

И.В. ГАЛКИНА, Ю.В. БАХТИЯРОВА, В.И. ГАЛКИН

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИЛАТНЫХ
ФОСФАБЕТАИНОВ**

Учебно-методическое пособие к курсам
«Химия фосфорорганических соединений», «Прикладная химия»,
«Фармацевтическая химия»



КАЗАНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2013

УДК 547
ББК 24.2я73
С38

*Печатается по рекомендации
Редакционно-издательского совета ФГАОУВПО
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»*

*Учебно-методической комиссии
Химического института им. А.М. Бутлерова*

Кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Авторы-составители:

*док. хим. наук, проф. И.В. Галкина;
канд. хим. наук, доцент Ю.В. Бахтиярова;
док. хим. наук, проф. В.И. Галкин*

*Научный редактор –
доктор химических наук, профессор Р.А. Черкасов*

С 38 **Синтез, структура биологически активных соединений на основе карбоксилатных фосфабетаинов:** учебно-методическое пособие к курсам «Элементоорганическая химия», «Прикладная химия», «Фармацевтическая химия» / И.В. Галкина, Ю.В. Бахтиярова, В.И. Галкин. – Казань: Казан. ун-т, 2013. – 53 с.

В учебно-методическом пособии рассмотрены синтез, структура биологически активных соединений на основе карбоксилатных фосфабетаинов, которое предназначено в помощь студентам II – V курсов Химического института им. А.М. Бутлерова при подготовке, выполнении и оформлении практических работ.

© Казанский университет, 2013

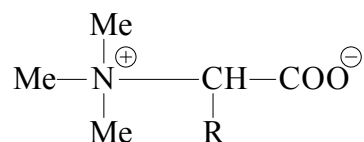
ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. Реакции карбоксилатных фосфабетаинов с высшими галоидными алкилами	8
2. Антимикробное и антимикотическое действие 2-карбалкоксиэтилтрифенилфосфоний бромидов на патогенную микрофлору	13
3. Взаимодействие алкилированных карбоксилатных фосфабетаинов с липидными компонентами биомембран (лецитином)	15
4. Синтез, структура и биологическая активность металлокомплексов на основе фосфорных аналогов бетаинов аминокислот	19
<i>4.1. Синтез и структура металлобиокомплексов на основе Zn (II) и фосфабетаинов</i>	22
<i>4.2. Синтез и строение гомометаллических моно- и биядерных металлокомплексов на основе Cu^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+} и фосфорных аналогов бетаинов аминокислот</i>	30
<i>4.3. Синтез и строение гетерометаллических полиядерных комплексов на основе фосфорных аналогов бетаинов аминокислот</i>	38
<i>4.4. Синтез и строение металлокомплексных макроциклов на основе дикарбоксилатного дифосфабетаина с хлоридами цинка и ртути</i>	41
5. Антимикробное и фунгицидное действие металлокомплексов на основе карбоксилатных фосфабетаинов на патогенную микрофлору	46
Заключение	49
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	50

ВВЕДЕНИЕ

Своим названием бетаины обязаны обыкновенной сахарной свёкле – *Beta Vulgaris*, что означает в переводе с латинского языка – *Свёкла обыкновенная*, из которой они и были впервые выделены (из барды свекловичной патоки). Это, в первую очередь, глицинбетаин или просто бетаин - триметиламиноуксусная кислота (содержится в сахарной свёкле до 5 %). Бетаин активно участвует в белковом обмене, способствует укреплению капилляров, снижает уровень холестерина в крови, оказывает гипотензивное действие в организме человека и животных.

Именно азотсодержащие бетаины являются родоначальником и наиболее изученным представителем всего класса бетаинов, поскольку они уже давно стали классикой и истоком удивительной химии этих соединений.

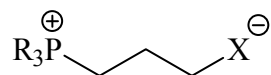


Классические бетаины - внутрисолевая форма органических аминокислот, содержащих карбоксилатную группу и четвертичный аммониевый атом азота.

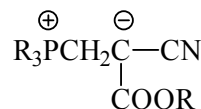
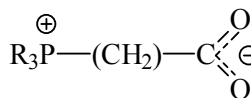
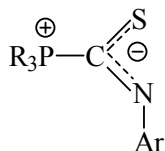
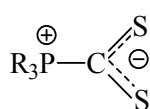
Первые природные бетаины растительного и животного происхождения были выделены в середине 19 века, а интенсивное их изучение и установление структуры началось с середины 20 века [1]. Одним из первых биохимиков России, работавших в данном направлении, был известный советский учёный, академик В.С. Гулевич. Его основные работы посвящены азотистому обмену у животных, химии аминокислот и белков. Им впервые были выделены из мышечной ткани и изучены карнозин, карнитин (витамин В_T) и ансерин.

Необходимо отметить, что в литературе [2] встречаются сообщения о выделении бетаиновых производных мышьяка из различных биологических объектов. К настоящему времени арсенобетаин $(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ выделен из множества морских организмов (водорослей, беспозвоночных, рыб) [3-7], а также из некоторых пресноводных рыб [8] и даже из некоторых видов грибов [9]. Интерес к подобным соединениям в значительной степени определяется и тем, что они, обладая достаточно высокой биологической активностью, в то же время являются практически нетоксичными соединениями. Величина LD₅₀ для упомянутого бетаина, составляет более 10000 мг/кг [10].

Однако до сих пор не удалось обнаружить бетаиновых производных фосфора в природе. Этим и обусловлен наш интерес к этому уникальному классу фосфорорганических соединений - фосфабетаинам, которые представляют собой внутренние фосфониевые соли, в которых катионный фосфониевый и анионный центры соединены не ионной, а системой ковалентных связей:

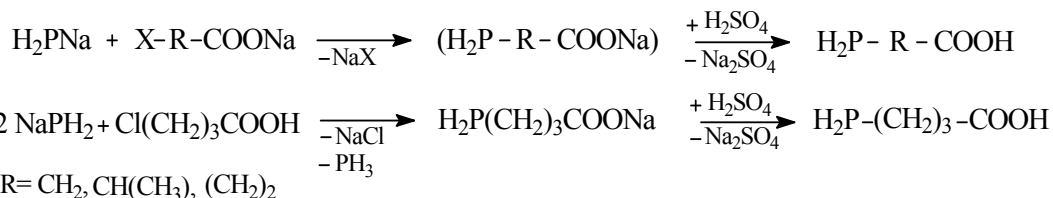


Интерес к подобным структурам обусловлен еще и тем, что они часто возникают в качестве интермедиатов во многих важнейших фосфорорганических реакциях, хотя известно относительно небольшое число и стабильных фосфабетаинов, некоторые из которых представлены ниже:



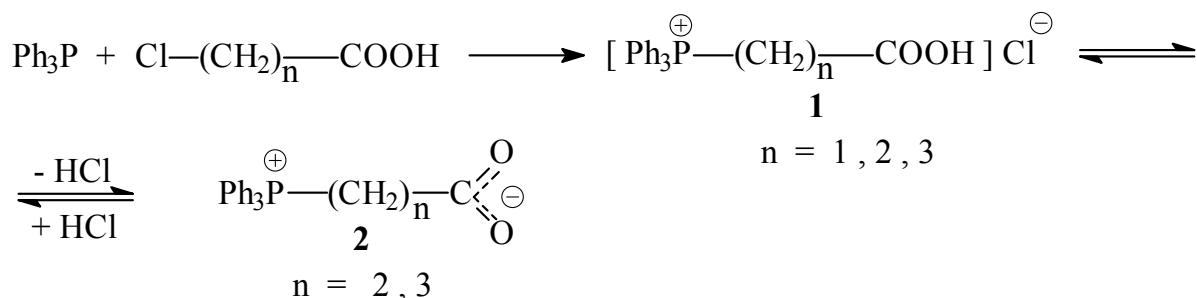
Если, учесть, что фосфабетаины являются и своеобразными аналогами органических аминокислот с широким спектром потенциальных химических и биологических свойств, то резко возрастающий в последнее время интерес к этому классу соединений становится вполне понятным.

Первые фосфорные аналоги аминокислот – $\text{H}_2\text{P-R-COOH}$ - фосфинкарбоновые кислоты были получены немецкими учеными [11] в 1967 году взаимодействием дигидрофосфида натрия с натриевыми солями галоидкарбоновых кислот или с галоидзамещенными карбоновыми кислотами с последующим разложением образовавшихся солей:

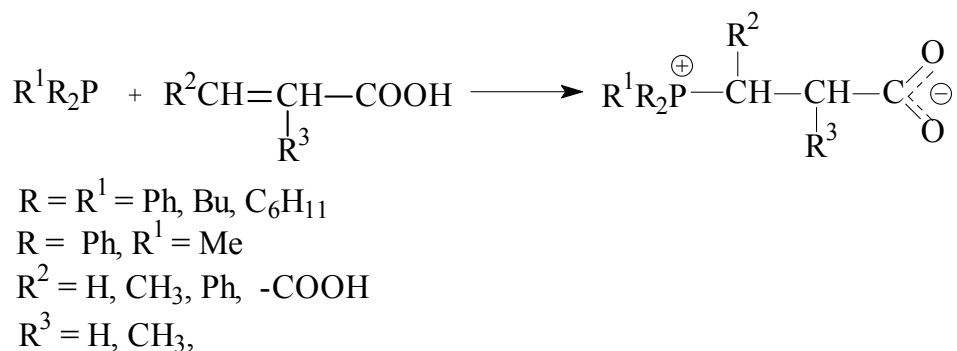


Однако полученные фосфинкарбоновые кислоты – фосфорные структурные аналоги аминокислот не обладают бетаиновой структурой (не являются цвиттер-ионами), на что указывают спектральные, физические и химические исследования этих же авторов.

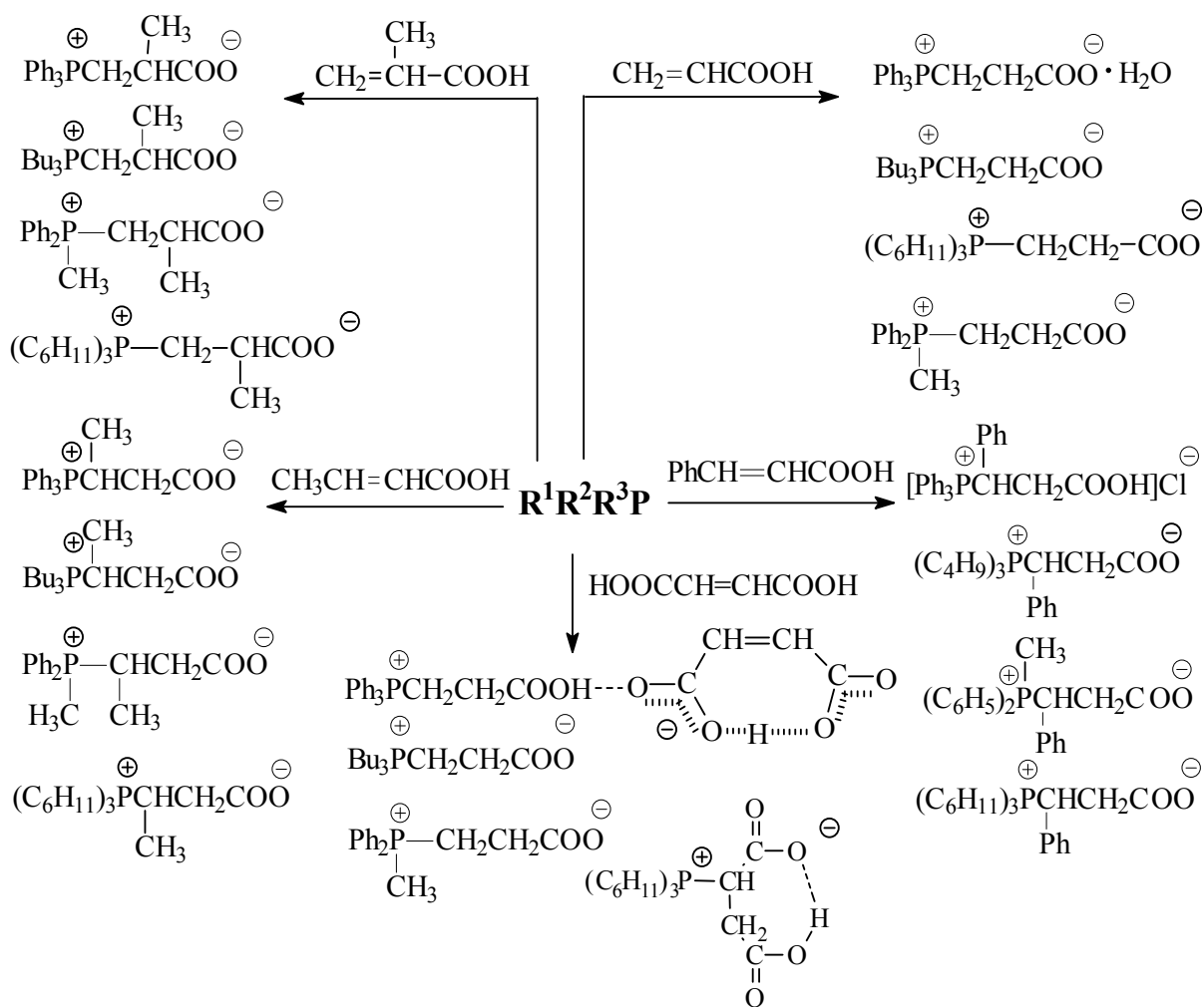
В 1962 г. Денни и Смит опубликовали работу [12], которую можно считать наиболее полным и серьезным исследованием тех лет, посвященным синтезу и свойствам карбоксилатсодержащих бетаинов на основе производных карбоновых кислот:



В течение последних 15 лет на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета проводятся исследования в области синтеза, изучения строения и реакционной способности карбоксилатных фосфобетаинов [13-27] на основе трифенилфосфина и непредельных карбоновых кислот.

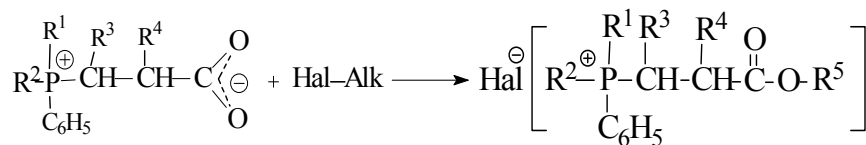


Все полученные карбоксилатные фосфобетаины с двумя противоположно заряженными атомами фосфора при двойной углерод-углеродной связи являются относительно устойчивыми соединениями, хорошо растворяются в воде и этаноле. Столь необычное строение и индивидуальность полученных бетаинов с фосфорорганическими группировками разной природы доказаны современными методами ИК, ^1H , ^{31}P , ^{13}C ЯМР спектроскопии и данными элементного и рентгеноструктурного анализа (РСА).



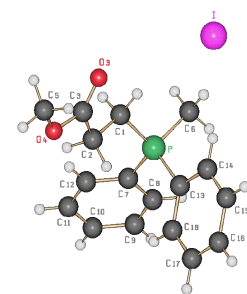
1. Реакции карбоксилатных фосфобетаинов с высшими галоидными алкилами

Карбоксилатные фосфобетаины легко вступают в реакции алкилирования с галоидными алкилами с образованием соответствующих фосфониевых солей [16]:

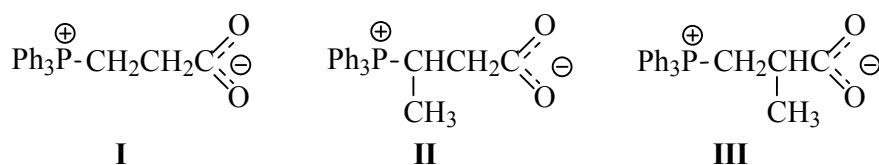


$R^1, R^2, R^3, R^4 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5; \quad \text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

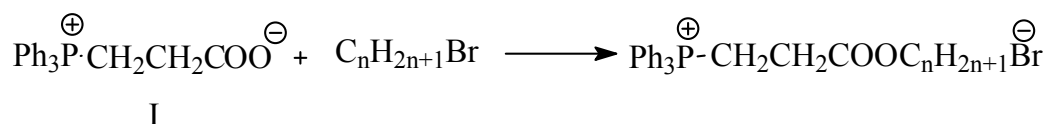
$R^5 = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_5\text{H}_{11}; \text{C}_6\text{H}_{13}; \text{C}_8\text{H}_{17}; \text{C}_{10}\text{H}_{21}; \text{C}_{12}\text{H}_{25}; \text{C}_{14}\text{H}_{29}; \text{C}_{16}\text{H}_{33}; \text{C}_{18}\text{H}_{37}$



В качестве примера выше приведена молекулярная структура (РСА) (2-метоксикарбонил)метилдифенилфосфоний иодида. Мы изучили реакции алкилирования галоидорганическими реагентами фосфа-бетаинов строения (I – III):



Реакции β -трифенилфосфонийэтилкарбоксилата **I** с высшими 1-бромалканами протекают в течение 6 часов при температуре 50⁰С в среде хлороформа:



Продукты реакций алкилирования **1-5** (табл. 1) – β -(карбоксиалкил)-этилтрифенилфосфоний бромиды высаждались из реакционной смеси диэтиловым эфиром и представляли собой маслообразные вещества, кристаллизующиеся со временем. Строение полученных соединений подтверждено методом ИК-спектроскопии, например, для продукта **4** (рис. 1): в результате алкилирования в ИК спектрах всех синтезированных соединений исчезает характеристическая полоса поглощения карбоксилатной группы при 1630 см⁻¹ и появляется полоса поглощения сложноэфирной группы в области 1720 см⁻¹, что и отражено на рис. 1 для продукта **4**:

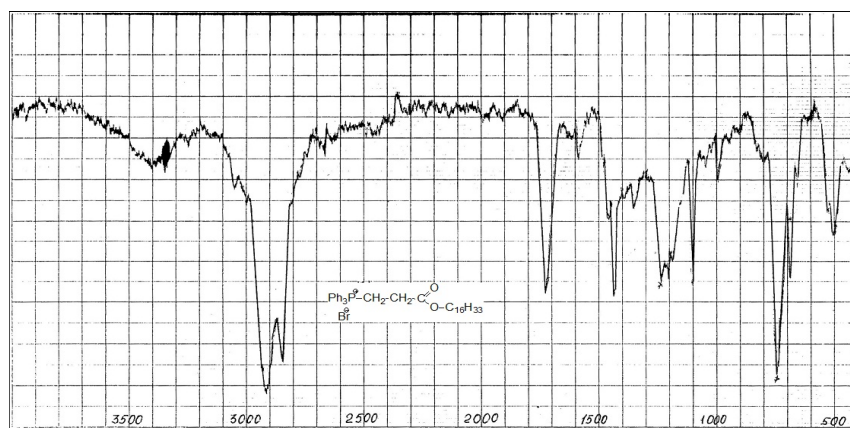


Рис. 1. ИК-спектр продукта **4** (вазелиновое масло)

Методом ТГ-ДСК изучена термическая стабильность кристаллического продукта **4**. Из полученной дериватограммы (рис.2) видно, что кривая разложения имеет два пика, сопровождающихся эндоэффектами с соответствующими температурами: т. пл. 208.3⁰С и т. разл. 338.8⁰С. Плавление продукта **4** происходит в узком интервале температур, без потери массы до 250⁰С, что говорит о его высокой чистоте и термической стабильности. При разложении продукт **4** зафиксирована потеря молекулы воды и СО₂.

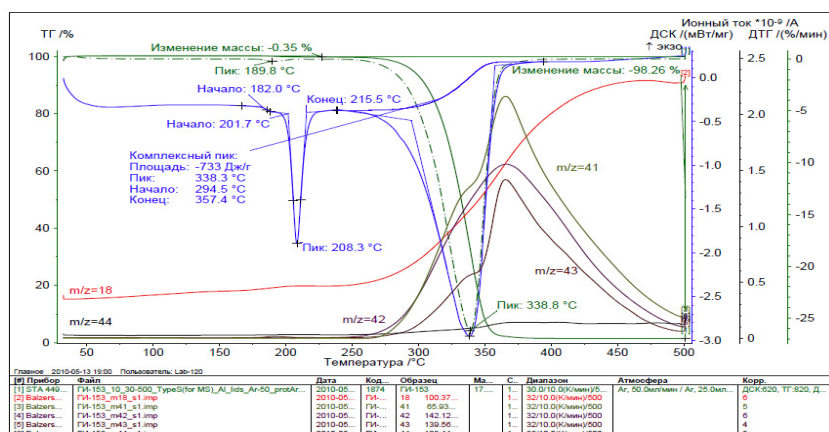


Рис. 2. ТГ-ДСК алкилированного бетаина 4

Для установления окончательной структуры были выращены бесцветные прозрачные монокристаллы (4) для РСА, результаты которого приведены на рис. 3:

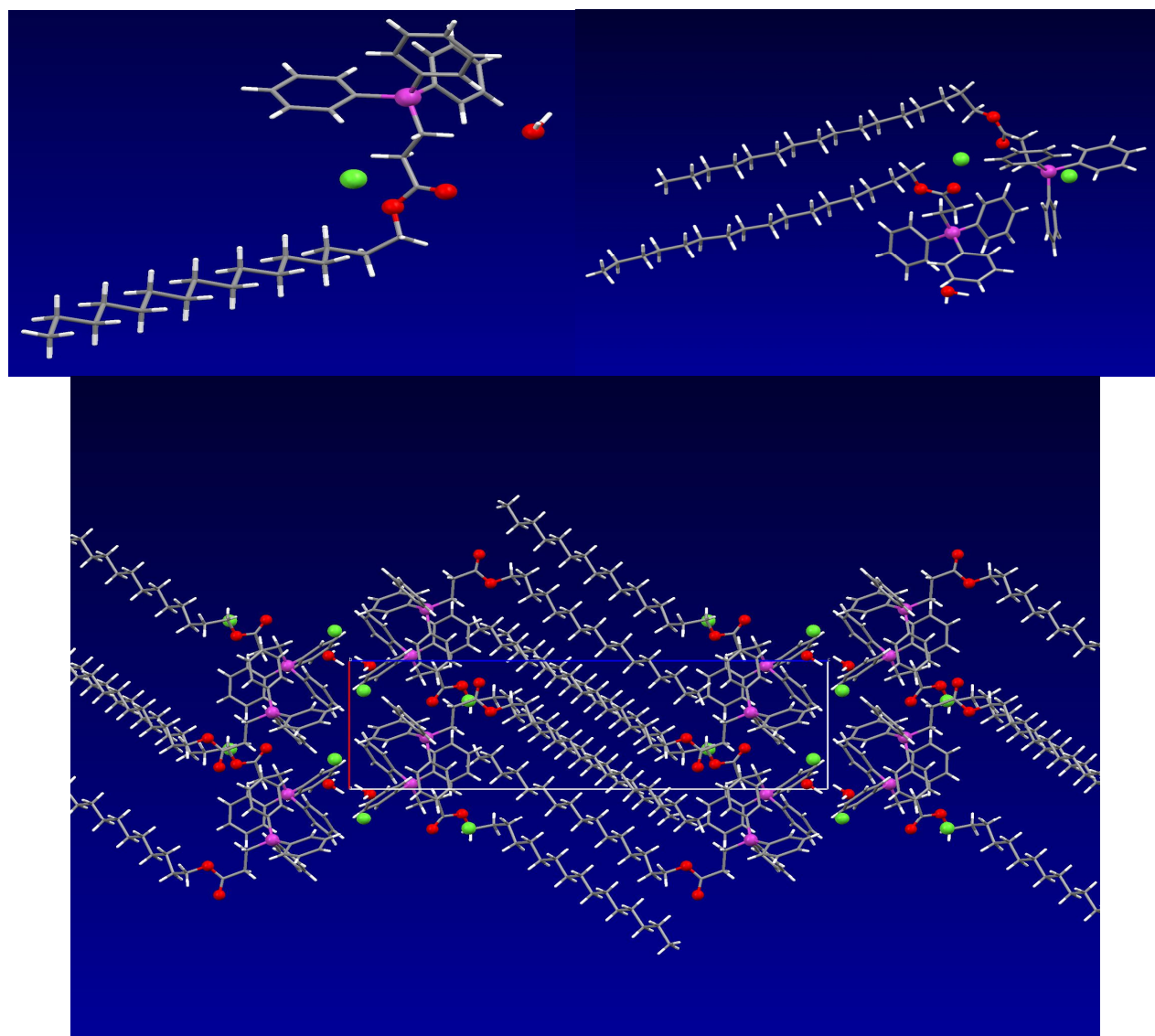


Рис.3. Геометрия и фрагмент кристаллической упаковки β -(карбоксихексадецил)этилтрифенилфосфоний бромида 4

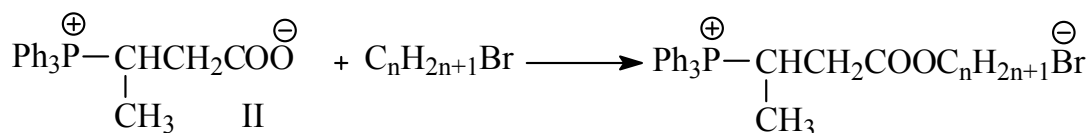
Характеристические данные для всех продуктов алкилирования β -трифенилфосфонийэтилкарбоксилата **I** (**1-5**) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика продуктов алкилирования фосфатаина (**I**)

Продукт алкилирования	ЯМР ^{31}P , δ м.д.	ИК ν , см^{-1}	$T_{\text{пл.}}$, $^{\circ}\text{C}$	Элементный анализ	
				Вычислено, %	Найдено, %
1. $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{10}\text{H}_{21} \text{Br}^-$	25.58	1720	масло	C 67.02 H 7.20	C 66.93 H 7.57
2. $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{12}\text{H}_{25} \text{Br}^-$	25.62	1720	масло	C 67.92 H 7.54	C 68.03 H 7.97
3. $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{14}\text{H}_{29} \text{Br}^-$	25.55	1720	масло	C 68.74 H 7.85	C 69.01 H 8.13
4. $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{16}\text{H}_{33} \text{Br}^-$	25.80	1720	208.3	C 69.48 H 8.13	C 70.04 H 8.47
5. $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{18}\text{H}_{37} \text{Br}^-$	25.88	1720	91	C 70.16 H 8.39	C 69.89 H 8.02

Реакции β -трифенилфосфоний- β -метилэтилкарбоксилата **II** с высшими 1-бромалканами протекают в более жестких условиях; реакция с его участием проводилась в течение 10 часов при кипении хлороформа. Продукты реакций (**6-10**, табл. 2) осаждались из реакционной смеси диэтиловым эфиром и представляли собой маслообразные продукты:



Строение полученных соединений подтверждено методом ИК-спектроскопии (рис. 4), в которых также проявляется характеристическая полоса поглощения сложноэфирной группы в области 1710 см^{-1} . Характеристика веществ **6-10** представлена в табл. 2.

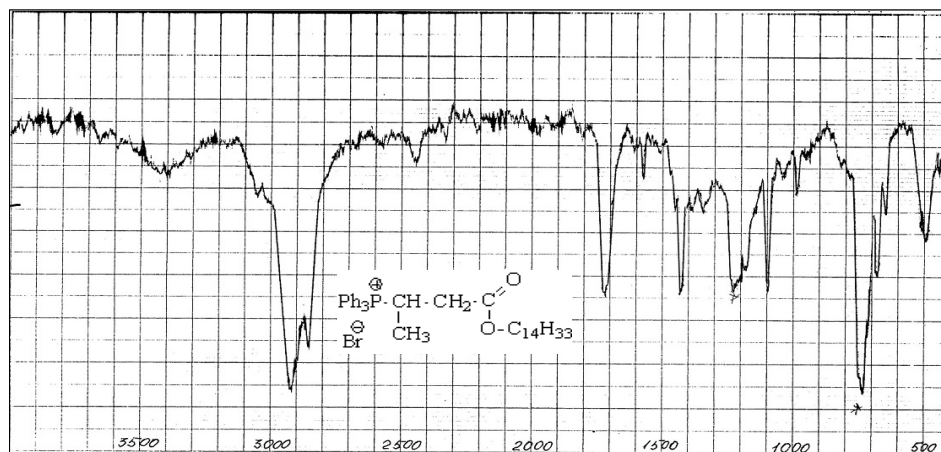
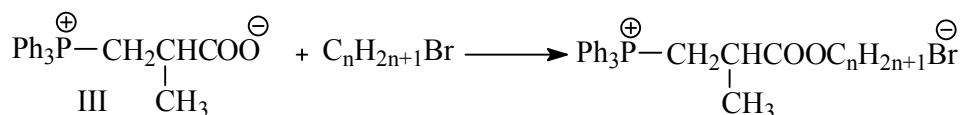


Рис. 4. ИК-спектр продукта **7** (вазелиновое масло)

Характеристика продуктов алкилирования фосфабетаина II

Продукт алкилирования	ЯМР ^{31}P δ , м.д.	ИК ν , см^{-1}	Элементный анализ	
			Вычислено, %	Найдено, %
6. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{COOC}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}^-$	23.26	1710	C 66.79 H 7.58	C 66.52 H 7.40
7. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{COOC}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}^-$	23.48	1715	C 67.69 H 7.86	C 67.91 H 7.79
8. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{COOC}_{14}\text{H}_{29}\text{Br}^-$	23.54	1710	C 68.52 H 8.16	C 69.16 H 8.27
9. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{COOC}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}^-$	23.58	1715	C 69.27 H 8.42	C 69.58 H 8.30
10. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{COOC}_{18}\text{H}_{37}\text{Br}^-$	23.60	1720	C 69.96 H 8.67	C 69.86 H 8.15

Реакции β -трифенилфосфоний- α -метилэтилкарбоксилата III с высшими 1-бромалканами протекают в еще более жестких условиях: в этом случае реакция проходит в течение 12 часов при кипении хлороформа. По-видимому, это связано с наличием метильного радикала в α -положении относительно карбоксилатной группы бетаина, создающего стерические препятствия процессу алкилирования ацилатного фрагмента. Продукты реакций 11-15 (табл. 3) осаждались из реакционной смеси диэтиловым эфиром и также представляют собой маслообразные продукты:



Строение 11-15 подтверждено данными ИК-спектров, например, для 13 (рис. 5); где наблюдается полоса поглощения сложноэфирной группы в области 1705 см^{-1} :

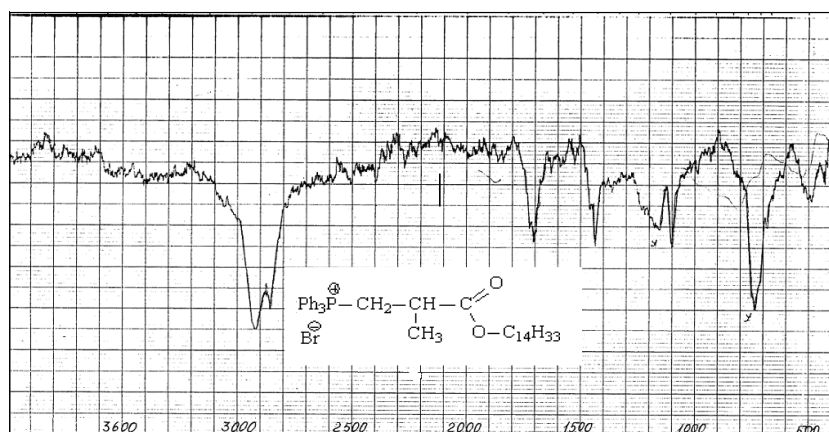


Рис. 5. ИК-спектр продукта 13 (пленка)

Характеристика продуктов алкилирования фосфабетаина III

Продукт алкилирования	ЯМР ³¹ P δ, м.д.	ИК ν, см ⁻¹	Выход в %	Элементный анализ Вычисл.,% Найдено,%	
11. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}^-$	23.26	1720	78	С 66.79 Н 7.54	С 66.93 Н 7.02
12. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}^-$	23.48	1720	81	С 67.69 Н 7.86	С 67.84 Н 7.63
13. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO C}_{14}\text{H}_{29}\text{Br}^-$	23.54	1705	77	С 68.52 Н 8.16	С 68.95 Н 7.05
14. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO C}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}^-$	23.58	1720	93	С 69.27 Н 8.42	С 68.77 Н 8.11
15. $\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO C}_{18}\text{H}_{37}\text{Br}^-$	23.60	1720	80	С 69.96 Н 8.67	С 70.24 Н 8.32

2. Антимикробное и антимикотическое действие 2-карбалкоксиэтилтрифенилфосфоний бромидов на патогенную микрофлору

Исследование биологической активности фосфонийбромидов, полученных в результате алкилирования фосфабетаинов, на сегодняшний день удалось провести только для производных фосфабетаина I. Установлено, что в отличие от самих карбоксилатных фосфабетаинов и получающихся из них фосфонийзамещенных сложных эфиров с низшими алкильными группировками, которые не проявляют заметной биологической активности, их высшие аналоги обладают высокой биоактивностью, что отчетливо можно видеть из анализа результатов, представленных в табл. 4.

Таблица 4

Биологическая активность 2-карбалкоксиэтилтрифенилфосфоний бромидов

Соединение	Зона ингибирования роста бактерий и грибов, (мм)				
	<i>Escher. coli</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Proteus Mirabilis</i>	<i>Candida Albicans</i>
1. $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO C}_{10}\text{H}_{21}]\text{Br}^-$	20±1	15±1,7	21±2,6	18±1	24±1
2. $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO C}_{12}\text{H}_{25}]\text{Br}^-$	22±1	20±1	13±1	23±1,7	28±1
3. $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO C}_{14}\text{H}_{29}]\text{Br}^-$	17±1	25±1	14±1	10±1	24±1,7
4. $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO C}_{16}\text{H}_{33}]\text{Br}^-$	18±1	25±1	11±1	17±1	22±1
5. $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO C}_{18}\text{H}_{37}]\text{Br}^-$	14±1	23±1,7	13±1	8±1	24±1

Для более удобного сравнения зоны задержки роста патогенной микрофлоры биологическая активность соединений **1-5** изображена графически на рис. 6:

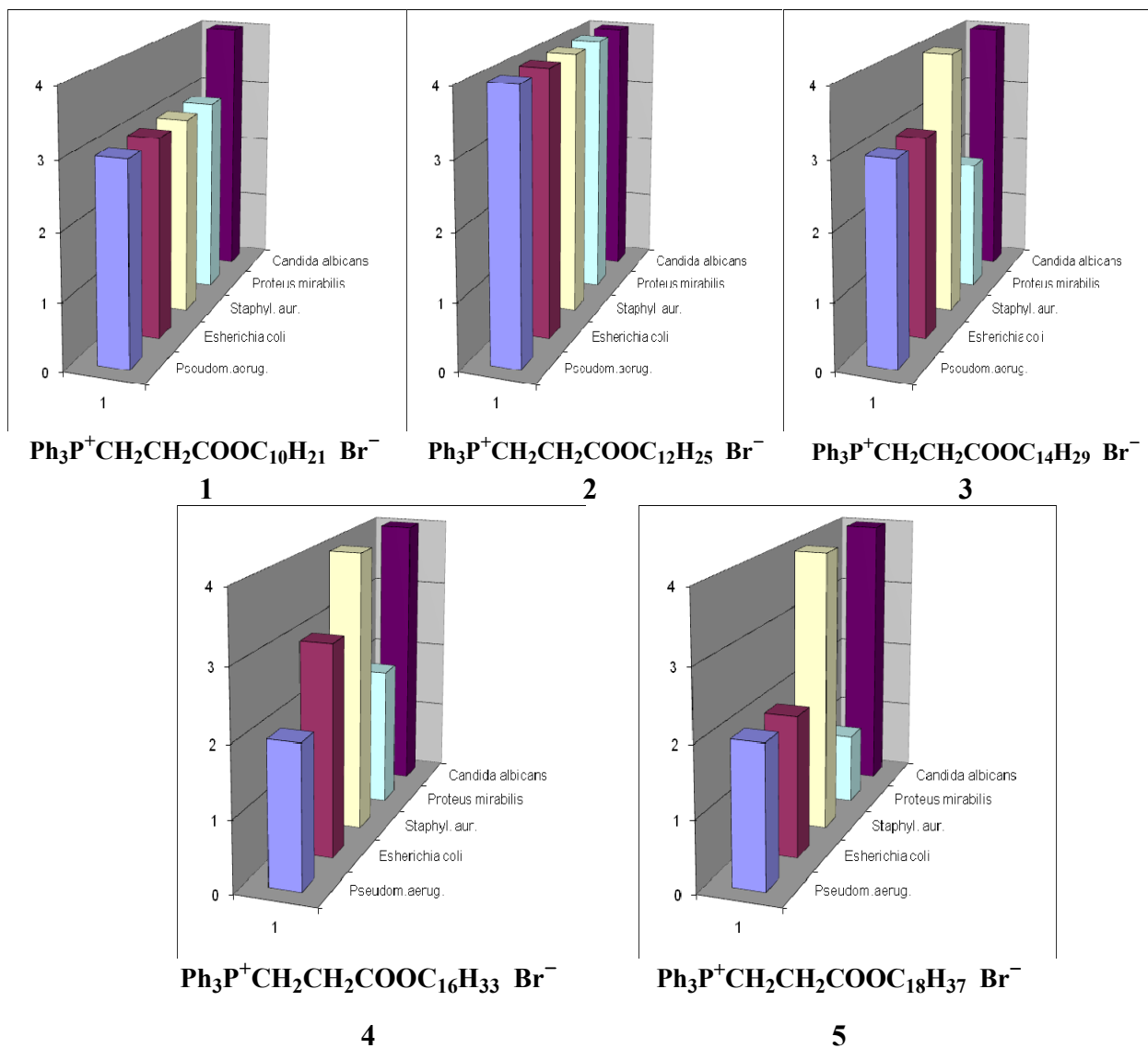


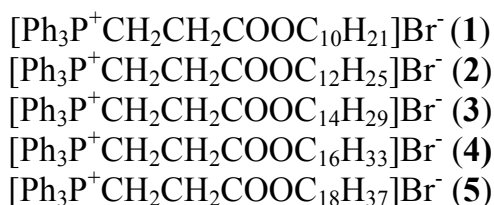
Рис. 6. Биологическая активность соединений 1 – 5

Из приведенных данных следует, что синтезированные нами соли фосфония 1–5 при достаточно низких минимальных концентрациях (0.001 %) проявляют высокую селективную антимикотическую и антимикробную активность в отношении патогенной микрофлоры человека и животных, что делает их весьма перспективными для дальнейшего использования в качестве дезинфицирующих и лекарственных субстанций. Мы предполагаем, что аналогичную высокую биоактивность проявят и остальные синтезированные нами соли 6–15, приведенные в таблицах 2 и 3, активность которых пока еще не изучена. Интересным является и тот факт, что синтезированные соединения одновременно проявляет как антимикробную, так и антимикотическую активность, что является весьма ценным для медицинской практики.

На данном этапе работы, когда нам удалось значительно приблизиться к строению дальнего аналога природной биологической мембраны – воспроизвести сложноэфирную связь между «гидрофобным хвостом» и «гидрофильной головой» (РСА продукта **4**) и, как описано выше (табл. 1), убедиться в уникальной биологической активности алкилированных фосфатаинов, естественным образом встал вопрос о механизме биодействия данных соединений на патогенную микрофлору, что и будет рассмотрено в следующем разделе пособия.

3. Взаимодействие алкилированных карбоксилатных фосфатаинов с липидными компонентами биомембран (лецитином)

Для решения вопроса о механизме биодействия алкилированных фосфатаинов на патогенную микрофлору человека и животных мы совместно с группой заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Нижегородской государственной медицинской академии, д.х.н., проф. Мельниковой Н.Б., специалистом в области физической химии, изучили механизм взаимодействия наших фосфорных синтетических аналогов биомембран - 2-(карбоксиалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** с аналогами природных биомембран (лецитином) на модели ленгмюровских монослоев [28]. Цель исследования - изучение тонких слоев 2-(карбоксиалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов (**1-5**) на водной поверхности. Так же проведено изучение характера взаимодействия лецитина и бромидов (**1-5**) в смешанных ленгмюровских монослоях на поверхности воды. Объектами исследования явились впервые синтезированные фосфонийбромиды **1-5** с алкильными радикалами различной длины - от C₁₀H₂₁ до C₁₈H₃₇:



Для формирования липидных слоев был использован продажный лецитин фирмы «SIGMA Chem. Co» - 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолин. Бромиды алкилированных фосфатаинов (**1-5**) являются амфифильными поверхностно-активными веществами (ПАВ), особенностью которых является их высокий катионный заряд. Соединения такого типа способны самопроизвольно агрегироваться в различные

структуры, строение и свойства которых, в свою очередь, будут определяться химической природой вещества - длиной радикальной цепи, связанной непосредственно с ионом фосфора; длиной цепи в сложноэфирной группе фосфонийпропионате, возможностью отщеплять НВг. Заряд-зарядные взаимодействия оказывают решающее влияние как на структуру образующихся ассоциатов, так и на реакционную способность этих уникальных ПАВ по отношению ко многим субстратам, в том числе биогенного происхождения. По-видимому, именно заряд-зарядовые взаимодействия вносят большой вклад в механизм антимикробного действия многих четвертичных аммониевых солей (бензалкония хлорид, цетилтриметиламмония бромид), а также в механизм противоопухолевого действия (проспидин, спиробромин).

Монослои и пленки изучали на установке, состоящей из тefлоновой ванны и весов Ленгмюра. При движении сжимающего барьера монослой оказывает определенное давление на тefлоновую пластинку весов, которое передается через торсионную нить на ИК-датчик. Сигналы с ИК-датчика и координирующего барьера преобразуются в величины поверхностного давления π и молекулярной площади A_0 . На поверхность водной фазы при помощи хроматографического шприца помещали в несколько приемов 20 мкл хлороформного раствора 2-(карбоксиялкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** (1 мг/мл, что соответствует $3,0 \div 4,1 \cdot 10^{-8}$ моль). После испарения хлороформа монослои сжимали со скоростью $1,2 \pm 0,1$ [$\text{Å}^2/\text{мин} \cdot \text{молекула}$], обеспечивающей минимальный гистерезис.

Молекулярную площадь липофильного соединения в монослое или эффективную молекулярную площадь этого соединения в смешанной пленке (по одному из компонентов) A_0 определяли графически путем экстраполяции спадающего участка изотермы $\pi=f(A_0)$ на ось абсцисс ($\pi=0$). Жесткость двумерной пленки оценивали на наиболее вертикальном участке изотермы сжатия $\pi=f(A_0)$ по коэффициенту пропорциональности β , уравнение (1):

$$A_0 = a - \beta \cdot \pi \quad (1),$$

где A_0 – площадь, занимаемая одной молекулой вещества в плотноупакованном монослое; a – молекулярная площадь вблизи коллапса в области максимальных значений π_{max} ; $\beta \approx \frac{d\pi}{dA}$; $\left[\frac{H}{M^3} \right]$.

На рисунках 7 и 8 представлены изотермы сжатия $\pi=f(A)$ тонких пленок 2-(карбоксилалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** на поверхности деионизованной воды (рис. 7) и на поверхности водного 0,01 М раствора бромида натрия (рис. 8). Вид и характер изотерм определяется природой алкильного заместителя: при $R=C_{10}H_{21}$ и $R=C_{12}H_{25}$ на изотермах сжатия практически отсутствует область газообразных пленок и слабо выражена область жидких пленок. С увеличением длины алкильной цепи происходит увеличение жидкой области конденсированных пленок. На более полярной подложке, содержащей бромид-ион, формируются более устойчивые тонкие пленки изучаемых соединений. Расчет экстраполяционных величин молекулярной площади фосфониевых солей A_0 и параметра β – отражающего жесткость пленки, показал, что A_0 увеличивается с 0,16 до 0,25 $\text{нм}^2/\text{молекулу}$ при одновременном уменьшении β с 4,0 до $1,3 \cdot 10^{-17} \text{ Н/м}^3$ (табл. 11):

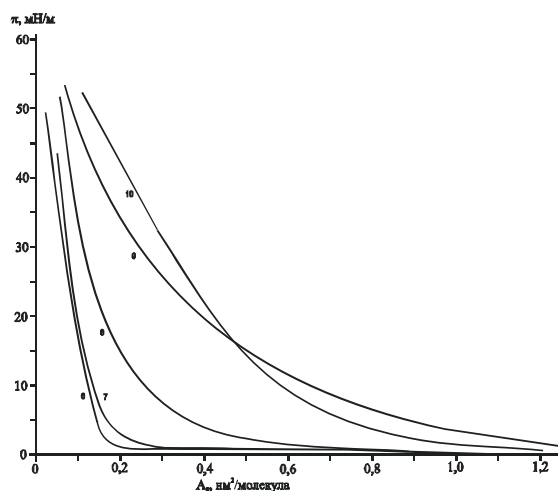


Рис 7. Изотермы сжатия $\pi=f(A_0)$ 2-(карбоксилалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** (на графике кривые 6-10) на поверхности воды

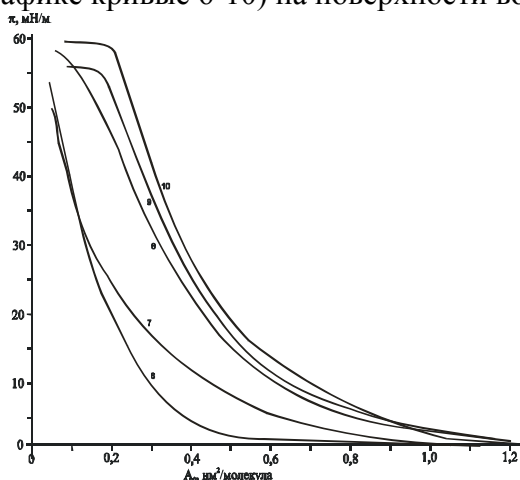


Рис. 8. Изотермы сжатия $\pi=f(A_0)$ 2-(карбоксилалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** (на графике кривые 6-10) на поверхности 0.01 М раствора бромида натрия

В целом, характер изотерм пленок **1-5** бромидов более плавный, чем для описанных нами ранее четвертичных фосфониевых солей [29]. Рассчитанные величины молекулярной площади и жесткости фосфонийацилатных солей также согласуются с данными [29] для четвертичных фосфониевых солей: с увеличением длины алкильной цепи бетаинового фрагмента увеличивается A_0 и уменьшается β (табл. 5). Отсутствие гистерезиса в области π от 10 - 20 мН/м изотерм для пленок фосфабетаиновых (**3,4** и **5**) солей свидетельствует о том, что на поверхности 0,01 М водного раствора бромида натрия формируются устойчивые пленки.

Таблица 5

Параметры тонких пленок 2-(карбоксилалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов (**1-5**) на поверхности 0,01 М водного раствора бромида натрия

№	Соединение	$A_0 \pm 0,02$, нм ² /молекулу	$\beta (\pm 0,1) \cdot 10^{-17}$ Н/м ³	π_c мН/м
1.	[Ph ₃ P ⁺ CH ₂ CH ₂ COOC ₁₀ H ₂₁]Br ⁻	0,25	2,6	54
2.	[Ph ₃ P ⁺ CH ₂ CH ₂ COOC ₁₂ H ₂₅]Br ⁻	0,24	3,8	50
3.	[Ph ₃ P ⁺ CH ₂ CH ₂ COOC ₁₄ H ₂₉]Br ⁻	0,57	1,2	56
4.	[Ph ₃ P ⁺ CH ₂ CH ₂ COOC ₁₆ H ₃₃]Br ⁻	0,57	1,2	45
5.	[Ph ₃ P ⁺ CH ₂ CH ₂ COOC ₁₈ H ₃₇]Br ⁻	0,56	1,5	58

Для оценки воздействия изучаемых соединений на липидную часть биомембраны нами изучены свойства смешанных пленок лецитина и фосфониевых солей при молярном соотношении 1:1 на поверхности деионизованной воды.

Из смеси лецитина и солей, выдержанной в течение 10-24 часов при 20°C, формируются устойчивые смешанные пленки (рис. 9):

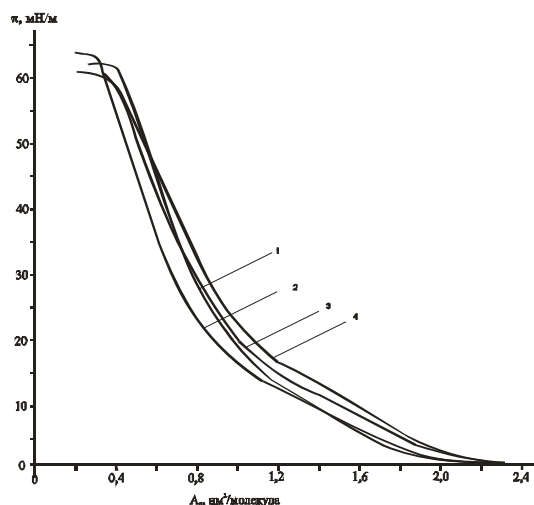


Рис 9. Изотермы сжатия $\pi=f(A_0)$ смешанных пленок фосфабетаиновый бромид – лецитин при молярном соотношении 1:1 на поверхности воды

Количественная характеристика монослоев представлена в табл. 6. В первом приближении эффективная молекулярная площадь по лецитину в смешанных пленках равна $1,10 \pm 0,10 \text{ нм}^2$, что почти в два раза превышает молекулярную площадь по лецитину в монослое.

Таблица 6

Параметры смешанных пленок 2-(карбоксиялкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** с лецитином на поверхности воды

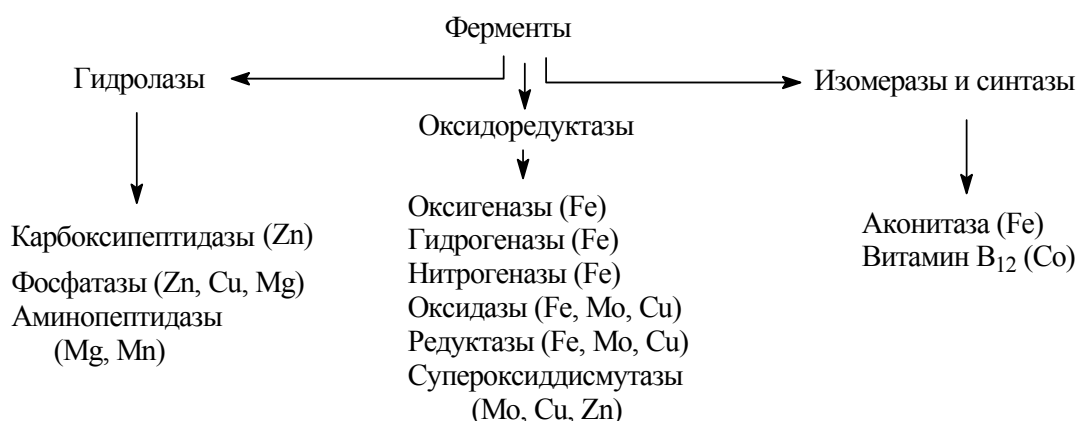
№	Соединение	$A_0 \pm 0,02,$ $\text{нм}^2/\text{молекулу}$	$\beta(\pm 0,1) \cdot 10^{-17} \text{ Н/м}^3$	$\pi_c \text{ мН/м}$
1.	$[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{10}\text{H}_{21}]\text{Br}^-$	-	-	-
2.	$[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{12}\text{H}_{25}]\text{Br}^-$	1.06	0.97	60
3.	$[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{14}\text{H}_{29}]\text{Br}^-$	0.96	1.10	64
4.	$[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{16}\text{H}_{33}]\text{Br}^-$	1.07	0.89	60
5.	$[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{18}\text{H}_{37}]\text{Br}^-$	1.21	0.73	60

Полученные результаты дают возможность заключить, что фосфоний-2-карбалкоксиилбромиды (**1-5**) взаимодействуют с лецитином и, следовательно, могут включаться в липидные слои биомембран, кардинально изменяя их состояние. Увеличение же эффективной молекулярной площади лецитина в мембране должно приводить к образованию пор и в дальнейшем – к разрыву мембраны, что может служить объяснением антибактериального и фунгицидного действия 2-(карбалкоксиил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5** по отношению к патогенной микрофлоре.

4. Синтез, структура и биологическая активность металлокомплексов на основе фосфорных аналогов бетаинов аминокислот

Ионы металлов принадлежат к наиболее распространенным и активным веществам, влияющим на структуру и функции нуклеиновых кислот [30]. Молекула ДНК, как и другие нуклеиновые кислоты, находится как в клетке, так и в растворе в водной среде в виде полианиона, и её нативная структура двунитевой спирали сохраняется только в присутствии определенной концентрации катионов. В противном случае двуспиральность нарушается, и цепи ДНК отходят друг от друга, происходит переход в состояние квазисвободного клубка участков одиночных нитей.

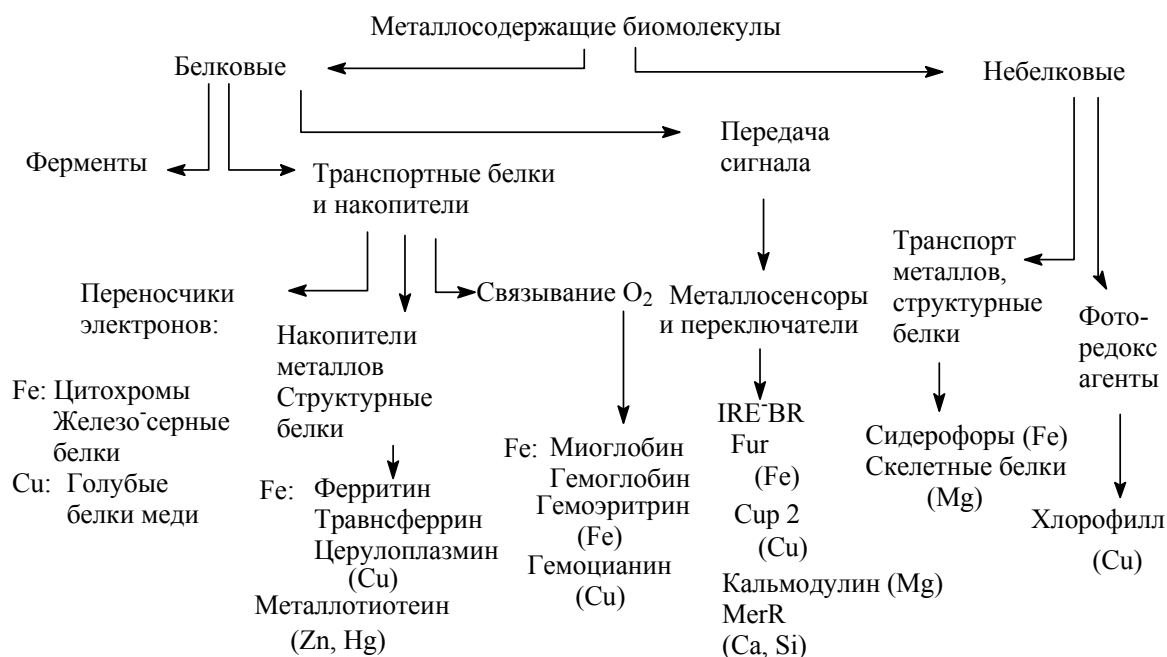
Важно, что ионы металлов могут принимать электроны и, таким образом, действуют как кислоты Льюиса или редокс-агенты, либо выполняют функцию стабилизатора структуры белка. При координации с металлом лиганд поляризуется и его реакционная способность повышается. Как кислоты Льюиса различные металлы имеют разную силу, которая четко возрастает по мере увеличения заряда на металле и уменьшения ионного радиуса. Фактически металлофермент можно рассматривать как очень большое координационное соединение, в котором органическая часть молекулы представляет собой лиганд металлического центра. На сегодняшний день в биомолекулярной химии к биометаллам относят: Fe, Zn, Cu, Mo, Co, Mn, V, Ca, Mg, K, Na и Li. Следует подчеркнуть, что весьма важной областью химии металлов является химия металлокомплексных соединений. В последнее время эта область химии стремительно развивается, и особенно интенсивные исследования проводятся в области бионеорганической химии, изучающей биологическую роль ионов металлов и их лигандов [31]. Как правило, эти лиганды значительно сложнее, чем рассматриваемые в неорганической химии. Большинство биомолекул, содержащих ионы металлов, относятся к белкам. Взаимодействие между лигандами и ионами металлов в биоконплексах тонко сбалансировано. Активные центры примерно 30 % ферментов содержат ионы металлов. Например, металлоферменты, содержащие металл-катионные центры, катализируют очень многие живые процессы: кислотный гидролиз (гидролазы), реакции окисления (оксигеназы и оксидазы), а также реакции с перестройкой углеродного скелета молекул (изомеразы и синтазы):



Хотя некоторые из этих функций выполняют и молекулы, не содержащие ионов металлов, однако их роль вторична. Механизмы действия металлокомплексов различны. Например, ионы металлов могут усиливать индуктивный эффект, координируясь к реакционному центру и выступать в качестве окислительно-восстановительных центров

в реакциях с переносом электронов и атомов. Селективность таких реакций обеспечивается за счёт стерического фактора, то есть тем, что очень немногие ионы обладают одновременно нужным размером, стереохимическими предпочтениями, соответствующей жесткостью (мягкостью) и электронным потенциалом.

Интересно, что эти макромолекулы – металлокомплексы образуются из 20 α -аминокислот, объединенных пептидными связями [32]. Необходимо заметить, что боковые цепи этих аминокислот несут на себе различные функциональные группы – алкильные, карбоксильные (-COOH), гидроксильные (-OH), меркапто- (-SH) и аминогруппы (-NH₂). Алкильные группы обладают гидрофобным характером, а другие, более полярные – в большей или меньшей степени гидрофильным. Большинство полярных групп служат брэнстедовскими или льюисовыми кислотами или основаниями, координирующимися с ионами металлов. Очень важная роль функциональных групп пептидных остатков связана с модификацией координационного окружения ионов металлов в металлоферментах, что во многом определяет свойства металлоферментов. Как видно из нижеприведенной схемы, молекулы, содержащие ионы металлов (не только ферменты), имеют ещё целый ряд функций в организме, такие как: перенос электронов; накопление ионов металлов, а также их участие в процессах связывания, хранения, и переноса кислорода; передача сигналов по нейронам, участие в фотоиницируемых окислительно-восстановительных реакциях. Одной из важнейших функций металлов в биологических системах является структурная функция. [34]:



Таким образом, ионы металлов используются в живой природе для катализа, передачи сигналов, сохранения энергии и как составляющие минеральных каркасов мягких и жестких тканей.

Использование неорганических соединений в медицине имеет многовековую историю [34]. Сильный импульс для развития химии металлокомплексов дал антибактериальный и противоопухолевый лечебный эффект квадратного комплекса платины *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (препарат «цисплатин»). Длительное наблюдение за больными привело к предположению, что комплексы платины могут подавлять процесс быстрого деления опухолевых клеток [35]. Комплекс платины буквально «атакует» ДНК быстрорастущей опухоли. Наиболее активен этот препарат при лечении рака репродуктивных мужских органов. До введения цисплатина в медицинскую практику выживаемость при этом виде рака составляла не более 5%, в то время как теперь она составляет около 85 %. Этот значительный успех стимулировал обширные исследования различных комплексов платины (II) и платины (IV) с целью расширения области применения платины в химиотерапии рака.

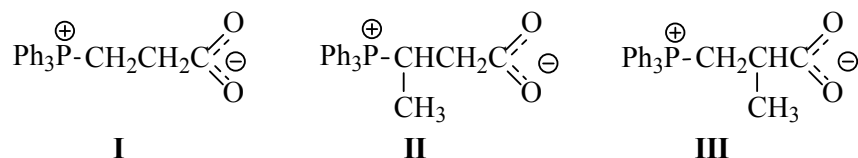
Среди других лекарственных препаратов [36], содержащих металлы, необходимо упомянуть соединения висмута [37], используемые при лечении пептических язв и гастритов, и соединений золота [37], эффективных при лечении артритов. Нитрат галлия Ga(NO₃)₃ [37] оказался эффективным при повышенном содержании кальция в крови за счет вымывания его из костей.

5. Синтез, структура металлобиокомплексов на основе Zn (II) и фосфабетаинов

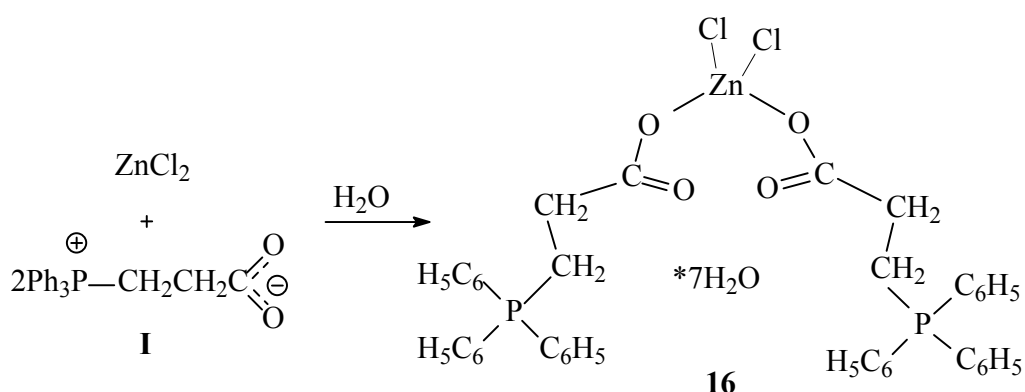
Цинк – необходимый элемент всех растений и животных, важный и в биохимии человека. Он входит в состав активных центров более 200 ферментов. Во многих таких системах ион Zn²⁺, не обладающий редокс-активностью, является кислотой Льюиса, вокруг которой субстраты координируются, поляризуются и, следовательно, активируются.

Исходя из структурной аналогии карбоксилатных фосфабетаинов с протеиногенными аминокислотами, мы предположили, что их металлопроизводные – комплексы или соли могут обладать биоактивными свойствами по отношению к различным субстратам. Исходя из этой предпосылки, мы с целью изыскания среди них веществ с практически полезными свойствами в этой части работы предприняли

исследования, посвященные методам синтеза и изучению структуры продуктов взаимодействия карбоксилатных фосфобетаинов **I-III** с ионами металлов различной природы [38-42]:



На первом этапе исследования мы начали наши работы с биологически важного микроэлемента цинка, который использовали в реакциях с бетаинами в виде дихлорида. ZnCl_2 вступает в реакции комплексообразования с **I-III** в водной среде, приводя в каждом случае к продуктам различной структуры и состава. Вопреки ожиданию, реакция между ZnCl_2 и β -трифенилфосфоний-этилкарбоксилатом **I** в соотношении 1:2 в водной среде не приводит к продуктам анионного обмена с образованием диацилата цинка и хлорид-анионами в качестве противоионов трифенилфосфониевого центра. Металл ведет себя в этом случае как Льюисова кислота и координирует две молекулы бетаина **I** по их ацилатному фрагменту с образованием кристаллического комплекса **16** с четырехкоординированным атомом цинка и сохранением фосфобетаинового остова в обоих фосфорорганических лигандах:



Его состав и строение подтверждены данными элементного анализа (табл. 7) и комплексом физических и физико-химических методов. В ИК спектре комплекса **16** наблюдается характеристическая полоса поглощения связанной карбоксилатной группы при 1610 см^{-1} (рис 10):

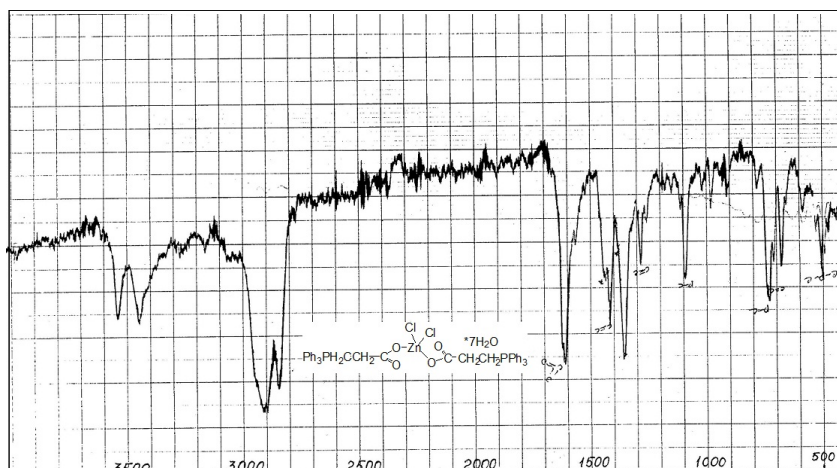


Рис. 10. ИК-спектр комплекса **16** (вазелиновое масло)

В ^{31}P ЯМР - спектре фиксируется единственный сигнал атома фосфора в области 28.4 м.д., характерной для ядра атома фосфора фосфониевых структур. Следует отметить, что исходный трифенилфосфонийэтилкарбоксилат **I** резонирует в области 23.1 м.д. поля.

Совмещенным методом дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии (ДСК-ТГ) показано наличие в кристаллах комплекса семи молекул воды (рис.11):

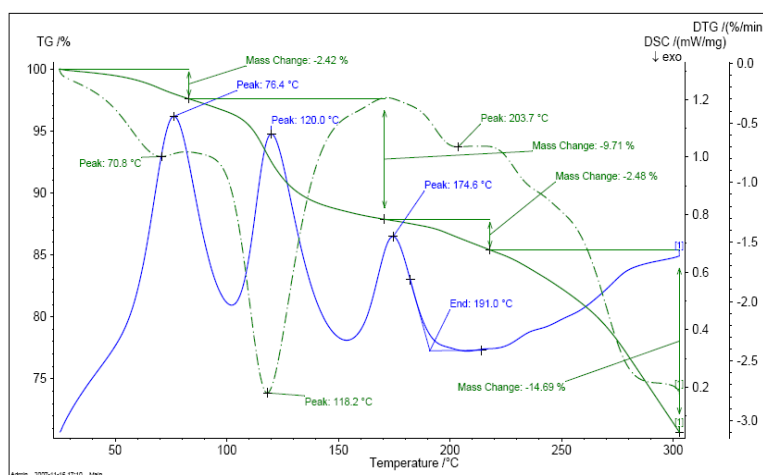


Рис.11. Дериватограмма комплекса $[\text{Zn}(\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (**16**)

Дериватограмма находится в хорошем соответствии с предполагаемой структурой. Эндозффекты при 76.4°C, 120.0°C и 174.6°C сопровождаются потерей массы в 2.42 %, 9.71 % и 2.48%, что соответствует последовательному отрыву молекул кристаллизационной воды: одной, пяти и одной соответственно (рис.11).

Установленное методом рентгеноструктурного анализа строение комплекса **16** полностью соответствует предложенной нами структуре и показано на рисунке 12:

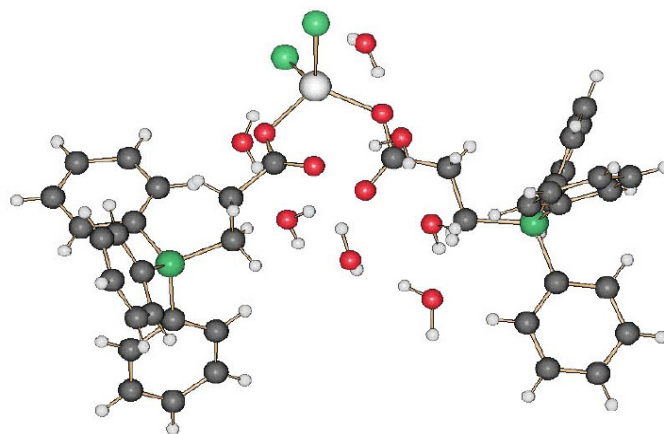


Рис.12. Геометрия комплекса $[Zn(OOCCH_2CH_2PPh_3)_2Cl_2] \cdot 7H_2O$ (**16**)

По данным РСА в моноядерном комплексе **16** атом цинка имеет тетраэдрическую конфигурацию и связан с двумя монодентатными фосфонийацетатными лигандами и двумя атомами хлора. При этом в одном из лигандов С=О связь находится в классической заслоненной конформации со связью С-С, а связь С-Р имеет транс-ориентацию относительно связи С-С, предопределяя таким образом *цис,транс*-конформацию фрагмента О=С-СН₂-СН₂-Р в этом лиганде. Вместе с тем, второй лиганд комплекса находится в *гош, транс*-конформации. В кристаллическую решётку комплекса входят также семь молекул воды, обуславливая тем самым возникновение в молекуле сильных водородных связей. Как показано на рисунке 13, надмолекулярная структура комплекса представляет собой слоистую структуру, состоящую из гидрофильных слоев, образованных за счёт координационных центров и кристаллизационной воды, и обязанных фенильных фрагментам гидрофобных слоев:

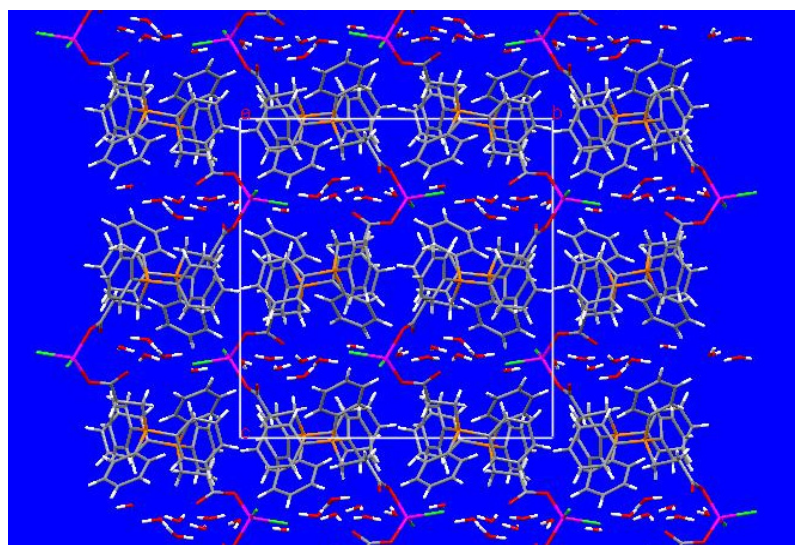
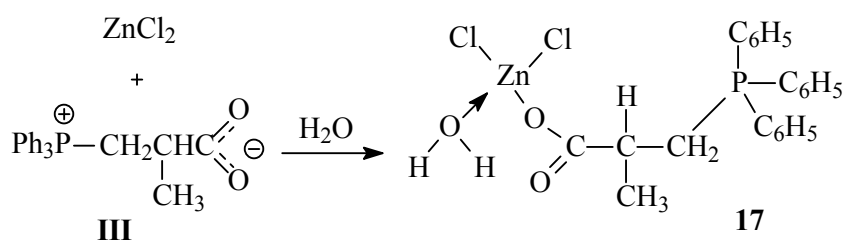


Рис. 13. Фрагмент надмолекулярной структуры комплекса **16**

Однако при использовании в качестве фосфонийацилатного лиганда метакрилового производного **III** происходят весьма значительные изменения в структуре образующегося комплекса цинка. Хотя и в этом случае реакция проводилась в водной среде при соотношении хлорид цинка – бетаин 1:2, в реакцию комплексообразования вступает лишь одна молекула β -трифенилфосфоний- α -метилэтилкарбоксилата **III**, а второе вакантное координационное место занимает молекула воды. Очевидно, близко расположенный к координационному центру метильный радикал в α -положении относительно карбоксилатной группы обеспечивает достаточно существенное стерическое экранирование координационной сферы атома цинка, не давая возможности образовать донорно-акцепторную связь между атомом цинка и кислородом ацилатного аниона второй молекулы бетаина. В результате реакции были получены хорошо кристаллизующиеся прозрачные монокристаллы комплекса **17**:



Совмещенным методом (ДСК-ТГ) показано наличие в структуре комплекса одной молекулы воды.

По данным РСА продукт **17** представляет собой тетраэдрический комплекс цинка, который связан не с двумя молекулами бетаинового лиганда, как было в случае продукта **16**, а с одной. Дентатность бетаинового лиганда в данном комплексе равна единице. Остальные три координационные места у цинка заняты соответственно двумя атомами хлора и молекулой воды (рис.14):

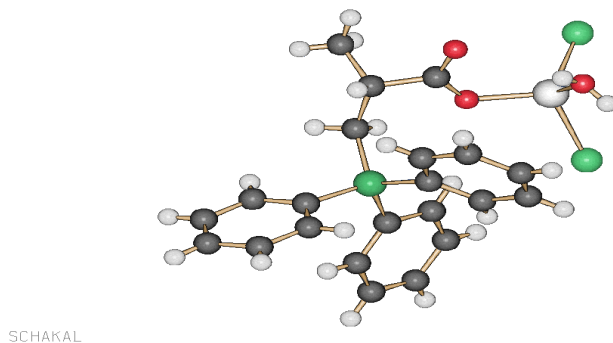
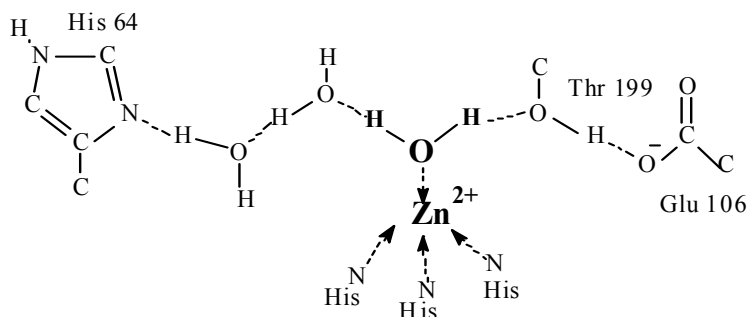
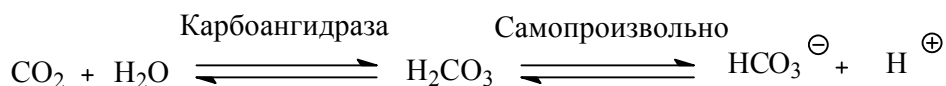


Рис. 14. Строение комплекса **17** по данным РСА

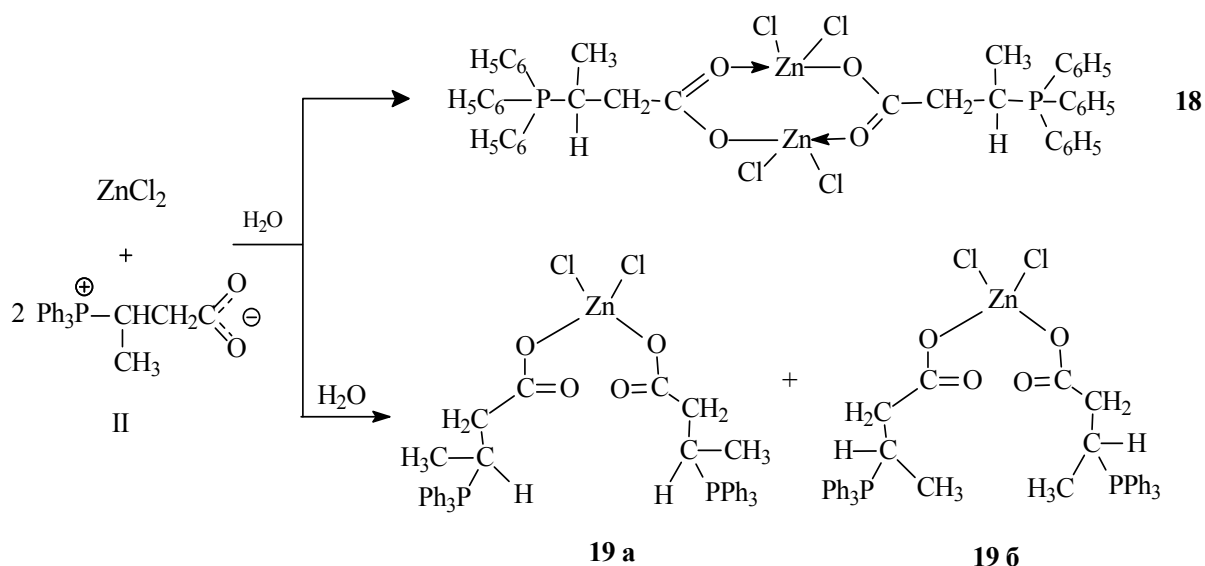
Интересно [43], что активный центр в различных формах природного фермента – карбоангидразы, изученный методом РСА, содержит такой же тетраэдрический атом Zn^{2+} , координирующий три гистидиновых остатка и, в зависимости от рН, либо молекулу воды, либо гидроксид-ион.



Фермент карбоангидраза (молекулярная масса 30 000), состоящий из 260 аминокислотных остатков является первым известным цинксодержащим металлоферментом и наиболее изученным к настоящему времени бионеорганическим комплексом цинка. Белковый лиганд, связанный с Zn^{2+} , представляет активный центр фермента. Цинка в ферменте всего 0.33%. Тем не менее наличие цинка – необходимое условие каталитической активности карбоангидразы, которая обеспечивает гидратацию CO_2 :



Уменьшение стерических затруднений в лигандном окружении сравнительно небольшого по размеру атома цинка (радиус двухзарядного иона цинка составляет 0.69 Å) путем введения в реакцию с хлоридом цинка β -трифенилфосфоний- β -метилэтилкарбоксилата **II**, содержащего метильный радикал в β -положении относительно карбоксилатной группы, вновь создает возможность размещения в координационной сфере атома четырехкоординированного цинка двух фосфабетаиновых лигандов. Это обстоятельство позволило получить, наряду с комплексом состава 1:2 (**19**), ещё и димерный биядерный комплекс состава 1:1. Реакцию, как и в предыдущих случаях, проводили при соотношении реагентов 1:2 в водной среде при комнатной температуре, и в качестве продукта получили белый аморфный порошок, который при перекристаллизации из смеси вода-этанол дал два вида кристаллов, различающихся по форме – **18** и **19**:



По данным РСА кристаллы первого типа представляют собой биядерный комплекс **18** состава металл-бетаин 1:1. Атомы Zn имеют тетраэдрическую конфигурацию и связаны между собой мостиковыми карбоксилатными группами двух бетаиновых лигандов, образуя восьмичленный цикл. Каждый атом цинка связан также и с двумя атомами хлора. Необходимо отметить, что наличие хирального атома углерода в лиганде приводит к возможности образования двух диастереомеров димерного комплекса: (*R,S/S,R*) мезо-формы и (*R,R/S,S*) диастереомера. Кристалл **18** представляет собой рацемический (*R,R/S,S*) диастереомер (рис. 15):

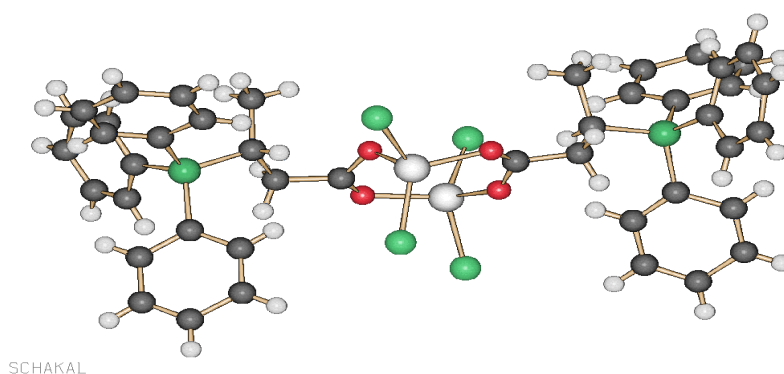


Рис 15. Геометрия комплекса **18** в кристалле

Состав и структура **18** установлены физическими и физико-химическими методами и данными элементного анализа. В ^{31}P ЯМР - спектре наблюдается синглет ядра атома фосфора при 32.1 м.д. поля. В ИК-спектре наблюдается характеристическая полоса карбоксилатной группы в области 1630 см^{-1} (табл. 7).

Кристаллы второго типа, выпадающие из того же раствора, представляют собой моноядерный комплекс **19** состава металл-бетаин 1:2, сходный по строению с комплексом **16**. В кристалле реализуется редкий случай совместной кристаллизации в асимметрической части ячейки двух энантиочистых диастереомеров (*R,S* – **62a**) и (*S,S* – **62б**) (рис. 16):

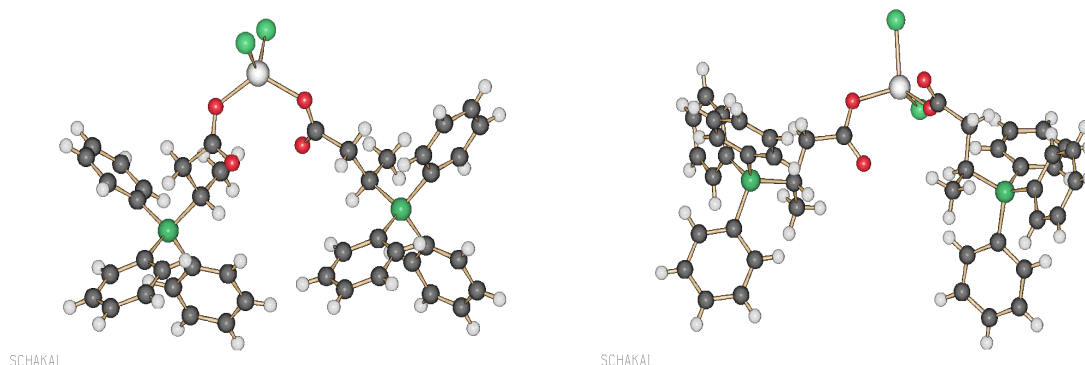


Рис 16. Геометрия металлокомплексов (**19a** и **19б**) в кристалле

Состав и строение металлокомплексов (**19**) подтверждены элементным анализом и комплексом физических методов. В ИК спектре комплекса наблюдается характеристическая полоса поглощения связанной карбоксилатной группы при 1570 см^{-1} . В ЯМР ^{31}P -спектре фиксируется единственный сигнал 28.2 м.д., характерный для ядра атома фосфора в фосфониевых структурах (табл. 7).

Интересно, что надмолекулярная структура всех этих комплексов **16-19** включает гидрофильные слои с системой водородных связей и гидрофобные слои, состоящие из фенил-замещённых фосфониевых центров, как было показано выше для комплекса **16** (рис. 11); в качестве примера ниже приводится надмолекулярная структура комплекса **17** (рис. 17), о котором речь шла выше.

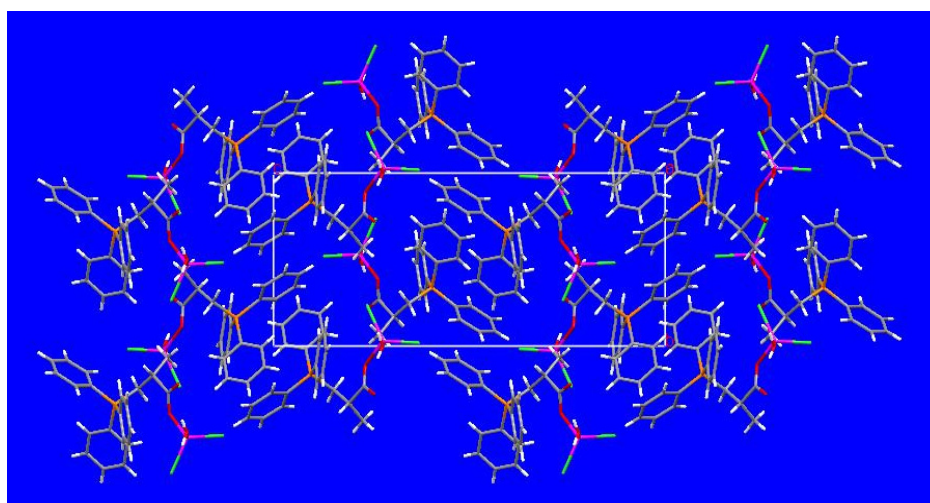
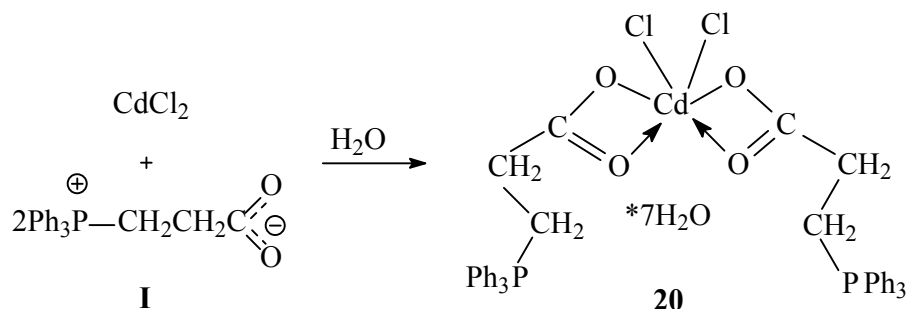


Рис. 17. Упаковка молекул комплекса **17** в кристалле по данным РСА

Таким образом, в результате проведенного исследования впервые получены металлокомплексы хлорида цинка с карбоксилатными фосфатаминами **I–III**, причём последние в зависимости от их строения и соответствующих пространственных требований могут выступать как в виде монодентатного лиганда, так и в виде бидентатного мостикового лиганда.

6. Синтез и строение гомометаллических моно- и биядерных металлокомплексов на основе Cu^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} и фосфорных аналогов бетаинов аминокислот

С целью расширения круга биологически активных соединений были проведены исследования реакций фосфатаминов **I–III** с хлоридами и нитратами металлов *d*-элементов. Для решения задачи были разработаны методы синтеза целого ряда новых металлокомплексов как с моно-, так и с бидентатными карбоксилатными фосфатаминовыми лигандами, их строение установлено методом РСА. Прежде всего, мы изучили взаимодействие CdCl_2 с бетаином **I** при соотношении исходных реагентов 1:2 в водной среде, что привело к образованию бесцветного кристаллического продукта **20**, близкого по составу комплексу **16** с ZnCl_2 , полученного с тем же бетаином.



В ИК-спектре комплекса (рис. 18) наблюдается полоса поглощения связанной карбоксилатной группы в области 1530 см^{-1} (табл. 7):

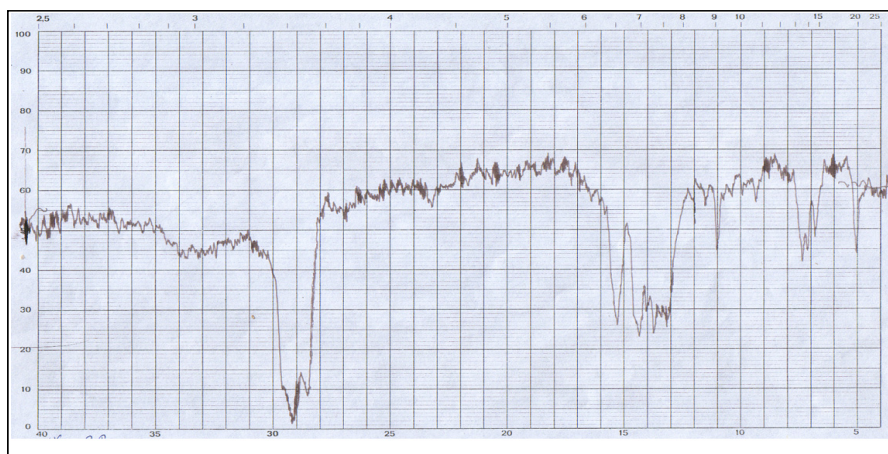


Рис. 18. ИК-спектр комплекса **20** (вазелиновое масло)

В то же время, согласно полученным данным, способы координации фосфобетаинового лиганда **I** в комплексах с разными металлами (Zn и Cd) существенно различаются. В комплексе с хлоридом цинка **16** его дентатность, как было показано выше, равна 1, а в комплексе с кадмием **20** - двум. Интересно, что это структурное различие отчетливо фиксируется методом ИК спектроскопии. Если в первом случае полоса поглощения карбоксилатной группы фосфобетаина слегка (на 30 см^{-1}) смещается в высокочастотную область (в самом бетаине она проявляется при 1600 см^{-1}), то во втором - имеет место выраженный низкочастотный сдвиг (на 70 см^{-1}), что делает потенциально возможным применение ИК спектроскопии в качестве простого аналитического метода определения дентатности бетаинового лиганда в его комплексах с металлами.

В ^{31}P ЯМР спектре комплекса **20** сигнал атома фосфора также немного смещен в сторону слабых полей и составляет 25.3 м.д. Метод ДСК-ТГ фиксирует, как и в комплексе цинка **16**, наличие семи молекул воды на одну молекулу комплекса. Строение продукта **20** установлено методом РСА (рис. 19):

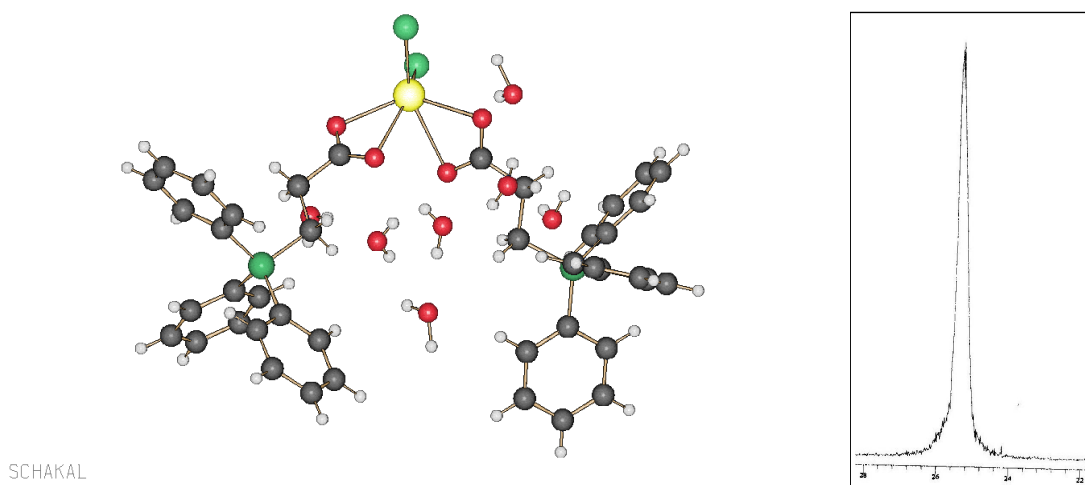
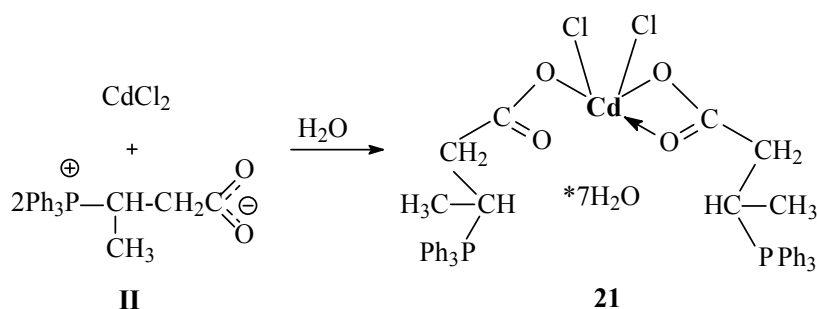


Рис. 19. Кристаллическая структура и ЯМР ^{31}P -спектр комплекса **20**

Необычный результат был получен в реакции CdCl_2 с фосфобетаином **II**, содержащим метильный радикал в β -положении относительно карбоксильной группы: в этом случае фосфонийацилатный лиганд в металлокомплексе **21** демонстрирует два различных способа координации лиганда с металлоцентром. Показательно, что это - единственный пример в нашем исследовании, когда обнаружена способность такого рода лигандов одновременно выступать в качестве и моно-, и бидентатного:



В ИК-спектре комплекса **21** (рис. 20) наблюдается наложение двух характеристических полос поглощения связанных карбоксилатных групп в области 1570 см^{-1} и 1620 см^{-1} , что свидетельствует о наличии в комплексном соединении двух различным образом связанных с металлом ацилатных групп в соответствии с их различающейся дентатностью – 1 или 2.

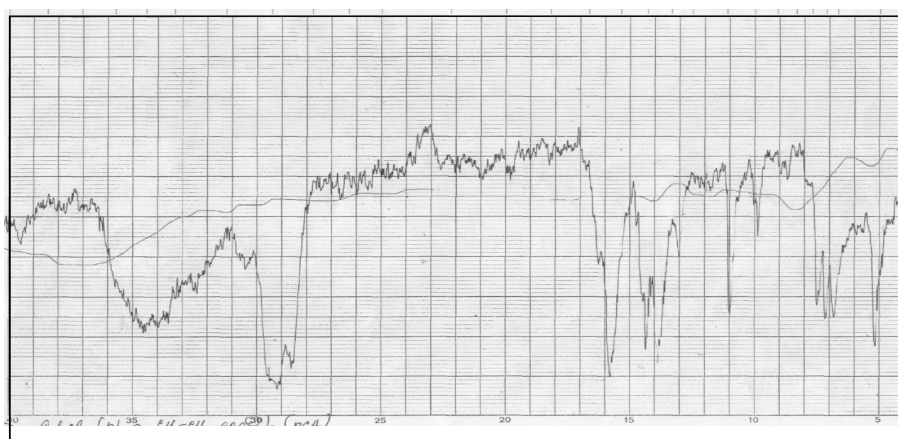


Рис. 20. ИК-спектр комплекса **21** (вазелиновое масло)

В ЯМР ^{31}P -спектре атому фосфора соответствует синглет 29.47 м.д. По данным ТГ-ДСК при 132.7°C происходит плавление образца с частичным разложением металлокомплекса **21**, а при 189.2°C осуществляется его полная и глубокая деструкция с выделением углекислого газа (рис 21):

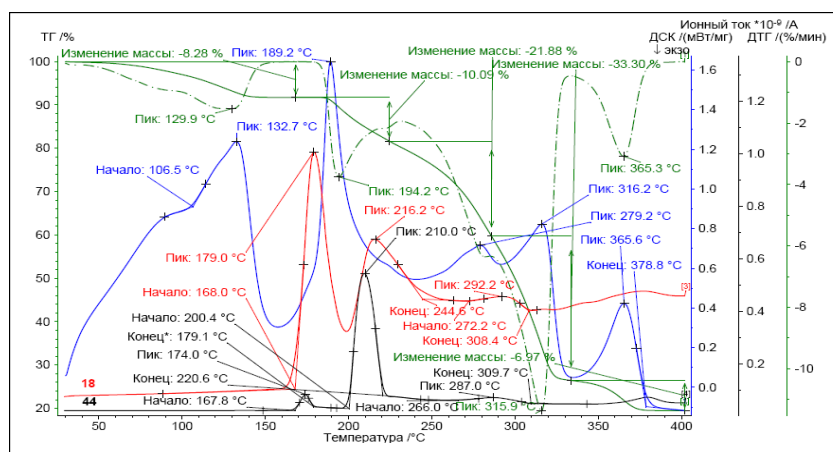


Рис .21. ДСК-ТГ комплекса **21**

Наиболее надежное подтверждение строения внутрисферного комплекса кадмия **21** с бетаином **II** было нами получено при его исследовании методом РСА (рис.22):

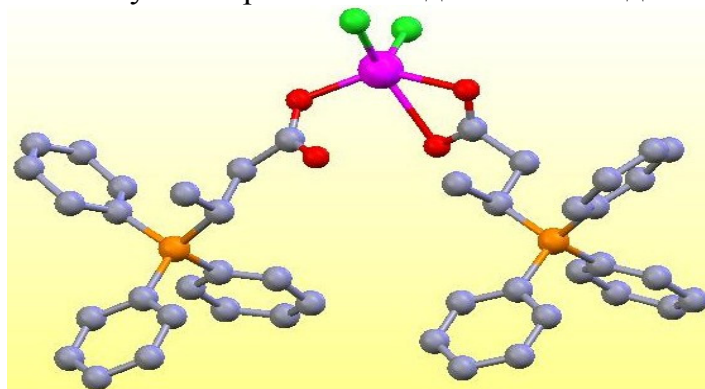
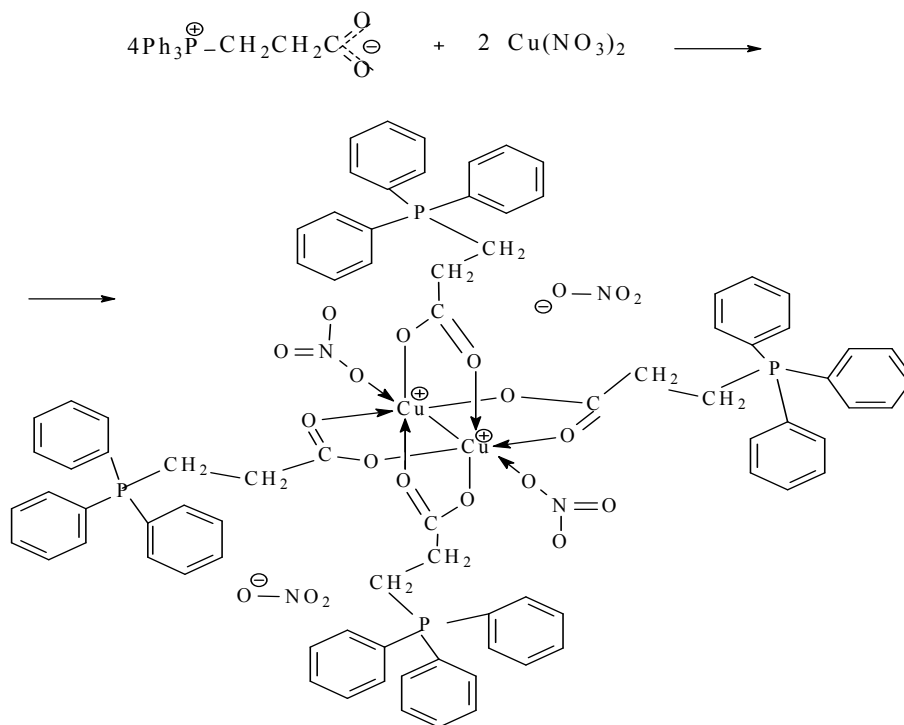


Рис. 22. Геометрия комплекса **21** в кристалле

Координационное число металла-комплексообразователя в этом моноядерном комплексе равно 5 - с металлоцентром координируются две молекулы бетаина различной дентатности - 1 и 2. Причина этого различия связана со стерическими требованиями двух β -метильных групп: при бидентатной координации обоих лигандов эти заместители слишком приближены друг к другу. Остальные координационные места в окружении атома кадмия заняты двумя атомами хлора.

Реакция $\text{Cu}(\text{NO})_2$ с трифенилфосфонийэтилкарбоксилатом **I** в соотношении 1:2 протекает в водной среде и первоначально приводит к образованию продукта голубого цвета (аквакомплекс), который крайне неустойчив и подвергается дегидратации с образованием кристаллов зелёного цвета:



22

Структура зеленых кристаллов комплекса **22** также подтверждена методом ИК-спектроскопии (рис. 23): характеристическая полоса поглощения связанной карбоксилатной группы проявляется в области 1625 см^{-1} ; полоса поглощения гидроксильной группы отсутствует:

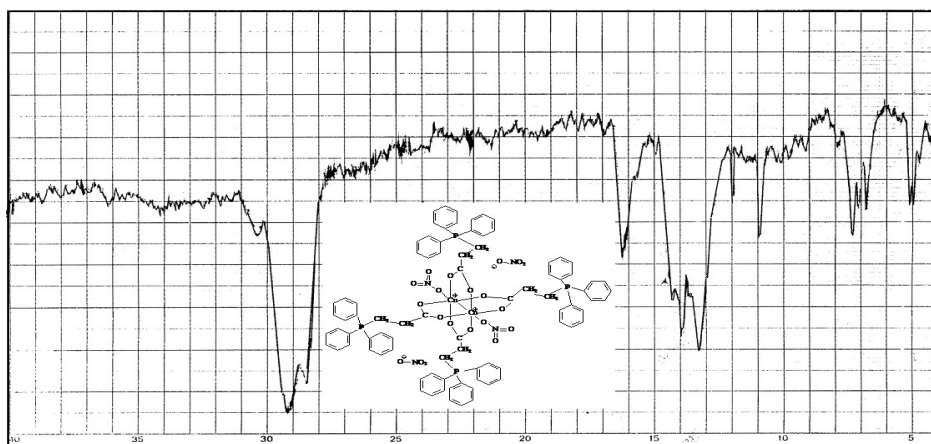


Рис. 23. ИК-спектр комплекса **22** (вазелиновое масло)

Из приведенного на рис. 24 ЯМР ^{31}P -спектра комплекса меди **22** видно, что уширенный сигнал атома фосфора смещен в сторону более слабых полей по сравнению с соответствующим пиком свободного фосфобетаинового лиганда и проявляется в области 35.18 м.д.:

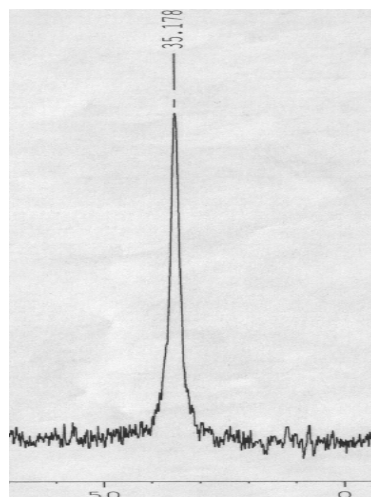


Рис. 24. ЯМР ^{31}P спектр комплекса **22** в водной среде

По данным ДСК-ТГ с совмещенным масс-спектрометрическим анализом полученный комплекс не содержит молекул кристаллизационной воды; четко выраженный экзоэффект, совпадающий с температурой плавления при 228°C , с потерей массы в 19.58%, соответствует отрыву одной молекулы бетаина, с последующим более глубоким разложением:

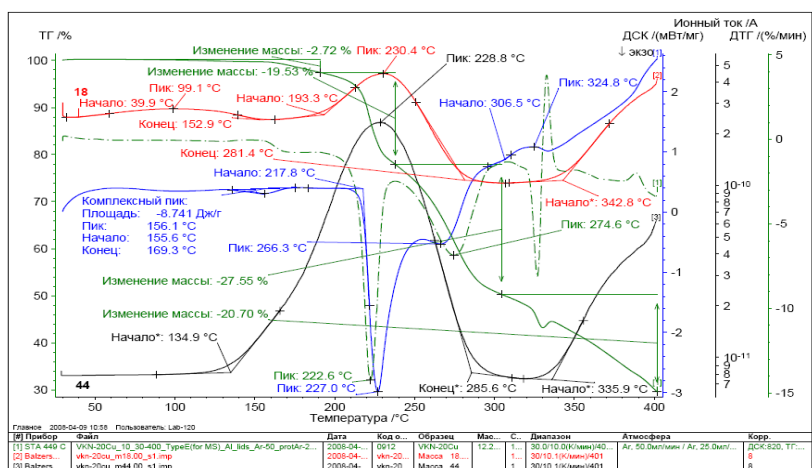


Рис.25. Дериватограмма ДСК-ТГ соединения **22**

Наконец, окончательное доказательство правильности приписываемой комплексу **22** структуры было нами получено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 26):

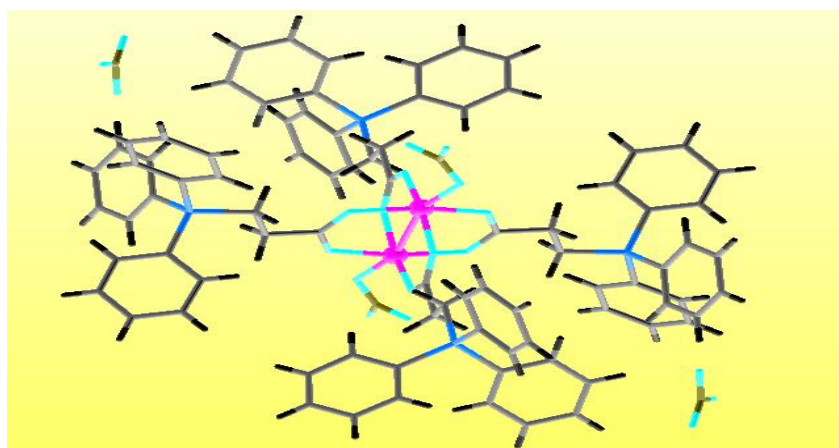


Рис. 26. Геометрия комплекса **22** в кристалле $[\text{Cu}_2(\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3)_4(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{NO}_3$

Согласно данным этого метода внешнесферный биядерный комплекс **22** - четырехмостиковый димер со структурой «китайского фонарика» состава: $[\text{Cu}_2(\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3)_4(\text{NO}_3)_2] \cdot 2\text{NO}_3$ (рис. 26). В структуре комплекса реализуется октаэдрическое окружение двух ионов-комплексобразователей Cu^{2+} , каждому из которых соответствует координационное число 6, с четырьмя фосфатаиновыми лигандами. В центросимметричном комплексе меди карбоксилатный фосфатаин выступает в качестве бидентатного лиганда. Методом ЭПР установлено, что комплекс **22** диамагнитен.

Эффективность использования различных карбоксилатных фосфатаинов (I-III) в реакциях комплексобразования с ионами различных металлов была нами

проиллюстрирована на примере синтеза новых биядерных гомометаллических комплексов ртути и гадолиния.

Реакция HgCl_2 с фосфатаином **III** протекает при комнатной температуре в среде изобутанола и приводит к образованию бесцветного кристаллического продукта **23**, структура которого установлена методами ИК-спектроскопии (рис. 27) и РСА (рис. 28):

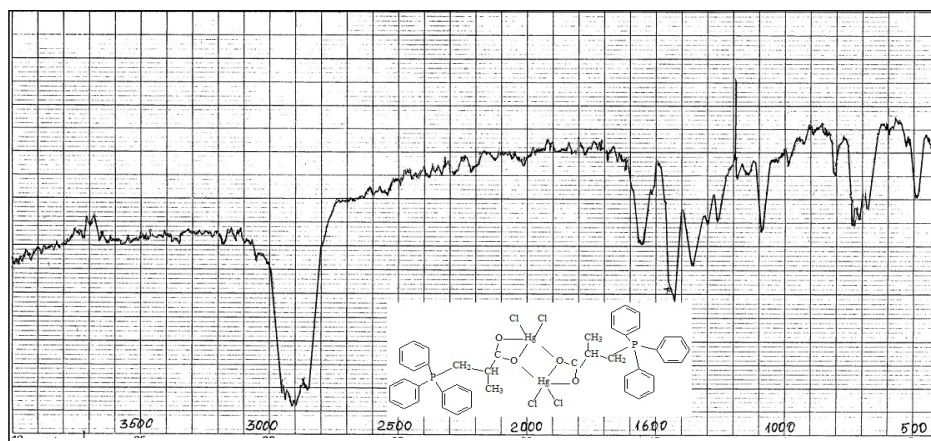
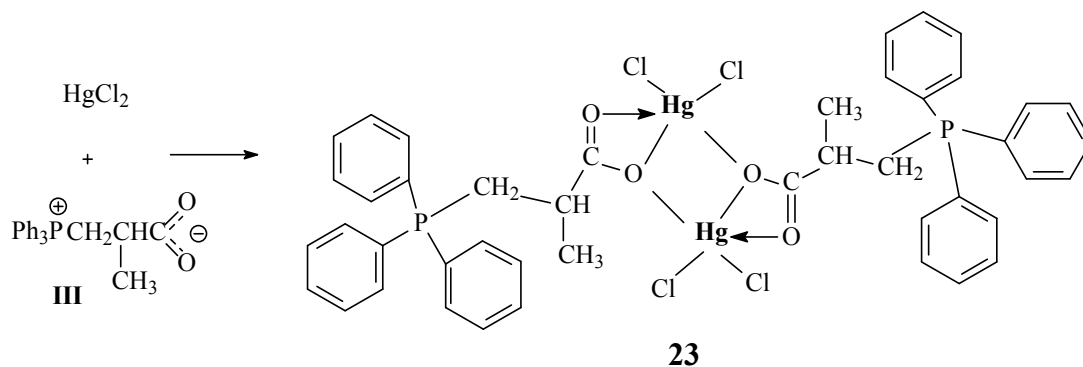


Рис. 27. ИК-спектр комплекса **23** (вазелиновое масло)

Данные РСА подтверждают строение биядерного комплекса ртути **23** (рис.28):

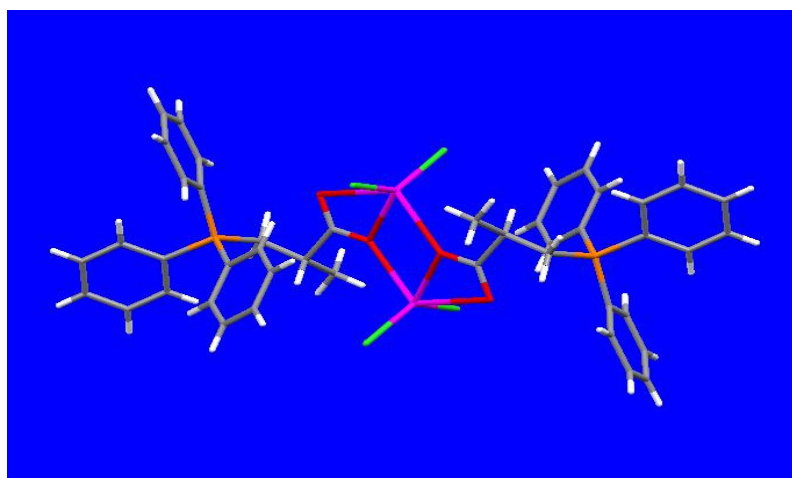
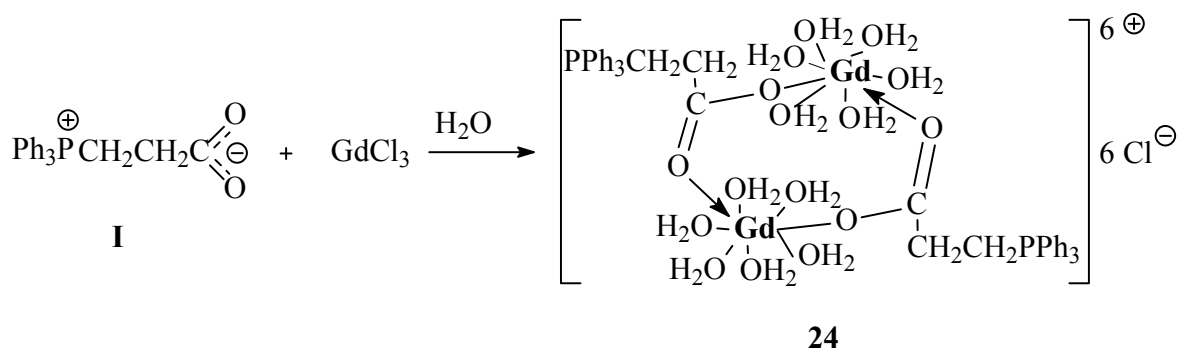


Рис. 28. Геометрия комплекса **23** в кристалле $[\text{Hg}_2(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2\text{Cl}_4]$

Полученный нами внутрисферный комплекс **23** содержит два атома ртути, соединённых между собой через один из кислородных атомов карбоксилатной группы бетаинового лиганда. Биядерная молекула centrosимметрична, центральный трициклический фрагмент имеет конформацию кресла. Интересно, что дентатность бетаинового лиганда в этом случае равна двум и имеет различную структурную функцию: бидентатно-хелатную и хелатно-мостиковую. Ртуть имеет координационное число 5, что проявляется в редких случаях. Наконец, важно подчеркнуть, что расположение лигандов во внутренней координационной сфере соответствует искаженной тригональной бипирамиде.

Аналогичный синтетический подход был применен для получения биядерного гомометаллического комплекса гадолиния с фосфобетаином I. Стоит отметить, что особый интерес в последнее время к комплексам гадолиния обусловлен их крайне эффективным использованием в медицине для усиления контрастности при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Известные сейчас рентгеноконтрастные средства Магневист и Гадолиамид [44], обладающие парамагнитными свойствами и повышающие контрастность изображения при МРТ тканей органов и патологических очагов, являются крайне токсичными. Поэтому создание новых нетоксичных комплексов гадолиния с достаточным временем релаксации крайне актуально.

Вполне успешным оказался осуществленный синтез металлокомплекса **24** из $GdCl_3$ и фосфобетаина I; в результате был получен биядерный гомометаллический комплекс, в котором два атома гадолиния связаны с двенадцатью молекулами воды:



Методами ИК-спектроскопии (рис. 29) и РСА (рис. 30) установлена необычная структура комплекса **24**:

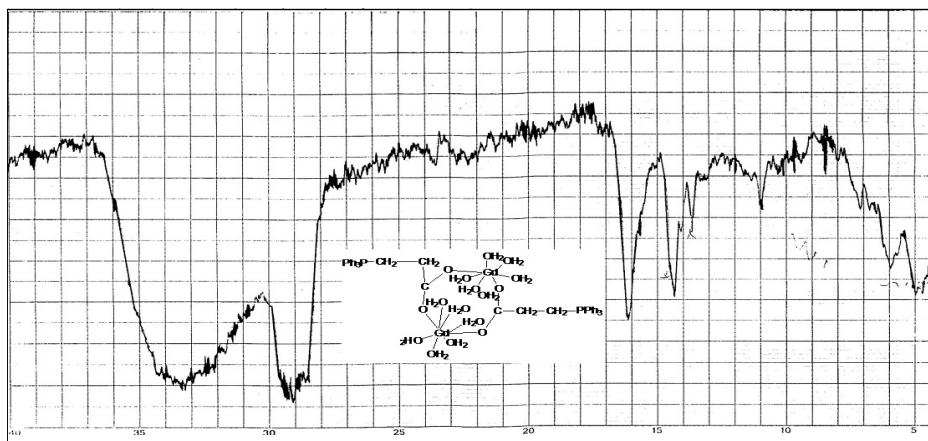


Рис. 29. ИК-спектр комплекса **24** (вазелиновое масло)

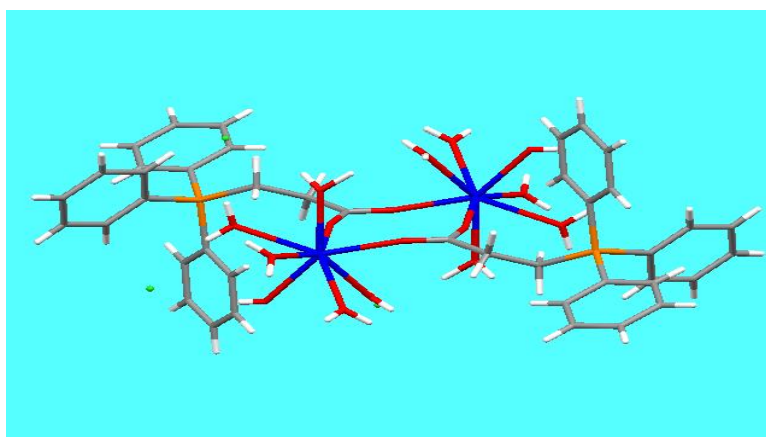


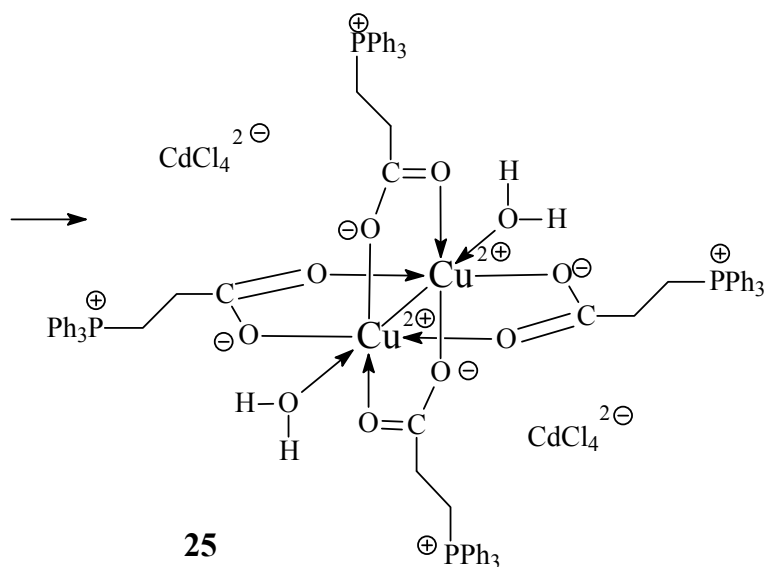
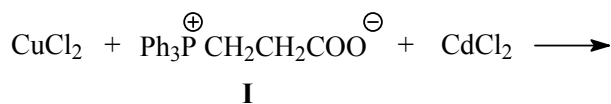
Рис.30. Геометрия комплекса **24**
 $[Gd_2(Ph_3PCH_2CH_2COO)_2 \cdot 12H_2O]Cl_6$

Во внешнесферном комплексе **24** карбоксилатные группы обоих фосфабетаиновых лигандов выступают в качестве мостиковых групп между ионами металла, причем все четыре атома кислорода эквивалентны, а атомы хлора находятся вне координационного узла металла.

7. Синтез и строение гетерометаллических полиядерных комплексов на основе фосфорных аналогов бетаинов аминокислот

С целью получения гетерометаллических полиядерных комплексов фосфабетаинов мы изучили процессы комплексообразования не в двух-, а в трехкомпонентных системах, включающих, помимо карбоксилатного фосфабетаина, соли двух различных металлов. Как мы и полагали, в трехкомпонентных системах фосфабетаин- $CuCl_2$ - $CdCl_2$ и фосфабетаин- $ZnCl_2$ - $CdCl_2$ с практически количественным выходом получаются полиядерные комплексы **25** и **26**, содержащие одновременно два разных металла.

Внешнесферный комплекс **25** имеет структуру «китайского фонарика». Координационное число ионов меди равно 6, одно из координационных мест занимает молекула воды, атомы меди связаны между собой (длина связи Cu-Cu 2.704 Å). Четыре фосфатаиновых лиганда эквивалентны и бидентатны, два аниона тетрахлорида кадмия расположены во внешней сфере комплекса:



Структура металлокомплекса **25** подтверждена методом ИК-спектроскопии (рис. 30), характеристическая полоса поглощения связанной карбоксилатной группы проявляется в области 1620 см⁻¹:

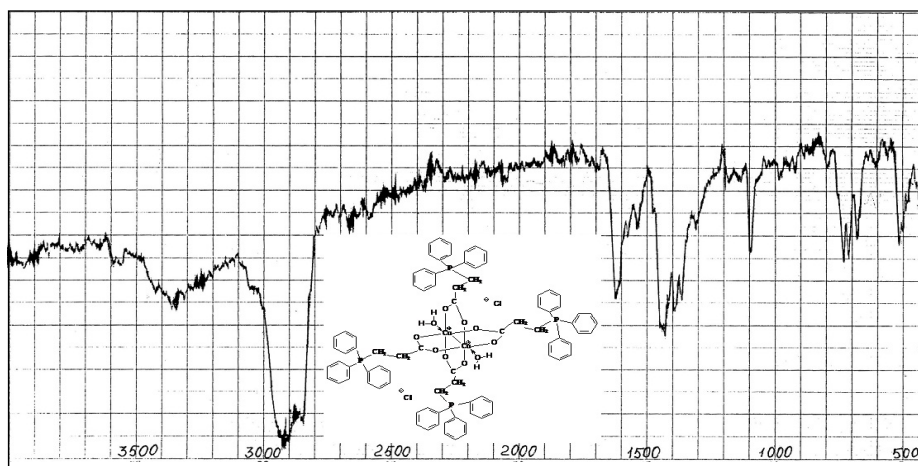


Рис. 30. ИК-спектр комплекса **25** (вазелиновое масло)

Геометрия внешнесферного металлокомплекса **25** представлена на рис. 31:

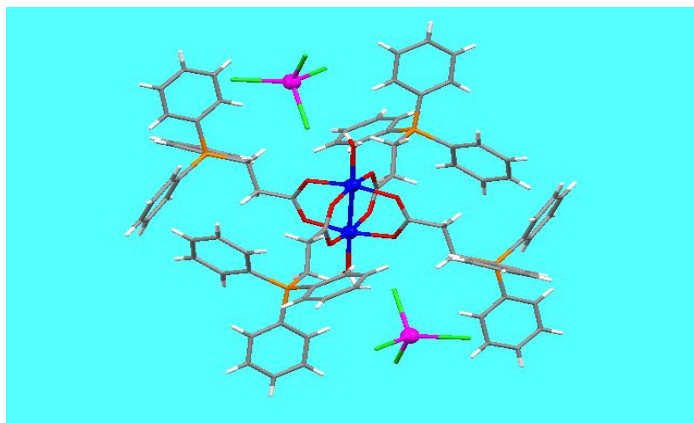


Рис.31. Молекулярная структура **25** в кристалле

По данным РСА (рис.32) структура внутрисферного комплекса **26** значительно отличается от медно-кадмиева внешнесферного металлокомплекса **25** – в нем все четыре атома металла входят в металлоостов молекулы; координационное число ионов кадмия равно 6, ионов цинка – 4. Остов гетерометаллического кластера **26** содержит как 4 фосфатаиновых лиганда, так и 2 хлорных мостиковых. Фосфатаиновые лиганды имеют дентатность 2:

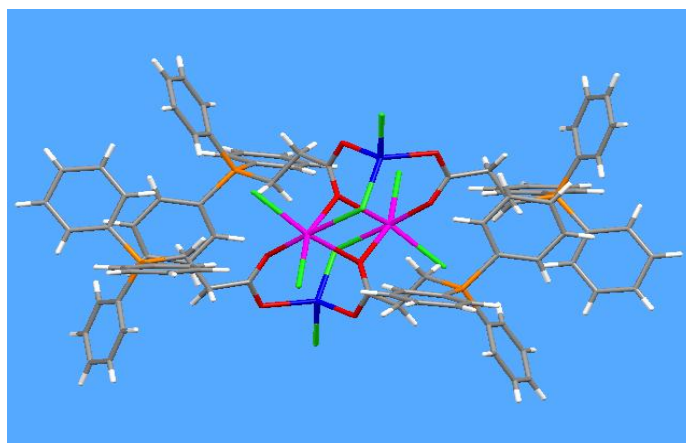
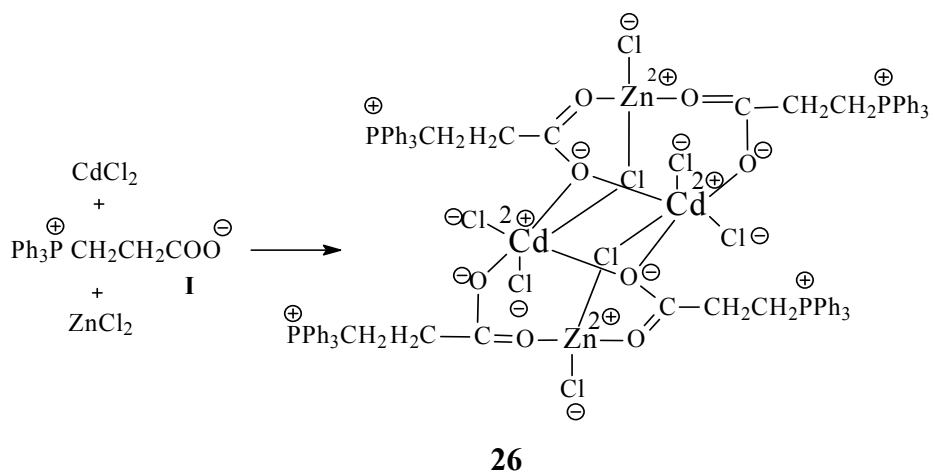
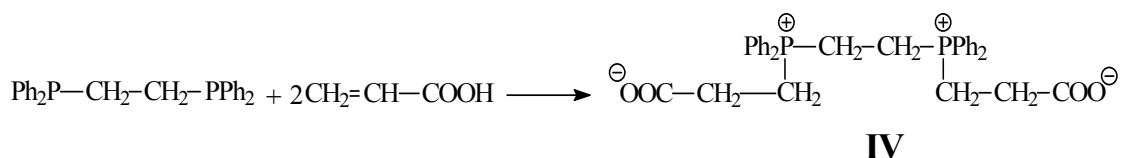


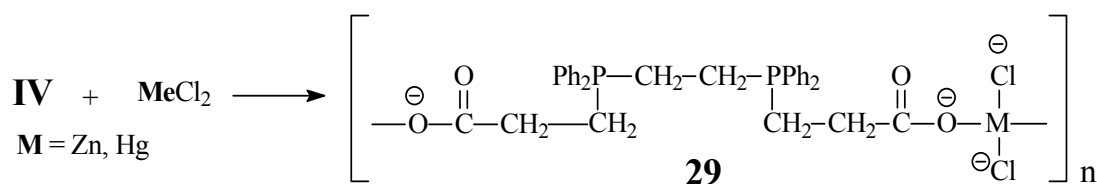
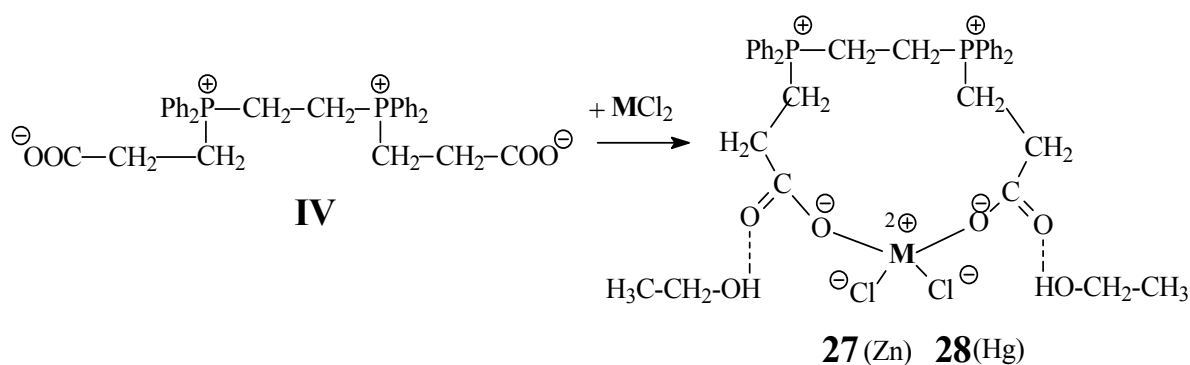
Рис. 32. Геометрия комплекса **26** в кристалле по данным РСА

8. Синтез и структура металлокомплексных макроциклов на основе дикарбоксилатного дифосфабетаина с хлоридами цинка и ртути

Представлялось важным и интересным изучить процессы комплексообразования с участием дикарбоксилатных дифосфабетаинов, содержащих в одной молекуле не один, а два карбоксилатных фрагмента, и, вследствие этого, способных образовывать циклические хелатные комплексы. С этой целью нами был синтезирован дикарбоксилатный дифосфабетаин **IV** по реакции 1,2-бис-(дифенилфосфино)этана с акриловой кислотой:



Полученный дикарбоксилатный дифосфабетаин **IV** был вовлечен нами в реакции комплексообразования с хлоридами цинка и ртути. При этом можно было предполагать два основных варианта протекания реакций: либо с образованием мономерных циклических комплексов **27** и **28**, в которых обе карбоксилатные группы будут координироваться с одним и тем же атомом металла, либо полимерных комплексов типа **29**. Оказалось, что реализуется только первый вариант с образованием тринадцатичленных хелатных комплексов **27** и **28**. Весьма показательным, что как и в описанных выше комплексах цинка **16-19** и комплексе ртути **23**, атомы хлора не подвергаются замещению и остаются в координационной сфере металла:



Реакции протекают легко в водной среде с образованием с 70%-ным выходом (после перекристаллизации из этанола) бесцветных кристаллов мономерного макроциклического комплекса цинка **27** и ртути **28**, стабилизированных двумя молекулами этилового спирта. В ИК-спектрах комплексов **27** и **28** происходит смещение полосы карбоксилат-аниона с 1600 см⁻¹ до 1615 см⁻¹ для **27** и до 1620 см⁻¹ для **28**, как показано на рис. 33:

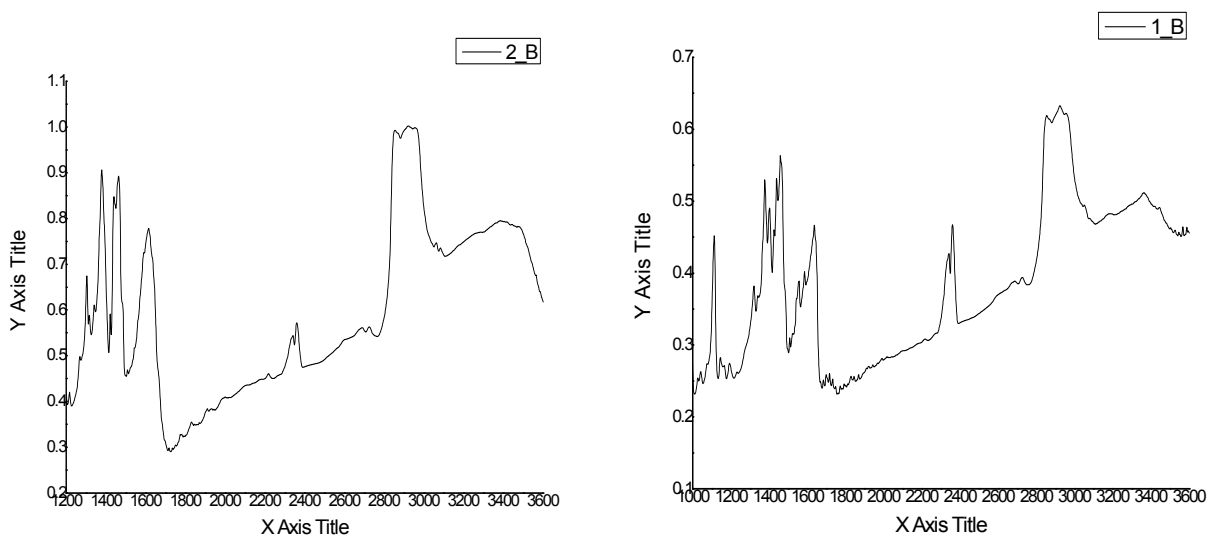


Рис. 33. ИК спектры комплексов **27** (слева) и **28** (справа) в вазелиновом масле

Методом ТГ-ДСК изучена термическая устойчивость комплексов **27** (рис.34) и **28** (рис.35) в атмосфере аргона (скорость нагрева 10⁰С в мин.):

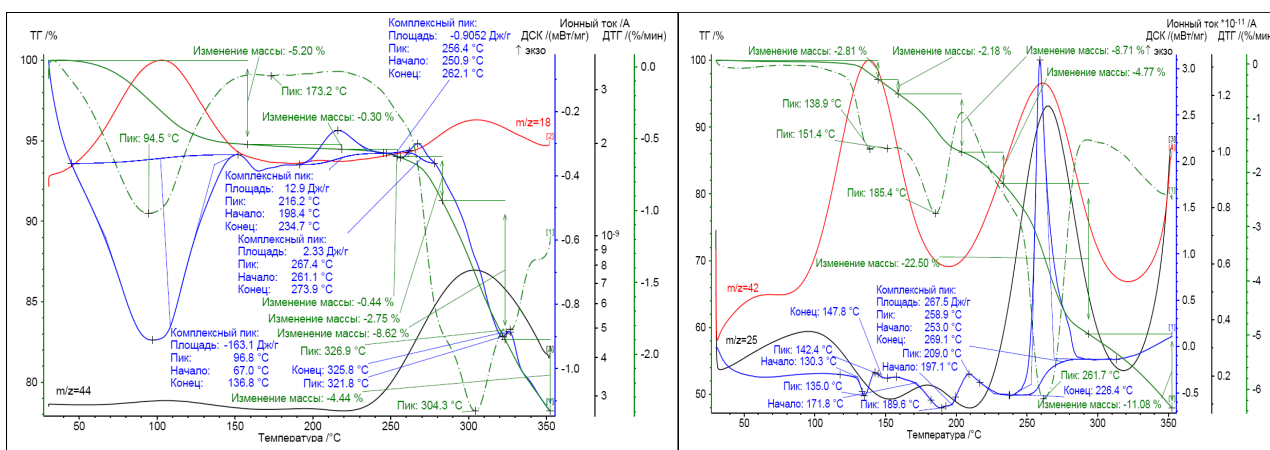


Рис.34 и 35.Дериватограммы ДСК-ТГ соединений **27** и **28**

Из полученных дериватограмм ДСК следует, что данные металломакроциклы с атомом цинка (**27**) устойчив до 50⁰С, а соответствующий комплекс ртути (**28**) до 100⁰С. Состав и строение полученных комплексов подтверждены методами элементного и рентгеноструктурного анализа (рис. 36 и 37):

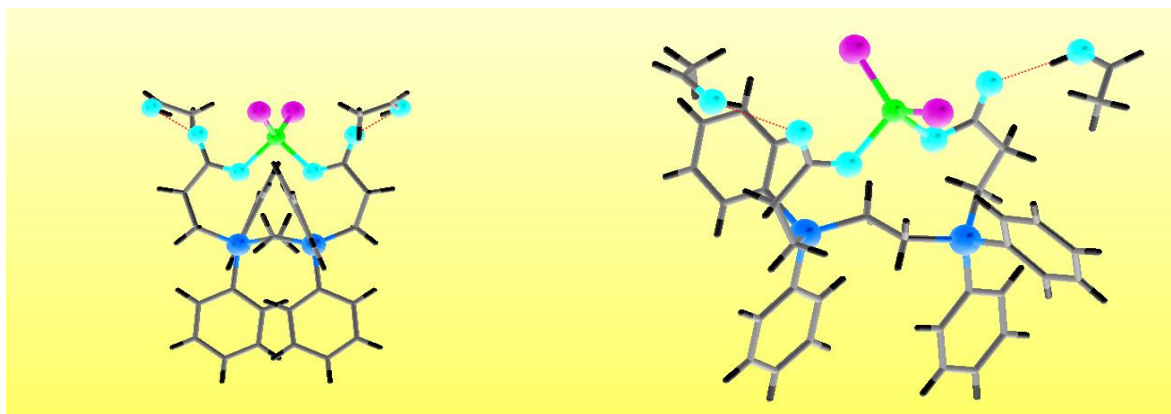


Рис. 36. Геометрия макроцикла в кристалле **27** в разных ракурсах

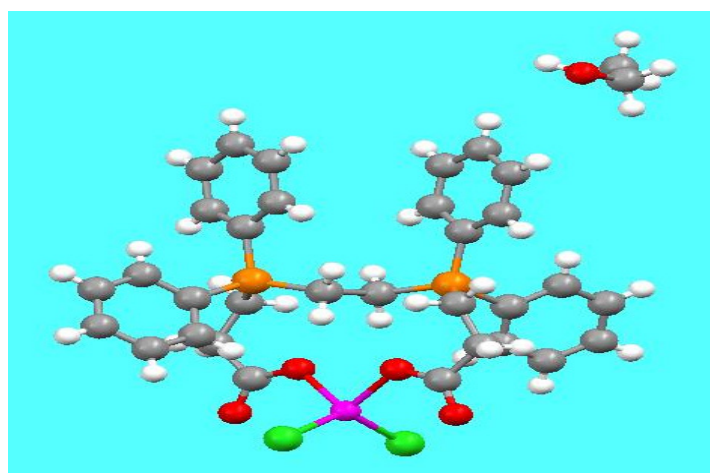


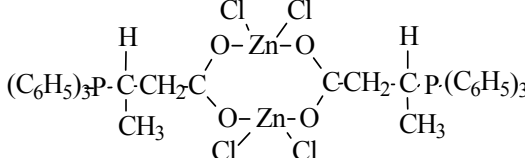
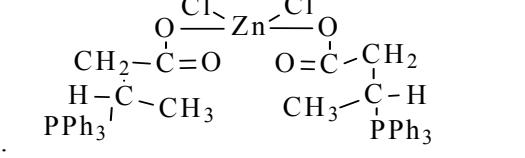
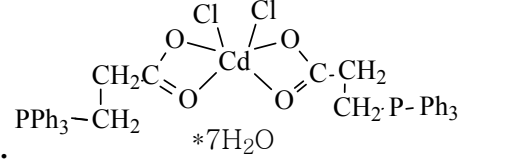
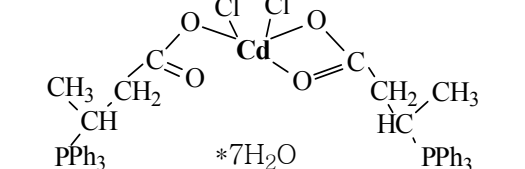
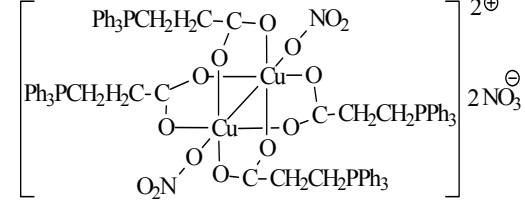
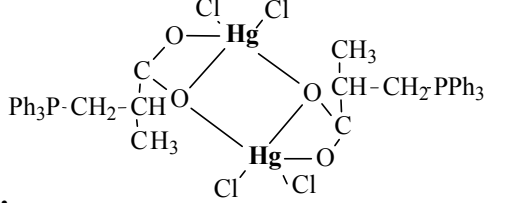
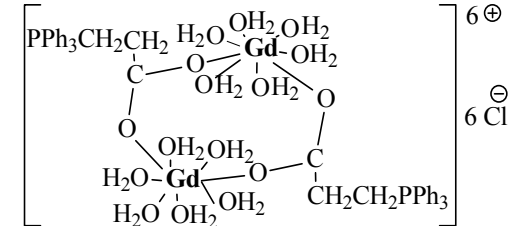
Рис. 37. Геометрия макроцикла **28** в кристалле

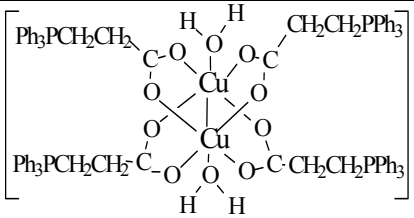
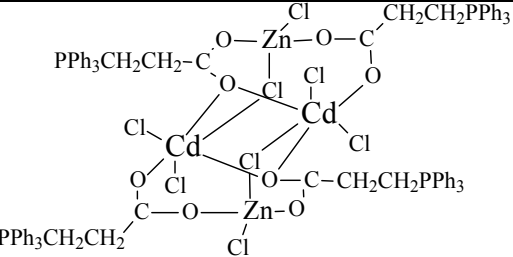
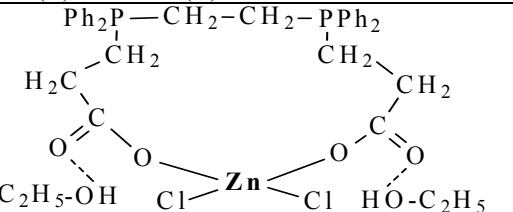
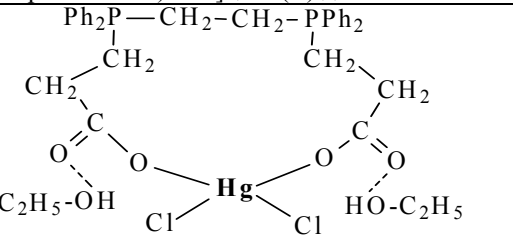
Характеристика полученных комплексов представлена в таблице 7.

Таблица 7

Характеристики синтезированных металлокомплексов **59–71**

Комплекс	Элементный анализ Найдено, %: Вычисл., %:	ЯМР ³¹ P, δ м.д.	T _{пл.} , °C	ИК γ, см ⁻¹
<p>16.</p> <p>цис-Дихлоро-бис-дитрифенилфосфоний-этилкарбоксилатоцинк(II) гептагидрат</p>	<p>C 53.93 C 54.17 H 5.34 H 5.59 P 6.91 P 6.66 C₄₂H₅₂Cl₂O₁₁P₂Zn (7H₂O)</p>	28.4	297.8	1555
<p>17.</p> <p>цис-Дихлоротрифенилфосфоний-(2-метил)этилкарбоксилатоцинк(II)</p>	<p>C 52.24 C 52.59 H 4.81 H 4.58 P 6.42 P 6.18 C₂₂H₂₃Cl₂O₃PZn</p>	26.3	127.7	1565

<p>18.</p>  <p>Тетрахлоро-μ-бис-трифенилфосфоний-(2-метил)этил(μ-карбоксилато-О,О)-дицинк(II)</p>	<p>C 54.23 C 54.49 H 5.94 H 4.33 P 6.17 P 6.40 C₄₄H₄₂Cl₄O₄P₂Zn₂</p>	32.1	137.1	1630
<p>19.</p>  <p>цис-Дихлоро-бис-трифенилфосфоний-(2-метил)этилкарбоксилатоцинк(II)</p>	<p>C 63.73 C 63.46 H 5.13 H 5.05 P 7.77 P 7.45 C₄₄H₄₂Cl₂O₄P₂Zn</p>	28.2	106.2	1570
<p>20.</p>  <p>цис-Дихлоро-бис-(трифенилфосфоний-этилкарбоксилато-О,О')-кадмий(II) гептагидрат</p>	<p>C 51.03 C 51.57 H 5.44 H 5.32 P 6.33 P 6.22 C₄₂H₅₂Cl₂O₁₁P₂Cd (7H₂O)</p>	25.3	81.8 с разл.	1530
<p>21.</p>  <p>цис-Дихлоробисдитрифенилфосфоний-(2-метил)этилкарбоксилатокадмий(II) гептагидрат</p>	<p>C 52.07 C 52.54 H 5.83 H 5.57 P 6.41 P 6.17 C₄₄H₅₆Cl₂O₁₁P₂Cd (7H₂O)</p>	29.5	132.7	1570 1620
<p>22.</p>  <p>Нитрат динитро-тетраakis-трифенилфосфонийэтил(μ-карбоксилато-О,О')димеди(II)</p>	<p>C 58.54 C 58.91 H 4.40 H 4.44 P 6.30 P 6.22 C₈₄H₇₆N₄O₂₀P₄Cu₂</p>	35.2	227.0 с разл.	1625
<p>23.</p>  <p>Тетрахлоро-бис-трифенилфосфоний-(1-метил)этил-(μ-карбоксилато-О,О')-диртуть(II)</p>	<p>C 42.31 C 42.62 H 3.23 H 3.39 P 5.09 P 5.00 C₄₄H₄₂Cl₄O₄P₂Hg₂</p>	30.2	127.0	1560
<p>24.</p>  <p>Гексахлорид бис-трифенилфосфонийэтил-(μ-карбоксилато-О,О')додецилаквадигадолия(III)</p>	<p>C 35.47 C 35.71 H 3.26 H 2.96 P 4.49 P 4.39 C₄₂H₆₂Cl₆O₁₆P₂Gd₂</p>	33.3	74.1	1535

<p>25.</p>  <p>Тетрахлорокадмиат(II)тетракис-трифенилфосфонийэтил-(μ-карбоксилато-О,О')диаквадимеди(II)</p>	<p>C 51.03 C 51.20 H 4.12 H 4.08 P 6.33 P 6.17 C₈₄H₇₈Cl₈O₁₀P₄Cd₂Cu₂</p>	32.1	250.7	1625
<p>26.</p>  <p>Гексахлороди-(μ-хлоро)-тетракис-трифенилфосфонийэтил-(μ-карбоксилато-О,О)дицинк(II)дикадмий(II)</p>	<p>C 51.20 C 51.02 H 3.80 H 3.84 P 6.33 P 6.27 C₈₄H₇₆Cl₈O₈P₄Cd₂Zn₂</p>	27.2	282.1	95
<p>27.</p>  <p>цис-Дихлоро-бис[1.2-(дифенилфосфоний-этилкарбоксилато)этан]цинк(II) диэтанолат</p>	<p>C 56.31 C 56.10 H 5.43 H 5.71 P 7.87 P 8.05 C₃₆H₄₄Cl₂O₆P₂Zn</p>	26.3	96.8	1615
<p>28.</p>  <p>цис-Дихлоро-бис[1.2-(дифенилфосфонийэтилкарбоксилато)этан]ртуть(II) диэтанолат</p>	<p>C 63.73 C 47.71 H 5.17 H 4.86 P 7.23 P 6.85 C₃₆H₄₄Cl₂O₆P₂Hg</p>	28.1	135.0	1620

Таким образом, в результате проведенного исследования металлокомплексов было показано, что карбоксилатные дифосфобетаины являются чрезвычайно перспективными лигандами, способными образовывать стабильные комплексы с самыми разнообразными металлами. При этом в зависимости от строения лиганда и природы металла могут образовываться моно- и полиядерные гомо- и гетерометаллические комплексы (в том числе, макроциклические комплексы), в которых карбоксилатные фосфобетаины могут быть моно-, би- и даже тридентатными лигандами, а также выступать в виде мостиковых групп между двумя металлоцентрами.

9. Антимикробное и фунгицидное действие металлокомплексов на основе карбоксилатных фосфатаинов на патогенную микрофлору

История лечения металлами и их соединениями насчитывает уже более четырех тысячелетий. Еще в 2500 году до нашей эры в Китае применяли золото, а затем и его соединения для лечения проказы. Великий алхимик 16 века, профессор Базельского университета, врач и фармацевт, основатель медицинской химии Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм по прозвищу Парацельс использовал в качестве лекарств, главным образом, металлосодержащие препараты. Он объединил химию с медициной и считал, что все болезни происходят от расстройства химических процессов в организме. Парацельс – автор множества трудов по химии и фармакологии, которые были изданы в Мюнхене в 1923-1933 в виде 14-томного собрания сочинений.

В настоящее время установлено, что растительные препараты для лечения психических заболеваний, используемые в те далекие времена, содержали соли лития. Ныне эти соли применяются в более сложных композициях при лечении душевнобольных. В современных лекарственных справочниках отведено значительное место металлокомплексам, используемым при лечении онкологических, ревматоидных, микотических, вирусных и бактериальных заболеваний.

Большинство охарактеризованных в настоящем пособии металлокомплексов (16-28) прошли испытания на биоактивность по отношению к патогенной микрофлоре. Среди них выявлены вещества с крайне высокой и разнообразной биоактивностью, как широкого спектра действия, так и очень селективной. На рис. 38 приведены результаты антибактериальной и антимикотической активности комплекса (16):

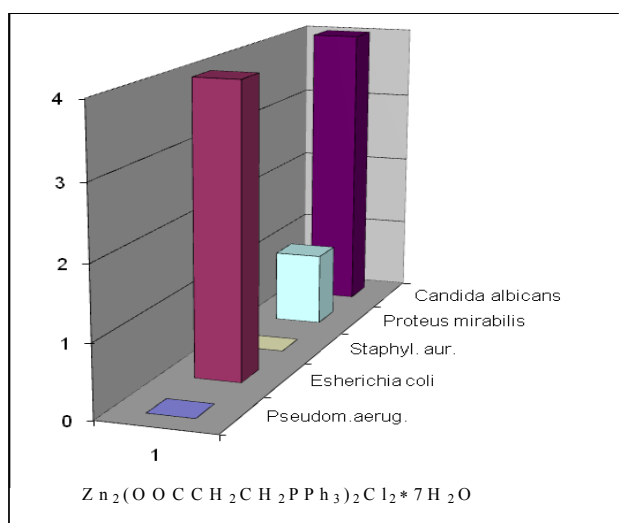
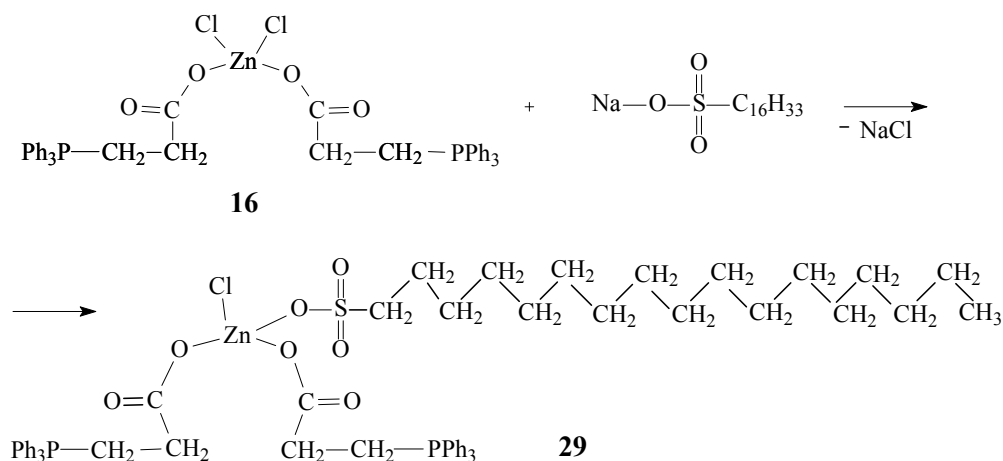


Рис.38. Антибактериальная и антимикотическая активность комплекса 16

Можно видеть, что комплекс на основе $ZnCl_2$ и трифенилфосфонийэтилкарбоксилата (**16**) обладает селективной биологической активностью в отношении гемолизирующей кишечной палочки и дрожжеподобного гриба Кандида.

С целью увеличения биологической активности комплекса цинка (**16**) нами была проведена его модификация с помощью реакции с натриевой солью гексадецилсульфоновой кислоты:



Идея в данном случае основана на описанном выше подходе – алкилировании третичных фосфинов и карбоксилатных фосфабетаинов высшими галоидными алкилами с целью увеличения биологической активности за счёт введения в молекулу длинного алкильного радикала – «мембранного якоря».

Реакция трифенилфосфонийэтилкарбоксилатного комплекса хлорида двухвалентного цинка с натриевой солью гексадецилсульфоновой кислоты в соотношении 1:2 протекает в гетерогенном варианте в среде кипящего хлороформа и приводит к образованию порошкообразного продукта зелёного цвета. Тот факт, что в результате реакции расходуется 50% по массе нерастворимой в условиях реакции сульфоновой соли, а также изменение биологической активности модифицированного комплекса **29** по сравнению с комплексом **16**, (см. ниже) может служить доказательством образования именно продукта **29**. Наблюдаемая стехиометричность реакции определяется, видимо, стерическими факторами, не позволяющими заместить второй атом хлора объемистым гексадецилсульфоновым лигандом.

Введение длинного алкильного радикала в комплекс **29** приводит к существенному изменению биологической активности. Так, если исходный, немодифицированный комплекс **16** активен в отношении гемолизирующей кишечной

палочки (*Escherichia coli*) и дрожжеподобного гриба Кандида (*Candida albicans*), то после его модификации комплексом **29** утрачивается способность влиять на гемолизирующую кишечную палочку, зато проявляется выраженная биологическая активность по отношению к протею (*Proteus mirabilis*) и синегнойной палочке (*Pseudomonas aeruginosa*), что наглядно представлено на рис. 39:

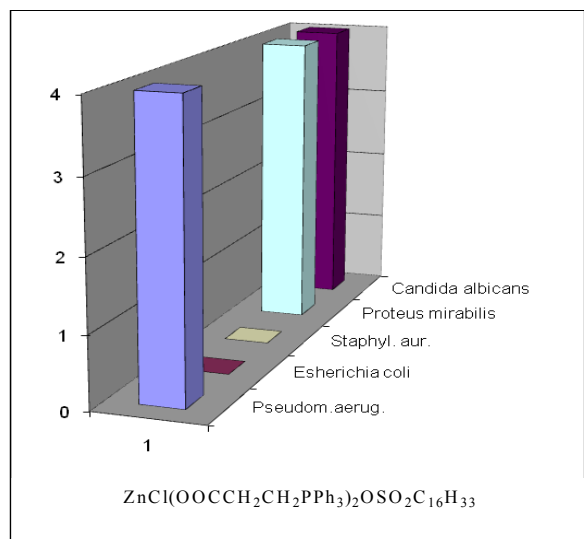


Рис. 39. Биологическая активность комплекса **29**

Сравнивая данные исследования биологической активности комплекса **16** (рис.38) и его модифицированного аналога **29** (рис.39), можно сделать заключение о том, что даже относительно небольшая вариация лигандного окружения приводит к значительному изменению, как общей биологической активности, так и селективности комплексов. Это предопределяет пути направленного синтеза на их основе лекарственных препаратов нового поколения, отличающихся крайней избирательностью по отношению к конкретным биологическим мишеням.

Вопрос о влиянии лиганда на биологическую активность комплекса был изучен также на примере полученного нами биядерного металлокомплекса ртути $[Hg_2(OOCCH_2(CH_3)CH_2PPh_3)_2Cl_4]$ (**23**). Мы исследовали спектр биологической активности комплекса **66** и сравнили его биоактивность (рис.40) с биоактивностью его неорганического предшественника - сулемы $HgCl_2$ (рис.41. Растворы сулемы в ДМСО были использованы в той же концентрации (по ртути), что и в препарате бетаинового комплекса **23** (0.3% и 1% растворы в ДМСО соответственно). Из рисунков 40 и 41 видно, что фосфобетаиновому комплексу ртути **23** свойственна очень высокая активность по отношению ко всему спектру выбранной для исследования патогенной

микрофлоры. При этом по сравнению с активностью сулемы бетаиновый лиганд усиливает биологическую активность на два порядка разбавления:

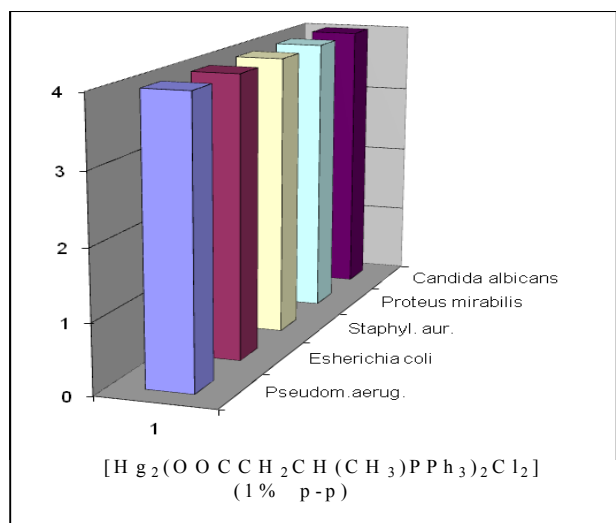


Рис. 40. Биоактивность комплекса 23

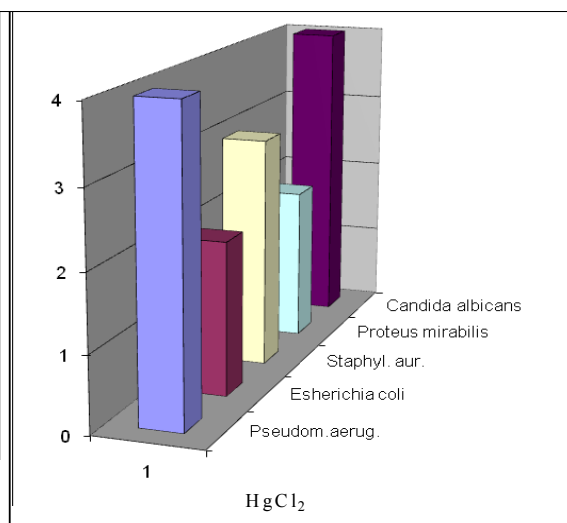


Рис. 41. Биоактивность HgCl₂

Что касается влияния на биологическую активность природы металл-комплексообразователя, то можно заключить, что комплексы на основе хлорида двухвалентного цинка и трифенилфосфонийэтилкарбоксилата (16 и 29) обладают селективной биологической активностью. Для комплекса ртути 23 характерна высокая активность по отношению ко всему спектру биологических объектов, причем по сравнению с активностью сулемы его фосфобетаиновый аналог значительно усиливает биологическую активность в отношении всех штаммов патогенной микрофлоры. Таким образом, цинковые комплексы могут служить хорошей основой для создания лекарственных препаратов селективного действия, тогда как ртутный комплекс может быть положен в основу препаратов широкого спектра действия – например, бытовых и промышленных дезинфекторов.

Заключение

Приведенные экспериментальные данные подтверждают актуальность исследования и изучения как методов получения, так и химических, физических и биологических свойств различных алкилированных карбоксилатных фосфобетаинов и металлокомплексов на их основе. Наибольший интерес представляют вопросы, связанные с особенностями строения и стабильности этих соединений. Можно полагать, что все вещества синтезированные на основе карбоксилатных фосфобетаинов могут обладать интересным набором свойств, в том числе – и практически полезных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галкина И.В., Бахтиярова Ю.В., Галкин В.И. Элементоорганические бетаины. Учебное пособие. 2007. Изд.: КГУ, Казань, 49 с.
2. Гамаюрова В.С. Мышьяк в экологии и биологии. М: «Наука», 1993. - 208с.
3. Lunde G. The analysis of arsenic in the lipid phase from marine and limnetic algae . *Acta. Chem. Scand.* - 1972. -V. 26, № 7 .-P. 2642-2644.
4. Lunde G. The analysis of organically bound elements (As, Se, Br) and phosphorus in raw, refined, bleached and gedrogenated marine oils produced from fish of different quality. *J.Amer.Oil Chem. Soc.*-1973.-V.50, №1.-P.26-28.
5. Lunde G. Isolation of an organoarsenic compound present in cod liver. *J. Sci. Foad Agr.* - 1975.-V. 26, № 9.-P. 1247-1255.
6. Lunde G. A comparison of arseno-organic compounds from different marine organisms. *J. Fish Res. Board Canad.* - 1976.-V.27, № 9.-P.1257-1259.
7. Penrose W.R. Biosynhtesis organic arsenic compounds in broun trout (*Salmo Trutta*). *J. Fish Res. Board Canad.* - 1975. - V. 32, № 12. - P. 2385-2390.
8. Shiomi Kazio, Sugiyama Yasuo, Shimacura Kinyoshi, Nagashima Yuji. Arsenobetaine as the major arsenic compound in the muscle of two species of freshwater fish. *Appl. Organometal. Chem.* - 1995. - V. 9, № 2.-P. 105-109.
9. Byrne A.R., Slejkovec Z., et.al. Arsenobetaine and other arsenic Species in mushrooms. *Appl. Organometal. Chem.* - 1995.-V. 9, № 4.-P. 305-313.
10. Jongen W.M.F., Cardinaals J.M. Genotoxicity testing of arcenic in marine fisher products. *Foad and Chem. Toxicol.* - 1985. - V.23, № 7.-P. 669-673.
11. Issleib K., Kummel R. Alkali-Phosphorverbindungen und ihr reaktives Verhalten, LIII. Zur Reaktivität der Phosphinocarbonsäuren $H_2PRCOOH$ [Text] // *Chem. Ber.* - 1967. – Bd. 100. – S. 3331-3337.
12. Denney, D.B., Smith L.C. Synthesis and structure of some phosphabetaines *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27, N 10. – P. 2214-2217.
13. Галкин, В.И. Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Синтез, строение и реакционная способность карбоксилатных фосфабетаинов Тез. Всеросс. конф. по химии фосфора, серы и кремния. С.Петербург. – 1998. – С. 45.
14. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Polezaeva N.A., Cherkasov R.A., Krivolapov D.B., Litvinov I.A. Synthesis, structure and reactivity of carboxylate phosphabetaines. *Phosph. Sulfur, Silicon, Rel. Elem.* – 1999. – Vol.147. – P. 91.
15. Галкин В.И. , Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Шайхутдинов Р.А., Клочков В.В., Черкасов Р.А. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. I. Трифенилфосфин и трифенилфосфит в реакциях с непередельными карбоновыми кислотами и их производными *Ж. общ. химии.* – 1998. – Т. 68, вып.7. – С. 1104-1108.

16. Галкин В.И., Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Галкина И.В., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. II. Синтез и молекулярная структура трифенилфосфонийэтилкарбоксилата и продуктов его алкилирования. *Ж. общ. химии.* – 2002. – Т.72, вып.3. – С. 404 – 411.
17. Галкин В.И., Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Галкина И.В., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. III. Фосфабетаины на основе третичных фосфинов и α,β -непредельных карбоновых кислот. *Ж. общ. химии.* – 2002. – Т.72, вып. 3. – С. 412 – 418.
18. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Cherkasov R.A., Pudovik A.N., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A. Phosphobetaines on the basis of triphenylphosphine and unsaturated dicarboxylic acids. *Phosph., Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* 2002. - Vol. 177, № 8-9. - P. 2063.
19. Галкин В.И., Бахтиярова Ю.В., Сагдиева Р.И., Галкина И.В., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. IV. Трифенилфосфонийэтилкарбок-силат в реакциях с дипольными электрофильными реагентами. *Ж. общ. хим.* – 2006. – Т.76, вып.3. – С. 452 – 458.
20. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Sagdieva R.I., Galkina I.V., Cherkasov R.A. The synthesis and reactions of betaines formed in reactions of tertiary phosphines with unsaturated carboxylic acids and their derivatives. *Heteroatom Chemistry.* - 2006. - V. 17, № 6. - P 557-566.
21. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Polezhaeva N.A., Cherkasov R.A., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A. Synthesis, structure and reactivity of carboxylate phosphobetaines. *Phosph. Sulfur. Silicon and Relat. Elem.* 1999. - Vol. 919. - P. 144-146.
22. Бахтиярова Ю.В. Синтез, строение и реакционная способность фосфа-бетаинов на основе третичных фосфинов и непредельных карбоновых кислот : дис. канд. хим. наук. Казан. гос. ун-т. – Казань, 2001. - 124 с.
23. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Sagdieva R.I., Galkina I.V. The main regularities in synthesis, structure and reactivity of carboxylate phosphobetaines and their derivatives. *Heteroatom Chem.* - 2006. - V.17, №6. - P.29.
24. Бахтиярова Ю.В., Сагдиева Р.И., Галкина И.В., Галкин В.И., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Карбоксилатные фосфабетаины на основе третичных фосфинов и непредельных дикарбоновых кислот. *Ж. орг. хим.* – 2007.- Т.43, вып. 2.- С. 215-221.
25. Галкина И.В. Направленный синтез физиологически активных веществ в ряду функционализированных фосфониевых солей и их металлокомп-лексов: дис. докт.хим.наук. Каз. фед. ун-т, Казань, 2010, 383 с.

26. Сагдиева Р.И. Синтез, строение и реакционная способность фосфабетаинов на основе реакций третичных фосфинов и с непредельными карбоновыми кислотами и их производными : дис. канд.хим.наук. Каз. гос. ун-т. – Казань, 2006. - 117 с.
27. Бондарь М.С. Новые карбоксилатные и фенолятные фосфабетаины на основе реакций третичных фосфабетаинов с непредельными карбоновыми кислотами и фосфорилированными метиленхинонами: дис. канд. хим. наук / М.С.Бондарь.; Казан. гос. ун-т.– Казань, 2009. - 135 с.
28. Галкина И.В., Мельникова Н.Б., Стахеев В.В., Галкин В.И., Жильцова О.Е., Жукова О.В., Егорова С.Н. Взаимодействие алкилированных фосфабетаинов с липидными компонентами биомембран. *Фармация, Раздел: Технология лекарственных средств.* – 2010. - № 3. - С. 47-49.
29. Галкина И.В., Мельникова Н.Б., Тудрий Е.В., Галкин В.И., Жильцова О.Е., Жукова О.В., Егорова С.Н. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами биомембран. *Фармация, Раздел: Технология лекарственных средств.* – 2009. - № 3. - С. 35-41.
30. Благой Ю.П., Галкин В.Л., Гладченко Г.О. Металлокомплексы нуклеиновых кислот в растворах. - Киев: Наукова Думка. – 1991. – 327с.
31. Lippard S.J., Berg J.M. Principles of bioinorganic chemistry. University Science Books. - Mill Valey. - 1994. - 478p.
32. Frausto da Silva J.J.R., Williams R.J.P. The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life. Oxford University Press. - 1991. – 455p.
33. Ibers, J.A., Holm R.H. Synthetic metal complexes can closely approach the properties of metal ions in proteins and yield useful information concerning biological structure and function. *Science* – 1980. - V. 209. - P. 223.
34. Abrams M.J., Murrer B.A. Metal compounds in therapy and diagnosis. *Science.* - 1993. - V. 261.- P. 725-727.
35. Gust, R. Breast cancer inhibiting diastereomeric diacetato[1,2-bis(4-fluorophenyl)-ethylenediamine]platinum(II) derivatives: Synthesis and studies on the relationship between reactivity and antitumor activity. *Inorg. Chimica Acta* - 1996, - 250, P. 203-218.
36. Sadler, P.J. Inorganic chemistry and drug design. *Adv. Inorg. Chem.* -1991. - V. 36. - P. 1-17.
37. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна. – 2010. – 1216 с.
38. Галкина И.В., Стахеев В.В., Бахтиярова Ю.В., Катаева О.Н., Сахибуллина В.Г., Гнездилов О.И., Черкасов Р.А., Ильясов А.В., Галкин В.И. Синтез и структура

- металлокомплексов на основе хлорида цинка и карбоксилатных фосфабетаинов. *Учен. зап. Казан. ун-та, Сер. Естеств. науки.* - 2010. - Т.152, кн. 1 – С. 20-27.
39. Галкина И.В., Стахеев В.В., Бахтиярова Ю.В., Катаева О.Н., Сахибуллина В.Г., Гнездилов О.И., Черкасов Р.А., Ильясов А.В., Галкин В.И. Синтез и структура металлокомплексов на основе β -трифенилфосфонийэтилкарбоксилата. *Учен. Зап. Казан. ун-та, Сер. Естеств. науки.* - 2010.- Т.152, кн. 1 – С. 28-37.
40. Эспиналь-Рахманкина Э.О., Стахеев В.В., Катаева О.Н., Черкасов Р.А., Галкин В.И., Галкина И.В. Синтез металлокомплексного макроцикла на основе дикарбоксилатного дифосфабетаина. IX. Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». Казань. - 2009. - С. 97.
41. Галкина И.В., Стахеев В.В., Катаева О.Н., Сахабутдинова Н.А., Черкасов Р.А., Галкин В.И. Гомометаллические биядерные комплексы на основе карбоксилатных фосфабетаинов. VI Всероссийская конф. по химии полиядерных соединений и кластеров. Казань. – 2009. – С - 10.
42. Галкина И.В., Стахеев В.В., Катаева О.Н., Чубукаева Д.Р., Черкасов Р.А., Галкин В.И. Гетерометаллические полиядерные комплексы на основе карбоксилатных фосфабетаинов. VI Всероссийская конф. по химии полиядерных соединений и кластеров. Казань. – 2009. – С - 11.
43. Амельченкова Э.В., Денисова Т.О., Нефедов С.Е. Синтетическое моделирование активной части природных металлоферментов триметилацетатными комплексами цинка *Журн. неорган. хим.* 2006. - Т.51, № 8. - С. 1304 – 1317.
44. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Изд.14 / М.Д. Машковский. – М.: ООО Новая Волна. – 2010, Т.2. – С.1032-1033.

Подписано в печать 15.02.13.
Бумага офсетная. Печать ризографическая.
Формат 60x84 1/16. Гарнитура «Times New Roman». Усл. печ. л. 2,4
Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 100 экз. Заказ 00/0

Отпечатано с готового оригинала-макета
в типографии Издательства Казанского университета

420008, г. Казань, ул. Профессора Нужина, 1/37
тел. (843) 233-73-59, 292-65-60