

УДК 548.737; 541.124; 547.314

ДОСТУПНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА *E-N*-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ДИФЕНИЛФОСФОРИЛАЗИРИДИНОВ

© 2023 г. А. С. Бичахчян^{a,*}, Л. В. Дердзян^a, А. С. Погосян^a, Г. А. Паносян^b, А. Г. Аракелян^a, Г. М. Степанян^a, Р. Е. Мурадян^a, Г. Ц. Гаспарян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Институт органической химии, Армения, 0014 Ереван просп. Азатутяна, 26

^b Центр исследования строения молекул, Армения, 0014 Ереван просп. Азатутяна, 26
*e-mail: arpenikb@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 11.12.2022 г.

Разработан доступный способ синтеза *E-N*-замещенных-2-дифенилфосфориллазиридинов с высокими выходами взаимодействием (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида с рядом первичных аминов, в частности, метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил-, циклогексил-, бензил-аминами при комнатной температуре в присутствии гидроксида натрия. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксид, нуклеофильное замещение, первичные амины, нуклеофильное присоединение, *E-N*-замещенные-2-дифенилфосфориллазиридины

DOI: 10.31857/S0514749223110150, **EDN:** NEUILE

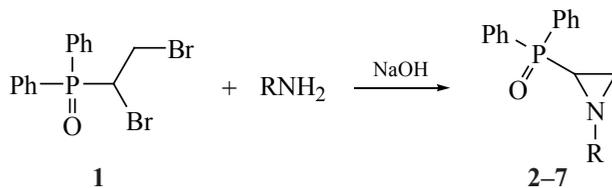
За последние десятилетия химия, относящаяся к азагетероциклическим кольцам, азиридинам, расширилась из-за их синтетического и биологического значения. Интерес к функционализированным азиридинам основан на их биологической активности, в частности, они известны как противоопухолевые препараты, ковалентно сшивающие ДНК через образование иона азиридиния [1–5]. Известно также, что фосфорные фрагменты в составе азиридина регулируют важные биологические функции. Так, аминокислотные кислоты, содержащие азагетероциклические кольца, введенные в биологически активные пептиды проявляют антибактериальные свойства [6], используются в качестве ингибиторов ферментов [7] и гербицидов [8]. Наряду с биологической активностью азиридины являются ключевыми субстратами в синтезе ряда замещенных аминов посредством регио- и стереоселективной реакции раскрытия кольца со

многими типами нуклеофилов [9, 10]. Исходя из вышеизложенного, с целью синтеза азиридинов, содержащих фосфорильную группу изучено взаимодействие (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**) с первичными аминами.

В литературе стартовыми материалами для получения фосфорзамещенных азиридинов являются азиридинфосфиноксиды, которые, в свою очередь, получают либо из 1-фосфорилвинилазидов, либо из β-тозилосимов, содержащих фосфорильную группу [11, 12]. Имеются также работы в которых азиридинилзамещенные фосфонаты получены из 1-бромвинил- и 1,2-дибромэтил-фосфонатов и аммиака в жестких условиях и с низкими выходами [9, 13, 14].

В настоящем сообщении описывается метод синтеза 2-фосфорилзамещенных трехчленных азотсодержащих гетероциклов. При варьирова-

Схема 1



R = CH₃ (**2**); C₂H₅ (**3**); *iso*-C₃H₇ (**4**); *tert*-C₄H₉ (**5**); C₆H₁₁ (**6**); C₆H₅CH₂ (**7**).

нии условий реакции установлено, что взаимодействие (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**) с рядом первичных аминов, в частности, метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил-, циклогексил- и бензил-аминами в присутствии гидроксида натрия в соотношении реагентов 1:2:3, соответственно, при комнатной температуре, в результате двойного нуклеофильного замещения приводит к образованию *E-N*-замещенным-2-дифенилфосфорилазиридинам **2-7** с высокими выходами по схеме 1.

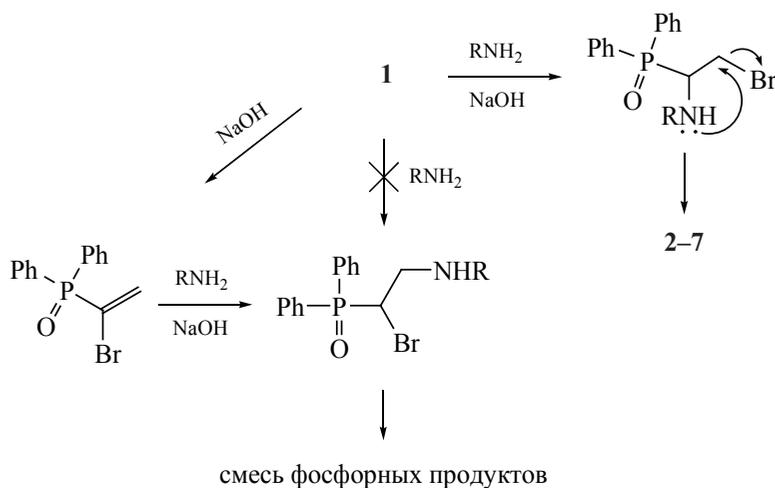
Следует отметить, что в случае *трет*-бутиламина, согласно данным ЯМР ¹H, проведение реакции при комнатной температуре приводит к образованию смеси азиридина **5** (48%) и (1-бромвинил)(дифенил)фосфиноксида (47%). Однако, нагревание реакционной смеси при 35–40°C в течение 15 ч повышает выход азиридина **5** до 87%. Такое различие в поведении, по всей вероятности, объясняется наличием в молекуле амина *трет*-бутильной группы, стерически затрудняющей последовательные реакции замещения и циклизации.

Попытка получить вышеуказанные 2-фосфорилзамещенные азиридины в тех же условиях

из (1-бромвинил)(дифенил)фосфиноксида [15], являющегося продуктом дегидробромирования фосфиноксида **1** не увенчалась успехом. В ЯМР ³¹P-спектре наряду с сигналом, характерным азиридину (15%) наблюдались сигналы ряда фосфорных продуктов. Исходя из этого можно сделать вывод, что нуклеофильное замещение в молекуле (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**), по-видимому, начинается с атаки α-углеродного атома, ибо атака по β-углеродному атому привела бы к тому же продукту, что и в случае нуклеофильного присоединения амина к (1-бромвинил)(дифенил)фосфиноксиду по схеме 2.

***E-N*-Метил-2-дифенилфосфорилазиридин (**2**).** Смесь 0.3 г (0.77 ммоль) (1,2-дибромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**), 0.1 г (1.54 ммоль) хлоргидрата метиламина и 0.12 г (3.0 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч. 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

Схема 2



в вакууме. Выход 0.17 г (85.9%), белые кристаллы, т.пл. 120–121°C. *E*-конфигурация азиридина установлена на основе NOE сигнала между протонами метильной и метиновой групп в спектре NOESY. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7, $^3J_{\text{P,H}}$ 5.5, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.3 Гц), 1.84 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.6, $^3J_{\text{P,H}}$ 8.3, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.3 Гц), 2.03 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^2J_{\text{P,H}}$ 20.6, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.6 Гц), 2.41 д (3H, СН₃, $^4J_{\text{P,H}}$ 0.9 Гц), 7.42–7.56 м (6H, 2Ph), 7.73–7.81 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.8 д (СН₂, $^2J_{\text{P,C}}$ 4.7 Гц), 35.9 д (СН, $^1J_{\text{P,C}}$ 116.1 Гц), 47.3 д (СН₃, $^3J_{\text{P,C}}$ 5.8 Гц), 127.6 д [2C_{orto} , Ph(a), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.6 Гц], 127.8 д [2C_{orto} , Ph(b), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.5 Гц], 130.4 д [2C_{meta} , Ph(a), $^3J_{\text{P,C}}$ 8.9 Гц], 130.9 д [2C_{meta} , Ph(b), $J_{\text{P,C}}$ 8.6 Гц], 131.0 д [2C_{para} , Ph(a) и Ph(b), $^4J_{\text{P,C}}$ 3.5 Гц], 131.2 д [C_{ipso} , Ph(a), $^1J_{\text{P,C}}$ 102.5 Гц], 133.1 д [C_{ipso} , Ph(b), $^1J_{\text{P,C}}$ 100.3 Гц]. Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 25.3. Найдено, %: С 70.28; Н 5.94; N 5.26; P 11.85. С₁₅Н₁₆НОР. Вычислено, %: С 70.04; Н 6.23; N 5.45; P 12.06.

E-*N*-Этил-2-дифенилфосфорилиазиридин (3).

Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.77 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.13 г (1.5 ммоль) хлоргидрата этиламина и 0.12 г (3.0 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила. Выход 0.19 г (91%), вязкое бесцветное вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1285 (P=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, СН₂СН₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц), 1.58 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7, $^3J_{\text{P,H}}$ 5.5, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.3 Гц), 1.93 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.4, $^3J_{\text{P,H}}$ 8.2, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.3 Гц), 2.16 д.д.д (1H, РСНСН₂, $^2J_{\text{P,H}}$ 22.1, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.4 Гц), 2.27 уш.д.к [1H, (НСН_aН_bСН₃), $^2J_{\text{H,H}}$ 11.5, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц], 2.39 д.к [1H, (НСН_aН_bСН₃), $^2J_{\text{H,H}}$ 11.5, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Гц], 7.40–7.54 м (6H, 2Ph), 7.77–7.87 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1 (НСН₂СН₃), 30.8 д (СН₂, $^2J_{\text{P,C}}$ 4.5 Гц), 35.0 д (РСН, $^1J_{\text{P,C}}$ 116.2 Гц), 55.2 д [(НСН₂СН₃), $^3J_{\text{P,C}}$ 5.6 Гц], 127.7 д [2C_{orto} , Ph(a), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.8 Гц], 127.9 д [2C_{orto} , Ph(b), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.5 Гц], 130.7 д [2C_{meta} , Ph(a), $^3J_{\text{P,C}}$ 9.0 Гц], 131.1 д [2C_{meta} , Ph(b), $^3J_{\text{P,C}}$ 9.1 Гц], 131.2 д [2C_{para} , Ph(a) и Ph(b), $^4J_{\text{P,C}}$ 2.8 Гц], 131.1 д [C_{ipso} , Ph(a), $^1J_{\text{P,C}}$ 102.8 Гц], 132.6 д [C_{ipso} , Ph(b), $^1J_{\text{P,C}}$ 101.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 25.6. Найдено, %: С 70.57; Н 6.26; N 5.39; P 11.19. С₁₆Н₁₈НОР. Вычислено, %: С 70.85; Н 6.64; N 5.17; P 11.44.

E-*N*-Изопропил-2-дифенилфосфорилиазиридин (4). Получен аналогично соединению **2** из 0.5 г (1.3 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.25 г (2.6 ммоль) хлоргидрата изопропиламина и 0.21 г (5.2 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл ацетонитрила. Выход 0.33 г (89%), вязкое бесцветное вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (CH, Ph), 1595 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.79 д (3H, СН₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.2 Гц), 1.08 д (3H, СН₃, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.2 Гц), 1.50 септет [1H, СН(СН₃)₂, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.2 Гц], 1.61 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7, $^3J_{\text{P,H}}$ 5.3, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.2 Гц), 1.94 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 8.0, $^3J_{\text{P,H}}$ 3.5, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.2 Гц), 2.08 д.д.д (1H, РСНСН₂, $^2J_{\text{P,C}}$ 22.1, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.5 Гц), 7.43–7.56 м (6H, 2Ph), 7.74–7.84 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (СН₃), 21.8 (СН₃), 30.3 д (СН₂, $^2J_{\text{P,C}}$ 4.4 Гц), 35.0 д (РСН, $^1J_{\text{P,C}}$ 115.4 Гц), 61.3 д [(НСН(СН₃)₂), $^3J_{\text{P,C}}$ 5.2 Гц], 127.6 д [2C_{orto} , Ph(a), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.6 Гц], 127.7 д [2C_{orto} , Ph(b), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.6 Гц], 130.7 д [2C_{meta} , Ph(a), $^3J_{\text{P,C}}$ 8.7 Гц], 130.95 д [2C_{para} , Ph(a) и Ph(b), $^4J_{\text{P,C}}$ 2.5 Гц], 131.0 д [2C_{meta} , Ph(b), $^3J_{\text{P,C}}$ 8.6 Гц], C_{ipso} не проявились. Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 23.7. Найдено, %: С 71.87; Н 7.41; N 5.08; P 10.65. С₁₇Н₂₀НОР. Вычислено, %: С 71.58; Н 7.02; N 4.91; P 10.88.

E-*N*-*трет*-Бутил-2-дифенилфосфорилиазиридин (5).

Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.77 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.11 г (1.5 ммоль) *трет*-бутиламина и 0.093 г (2.3 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила при температуре 35–40°C в течение 15 ч. Выход 0.2 г (87%), белые кристаллы, т.пл. 127°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 (CH, Ph), 1590 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.82 с [9H, С(СН₃)₃], 1.73 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.1, $^3J_{\text{P,H}}$ 7.4, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.4 Гц), 1.83 д.д.д (1H, РСНСН_aН_b, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5, $^3J_{\text{P,H}}$ 4.5, $^2J_{\text{H,H}}$ 1.4 Гц), 2.33 д.д.д (1H, РСНСН₂, $^2J_{\text{P,C}}$ 24.0, $^3J_{\text{H,H}}$ 6.5, $^3J_{\text{H,H}}$ 3.1 Гц), 7.42–7.56 м (6H, 2Ph), 7.71–7.87 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.1 д (СН₂, $^2J_{\text{P,C}}$ 4.8 Гц), 25.8 [С(СН₃)₃], 28.9 д (РСН, $^1J_{\text{P,C}}$ 117.4 Гц), 53.0 д [С(СН₃)₃, $^3J_{\text{P,C}}$ 3.9 Гц], 127.5 д [2C_{orto} , Ph(a), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.3 Гц], 127.7 д [2C_{orto} , Ph(b), $^2J_{\text{P,C}}$ 11.3 Гц], 130.7 д [2C_{meta} , Ph(a), $^3J_{\text{P,C}}$ 8.8 Гц], 130.88 д [C_{para} , Ph(a), $^4J_{\text{P,C}}$ 3.0 Гц], 130.92 [C_{para} , Ph(b), $^4J_{\text{P,C}}$ 3.2 Гц], 131.1 д [2C_{meta} , Ph(b), $^3J_{\text{P,C}}$ 8.6 Гц], 131.5 д [C_{ipso} , Ph(a), $^1J_{\text{P,C}}$ 100.3 Гц], 132.9 д [C_{ipso} , Ph(b), $^1J_{\text{P,C}}$ 100.1 Гц]. Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 24.9. Найдено, %: С 71.87; Н 7.62; N 4.25; P

10.69. C₁₈H₂₂NOP. Вычислено, %: С 72.24; Н 7.36; N 4.68; P 10.37.

Е-N-Циклогексил-2-дифенилфосфорилиазиридин (6). Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.77 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.15 г (1.5 ммоль) циклогексиламина и 0.093 г (2.3 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила. Выход 0.23 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 108–110°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (СН, Ph), 1585 (СН=СН, Ph), 1280 (Р=О). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.00–1.58 м (9H, C₆H₁₁), 1.61 д.д.д (1H, РСНСН_аН_б, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{P,H} 5.4, ²J_{H,H} 1.3 Гц), 1.66–1.81 м (2H, C₆H₁₁), 1.92 д.д.д (1H, РСНСН_аН_б, ³J_{H,H} 3.5, ³J_{P,H} 8.0, ²J_{H,H} 1.3 Гц), 2.06 д.д.д (1H, РСНСН₂, ²J_{P,H} 21.8, ³J_{H,H} 6.7, ³J_{H,H} 3.5 Гц), 7.43–7.53 м (6H, 2Ph), 7.73–7.84 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.6, 23.7, 25.4, 31.8, 31.9 (СН₂, C₆H₁₁), 29.9 д (РСНСН₂, ²J_{P,C} 4.2 Гц), 34.5 д (РСНСН₂, ¹J_{P,C} 115.8 Гц), 68.7 д (NCH, ³J_{P,C} 5.1 Гц), 127.5 д [2C_{orto}, Ph(a), ²J_{P,C} 11.5 Гц], 127.7 д [2C_{orto}, Ph(b), ²J_{P,C} 11.3 Гц], 130.7 д [2C_{meta}, Ph(a), ³J_{P,C} 9.0 Гц], 130.9 д [2C_{para}, Ph(a) и Ph(b), ⁴J_{P,C} 2.8 Гц], 131.0 д [2C_{meta}, Ph(b), ³J_{P,C} 8.8 Гц], 131.2 [C_{ipso}, Ph(a), ¹J_{P,C} 101.6 Гц], 132.6 д [C_{ipso}, Ph(b), ¹J_{P,C} 100.5 Гц]. Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 23.9. Найдено, %: С 74.03; Н 7.65; N 4.58; P 9.17. C₂₀H₂₄NOP. Вычислено, %: С 73.85; Н 7.38; N 4.31; P 9.54.

Е-N-бензил-2-дифенилфосфорилиазиридин (7). Получен аналогично соединению **2** из 0.5 г (1.3 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.28 г (2.6 ммоль) бензиламина и 0.15 г (3.9 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл ацетонитрила. Выход 0.3 г (69%), белые кристаллы, т.пл. 112°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3035 (СН, Ph), 1590 (СН=СН, Ph), 1285 (Р=О). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.78 д.д.д (1H, РСНСН_аН_б, ³J_{H,H} 6.8, ³J_{P,H} 5.5, ²J_{H,H} 1.1 Гц), 1.96 д.д.д (1H, РСНСН_аН_б, ³J_{H,H} 3.6, ³J_{P,H} 8.4, ²J_{H,H} 1.1 Гц), 2.34 д.д.д (1H, РСНСН₂, ²J_{P,H} 21.0, ³J_{H,H} 6.8, ³J_{H,H} 3.6 Гц), 3.50 д (1H, СН₂Ph, ²J_{H,H} 13.1 Гц), 3.55 уш.д (1H, СН₂Ph, ²J_{H,H} 13.1 Гц), 7.20–7.29 м (5H, СН₂Ph), 7.34–7.42 м (4H, 2Ph), 7.44–7.51 м (2H, 2Ph), 7.61–7.69 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 30.6 д (СНСН₂, ²J_{P,C} 4.4 Гц), 34.80 д (СНСН₂, ¹J_{P,C} 114.6 Гц), 64.2 д (NCH₂, ³J_{P,C} 5.3 Гц), 126.5 (C_{para}, СН₂Ph), 127.5 д [2C_{orto}, Ph(a), ²J_{P,C} 11.7 Гц], 127.6 (2C_{orto}, СН₂Ph), 127.8 д [2C_{orto}, Ph(b), ²J_{P,C} 11.6 Гц], 127.9 (2C_{meta}, СН₂Ph), 130.4 д [2C_{meta}, Ph(a), ³J_{P,C} 9.0 Гц], 130.8 д

[2C_{para}, Ph(a) и Ph(b), ⁴J_{P,C} 2.7 Гц], 130.9 д [2C_{meta}, Ph(b), ³J_{P,C} 8.8 Гц], 131.0 д [C_{ipso}, Ph(a), ¹J_{P,C} 102.4 Гц], 132.9 д [C_{ipso}, Ph(b), ¹J_{P,C} 101.0 Гц], 137.8 (C_{ipso}, СН₂Ph). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 25.2. Найдено, %: С 75.31; Н 5.86; N 4.01; P 9.54. C₂₁H₂₀NOP. Вычислено, %: С 75.68; Н 6.01; N 4.20; P 9.31.

Антибактериальную активность фосфиноксидов **2–7** 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 p., *Bacillus subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55). Соединения испытывали в разведении 1:20 в ДМСО в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов в месте нанесения соединений после суточного выращивания микроорганизмов в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон [17].

Исследования показали, что испытуемые вещества **2–7** обладают противомикробными свойствами, при этом в отношении грамположительных штаммов обладают выраженной антибактериальной активностью, подавляя рост микроорганизмов в зоне ($d = 17–25$ мм), несколько уступающей контрольному препарату фуразолидону ($d = 24–25$ мм), за исключением соединения **7**, проявляющую равную с контрольным препаратом активность ($d = 25$ мм). В отношении грамотрицательного штамма *Shig. flexneri* 6858 вещества **2–7** проявляют умеренную активность ($d = 15–16$ мм), а в опытах с *Esher. coli* малоэффективны ($d = 11–14$ мм).

ИК спектры регистрировали на приборе Specord UR-75 (изготовленном в Германии) в хлороформе. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 (изготовленном в США) [300.077 (¹H), 75.46 (¹³C) и 121.47 (³¹P) МГц] при 303 К, используя в качестве растворителя смесь ДМСО- d_6 -CCl₄ (1:3). ДМСО- d_6 (D, 99.9%) приобретен в изотопной лаборатории Кембриджского университета. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (¹H) и 85%-ной Н₃РО₄ (³¹P).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате взаимодействия (1,2-дибром-этил)(дифенил)фосфинооксида **1** с первичными аминами, в частности, метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил-, циклогексил- и бензил-аминами в присутствии гидроксида натрия при комнатной температуре с высокими выходами получены *E-N*-замещенные-2-дифенилфосфорилазиридины **2–7**. Показано, что для повышения выхода продукта взаимодействия *трет*-бутиламина с фосфинооксидом **1** → *E-N-трет*-бутил-2-дифенилфосфорилазиридина (**5**) необходимо нагревание реакционной смеси при температуре 35–40°C в течение 15 ч.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Погосян Артавазд Сережаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6838-2573>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

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

Аракелян Асмик Генриковна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7437-0790>

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajska Scott R. and Williams Robert M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2723–2796. doi 10.1021/cr9800199
2. Kafarski P., B.Lajczak B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215. doi 10.1080/10426509108029443
3. Allerberger F. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43*, 211–217. doi 10.1093/jac/43.2.211
4. Degennaro L., Trinchera P., Luisi R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881–7929. doi 10.1021/cr400553c
5. Tsuboi I., Hirohisa I., Yoshikawa E., Hiyoshi S., Yamaji E., Nakayam I., O'Hara K., Nonomiya T., Shigenobu F., Taniguchi K., Shimizu M., Sawai T., Mizuoka K. *Clin. Chim. Acta.* **1999**, *279*, 175–178. doi 10.1016/S0009-8981(98)00168-5
6. Sakuri H., Okamoto Y., Fukuda M. Пат. Jpn 7912364 (**1979**). Яп. С.А. **1979**, *91*, 20707.
7. Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587–5590. doi 10.1016/S0040-4039(00)97903-6
8. Bader A. *Aldrichim. Acta.* **1988**, *21*, 15.
9. Zygmunt J. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 4979–4982. doi 10.1016/S0040-4020(01)96741-9
10. Tanner D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599–619. doi 10.1002/anie.199405991
11. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Gil J.I., Ezpeleta J.M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3213–3217. doi 10.1021/jo9915426
12. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Gil J.I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5363–5366. doi 10.1016/S0040-4039(00)00843-1
13. Kowalik J., Zygmunt J., Mastalerz P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1983**, *18*, 393–396. doi 10.1080/03086648308076048
14. Moonen K., Laureyn I., Stevens C.V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215. doi 10.1021/cr030451c
15. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С., Дердзян Л.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 112–117. [Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Poghosyan A.S., Bichakhchyan A.S., Derdzyan L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 90–94.] doi 10.31857/S0514749220010152
16. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Мионов. М: Гриф и К, **2012**.
17. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**.

Available Method for the Synthesis of *E-N*-Substituted-2-diphenylphosphorylaziridines

A. S. Bichakhchyan^{a, *}, L. V. Derdzian^a, A. S. Poghosyan^a, H. A. Panosyan^b, A. G. Arakelyan^a,
H. M. Stepanyan^a, R. E. Muradyan^a, and G. Ts. Gasparyan^a

^a Institute of Organic Chemistry, Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^b Molecule Structure Research Center NAS RA, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: arpenikb@mail.ru

Received November 28, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 11, 2022

An available method for the synthesis of 2-diphenylphosphoryl-*N*-substituted aziridines with high yields has been developed by the interaction of (1,2-dibromoethyl)(diphenyl)phosphine oxide with a number of primary amines, in particular, methyl-, ethyl-, isopropyl-, *tert*-butyl-, cyclohexyl- and benzylamines at room temperature in the presence of sodium hydroxide. The antibacterial activity of obtained compounds was studied.

Keywords: (1,2-dibromoethyl)(diphenyl)phosphine oxide, nucleophilic addition, primary amines, nucleophilic substitution, *E-N*-substituted-2-diphenylphosphorylaziridines