

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Кучма И.Ю., Вальчук С.И., Воропай А.Ю., Шатило Ю.В., Руденко Л.М., Волков Т.А., Мизин В. В., Полищук Н.Н., Волков А.А., Волянский А.Ю.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины»

Приведены данные о направлениях синтеза и использовании в технике, биологии и медицине фосфорорганических соединений. Изучена противомикробная активность 51 фосфорорганической соли и илидов, содержащих мочевины и трихлорэтиламид. Определена перспектива разработки на их основе эффективных противомикробных средств.

Классическими работами школ А.Е. Арбузова и *Michaelis* еще в начале текущего столетия начато систематическое изучение химии содержащих фосфор элементорганических соединений [1, 25]. Органические соединения фосфора нашли широкое применение в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов для борьбы с различными вредителями (тиофос и карбофос), в промышленности – как активаторы многих технологических процессов (флотация руд, полимеризация, стабилизация пластмасс, производство органических растворителей), полифункциональные присадки к смазочным маслам и т.п. [3-5].

Известна биологическая активность многих фосфорорганических соединений, некоторые из них используются в медицинской практике. Так, армии, фосфакол, пирофос, нибуфин оказались весьма эффективными при

глаукоме, диметиламинофенилфосфиновая кислота является тонизирующим и общеукрепляющим средством, дифосфорный эфир диэтилстильбэстрола (фосфэстрол) зарекомендовал себя действенным и малотоксичным противоопухолевым препаратом [6]. Для многих фосфорсодержащих органических соединений характерно антихолинэстеразное действие [9].

Имеются также указания на противомикробную активность алкил- и арилзамещенных фосфинов, четвертичных фосфониевых солей и различных эфиров дипропил- и дибутилфосфиновых кислот [15].

Открытая Wittig реакция фосфор-карбонильного олефинирования положила начало разработке весьма важного направления в химии элементорганических соединений фосфора – синтеза фосфоранов и конструирования на их основе непредельных соединений различной сложности [24, 27]. Илиды фосфора оказались весьма доступными, а их комплексы с кето- и метиленсодержащими соединениями (кетосфосфометилены) проявили высокую реакционную способность. М.И. Шевчук и соавторы [23] выраженную активность кетосфосфометиленов объяснили наличием в их молекуле двух реакционных центров (илидной $>P = C <$ связи и карбонильной группы), что позволило им обосновать и осуществить синтез нескольких рядов фосфинметиленов, содержащих алифатические и многоядерные неконденсированные ароматические радикалы.

Известны способы получения фосфоранов и солей фосфония при взаимодействии трифенилфосфина с монодигалоидпроизводными, изоамил- и жирoarоматическими галогенидами, галогенидами непредельных соединений, галоид кетонами. Хотя все перечисленные способы синтеза фосфоранов и четвертичных фосфониевых солей общедоступны и дают высокий выход конечных продуктов, наиболее простым и удобным является их получение с помощью дигидрогалоидирования различных четвертичных соединений фосфора [10, 15].

По физико-химическим свойствам фосфораны представляют собой кристаллические вещества с четко выраженными температурными переходами из одного агрегатного состояния в другое, в обычных условиях стойкие на воздухе и в растворах. В воде практически не растворимы, хорошо растворяются в органи-

ческих растворителях (спирты, диметилформамид, диметилсульфоксид, диоксан). Гидролиз фосфоранов происходит только при нагревании, в щелочной среде реакция протекает более интенсивно, продуктами гидролитического распада их являются жироработические кетоны и окись трифенилфосфина. Фосфонийгалогениды в большинстве случаев представляют собой кристаллические порошки с четко выраженными температурными точками плавления, в воде плохо растворимы, хорошо растворяются в полярных органических растворителях.

Биологическая активность фосфоранов и фосфонийгалогенидов, близких по строению подвергнутому исследованию нами веществам, в литературе представлена лишь отрывочными данными [2, 8]. Furst и соавторы указывают на выраженное ин-сектицидное действие четвертичных фосфониевых солей хлора [26]. И.А. Раппопорт определил характер влияния трифенилфосфиновой группировки на мутагенную активность ацетотрифенилфосфиновых соединений и установил, что галоген-, метокси-, нафтил- и паранитрофенилфосфины являются слабыми мутагенами [19].

Противомикробная активность фосфорорганических соединений типа ароилалкилтрифенилфосфоранов и ароилалкилтрифенилфосфонийгалогенидов изучена Г. А. Троян и соавт. [20], И.И. Сидорчуком [16, 17], И.И. Сидорчуком и соавт. [18]. При этом в ряде случаев отмечена высокая противобактериальная и антигрибковая активность фосфоранов и солей фосфония, широкий спектр противомикробного действия, активность в отношении антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, сравнительно низкая токсичность.

И все же следует подчеркнуть явно недостаточное отражение в отечественной и зарубежной литературе данных о получении, физико-химических свойствах и биологической активности весьма перспективной группы фосфорорганических соединений – фосфоранов, илидов и солей фосфония. Систематические исследования в указанных рядах химических веществ и разработка на их основе медицинских препаратов не проводится, токсичность и направленность фармакологического действия фосфоранов и солей фосфония иллюстрируют лишь единичные работы [8, 22, 23]. Вместе с тем, выполненные ранее исследования В.Н. Кушнира и соавт. [11, 12], А.А. Туманова и соавт. [21] диктуют необходимость поиска среди фосфоранов, илидов и фосфониевых солей более активных и менее токсичных противомикробных средств.

Нами проведена попытка восполнить в определенной мере указанный пробел. Изучению степени противомикробной активности и токсичности подвергнуты фосфорорганические соли и илиды, содержащие мочевины и трихлорэтиламинный фрагмент, синтезированные и охарактеризованные с физико-химической точки зрения в Черновицком национальном университете им. Ю. Федьковича.

Исследование фосфорорганических соединений новош синтезавыполнено в соответствии современным принципам и подходам к поиску, скринингу и разработке противомикробных средств, методологии и методов, изложенных в работах И.Г. Палий [14], А.П. Красильникова [13], а также согласно требованиям Государственного фармакологического центра МЗО Украины [7]. В качестве тест-культур микроорганизмов использовали музейные и клинические штаммы бактерий и грибов, депонированные в Музее живых культур микробов Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины.

Галогениды уреидо-N-арил-N'-карбоалкилтрифенилфосфония (соединения 1–7), уреидокарбометилфосфоний илиды (соединения 8 – 11), N-циннамоил- и α -замещенные –N-акролеилпроизводные мочевины (соединения 12-27), α -(1-алкокси-2,2,2-трихлорэтиламино) ароилметилтрифенил- фосфонийгалогениды (соединения 28- 38) α -(1-алкокси-2,2,2-трихлорэтиламино) ароилметилтрифенилфосфонийилиды (соединения 39 – 51) в ориентировочном опыте с использованием ограниченного числа тест-микробов проявили достаточно высокую противомикробную активность (табл.1).

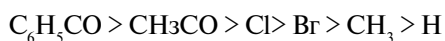
Таблица 1 – Противомикробная активность фосфорорганических солей и илидов, содержащих фрагменты мочевины и трихлорэтиламида

Шифр химического соединения	Тест микробы						
	S. aureus 209-P	E. coli 365	P. vulgaris 409	P. aeruginosa 128	B. fragilis	C. albicans 688	
1	2	3	4	5	6	7	
1	31,2	125,0	250,0	250,0	125,0	31,0	
2	31,2	125,0	250,0	250,0	125,0	62,5	
3	15,6	125,0	250,0	125,0	125,0	62,5	
4	15,6	62,5	125,0	125,0	125,0	31,2	
5	7,2	15,6	125,0	125,0	250,0	62,5	
6	3,9	15,6	125,0	125,0	125,0	62,5	
7	3,9	15,6	62,5	125,0	125,0	62,5	
8	62,5	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5	
9	62,5	62,5	62,5	62,5	250,0	125,0	
10	250,0	500,0	500,0	250,0	250,0	125,0	
11	125,0	500,0	500,0	250,0	250,0	125,0	
12	125,0	250,0	500,0	250,0	250,0	250,0	
13	31,2	125,0	500,0	500,0	250,0	125,0	
14	31,2	500,0	500,0	500,0	500,0	250,0	
15	3,9	31,2	62,5	62,5	62,5	3,9	
16	3,9	31,2	62,5	62,5	31,2	3,9	
17	7,8	62,5	125,0	62,5	31,2	15,6	
18	7,8	62,5	250,0	125,0	31,2	31,2	
19	7,8	62,5	250,0	250,0	31,2	31,2	
20	15,6	125,0	500,0	250,0	31,2	15,6	
21	15,6	125,0	500,0	250,0	52,5	15,6	
22	3,9	31,2	52,5	125,0	62,5	7,8	
23	7,8	62,5	62,5	62,5	62,5	15,6	
24	7,8	62,5	62,5	125,0	125,0	15,6	
25	125,0	500,0	500,0	500,0	125,0	62,5	
26	62,5	500,0	500,0	500,0	125,0	31,2	
27	62,5	500,0	500,0	500,0	250,0	62,5	
28	7,8	62,5	62,5	125,0	31,2	15,6	
29	7,8	62,5	62,5	125,0	31,2	15,6	
30	3,9	31,2	62,5	125,0	31,2	7,8	

Продолжение табл. 1

31	3,9	31,2	62,5	125,0	15,6	3,9
32	3,9	31,2	125,0	125,0	15,6	3,9
33	3,9	62,5	125,0	125,0	15,6	3,9
34	7,8	62,5	500,0	500,0	62,5	15,6
35	3,9	62,5	500,0	250,0	62,5	15,6
36	3,9	62,5	125,0	125,0	15,6	7,8
37	7,8	62,5	125,0	125,0	15,6	7,8
38	7,8	62,5	500,0	125,0	31,2	3,9
39	7,8	62,5	500,0	250,0	15,1	7,8
40	31,2	125,0	125,0	125,0	31,2	31,2
41	31,2	125,0	250,0	62,5	31,2	31,2
42	15,6	125,0	250,0	125,0	31,2	7,8
43	7,8	125,0	62,5	125,0	15,6	3,9
44	7,8	125,0	62,5	62,5	7,8	3,9
45	3,9	62,5	62,5	62,5	15,6	3,9
46	3,9	62,5	62,5	62,5	7,8	3,4
47	15,6	125,0	62,5	125,0	31,2	15,6
48	31,2	250,0	125,0	125,0	31,2	31,2
49	31,2	250,0	125,0	125,0	31,2	15,6
50	31,2	250,0	125,0	125,0	31,2	15,6
51	31,2	250,0	125,0	125,0	31,2	15,6

Результаты изучения противомикробной активности испытуемых фосфорсодержащих органических соединений позволяют провести логикоструктурный анализ зависимости степени влияния на тест-микробы от их химической структуры. Галогениды уреидо-N-арил-N'-карбоалкилтрифенилфосфония задерживают рост стафилококков в концентрации 3,9-31,2 мкг/мл, кишечной, протейной и синегнойной палочки – 62,5-250,0 мкг/мл, бактериоидов – 125,0-250,0 мкг/мл, кандид – 31,2-62,5 мкг/мл. Наличие брома в α-положении С-илидного атома (соединения 5-7) приводит к некоторому повышению активности в отношении стафилококков и кишечной палочки. Уреаидокарбометиленфосфонийилиды не проявили высокой активности в отношении испытуемых тест-микробов, N-циннамоил- и β-замещенные N-ахролеилпроизводные мочевины оказывали противомикробную активность в довольно широком диапазоне, при этом более выраженное действие в отношении стафилококков и кандид отмечено у соединений 15, 16 и 22 (3,9-7,8 мкг/мл), включающих в пара- и метаположениях нитрогруппы галогены (F и Cl). Достаточно выраженную активность в отношении стафилококков и кандид (3,9-15,6 мкг/мл) проявили α-(1-алкокси-2,2,2-трихлорэтиламидо) ароилметилентрифенилфосфоний-галогениды, причем степень противомикробного действия не зависела от структуры арильной группировки. В сравнении с предыдущими рядами фосфорорганических солей α-(1-алкокси-2,2,2-трихлорэтиламидо) ароилметилентрифенилфосфонийилиды наравне с противостафилококковым и антикандидозным действием (3,9-31,2 мкг/мл) проявили достаточно высокую активность и в отношении бактериоидов (7,8-31,2 мкг/мл). Прослеживается четкая связь между повышением противомикробной активности и расширением ее спектра у илидов фосфония при увеличении длины радикала алкильной части молекулы (соединения 42-44) и введении группировки CONHCH(P)CCl₃ в α-положении фосфорилидов (соединения 45, 46). Вполне очевидно, что противомикробная активность взятых в опыт фосфониевых солей существенно зависит от природы заместителей при α-углеродном атоме, причем степень активности снижается в направлении:



С учетом результатов выполненных исследований отобраны для последующего более детального изучения противомикробной активности по одному-два соединения из каждого химического ряда фосфониевых солей, за исключением уреидокарбометиленфосфонийилидов. В опыт взяты музейные и клинические штаммы различных групп и семейств микроорганизмов. Результаты иллюстрируют данные таблицы 2.

Испытуемые соединения оказались активными в отношении гноеродных кокков и нейссерий (МЗК 0,5-31,2 мкг/мл), коринебактерий (МЗК 1,0-62,5 мкг/мл), листерий (МЗК 3,9-15,6 мкг/мл), пептококков и кампилобактерий (МЗК 3,9-62,5 мкг/мл), кандид (МЗК 1,0-15,6 мкг/мл). Несколько ниже и все же достаточно выраженное действие фосфорорганические соли и илиды проявили на вегетативные формы бацилл (МЗК 15,6-62,5 мкг/мл), дифузобактерии и бактериоиды (МЗК 15,6 - 125,0 мкг/мл), клебсиеллы и пневмококки (МЗК 15,6-125,0 мкг/мл). Диапазон активности фосфоранов в отношении микробов кишечной группы весьма широк – МЗК от 31,2 до 500,0 мкг/мл.

Проведенные опыты подтверждают перспективу разработки на основе фосфорорганических солей и илидов, содержащих фрагменты мочевины и трихлорэтиламида, высокоэффективных противомикробных препаратов.

Продовженн табл. 2

1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<i>L. monocytogenes</i> (HOO-94-11-04-042)	1	3,9	3,9	7,8	7,8	15,6	7,8	15,6	3,9
	<i>P. niger</i>	5	3,9-31,2	7,8-62,5	7,8-62,5	7,8-31,2	15,6-62,5	15,6-62,5	15,6-125,0	7,8-31,2
	<i>B. fragilis</i>	8	31,2-125,0	31,2-125,0	31,2-250,0	31,2-125,0	31,2-250,0	31,2-250,0	31,2-250,0	15,6-62,5
	<i>F. nucleatus</i>	4	15,6-31,2	15,6-62,5	15,6-62,5	31,2-62,5	31,2-62,5	31,2-125,0	31,2-125,0	15,6-62,5
	<i>C. jeuni</i>	3	7,8-15,6	7,8-15,6	7,8-15,6	7,8-62,5	15,6-31,2	15,6-62,5	15,6-62,5	7,8-15,6
	<i>C. pylory</i>	7	3,9-31,2	7,8-31,2	7,8-31,2	7,8-62,5	7,8-125,0	15,6-125,0	15,6-125,0	3,9-31,2
	<i>C. albicans</i>	6	1,0-7,8	1,0-15,6	1,0-15,6	3,9-31,2	3,9-31,2	3,9-62,5	7,8-31,2	1,0-7,8
	<i>C. Krusei</i> 99	1	1,0	3,9	7,8	7,8	15,6	15,6	15,6	1,0
	<i>C. parakrusei</i> 98	1	1,0	7,8	7,8	7,8	7,8	15,6	15,6	1,0

Список литературы

1. Арбузов, А.Е. Химия и применение фосфорорганических соединений. — М.: Наука, 1982. — 286 с.
2. Афонская, Л.С., Заиконникова, И.В. Биологическая активность сложных жиров моно- и диалкилфосфиновых кислот и их сравнительная характеристика. // Труды конференции «Химия и применение фосфорорганических соединений». — М., 1992. — С. 437-442.
3. Буслович, С.Ю., Захаров, Г.Г. Клиника и лечение острых отравлений пестицидами. — Минск: Беларусь, 1992. — 220 с.
4. Волянская, Е.М. Фосфониевые соли и оксофосфинометилены, содержащие многоядерные неконденсированные ароматические системы : автореф. дисс. канд. хим. наук. / Черновцы, 1993. — С. 26.
5. Григоренко, А.А., Шевчук, М.И., Домбровский, А.В. Бромпроизводные ароилметилентрифенил фосфоранов // Журнал орг. химии. — 1967. — № 35. — С. 1227-1230.
6. Григоренко, А.В., Шевчук, М.И., Домбровский, А.В. Реакции ароилметилентрифенилфосфоранов с алкилиодидами // Журнал орг. химии. — 1966. — № 36. — С. 506-512.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). — Київ. — ВД «Авісена», 2006. — 527 с.
8. Домбровский, А.В., Шевчук, М.И. Синтез ароилметилентрифенилфосфоранов // Журнал орг. химии. — 1967. — № 33. — С. 1263-1269.
9. Зеймаль, Э.В., Михельсон, М.Я., Фруштов, Н.К. О физиологической активности фосфорорганических соединений (связь между химическим строением и фармакологическим действием) // Труды конференции «Химия и применение фосфорорганических соединений». — М., 1992. — С. 403-422.
10. Новиков, С.С., Швейхгеймер, Т.А. Реакция карбометоксиметилен-трифенилфосфина с ароматическими нитроальдегидами // Журнал орг. химии. — 2005. — № 3. — С. 142-160.
11. Кушнир, В.Н., Шевчук, М.И., Домбровский, А.В., Палий, Г.И., Волянский, Ю.Л., Тищенко, Е.И. Синтез и противомикробная активность N-цикло- и P-замещенных N-диннамоилпроизводных мочевины. // Хим. фарм. журнал. — 1977. — № 1. — С. 51-57.
12. Кушнир, В.Н., Палий, Г.К., Волянский, Ю.Л., Шевчук, М.И., Халатурник, М.В. Синтез и противомикробная активность а-галоген замещенных ароилкарбометилентрифенил фосфоранов // Хим. фарм. журнал. — 1977. — № 9. — С. 78-81.
13. Красильников, А.П. Справочник по антисептике. Минск: Высшейш. школа, 1995. — 470 с.
14. Палий, И.Г. Новые аспекты антисептикопрофилактики и антисептикотерапии заболеваний инфекционного генеза // дисс. докт. мед. наук. — Харьков. — 1996. — 240 с.
15. Сенявина, А.Б. Спектроскопическое исследование ацилфосфинометиленов и солей фосфония: автореф. дисс. канд. хим. наук / М., — 1987. — 20 с.
16. Сидорчук, И.И. Зависимость антимикробной активности и некоторых фармакологических свойств от химического строения новой группы фосфорорганических соединений типа ароилалкилентрифенилфосфоранов и их четвертичных фосфониевых солей. // Механизм действия лекарств и ядов. — Киев: Здоровье. — 1967. — С. 85-86.
17. Сидорчук, И.И. Антимикробная активность и некоторые фармакологические свойства ароилалкилтрифенилфосфоний галогенидов: автореф. дисс. канд. мед. наук / Черновцы. — 1968. — 22 с.
18. Сидорчук, И.И., Тищенко, Е.И. Фунгицидные свойства новой группы ФОС типа ароилметилентрифенил фосфоранов. // Микробиол. журнал. — 1968. — № 2. — С. 162-167.
19. Раппопорт, И.А. Мутационный эффект паранитроцетофенилфосфинов в связи с аддитивностью мутагенных задатков / Доклады АН СССР. — 1986. — Т. 160. — С. 707-709.
20. Троян, Г.А., Сидорчук, И.И. Антимикробные свойства и химиотерапевтическое действие препаратов Ш-24 / Микробиол. журнал. — 1968. — № 6. — С. 565-570.
21. Туманов, А.А., Шевчук, М.И., Посков, И.Е., Глухова, М.Н., Осипова, Н.И., Субботина, Т.М. Антимикробная активность солей и илидов фосфония и их химическое строение / Хим.-фарм. журнал. — 1978. — № 12. — С. 49-52.
22. Шевчук, М.И. Синтез ароилалкилентрифенилфосфоранов и их использование для получения неопределенных жирноароматических кетонов: автореф. дисс. докт. хим. наук / Черновцы, 1963. — 32 с.
23. Шевчук, М.И., Домбровский, А.В. Получение изопропениларилкетонв по реакции Виттига // Журнал орг. химии. — 1964. — № 34. — С. 1473-1477.
24. Яновская, Л.А. Реакция Виттига. // Успехи химии. — 2006. — № 3. — С. 813-815.
25. Michaelis, A. Ueber das Betain und cholin des Triphenylphosphins // Chem. Berd. — 1984. — V.27. — P. 272-274.
26. Furst, H., Wetzke, C., Bergir, W. Phenylphosphonium verbindungen // J. Pract. Chem. — 1992. — N 4. — P. 299-313.
27. Wittig, G. Ursprung und Entwicklung in der chemie der Phosphin — alkylen // Chem. Berd. — 1965. — V.68. — P. 503-508.

MAIN DIRECTIONS OF SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME PHOSPHORCONTAINING ORGANIC COMPOUNDS

Kuchma I.Y., Valchuk S.I., Voropay A.Yu., Shatilo Yu.V., Rudenko L. M., Volkov T.A., Mizin V.V., Polichuk Y.Y., Volkov A.A., Volyansky A.Y.

Data about directions of synthesis and use of the phosphororganic compounds in technics, biology and medicine is presented in the paper. Antimicrobial activity of 51 phosphororganic salts and ilides containing urine and threechlor ethylenamide has been studied. Perspective of the development of effective antimicrobial substances has been determined.