

УДК:615.281:547.558.1

**РЕАКЦІЯ АРОІЛМЕТИЛТРИФЕНІЛ-
ФОСФОРІЛІДІВ З БОРФТОРИДАМИ
АРИЛДІАЗОНІО І ПРОТИМІКРОБНА
АКТИВНІСТЬ ФОСФОНІЙГІДРАЗОНІВ**

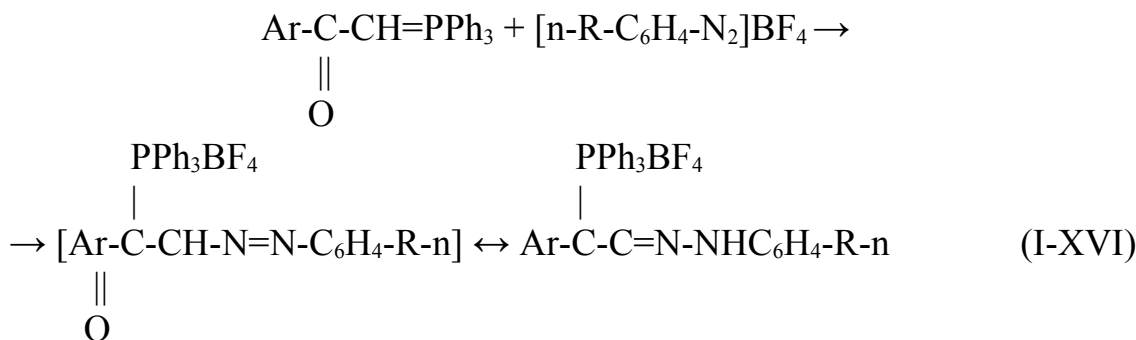
Маланчук С.Г.

Харківський національний університет
ім. В.Н. Каразіна

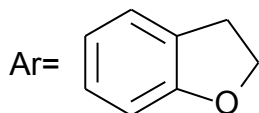
Вступ. У лікуванні і профілактиці інфекційних хвороб антибіотиками та іншими хіміотерапевтичними препаратами досягнуто значних успіхів. Однак дослідження, спрямовані на пошук нових специфічних ефективних антимікробних препаратів, теж вельми актуальні на сьогодні. В цьому плані видається перспективним вивчення антимікробної активності

фосфорорганічних сполук типу фосфорілідів і фосфонієвих солей [1]. Раніше доведено, що α -заміщені солі фосфонію проявляють високу антимікробну активність [2]. Для синтезу цих солей найбільш зручно є реакція електрофільного приєднання по Р-С зв'язку фосфорілідів [3]. Наприклад, реакція галогенідів арилдіазонію з циклопентадієнілтрифенілфосфорілідом [4] і карбоксиметилтрифенілфосфорілідом [5] приводить до відповідних фосфонієвих сполук, які існують у таутомерній гідрозоформі [6, 7]. З метою розширення арсеналу нових протимікробних препаратів [8] здійснено реакцію ароілметилтрифенілфосфорілідів [9] з борфторидами арилдіазонію, яка завершується утворенням борфторидів фосфонійгідрозонів I-XVI (схема 1):

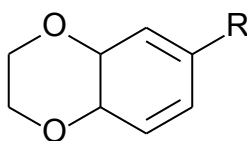
Схема 1



Примітка:



C₆H₅-, nCH₃C₆H₅-,



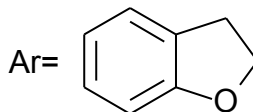
R=H, Cl, Br, CH₃, OCH₃, NO₂, SO₂NH₂, -N=N-C₆H₅

Первинні продукти цієї реакції - борфториди α -азоарилфосфонієвої солі - за даними ПМР-спектрів існують винятково в формі гідрозонів. Для вказаних сполук, поряд з типовими сигналами ароматичних протонів в області 6,77-7,93 м.д., спостерігається сигнал в області 8,95-9,10 м.д., характерний для N-H протонів гідрозонів.

Існування солей I-XVI у гідрозонній формі підтверджується наявністю в І4 спектрі смуги валентних коливань $\nu\text{C} = \text{N}$ в області 1590 - 1600 cm^{-1} , $\nu\text{N} = \text{H}$ в області 3380 - 3420 cm^{-1} і смуги середньої інтенсивності при 3550 cm^{-1} , що вказує на існування внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. УФ-спектри спиртових розчинів гідрозонів фосфонієвих солей (I-XVI) містять смугу поглинання у довгохвильовій області 350 - 450 нм внаслідок наявності в структурі молекули гідрозонного хромофору. Синтезовані сполуки являють собою жовто-оранжеві кристалічні речовини, добре розчинні в спирті, ацетоні, хлороформі та ацетонітрилі. Фізико-хімічні константи борфторидів фосфонійгідрозонів (I-XVI) наведено у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1.- Хіміко-фізичні властивості борфторидів α -(арилгідразоно)-бензофуроїл-2-карбометилтрифенілфосфонію PPh_3BF_4 загальної формули:

Ar -COC=N-NH-C₆H₄-Rn, де



Сполука	R	Вихід,	Т. пл.,	Знайдено		Брутто-формула	Обраховано		R ₁	λ_{max}	lg ϵ
				N,%	P,%		N,%	P,%			
I	H	91	153-154	4,58	4,92	C ₃₄ H ₂₆ BN ₂ O ₂ PF ₄	4,56	5,05	0,61	290,350,390	3.34,3.17,3.16
II	OCH ₃	90	138-139	4,38	4,80	C ₃₅ H ₂₈ BN ₂ O ₂ PF ₄	4,36	4,83	0,74	295,355,415	4.25,4.03,4.02
III	CH ₃	85	240-241	4,30	4,82	C ₃₅ H ₂₈ BN ₂ O ₂ PF ₄	4,46	4,94	0,73	295,350,420	4.04,4.08,4.15
IV	*Br	91	151-152	3,86	4,35	C ₃₄ H ₂₅ BBN ₂ O ₂ PF ₄	4,06	4,49	0,84	292,360,440	4.25,4.00,4.20
V	**Cl	88	165-166	4,15	4,80	C ₃₄ H ₂₅ BClN ₂ O ₂ PF ₄	4,32	4,78	0,86	310,355,430	3.97,3.84,3.83
VI	NO ₂	90	203-205	6,12	4,60	C ₃₄ H ₂₅ BN ₂ O ₂ PF ₄	6,39	4,72	0,87	290,370,450	4.16,4.10,4.28
VII	N=NC H ₅	85	168-170	7,63	4,16	C ₄₀ H ₃₀ BN ₄ O ₂ PF ₄	7,82	4,33	0,87	270,325,460	4.35,4.48,4.55

Примітка: * - знайдено % Cl: 5.30, 5.37; обраховано % Cl: 5.48;

** - знайдено % Br: 11.45, 11.50; обраховано % Br: 11.60;

Елюенти (ацетон-діоксан-гексан, 1:1:2).

Таблиця 2.- Хіміко-фізичні властивості борфторидів α -(арилгідразоно)-бензофуроїл-2-карбометилтрифенілфосфонію PPh_3BF_4 загальної формули:

Ar-COC=N-NH-C₆H₄-Rn

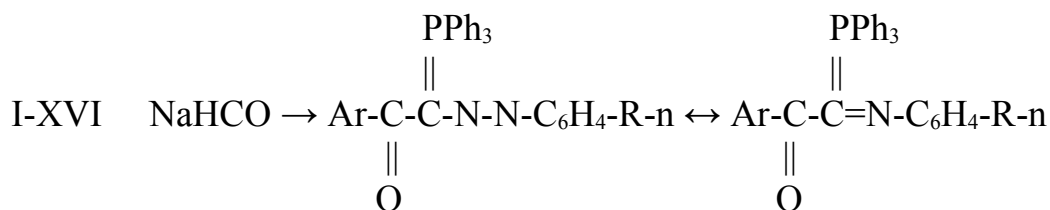
Сполука	Ar	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено		Брутто-формула	Обраховано		R ₁	λ_{max}	Lg ϵ
					N,%	P,%		N,%	P,%			
VIII	C ₆ H ₅	H	79	112-113	4.51	5.28	C ₃₂ H ₂₆ BN ₂ OPF ₄	4.89	5.41	0.44	350	5.22
IX	C ₆ H ₅	*Cl	90	150-151	4.68	5.04	C ₃₂ H ₂₅ BClN ₂ OPF ₄	4.62	5.12	0.55	365	5.14
X	C ₆ H ₅	**Br	88	126-127	4.56	4.70	C ₃₂ H ₂₅ BBN ₂ OPF ₄	4.30	4.76	0.71	360	5.32
XI	C ₆ H ₅	CH ₃	90	140-141	4.90	5.52	C ₃₃ H ₂₈ BN ₂ OPF ₄	5.13	5.68	0.35	350	5.23
XII	C ₆ H ₅	OCH ₃	85	130-131	4.66	5.22	C ₃₃ H ₂₈ BN ₂ O ₂ PF ₄	4.84	5.36	0.60	355	5.16
XIII	C ₆ H ₅	NO ₂	92	136-137	6.52	4.80	C ₃₃ H ₂₅ BN ₂ O ₃ PF ₄	6.60	4.87	0.79	360	5.30
XIV	n- CH ₃ C ₆ H ₄	NO ₂	90	136-138	6.40	4.75	C ₃₃ H ₂₇ BN ₂ O ₃ PF ₄	6.65	4.91	0.65	-	-
XV		OCH ₃	88	104-106	3.98	4.52	C ₃₃ H ₃₁ BN ₂ O ₄ PF ₄	4.23	4.68	0.70	-	-
XVI	C ₆ H ₅	SO ₂ NH ₂	82	125-127	4.55	4.55	C ₃₃ H ₂₇ BN ₂ O ₃ PF ₄	6.45	4.75	0.47	-	-

Примітка: * - знайдено % Cl: 5.70, 5.80; обраховано % Cl: 5.85; ** - знайдено % Br: 12.12, 12.18; обраховано % Br: 12.29; Елюенти (ацетон-діоксан-гексан, 1:1:2)

При дії насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію на водноспиртові розчини сполук (I-XVI) вони легко перетворюються у від-

повідні α -азоарилароїлметилентрифенілфосфоріліди (XVII-XXVII) за схемою 2.

Схема 2



Будова останніх підтверджується наявністю в ІЧ-спектрі інтенсивної смуги поглинання в області 1590 - 1600 см⁻¹, яка відноситься до валентних коливань $\nu N = N$ зв'язку, супряженого з C = O групою [15].

У ПМР спектрах вказаних сполук сигнал, характерний для NH-протонів, не проявляється. Дані, одержані при дослідженні властивостей α -азоарилфосфорілідів (XXII-XXVII), показали, що

вони, як і інші азометиленфосфорілиди, є Віттіга. Фізико-хімічні константи α -малоактивними речовинами і не вступають у реакцію азоарилфосфорілідів наведено в табл. 3.

Таблиця 3.- Хіміко-фізичні властивості α -арилазоарілметилентрифенілфосфорілідів RPh_3 загальної формули: $Ar-COC-N=N-C_6H_4-R-n$

Сполука	Ar	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено		Брутто-формула	Обраховано	
					N, %	P, %		N, %	P, %
XVII	C ₆ H ₅	H	86	153-154	5.60	6.15	C ₃₂ H ₂₅ N ₂ OP	5.78	6.39
XVIII	C ₆ H ₅	*Cl	90	146-148	5.24	5.85	C ₃₂ H ₂₄ ClN ₂ OP	5.40	5.97
XIX	C ₆ H ₅	**Br	88	155-157	4.81	4.34	C ₃₂ H ₂₄ BrN ₂ OP	4.97	5.50
XX	C ₆ H ₅	CH ₃	85	145-147	5.47	4.94	C ₃₃ H ₂₇ N ₂ OP	5.62	6.22
XXI	C ₆ H ₅	OCH ₃	71	138-140	5.52	5.84	C ₃₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ P	5.44	6.01
XXII	C ₆ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	74	164-166	7.34	5.42	C ₃₆ H ₂₄ N ₃ OP	7.56	5.58
XXIII	C ₆ H ₅	NO ₂	70	175-177	7.80	5.72	C ₃₂ H ₂₄ N ₃ O ₄ P	7.93	5.85
XXIV	XXII	SO ₂ NH ₂	78	119-121	7.42	5.54	C ₃₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ P	7.67	5.65
XXV	n-CH ₃ C ₆ H ₄	NO ₂	84	122-124	7.50	5.60	C ₃₃ H ₂₆ N ₃ O ₂ P	7.73	5.69
XXVI	n-CH ₃ C ₆ H ₄	SO ₂ NHX	80	115-117	10.94	4.08	C ₃₅ H ₃₂ N ₂ O ₂ P	11.05	4.28
XXVII		OCH ₃	75	94-96	4.62	5.12	C ₃₃ H ₃ ON ₂ O ₄ P	4.88	5.39

Примітка: *- знайдено % Cl: 6.64, 6.70; обраховано % Cl: 6.84; ** - знайдено % Br: 13.94, 14.04; обраховано % Br: 14.20.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри сполук знято на приладі UR-20 у вазеліновому маслі, УФ-спектри записані на приладі СФ-46 в етанолі (C=10" моль). ПМР-спектри реєстрували на приладі фірми Varian (робоча частота 300МГц). Контроль за чистотою продуктів реакції здійснювали з допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (ацетон-діоксан-гексан 1:1:2). Дані елементного аналізу в допустимих межах збігаються з обрахованими значеннями.

*Борфторид α -(*n*-нітрофенілгідазино)-бензоїлметилентрифенілфосфонію (XIII).* Суміш 0,01 моль (3,8 г) бензоїлметилентрифенілфосфорілиду і 0,01 моль (2,4 г) свіжовиготовленого борфториду пара-нітрофенілдіазонію в 120 мл ацетонітрилу нагрівали 4 години на водяній бані, а потім розчинник відігнали при пониженому тиску. Маслянистий залишок обробили декілька разів гексаном (10-15 мл) і

твердий залишок кристалізували із етанолу (червоно-оранжеві блискучі пластинки). Аналогічно отримано сполуки (I-XVI), константи яких наведено в табл. 1 і 2.

*α -(*n*-нітрофенілазо)-бензоїлметилентрифенілфосфорілідів (XXIII).*

До 40 мл 10% розчину гідрокарбонату натрію при перемішуванні додавали в краплях протягом години спиртовий розчин 0,005 моль (2,35 г) борфториду α -(*n*-нітрофенілгідазино)-бензоїлметилентрифенілфосфонію (XIII), що призводило до випадання осаду α -азоарилфосфорілиду (XXIII). Осад через годину після закінчення реакції відфільтрували, промили водою, висушили на повітрі і кристалізували з етанолу. Речовина (XXIII) являє собою жовто-оранжеві кристали. Аналогічно отримано сполуки (XVII-XXVII), константи яких наведено в табл. 3.

Експериментальна біологічна частина

Синтезовані борфториди α -арилгідазиноарілметилентрифенілфосфонію (I-XVI) і α -азоариларілметилентрифенілфосфорілиди (XVII-XXVII) досліджено на предмет антимікробної активності. Методом серійних розведень [18] в рідкому поживному середовищі визначалась мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/мл) досліджуваних

сполук по відношенню до тринадцяти видів мікроорганізмів.

Найбільшу антимікробну активність серед борфторидів фосфонійгідазонів (I-XVI) показали сполуки XIV, XVI, котрі містять в арилгідазонному і ароїльному фрагментах молекули нітро- і сульфамідні групи (табл. 4).

Таблиця 4.- Протимікробна активність борфторидів α -(арилгідазино)-арілметилентрифенілфосфонію RPh_3BF_4 загальної формули: $Ar-COC-N=NH-C_6H_4-R-n$

Сполука	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл												
	<i>Staph. aureus</i> 209	<i>E.coli</i> 365	<i>S.typhi</i> 495	<i>S.galinarum</i> 365	<i>S.sonei</i> (312)	<i>B.subtilis</i> 117	<i>B.megatherium</i> 180	<i>B.anthracooides</i> 297	<i>P.vulgaris</i> 409	<i>B.pyocyanum</i> 128	<i>C.albicans</i> 698	<i>C.tropicalis</i> 98	<i>C.krusei</i> 97
XI	31.25	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	125	125	31.25	31.25	31.25	62.5

XII	31.25	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	31.25
XIII	31.25	1250	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5	31.25	62.5	31.25	31.25	31.25	62.5
XIV	15.62	31.25	31.25	15.62	31.25	62.5	15.62	62.5	62.5	31.25	15.82	31.25	31.25
XV	31.25	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5	62.5	125.0	62.5
XVI	15.62	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	15.83	31.25
I	15.62	62.5	31.25	15.62	31.25	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	31.25
II	31.25	1250	62.5	31.25	31.25	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5	31.25
III	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	62.5	31.25
IV	15.62	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25
V	15.62	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	125.0	125.0	62.5	250.0	62.5	31.25	31.25
VI	15.62	62.5	31.25	31.25	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5	31.2	31.2	31.25
VII	31.25	1250	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5	31.2	62.5
VIII	15.62	31.25	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	125.0	62.5	31.2	31.25	31.25

Найбільш активною із борфторидів фосфоролідів мало відрізняється від активності фосфонійгідрозонів виявилась сполука XIV. фосфонійгідрозонів (табл. 5).
Активність α -азоарилароїлкарбометилентрифеніл-

Таблиця 5.- Протимікробна активність борфторидів α -арилазоароїлметилентрифенілфосфоролідів RPh_3 загальної формули: $Ar-CO-C=N-N-C_6H_4-R-n$

Сполука	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл												
	<i>Staph. aureus</i> 209	<i>E.coli</i> 365	<i>S. typhi</i> 495	<i>S.galinarum</i> 365	<i>S.sonei</i> (312)	<i>B.subtilis</i> 117	<i>B.megatherium</i> 180	<i>B.anthracooides</i> 297	<i>P.vulgaris</i> 409	<i>B.pyocaneum</i> 128	<i>C.albicans</i> 698	<i>C.tropicalis</i> 98	<i>C.krusei</i> 97
XVII	31.25	62.5	125	31.25	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	62.5
XXI	62.5	62.5	62.5	562	62.5	125.0	62.5	250.0	125.0	62.5	62.5	62.5	62.5
XXIV	31.25	62.5	31.25	31.25	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	62.5
XXV	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	125.0	62.5	250.0	250.0	31.25	62.5	31.25	125.0
XXVI	15.62	31.25	31.25	31.25	62.5	31.25	31.25	62.5	62.5	15.62	15.62	15.62	31.25
XXVII	7.8	62.5	31.25	15.62	62.5	15.62	62.5	15.62	62.5	125.0	31.25	15.62	31.25

Серед них варто відзначити сполуки XXVI і XXVII, котрі містять в ароїльному фрагменті молекули ядро бензодіоксану, а в гідрозонному – залишок тіазолу. Сполука XXVI виявилась найбільш активною серед синтезованих речовин, особливо щодо стафілококів, кишкової палички, бацил і кандид. У цілому за своєю активністю синтезовані фосфонійгідрозони I-XVI та α -азоарилароїлкарбометилентрифенілфосфороліди XVII-XXVII подібні до раніше синтезованих фосфонійгідрозонів арилдіоксофосфоролідів [6] та азогідрозонів 1-арил-2, 4-формілхінолінію [19]. Таким чином, серед досліджуваних фосфонійгідрозонів та азофосфоролідів виявлено речовини з достатньо вираженою антимікробною активністю. Вказане підкреслює перспективність подальшого поглибленого дослідження найбільш активних у протимікробному відношенні хімічних сполук та конструювання на їх основі ефективних антибактеріальних і протигрибкових засобів.

References

1. Afonskaya L.S., Zaykonnykova, S W. Biology activity of complex fats and mono- and dialkylfosfyn acids and they comparative characteristics [Text]. / Proceedings of the conference "Chemistry and application fosfororganic compounds." - M., 1992. - p. 437-442.
2. Volynskaya E.M. Fosfat salts and oksofosfynometylen, which include uncondense aromatic multi-core systems: Abstract. diss. candidate. chem. Science [Text].. / Chernovtsy, 2007. - p. 26.
3. Grigorenko A.A., M.I. Shevchuk, A.V. Dombrowski Aroilmetylen-trifenilfosforan with brome source [Text]. / Journal org. chemistry. - 1997. - № 35. – p. 1227-1230.

4. Grigorenko A.V., M.I. Shevchuk, A.V. Dombrowski Reaction aroilmetylen-tryfenilfosforanes with alkylodydamas [Text]. / Journal org. chemistry. In 2005. - № 36. - p. 506-512.
5. Dombrowski A.V., Shevchuk M.I. Synthesis of aroilmetylen-tryfenilfosforanes [Text].// Journal org. chemistry. - 2009 - № 33. – p. 1263-1269.
6. Zeymal E.V., Michelson M.J., N.K. Frushtov About of physiological activity fosfororganic compounds (Communications between chemical structure and pharmacological action)[Text]. / / Proceedings of the conference "Chemistry and application fosfororganic compounds." - M., 2006. - p. 403-422.
7. Novikov S.S., Shveyhheymer T.A. Reaction of karbotoksy-metylen-tryfenilfosfyn with aromatyc nityroaldehydes [Text]. / Journal org. chemistry. - 2005. - № 3. - p. 142-160
8. Kushnir V.N., Shevchuk M.I., Dombrowski A.V. Paliy G.I., Volyanskyy Y.L., Tishchenko E.I. Antimicrobial activity and synthesis of N-cyclo-and p-substituted N-tsynnamoylsources of urea [Text]. // Chem. farm. magazine. -1977. - № 1. -p. 51-57.
9. Kushnir V.N, Paliy G.K., Volyanskyy Y.L., Shevchuk, M.I., Halaturnyk N.V. Synthesis and antimicrobial activity of α -halo substituted aroilmethylentriphenylphosphoranes [Text]./ Chem. farm. journal. - 1977, - № 9. - p. 78-81.

УДК:615.281:547.558.1

РЕАКЦІЯ АРОІЛМЕТИЛЕНТРИФЕНІЛ-ФОСФОРЛІДІВ З БОРФТОРИДАМИ АРИЛДІАЗОНІО І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ФОСФОНІЙГІДРАЗОНІВ

Маланчук С.Г.

Вивчено реакцію електрофільного приєднання борфторидів арилдізонію по Р-С зв'язку ароїлметилентрифенілфосфорилідів. Встановлено, що в результаті реакції утворюються борфториди гідразонофосфонієвих солей. Досліджено фізико-хімічні властивості й антимікробну активність синтезованих сполук.

Ключові слова: борфториди арилдізонію, ароїлметилентрифенілфосфориліди, фосфонійгідразони, α -азоарилароїлметилентрифенілфосфориліди, антимікробна активність.

УДК:615.281:547.558.1

РЕАКЦИЯ АРОИЛМЕТИЛЕНТРИФЕНИЛ-ФОСФОРИЛИДОВ С БОРФТОРИДАМИ АРИЛДИАЗОНИЯ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОНИЙГИДРАЗОНОВ

Маланчук С.Г.

Изучена реакция электрофильного присоединения борфторидов арилдизония по Р-С связи ароилметилентрифенілфосфорилідів. Установлено, что в результате реакции получают борфториды гидразонофосфониевых солей. Исследованы физико-

химические свойства и антимикробная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: борфториды арилдизония, ароилметилентрифеніл- фосфориліди, фосфонійгідразони, α -азоарилароїлметилентрифенілфосфориліди, антимікробна активність.

UDC:615.281:547.558.1

REACTION AROILMETHYLENTRIPHENILPHOSPHORILIDES WITH ARILDIAZONIY BORPHTORIDES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY PHOSPHONIYHIDROSONES

Malanchuk S. G.

The reactions of electrophilic accession borftoryds aryldizoniy by P-C connection aroyilmetylenyphenylfosforilids were studied. Found that the reaction formed borftoryds hidrazonofosfoniye salts. Studied the chemical and physical properties and antimicrobial activity of synthesized compounds.

Keywords: borftoryds aryldiazoniye, aroyilmetylenyphenylfosforilids, fosfoniyehidrazony, α -azoaroyilmetylenyphenylphosphorilids, antimicrobial activity.