

СИНТЕЗ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ α -ГИДРОКСИФОСФОНАТОВ

© 2023 г. А. Н. Седов^{а, *}, Р. Р. Давлетшин^а, Н. В. Давлетшина^{а, **}, К. А. Ившин^а,
А. П. Федонин^а, А. Р. Осогосток^а, М. П. Шулаева^б

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^б Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36

*e-mail: sedandrey1998@gmail.com

**e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.10.2022 г.

После доработки 10.11.2022 г.

Принята к публикации 12.11.2022 г.

По реакции Абрамова получена серия О,О-диалкил((арил(гидрокси) метил)фосфонатов **1–4** с различными заместителями у атома фосфора. Структура выделенных продуктов подтверждена комплексом физических методов исследования: ЯМР, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Все полученные соединения продемонстрировали активность в отношении штаммов бактерий *B. cereus* и *S. aureus*.

Ключевые слова: реакция Абрамова, биологическая активность, рентгеноструктурный анализ, α -гидроксифосфонаты

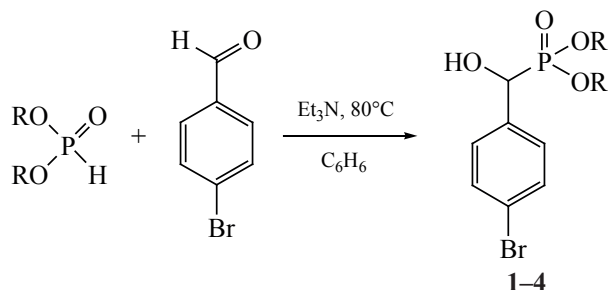
DOI: 10.31857/S0514749223080086, **EDN:** JQKHVC

ВВЕДЕНИЕ

Использование антисептических и антибактериальных биоматериалов, которые в настоящее время являются неотъемлемой частью практики инфекционного контроля и широко используются в медицинских учреждениях, привело к распространению антимикробной резистентности и в настоящее время представляет «серьезную глобальную угрозу», которая может привести к серьезным последствиям для здоровья человека. [1–3]. За последнее десятилетие возникли новые штаммы инфекционных патогенов, таких как острый респираторный синдром, антибиотикорезистентный туберкулез, птичий грипп (например, H5N1, H7N9), вирусы Эбола и Зика, коронавирусная инфекция (COVID-19) и др. С целью преодоления антимикробной резистентности необходимо постоянно

пополнять базу фармацевтических препаратов новыми композициями либо модифицированными производными уже известных препаратов или их аналогов. В связи со сложившейся ситуацией решение проблемы разработки новых антимикробных лекарственных препаратов, обладающих комбинированным противобактериальным действием, является крайне актуальной задачей для отечественного производства.

С целью изыскания антимикробных соединений мы синтезировали ряд аминоксифосфонатов и их производных – фосфорилированных бетаинов, содержащих длинноцепочечные алкильные заместители у атома азота, и показали их высокую биологическую активность и избирательное действие против некоторых грамположительных бактерий, таких как кишечная палочка, золотистый стафилококк и др. [4–6].

Схема 1. Синтез α -гидроксиалкилфосфонатов 1–4

R = *i*-C₃H₇ (1), C₄H₉ (2), *i*-C₄H₉ (3), C₆H₁₃ (4).

Еще одним перспективным классом веществ, обладающих гербицидными, антибактериальными, противогрибковыми, антиоксидантными, а также противовирусными свойствами [7–13], являются, α -гидроксифосфонаты, которые также были использованы в качестве прекурсоров других типов биоактивных соединений – α -амино-, α -кето-, и α -ацетогидроксифосфонатов [14–16], а также α -гидроксиалкилфосфоновых кислот [17]. Наиболее удобным и распространенным методом синтеза α -гидроксиалкилфосфонатов считается реакция Абрамова – гидрофосфорилирование карбонильных субстратов, осуществляющееся в мягких условиях и приводящее к получению целевых продуктов с высоким выходом [11–13]. В настоящей работе мы приводим первые результаты исследований, по синтезу α -гидроксифосфонатов по реакции Абрамова и изучению их антибактериальной и антифунгицидной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была получена серия новых α -гидроксиалкилфосфонатов с различными заместителями у атома фосфора в присутствии основного катализатора триэтиламина (схема 1).

Ход реакции контролировали методами ИК- и ³¹P ЯМР-спектроскопии. Полученные продук-

ты очищены перекристаллизацией из гексана; структура выделенных соединений подтверждена комплексом физических методов исследования: ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} и ³¹P{¹H}, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом.

В табл. 1 представлены некоторые характеристики полученных О,О-диалкил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонатов 1–4. Температуры плавления данных веществ находятся в интервале 49–133°C. В ИК спектрах наблюдаются характерные полосы поглощения групп Р–О–С в области 986–1003 см^{–1}, Р=О группы при 1212–1229 см^{–1}, а также характеристические полосы поглощения группы ОН при 3217–3268 см^{–1}. В спектрах ЯМР ³¹P α -гидроксифосфонатов 1–4 в хлороформе сигналы регистрировались при 18.9–20.5 м.д.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа соединение О,О-диизопропил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонат 1 кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа *P*2₁/*c*. В независимой части элементарной ячейки находится одна молекула диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]фосфоната. Соседние молекулы взаимодействуют посредством водородной

Таблица 1. Физические характеристики О,О-диалкил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонатов 1–4

Соединение	т.пл., °С	ν , см ^{–1}			δ_p , м.д. ^a	[M + H] ⁺		Выход, %
		Р–О–С	Р=О	ОН		Вычислено	Получено	
1	133	1001	1216	3217	18.9	352.0283	352.0463	91
2	49	993	1212	3224	20.5	380.0596	380.0674	84
3	64	1003	1229	3221	20.2	380.0596	380.0673	86
4	52	986	1224	3229	20.5	436.1222	436.1303	78

^a Растворитель – хлороформ

связи $O-H \cdots O(=P)$ между гидроксильной группой при α -атоме углерода и кислородом фосфонатной группы и $C-H \cdots O(=P)$ контакта, образуя цепочки, которые распространяются вдоль оси Ob . Соседние цепочки связаны $C-H \cdots \pi$ взаимодействиями между атомом водорода фенильного фрагмента и фенильного фрагмента соседней молекулы (рис. 1).

Наличие гексоксильного фрагмента в соединении **4** привело к тому, что в независимой части элементарной ячейки организовался водородно связанный димер, молекулы в димере связаны водородной связью $O-H \cdots O(=P)$, и $C-H \cdots \pi$ и $C-H \cdots Br$ взаимодействиями. Следует отметить, что один из гексоксильных заместителей имеет излом на пятом атоме углерода в гексоксильном фрагменте ввиду наличия атома брома у соседней молекулы (рис. 2).

Все полученные соединения были изучены на предмет антибактериальной активности в отношении грамположительных *B. cereus* и *S. aureus* и грамотрицательных штаммов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*; противогрибковая активность изучалась по отношению к грибам рода Кандида. Полученные результаты, представлены в табл. 2, в качестве контрольных соединений выступали бензалкония хлорид и нафтифина гидрохлорид.

Согласно полученным данным, соединения **1–4** имеют умеренную активность по отношению

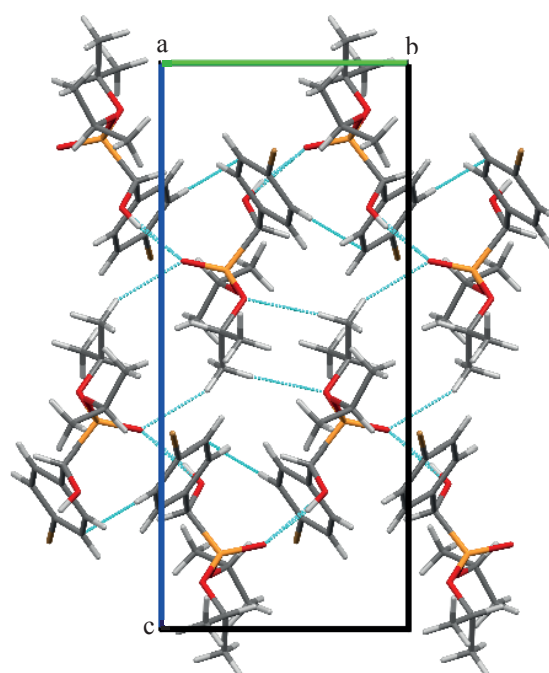


Рис. 1. Фрагмент кристаллической упаковки соединения О,О-диизопропил[4-бромфенил(гидрокси)метил]-фосфоната **1** вдоль оси Ob .

бактерий *B. cereus* и *S. aureus*. Все соединения оказались неэффективны в отношении бактерий *Ps. aeruginosa* и *E. coli*, однако, показали умеренную противогрибковую активность, за исключением соединения **4**. В отношении грамположительных бактерий антимикробная активность имеет характерную куполообразную зависимость, до-

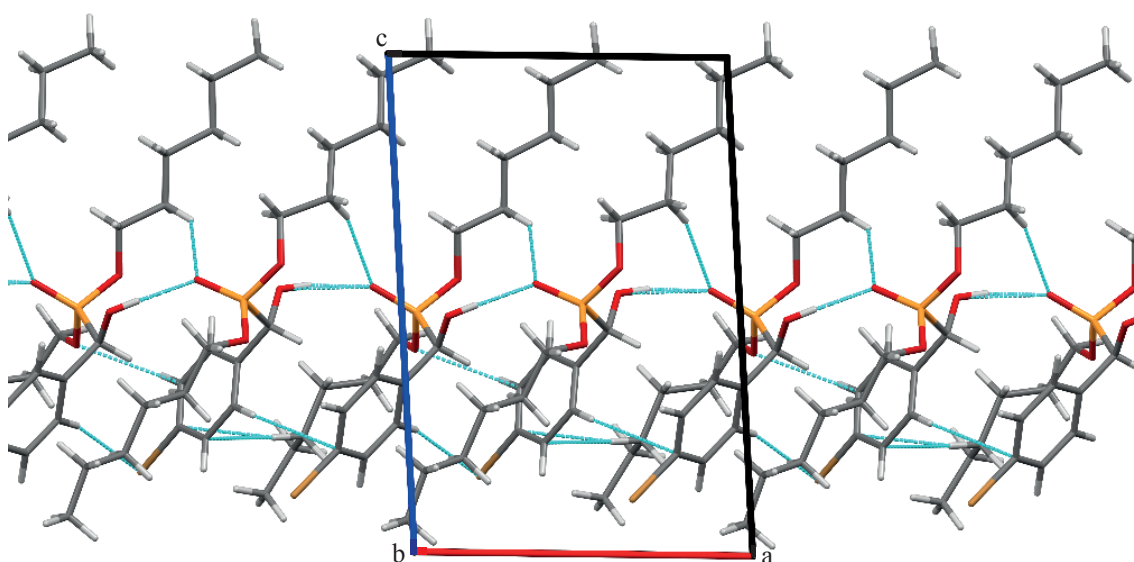


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения О,О-дигексил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфоната **4**. Вид вдоль оси Ob . Взаимодействия показаны голубыми линиями

Таблица 2. Антибактериальная и антигрибковая активность α -гидроксифосфонатов 1–4

Соединение ^a	Зона задержки роста ^b , d, мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	— ^c	10	—	11	12
2	—	13	—	12	13
3	11	14	—	15	16
4	—	10	—	8	—
Бензалкония хлорид	8	15	11	13	10
Нафтифин гидрохлорид ^d	—	—	—	—	12

^a Эксперимент проводили с использованием 1% растворов α -гидроксифосфонатов 1–4 в ДМСО

^b Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность

^c Нет зоны задержки роста

^d 1% спиртовой р-р, торговое название «Микодерил»

стигая максимума на соединении **3**. Соединение **4**, содержащее гексоксильный алкильный заместитель при атоме фосфора обладает низкой активностью по отношению ко всем тестируемым штаммам микроорганизмов, и неактивно в отношении грибов *Candida albicans*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ регистрировали на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400, 100.6 и 162 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного хлороформа. ИК спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer UATR Two (4000–450 cm^{-1}). Масс-спектры снимали на масс-спектрометре высокого разрешения AB Sciex 5600 при положительной ионизации электроспреем (источник ионизации DuoSpray, зонд TIS, напряжение 5500 В) в режиме TOF MS. Определение температуры плавления проводилось на приборе Electrothermal, модель IA9000 SERIES с точностью $\pm 0.5^\circ\text{C}$.

В работе использовались растворители марок «ч.д.а.» и «х.ч.», 4-бромбензальдегид степени очистки 99.0%.

Активности соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы кафедры микробиологии: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus*

cereus (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231).

Для оценки фунгицидной и бактерицидной активности суточные культуры микроорганизмов отмывали физиологическим раствором со скошенных питательных агаров, стандартизированных по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Затем к 10 мл растопленного и охлажденного до 45°C питательного агара добавляли 0.4 мл стандартизированной тест-культуры, перемешивали и сразу же разливали в стерильные чашки Петри. После застывания в инфицированном питательном агаре вырезали лунки и вносили в них исследуемые химические соединения в разных концентрациях. В качестве питательных сред использовали среду Сабуро для дрожжеподобных грибов рода *Candida* и среду Мюллера–Хинтона для условно-патогенной микрофлоры. Чашки инкубировали в течение 24–48 ч при 35°C (длительная выдержка необходима для диффузии исследуемых веществ в питательный агар с различными видами микроорганизмов), затем оценивали зону задержки роста, измеряя ее точность 0.1 мм.

Общая методика синтеза О,О-диалкил[4-бромфенил(гидрокси)метил]фосфонатов **1–4**. Смесь 40 ммоль диалкилфосфита, 40 ммоль 4-бромбензальдегида и 4 ммоль триэтиламина и 20 мл бензола перемешивали в течение 3 ч. при температуре кипения растворителя (80°C). После завершения реакции, отгоняли растворитель на роторном испарителе, сухой остаток перекристал-

лизывали из гексана, затем промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуум-эксикаторе.

О,О-диизопропил[4-бромфенил(гидрокси)-метил]фосфонат (1) получали смешением 40 ммоль О,О-диизопропилфосфита, 40 ммоль 4-бромбензальдегида и 4 ммоль триэтиламина в 20 мл бензола в течение 3 ч при температуре кипения растворителя. Выход 12.21 г (87%), белый порошок, т.пл. 133°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 (ОН), 1216 (P=O), 1001 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.17–1.29 м [12H, OCH(CH₃)₂], 4.57–4.70 м (2H, OCH), 2.36 уш.с (1H, OH), 4.93 д (1H, PCH, *J* 10.8 Гц), 7.36 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.47 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 23.65 д (OCH₂CH₃*, *J* 4.8 Гц), 23.86 д (OCH₂CH₃**, *J* 4.8 Гц), 24.00 д (OCH₂CH₃***, *J* 3.2 Гц), 24.10 д (OCH₂CH₃****, *J* 3.2 Гц), 70.41 д (PCH, *J* 159.9 Гц), 71.97 д (POCH₂CH₃, *J* 8.1 Гц), 72.26 д (POCH₂CH₃*, *J* 8.1 Гц), 121.92 д (*J* 4.3 Гц), 128.75 д (*J* 5.6 Гц), 131.20 д (*J* 2.2 Гц), 135.62 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 18.9. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 352.0363 [*M* + H]⁺. C₁₃H₂₁BrO₄P⁺. [*M* + H]⁺ 352.0361 [18].

О,О-дибутил[4-бромфенил(гидрокси)-метил]фосфонат (2) получали аналогично соединению (1) из О,О-дибутилфосфита. Выход 13.79 г (91%), белый порошок, т.пл. 49°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3224 (ОН), 1212 (P=O), 993 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.85–0.93 м (6H, OCH₂CH₃), 1.25–1.39 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.51–1.63 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.01 уш.с (1H, OH), 3.91–4.05 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.99 д (1H, PCH, *J* 10.8 Гц), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 13.54 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 18.61 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 32.47 д (POCH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 5.8 Гц), 66.80 д (POCH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 67.24 д (POCH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.26 Гц), 70.13 д (PCH, *J* 159.5 Гц), 121.96 д (*J* 4.1 Гц), 128.58 д (*J* 5.6 Гц), 131.40 д (*J* 2.3 Гц), 135.72 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 20.5. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 380.0674 [*M* + H]⁺. C₁₅H₂₅BrO₄P⁺. [*M* + H]⁺ 380.0674 [19].

О,О-диизобутил[4-бромфенил(гидрокси)-метил]фосфонат (3) получали аналогично соединению (1) из О,О-диизобутилфосфита. Выход 12.73 г (84%), белый порошок, т.пл. 64°C. ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3221 (ОН), 1229 (P=O), 1003 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.86 д [6H, OCH₂CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 0.86 д [6H, OCH₂CH(CH₃*)₂, *J* 6.7 Гц], 1.79–1.94 м [2H, OCH₂CH(CH₃)₂], 3.69–3.82 м [4H, OCH₂CH₂(CH₃)₂], 2.28 уш.с (1H, OH), 5.01 д (1H, PCH, *J* 10.8 Гц), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 18.60 [OCH₂CH(CH₃)₂], 29.25 д [OCH₂CH(CH₃)₂, *J* 5.9 Гц], 72.86 д [POCH₂CH(CH₃)₂, *J* 7.8 Гц], 73.19 д [POCH₂CH₂CH(CH₃)₂, *J* 7.6 Гц], 70.28 д (PCH, *J* 158.9 Гц), 122.05 д (*J* 4.0 Гц), 128.72 д (*J* 6.0 Гц), 131.37 д (*J* 2.2 Гц), 135.60 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 20.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 380.0673 [*M* + H]⁺. C₁₅H₂₅BrO₄P⁺. [*M* + H]⁺ 380.0674.

О,О-дигексил[4-бромфенил(гидрокси)-метил]фосфонат (4) получали аналогично соединению (1) из О,О-дигексилфосфита. Выход 13.57 г (78%), белый порошок, т.пл. 52°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3229 (ОН), 1224 (P=O), 986 (P–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.84–0.91 м [6H, O(CH₂)₅CH₃], 1.22–1.33 м (12H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.51–1.64 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.26 уш.с (1H, OH), 3.90–4.04 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.99 д (1H, PCH, *J* 10.7 Гц), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 13.97 [O(CH₂)₅CH₃], 22.51 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.04 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.26 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 67.20 д [POCH₂(CH₂)₄CH₃, *J* 7.6 Гц], 67.46 д [POCH₂CH₂(CH₂)₄CH₃, *J* 7.2 Гц], 70.26 д (PCH, *J* 158.7 Гц), 122.01 д (*J* 4.1 Гц), 128.59 д (*J* 5.0 Гц), 131.40 д (*J* 2.0 Гц), 135.68 (C_{аром}). Спектр ЯМР ³¹P {¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 20.5. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 436.1303 [*M* + H]⁺. C₁₉H₃₃BrO₄P⁺. [*M* + H]⁺ 436.1300.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]фосфоната **1**, диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокси)метил]фосфоната **4** проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest, с рентгеновским излучением MoK_α (λ = 0.71073 Å) при температуре *T* = 100(2) К. Используемые программы: APEX3x, SAINT, учет поглощения – SADABS версии 2.10, расшифровка структуры SHELXT, уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL. В соединении **4** гексоксильный фраг-

мент разупорядочен по двум положениям с заселенностью 0.57/0.43. Кристалл соединения **1** представлял собой тонкую пластинку, слабо отражающую в ходе рентгеноструктурного эксперимента, однако структура соединения установлена однозначно.

Кристаллы соединения диизопропил[(4-бромфенил)(гидрокс)метил]фосфоната (1) моноклинные, $C_{13}H_{20}BrO_4P$; размер кристалла $0.120 \times 0.112 \times 0.064$ мм³, $M = 351.17$ г/моль, пространственная группа $P2_1/c$ (№ 14), Z 4, a 9.9788(5) Å, b 8.2199(5) Å, c 19.3096(11) Å, V 1542.19(15) Å³, ρ_{calc} 1.512 г·см⁻³, μ 2.776 мм⁻¹, собрано отражений 56866 $-13 \leq h \leq 13$, $-11 \leq k \leq 11$, $-26 \leq l \leq 26$, в пределах θ : от 2.096 до 28.797°, 4012 независимых ($R_{int} = 0.0337$) и 3785 наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$], 177 параметров уточнения, $R^1 = 0.0253$, $wR^2 = 0.0561$, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.457 (–0.304) е·Å⁻³. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2210894).

Кристаллы соединения дигексил[(4-бромфенил)(гидрокс)метил]фосфоната (4) моноклинные, $C_{19}H_{32}BrO_4P$; размер кристалла $0.146 \times 0.112 \times 0.032$ мм³, $M = 435.32$ г/моль, пространственная группа $P2_1$ (№ 4), $Z = 4$, a 9.724(5) Å, b 15.146(7) Å, c 14.286(7) Å, V 2099.7(18) Å³, ρ_{calc} 1.377 г·см⁻³, μ 2.053 мм⁻¹, собрано отражений 41475 $(-13 \leq h \leq 13, -20 \leq k \leq 20, -19 \leq l \leq 19)$, в пределах θ : от 1.962 до 28.839°, 10894 независимых ($R_{int} = 0.2959$) и 4370 наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$], 457 параметров уточнения, $R^1 = 0.1234$, $wR^2 = 0.2562$, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 2.137 (–0.822) е·Å⁻³. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2210893).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами была получена и охарактеризована комплексом физических методов исследования серия О,О-диалкил[арил(гидрокс)метил]фосфонатов **1–4** с различными алкоксильными заместителями. Для соединений **1** и **4** были получены данные рентгеноструктурного анализа. Установлено, что полученные соединения обла-

дают умеренной активностью в отношении грамположительных бактерий *B. Cereus* и *S. Aureus* и неэффективны в отношении к грамотрицательным бактериям *E. Coli* и *Ps. Aeruginosa*. На примере грибов *Candida Albicans* показано, что соединения **1–4** обладают более эффективной антимикотической активностью, чем контрольное соединение нафтифин гидрохлорид.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Седов Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5094-7783>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

Ившин Камиль Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-7977>

Федонин Антон Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-3467>

Шулаева Марина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2126>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tezel U., Pavlostathis S.G. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2015**, 33, 296–304. doi 10.1016/j.copbio.2015.03.018
2. Buffet-Bataillon S., Tattvinc P., Bonnaure-Mallet M., Jolivet-Gougeonb A. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2012**, 39, 381–389. doi 10.1016/j.ijantimicag.2012.01.011
3. Pateiro-Moure M., Arias-Estevéz M., Simal-Gandara J. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, 47, 4984–4998. doi 10.1021/es400755h
4. Galkina I.V., Khayarov K.R., Davletshin R.R., Gaynullin A.Z., Gerasimov A.V., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Egorova S.N., Usupova L.M., Galkin V.I. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, 194, 463–466. doi 10.1080/10426507.2018.1539848

5. Gayneev A., Davletshin R., Davletshina N., Galkina I., Mirkhuzina M., Sedov A., Kuchaev E., Islamov D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2022**, *197*, 1–3. doi 10.1080/10426507.2021.2021527
6. Davletshin R., Gayneev A., Ermakova E., Davletshina N., Galkina I., Ivshin K., Shulaeva M., Pozdeev O. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 180–182. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
7. Lima Y.R., Da Costa G.P., Xavier M.C.D.F., De Moraes M.C., Barcellos T., Alves D., Silva M.S. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 12487–12493. doi 10.1002/slct.202003761
8. Kiss N.Z., Radai Z., Keglevich G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 1–4. doi 10.1080/10426507.2019.1630407
9. Sampath S., Raju C.N., Rao C.V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 95–99. doi 10.1080/10426507.2015.1032412
10. Kalla R.M.N., Lee H.R., Cao J., Yoo J.W., Kim I. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3916–3922. doi 10.1039/C4NJ01695E
11. Колодяжный О.И. *Усп. хим.* **2006**, *75*, 254–282. doi 10.1070/RC2006v075n03ABEH001193
12. Prechelmacher S., Mereiter K., Hammerschmidt F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3672–3680. doi 10.1039/C8OB00419F
13. Vincze D.A., Abranyi-Balogh P., Bagi P., Keglevich G. *Molecules.* **2019**, *24*, 3859. doi 10.3390/molecules24213859
14. Cytlak T., Skibinska M., Kaczmarek P., Kazmierczak M., Rapp M., Kubickia M., Koroniaka H. *New J. Chem.* **2018**, *8*, 11957–11974. doi 10.1039/C8RA01656A
15. Iorga B., Eymery F., Savignac P. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 13109–13150. doi 10.1016/S0040-4020(99)00822-4
16. Baccari Z., Sanhoury M.A.K., Crousse B., Barhoumi-Slimi T. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1–7. doi 10.1080/00397911.2018.1439175
17. Desai J., Wang Y., Wang K., Malwal S.R., Oldfield E. *ChemMedChem.* **2016**, *11*, 1–12. doi 10.1002/cmdc.201600343
18. Zengxiang Z., Wanhua X., Yuxing G., Guo T., Yufen Z. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 713–716. doi 10.1002/asia.201201062
19. Boobalan R., Chen C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3443–3450. doi 10.1002/adsc.201300653

Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of Hydroxyphosphonates

A. N. Sedov^{a, *}, R. R. Davletshin^a, N. V. Davletshina^{a, **}, K. A. Ivshin^a, A. P. Fedonin^a,
A. R. Osogostok^a, and M. P. Shulaeva^b

^a Kazan (Volga region) Federal University, Butlerov Institute of Chemistry,
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, ul. Butlerova, 36, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: sedandrey1998@gmail.com

**e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Received October 25, 2022; revised November 10, 2022; accepted November 12, 2022

A series of O,O-dialkyl((aryl(hydroxy)methyl)phosphonates 1–4 with various substituents at the phosphorus atom was obtained by the Abramov reaction. The structure of the isolated products was confirmed by a complex of physical research methods: NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry, and X-ray diffraction analysis. All the obtained compounds demonstrated activity against strains of *B. cereus* and *S. aureus* bacteria.

Keywords: Abramov reaction, biological activity, X-ray diffraction analysis, α -hydroxyphosphonate