

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИНОФОСФАБЕТАИНОВ

© 2022 г. А. М. Гайнеев<sup>а,\*</sup>, И. В. Галкина<sup>а</sup>, Р. Р. Давлетшин<sup>а</sup>, Н. В. Давлетшина<sup>а</sup>,  
Н. О. Кузнецов<sup>а</sup>, Д. Ю. Гришаев<sup>а</sup>, М. П. Шулаева<sup>б</sup>, О. К. Поздеев<sup>б</sup>

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

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

\*e-mail: gajjneev@mail.ru

Поступило в редакцию 1 апреля 2022 г.

После доработки 14 апреля 2022 г.

Принято к печати 16 апреля 2022 г.

Трехстадийным синтезом получены аминоксфобетаины – изобутил {[алкил(диметил)аммоний]метил}-фосфонаты с высшими алкильными заместителями у атома азота. Структура соединений установлена методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Все полученные соединения демонстрируют антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а также грибов *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** бетаины, (аммонийметил)фосфонаты, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X2200058, **EDN:** CPUZUX

Возрастающая резистентность – основная проблема в терапии антибиотиками, которая коснулась как традиционных лекарств – пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, так и современных препаратов [1]. Многие микроорганизмы приобрели устойчивость к антимикробным препаратам, что привело к появлению супербактерий. К таким бактериям в настоящее время относят *Acinetobacter baumannii*, синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*) и энтеробактерии *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Proteus*, которые вызывают широкий спектр воспалительных заболеваний. Устойчивость к антибиотикам стала серьезной угрозой для здоровья людей [2–7].

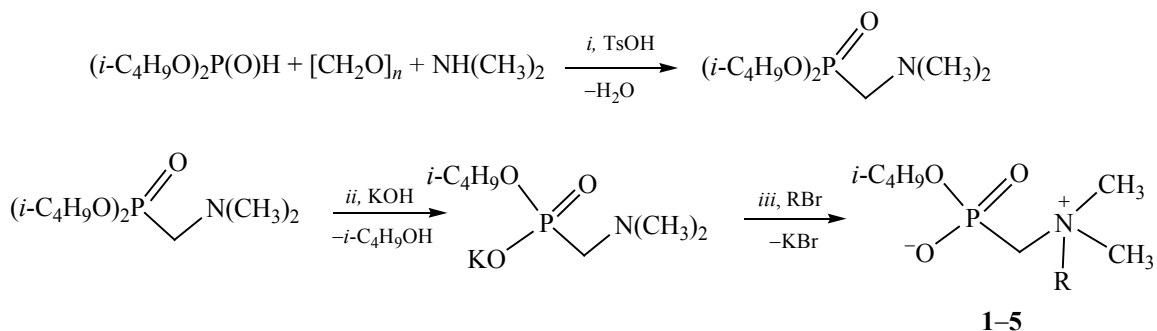
Четвертичные аммониевые соли – один из важнейших классов антисептических средств. Их антимикробная активность впервые установлена на примере солей уротропина с четвертичным атомом азота [8–11]. Хлориды алкил(бензил)диметиламмония, в которых один хотя бы один из че-

тырех радикалов имеет длинную алифатическую цепь (от C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> до C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>), также обладают бактерицидной активностью [12]. Четвертичные аммониевые соли характеризуются широким спектром активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, а также к грибам [13–17]. Наиболее распространенный препарат – хлорид бензалкония – включает смесь хлоридов алкилбензил- и метиламмония с различными четными неразветвленными алкильными цепями длиной от 8 до 18 атомов углерода [18].

Аммонийалкилфосфонаты – это биполярные ионы, в которых присутствуют положительный четвертичный атом азота и отрицательный фосфонат-анион. Такие соединения могут обладать биологически активными свойствами [19, 20].

Нами установлена перспективность внедрения к атому азота в структуре их молекул алкильных заместителей с длинными цепями [20] и получена серия фосфобетаинов – изобутил {[алкил(ди-

Схема 1.



*i*,  $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{P(O)H}:(\text{CH}_2\text{O})_n:(\text{CH}_3)_2\text{NH} = 1:1:1$ ; *ii*,  $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{P(O)CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{KOH} = 1:1.1$ ;  
*iii*,  $(i\text{-C}_4\text{H}_9\text{O})(\text{OK})\text{P(O)CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{RBr} = 1:1$ ; R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> (1), C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> (2), C<sub>14</sub>H<sub>29</sub> (3), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (4), C<sub>18</sub>H<sub>37</sub> (5).

метил)аммоний]метил} фосфонатов, в которых у атома азота находятся два коротких метильных заместителя и алкильный заместитель с длинной неразветвленной цепью (от C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> до C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>). Синтез фосфабетайнов основан на получении диизобутил[(диметиламино)метил]фосфоната с последующим его щелочным гидролизом. На следующем этапе алкилированием изобутил [(диметиламино)метил]фосфоната калия высшими алкилбромидами получали соединения 1–5 (схема 1).

Так как диизобутилфосфонат гидролизует в присутствии водного раствора диметиламина, для предотвращения его гидролиза и увеличения выхода в реакционную смесь добавляли бензол. Образующийся в водной фазе диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат переходит в органическую фазу, что предотвращает его гидролиз.

Диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат очищали с использованием метода экстракции.

При протонировании (аминометил)фосфонат растворяется в водном слое и отделяется от реакционной смеси, а побочные продукты реакции успешно удаляются. Выпадающий из водного слоя при добавлении щелочи диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат отделяли от воды. Щелочной гидролиз проводили в среде 1,4-диоксана с избытком концентрированной водной щелочи, калиевую соль очищали путем жидкостной экстракции в системе вода бензол, при этом калиевая соль экстрагировалась в водную фазу и растворитель удалялся. Его кватернизация (алкилирование) проходила легко независимо от длины цепи алкилбромидов. Протекание реакций контролировали с помощью ИК и ЯМР <sup>31</sup>P спектроскопии.

Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Некоторые характеристики изобутил {[алкил(диметил)аммоний]метил} фосфонатов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Физические характеристики изобутил {[алкил(диметил)аммоний]метил} фосфонатов 1–5

№	т. пл., °С	ν, см <sup>-1</sup>		δ <sub>p</sub> , м. д. <sup>a</sup>	[M + H] <sup>+</sup>		Выход, %
		P=O	P–O–C		вычислено	найдено	
1	82.0	1243	1036	4.8	336.2668	336.2668	74
2	83.5	1240	1040	4.2	364.2981	364.2981	75
3	84.0	1242	1035	4.5	392.3294	392.3292	71
4	85.5	1242	1034	4.8	420.3607	420.3602	76
5	89.5	1239	1036	4.8	448.3920	448.3932	70

<sup>a</sup> Растворитель – пропан-2-ол.

**Таблица 2.** Антимикотическая и антибактериальная активность изобутил{[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов 1–5

№ <sup>a</sup>	R	Зона задержки роста, мм <sup>b</sup>				
		<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	10	20	0	17	10
2	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	13	21	0	15	16
3	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	10	20	0	11	16
4	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	0	18	0	12	15
5	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	8	8	7	10	12
	Этиловый спирт	– <sup>b</sup>	–	8	–	8
	Хлорид бензалкония	8	15	11	13	10
	Нафтифингидрохлорид <sup>г</sup>	–	–	–	–	12

<sup>a</sup> Эксперименты выполнены с использованием 1%-ного водного раствора аминофосфатаинов 1–4, из-за плохой растворимости в воде соединение 5 вводили в виде 1%-ного спиртового раствора.

<sup>b</sup> Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность.

<sup>c</sup> «–» – активность не определяли.

<sup>г</sup> 1%-ный спиртовый раствор (Микодерил).

Соединения 1–5 представляют собой твердые порошкообразные вещества с близкими температурами плавления (82–89°C). В ИК спектрах полученных бетаинов идентифицируется интенсивный сигнал в области 1034–1040 см<sup>-1</sup> (колебания связи Р–О–С) и полоса поглощения группы Р=О в области 1239–1243 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>31</sup>P бетаинов 1–5 в пропан-2-оле регистрируются сигналы в области 4.8–4.2 м. д. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 1–5 регистрируется дублет дублетов метиленовых протонов группы РСН<sub>2</sub>N, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 8.3–8.9 Гц.

Все полученные соединения испытывали на наличие антибактериальной активности против грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus* и грамотрицательных штаммов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*; антимикотическую активность изучали на примере грибов *Candida albicans*. Хлорид бензалкония и нафтифингидрохлорид использовали в качестве контрольных соединений. В табл. 2 представлены полученные результаты.

Согласно данным, представленным в табл. 2, соединения 1–4 проявляют среднюю активность в отношении бактерий *B. cereus* и высокую – золотистого стафилокока (*S. aureus*). Все изученные алкил(аммониометил)фосфатаины проявляют низкую активность в отношении кишечной палочки *E. coli*, а увеличение длины цепи алкильного заместителя (соединения 4 и 5) приводит к еще большему снижению активности. Соединения

1–5 неактивны против синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*), однако проявляют активность в отношении грибов рода *Candida*, для соединений 2 и 3 превышающую активность нафтифингидрохлорида. Соединение 5 с октадецильным заместителем при атоме азота обладает низкой активностью по отношению ко всем тестируемым штаммам микроорганизмов, включая грибы *Candida albicans*.

В исследованном ряду (аммониометил)фосфатаинов наиболее перспективны для дальнейшего исследования соединения 1 и 2, показавшие высокую активность в отношении грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus*, превышающую активность бензалконийхлорида.

Таким образом, нами получен и охарактеризован ряд изобутил{[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов с высшими алкильными заместителями при атоме азота (от C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> до C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>). Установлена высокая антибактериальная активность некоторых соединений по отношению к штаммам *B. cereus* и *S. aureus*. Введение октадецильного заместителя к атому азота приводит к снижению активности молекулы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} и <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} регистрировали на приборе Bruker Avance 400 с рабочими частотами 400, 100 и 160 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно

сигналов остаточных протонов в дейтерированном хлороформе. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре PerkinElmer UATR Two (4000–450  $\text{cm}^{-1}$ ). Масс-спектры снимали на масс-спектрометре высокого разрешения AB Sciex 5600 при положительной ионизации электроспреем (источник ионизации DuoSpray, зонд TIS в режиме TOF MS. Определение температуры плавления проводили на приборе Electrothermal, модель IA9000 SERIES, с точностью  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ .

В работе использовали растворители марок ЧДА и ХЧ, алкилбромиды – производства «Acros Organics», *n*-толуолсульфокислоту 97.5%-ной степени чистоты.

**Изобутил{[алкил(диметил)аммоний]метил}-фосфонаты (1–5).** Смесь 35 ммоль диметиламина (33%-ный водный раствор), 25 ммоль параформа, 0.02 ммоль *n*-толуолсульфокислоты нагревали 1 ч при  $60^\circ\text{C}$  на водяной бане до растворения параформа. Затем добавляли 25 ммоль диизобутилфосфита, 40 мл бензола и перемешивали 3 ч при  $90^\circ\text{C}$ . Органическую фазу реакционной смеси отделяли от водной, добавлением разбавленной соляной кислоты к органической фазе переводили основание в водную фазу, которой добавляли гидроксид натрия до появления синей окраски на лакмусовой бумаге. Образовавшийся продукт реакции – диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат – выдерживали в вакууме.

Смесь 20 ммоль диизобутил[(диметиламино)метил]фосфоната и 22 ммоль гидроксида калия (10 мас%-ный избыток) кипятили 4 ч в 30 мл 1,4-диоксана. После завершения реакции (контроль методом ЯМР  $^{31}\text{P}$ ) и удаления растворителей изобутил[(диметиламино)метил]фосфонат калия выдерживали в вакууме при температуре бани  $\leq 80^\circ\text{C}$ .

Для получения изобутил{[алкил(диметил)аммоний]метил}фосфонатов 1–5 полученную калиевую соль смешивали с рассчитанным количеством галогеналкана в мольном соотношении 1:1 в пропан-2-оле. Смесь нагревали 2 ч при  $80^\circ\text{C}$ . После завершения реакции, неорганическую соль отфильтровывали и растворитель удаляли, соединения 1–5 промывали петролейным эфиром (методом декантации) и сушили.

**Изобутил{[децил(диметил)аммоний]метил}-фосфонат (1).** Выход 74%, белый порошок, т. пл.  $82.0^\circ\text{C}$ . ИК спектр (пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1243 (P=O), 1036 (P–O–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Гц], 0.86 д [6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц], 0.93–1.89 м [19H,  $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.20 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.38 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.3 Гц), 3.44 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 3.46–3.89 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.04 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ ], 19.00 [ $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 22.59, 23.01, 26.19, 29.16, 29.34, 29.40, 31.76 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.73 д [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  3.8 Гц], 60.62 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  127.1 Гц), 68.96 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.1 Гц), 70.89 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропан-2-ол):  $\delta_{\text{P}}$  4.8 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 336.2668 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{P}^+$ : 336.2668).

**Изобутил{[додецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (2).** Выход 75%, белый порошок, т. пл.  $83.5^\circ\text{C}$ . ИК спектр (пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1243 (P=O), 1040 (P–O–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т [6H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.3 Гц], 0.86 д [3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц], 0.93–1.89 м [21H,  $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.42 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.57 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.9 Гц], 3.78 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 3.79–3.89 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.08 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ], 19.02 [ $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 22.62, 23.04, 26.19, 29.19, 29.35, 31.79 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.75 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  3.8 Гц], 60.59 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  123.3 Гц), 67.14 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.1 Гц), 71.03 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропан-2-ол):  $\delta_{\text{P}}$  4.2 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 364.2981 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{P}^+$ : 364.2981).

**Изобутил{[тетрадецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (3).** Выход 71%, белый порошок, т. пл.  $84.0^\circ\text{C}$ . ИК спектр (пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1242 (P=O), 1035 (P–O–C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.84 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.3 Гц], 0.87 д (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Гц], 0.90–1.86 м [25H,  $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.36 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.53 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.7 Гц), 3.68 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц),

3.69–3.74 м (2Н,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.08 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ], 19.02 [ $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 22.63, 23.03, 26.19, 29.17, 29.30, 29.35, 29.41, 29.52, 29.58, 29.61, 31.86 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.74 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}} 2.7$  Гц], 60.25 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}} 120.1$  Гц), 67.08 ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{CP}} 6.0$  Гц), 70.89 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}} 6.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропан-2-ол):  $\delta_{\text{P}} 4.5$  м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 392.3294 [ $M + \text{H}^+$ ] (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{P}^+$ : 392.3292).

**Изобутил{гексадецил(диметил)аммоний-метил}фосфонат (4).** Выход 76%, белый порошок, т. пл. 85.5°C. ИК спектр (пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1242 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 1034 ( $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.84 т [3Н,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}$ ,  $^3J_{\text{HH}} 7.4$  Гц], 0.87 д [6Н,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} 7.2$  Гц], 0.91–1.87 м [29Н,  $(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.23 с [6Н,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.53 д (2Н,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}} 8.7$  Гц), 3.69 д (2Н,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} 7.7$  Гц), 3.69–3.75 м (2Н,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.10 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ], 18.98 [ $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 22.65, 23.05, 26.19, 29.18, 29.29, 29.35, 29.41, 29.54, 31.86 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.80 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}} 3.9$  Гц], 60.56 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}} 121.2$  Гц), 67.15 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{CP}} 6.0$  Гц), 71.11 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}} 6.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропан-2-ол):  $\delta_{\text{P}} 4.8$  м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 420.3607 [ $M + \text{H}^+$ ] (вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{P}^+$ : 420.3602).

**Изобутил{октадецил(диметил)аммоний-метил}фосфонат (5).** Выход 70%, белый порошок, т. пл. 89.5°C. ИК спектр (пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1239 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 1036 ( $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т [3Н,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ ,  $^3J_{\text{HH}} 7.3$  Гц], 0.86 д [6Н,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} 7.6$  Гц], 0.93–1.89 м [33Н,  $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.41 с [6Н,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.56 д (2Н,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}} 8.9$  Гц), 3.78 д (2Н,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} 7.5$  Гц), 3.79–3.89 м (2Н,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.04 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ ], 19.07 [ $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 23.05, 26.21, 29.16, 29.35, 29.42, 29.49, 29.55, 29.68, 31.90 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 52.74 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}} 3.8$  Гц], 61.09 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}} 127.2$  Гц), 68.97 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{CP}} 6.1$  Гц), 70.88 ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}} 6.1$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропан-2-ол):  $\delta_{\text{P}} 4.8$  м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 448.3920 [ $M + \text{H}^+$ ] (вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{55}\text{NO}_3\text{P}^+$ : 448.3932).

**Антимикробную активность** соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы кафедры микробиологии: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus cereus* (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231).

Для оценки фунгицидной и бактерицидной активности суточные культуры микроорганизмов смывали физиологическим раствором со скошенных питательных агаров, стандартизовали по стандарту мутности до 0.5 по Мак Фарланду ( $1.5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Затем в 10 мл расплавленного и охлажденного до 45°C питательного агара вносили 0.4 мл стандартизованной тест культуры, перемешивали и сразу выливали в стерильные чашки Петри. После застывания в зараженном питательном агаре просекали лунки и вносили в них исследуемые химические соединения в разных концентрациях. В качестве питательных сред использовали среду Сабуро для дрожжеподобных грибов рода *Candida* и среду Мюллера–Хинтона для условно-патогенной микрофлоры. Чашки инкубировали 24–48 ч при 35°C (длительная экспозиция необходима для диффузии испытуемых веществ в толщу питательного агара с различными видами микроорганизмов), затем оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов, измеряя ее с точностью до 0.1 мм.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайнеев Айдар Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-1937>

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

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90255).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peterson E., Kaur P. // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. P. 2928. doi 10.3389/fmicb.2018.02928
2. Ben Y., Fu C., Hu M., Liu L., Wong M.H., Zheng C. // Environ. Res. 2019. Vol. 169. P. 483. doi 10.1016/j.envres.2018.11.040
3. Mechken K.A., Menouar M., Belkhodja M., Saidi-Besbes S. // J. Mol. Liq. 2021. Vol. 338. P. 116775. doi 10.1016/j.molliq.2021.116775
4. Morandini A., Leonetti B., Riello P., Sole R., Gatto V., Caligiuri I., Beghetto V. // ChemMedChem. 2021. Vol. 16. P. 3172. doi 10.1002/cmdc.202100409
5. Subbaiah Munagapati V., Wen J.-C., Wen H.-Y., Gollakota A.R.K., Shu C.-M., Mallikarjuna Reddy G. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. P. 2168. doi 10.1007/s00044-021-02798-3
6. Tabacaru A., Botezatu A.V.D., Horincar, G., Furdui B., Dinica R.M. // Molecules. 2019. Vol. 24. N 13. P. 2424. doi 10.3390/molecules24132424
7. Shtyrlin N.V., Pugachev M.V., Sapozhnikov S.V., Garipov M.R., Vafina R.M., Grishaev D.Y., Pavelyev R.S., Kazakova R.R., Agafonova M.N., Iksanova A.G., Lisovskaya S.A., Zeldi M.I., Krylova. E.S., Nikitina E.V., Sabirova A.E., Kayumov A.R., Shtyrlin Yu.G. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 18. P. 4341. doi 10.3390/molecules25184341
8. Jacobs W. // J. Exp. Med. 1916. P. 569. doi10.1084/JEM.23.5.563
9. Jacobs W. // J. Exp. Med. 1916. P. 563. doi10.1084/JEM.23.5.577
10. Browning C.H., Cohen J.B., Ellingworth S., Gulbransen R. // Proc. R. Soc. (B). 1926. P. 293. doi 10.1098/RSPB.1926.0051
11. Browning C.H., Cohen J.B., Gaunt R., Gulbransen R. // Proc. R. Soc. (B). 1922. P. 329. doi 10.1098/RSPB.1922.0025
12. Domagk G. // De. Med. Wochenschrift. 1935. P. 829. doi 10.1055/S-0028-1129654
13. Bureš F. // Top. Curr. Chem. 2019. Vol. 377. N 14. P.1. doi 10.1007/s41061-019-0239-2
14. Badura A., Krysiński J., Nowaczyk A., Buciński A. // Arab. J. Chem. 2021. Vol. 14. P. 103233. doi 10.1016/j.arabjc.2021.103233
15. Li Z., Liu H., Xu X., Ma L., Shang S., Song Z. // Mater. Des. 2020. Vol. 189. P. 108493. doi 10.1016/j.matdes.2020.108493
16. Morandini A., Spadati E., Leonetti B., Sole R., Gatto V., Rizzolio F., Beghetto V. // R. Soc. Chem. 2021. Vol. 11. P. 28092. doi 10.1039/d1ra03455c
17. Zhang L., Feng X.Z., Xiao Z.Q., Fan G.R., Chen S.X., Liao S.L., Luo H., Wang Z.D. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 20. P. 11299. doi 10.3390/ijms222011299
18. Mulder I., Siemens J., Sentek V., Amelung W., Smalla K., Jechalke S. // Rev. Environ. Sci. Biotechnol. 2018. Vol. 17. P. 159. doi 10.1007/s11157-017-9457-7
19. Gayneev A., Davletshin R., Davletshina N., Galkina I., Mirkhuzina M., Sedov A., Kuchaev E., Islamov D. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2022. doi 10.1080/10426507.2021.2021527
20. Davletshin R.R., Gayneev A.M., Ermakova E.A., Davletshina N.V., Galkina I.V., Ivshin K.A., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K. // Mendeleev Commun. 2022. Vol. 32. N 2. P. 180. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009

## Synthesis and Biological Activity of New Aminophosphobetaines

A. M. Gaineev<sup>a,\*</sup>, I. V. Galkina<sup>a</sup>, R. R. Davletshin<sup>a</sup>, N. V. Davletshina<sup>a</sup>, N. O. Kuznetsov<sup>a</sup>,  
D. Yu. Grishaev<sup>a</sup>, M. P. Shulayeva<sup>b</sup>, and O. K. Pozdeev<sup>b</sup>

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

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

\*e-mail: gajjnee@mail.ru

Received April 1, 2022; revised April 14, 2022; accepted April 16, 2022

Aminophosphobetaines, i.e., isobutyl {[alkyl(dimethyl)ammonio]methyl}phosphonates with higher alkyl substituents at the nitrogen atom, were obtained by a three-stage synthesis. Structure of the compounds was established by IR, NMR spectroscopy and mass spectrometry methods. All compounds obtained demonstrate antimicrobial activity against *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacterial strains, as well as *Candida albicans* fungi.

**Keywords:** betaines, (ammoniomethyl)phosphonates, biological activity