

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

© 2023 г. А. М. Гайнеев^{a, *}, Р. Р. Давлетшин^a, И. В. Галкина^a, Н. В. Давлетшина^a,
Н. О. Кузнецов^a, А. Н. Седов^a, М. П. Шулаева^b

^a ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36

*e-mail: gajjneev@mail.ru

Поступила в редакцию 19.10.2022 г.

После доработки 02.11.2022 г.

Принята к публикации 03.11.2022 г.

С использованием двухстадийной методики синтеза получена серия фосфорилированных четвертичных аммониевых солей **2–7** с высшими алкильными заместителями у четвертичного атома азота. Установлено, что соединения **2–5** проявляют высокую антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *B. cereus*, *S. aureus*, *E. coli*, а также грибов *Candida albicans*. Соединения **6** и **7**, содержащие гекса- и октадецильные заместители у атома азота не проявляют активность к патогенным штаммам микроорганизмов. С использованием метода ЯМР ³¹P доказано, что полученные соединения под действием влаги воздуха переходят в соответствующие фосфорилированные бетаины.

Ключевые слова: синтез, фосфорилированные четвертичные аммониевые соли, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223050154, **EDN:** DRUAFT

ВВЕДЕНИЕ

Частое и неконтролируемое использование различных антибактериальных препаратов привело к возникновению такого явления, как биологическая резистентность, которое представляет собой «серьезную глобальную угрозу» и при несвоевременном предотвращении может привести к серьезным последствиям для здоровья человека. Для подавления размножения патогенов требуется постоянный поиск и создание новых антимикробных препаратов [1]. Актуальность данной проблемы нарастает для пациентов с низким иммунитетом и сопутствующими бактериальными и грибковыми инфекциями [2].

Со времени открытия четвертичных аммониевых солей (ЧАС) Герхардом Домагком в 1935 г.,

они стали одними из самых распространенных и широко используемых дезинфицирующих средств во всем мире [3–9]. В период пандемии COVID-19 использование дезинфицирующих средств стало передовой практикой профилактики распространения заболеваний. В этой связи ЧАС представляют собой хорошо известный класс соединений, обладающий длительной эффективностью [10]. Механизм действия ЧАС основывается на электростатическом взаимодействии положительно заряженного фрагмента молекулы с отрицательно заряженной поверхностью бактериальной мембраны, благодаря чему они проникают через клеточную стенку и постепенно вызывают ее гибель. Наличие длинных липофильных цепей в молекуле ЧАС, аналогичной по строению бислою мембра-

ны, дополнительно способствует эффективному проникновению [11]. Таким образом, антимикробная эффективность ЧАС зависит от наличия гидрофобной цепи – «хвоста», и одной или нескольких полярных фрагментов – «головок», которые взаимодействуют с фосфолипидными кислотами оболочки клетки. Следовательно, активность ЧАС можно регулировать, изменяя длину липофильной цепи и количество полярных фрагментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые описывается новый класс соединений – фосфорилированных четвертичных аммониевых солей, обладающих потенциальными антибактериальными свойствами.

Фосфорилированные ЧАС формулы $(i-C_4H_9O)_2P(O)CH_2N^+(CH_3)_2R$, где $R = n-C_8H_{17}-n-C_{18}H_{27}$ получены по двухстадийной методике синтеза: на первой стадии по реакции Кабачника–Филдса нами был получен аминоксид **1**, который вовлекался в реакцию алкилирования высшими алкилбромидами (рис. 1).

Все реакции протекали в течение длительного времени при комнатной температуре и без растворителя, за исключением соединения **7**, которое получали при предварительном нагревании исходных реагентов в пропаноле-2, ввиду нерастворимости октадецилбромид в аминоксиде **1**. Ход синтеза контролировался с помощью ИК-спектроскопии по смещению положения группы P–O–C в процессе модификации фосфорильного остова и методом ЯМР ^{31}P спектроскопии. Структура полученных соединений доказана комплексом физических методов исследования.

Примечательно, что все полученные продукты являются жидкими солями, за исключением соединения **7**, которое представляет собой аморфную густую массу. Согласно данным, в ИК спектрах фосфорилированных ЧАС идентифицируется интенсивный сигнал в области $1005-1007\text{ см}^{-1}$ при-

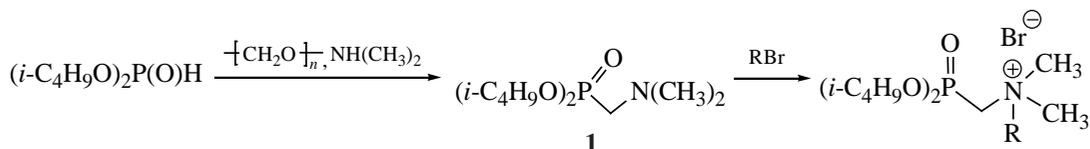
надлежащий связи P–O–C и полоса поглощения группы P=O в области $1252-1253\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{31}P в пропаноле-2 фиксируются сигналы в области $13.4-13.9$ м.д. В спектрах ЯМР 1H всех продуктов регистрируется дублет дублетов метиленовых протонов группы PCN_2 .

По прошествии двух месяцев наблюдалась кристаллизация полученных солей **2-7**, при этом в спектрах ЯМР ^{31}P фиксировался дополнительный сигнал в области 4.6 м.д., характерный для аминоксидов [12–15]. На рис. 2 для примера представлены спектры ЯМР ^{31}P для продукта **6**, свидетельствующие о протекании процесса разложения исходной четвертичной аммониевой соли.

Таким образом, через несколько дней реакции в спектрах ЯМР ^{31}P фиксируется сигнал от образующегося продукта **6** в области 14.4 м.д. (рис. 2, *a*), который увеличивался по мере уменьшения исходного аминоксида **1** (рис. 2, *b*). После очистки продуктов **2-7** (рис. 2, *c*) отмечено, что с течением времени они претерпевают превращение (рис. 2, *d*), по-нашему предположению, под действием влаги воздуха – в спектрах обнаруживается сигнал в области 4.6 м.д.

Нами были проведены эксперименты по получению аминоксидов из соответствующих солей: соединения **2-7** смешивались с водой и выдерживались при комнатной температуре в течение нескольких недель. По прошествии этого времени вода выпаривалась, а полученные новые твердые соединения, согласно спектрам ЯМР 1H и ^{13}C представляли собой аминоксиды структуры $(i-C_4H_9O)_2P(O)CH_2N^+(CH_3)_2R$, где $R = n-C_8H_{17}-n-C_{18}H_{37}$, описанные нами ранее [12]. По нашему предположению, четвертичные аммониевые соли, содержащие изобутильный заместитель у атома фосфора разлагаются по схеме 1.

Полученные соединения **2-7** были проверены на наличие антибактериальной активности против грамположительных бактерий *B. cereus* и



2, R = *n*-C₈H₁₇; 3, R = *n*-C₁₀H₂₁; 4, R = *n*-C₁₂H₂₅; 5, R = *n*-C₁₄H₂₉; 6, R = *n*-C₁₆H₃₃; 7, R = *n*-C₁₈H₃₇.

Рис. 1. Общая схема синтеза фосфорилированных ЧАС **2-7**

Данные антимикробной активности фосфорилированных ЧАС 2–7

Соединение ^a	Величина зоны задержки роста <i>d</i> , через 24 ч, мм ^b				
	<i>E. coli</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
2	17	24	9	28	18
3	23	30	15	32	25
4	18	23	16	24	22
5	12	15	11	16	15
6	–	–	–	7	7
7	–	–	–	–	–
Этиловый спирт	–	–	8	–	8
Хлорид бензалкония ^c	8	15	11	13	10
Нафтифин гидрохлорид ^d	н/о ^e	н/о	н/о	н/о	12

^a Эксперименты выполнены с использованием 1% раствора фосфорилированных ЧАС 2–7 в ДМСО

^b Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность

^c 1% водный р-р

^d 1% спиртовой р-р, торговое название Микодерил

^e н/о – активность не определялась

следованном ряду фосфорилированных ЧАС 2–7 наиболее перспективными являются соединения 2 и 3, однако дальнейшее изучение и использование в медицинских целях охарактеризованного ряда фосфорилированных ЧАС возможно только в составе безводных сред.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C–{¹H} и ³¹P–{¹H} регистрировали на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400, 100 и 160 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного хлороформа. ИК спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer UATR Two (4000–450 см⁻¹). Определение показателя преломления проводилось на приборе ИРФ-454Б.

В работе использовались растворители марок «ч.д.а.» и «х.ч.», алкилбромиды производства Acros Organics, катализатор *n*-толуолсульфокислота 97.5% степени чистоты.

Активности соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы кафедры микробиологии: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922),

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853), *Bacillus cereus* (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231).

Методика определения активности соединений 2–7 описана в работе [13].

О,О-диизобутиламинометилфосфонат 1 получали по методике, описанной в работе [13].

Синтез фосфорилированных четвертичных аммониевых солей 2–7 (общая методика). К 0.01 моль О,О-диизобутиламинометилфосфоната 1 добавляли 0.01 моль алкилбромиды и выдерживали при комнатной температуре в течение месяца. В случае соединения 7 смесь реагентов предварительно подогревали до растворения октадецилбромиды и образования гомогенной смеси. Полученные соединения очищали экстракцией в системе петролейный эфир–70%-водный метанол, с выделением продуктов из метанольной фазы, и дальнейшим последующим вакуумированием при пониженном давлении.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилотиламмония) бромид (2). Масло, n_D^{20} 1.4770. Выход 3.600 г (81%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1005 (P–O–C), 1253 (P=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.86 т [3H, CH₃(CH₂)₆], ³J_{HH} 6.7 Гц], 0.94

д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц], 1.17–2.01 м [14Н, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.57 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.70–3.78 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.96–4.02 м (4Н, CH_2OP), 4.44 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.02, 18.52, 22.40, 22.95, 24.47, 26.08, 28.93, 29.06, 31.52 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$], 53.08 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.9 Гц], 57.39 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.6 Гц), 66.40 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.55 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилдециламмония) бромид (3). Масло, n_D^{20} 1.4769. Выход 3.827 г (81%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1005 (P–O–C), 1252 (P=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.70 Гц], 0.94 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц], 1.18–2.00 м [18Н, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.58 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.71–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.95–4.01 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.02, 18.55, 22.56, 23.02, 26.01, 28.99, 29.05, 29.12, 29.30, 31.72 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$], 53.04 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц], 57.38 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.6 Гц), 66.36 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.54 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилдодециламмония) бромид (4). Масло, n_D^{20} 1.4749. Выход 4.105 г (82%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1006 (P–O–C), 1253 (P=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 0.96 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц], 1.20–2.02 м [22Н, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.71–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.92–4.02 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.08, 18.60, 22.63, 23.07, 26.06, 29.04, 29.10, 29.16, 29.27, 29.34, 29.39, 29.52, 31.72 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$], 53.11 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц], 57.49 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.7 Гц), 66.50 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 73.62 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.5.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилтетрадециламмония) бромид (5). Масло, n_D^{20} 1.4749. Выход 4.229 г (80%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1007 (P–O–C), 1253 (P=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 0.94 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц],

1.16–2.01 м [26Н, $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.72–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.89–4.04 м (4Н, CH_2OP), 4.46 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.04, 18.56, 22.59, 23.03, 26.02, 29.00, 29.06, 29.13, 29.26, 29.35, 29.55, 31.82 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$], 53.02 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.6 Гц], 57.40 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.9 Гц), 66.36 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.55 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.5.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилгексадециламмония) бромид (6). Масло, n_D^{20} 1.4750. Выход 4.723 г (85%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1007 (P–O–C), 1252 (P=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц], 0.96 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 1.20–2.01 м [30Н, $(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.70–3.80 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.91–4.03 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.99, 18.51, 22.54, 23.01, 25.99, 28.95, 29.01, 29.09, 29.21, 29.27, 29.32, 29.44, 29.50, 29.54, 31.77 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$], 53.03 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц], 57.38 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 146.1 Гц), 66.37 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 73.54 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.4.

Диизобутоксифосфорилметан (диметилоктадециламмония) бромид (7). Твердое масло белого цвета. Выход 4.853 г (83%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1005 (P–O–C), 1253 (P=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц], 0.95 д [12Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц], 1.17–2.00 м [34Н, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.58 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.72–3.79 м (2Н, NCH_2CH_2), 3.92–4.02 м (4Н, CH_2OP), 4.45 д (2Н, NCH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 14.05, 18.57, 22.62, 23.05, 26.05, 29.02, 29.08, 29.15, 29.29, 29.34, 29.36, 29.39, 29.47, 29.54, 29.62, 31.85 [CH_3CH , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$], 53.10 д [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц], 57.45 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 145.8 Гц), 66.41 д (NCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 73.59 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3), δ , м.д.: 13.5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были получен, выделен и охарактеризован физическими методами исследования новый ряд фосфорилированных ЧАС 2–7, содержащих

изобутильный заместитель у атома фосфора и высшие алкильные заместители у четвертичного атома азота от C₈H₁₇ до C₁₈H₃₇. Все полученные соединения были протестированы на наличие антимикробной активности к патогенным штаммам микроорганизмов. Установлена высокая антибактериальная активность соединений **2** и **3** по отношению к *B. cereus* и *S. aureus* и *E. coli*. Показано, что введение гексадецильного и октадецильного заместителя к четвертичному атому азота (соединения **6** и **7**) приводит к критическому снижению активности фосфорилированных ЧАС. Установлено, что полученные соединения чувствительны к влаге воздуха и претерпевают превращение в соответствующие бетаины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайнеев Айдар Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-1937>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

Шулаева Марина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2126>

Седов Андрей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5094-7783>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Romani L. *Nature Rev. Immunology J.* **2004**, *4*, 11–24. doi 10.1038/nri1255
- Cui S.-F., Ren Yu., Zhang S.-L., Peng X.-M., Damu G.L.V., Geng R.-X., Zhou C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3267–3272. doi 10.1016/j.bmcl.2013.03.118
- Domagk G. *Dtsch. Med. Wochenschr. J.* **1935**, *61*, 829–832. doi 10.1055/S-0028-1129654
- Kwasniewska D., Chen Y.-L., Wieczorek D. *Pathogens.* **2020**, *9*, 459–470. doi 10.3390/pathogens9060459
- Morandini A., Leonetti B., Riello P., Sole R., Gatto V., Caligiuri I., Rizzolio F., Beghetto V. *ChemMedChem.* **2021**, *16*, 3172–3176. doi 10.1002/cmdc.202100409
- Sapozhnikov S.V., Sabirova A.E., Shtyrlin N.V., Druk A.Y., Agafonova M.N., Chirkova E.V., Kazakova R.R., Grishaev D.Y., Nikishova T.V., Krylova E.S., Nikitina E.V., Kayumov A.R., Shtyrlin Y.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *211*, 113100. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113100
- Mechken K.A., Menouar M., Belkhodja M., Saidi-Besbes S. *J. Mol. Liq.* **2021**, *338*, 116775. doi 10.1016/j.molliq.2021.116775
- Fanfoni L., Marsich E., Turco G., Breschi L., Cadena-ro L. *Acta Biomater.* **2021**, *129*, 138–147. doi 10.1016/j.actbio.2021.05.012
- Badura A., Krysinski J., Nowaczyk A., Bucinski A. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14*, 103233. doi 10.1016/j.arabjc.2021.103233
- Pacios O., Blasco L., Bleriot I., Fernandez-Garcia L., Bardanca M.G., Ambroa A., Lopez M., Bou G., Tomas M. *Antibiotics.* **2020**, *9*, 65. doi 10.3390/antibiotics9020065
- Salajkova S., Benkova M., Marek J., Sleha R., Prchal L., Malinak D., Dolezal R., Sepcic K., Gunde-Cimerman N., Kuca K., Soukup O. *Molecules.* **2020**, *25*, 2254. doi 10.3390/molecules25092254
- Гайнеев А.М., Галкина И.В., Давлетшин Р.Р., Давлетшина Н.В., Кузнецов Н.О., Гришаев Д.Ю., Шулаева М.П., Поздеев О.К. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1038–1043. doi 10.31857/S0044460X2200058
- Davletshin R.R., Gayneev A.M., Ermakova E.A., Davletshina N.V., Galkina I.V., Ivshin K.A., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 180–182. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
- Gayneev A., Davletshin R., Galkina I., Davletshina N., Sedov A., Mirkhuzina M., Kuchaev E., Islamov D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2022**, *197*, 654–656 doi 10.1080/10426507.2021.2021527
- Давлетшин Р.Р., Гайнеев А.М., Давлетшина Н.В., Галкина И.В., Ившин К.А., Шулаева М.П. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 806–812. doi 10.31857/S0514749222080043

Synthesis and Biological Activity of Phosphorylated Quaternary Ammonium Salts

A. M. Gayneev^{a, *}, R. R. Davletshin^a, I. V. Galkina^a, N. V. Davletshina^a,
N. O. Kuznetsov^a, A.N. Sedov^a, and M. P. Shulaeva^b

^a Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, ul. Butlerova, 36, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: gajjneev@mail.ru

Received October 19, 2022; revised November 2, 2022; accepted November 3, 2022

A series of phosphorylated quaternary ammonium salts **2–7** with higher alkyl substituents at the quaternary nitrogen atom was obtained using a two-stage synthesis procedure. Compounds **2–5** were found to exhibit high antimicrobial activity against bacterial strains *B. cereus*, *S. aureus*, *E. coli*, as well as fungi *Candida albicans*. Compounds **6** and **7** containing hexa- and octadecyl substituents at the nitrogen atom are not active against pathogenic strains of microorganisms. Using the ³¹P NMR method, it was proved that the compounds obtained under the action of air moisture are converted into the corresponding phosphorylated betaines.

Keywords: synthesis, phosphorylated quaternary ammonium salts, biological activity