

# СИНТЕЗ, СТРУКТУРА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ НА ОСНОВЕ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ

© 2022 г. И. В. Галкина<sup>a,\*</sup>, В. В. Андрияшин<sup>a</sup>, С. Р. Романов<sup>a</sup>, Р. Р. Давлетшин<sup>a</sup>,  
О. К. Поздеев<sup>b</sup>, М. П. Шулаева<sup>b</sup>, И. А. Литвинов<sup>c</sup>, Ю. В. Бахтиярова<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,  
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

<sup>b</sup> Казанская государственная медицинская академия, Казань, 420012 Россия

<sup>c</sup> Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра  
«Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

\*e-mail: vig54@mail.ru

Поступило в редакцию 29 марта 2022 г.

После доработки 13 апреля 2022 г.

Принято к печати 14 апреля 2022 г.

Разработана методика синтеза четвертичных фосфониевых солей с двумя атомами фосфора [P(III) и P(V)] на основе фосфорилированных пространственно затрудненных фенолов. Получены стабильные соли фосфония, состав и строение которых, установлены комплексом химических, физических и физико-химических методов (ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P, ИК спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ). Полученные фосфониевые соли обладают высокой антимикробной активностью по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре человека и животных.

**Ключевые слова:** четвертичные соли фосфония, фосфорилированные стерически затрудненные фенолы, антиоксидантная активность

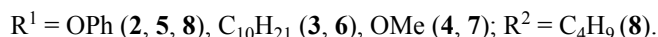
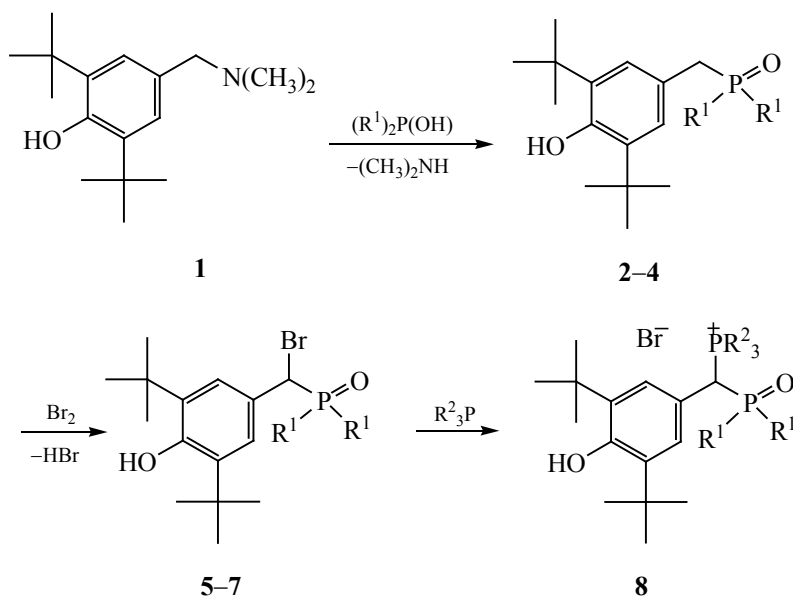
DOI: 10.31857/S0044460X22070046, EDN: CPUQYB

Первая фосфониевая соль – иодид фосфония, по мнению Ван Везера, была получена Х. Бийярдером в 1817 году из PH<sub>3</sub> и HI [1]. Через 135 лет появились первые сообщения о биологической активности солей фосфония с органическими радикалами (антибактериальной, фунгицидной, противоопухолевой и др.) [2–12]. Направленный синтез биологически активных соединений – одна из фундаментальных задач современной фармацевтической, медицинской, органической и элементорганической химии. Синтезируемые препараты нового поколения должны сочетать в себе высокую эффективность, низкую токсичность, отсутствие побочных эффектов, широкий спектр

биологической активности по отношению к основным видам патогенной микрофлоры человека, направленность к очагу инфекции. Наиболее эффективный путь решения этой задачи – функционализация биоактивного соединения различными фармакофорными группами.

В качестве модифицируемых соединений нами выбраны пространственно затрудненные фенолы – малотоксичные, легкодоступные соединения, обладающие выраженной биологической активностью и широко используемые в медицине. Например, 2,6-ди-*трет*-бутилметилфенол (Дибунол), обладающий антимикробной и антиоксидантной активностью [13], успешно применяется

Схема 1.



для лечения некоторых видов рака [14], лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек [15], а многофункциональные антиоксиданты на основе 3,5-ди-*трет*-бутилфенола Тиофан и Тиофан-М нашли применение при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей, заболеваний печени, легких, сердечно-сосудистой системы, разрушениях костной ткани и в урологической практике [16]. На основе фосфорилированных пространственно затрудненных фенолов получены биологически активные антиоксиданты – четвертичные фосфониевые соли с двумя различными атомами фосфора P(III) и P(V). Проведено фосфорилирование 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[(диметиламино)метил]фенола **1** с образованием диметил, дифенил фосфонатов и окиси дидецилфосфина, бромирование полученных соединений по метиленовой группе бензильного фрагмента и получены четвертичные фосфониевые соли с атомами фосфора в различной степени окисления при взаимодействии образовавшихся бромидов с трибутил- и трифенилфосфином (схема 1).

Первоначальные стадии синтеза фосфонатов **2** и **5** выполняли по известным методикам [17, 18]. Затем при комнатной температуре в среде диэтилового

эфира проведено нуклеофильное замещение атома брома в дифенил[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонате **5** на трибутилфосфин и получено соединение **8** (схема 1). Бромирование фосфоната **2** бромом в диэтиловом эфире имеет ряд существенных недостатков и ограничений, в частности, образующиеся побочные продукты реакции отрицательно влияют на выход соединения **5**. Этот способ бромирования оказался малопригодным для получения других бромпроизводных фосфиноксидов ( $R^1 = \text{OCH}_3, \text{C}_{10}\text{H}_{21}$ ), которые невозможно получить с хорошим выходом, поскольку, выделяющийся бромоводород может связываться с фосфорильной группой, образует достаточно стабильные фосфиноксониевые соединения и не позволяет получить продукты присоединения с третичными фосфинами (схема 2).

Нами предложен способ получения солей фосфония с двумя различными атомами фосфора, в котором на стадии бромирования фосфонатов в качестве бромирующего агента используется *N*-бромсукцинимид (NBS). Реакцию проводили в  $\text{CCl}_4$  при облучении реакционной смеси лампой накаливания мощностью 300 Вт в течение 3 ч. Таким способом были получены дифенил

Схема 2.

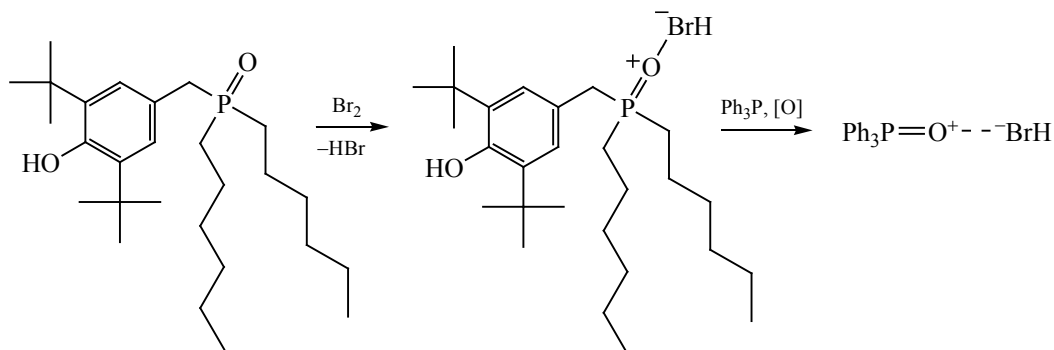
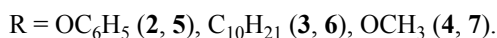
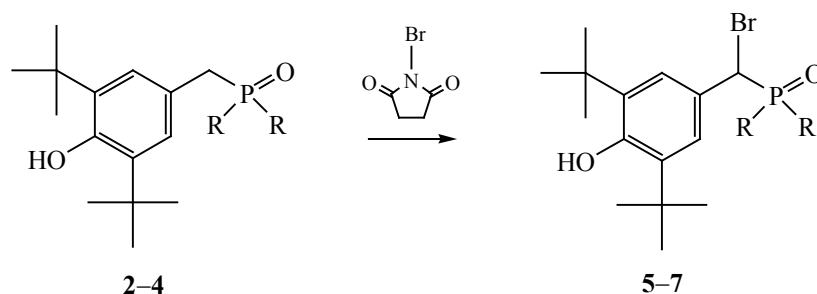


Схема 3.



[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат **5**, 4-[бром(дидецилфосфорил)метил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенол **6**, и диметил-[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат **7** (схема 3).

Синтез диметил [бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **7** протекает при облучении эквимольных количеств исходного диметил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **4** ( $R = \text{OMe}$ ) и *N*-бромсукцинимида в  $\text{CCl}_4$  лампой накаливания с вольфрамовой нитью мощностью 300 Вт в течение 3 ч. Оставшееся после удаления выпавшего в осадок сукцинимида и отгонки растворителя густое желтое масло многократно отмывали от примеси исходных соединений и затем растирали стеклянной палочкой в небольшом количестве гептана до полной кристаллизации. Полученный таким образом фосфонат **7** представляет собой бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 115–116°C (гептан). В спектре

ЯМР  $^{31}\text{P}$  сигнал ядра фосфора,  $\delta_{\text{P}}$  21.0 м. д., представляет собой октет, поскольку  $^2J_{\text{РОН}} = ^2J_{\text{РСН}}$ .

Бромирование соответствующих фосфонатов **2**, **3** при получении соединений **5** и **6** проводили аналогично. При получении фосфоната **5** (с феноксигруппами у атома фосфора) трехчасового облучения лампой накаливания мощностью 300 Вт оказалось недостаточно. После выдерживания реакционной массы под лампой еще в течение 1 ч реакция прошла до конца. Для получения четвертичной фосфониевой соли с двумя различными атомами фосфора проводили реакцию 4-[бром(дидецилфосфорил)метил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенола **6** с трибутилфосфином в среде  $\text{CCl}_4$  (схема 4) и получили соединение **9**.

Кристаллы соединения **9** при растирании маслообразного остатка в диэтиловом эфире. В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединения **9** наблюдаются два дублета с одинаковыми константами спин-спинового взаимодействия около 4 Гц в области 53.69 и

Схема 4.

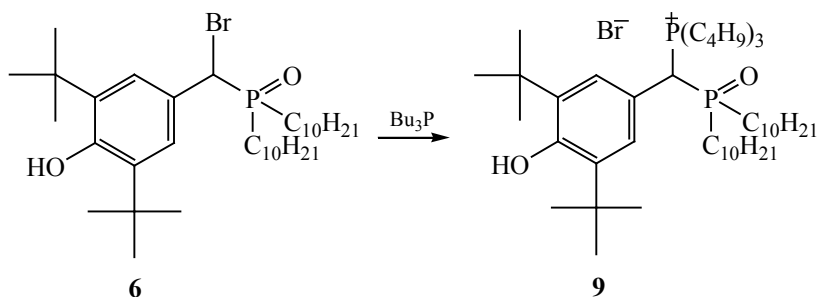
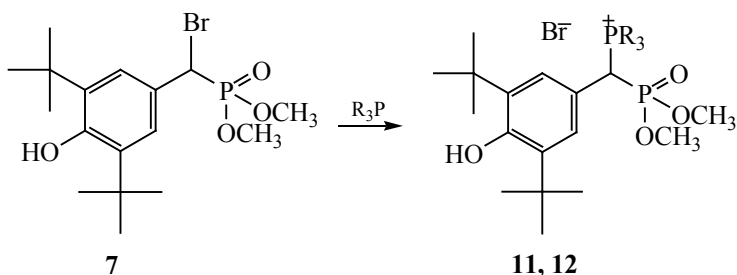
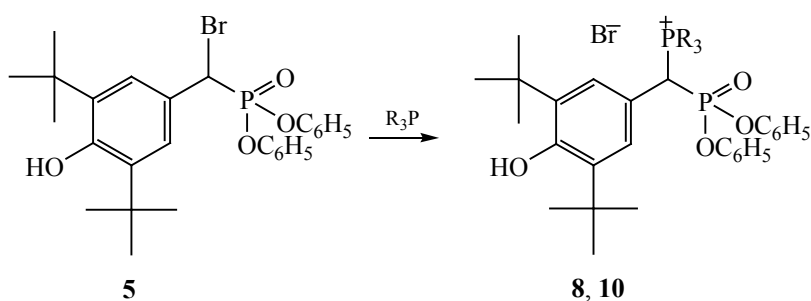


Схема 5.



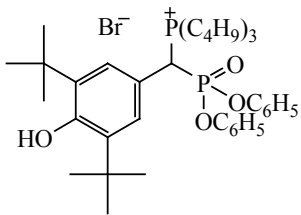
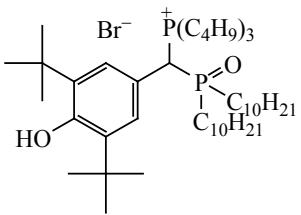
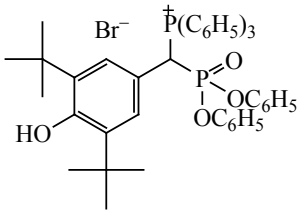
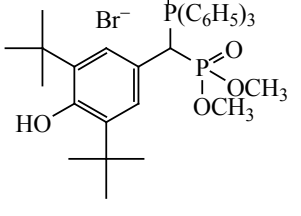
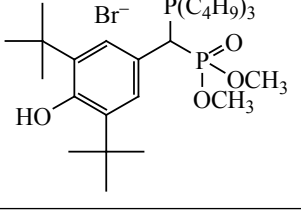
R = Bu (8), Ph (10), Ph (11), Bu (12).

38.50 м. д., принадлежащие фосфиноксидному и фосфониевому атомам фосфора соответственно (табл. 1). Таким образом, для пары окись фосфина–фосфониевая соль величина  $^2J_{\text{PP}}$  меньше, чем для пары фосфонат–фосфониевая соль.

Продукты бромирования **5** и **7** были введены в реакции с трифенил- и трибутилфосфином в среде диэтилового эфира. Реакции протекают при комнатной температуре с высокой скоростью, с хорошими выходами образуются белые порошкообразные соединения **8**, **10–12**, имеющие высокие температуры плавления (схема 5).

При исследовании методом рентгеноструктурного анализа кристаллов, полученных при кристаллизации фосфониевой соли **8**, достоверно установлено, что в молекуле фосфониевой соли находится хлорид-анион вместо ожидаемого бромид-аниона. Так как исходный фосфонат **5** получали в виде масла в среде  $\text{CCl}_4$ , последний, по-видимому, в небольших количествах вступил во взаимодействие с образующейся четвертичной солью фосфония **8** [19]. Вполне возможно, что благодаря небольшой примеси аниона хлора (по данным спектров ЯМР  $^{31}\text{P}$ ) и его небольшому размеру по сравнению с бромом нам удалось вырастить кристаллы три-

**Таблица 1.** Выход, температура плавления, спектральные данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР солей **8–12**

№	Соединение	т. пл., °С	$\delta_{\text{P}}$ , м. д.	$J_{\text{PP}}$ , Гц	Выход, %
8		229 <sup>a</sup> (разл.)	9.8, 36.5 <sup>a</sup>	7.86 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>
		230 <sup>b</sup> (разл.)	8.53, 34.4 <sup>b</sup>	7.87 <sup>b</sup>	87 <sup>b</sup>
9		147 (разл.)	53.69	3.8	70
			38.50		
10		145 (разл.)	17.98	10.35	80
			23.47		
11		238 (разл.)	8.17	13.67	78
			23.42		
12		229 (разл.)	9.77	7.80	88
			34.35		

<sup>a</sup> Стадия бромирования бромом, реакция  $\text{S}_{\text{N}}$  5 мин.

<sup>b</sup> Бромирование NBS, реакция  $\text{S}_{\text{N}}$  15 мин.

бутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]фосфонийхлорида **13** (рис. 1).

Важно отметить, что кристалл трибутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]фосфоний хлорида **13** стабилизирован водородными связями O–H $\cdots$ O, за счет которых образуются бесконечные цепи

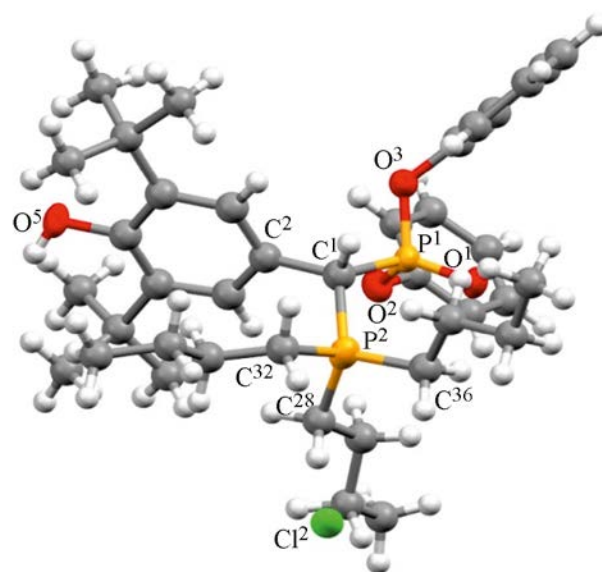
водородно-связанных катионов (рис. 2). Хлорид-анионы в образовании водородных связей участия не принимают. Водородные связи образуются между гидроксильной группой пространственно затрудненного фенола и фосфорильной группой при атоме P'.

Быстрое протекание реакций обусловлено большим положительным зарядом на ато-

ме углерода, возникающим из-за влияния электроноакцепторных фенокси групп в дифенил-[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-метил]фосфонате **5** и метокси групп в диметил-[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонате **7**, способствующим нуклеофильному замещению.

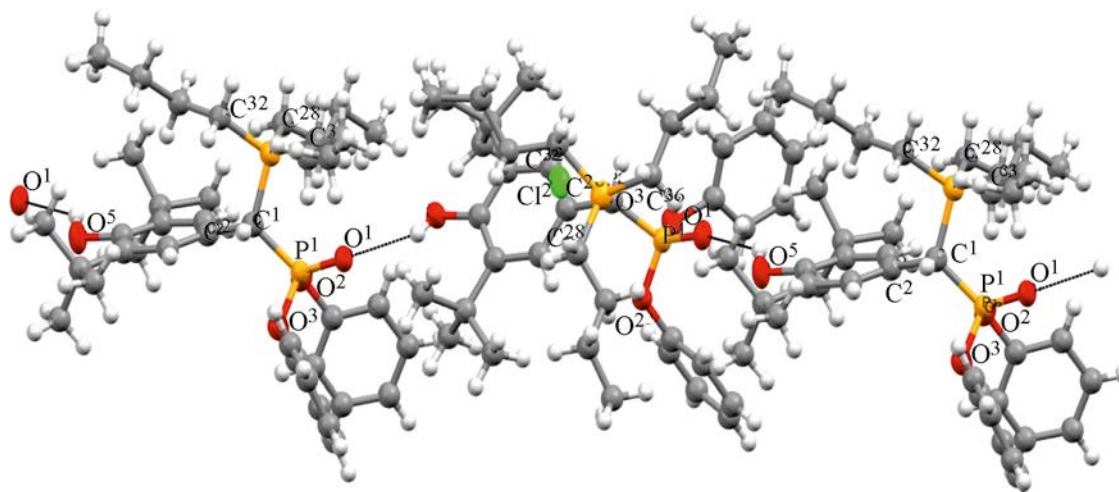
Строение полученных солей подтверждено методами ЯМР и ИК спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  фиксируются сигналы фосфонатного и фосфониевого атомов фосфора, а в ИК спектрах зафиксированы полосы поглощения гидроксильной и фосфорильной групп. Сигналы исходных фосфинов и бромпроизводных в спектрах отсутствуют, как и сигналы других побочных соединений. В табл. 1 представлены основные характеристики соединений **8–12**.

Фунгицидную и бактерицидную активность солей **8–12** исследовали на тест культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных. В работе использовали музейные штаммы кафедры микробиологии Казанской государственной медицинской академии: *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Bacillus cereus* (ATCC 10876), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) и *Candida albicans* (ATCC 885-653) [20]. Для оценки активности непосредственно перед исследованием готовили 0.01%-ные растворы солей фосфония **8–12** в спирте. Суточные



**Рис. 1.** Общий вид молекулы хлорида фосфониевой соли **13** в кристалле. Атомы С и Н показаны в сферах произвольного радиуса, гетероатомы представлены в форме эллипсоидов анизотропных смещений с вероятностью 30%.

культуры музейных штаммов стандартизовали до оптической плотности 0.5 по МакФарланду ( $1.5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Чашки Петри с питательной средой Сабуро (для *Candida albicans*) и Мюллера–Хинтона для всех остальных микроорганизмов засеивали стандартизованными взвешиваниями тест-культур,



**Рис. 2.** Система водородных связей в кристалле соли **13**. Водородные связи показаны пунктиром.

**Таблица 2.** Антимикробная активность солей фосфония **8–12**

Соединение	Величина зоны задержки роста, мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
<b>8</b>	18±0.2	17±0.3	22±0.3	30±0.2	27±0.1
<b>9</b>	21±0.2	19±0.3	15±0.1	35±0.5	35±0.4
<b>10</b>	15±0.2	13±0.1	8±0.1	25±0.3	24±0.4
<b>11</b>	17±0.2	15±0.3	15±0.2	33±0.3	26±0.3
<b>12</b>	15±0.2	13±0.3	11±0.2	35±0.4	28±0.5
Хлоргексидин	15±0.3	11±0.2	13±0.4	9±0.2	16±0.3
Мирамистин	0	13±0.3	0	0	13±0.1
Клотримазол	0	0	0	0	16±0.1

используя тампон. Через 5 мин на поверхность агара бактериологической петлей наносили каплю исследуемого вещества. В одну чашку помещали 5 химических соединений, в центр чашки наносили растворитель (для контроля возможного антибактериального эффекта) или стандартное лекарственное вещество для сравнения. Через 24–48 ч инкубации при 37°C оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, соли фосфония с двумя различными атомами фосфора **8–12** обладают одновременно высокой бактерицидной и высокой фунгицидной активностью, данный эффект проявляется при низких концентрациях на фоне низкой токсичности (LD<sub>50</sub> 160 мг/кг, III класс токсичности в соответствии с ГОСТ 121.007-76). Почти все соединения обладают высокой селективной активностью в отношении культур *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* соответственно. Практические все полученные фосфониевые соли целесообразно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве микробиологических препаратов.

Таким образом, предложенный метод синтеза четвертичных фосфониевых солей с двумя различными атомами фосфора на основе реакций третичных фосфинов с бромпроизводными пространственно затрудненных фенолов прост, удобен и эффективен, а главное, позволяет получать соответствующие соли фосфония с высокой антимикробной активностью, что открывает широкие возможности для синтеза новых отечественных лекарственных препаратов и антисептиков.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>31</sup>P регистрировали на приборе AVANCE-400 Bruker, а также на спектрофотометре Varian Unity-300 с рабочей частотой 121.64 МГц. Рентгеноструктурное исследование кристалла хлорида **13** проведено на дифрактометре Bruker AXS Smart APEX II CCD на рентгеновском излучении MoK<sub>α</sub> (λ 0.71073 Å) при 293(2) К. ИК спектры записывали на приборах Specord M-80, Specord 75IR в диапазоне 500–3700 см<sup>-1</sup> в таблетках KBr, в виде суспензии в вазелиновом масле и в жидкой пленке между пластинами KBr.

Все фосфины, фосфиты, фосфиниты, 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенол, N,N-диметил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)амин и N-бромсукцинимид – коммерческие реагенты, дополнительно очищенные перекристаллизацией или перегонкой. Свежеперегнанные исходные реагенты идентифицировали сравнением констант с литературными данными. Растворители очищали и обезвоживали обычными методами [20–22].

**Дифенил(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)фосфонат (2).** Смесь 5.26 г (0.02 моль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(диметиламинометил)фенола и 4.68 г (0.02 моль) дифенилфосфита выдерживали 3 ч в атмосфере аргона при 130°C. Реакционную массу охлаждали до 60°C и добавляли небольшое количество (не более 1 мл) ацетонитрила при тщательном перемешивании. Смесь полностью закристаллизовалась. Кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим количеством гексана. Выход 8.9 г (89%), светло-коричне-

вые кристаллы, т. пл. 135°C (октан). Найдено, %: С 71.75; Н 7.18; Р 6.91.  $C_{27}H_{33}O_4P$ . Вычислено, %: С 71.66; Н 7.35; Р 6.84.

**Дифенил[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат (5).** *а.* К кипящему раствору 2.25 г (0.005 моль) соединения **2** в 25 мл  $CCl_4$  добавляли по каплям раствор 0.8 г (0.005 моль) брома в 25 мл  $CCl_4$  при облучении лампой с вольфрамовой нитью мощностью 300 Вт в течение 3 ч, после чего смесь кипятили 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 2.5 г (94%), оранжевое вязкое масло. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.75 с [ $18H$ ,  $C(CH_3)_3$ ], 4.88 д (1H,  $CHBr$ ,  $J_{PH}$  21.0 Гц), 7.02 с (1H, OH), 8.13–8.83 м (10H,  $C_6H_5$ ), 8.87 д (2H,  $C_6H_2$ ,  $J_{PH}$  1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ):  $\delta_p$  11.8 м. д. Найдено, %: С 61.15; Н 6.14; Р 5.84.  $C_{27}H_{32}BrO_4P$ . Вычислено, %: С 61.02; Н 6.07; Р 5.83.

*б.* Реакцию эквимольных количеств фосфоната **2** и бромсукцинимиды проводили в 20 мл  $CCl_4$  при облучении реакционной смеси лампой накаливания с вольфрамовой нитью мощностью 300 Вт в течение 3 ч, после чего сукцинимид отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, образовавшееся масло многократно промывали гексаном и сушили диэтиловым эфиром. Выход 2 г (76%). Найдено, %: С 61.27; Н 6.21; Р 6.07.  $C_{27}H_{32}BrO_4P$ . Вычислено, %: С 61.02; Н 6.07; Р 5.83.

Соединения **6**, **7** получены по методике *б*.

**4-[Бром(дидецилфосфорил)метил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенол (6).** Выход 1.47 г (50%). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 68.9 м [1P,  $Dec_2P(O) \cdot HBr$ ], 53.2 м [1P,  $Dec_2P(O)CH_2$ ], 46.1 м [1P,  $Dec_2P(O)CHBr$ ]. Найдено, %: С 66.85; Н 18.44; Р 4.84.  $C_{35}H_{64}BrO_2P$ . Вычислено, %: С 66.96; Н 10.28; Р 4.93.

**Диметил[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат (7).** Выход 2.4 г (71%), т. пл. 105°C (гептан). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.79 с [ $18H$ ,  $C(CH_3)_3$ ], 5.12 д (1H,  $CHBr$ ,  $J_{PH}$  11.3 Гц), 5.18 д (6H,  $CH_3O$ ,  $J_{PH}$  10.5), 7.12 с (1H, OH), 8.82 д (2H,  $C_6H_2$ ,  $J_{PH}$  1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 21.0 октет [1P,  $(MeO)_2P(O)CH$ ]. Найдено, %: С 50.45; Н 7.02; Р 7.75.  $C_{17}H_{28}BrO_4P$ . Вычислено, %: С 50.13; Н 6.93; Р 7.61.

**Трибутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]фосфоний-**

**бромид (8).** *а.* К раствору 0.265 г (0.0005 моль) маслообразного соединения **5** в 10 мл эфира прибавляли 0.101 г (0.0005 моль) трибутилфосфина. Смесь выдерживали 5 мин при 20°C, выпавший кристаллический осадок промывали эфиром и сушили. Выход 0.202 г (60%), т. пл. 229°C (разл.). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 36.5 д (1P,  $Bu_3P^+$ ,  $J_{PP}$  7.8 Гц), 9.8 д [1P,  $(PhO)_2P(O)$ ,  $J_{PP}$  7.8 Гц]. Найдено, %: С 64.15; Н 8.14; Р 8.44.  $C_{39}H_{59}BrO_4P_2$ . Вычислено, %: С 63.84; Н 8.10; Р 8.44.

*б.* Реакцию эквимольных количеств соответствующего фосфоната и соответствующего фосфина проводили в 10 мл диэтилового эфира. Смесь выдерживали при 20°C в течение 15 мин, выпавший кристаллический осадок промывали эфиром и сушили. Получили соединение **8** с примесью хлорида. Выход 0.322 г (87%), т. пл. 230°C (разл.). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 34.4 д (1P,  $Bu_3P^+$ ,  $J_{PP}$  7.8 Гц), 9.8 д [1P,  $(PhO)_2P(O)$ ,  $J_{PP}$  7.8 Гц]. Найдено, %: С 64.01; Н 8.21; Р 8.53.  $C_{39}H_{59}BrO_4P_2$ . Вычислено, %: 63.84; Н 8.10; Р 8.44.

Соединения **9–12** получены аналогично по методике *б*.

**Трибутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дидецилфосфорил)метил]фосфонийбромид (9).** Выход 0.581 г (70%), т. пл. 147°C. Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 38.5 ( $Bu_3P^+$ ), 53.69 [ $(Dec)_2P(O)$ ]. Найдено, %: С 67.77; Н 11.21; Р 7.55.  $C_{47}H_{91}BrO_2P_2$ . Вычислено, %: 68.01; Н 11.05; Р 7.46.

**[(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]трифенилфосфонийбромид (10).** Выход 0.367 г (78%), т. пл. 238°C (разл.). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 23.4 д (1P,  $Ph_3P^+$ ,  $J_{PP}$  13.7), 8.2 д [1P,  $(PhO)_2P(O)CH$ ,  $J_{PP}$  13.7]. Найдено, %: С 68.34; Н 6.04; Р 7.82.  $C_{45}H_{47}BrO_4P_2$ . Вычислено, %: С 68.10; Н 5.97; Р 7.80.

**[(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(диметоксифосфорил)метил]трифенилфосфонийбромид (11).** Выход 0.268 г (80%), т. пл. 145°C (разл.). Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $CH_3OD$ ),  $\delta_p$ , м. д.: 23.5 д (1P,  $Ph_3P^+$ ,  $J_{PP}$  10.4), 17.9 д [1P,  $(MeO)_2P(O)CH$ ,  $J_{PP}$  10.4]. Найдено, %: С 63.01; Н 6.67; Р 9.31.  $C_{35}H_{43}BrO_4P_2$ . Вычислено, %: С 62.78; Н 6.47; Р 9.25.

**Трибутил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(диметоксифосфорил)метил]фосфонийбро-**



**мид (12).** Выход 0.264 г (87%), т. пл. 240°C (разл). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_3\text{OD}$ ),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 34.1 д (1P,  $\text{V}_3\text{P}^+$ ,  $J_{\text{PP}}$  4.9), 19.9 д [1P,  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}$ ,  $J_{\text{PP}}$  4.9]. Найдено, %: С 57.43; Н 9.67; Р 10.23.  $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{BrO}_4\text{P}_2$ . Вычислено, %: С 57.14; Н 9.09; Р 10.16.

**Рентгеноструктурное исследование** кристалла хлорида **13** проведено на дифрактометре Bruker AXS Smart APEX II CCD. Параметры ячейки и экспериментальные данные получены при 296 К,  $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$  0.71073 Å,  $\omega$ - и  $\phi$ -сканирование). Кристаллы соединения **13** ( $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{O}_4\text{P}_2\text{Cl}$ ,  $M$  689.25) бесцветные призматические моноклинные, т. пл. 229°C (разл.);  $a$  16.778(2),  $b$  14.2708(19),  $c$  17.387(2),  $\beta$  103.861(2)°,  $V$  4041.8(9) Å<sup>3</sup>,  $Z$  4, пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{выч}}$  1.133 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.209 мм<sup>-1</sup>,  $F(000)$  1488,  $2\theta_{\text{max}} < 57.4^\circ$ . Было измерено 33783 отражений ( $R_{\text{int}}$  0.083), из них 9677 независимых, число наблюдаемых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  3721. Учет поглощения проводили по программе SADABS [23]. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXT-2018/2 [24] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  по программе SHELXL-2018/3 [25]. Все расчеты выполнены с использованием программного пакета WinGX-2014.1 [26]. Не водородные атомы уточняли в анизотропном приближении. Атомы водорода помещены в вычисленные положения и уточнены по модели *наездника*. Рисунки молекул выполнены в программе MERCURY [27], анализ межмолекулярных контактов выполнен по программе PLATON [28]. Окончательные значения факторов расходимости:  $R$  0.2148,  $wR_2$  0.3566 по всем отражениям,  $R$  0.0970,  $wR_2$  0.2697 по наблюдаемым отражениям, GOOF 0.971, число уточняемых параметров 425.

Кристаллографические данные структуры депонированы в Кембриджском банке кристаллоструктурных данных (CCDC 2050285).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

Романов Семён Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-8932>

Бахтиярова Юлия Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1865-274X>

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

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета. Рентгеноструктурное исследование выполнено в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» в отделении рентгеноструктурного анализа Федерального центра коллективного пользования на базе лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ван Везер* Фосфор и его применение. М.: ИЛ, 1962.
2. *Лохматиков А.В., Воскобойникова Н.Е., Черепанов Д.А., Сумбатян Н.В., Коршунова Г.А., Скулачев М.В., Штейнхофф Ю., Мулкиджанян А.Я.* // Биохимия. 2014. Т. 79. № 10. С. 1332.
3. *Rokitskaya T.I., Murphy M.P., Skulachev V.P.* // Bioelectrochem. 2016. Vol. 111. P. 23.
4. *Андряшин В.В., Бахтиярова Ю.В., Черкасов Р.А., Галкин В.И., Галкина И.В.* ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 5. С. 1605; *Andriyashin V.V., Bakhtiyarova Yu.V., Cherkasov R.A., Galkin V.I., Galkina I.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 12. P. 1576. doi 10.1134/S1070428012120160
5. *Андряшин В.В., Бахтиярова Ю.В., Черкасов Р.А., Галкин В.И., Галкина И.В.* // ЖОрХ. 2012. Т.48. Вып. 5. С. 1603; *Andriyashin V.V., Bakhtiyarova Yu.V., Cherkasov R.A., Galkin V.I., Galkina I.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 12. P. 1574. doi 10.1134/S1070428012120159
6. Пат. 2736054 (2020) РФ // Б. И. № 32. С. 11.
7. Пат. 2738609 (2020) РФ // Б. И. № 35. С. 13.
8. Пат. 2757490 (2021) РФ // Б. И. № 29. С. 10.
9. Пат. 2758054 (2021) РФ // Б. И. № 30. С. 14.
10. *Овчинникова Л.П., Роцкая У.Н., Васюнина Е.А., Сеницина О.И., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Невинский Г.А.* // Биоорг. хим. 2009. Т. 35 № 3. С. 417; *Ovchinnikova L.P., Rotskaya U.N., Vasyunina E.A., Sinitsina O.I., Kandalintseva N.V., Prosen-*

- ko A.E., Nevinsrii G.A. // Bioorg. Chem. 2009. Vol. 35. P. 379. doi 10.1134/S1068162009030145
11. Орлова Т.Н., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Долгих М.П., Воевога Т.В. // Хим.-фарм. ж. 2000. Т. 34. № 2. С. 9; Orlova T.N., Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Dolgikh M.P., Voevoga T.V. // Pharm. Chem J. 2000. Vol. 34. N 9. P. 9. doi 10.1023/A:1005282022980
  12. Бахтиярова Ю.В., Морозов М.В., Романов С.Р., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Галкина И.В., Галкин В.И. // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2020. № 8. С. 1569; Bakhtiyarova Y.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkina I.V., Galkin V.I. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 1569. doi 10.1007/s11172-020-2936-y
  13. Ершов В.В., Никифоров Г.А., Володькин А.А. Пространственно-затрудненные фенолы. М.: Химия, 1972. 352 с.
  14. Барсель В.А., Дулькин А.М., Демидов А.Е. // Вопр. онкол. 1977. № 11. С. 50.
  15. Ежова М.Н., Вербенко Е.В., Барсель В.А. // Вестн. дерматологии. 1986. № 9. С. 58.
  16. Овчинникова Л.П., Роцкая У.Н., Васюнина Е.А., Синицина О.И., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Невинский Г.А. // Биоорг. хим. 2009. Т. 35 № 3. С. 417; Ovchinnikova L.P., Rotskaya U.N., Vasyunina E.A., Sinitsina O.I., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Nevinsrii G.A. // Bioorg. Chem. 2009. Vol. 35. P. 379. doi 10.1134/S1068162009030145
  17. Мукменева Н.А., Кадырова П.А., Жаркова В.М. // ЖОХ. 1992. Т. 62. №. 7. С. 1372.
  18. Gross H., Keitel I., Costisella B. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1991. Vol. 62. P. 35. doi 10.1080/10426509108034456
  19. Alkortal J., Elguero J. // Struct. Chem. 2021. Vol. 32. P. 1755. doi 10.1007/s11224-021-01805-y
  20. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. 245с.
  21. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Д., Тунс Э. Органические растворители. М.: ИЛ. 1958. 518 с.
  22. Общий практикум по органической химии / Под ред. А.Н. Коста. М.: Мир, 1965. 678 с.
  23. Sheldrick G.M. SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, USA, 1997.
  24. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
  25. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
  26. Farrugia L.J. // J. Appl. Crystallogr. 2012. Vol. 45. P. 849. doi 10.1107/S0021889812029111
  27. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J. // J. Appl. Crystallogr. 2006. 39. N 3. P. 453. doi 10.1107/S002188980600731X
  28. Spek A.L. Acta Crystallogr. (D). 2009. Vol. 65. P. 148. doi 10.1107/S090744490804362X

## Synthesis and Structure of Quaternary Phosphonium Salts Based on Phosphorylated Sterically Hindered Phenols

I. V. Galkina<sup>a,\*</sup>, V. V. Andriyashin<sup>a</sup>, S. R. Romanov<sup>a</sup>, R. R. Davletshin<sup>a</sup>, O. K. Pozdeev<sup>b</sup>, M. P. Shulaeva<sup>b</sup>, I. A. Litvinov<sup>c</sup>, and Yu. V. Bakhtiyarova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

<sup>b</sup> Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia

<sup>c</sup> A.E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia

\*e-mail: vig54@mail.ru

Received March 29, 2022; revised April 13, 2022; accepted April 14, 2022

A procedure was developed for the synthesis of quaternary phosphonium salts with two phosphorus atoms [P(III) and P(V)] based on phosphorylated hindered phenols. Stable phosphonium salts were obtained, the composition and structure of which were established by a complex of chemical, physical and physicochemical methods (<sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P NMR, IR spectroscopy, elemental and X-ray diffraction analysis). The resulting phosphonium salts have high antimicrobial activity against pathogenic and opportunistic microflora of humans and animals.

**Keywords:** quaternary phosphonium salts, phosphorylated hindered phenols, antioxidant activity