

УДК 547.1'1

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИТИОФОСФОРНЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С (S)-(–)-НИКОТИНОМ

© 2022 г. И. С. Низамов*, И. Д. Тимушев, И. Д. Низамов, Е. С. Кобелева, Р. А. Черкасов

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: isnizamov@mail.ru

Поступила в редакцию 23.05.2022 г.

После доработки 18.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

Циклические дитиофосфорные кислоты на основе (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартрата, 2,3-дигидрокси-нафталина, 2,2'-дигидроксибифенила и рацемического 1,1'-би(2-нафтола) реагируют с (S)-(–)-никотином с образованием 5-(пиридин)-1-метилпирролидиний дитиофосфатов, обладающих высокой антимикробной активностью по отношению к *Bacillus cereus* и *Candida albicans*.

Ключевые слова: дитиофосфорные кислоты, никотин, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749222080067, **EDN:** DBQWZV

ВВЕДЕНИЕ

Алкалоиды привлекают внимание исследователей во многих мировых научных центрах в качестве строительных блоков в синтезе биоактивных веществ [1]. Среди пиридиновых алкалоидов наиболее перспективными структурами для создания антимикробных препаратов нового поколения являются витамин В₃ (никотиновая кислота и никотинамид) и (S)-(–)-никотин [2]. Производные витаминов В₃ и В₆, обладающие антибиотическими свойствами, представляют значительный интерес для лечения распространенных и опасных для жизни вирусных и микробных инфекций, которые характеризуются резистентностью к существующим лекарственным препаратам [3, 4]. Выявлена антибактериальная активность новых гидразидов никотиновой кислоты [5], оснований Шиффа из никотиновой кислоты и их металлокомплексов [6]. Гидразиды изоникотиновой кислоты наряду с антибактериальной активностью проявляют антимикобактериальное и противовирусное действие [7]. Никотиновая кислота в растениях *Nicotiana tabacum* и *Nicotiana rustica* выступает предше-

ственниками (S)-(–)-никотина, который наряду со структурно связанными норникотином, анабазином и анабастином являются основными алкалоидами табака [8, 9]. Эти алкалоиды содержат 3-пиридиловое кольцо, при этом (S)-(–)-никотин имеет 1-метил-2-пирролидинильный заместитель. В молекуле (S)-(–)-никотина атом углерода С⁵ является асимметрическим, причем имеются два атома азота различной природы. Из приведенных выше четырех алкалоидов биосинтез только никотина происходит в 2'-*S*-хиральной форме, тогда как другие три алкалоида представлены как в 2'-*S*-, так и в 2'-*R*-формах в различных соотношениях энантиомеров. Фторированные производные никотина обладают противотуберкулезной активностью, причем 3-[5-(3-фторфенил)никотиноил]-1-метилпирролидин-2-он подавляет *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37Rv) при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 1 мкг/мл [10]. *N*-Метилпирролидиновые производные никотина обладают свойствами, необходимыми для лечения когнитивных, неврологических и психических расстройств, которые характеризуются пониженной холинэргической функцией у людей и млекопита-

ющих [11]. Никотин стимулирует фосфорилирование специфических протеинов с молекулярными массами 60000–95000 ньютон в бычьих культурах клеток с выделением катехоламина [12]. Никотин и 3-фенилпиридин предложены для применения в качестве добавок при получении сополимеров хитозана в качестве пленочных биосенсоров [13]. Известно, что нейротоксикант никотин действует на рецепторы постсинаптических мембран нейронов [14].

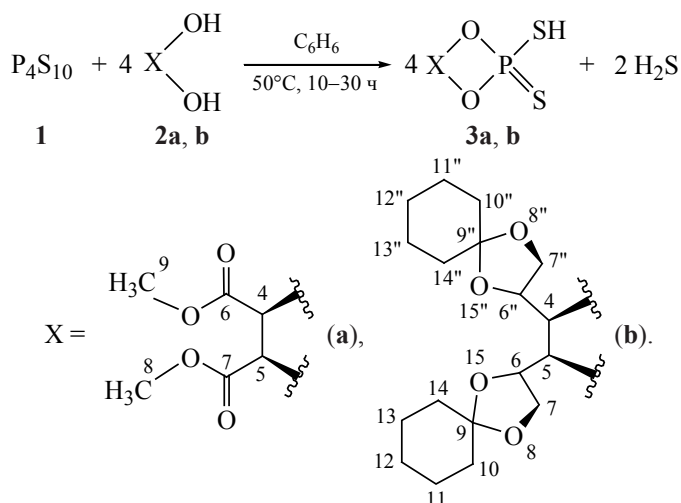
Большинство производных пиридиновых алкалоидов обладает ковалентным строением. Значительно меньшее внимание получили ионные структуры на основе биоактивных производных пиридиновых алкалоидов. Так, натриевая соль никотиновой кислоты ингибирует холестеролевый атеросклероз [15]. Соли дитиофосфорных кислот на основе пиридиновых алкалоидов, обладающие свойствами ионных жидкостей, проявляют высокую антимикробную активность [16, 17]. При этом хиральные дитиофосфорные кислоты циклического строения в реакции с (*S*)-(-)-никотином ранее не вводились. Между тем, в этих реакциях можно ожидать образования новых биоактивных ионных структур с хиральными центрами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методы синтеза циклических дитиофосфорных кислот разработаны в 1970–80-х годах, обобщенные в монографии [18], и основаны на реакции тетрафосфордекасульфида с алифатическими диолами или гидроксифенолами различного стро-

ения, бисфенолами, бинафтолами и им подобными соединениями [19, 20]. Биологическая активность циклических дитиофосфорных кислот мало изучена. Сообщается об их применении в качестве гермицидов [20]. Наше исследование направлено на синтез новых производных циклических дитиофосфорных кислот ионной структуры, обладающих антимикробной активностью. Хиральным дитиофосфорным кислотам циклического строения на основе энантимерно чистых гликолей уделялось недостаточное внимание. Между тем энантимерно чистые алифатические диолы, в том числе природного происхождения, например, такие как (*S*),(*R**,*R**)-2,2'-(1,2-этандиндиимино)-ди(1-бутанол), (гидрохлорид этамбутола), применяемый в качестве противотуберкулезного препарата [21], *транс*-9,10-дигидро-9,10-этантрацен-11,12-диметанол, (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтарtrat, *E*-пинандиол-3,4, *D*-1-ацетоксиглицерин, частично защищенные моносахариды и т.п. могут стать основой для дизайна новых циклических структур в ряду дитиофосфорных кислот. Среди них оптически активные (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтарtrat **2a** и 1,2:5,6-ди-*O*-циклогексиден-*D*-маннит **2b** (последний представляет собой частично защищенное производное *D*-маннита, в котором две гидроксильные группы у атомов C⁴ и C⁵ остаются свободными) мы ввели в реакцию с тетрафосфордекасульфидом **1** в мольном соотношении 4:1 в бензоле при продолжительном нагревании (30 ч для гликоля **2a**) и (10 ч для диола **2b**) при 50°C (схема 1).

Схема 1



В данной реакции образуются 2-меркапто-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диметилдикарбоксилат-2-сульфид **3a** и 2,2'-(2-меркапто-2-сульфидо-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диил)бис-1,4-диоксаспиро[4.5]декан **3b**. Дитиокислоты **3a** и **b** являются оптически активными. В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ в бензоле дитиокислоты **3a** на основе тартрата **2a** сигнал (103.9 м.д.) значительно смещен в слабое поле по сравнению с алифатическими дитиофосфорными кислотами (как правило, в области 83–86 м.д. [22]), что, по-видимому, обусловлено электроноакцепторными свойствами двух карбоксилатных групп. В отличие от этого дитиокислота **3b** на основе производного маннита **2b** спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ в C_6H_6 дает два сигнала при 103.7 и 101.9 м.д. в соотношении 1:0.9. Слабая полоса поглощения в области 2518–2502 cm^{-1} в ИК спектрах дитиокислот **3a** и **b** относится к валентным колебаниям связи S–H аналогично данным других дитиофосфорных кислот [23]. В ИК спектре соединения **3a** характеристическая сильная полоса поглощения валентных колебаний связей в группе O=C–O находится при 1748 cm^{-1} .

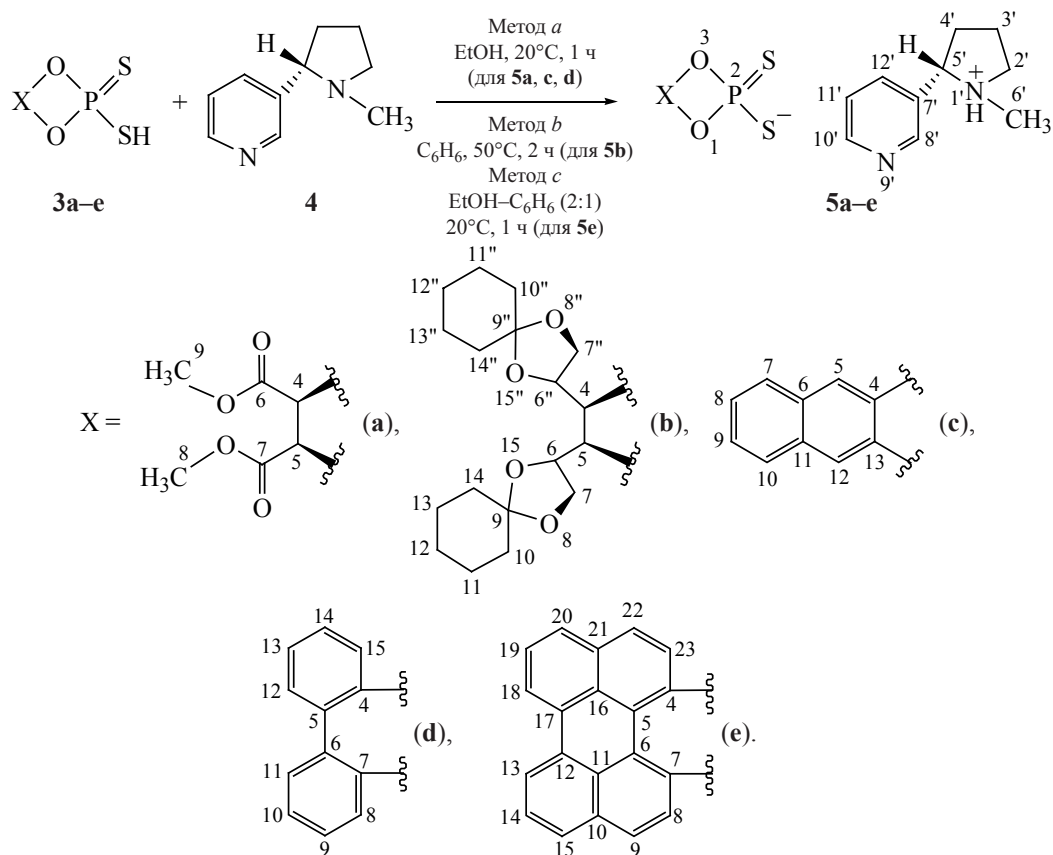
Принимая во внимание, что циклические дитиофосфорные кислоты – довольно сильные органические кислоты (рKa 2.65–2.67 [19]), можно ожидать, что они будут давать соли не только с аммиаком и аминами как в работе [19], но и с азотистыми органическими гетероциклическими соединениями, в том числе природного происхождения, в которых основность атомов азота может быть невысокой. Для синтеза солей из (S)-(-)-никотина мы решили использовать не только оптически активные циклические дитиофосфорные кислоты **3a** и **b**, но и дитиокислоты **3c–e**, полученные из 2,3-дигидроксиафталина, 2,2'-дигидроксибифенила и рацемического 1,1'-би(2-нафтола) по методу [18]. Установлено, что дитиокислоты **3a–e** реагируют с (S)-(-)-никотином **4** с образованием 5-(пиридин)-1-метилпирролидиний дитиофосфатов **5a–e** (схема 2).

В молекуле (S)-(-)-никотина **4** пирролидиновый атом азота как алифатический третичный амин проявляет более высокие основные свойства по сравнению с пиридиновым азотом. Соли **5a**, **c** и **d** образуются в этаноле при комнатной температуре в течение 1 ч. Соль **5b** на основе маннита

2b синтезировали в бензоле при 50°C в течение 2 ч. Для проведения синтеза соединения **5e** использовали смесь $\text{EtOH}-\text{C}_6\text{H}_6$ в соотношении 2:1, что обусловлено низкой растворимостью дитиокислоты **3e** на основе 1,1'-би(2-нафтола) в этаноле, при этом дитиокислота **3e** в бензоле лучше растворяется, но без этанола реакция с (S)-(-)-никотином **4** не протекает. Выходы солей достигают 80–93%. Полученные соли сохраняют оптическую активность, для соединений **5b–e** определены величины удельного оптического вращения. Химические сдвиги солей **5a–e** в спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ в этаноле, бензоле или их смеси смещены на 30–40 м.д. в слабое поле (130–133 м.д.) по сравнению с исходными дитиокислотами **3a–e** (91–104 м.д.). В ИК спектрах солей **5a–e** полосы поглощения валентных колебаний связи S–H в области 2520–2500 cm^{-1} , характерные для исходных дитиокислот **3a–e**, не наблюдаются. Существенных изменений в положении полосы поглощения группы O=C–O соли **5a** на основе тартрата (1754 cm^{-1}) относительно исходной дитиокислоты **3a** (1748 cm^{-1}) не происходит. В спектрах ЯМР ^1H протоны метильного заместителя NC^6H_3 у пирролидинового атома азота в катионе солей **5a–e** проявляются в виде синглета в области 2.45–2.53 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соли **5b** в ацетоне- d_6 атомы углерода пиридинового цикла катиона дают характерный набор сигналов в слабом поле, а именно, при 125.0 м.д. имеется дублет дублетов от атома C^{11}H (J 164.3, 164.0 Гц), дублет дублетов при 137.0 м.д. от атома C^{12}H (J 162.5, 162.1 Гц), дублет при 151.1 м.д. от атома C^{10}H (J 182.3 Гц) и дублет при 151.4 м.д. от атома C^8H (J 177.2 Гц).

Дитиокислоты **3d** и **e** и полученные из них пирролидиний дитиофосфаты **5d** и **e**, а также соль **5b** испытаны на бактерицидную и фунгицидную активность гелем-диффузионным методом с 1%-ными растворами соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО) [24] на микроорганизмах *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и *Candida albicans* (ATCC 885-653) (см. таблицу). Контролями служили 1%-ные растворы антибиотика цефазолина и фунгицида триконазола в ДМСО. Установлено, что практически все испытанные соединения по фунгицидному действию на *Candida albicans* (15–28 мм зоны задержки роста мицелия) превосходят триконазол (22 мм). Наибольшую

Схема 2



бактерицидную активность (25 мм) проявила дитиокислота **3e**, полученная из 1,1'-би(2-нафта), что не уступает бактерицидному действию цефазолина (25 мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (Швейцария) (400–4000 см⁻¹)

Антимикробная активность циклических дитиофосфорных кислот и 5-(пиридин)-1-метилпирролидиний дитиофосфатов^a

в таблетках КВг или тонком слое. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц) и Bruker Avance (III) 400 (400 МГц) (Швейцария) в CD₃OD с добавлением CCl₄ или в ацетоне-d₆. Спектры ЯМР ¹³C{¹H} и ¹³C получены на приборе Bruker Avance-400 (100.6 МГц) в CD₃OD с добавлением CCl₄ или в ацетоне-d₆. Спектры ЯМР ³¹P{¹H} сняты на при-

Соединение	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
5b	15	10	13
3d	15	14	28
5d	10	8	15
3e	25	23	25
5e	21	16	18
Цефазолин, 1%	25	38	13
Тритиконазол, 1%	–	–	22

^a 1% растворы в ДМСО, зона задержки роста микроорганизмов, мм

боре Bruker Avance-400 (161.98 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H_3PO_4) в этаноле, бензоле или их смеси. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer instruments 341 (США) (натрий-галогеновая лампа, длина волны 589 нм, длина пробега луча 55 мм в кварцевой кювете), что представлено в виде удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ [град $g^{-1} cm^2$]. Элементный анализ на содержание углерода, водорода, азота и серы проведен на приборе EuroEA3000 CHNS-O Analyzer (EuroVector S.p.A.) (Италия). Содержание фосфора определено методом пиролиза на несерийном приборе. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA9000 (Великобритания).

(S)-(-)-Никотин (чистота 99%) приобретен в фирме Acros Organics, 1,2:5,6-ди-О-циклогексиден-Д-маннит (98%) – в фирме Sigma-Aldrich, (2S,3S)-(+)-диметилтарtrat (99%), 2,3-дигидрокси-нафталин (98%), 2,2'-дигидроксибифенил (99%) и *rac*-1,1'-би(2-нафтол) – в фирме Alfa Aesar. Этанол и бензол очищены и осушены по известным методикам [25], они имели константы, соответствующие литературным данным [25].

2-Меркапто-1,3,2-диоксафосфо-лан-4,5-диметилдикарбоксилат-2-сульфид (3a) (общая методика). К раствору 6.2 г (13.9 ммоль) (2S,3S)-(+)-диметилтарtrата **2a** в 60 мл безводного C_6H_6 при 20°C в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли порциями 10.0 г (56.2 ммоль) сульфида **1**. Суспензию нагревали при перемешивании при 50°C в течение 30 ч и фильтровали. Фильтрат упаривали 1 ч при 40°C при 0.5 мм рт.ст. и при 0.02 мм рт.ст. при 40°C в течение 1 ч. В остатке получено 10.1 г (66%) густой жидкости, $[\alpha]_D^{20}$ –9.2 (*c* 1.04, ацетон). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3473 с.о.ш (O–H), 2958 с, 2854 сл $\nu_{as,s}(CH_3)$, $\nu_{as,s}(CH_2)$, 2518 сл (S–H), 1748 о.с (O=C–O), 1439 с $\delta_{as}(CH_3)$, 1088 с (PO–C), 979 с (O–C, OC–C), 705 ср (P=S), 601 ср (P–S). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.80 с (6H, OC^8H_3 , OC^9H_3), 4.05 уш.с (1H, PSH), 5.16 д (2H, POC^4H , POC^5H , $^3J_{PH}$ 15.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) (в круглых скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР $^{13}C\{^1H\}$), δ , м.д.: 53.0 к (с) (OC^8H_3 , OC^9H_3 , $^1J_{CH}$ 148.2 Гц), 71.6 д.д (д) (POC^4H , POC^5H , $^2J_{CP}$ 8.1, $^1J_{CH}$ 150.8 Гц), 171.9 с (с) ($OC^6=O$, $OC^7=O$). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 103.9. Найдено, %: С 26.66; Н 3.02; Р 11.07;

S 23.87. $C_6H_9O_6PS_2$. Вычислено, %: С 26.47; Н 3.33; Р 11.38; S 23.56.

2,2'-(2-Меркапто-2-сульфи-до-1,3,2-диоксафосфо-лан-4,5-диил)бис-1,4-диокса-спиро[4.5]декан (3b) получен аналогично из 0.72 г (1.62 ммоль) сульфида **1** и 2.22 г (6.48 ммоль) маннита **2b** в течение 10 ч, выход 1.7 г (61%), густая жидкость, $[\alpha]_D^{20}$ +14.0 (*c* 0.94, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3430 с.о.ш (O–H), 2938 с, 2862 с $\nu_{as,s}(CH_3)$, $\nu_{as,s}(CH_2)$, 2502 сл (S–H), 1449 с $\delta_{as}(CH_3)$, 1367 с $\delta_s(CH_3)$, 1044 с (PO–C), 927 с (O–C, OC–C), 680 ср (P=S), 584 ср (P–S). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 103.7 и 101.9 (1:0.9). Найдено, %: С 49.77; Н 6.66; Р 6.87; S 14.98. $C_{18}H_{29}O_6PS_2$. Вычислено, %: С 49.53; Н 6.70; Р 7.10; S 14.69.

Меркаптонафто[2,3-*d*]-1,3,2-диоксафосфо-лан-2-сульфид (3c) получен в реакции сульфида **1** с 2,3-дигидрокси-нафталином в *n*-ксилоле при 140°C в течение 5 ч по методу [18], выход 71%, желтые кристаллы, т.пл. 88–89°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2560 сл (S–H), 742 ср (P=S), 546 ср (P–S). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 99.9.

6-Меркаптодибензо[*d,f*]-1,3,2-диоксафосфе-пин-6-сульфид (3d) получен в реакции сульфида **1** с 2,2'-дигидроксибифенилом в *n*-ксилоле при 120°C в течение 4 ч по методу [18], выход 75%, желтые кристаллы, т.пл. 63°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2545 сл, 2519 сл (S–H), 747 с (P=S), 543 ср (P–S). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 91.1.

4-Меркаптодинафто[2,1-*d*:1',2'-*l*][1,3,2]диоксафосфепин-4-сульфид (3e) получен в реакции сульфида **1** с 2,2'-дигидроксибифенилом в *n*-ксилоле при 120°C в течение 3.5 ч по методу [18], выход 76%, желтые кристаллы, т.пл. 118–119°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2479 сл (S–H), 718 с (P=S), 569 ср (P–S). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (C_6H_6), δ , м.д.: 97.0.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 2-меркапто-1,3,2-диоксафосфо-лан-4,5-диметилдикарбоксилат-2-сульфид (5a) (общая методика). *a*. К раствору 0.4 г (1.47 ммоль) дитиокислоты **3a** в 10 мл сухого EtOH при 20°C в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли порциями 0.24 г (1.47 ммоль) никотина **4**. Смесь перемешивали 1 ч при 20°C и фильтровали. Фильтрат упаривали 1 ч в вакууме (0.5 мм рт.ст.) при 40°C и 1 ч при

0.02 мм рт.ст. (40°C). Выход 0.55 г (86%). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3311 с.о.ш (NH^+), 2954 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1754 о.с ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1597 сл, 1581 сл ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1436 с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1091 о.с ($\text{PO}-\text{C}$), 706 о.с ($\text{P}=\text{S}$), 627 ср ($\text{P}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CCl}_4$, 1:1), δ , м.д.: 2.08–2.06 м (2H , H^3), 2.37–2.44 м (2H , H^4), 2.53 с (3H , H^6), 2.88–3.02 м (2H , H^3), 3.32–3.34 м (2H , H^2), 3.66 с (1H , H^5), 3.808 с (3H , OH^8 , OH^9), 3.814 с (3H , OH^8 , OH^9), 5.3599 д (2H , POH^4 , POH^5 , $^3J_{\text{PH}} 15.0$ Гц), 5.3656 д (2H , POH^4 , POH^5 , $^3J_{\text{PH}} 15.0$ Гц), 7.49 д (1H , H^{11} , $^3J 6.1$ Гц), 7.50 д (1H , H^{11} , $^3J 6.0$ Гц), 8.04 д (1H , H^{12} , $^3J 7.9$ Гц), 8.54 д (1H , H^{10} , $^3J 4.8$ Гц), 8.63 с (1H , H^8). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (EtOH), δ , м.д.: 132.8. Найдено, %: С 44.49; Н 5.22; N 6.20; P 7.01; S 14.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}_2$. Вычислено, %: С 44.23; Н 5.34; N 6.45; P 7.13; S 14.76.

Соединения **5c** и **d** получали аналогично (метод *a*), соль **5b** синтезировали в бензоле при 50°C в течение 2 ч (метод *b*), соединение **5e** – в смеси $\text{EtOH}-\text{C}_6\text{H}_6$ в соотношении 1:1 (метод *c*).

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 2,2'-(2-меркапто-2-сульфидо-1,3,2-диоксафосфофан-4,5-диил)бис-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (5b). Выход 0.38 г (93%), низкоплавкое белое вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -14.3$ (*c* 1.00, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3321 сл.ш (NH^+), 2936 о.с, 2861 с, 2779 ср $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1593 сл, 1576 сл ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1449 с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1366 ср $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 1045 с ($\text{PO}-\text{C}$), 927 с ($\text{O}-\text{C}$, $\text{OC}-\text{C}$), 689 ср ($\text{P}=\text{S}$), 627 ср ($\text{P}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.36–1.44 м (8H , H^{10} , $\text{H}^{10''}$, H^{14} , $\text{H}^{14''}$), 1.55–1.59 м (8H , H^{11} , $\text{H}^{11''}$, H^{13} , $\text{H}^{13''}$), 1.59–1.61 м (8H , H^{11} , $\text{H}^{11''}$, H^{13} , $\text{H}^{13''}$), 1.62–1.65 м (4H , H^{12} , $\text{H}^{12''}$), 2.09–2.11 м (2H , H^3), 2.38–2.42 м (2H , H^4), 2.45 с (3H , H^6), 3.59–3.68 м (2H , H^2 , 1H , H^5), 3.94 д (4H , H^7 , $\text{H}^{7''}$, $^3J 5.8$ Гц), 3.96 д (4H , H^7 , $\text{H}^{7''}$, $^3J 5.7$ Гц), 4.08 д (2H , H^6 , $\text{H}^{6''}$, $^3J 6.4$ Гц), 4.10 д (2H , H^6 , $\text{H}^{6''}$, $^3J 6.4$ Гц), 4.12–4.23 м (2H , H^4 , H^5), 7.40 д (1H , H^{11} , $^3J 7.8$ Гц), 7.41 д (1H , H^{11} , $^3J 7.8$ Гц), 8.00 д (1H , H^{12} , $^3J 7.6$ Гц), 8.555 д (1H , H^{10} , $^3J 4.7$ Гц), 8.558 д (1H , H^{10} , $^3J 4.7$ Гц), 8.68 с (1H , H^8). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-*d*₆) (в круглых скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), δ , м.д.: 22.9 т (с) (C^3 , $J 133.9$ Гц), 24.9 т (с) (C^{11} , $\text{C}^{11''}$, C^{13} , $\text{C}^{13''}$, $J 125.8$ Гц), 25.0 т (с) (C^{11} , $\text{C}^{11''}$, C^{13} , $\text{C}^{13''}$, $J 123.3$ Гц), 25.2 т (с) (C^{11} , $\text{C}^{11''}$, C^{13} , $\text{C}^{13''}$, $J 122.5$ Гц), 26.1 т (с) (C^{12} , $\text{C}^{12''}$, $J 122.5$ Гц),

26.3 т (с) (C^{12} , $\text{C}^{12''}$, $J 122.5$ Гц), 36.0 т (с) (C^{10} , $\text{C}^{10''}$, $J 131.7$ Гц), 37.4 т (с) (C^4 , $J 127.6$ Гц), 38.3 т (с) (C^{14} , $\text{C}^{14''}$, $J 128.4$ Гц), 39.7 к (с) (NC^6 , $J 138.7$ Гц), 57.3 т (с) (C^2 , $J 141.2$ Гц), 66.9 т (с) (OC^7 , $\text{OC}^{7''}$, $J 147.5$ Гц), 70.3 д (с) (C^5 , $J 138.7$ Гц), 77.5 д (м) (OC^4 , POC^5 , $J 149.3$ Гц), 80.6 д (с) (OC^6 , $\text{OC}^{6''}$, $J 150.8$ Гц), 110.9 с (с) (C^9 , $\text{C}^{9''}$), 125.0 д.д (с) (C^{11} , $J 164.3$, 164.0 Гц), 134.5 с (с) (C^9), 137.0 д.д (с) (C^{12} , $J 162.5$, 162.1 Гц), 151.1 д (м) (C^{10} , $J 182.3$ Гц), 151.4 д (м) (C^8 , $J 177.2$ Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (EtOH), δ , м.д.: 130.3. Найдено, %: С 56.43; Н 7.21; N 4.43; P 5.01; S 10.98. $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}_2$. Вычислено, %: С 56.17; Н 7.24; N 4.68; P 5.17; S 10.71.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 2-меркаптонафто[2,3-*d*]-1,3,2-диоксафосфофан-2-сульфид (5c). Выход 0.6 г (87%), желтые кристаллы, т.пл. 88–89°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -9.2$ (*c* 1.00, EtOH). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3199 с.ш (NH^+), 3075 сл ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2974 ср, 2889 ср $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1621 ср, 1605 ср, 1565 с ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1465 о.с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1316 ср $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 1059 о.с ($\text{PO}-\text{C}$), 928 ср ($\text{O}-\text{C}$, $\text{OC}-\text{C}$), 673 ср ($\text{P}=\text{S}$), 522 сл ($\text{P}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CCl}_4$, 1:1), δ , м.д.: 2.10–2.17 м (2H , H^3), 2.30–2.37 м (2H , H^4), 2.47 с (3H , H^6), 2.87–2.93 м (2H , H^2), 3.87–3.94 м (1H , H^5), 7.148 д (1H , H^{11}H , $^3J 6.1$ Гц), 7.155 д (1H , H^{11} , $^3J 6.1$ Гц), 7.335 д (2H , H^8 , H^9 , $^3J 4.9$ Гц), 7.355 д (2H , H^8 , H^9 , $^3J 5.0$ Гц), 7.52–7.54 м (1H , H^{12}), 7.57 с (2H , H^5H , H^{12}), 7.947–7.954 м (2H , H^7 , H^{10}), 7.965–7.974 м (2H , H^7 , H^{10}), 8.49 д (1H , H^{10} , $^3J 4.9$ Гц), 8.50 д (1H , H^{10} , $^3J 4.9$ Гц), 8.54 с (1H , H^8), 8.55 с (1H , H^8). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (EtOH), δ , м.д.: 139.4. Найдено, %: С 57.35; Н 5.12; N 6.42; P 7.22; S 15.64. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}_2$. Вычислено, %: С 57.67; Н 5.08; N 6.73; P 7.44; S 15.40.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 6-меркаптодибензо[*d,f*]-1,3,2-диоксафосфефин-6-сульфид (5d). Выход 0.37 г (80%), низкоплавкое белое вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.3$ (*c* 1.00, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3355 с.ш (NH^+), 3063 сл ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2972 с $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$, 1600 сл, 1563 сл ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1434 с $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 1384 ср $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 1044 о.с ($\text{PO}-\text{C}$), 946 ср ($\text{O}-\text{C}$, $\text{OC}-\text{C}$), 699 о.с ($\text{P}=\text{S}$), 566 ср ($\text{P}-\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CCl}_4$, 1:1) (в круглых скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), δ , м.д.: 21.4 т (с) (C^3 , $J 137.4$ Гц), 30.8 т (с) (C^4 , $J 136.9$ Гц), 38.0 к (с) (NC^6 , $J 144.3$ Гц), 63.1 т (с) (C^2 , $J 142.1$ Гц), 72.4 д (с)

(C⁵, J 140.1 Гц), 120.0 д (с) (C¹¹, J 161.2 Гц), 122.8 д (с) (C⁸, C¹⁵, J 161.4 Гц), 124.5 два д (с) (C¹⁰, C¹³, J 167.0, 166.7 Гц), 124.9 д (с) (C¹⁰, C¹³, J 161.4 Гц), 128.7 два д (с) (C¹¹, C¹², J 160.0, 160.0 Гц), 129.0 два д (с) (C¹¹, C¹², J 159.0, 159.0 Гц), 130.7 д (с) (C⁹, C¹⁴, J 164.0 Гц), 131.4 д (с) (C¹², J 164.0 Гц), 137.0 с (с) (C⁷), 149.6 д (с) (C¹⁰, J 134.3 Гц), 150.3 с (с) (C⁴, C⁷), 150.4 д (с) (C⁸, J 135.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (EtOH) δ, м.д.: 132.4. Найдено, %: С 59.88; Н 5.20; N 6.21; Р 6.75; S 14.76. C₂₂H₂₃N₂O₂PS₂. Вычислено, %: С 59.71; Н 5.24; N 6.33; Р 7.00; S 14.49.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 4-меркаптодинафто[2,1-d:1',2'-l][1,3,2]диоксафосфин-4-сульфид (5e). Выход 0.57 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 123–125°C, [α]_D²⁰ –0.5 (с 1.00, EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3366 с.ш (NH⁺), 3054 сл (=C–H, Ar), 2972 с ν_{as,s}(CH₃), ν_{as,s}(CH₂), 1620 сл, 1586 сл (C=C, Ar), 1432 с δ_{as}(CH₃), 1325 ср δ_s(CH₃), 1046 с (PO–C), 947 о.с (O–C, OC–C), 685 о.с (P=S), 570 ср (P–S). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD–CCl₄, 1:1), δ, м.д.: 1.24–1.38 м (2H, H³), 2.06–2.19 м (2H, H⁴), 2.31–2.40 м (2H, H³), 2.51 с (3H, H⁶), 3.32–3.35 м (2H, H²), 3.54 с (1H, H⁵), 7.52 д (1H, H¹⁴, 1H, H¹⁹, ³J 5.1 Гц), 7.29 д (1H, H¹⁴, 1H, H¹⁹, ³J 8.8 Гц), 7.38 д (1H, H⁸, 1H, H²³, ³J 8.4 Гц), 7.42 д (1H, H⁸, 1H, H²³, ³J 7.6 Гц), 7.530 д (1H, H¹², 1H, H¹⁷, ³J 8.8 Гц), 7.533 д (1H, H¹², 1H, H¹⁷, ³J 8.8 Гц), 7.82 д (1H, H¹², ³J 7.9 Гц), 7.85 д (1H, H¹², ³J 8.8 Гц), 7.92 д (1H, H⁹, 1H, H²², ³J 6.1 Гц), 7.96 д (1H, H⁹, 1H, H²², ³J 5.7 Гц), 7.986–8.007 м (1H, H¹⁵, 1H, H²⁰), 8.551 д (1H, H¹⁰, ³J 5.0 Гц), 8.555 д (1H, H¹⁰, ³J 4.9 Гц), 8.574 с (1H, H⁸), 8.579 с (1H, H⁸H). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (EtOH–C₆H₆, 2:1), δ, м.д.: 132.4. Найдено, %: С 66.17; Н 5.19; N 5.22; Р 5.47; S 12.06. C₃₀H₂₇N₂O₂PS₂. Вычислено, %: С 66.40; Н 5.02; N 5.16; Р 5.71; S 11.82.

Исследование антимикробной активности. Музейные штаммы микроорганизмов выращивались в среде Сабуро (Fungi рода *Candida*) и среде Мюллера–Хинтона (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Bacillus cereus*). Точность измерений величин зон задержки роста микрофлоры составляла 0.1 мм. Суточные культуры микроорганизмов отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду (1.5×10⁸ КОЕ/мл). Поверхности питательных сред инокулировали отстандартизо-

ванной культурой, используя тампоны. На поверхности сред, просекали лунки и в каждую лунку вносили каплю исследуемого препарата. На чашке Петри просекали 5 лунок для препаратов и 1 для контроля. Чашки инкубировали при 35°C в течение 24–48 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(S)-(-)-Никотин реагирует с циклическими дитиофосфорными кислотами с повышением координационного числа наиболее основного пирролидинового атома азота с образованием пирролидиниевых солей циклических дитиофосфорных кислот. Испытанные циклические дитиофосфорные кислоты и их пирролидиниевые соли по фунгицидному действию на *Candida albicans* превосходят тритриконазол, а по бактерицидной активности не уступают цефазолину.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.К. Поздееву и М.П. Шулаевой (Казанская государственная медицинская академия) за проведение антимикробных исследований.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федерального исследовательского центра «Казанского научного центра Российской академии наук» за проведенные спектральные исследования и элементный анализ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Тимушев Ильдус Дамирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1685-409X>

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

Черкасов Рафаэль Асхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-9953>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*. Ed. E. Fattorusso, O. Taglialatela-Scafati. Weinheim: Wiley-VCH. **2008**.
2. *Analytical Determination of Nicotine and Related Compounds and their Metabolites*. Ed. J.W. Gorrod, P. Jacob. Amsterdam: Elsevier Science B.V. **1999**.
3. Cushnie T.P.T., Cushnie B., Lamb A.J. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2014**, *44*, 377–386. doi 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001
4. Rice L.B. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, Suppl. 1. S11–S19. doi 10.1016/j.amjmed.2006.03.012
5. Morjan R.Y., Mkadmi 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**, *24*, 5796–5800. doi 10.1016/j.bmcl.2014.10.029
6. Chohan Z.H., Rau A., Noreen S., Scozzafava A., Supuran C.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 101–106. doi 10.1080/14756360290024209
7. Judge V., Narasimhan B., Ahuja M., Sriram D., Yogeewari P., De Clercq E., Pannecouque C., Balzarini J. *Med. Chem.* **2012**, *9*, 53–76. doi 10.1007/s00044-011-9662-9
8. Wei X., Sumithran S.P., Deaciuc A.G., Burton H.R., Bush L.P., Dwoskin L.P., Crooks P.A. *Life Sci.* **2005**, *78*, 495–505. doi 10.1016/j.lfs.2005.09.009
9. Wagner F.F., Comins D.L. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 8065–8082. doi 10.1016/j.tet.2007.04.100
10. Gandhi P.T., Athmaram T.N., Arunkumar G.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1637–1647. doi 10.1016/j.bmc.2016.02.035
11. Lin N.-H. Пат. WO 1994004152A1 (1992). США.
12. Amy C.M., Kirshner N. *J. Neurochem.* **1981**, *36*, 847–854. doi 10.1111/j.1471-4159.1981.tb01671.x
13. Ofoegbu O., Ike D.C., Batiha G.E.-S., Fouad H., Srichana R.S., Nicholls I. *Polymers.* **2021**, *13*, 3363. doi 10.3390/polym13193363
14. Darvas B. *World Crop Pests.* **1997**, *7*, Part B, 165–182. doi 10.1016/S1572-4379(97)80082-6
15. Erickson P.S., Murphy M.R., Clark J.H. *J. Dairy Sci.* **1992**, *75*, 1078–1089. doi 10.3168/jds.S0022-0302(92)77852-7
16. 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**, *25*, 100–109. doi 10.1016/j.bmc.2018.11.017
17. 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**, *32*, 329–334. doi 10.14233/ajchem.2020.22381
18. *Dictionary of Organophosphorus Compounds*. Ed. R.S. Edmundson. London–N.Y.: Chapman and Hall Ltd. **1988**.
19. Chauhan H.P.S., Bhasin C.P., Srivastava G., Mehrotra R.C. *Phosphorus and Sulfur.* **1983**, *15*, 99–104. doi 10.1080/03086648308073283
20. Chen W., Wang M., Ge W. Пат. CN 1154370 (1997). КНР. *C.A.* **1999**, *131*, 351459t.
21. Nitsure A., Patel D., Wairkar S. *Pharm. Develop. Technol.* **2020**, *25*, 376–384. doi 10.1080/10837450.2019.1705487
22. Crutchfield M.M., Dungan C.H., Letcher J.H., Mark V., Van Wazer J.R. *Topics in Phosphorus Chemistry. P31 Nuclear Magnetic Resonance*. Ed. M. Grayson, E.J. Griffith. N.Y.–Wiley and Sons. **1967**, *5*.
23. Шагидуллин Р.Р., Чернова А.В., Виноградова В.С., Мухаметов Ф.С. *Атлас ИК-спектров фосфорорганических соединений (интерпретированные спектрограммы)*. М.: Наука, **1984**.
24. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология*. М.: ГЭОТАР-МЕД, **2001**.
25. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. *Лабораторная техника органической химии*. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, **1966**, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni Technika Organické Chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, **1963**.]

Cyclic Dithiophosphoric Acids in the Reactions with (S)-(-)-Nicotine

I. S. Nizamov*, I. D. Timushev, I. D. Nizamov, Ye. S. Kobeleva, and R. A. Cherkasov

Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

**e-mail: isnizamov@mail.ru*

Received May 23, 2022; revised June 18, 2022; accepted June 23, 2022

Cyclic dithiophosphoric acids on the basis of (2*S*,3*S*)-(+)-dimetyltartrate, 2,3-dihydroxynaphthalene, 2,2'-dihydroxybiphenyl and racemic 1,1'-bi(2-naphthol) react with (S)-(-)-nicotine to form 5-(pyridine)-1-methylpyrrolydinium dithiophosphates possessed high antimicrobial activity against *Bacillus cereus* and *Candida albicans*.

Keywords: dithiophosphoric acids, nicotine, antimicrobial activity