

УДК 542.06, 543.95

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОФОСФАБЕТАИНОВ С ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ У АТОМА АЗОТА

© 2022 г. Р. Р. Давлетшин<sup>а, \*</sup>, А. М. Гайнеев<sup>а</sup>, Н. В. Давлетшина<sup>а</sup>, И. В. Галкина<sup>а</sup>,  
К. А. Ившин<sup>а</sup>, М. П. Шулаева<sup>б</sup>

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

<sup>б</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» Минздрава России,

Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36

\*e-mail: alchemy-rus@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 20.06.2022 г.

Принята к публикации 22.06.2022 г.

По трехстадийной методики синтеза получены аминоксфобетаины, содержащие высшие алкильные заместители у атома азота. Структура соединений была доказана физическими методами исследования: ИК- и ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Все полученные соединения демонстрируют среднюю антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *B. cereus*, *S. aureus*, а также грибов *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** синтез, биологическая активность, рентгеноструктурный анализ, аминоксфобетаин

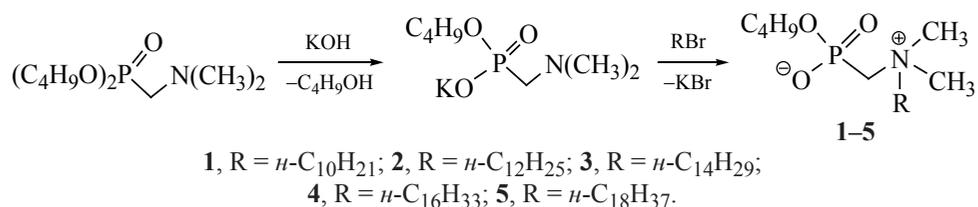
**DOI:** 10.31857/S0514749222080043, **EDN:** DBERBX

## ВВЕДЕНИЕ

Аминоксфобетаины, являются производными аминоксфоновых кислот, в молекулах которых присутствует отрицательно заряженная фосфонатная группа и положительно заряженный четвертичный атом азота, и представляют собой внутримолекулярные соли общей формулы  $(RO)(^-O)P(O)CH_2N^+R^1R^2R^3$ . Первые упоминания о подобных соединениях относятся к концу 60-х гг., в работах приводятся данные синтеза и предлагается использование их в качестве ПАВов и эмульгирующих систем. [1, 2]. Высокая полярность фосфорильной группы делает перспективным создание на их основе анионных амфифильных соединений [3, 4] и полимерных пленок [5,

6] Аминоксфобетаины с одной стороны можно рассматривать как синтетические аналоги фосфоно- и фосфолипидов, способных выступать в качестве моно- и полидентатных лигандов [7], что обуславливает возможность их использования в качестве комплексообразующих агентов и переносчиков различных субстратов. С другой стороны их можно рассматривать, как аналоги фосфорилированных четвертичных аммониевых солей и, следовательно, соединений обладающих биологической активностью [8–12]. Таким образом, бетаины представляют собой чрезвычайно важный класс фосфорорганических соединений с потенциально интересными свойствами, поэтому последние наши работы посвящены изучению свойств этих соединений.

Схема 1



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее методами рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии нами было доказано образование комплексов между аминоксфобетаинами, содержащими короткоцепочечные алкильные заместители у атомов азота и фосфора и различными ионами металлов. [13, 14]. Нами также была установлена высокая антибактериальная активность аминоксфобетаинов различной структуры, ввиду присутствия в их молекулах четвертичного атома азота с длинноцепочечными алкильными заместителями [15, 16]. Настоящее исследование является продолжением работ в этой области и здесь мы приводим данные синтеза и биологической активности новой серии аминоксфобетаинов формулы: (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O)O-P(O)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R, где R представляет собой длинноцепочечный алкильный радикал от *n*-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> до *n*-C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>.

Стратегия синтеза аминоксфобетаинов заключается в щелочном гидролизе диалкил-α-аминофосфонатов с последующей реакцией алкилирования их калиевых солей высшими алкилбромидами (схема 1).

Все стадии синтеза контролировались с помощью ИК-спектроскопии и <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии. Структура полученных соединений доказана физическими методами исследования: ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией. Все соединения представляют собой твердые порошки с близкими температурами плавления 81–92°C. В ИК спектрах аминоксфобетаинов идентифицируется интенсивный сигнал в области ~1040 см<sup>-1</sup> принадлежащий связи P–O–C и полоса поглощения группы P=O в области ~1242 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>31</sup>P аминоксфобетаинов 1–5 в пропанол-2 сигналы находятся в области 4.6–5.1 м.д.

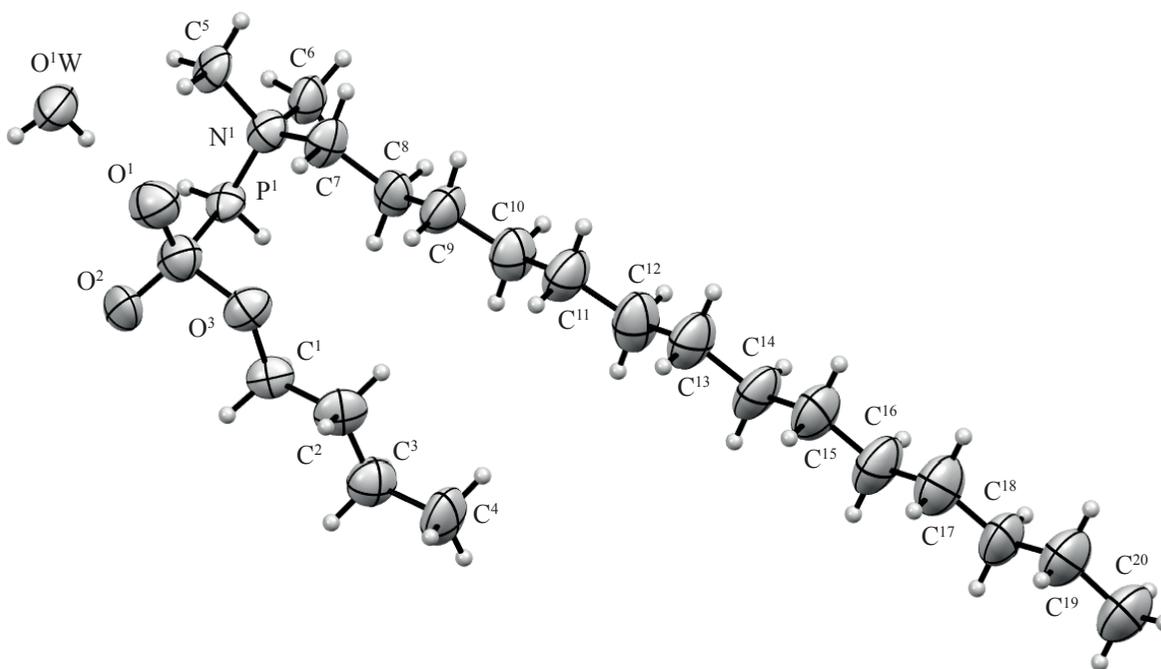


Рис. 1. Геометрия молекулы соединения 3. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%

**Таблица 1.** Параметры водородных связей между атомами кислорода фосфонатной группы и молекулой воды

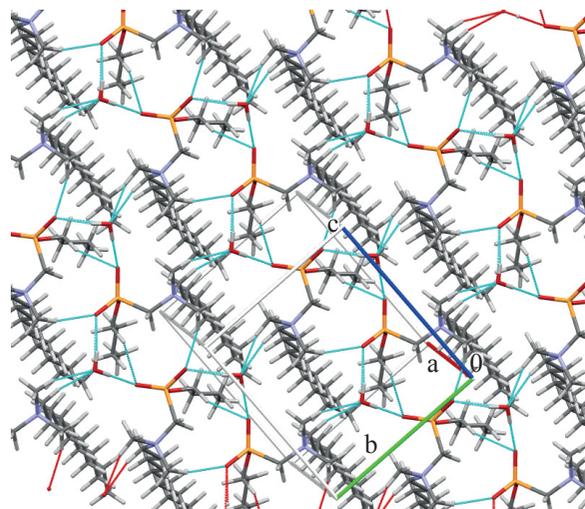
D–H···A	Операция симметрии	D–H, Å	H···A, Å	D···A, Å	Угол DHA, град
O <sup>1</sup> W–H <sup>1</sup> WA···O <sup>1</sup>	$x, y, -1+z$	0.870(5)	1.79(2)	2.660(12)	175(13)
O <sup>1</sup> W–H <sup>1</sup> WB···O <sup>2</sup>	$x, 3/2-y, 1/2+z$	0.870(5)	1.89(4)	2.735(12)	164(13)

Аминофосфабетаин **3** нами был выделен в виде монокристалла, который представляет собой цвиттер-ионное соединение в пространственной группе P21/c. Независимая часть элементарной ячейки состоит из одной молекулы лиганда и одной молекулы воды (рис. 1).

Молекулы укладываются в слои (рис. 2). Такая супрамолекулярная организация молекул в кристалле определяется множественными C–H···O взаимодействиями между атомами кислорода фосфонатной группы с водородом N-метильной группы (расстояния O<sup>2</sup>···H<sup>6</sup>C равно ~2.33 Å), с водородом альфа-углерода O-бутильного заместителя (расстояние O<sup>1</sup>···H<sup>1A</sup> равно ~2.39 Å), водородными связями с молекулой воды, параметры которых представлены в табл. 1.

Присутствуют C–H···O взаимодействия между водородом N-метильной группы и кислородом молекулы воды (расстояние O<sup>1</sup>W···H<sup>5</sup>C равно ~2.35 Å).

Полученные соединения были проверены на наличие антибактериальной активности против грамположительных бактерий *B. cereus* and *S. aureus* и грамотрицательных штаммов *E. coli*,



**Рис. 2.** Кристаллическая упаковка соединения **3**. Взаимодействия показаны пунктирными линиями

*Ps. aeruginosa*; антимикотическая активность была изучена на примере грибов *Candida albicans*. Хлорид бензалкония и нафтифин гидрохлорид были использованы в качестве контрольных соединений. В табл. 2 представлены все полученные результаты.

Согласно данным представленным в таблице аминофосфабетаины **1–5** проявляют среднюю активность в отношении бактерий *B. cereus* и *S. aureus* и низкую активность, в отношении кишечной палочки *E. coli*. Аминофосфабетаины **1–5** оказались неактивны против синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*). Средняя активность наблюдается также в отношении грибов рода кандиды (*Candida albicans*), при этом полученные данные значительно выше таковых для нафтифин гидрохлорида. Соединение **5**, содержащее октадецильный алкильный заместитель при атоме азота обладает низкой активностью по отношению ко всем тестируемым штаммам микроорганизмов, включая и грибы рода кандиды (*Candida albicans*). Для всех соединений наблюдается характерная куполообразная зависимость активности от длины алкильного радикала у атома азота.

В исследованном ряду аминофосфабетаинов наиболее перспективными для дальнейшего исследования являются соединения **2** и **3** показавшие среднюю активность в отношении грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus*, сравнимую с хлоридом бензалкония и близкую к высокой в отношении грибов рода кандиды.

#### 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 (Германия) с рабочей частотой 400, 100 и 160 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного хлороформа. ИК спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer UATR Two (4000–450 см<sup>-1</sup>). Масс-спектры

**Таблица 2.** Антимикотическая и антибактериальная активности аминоксфабетаинов 1–5

Соединение <sup>a</sup>	Величина зоны задержки роста <i>d</i> , мм <sup>b</sup>				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
1	8	13	–	12	17
2	10	15	–	15	22
3	–	15	–	14	20
4	–	13	–	12	17
5	8	12	8	10	15
Этиловый спирт	–	–	8	–	8
Хлорид бензалкония	8	15	11	13	10
Нафтифин гидрохлорид <sup>c</sup>	н/о <sup>d</sup>	н/о	н/о	н/о	12

<sup>a</sup> Эксперименты выполнены с использованием 1% водного раствора аминоксфабетаинов 1–4, соединение 5 использовано в виде 1% спиртового раствора, ввиду нерастворимости в воде

<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> 1% спиртовой р-р, торговое название Микодерил

<sup>d</sup> н/о – активность не определялась

снимали на масс-спектрометре высокого разрешения AB Sciex 5600 при положительной ионизации электроспреем (источник ионизации DuoSpray, зонд TIS, напряжение –5500 В) в режиме TOF MS.. Определение температуры плавления проводилось на приборе Electrothermal, модель IA9000 SERIES с точностью ±0.5°C.

Рентгеноструктурное исследование кристалла проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest (США) с рентгеновским излучением MoK<sub>α</sub> (λ 0.71073 Å) при температуре 110(2) К. Использованные программы: сбор и процессирование данных APEX3 v2019.1-0, SAINT v8.40A, учет поглощения SADABS [17] расшифровка структуры SHELXT [38], уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL [18]. Положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и включены в уточнение в модели *наездника*.

В работе использовались растворители марок «ч.д.а.» и «х.ч.», алкилбромиды производства Acros Organics, катализатор *n*-толуолсульфоокислота 97.5% степени чистоты.

Активности 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, отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по Мак Фарланду (1.5×10<sup>8</sup> КОЕ/мл). Затем, в 10 мл расплавленного и остуженного до 45°C питательного агара вносили 0.4 мл отстандартизованной тест культуры, перемешивали и тут же 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 при 35°C в течение 24–48 ч (экспозиция данного времени необходима, для диффузии испытуемых веществ в толщу питательного агара, содержащего различные виды микроорганизмов), затем оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов, измеряя ее с точностью до 1 мм.

**Общая методика синтеза бутил{[алкил(диметил)аммоний]метил}фосфонатов 1–5.** Смесь 20 ммоль O,O'-дибутил-N,N-диметиламинометилфосфоната и 22 ммоль гидроксида калия (10% избыток по массе) кипятили в 30 мл 1,4-диоксана в течение 4 ч. После завершения реакции и удаления растворителей калиевую соль  $\alpha$ -аминометилфосфоната выдерживали в вакууме водоструйного насоса ( $T_{\text{бани}} \leq 80^\circ\text{C}$ ). Полученную калиевую соль смешивали с рассчитанным количеством алкилбромидов в мольном соотношении 1:1 в пропанол-2. Смесь нагревали в течение 2 ч при температуре  $80^\circ\text{C}$ . После завершения реакции растворитель удаляли, соединения 1–5 очищали методом декантации петролевым эфиром.

**Бутил{[децил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (1).** Выход 74%, белый порошок, т.пл.  $81^\circ\text{C}$ . ИК спектр (пленка),  $\text{см}^{-1}$ : 1039 (P–O–C), 1241 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.84 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Гц], 0.86 т [3H,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Гц], 1.18–1.72 м [20H,  $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 3.37 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.53 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.4 Гц), 3.65 т (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц), 3.93–4.09 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.74 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ ], 14.06 [ $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ], 18.95, 22.61, 23.04, 26.20, 29.20, 29.37, 31.80, 32.93, 32.99 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 52.85 д [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  2.9 Гц], 60.52 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  123.1 Гц), 64.52 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.1 Гц), 66.92 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропанол-2):  $\delta$ , м.д.: 5.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 336.2669 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{P}^+$ .  $M$  336.2668.

**Бутил{[додецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (2).** Выход 72%, белый порошок, т.пл.  $82^\circ\text{C}$ . ИК спектр (пленка),  $\text{см}^{-1}$ : 1041 (P–O–C), 1243 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.83 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц], 0.88 т [3H,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц], 1.23–1.70 м [24H,  $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 3.35 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.53 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.9 Гц), 3.60 т (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 3.61–3.93 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.72 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ], 14.04 [ $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ], 18.94, 22.60, 23.01, 26.17, 29.17, 29.24, 29.34, 29.39, 29.50, 31.81, 32.96, 33.02 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 52.79 д [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  2.7 Гц],

60.41 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  124.1 Гц), 64.55 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.0 Гц), 66.89 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропанол-2):  $\delta$ , м.д.: 4.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 364.2981 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{P}^+$ .  $M$  364.2981.

**Бутил{[тетрадецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (3).** Выход 71%, белый порошок, т.пл.  $84^\circ\text{C}$ . ИК спектр (пленка),  $\text{см}^{-1}$ : 1040 (P–O–C), 1244 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.87 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Гц], 0.89 т [3H,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц], 1.23–1.72 м [28H,  $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 3.37 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.52 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.8 Гц), 3.64 т (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 3.65–3.94 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.74 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ], 14.09 [ $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ], 18.94, 22.65, 23.05, 26.19, 29.20, 29.32, 29.37, 29.43, 29.55, 29.60, 29.63, 31.85, 32.89, 32.95 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 52.87 д [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  2.9 Гц], 60.40 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  124.1 Гц), 64.81 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.0 Гц), 66.95 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропанол-2):  $\delta$ , м.д.: 5.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 392.3294 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{P}^+$ .  $M$  392.3294.

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2174678). Кристаллы представляют собой тонкие пластины, дифракция от которых наблюдалась слабая, особенно на больших углах  $2\theta$ . Тем не менее полученные данные позволили однозначно расшифровать структуру.

Кристаллы соединения  $\text{C}_{21}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{P}$ , моноклинные, размер кристалла  $0.187 \times 0.163 \times 0.044 \text{ мм}^3$ ,  $M$  409.57 г моль $^{-1}$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z$  4,  $a$  27.81(3) Å,  $b$  8.946(10) Å,  $c$  10.114(12) Å,  $\beta$  97.14(2)°,  $V$  2497(5) Å $^3$ ,  $d_{\text{выч}}$  1.089 г см $^{-3}$ ,  $\mu$  0.133 мм $^{-1}$ , собрано всего 35197 отражений, пределы индексов интервалов  $-36 \leq h \leq 37$ ,  $-11 \leq k \leq 12$ ,  $-13 \leq l \leq 12$ , пределы угла  $\theta$ : от  $2.214^\circ$  до  $29.246^\circ$ , независимых отражений 6692 ( $R_{\text{int}}$  0.4884) и 1362 наблюдаемых отражений [ $I \geq 2\sigma(I)$ ], 251 параметр уточнения,  $R_1$  0.2011,  $wR_2$  0.3362, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.284 (–0.472) еÅ $^{-3}$ ,  $GoF$  1.026.

**Бутил{[гексадецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (4).** Выход 75%, белый поро-

шок, т.пл. 87°C. ИК спектр (пленка),  $\text{cm}^{-1}$ : 1039 (P–O–C), 1242 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.86 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8 Гц], 0.89 т [3H,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Гц], 1.23–1.72 м [32H,  $(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 3.37 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.52 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  8.9 Гц), 3.64 т (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц), 3.67–3.96 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.75 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ], 14.08 [ $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ], 18.95, 22.64, 23.04, 26.19, 29.19, 29.31, 29.36, 29.42, 29.54, 29.60, 29.64, 31.87, 32.95, 33.01 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 52.80 д [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  2.8 Гц], 60.39 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  124.1 Гц), 64.60 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.0 Гц), 66.95 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропанол-2):  $\delta$ , м.д.: 4.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 420.3611 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{P}^+$ .  $M$  420.3607.

**Бутил{октадецил(диметил)аммоний}метилфосфона (5).** Выход 72%, белый порошок, т.пл. 92°C. ИК спектр (пленка),  $\text{cm}^{-1}$ : 1040 (P–O–C), 1243 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.87 т [3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Гц], 0.89 т [3H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Гц], 1.23–1.72 м [36H,  $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 3.36 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 3.52 д (2H,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  7.8 Гц), 3.61 т (2H,  $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.8 Гц), 3.64–3.95 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.75 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ ], 14.08 [ $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ], 18.96, 22.64, 23.04, 26.19, 29.19, 29.31, 29.37, 29.43, 29.55, 29.61, 29.65, 31.87 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 52.81 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 60.41 д ( $\text{NCH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  123.3 Гц), 64.55 д ( $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.0 Гц), 66.94 д ( $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (пропанол-2): д, м.д.: 4.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 448.3924 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{55}\text{NO}_3\text{P}^+$ .  $M$  448.3920.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По трехстадийной методике синтеза получен новый ряд фосфорилированных бетаинов **1–5**, содержащих бутильный заместитель у атома фосфора и высшие алкильные заместители у атома азота от  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$  до  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ , которые представляют интерес как эффективные антимикробные агенты. Все полученные соединения были протестированы на наличие биологической активности к патогенным музейным штаммам микроорганизмов человека и животных. Установлена средняя антибактериальная активность соединений **1** и **2** по отношению

к *B. cereus* и *S. aureus*. Показано, что введение гекса- и октадецильных заместителей к атому азота в остов аминофосфабетаина приводит к снижению активности молекулы.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Ившин Камилль Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-7977>

Шулаева Марина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2126>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trippett S., Walker D.M. *J. Chem. Soc.* **1961**, 246, 1266–1272. doi 10.1039/JR9610001266
2. Gross H., Costisella B., Bürger W. *J. Prakt. Chem.* **1969**, 311, 563–570. doi 10.1002/prac.19693110405
3. Giersberg J., Kollmeier H. Пат. 4983750 (1991). США. *С.А.* **1991**, 558, 134000
4. Gallot B., Germanaud L., Chevalier, Y., Le Perche P. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, 121, 522–530.
5. Jiang X., Chen, Q., Lin S., Shen J. *J. Wuhan Univer. Technol.-Mater. Sci. Ed.* **2010**, 25, 969–974. doi 10.1007/s11595-010-0131-y
6. Hamaide T., Germanaud L., Perchec P.L. *Makromol. Chem.* **1986**, 187, 1097–1107. doi 10.1002/MACP.1986.021870506
7. Grigoriev E.V., Yashina N.S., Petrosyan V.S., Pellerito L., Gianguzza A., Pellerito A., Avtomonov E.V., Lorberth J., Prischenko A.A., Livantsov M.V. *J.*

- Organometal. Chem.* **1999**, 577, 113–119. doi 10.1016/S0022-328X(98)01033-X
8. Bureš F. *Top. Cur. Chem.* **2019**, 377, 1–21. doi 10.1007/s41061-019-0239-2
  9. Badura A., Kryszewski J., Nowaczyk A., Bucinski A. *Arab. J. Chem.* **2021**, 14, 103233–103242. doi 10.1016/j.arabjc.2021.103233
  10. Li Z., Liu H., Xu X., Ma L., Shang S., Song Z. *Mater. Des.* **2020**, 189, 108493–108501. doi 10.1016/j.matdes.2020.108493
  11. Morandini A., Spadati E., Leonetti B., Sole R., Gatto V., Rizzolio F., Beghetto V. *R. Soc. Chem.* **2021**, 11, 28092–28096. doi 10.1039/d1ra03455c
  12. 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**, 22, 11299. doi 10.3390/ijms222011299
  13. Davletshina N., Khabibullina A., Ushakova J. *J. Organomet. Chem.* **2020**, 916, 121267. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121267
  14. Davletshina N., Khabibullina A., Davletshin R., Ivshin K., Kataeva O., Cherkasova R. *J. Organomet. Chem.* **2021**, 951, 121996. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121996
  15. 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
  16. 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**, 32, 180–182. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
  17. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
  18. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

## Synthesis and Biological Activity of Aminophosphobetaines with Long-chain Substitutes at the Nitrogen Atom

R. R. Davletshin<sup>a,\*</sup>, A. M. Gayneev<sup>a</sup>, N. V. Davletshina<sup>a</sup>, I. V. Galkina<sup>a</sup>,  
K. A. Ivshin<sup>a</sup>, and M. P. Shulaeva<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, A. M. Butlerov Institute of Chemistry,  
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

<sup>b</sup> Kazan State Medical Academy, ul. Butlerova, 36, Kazan, 420012 Russia

\*e-mail: alchemy-rus@yandex.ru

Received May 25, 2022; revised June 20, 2022; accepted June 22, 2022

Aminophosphobetaines containing higher alkyl substituents at the nitrogen atom were obtained by a three-stage synthesis procedure. The structure of the compounds was proved by physical research methods: IR and NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. All compounds obtained demonstrate moderate antimicrobial activity against bacterial strains *B.cereus*, *S.aureus*, as well as fungi *Candida albicans*.

**Keywords:** synthesis, biological activity, X-ray diffraction analysis, aminophosphobetaine