

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.481:546.183.548.737

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169

α -КАРБОКСИЛАТНЫЕ ФОСФАБЕТАИНЫ В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ

*С.Р. Романов¹, К.О. Шибеева¹, Р.Р. Миннуллин¹, М.П. Шулаева²,
О.К. Поздеев², А.С. Топалова³, И.В. Галкина¹, Ю.В. Бахтиярова¹*

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, 420012, Россия

³Кызылординский университет имени Коркыт ата, г. Кызылорда, 120014, Казахстан

Аннотация

С целью увеличения биологической активности синтезированных ранее карбоксилатных фосфабетаинов проведены и изучены реакции алкилирования α -карбоксилатных фосфабетаинов. В результате данных реакций проходила деструкция исходной структуры с образованием четвертичных солей трииодид фосфония. Строение и состав доказаны комплексом физических методов исследования, включая ЯМР-, ИК-спектроскопию, а также элементный анализ. Изучена бактерицидная и антимикотическая активность синтезированных солей. Соединения показали соизмеримую с коммерческими препаратами активность. Изучены также реакции комплексообразования данных структур. В реакциях с хлоридом никеля и меди выделены и охарактеризованы комплексы. Строение комплекса никеля однозначно подтверждено данными, полученными с помощью монокристаллического рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: глиоксиловая кислота, третичный фосфин, фосфабетаин, алкилирование, иодистый метил, противомикробная активность

Введение

Цвиттерионные соединения фосфора привлекают внимание исследователей ввиду широкого спектра практически полезных свойств [1–3]. На их основе создаются полимеры для модификации гемодиализных мембран [4], они выступают в качестве катализаторов, например, в реакциях раскрытия оксетанового цикла [5] или при синтезе циклических карбонатов [6]. Карбоксилатные фосфабетаины, содержащие связанные системой ковалентных связей катионный и анионный центры, являются структурными аналогами аминокислот. Такие соединения могут образовывать с солями металлов комплексы, являющиеся фосфорными аналогами ферментов [7]. Данные соединения также можно функционализировать с целью повышения их биологической активности, например, вовлекая их в реакции алкилирования [8]. Карбоксилатные фосфабетаины могут быть получены из соответствующих четвертичных фосфониевых солей [9, 10] либо в результате реакции нуклеофильного присоединения к непредельным карбоновым кислотам [11, 12].

1. Экспериментальная часть

1.1. Реактивы и оборудование. Очистку и абсолютирование используемых в работе растворителей проводили по стандартным методикам [13, 14]. Метилдифенилфосфин, 3-(дифенилфосфино)пропионовая кислота и бис(дифенилфосфино)алканы являются коммерческими препаратами, дополнительную очистку не проводили. Трифенилфосфин очищали по известной методике [15], перекристаллизовывали из смеси изопропанол – вода. В работе использовали глиоксиловую кислоту, иодистый метил, изопропанол, которые являются коммерческими препаратами.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE 400 (Bruker Corporation, США) на рабочих частотах: 400 МГц (для ^1H), 100.6 МГц (для ^{13}C) и 161.97 МГц (для ^{31}P). Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов или ядер дейтерия растворителя (^1H и ^{13}C) или внешнего стандарта – 85% H_3PO_4 (^{31}P). В качестве растворителей использовали D_2O , CDCl_3 . Анализируемые растворы имели концентрацию 3–5% (по массе).

Для регистрации ИК-спектров использовались два прибора: 1) ИК-фурье-спектрометр Spectrum Two (PerkinElmer Inc., США) (диапазон от 500 до 3900 cm^{-1}); 2) ИК-фурье-спектрометр Thermo Nicolet Avatar 360 FT-IR (Nicolet, США) (диапазон от 500 до 3700 cm^{-1}). В зависимости от образца использовали разные подходы для регистрации ИК-спектров: перемешивали с бромидом калия и прессовали в таблетки, перемешивали с вазелиновым маслом до образования суспензии или же регистрировали ИК-спектр в жидкой пленке между пластинами бромида калия.

Определение температуры плавления (разложения) проводили на приборе Stuart SMP10 (Barloworld Scientific, Великобритания) с точностью ± 1 $^\circ\text{C}$.

1.2. Синтез фосфониевых солей 6–10. К навеске карбоксилатного бетаина приливали 0.5 мл иодметана и 5 мл абсолютированного изопропилового спирта. Реакционную смесь нагревали на водяной бане в течение 20 ч. Продукт высушивали и промывали диэтиловым эфиром на воронке Шотта. После этого перекристаллизовывали из горячего этанола.

Метилтрифенилфосфоний трииодид (6). Четвертичная фосфониевая соль **6** синтезирована на основе 2-гидрокси-2-(трифенилфосфоний)ацетата. Выход 84%. Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 213 $^\circ\text{C}$. Растворимы в этаноле, хлороформе. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1113, 1344, 1436, 2873, 2954. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.91–7.07 (м, Ph_3P , 15H), 1.9 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 135.29 (д, $\text{C}^{\text{пара}}$, J_{PC} 3.1), 133.34 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 10.5), 130.57 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 12.9), 118.91 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 88.8), 10.85 (д, $\text{P}-\text{CH}_3$, J_{PC} 51.8). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ_{P} , м.д.): 21.1. Элементный анализ. Вычислено (%) C, 34.68; H, 2.76; I, 57.86; P, 4.71; Найдено (%) C, 34.45; H, 2.79; I, 58.28; P, 4.59.

Диметилдифенилфосфоний трииодид (7). Выход 79%. Бурые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 186 $^\circ\text{C}$. Растворимы в этаноле, хлороформе. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1110, 1349, 1434, 2873, 2954. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 7.85–7.27 (м, Ph_2P , 10H), 1.89 (с, $\text{P}-\text{CH}_3$, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 135.78 (д, $\text{C}^{\text{пара}}$, J_{PC} 3.4), 132.64 (д, $\text{C}^{\text{мета}}$, J_{PC} 10.8), 130.12 (д, $\text{C}^{\text{орто}}$, J_{PC} 13.1), 117.91 (д, $\text{C}^{\text{ипсо}}$, J_{PC} 87.2),

18.2 (д, P-CH₃, J_{PC} 51.8). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δP, м.д.): 21.7. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 28.21; Н, 2.71; I, 63.88; P, 5.20; Найдено (%) С, 28.45; Н, 2.79; I, 63.28; P, 5.59.

Этан-1,2-диилбис(метилдифенилфосфоний) триодид (8). Бурые кристаллы с T_{пл} 138–140 °С. Растворимы в воде, хлороформе. Выход 71%. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1114, 1316, 1437, 2927, 3403. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., J/Гц): 7.78–7.57 (м, Ph₂P, 20H), 2.75 (с, P-CH₂, 4H), 1.79 (с, P-CH₃, 6H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д., J/Гц): 135.03 (с, C^{пара}), 133.78 (д, C^{мета}, J_{PC} 5.1), 130.64 (д, C^{орто}, J_{PC} 12.4), 116.56 (д, C^{ипсо}, J_{PC} 87.0), 22.65 (д, P-CH₂, J_{PC} 51.4), 9.43 (д, P-CH₃, J_{PC} 54.2). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δP, м.д.): 23.7. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 28.26; Н, 2.54; I, 63.99; P, 5.21; Найдено (%) С, 28.32; Н, 2.81; I, 63.64; P, 5.11.

Пропан-1,3-диилбис(метилдифенилфосфоний) триодид (9). Бурые кристаллы с T_{пл} 163–177 °С. Растворимы в воде, хлороформе. Выход 76%. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1114, 1316, 1437, 2927, 3403. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., J/Гц): 7.91–7.07 (м, Ph₂P, 20H), 3.75 (т, P-CH₂, J 7.2, 4H), 2.79 (с, P-CH₃, 6H), 2.10 (м, P-CH₂-CH₂, 2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д., J/Гц): 135.03 (с, C^{пара}), 132.69 (д, C^{мета}, J_{PC} 5.1), 130.58 (д, C^{орто}, J_{PC} 12.4), 118.56 (д, C^{ипсо}, J_{PC} 87.0), 23.72 (д, P-CH₂, J_{PC} 51.2), 16.9 (с, P-CH₂-CH₂), 8.56 (д, P-CH₃, J_{PC} 56.0). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δP, м.д.): 23.04. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 28.93; Н, 2.68; I, 63.24; P, 5.15; Найдено (%) С, 28.45; Н, 2.79; I, 63.78; P, 5.09.

Гексан-1,6-диилбис(метилдифенилфосфоний) триодид (10). Бурые кристаллы с T_{пл} 125–129 °С. Растворимы в хлороформе. Выход 71%. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 997, 1114, 1316, 1437, 2927, 3403. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., J/Гц): 8.05–7.40 (м, Ph₂P, 20H), 3.23 (м, P-CH₂, 4H), 2.75 (с, P-CH₃, 6H), 1.68 (т, P-CH₂-(CH₂-CH₂)₂, J 8.0, 8H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д., J/Гц): 134.75 (д, C^{пара}, J_{PC} 3.0), 132.64 (д, C^{мета}, J_{PC} 10.2), 130.37 (д, C^{орто}, J_{PC} 12.5), 119.26 (д, C^{ипсо}, J_{PC} 85.3), 28.37 (д, P-CH₂-CH₂, J_{PC} 16.9), 22.89 (д, P-CH₂, J_{PC} 51.2), 21.4 (l, P-CH₂-CH₂-CH₂, J_{PC} 3.6), 8.69 (д, P-CH₃, J_{PC} 55.1). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δP, м.д.): 24.35. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 30.85; Н, 3.07; I, 61.11; P, 4.97; Найдено (%) С, 30.64; Н, 3.09; I, 61.78; P, 4.79.

(1-гидрокси-2-метокси-2-оксоэтид)трифенилфосфония триодид (11). Реакция проводилась без нагревания при комнатной температуре в течение 3 дней в избытке иодистого метила. Выход 81%. Желтое масло. Растворимо в хлороформе. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1113, 1344, 1436, 1680, 2873, 2954. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д., J/Гц): 7.83–7.54 (м, Ph₃P, 15H), 3.11 (с, O-CH₃, 3H), 1.94 (с, P-CH(OH), 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д., J/Гц): 168.20 (д, C=O, J_{PC} 19.0), 135.29 (д, C^{пара}, J_{PC} 3.1), 133.34 (д, C^{мета}, J_{PC} 10.5), 130.57 (д, C^{орто}, J_{PC} 12.9), 118.91 (д, C^{ипсо}, J_{PC} 88.8), 15.27 (с, O-CH₃), 11.50 (д, P-CH, J_{PC} 51.8). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δP, м.д.): 21.68. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 52.74; Н, 4.22; I, 26.53; P, 6.48; Найдено (%) С, 52.45; Н, 4.32; I, 26.43; P, 6.59.

1.3. Реакции комплексообразования.

1,2-бис(дифенилфосфони)этан-дихлороникель(II) (12). Реакцию проводили в водно-спиртовой среде при эквимолярном соотношении исходных реагентов. Выход 76%. Кристаллический продукт коричневого цвета с T_{пл} 274 °С.

Растворим в хлороформе. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1400, 1434, 1029, 817. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δP , м.д.): 57.1. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 59.14; Н, 4.58; Cl, 13.43; Ni, 11.12; P, 11.73; Найдено (%) С, 59.45; Н, 4.78; Cl, 13.65; Ni, 11.32; P, 11.63.

1,2-бис(дифенилфосфони)этан-дихлоромедь(II) (13). Реакцию проводили в водно-спиртовой среде при эквимольном соотношении исходных реагентов. Выход 78%. Светло-зеленые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 270 °С с разложением. Растворим в метаноле. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1431, 1171, 1124, 1109, 745. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δP , м.д.): 55.2. Элементный анализ. Вычислено (%) С, 58.60; Н, 4.54; Cl, 13.31; Cu, 11.93; P, 11.63; Найдено (%) С, 58.34; Н, 4.65; Cl, 13.62; Cu, 11.65; P, 11.78.

1.4. Микробиологические исследования. В работе использовали музейные штаммы культур: *Escherichia coli* 055; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Candida albicans* ATCC 10231; *Bacillus cereus* ATCC 19637. Использовали также следующие питательные среды: для грибов *Candida albicans* – Сабуро, для остальных микроорганизмов – среду Мюллера – Хинтона. Ход выполнения исследования состоял в следующем: суточные культуры микроорганизмов отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду ($1.5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл). Затем инокулировали поверхности питательных сред с применением тампонов. На поверхности сред просекали лунки и в каждую лунку вносили каплю исследуемого препарата в концентрации 1%. Кроме того, на чашке просекали лунки для препаратов и контрольных соединений. Чашки инкубировали при 35 °С в течение 24–48 ч.

2. Обсуждение результатов

2.1. Алкилирование карбоксилатных фосфабетаинов иодистым метилом в спиртовой среде. В более ранних работах нашей группой изучался синтез карбоксилатных фосфабетаинов на основе реакций глиоксиловой кислоты с третичными фосфинами различной структуры [16]. Данные соединения интересны тем, что они содержат в своей структуре карбоксилатный анион в α -положении относительно катионного центра. Как отмечено в [17], такие соединения при комнатной температуре разлагаются, а стабилизировать их возможно только путем введения в α -положение акцепторных групп, например дифторидной [18]. Синтез исходных бетаинов осуществляли в среде диэтилового эфира при комнатной температуре (схема 1).

Реакция алкилирования позволяет функционализировывать карбоксилатные фосфабетаины и повышать их биологическую активность. Так, введение длинноцепочечных углеводородных радикалов может увеличить бактерицидную и антимикотическую активность в несколько раз [8]. С этой точки зрения представлялось интересным изучить подобные реакции для описанных выше структур. Изучалась реакция алкилирования как монокарбоксилатных фосфабетаинов, так и синтезированных на основе бис(дифенилфосфино)алканов дикарбоксилатных.

Алкилирование монокарбоксилатных фосфабетаинов, синтезированных на основе трифенилфосфина и метилдифенилфосфина, проводили иодистым метилом в спиртовой среде (схема 2). В результате данной реакции происходила

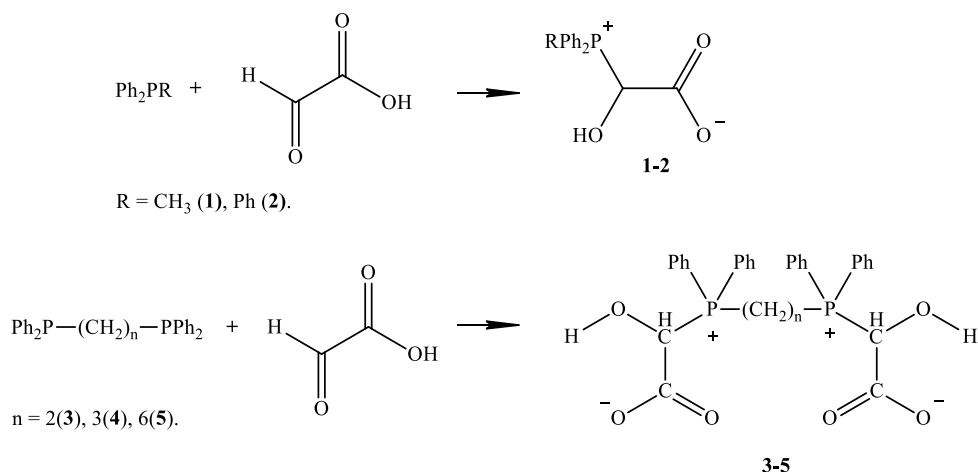


Схема 1. Синтез карбоксилатных фосфабетаинов на основе глиоксильной кислоты

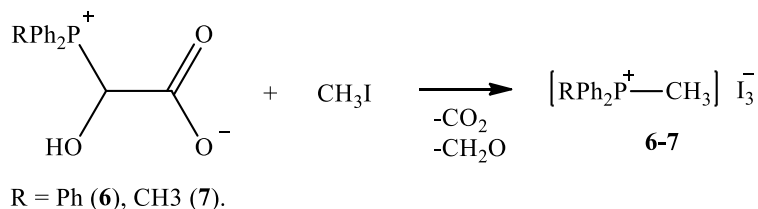


Схема 2. Алкилирование монокарбоксилатных фосфабетаинов

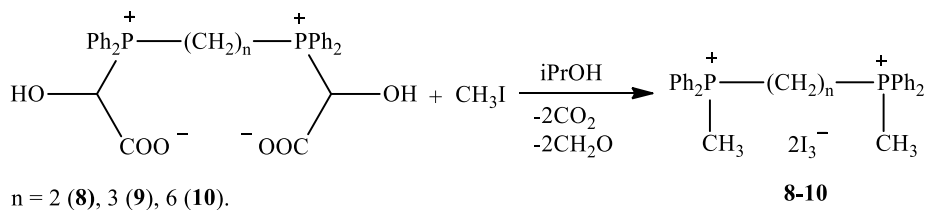


Схема 3. Алкилирование дикарбоксилатных фосфабетаинов

деструкция исходных бетаинов с образованием фосфониевых солей **6**, **7**. В качестве аниона образовывался триодид-анион.

Аналогично протекала реакция алкилирования бетаинов, синтезированных на основе бис(дифенилфосфин)алканов и глиоксильной кислоты (схема 3). В ходе реакции во всех случаях наблюдалось декарбоксилирование исходных фосфабетаинов и образование в конечном итоге четвертичных фосфониевых солей **8–10**, которые были ярко окрашены в красный цвет, что свидетельствовало об образовании триодид-аниона.

Как правило, алкилирование карбоксилатных фосфабетаинов галоидными алкилами происходит по карбоксилатной группе. Такое течение реакции алкилирования, сопровождающееся деструкцией исходной структуры, описано нами впервые.

Для дальнейших исследований мы выбрали более мягкие условия для проведения реакции алкилирования бетаинов на основе глиоксильной кислоты. Реакционную смесь, состоящую из карбоксилатного фосфабетаина **1** и избытка

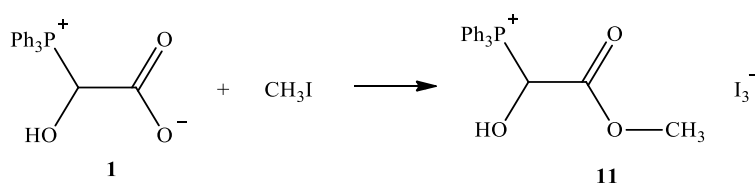


Схема 4. Алкилирование карбоксилатного бетаина 1 в мягких условиях

Табл. 1

Антимикотическая и бактерицидная активность соединений **6**, **9**, **10** ($C = 10$ мг/1 мл)

№	Величина зоны задержки роста d , мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
6	12	15	–	25	10
9	7	10	–	11	11
10	9	11	–	12	9
Хлоргексидин	11	8	9	17	15

иодистого метила, выдерживали в отсутствие растворителя в течение недели без нагревания при комнатной температуре. В результате получили продукт **11** (схема 4).

Попытки провести аналогичные реакции для других бетаинов не увенчались успехом, происходило декарбоксилирование.

Представляет определенный интерес то, что в результате алкилирования описанных выше бетаинов образуются стабильные четвертичные фосфониевые соли с триодид-анионом. Такие соединения могут найти применение в качестве противомикробных препаратов, поскольку молекулярный иод обладает ярко выраженной антимикробной активностью, высокой эффективностью и отсутствием резистентности. Однако ввиду его быстрой сублимации наблюдается лишь кратковременный терапевтический эффект.

На сегодняшний день известно не так много структур, способных высвободить молекулярный иод продолжительное количество времени. Наиболее известный – повидон-иод, лекарственное средство, антисептик местного применения, представляющий собой комплекс иода с поливинилпирролидоном.

Таким образом, синтезированные фосфониевые соли могут представлять интерес в контексте противомикробных средств. В связи с этим для некоторых структур были проведены микробиологические исследования на бактерицидную и антимикотическую активность. Результаты представлены в табл. 1.

На основе данных таблицы можно сделать вывод, что соль метилтрифенилфосфония триодида **6** проявила высокую бактерицидную и антимикотическую активность в сравнении с популярным антисептиком хлоргексидином. Фосфониевые соли, синтезированные на основе дикарбоксилатных фосфабетаинов, показали меньшую активность. Таким образом, можно заключить, что увеличение фосфониевых центров не приводит к повышению биологической активности.

2.2. Изучение реакции комплексообразования. На заключительном этапе настоящей работы с целью попытаться избежать деструкции бетаинов и стабилизировать их за счет комплексов были изучены реакции комплексообразования.

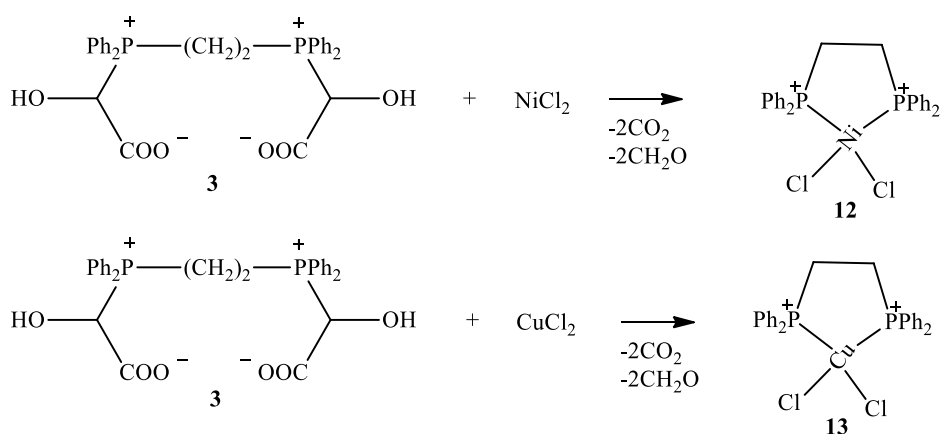


Схема 5. Реакции комплексообразования фосфабетаина **3**

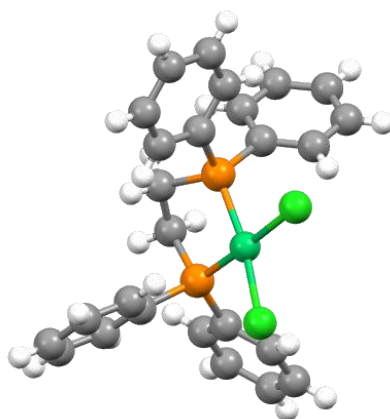


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **12**

В более ранних работах было показано, что фосфабетаины могут выступать в качестве лигандов в реакциях комплексообразования [7]. С целью оценки комплексообразующих свойств данных структур были изучены реакции комплексообразования фосфабетаина **3** с солями никеля и меди (схема 5).

По данным ИК-спектроскопии полосы поглощения карбоксилатной группы при 1600 и 1340 см^{-1} отсутствовали. Химический сдвиг сигнала фосфора на спектрах $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, равный 57 м.д., также подтверждал отсутствие координации по карбоксилатным группам. Окончательную структуру соединения **12** удалось установить с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Структура **12** ранее уже была описана в работе [19]. Авторы статьи изучали возможность 1,2-(бисдифенилфосфонио)этена выступать в качестве лиганда. Вовлекая данный фосфин в реакцию с солью никеля, авторы получили неожиданный результат: в ходе реакции комплексообразования происходило восстановление (гидрирование) исходного фосфина с образованием комплекса **12**.

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

Литература

1. Huang X., Weiss R.G. Silica structures templated on fibers of tetraalkylphosphonium salt gelators in organogels // *Langmuir*. – 2006. – V. 22, No 20. – P. 8542–8552. – doi: 10.1021/la0610250.s001.
2. Pomecko R., Asfari Z., Hubscher-Bruder V., Bochenska M., Arnaud Neu F. Anion recognition by phosphonium calix[4]arenes: Synthesis and physico-chemical studies // *Supramol. Chem.* – 2010. – V. 22, No 5. – P. 275–288. – doi: 10.1080/10610270903437051.
3. Kanazava A., Ikeda T., Endo T. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – V. 38, No 5. – P. 945–952. – doi: 10.1128/AAC.38.5.945.
4. Mollahosseini A., Abdelrasoul A., Shoker A. Latest advances in zwitterionic structures modified dialysis membranes // *Mater. Today Chem.* – 2020. – V. 15. – Art. 100227. – doi: 10.1016/j.mtchem.2019.100227.
5. Xu D., We H., Zhen Y., Gao Y.-Q., Li R., Li X., He Y., Zhang Zh., Xie W. Carboxylate phosphobetaine as a bifunctional organocatalyst for the intramolecular ring opening of oxetane // *Org. Chem. Front.* – 2019. – V. 6. – P. 1681–1685. – doi: 10.1039/C9QO00304E.
6. Zhou H., Wang G.-H., Zhang W.-Zh., Lu X.-B. CO₂ adducts of phosphorus ylides: Highly active organocatalysts for carbon dioxide transformation // *ACS Catal.* – 2015. – V. 5, No 11. – P. 6773–6779. – doi: 10.1021/acscatal.5b01409.
7. Galkina I., Tufatullin A., Krivolapov D., Bakhtiyarova Yu., Chubukaeva D., Stakheev V., Galkin V., Cherkasov R., Büchner B., Kataeva O. Crystal structure of phosphonium carboxylate complexes. The role of the metal coordination geometry, ligand conformation and hydrogen bonding // *CrystEngComm*. – 2014. – V. 16, No 38. – P. 9010–9024. – doi: 10.1039/c4ce01361a.
8. Bakhtiyarova Yu.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkin V.I. New biologically active phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propionic acid and unsaturated amides // *Russ. Chem. Bull.* – 2020. – V. 69, No 8. – P. 1569–1572. – doi: 10.1007/s11172-020-2936-y.
9. Romanov S.R., Dolgova Y.V., Morozov M.V., Ivshin K.A., Semenov D.A., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. New phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propanoic and ω -haloalkanoic acids // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31, No 31. – P. 242–243. – doi: 10.1016/j.mencom.2021.03.032.
10. Romanov S.R., Aksunova A.F., Islamov D.R., Dobrynin A.B., Krivolapov D.B., Kataeva O.N., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. Triphenylphosphine in reactions with ω -haloalkylcarboxylic acid // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191, No 11–12. – P. 1637–1639. – doi: 10.1080/10426507.2016.1223661v.
11. 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 // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 1999. – V. 147, No 1. – P. 91. – doi: 10.1080/10426509908053526.
12. Bakhtiyarova Yu.V., Aksunova A.F., Romanov S.R., Bakhtiyarov D.I., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Egorova S.N., Galkina I.V., Galkin V.I. The reaction of phosphorylation of trans-aconitic acid by tertiary phosphines // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194, No 4–6. – P. 319–320. – doi: 10.1080/10426507.2018.1539999.
13. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*. – N. Y.: Wiley-Interscience, 1986. – 1344 p.
14. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. – Burlington: Butterworth–Heinemann, 2009. – 743 p.

15. *Кормачев В.В., Федосеев М.С.* Препаративная химия фосфора. – Пермь: УрО РАН, 1992. – 458 с.
16. *Galkina I.V., Romanov S.R., Gerasimov A.V., Bakhtiyarova Yu.V., Galkin V.I.* Synthesis of stable carboxylate phosphobetaines – Potential ligands of the metal complexes // *J. Organomet. Chem.* – 2020. – V. 910. – Art. 121131. – doi: 10.1016/j.jorganchem.2020.121131.
17. *Mazurkiewicz R., Październiak-Holewa A., Grymel M.* *N*-acyl- α -triphenylphosphonio- α -amino acids: Synthesis and decarboxylation to α -(*N*-acylamino)alkyltriphenylphosphonium salts // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2009. – V. 184, No 4. – P. 1017–1027. – doi: 10.1016/j.tetlet.2008.01.051.
18. *Basvani K., Fomina O., Yakhfarov D., Heinicke J.* Synthesis and properties of zwitterionic phosphonioglycolates // *Polyhedron.* – 2014. – V. 67 – P. 306–313. – doi: 10.1016/j.poly.2013.09.016.
19. *Davison J.C., Foreman M.R., Howie R.A., Plater M.J., Skakle J.M.* A new polymorph, form C, of [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]-dichloronickel(II) // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2001. – V. 57, Pt. 6. – P. 690–693. – doi: 10.1107/s0108270101003961.

Поступила в редакцию 04.12.2022

Принята к публикации 18.01.2023

Романов Семен Романович, кандидат химических наук, ассистент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: semyonromanov@yandex.ru

Шибасева Карина Олеговна, техник 1 категории Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: shikaol@yandex.ru

Миннуллин Раиль Радикович, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физико-химических исследований

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: alkhimik-royal@mail.ru

Шулаева Марина Петровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии

Казанская государственная медицинская академия
ул. Муштари, д. 11, г. Казань, 420012, Россия
E-mail: shulaeva.m@mail.ru

Поздеев Оскар Кимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии

Казанская государственная медицинская академия
ул. Муштари, д. 11, г. Казань, 420012, Россия
E-mail: pozdeevoscar@rambler.ru

Тапалова Анипа Сейдалиевна, кандидат технических наук, доцент кафедры «Биология, география и химия»

Кызылординский университет имени Коркыт ата
ул. Айтеке Би, 29а, г. Кызылорда, 120014, Казахстан
E-mail: anipa52@mail.ru

Галкина Ирина Васильевна, доктор химических наук, профессор кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *vig54@mail.ru*

Бахтиярова Юлия Валерьевна, кандидат химических наук, заведующий кафедрой высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *Julbakh@mail.ru*

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 158–169

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169

α -Carboxylate Phosphobetains in Alkylation and Complexation Reactions

S.R. Romanov^{a*}, *K.O. Shibaeva*^{a**}, *R.R. Minnullin*^{a***},
M.P. Shulaeva^{b****}, *O.K. Pozdeev*^{b*****}, *A.S. Tapalova*^{c*****},
I.V. Galkina^{a*****}, *Yu.V. Bakhtiyarova*^{a*****}

^a*Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia*

^b*Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia*

^c*Korkyt Ata Kyzylorda University, Kyzylorda, 120014 Kazakhstan*

E-mail: **semyonromanov@yandex.ru*, ***shikaol@yandex.ru*,

****alkhimik-royal@mail.ru*, *****shulaeva.m@mail.ru*, ******pozdeevoscar@rambler.ru*,
******anipa52@mail.ru*, ******vig54@mail.ru*, ******Julbakh@mail.ru*

Received December 4, 2022; Accepted January 18, 2023

Abstract

Alkylation reactions of α -carboxylate phosphobetaines were carried out and studied to enhance the biological activity of previously synthesized carboxylate phosphobetaines. As a result of these reactions, the original structure was destroyed with the formation of quaternary salts of phosphonium triiodide. The structure and composition were confirmed by a complex of physical research methods, including NMR, IR spectroscopy, and elemental analysis. The bactericidal and antimycotic activity of the synthesized salts was assessed. The compounds showed activity similar to that of commercial drugs. The reactions of complexation of these structures were also investigated. In the reactions with nickel and copper chloride, complexes were isolated and characterized. The structure of the nickel complex was unambiguously confirmed by the data obtained with the help of single-crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: glyoxylic acid, tertiary phosphine, phosphobetaine, alkylation, methyl iodide, antimicrobial activity

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Figure Captions

Fig. 1. Molecular structure of compound 12.

Scheme 1. Synthesis of carboxylate phosphobetaines based on glyoxylic acid.

Scheme 2. Alkylation of monocarboxylate phosphobetaines.

Scheme 3. Alkylation of dicarboxylate phosphobetaines.

Scheme 4. Alkylation of carboxylate betaine 1 under mild conditions.

Scheme 5. Reactions of phosphobetaine complexation 3.

References

1. Huang X., Weiss R.G. Silica structures templated on fibers of tetraalkylphosphonium salt gelsators in organogels. *Langmuir*, 2006, vol. 22, no. 20, pp. 8542–8552. doi: 10.1021/la0610250.s001.
2. Pomecko R., Asfari Z., Hubscher-Bruder V., Bochenska M., Arnaud Neu F. Anion recognition by phosphonium calix[4]arenes: Synthesis and physico-chemical studies. *Supramol. Chem.*, 2010, vol. 22, no. 5, pp. 275–288. doi: 10.1080/10610270903437051.
3. Kanazava A., Ikeda T., Endo T. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, vol. 38, no. 5, pp. 945–952. doi: 10.1128/AAC.38.5.945.
4. Mollahosseini A., Abdelrasoul A., Shoker A. Latest advances in zwitterionic structures modified dialysis membranes. *Mater. Today Chem.*, 2020, vol. 15, art. 100227. doi: 10.1016/j.mtchem.2019.100227.
5. Xu D., We H., Zhen Y., Gao Y.-Q., Li R., Li X., He Y., Zhang Zh., Xie W. Carboxylate phosphobetaine as a bifunctional organocatalyst for the intramolecular ring opening of oxetane. *Org. Chem. Front.*, 2019, vol. 6, pp. 1681–1685. doi: 10.1039/C9QO00304E.
6. Zhou H., Wang G.-H., Zhang W.-Zh., Lu X.-B. CO₂ adducts of phosphorus ylides: Highly active organocatalysts for carbon dioxide transformation. *ACS Catal.*, 2015, vol. 5, no. 11, pp. 6773–6779. doi: 10.1021/acscatal.5b01409.
7. Galkina I., Tufatullin A., Krivolapov D., Bakhtiyarova Yu., Chubukaeva D., Stakheev V., Galkin V., Cherkasov R., Büchner B., Kataeva O. Crystal structure of phosphonium carboxylate complexes. The role of the metal coordination geometry, ligand conformation and hydrogen bonding. *CrystEngComm*, 2014, vol. 16, no. 38, pp. 9010–9024. doi: 10.1039/c4ce01361a.
8. Bakhtiyarova Yu.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkin V.I. New biologically active phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propionic acid and unsaturated amides. *Russ. Chem. Bull.*, 2020, vol. 69, no. 8, pp. 1569–1572. doi: 10.1007/s11172-020-2936-y.
9. Romanov S.R., Dolgova Y.V., Morozov M.V., Ivshin K.A., Semenov D.A., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. New phosphonium salts based on 3-(diphenylphosphino)propanoic and ω-haloalkanoic acids. *Mendeleev Commun.*, 2021, vol. 31, no. 31, pp. 242–243. doi: 10.1016/j.mencom.2021.03.032.
10. Romanov S.R., Aksunova A.F., Islamov D.R., Dobrynin A.B., Krivolapov D.B., Kataeva O.N., Bakhtiyarova Yu.V., Galkina I.V., Galkin V.I. Triphenylphosphine in reactions with ω-haloalkyl-carboxylic acid. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2016, vol. 191, nos. 11–12, pp. 1637–1639. doi: 10.1080/10426507.2016.1223661v.
11. 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. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1999, vol. 147, no. 1, p. 91. doi: 10.1080/10426509908053526.
12. Bakhtiyarova Yu.V., Aksunova A.F., Romanov S.R., Bakhtiyarov D.I., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Egorova S.N., Galkina I.V., Galkin V.I. The reaction of phosphorylation of trans-acetic acid by tertiary phosphines. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2019, vol. 194, nos. 4–6, pp. 319–320. doi: 10.1080/10426507.2018.1539999.
13. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*. New York, Wiley-Interscience, 1986. 1344 p.
14. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Burlington, Butterworth–Heinemann, 2009. 743 p.
15. Kormachev V.V., Fedoseev M.S. *Preparativnaya khimiya fosfora* [Preparative Chemistry of Phosphorus]. Perm, Ural. Otd. Ross. Akad. Nauk, 1992. 458 p. (In Russian)
16. Galkina I.V., Romanov S.R., Gerasimov A.V., Bakhtiyarova Yu.V., Galkin V.I. Synthesis of stable carboxylate phosphobetaines – Potential ligands of the metal complexes. *J. Organomet. Chem.*, 2020, vol. 910, art. 121131. doi: 10.1016/j.jorgchem.2020.121131.

17. Mazurkiewicz R., Październiak-Holewa A., Grymel M. *N*-acyl- α -triphenylphosphonio- α -amino acids: Synthesis and decarboxylation to α -(*N*-acylamino)alkyltriphenylphosphonium salts. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2009, vol. 184, no. 4, pp. 1017–1027. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.01.051.
18. Basvani K., Fomina O., Yakhfarov D., Heinicke J. Synthesis and properties of zwitterionic phosphonioglycolates. *Polyhedron*, 2014, vol. 67, pp. 306–313. doi: 10.1016/j.poly.2013.09.016.
19. Davison J.C., Foreman M.R., Howie R.A., Plater M.J., Skakle J.M. A new polymorph, form *C*, of [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]-dichloronickel(II). *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2001, vol. 57, pt. 6, pp. 690–693. doi: 10.1107/s0108270101003961.

Для цитирования: Романов С.Р., Шибеева К.О., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Тапалова А.С., Галкина И.В., Бахтиярова Ю.В. α -Карбоксилатные фосфабетайны в реакциях алкилирования и комплексообразования // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 158–169. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169.

For citation: Romanov S.R., Shibaeva K.O., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Tapalova A.S., Galkina I.V., Bakhtiyarova Yu.V. α -Carboxylate phosphobetains in alkylation and complexation reactions. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 158–169. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.158-169. (In Russian)