

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А.М. БУТЛЕРОВА

На правах рукописи



МИННУЛЛИН РАИЛЬ РАДИКОВИЧ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ДИКАРБОКСИЛАТНЫХ
ФОСФАБЕТАИНОВ НА ОСНОВЕ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФОСФИНОВ И
НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань – 2020

Диссертационная работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М.Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель: **Галкин Владимир Иванович**
доктор химических наук, профессор, академик АН РТ, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, директор Химического института им. А.М. Бутлерова, заведующий кафедрой элементоорганических соединений.

Официальные оппоненты: **Гущин Алексей Владимирович,**
доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского", профессор кафедры органической химии химического факультета.

Богданов Андрей Владимирович,
кандидат химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань

Защита диссертации состоится «26» ноября 2020 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета КФУ.02.02 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций Научной библиотеки ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан « 8 » октября 2020 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета КФУ.02.02
кандидат химических наук, доцент



/ Кутырева М.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время в области органической, элементоорганической и фармацевтической химии растет тенденция к динамичному развитию целенаправленного синтеза новых соединений, обладающих биологической активностью и другими практически полезными свойствами. В современном мире эта необходимость продиктована все более возрастающей потребностью медицины и ветеринарии в нетоксичных лекарственных препаратах, обладающих такими свойствами, как высокая эффективность, направленный транспорт к очагу инфекции, отсутствие побочных действий, а также снижение вероятности развития устойчивости (резистентности) к ним патогенных микроорганизмов.

Перспективным классом подобных соединений являются фосфорные аналоги органических аминокислот - карбоксилатные фосфобетаины. В свою очередь они обладают широким спектром практически полезных свойств, в том числе и биологической активностью. Что определяет биомиметическую составляющую синтеза и исследования этих соединений. Кроме того, многочисленные производные карбоксилатных фосфобетаинов также имеют ряд важных и полезных применений.

В течение 25 лет в нашей научно-исследовательской группе разрабатываются методы синтеза карбоксилатных фосфобетаинов, изучаются их химические и физические свойства, а также исследуется их биологическая активность. Результатами проведенных ранее исследований были разработки новых эффективных подходов к синтезу карбоксилатных фосфобетаинов (в основном, монокарбоксилатных). Наиболее полно исследовался метод синтеза основанный на реакциях третичных фосфинов и непредельных карбоновых кислот. Изучены как строение, так и реакционная способность карбоксилатных фосфобетаинов, также их взаимодействие с различными электрофильными реагентами. Кроме того, изучалась и комплексообразующая способность цвиттер-ионов с ионами различных металлов. Синтезирована широкая серия как самих монокарбоксилатных бетаинов, так и их вышеуказанных производных (эфиров и металлокомплексов), многие из которых проявили крайне высокую биологическую активность в качестве физиологически активных веществ как широкого, так и селективного спектра действия на патогенную микрофлору человека и животных. В то же время, ди- и трикарбоксилатные бетаины до настоящего времени практически не изучены – вероятно, в силу их низкой термодинамической стабильности и отсутствия удобных методов синтеза. В литературе имеются лишь фрагментарные и не всегда надежные экспериментальные данные о синтезе и свойствах подобных соединений. Хотя в последние годы появились и весьма надежные данные о синтезе относительно стабильных поликарбоксилатных фосфобетаинов и даже их практическом применении.

В настоящей работе с целью синтеза новых стабильных моно-, а в основном ди- и трикарбоксилатных фосфобетаинов в качестве третичного фосфина мы использовали 3-(дифенилфосфино)пропионовую кислоту. В литературе известно, что сами подобные фосфинокарбоновые кислоты являются важным классом бидентатных лигандов, проявляют интересное координационное поведение с ионами переходных металлов. Также эти бифункциональные кислоты являются распространенными компонентами промышленных катализаторов, которые используются в процессах олигомеризации этилена. В то же время, их реакции с электрофильными реагентами (в частности, галоидными алкилами и непредельными карбоновыми кислотами) либо не изучались вовсе, либо изучены явно недостаточно. В этой связи синтез на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты новых стабильных моно-, и (в основном) ди- и трикарбоксилатных фосфобетаинов и их производных (разнообразных фосфониевых солей), изучение их строения, реакционной способности и биологической активности представляются важными, актуальными и своевременными.

Степень разработанности темы исследования. Как было отмечено выше, в литературе имеются лишь фрагментарные и не всегда достоверные экспериментальные данные о синтезе и свойствах поликарбоксилатных фосфобетаинов. Тем не менее, иногда можно встретить в литературе сведения, описывающие синтез стабильных ди- и поликарбоксилатных фосфобетаинов. В том числе ранее и в нашей группе был разработан метод синтеза стабильного

дикарбоксилатного фосфабетаина на основе реакции взаимодействия трифенилфосфина с итаконовой кислотой. Для расширения и продолжения исследований в этой области в настоящей работе представлены новые результаты по синтезу новых стабильных моно-, ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов и их производных на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты, изучению их строения, реакционной способности и биологической активности.

Цель и задачи исследования. Цель заключалась в разработке новых методов синтеза моно-, ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов и их производных на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты, изучении их строения, реакционной способности и биологической активности.

Задачами исследования являлись:

1. Синтез новых стабильных ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов на основе реакций 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с широким рядом непредельных моно- и дикарбоновых кислот;
2. Разработка нового подхода к синтезу монокарбоксилатных фосфабетаинов и фосфониевых солей на основе реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты галоидными алкилами - в том числе, и высшими алкильными радикалами;
3. Исследование реакций алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов галоидными алкилами в спиртовой и водных средах.
4. Установление структуры синтезированных соединений с помощью различных химических, физических и физико-химических методов исследования;
5. Определение наличия биологической активности дикарбоксилатных фосфабетаинов и их производных.

Научная новизна работы. Разработан метод синтеза дикарбоксилатных фосфабетаинов. Синтезирована широкая серия новых ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов и их производных – фосфониевых солей и продуктов алкилирования. Строение ключевых 5 структур доказано методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Всего синтезировано 58 соединений.

Основные элементы научной новизны диссертационной работы состоят в следующем:

1. Впервые изучено взаимодействие 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с рядом непредельных моно- и дикарбоновых кислот. В результате реакций получены стабильные ди- и трикарбоксилатные фосфабетаины, строение, которых доказано спектральными методами, а для трех ключевых соединений – методом рентгеноструктурного анализа.
2. Показано, что реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты протекают по атому фосфора с образованием четвертичных солей фосфония. Эта реакция позволяет вводить к атому фосфора новые практически полезные функциональные заместители. Из получаемых фосфониевых солей далее в результате дегидрогалогенирования под действием NaOH легко образуются новые функционализированные монокарбоксилатные фосфабетаины.
3. Изучены реакции дикарбоксилатных фосфабетаинов с иодистым метилом. Показано, что продуктом реакции является смесь сложноэфирных изомеров, представляющих собой фосфониевые соли.
4. Впервые установлено необычное течение реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов в присутствии спиртов. Показано, что в спиртовой среде данные реакции протекают с образованием сложных эфиров с радикалом от молекулы спирта.

Теоретическая и практическая значимость работы. Были разработаны новые методы синтеза моно-, ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов и их производных (различных фосфониевых солей). Некоторые из впервые синтезированных соединений сочетают высокую антимикотическую и антибактериальную активности по отношению к патогенной микрофлоре как человека, так и животных. Антибактериальные и антимикотические исследования проводились с использованием следующих штаммов: *Proteus mirabilis* (ATCC 12453), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus cereus* (ATCC 10702), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (ATCC 885-653), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213).

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на применении современных теоретических знаний в области химии элементоорганических соединений в целом и химии фосфорорганических соединений в частности, а также комплекса современных химических, физических и физико-химических методов исследования для установления структуры и состава синтезированных соединений: элементный анализ, встречный синтез, ИК-, УФ-, ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C -спектроскопии, рентгеноструктурный анализ, совмещенный метод термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК).

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез новых моно-, ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов на основе реакции 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с непредельными моно- и дикарбоновыми кислотами.
2. Реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты галоидными алкилами по атому фосфора с образованием четвертичных солей фосфония.
3. Реакции дикарбоксилатных фосфабетаинов с иодистым метилом с образованием сложнэфирных изомеров, представляющих собой фосфониевые соли.
4. Необычное течение реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов в присутствии спиртов с образованием сложных эфиров с радикалом от молекулы спирта.
5. Антибактериальная и антимикотическая активность синтезированных соединений в отношении патогенной микрофлоры человека и животных.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно провел синтез всех описанных в диссертации соединений путем функционализации 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты непредельными карбоновыми кислотами и галоидными алкилами. Соискатель совместно с научным руководителем сформулировал основные цели и задачи диссертационного исследования. Идентификация состава и структуры полученных соединений, участие в проведении исследований по оценке физиологических свойств синтезированных веществ, анализ литературных данных, обобщение результатов работы, также были проведены совместно с научным руководителем. Большинство выводов по результатам исследования сделаны автором лично.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных в рамках данной диссертационной работы результатов подтверждается широким использованием обозначенного выше комплекса современных химических, физических и физико-химических методов исследования, а также высоким уровнем обсуждения и апробации результатов работы в научной печати и на международных конференциях.

Апробация работы. Результаты, полученные в ходе работы над диссертацией, были представлены на всероссийских и международных конференциях: I Всероссийской школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века», (Казань, 2014), XXV Российской молодежной научной конференции посвященной 95-летию основания Уральского университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», (Екатеринбург, 2015); I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», (Казань, 2015); XXVI Российской молодежной научной конференции посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», (Екатеринбург, 2016); XXI International Conference of Phosphorus Chemistry (Kazan, 2016); Кластере конференций по органической химии «OrgХим-2016», XIX Молодёжной конференции-школе по органической химии (Санкт-Петербург, 2016); II Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 2016); X Международной конференции молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017», II Школе-конференции «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами» (Санкт-Петербург, 2017); VII Молодежной конференции ИОХ (Москва, 2017); XXVII Российской молодежной научной конференции посвященной 175-летию со дня рождения профессора Н.А. Меншуткина (Екатеринбург, 2017); Международном научном форуме студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2017». VIII Научной конференции молодых ученых "Инновации

в химии: достижения и перспективы – 2017" (Москва, 2017); Международной конференции «Возобновляемые растительные ресурсы: химия, технология, медицина» «Renewable Plant Resources: Chemistry, Technology, Medicine» (Санкт-Петербург, 2017); 3-ей Российской конференции по медицинской химии (Казань, 2017); XXII International Conference of Phosphorus Chemistry (Budapest, 2018); III Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», (Казань, 2018).

Публикации. По результатам настоящего исследования опубликованы 27 научных труда, из них 6 статей в ведущих рецензируемых отечественных и международных журналах, рекомендованных ВАК и входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus, тезисы 21 доклада на международных и российских конференциях. Научные труды по теме диссертационной работы опубликованы совместно с д.х.н. проф. Галкиным В.И., выполнявшим руководство над исследованиями. Д.х.н. профессор Галкина И.В., д.х.н. проф. Черкасов Р.А., к.х.н. доцент Бахтиярова Ю.В. оказывали содействие в обсуждении результатов работы. Запись и интерпретация ЯМР-спектров осуществлялась при участии к.ф.-м.н. с.н.с. Гнездилова О.И., инженера Хаярова Х.Р., м.н.с. Бахтиярова Д.И. Регистрация УФ- и ИК-спектров проводилась к.х.н. главным инженером проекта КФУ отдела органической химии Давлетшиным Р.Р. Исследование термической стабильности синтезированных соединений методом совмещенного ТГ-ДСК анализа осуществлялась к.х.н. главным инженером проекта отдела физической химии Герасимовым А.В. Рентгеноструктурные исследования соединений осуществлялись д.х.н. Катаевой О.Н., к.х.н. н.с. Добрыниным А.Б., м.н.с. Исламовым Д.Р. и м.н.с. Ившиным К.А. К.м.н. доц. Шулаева М.П. под руководством заведующего кафедрой, д.м.н. проф. Поздеевым О.К., реализовывала исследования физиологических свойств соединений на кафедре микробиологии КГМА.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» согласно основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений» при финансовой поддержке средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, а также средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров

Объем и структура работы. Данная диссертационная работа оформлена на 163 страницах, включает в себя 11 таблиц, 59 рисунков и 153 библиографических ссылок на публикации исследователей различных стран мира. Основными разделами диссертации являются введение, три главы, заключение, список литературы.

Первая глава - литературный обзор, в котором описываются основные методы синтеза моно- и дикарбоксилатных фосфатаинов. Обсуждается стабильность фосфатаинов содержащих фосфониевый центр и карбоксилатную группу в α -положении относительно друг друга. Описаны области применения карбоксилатных фосфатаинов и их производных. Во второй главе излагаются непосредственные результаты проделанной работы. В ней обсуждаются: синтез, строения, реакционная и биологическая способности синтезированных дикарбоксилатных фосфатаинов и их различных производных. В третьей главе описаны методики синтеза дикарбоксилатных фосфатаинов и их производных с физическими, физико-химическими и спектральными характеристиками полученных соединений.

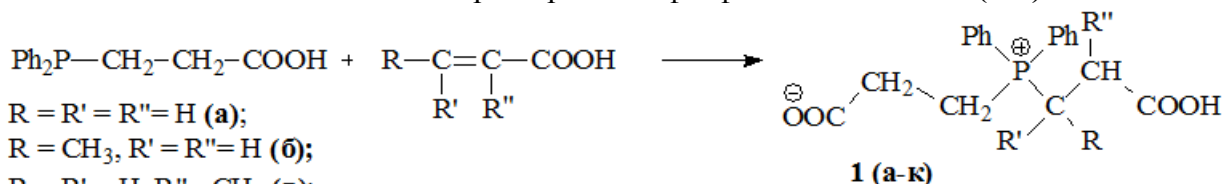
Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю профессору Галкину В.И. за неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы, и всем принимавшим участие в настоящем исследовании специалистам за конструктивное и продуктивное сотрудничество.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Взаимодействие 3-(дифенилфосфино)пропионовой и непредельных монокарбоновых кислот

Нами были исследованы реакции 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с рядом непредельных монокарбоновых кислот: акриловая, кротоновая, метакриловая, коричная и др. Все реакции приводят к образованию целевых продуктов **1 (а-к)**. Некоторые характеристики синтезированных дикарбоксилатных фосфабетаинов **1 (а-к)** представлены в таблице 1. Состав и строение доказаны комплексом химических, физических и физико-химических методов: элементный анализ, ИК, УФ-, ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C - спектроскопии.

Таблица 1. Характеристика фосфабетаинов типа **1 (а-к)**



R = R' = R'' = H (**а**);

R = CH₃, R' = R'' = H (**б**);

R = R' = H, R'' = CH₃ (**в**);

R = Ph, R' = R'' = H (**г**);

R = 3-ClC₆H₄, R' = R'' = H (**д**);

R = 2-Thienyl, R' = R'' = H (**е**);

R = 3-NO₂C₆H₄, R' = R'' = H (**ж**);

R = 3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂-, R' = R'' = H (**з**);

R = 3,5-di-*t*-Bu-4-OH-C₆H₂-, R' = R'' = H (**и**);

R = R' = CH₃; R'' = H (**к**);

	Непредельная кислота	ИК, ν см ⁻¹ COO ⁻ , COOH	ЯМР ^{31}P , м.д.	Тпл. °C	Растворимость
а	Акриловая	1680	26.5	231	H ₂ O, EtOH
б	Кротоновая	1600, 1710	33.5	176	H ₂ O,
в	Метакриловая	1600, 1700	27.1	79	H ₂ O
г	Коричная	1583, 1714	30.8	193	H ₂ O, EtOH
д	3-хлоркоричная	1589, 1722	30.3	157	H ₂ O
е	3-(2-тиенил)акриловая	1587, 1728	32.4	196	нераств.
ж	3-нитрокоричная	1601, 1704	32.0	157	нераств.
з	3,4,5-триметоксикоричная	1590, 1707	31.5	175	нераств.
и	3,5-дитретбутил-4-гидроксикоричная	1588, 1716	34.8	182	нераств.
к	3,3 - диметилакриловая	1587, 1714	33.5	101	H ₂ O

Для двух соединений **1б** и **1д** удалось вырастить хорошие монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Молекулярные структуры **1б** и **1д** представлены на рисунках 1 и 2 соответственно. Из рисунков видно, что данные фосфабетаины действительно содержат по две функциональные группы: карбоксильную и карбоксилатную. Данные РСА свидетельствуют о том, что в подобных соединениях реализуется межмолекулярный тип стабилизации, при этом происходит быстрый процесс миграции протона от одной молекулы к другой. Нельзя однозначно утверждать к какой именно группе принадлежит протон. Нам впервые удалось получить результаты РСА для дикарбоксилатных фосфабетаинов.

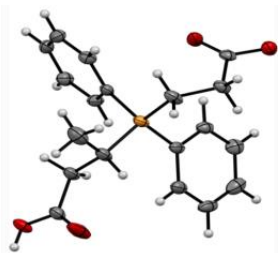


Рисунок 1. Молекулярная структура 1б

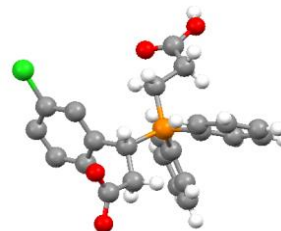
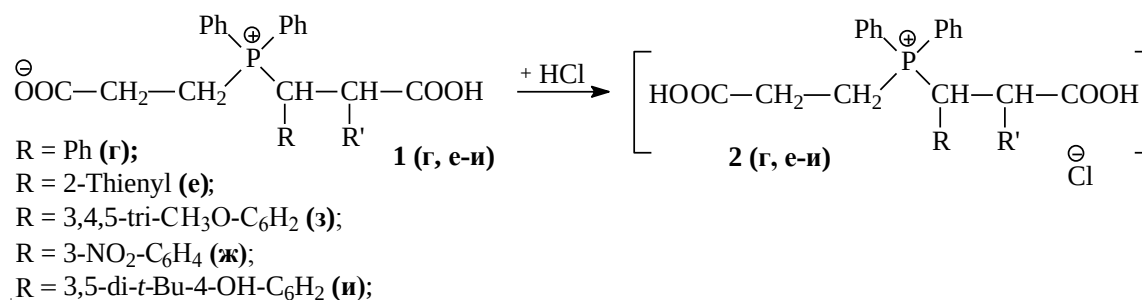


Рисунок 2. Молекулярная структура 1д

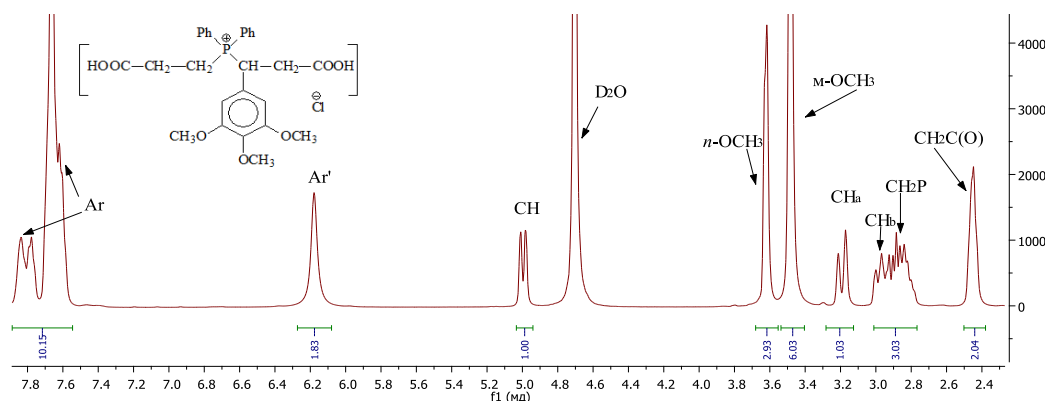
Для регистрации ЯМР спектров нерастворимые дикарбоксилатные фосфабетаины **1** (г, е-и) были обработаны 1М раствором HCl. В результате были получены с количественным выходом фосфониевые соли типа **2** (г, е-и). Сами фосфониевые соли **2** хорошо растворимы в ряде растворителей, в том числе и воде.

Некоторые характеристики синтезированных фосфониевых солей приведены в таблице 2. Строение соединений типа **2** доказано различными физико-химическими методами: ИК-, ЯМР-спектроскопиями, РСА. На рисунке 3 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **2з**, где отчетливо фиксируется все группы протонов.

Таблица 2. Характеристика фосфониевых солей типа 2



	Кислоты	ИК, ν см ⁻¹ COO ⁻ , COOH	ЯМР ^{31}P , м.д.	Т _{пл.} , °C	Растворимость
2г	Кориичная	1720, 1740	29.9	198	H ₂ O, EtOH
2е	3-(2-тиенил)акриловая	1735	32.4	187	H ₂ O, EtOH
2ж	3-нитрокориичная	1750	32.0	224	H ₂ O, EtOH
2з	3,4,5-триметоксикориичная	1725, 1740	29.9	175	H ₂ O, EtOH
2и	3,5-дитретбутил-4-гидроксикориичная	1715	35.0	190	H ₂ O, EtOH

Рисунок 3. Спектр ЯМР ^1H соединения **2з** (D₂O, 400 МГц)

Для соединения **2ж**, синтезированного на основе 3-нитрокоричной кислоты, удалось вырастить монокристаллы. Данные рентгеноструктурного анализа для соединения **2ж** представлены на рисунке 4.

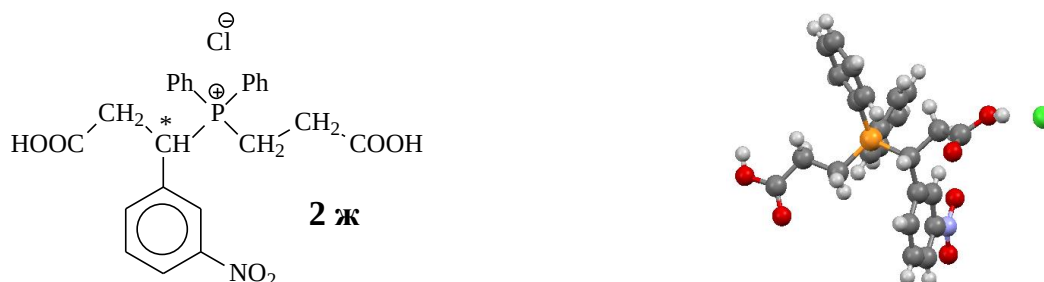


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **2ж** по данным РСА

Таким образом, нами синтезирован ряд новых стабильных дикарбоксилатных фосфабетаинов и фосфониевых солей на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты и ряда непредельных монокарбоновых кислот. Данные соединения полностью охарактеризованы, их структура доказана комплексом спектральных методов, состав – элементным анализом.

2. Взаимодействие 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с дикарбоновыми кислотами

В продолжение проводимых исследований мы вовлекли 3-(дифенилфосфино)пропионовую кислоту в реакции с рядом непредельных ди- и трикарбоновых кислот: малеиновая, фумаровая, итаконовая, цис-аконитовая и транс-аконитовая. Предполагая, что конечный продукт будет содержать уже три и четыре карбоксильные группы, соответственно.

Все реакции с ди- и трикарбоновыми кислотами протекают легко и сравнительно быстро, при комнатной температуре. В ходе реакций наблюдаются некоторые отличия между цис- и транс-изомерами кислот.

2.1. Взаимодействие 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с транс-изомерами ди- и трикарбоновых кислот

Реакция фумаровой кислоты с 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислотой протекает аналогично уже известным реакциям третичных фосфинов. А именно, в ходе реакции протекает декарбоксилирование одной из карбоксильных групп фумаровой кислоты (схема 1). Однако, нам удалось зафиксировать при помощи ЯМР ^{31}P спектроскопии образование трикарбоксилатного фосфабетаина. Первоначально в реакционной смеси, присутствовало два сигнала атомов фосфора с δ_{P} 27 м.д. и 28.5 м.д. (рисунок 5), со временем интенсивность второго сигнала нарастала. В итоге кристаллический продукт, выделенный в результате реакции, содержал единственный сигнал 28.5 м.д. Если сравнить спектры ИК, ЯМР, а также температуру плавления полученного соединения с полученным ранее продуктом **1а**, можно сделать вывод, что в ходе реакции протекает декарбоксилирование и выделенный в данной реакции продукт соответствует продукту **1а** реакции 3-(дифенилфосфино)пропионовой и акриловой кислот.

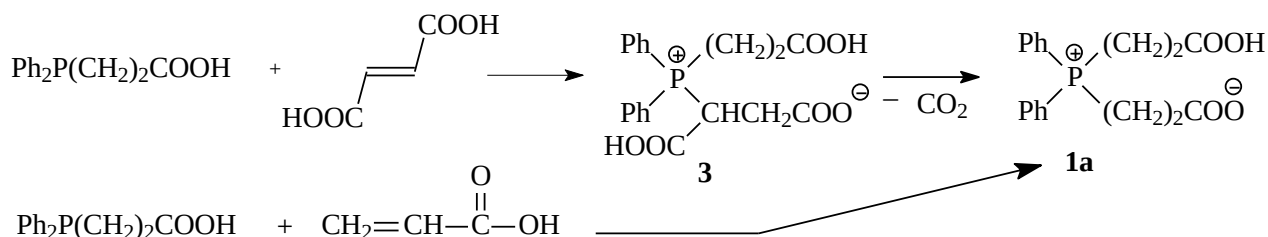


Схема 1

Такое поведение фумаровой кислоты в реакциях с третичными фосфинами можно было предполагать заранее. Известно, что при нахождении фосфониевого и карбоксилатного центров в α -положении относительно друг друга в обычных условиях протекает декарбоксилирование. Тем не менее, нами были впервые зафиксированы два сигнала в ЯМР ^{31}P спектре реакционной смеси (рисунок 5), что доказывает сам факт образования структуры **3**.

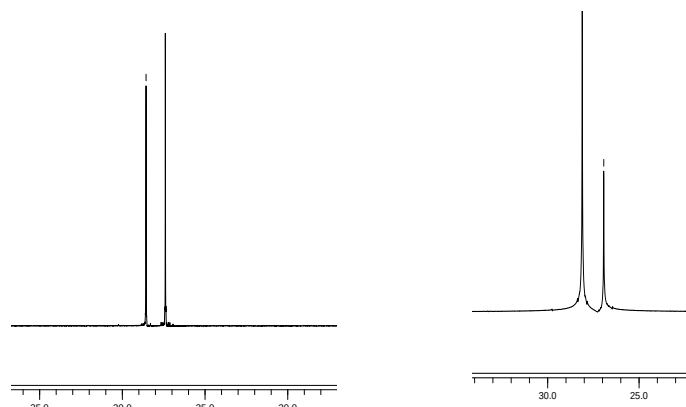
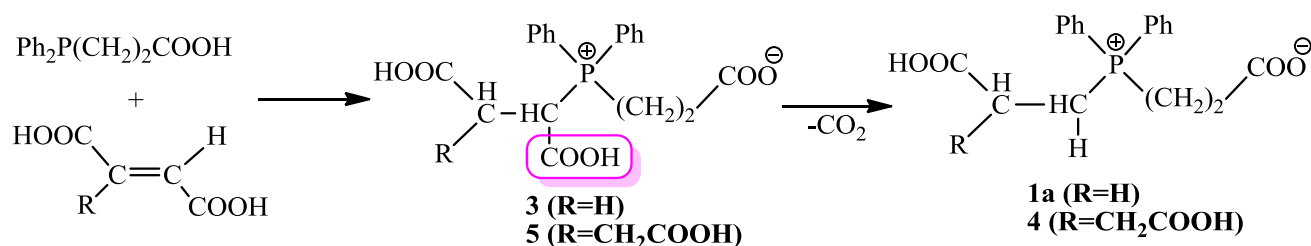


Рисунок 5. Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси **3**-(дифенилфосфино)-пропионовой и фумаровой кислот (H_2O , 161.97 МГц)

Аналогично протекает реакция и с транс-аконитовой кислотой (схема 2). Декарбоксилирование протекает в ходе реакции, приводя к образованию дикарбоксилатного фосфабетаина **4** (рисунки 6 и 7). Однако, стоит отметить, что реакции с аконитовой кислотой протекают в целом медленнее, чем аналогичные реакции с малеиновой, фумаровой и итаконовой кислотами.



3) R = H; (фумаровая кислота); **5)** R = CH_2COOH ; (транс-аконитовая)

1a) R = H; (фумаровая кислота); **4)** R = CH_2COOH ; (транс-аконитовая)

Схема 2

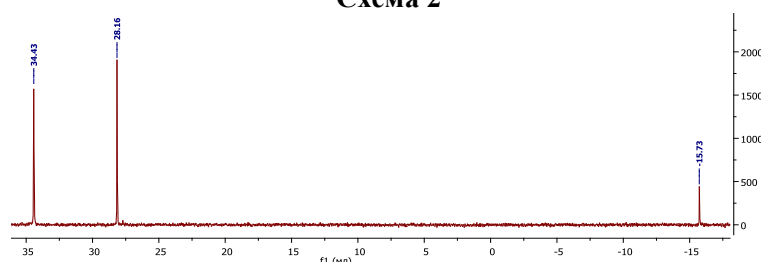


Рисунок 6. Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси **3**-(дифенилфосфино)-пропионовой и транс-аконитовой кислот через 24 часа (H_2O , 161.97 МГц)

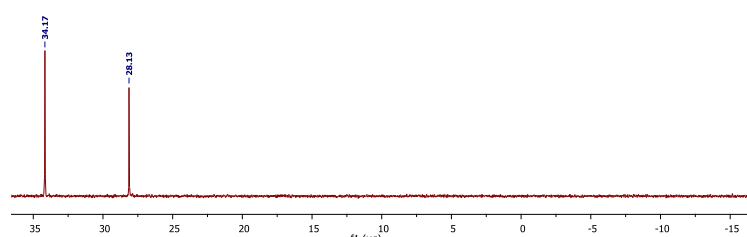


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси **3**-(дифенилфосфино)-пропионовой и транс-аконитовой кислот через 72 часа (H_2O , 161.97 МГц)

2.2. Взаимодействие 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с цис- изомерами ди- и трикарбоновых кислот

Реакции 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с малеиновой и итаконовой кислотами протекают быстро в течение 5-10 минут (схема 3). В обеих реакциях образуются бесцветные кристаллические достаточно устойчивые вещества. И в том и в другом случае, очевидно, не происходит декарбоксилирование.

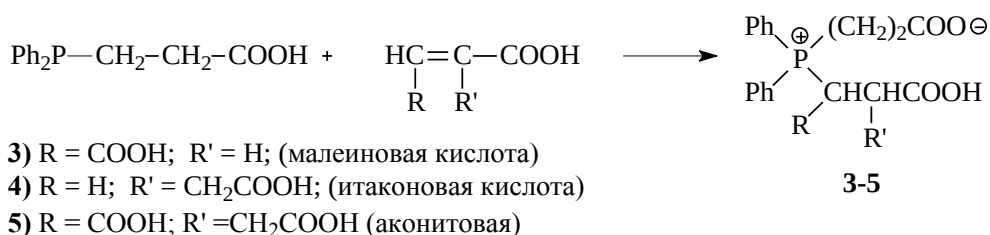


Схема 3

В спектре ЯМР ³¹P продукта реакции 3-(дифенилфосфино)пропионовой и малеиновой кислот фиксируется один сигнал атома фосфора с химическим сдвигом 28.7 м.д. Продукт **3** хорошо растворяется в воде и спирте, в ацетонитриле растворим плохо. T_{пл} 80⁰С. В то время как дикарбоксилатный фосфабетаин **1a** имеет существенно большую температуру плавления, а именно 231⁰С. По данным ЯМР ¹³C (рисунок 8) можно предположить, что данный бетаин содержит три карбоксильные группы. Имеются сигналы в соответствующих областях: 169.5 м.д. - синглет; 173.6 и 174.2 дублеты. Данные элементного анализа, также подтверждают наличие трех карбоксильных групп.

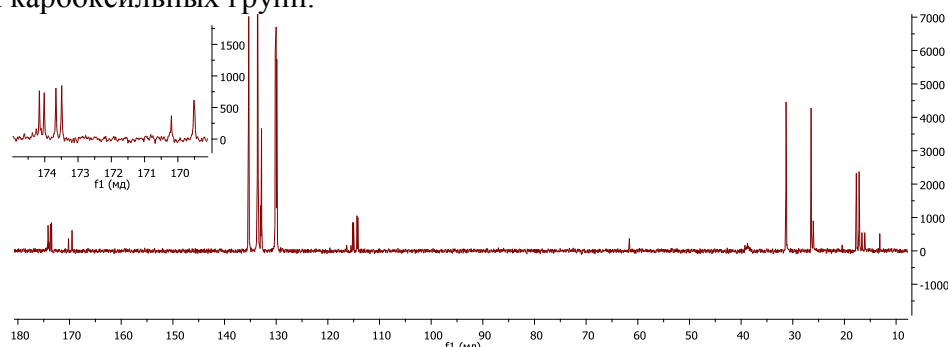
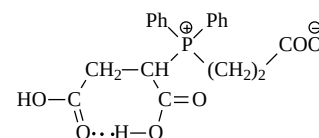


Рисунок 8. Спектр ЯМР ¹³C соединения **3** (H₂O, 100.6 МГц)

Вероятнее всего, в данном случае реализуется механизм внутримолекулярной стабилизации, так как малеиновая кислота содержит карбоксильные группы в цис-положении, и нет стерических препятствий для реализации внутримолекулярного связывания. Таким образом, в данной реакции нами впервые получен достаточно стабильный фосфабетаин с двумя карбоксильными и одной карбоксилатной группами, содержащий в α-положении карбоксильный и фосфониевый центры.



Однако при длительном хранении в течение нескольких месяцев наблюдаются явные признаки декарбоксилирования (схема 4). Кроме того, если реакцию между 3-(дифенилфосфино)пропионовой и малеиновой кислотами проводить при нагревании, то декарбоксилирование происходит в ходе самой реакции и образуется дикарбоксилатный фосфабетаин **1a**.

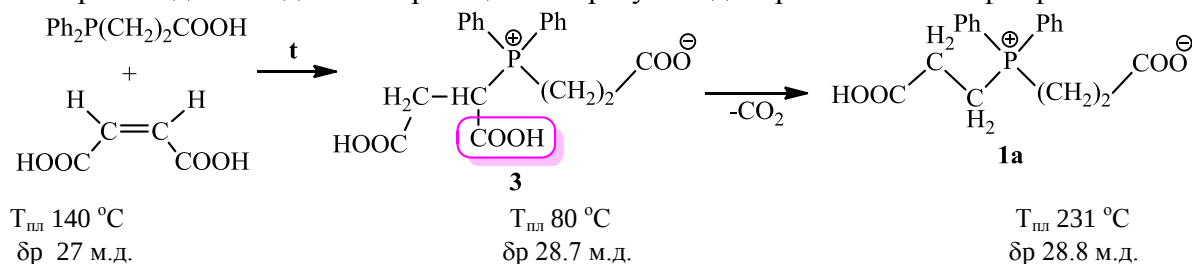


Схема 4

Реакция с итаконовой кислотой протекает быстро в среде этилацетата или ацетонитрила с образованием единственного кристаллического продукта **4** с $T_{пл}$ 122⁰С, δ_p 27 м.д. В ИК-спектре присутствуют две полосы поглощения карбоксильных центров - карбоксильной группы в области 1700 см⁻¹, и карбоксилат-аниона в области 1600 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹³С (рисунок 9) фиксируется наличие трех карбоксильных групп, а также присутствуют сигналы всех остальных атомов углерода. Элементный анализ полностью соответствует составу продукта **4**.

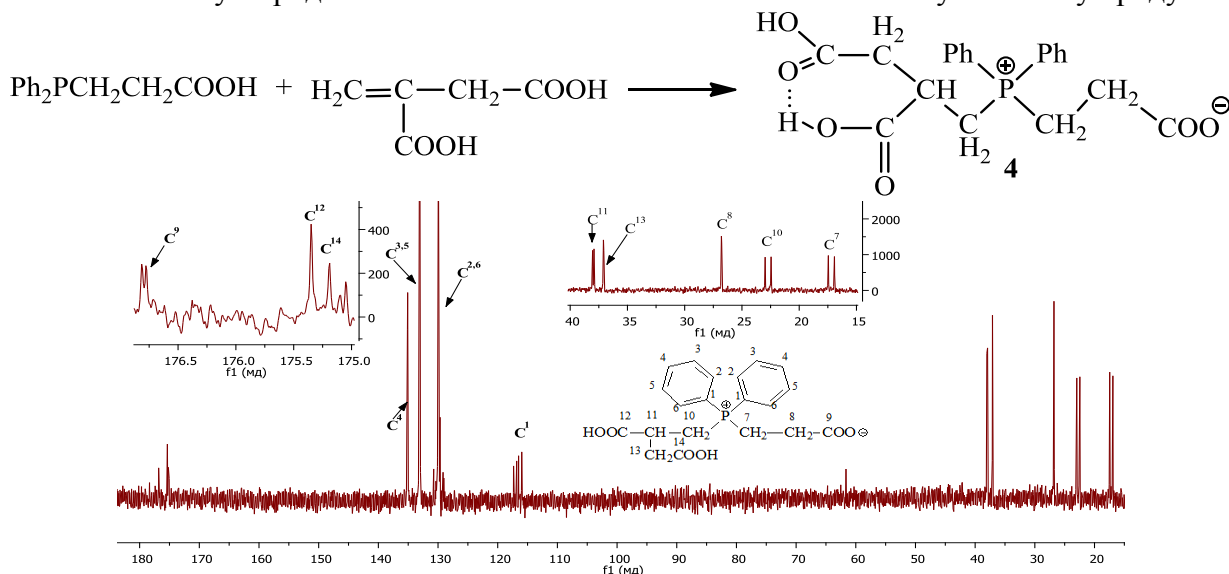
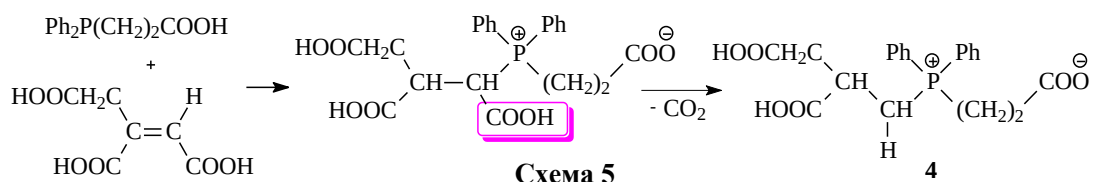


Рисунок 9. Спектр ЯМР ¹³С соединения **4** (реакция с итаконовой кислотой) (D₂O, 100.6 МГц)

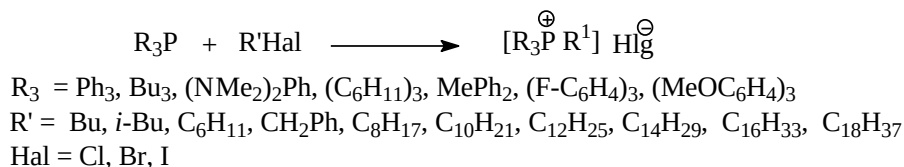
Цис-аконитовая кислота реагирует с 3-(дифенилфосфино)пропионой при комнатной температуре, однако существенных отличий от реакции транс-изомера не наблюдается (схема 5). Декарбоксилирование протекает в ходе самой реакции, выделить и охарактеризовать промежуточный продукт с четырьмя карбоксильными группами не удалось. Полученный в данной реакции кристаллический продукт **4** полностью соответствует продукту реакции 3-(дифенилфосфино)пропионой кислоты с итаконовой. Спектральные характеристики обоих соединений полностью идентичны.



Таким образом, в ходе проведенного исследования были синтезированы различные ди- и трикарбоксилатные фосфатаины, строение которых доказано комплексом физико-химических методов исследования - таких как ИК, ЯМР ¹Н, ¹³С, ³¹Р. Состав – элементным анализом.

3. Кватернизация 3-(дифенилфосфино)пропионой кислоты галоидными алкилами

Ранее в нашей группе в рамках биомиметического подхода был разработан эффективный метод синтеза аналогов фрагментов природных клеточных мембран – в частности, четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными радикалами, аналогов фосфолипидов клеточных мембран. Относительно небольшое число высших четвертичных солей фосфония, обладают высокими антибактериальными свойствами и описаны в мировой литературе, защищены соответствующими патентами их методы получения и свойства.



3.1. Реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты

В связи с вышеизложенным, нами был синтезирован ряд фосфониевых солей на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты. Интерес к данной реакции обусловлен тем, что позволяет вводить самые разные радикалы к третичному атому фосфору, образуя соответствующие соли фосфония. Ранее было показано, что при удлинении цепи углеводородных радикалов возрастает биологическая активность синтезированных соединений. Кроме того, из полученных фосфониевых солей могут быть синтезированы фосфатаины с различными радикалами у фосфониевого центра, которые, в свою очередь, также могут быть проалкилированы по карбоксильной группе (схема 6).

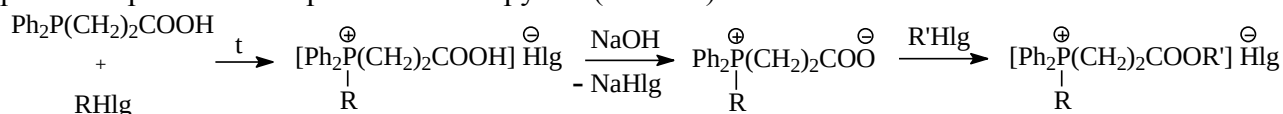


Схема 6

По данным ЯМР ^{31}P при проведении данной реакции при температуре $80^\circ C$ в течение 20 часов образуется один продукт – фосфониевая соль типа **6** (схема 7). В качестве растворителя использовали как смесь галоидного алкила с ацетонитрилом, так и непосредственно сам галоидный алкил.

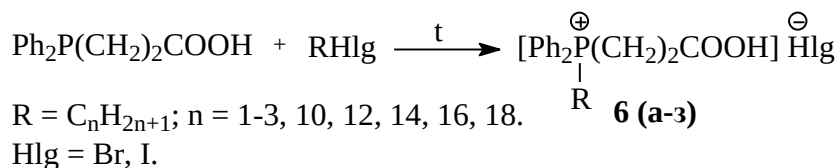


Схема 7

В результате реакции образовывались соответствующие фосфониевые соли типа **6**. Все синтезированные соединения, кроме **6г**, представляли собой кристаллические вещества, при этом йодиды окрашены в желтый цвет, а бромиды практически бесцветные.

Некоторые характеристики четвертичных солей фосфония типа **6** приведены в таблице 3.

Таблица 3. Характеристики фосфониевых солей **6**

	C_nH_{2n+1}	Hlg	ИК, ν cm^{-1} COOH	ЯМР ^{31}P , м.д.п.	Тпл., $^\circ C$	Растворимость
6 а	CH ₃	I	1725	28.5	138	H ₂ O
6 б	C ₂ H ₅	I	1735	30.2	133	H ₂ O, CH ₃ CN
6 в	C ₃ H ₇	I	1725	27.5	115	H ₂ O, CH ₃ CN
6 г	C ₁₀ H ₂₁	Br	1726	27.4	масло	H ₂ O, CH ₃ CN
6 д	C ₁₂ H ₂₅	Br	1723	27.3	99	H ₂ O, CH ₃ CN
6 е	C ₁₄ H ₂₉	Br	1722	28.2	98	H ₂ O, CH ₃ CN
6 ж	C ₁₆ H ₃₃	Br	1730	27.8	107	H ₂ O
6 з	C ₁₈ H ₃₃	Br	1722	27.7	99	H ₂ O

Строение всех синтезированных солей фосфония **6 (а-з)** было доказано комплексом спектральных методов (ИК, ЯМР ^{31}P , 1H и ^{13}C спектроскопии), состав - элементным анализом.

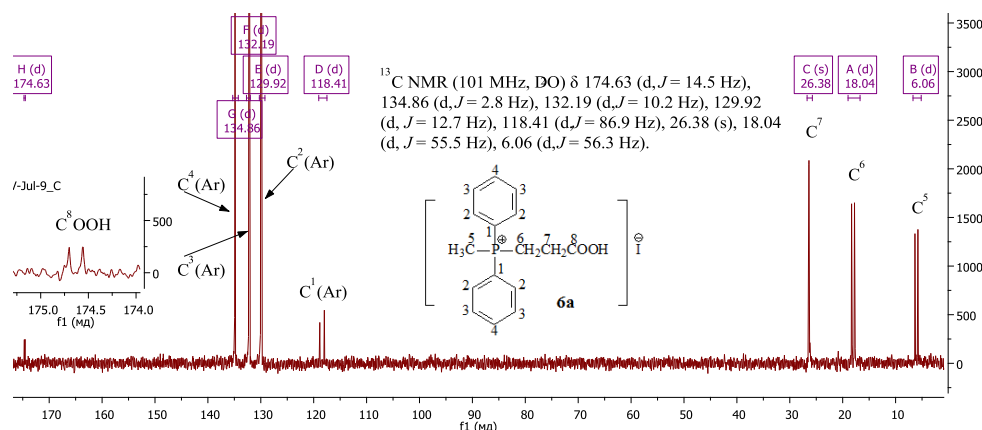


Рисунок 10. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **6a** (D_2O , 100.6 МГц)

В качестве примера, индивидуальность и термическая стабильность продуктов **6д** и **6ж** изучены методом совмещённого ТГ-ДСК анализа (рисунки 11 и 12). Кривые ТГ-ДСК продуктов имеют типичный профиль с двумя выраженными пиками эндозффекта, соответствующими температурам плавления 106,8°C для **6д** и 99,4°C для **6ж** соответственно и последующими пиками в диапазоне температур разложения 240-350 °C, свидетельствующие о разложении образца с потерей массы. Таким образом, можно констатировать, что полученные продукты обладают высокой для органических и элементоорганических соединений термической стабильностью.

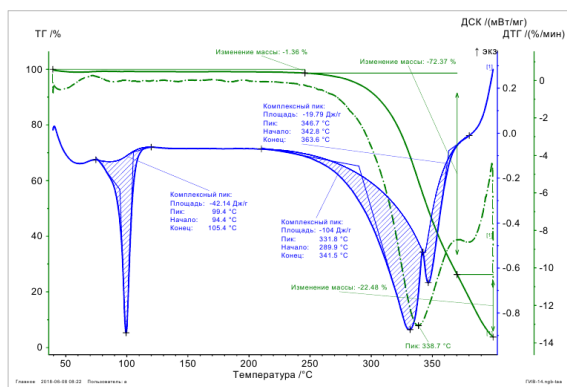


Рисунок 11. Кривая ТГ-ДСК фосфониевой соли **6д**

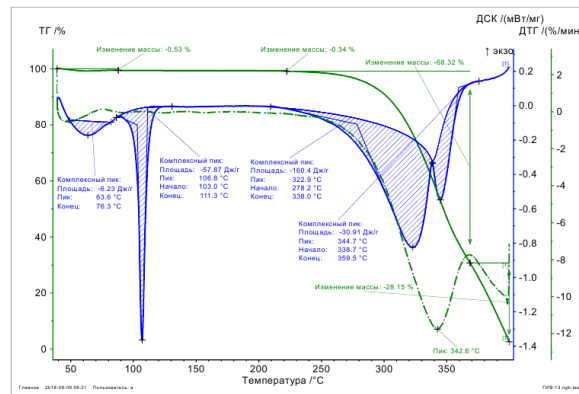
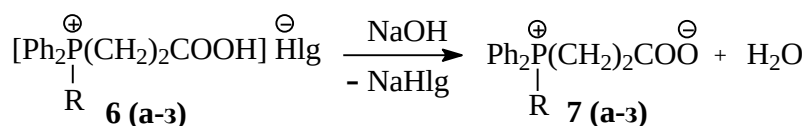


Рисунок 12. Кривая ТГ-ДСК фосфониевой соли **6ж**

3.2. Синтез карбоксилатных фосфабетаинов, содержащих высшие алкильные радикалы у атома фосфора

В продолжение исследований с целью синтеза новых карбоксилатных фосфабетаинов полученные фосфониевые соли **6 (а-з)** были обработаны 1М водным раствором гидроксида натрия (схема 8). Выход реакции количественный. В результате были выделены и охарактеризованы карбоксилатные фосфабетаины **7 (а-з)**, содержащие длинноцепочечные алкильные радикалы у атома фосфора.



$\text{R} = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$; $n = 1-3, 10, 12, 14, 16, 18$.

$\text{Hlg} = \text{Br}, \text{I}$.

Схема 8

Все синтезированные монокарбоксилатные фосфабетаины **7 (а-з)** представляют собой масла, хорошо растворимые как в воде, так и в большинстве органических растворителей. В ИК-спектрах бетаинов **7 (а-з)** присутствуют характерные для карбоксилат-аниона полосы в области 1580-1590 cm^{-1} , которые соответствуют асимметричным валентным колебаниям, в то

время как у фосфониевых солей полоса поглощения карбоксильной группы проявляется в области 1720-1730 см⁻¹. Все соединения охарактеризованы комплексом современных химических и физических методов анализа.

Таким образом, нами разработан новый подход к синтезу фосфониевых солей и карбоксилатных фосфабетаинов, содержащих высший алкильный радикал у атома фосфора.

4. Реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты и непредельных монокарбоновых кислот

В дальнейших исследованиях мы провели реакции алкилирования синтезированных дикарбоксилатных фосфабетаинов типа **1**.

4.1. Реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов галоидными алкилами

В реакциях алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов йодистым метилом в качестве растворителя был использован непосредственно сам йодметан. Реакции проводили при нагревании. В случае бетаина **1a** в ходе реакции алкилирования наблюдалось декарбоксилирование. Установлено, что продуктами реакции являются три вещества: смесь моно- **8a** и ди- **8'a** сложных эфиров, а также продукт декарбоксилирования **9**.

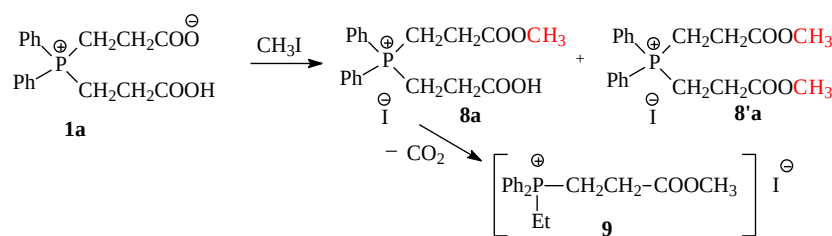


Схема 9

В реакциях алкилирования фосфабетаинов, несимметричных относительно атома фосфора **1 (б-г)**, признаки декарбоксилирования отсутствуют.

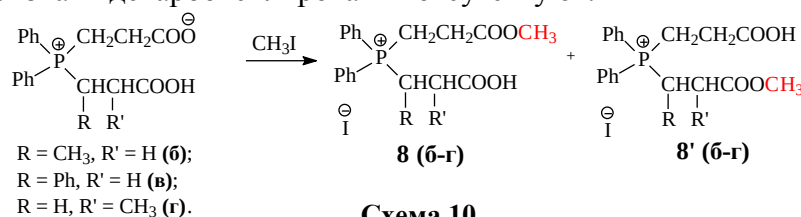


Схема 10

По данным ЯМР ³¹P спектроскопии (рисунок 13) продукты содержат по два сигнала ядра фосфора в близкой области, что позволяет предположить, что в результате взаимодействия дикарбоксилатного фосфабетаина и йодистого метила образуются изомеры. Причем по интегральной интенсивности соотношение изомеров близко к 1:1.

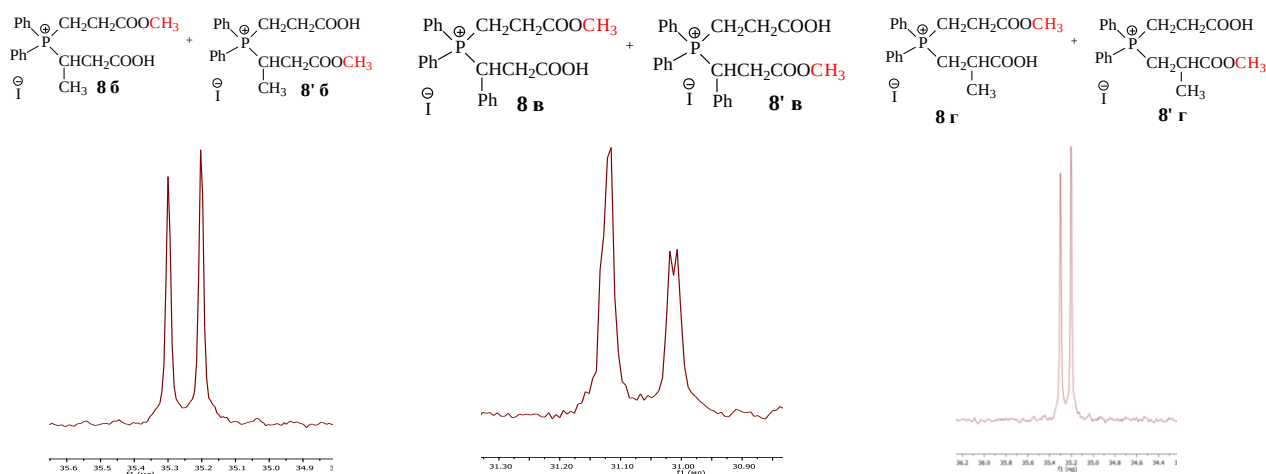


Рисунок 13. Спектр ЯМР ³¹P смеси изомеров **8 (б-г)** и **8' (б-г)** (D₂O, 161.97 МГц)

Сам факт образования подобных изомеров в равных соотношениях говорит о том, что в исходных бетаинах нет явно выраженных карбоксильных и карбоксилатных групп, и протон действительно мигрирует от одной группы одной молекулы к другой группе второй молекулы. Потому как, если бы протон принадлежал одной карбоксильной группе, то тогда в результате реакции алкилирования мы бы наблюдали образование только одного из изомеров. Так как процесс алкилирования шел бы по карбоксилатной группе.

4.2. Реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфобетаинов галоидными алкилами в спиртовой среде

При изменении условий проведения реакции алкилирования нами был получен неожиданный результат. Реакция алкилирования симметричного относительно фосфониевого центра дикарбоксилатного бетаина **1a** проводилась при длительном нагревании, в качестве растворителя использовались различные одноатомные спирты (метанол, этанол, изопропанол и др.), йодистый метил также брался в большом избытке. В результате данных реакций, как оказалось, в конечный продукт входил углеводородный радикал не от молекулы галоидного алкила, а от молекулы спирта (схема 11). Нами выделено и охарактеризовано пять соединений **9 (а-д)**, которые представляют собой фосфониевые соли, содержащие две сложноэфирные группы, а противоионом является анион трийодида.

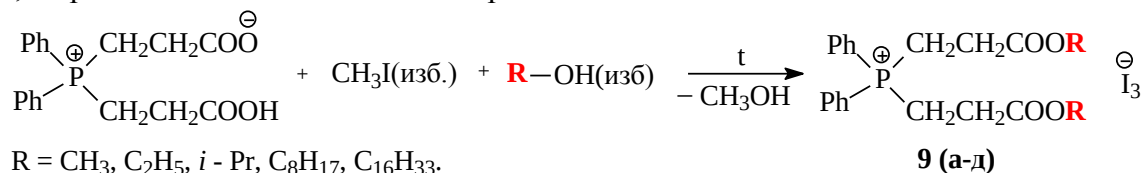


Схема 11

Некоторые характеристики фосфониевых солей **9 (а-д)** представлены в таблице 4. Все соединения имели ярко-красный цвет, который обуславливается наличием аниона I₃⁻. Соединение **9a** представляет собой вязкое масло, остальные соединения кристаллические. При увеличении количества атомов углерода в сложноэфирном радикале температура плавления веществ закономерно уменьшается.

Таблица 4. Характеристика фосфониевых солей типа **9**

№	ROH	ИК, ν см ⁻¹ COOR	ЯМР ³¹ P, м.д.	Тпл., °С	Растворимость
9a	CH ₃ OH	1730	29.2	Масло	CHCl ₃ , CH ₃ CN
9б	C ₂ H ₅ OH	1725	28.9	139	CHCl ₃ , CH ₃ CN
9в	<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	1726	28.7	135	CHCl ₃ , CH ₃ CN
9г	C ₈ H ₁₇ OH	175	29.6	101	CHCl ₃ , CH ₃ CN
9д	C ₁₆ H ₃₃ OH	1725	29.6	72-75	CHCl ₃ , CH ₃ CN

Строение фосфониевых солей типа **9** доказано комплексом физических методов: ИК-, ЯМР ³¹P, ¹H и ¹³C спектроскопии. Для двух соединений **9б** и **9в** удалось выполнить рентгеноструктурный анализ (рисунок 14), что подтверждает вхождение радикала именно от молекулы спирта.



Рисунок 14. Молекулярная структура соединений **9б** и **9в**.

Далее важно было понять, будут ли вступать в подобные реакции алкилирования монокарбоксилатные фосфатаины.

С этой целью нами были синтезированы по уже известным методикам трифенилфосфонийэтилкарбоксилат и трифенилфосфоний-2-метилэтилкарбоксилат. Синтезированные монокарбоксилатные фосфатаины были вовлечены в реакцию алкилирования галоидными алкилами в присутствии различных спиртов. Реакции проводили при нагревании. Во всех случаях реакция алкилирования приводила к образованию фосфониевых солей **10** и **11**, в которых алкильный радикал в сложноэфирную группу во всех случаях входил только от галоидного алкила, а не от спирта, как в случаях алкилирования в спиртовой среде дикарбоксилатных бетаинов (схема 12).

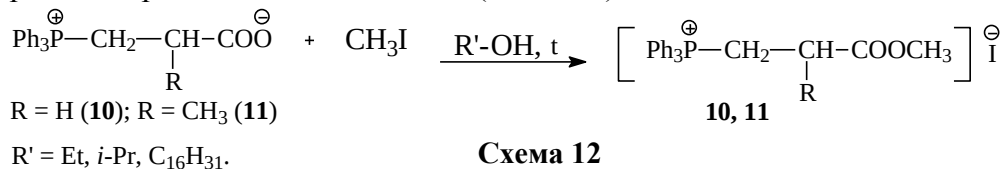


Схема 12

Для более детального изучения реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфатаинов была проведена реакция с дикарбоксилатным фосфатаином несимметричного строения **1г**, синтезированным на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой и коричной кислот. В данном случае реакция алкилирования протекает аналогично, как и для симметричного фосфатаина **1а**. По данным ЯМР ¹H радикал в сложноэфирной группе в фосфониевой соли **12** также входит от изопропилового спирта, как и в случае с бетаином **1а** (схема 13).

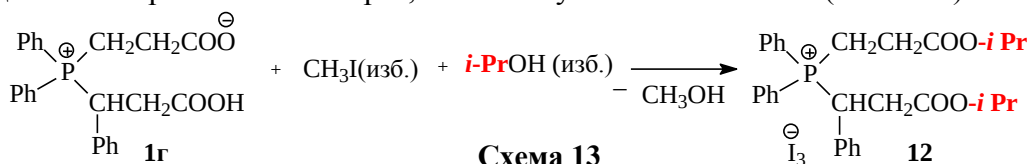


Схема 13

Строение продукта **12** доказано комплексом различных физических методов: ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P. Соединение **12** представляет собой масло ярко-красного цвета. Наличие такого оттенка свидетельствует о присутствии в структуре соли трийодид-аниона.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено что, в трехкомпонентной системе: бетаин - йодистый метил - спирт, радикал присоединяется от спирта, только в случае, когда бетаин является дикарбоксилатным.

Совокупность изложенных выше данных и проведенные тщательные дополнительные УФ-исследования по фиксации трийодид-аниона позволяют предположить следующий наиболее вероятный механизм реакции:

На первой стадии происходит образование комплекса между карбоксилатной группой бетаина и галоидным алкилом, в котором связь R-I разрывается, но до конечного продукта алкилирования дело не доходит из-за слабого положительного заряда на углероде йодистого алкила, обусловленного относительно низкой по сравнению с другими галогенами акцепторной способностью (электроотрицательностью) йода.

В то же время, молекула спирта из плотной спиртовой сольватной оболочки координируется по механизму водородной связи через спиртовый атом кислорода с кислым протоном карбоксильной группы бетаина, генерируя на спиртовом атоме углерода существенный положительный заряд, как за счет высокой электроотрицательности атома кислорода, так и дополнительно за счет водородной связи с кислым протоном.

В результате этого и за счет близкого расположения потенциальных реакционных центров внутри сильно сольватированного спиртом «молекулярного реактора» атака карбоксилатной группы переключается на спиртовый атом углерода, несущий существенно больший положительный заряд по сравнению с углеродом йодистого метила (или в общем случае любого йодистого алкила). Образующаяся при этом молекула метанола легко вытесняется из внутренней сферы молекулой доминирующего в сольватной оболочке спирта, который далее алкилирует вторую карбоксильную группу по обычному механизму этерификации:

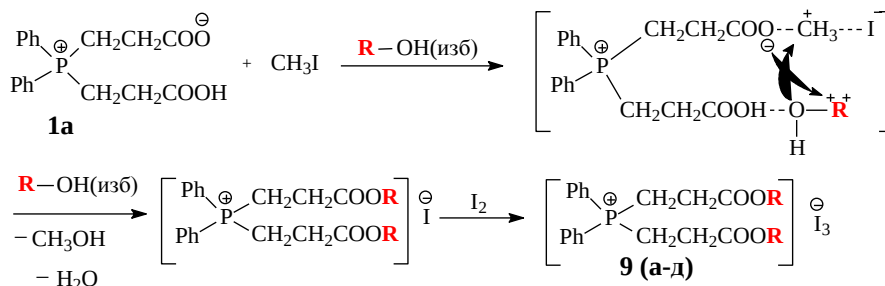


Схема 14

Таким образом, необходимыми условиями данной необычной реакции является наличие в дикарбоксилатном фосфабетаине второй пространственно-близкой карбоксильной группы с кислым протоном, активирующим заметный положительный заряд на спиртовом радикале. Не является случайностью тот факт, что аналогичная реакция протекает и с карбоксилатно-амидатным фосфабетаином (содержащим кислый амидный протон), и не протекает в случае монокарбоксилатных фосфабетаинов. Дополнительным доказательством подобного механизма является тот факт, что в ЯМР ^1H спектрах соединений **9 (а-д)** фиксируется наличие воды и метанола.

5. Исследование бактерицидной и антимикотической активности синтезированных соединений

Исследования биологической активности полученных соединений проводились на кафедре микробиологии Казанской Государственной Медицинской Академии под руководством заведующего кафедрой профессора Поздеева О.К. Проведены испытания по определению фунгицидных и бактерицидных свойств серии синтезированных бетаиновых производных.

Как следует из полученных данных, соединения **6г**, **6д**, **6е**, **6ж**, **6з** и **7г** (таблица 5) сочетают высокую антимикотическую и антибактериальную активности (на уровне и выше контрольных коммерческих препаратов сравнения) и представляют несомненный интерес для расширенных испытаний с перспективой создания новых антибактериальных и антимикотических препаратов.

Таблица 5. Антимикотическая и бактерицидная активность соединений **6 (г-з)** и **7**

№	Соединения	Величина зоны задержки роста, d (мм)			
		<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
7 г	$\text{Ph}_2\text{P}^+(\text{C}_{10}\text{H}_{21})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$	-	18	18	19
6 г	$[\text{Ph}_2\text{P}^+(\text{C}_{10}\text{H}_{21})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}]\text{Br}^-$	14	27	25	18
6 д	$[\text{Ph}_2\text{P}^+(\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}]\text{Br}^-$	15	28	22	33
6 е	$[\text{Ph}_2\text{P}^+(\text{C}_{14}\text{H}_{29})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}]\text{Br}^-$	8	18	17	17
6 ж	$[\text{Ph}_2\text{P}^+(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}]\text{Br}^-$	-	17	18	25
6 з	$[\text{Ph}_2\text{P}^+(\text{C}_{18}\text{H}_{27})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}]\text{Br}^-$	-	18	19	19
	Контроли				
	Абактерил	12	19	23	20
	Слайт 1%	10	12	19	14
	Ника-Полицид	-	10	11	-
	Хлоргексидин 0.05 %	13	19	23	22
	Мирамистин 0.01 %	-	-	10	-

Таким образом, в ходе систематического исследования проведенного в рамках настоящей диссертационной работы «Синтез и свойства новых дикарбоксилатных фосфабетаинов на основе функционализированных фосфинов и непредельных карбоновых кислот» синтезирована широкая серия новых стабильных ди- и трикарбоксилатных фосфабетаинов и их производных – фосфониевых солей и продуктов алкилирования, исследованы их строения, реакционная способность и биологическая активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые изучено взаимодействие 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с рядом непредельных моно- и дикарбоновых кислот. В результате реакций получены стабильные ди- и трикарбоксилатные фосфабетаины, строение, которых доказано спектральными методами, а для трех ключевых соединений – методом рентгеноструктурного анализа.
2. Показано, что реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты протекают по атому фосфора с образованием четвертичных солей фосфония. Эта реакция позволяет вводить к атому фосфора новые практически полезные функциональные заместители. Из получаемых фосфониевых солей далее в результате дегидрогалогенирования под действием NaOH легко образуются новые функционализированные монокрбоксилатные фосфабетаины.
3. Изучены реакции дикарбоксилатных фосфабетаинов с йодистым метилом. Показано, что продуктом реакции является смесь сложноэфирных изомеров, представляющих собой фосфониевые соли.
4. Впервые установлено необычное течение реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов в присутствии спиртов. Показано, что в спиртовой среде данные реакции протекают с образованием сложных эфиров с радикалом от молекулы спирта.
5. Изучена биологическая активность полученных соединений. Многие из них проявили высокие антибактериальные и антимикотические свойства (выше эталонов) по отношению к патогенной микрофлоре человека и животных.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

Статьи:

1. Бахтиярова, Ю.В. Синтез карбоксилатных фосфабетаинов на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты и непредельных монокрбоновых кислот / Ю.В. Бахтиярова, **Р.Р. Миннуллин**, И.В. Галкина, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // Журнал общей химии. - 2015. - Т. 85, Вып. 9. - С.1453-1458.
2. Бахтиярова, Ю.В. Новые ди- и трикарбоксилатные фосфабетаины / Ю.В. Бахтиярова, А.Ф. Аксунова, **Р.Р. Миннуллин**, И.В. Галкина, В.И. Галкин // Известия Академии Наук Серия химическая- 2016, № 5.- С.1308-1312.
3. Bakhtiyarova, Yu.V. Synthesis, Structure and Biological Activity of Dicarboxylate Phosphobetaines / Yu.V. Bakhtiyarova, **R.R. Minnullin**, M.V. Morozov, D.I. Bakhtiyarov, D.R. Islamov, A.B. Dobrynin, O.N. Kataeva, R.A. Cherkasov, V.I. Galkin, I.V. Galkina // Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements - 2016. - V.191, Issue 11-12. - P.1633-1636.
4. Бахтиярова, Ю.В. Влияние растворителей на реакции алкилирования карбоксилатных фосфабетаинов йодистыми алкилами / Ю.В. Бахтиярова, **Р.Р. Миннуллин**, Д.И. Бахтияров, М.В. Морозов, К.А. Ившин, И.В. Галкина, О.Н. Катаева, В.И. Галкин // Журнал общей химии. - 2017.- Т. 87, Вып. 12. С.1971-1976.
5. **Minnullin, R.R.** Synthesis, structure and bioactivity of novel carboxylate phosphobetaines derivatives with long alkyl chains / **R.R. Minnullin**, Y.V. Bakhtiyarova, M.V. Morozov, D.I. Bakhtiyarov, M.P. Shulaeva, O.K. Pozdeev, A.V. Gerasimov, I.V. Galkina, V.I. Galkin // Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements - 2019. - V.194, Issue 3-4. - P.476-479.

6. Bakhtiyarova, Yu.V. Unusual Reaction of Alkylation of Dicarboxylate Phosphobetaines in Alcohol Media / Yu.V. Bakhtiyarova, M.V. Morozov, **R.R. Minnullin**, K.A. Ivshin, L.N. Yamaliev, I.V. Galkina, O.N. Kataeva, V.I. Galkin // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. - 2019. - V.194, Issue 4-6. - P.580-584

Тезисы и материалы конференций

7. Гарифуллина Ю.Р. 3-(дифенилфосфино)пропионовая кислота в реакциях с неперелечными карбоновыми кислотами / Ю.Р. Гарифуллина, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Сборник тезисов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Материалы и технологии XXI века" / Отв. ред. А.В. Герасимов. [Электронный ресурс] – Казань.: Изд-во КФУ, 2014. –С.207. – 1 электрон. опт. Диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. требования: ПК с процессором 486+; Windows 95; дисковод CD - ROM; Adobe Acrobat. - Режим доступа: http://kpfu.ru/portal/docs/F_1989548379/Petrov.publikacii.pdf
8. Гарифуллина, Ю.Р. Реакции 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты с неперелечными карбоновыми кислотами / Ю.Р. Гарифуллина, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Сборник тезисов докладов XXV Российской молодежной научной конференции посвященной 95-летию основания Уральского университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», 22-24 апреля 2015г. – Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2015. - С.385-386.
9. Бахтияров Д.И. Реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты и ее производных / Д.И. Бахтияров, Ю.Р. Гарифуллина, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Сборник тезисов докладов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», 25-28 ноября 2015 г. – Казань, 2015. - [Электронный ресурс] / отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – С.324.
10. Гарифуллина Ю.Р. Синтез, строение и биологическая активность дикарбоксилатных фосфабетаинов / Ю.Р. Гарифуллина, М.В. Морозов, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Сборник тезисов докладов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», 25-28 ноября 2015 г. – Казань, 2015. - [Электронный ресурс] / отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – С.373.
11. Морозов, М.В. Реакции алкилирования 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты и ее производных / М.В. Морозов, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Сборник тезисов докладов XXVI Российской молодежной научной конференции посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», 22-24 апреля 2016 г. – Екатеринбург.: Изд-во Уральского ун-та, 2016. - - - С.427-429. Режим доступа: https://insma.urfu.ru/images/conferences/chem_ruten/2016/Abstracts-2016.pdf
12. Bakhtiyarova, Yu.V. Synthesis, structure and biological activity of dicarboxylate phosphobetaines / Yu.V. Bakhtiyarova, **R.R. Minnullin**, M.V. Morozov, V.I. Galkin, I.V. Galkina // Abstract book of XXI International Conference on Phosphorus Chemistry.- Kazan.- 5-10 June 2016. – М.: Изд-во Эко-Пресс, 2016. - P.203.
13. **Миннуллин, Р.Р.** Дикарбоксилатные фосфабетаины, полученные на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты в реакциях алкилирования галоидными алкилами / **Р.Р. Миннуллин**, М.В. Морозов, Ю.В. Бахтиярова // Тезисы докладов

Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016», XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии. - Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 – 1 июля 2016 г. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016.- С.152-153.

14. Морозов, М.В. Синтез, строение и биологическая активность дикарбоксилатных фосфатаинов на основе 3-(дифенилфосфино)пропионовой кислоты / М.В. Морозов, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016», XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии. - Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 – 1 июля 2016 г. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016.- С.155-156.
15. Морозов, М.В. 3-(дифенилфосфино)пропионовая кислота в реакциях с ω-монобромкарбоновыми кислотами / М.В. Морозов, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова // Сборник Тезисов II Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» Казань, 20-23 сентября 2016 г. / Отв. ред. А.В. Герасимов. [Электронный ресурс] – Казань.: КФУ, 2016. –С.279. – 1 USB-flash-накопитель. – Систем. требования: ПК с процессором с тактовой частотой не менее 1 ГГц; Windows XP; USB 2.0; Adobe Acrobat Reader. - Режим доступа: http://kpfu.ru/staff_files/F163118598/Book_of_abstracts_MT21_2016.pdf
16. Aksunova, A.F. The reactions of Alkilation of Carboxylate Phosphobetaines / A.F. Aksunova, D.I. Bakhtiyarov, M.V. Morozov, **R.R. Minnullin**, I.V. Galkina, V.I. Galkin, Yu.V. Bakhtiyarova // Тезисы докладов X Международной конференций молодых ученых по химии «Менделеев - 2017».- С.-Петербург, 4-7 апреля 2017.- С. 359. Режим доступа: <http://mendeleev.spbu.ru/wp-content/uploads/2017/04/Сборник-тезисов-14.04-финиш.pdf>
17. Bakhtiyarov, D.I. 3-(Diphenylphosphino)propionic acid Quarternization with Alkyl Halides / D.I. Bakhtiyarov, M.V. Morozov, **R.R. Minnullin**, I.V. Galkina, V.I. Galkin, Yu.V. Bakhtiyarova // Тезисы докладов X Международной конференций молодых ученых по химии «Менделеев - 2017».- С.-Петербург, 2017. - С. 360. Режим доступа: <http://mendeleev.spbu.ru/wp-content/uploads/2017/04/Сборник-тезисов-14.04-финиш.pdf>
18. Morozov, M.V. The Synthesis of new Dicarboxylate Phosphobetaines on the Basis of 3-(Diphenylphosphino)propionic and Cinnamic acids / M.V. Morozov, **R.R. Minnullin**, I.V. Galkina, V.I. Galkin, Yu.V. Bakhtiyarova // Тезисы докладов X Международной конференций молодых ученых по химии «Менделеев - 2017».- С.-Петербург, 4-7 апреля 2017.- С. 361. Режим доступа: <http://mendeleev.spbu.ru/wp-content/uploads/2017/04/Сборник-тезисов-14.04-финиш.pdf>
19. Морозов, М.В. Реакции алкилирования 3-(Дифенилфосфино)-пропионовой кислоты галогеналканами / М.В. Морозов, Ю.В. Бахтиярова, **Р.Р. Миннуллин**, Галкина И.В. // Сборник тезисов докладов VII Молодежной конференции ИОХ РАН: 17–18 мая 2017 г., Москва. – М.: МАКС Пресс, 2017. – С.135.
20. Бахтияров, Д.И. Влияние растворителя в реакциях алкилирования карбоксилатных фосфатаинов / Д.И. Бахтияров, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова, В.И. Галкин, И.В. Галкина // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. XXVII Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 175-летию со дня рожд. проф. Н.А. Меншуткина, Екатеринбург, 26–28 апр. 2017 г. – Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2017. – С.443.
21. Морозов, М.В. Синтез новых дикарбоксилатных фосфатаинов на основе 3-(дифенилфосфино)-пропионовой и коричных кислот [Электронное издание] / М.В. Морозов, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова, В.И. Галкин // Международный научный

форум студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2017». Материалы VIII научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы – 2017". – М.: Издательство «Перо», - Москва, 2017. – С.571.

22. Bakhtiyarov D.I. The synthesis of new mono- and dicarboxylate phosphobetaines on the basis of tertiary phosphines and cinnamic acids / D.I. Bakhtiyarov, M.V. Morozov, **R.R. Minnullin**, I.V. Galkina, V.I. Galkin, Yu.V. Bakhtiyarova // Abstract book «Renewable Plant Resources: Chemistry, Technology, Medicine» 18 – 22 сентября 2017 г, Saint Petersburg: VVM Publishing Ltd., 2017. – P.92.
23. Morozov, M. Synthesis, Structure and Antimicrobial Activity of Novel Carboxylate Phosphobetaines / M. Morozov, D. Bakhtiyarov, **R. Minnullin**, Kh. Khayarov, Yu. Bakhtiyarova, M. Shulaeva, O. Pozdeev, I. Galkina, V. Galkin // 3-rd Russian Conference on Medicinal Chemistry. Abstract book. – Kazan Federal University.- 28.09.17 – 03.10.17.- 2017.- Казань: Изд-во Казан. ун-та. – 2017. - P.156.
24. Minnullin, R.R. Synthesis, Structure and Bioactivity of Novel Carboxylate Phosphobetaines with Long Alkyl Chains / **R.R. Minnullin**, Yu.V. Bakhtiyarova, M.V. Morozov, M.P. Shulaeva, O.K. Pozdeev, I.V. Galkina, V.I. Galkin // Abstr. of XXII Int. Conf. on Phosphorus Chemistry.- Budapest, 2018.- P.72.
25. Bakhtiyarova, Yu.V. The Unusual Reaction of Alkylation of Dicarboxylate Phosphobetaines in Alcohol Media / Yu.V Bakhtiyarova, M.V. Morozov, **R.R. Minnullin**, L.N. Yamaliev, I.V. Galkina, V.I. Galkin // Abstr. of XXII Int. Conf. on Phosphorus Chemistry.- Budapest, 2018.- P.69.
26. Морозов, М.В. Необычные реакции алкилирования дикарбоксилатных фосфабетаинов [Электронный ресурс] / М.В. Морозов, **Р.Р. Миннуллин**, Ю.В. Бахтиярова, Галкина // Сборник тезисов докладов III Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 29-31 октября 2018 г). – Казань, 2018 - С.271. Режим доступа: <https://yadi.sk/i/CN1aHZMSwQUIfw>
27. Morozov, M.V. Synthesis, Structure and Properties of Carboxylate Phosphobetaines Based on 3-(Diphenylphosphonio)propionic Acid and Unsaturated Amides / M.V. Morozov, Yu.V. Bakhtiyarova, V.I. Galkin, **R.R. Minnullin** // Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 21-28 June, 2019). – Москва: Изд-во ООО «Адмирал Принт», 2019. - P.159.