

На правах рукописи

Терехова Наталия Викторовна

**Синтез, химические трансформации и антимикробная активность
2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей**

Специальность 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань -2022

Работа выполнена в лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель: **Кандидат химических наук, доцент
Татаринов Дмитрий Анатольевич**

Официальные
оппоненты: **Дьяконов Владимир Анатольевич,**
доктор химических наук, профессор РАН, ведущий
научный сотрудник Центра коллективного
пользования Института органической химии им. Н.Д.
Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Тришин Юрий Георгиевич,
доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой органической химии Санкт-Петербургского
государственного университета промышленных
технологий и дизайна, г. Санкт-Петербург

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
**«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»**, г. Казань

Защита состоится **7 декабря 2022 года в 14³⁰ часов** на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

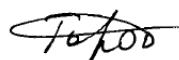
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iopc.ru.

Отзывы на автореферат (в 2-х экземплярах) просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета; e-mail: toropchina@iopc.ru и miropov@iopc.ru.

Автореферат разослан «14» октября 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук



А.В. Торопчина

Общая характеристика работы

Актуальность работы. В последние годы всё больше внимания уделяется фосфониевым солям как многообещающему классу потенциальных антимикробных агентов. Данный класс соединений представляется перспективным для исследования по нескольким причинам: положительный заряд на атоме фосфора позволяет обеспечить направленное взаимодействие с отрицательно заряженной бактериальной мембраной; доказанная способность липофильных катионов проникать через клеточную мембрану даёт возможность оказывать влияние на внутриклеточные процессы, а также использовать их в качестве антибиотиков; также, данный класс соединений не даёт перекрёстной резистентности для метициллин- и фторхинолон-резистентных штаммов *S. aureus*, представляющих серьёзную проблему для лечения госпитальных инфекций. Однако в литературе на данный момент нет четких данных о зависимости структура-свойство для фосфониевых соединений, в частности о влиянии окружения атома фосфора на антимикробную активность фосфониевых солей. Отчасти данный факт обусловлен сложностями синтеза структурно разнообразных фосфониевых солей. И в особенности производных, несущих дополнительные функциональные фрагменты.

В связи с этим, актуальными являются исследования, направленные на изучение возможных подходов к направленному синтезу функционально замещенных фосфониевых производных для установления зависимости структура – антимикробная активность.

Целью работы является разработка рациональной методологии синтеза биологически активных 2-гидроксиарил-замещенных фосфониевых солей, содержащих при атоме фосфора различное число sp^2 - и sp^3 - гибридных атомов углерода, в том числе алифатических радикалов с различной длиной и природой цепи, а также различных ароматических заместителей для установления зависимости структура молекулы-биологическая активность.

В рамках поставленных целей необходимо решить следующие **задачи**:

1. Разработка удобных препаративных методик получения структурно разнообразных (2-гидроксиарил)замещенных фосфониевых солей с различной длиной цепи алкильных групп и природой ароматических и алифатических заместителей;

2. Оценка реакционной способности полученных фосфониевых солей в реакциях с основными соединениями с целью увеличения структурного разнообразия фосфониевых производных;

3. Анализ данных по антимикробной активности полученных соединений, выявление соединений-лидеров, а также выявление корреляции структура – активность.

Научная новизна работы. В рамках данной работы был реализован направленный синтез ряда 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых производных, из которых более 50 соединений были получены впервые.

Найден способ О-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей через образование фосфорана с последующей

обработкой различными активными электрофилами, позволяющий получать производные с новым набором биологических свойств.

Обнаружены системы, для которых проявляются уникальные пограничные координационные переходы фосфоран-фосфониевых форм в зависимости от заместителей у атома фосфора и условий реакции в ряду (2-гидроксиарил)алкенилфосфониевых производных.

Установлены зависимости структура - свойство для ряда полученных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей в отношении ряда патогенов.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования использовались современные методы органической химии. Очистка соединений производилась методами перекристаллизации и колоночной хроматографии. Структура полученных соединений была доказана рядом современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ЭА и РСА. Биологические испытания проводились в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в определении принципиально значимых характеристик (2-гидроксиарил)фосфониевых солей, обуславливающих различные аспекты их антимикробного действия. Установлено, что определяющим параметром является не структурный фактор, а липофильный баланс, для предсказания которого можно использовать доступные расчетные сервисы.

Разработанный метод О-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей позволил получить их метилированные аналоги и установить, что защита фенольного гидроксила приводит к проявлению активности в отношении более широкого спектра патогенов, включая грамотрицательные бактерии. Исследование влияния структуры фенольного фрагмента позволило получить соединения, пригодные для дальнейшей разработки в качестве антибиотиков широкого спектра действия.

Также в ходе исследований обнаружена возможность трансформаций фосфониевых производных под действием основных реагентов с образованием как циклических фосфоранов, так и ациклических бетаинов в зависимости от условий проведения реакции и природы заместителей у атома фосфора.

На защиту выносятся: 1. Препаративные методики получения 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей с заместителями различной природы у атома фосфора и в гидроксиарильном фрагменте;

2. Метод О-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей через реакцию производных бензо[е]-1,2-оксафосфоринов с активными электрофильными реагентами;

3. Зависимость структура – антимикробная активность для 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей;

4. Закономерности химических превращений [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых производных в реакциях с основными реагентами в зависимости от природы заместителей у атома фосфора и условий проведения реакций;

5. Доказательство структуры полученных соединений методами спектроскопии ЯМР, ИКС и масс-спектрометрии

Апробация работы и публикации. Материалы работы докладывались и обсуждались на международной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань 6-9 ноября 2018), II международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2018), (Екатеринбург, 15-17 ноября 2018), Ежегодном конкурсе-конференции научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов по химии элементоорганических соединений и полимеров (ИНЭОС OPEN CUP), (19 ноября 2018), XXII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием), Нижний Новгород, (23-25 апреля 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург 9-13 сентября 2019), Всероссийской конференции с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, 18–22 ноября 2019; II Научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», (Казань, 11-13 ноября 2020); 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry (Częstochowa, July 5-9 2021). По материалам работы опубликовано 6 статей в рецензируемых научных изданиях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 стр. и состоит из введения, 3 глав, заключения и списка сокращений. Работа содержит 10 таблиц, 11 рисунков, 57 схем, 1 приложение. Список цитируемой литературы включает 191 наименование.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа по содержанию и научной новизне соответствует паспорту специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений по пунктам 1, 2, 4, 6 и 7.

Работа выполнена в лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН при поддержке грантов РФФИ 19-33-50091 и 20-33-90219.

Основное содержание работы

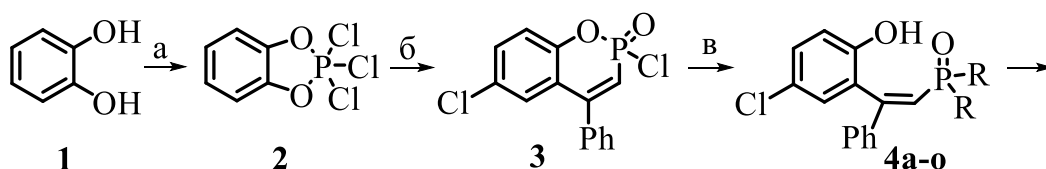
Во **введении** обоснованы актуальность, сформулирована цель и задачи диссертационной работы, обоснованы научная новизна проведенных исследований, их теоретическая и практическая значимость. **Глава 1** описывает основные подходы к синтезу функционализированных фосфониевых солей и данные о зависимости структура – свойство фосфониевых производных в вопросе их антимикробной активности и токсичности.

Глава 2 содержит обсуждение экспериментальных результатов. В ней описывается синтез рядов 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей из фосфиноксидов, фосфинов и Р-Н фосфониевых производных и приведены данные об оценке их антимикробной активности. Обсуждены данные для установления зависимостей структура - свойство. Также представлен метод О-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых производных. Отдельно рассмотрены особенности взаимодействия [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей с различными основными реагентами и обсуждены структуры полученных продуктов реакций.

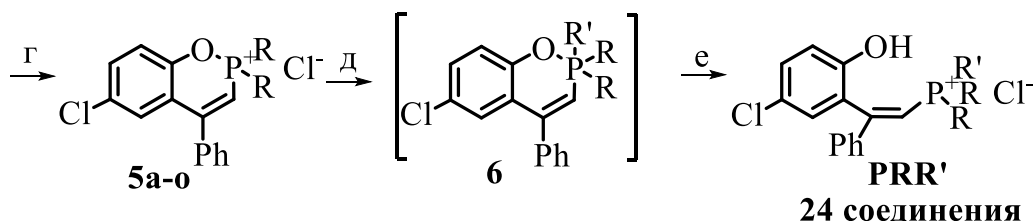
В главе 3 представлено описание экспериментальной части работы, где приведены методики проведения синтеза новых соединений и их физико-химические характеристики.

Синтез 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей

Ранее в нашей группе было показано, что в ряду хлоридов алкил-(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)дифенилфосфония антимикробная активность растет с увеличением длины алкильного заместителя при атоме фосфора. Наиболее активными оказались соединения, содержащие пентильный и гексильный радикалы. В связи с этим на первом этапе работы было целесообразно расширить ряды фосфониевых производных путем увеличения длины углеводородной цепи при фосфоре для оценки их антимикробной активности и получения предварительных данных о зависимости длина алкильной группы – активность данного ряда соединений.



R = Ph (4a), Me (4б), Et (4в), Pr (4г), Bu (4д), C₅H₁₁ (4е), C₆H₁₃ (4ж), C₇H₁₅ (4з), C₈H₁₇ (4и), Bn (4к), 1-нафтил (4л), 2-МеОС₆Н₄ (4м), 3-МеОС₆Н₄ (4н), 4-МеОС₆Н₄ (4о)



(a) PCl₅, C₆H₆, 75 %; (б) PhC≡CH, -HCl, 99%; (в) RMgX, THF, 47-98%;
(г) SOCl₂, CH₂Cl₂, -HCl, 99%; (д) R'MgX, THF, -MgX₂; (е) H₂O, HCl, 37-87%;

Шифр	R	R'	Шифр	R	R'
PPP	Ph	Ph	P3An8	3-МеОС ₆ Н ₄	C ₈ H ₁₇
PP7	Ph	C ₇ H ₁₅	P4An6	4-МеОС ₆ Н ₄	C ₆ H ₁₃
PP8	Ph	C ₈ H ₁₇	P4An8	4-МеОС ₆ Н ₄	C ₈ H ₁₇
PP9	Ph	C ₉ H ₁₉	P15	Me	C ₅ H ₁₁
PP10	Ph	C ₁₀ H ₂₁	P25	Et	C ₅ H ₁₁
PP12	Ph	C ₁₂ H ₂₃	P33	<i>n</i> -Pr	C ₃ H ₇
PBT	CH ₂ Ph	2-тиенил	P44	<i>n</i> -Bu	C ₄ H ₉
PB5	CH ₂ Ph	C ₅ H ₁₁	P55	C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₁₁
P2An5	2-МеОС ₆ Н ₄	C ₅ H ₁₁	P66	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
P2An6	2-МеОС ₆ Н ₄	C ₆ H ₁₃	P77	C ₇ H ₁₅	C ₇ H ₁₅
P2An8	2-МеОС ₆ Н ₄	C ₈ H ₁₇	P88	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
P3An6	3-МеОС ₆ Н ₄	C ₆ H ₁₃	PNP	1-нафтил	Ph

Схема 1.

Исходные соединения были получены по ранее описанным методикам. Так, реакцией пирокатехина **1** с пентахлоридом фосфора был синтезирован трихлорбензофосфол **2**, последующим взаимодействием которого с фенилацетиленом был синтезирован исходный бензо[*e*]-1,2-оксафосфорин **3** (схема 1). Реакцией бензо[*e*]-1,2-оксафосфорина **3** с соответствующими реактивами Гриньяра (схема 1) были получены исходные δ -гидроксиалкенилфосфиноксиды **4а-ж,и-м** по ранее описанной методике, а также впервые получены новые соединения **4з,н,о**.

Синтезированные фосфиноксиды **4** были подвергнуты циклизации в квазифосфониевые соли **5** под действием тионилхлорида. После удаления в вакууме легколетучих компонентов реакции (избытка тионилхлорида, хлороводорода и оксида серы (IV)) были получены производные **5** с количественными выходами (99%).

Дальнейшее взаимодействие растворов или суспензий соединений **5** в ТГФ с реактивами Гриньяра привело к образованию фосфоранов **6** и после гидролиза - фосфониевым производным **PRR'** с конверсией от хорошей до практически количественной (схема 1). Всего было получено 24 фосфониевых производных, большая часть которых была передана на биологические испытания.

В ходе вышеописанных превращений происходили существенные изменения химического сдвига фосфора в спектре ЯМР ^{31}P . Так, для исходных фосфиноксидов **4** наблюдались сигналы в интервале $\delta_{\text{р}}$ 35-50 м.д. (для диалкилпроизводных), и $\delta_{\text{р}}$ 20-29 м.д. (для диарилфосфиноксидов). При этом для диалкил- и диарилквазифосфониевых солей **5** наблюдались сигналы с $\delta_{\text{р}}$ 85-93 и ~ 54 м.д., соответственно. Для целевых солей **PRR'** наблюдались сигналы с $\delta_{\text{р}}$ 11-16 м.д. (для производных с двумя и тремя ароматическими заместителями) и $\delta_{\text{р}}$ 18-26 м.д. (для производных с одним или без ароматических заместителей у атома фосфора).

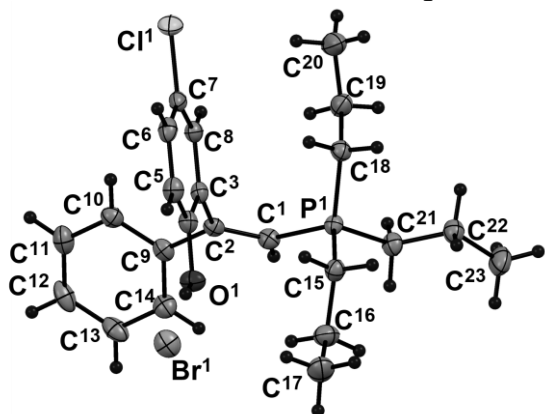


Рис. 1. Геометрия молекулы **P33-Br** в кристалле.

Полученные соли как правило, получались в виде мелкокристаллических осадков, и только для бромидов фосфония удалось получить пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристаллы. На рис 1 представлена геометрия фосфониевой соли **P33-Br** в кристалле, полученном методом медленной диффузии воды в раствор соли в ДМСО.

Данный подход к синтезу фосфониевых солей также был реализован на основе другой группы исходных соединений – 2-гидроксибензилфосфиноксидов **12**. Так, реакцией 2-гидроксибензилкарбинолов **7** с триэтилфосфитом были синтезированы бензофосфолены **8** (схема 2). В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ очищенного перегонкой продукта реакции **8а** присутствует синглет с $\delta_{\text{р}}$ 46.1 м.д.

При попытке получения хлорпроизводных бензофосфоленов **8** путем обработки пентахлоридом фосфора было установлено, что при использовании *гем-*

диметилзамещенного производного **8б** реакция количественно дает хлорфосфолен **9б**. При использовании фосфолена **8а** взаимодействие с пентахлоридом фосфора приводит к смеси соединений, в том числе и с замещением α -протонов на хлор. В связи с этим был проведен поиск других подходов для получения соответствующего хлорфосфолена **9а**.

Была применена методология, в соответствии с которой первоначально была проведена деэтерификация **8а** с помощью триметилбромсилана (TMSBr), полученного *in situ*. Предполагалось, что последующий гидролиз образующегося при этом силилового эфира приведет к образованию фосфоната **11**, который далее реакцией с тионилхлоридом удастся перевести в циклическое производное **9а**. Однако было выяснено, что гидролиз силилового эфира приводит к образованию ациклического фосфоната **10**. Тем не менее, его обработка хлористым тионилем привела к образованию целевого 2-этокси-4,5-бензо-1,2-оксафосфолен-2-оксида **9а**. Сама реакция хлорирования полностью завершилась лишь за 10 часов, что может быть объяснено реализацией дополнительной стадией циклизации хлорированного по фосфору фосфоната **11**. Дополнительная очистка соединения **9а** от примесей тионилхлорида была проведена путем перегонки в вакууме.

Хлорбензофосфолен **9а** был вовлечен в реакции с 2 эквивалентами магнийорганических соединений (схема 2). Использование вместо этокси-производного **8а** более реакционноспособного хлорфосфолена **9а** привело к существенному повышению выхода фосфиноксида **12а** по сравнению с ранее описанными методиками. Обработка фосфиноксида **12а** тионилхлоридом также привела к циклизации в квазифосфониевую соль **13а** (схема 3). В спектрах ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ соединений **13** наблюдается один сигнал с δ_{P} 78 м.д. для дифенилквазифосфониевой соли **13а** и δ_{P} 75 м.д. – для диметилквазифосфониевой соли **13б**.

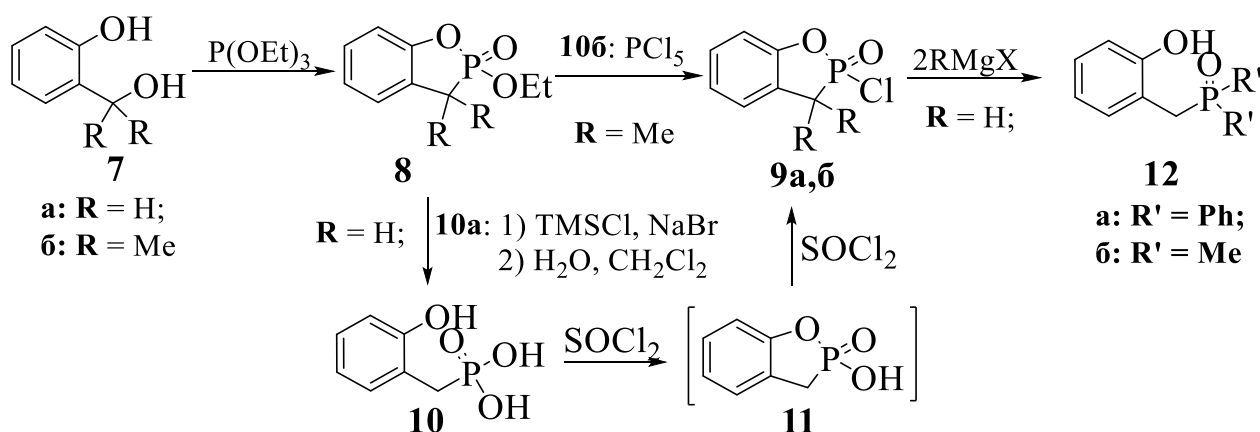
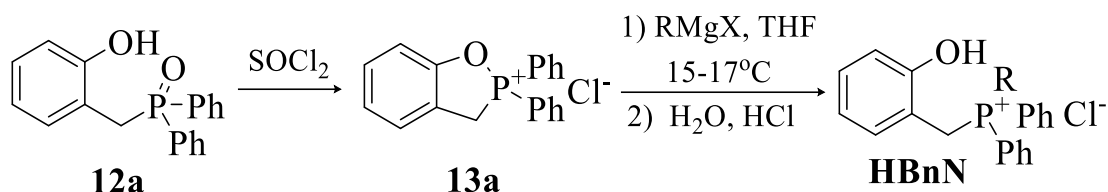


Схема 2.

Для оценки биологической активности на примере 2-гидроксибензилдифенил фосфиноксида был получен ряд фосфониевых производных с различающейся длиной и степенью ненасыщенности углеводородного заместителя. Так, взаимодействие соединения **13а** с реактивом Гриньяра привело к фосфониевым солям **НВnN**, где **N** – обозначение алкильного заместителя у атома фосфора, а апостроф «'» – наличие двойной связи в заместителе (схема 3). Впервые было

получено фосфониевое производное с (Z)-октадец-9-ен-1-ильным заместителем, напрямую связанным с фосфором (**HBn18'**).



R = C₆H₁₃ (**HBn6**); C₇H₁₅ (**HBn7**); C₈H₁₇ (**HBn8**); C₁₀H₂₁ (**HBn10**); C₁₂H₂₅ (**HBn12**); C₁₄H₂₉ (**HBn14**); C₁₆H₃₃ (**HBn16**); C₁₈H₃₇ (**HBn18**); C₁₈H₃₅ (**HBn18'**); C₆H₁₁ (**HBn6'**)

Схема 3.

При проведении синтезов, проводившихся сначала без температурного контроля также как и для δ-гидроксиарилзамещенных производных, в спектрах ЯМР ³¹P реакционных смесей кроме сигналов целевых солей **HBnN** (δ_P ~20 м.д.) и исходного фосфиноксида **12a** также присутствовали сигналы с δ_P ~32 м.д. В процессе выделения фосфониевой соли **HBn6** побочный продукт был также выделен в индивидуальном виде и идентифицирован как гексилдифенилфосфиноксид. Проведение реакции при охлаждении водяной баней позволяет избежать образования данного побочного продукта 2-гидроксибензилдифенилфосфиноксида, однако, в случае 2-гидроксибензилдиметилфосфиноксида **12b** данное направление реакции остаётся основным. Структура всех полученных фосфониевых солей была подтверждена физическими методами. Соотнесение сигналов в спектрах ЯМР сделано на основании значений химических сдвигов и мультиплетности.

Для круга структур γ-гидроксизамещенных фосфониевых солей были исследованы другие доступные фенолы в качестве исходных соединений. Так, в качестве объекта исследований были выбраны производные резорцина. Однако прямой синтез из производных резорцина приводил только к смеси продуктов олиго/полимеризации соответствующего спирта. Известно, что алкилирование фенольных групп позволяет понизить склонность бензильных производных к самоконденсации. Однако, получение монометилового эфира резорцилового альдегида **14в** и его восстановление также привело к продуктам олиго/поликонденсации. И только восстановление продукта полного алкилирования исходной кислоты **14б** – метилового эфира **16** позволило получить спирт **17** (схема 4).

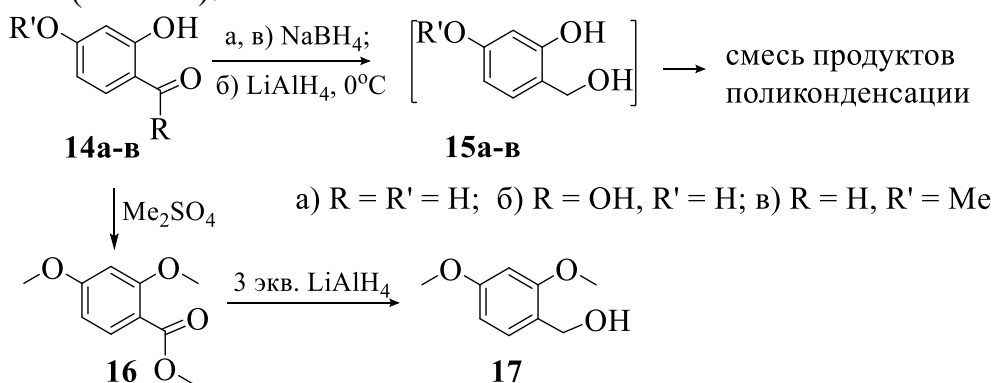


Схема 4.

Соединение **17** далее было вовлечено в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом. При отсутствии фенольной гидроксильной группы в *орто*-положении к оксиметильному фрагменту бензиловых спиртов реакции с триэтилфосфитом не происходит. Использование иодида тетрабутиламмония ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) в качестве катализатора реакции Арбузова позволило получить фосфонат **18** с выходом 44% (схема 5).

С целью дальнейшего получения фосфолонов были сняты защитные группы с фенольных гидроксидов. Обработка фосфоната **18** избытком BBr_3 привела к продукту полного дезалкилирования – фосфонату **19**. Данное производное полностью выделялось из реакционной смеси после гидролиза экстракцией дихлорметаном. При дальнейшем кислотном гидролизе фосфоната **19** образуется фосфовая кислота **20**. Отдельно была исследована возможность селективного удаления метоксильной группы в положении 2 бензольного кольца. Мы предположили, что использование эквимольного количества BBr_3 для деметилирования по аналогии с карбонильными соединениями будет приводить к региоселективному процессу снятия защиты в *орто*-положении к фосфорильной группе. Действительно, данный подход привел к образованию фосфоната **21** (схема 5).

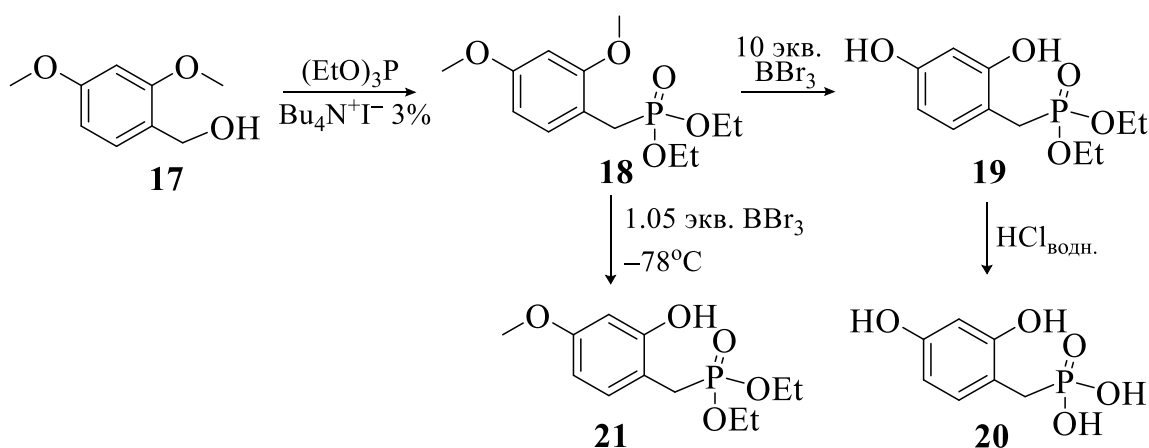


Схема 5.

Положение деметилированного гидроксидла подтверждается данными ЯМР. На рис. 2 приведены фрагменты спектров, содержащие сигналы атомов C^2 и C^4 диоксибензильного фрагмента соединений **18**, **19** и **21**. Сигналы атомов C^2 легко идентифицировать по КССВ с атомом фосфора ($^3J_{\text{PC}} = 5-7$ Гц). При этом химические сдвиги атомов C^2 и C^4 диметоксибензилфосфоната **18** и дигидроксибензилфосфоната **19** (различаются мало, в то время как δ_{C} атомов C^2 и C^4 2-гидрокси-4-метоксибензилфосфоната **21** различаются в большей степени).

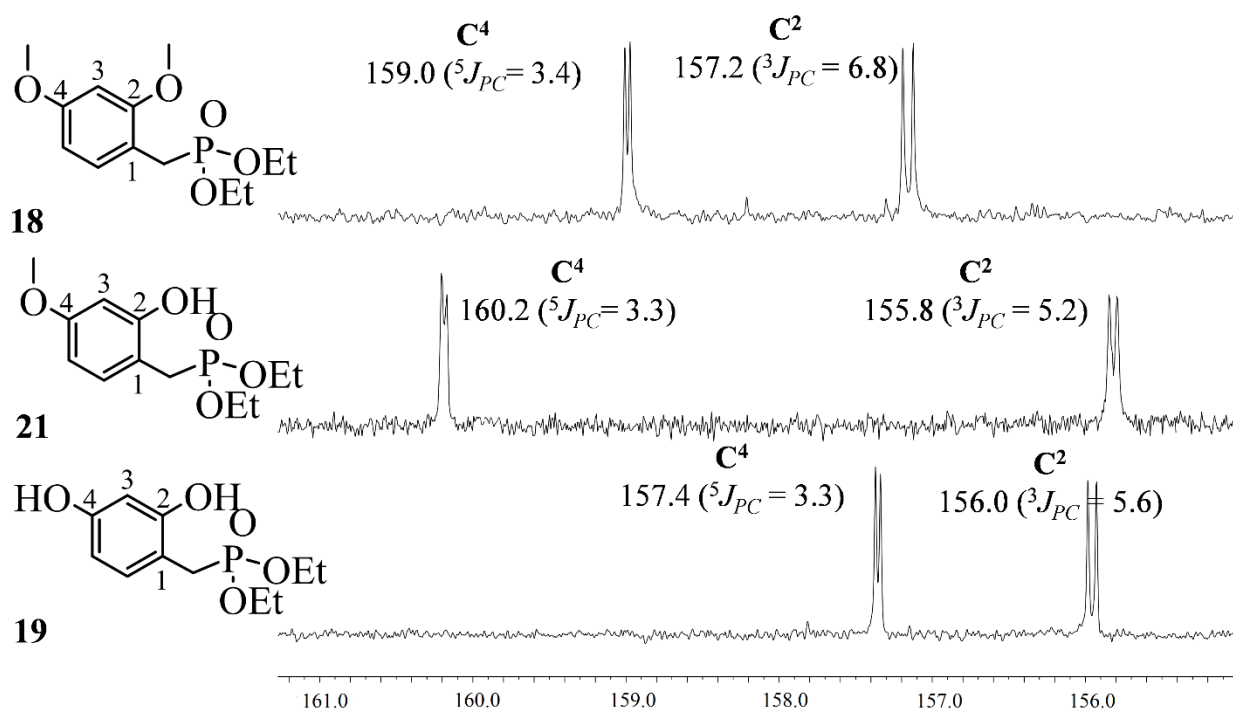


Рис. 2. Фрагменты спектров ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J/Гц) соединений **18**, **19** и **21**.

Несмотря на то, что исходные бензиловые спирты и бензофосфолены удалось в итоге получить, из-за общей сложности методик их получения и низких выходов целевых соединений, данное направление далее продолжать было нецелесообразно.

Биологическая активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей

Ряды полученных фосфониевых солей были переданы для оценки антимикробной активности и цитотоксичности в лабораторию микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова. В качестве тест-объектов использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 209p (*Sa*), *Bacillus cereus* ATCC 8035 (*Bc*); грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* CDC F-50 (*Ec*), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (*Pa*) и грибов *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773 (*Tm*), *Candida albicans* 855-653 (*Ca*). В качестве препарата сравнения для изучения антибактериальной активности использовали хлорамфеникол и норфлоксацин; для противогрибковой активности - кетоконазол. Предоставленные данные обобщены в таблице 1.

Первоначально была исследована серия **PPX** – продолжение ряда ранее изученных соединений с длиной хвоста от семи атомов углерода и более. Затем были исследованы продукт замены противоиона **PP12_T** и соли **PX5** с пентильными радикалами у атома фосфора с целью предварительной оценки активности рядов с различной природой заместителей при фосфоре.

Таблица 1. Данные микробиологических испытаний 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей*.

Шифр	miLogP	МИК/МБК, мкМ/л				МИК/МФК, мкМ/л	
		<i>Sa</i>		<i>Bc</i>		<i>Ca</i>	
PP7	8.32	7.1	28.4	7.1	14.2	227.5	227.5
PP8	8.63	6.9	27.7	6.9	13.8	110.9	110.9
PP9	8.87	6.7	13.5	3.3	6.7	108.2	108.2
PP10	9.06	52.9	52.9	26.4	52.9	26.4	52.9
PP12	9.36	240.5	481	120.3	240.5	120.3	120.3
PPP	7.12	29.6	29.6	29.6	237	474	–
PNP	8.9	3.6	3.6	1.7	–	474	474
P666	8.86	7.1	28.3	28.3	453.2	–	–
P15	3.97	314.6	314.6	314.6	314.6	–	–
P2An5	7.16	6.7	13.4	53.8	53.8	215	430
PBn5	7.38	14.2	28.4	57	227.5	28.4	57
P2An6	7.88	1.5	3.2	1.5	6.5	3.2	13.1
P2An8	8.64	1.4	6.3	3	50.2	25	200.4
P3An6	7.93	6.5	26.2	6.5	26.2	52.6	419.7
P3An8	8.66	3.0	25.0	6.3	50.2	50.2	200.4
P4An6	7.98	1.5	13.1	6.5	104.9	26.2	419.7
P4An8	8.69	3.0	12.5	6.3	50.2	12.5	400.9
HBn6	5.7	18.9	37.8	37.8	151.5	606.1	–
HBn7	6.2	18.3	18.3	36.6	146.5	586.2	586.2
HBn8	6.71	8.8	8.8	17.7	17.7	141.9	283.8
HBn10	7.72	1.0	4.1	1.9	4.1	16.6	16.6
HBn12	8.55	1.0	2.0	0.9	3.8	7.8	7.8
HBn14	9.01	3.6	14.8	3.6	478	14.8	19.7
HBn16	9.32	3.4	28.2	14.1	452	14.1	28.2
HBn18	9.56	108.0	215.0	108	215	215	430
Норфлоксацин		7.5	7.5	24.5	50		
Кетоконазол						7.4	7.4

*) Для грамотрицательных штаммов и грибка *Tm* активность исследованных соединений не проявляется; для норфлоксацина значения МИК составляют 4.7 мМ.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что значения МИК для серии **PPX**, в которой последовательно увеличивалась длина алкильного радикала, растут до нонилзамещенного производного, что соответствует 10 на оси logP, после чего происходит резкий спад активности, и если построить график МИК от log P зависимость проявляется в виде параболической кривой, что характерно для катионных соединений. Снижение антибактериальной активности производных с более длинными алкильными радикалами, вероятно, связано со свойствами самоассоциации и/или отчасти худшей растворимостью этих соединений. Последнее предположение основано на том факте, что замещение аниона для производного **PP12** с получением соли **PP12_T** с гидротартрат-анионом -

предположительно лучшей водорастворимой парой - привело к умеренному, но заметному, усилению антибактериального действия.

Синтезированные параллельно данной серии несколько производных с фиксированной длиной алкильного радикала, но различной природой других заместителей (**P15** - диметил, **P2An5** – ди(*o*-анизил), **PB5** - дибензил), при нанесении их значений на график также хорошо укладываются в полученную ранее зависимость. Таким образом липофильность, характеризующая, в первую очередь, скорость пассивного трансмембранного переноса, вносит определяющий вклад в действие исследованных фосфониевых соединений против грамположительных бактерий.

Чтобы проверить, можно ли предсказать при помощи параметра липофильности активность для других структурных вариаций ряда (2-гидроксиарил)замещенных фосфониевых соединений, нами в ходе работы были спроектированы и синтезированы производные, значения для которых расчетного $miLogP$ соответствуют определенному из графиков «оптимальному» интервалу 7.8-8.5 для представленных соединений. Для предсказания липофильности использовались два сервиса: бесплатный «Molinspiration» [1] и «Chemicalize» [2]. Последний сервис также использовался для расчета значений $LogD$ (7.4), значимым для ионизируемых соединений, однако разница при заданном рН не была значительной.

Чтобы оценить значимость влияния других структурных факторов на антимикробную активность, нами также были получены производные **PNP** (не содержащие sp^3 -гибридизованных атомов) и **P666** (без ароматических заместителей у атома фосфора) и оценена их биологическая активность. Корреляция по-прежнему сохранилась для бактериостатических свойств в отношении грамположительных бактерий, однако оба производных не проявили хорошей бактерицидной активности в отношении *V. cereus*, а **P666** – также и в отношении *S. aureus*.

Были построены графики зависимости МИК – $miLogP$ для всей библиотеки соединений, в том числе опубликованных ранее и несущих в себе 2-гидроксиарильный фрагмент. В соответствии с полученными зависимостями для *S. aureus* (рис. 3А, Б) липофильность определяет как бактериостатическую, так и бактерицидную активности, что видно из общей формы кривой, от которой крайне мало отклонений. Другие штаммы микроорганизмов не дают настолько же хороших корреляций. В то время как бактериостатическая активность в отношении *V. Cereus* также преимущественно определяется характеристикой липофильности, соответствия заданной величине $\log P$ недостаточно для предсказания бактерицидного действия (рис. 2.6 Б, Г). Данный факт, вероятно, связан с природой *V. Cereus* как спорообразующей бактерии, способной в форме спор выживать в экстремальных условиях. Ещё меньшее влияние может быть определено в отношении грибов: производные с предсказанной липофильностью менее 5 активности не проявляют.

¹ Molinspiration Cheminformatics free web services, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Slovakia

² Chemicalize использовался для расчета значений $LogP$ и $LogD$ (7.4) / и т. д., 07.20 – 01.21, <https://chemicalize.com/>, разработанный ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)

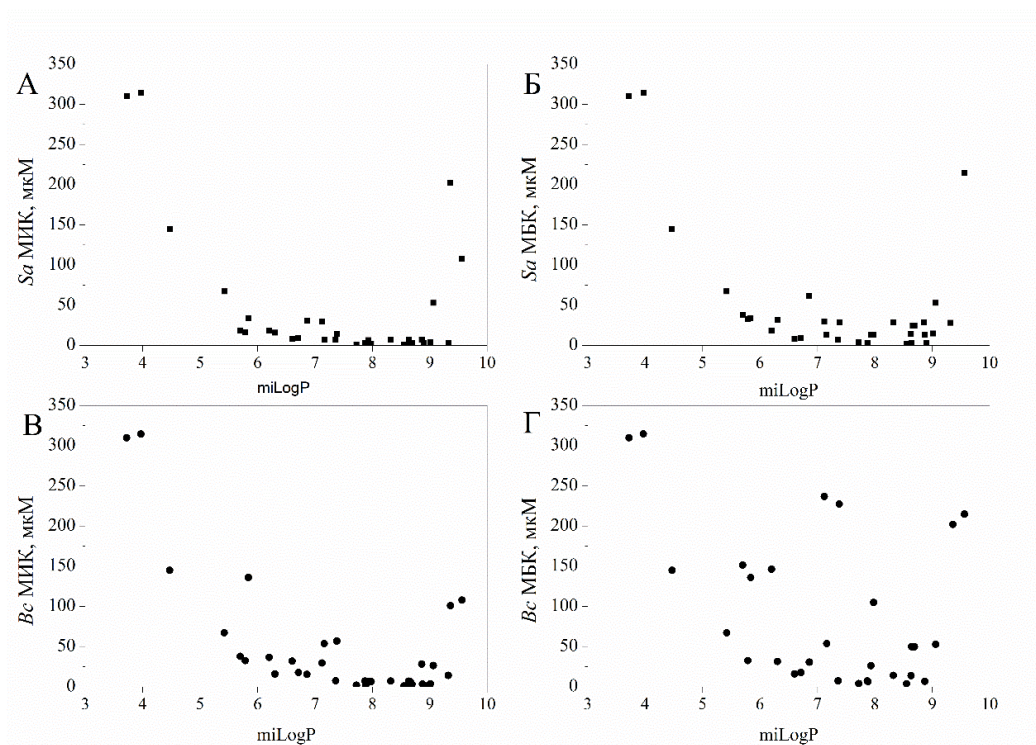


Рис. 3. Диаграммы отношения «активность к грамположительным бактериям» (МИК и МБК) – «предсказанная липофильность»; значения $miLogP$ - ось x ; **А** – ось y – МИК Sa , **Б** – ось y – МБК Sa , **В** – ось y – МИК Bc , **Г** – ось y – МБК Bc .

Ряд солей был также протестирован на активность в отношении метициллин-резистентных клинических изолятов золотистого стафилококка (*MRSA*). *MRSA-1* устойчив как к бета-лактамам, так и фторхинолонам. *MRSA-2* устойчив только к бета-лактамам. Установлено, что данные линии сохраняют чувствительность по отношению к фосфониевым производным.

***O*-модификация (*Z*)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтил) алкилдиенилфосфониевых солей. Их формы при взаимодействии с различными основными реагентами**

В ходе дальнейшего исследования влияния природы заместителей в солях фосфония на их химические и биологические свойства, в частности на антимикробную активность, нами предпринята попытка получения метилированных по фенольному гидроксилу производных в классических условиях метилирования в системе ацетон/ K_2CO_3/MeI . В спектрах ЯМР 1H обнаруживается соединение с аналогичным набором сигналов, что и у исходной соли, но с увеличенным значением КССВ $^2J_{PH}$ α -протона, резонанс которого сдвигается в более сильное поле от значения δ 7.11 м.д. ($^2J_{PH}$ 18.2 Гц) в исходном соединении до значения δ 6.11 м.д. ($^2J_{PH}$ 29.0 Гц).

С целью установления строения продуктов реакции солей **I** с основными реагентами было исследовано их взаимодействие с эквивалентным количеством гидроксида калия в этаноле. В результате для производных ряда **PRP** и **PPR**, несущих один и два фенильных заместителя соответственно реакция протекала одинаково. Осадок неорганической соли удаляли, а полученный продукт реакции

далее анализировали методом ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ^{31}P был зарегистрирован только один сигнал, соответствующий производному с четырёхкоординированным атомом фосфора с химическим сдвигом, аналогичным для солей **I**. Мы предположили для образовавшегося соединения цвиттер-ионную структуру **III**. Добавление кислоты к раствору цвиттер-иона **III** приводит к обесцвечиванию раствора и образованию фосфониевой соли **I**, что было установлено на основании данных ЯМР ^1H . Метилирование производного **III** при обработке иодметаном не происходило даже при значительном избытке реагента и длительном нагревании.

Ранее было установлено, что добавление таких оснований как гидроксид аммония, гидрид натрия или триэтиламин, к суспензии фосфониевой соли **I** в эфире или бензоле приводит к образованию фосфорана типа **II**, сопровождавшееся изменением окраски от бесцветной до ярко-оранжевой и растворением исходной соли. При этом в спектре ЯМР ^{31}P сигнал исходной фосфониевой соли исчезает и появляется сигнал с $\delta_{\text{P}} -50$ м.д., принадлежащий производному с пентакоординированным атомом фосфора, которое при добавлении кислоты, может быть обратно превращено в фосфониевую соль **PRX_A** (схема 6).

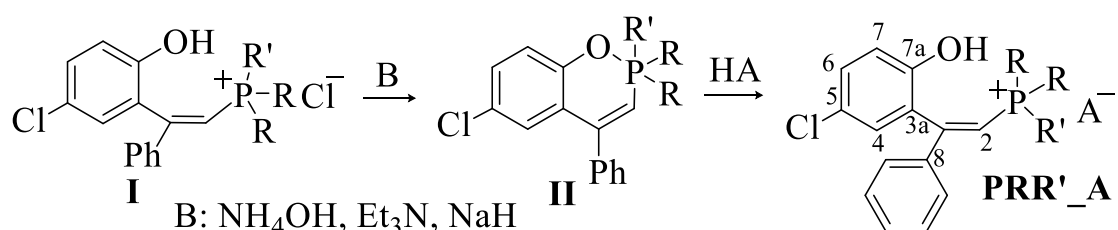


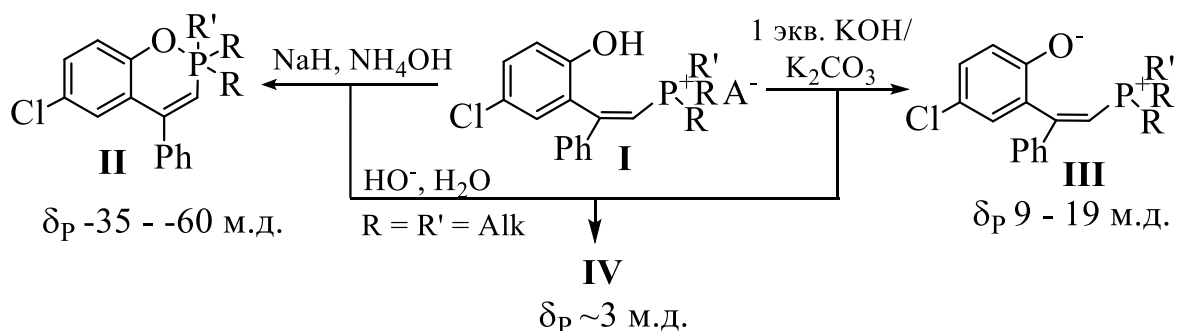
Схема 6. Трансформация фосфониевой соли **I** в фосфоран **II** и его последующий ацидолиз с заменой противоиона.

Таким образом, в зависимости от использованного основания удаётся выделить две формы: циклический фосфоран с CO-P -связью **II** и соединение **III** с незамкнутым по этому структурному фрагменту циклом, и с ионизированной фенольной группой. При сравнении КССВ протонов и атомов углерода с фосфором в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , видно, что для фосфорана **II**, как и для цвиттер-иона **III** константы через равное число связей несколько больше по сравнению с солью **I**. В значительной степени изменяются КССВ атомов, испытывающих взаимодействие с фосфором. При этом значения КССВ с атомами, включенными в цикл фосфорана **II**, больше, чем аналогичные величины для цвиттер-иона **III**, что объясняется особенностями строения соединения **II** и появлением дополнительных каналов для спин-спинового взаимодействия. Можно также отметить, что и для производного **II**, и для ациклического цвиттер-иона **III**, величины констант $^1J_{\text{PC}}$ намного больше, чем для соли **I**. Для объяснения данного факта можно предположить, что депротонированная фенокси-группа, пространственно сближена с атомом фосфора и образует с ним связь дативного характера, что влияет на геометрические и электронные характеристики ближайшего окружения. В связи с этим также обращают на себя внимание изменения в величинах вицинальных *цис*- и *транс*-констант атомов углерода в винильном фрагменте: как для цвиттер-иона **III** ($\delta_{\text{C}} 141.2$, д, $^3J_{\text{PC}} 19.4$ Гц), так и для фосфорана **II** ($\delta_{\text{C}} 142.0$, д, $^3J_{\text{PC}} 20.0$ Гц) характерно

небольшое увеличение *транс*-константы (P–C⁸) по сравнению с аналогичной константой в исходной соли **I** (δ_C 138.2 д, $^3J_{PC}$ 17.2 Гц). *Цис*-константа в цвиттер-ионе **III** уменьшается незначительно относительно соли **I** и фосфорана **II**.

В ходе работы для контроля конверсии мы регистрировали спектры ЯМР $^{31}P\{-^1H\}$. В результате была обнаружена определенная закономерность протекания реакции в зависимости от условий и заместителей у атома фосфора. Оказалось, что изначально зафиксированные формы реализуются только для производных с одним или двумя ароматическими заместителями. При этом для трифенилфосфониевого производного **PPP** не удалось получить цвиттер-ион **II**. Вне зависимости от использованных реагентов и условий реакции, продуктом становился соответствующий фосфоран.

В то же время другая картина наблюдалась для триалкилфосфониевых производных. При обработке трипропилфосфониевой соли **P33** NH_4OH , в спектре ЯМР $^{31}P\{-^1H\}$ был зарегистрирован уширенный сигнал в области –29 м.д., который, по истечении суток или в результате нагревания смеси свыше 40 °С, смещался в область 3 м.д. после чего спектральные характеристики полученного производного **IV** не изменялись (схема 7). К аналогичному продукту **IV** приводило также и взаимодействие соли **P33** с эквивалентом гидроксида калия. При этом форма **IV** алкилировалась иодметаном.



R	R'	NH_4OH	KOH	NaH	K_2CO_3
Ph	Ph	II	II	II	II
Ph	Alk	II	III	II	III
Alk	Ph	II	III	II	III
Alk	Alk	IV	IV	II	III

Схема 7. Закономерности протекания взаимодействия солей **I** с основными реагентами в зависимости от силы оснований, присутствия воды и заместителей.

Для установления строения формы **IV** были проведены дополнительные спектральные исследования: низкотемпературный эксперимент ЯМР и регистрация ИКС при высокой температуре. При понижении температуры в спектре ЯМР $^{31}P\{-^1H\}$ для **P33_IV**, записанном в $CDCl_3$, наблюдается низкопольное смещение сигнала атома фосфора от δ_p –2 м.д. до 11.8 м.д. при температуре –40 °С (близко по значению химического сдвига фосфора исходной соли и бетаина). Одновременно с этим величина КССВ $^2J_{PH}$ уменьшается от 25.3 Гц при комнатной температуре до 19.7 Гц (в исходной фосфониевой соли $^2J_{PH} = 16.7$ Гц). Оба эти изменения свидетельствуют об увеличении вклада формы с четырёхкоординированным атомом фосфора и увеличении степени ионности связи P–O при понижении

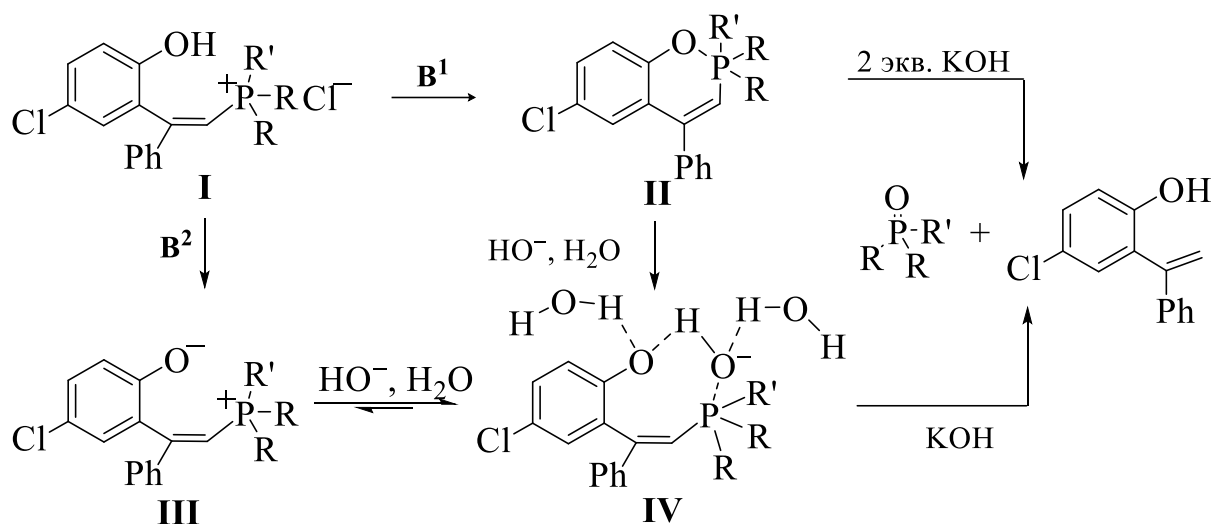
температуры. Аналогичный характер изменений наблюдается и в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$. Получение форм **II** и **III** для трипропилфосфониевого производного позволило определить направление этих изменений. Оказалось, что как фосфоран, так и цвиттер-ион могут быть получены из фосфониевой соли **P33** в безводных условиях под действием гидрида натрия и сухого карбоната калия, соответственно. В связи с этим можно предположить, что триалкилзамещенный фосфоран **III** подвержен влиянию не только температуры, но и водных условий. Тем не менее, бетаин устойчив к влаге воздуха в твёрдом виде.

Далее мы предприняли попытку получить форму **IV** из форм **II** и **III** посредством химических взаимодействий. Так, обработка бетаина **P33_II** водой, не индуцирует изменения спектральных характеристик. Однако взаимодействие с водным аммиаком приводит к быстрому смещению равновесия и появлению формы **IV**. Если сравнить взаимодействие 2-гидроксиарил замещенных фосфониевых солей с основанием с процессом основного гидролиза фосфониевых солей, изучение которого широко представлено в литературе, то на первой стадии при реакции с эквимольным количеством основания происходит либо образование феноксид-аниона и формирование бетаина, либо образование ковалентной связи и замыкание цикла с образованием фосфорана. Причем результат такого взаимодействия, очевидно, зависит от двух факторов: силы основания и стабильности образующегося цикла.

Таким образом, при использовании сильных оснований, способных к ионизации фенольного гидроксила, преимущественно происходит образование бетаина, при использовании же слабого основания, которое неспособно ионизировать фенольный гидроксил, или в безводных условиях с гидридом натрия, происходит образование фосфорана.

В то же время на стабильность образующегося фосфорана влияет природа заместителей у атома фосфора. Увеличение числа ароматических заместителей при атоме фосфора повышает стабильность фосфорана и соответственно легкость его образования, алифатические заместители, напротив, понижают его стабильность. Взаимодействие бетаина **III** в случае триалкилзамещенных производных со вторым эквивалентом основания, по-видимому, приводит к образованию гидроксида фосфония **IV**, который сильно сольватирован и, вероятно, находится в равновесии с бетаином (схема 8). Это приводит к уширению сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P и ^{13}C и изменению спин-спинового взаимодействия между протонами, углеродами и фосфором. Дальнейший щелочной гидролиз с использованием КОН приводит к расщеплению связи P–C винильного фрагмента с образованием соответствующего гидроксистирила и фосфиноксида. Гидролиз трифенилфосфониевого производного происходит только в присутствии двух эквивалентов КОН также с образованием 2-гидроксистирила и трифенилфосфиноксида. При обработке эквимольным количеством основания гидролиз трифенилфосфониевого производного не наблюдается, и цикл остаётся стабильным. Реализация двух разных типов связи между двумя атомами в одной молекуле с образованием двух стабильных соединений (форм), различающихся только типом одной из связей является необычной, и нами не обнаружено аналогичных примеров в химии фосфорорганических соединений. Подобного типа структуры предполагаются и регистрируются в качестве интермедиатов в ряде химических реакций, а также

описаны отдельные примеры молекул с реализацией одного из типов связей между фосфором и кислородом.



B¹: NH₄OH, Et₃N, NaNH; **B²**: K₂CO₃, KOH; R = R' = Alk

Схема 8.

При анализе литературы мы предположили, что *O*-алкилирование может быть достигнуто при взаимодействии фосфоранов **II** с различными электрофильными реагентами. Действительно, фосфораны **II** легко раскрываются под действием ацетилхлорида при комнатной температуре сразу с образованием производного **PRR'₂OAc**. Алкилирование фосфоранов **II** проходило уже при комнатной температуре за 12 ч с образованием производных **PRR'₂OMe** и **PRR'₂OAllyl** (схема 9).

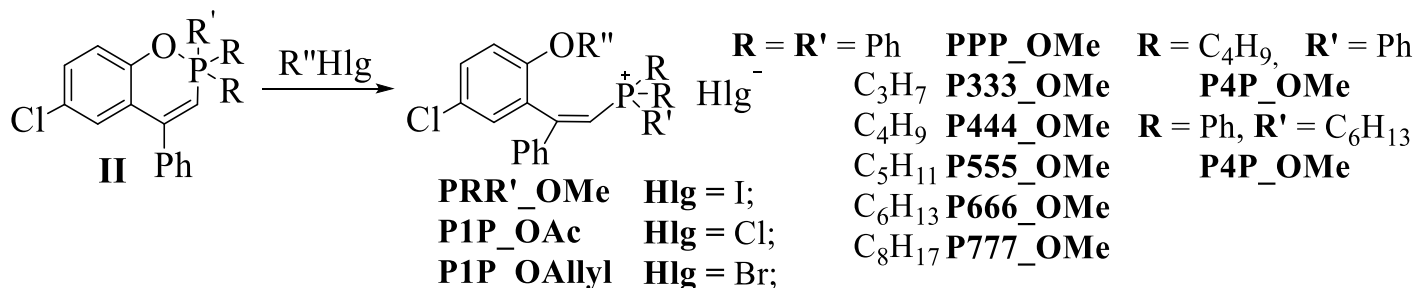
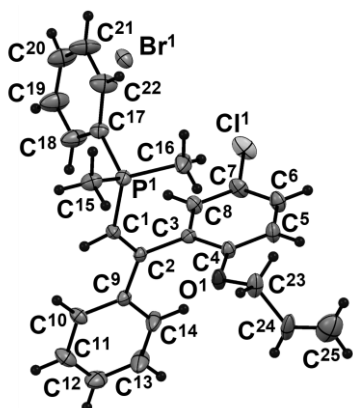


Схема 9. Реакции фосфорана (**II**) с алкил- и ацилгалогенидами.



В соответствии с данным подходом было получено восемь метилированных фосфониевых солей, одно ацилированное производное и один продукт реакции с аллилбромидом. Для последнего были получены монокристаллы, и структура была подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа.

Рис. 4. Геометрия молекулы **P1P_OAllyl** в кристалле.

Биологическая активность метилированных производных

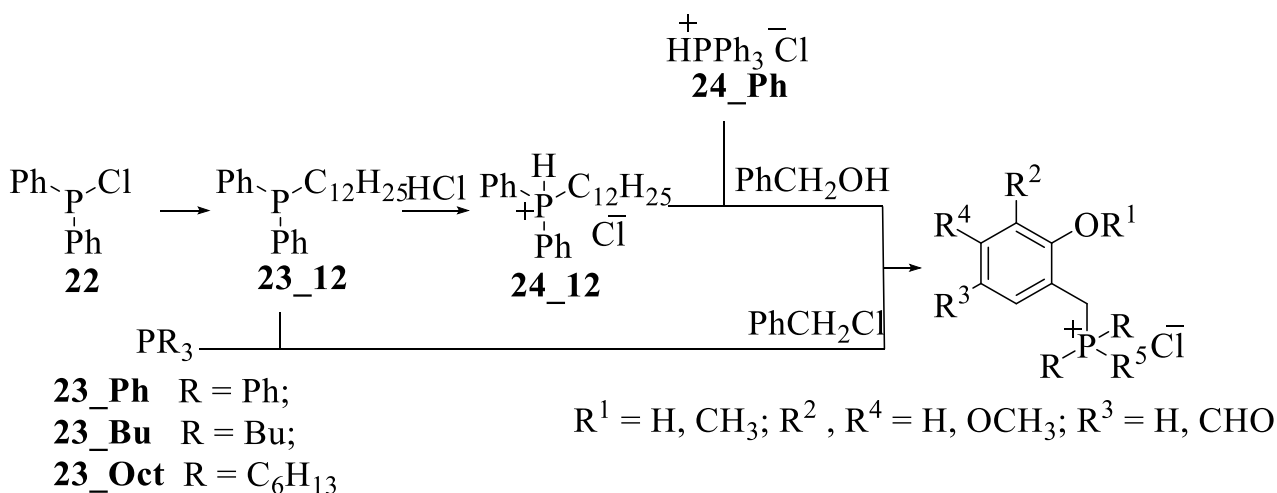
В результате микробиологических испытаний метилированных производных (табл. 2) было выявлено, что защита фенольного гидроксила приводит к значительным изменениям в характере биологической активности: соли начинают проявлять активность по отношению к грамотрицательным культурам, а действие на грамположительные бактерии заметно возрастает.

Таблица 2. Антимикробная активность метилированных производных и их гидроксиарилзамещенных аналогов (мкМ)

Соединение	<i>Sa</i>		<i>Bc</i>		<i>Pa</i>		<i>Ec</i>	
	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
PPP	29.6	29.6	29.6	237	—**	—	—	—
PPP-OMe	0.8	1.5	0.8	6.2	—	—	198	395.2
P666	7.1	28.4	28.4	454	—	—	—	—
P666-OMe	0.7	1.5	0.7	6.0	47.6	—	198	395.2
Хлорамфеникол	193	—	193	—				
Норфлоксацин	7.5	7.5	24	50	9.4	49	4.7	4.7

Синтез и биологическая активность 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей на основе различных природных фенолов

Перед нами оставалось несколько вопросов: воспроизводимость результатов в соответствии с отмеченными зависимостями для других структур, а также значение липофильности как лимитирующего фактора для метилированных производных, так как величины действующих концентраций для производных **PPP-OMe** и **P666-OMe** были одного порядка, несмотря на различие в гидрофобности заместителей. Для проверки нами была получена серия 2-гидрокси(метокси)бензилзамещенных фосфониевых солей в соответствии со схемой 10, на ряде природных фенолов, позволяющих сохранить данный структурный элемент.



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	R ⁵
MBn_Ph	Me	H	H	H	Ph	Ph
MBn_12	Me	H	H	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅
Res_Ph	Me	H	H	OMe	Ph	Ph
DMB_Ph	Me	H	OMe	H	Ph	Ph
PAL_Ph	H	H	CHO	H	Ph	Ph
PAL_Bu	H	H	CHO	H	Bu	Bu
PAL_Oct	H	H	CHO	H	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
PAL_12	H	H	CHO	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅
Anis_Ph	Me	H	CHO	H	Ph	Ph
Anis_12	Me	H	CHO	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅
Van_Ph	H	OMe	CHO	H	Ph	Ph
Van_Bu	H	OMe	CHO	H	Bu	Bu
Van_Oct	H	OMe	CHO	H	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
Van_12	H	OMe	CHO	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅

Схема 10.

Синтез данного ряда производных представлял интерес в первую очередь для сравнения активности метилированных и неметилированных аналогов на примере полученных ранее соединений **HBn_12** и **MBn_12**, а также **PAL_12** и **Anis_12**. Аналогично было синтезировано ещё 10 производных с различными фосфониевыми и ароматическими фрагментами по реакциям с коммерчески доступными фосфинами.

Таблица 3. Значения минимальных ингибирующих (МИК) и минимальных бактерицидных (МБК и минимальных фунгицидных (МФК) в мкМ; *) – >1 мМ/л

Шифр	Log P	Грам+				Грам-		Грибы	
		<i>Sa</i>		<i>Bc</i>		<i>Ec</i>		<i>Ca</i>	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МФК
Van_Oct	8.95	3.3	13.7	55	219	–	–	–	–
Van_12	8.07	3.4	3.4	7.0	450	–	–	225	225
PAL_Oct	9.10	58	116	–	–	–	–	–	–
PAL_12	8.40	0.9	0.9	3.6	477	–	–	119	119
Anis_Ph	4.78	140	140	–	–	–	–	–	–
Anis_12	8.45	7.2	29	1.7	464	7.2	7.2	7.2	58
MBn_Ph	4.78	37	75	62.5	–	–	–	–	–
HBn_12	8.55	1.0	2.0	0.9	3.8	–	–	7.8	7.8
MBn_12	8.59	0.49	0.9	1.8	245	4.7	4.7	3.7	30.6
Res_Ph	5.05	17.4	70	70	–	–	–	–	–
DMB_Ph	5.05	35	35	140	–	–	–	–	–
Норфлоксацин		7.5	7.5	24	49	4.7	4.7		
Ципрофлоксацин		0.75	1.5	0.75	1.5	1.5	1.5		
Кетоконазол								7.4	7.4

Трифенил и трибутилзамещенные производные фенолов с гидроксигруппой не проявили активности (не приведены в таблице), что согласуется с данными по липофильности ($miLogP < 5$). При этом, данный порог, хотя и существует для метилированных производных, всё же ниже, и бактериостатическое действие проявляется уже для молекул с предсказанным $miLogP$ в районе 5. На данных структурах воспроизвелась активность метилированных производных - они проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий, в отличие от неметилированных. При этом **MBn_12** проявляет активность в отношении *Ec* на уровне норфлоксацина, а в отношении *Pa* бактерицидное действие в 3 раза выше.

В целом, соединения обладают достаточно высокой селективностью по отношению к линии *Sa* (Таблица 4). Анализируя их токсичность как антибиотиков широкого спектра действия, можно отметить, что значения индексов селективности снижаются в среднем в 4-5 раз. При этом SI для **MBn_12** при концентрации, вызывающей гибель *Sa*, *Ef*, *Ec*, а также ингибирование роста *Bc* и *Ca*, составляют >10 по гемолизу и ~ 3 по клеткам печени. Данный факт свидетельствует о перспективности подобных соединений как антибактериальных агентов.

Таблица 4. Токсичность некоторых производных.

Соединение	Гемолиз (HC ₅₀)	SI*	Цитотоксичность Chang liver (IC ₅₀)	SI*
PAL_Oct	>100	>30	32.7	0.6
PAL_12	60.8	67.5	26.7	29.7
Van_Oct	42.4	12.8	32.4	3.9
Van_12	72.3	21.3	33.4	9.8
DMB_Ph	68.0	12.4	>100	>5
HBn12	>100	>100	42.8	21.4
MBn12	58.8	>100	13.1	14.6
Anis12	51.1	7.1	15.8	2.2

* Индексы селективности SI = токсичность / МБК (*S. aureus*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках диссертационной работы был осуществлен синтез серий 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых производных. Также были найдены методы получения структурных аналогов, замещенных по фенольному гидроксилу. В рамках разработки методов синтеза и анализа данных по антимикробной активности исследованных производных были выделены следующие **основные результаты и выводы**:

1. Разработана методология получения фосфониевых солей через взаимодействие магнийорганических соединений с циклическими квазифосфониевыми производными, на основе (2-гидроксibenзил- и [(2-гидроксиарил)-2-фенилэтинил]фосфиноксидов.
2. Разработан метод функционализации солей [(2-гидроксиарил)этинил] фосфония через образование производных 4-фенил-6-хлор-1,2λ5-бензоксафосфорина, содержащего пентакоординированный атом фосфора, с последующим

взаимодействием с галогеналканами или ацетилхлоридом, приводящим к продуктам *O*-алкилирования или ацилирования с количественными выходами.

3. Получено свыше 50 новых фосфониевых производных, несущих в структуре 2-гидрокси(метокси)арильный фрагмент, среди них также производные модифицированные по фенольному гидроксилу. Для более чем 40 солей были получены экспериментальные данные по антимикробной активности. Установлено, что основным фактором, обуславливающим высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, выступает липофильность функционально замещенных солей фосфония. Предсказанная липофильность может использоваться с высокой воспроизводимостью в качестве параметра для дизайна и направленного синтеза активных фосфониевых производных в рамках одного структурного класса. При наличии фенольного гидроксила в молекуле интервал значения $\log P$ лежит от 7.5 до 9.5 в зависимости от использованного расчетного сервиса.

4. Обнаружено, что при получении аналогов 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, защищенных по фенольному гидроксилу, их метилированные производные проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий.

5. Установлено, что природа заместителей у атома фосфора в солях [(2-гидроксиарил)этилен] фосфония оказывает значительное влияние на образование производных P(V) или (и) P(IV) в реакциях с основными реагентами. Так, для трифенилфосфониевого производного наблюдается образование только фосфорана. При наличии одной или двух алифатических групп у атома фосфора в зависимости от условий реакции могут реализоваться как фосфоран (слабые основания), так и ациклический цвиттер-ион (сильные основания). При наличии у атома фосфора трех алкильных заместителей природа продукта взаимодействия соответствующей фосфониевой соли с основанием зависит, как от силы основания, так и от среды реакции: в безводных условиях возможно получение как фосфорана, так и цвиттер-иона. При $pH > 7$ наблюдается образование стабильной сольватированной промежуточной формы гидроксида фосфония. Данные производные P(V), P(IV) различаются спектральными характеристиками, растворимостью и реакционной способностью по отношению к электрофилам.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты являются фундаментальной основой для дальнейшей разработки перспективных антимикробных агентов в рамках данного класса фенол-содержащих фосфониевых соединений, позволяя ограничить и рационализировать спектр синтезируемых соединений за счёт соответствия установленным зависимостям структура-свойство.

Основные результаты изложены в следующих публикациях

Статьях

1. Татаринов, Д.А. Синтез и антимикробная активность новых диалкил(диарил)-2-(2-гидрокси-5-хлорфенил-2-фенилэтилен)пентилфосфониевых солей / Д.А. Татаринов, **Н.В. Терехова**, А.Д. Волошина, А.С. Сапунова, А.П. Любина, В.Ф. Миронов // Журн. Общ. Хим. – **2018**. – Т. 88. - № 9. – С. 1453.

2. Rokitskaya, T.I. Zwitterionic protonophore derived from 2-(2-hydroxyaryl)alkenylphosphonium as an uncoupler of oxidative phosphorylation / T.I.

- Rokitskaya, N. V. **Terekhova**, L.S. Khailova, E.A. Kotova, E.Y. Plotnikov, D.B. Zorov, D.A. Tatarinov, Y.N. Antonenko // *Bioconjug. Chem.* – **2019**. – V. 30. – P. 2435.
3. **Terekhova**, N.V. Design and synthesis of amphiphilic 2-hydroxybenzylphosphonium salts with antimicrobial and antitumor dual action / **N.V. Terekhova**, D.A. Tatarinov, Z.M. Shaihutdinova, T.N. Pashirova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, L.Ya. Zakharova, V.F.Mironov // *BMC Letters* – **2020**. – V. 30. – P. 127234
4. **Терехова**, Н.В. Синтез ациклических и циклических фосфонатов на основе замещенных 2-гидроксибензиловых спиртов / **Н.В. Терехова**, Д.А. Татаринов, Э.А. Микуленкова, В.Ф. Миронов, В.К. Брель // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2020. – Т. 11. С. 2147–2152.
5. **Terekhova**, N.V. Trialkyl(vinyl)phosphonium chlorophenol derivatives as potent mitochondrial uncouplers and antibacterial agents / **N.V. Terekhova**, L.S. Khailova, T.I. Rokitskaya, P.A. Nazarov, D.R. Islamov, K.S. Usachev, D.A. Tatarinov, V.F. Mironov, E.A. Kotova, Y.N. Antonenko // *ACS Omega*. – **2021**. – V. 6. – P. 20676.
6. **Terekhova**, N.V. Synthesis, biological evaluation and Structure-Activity Relationship of 2-(2-hydroxyaryl)alkenylphosphonium salts with potency as anti-MRSA agents / **N.V. Terekhova**, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, Kh.R. Khayarov, D.R. Islamov, K.S. Usachev, V.G. Evtugyn, D.A. Tatarinov, V.F.Mironov // *Bioorg. Chem.* – 2022. – V. 127. – P. 106030.

Тезисах

1. **Н.В. Терехова**, Д.А. Татаринов, В.Ф. Миронов Синтез фосфониевых солей на основе γ - и δ -гидроксиарилзамещенных фосфиноксидов с регуляцией биологической активности широким спектром заместителей / Сборник тезисов конкурса-конференции ИНЭОС OPEN CUP, Москва, **2018**, С. 302
2. **Н.В. Терехова**, Д.А. Татаринов, А.Д. Волошина, А.П. Любина, А.С. Сапунова, В.Ф. Миронов Синтез и биологическая активность 2-гидроксибензилзамещенных фосфониевых солей. / Сборник тезисов XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Санкт-Петербург, **2019**, Т. 3, С. 246
3. **N.V. Terekhova**, D.A. Tatarinov, V.K. Brel, V.F. Mironov Oxaphosphole 2-oxides on a basis of 2-hydroxy α,α -dimethylarylmethanol in reactions with organomagnesium compounds / Book of abstracts of International conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019", **2019**, P 249
4. **Н.В. Терехова**, Д.А. Татаринов, А.Д. Волошина, А.С. Сапунова, А.П. Любина, Миронов В.Ф. Синтез и антимикробная активность 2- гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей / Сборник тезисов докладов научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященной 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН, **2020**, С. 43
5. **N.V. Terekhova**, A.P. Lyubina, Z.M. Shaihutdinova, D.A. Tatarinov, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, V.F. Mironov Synthesis and biological activity of 2-hydroxybenzyl phosphonium salts, Conference proceedings of 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC-23), **2021**, Czestochowa, Poland, P-110