 11.81 с (1H, NH)	104.8 д (РСН, $J_{PC} = 92.3$), 112.4, 113.2, 118.3 д ($3C^i$, PPh_3 , $J_{PC} = 91.0$), 120.0, 128.3, 129.9 д ($3C^o$, PPh_3 , $J_{PC} = 13.0$), 130.0 (2СН, C_6H_4Cl), 130.3 (2СН, C_6H_4Cl), 130.9, 133.6 д ($3C^m$, PPh_3 , $J_{PC} = 10.7$), 134.7 д ($3C^n$, PPh_3 , $J_{PC} = 2.9$), 134.8, 143.7 д ($J_{PC} = 25.1$), 144.5, 154.2 д (СNH, $J_{PC} = 6.3$), 169.4 (COOH)	21.40

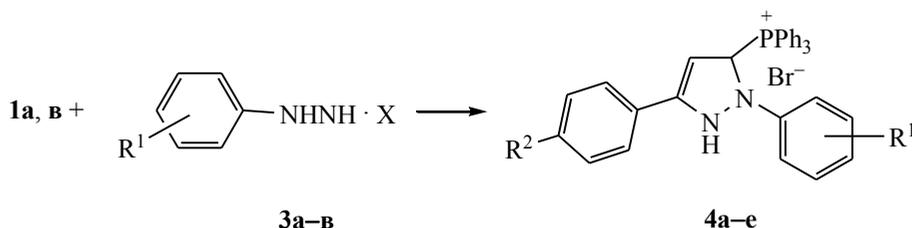
^a В CD_2Cl_2 .

γ -положении арильные заместители, предпочтительно сопряженное присоединение. Однако вместо продуктов гидробромирования при взаимодействии в бензоле нами были с хорошими выходами выделены насыщенные соли – (3-арил-3-оксопропил)трифенилфосфонийбромиды **5a–v** (схема 3). Их образование происходит, по всей

вероятности, по схеме, включающей промежуточное образование интермедиата А.

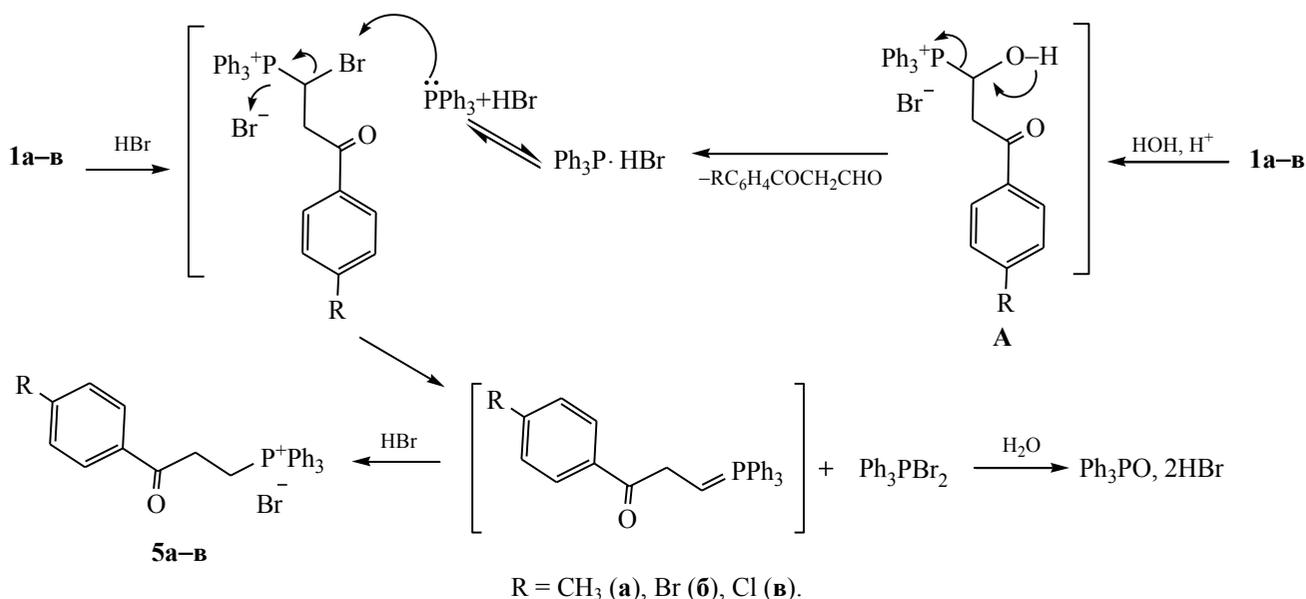
Таким образом, исследованы реакции (E)-(3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромидов с арилгидразинами в кислой среде. Показано, что на результат и ход реакции существенное влияние

Схема 1.



X = HCl (**3a**), H_2SO_4 (**3b**); $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ (**4a**), Cl (**4b**); $R^1 = 4-NO_2$, $R^2 = CH_3$ (**4b**), Cl 4- NO_2 (**4r**); $R^1 = 2-COOH$, $R^2 = CH_3$ (**4d**), Cl (**4e**).

Схема 3.



оказывают природа растворителя, продолжительность реакции, строение исходных фосфониевых солей и арилгидразинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты при 303 К на приборе Mercury-300 Varian с рабочими частотами 300.08, 75.46 и 121.75 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H и ^{13}C) и H_3PO_4 (^{31}P). Для отнесения сигналов были использованы методы двойного резонанса, DEPT, HMQC, NOESY. Температуры плавления определяли на нагревательном столике Voetius. Элементный анализ выполняли методом Дюма-Прегля для N и титрованием для Br.

Соединения **1a–в** получены по методике [5].

(2,5-Диарил-2,3-дигидро-1H-пиразол-3-ил)трифенилфосфонийбромиды (2a–в, 4a–е). К ацетонитрильному раствору 0.5 ммоль (3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромида **1a–в** прибавляли 0.5 ммоль соли соответствующего арилгидразина в минимальном количестве воды. Полученную смесь кипятили 30–32 ч. Осадок отфильтровывали. Продукты реакции из ацетонитрильного фильтрата переосаждали диэтиловым эфиром. После декантирования растворителей оставшийся вязкий осадок растворяли в хлороформе, сушили MgSO_4 и переосаждали диэтиловым эфиром. Образовавшийся желтоватый осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Физико-химические характеристики и данные спектроскопии ЯМР приведены в табл. 2.

(3-Арил-3-оксопропил)трифенилфосфоний-бромиды (5a–в). К бензольному раствору 0.6 ммоль соли **1a–в** прибавляли 0.35 мл (1.8 ммоль) 41%-ого раствора бромистоводородной кислоты. Полученную смесь кипятили 12 ч. После удаления растворителей в вакууме, остаток дважды переосаждали смесью $\text{CH}_3\text{CN}-\text{Et}_2\text{O}$, 1:10. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход 0.1 г (69%, **5a**), 0.12 г (72.6%, **5b**), 0.13 г (84%, **5в**). Физико-химические характеристики и данные спектроскопии ЯМР полученных соединений соответствуют приведенным в работе [1].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 7. С. 1110; Khachikyan R.Dzh., Ovakimyan Z.G., Panosyan G.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 7. P. 1503. doi 10.1134/S1070363217070106
2. Мегера И.В., Шевчук М.И. // ЖОХ. 1976. Т.46. Вып. 10. С. 2220.
3. Мегера И.В., Лебедев Л.Б., Шевчук М.И. // ЖОХ. 1981. Т. 51. Вып. 1. С. 54.
4. Шевчук М.И., Братенко М.К., Чернюк И.Н., Мосейчук М.Г. // ЖОХ. 1987. Т. 57. Вып. 5. С. 1059.
5. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 3. С. 453; Khachikyan R.Dzh., Ovakimyan Z.G., Panosyan G.A., Indzikyan M.G // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 3. P. 511. doi 10.1134/S1070363214030177

Reactions of (*E*)-(3-Aroyl-3-oxoprop-1-en-1-yl)triphenylphosphonium Bromides with Arylhydrazines

R. Dzh. Khachikyan*, Z. G. Ovakimyan, E. O. Karamyan, and G. A. Panosyan

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Sciences of Armenia, Institute of Organic Chemistry, pr. Azatutyan 26, Yerevan, 0014 Armenia
*e-mail: khachikyanraya@gmail.com

Received July 19, 2018; revised July 19, 2018; accepted July 26, 2018

(*E*)-(3-Aryl-3-oxoprop-1-en-1-yl)triphenylphosphonium bromides reacted with arylhydrazines in an acidic medium to form hydrazones, the intramolecular heterocyclization of which led to the formation of (2,5-diaryl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)triphenylphosphonium bromides. Under the action of hydrobromic acid, the resulting quaternary phosphonium salts produced saturated (3-aryl-3-oxopropyl)triphenylphosphonium salts.

Keywords: (3-aryl-3-oxoprop-1-en-1-yl)triphenylphosphonium bromides, arylhydrazines, pyrazoles, nucleophilic addition, heterocyclization