

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ (КАРБОКСИАЛКИЛ)ДИМЕТИЛСУЛЬФОНИЙ ГАЛОГЕНИДОВ

Ю. В. Бахтиярова¹, Д. И. Бахтияров¹, К. А. Ившин¹, И. В. Галкина¹, И. И. Краснюк², А. В. Герасимов¹, О. Н. Катаева¹, В. И. Галкин¹

¹*Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: vig54@mail.ru*

²*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8*

Исследованы новые реакции серии ω- галогенкарбоновых кислот (2-бром-, 2-хлорэтановой, 3-бром- и 3-хлорпропановой) с диметилсульфидом, в результате проведенных реакций получены стабильные соединения - бромиды и хлориды (карбоксилалкил)диметилсульфония. Состав и строение полученных солей установлены комплексом химических, физических и физико-химических методов исследования. Полученные сульфониевые соли обладают высокой антибактериальной и антимикотической активностью по отношению к патогенной микрофлоре человека и животных.

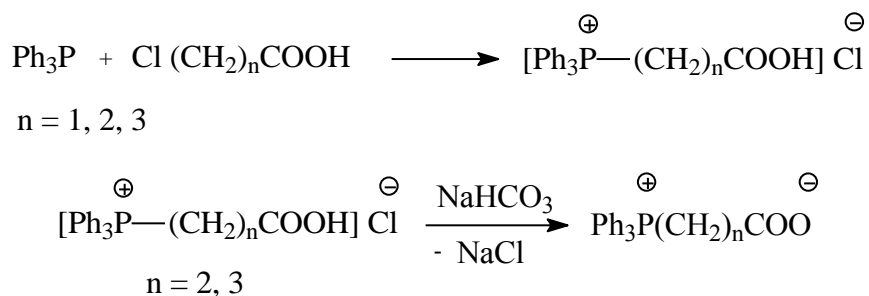
Ключевые слова: диметилсульфид, 2-бромуксусная кислота, 3-хлорпропановая кислота, галогениды (карбоксилалкил)диметилсульфония, биологическая активность.

Известно большое число карбоксилатных элементоорганических бетаинов на основе фосфора, мышьяка, серы, азота, кремния и сурьмы [1-9].

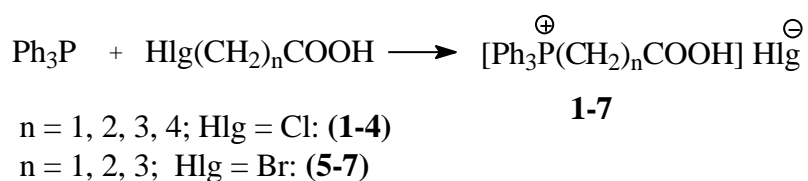
Эти соединения широко используются в медицине в качестве лекарственных препаратов. Наиболее известным и изученным карбоксилатным бетаином является глицин: $\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$, который входит в состав многих белков и играет важную роль в биологических процессах [10]. Арсенобетаин можно выделить из большинства морепродуктов – рыб, икры и прочей морской биоты [11-13]. $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ и $\text{Me}_2\text{S}^+(\text{CH}_2)_2\text{COO}^-$ синтезируется различными видами фотосинтезирующих организмов, включая морские водоросли, фитопланктон, цианобактерии и некоторые высшие растения [10, 14, 15].

Наиболее распространенный метод синтеза карбоксилатных элементоорганических бетаинов основан на обработке соответствующих ониевых солей растворами щелочей или оксида серебра [1, 9, 15-19].

Одна из первых и наиболее полных работ в этом направлении посвящена изучению взаимодействия трифенилфосфина с ω -хлоркарбоновыми кислотами (схема 1) [1]. Обработка фосфониевых солей с $n = 2, 3$ водным раствором гидрокарбоната натрия приводит к образованию фосфабетаинов (схема 2).

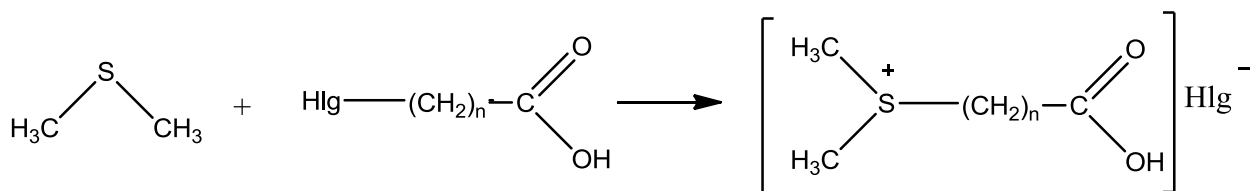


Метод получения карбоксилатных фосфабетаинов на основе дегидрогалогенирования соответствующих ониевых солей носит название Денни-Смита [9, 17, 20-22]. Ранее нами были описаны способы синтеза новых солей фосфония **1-7** [19]:



В рамках настоящего исследования стояли задачи изучить особенности синтеза сульфониевых солей на основе соответствующих карбоновых кислот – 2-хлор- и 2-бромуксусной, 3-хлор- и 3-бромпропановой кислот и диметилсульфида и установить состав и строение полученных соединений комплексом различных современных физических методов: ИК, ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C спектроскопии, элементного, рентгеноструктурного анализа и совмещенного метода ТГ-ДСК.

В настоящей работе получен новый ряд солей сульфония **8-11** взаимодействием диметилсульфида с соответствующими галогенкарбоновыми кислотами (схема 4):



8-11

$n = 1, 2; \text{Hlg} = \text{Cl}$ (**8, 10**)

$n = 1, 2; \text{Hlg} = \text{Br}$ (**9, 11**)

Необходимо отметить, что соль сульфония **10** была получена ранее в 1977 году совместно французскими и английскими ботаниками [23] с целью сравнения бетаина, полученного экстракцией из листьев *Spartina anglica*, с синтезированным из диметилсульфида и трихлорпропановой кислоты. Однако авторы не приводят убедительных данных, подтверждающих строение соли сульфония. Опираясь на их работы, австралийские ученые [15] также синтезировали соль сульфония **8** для синтеза соответствующего бетаина, и им удалось выделить кристаллы и провести рентгеноструктурный анализ. Однако, и в этой работе отсутствуют физико-химические характеристики соли **8**, поскольку целью авторов был последующий синтез бетаина на основе этой соли.

В настоящей работе синтез соответствующих солей сульфония проводили при комнатной температуре путём смешения хлор- и

бромкарбоновых кислот с 3-х кратным избытком диметилсульфида в среде ацетонитрила или этилацетата. В разных реакциях их продолжительность и выходы продуктов заметно отличались. Так, в реакции диметилсульфида с 2-бромуксусной кислотой кристаллы сульфониевой соли образовывались уже в течение 30 минут, выход продукта **9** составил 89%, хотя для других трех реакций выход колебался в диапазоне от 60 до 80%. Стоит отметить, что в реакциях с хлоркарбоновыми кислотами выход продуктов **8** и **10** существенно меньше, чем в реакциях с бромкарбоновыми кислотами. Увеличение времени синтеза до 14 дней существенно не влияет на выход реакции. Очевидно, что все эти реакции протекают по классическому механизму S_N2 нуклеофильного замещения.

Строение всех синтезированных сульфониевых солей доказано комплексом спектральных методов. Так, в ИК спектре соли **11** отчетливо фиксируются валентные колебания карбоксильной группы при (1725 см^{-1}), связей C-S (635 см^{-1}) и O-H ($2500-3000\text{ см}^{-1}$). По данным спектроскопии ЯМР ^{13}C , во всех соединениях **8-11** присутствует один сигнал в области 165-175 м. д., который относится к углероду карбоксильной группы. В области 40-45 м. д. присутствуют сигналы атомов метиленовых атомов углерода. В области 20-25 м. д. регистрируются сигналы атомов углерода метильных групп. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы всех групп протонов.

Выходы, температуры плавления и данные ИК спектроскопии полученных фосфониевых солей **8-11** приведены в табл.1; данные элементного анализа представлены в табл.2. Все сульфониевые соли дали положительный результат на наличие галогена по пробе Бельштейна.

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и данные ИК спектроскопии сульфониевых солей **8-11**

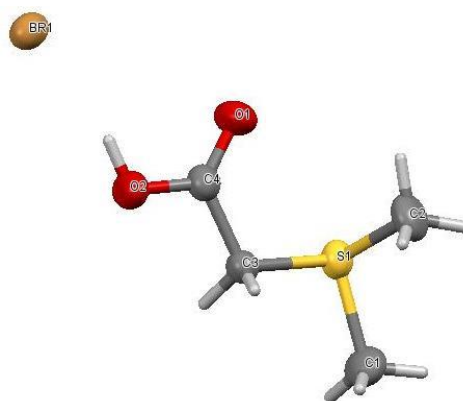
№	Соль	$\nu, \text{см}^{-1}$			Т. пл., °C	Выход, %
		C=O	OH	C-S		
8	$[(\text{CH}_3)_2\text{-S}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}]\text{Cl}^-$	1712	2500-3100	640	141	80
9	$[(\text{CH}_3)_2\text{-S}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}]\text{Br}^-$	1702	2400-3300	623	148	89

10	$[(\text{CH}_3)_2\text{S}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}]\text{Cl}^-$	1707	2450-3200	627	135	60
11	$[(\text{CH}_3)_2\text{S}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}]\text{Br}^-$	1725	2500-3070	635	115	71

Таблица 2
Данные элементного анализа солей сульфония **8-11**

№	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
	С	Н		С	Н
8	31.07	5.50	$\text{C}_4\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$	30.67	5.75
9	23.43	4.34	$\text{C}_4\text{H}_9\text{BrO}_2\text{S}$	23.88	4.48
10	35.48	6.19	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$	35.19	6.45
11	28.10	5.34	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$	27.91	5.11

Кристаллическая структура бромида (карбоксиметил)диметилсульфония **9** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (см. рисунок). Также было проведено изучение термической стабильности соединения **9** совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии, сопряженной с квадрупольным масс-спектрометром (ТГ-ДСК-МС). Оно подтвердило высокую термическую стабильность соли **9**. На дериватограмме фиксируется выраженный эндоэффект плавления с полным разложением с максимумом при 148.4°C. В интервале температур от 40 до 120°C потери массы не наблюдается, что говорит о стабильности данного соединения в этом диапазоне температур.



Молекулярная структура (карбоксиметил)диметилсульфоний бромида **9**.

Полученные соединений **8-11** прошли испытания на биологическую активность в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры человека и животных: *Staphylococcus aureus*, *Escherihia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella p.B.* и *Candida albicans*. Среди них высокой селективной активностью обладают соединения **9** и **11** в отношении культур *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* соответственно. Эти соединения целесообразно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве лекарственных препаратов.

Таким образом, изученные реакции на основе диметилсульфида и галогенкарбоновых кислот позволяют получать соответствующие третичные соли сульфония и в дальнейшем карбоксилатные сульфобетаины на их основе, что открывает широкие возможности синтеза новых биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance-400. Химические сдвиги определялись относительно внешних стандартов в D_2O .

ИК-спектры снимали на приборе IR Prestige-21 в диапазоне $400\text{-}3700\text{ см}^{-1}$ в вазелиновом масле и в жидкой пленке между пластинами KBr.

Термическую устойчивость изучали с использованием синхронного микротермоанализатора STA 449C Jupiter (Netzsch, Германия), сопряженного с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403C Aeolos (Netzsch, Германия); скорость нагрева образца составила 10 град/мин в среде аргона.

(Карбоксиметил)диметилсульфоний хлорид (8). К раствору 0.5 г (0.0053 моль) 2-хлоруксусной кислоты в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре и постоянном перемешивании прикапывали раствор 0.99 г

(0.0159 моль) диметилсульфида в 3 мл того же растворителя. После завершения реакции, выпавшие бесцветные кристаллы продукта 8 многократно промывали абсолютным диэтиловым эфиром от исходных соединений и высушивали в вакууме, т.пл. 141°C. Выход: 0.663 г (79.86%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 640 ср (C-S), 1712 с (C=O), 3100-2500 сл (OH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 2.79 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 4.23 с (2H, SCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 24.82 и 24.79 ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 45.74 (CH_2), 167.07 (COOH). Найдено, %: C 31.07; H 5.50. $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{SCl}$. Вычислено, %: C 30.67; H 5.75.

(Карбоксиметил)диметилсульфоний бромид (9). К раствору 0,5 г (0,0036 моль) 2-бромуксусной кислоты в 5 мл ацетонитрила прикапывали раствор 0,67 г (0,0108 моль) диметилсульфида в 3 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение недели, после чего на стенках колбы образовались кристаллы **9**, которые промыли на воронке Шотта диэтиловым эфиром, высушили в вакууме. Кристаллы имеют т.пл. 148°C, бесцветные. Структура продукта **9** подтверждена методами ИК, ЯМР ^{13}C и ^1H спектроскопии. Выход: 0.644 г (89.03 %). ИК спектр, ν , см^{-1} : 635 ср (C-S), 1725 с (C=O), 3070-2500 сл (OH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 2.86 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 4.72 с (2H, SCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 24.84 и 24.86 ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 45.90 (CH_2), 166.89 (COOH). Найдено, %: C 23.43; H 4.34. $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{SBr}$. Вычислено, %: C 23.88; H 4.48.

(2-Карбоксиэтил)диметилсульфоний хлорид (10). К раствору 0,5 г (0,0046 моль) 3-хлорпропановой кислоты в 5 мл ацетонитрила прикапывали раствор 0,86 г (0,0138 моль) диметилсульфида. Реакционную смесь выдерживали в течение недели при комнатной температуре. Растворитель отогнали в вакууме. Образовалось кристаллическое вещество **10**. Осадок промыли диэтиловым эфиром, сушили на воронке Шотта т.пл. 135°C. Строение продукта **10** подтверждено методами ИК, ЯМР ^{31}P , ^{13}C и ^1H спектроскопии. Выход (0.470 г) 59.71%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 627 ср (C-S), 1707

с (C=O), 3300-2450 сл (OH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 2.88 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 2.94 т (2H, CH_2COOH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 3.47 т (2H, SCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м.д.: 25.64 ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 29.12 (CH_2COOH), 39.31 (SCH_2), 174.10 (COOH). Найдено, %: С 35.48; Н 6.19. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SCl}$. Вычислено, %: С 35.19; Н 6.45.

(2-Карбоксиэтил)диметилсульфоний бромид (11). К раствору 0,5 г (0,0033 моль) 3-бромпропановой кислоты в 5 мл этилацетата прикапывали раствор 0,61 г (0,0099 моль) диметилсульфида в 3 мл этилацетата. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение двух дней, после чего выпал осадок белого цвета IV. Осадок промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме. Выход (0.501 г) 71.27%, т. пл. 115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 623 ср (C-S), 1702 с (C=O), 3200-2400 сл (OH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 2.86 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 2.91 т (2H, CH_2COOH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 3.46 т (2H, SCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м.д.: 25.16 ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$), 28.55 (CH_2COOH), 38.74 (SCH_2), 173.73 (COOH). Найдено, %: С 28.10; Н 5.34. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SBr}$. Вычислено, %: С 27.91; Н 5.11.

Рентгеноструктурное исследование кристалла $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{SBr}$ проведено на дифрактометре Bruker AXS Карра APEX Duo, с рентгеновским излучением Mo K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) при температуре $T = 293(2) \text{ K}$. Исползованные программы: APEX2 [24], SAINT [25], учет поглощения – SADABS [26] версии 2.10, расшифровка структуры SHELXS97 [27], уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL-2014 [28].

Кристаллы соединения $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{SBr}$ моноклинные, размер кристалла 0.422 ,x 0.469 x 0.593 мм³, $M = 201.08 \text{ г/моль}$, пространственная группа $\text{P}2_1/\text{n}$ (№ 14), $Z = 4$, $a = 7,3809(11) \text{ \AA}$, $b = 7,5985(11) \text{ \AA}$, $c = 14,303(2) \text{ \AA}$, $\beta = 101.911(5)^\circ$, $V = 784.9(2) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{calc}} = 1.702 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 5.427 \text{ мм}^{-1}$, собрано отражений 18451 (± 9 , ± 10 , ± 19), в пределах θ : от 2.90° до 28.30° , 1933 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0384$) и 1734 наблюдаемых отражений [$I \geq 2 \sigma(I)$], 79 параметров уточнения, $R_I = 0.0352$, $wR^2 = 0.1341$, максимальная остаточная

электронная плотность 0.371 (-1.165) e Å⁻³. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC-1548063).

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета и 1-го Московского Медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список литературы

- [1] *Denney D.B., Smith L.C.* // J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. P. 3404; DOI: [10.1021/jo01057a005](https://doi.org/10.1021/jo01057a005).
- [2] *Галкин В.И., Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Галкина И.В., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.* // ЖОХ. 2002. Т. 72. Вып. 3. С. 412.; *Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Polezhaeva N.A., Galkina I.V., Cherkasov R.A., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A.* // Russ. J. Gen. Chem., 2002. vol. 72. № 3. P. 384; DOI: 10.1023/A:1015487416152.
- [3] *Galkin, V.I., Bakhtiyarova, Yu.V., Sagdieva, R.I., Galkina, I.V., and Cherkasov, R.A.* // Heteroatom.Chem., 2006. Vol. №. 6, p. 557; DOI: 10.1002/hc.20276.
- [4] *Гамаюрова В.С.* Мышьяк в экологии и биологии. М: «Наука». 1993. 208 с.
- [5] *Jung-Hwa Yoo E., Feketeovta L., Khairallah G. N., White J. M., O'Hair R. A. J.* // Org. Biomol. Chem. 2011. Vol. 9. P. 2751. doi: 10.1039/c0ob00770f.
- [6] *Szafran M., Dega-Szafran Z., Nowak-Wydra B., Pietrzak M.* // J. Mol. Struct. 2001. Vol. 563-564. P. 555; DOI: [org/10.1016/S0022-2860\(01\)00497-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(01)00497-5).
- [7] *Землянский Н.Н., Борисова И.В., Шестакова А.К., Устынюк Ю.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 1993. Vol.42. №12. P.2143; *Zemlyansky N.N., Borisova L.V.,*

- Shestakova A.K., Ustynyuk Yu.A.* // Russ. Chem. Bull. 1993. Vol. 42. № 12. P.2056.
- [8] *Землянский Н.Н., Борисова И.В., Шестакова А.К., Устынюк Ю.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2000. №5. P.922; *Zemlyansky N.N., Borisova L.V., Shestakova A.K., Ustynyuk Yu.A.* // Russ. Chem. Bull. 2000. Vol. 49. № 5. P.920.
- [9] *Balazs G., Balazs L., Breunig H.J., Lork E.* // Appl. Organometal. Chem., DOI:10.1002/aoc.255.
- [10] *Gorham J.* Amino Acids and their Derivatives in Higher Plants, ed. R.M. Wallsgrove. C Cambridge Academ. 1995. P. 173.
- [11] *Edmonds J. S., Francesconi K. A., Cannon J. R., Raston C. L., Skelton B. W., White A. H.* // Tetrahedron Let. 1977. Vol. 18. P. 1543; DOI: 10.1016/S0040-4039(01)93098-9.
- [12] *Kaise N., Watanake Sh., Jtoh K.* // *Talanta.* 1985. Vol. 14. №9. P. 1327; DOI: 10.1016/0045-6535(85)90153-5.
- [13] *Bhattacharya P., Welch A.H., Stollenwerk K.G., McLaughlin M.J., Bundschuh J., Panaullah G.* // *Sci. Total Environ.* 2007. Vol. 379. Iss.2-3. P. 1090; DOI:10.1016/j.scitotenv.2007.02.037.
- [14] *Gebser B. Pohnert G.* // *Mar Drugs.* 2013. Vol. 11 (6). P. 2168.
- [15] *Yoo E.J.H., Feketeova L., Khairallah G.N., White J. M., O’Hair R.A.J.* // *Organic and Biomolecular Chemistry.* 2011. Vol. 9. P. 2751. DOI: 10.1039/c0ob00770f.
- [16] *Гамаюрова В.С., Шулаева М.М., Сысоева М.А., Халитов Ф.Г.* // *ЖОХ.* 1997. Т. 67. С. 1294.
- [17] *Галкин В.И., Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Шайхутдинов Р.А., Клочков В.В., Черкасов Р.А.* // *ЖОХ.* 1998. Т.68. Вып. 7. С. 1104.
- [18] *Бахтиярова Ю.В., Аксунова А.Ф., Галкина И. В., Галкин В. И.* // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. №9. С. 1476; *Bakhtiyarova Yu. V., Aksunova A. F., Galkin V. I., Galkina I. V.* // *Russ. J. Gen. Chem.,* 2015. Vol. 85. № 9. P. 2058; DOI: 10.1134/S1070363215090078.

- [19] Romanov S.R., Aksunova A.F., Islamov D. R., Dobrynin A. B., Krivolapov D.B., Kataeva O.N., Bakhtiyarova Yu. V., Gnezdilov O.I., Galkina I.V., Galkin V. I. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel. Elem.* 2016. Vol.191. Iss. 11-12. - P 1637. DOI: 10.1080/10426507.2016.1223661.
- [20] *Hudson R.F., Chopard P.A.* // *Helv. Chim. Acta.* 1963. Vol. 46. P. 2178; DOI: 10.1002/hlca.19630460638.
- [21] *Li S.L., Mak T. C. W.,* // *J. Chem. Crystallography.* 1997. Vol. 27. P. 91; DOI: 10.1007/BF02575901.
- [22] *Aly A. A. M., Schmidbaur H.,* // *Z. Naturforsch.* 1991. Vol. 46b. P. 775; DOI: <https://doi.org/10.1515/znb-1991-0612>.
- [23] *Larner F., Hamelin J., Stewart G.R.* // *Phytochemistry.* 1977. Vol. 16. P. 2019; DOI: 10.1016/0031-9422(77)80117-9.
- [24] Bruker. APEX2 Software Suite for Crystallographic Programs, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, 2009.
- [25] Bruker. Area detector control and integration software. Version 5.x. In: SMART and SAINT. Madison, Wisconsin (USA): Bruker Analytical X-ray Instruments Inc.; 1996.
- [26] *Sheldrick G.M.* SADABS. Program for absorption corrections – University of Goettingen, Germany. 1996.
- [27] *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P.112. DOI: [10.1107/S0108767307043930](https://doi.org/10.1107/S0108767307043930).
- [28] *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. DOI: [10.1107/S2053229614024218](https://doi.org/10.1107/S2053229614024218).