

РЕАКЦИИ (1-БРОМЭТЕНИЛ)(ДИФЕНИЛ)- ФОСФИНОКСИДА С NH-, OH- И SH- НУКЛЕОФИЛАМИ

© 2021 г. М. Ж. Овакимян, Г. Ц. Гаспарян, А. С. Погосян, А. С. Бичахчян*, Л. В. Дердзян,
Г. М. Степанян, Р. Е. Мурадян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, Институт органической химии,
пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
e-mail: arpenikb@mail.ru

Поступило в Редакцию 28 апреля 2021 г.

После доработки 21 июня 2021 г.

Принято к печати 23 июня 2021 г.

Исследованы реакции (1-бромэтил)(дифенил)фосфиноксида с NH-, OH-, SH-нуклеофилами. Взаимодействие фосфиноксида со спиртами и алкантиолами приводит к образованию продуктов присоединения, в то время как в реакциях с пиразолом, имидазолом и триазолом образуются 2-(азол-1-ил)производные (E)-(винил)(дифенил)фосфиноксида. Изучена антибактериальная и противоопухолевая активность исходного фосфиноксида и его полученных производных.

Ключевые слова: (1-бромэтил)(дифенил)фосфиноксид, нуклеофильное присоединение, алкантиол, пиразол, имидазол, спирты

DOI: 10.31857/S0044460X21080102

Оксиды третичных фосфинов, относящиеся к одному из важнейших классов соединений P(V), обладают биологической активностью [1–5] и находят широкое применение в качестве комплексообразователей, экстрагентов солей металлов, мономеров [6–10]. Согласно имеющимся литературным данным, присутствие функциональных групп, способных образовывать координационные связи с ионом металла, повышает эффективность и избирательность комплексообразования фосфиноксидов [11]. Имеется небольшое число работ, посвященных реакциям нуклеофильного присоединения, в частности тиофенола, дифенилфосфиноксида, 2,3-диметилбутадиена и реактива Гриньяра, к [1-бром(хлор)этил](дифенил)фосфиноксиду, полученному из (винил)(дифенил)фосфиноксида [12–14]. (1-Бромэтил)(дифенил)фосфиноксид **1** в условиях радикального галогенирования образует продукт бромирования –

(1,1,2-трибромэтил)(дифенил)фосфиноксид – и легко вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с метанолом в присутствии гидроксида натрия, приводя с количественным выходом к (1-бром-2-метоксиэтил)(дифенил)фосфиноксиду [15].

С целью синтеза дифенилфосфорилпроизводных, включающих гетероатомы, нами изучены реакции фосфиноксида **1** с N-, O-, S-нуклеофилами. Фосфиноксид **1** легко взаимодействует с избытком этанола и пропан-2-ола, а также с этантиолом и 2-сульфанилэтанолом в присутствии эквивалентного количества гидроксида натрия при комнатной температуре, образуя с высокими выходами продукты присоединения по Михаэлю **2–5** (схема 1).

В отличие от спиртов и тиолов с 2-кратным избытком NH-нуклеофилов, в частности с 3,5-диметилпиразолом и имидазолом, фосфиноксид **1**

Схема 1.

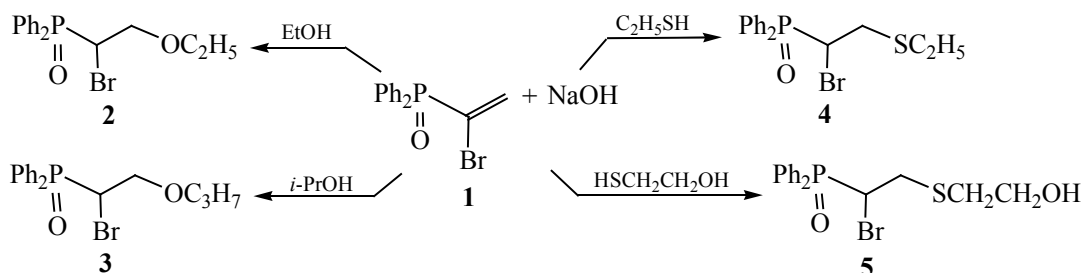
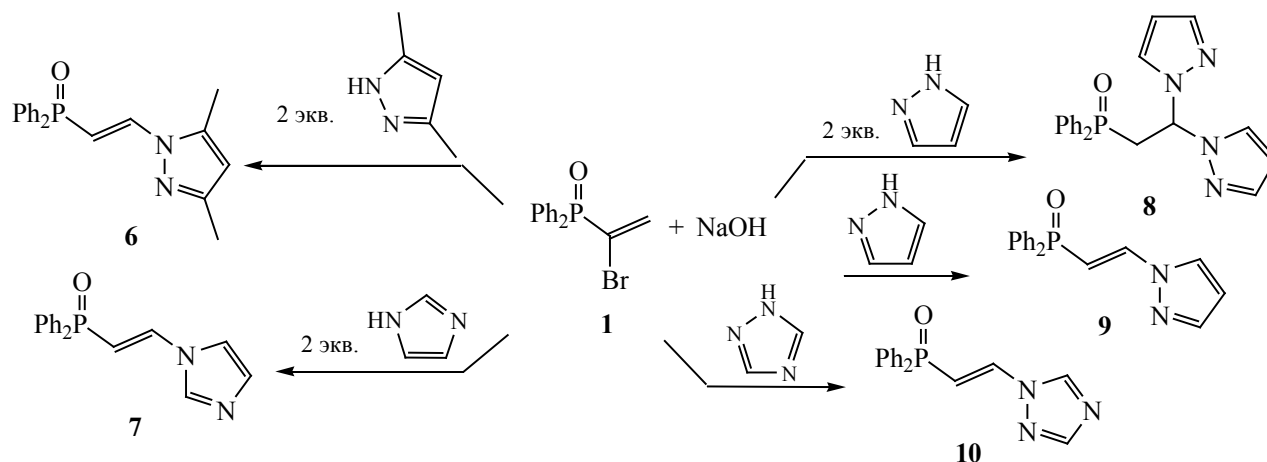


Схема 2.



взаимодействует в присутствии 2-кратного мольного избытка гидроксида натрия в ацетонитриле при комнатной температуре, приводя к 2-(азол-1-ил)производным **6** и **7** (винил)(дифенил)фосфиноксида. В тех же условиях незамещенный пиразол образует продукт двойного присоединения – 1,1'-[2-(дифенилфосфорил)этан-1,1-диил]-бис(1*H*-пиразол) **8**. Взаимодействие эквимольных количеств фосфиноксида **1** и пиразола в присутствии 2-кратного мольного количества гидроксида натрия приводит к 1-[(*E*)-2-(дифенилфосфорил)этил]-1*H*-пиразолу **9**. Аналогично пиразолу 1,2,4-триазол при эквимольном соотношении реагентов образует 1-[(*E*)-2-(дифенилфосфорил)этил]-1*H*-(1,2,4-триазол) **10** (схема 2).

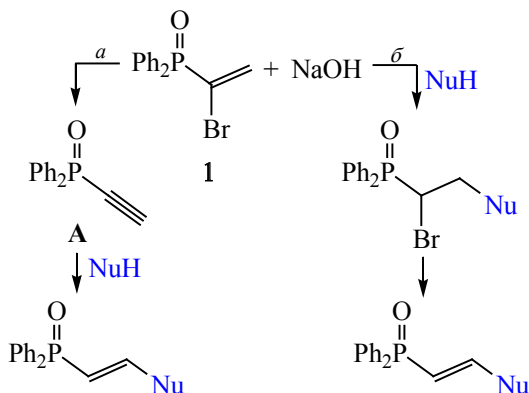
Образование соединений **6**, **7**, **9**, **10** возможно двумя альтернативными путями (схема 3). По пути *a* на первой стадии под действием гидроксида натрия происходит дегидробромирование фосфиноксида **1** с образованием ацетиленового интермедиата **A**, а на второй – присоединение

NH-нуклеофила. По пути *b* продукт реакции образуется в результате последовательных реакций присоединения по Михаэлю и дегидробромирования.

Специально поставленным опытом установлено, что (1-бромэтил)(дифенил)фосфиноксид **1** при действии гидроксида натрия в условиях реакции нуклеофильного присоединения не подвергается дегидробромированию и без изменения возвращается обратно. Исходя из этого следует, что образование соединений **6**, **7**, **9**, **10**, по всей вероятности, протекает по пути *b*.

Исследования антибактериальной активности исходного фосфиноксида **1** и синтезированных соединений показали, что все они обладают противомикробными свойствами. Однако только соединение **1** проявляет выраженную активность, подавляя рост всех использованных бактерий в зоне диаметром 18–22 мм. Остальные соединения оказывают слабое действие (*d* 11–14 мм) и значительно уступают контрольному препарату фуразолidonу (*d* 24–25 мм).

Схема 3.



Противоопухолевую активность фосфиноксида **1** и синтезированных соединений изучали в отношении мышинной саркомы-180 [16]. При изучении острой токсичности исследуемых соединений установлено, что значения LD₁₀₀ соединений **4** и **8** составляют 1000 мг/кг, а максимально переносимая доза – 450–500 мг/кг. Для остальных соединений эти показатели равны 500 и 225 мг/кг соответственно. Химиотерапевтическими исследованиями показано, что соединение **4** проявляет умеренную противоопухолевую активность, подавляя рост опухоли на 49–52% ($p < 0.03$). Остальные соединения не проявляют противоопухолевую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Specord UR-75 в метилхлориде. Спектры ЯМР ¹H и ³¹P регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 [300.077 МГц (¹H), 75.46 (¹³C) и 121.47 МГц (³¹P)] при 303 К, используя в качестве растворителя смесь ДМСО-*d*₆–ССl₄ (1:3). Химические сдвиги приведены относительно ТМС (¹H) и 85%-ной Н₃РО₄ (³¹P).

(1-Бром-2-этоксипропил)(дифенил)фосфиноксид (2). Смесь 0.49 г (1.6 ммоль) (1-бромэтил)-(дифенил)фосфиноксида **1** и 0.064 г (1.6 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл этанола интенсивно перемешивали 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой и сушили CaCl₂. Хлороформ удаляли в вакууме, остаток промывали абсолютным эфиром и сушили в вакууме.

Выход 0.43 г (76.1%), вязкое светло-желтое вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080, 3030, 1620, 1600, 1330. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.0 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 3.4 т. т (2H, CH₂CH₃, ¹*J* 4.3, ²*J* 2.2 Гц), 3.7–3.89 м (2H, CHBrCH₂), 5.19 д. д. д (1H, CHBrCH₂, ¹*J* 8.2, ²*J* 4.5, ³*J* 1.2 Гц), 7.4–7.58 м (10H_{Ar}). Спектр ЯМР ³¹P: δ_p 26.78 м. д. Найдено, %: С 54.71; Н 5.42; Br 22.34; P 8.53. С₁₆Н₁₈BrO₂P. Вычислено, %: С 54.39; Н 5.09; Br 22.66; P 8.78.

[1-Бром-2-(изопропилокси)этил](дифенил)фосфиноксид (3) получали аналогично из 0.28 г (0.9 ммоль) фосфиноксида **1** и 0.036 г (0.9 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл изопропилового спирта. Выход 0.23 г (69.6%), вязкое желтое вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080, 3030, 1620, 1595, 1340. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.96 д [3H, CH(CH₃)CH₃, *J* 5.7 Гц], 1.01 д [3H, CH(CH₃)CH₃, *J* 5.7 Гц], 3.43–3.52 м [1H, CH(CH₃)₂], 3.68–3.88 м (2H, CHBrCH₂), 5.14 д. д. д (1H, CHBrCH₂, ¹*J* 8.1, ²*J* 6.8, ³*J* 4.9 Гц), 7.38–7.58 м (10H_{Ar}). Спектр ЯМР ³¹P: δ_p 26.87 м. д. Найдено, %: С 55.24; Н 5.73; Br 22.04; P 8.13. С₁₇Н₂₀BrO₂P. Вычислено, %: С 55.59; Н 5.45; Br 21.80; P 8.45.

Взаимодействие фосфиноксида 1 с SH- и NH-нуклеофилами. Смесь фосфиноксида **1**, SH- или NH-нуклеофила и гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила интенсивно перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой и сушили CaCl₂. Хлороформ удаляли в вакууме, остаток промывали абсолютным эфиром и сушили в вакууме.

1-Бром-2-(этилсульфанил)этил(дифенил)-фосфиноксид (4) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.12 г (2 ммоль) этантиола и 0.039 г (0.98 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.24 г (67.8%), вязкое желтое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3055, 3020, 1630, 1590, 1320. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.12 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 2.45 д. к (2H, SCH_2CH_3 , 1J 7.4, 2J 1.2 Гц), 2.84 д. д. д [1H, CHBrCH_2 (H_β), 1J 14.8, 2J 11.0, 3J 5.5 Гц], 3.04 д. д. д [1H, $\text{CHBrC}(\text{H}_\alpha)\text{H}_\beta$, 1J 14.8, 2J 6.1, 3J 3.0 Гц], 5.13 д. д (1H, CHBrCH_2 , 1J 11.0, 2J 3.0 Гц), 7.43–7.57 м (10H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 3.9, 25.3, 33.2, 46.18 д (J 64.1 Гц), 127.7 (J 12.1 Гц), 130.7 (J 9.0 Гц), 131.35 (J 2.7 Гц), 131.6 (J 106.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 28.27 м. д. Найдено, %: С 51.71; Н 5.12; Br 21.34; P 8.73. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrOPS}$. Вычислено, %: С 52.03; Н 4.88; Br 21.68; P 8.40.

2-{[2-Бром-2-(дифенилфосфорил)этил]сульфанил}этанол (5) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.15 г (2 ммоль) 2-сульфанилэтанол и 0.039 г (0.98 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.3 г (79.5%), белые кристаллы, т. пл. 156–158°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400, 3060, 3030, 1640, 1600, 1340. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.49–2.68 м (2H, SCH_2OCH_2), 2.79 д. д. д [1H, CHBrCH_2 (H_β), 1J 13.1, 2J 6.5, 3J 2.8 Гц], 3.09 д. д. д [1H, $\text{CHBrC}(\text{H}_\alpha)\text{H}_\beta$, 1J 14.7, 2J 5.8, 3J 3.1 Гц], 3.48 д. д (2H, OCH_2 , 1J 11.8, 2J 5.2 Гц), 4.52 т (1H, OH, 5.6 Гц), 5.23 д. д (1H, CHBrCH_2 , 1J 11.2, 2J 3.1 Гц), 7.41–7.58 м (10H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 28.44 м. д. Найдено, %: С 49.51; Н 5.02; Br 21.04; P 8.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrO}_2\text{PS}$. Вычислено, %: С 49.87; Н 4.68; Br 20.78; P 8.05.

1-[(E)-2-(Дифенилфосфорил)этенил]-3,5-диметил-1H-пиразол (6) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.19 г (2 ммоль) 3,5-диметилпиразола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.28 г (88.7%), белый порошок, т. пл. 205–207°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3030, 1645, 1610, 1550, 1330. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.20 с [3H, 5-(CH_3)_{Pyr}], 2.39 д [3H, 3-(CH_3)_{Pyr}, J 0.8 Гц], 5.92 к (1H, H^4_{Pyr} , J 0.8 Гц), 6.66 д. д (1H, $\text{RCH}=\text{CH}$, 1J 21.5, 2J 14.5 Гц), 7.43–7.55 м (6H_{Ar}), 7.53 т (1H, $=\text{CHN}$, J 14.5 Гц), 7.68–7.75 (4H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 10.0, 13.1, 102.7 д (J 108.8 Гц), 107.6, 127.9 д (J 12.0 Гц), 130.3 д (J 10 Гц), 130.8 д (J 2.8 Гц), 134.1 д (J 106.2 Гц), 136.2 д (J 12.0 Гц),

140.2, 150.8. Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.89 м. д. Найдено, %: С 71.02; Н 5.57; N 9.01; P 9.96. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OP}$. Вычислено, %: С 70.81; Н 5.90; N 8.69; P 9.63.

1-[(E)-2-(Дифенилфосфорил)этенил]-1H-имидазол (7) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.13 г (2 ммоль) имидазола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.24 г (65.3%), белый порошок, т.пл. 177–178°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3070, 3030, 1640, 1590, 1530, 1340. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.98 д. д (1H, H^4_{Im} , 1J 1.4, 2J 1.2 Гц), 7.01 д. д (1H, $\text{RCH}=\text{CH}$, 1J 18.4, 2J 15.4 Гц), 7.45–7.55 м (6H_{Ar}), 7.69 д. д (1H, H^5_{Im} , 1J 1.4, 2J 1.2 Гц), 7.71–7.79 м (4H_{Ar}), 7.81 д. д (1H, $=\text{CHN}$, 1J 15.4, 2J 14.8 Гц), 8.12 д. д (1H, H^2_{Im} , 1J 1.2, 2J 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 106.0 д (J 104.4 Гц), 116.6, 128.0 д (J 12.2 Гц), 130.4 д (J 9.9 Гц), 131.0 д (J 2.6 Гц), 131.2, 133.87 д (J 106.1 Гц), 137.16 д (J 11.0 Гц), 137.4. Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.30 м. д. Найдено, %: С 69.57; Н 4.89; N 9.37; P 10.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OP}$. Вычислено, %: С 69.39; Н 5.1; N 9.52; P 10.54.

1,1'-[2-(Дифенилфосфорил)этан-1,1-диил]-бис(1H-пиразол) (8) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.13 г (2 ммоль) пиразола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.23 г (64.8%), белый порошок, т. пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3070, 3030, 1590, 1545, 1330. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.76 д. д (2H, RCH_2CH , 1J 10.7, 2J 6.9 Гц), 5.98 д. д (2H, H^4_{Pyr} , 1J 2.4, 2J 1.8 Гц), 7.06 д. т (1H, RCH_2CH , 1J 8.9, 2J 6.8 Гц), 7.19 д (2H, H^5_{Pyr} , J 1.7 Гц), 7.32–7.47 м (6H_{Ar}), 7.62–7.71 м (4H_{Ar}), 7.72 д. д (2H, H^3_{Pyr} , J 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 34.17 д (J 68.5 Гц), 69.3, 105.25 д (J 3.0 Гц), 127.6 д (J 12.0 Гц), 128.7, 130.03 д (J 9.5 Гц), 130.7 д (J 2.6 Гц), 132.5 д (J 100.5 Гц), 138.74. Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.30 м. д. Найдено, %: С 66.71; Н 5.02; N 15.65; P 8.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OP}$. Вычислено, %: С 66.3; Н 5.25; N 15.47; P 8.56.

1-[(E)-2-(Дифенилфосфорил)этенил]-1H-пиразол (9) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.066 г (0.98 ммоль) пиразола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.24 г (83.3%), белый порошок, т. пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3030, 1645, 1610, 1520, 1330. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.37 т (1H, H^4_{Pyr} , J 2.1 Гц), 6.88 д. д (1H, $\text{RCH}=\text{CH}$, 1J 19.8, 2J 15.0 Гц), 7.44–7.54 м

(6H_{Ar}), 7.6 уш. с (1H, H⁵_{PyT}), 7.69–7.79 (4H_{Ar}), 7.86 т (1H, =CHN, *J* 14.8 Гц), 8.16 д (1H, H³_{PyT} *J* 2.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 104.15 д (*J* 107.4 Гц), 107.54, 127.97 д (*J* 12.2 Гц), 130.41 д (*J* 10.0 Гц), 130.86, 130.95 д (*J* 2.7 Гц), 133.87 д (*J* 106.5 Гц), 140.27 д (*J* 12.0 Гц), 141.86. Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 21.63 м. д. Найдено, %: С 69.61; Н 5.43; N 9.18; P 10.27. C₁₇H₁₅N₂OP. Вычислено, %: С 69.39; Н 5.10; N 9.52; P 10.54.

1-[(E)-2-(Дифенилфосфорил)этинил]-1H-(1,2,4-триазол) (10) получали 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.067 г (1 ммоль) 1,2,4-триазола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.23 г (95.8%), белый порошок, т. пл. 160–162°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 3030, 1640, 1610, 1500, 1340. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.06 д. д (1H, РСН=, ¹*J* 19.5, ²*J* 14.9 Гц), 7.45–7.57 м (6H_{Ar}), 7.7–7.78 м (4H_{Ar}), 7.96 д (1H, H⁵_{triazole}, *J* 0.8 Гц), 8.12 д. д. д (1H, =CHN, ¹*J* 14.9, ²*J* 14.4, ³*J* 0.9 Гц), 8.93 с (1H, H³_{triazole}). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 20.83 м. д. Найдено, %: С 65.42; Н 5.02; N 14.51; P 10.87. C₁₆H₁₄N₃OP. Вычислено, %: С 65.08; Н 4.75; N 14.24; P 10.51.

Антибактериальную активность фосфиноксида **1** и его синтезированных производных изучали методом диффузии в агаре [16] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В опытах использованы грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* 209 р., *Bacillus subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55). Соединения испытывали в разведении 1:20 в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (*d*) зон отсутствия роста микроорганизмов в месте нанесения соединений после суточного выращивания микроорганизмов в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон [17].

При изучении противоопухолевой активности предварительно определяли острую токсичность соединений на белых беспородных мышах при однократном внутрибрюшинном введении. Были установлены абсолютно смертельная (LD₁₀₀) и максимально переносимая дозы. В химиотерапевтических опытах соединения вводили внутрибрюшинно в течение 6 сут в дозах 1/10–1/15 от LD₁₀₀. Эксперименты проводили в полном соответствии с Европейской конвенцией и ди-

рективами Европейского Парламента по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg No 123.18.03.1986. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Полученные результаты подтверждали статистической обработкой по методу Стьюдента–Фишера.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овакимян Марлена Жирайровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6508-0721>

Гаспарян Гаяне Цатиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2779-2728>

Бичахчян Арпеник Сейрановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-3469>

Дердзян Лиана Ваниковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-8120>

Степанян Грация Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-401X>

Мурадян Рафаэль Егиазарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-9454>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yamada M., Asai K., Yamashita J., Suyama T., Niimi T., Maddali K., Fujie M., Nakamura S., Yamashita M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2010. Vol. 185. P. 2286. doi 10.1080/10426501003598622
2. Collins D.J., Rowley L.E., Swan J.M. // Aust. J. Chem. 1974. Vol. 27. P. 815. doi 10.1071/CH9740815c
3. Makita R., Yamashita M., Fujie M., Yamaoka M., Kiyofuji K., Yamada M., Yamashita J., Tsunekawa K., Asai K., Suyama T., Toda M., Tanaka Y., Sugimura H., Magata Y., Ohnishi K., Nakamura S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2013. Vol. 188. P. 213. doi 10.1080/10426507.2012.744016
4. Collins D.J., Mollard S.-A., Rose N., Swan J.M. // Aust. J. Chem. 1974. Vol. 27. P. 2365. doi 10.1071/CH9742365

5. Yamaoka M., Yamashita M., Yamada M., Fujie M., Kiyofuji K., Ozaki N., Asai K., Niimi T., Suyama T., Yamashita J., Sawada A., Makita R., Sugiyama M., Toda M., Nakamura S., Ohnishi K. // *Pure Appl. Chem.* 2012. Vol. 84. N 1. P. 37. doi 10.1351/PAC-CON-11-10-09
6. Cerrada E., Laguna M., Hursthouse Mike B, Terroba R. // *Polyhedron.* 2001. Vol. 20. P. 2863. doi 10.1016/S0277-5387(01)00897-X
7. Lang H.-F., Fanwick P.-E., Walton R.-A. // *Inorg. Chim Acta.* 2002. Vol. 329. P. 9. doi 10.1016/S0020-1693(01)00790-3
8. Levason W., Reid G., Majella V., Zhang W. // *Polyhedron.* 2009. Vol. 28. P. 4010. doi 10.1016/j.poly.2009.08.025
9. Wahl G., Kleinhenn D., Schorm A., Sundermeyer J., Stowasser R., Rummey Ch., Bringmann G., Fickert C., Kiefer W. // *Chem. Eur. J.* 1999. Vol. 5. P. 3237. doi 10.1002/(SICI)1521-3765(19991105)5:11<3237::AID-CHEM3237>3.0.CO;2-O
10. Grachova E.V., Linti G., Protasova I.D., Tunik S.P. / *Z. anorg. allg. Chem.* 2009. Vol. 635. P. 2294. doi 10.1002/zaac.200900147
11. Русина М.Н., Поликарпов Ю.М., Ярошенко Г.Ф., Тимакова Л.М. // *ЖОХ.* 1983. Т. 43. С. 238.
12. Pietrusiewicz K.M., Wisniewski W., Zablocka M. // *Tetrahedron.* 1989. Vol. 45. N 1. P. 337. doi 10.1016/0040-4020(89)80061-4
13. Pietrusiewicz K.M., Wisniewski W., Zablocka M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1990. Vol. 49–50. P. 263. doi 10.1080/10426509008038956
14. Pietrusiewicz K.M., Zablocka M. // *Chem. Rev.* 1994. Vol. 94. P. 1375. doi 10.1021/cr00029a009
15. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бу- чахчян А.С., Дердзян Л.В. // *ЖОрХ.* 2020. Т. 56. Вып. 1. P. 112; *Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S., Derdzyan L.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. N 1. P. 90. doi 10.31857/S 0514749220010152
16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, 2012.
17. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 851.

Reactions of (1-Bromoethenyl)(diphenyl)phosphine Oxide with NH-, OH- and SH-Nucleophiles

M. Zh. Ovakimyan, G. Ts. Gasparyan, A. S. Poghosyan, A. S. Bichakhchyan*,
L. V. Derdzyan, H. M. Stepanyan, and R. E. Muradyan

Institute of Organic Chemistry, Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: arpenikb@mail.ru

Received April 28, 2021; revised June 21, 2021; accepted June 23, 2021

The reactions of (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide with NH-, OH-, SH-nucleophiles were studied. The reaction of phosphine oxide with alcohols and alkanethiols led to the formation of the corresponding adducts, while in reactions with pyrazole, imidazole and triazole (vinyl)(diphenyl)phosphine oxide 2-(azol-1-yl) derivatives were formed. Antibacterial and antitumor activity of (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide and its derivatives was studied.

Keywords: (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide, nucleophilic addition, alkanethiol, pyrazole, imidazole, alcohols