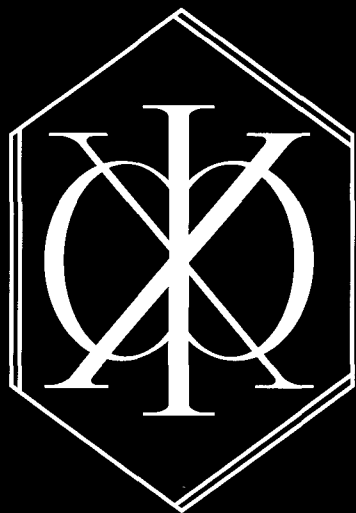


# Химико фармацевтический журнал



Н. Р. Хасиятуллина, В. Ф. Миронов, А. В. Богданов, В. В. Зобов,  
А. Д. Волошина, Н. В. Кулик, А. И. Коновалов

## СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ 1,2-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНОВ

Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Татарстан, Россия

Взаимодействием производных 1,2-нафтохинона с три(*n*-бутил)- или трифенилфосфином с последующей обработкой образующихся фосфобетаинов кислотами различного строения получены соответствующие фосфорсодержащие 1,2-дигидроксинафталины. Изучены их некоторые антимикробные свойства. Установленная связь структура — активность дает основание вести поиск биологически активных веществ в этом направлении.

**Ключевые слова:** орто-хиноны, третичные фосфины, фосфониевые соли, антибактериальная активность, противогрибковая активность

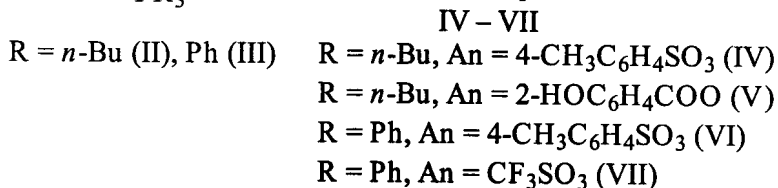
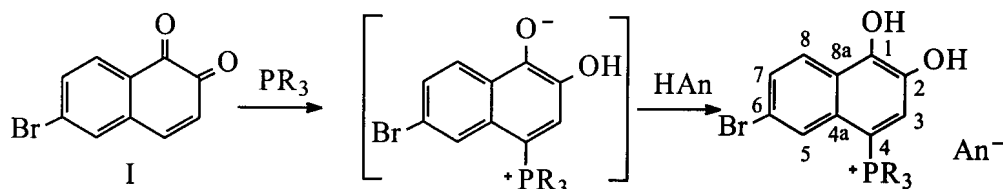
Известно, что ряд производных 1,2-нафтохинона и 1,2-дигидроксинафталины проявляют биологическое действие. Однако круг исследованных соединений невелик и ограничивается в основном бром- и метилзамещенными 1,2-нафтохинонами. Так, выявлена противовирусная активность 6-галоген- и 6-(4-метилбензоил)-1,2-нафтохинонов, и на основе 6-бром-1,2-нафтохинона был создан лекарственный препарат системного действия “бонафтон” [1 – 4]. Некоторые производные 1,2-нафтохинонов являются эффективными ингибиторами тирозинфосфатазы — фермента регуляции инсулина [5, 6] — и обладают значительной антималярийной активностью [7, 8]. В последнее время внимание исследователей все больше привлекают процессы метаболизма производных нафталины в живых организмах [9, 10]. В то же время число работ по фосфорилированию 1,2-нафтохинона и его производных ограничено [11, 12], а биологические свойства продуктов этих реакций не исследованы, хотя известно, что различные по строению соединения, содержащие, например, фосфониевый фрагмент, обладают высокой антимикробной активностью [13].

Ранее нами было показано, что реакция 1,2-нафтохинона с трис(диэтиламино)фосфитом или три(*n*-бутил)фосфином и последующая обработка первоначально возникающих фосфобетаинов бромом или галогеноводородом приводит к образованию фосфорсодер-

жащих 1,2-нафтохинонов или 1,2-дигидроксинафталинов соответственно [14 – 17]. В настоящем сообщении приводятся первые данные по синтезу и изучению антибактериальных и противогрибковых свойств новых 1,2-дигидроксинафталинов, содержащих фосфониевый фрагмент в положении 4 нафталинового ядра. Так, в исследуемую систему был вовлечен трифенилфосфин, менее нуклеофильный по сравнению с трис(диэтиламино)- или три(*n*-бутил)фосфинами. В данном случае региохимия фосфорилирования 6-бром-1,2-нафтохинона I не изменяется, и с хорошими выходами образуются соответствующие фосфобетаины II, III. Нами найдено, что полученные фосфобетаины являются хорошими протоноакцепторами, и в результате реакций с кислотами различной силы с высокими выходами образуются соответствующие соли 1,2-дигидроксинафтилфосфония IV – VII, состав которых установлен методом элементного анализа, а структура определена физическими методами исследования (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ , ИК).

### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  зарегистрированы на приборах Bruker Avance 400 (400 МГц,  $^1\text{H}$ ; 100,6 МГц,  $^{13}\text{C}$ ), Bruker CXP-100 (36,48 МГц,  $^{31}\text{P}$ ) в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-d}_6$  или смеси  $\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6$  (3:1) при



20 °С, шкала  $\delta$  относительно ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя или ядер углерода ДМСО или  $\text{CHCl}_3$  ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), или внешнего стандарта —  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . ИК-спектры записаны для суспензий вещества в вазелиновом масле на фурье-спектрометре Bruker Vector-22. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

***n*-Толилсульфонат (6-бром-1,2-дигидроксиафт-4-ил)трибутилфосфония (IV).** К взвеси 0,36 г (0,82 ммоль) бетаина II в 5 мл хлористого метилена при барботировании аргона добавляют по каплям раствор 0,14 г (0,82 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты в 5 мл метиленхлорида. При этом реакционная масса приобретает оранжевый цвет. Затем растворитель удаляют в вакууме 12 мм рт. ст., а остаток растирают в 10 мл диэтилового эфира. Полученный белый осадок отфильтровывают, сушат в вакууме 12 мм рт. ст. Выход соединения (IV) 0,31 г (62 %), т. пл. 123–126 °С.  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{BrO}_5\text{PS}$ . ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3397 (ОН), 1627, 1597, 1568, 1462 (P—C), 1377, 1346, 1223, 1207, 1168 ( $\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$ ), 1117 ( $\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$ ), 1031, 1008, 960, 815, 723 (C—Br), 675, 568, 462. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (36,48 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6 = 3:1$ ):  $\delta_{\text{p}}$  28,6 м. д. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6 = 3:1$ ,  $\delta$  м. д., J Гц): 7,97 (д,  $\text{H}^3$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCH}}$  15,3), 7,77 (уш. с,  $\text{H}^5$ ), 7,50 (уш. д,  $\text{H}^7$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  9,0), 8,20 (д-д,  $\text{H}^8$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  9,0,  $^5\text{J}_{\text{HCCCH}}$  1,4), 2,56 (д. т,  $\text{H}^9$ ,  $^2\text{J}_{\text{PCH}}$  11,7–12,2,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  4,1), 1,36 (м,  $\text{H}^{10}$ , наложился с компонентой сигнала  $\text{H}^{11}$ ), 0,82 (т,  $\text{H}^{12}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  6,8), 7,67 (д,  $\text{H}^{14}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  7,7), 7,06 (д,  $\text{H}^{15}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  8,1), 2,26 (с,  $\text{H}^{17}$ ), 10,15 (уш. с, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100,6 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6 = 3:1$ ,  $\delta_{\text{c}}$  м. д., J Гц): 145,89 (уш. м (д)\*,  $\text{C}^1$ ,  $^4\text{J}_{\text{PCCS}}$  2,5), 140,34 (дд (д),  $\text{C}^2$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  16,5,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  3,7–4,0), 128,15 (дд (д),  $\text{C}^3$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  158,8,  $^2\text{J}_{\text{PCC}}$  9,5), 97,99 (уш. м (д),  $\text{C}^4$ ,  $^1\text{J}_{\text{PC}}$  84,0), 129,45 (уш. ддд (д),  $\text{C}^{4a}$ ,  $^2\text{J}_{\text{PCC}}$  8,4,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,0–8,0,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,0–8,0), 123,86 (ддд (д),  $\text{C}^5$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  159,6,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  4,8,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  4,8), 120,04 (ддд (с),  $\text{C}^6$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  12,5,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  5,5,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,5), 128,54 (дд (с),  $\text{C}^7$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  169,1,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  5,5), 125,62 (д (с),  $\text{C}^8$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  168,4), 125,00 (ддд (д),  $\text{C}^{8a}$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  11,7,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,3,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,0), 20,38 (уш. тд (д),  $\text{C}^9$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  131,3,  $^1\text{J}_{\text{PC}}$  49,5), 23,47 (т. м (д),  $\text{C}^{10}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  129,1,  $^2\text{J}_{\text{PCC}}$  4,0), 23,18 (тдм (д),  $\text{C}^{11}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  128,0,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  15,8), 13,02 (км (с),  $\text{C}^{12}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  125,4), 143,66 (уш. т (с),  $\text{C}^{13}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,7–8,0), 125,62 (дд (с),  $\text{C}^{14}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  163,2,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  6,2–6,5), 128,16 (дм (с),  $\text{C}^{15}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  158,0,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  6,3–6,6,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  5,0), 138,77 (тк (с),  $\text{C}^{16}$ ,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  6,7–7,0,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  6,7–7,0), 20,92 (кт (с),  $\text{C}^{17}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  126,5,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  4,4).

**2-Гидроксibenзоат (6-бром-1,2-дигидроксиафт-4-ил)трибутилфосфония (V).** К взвеси 0,35 г (0,80 ммоль) бетаина II в 10 мл хлороформа при барботировании аргона добавляют по каплям раствор 0,11 г (0,80 ммоль) салициловой кислоты в 10 мл хлороформа. В реакционную массу пропускают аргон еще в течение 1 ч до образования прозрачного раствора. Через 1 сут реакционную массу светло-зеленого цвета

упаривают в вакууме 12 мм рт. ст., остаток растирают в 10 мл диэтилового эфира. Полученный белый осадок отфильтровывают, высушивают в вакууме 12 мм рт.ст. Выход соединения (V) 0,31 г (67 %), т. пл. 150 °С.  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BrO}_5\text{P}$ . ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3520–2459 (ОН), 1620–1593 ( $\text{COO}^-$ ), 1551, 1507, 1483, 1404, 1291, 1256, 1212, 1159, 1121, 1077, 1031, 988, 967, 901, 862, 823, 724, 665, 598, 538, 470. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (36,48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{p}}$  27,1 м. д. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м. д., J Гц): 7,70 (д,  $\text{H}^3$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  15,2), 7,70 (уш. с,  $\text{H}^5$ ), 8,37 (дд,  $\text{H}^7$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  9,0,  $^4\text{J}_{\text{HCCS}}$  1,8), 7,54 (дд,  $\text{H}^8$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  8,9,  $^5\text{J}_{\text{PCCS}}$  1,6), 2,49 (уш. м,  $\text{H}^9$ ,  $^2\text{J}_{\text{PCH}}$  15,5), 1,39 (уш. м,  $\text{H}^{10}$ , наложился с сигналом  $\text{H}^{11}$ ), 0,83 (т,  $\text{H}^{12}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  6,8), 6,91 (дд,  $\text{H}^{15}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  8,3,  $^4\text{J}_{\text{HCCS}}$  1,0), 7,33 (ддд,  $\text{H}^{16}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  8,3,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  8,3,  $^4\text{J}_{\text{HCCS}}$  1,8–1,9), 6,82 (ддд,  $\text{H}^{17}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  7,5,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  7,5,  $^4\text{J}_{\text{HCCS}}$  1,0), 8,03 (дд,  $\text{H}^{18}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  7,8,  $^4\text{J}_{\text{HCCS}}$  1,8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100,6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м. д., J Гц): 149,01 (м (д),  $\text{C}^1$ ,  $^4\text{J}_{\text{PCCS}}$  2,2), 141,86 (дд (д),  $\text{C}^2$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  16,5,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  4,3), 130,13 (дд (д),  $\text{C}^3$ ,  $^1\text{J}_{\text{PC}}$  158,3,  $^2\text{J}_{\text{PCC}}$  9,2), 96,06 (дм (д),  $\text{C}^4$ ,  $^1\text{J}_{\text{PC}}$  85,8,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  0,8–1,1,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  0,8–1,1), 129,99 (ддд (с),  $\text{C}^{4a}$ ,  $^2\text{J}_{\text{PCC}}$  8,8,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  8,7–8,8,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  8,7–8,8), 123,78 (дм (д),  $\text{C}^5$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  158,4,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  4,8,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  4,3–5,0), 120,59 (ддд (с),  $\text{C}^6$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  13,1,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  2,1,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  2,3), 128,74 дд (с),  $\text{C}^7$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  169,2,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  5,6), 126,92 (д (с),  $\text{C}^8$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  166,6), 126,67 (м (д),  $\text{C}^{8a}$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  12,1), 21,05 (тм (д),  $\text{C}^9$ ,  $^1\text{J}_{\text{PC}}$  49,9, наложился с компонентой сигнала  $\text{C}^{10}$ ), 23,92 (тм (д),  $\text{C}^{10}$ ,  $^2\text{J}_{\text{PCC}}$  4,0, наложился с компонентой сигнала  $\text{C}^9$ ), 23,67 (тм (д),  $\text{C}^{11}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  129,4–130,8,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  15,4), 13,29 (кт (с),  $\text{C}^{12}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  125,6,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  2,2–3,3), 118,22 (дт (с),  $\text{C}^{13}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  5,3–6,5,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,4), 161,85 (ддд (с),  $\text{C}^{14}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  9,4–9,7,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,7–7,8,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  2,5), 118,13 (дд (с),  $\text{C}^{15}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  161,3,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  8,1), 131,14 (дддд (с),  $\text{C}^{16}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  159,4,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  8,2,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,3,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,2), 116,68 (дддд (с),  $\text{C}^{17}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  159,4,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  7,6,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,2,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,2), 133,35 (ддд (с),  $\text{C}^{18}$ ,  $^1\text{J}_{\text{HC}}$  157,5,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  9,4,  $^2\text{J}_{\text{HCC}}$  1,6–1,8), 175,52 (д (с),  $\text{C}^{19}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCCS}}$  3,6).

***n*-Толилсульфонат (6-бром-1,2-дигидроксиафт-4-ил)трифенилфосфония (VI).** К взвеси 0,5 г (2,11 ммоль) хинона I в 5 мл хлористого метилена при барботировании аргона добавляют по каплям раствор 0,55 г (2,11 ммоль) трифенилфосфина в 10 мл метиленхлорида. При этом раствор приобретает темно-коричневый цвет. К полученной реакционной массе при барботировании аргоном добавляют по каплям раствор 0,36 г (2,11 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты. Через 30 мин растворитель удаляют в вакууме. Полученный светло-серый осадок высушивают в вакууме 12 мм рт. ст. Выход соединения (VI) 0,94 г (67 %), т. пл. 230–234 °С.  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{BrO}_5\text{PS}$ . ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3618, 3566 (ОН), 1586, 1561 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 1440 (P—Ph), 1376, 1324, 1288, 1241 ( $\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$ ), 1214, 1166, 1121, 1106, 1080 ( $\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$ ), 1029, 1006, 982, 962, 815, 724, 694, 567, 540, 512, 487. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (36,48 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta_{\text{p}}$  21,2 м. д. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$  м. д., J Гц): 7,23 (д,  $\text{H}^3$ ,  $^3\text{J}_{\text{PCCS}}$  17,4), 7,15 (уш. с,  $\text{H}^5$ ), 8,19 (дд,  $\text{H}^7$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  8,9–9,2,  $^4\text{J}_{\text{HCCS}}$  1,3–1,6), 7,51 (дд,  $\text{H}^8$ ,  $^3\text{J}_{\text{HCH}}$  6,6–7,3,  $^5\text{J}_{\text{PCCS}}$  1,6),

\* Здесь и далее в скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ .

| Соединение     | <i>St. aureus</i> 209p | <i>E. coli</i> F50 | <i>B. cereus</i> 8035 | <i>Tr. gipseum</i> | <i>Asp. niger</i> | <i>Candida albicans</i> |
|----------------|------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| IV             | 31,25                  | > 1000             | 125                   | 250                | > 1000            | 250                     |
| V              | 15,6                   | 1000               | 62,5                  | 250                | 1000              | 125                     |
| VI             | 62,5                   | > 1000             | 250                   | 500                | > 1000            | 500                     |
| VII            | 500                    | > 1000             | > 1000                | > 1000             | > 1000            | > 1000                  |
| Ципрофлоксацин | 0,122                  | 0,001              | 0,122                 |                    |                   |                         |
| Клотримазол    |                        |                    |                       | 3,12               | 250               | 0,5                     |

7,72 (м, Н<sup>10</sup>, наложился с компонентой сигнала Н<sup>11</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 7,6), 7,72 (м, Н<sup>11</sup>, наложился с компонентой сигнала Н<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 7,6), 7,90 (дт, Н<sup>12</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 7,3), 7,05 (д, Н<sup>14</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 7,6), 7,44 (д, Н<sup>15</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 7,9), 2,22 (с, Н<sup>17</sup>), 10,40 и 11,03 (два уш. с (ОН)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100,6 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ м. д., J Гц): 147,08 (д (д), С<sup>1</sup>, <sup>4</sup>J<sub>РСССС</sub> 2,2), 140,48 (дд (д), С<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J<sub>РССС</sub> 17,4, <sup>2</sup>J<sub>НСС</sub> 2,6), 130,69 (дд (д), С<sup>3</sup>, <sup>2</sup>J<sub>РСС</sub> 8,6, наложился с компонентой сигнала С<sup>4а</sup>), 98,86 (дд (д), С<sup>4</sup>, <sup>1</sup>J<sub>РС</sub> 96,8, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 4,0), 129,82 (дм/с), С<sup>4а</sup>, <sup>2</sup>J<sub>РСС</sub> 8,6, наложился с компонентой сигнала С<sup>3</sup>), 127,08 (дм (д), С<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>РССС</sub> 6,1), 119,10 (с (м), С<sup>6</sup>, <sup>2</sup>J<sub>НСС</sub> 5,1, наложился с компонентой сигнала С<sup>9</sup>), 128,75 (ддд (с), С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 169,1, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 11,7, <sup>2</sup>J<sub>НСС</sub> 6,2 – 6,6), 125,45 (дм (д), С<sup>8</sup>, <sup>4</sup>J<sub>РСССС</sub> 0,7), 125,23 (ддд (д), С<sup>8а</sup>, <sup>3</sup>J<sub>РССС</sub> 12,1), 118,54 (дт (д), С<sup>9</sup>, <sup>1</sup>J<sub>РС</sub> 89,0, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 8,4), 134,32 (дддд (д), С<sup>10</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 164,7, <sup>2</sup>J<sub>РСС</sub> 10,5, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 7,7, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 7,0 – 7,7), 130,60 (дд (д), С<sup>11</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 167,7, <sup>3</sup>J<sub>РССС</sub> 12,8, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 7,2), 135,22 (уш. дт (д), С<sup>12</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 165,4, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 6,6, <sup>4</sup>J<sub>РСССС</sub> 3,0), 145,75 (т (с), С<sup>13</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 7,7), 125,48 (дд (с), С<sup>14</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 162,9, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 5,9), 128,0 (дм (с), С<sup>15</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 158,5, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 5,5 – 6,0, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 5,5 – 6,0), 137,55 (м (с), С<sup>16</sup>, <sup>2</sup>J<sub>НСС</sub> 6,0 – 6,5, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 6,0 – 7,0), 20,73 (кт (с), С<sup>16</sup>, <sup>1</sup>J<sub>НС</sub> 126,2 – 126,5, <sup>3</sup>J<sub>НССС</sub> 4,0 – 4,4).

**Трифлорметилсульфонат (6-бром-1,2-дигидрокси-нафт-4-ил)трифенилфосфония (VII).** К взвеси 1,0 г (4,22 ммоль) хинона I в 10 мл метилхлорида при барботировании аргона прикапывают раствор 1,1 г (4,22 ммоль) трифенилфосфина в 10 мл метилхлорида. При этом реакционная масса приобретает черный цвет. Затем к полученному раствору при барботировании аргоном по каплям добавляют раствор 0,37 мл (4,22 ммоль) трифлорметансульфоокислоты в 10 мл хлористого метилена. Окраска раствора при этом изменяется на светло-коричневую. Растворитель удаляют в вакууме 12 мм рт. ст., полученный коричневый осадок промывают диэтиловым эфиром, высушивают в вакууме 12 мм рт. ст. Выход соединения (VII) 1,74 г (64 %), т. пл. 134 – 136 °С. С<sub>29</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3588 – 3553 (ОН), 1705, 1677, 1580, 1538, 1343, 1309, 1209, 1157 (ν<sub>ас</sub> SO<sub>2</sub>), 1104, 1074 (ν<sub>с</sub> SO<sub>2</sub>), 996, 964, 818, 752, 692, 617, 605, 516, 481, 425. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P-{<sup>1</sup>H} (36,48 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>p</sub> 20,1 м. д. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м. д., J Гц): 7,04 (д, Н<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>РССН</sub> 16,9), 7,15 (с, Н<sup>5</sup>), 8,41 (дд, Н<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 9,1 – 9,3, <sup>4</sup>J<sub>НСССН</sub> 1,1 – 1,2), 7,35 (д, Н<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 9,1), 7,55 – 7,70 (м, Н<sup>10</sup>, наложился с сигналом Н<sup>11</sup>), 7,48 (дт, Н<sup>12</sup>, <sup>3</sup>J<sub>НССН</sub> 7,6, <sup>5</sup>J<sub>РССССН</sub> 2,8).

Экспериментальная биологическая часть

При изучении антибактериальной и противогрибковой активности солей (6-бром-1,2-дигидрокси-нафт-4-ил)трибутил(фенил)фосфония IV – VII в качестве тест-объектов использовали следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* 209-P, *Escherichia coli* F-50, *Bacillus cereus* 8035, *Aspirgillus niger* ВКМФ-1119, *Trichophyton mentagrophytes*-1773, *Candida albicans* 855 – 653.

Бактериостатические и фунгистатические свойства изучали методом серийных разведений в жидкой питательной среде по известным методикам [18, 19]. В качестве препаратов сравнения были взяты широко применяемые в медицине ципрофлоксацин и клотримазол.

Установлено, что соединения IV – VII обладают слабой антибактериальной и противогрибковой активностью (таблица).

Работа выполнена в рамках Программы № 1 Отделения химии и наук о материалах РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Гринев, *Хим.-фарм. журн.*, 4(5), 6 – 15 (1970).
2. А. Н. Гринев, Н. В. Архангельская, Г. Я. Урецкая и др., *Хим.-фарм. журн.*, 12(8), 48 – 52 (1978).
3. А. Н. Гринев, Г. Я. Урецкая, Л. С. Саркисова и др., *Хим.-фарм. журн.*, 14(10), 30 – 33 (1980).
4. А. Н. Гринев, И. К. Арсеничев, И. С. Николаева и др., *Хим.-фарм. журн.*, 19(6), 699 – 705 (1985).
5. J. H. Ahn, S. Y. Cho, S. Y. Chu, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 12(15), 1941 – 1946 (2002).
6. N. Iwamoto, T. Ishii, K. Uchida, et al., *J. Biol. Chem.*, 282(46), 33396 – 33404 (2007).
7. F. J. Bullock, J. F. Tweedie, D. D. McRitchie, et al., *J. Med. Chem.*, 13(1), 97 – 103 (1970).
8. A. Rakhit, S. K. Kuwamara, D. R. Jones, et al., *Pharm. Res.*, 7(10), 1071 – 1076 (1990).
9. K. T. Bogen, J. M. Benson, G. S. Yost, et al., *Regulat. Toxicol. Pharmacol.*, 51, 27 – 36 (2008).
10. S. Waidyanatha, S. M. Rappaport, *Chem.-Biol. Interact.*, 172, 105 – 114 (2008).
11. А. А. Кутырев, В. В. Москва, *Успехи химии*, 56(11), 1798 – 1831 (1987).
12. F. H. Osman, F. A. El-Samahy, *Chem. Rev.*, 102(3), 629 – 677 (2002).
13. E.-R. Kenawy, S. D. Worley, R. Broughton, *Biomacromolecules*, 8(5), 1359 – 1384 (2007).
14. А. В. Богданов, Н. Р. Хасиятуллина, В. Ф. Миронов и др., *Журн. орган. химии*, 41(12), 1879 – 1880 (2005).
15. А. В. Богданов, В. Ф. Миронов, Н. Р. Хасиятуллина и др., *Изв. АН. Сер. Хим.*, № 3, 534 – 536 (2007).
16. A. V. Bogdanov, V. F. Mironov, N. R. Khasiyatullina, et al., *Mendeleev Commun.*, 17(3), 183 – 185 (2007).

17. A. V. Bogdanov, V. F. Mironov, N. R. Khasiyatullina, et al., *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **183**(2–3), 571–575 (2008).
18. Е. А. Ведьмина, Н. М. Фурер, *Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней*, Т. 1, Медицина, Москва (1964), сс. 670–675.

19. С. Н. Милованова, З. Г. Степанищева, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 318–321.

Поступила 22.03.09

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SOME PHOSPHORUS-CONTAINING 1,2-DIHYDROXYNAPHTHALENES

N. R. Khasiyatullina, V. F. Mironov, A. V. Bogdanov, V. V. Zobov, A. D. Voloshina, N. V. Kulik, and A. I. Konovalov

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Tatarstan, Russia

A series of phosphorus-containing 1,2-dihydroxynaphthalenes have been obtained via the interaction of 1,2-naphthoquinone derivatives with tri(*n*-butyl)- or triphenylphosphine followed by the treatment of intermediate phosphobetaines with various acids. The antibacterial activity of the synthesized compounds has been studied and the structure – activity relationship is established, which gives grounds for the search of new biologically active compounds in this direction.

**Key words:** Ortho-quinones, tertiary phosphines, phosphonium salts, antibacterial activity, antifungal activity

## РОСЗДРАВНАДЗОР ОБУЧИТ ФАРМАЦЕВТОВ ВОДОПОДГОТОВКЕ

Федеральная служба по надзору и социальному развитию (Росздравнадзор) впервые проводит обучающий семинар по водоподготовке в рамках выставки «Фармтех 2009». Какие требования к качеству воды предъявляют контролирующие службы? Как спроектировать систему водоподготовки на фармпроизводстве? Как получить воду для инъекций? Об этом расскажут представители Росздравнадзора и ведущие специалисты отечественных фармзаводов.

Семинар начнется с доклада начальника Управления лицензирования и правового обеспечения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Сергея Максимова — какова роль инспектората Росздравнадзора в обеспечении перехода работы отечественной фармацевтической промышленности на мировые стандарты GPM?

Далее в рамках семинара состоится презентация методических рекомендаций. О том, какие требования к качеству воды предъявляют инспекторы во время проверки, расскажет замначальника Управления лицензирования Ольга Миролюбова.

Тему проектирования и эксплуатации системы водоподготовки раскроет главный инженер завода «НТФФ Полисан» Александр Ставаш. В продолжение семинара представители компаний, оказывающие услуги в области водоподготовки, расскажут о последних методах получения воды для инъекций и поделятся опытом эксплуатации систем водоподготовки для получения очищенной воды. Среди докладчиков семинара ведущие специалисты компаний BWT, компании Stilmas, Медиана-Фильтр.

«Такой семинар пройдет впервые в рамках нашей выставки», — отмечает директор «Фармтех» Наталья Васильева. — «На мой взгляд, это важное мероприятие для отрасли: у специалистов будет возможность ознакомиться с новыми рекомендациями, разработанными Росздравнадзором, узнать о новинках рынка систем водоподготовки и обменяться опытом с представителями ведущих российских фармзаводов — в частности, НПО Петровакс и НТФФ Полисан».

Семинар «Качество воды для применения в фармации. Система водоподготовки на современном фармацевтическом производстве» состоится 26 ноября в МВЦ «Крокус Экспо», зал «Е». Подробности программы можно узнать на официальном сайте выставке. По окончании семинара слушатели получат сертификат установленного образца.