

УДК 547.558.1: 579.22

## ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫЕ СОЛИ БЕНЗИЛЬНОГО ТИПА И ИХ АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА

В.Н.Листван, В.В.Листван, А.В.Малишевская\*, С.Е.Дейнека\*

Житомирский государственный университет им. И.Франко  
10008, г. Житомир, ул. Б. Бердичевская, 40. E-mail: listvan@ukr.net

\* Буковинский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* трифенилfosфин; фосфониевые соли; бензильные производные;  
микроорганизмы; антимикробные свойства

**Изучено антимикробное действие арилметильных трифенилфосфониевых солей на 6 тест-культуратах (*S.aureus*, *E.coli*, *E.faecalis*, *P.aureginosa*, *B.subtilis*, *C.albicans*). Ряд изученных солей показал высокую антимикробную активность. Обсуждено влияние заместителей в молекулах на активность солей.**

### **BENZYLIC TYPE TRIPHENYLPHOSPHONIUM SALTS AND THEIR ANTIMICROBIAL PROPERTIES**

**V.N.Listvan, V.V.Listvan, A.V.Malishevskaya, S.Ye.Deineka**

*The antimicrobial action of arylmethyl triphenyl phosphonium salts pertaining on 6 test-cultures (*S.aureus*, *E.coli*, *E.faecalis*, *P.aureginosa*, *B.subtilis* and *C.albicans*) has been investigated. A high antimicrobial activity of some of the salts studied has been found. An influence of substituents on the salts' activity has been discussed.*

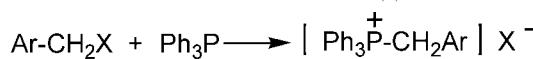
### **ТРИФЕНИЛФОСФОНИЄВІ СОЛІ БЕНЗИЛЬНОГО ТИПУ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ**

**В.М.Листван, В.В.Листван, А.В.Малишевська, С.Є.Дейнека**

*Досліджено антимікробну дію арилметильних трифенілфосфонієвих солей на 6 тест-культуратах (*S.aureus*, *E.coli*, *E.faecalis*, *P.aureginosa*, *B.subtilis*, *C.albicans*). Деякі з досліджених солей показали високу антимікробну активність. Обговорено вплив замісників у молекулах на активність солей.*

Противомикробные свойства и другие виды биологической активности некоторых групп фосфониевых солей и фосфорилидов были исследованы рядом авторов [1-3]. В работе [1] приведен краткий обзор опубликованных ранее результатов подобных исследований. Отдельные представители фосфониевых солей нашли применение в качестве лекарственных средств [4].

С целью поиска новых антимикробных препаратов мы обратили внимание на трифенилфосфониевые соли бензильного типа (арилметильные трифенилфосфониевые соли). Одна из групп таких соединений, содержащих нафтилиновые циклы, исследована нами ранее, причем были получены обнадеживающие результаты [5]. В настоящей работе исследовано действие арилметильных фосфониевых солей **1-14**, содержащих различные заместители в бензилиденовой части молекулы, на 6 тест-культурах микроорганизмов: *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *E.faecalis* ATCC 29213, *P.aureginosa* ATCC 27853, *B.subtilis* 8236 F-800 и *C.albicans* ATCC 885-653. Сделана попытка



X = Cl, Br, I

**1 - 14**

Схема 1

проанализировать влияние заместителей в фосфониевых солях на антимикробные свойства соединений.

Арилметильные фосфониевые соли **1-14** (табл.) легко получаются при взаимодействии трифенилфосфина с бензилгалогенидами (схема 1).

Реакцию удобно проводить в малополярных или неполярных растворителях (бензоле, толуоле, ксилолах, эфирах), так как из них соли выпадают в осадок по мере образования. Чаще синтез ведут при нагревании, но некоторые активные бензилбромиды (тем более бензилйодиды) реагируют и при комнатной температуре. В случае трудного образования фосфониевой соли (бензилхлоридов, особенно пространственно затрудненных) синтез лучше вести в высокополярном растворителе, например, диметилформамиде. Из этого растворителя продукты осаждают эфиrom, бензолом, тетрахлорметаном, этилацетатом.

Многие бензилгалогениды, необходимые для синтеза солей, коммерчески доступны. Их также можно получить реакцией хлорметилирования аренов либо бромированием метиларенов, например, бромсукцинидом в тетрахлорметане. В недавней публикации [6] предложен новый вариант использования бромсукцинида в качестве бромирующего реагента.

Таблиця

Мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/мл) солей  
[Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ar] X<sup>-</sup> (1-14) і [Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>R] X<sup>-</sup> (15, 16)

Соединение	Ar (R)	X	Молекулярная формула	Тест-культури микроорганизмов					
				S.aureus	E.coli	E.faecalis	P.aureginosa	B.subtilis	C.albicans
1	Ph	Cl	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClP	15,6	>500	250	>500	31,2	125
2	Ph	I	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> IP	7,8	250	500	>500	62,5	500
3	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Br	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> BrCl <sub>2</sub> P	31,2	500	500	>500	62,5	62,5
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> BrClP	15,6	250	250	>500	62,5	62,5
5	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> BrFP	31,2	500	500	>500	125	62,5
6	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> BrNO <sub>2</sub> P	62,5	>500	500	>500	125	250
7	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> BrNO <sub>2</sub> P	125	>500	500	>500	250	500
8	2,3,5,6-Cl <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub>	Br	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> BrCl <sub>4</sub> P	1,95	125	31,2	500	3,9	31,2
9	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> BrO <sub>2</sub> PS	500	>500	>500	>500	500	>500
10	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> BrP	3,9	250	125	>500	15,6	250
11	4-CH <sub>3</sub> COOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrOP	62,5	>500	500	>500	125	250
12	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrO <sub>2</sub> P	62,5	>500	500	>500	125	500
13	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	Cl	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> ClP	7,8	125	62,5	250	7,8	31,2
14	4-(4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> BrO <sub>2</sub> PS	31,2	500	125	500	31,2	250
15	PhCH <sub>2</sub>	Br	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> BrP	15,6	250	250	>500	62,5	500
16	CH <sub>2</sub> =CH-	I	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> IP	250	>500	>500	>500	250	62,5

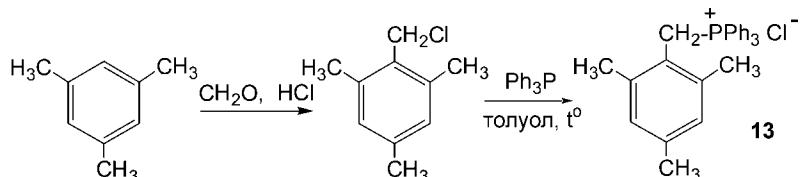


Схема 2

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 (мезитилены) с последующим нагреванием образующегося хлорметильного производного с трифенилфосфином в толуоле (схема 2).

Бромирование метиларенов бромсукицинимидом 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; трудно растворимый 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].

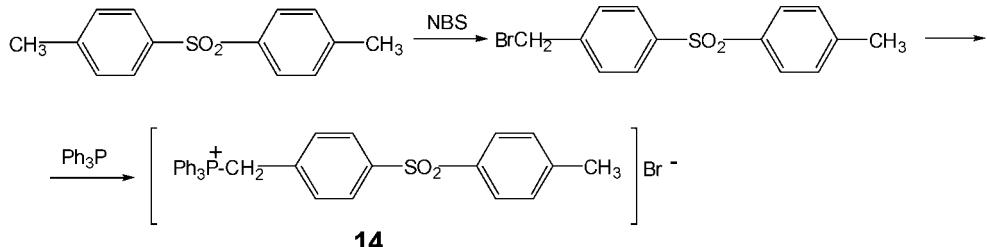


Схема 3

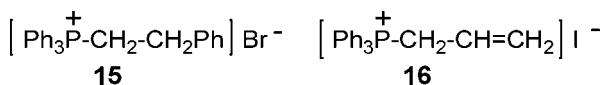


Схема 4

Для сравнения исследовано соединение **15**, в котором бензольное кольцо отделено от атома фосфора двумя метиленовыми группами, и соль аллильного типа **16** [11, 12] (схема 4).

Фосфониевые соли бензильного типа **1-14** можно определять качественно: при действии на них щелочи появляется окрашивание от желтого до темно-красного (в особых случаях окраска более глубокая), обусловленное образованием арилметиленфосфоранов (бензилиденфосфоранов) [13] (схема 5).

#### **Результаты микробиологических исследований и их обсуждение**

Результаты изучения antimикробной активности (минимальной ингибирующей концентрации) показали, что арилметильные трифенилфосфониевые соли в большинстве случаев проявляют высокую antimикробную активность по отношению к *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* 8236 F-800, среднюю antimикробную активность относительно *C.albicans* ATCC 885-653 и незначительную или низкую antimикробную активность относительно остальных изученных тест-культур микроорганизмов. У некоторых соединений активность высока против большинства испытанных бактерий. Исключением является соль **9**, содержащая метилсульфонильную группу. Она в заметной степени не действует ни на один из видов либо активна лишь в больших концентрациях. Почти не проявляет antimикробной активности п-нитробензилтрифенилфосфония бромид (**7**) и его мета-изомер **6**. Низкая активность соли **7** по отношению к микроорганизмам отмечена также в работе [1].

Сравнение активности солей **1** и **2** показывает, что она мало зависит от природы галогенид-аниона: в одних случаях несколько активнее хлорид **1**, в других — йодид **2**, однако различие между ними несущественное.

Наличие одного или двух атомов галогенов (Cl, F) в бензилиденовой части молекулы (соединения **3-5**) если не усиливает в заметной степени antimикробного действия, то во всяком случае не снижает его (в отличие от нитрогрупп). Увеличение числа атомов хлора до четырех (вещество **8**) заметно усиливает antimикробную активность. На активность соли **8** может оказывать некоторое влияние и метильная группа, положительный эффект которой в этом направлении уже наблюдался в случае нафтиметильных фосфониевых солей [5]. 4-Метилбензилтрифенилфосфония бромид (**10**) также в общем активнее солей **1** и **2**. Наличие трех групп  $\text{CH}_3$  дает еще активную соль **13**.

(2-Фенилэтил)трифенилфосфония бромид (**15**) не относится к солям бензильного типа. Он является изомером соли **10** и по сравнению с послед-

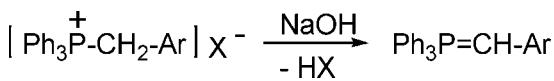


Схема 5

ней менее активен. Аллильное и бензильное положение в химическом отношении несколько сходны. Антибактериальное действие аллилтрифенилфосфония йодид (**16**) выражено более слабо по сравнению с большинством солей бензильного типа.

В целом арилметильные трифенилфосфониевые соли показали явно более высокую антибактериальную активность по сравнению с исследованными ранее ацилфосфониевыми солями и фосфорилидами. Это подтверждает целесообразность поиска антибактериальных препаратов среди соединений данного класса.

#### **Экспериментальная химическая часть**

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометре Varian VXR-300, внутренний стандарт — ТМС.

**Качественная реакция на фосфониевые соли бензильного типа.** Реакцию лучше проводить в двухфазной системе. К раствору фосфониевой соли в 0,5-1 мл  $\text{CHCl}_3$  или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют водный раствор  $\text{NaOH}$  и взбалтывают. Органический слой окрашивается в желтый или красный цвет. Окраска сохраняется от 10-20 мин до нескольких часов. Она быстро исчезает, если к смеси прибавить альдегид. Можно проводить капельный вариант пробы на бумаге. Электроноакцепторные группы в бензилиденовой части молекулы увеличивают устойчивость образующегося алкилиденфосфорана и время сохранения окраски, которая, к тому же, в этих случаях более глубокая. Например, соли, в которых  $\text{Ag}$  — цикл антрахинона, дают изумрудно-зеленое окрашивание.

**2,4-Дихлорбензилтрифенилфосфония бромид (3).** В 50 мл бензола растворяют 12 г (0,05 Моль) 2,4-дихлорбензилбромида, полученного бромированием 2,4-дихлортолуола бромсукцинимидом, и 13,1 г (0,05 Моль) трифенилфосфина. Раствор кипятят в течение 2 ч. Осадок соли начинает выпадать через несколько минут. После охлаждения раствора до комнатной температуры его отфильтровывают и промывают бензолом. Получают 25 г соли **3** (72%). Для анализа кристаллизуют из воды, сушат при  $110^\circ\text{C}$ . Т.пл. — 291–292°C. Найдено, %:  $\text{Br}^-$  — 15,60; Р — 6,02.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{P}$ . Вычислено, %:  $\text{Br}^-$  — 15,91; Р — 6,17. ПМР-спектр ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.76 д (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.14 и 7.25 два д, 7.57 с (3•1H,  $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7.47–7.9 м (15H, 3Ph).

**4-Метил-2,3,5,6-тетрахлорбензил(трифенилфосфония бромид (8).** Бромируют 2,3,5,6-тетрахлор- $\text{p}$ -ксилол бромсукцинимидом (реагенты берут в мольном соотношении 1 : 1 с некоторым избытком первого) в тетрахлорметане. Полученный 1-бромметил-4-метил-2,3,5,6-тетрахлорбензол (13 г, 0,04 Моль) растворяют при нагревании в 50 мл толуола, вносят 10,5 г (0,04 Моль) трифенилфосфина и кипятят 2 ч. Выпавший осадок

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<sup>-</sup> — 13,93; Р — 5,47. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>4</sub>P. Вычислено, %: Br — 13,66; Р — 5,29. ПМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.5 с (3Н, CH<sub>3</sub>); 5.9 д (2Н, CH<sub>2</sub>); 7.43–7.8 м (15Н, 3Ph).

**2,4,6-Триметилбензил(трифенил)fosfonия хлорид (13).** Раствор 3,4 г (20 ммоль) хлорметилмезитилены 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<sup>-</sup> — 7,98; Р — 6,97. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClP. Вычислено, %: Cl — 8,23; Р — 7,18. ПМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.2 с (9Н, 3CH<sub>3</sub>); 5.48 д (2Н, CH<sub>2</sub>); 6.64 с (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 7.45–7.85 м (15Н, 3Ph).

**[4-(4-Метилфенилсульфонил)бензил]трифенилфосфония бромид (14).** Бромируют 4,4'-дитолилсульфон бромсукцинимидом (реагенты берут в соотношении 1:1 с некоторым избытком первого) при нагревании в тетрахлорметане в присутствии катализитического 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 трифенилfosсфина 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 давлением (после растворения соли) ацетона. Получают 26 г (90%) соли **14**, Т.пл. — 280°C. Найдено

## 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 B.B., Hirai T. // Synlett. — 2003. — №5. — Р. 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.

но, %: Br<sup>-</sup> — 13,84; P — 5,80. C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>2</sub>PS. Вычислено, %: Br — 13,60; P — 6,03. ПМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.4 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5.53 д (2H, CH<sub>2</sub>); 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  $10^5$  КОЕ; для *C. 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 планшетках 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 трифенилfosфином 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.