

Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл) солей $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{Ar}] \text{X}^-$ (1-14) и $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{R}] \text{X}^-$ (15, 16)

Соединение	Ar (R)	X	Молекулярная формула	Тест-культуры микроорганизмов					
				S.aureus	E.coli	E.faecalis	P.aureginosa	B.subtilis	C.albicans
1	Ph	Cl	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClP}$	15,6	>500	250	>500	31,2	125
2	Ph	I	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{IP}$	7,8	250	500	>500	62,5	500
3	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{P}$	31,2	500	500	>500	62,5	62,5
4	4- ClC_6H_4	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrClP}$	15,6	250	250	>500	62,5	62,5
5	3- FC_6H_4	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrFP}$	31,2	500	500	>500	125	62,5
6	3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2\text{P}$	62,5	>500	500	>500	125	250
7	4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2\text{P}$	125	>500	500	>500	250	500
8	2,3,5,6- Cl_4 -4- CH_3C_6	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrCl}_4\text{P}$	1,95	125	31,2	500	3,9	31,2
9	4- $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{PS}$	500	>500	>500	>500	500	>500
10	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrP}$	3,9	250	125	>500	15,6	250
11	4- $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrOP}$	62,5	>500	500	>500	125	250
12	4- $\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4$	Br	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{P}$	62,5	>500	500	>500	125	500
13	2,4,6- $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$	Cl	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClP}$	7,8	125	62,5	250	7,8	31,2
14	4-(4- CH_3 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) C_6H_4	Br	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{BrO}_2\text{PS}$	31,2	500	125	500	31,2	250
15	PhCH_2	Br	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrP}$	15,6	250	250	>500	62,5	500
16	$\text{CH}_2=\text{CH}^-$	I	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{IP}$	250	>500	>500	>500	250	62,5

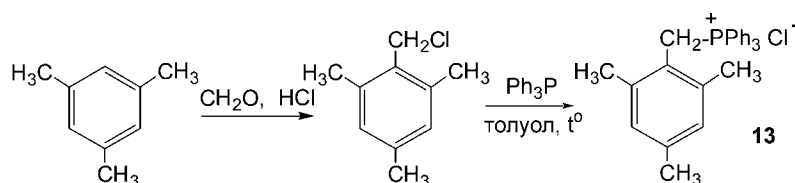


Схема 2

Большинство исследованных фосфониевых солей описаны нами ранее либо получены по известным из литературы методикам. Синтез некоторых солей мы осуществили в настоящей работе. Так, соль **13** получена хлорметилированием 1,3,5-триметилбензола (мезитилена) с последующим нагреванием образующегося хлорметильного производного с трифенилфосфином в толуоле (схема 2).

Бромирование метиларенов бромсукцинимидом в тетрахлорметане (традиционный метод) является удобным способом получения бромметиларенов. При необходимости монобромирования ди- и полиметилпроизводных реагенты берут в соотношении 1:1 с некоторым избытком полиметиларена. Так, монобромированием 4,4'-дитолил-

сульфона (взятого в избытке) получен 4-бромметил-4'-метилдифенилсульфон, реакция которого с трифенилфосфином приводит к образованию соли **14** (схема 3).

Аналогично получены соли **8** и **10**. Впервые трифенилфосфониевые соли были получены Михаэлисом [7]. В частности, им был синтезирован бензилтрифенилфосфония хлорид **1**. Соответствующий йодид **2** легко получается при смешивании водных или спиртово-водных растворов соли **1** и KI; труднорастворимый йодид **2** выпадает в осадок. Синтез солей **4**, **6** и **7** описан в работе [8]; ранее получены также 3-фторбензилтрифенилфосфония бромид **5** [9] и содержащая сложноэфирную группу соль **12** [10].

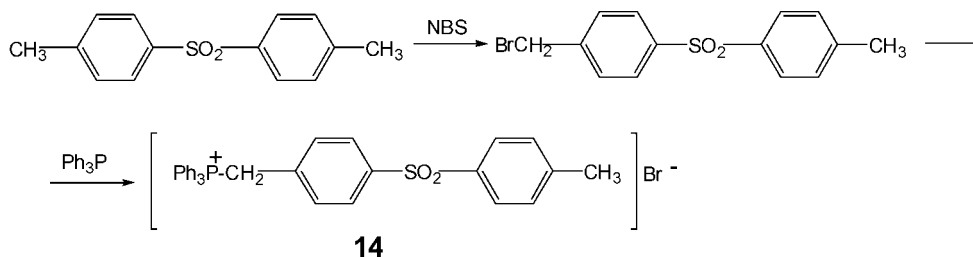


Схема 3

отфильтровывают из горячего раствора, промывают нагретым толуолом. Кристаллизуют из воды, повторно — из этанола. Получают 15,5 г фосфониевой соли **3**. Выход — 66%, Т.пл. — 300°C (с разложением и возгонкой). Найдено, %: Br⁻ — 13,93; P — 5,47. C₂₆H₂₀BrCl₄P. Вычислено, %: Br — 13,66; P — 5,29. ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.5 с (3H, CH₃); 5.9 д (2H, CH₂); 7.43-7.8 м (15H, 3Ph).

2,4,6-Триметилбензил(трифенил)фосфония хлорид (13). Раствор 3,4 г (20 ммоль) хлорметилметилтилена и 5,25 г (20 ммоль) трифенилфосфина в 30 мл толуола кипятят в течение 20 ч. Образуется маслянистый осадок хлорида **13**. После охлаждения толуол с осадка сливают, масло промывают бензолом. При стоянии в течение нескольких дней оно затвердевает. Для очистки переосаждают из хлороформа сухим эфиром. Получают 5,5 г (64%) бесцветного вещества. Найдено, %: Cl⁻ — 7,98; P — 6,97. C₂₈H₂₈ClP. Вычислено, %: Cl — 8,23; P — 7,18. ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.2 с (9H, 3CH₃); 5.48 д (2H, CH₂); 6.64 с (2H, C₆H₂(CH₃)₃); 7.45-7.85 м (15H, 3Ph).

[4-(4-Метилфенилсульфонил)бензил]трифенилфосфония бромид (14). Бромруют 4,4'-дитолилсульфон бромсукцинимидом (реагенты берут в соотношении 1:1 с некоторым избытком первого) при нагревании в тетрагорметане в присутствии каталитического количества бензоилпероксида. Образующийся в результате реакции сукцинимид отфильтровывают из горячего раствора. При охлаждении фильтрата кристаллизуется продукт бромирования, который отфильтровывают и очищают кристаллизацией из 2-пропанола.

Эквимольные количества (по 0,05 Моль) полученного 4-бромметил-4'-метилдифенилсульфона (Т.пл. — 121-122°C) и трифенилфосфина в 80 мл бензола кипятят 4 ч либо выдерживают при комнатной температуре 3-4 дня. Осадок соли **14** отфильтровывают, промывают бензолом. При необходимости соль кристаллизуют из этанола с добавлением (после растворения соли) ацетона. Получают 26 г (90%) соли **14**, Т.пл. — 280°C. Найдено,

%, Br⁻ — 13,84; P — 5,80. C₃₂H₂₈BrO₂PS. Вычислено, %: Br — 13,60; P — 6,03. ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.4 с (3H, CH₃); 5.53 д (2H, CH₂); 7.4-8.1 м (23H, аром.).

Экспериментальная биологическая часть

Антимикробную активность исследуемых веществ изучали с помощью микрометода с использованием одноразовых полистироловых планшет и микротитраторов Такачи [14].

В 96-лунковые полистироловые планшеты вносили по 0,05 мл 4-часовой культуры микроорганизмов (1 мл питательной среды содержит 10⁵ КОЕ; для *S. albicans* использовали разбавление микроорганизмов 1:100 в жидкой среде Сабуро).

Исследуемые вещества взвешивались на торсионных весах по 5 мг. Растворителем служил диметилсульфоксид (DMSO), 96% этанол.

Платиновой корзинкой объемом 0,05 мл набирался матричный раствор исследуемого вещества, концентрация которого составляла 1000 мкг/мл, и вносился в первую лунку. В последующие лунки первого ряда вносили другие исследуемые вещества таким же образом. Последовательно поворачивая корзинки, получали разведения во всех лунках от 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогично проводили эксперимент на других планшетах с последующими тест-культурами микроорганизмов. После этого планшеты помещались во влажную камеру в термостат при температуре 37°C, инкубировали 24 ч (для грибов — использовали 28°C, 48 ч).

Выводы

1. Реакцией галогенпроизводных бензильного типа с трифенилфосфином получен ряд фосфониевых солей, содержащих функциональные группы в бензильной части молекулы.

2. Фосфониевые соли бензильного типа обнаруживают высокую антибактериальную активность относительно некоторых типов микроорганизмов. Активность зависит от заместителей в бензильном остатке молекулы.

Литература

1. Козьминых В.О., Шавкунова Г.А., Березина Е.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1994. — Т. 28, №2. — С. 31-35.
2. Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Проданчук Н.Г. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26, №5. — С. 59-61.
3. Furst H., Wetzke G., Berger W., Schubert W. // *J. Prakt. Chem.* — 1962. — Bd. 17, №5-6. — S. 299-313.
4. Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1985. — Т. 19, №6. — С. 668-685.
5. Малишевська А.В., Листван В.М., Дейнека С.Є., Листван В.В. // *Буковинський мед. вісник.* — 2003. — Т. 7, №4. — С. 159-162.
6. Togo V.B., Hirai T. // *Synlett.* — 2003. — №5. — P. 702-704.
7. Michaelis A., Soden H. // *Ann. Chem.* — 1885. — Bd. 229. — S. 295-299.
8. Krohnke F. // *Chem. Ber.* — 1950. — Bd. 85, №3. — S. 291-296.
9. Листван В.Н. // *Журн. Всес. хим. общества.* — 1985. — Т. 30, №2. — С. 233.
10. Листван В.Н., Стасюк А.П., Курган Л.Н. // *Журн. общ. хим.* — 1987. — Т. 57, №7. — С. 1534-1540.
11. Bestmann H.J., Schulz H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1964. — Bd. 674, №2. — S. 11-17.
12. Issleib K., Lischnewski M. // *J. Prakt. Chem.* — 1968. — Bd. 311, №5. — S. 857-868.
13. Листван В.Н., Гончар Г.В., Руденко Е.С. и др. // *Журн. орг. хим.* — 1981. — Т. 17, №8. — С. 1711-1716.
14. Орлова Г.М., Гивенталь Н.И., Богданова Л.Ф. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1989. — Т. 34, №10. — С. 736-739.

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.