

ПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ НА ПЛАТФОРМЕ АММОНИЕВЫХ АЦИЛГИДРАЗОНОВ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. А. В. Богданов^{1,*}, С. В. Бухаров², М. А. Рожкова², А. Д. Волошина³

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

² Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия

³ Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило в редакцию 14 сентября 2023 г.

После доработки 28 сентября 2023 г.

Принято к печати 1 октября 2023 г.

Кислотно-катализируемая реакция замещенных бензальдегидов с реагентом Жирара Т приводит к образованию новых водорастворимых смешанных аммониево-фосфониевых солей. Полученные соединения проявляют высокую антимикробную активность при низкой гемотоксичности.

Ключевые слова: гидразоны, соли фосфония, соли аммония, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23120107, **EDN:** OCLRLA

Среди многообразия практически полезных веществ особое место занимают аммониевые соли. Интерес к этим соединениям обусловлен проявлением ими широкого спектра биологической активности [1–4]. Другим важным классом четвертичных ониевых соединений являются соли фосфония, которые применяются как межфазные катализаторы, ионные жидкости и др., проявляя при этом высокий уровень антимикробной и противоопухолевой активности [5–8].

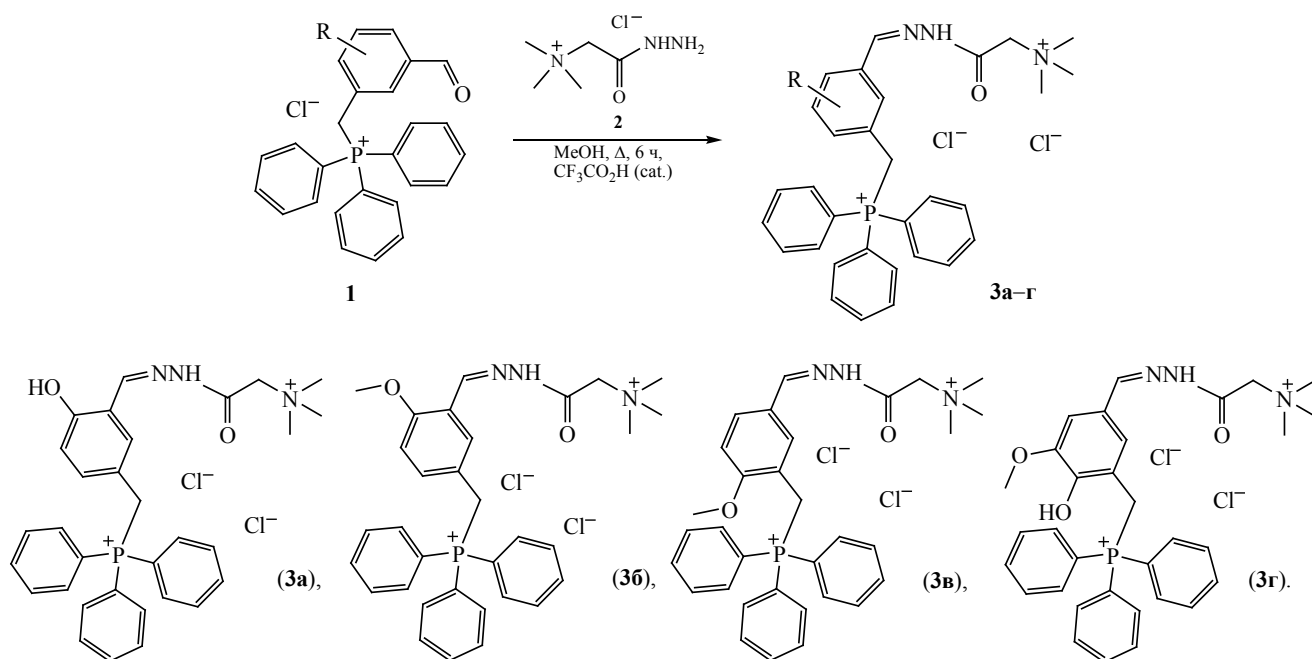
При всей широте исследований аммониевых и фосфониевых солей соединения, содержащие в своем составе сразу два этих катионных центра, остаются крайне малоизученным классом [9]. В последнее время данное направление сводится к разработке подходов к синтезу и изучению свойств полимерных аммонийно-фосфониевых антимикробных материалов [10]. В связи с этим разработка новых подходов к синтезу смешанных четвертичных аммониево-фосфониевых солей на фармакофорной ацилгидразонной платформе [11] является актуальной задачей.

Ранее нами было показано, что ацилгидразоны на основе пирокатехина, содержащие четвертичный аммониевый центр, обладают высоким уровнем антимикробной и антиоксидантной активности и селективностью действия в отношении некоторых грам-положительных антропопатогенов [12, 13]. В настоящей работе впервые показана возможность получения смешанных солей фосфония и аммония, объединенных в одной молекуле платформой ацилгидразона.

В качестве удобного модифицирующего агента для фосфонийсодержащих альдегидов **1** был использован дешевый коммерчески доступный реагент Жирара Т **2**. Синтез целевых соединений **3a–г** основан на кислотно-катализируемой реакции конденсации, протекающей при нагревании в растворе метанола (схема 1). Новые ацилгидразоны получены с высокими выходами. Их строение и состав подтверждены данными ИК и ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

Первоначальный скрининг антимикробной активности двух производных **3в** и **3г** показал, что

Схема 1.



наиболее активным в отношении штаммов золотистого стафилококка (*S. aureus*, МИК 1.95 мг/л), восковой бациллы (*B. cereus*, МИК 3.9 мг/л) является соединение **3г**, содержащее и гидроксильную, и метоксильную группы в ареновом связующем ядре (табл. 1). Кроме того, данный дикатион проявил высокую активность против клинических изолятов золотистого стафилококка, устойчивых

к действию и фторхинолонов, и бета-лактамов (МИК 1.9 мг/л) или только фторхинолонов (МИК 0.9 мг/л).

Таким образом, нами показана возможность получения нового класса смешанных аммониево-фосфониевых солей на ацилгидразонной платформе. Соединения данного ряда проявляют

 Таблица 1. Антимикробная активность соединений **3в, г**

Соединение	МИК, мг/л				
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	MRSA-1 ^a	MRSA-2 ^a	<i>C. albicans</i>
3в	125	125	–	–	–
3г	1.95	3.9	0.9	1.9	–
Хлорамфеникол	96.7	193.5	–	–	н.а.
Норфлоксацин	7.5	24.4	391.4	30.0	71.4
МБК (МФК), мг/л					
3в	125	–	–	–	–
3г	7.8	7.8	3.9	1.9	–
Хлорамфеникол	–	–	–	–	–
Норфлоксацин	7.5	24.4	–	–	71.4

^a MRSA – метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA-1 устойчив к фторхинолонам, MRSA-2 устойчив к β-лактамам и к фторхинолонам); МИК, МБК >500 мкМ.; «–» – не определяли, н.а. – не активен

низкую гемотоксичность и высокую активность против некоторых патогенных грамположительных бактерий и, как следствие, обладают значительным потенциалом в поиске эффективных антимикробных агентов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400, и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно). Спектры ЯМР ^{31}P зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (162 МГц). Значения химических сдвигов приведены относительно остаточных сигналов протонов дейтерированного растворителя. ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Содержание хлора определено методом Шёнигера. Содержание фосфора определено методом пиролиза в токе кислорода. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Альдегиды **1** синтезированы по известным методикам [14, 15].

Общая методика синтеза дикатионных солей 3а–г. К раствору 1.1 ммоль альдегида **1** и 1.1 ммоль реактива Жира Т **2** в 10 мл метанола добавляли 2 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при перемешивании до 60°C в течение 6 ч и оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель удаляли, остаток промывали диэтиловым эфиром, полученный белый порошок сушили при пониженном давлении (20 мм рт.ст.).

Дихлорид [4-гидрокси-3-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3а). Выход 88%, т. пл. 237–239°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3430, 3012, 2915, 2877, 1687, 1614, 1489, 1438, 1268. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 3.43 с (9H, CH_3), 4.35 с (2H, CH_2N^+), 4.90 д (2H, CH_2P^+ , $^2J_{\text{PH}}$ 14.2 Гц), 6.79 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.95 д. т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^4J_{\text{PH}}$ 2.4 Гц), 7.13 т (1H, $^4J_{\text{PH}}$ 2.6 Гц), 7.66–7.78 м (12H, PhH), 7.88–7.95 м (3H, PhH), 8.26 с (=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 28.6 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 48.2 Гц), 53.7 (CH_3N^+), 63.3 (CH_2N^+), 115.3 (CH), 116.3 (CH), 117.5, 118.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 140.2 Гц), 130.1

(CH), 134.1 (CH), 135.1 (CH), 143.6 (CH), 149.4 (CH), 158.3, 159.8, 164.5. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): δ_{P} 22.3 м. д. Найдено, %: C 63.80; H 5.68; Cl 12.01; N 7.00; P 5.21. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 63.92; H 5.88; Cl 12.17; N 7.21; P 5.32.

Дихлорид [4-метокси-3-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3б). Выход 83%, т. пл. 198–200°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3410, 3012, 2961, 2875, 1687, 1614, 1493, 1438, 1262. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 3.42 с (9H, CH_3), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.62 с (2H, CH_2N^+), 5.01 д (2H, CH_2P^+ , $^2J_{\text{PH}}$ 14.4 Гц), 6.91 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 6.99 д. т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{PH}}$ 2.5 Гц), 7.62–7.78 м (13H, PhH), 7.85–7.95 м (3H, PhH), 8.24 с (=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 29.1 д (CH_2P^+ , $^1J_{\text{PC}}$ 48.0 Гц), 54.2 (CH_3N^+), 55.6 (CH_3O), 63.3 (CH_2N^+), 112.2 (CH), 117.9, 119.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 115.8 Гц), 122.9, 129.8 (CH), 130.5 (CH), 134.1 (CH), 134.7 (CH), 135.6 (CH), 141.7 (CH), 159.1, 165.3. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): δ_{P} 23.9 м. д. Найдено, %: C 64.25; H 5.95; Cl 11.71; N 7.00; P 4.82. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 64.43; H 6.08; Cl 11.89; N 7.04; P 5.19.

Дихлорид [2-метокси-5-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3в). Выход 93%, т. пл. 191–193°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3379, 3011, 2897, 1686, 1606, 1488, 1438, 1265. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.25 с (3H, CH_3O), 3.40 с (9H, CH_3N^+), 4.82 с (2H, CH_2N^+), 5.12 д (2H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 14.9 Гц), 6.92 д. д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{PH}}$ 3.4 Гц), 7.49–7.93 м (18H, PhH, ArH), 8.23 с (1H, =CH), 12.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.9 д (CH_2P^+ , $^1J_{\text{PC}}$ 50.6 Гц), 53.3 (CH_3N^+), 55.0 (CH_3O), 63.4 (CH_2N^+), 111.5 (CH), 117.7, 118.6, 129.0 (CH), 129.9 (CH), 130.8 (CH), 133.8 (CH), 134.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 112.1 Гц), 134.9 (CH), 144.3 (CH), 159.5, 165.30. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): δ_{P} 22.1 м. д. Найдено, %: C 64.31; H 5.98; Cl 11.76; N 6.92; P 4.94. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 64.43; H 6.08; Cl 11.89; N 7.04; P 5.19.

Дихлорид [2-гидрокси-3-метокси-5-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3г). Выход 95%, т. пл. 193–195°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3371, 3054, 2937, 1687, 1587, 1489, 1430, 1300. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.38 с (9H, CH_3N^+), 3.77 с (3H, CH_3O), 4.44 с (2H, CH_2N^+), 5.05 д (2H,

CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 15.5 Гц), 6.69 с (1H), 7.20 с (1H), 7.70–7.76 м (12 H, PhH), 7.88–7.90 м (3H, PhH), 8.06 с (1H, OH), 9.78 с (1H, =CH), 12.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 23.9 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 48.3 Гц), 53.9 (CH_3N^+), 56.5 (OCH_3), 63.9 (CH_2N^+), 109.3 (CH), 115.3, 119.1, 125.3 (CH), 130.4 (CH), 134.4 (CH), 135.5 (CH), 148.4, 148.7 (CH), 159.9, 165.5. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD): δ_{P} 23.1 м.д. Найдено, %: С 62.56; Н 5.88; Cl 11.43; N 6.69; P 4.85. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 62.75; Н 5.92; Cl 11.57; N 6.86; P 5.06.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2483-4742>

Бухаров Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-9441>

Волошина Александра Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3540-8554>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. P. 6793. doi 10.3390/ijms22136793
2. Osimitz Th.G., Droegge W. // Toxicology Res. Appl. 2021. Vol. 5. P. 1. doi 10.1177/23978473211049085
3. Jennings M.C., Minbiole K.P.C., Wuest W.M. // ACS Infect. Dis. 2015. Vol. 1. P. 288. doi 10.1021/acsinfecdis.5b00047
4. Паширова Т.Н., Шайхутдинова З.М., Миронов В.Ф., Богданов А.В. // Докл. АН. 2023. Т. 509. С. 5; Pashirova T.N., Shaikhutdinova Z.M., Mironov V.F., Bogdanov A.V. // Doklady Chem. 2023. Vol. 59. Part 1. P. 71. doi 10.1134/S0012500823700179
5. Noroozi-Shad N., Gholizadeh M., Sabet-Sarvestani H. // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1257. Art. no. 132628. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132628
6. Cheng G., Zielonka J., Dranka B.P., McAllister D., Mackinnon A.C., Jr., Joseph J., Kalyanaraman B. // Cancer Res. 2012. Vol. 72. P. 2634. doi 10.1158/0008-5472.CAN-11-3928
7. Strobrykina I.Yu., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Babaev V.M., Rizvanov I.Kh., Mironov V.F., Kataev V.E. // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78. P. 1300. doi 10.1021/acs.jnatprod.5b00124
8. Pugachev M.V., Shtyrlin N.V., Sysoeva L.P., Nikitina E.V., Abdullin T.I., Iksanova A.G., Ilaeva A.A., Musin R.Z., Berdnikov E.A., Shtyrlin Yu.G. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. P. 4388. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.051
9. Романов Г.В., Лапин А.А., Пудовик А.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1984. Т. 33. С. 719; Romanov G.V., Lapin A.A., Pudovik A.N. // Russ. Chem. Bull. 1984. Vol. 33. P. 669. doi 10.1007/BF00995725
10. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. P. 3626. doi 10.3390/ijms16023626
11. Thota S., Rodrigues D.A., de Sena Murteira Pinheiro P., Lima L.M., Fraga C.A.M., Barreiro E.J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28. P. 2797. doi 10.1016/j.bmcl.2018.07.015
12. Bogdanov A.V., Iskhakova K.R., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Terekhova N.V., Arsenyev M.V., Ziyatdinova G.K., Bukharov S.V. // Chem. Biodiversity. 2020. Vol. 17. e2000147. doi 10.1002/cbdv.202000147
13. Богданов А.В., Бухаров С.В., Гарифуллина Р.А., Волошина А.Д., Любина А.П., Амерханова С.К., Безсонова М.С., Ханцев З.Ю., Цивилева О.М. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 1491; Bogdanov A.V., Bukharov S.V., Garifulina R.A., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerkhanova S.K., Bezsonova M.S., Khaptsev Z.Yu., Tsvileva O.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1875. doi 10.1134/S1070363222100012
14. Rao M.L.N., Awasthi D.K., Banerjee D. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. P. 1979. doi 10.1016/j.tetlet.2010.02.018
15. Терехова Н.В. Дисс. ... канд. хим. наук. Казань, 2022. 140 с.

The First Representatives of Phosphonium Salts Based on the Ammonium Acylhydrazone Scaffold: Synthesis and Biological Activity

A. V. Bogdanov^{a,*}, S. V. Bukharov^b, M. A. Rozhkova^b, and A. D. Voloshina^c

^a Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

^c A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center

“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received September 14, 2023; revised September 28, 2023; accepted October 1, 2023

The acid-catalyzed reaction of substituted benzaldehydes with Girard’s reagent T leads to the formation of new water-soluble mixed ammonium-phosphonium salts. The obtained compounds exhibit high antimicrobial and moderate antitumor activities with low hemotoxicity.

Keywords: hydrazones, phosphonium salts, ammonium salts, biological activity