

УДК 547.1'128'118

БИСДИТИОФОСФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С 3-ГИДРОКСИПИРИДИНОМ И 3-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ПИРИДИНОМ

© 2022 г. И. С. Низамов^{а,*}, Т. Г. Белов^а, И. Д. Низамов^а, Е. А. Мавров^а,
Р. Р. Давлетшин^а, Р. А. Черкасов^а

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия
*e-mail: isnizamov@mail.ru

Поступило в редакцию 18 марта 2022 г.
После доработки 30 апреля 2022 г.
Принято к печати 5 мая 2022 г.

Бисдитиофосфоновые кислоты в реакциях с 3-гидроксипиридином и 3-(гидроксиметил)пиридином в мольном соотношении 1:2 образуют пиридиновые соли. Обнаружена высокая фунгицидная активность полученных солей в отношении *Candida albicans*.

Ключевые слова: бисдитиофосфоновые кислоты, 3-гидроксипиридин, 3-(гидроксиметил)пиридин, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22070095, **EDN:** CQVZSV

Пиридиновые алкалоиды играют существенную роль в метаболических процессах в живых организмах. Никотиновая кислота как витамин РР и никотинамид включены в процессы тканевого дыхания как водорастворимые кофакторы в энзиматических реакциях бактериальных клеток. Производные никотиновой и изоникотиновой кислот проявляют антибактериальную активность [1]. 3-Гидроксипиридин, обнаруженный в растениях *Paeonia lactiflora* и *Salvia divinorum*, а также дигидроксипиридин рассматриваются как потенциальные ингибиторы тиреоидной пероксидазы, участвующей в синтезе гормонов щитовидной железы; 3,4-дигидроксипиридин как потенциальный антагонист тиреоидной пероксидазы способствует появлению зоба у млекопитающих; проникая через плацентарный барьер, он вызывает зоб у эмбрионов [2].

У 3-гидроксипиридина и его производных выявлены терапевтические свойства. Эти соедине-

ния применяются в качестве исходных для получения мексидола, эмоксипина и аминостигмина. Мексидол (сукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) является донором протонов, связывает алкокси- и пероксирадикалы, ингибирует агрегацию тромбоцитов, проявляет антиоксидантное и мембранопротекторное действие [3]. Никотинат 3-гидроксипиридина как структурный аналог соединений группы витамина В₆ и водорастворимый антиоксидант обладает антиокислительной и антирадикальной активностью и может быть использован для терапии нарушений мозгового кровообращения при острой ишемии. Терапевтическое действие сукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и никотината 3-гидроксипиридина приводит к повышенной выживаемости подопытных крыс, корректирует неврологический дефицит и подавляет перекисное окисление липидов [3]. Выявлено влияние 3-гидроксипиридина на функциональную активность полинуклеаров крыс [4]. Выраженное антиоксидантное действие произво-

дных 3-гидроксипиридина проявляется в условиях токсического поражения печени [5].

Гидроксильные группы в 3-гидроксипиридине и в 3-(гидроксиметил)пиридине придают более высокую растворимость в водных физиологических средах антимикробным препаратам, что также важно при их получении в реакциях с сильными органическими кислотами. Дитиокислоты фосфора, обладающие низкой токсичностью по отношению к теплокровным [6], способны образовывать соли с природными азотистыми органическими соединениями: цинхоновыми алкалоидами, мелатонином, атропином, пиридоксином, никотином, никотиномидом, никотиновой, изоникотиновой и пиколиновой кислотами [7–14]. Кислоты с двумя терминальными дитиофосфонильными группами способны взаимодействовать с основаниями, координироваться с металлами и образовывать S,S-диэфиры, на основе которых могут быть получены новые антимикробные препараты [15–24].

Бисдитиофосфоновые кислоты и их производные используются при исследовании фундаментальных проблем химии элементоорганических соединений: взаимного влияния атомов в гетероатомной группе S=P–S–X (X = H, C и элементы главных подгрупп), электронной и пространственной структуры, стереохимии. Гибкий алифатический линкер (например, пропан-2,2-диилбис-4,1-фенилен), соединяющий две дитиофосфонильные группы, обуславливает образование смеси конформеров и/или изомеров [19].

Для синтеза бисдитиофосфоновых кислот используют взаимодействие 2,4-диарил-1,3,2,4-диадифосфетан-2,4-дисульфидов с диолами: алкиленгликолями, гидроксифенолами (обычно с резорцином и его гомологами) и бисфенолами [15–17, 19, 20, 24], хиральными диолами (диметил-L-гартратом, дигидрохлоридом этамбутола, эстрадиолом) [18, 23, 24], дисилилированными резорцинами [21] в мольном соотношении 1:1. Бисдитиофосфоновые кислоты образуют комплексы с переходными металлами [15], применяются как синтетические антиоксиданты с высокой антиоксидантной емкостью [22] и как реагенты для присоединения по двойным связям алкеновых субстратов с большим числом атомов углерода (от C₁₆ до C₂₆) [17]. S,S-Диалкиловые диэфиры бисарилдитиофосфоновых кислот используют для

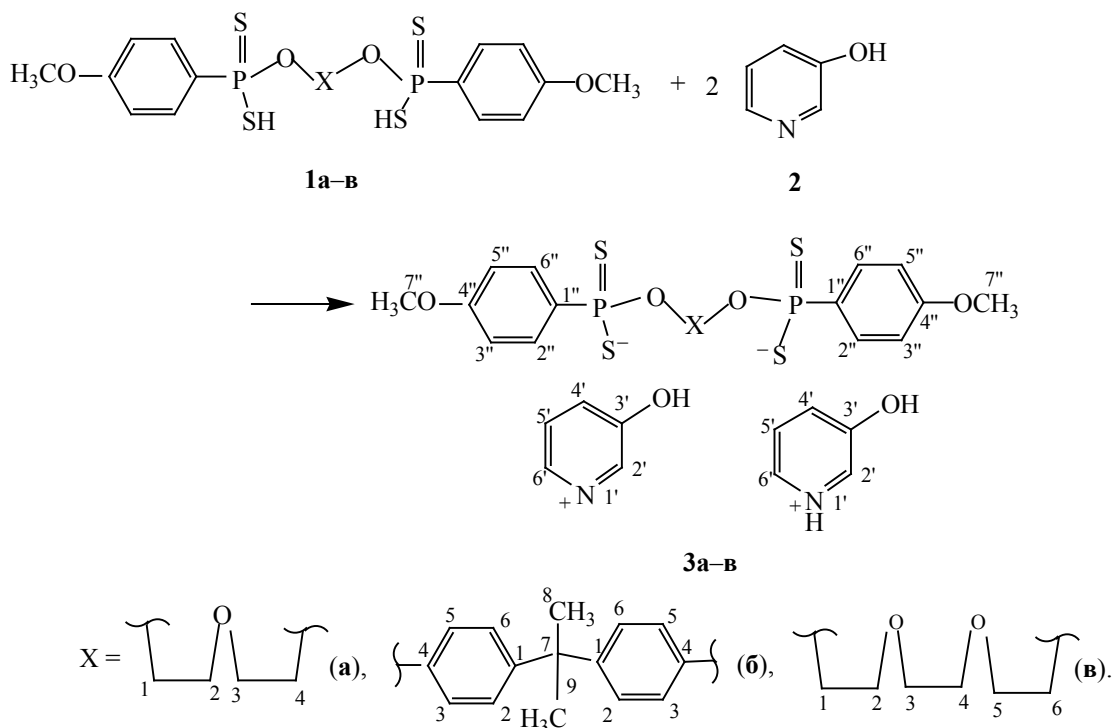
транспорта через жидкую мембрану ионов меди(II), бария(II) и свинца(II).

3-Гидроксипиридин и 3-(гидроксиметил)пиридин вводили в реакции с циклическими дитиофосфорными кислотами с целью синтеза пиридиниевых солей этих кислот [10]. В реакциях с бисдитиофосфоновыми кислотами также можно ожидать образования соответствующих дипиридиниевых солей, которые могут обладать антимикробной активностью. Мы ввели в реакцию с O,O'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонатом] **1a** 3-гидроксипиридин **2** (этанол, 20°C, 1 ч) и выделили ди(3-гидроксипиридиний)O,O'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **3a** (схема 1).

В спектре ЯМР ³¹P{¹H} соли **3a** в этаноле имеются два сигнала при 108.6 и 106.8 м. д. в соотношении 1.0:0.2, обусловленные неэквивалентностью атомов фосфора в двух дитиофосфонильных группах, по-видимому, из-за заторможенного вращения вокруг оксидиэтан-2,1-диильного линкера. Эти сигналы расположены в области спектра, типичной для солей дитиофосфоновых кислот [25]. В ИК спектре соединения **3a** присутствует полоса поглощения валентных колебаний связи O–H при 3371 см⁻¹ [26]. Следовательно, гидроксильная группа 3-гидроксипиридина участия в реакции не принимает. В спектре ЯМР ¹³C{¹H} в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, в слабом поле при 155.7 и 161.1 м. д. присутствуют два синглетных сигнала, обусловленных резонансом *ипсо*-атомов углерода C³OH и C⁴O соответственно. Два атома углерода метоксигрупп C⁷H₃O проявляются синглетом при 54.4 м. д.

O,O'-[Пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] **1**, реагирует с 3-гидроксипиридином **2** в тех же условиях с образованием ди(3-гидроксипиридиний)-O,O'-[пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]-бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоата)] **3**, с выходом 83% (схема 1). В спектре ЯМР ³¹P{¹H} соединения **3**, в этаноле присутствует сигнал при 105.6 м. д., а в ИК спектре – широкая полоса поглощения при 3236 см⁻¹. Параметры спектра ЯМР ¹H соединения **3**, в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, подтверждают присутствие фрагмента H₃C–C–CH₃ в линкере аниона: в сильном поле (1.60 м. д.) расположен интенсивный синглет метильных протонов

Схема 1.



этой группировки. Синглет при 3.82 м. д. принадлежит метильным протонам двух метоксигрупп. Протоны ароматических циклов проявляются группой сигналов в области 6.67–8.31 м. д.

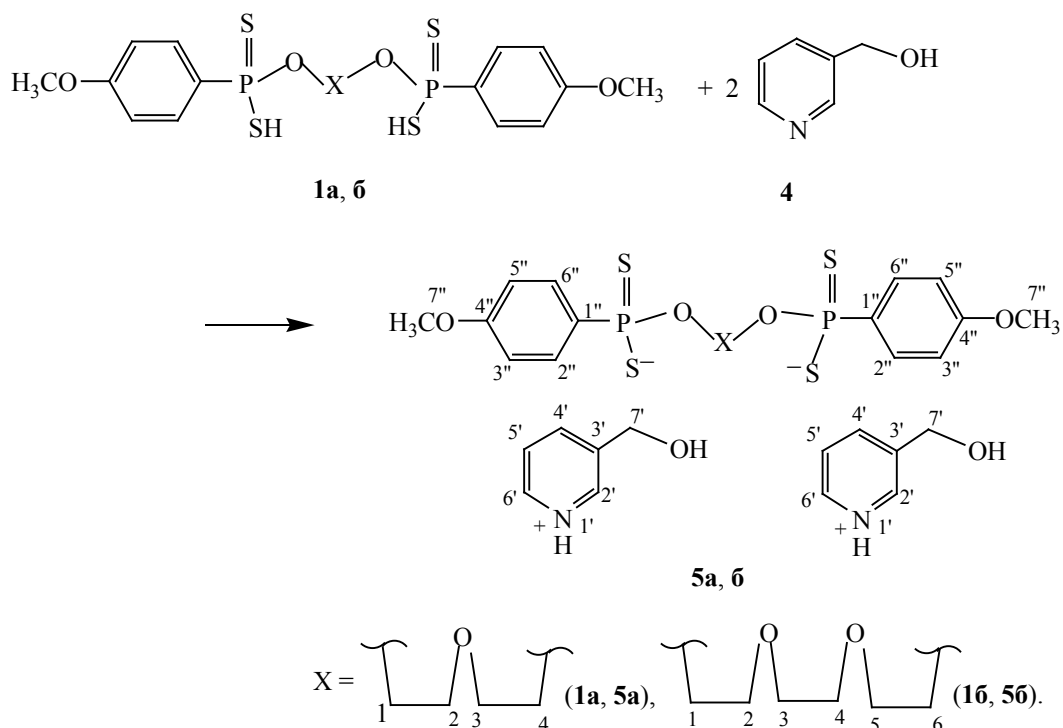
Реакция O,O'-(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)-бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфоната] **1в** с 3-гидроксипиридином **2** протекала в аналогичных условиях. С выходом 89% получен ди(3-гидроксипиридиний)-O,O'-(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)-бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **3в** (схема 1). Соединение **3в**, образовавшееся в виде масла, выделено в виде бесцветного твердого вещества после переосаждения из ацетона.

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соли **3в** в EtOH присутствуют два сигнала при 107.0 и 102.2 м. д. в отношении 1.0:2.1. Хотя в солях **3а** и **3в** имеются гибкие линкеры между двумя дитиофосфонильными группами, заторможенное вращение нарушает эквивалентность двух симметрично расположенных атомов фосфора и приводит к удвоению их сигналов в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. В ИК спектре соединения **3в** колебания связи O–H проявляются

полосой поглощения при 3361 см^{-1} . Атомы углерода двух метоксигрупп $\text{C}^{7''}\text{H}_3\text{O}$ в арильных заместителях в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соли **3в** в смеси $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CCl}_4$, 1:1, дают синглет при 54.6 м. д., который в спектре ЯМР ^{13}C приобретает вид квартета ($^1J_{\text{CH}}$ 143.7 Гц). Синглет при 156.3 м. д. в обоих режимах регистрации спектров (ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{13}C) относится к ароматическим *ipso*-атомам углерода $\text{C}^{3'}\text{OH}$. Другой слабополюсный синглет (162.0 м. д.) принадлежит двум *ipso*-атомам $\text{C}^{4''}\text{O}$ ароматических заместителей. Таким образом, в реакциях с бис[(гидродитио)фосфонатами] фенольная гидроксильная группа 3-гидроксипиридина участия не принимает.

В отличие от 3-гидроксипиридина в 3-(гидрокси)пиридине присутствует спиртовая гидроксильная группа, которая в жестких условиях может вступать в реакцию этерификации с бисдитиофосфоновыми кислотами с образованием соответствующих S,S-диэфиров. Однако в мягких условиях можно ожидать образования дипиридиновых солей бисдитиофосфоновых кислот. Поэтому реакцию 3-(гидрокси)пиридина **4** с сое-

Схема 2.



динением **1a** проводили в мягких условиях (EtOH, 20°C, 2 ч) и выделили ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **5a** с выходом 88% (схема 2).

Параметры спектров солей **5a** и **3a** во многом аналогичны. Соли **5a** и **3a** имеют один и тот же линкер, связывающий две фосфонодитиоатные группы. В ИК спектрах солей **5a** и **3a** наблюдаются практически совпадающие по волновым числам полосы поглощения валентных колебаний связей P=S (673–676 см⁻¹) и P-S (547–548 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H солей **3a** и **5a** в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, протоны фрагментов C²H₂O и C³H₂O линкера проявляются двумя триплетами при 3.59 (³J_{HH} 5.1 Гц), 3.70 м. д. (³J_{HH} 7.3 Гц) в спектре соли **3a** и при 3.57 (³J_{HH} 6.1 Гц), 3.70 м. д. (³J_{HH} 5.1 Гц) в спектре соли **5a**. Два синглета при 3.83, 3.85 и 3.82, 3.84 м. д. относятся к протонам метоксигрупп C^{7'}H₃O в спектрах соединений **3a** и **5a** соответственно. Атомы углерода этих групп в спектрах ЯМР ¹³C{¹H} обеих солей в смеси CD₃OD–CCl₄,

1:1, проявляются в виде синглетов при 54.4 м. д. Однако имеются и различия: в спектре ЯМР ¹³C{¹H} соли **5a** в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, атом углерода группы C^{7'}H₂OH, которая отсутствует в линкере соли **3a**, проявляется синглетным сигналом в сильном поле (60.3 м. д.).

Для проведения реакции 3-(гидроксиметил)пиридина **4** с соединением **1b**, использовали мягкие условия (20°C) в EtOH, но потребовалось более продолжительное время (2.5 ч). Ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(3,6-диоксооктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **5b** выделили в виде бесцветного твердого вещества после переосаждения из ацетона (схема 2).

Соли **3b** и **5b**, полученные в реакции с кислотой **1b**, имеют в своем составе один и тот же линкер, что обуславливает общие признаки в спектрах соединений **3b** и **5b**. В спектрах ЯМР ¹H обеих солей в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, синглет при 3.66 м. д. относится к четырем протонам группы OC³H₂C⁴H₂O линкера. Протоны метоксигрупп OC^{7''}H₃ в спектре соли **3b** проявляются при 3.82 м. д., практически

в этой же области (3.84 и 3.87 м. д.) расположены два синглета от аналогичных протонов в спектре соли **5б**. Таким образом, гидроксильная группа 3-(гидроксиметил)пиридина в реакции с бисдитиофосфовыми кислотами не участвует.

Ди(3-гидроксипиридиниевые) и ди[3-(гидроксиметил)пиридиниевые] соли бисдитиофосфовых кислот прошли скрининг на бактерицидную и фунгицидную активность в отношении микроорганизмов *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и *Candida albicans* (ATCC 885-653) (табл. 1). Применяли гель-диффузионный метод с 1%-ными растворами испытуемых соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО) [27]. Контроль – 1%-ные растворы антибиотика цефазолина и фунгицида тритиконазола в ДМСО. Практически все испытанные соединения по фунгицидному действию на *Candida albicans* (зоны задержки роста мицелия 17–19 мм) приближаются к фунгицидному средству тритиконазолу (22 мм). Наибольшую бактерицидную активность (17 мм) проявила соль **3б** с центральным изопропилиденовым линкером. Остальные соли обладают умеренной бактерицидной активностью.

Таким образом, 3-гидроксипиридин и 3-гидроксиметилпиридин как представители пиридиновых алкалоидов реагируют с бисдитиофосфовыми кислотами с повышением координационного числа атомов азота и образованием ди(3-гидроксипиридиний)- и ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-фосфонодитиоатов. В этих реакциях фенольная гидроксильная группа 3-гидроксипиридина и спиртовая гидроксильная группа 3-(гидроксиметил)пиридина участия не принимают. Полученные соли перспективны в качестве фунгицидных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (400–4000 см⁻¹) для образцов в таблетках с KBr или в виде пленок. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц) и Bruker Avance (III) 400 (400 МГц) в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1. Спектры ЯМР ¹³C{¹H} и ¹³C получены на приборе Bruker Avance-400 (100.6 МГц) в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1.

Таблица 1. Антимикробная и фунгицидная активность дипиридиниевых солей бисдитиофосфовых кислот^a

Соединение ^a	Зона задержки роста микроорганизмов, мм			
	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
3а	13	12	–	18
3б	17	10	12	17
3в	10	–	7	17
5а	10	8	8	11
5б	12	–	7	19
Цефазолин	25	–	38	13
Тритиконазол	–	–	–	22

^a Использовали 1%-ные растворы в ДМСО.

Спектры ЯМР ³¹P{¹H} снимали на приборе Bruker Avance-400 (161.98 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H₃PO₄) в этаноле. Элементный анализ на углерод, водород, азот и серу проводили на приборе EuroEA3000 CHNS-O Analyzer (EuroVector S.p.A.). Фосфор определяли методом пиролиза на несерийном приборе.

3-Гидроксипиридин (чистота 98%) и 3-(гидроксиметил)пиридин (чистота 98%) приобретены в фирме «Aldrich».

О,О'-(3,6-Диоксаоктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] (1в) получали при взаимодействии триэтиленгликоля с 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дителиофосфетан-2,4-дисульфидом (реагентом Лавессона) в мольном соотношении 1:1 в бензоле при 50°C в течение 4.5 ч [17]. Маслянистая жидкость, *n*_D²⁰ 1.5989. Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (бензол): δ_p 87.2 м. д.

О,О'-(Оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] (1а) синтезировали аналогично при взаимодействии диэтиленгликоля с реагентом Лавессона в бензоле при 50°C в течение 8.5 ч. Маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2511 сл (S–H, своб.), 2437 сл (S–H, связ.), 681 с (P=S), 534 ср (P–S). Спектр ЯМР ³¹P{¹H}

(бензол): δ_p 88.0 м. д.

О,О'-[Пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]-бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] (16) получен в реакции 4,4'-(пропан-2,2-диил)дифенола с реагентом Лавессона в бензоле при 50°C в течение 7.5 ч. Белое пастообразное вещество. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (бензол): δ_p 86.3 м. д.

Ди(3-гидроксипиридиний)-О,О'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (3а). К раствору 0.4 г (0.78 ммоль) соединения **1а** в 10 мл этанола в токе сухого аргона прибавляли порциями 0.15 г (1.58 ммоль) 3-гидроксипиридина **2**. Смесь перемешивали 1 ч при 20°C, затем выдерживали 12 ч, вакуумировали при 40°C 1 ч при 0.5 мм рт. ст. и 1 ч при 0.02 мм рт. ст. Полученное вещество переосаждали из ацетона, центрифугировали и сушили 1 ч при 0.02 мм рт. ст. при 40°C. Выход 0.4 г (73%), твердое белое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371 с. о. ш (О–Н), 3067 сл (С–Н, Ar), 2973 о. с [$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3, \text{CH}_2)$], 2819 сл (NH^+), 1594 ср, 1560 ср, 1497 ср (C=C, Ar), 1466 ср [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1029 о. с [(P)O–C], 936 ср [$\delta(\text{OC}–\text{C}, \text{C}–\text{C})$], 673 с (P=S), 548 ср (P–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.59 т (4H, $\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}^3\text{H}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 3.70 т (4H, $\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}^3\text{H}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 3.83 с (6H, $\text{C}^7\text{H}_3\text{O}$), 3.85 с (6H, $\text{C}^7\text{H}_3\text{O}$), 4.14 м (4H, POC^1H_2 , POC^4H_2), 6.89 д (4H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.51 м (2H, C^4H), 7.54 м (2H, C^5H), 8.03 д. д (4H, C^2HCP , C^6HCP , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, $^3J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц), 8.15 д (2H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 2.9 Гц), 8.21 с (2H, C^2H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_c , м. д.: 54.4 с ($\text{C}^7\text{H}_3\text{O}$), 57.0 с ($\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$), 60.9 с ($\text{C}^3\text{H}_2\text{O}$), 72.2 с (POC^1H_2 , POC^4H_2), 112.2 с (C^3H_2), 112.3 с (C^5H_2), 125.9 с (C^4H , C^5H), 126.9 с (C^2HCP , C^6HCP), 131.8 с (C^1P), 132.3 с (C^1P), 134.0 с (C^4H), 136.6 с (C^6H), 155.7 с (C^3OH), 161.1 с (C^4O). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: δ_p 108.6 и 106.8 м. д. (1.0:0.2). Найдено, %: С 47.66; Н 4.81; N 3.67; P 8.75; S 18.67. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 47.99; Н 4.89; N 4.00; P 8.84; S 18.30.

Соединения **3б**, **в**, **5а**, **б** получали аналогично в виде белых низкоплавких твердых веществ.

Ди(3-гидроксипиридиний)-О,О'-[пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (3б). Выход 0.35 г (83%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3236 с. о. ш (О–Н), 3066 сл (С–Н, Ar), 2972 о. с, 2894 с, 2836 сл [$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3, \text{CH}_2)$], 2694 сл (NH^+), 1612 ср, 1594 с, 1557 ср

(C=C, Ar), 1441 ср [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1386 ср [$\delta_s(\text{CH}_3)$], 1029 о. с [(P)O–C], 930 ср [$\delta(\text{OC}–\text{C}, \text{C}–\text{C})$], 675 с (P=S), 557 ср (P–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.60 с [6H, (C^8H_3) $_2\text{C}$], 3.82 с (6H, $\text{C}^7\text{H}_3\text{O}$), 6.67 д (8H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 6.87 д (8H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 6.88 д (8H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 6.67 д (8H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.71 д (2H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.72 д (2H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.77 д (2H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.78 д (2H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.78 д (2H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.78 д (2H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 8.02 д. к (4H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.5 Гц), 8.02 д. к (4H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.4 Гц), 8.25 д (2H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 8.26 д (2H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 8.30 с (2H, C^2H), 8.32 с (2H, C^2H), 8.85 м (2H, C^3OH). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: δ_p 105.6 м. д. Найдено, %: С 56.75; Н 4.88; N 3.23; P 7.79; S 15.83. $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 56.92; Н 4.90; N 3.40; P 7.53; S 15.59.

Ди(3-гидроксипиридиний)-О,О'-(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (3в). Выход 0.48 г (89%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3361 с. о. ш (О–Н), 3056 сл (С–Н, Ar), 2935 с, 2868 с, 2833 с [$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3, \text{CH}_2)$], 2829 сл (NH^+), 1620 ср, 1595 с, 1558 ср (C=C, Ar), 1442 ср [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1031 о. с [(P)O–C], 931 ср [$\delta(\text{OC}–\text{C}, \text{C}–\text{C})$], 675 с (P=S), 547 ср (P–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.55 т (4H, $\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}^5\text{H}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 3.66 с (4H, $\text{OC}^3\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2\text{O}$), 3.69 т (4H, $\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}^5\text{H}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 3.82 с (6H, OC^7H_3), 4.11 м (4H, POC^1H_2 , POC^6H_2), 7.66 д (4H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 7.68 д (4H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц), 7.68 м (2H, C^4H), 7.74 м (2H, C^5H), 8.02 д. д (4H, C^2HCP , C^6HCP , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.5 Гц), 8.25 д (2H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц), 8.293 с (2H, C^2H), 8.299 с (2H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д. (в круглых скобках приведен вид сигнала спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$): 54.6 к (с) ($\text{C}^7\text{H}_3\text{O}$, $^1J_{\text{CH}}$ 143.7 Гц), 57.1 т (с) ($\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}^5\text{H}_2\text{O}$, $^1J_{\text{CH}}$ 143.2 Гц), 60.9 т (с) ($\text{OC}^3\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2\text{O}$, $^1J_{\text{CH}}$ 140.9 Гц), 63.2 т (с) ($\text{OC}^3\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2\text{O}$, $^1J_{\text{CH}}$ 142.3 Гц), 70.2 т (с) ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OP}$, $\text{C}^6\text{H}_2\text{OP}$, $^1J_{\text{CH}}$ 142.7 Гц), 72.4 т (с) ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OP}$, $\text{C}^6\text{H}_2\text{OP}$, $^1J_{\text{CH}}$ 139.8 Гц), 112.4 д (с) (C^3H , C^5H , $^1J_{\text{CH}}$ 164.7 Гц), 113.4 д (с) (C^3H , C^5H , $^1J_{\text{CH}}$ 164.7 Гц), 126.8 д (с) (C^4H , $^1J_{\text{CH}}$ 170.2 Гц), 129.4 д (с) (C^4H , $^1J_{\text{CH}}$ 165.4 Гц), 131.7 с (м) (C^1P), 131.8 с (м) (C^1P), 132.0 д (с) (C^2HCP , C^6HCP , $^1J_{\text{CH}}$ 190.0 Гц), 134.8 д (с) (C^2HCP , C^6HCP , $^1J_{\text{CH}}$ 188.2 Гц), 156.3 с (с) (C^3OH), 162.0 с (C^4O). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: δ_p 107.0 и 102.2 м. д. (1.0:2.1). Найдено, %: С 48.03; Н

5.17; N 3.52; P 8.45; S 17.56. $C_{30}H_{38}N_2O_8P_2S_4$. Вычислено, %: C 48.38; H 5.14; N 3.76; P 8.32; S 17.22.

Ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (5a). Выход 0.5 г (88%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3334 с. о. ш (O–H), 3056 сл (C–H, Ar), 2875 с, 2826 с [$\nu_{as,s}(CH_3, CH_2)$], 2696 сл (NH⁺), 1631 ср, 1595 ср, 1499 ср (C=C, Ar), 1468 ср [$\delta_{as}(CH_3)$], 1032 о. с [(P)O–C], 929 ср [$\delta(OC–C, C–C)$], 676 с (P=S), 547 ср (P–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.57 т (4H, C²H₂O, C³H₂O, $^3J_{HH}$ 6.1 Гц), 3.70 т (4H, C²H₂O, C³H₂O, $^3J_{HH}$ 5.1 Гц), 3.82 с (6H, C⁷H₃O), 3.84 с (6H, C⁷H₃O), 3.94 д. т (4H, POC¹H₂, POC⁴H₂, $^3J_{HH}$ 7.2, $^3J_{PH}$ 15.9 Гц), 4.80 с (4H, C⁷H₂O), 6.88 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц), 7.83 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.85 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 8.02 д. д (4H, C²H₂CP, C⁶H₂CP, $^3J_{HH}$ 8.8, $^3J_{PH}$ 13.4 Гц), 8.33 д (2H, C⁴H, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 8.69 д (2H, C⁶H, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 8.76 с (2H, C²H). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.4 к (с) (C⁷H₃O, $^1J_{CH}$ 144.2 Гц), 54.4 к (с) (C⁷H₃O, $^1J_{CH}$ 144.5 Гц), 60.3 т (с) (C⁷H₂O, $^1J_{CH}$ 143.8 Гц), 63.1 т (с) (C²H₂O, C³H₂O, $^1J_{CH}$ 142.0 Гц), 72.2 т (с) (C¹H₂OP, C⁴H₂OP, $^1J_{CH}$ 140.5 Гц), 72.5 т (с) (C¹H₂OP, C⁴H₂OP, $^1J_{CH}$ 140.5 Гц), 112.2 д (с) (C³H, C⁵H, $^1J_{CH}$ 162.1 Гц), 112.3 д (с) (C³H, C⁵H, $^1J_{CH}$ 162.1 Гц), 125.8 д. д (с) (C⁵H, $^1J_{CH}$ 171.3, $^1J_{CH}$ 170.9 Гц), 131.8 д. д (д) (C¹P, $^1J_{CP}$ 60.9, $^1J_{CH}$ 161.8 Гц), 132.0 д. д (д) (C¹P, $^1J_{CP}$ 60.5, $^1J_{CH}$ 161.4 Гц), 134.7 с (C³), 135.9 с (C³), 141.2 м (с) (C²HCP, C⁶HCP), 142.0 м (с) (C⁴H), 142.5 м (с) (C⁶H), 161.1 с (C⁴O), 161.7 с (C⁴O). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$: δ_P 106.5 м. д. Найдено, %: C 49.12; H 5.24; N 3.65; P 8.23; S 17.89. $C_{30}H_{38}N_2O_7P_2S_4$. Вычислено, %: C 49.44; H 5.26; N 3.84; P 8.50; S 17.60.

Ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (5б). Выход 0.5 г (88%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3361 с. о. ш (O–H), 3060 сл (C–H, Ar), 2974 с, 2884 с [$\nu_{as,s}(CH_3, CH_2)$], 2696 сл (NH⁺), 1633 ср, 1595 с, 1569 ср (C=C, Ar), 1467 ср [$\delta_{as}(CH_3)$], 1036 о. с [(P)O–C], 928 ср [$\delta(OC–C, C–C)$], 669 с (P=S), 558 ср (P–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.52 т (4H, C²H₂O, C⁵H₂O, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 3.59 т (2H, 2H, C³H₂O, $^3J_{HH}$ 4.6 Гц), 3.66 с (4H, OC³H₂C⁴H₂O), 3.84 с (6H, C⁷H₃O), 3.87 с (6H, C⁷H₃O), 4.10 м (4H, POC¹H₂, POC⁶H₂), 6.86 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 7.95 д. д (4H, C²H₂CP,

C⁶H₂CP, $^3J_{HH}$ 8.1, $^3J_{PH}$ 8.4 Гц), 8.01 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.02 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 8.45 д (2H, C⁴H, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 8.78 д (2H, C⁶H, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 8.83 с (2H, C²H). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (EtOH): δ_P 106.5 м. д. Найдено, %: C 49.88; H 5.45; N 3.43; P 8.23; S 16.86. $C_{32}H_{42}N_2O_8P_2S_4$. Вычислено, %: C 49.73; H 5.48; N 3.62; P 8.01; S 16.60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Низамов Ильяс Саидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2058-773X>

Белов Тимур Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-2850>

Низамов Ильнар Дамирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-3533>

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.К. Поздеву и М.П. Шулаевой (Казанская государственная медицинская академия) за проведение антимикробных исследований, а также сотрудников Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук» за проведенные спектральные исследования и элементный анализ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Р.А. Черкасов является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morjan R.Y., Mkadmh A.M., Beadham I., Elmanama A.A., Mattar M.R., Raftery J., Pritchard R.G., Awadallah A.M., Gardiner J.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 24. P. 5796. doi 10.1002/CHIN.201518182

2. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Goitrogens, Environmental, Pyridines / Ed. E. Gaitan. Boca Raton: CRC Press, 1989.
3. Инчина В.И., Рагинов И.С., Чауркин И.Н., Костычев Н.А., Коришнова А.Б. // Ученые записки Казан. гос. унив. 2010. Т. 152. Кн. 1. С. 155.
4. Авдеева Е.В. // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. 2006. № 34. С. 102.
5. Рагулина В.А. // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. 2012. № 4. Вып. 17. С. 1.
6. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пестициды и регуляторы роста растений. М.: Химия, 1995. 576 с.
7. Nizamov I.S., Terenzhev D.A., Sabirzyanova G.R., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2016. Vol. 191. P. 1578. doi 10.1080/10426507.2016.1216418
8. Dang T., Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Sabirzyanova L.R., Vorobev V.V., Burganova T.I., Shaidoullina M.M., Batyeva E.S., Cherkasov R.A., Abdullin T.I. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 25. N 1. P. 100. doi 10.1016/j.bmc.2018.11.017
9. Nizamov I.S., Shumatbaev G.G., Nizamov I.D., Salikhov R.Z., Nikitin Ye.N., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Chemistry Select. 2019. Vol. 4. P. 1681. doi 10.1002/slct.201802783
10. Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Timushev I.D., Nikitin Ye.N., Nizamov I.D., Yakimov V.Yu., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A., Ponomareva A.S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2020. Vol. 193. N 3. P. 226. doi 10.1080/10426507.2019.1673749
11. Nizamov I.S., Timushev I.D., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Voznesenskaya T.Yu., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Asian J. Chem. 2020. Vol. 32. N 2. P. 329. doi 10.14233/ajchem.2020.22381
12. Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Sergeenko G.G., Davletshin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Asian J. Chem. 2020. Vol. 32. N 6. P. 1511. doi 10.14233/ajchem.2020.22509
13. Nizamov I.S., Belov T.G., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Akhmedova G.R., Shilnikova O.V., Timushev I.D., Salikhov R.Z., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. N 4. P. 431. doi 10.1080/10426507.2020.1854255
14. Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. doi 10.1080/10426507.2021.2011876
15. Nizamov I.S., Martiyanov Ye.M., Nizamov I.D., Gataulina A.N., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2008. Vol. 183. P. 594. doi 10.1080/10426500701764999
16. Nizamov I.S., Gabdullina G.T., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Al'metkina L.A., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2010. Vol. 185. N 4. P. 732. doi 10.1080/10426500902930142
17. Низамов И.С., Попович Я.Е., Низамов И.Д., Габдуллина Г.Т., Черкасов Р.А. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 12. С. 1866; Nizamov I.S., Cherkasov R.A., Popovich Ya.E., Nizamov I.D., Gabdullina G.T. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 12. P. 1874. doi 10.1134/S1070428007120238
18. Альметкина Л.А., Низамов И.С., Софронов А.В., Теренжеев Д.А., Черкасов Р.А. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып 10. С. 1574; Al'metkina L.A., Nizamov I.S., Sofronov A.V., Cherkasov R.A., Terenzhev D.A. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 10. P. 1581. doi 10.1134/S1070428010100258
19. Burilov A.R., Nizamov I.S., Almetkina L.A., Martiyanov Ye.M., Nikitin Ye.N., Pudovik M.A., Kononov A.I. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2011. Vol. 186. N 4. P. 894. doi 10.1080/10426507.2010.511360
20. Nizamov I.S., Nikitin Ye.N., Almetkina L.A., Sabirzyanova G.R., Burilov A.R., Pudovik M.A. // J. Sulfur Chem. 2011. Vol. 32. N 5. P. 413. doi 10.1080/17415993.2011.613120
21. Nizamov I.S., Nikitin Ye.N., Nizamov I.D., Cherkasov R.A. // J. Sulfur Chem. 2016. Vol. 37. N 2. P. 189. doi 10.1080/17415993.2015.1119278
22. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К., Самигуллин А.И., Габдуллина Г.Т., Софронов А.В., Альметкина Л.А., Низамов И.С., Черкасов Р.А. // ЖАХ. 2010. Т. 65. № 12. С. 1302; Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K., Samigullin A.I., Sofronov A.V., Al'metkina L.A., Nizamov I.S., Cherkasov R.A., Gabdullina G.T. // Russ. J. Anal. Chem. 2010. Vol. 65. N 12. P. 1273. doi 10.1134/S1061934810120129
23. Cherkasov R.A., Nizamov I.S., Martiyanov Ye.M., Almetkina L.A., Nikitin Ye.N., Shamilov R.R. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2013. Vol. 188. P. 24. doi 10.1080/10426507.2012.740696
24. Pieterse H. Dissertation ... magister scientiae in chemistry. Johannesburg, 2009. 92 p.
25. Crutchfield M.M., Dungan C.H., Letcher J.H., Mark V., Van Wazer J.R. Topics in phosphorus chemistry. P³¹ Nuclear magnetic resonance / Eds M. Grayson, E.J. Griffith. New York: Wiley and Sons, 1967. Vol. 5. 492 p.
26. Шагидуллин П.П., Чернова А.В., Виноградова В.С., Мухаметов Ф.С. Атлас ИК-спектров фосфорорганических соединений (интерпретированные спектрограммы). М.: Наука, 1984. 336 с.
27. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 778 с.

Bisdithiophosphonic Acids in the Reactions with 3-Hydroxypyridine and 3-(Hydroxymethyl)pyridine

I. S. Nizamov^{a,*}, T. G. Belov^a, I. D. Nizamov^a, Ye. A. Mavrov^a,
R. R. Davletshin^a, and R. A. Cherkasov^a

^a Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: isnizamov@mail.ru

Received March 18, 2022; revised April 30, 2022; accepted May 5, 2022

Reactions of bisdithiophosphonic acids with 3-hydroxypyridine and 3-(hydroxymethyl)pyridine in the 1:2 molar ratio lead to the formation of pyridinium salts of these acids. Pyridinium salts obtained possess high fungicidal activity against *Candida albicans*.

Keywords: bisdithiophosphonic acids, 3-hydroxypyridine, 3-(hydroxymethyl)pyridine, antimicrobial activity