

**Стахеев Виталий Владимирович**

**КАРБОКСИЛАТНЫЕ ФОСФАБЕТАИНЫ  
В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ  
И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ**

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Казань – 2011**

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М.Бутлерова  
Казанского (Приволжского) федерального университета

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор <b>Галкина Ирина Васильевна</b>
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор <b>Пудовик Михаил Аркадьевич</b>  доктор химических наук, профессор <b>Шайдарова Лариса Геннадиевна</b>
Ведущая организация	Казанский национальный исследо- вательский технологический университет

Защита диссертации состоится «1» декабря 2011 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском федеральном университете по адресу: 420008 г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского федерального университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Казанский федеральный университет, Научная часть.

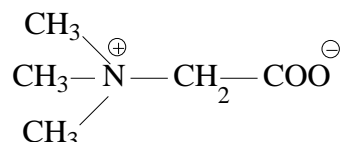
Автореферат разослан «31» октября 2011 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.081.03,  
кандидат химических наук, доцент

Казымова М.А.

## Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** Одним из важных вопросов элементоорганической, органической, медицинской и фармацевтической химии является направленный синтез соединений с потенциально полезными свойствами. Элементоорганические бетаины, а именно фосфорорганические бетаины обладают широким спектром таких свойств. Своим названием бетаины обязаны обыкновенной сахарной свекле – *Beta Vulgaris*, что означает в переводе с латинского языка – *Свекла обыкновенная*, из которой они и были впервые выделены (из барды свекловичной патоки). Это, в первую очередь, глицинбетаин или просто бетаин – триметиламиноуксусная кислота [1]:



Химия бетаинов – это относительно молодая и быстро развивающаяся область химии элементоорганических соединений. Большой интерес химиков-синтетиков к этой области знаний обусловлен широким разнообразием полезных свойств бетаинов и их удивительной непредсказуемой токсичностью. От очень низкой ( $\text{LD}_{50}$  10 г/кг) для мышьяксодержащего бетаина (арсенобетаин уксусной кислоты), выступающего в качестве детоксиканта морской биоты, до курареподобных, что означает «стрельных» ядов ( $\text{LD}_{50}$  0.001 г/кг) в случае, казалось бы, безобидного бутиробетаина (бетаин масляной кислоты).

Разнообразная биологическая активность бетаинов широко используется в медицине. Так, лекарственный препарат «ацидол» (хлорид глицинбетаина) используется как заменитель соляной кислоты для повышения кислотности желудочного сока. Аддукты бетаинов и различных карбоновых кислот предложено использовать для лечения заболеваний печени, дерматозов, ревматизма, диспепсии и других недугов человека. Среди бетаиновых производных найдены эффективные противодиабетические, гепато- и кардиопротекторные лекарственные средства, а также большое число косметических препаратов.

В последние годы к этим соединениям проявляется повышенный интерес во многих ведущих фосфорорганических лабораториях мира. Это обусловлено, прежде всего, тем, что карбоксилатные фосфобетаины являются своеобразными аналогами природных аминокислот с широким спектром потенциальных химических и биологических свойств.

Настоящая диссертационная работа является продолжением проводимых в Казанском университете систематических исследований, в области синтеза, изучения строения, реакционной способности и биологической активности карбоксилатных фосфобетаинов и их производных – потенциальный субстанций лекарственных препаратов.

**Целью данного исследования** было вовлечение синтезированных нами фосфобетаинов в реакции алкилирования высшими галоидными алкилами, а также использования их в качестве моно- и бидентатных лигандов в координационной сфере *d*-металлов с целью получения потенциальных

биологически активных субстанций для отечественных лекарственных препаратов.

### **Задачи исследования.**

1. Разработка эффективных методов синтеза четвертичных солей фосфония с высшими алкильными радикалами – аналогов компонентов клеточных мембран – на основе карбоксилатных фосфатаинов. Получение широко ряда указанных соединений и изучение их строения и свойств.

2. Синтез, изучение строения металлокомплексов карбоксилатных фосфатаинов (фосфорных аналогов бетаинов аминокислот) с широким рядом биогенных металлов с целью получения биологически активных структурных моделей биоцентров природных металлоферментов.

3. Изучение антибактериальной и антимикотической активности синтезированных соединений по отношению к патогенной микрофлоре человека и животных совместно с коллегами Казанского государственного медицинского университета и Казанской государственной медицинской академии.

4. Изучение механизма биологического действия четвертичных солей фосфония с высшими алкильными радикалами путем количественного исследования их взаимодействия с моделью биологической мембраны (1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолин, *SIGMA*) методом ленгмюровских монослоев.

**Научная новизна.** Разработан и успешно реализован комплексный подход к направленному синтезу физиологически активных веществ (ФАВ), основными элементами которого являются: функционализация каретки-носителя фармакофорными группами; направленный синтез структурных и функциональных аналогов фрагментов природных биомембран и биоцентров ферментов на принципах биомиметики; изучение различных видов биологической активности синтезированных соединений с целью установления зависимостей «химическая структура – биологическое действие»; изучение механизма биологического действия синтезированных соединений комплексом современных физических и физико-химических методов с целью дальнейшего моделирования химической структуры конкретных ФАВ. На основе этого подхода синтезировано более 29 новых ФАВ как широкого, так и селективного спектра действия.

Разработаны новые эффективные методы алкилирования карбоксилатных фосфатаинов высшими галоидными алкилами, позволяющие практически с количественным выходом получать соответствующие четвертичные фосфониевые соли с широким спектром биологической активности. Впервые изучен механизм взаимодействия синтезированных солей фосфония с биологическими мембранами на модели ленгмюровских монослоев. Установлено, что полученные соли, являясь синтетическими аналогами фрагментов биомембран, взаимодействуют с лецитином и включаются в липидные слои биомембран, приводя к их разрушению. Это, вероятно, и является основной причиной их чрезвычайно высокого антибактериального и фунгицидного действия даже в сверхмалых концентрациях.

В реакциях карбоксилатных фосфатаинов (фосфорных аналогов бетаинов аминокислот) с солями различных металлов – Zn (II), Cu (II), Hg (II), Cd (II) и Gd

(III) – впервые синтезирована серия биоактивных металлокомплексов - моделей биоцентров природных ферментов. При этом показано, что в зависимости от природы металла и фосфабетаинового лиганда могут образовываться моно-, би- и полиядерные гомо- и гетерометаллические комплексы, в которых дентатность фосфабетаинового лиганда может варьировать от 1 до 2. Строение всех соединений доказано методом РСА.

Подавляющее большинство из синтезированных в работе соединений проявили выраженную антибактериальную и антимикотическую активность, что свидетельствует о плодотворности и перспективности предложенного метода синтеза ФАВ. По результатам исследования получен патент РФ № 2423372.

**Практическая значимость работы** состоит в разработке и реализации новых подходов к синтезу ФАВ. Большинство из 29 синтезированных соединений проявили как общую широкую антибактериальную - антисептическую активность (алкилированные бетаины), так и, наоборот, высокоселективную активность (металлокомплексы карбоксилатных фосфабетаинов,) в отношении наиболее распространенной патогенной микрофлоры человека и животных: *Candida Albicans*, *Aspergillus niger*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella p. B.*, *Klebsiella*, *Y. Enterocolitica*, *Helicobacter pylori*.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлены на IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006); International Conference on Organic Chemistry “Organic Chemistry since Butlerov and Beilstein until present” (St.Petersburg, 2006); VI-X научных конференциях молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011); First conference on modern biology (Казань, 2008); Российской конференции «Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ» (Казань, 2008); XV Международной конференции по химии фосфорорганических соединений - ICCPC (Saint-Petersburg, 2008); VI Всероссийской конференции по химии полиядерных соединений и кластеров (Казань, 2009), Международном конгрессе по органической химии, посвященном 150-летию теории строения органических соединений им. А.М.Бутлерова.

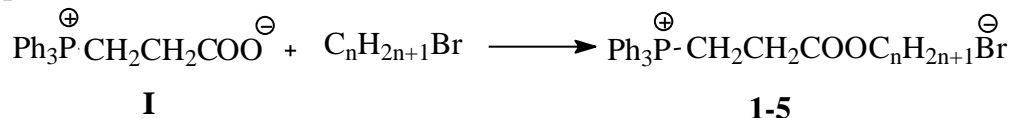
**Публикации.** Основные результаты диссертации изложены в 3 статьях, опубликованных в центральных российских изданиях, а также в тезисах 20 доклада на конференциях различного уровня (региональных, всероссийских, международных) и 1 патент РФ.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 113 страницах компьютерного текста, содержит 38 рисунков и 14 таблиц и состоит из введения, трёх глав, выводов и списка литературы (73 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов). Первая глава состоит из литературного обзора, посвященного анализу основных тенденций развития в области карбоксилатных фосфабетаинов и металлокомплексов природных аминокислот. Во второй главе обсуждаются результаты проведенного исследования по синтезу алкилированных и металлокомплексных биоактивных соединений на основе фосфабетаинов. В третьей главе приведены результаты синтетических экспериментов.



### 1.1.1. Реакции фосфабетаина **I** с высшими галоидными алкилами

Так, реакции  $\beta$ -трифенилфосфонийэтилкарбоксилата **I** с высшими 1-бромалканами протекают в течение 6 часов при температуре 50<sup>0</sup>С в среде хлороформа:



$$n = 10 \text{ (1)}, 12 \text{ (2)}, 14 \text{ (3)}, 16 \text{ (4)}, 18 \text{ (5)}$$

Продукты реакций **1-5** –  $\beta$ -(карбоксиалкил)этилтрифенил-фосфоний бромиды выделялись из реакционной смеси путем переосаждения диэтиловым эфиром и представляли собой маслообразные вещества, некоторые из них кристаллизуются со временем. Исключение составляют продукты **4** и **5**, которые были получены в виде белых кристаллов; структура **4** установлена методом РСА (рис. 1).

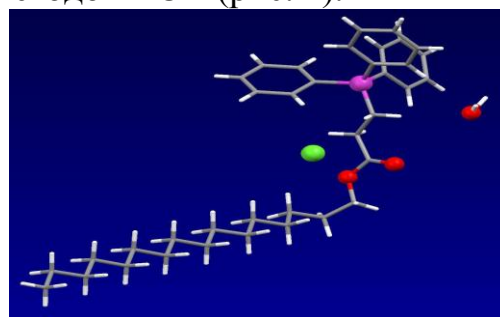
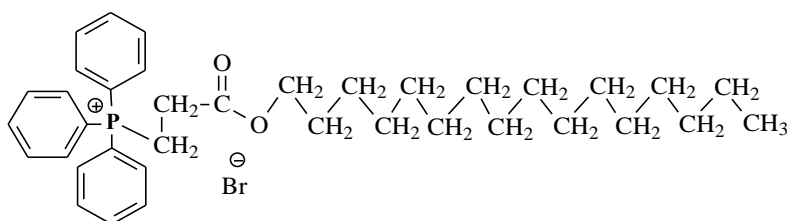


Рис. 1. Геометрия в кристалле соли  $\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}^{\ominus}$  **46**

Надмолекулярная структура этой соли, крайне напоминающая модель природной мембраны с упорядоченным расположением длинноцепочечных фрагментов, показана на рис. 2:

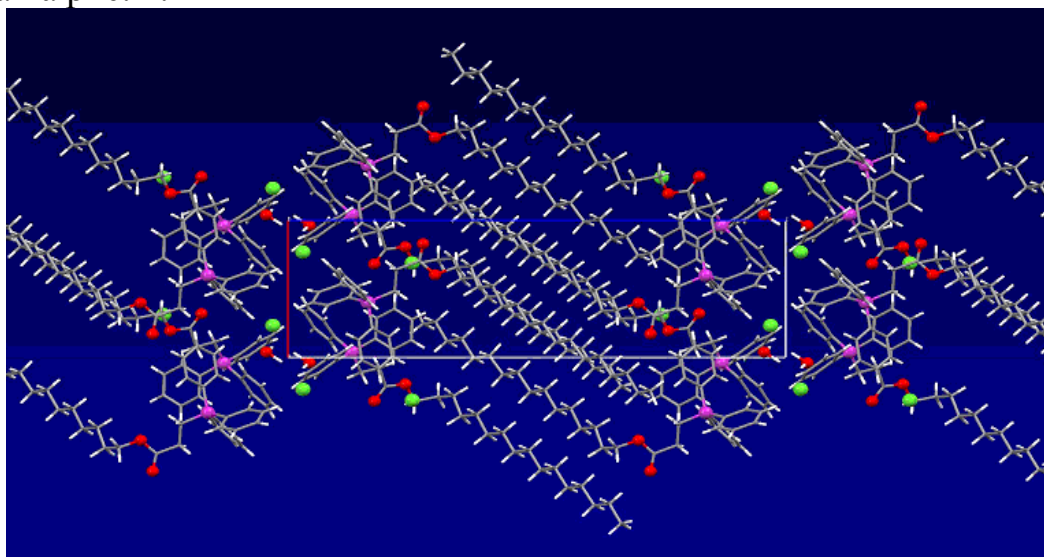
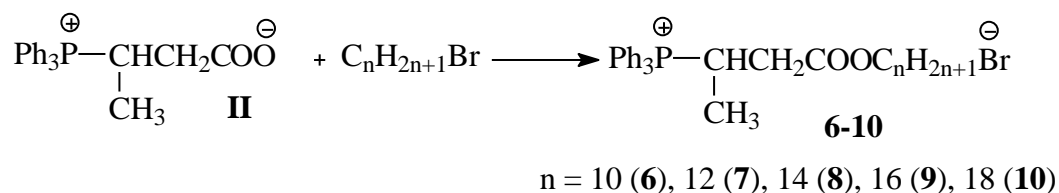


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки  $\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}^{\ominus}$  **6**

### 1.1.2. Реакции фосфабетаина **II** с высшими галоидными алкилами

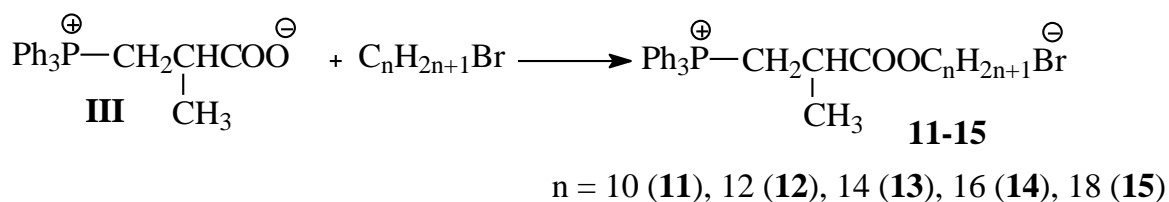
Реакции  $\beta$ -трифенилфосфоний- $\beta$ -метилэтилкарбоксилата **II** с высшими 1-бромалканами протекают в более жестких условиях - по-видимому, это связано с наличием стерических препятствий, создаваемых метильным радикалом в  $\beta$ -

положении относительно карбоксилатной группы бетаина. Реакция проводилась в течение 10 часов при кипении хлороформа. Продукты реакций **6-10** осаждались из реакционной смеси диэтиловым эфиром и представляли собой маслообразные вещества:



### 1.1.3. Реакции фосфобетаина **III** с высшими галоидными алкилами

Реакции  $\beta$ -трифенилфосфоний- $\alpha$ -метилэтилкарбоксилата **III** с высшими 1-бромалканами протекают в еще более жестких условиях - по-видимому, что связано с наличием метильного радикала уже в  $\alpha$ -положении относительно карбоксилатной группы бетаина. Это еще раз подтверждает предположение о создаваемых метильной группой стерических препятствиях процессу алкилирования ацилатного фрагмента. Реакции проводились в течение 12 часов при кипении хлороформа. Продукты реакций **6-10**, осаждались из реакционной смеси диэтиловым эфиром и также представляли собой белые маслообразные продукты:



### 1.1.4. Антимикробное и антимикотическое действие сложных эфиров карбоксилатных фосфобетаинов

Исследование биологической активности фосфонийбромидов, полученных в результате алкилирования фосфобетаинов, на сегодняшний день удалось провести только для производных фосфобетаина **I**. При этом установлено, что в отличие от самих карбоксилатных фосфобетаинов и получающихся из них фосфонийзамещенных сложных эфиров с низшими алкильными группировками, которые не проявляют сколь-либо заметной биологической активности, их высшие аналоги обладают крайне высокой биоактивностью (табл. 1).

**Таблица 1.** Биоактивность  $\beta$ -(карбоксиалкил)этилтрифенилфосфоний бромидов **1-5**

Соединение	Зона ингибирования роста бактерий и грибов, (мм)				
	<i>Escher. coli</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Proteus Mirabilis</i>	<i>Candida Albicans</i>
<b>43.</b> $[\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{10}\text{H}_{21}]\text{Br}^{\ominus}$	20	15	21	18	24
<b>44.</b> $[\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{12}\text{H}_{25}]\text{Br}^{\ominus}$	22	20	13	23	28
<b>45.</b> $[\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{14}\text{H}_{29}]\text{Br}^{\ominus}$	17	25	14	10	24
<b>46.</b> $[\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{16}\text{H}_{33}]\text{Br}^{\ominus}$	18	25	11	17	22
<b>47.</b> $[\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_{18}\text{H}_{37}]\text{Br}^{\ominus}$	14	23	13	8	24

Из приведенных выше данных следует, что синтезированные соединения **1-5** при достаточно низких концентрациях (от 1% до 0.01%) проявляют высокую антимикотическую и антимикробную активность в отношении патогенной микрофлоры человека и животных, что делает их весьма перспективными для дальнейшего использования в качестве дезинфицирующих и лекарственных средств. Есть все основания полагать, что аналогичную высокую биоактивность проявят и остальные синтезированные нами соли **6-15**. Интересным является и тот факт, что синтезированные соединения одновременно проявляют как антимикробную, так и антимикотическую активность, что не характерно для известных и используемых в настоящее время в медицинской практике антибиотиков.

## ***1.2. Синтез, структура и биоактивность металлокомплексов на основе карбоксилатных фосфабетаинов***

Известно, что многие белки и ферменты являются металлокомплексами: в их активных центрах содержатся ионы металлов, которые могут играть роль кислоты Льюиса или редокс-агента, либо выполнять функцию стабилизатора структуры белка. Фактически металлофермент можно рассматривать как очень большое координационное соединение, в котором органическая часть молекулы представляет собой лиганд, связанный с соответствующим металлоцентром. В биомолекулярной химии к биометаллам относят: Fe, Zn, Cu, Mo, Co, Ni, Mn, V, Ca, Mg, K, Na, Li.

С целью моделирования активных центров ферментов нам представлялось весьма привлекательным синтезировать комплексы металлов на основе структурных аналогов бетаинов аминокислот – карбоксилатных фосфабетаинов.

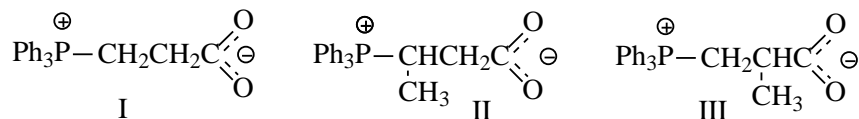
### ***1.2.1. Синтез и структура аналогов металлобиокомплексов на основе иона Zn (2+) и фосфабетаиновых аналогов аминокислот (I-III)***

Цинк – необходимый элемент всех растений и животных – важен и в биохимии человека. Он входит в состав активных центров более 300 ферментов, из которых наиболее распространены гидролазы (например, щелочная фосфатаза и карбоксипептидаза А), трансферазы (например, ДНК- и РНК-полимераза), оксидоредуктазы (например, алкогольдегидрогеназа и супероксиддисмутаза) и лиазы (карбоангидраза). Во многих таких системах ион  $Zn^{2+}$ , не обладающий редокс-активностью, является кислотой Льюиса, вокруг которой субстраты координируются, поляризуются и, следовательно, активируются.

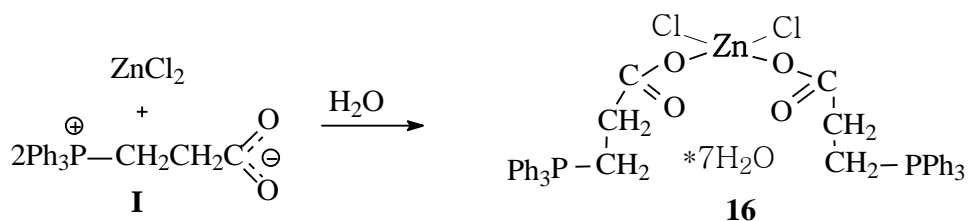
Исходя из структурной аналогии карбоксилатных фосфабетаинов с протеиногенными аминокислотами, мы предположили, что их металлопроизводные – комплексы или соли – могут обладать биоактивными свойствами по отношению к различным субстратам. Вместе с тем, способы получения и свойства металлических производных фосфабетаинов практически не изучены.

Из большого разнообразия синтезированных в нашей группе ацилатных фосфабетаинов были выбраны наиболее доступные из них - соединения **I-III**. При этом мы полагали, что наличие или отсутствие донорной метильной группы, а также ее расположение относительно ацилатного донорного центра может

сказаться как на легкости образования металлопроизводных, так и на их структуре.



В качестве доступного и, в то же время, биологически важного микроэлемента, в этой части работы был выбран ион цинка, использованный в реакциях с бетаинами в виде дихлорида. Вопреки ожиданию, реакция между  $\text{ZnCl}_2$  и  $\beta$ -трифенилфосфоний-этилкарбоксилатом **I** в соотношении 1:2 в водной среде не приводит к продуктам анионного обмена с образованием диацилата цинка и хлорид-анионов в качестве противоионов трифенилфосфониевого центра. Металл ведет себя в этом случае как Льюисова кислота и присоединяет две молекулы бетаина по их ацилатному фрагменту с образованием кристаллического металлокомплекса **16**:



Его состав и строение подтверждены данными элементного анализа и физических методов. В ИК спектре комплекса наблюдается характеристическая полоса поглощения связанной карбоксилатной группы при  $1610 \text{ см}^{-1}$ . В ЯМР  $^{31}\text{P}$ -спектре фиксируется единственный сигнал атома фосфора в области 28.4 м.д., что является характерным для ядра атома фосфора фосфониевых структур. Следует отметить, что сам исходный трифенилфосфонийэтилкарбоксилат резонирует в области 23.1 м.д.

Молекулярная структура моноядерного комплекса доказана методом РСА (рис. 9), атом цинка имеет тетраэдрическую конфигурацию и связан монодентатно с двумя молекулами лиганда и двумя атомами хлора. В каждом из лигандов атом кислорода, некоординирующий атом цинка, образует более короткую связь с атомом углерода. При этом в одном из лигандов  $\text{C}=\text{O}$  связь находится в заслоненной конформации со связью  $\text{C}-\text{C}$ , а связь  $\text{C}-\text{P}$  имеет транс-ориентацию относительно связи  $\text{C}-\text{C}$ , таким образом конформация цепи  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}$  в этом лиганде *цис, транс*. Второй лиганд комплекса имеет *гош, транс*-конформацию. Также в кристаллическую решётку комплекса входят семь молекул воды, что приводит к наличию сильных водородных связей. Надмолекулярная структура комплекса представляет собой слоистую структуру, состоящую из гидрофильных (образованных за счёт координационных центров и кристаллизационной воды) и гидрофобных слоев (образованных за счёт фенильных фрагментов).

Совмещенным методом ТГ-ДСК также показано наличие в кристаллах комплекса семи молекул воды (рис. 3):

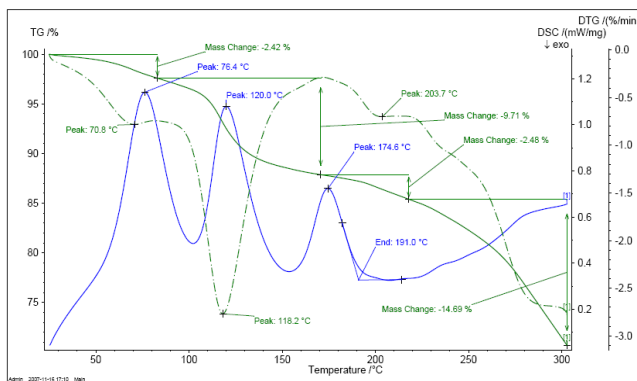
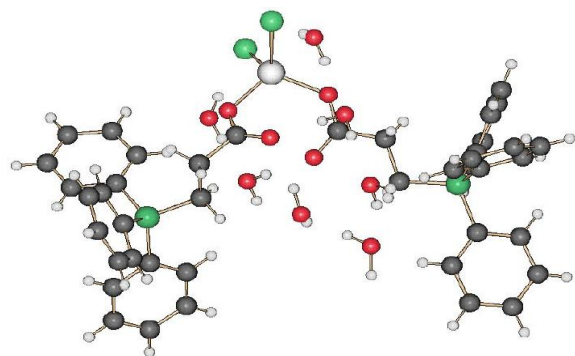


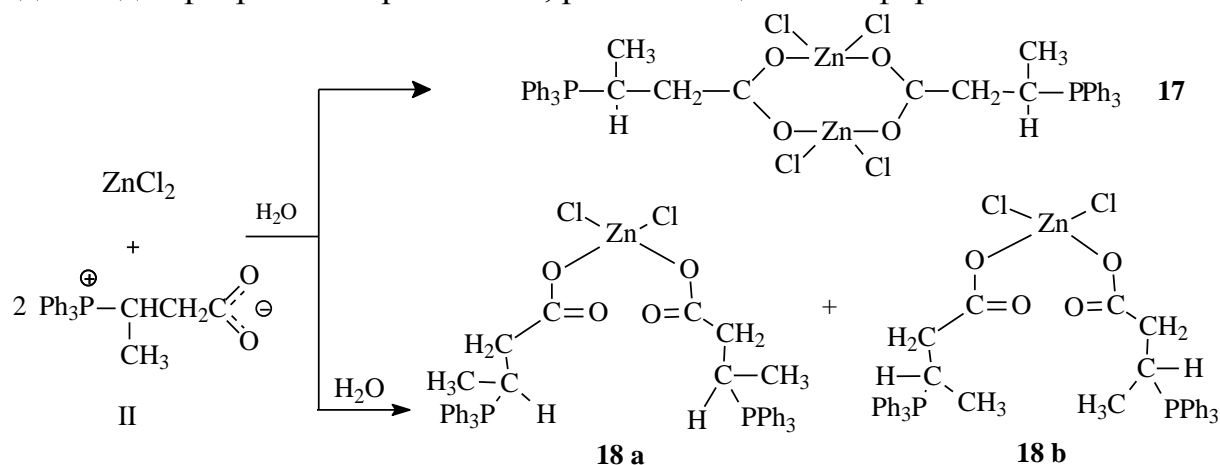
Рис.3. Геометрия комплекса **16** и его дериватограмма

Таким образом, данные ТГ-ДСК находятся в хорошем соответствии с предполагаемой структурой. Эндозффекты при 76.4 °С, 120.0 °С и 174.6 °С сопровождаются потерей массы в 2.42%, 9.71% и 2.48%, что соответствует последовательному отрыву молекул кристаллизационной воды: одной, пяти и одной соответственно (рис. 3).

Было интересно проследить влияние стерической загруженности карбоксилатной группы путем введения в реакции с хлоридом цинка  $\beta$ -трифенилфосфоний- $\beta$ -метилэтилкарбоксилата **II** и  $\beta$ -трифенилфосфоний- $\alpha$ -метилэтилкарбоксилата **III** содержащих метильный радикал соответственно в  $\beta$ - и  $\alpha$ -положении относительно карбоксильной группы. Это исследование позволило получить интересные результаты и провести некоторую аналогию с биоцентрами природных металлоферментов.

Так, незначительное увеличение стерических затруднений в лигандном окружении сравнительно небольшого по размеру атома цинка (радиус двухзарядного иона цинка составляет 0.69 Å) путем введения в реакцию с хлоридом цинка бетаина **II**, содержащего метильный радикал в  $\beta$ -положении относительно карбоксилатной группы, приводит к образованию комплексов с соотношением металл:лиганд как 1:2, так и 1:1.

Однако, в отличие от незамещенного фосфобетаина **I**, его гомолог **II** проявляет склонность к комплексообразованию двумя различающимися способами. Реакцию, как и в предыдущем случае, проводили при соотношении реагентов 1:2 в водной среде при комнатной температуре и в качестве продукта получили белый порошок, который при перекристаллизации из смеси вода-этанол дал два вида прозрачных кристаллов, различающихся по форме **17** и **18**:



По данным РСА, представленным на рисунке 10, кристаллы **17** представляют собой биядерный комплекс с соотношением металл - лиганд 1:1, в котором два бидентатных фосфобетаиновых лиганда образуют мостиковые связи с двумя атомами цинка. Необходимо отметить, что наличие хирального атома углерода в лиганде приводит к возможности образования двух диастереомеров димерного комплекса: (R,S/S,R) мезо-формы и (R,R/S,S) диастереомера. Кристалл **17** представляет собой рацемический (R,R/S,S) диастереомер. Кристаллы второго типа, выпавшие из того же раствора, представляют собой моноядерный комплекс **18** состава металл-бетаин 1:2, сходный по строению с комплексом **16**. В кристалле **18** реализуется редкий случай совместной кристаллизации двух энантиоцистых диастереомеров (R,S) и (S,S) в асимметрической части ячейки **18a** и **18b**, как показано на рисунке 4:

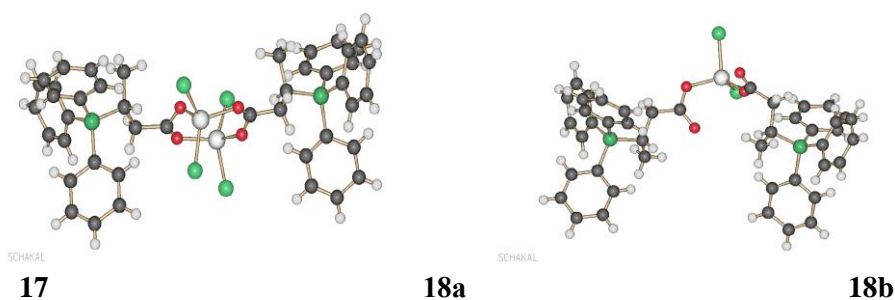
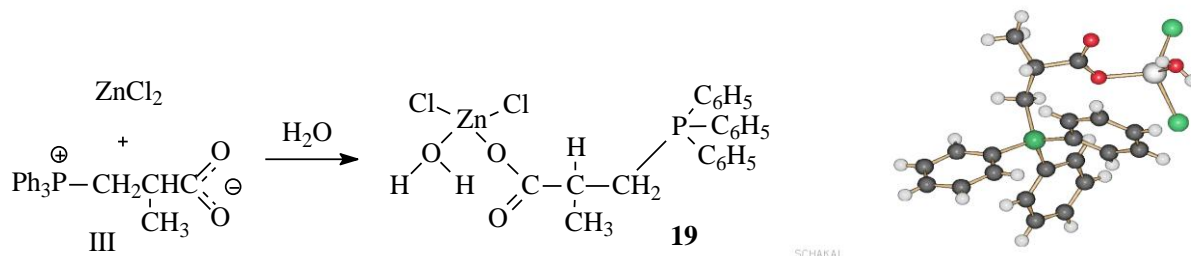


Рис 4. Геометрия металлокомплексов **17**, **18a** и **18b**

Значительные изменения в структуре комплекса цинка происходят при использовании в качестве фосфонийацилатного лиганда метакрилового производного **III**. Хотя и в этом случае реакция проводилась в водной среде при соотношении  $ZnCl_2$  – бетаин 1:2, в реакцию комплексообразования вступает лишь одна молекула  $\beta$ -трифенилфосфоний- $\alpha$ -метилэтилкарбоксилата **III**, а второе вакантное координационное место занимает молекула воды. Очевидно, близко расположенный к координационному центру метильный радикал в  $\alpha$ -положении относительно карбоксилатной группы обеспечивает существенное стерическое экранирование координационной сферы атома цинка, не давая возможности образовать донорно-акцепторную связь между атомом цинка и кислородом ацилатного аниона второй молекулы бетаина. В результате реакции были получены хорошо кристаллизующиеся прозрачные монокристаллы комплекса **19**:



По данным РСА продукт **19** представляет собой монодентатный 1:1 комплекс цинка, при этом атом цинка имеет тетраэдрическую координацию, и связан, кроме лиганда, с двумя атомами хлора и одной молекулой воды. Конформация лиганда вдоль цепи  $O=C-C(Me)H-CH_2-P$  цис, гош, при этом метильный заместитель находится в транс-ориентации относительно связи C-P.

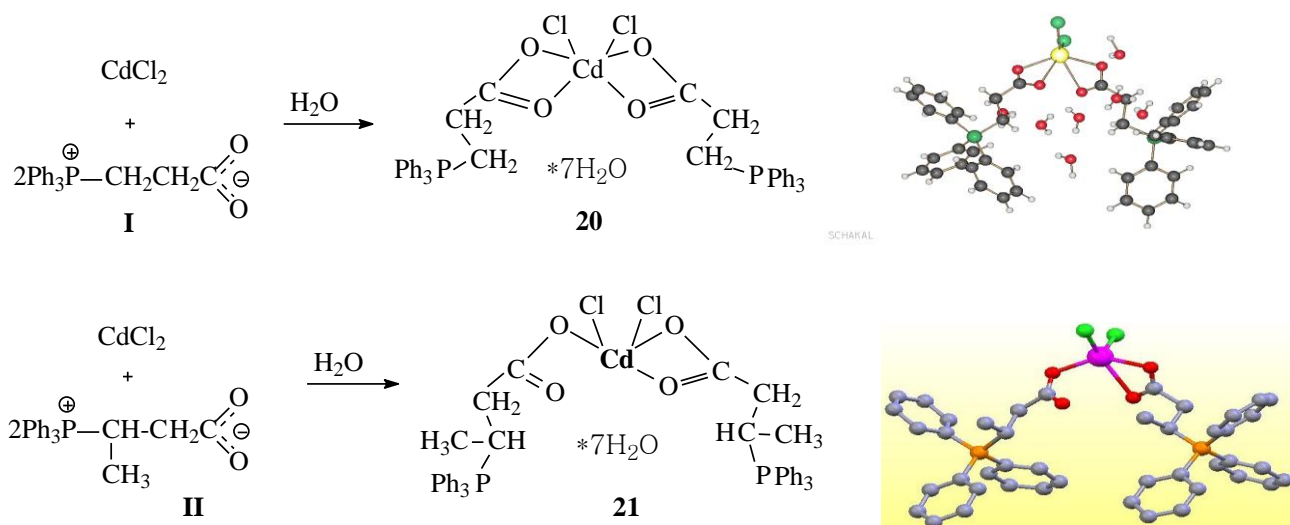
Интересно, что активный центр в различных формах природного фермента – карбоангидразы, изученный методом РСА, также содержит тетраэдрический атом  $Zn^{2+}$ , координированный, в зависимости от рН, либо молекулой воды, либо гидроксид-ионом.

Важно отметить, что любая модель металлобиоцентра, в том числе и наша, имитирует лишь структуру активного центра фермента, но не обязательно его функцию или каталитическую активность, которые еще предстоит изучить.

Таким образом, в результате проведенного исследования впервые получены металлокомплексы хлорида цинка с карбоксилатными фосфабетаинами **I** – **III**, причём в этих комплексах последние выступают в зависимости от конкретной ситуации в виде либо моно-, либо бидентатного лиганда, а их число регулируется стерическим эффектом метильных групп в фосфорорганическом лиганде.

### 1.2.2. Синтез и структура металлокомплексов на основе $Cd(2+)$ , $Cu(2+)$ , $Hg(2+)$ и фосфабетаинов (**I-III**)

В продолжение изучения процессов комплексообразования карбоксилатных фосфабетаинов с ионами различных биогенных металлов мы провели также систематическое исследование реакций карбоксилатных фосфабетаинов с хлоридами и нитратами *d*-металлов, что позволило нам разработать методы синтеза новых металлокомплексов как с моно-, так и с бидентатными карбоксилатными фосфабетаиновыми лигандами. Строение синтезированных нами соединений установлено методом РСА. Взаимодействие хлорида кадмия с фосфонийпропионатом **I** приводит к хелатному комплексу **20**, в котором каждый из ацилатных лигандов бидентатен. В то же время,  $\beta$ -метилированный аналог – бетаин **II**, очевидно, в силу стерических взаимодействий двух метильных групп не способен образовывать бис-хелатный узел: в этом случае один из лигандов монодентатен, а бис-ацилат **21** координационно ненасыщен:



Нитрат меди образует с карбоксилатным фосфабетаином **I** в водно-спиртовой среде (1:1) при соотношении реагентов 1:2 биядерный комплекс типа «китайского фонарика»:

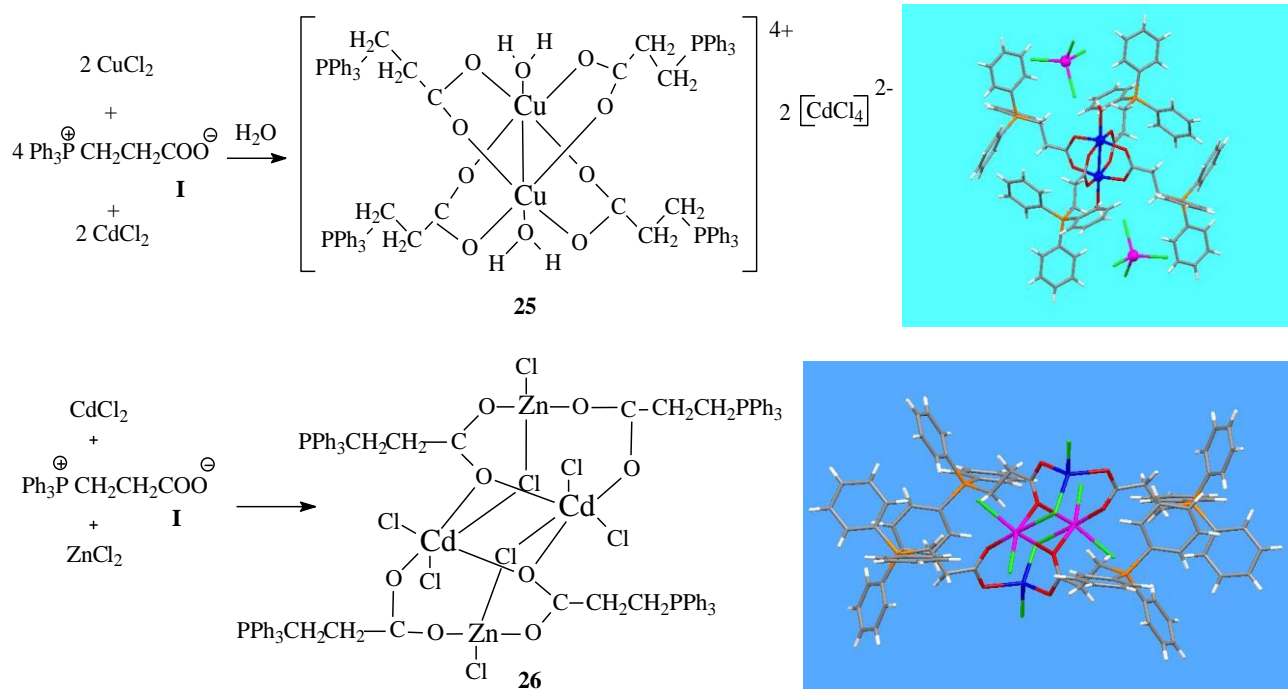


С целью получения гетерометаллических полиядерных комплексов мы изучили процессы комплексообразования не в двух-, а в трехкомпонентных системах, включающих помимо карбоксилатного фосфабетаина также и соли двух различных металлов.

И действительно, в трехкомпонентных системах фосфабетаин- $\text{CuCl}_2$ - $\text{CdCl}_2$  и фосфабетаин- $\text{ZnCl}_2$ - $\text{CdCl}_2$  с практически количественным выходом получены внешне- и внутрисферные полиядерные комплексы **25** и **26**, содержащие одновременно два разных металла.

Комплекс **25** имеет структуру «китайского фонарика». Координационное число ионов меди равно 6, одно из координационных мест занимает молекула воды, атомы меди связаны между собой. Четыре фосфабетаиновых лиганда эквивалентны и бидентатны. Два иона кадмия располагаются за пределами координационной сферы атомов меди и образуют внешнесферные анионы  $[\text{CdCl}_4]^{2-}$ .

В то же время, биметаллический комплекс **26** формируется с участием обоих атомов металлов – цинка и кадмия, связанных между собой мостиковыми атомами хлора. Координационное число ионов кадмия равно 6, ионов цинка – 4. Четыре фосфабетаиновых лиганда имеют дентатность 2:

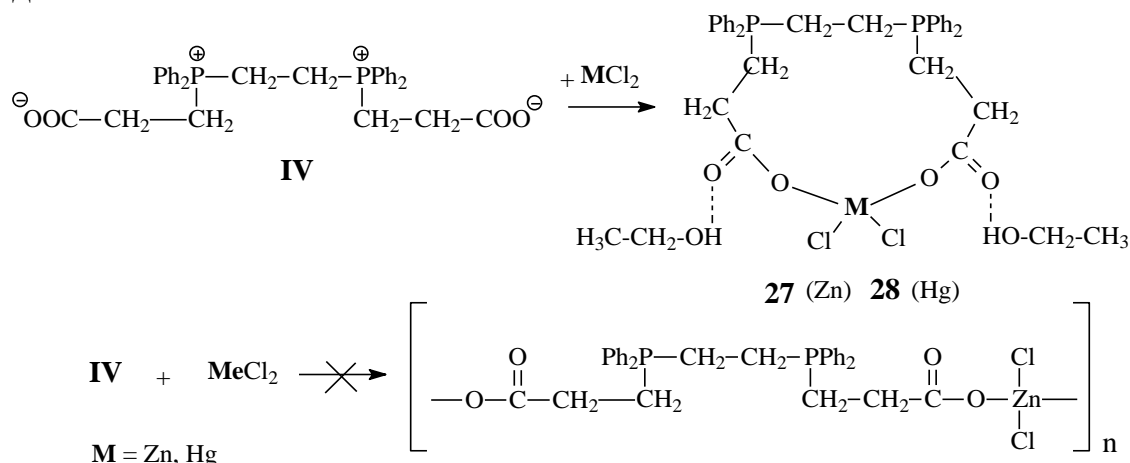


Таким образом, наши исследования показали возможность создания широкого разнообразия структур металлокомплексов путем варьирования как природы металла, так и строения фосфонийацилатных лигандов.

#### 1.2.4. Синтез и структура металлокомплексных макроциклов на основе дикарбоксилатного дифосфабетаина с хлоридами цинка и ртути

Аналогичная описанному выше реакция комплексообразования между хлоридами цинка и ртути и дикарбоксилатным дифосфабетаином **IV**, полученным нами по аналогии с фосфабетаинами **I-III** реакцией акриловой кислоты с бис-(дифенилфосфино)этаном, дает мономерные 13-членные макроциклические

комплексы **27** и **28**, при этом вероятное образование полимерных комплексов не наблюдается:



Реакции в водной среде протекают легко с образованием с 70-75%-ным выходом (после перекристаллизации из этанола) бесцветных кристаллов мономерных макроциклических комплексов **27** и **28**, стабилизированные двумя молекулами спирта. Состав и строение полученных комплексов подтверждены методом РСА:

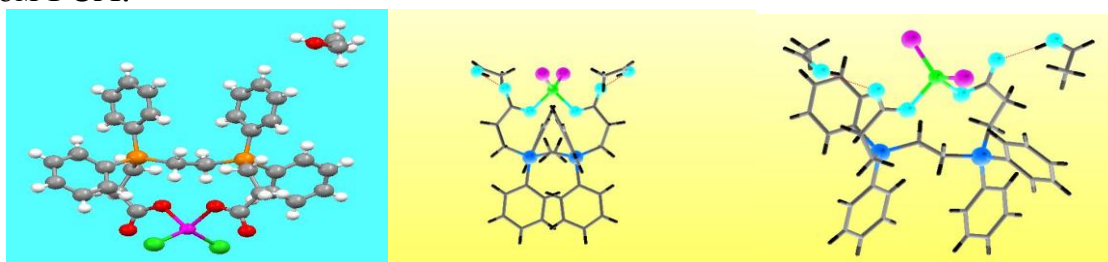
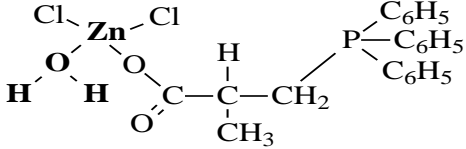
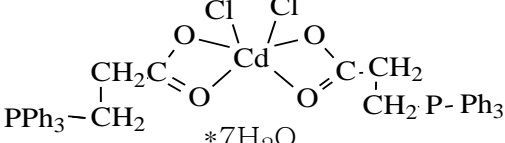
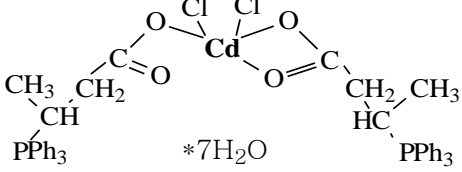
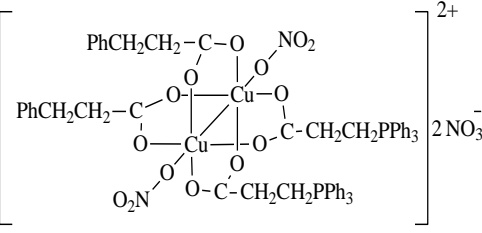
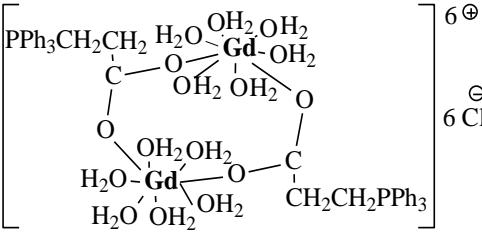
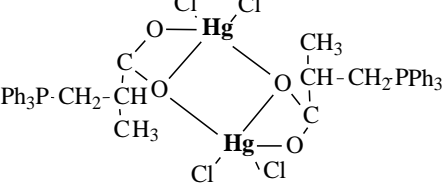
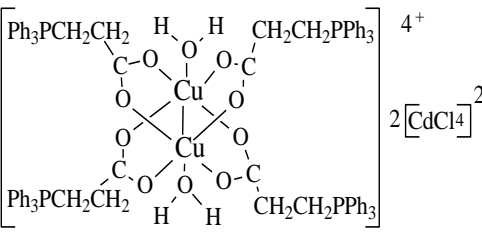
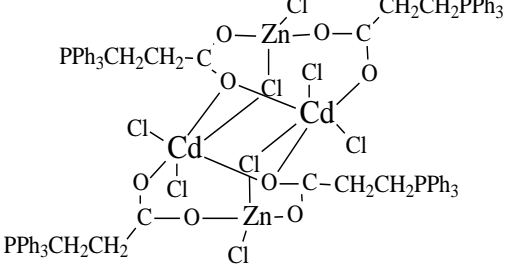


Рис. 11. Геометрия ртутного комплекса **27** и цинкового **28** (в разных ракурсах)

Характеристика полученных комплексов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Характеристики полученных металлокомплексов **16–28**

Комплекс	Элементный анализ		ЯМР <sup>31</sup> P, δ м.д.	Тпл., °С	Выход, %
	Найдено, %:	Вычислено, %:			
$  \begin{array}{c}  \text{Cl} \quad \text{Cl} \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{O} \quad \text{Zn} \quad \text{O} \\    \quad   \\  \text{CH}_2\text{-C=O} \quad \text{O=C-CH}_2 \\    \qquad \qquad   \\  \text{PPh}_3\text{-CH}_2 \quad \text{H}_2\text{C-PPh}_3 \\  \text{16.} \quad \quad \quad *7\text{H}_2\text{O}  \end{array}  $	С 53.93 Н 5.34 Р 6.91	С 54.17 Н 5.59 Р 6.66	28.4	297.8	89
$  \begin{array}{c}  \text{Cl} \quad \text{Cl} \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{O} \quad \text{Zn} \quad \text{O} \\    \quad   \\  \text{H} \quad \text{H} \\    \quad   \\  \text{(C}_6\text{H}_5\text{)}_3\text{P-C-CH}_2\text{-C} \quad \text{C-CH}_2\text{-C-P(C}_6\text{H}_5\text{)}_3 \\    \qquad \qquad   \\  \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\  \text{17.} \quad \quad \quad \text{Cl} \quad \text{Cl} \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{O} \quad \text{Zn} \quad \text{O}  \end{array}  $	С 54.23 Н 5.94 Р 6.17	С 54.49 Н 4.33 Р 6.40	32.1	137.1	93
$  \begin{array}{c}  \text{Cl} \quad \text{Cl} \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{O} \quad \text{Zn} \quad \text{O} \\    \quad   \\  \text{CH}_2\text{-C=O} \quad \text{O=C-CH}_2 \\    \qquad \qquad   \\  \text{H-C-CH}_3 \quad \text{CH}_3\text{-C-H} \\    \qquad \qquad   \\  \text{PPh}_3 \qquad \qquad \text{PPh}_3 \\  \text{18.}  \end{array}  $	С 63.73 Н 5.13 Р 7.77	С 63.46 Н 5.05 Р 7.45	28.2	106.2	86

<p>19.</p> 	<p>C 52.24      C 52.59 H 4.81        H 4.58 P 6.42        P 6.18</p> <p><b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PZn</b></p>	26.3	97	90
<p>20.</p> 	<p>C 51.03      C 51.57 H 5.44        H 5.32 P 6.33        P 6.22</p> <p><b>C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>Cd(7H<sub>2</sub>O)</b></p>	25.3	189.2 с разл.	92
<p>21.</p> 	<p>C 52.07      C 52.54 H 5.83        H 5.57 P 6.41        P 6.17</p> <p><b>C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>Cd(7H<sub>2</sub>O)</b></p>	29.48	127	89
<p>22.</p> 	<p>C 58.54      C 58.91 H 4.40        H 4.44 P 6.30        P 6.22</p> <p><b>C<sub>84</sub>H<sub>76</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>P<sub>4</sub>Cu<sub>2</sub></b></p>	35.2	227.0 с разл.	81
<p>23.</p> 	<p>C 35.47      C 35.71 H 3.26        H 2.96 P 4.49        P 4.39</p> <p><b>C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>Cl<sub>6</sub>O<sub>16</sub>P<sub>2</sub>Gd<sub>2</sub></b></p>	33.3	74.1	95
<p>24.</p> 	<p>C 42.31      C 42.62 H 3.23        H 3.39 P 5.09        P 5.00</p> <p><b>C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>Hg<sub>2</sub></b></p>	30.15	137	87
<p>25.</p> 	<p>C 51.03      C 51.20 H 4.12        H 4.08 P 6.33        P 6.17</p> <p><b>C<sub>84</sub>H<sub>78</sub>Cl<sub>8</sub>O<sub>10</sub>P<sub>4</sub>Cd<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub></b></p>	32.09	250.7	83.6
<p>26.</p> 	<p>C 51.20      C 51.02 H 3.80        H 3.84 P 6.33        P 6.27</p> <p><b>C<sub>84</sub>H<sub>76</sub>Cl<sub>8</sub>O<sub>8</sub>P<sub>4</sub>Cd<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub></b></p>	27.1	270.1	95

<p>27.</p>	<p>C 56.31      C 56.10  H 5.43        H 5.71  P 7.87        P 8.05</p> <p><b>C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>Zn</b></p>	29.2	96.8	83
<p>28.</p>	<p>C 63.73      C 47.71  H 5.17        H 4.86  P 7.23        P 6.85</p> <p><b>C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>Hg</b></p>	30.27	135.0	89

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что фосфабетаиновые структуры являются чрезвычайно перспективными лигандами, способными образовывать стабильные комплексы с самыми разнообразными металлами. При этом в зависимости от строения лиганда и природы металла могут образовываться моно- и полиядерные гомо- и гетерометаллические комплексы (в том числе, макроциклические), в которых карбоксилатные фосфабетаины могут быть как моно-, так и бидентатными лигандами, а также выступать в виде мостиковых групп между двумя металлоцентрами.

## ВЫВОДЫ

1. С целью получения физиологически активных веществ в рамках биомиметического подхода впервые разработан метод алкилирования карбоксилатных фосфабетаинов высшими галоидными алкилами, приводящий к получению большого ряда карбалкоксистамещённых четвертичных фосфониевых солей. Строение полученных соединений подтверждено комплексом современных методов исследования, включая метод рентгеноструктурного анализа.
2. Впервые проведённые биологические испытания новых четвертичных фосфониевых солей, содержащих длинноцепочечные алкильные радикалы в карбалкоксистильной группе, аналогов фосфолипидных компонентов природных биомембран, позволили обнаружить среди соединений этого класса вещества с высокой антибактериальной и антимикотической активностью.
3. Взаимодействием карбоксилатных фосфабетаинов с солями различных металлов был синтезирован большой ряд новых металлокомплексов. На основании данных рентгеноструктурного анализа и других физических методов были установлены особенности комплексообразования, которые определяются как природой металла комплексообразователя, так и структурой фосфабетаинового лиганда. Так, незамещённый в этиленовом фрагменте, трифенилфосфонийэтилкарбоксилат способен к монодентатной координации с ионами Zn (II) и к бидентатному типу координации с большим по объёму ионом Cd (II). Введение метильных заместителей в этильный фрагмент меняет тип координации, по-видимому, по стерическим причинам.
4. Синтезированы новые полиядерные гомо- и полиядерные комплексы ацилатных фосфабетаинов различной структуры с ионами Zn (II), Cd (II), Cu (II), Hg (II), и Gd (III). Их структура установлена методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P спектроскопии, ТГ-ДСК, элементного и рентгеноструктурного анализов. При этом

показано, что в зависимости от строения лиганда и природы металла образуются моно- и полиядерные гомо- и гетерометаллические комплексы, в которых карбоксилатные фосфатаины могут быть моно- и бидентатными лигандами, а также выступать в качестве мостиковых групп между двумя металлоцентрами.

5. Будучи моделями биоцентров ферментов живых систем, впервые синтезированные нами металлокомплексы ацилатных фосфатаинов проявили биологическую активность по отношению к патогенной микрофлоре человека и животных. Среди них выявлены перспективные вещества, обладающие от выраженной до крайне высокой антибактериальной и антимикотической активностью как широкого, так и селективного спектра действия.

### ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

#### *Статьи:*

1. Галкина, И.В. Взаимодействие алкилированных фосфатаинов с липидными компонентами биомембран [Текст] / И.В. Галкина, Н.Б. Мельникова, Ю.В. Бахтиярова, **В.В. Стахеев**, В.И. Галкин, О.Е. Жильцова, О.В. Жукова, С.Н. Егорова // Фармация. Раздел: Технология лекарственных средств. 2010.- № 2.- С. 135-138.
2. Галкина И.В. Синтез и структура металлокомплексов на основе хлорида цинка и карбоксилатных фосфатаинов [Текст] / И.В. Галкина, **В.В. Стахеев**, Ю.В. Бахтиярова, О.Н. Катаева, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, Р.А.Черкасов, А.В. Ильясов, В.И. Галкин // Уч. зап. Казан. ун-та, Сер. Естеств. науки. - 2010.- Т.152, кн. 1 – С. 20-27.
3. Галкина И.В. Синтез и структура металлокомплексов на основе  $\beta$ -трифенил-фосфонийэтилкарбоксилата [Текст] / И.В. Галкина, **В.В. Стахеев**, Ю.В. Бахтиярова, О.Н. Катаева, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, Р.А.Черкасов, А.В. Ильясов, В.И. Галкин // Уч. зап. Казан. ун-та, Сер. Естеств. науки. - 2010.- Т.152, кн. 1 – С. 28-37.
4. Патент РФ № 2423372. 2-(Карбокси-*n*-алкил)этилтрифенилфосфоний бромиды, обладающие бактерицидной и фунгицидной активностью / И.В. Галкина, Бахтиярова Ю.В., **Стахеев В.В.**, Егорова С.Н., Галкин В.И. //Бюл.изобр. – 2011. -№ 23.

#### *Тезисы докладов:*

1. Бондарь, М.С., Синтез фосфатаинов на основе 1,2-бис(дифенилфосфино)этани и непредельных карбоновых кислот [Текст] / М.С. Бондарь, Ю.В. Бахтиярова, **В.В. Стахеев**, И.В. Галкина, В.И. Галкин // IX научная школа-конференция по органической химии. - Москва, 2006. - С. 20.
2. **Стахеев, В.В.** Новые фосфатаины на основе 1,2-бис(дифенилфосфино)этана и непредельных карбоновых кислот [Текст] / **В.В. Стахеев**, М.С. Бондарь, Р.И. Сагдиева, Ю.В. Бахтиярова // VI Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». -Казань, 2006. - С. 105.
3. Бахтиярова, Ю.В. Третичные фосфины в реакциях с непредельными карбоновыми кислотами [Текст] / Ю.В. Бахтиярова, **В.В. Стахеев**, Р.И. Сагдиева, В.И. Галкин // International Conference on Organic Chemistry “Organic

- Chemistry since Butlerov and Beilstein until present". – St.Petersburg, Russia, 2006. - P. 100.
4. Бахтиярова, Ю.В. Синтезовых карбоксилатных фосфабетаинов на основе 1,2-бис(дифенилфосфино)этана и непредельных монокарбоновых кислот [Текст] / Ю.В. Бахтиярова, **В.В. Стахеев**, М.С. Бондарь, И.В. Галкина, В.И. Галкин // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. - Москва, 2007.- С. 121.
  5. Хусаинова, Н.Ф. Синтез новых фосфабетаинов на основе трициклогексилфосфина и непредельных карбоновых кислот [Текст] / Н.Ф.Хусаинова, М.С.Бондарь, **В.В. Стахеев**, Ю.В.Бахтиярова // VII Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского гос. университета «Материалы и технологии XXI века». - Казань, 2007.-С. 129.
  6. Бахтиярова, Ю.В. Карбоксилатный фосфабетаин в комплексах Zn(II) и Cd(II) [Текст] / Ю.В. Бахтиярова, **В.В. Стахеев**, О.Н. Катаева, В.Г. Сахибуллина, И.В. Галкина, В.И. Галкин // XV-th international conference on chemistry of phosphorus compounds. - St.Petersburg, Russia, 2008. - P. 338.
  7. Галкина, И.В. Синтез, строение и исследование биологической активности металлокомплексов Zn (II), Cd(II), Hg (II) и Cu (II) на основе карбоксилатных фосфабетаинов [Текст] / И.В. Галкина, **В.В. Стахеев**, Ю.В. Бахтиярова, О.Н. Катаева, С.Н. Егорова, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, В.И. Галкин // Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. – Казань, 2008.- P. 22.
  8. Галкина, И.В. Синтез строение и биологическая активность трифенилфосфонийэтилкарбоксилатных комплексов Zn (II) и Cd(II) с натриевой солью гексадецилсульфоновой кислоты. [Текст] / И.В. Галкина **В.В. Стахеев**, Ю.В. Бахтиярова, С.Н. Егорова, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, Галкин В.И. // Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. – Казань, 2008. - P. 24.
  9. **Стахеев, В.В.** Синтез и биологическая активность соединений на основе карбоксилатных фосфабетаинов [Текст] / **В.В. Стахеев**, Ю.В. Бахтиярова, Р.А. Черкасов, И.В. Галкина // VIII Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века».- Казань, 2008. - P. 77.
  10. **Stakheev, V.V.** Synthesis of biologically active metal complexes on the basis of triphenylphosphonium ethylcarboxylate and bivalent metal salts [Text] / **V.V. Stakheev**, Yu.V. Bakhtiyarova, I.V. Galkina // First conference on modern biology "Bio news". -Kazan, 2008. - P. 61.
  11. Галкина, И.В. Гомометаллические бидерные комплексы на основе карбоксилатных фосфабетаинов [Текст] / И.В. Галкина, **В.В. Стахеев**, О.Н. Катаева, Н.А. Сахабутдинова, Р.А. Черкасов, И.В. Галкин // VI всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров.- Казань, 2009.- P. 92.
  12. Галкина, И.В. Гомометаллические бидерные комплексы на основе карбоксилатных фосфабетаинов [Текст] / И.В. Галкина, **В.В. Стахеев**, О.Н.

- Катаева, Д.Р. Чубукаева, Р.А. Черкасов, И.В. Галкин // VI всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров.- Казань, 2009.- Р. 93.
13. Галкина, И.В. Синтез фрагментов модельных фосфолипидов на основе солей дифосфония [Текст] / И.В. Галкина, В.В. Стахеев, Э.А. Гималетдинова, О.Н. Катаева, Ю.В. Бахтиярова // IX Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». - Казань, 2009. - Р. 32.
14. Сахабутдинова, Н.О. Синтез противоцестодозного препарата на основе фенасала [Текст] / Н.О. Сахабутдинова, В.В. Стахеев, О.Н. Катаева, И.В. Галкина, В.И. Галкин // IX Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». - Казань, 2009. - Р.75.
15. Галкина, И.В. Фосфорные аналоги бетаинов аминокислот в реакциях комплексообразования [Текст] / И.В. Галкина, В.В. Стахеев, Д.Р. Чубукаева, Ю.В. Бахтиярова, О.Н. Катаева, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // IX Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». -Казань, 2009. - Р. 79.
16. Галкина, И.В. Фосфорные аналоги ацетилхолина [Текст] / И.В. Галкина В.В. Стахеев, Ю.В. Бахтиярова, О.Н. Катаева, В.Г. Сахибуллина, В.И. Галкин // IX Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века».- Казань, 2009. - Р. 80.
17. Эспиналь-Рахманкина, Э.О. Синтез еталлокомплексного макроцикла на основе дикарбоксилатного дифосфобетина [Текст] / Э.О. Эспиналь-Рахманкина, В.В. Стахеев, О.Н. Катаева, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин, И.В. Галкина // X Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века».- Казань, 2009.- Р. 95.
18. Стахеев, В.В. Синтез модельных фосфолипидов [Текст] / В.В. Стахеев, Ю.В. Бахтиярова, О.Н. Катаева, В.Г. Сахибуллина, В.И. Галкин, И.В. Галкина // X Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века».- Казань, 2011.- Р. 95.
19. Туфатуллин, А.И. Синтез модельных фосфолипидов [Текст] / А.И. Туфатуллин, В.В. Стахеев, О.Н. Катаева, О.И. Гнездилов, В.Г. Сахибуллина, В.И. Галкин, И.В. Галкина // X Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века».- Казань, 2011.- Р. 100.
20. Bakhtiyarova, Yu.V. Carboxylate phosphobetaines in complexes with  $ZnCl_2$  [Text] / Yu.V. Bakhtiyarova, V.V. Stakheev, O.N. Kataeva, V.I. Galkin, I.V. Galkina // Int. congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts.- Kazan, Russia, 2011.- Р. 410.