



УДК 547.87+579.0+579.6

DOI <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2019.27.30>

Оценка бактерицидной активности фторсодержащих диоксафосфоринаноксидов

В. Л. Михайленко¹, О. Ф. Вятчина¹, А. М. Налибаева²,
А. С. Поздеева¹, Г. К. Бишимбаева², С. И. Верхотурова³

¹Иркутский государственный университет, г. Иркутск, Россия

²Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д. В. Сокольского, г. Алматы, Казахстан

³Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск, Россия
E-mail: mival63@gmail.com

Аннотация. Приводятся оригинальные данные о синтезе и бактерицидных свойствах фторсодержащих диоксафосфоринаноксидов – представителей биологически важного класса циклических фосфатов. Бактерицидную активность синтезированных фосфатов оценивали по отношению к штаммам *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* и *Bacillus thuringiensis*. Результаты исследования показали, что фосфоринаноксид с трифторэтокси-группой оказывает бактерицидное действие на штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa*, однако у последнего наблюдается интенсивное продуцирование пигмента в случае всех фосфоринаноксидов. Штамм *S. aureus* проявил чувствительность ко всем изучаемым соединениям, при этом наблюдается бактериостатический эффект.

Ключевые слова: бактерицидная активность, фторсодержащие диоксафосфоринаноксиды, 4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*.

Для цитирования: Оценка бактерицидной активности фторсодержащих диоксафосфоринаноксидов / В. Л. Михайленко, О. Ф. Вятчина, А. М. Налибаева, А. С. Поздеева, Г. К. Бишимбаева, С. И. Верхотурова // Известия Иркутского государственного университета. Серия Биология. Экология. 2019. Т. 27. С. 30–40. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2019.27.30>

Введение

1,3,2-диоксафосфоринаноксиды – представители важного класса циклических фосфатов – широко исследуются как перспективные прекурсоры лекарственных средств [Synthesis of nucleoside ... , 2014; Wiemer, Wiemer, 2015] и мономеры для получения материалов биомедицинского назначения [Milestones in development ... , 2014]. Известно, что эти соединения обладают антибактериальной [Synthesis and biological ... , 2010], противовирусной [Antiviral efficacy ... , 2011], инсектицидной [Synthesis and biological ... , 2005] и фунгицидной [Synthesis and biological ... , 2005; Synthesis and biological ... , 2010] активностью.

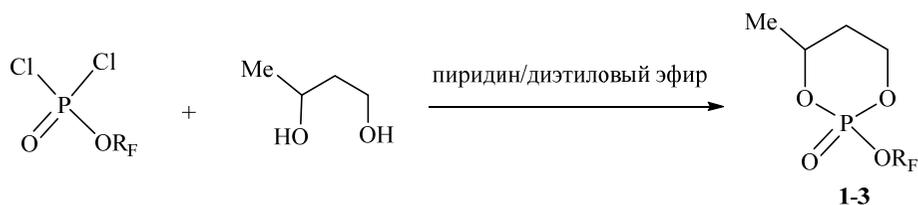
Особое внимание уделяется созданию новых представителей этого класса, содержащих дополнительные фармакофорные фрагменты. Например, показано, что введение фторалкильных групп в молекулы фосфорорганических соединений повышает фармакологическую (противовирусную, антибактериальную) активность этих соединений [Baszczynski, Janeba, 2013; *In vitro evaluation ...*, 2014].

Целью настоящей работы является исследование бактерицидной активности трёх синтезированных нами соединений из группы фторсодержащих диоксафосфоринаноксидов.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись ранее не изученные отдельные представители класса циклических фосфатов: 4-метил-2-(полифторалкокси)-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксиды **1–3**.

Целевые фторсодержащие фосфоринаноксиды **1–3** синтезированы в результате реакции циклизации фторалкилдихлорфосфатов и 1,3-бутандиола, протекающей в присутствии пиридина (рис. 1).



R_F = CF₃CH₂ (**1**, 59%), H(CF₂)₂CH₂ (**2**, 71%), H(CF₂)₄CH₂ (**3**, 70%)

Рис. 1. Схема синтеза фторированных диоксафосфоринанов

На первой стадии синтеза целевых фосфатов **1–3** из фосфорилтрихлорида и полифторалканолов в присутствии каталитических количеств хлорида лития нами были получены полифторалкилдихлорфосфаты [Синтез цианоэтилированных..., 2016]. На второй стадии фторалкилдихлорфосфаты введены в реакцию циклизации с 1,3-бутандиолом в мягких условиях (–10...+25 °С, 5 ч, система пиридин/диэтиловый эфир), при этом препаративный выход фторсодержащих фосфоринаноксидов **1–3** составил 59–71 %. Фосфоринаноксид **1** с трифторэтоксигруппой впервые синтезирован нами в описываемом исследовании (см. рис. 1), фосфоринаноксиды **2** и **3** с полифторпропокси- и полифторпентилокси-группами получены согласно имеющейся методике [Синтез полифторалкилированных ... , 2017].

Структура и состав синтезированных фосфоринанов **1–3** надёжно доказаны на основании данных ЯМР, ИК-спектроскопии и элементного анализа. Применение двумерной спектроскопии ЯМР (COSY, HSQC, HMBC) позволило подтвердить существование синтезированных фосфоринаноксидов **1–3** в виде двух изомеров (с *цис*- и *транс*-расположением полифторалкоксильного заместителя при атоме фосфора и метильной группы в кольце, в соотношении, близком 1 : 1).

Спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P получены на ЯМР-спектрометрах DPX 400 и AVANCE III 400 (оба Bruker Optics, Германия) (рабочие частоты 400,13; 101,61; 376,50 и 161,98 МГц), внутренний стандарт – ГМДС (^1H , ^{13}C), CFCl_3 (^{19}F), внешний стандарт – 85%-ная H_3PO_4 (^{31}P). ИК-спектры записаны на ИК-Фурье-спектрометре IFS 25 (Bruker Optics, Германия) в тонком слое.

Спектральные и физико-химические константы нового представителя изучаемого класса фосфатов соединения **1** приведены ниже. 4-Метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид, смесь *цис*-, *транс*-изомеров в соотношении 1:1 (согласно данным ЯМР в растворе C_6D_6), прозрачная жидкость, т. кип. $92,5\text{ }^\circ\text{C}$ (0,03 mm Hg), d_4^{20} 1,41071. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. для *цис*-изомера: 0,89 д. д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6,4 Гц, $^4J_{\text{HP}}$ 1,7 Гц), 0,98 м, 1,11 м (2H, CH_2 -5), 3,72 м, 3,79 м (2H, CH_2 -6), 4,07 м (2H, CH_2O), 4,15 м (1H, CH -4); для *транс*-изомера: 0,85 д.д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6,2 Гц, $^4J_{\text{HP}}$ 2,7 Гц), 0,61 м, 1,22 м (2H, CH_2 -5), 3,61 м, 3,68 м (2H, CH_2 -6), 3,94 м (1H, CH -4), 4,07 м (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. для *цис*-изомера: 21,1 (CH_3), 31,6 (CH_2 -5), 63,57 (CF_3CH_2), 66,7 (CH_2 -6), 77,0 (CH -4), 123,6 (CF_3); для *транс*-изомера: 21,8 (CH_3), 32,6 (CH_2 -5), 63,58 (CF_3CH_2), 68,2 (CH_2 -6), 77,6 (CH -4), 123,6 (CF_3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. для *цис*-изомера: $-75,19$ т (CF_3 , $^3J_{\text{HF}}$ 8,2 Гц); для *транс*-изомера: $-75,12$ т (CF_3 , $^3J_{\text{HF}}$ 8,2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P δ , м.д. для *цис*-изомера: $-5,75$; для *транс*-изомера: $-7,56$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3551 ср, 3499 ср, 3222 сл, 2985 с, 2933 с, 2745 сл, 2593 сл, 2131 сл, 2013 сл, 1939 сл, 1727 сл, 1645 сл, 1478 с, 1454 с, 1425 с, 1389 с, 1284 с, 1175 с, 1103 с, 1069 с, 1038 с, 995 с, 967 с, 903 с, 869 с, 841 с, 813 с, 740 с, 657 с, 602 с, 557 с, 507 с, 481 с, 439 с. Элементный анализ: найдено, %: C, 30,42; H, 4,71, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_4\text{P}$; вычислено, %: C, 30,78; H, 4,31.

Спектральные и физико-химические константы соединений **2** и **3** соответствуют описанным ранее [Синтез полифторалкилированных..., 2017].

В качестве тест-культур использовали пять штаммов бактерий: *Escherichia coli* ATCC 35218, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (оба штамма предоставлены В. А. Чхенкели, Иркутский ГАУ имени А. А. Ежевского), *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis* (штаммы из коллекции микроорганизмов кафедры микробиологии ИГУ).

Влияние синтезированных фосфоринаноксидов **1–3** на рост исследуемых штаммов бактерий оценивали при помощи метода «лунок» [Нетрусов, 2005]. Стерильную среду – рыбо-пептонный агар (РПА) – разливали в чашки Петри с диаметром 5 см. После застывания среды в центре чашки стерильным сверлом с диаметром 0,5 см вырезали лунку. Далее проводили посев тест-культур методом «газона», нанося пипеткой каплю суспензии тест-культуры на поверхность среды и растирая её по поверхности стерильным шпателем. В лунку вносили фосфоринаноксиды в объёме 50–80 мкл в виде 10%-ного водного раствора для соединений **1**, **2** или эмульсии для соединения **3**, что составило 0,02 ммоль изучаемых веществ. Для соединения **1** дополнительно проводили эксперимент с 1%-ным водным раствором (0,002 ммоль действующего вещества) со штаммом *E. coli*. Контролем слу-

жил посев тест-культур на чашки Петри с РПА без внесения в лунки исследуемых соединений. Посевы инкубировали при +30 °С, через 24 ч проводили регистрацию результатов: отмечали проявления бактерицидного или бактериостатического действия тестируемых веществ. Радиус зоны подавления роста микроорганизмов вокруг лунки с исследуемым веществом измеряли с помощью миллиметровой линейки.

Результаты и обсуждение

Проведённые исследования показали, что фосфоринаноксид с экзоциклическим трифторэтильным заместителем **1** оказывает бактерицидное действие на штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa* при внесении в лунку 0,02 ммоль действующего вещества (табл. 1, рис. 2). Зона подавления роста *E. coli* составила 3–5 мм (см. рис. 2, А), *P. aeruginosa* – 4 мм (см. рис. 2, С), при этом культура *P. aeruginosa* более интенсивно продуцирует пигмент по сравнению с контролем (см. рис. 2, С, D). Следует отметить, что фосфоринаноксид **1** оказывает бактерицидное действие на штамм *E. coli* при 10-кратном снижении концентрации (см. рис. 2, В).

Таблица 1

Влияние фосфоринаноксида **1** (0,02 ммоль) на рост исследуемых тест-культур

Тест-культура	Радиус зоны подавления роста, мм, вид воздействия
<i>E. coli</i>	3 – 5*(бактерицидное действие)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (бактерицидное действие)
<i>S. aureus</i>	5 (бактериостатическое действие)
<i>B. cereus</i>	0
<i>B. thuringiensis</i>	0

Примечание: * – зона подавления роста вокруг лунки неправильной формы

По отношению к *S. aureus* выявлено бактериостатическое действие фосфоринаноксида **1**. Зона угнетения роста составила 5 мм (см. табл. 1, рис. 3).

Штаммы *B. cereus* и *B. thuringiensis* оказались нечувствительными к соединению **1** (см. табл. 1, рис. 4).

Оказалось, что синтезированные фосфоринаноксиды **2** и **3** с более длинными полифторалкоксильными заместителями в отличие от фосфоринаноксида **1** не подавляют рост штаммов *E. coli* и *P. aeruginosa* при аналогичной концентрации действующего вещества (табл. 2), но при этом, как и соединение **1**, оказывают бактериостатическое действие на культуру *S. aureus* (см. табл. 2, рис. 5).

Таблица 2

Влияние фосфоринаноксидов **2, 3** (0,02 ммоль) на рост исследуемых тест-культур

Тест-культура	Радиус зоны подавления роста, мм	
	фосфоринаноксид 2	фосфоринаноксид 3
<i>E. coli</i>	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	0	0
<i>S. aureus</i>	5 (бактериостатическое действие)	5 (бактериостатическое действие)
<i>B. cereus</i>	0	0
<i>B. thuringiensis</i>	0	0

Следует отметить, что соединения **2** и **3** стимулировали рост культуры *P. aeruginosa*, при этом отмечалось (как и в случае соединения **1**) более интенсивное продуцирование пигмента по сравнению с контролем (рис. 6). Полученные данные представляют интерес с целью дальнейшего изучения влияния исследуемых фосфоринаноксидов **1-3** на культуру *P. aeruginosa*.

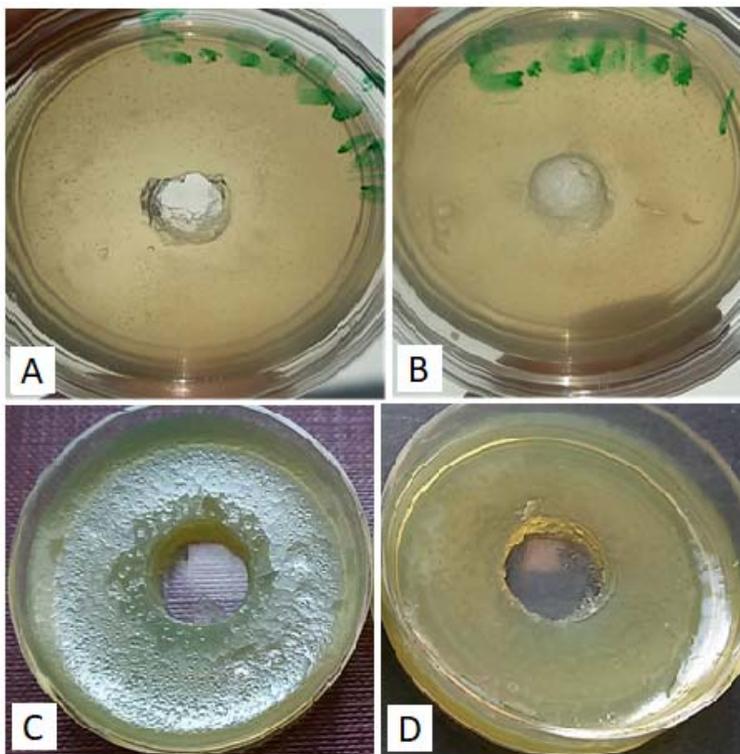


Рис. 2. Бактерицидное действие фосфоринаноксида **1**: на штамм *E. coli*. *A* – 0,02 ммоль **1**, *B* – 0,002 ммоль **1**; на штамм *P. aeruginosa*. *C* – 0,02 ммоль **1**; *D* – контроль

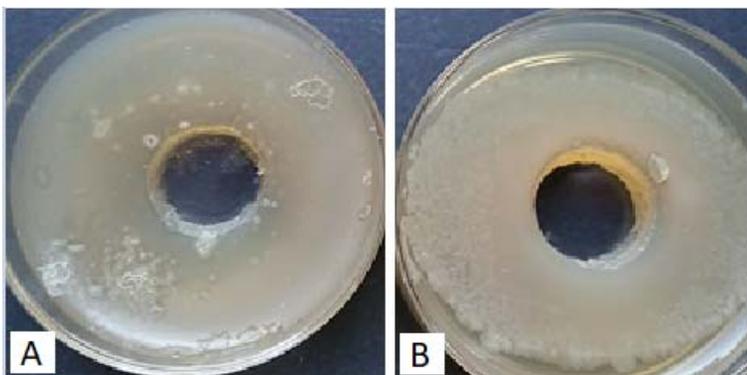


Рис. 3. *A* – бактериостатическое действие фосфоринаноксида **1** (0,02 ммоль) на штамм *S. aureus*; *B* – контроль

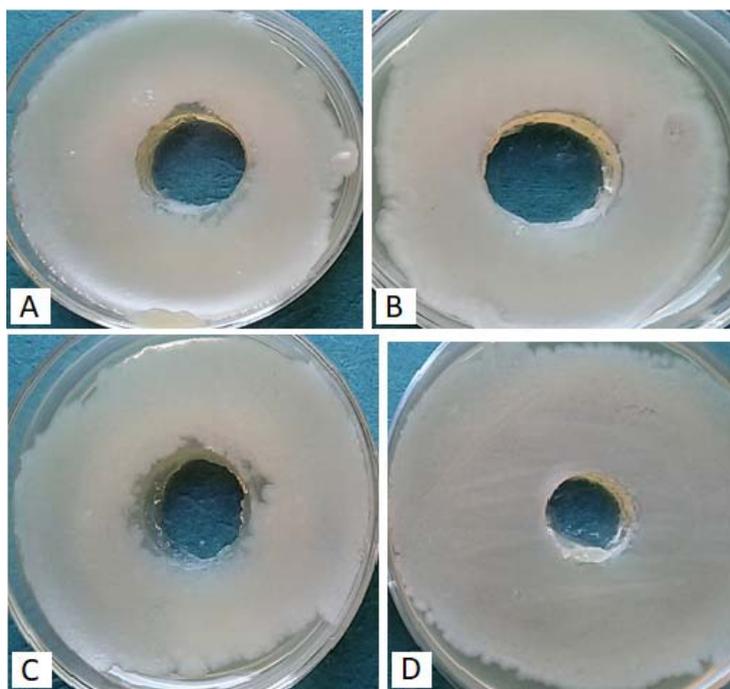


Рис. 4. Влияние фосфоринаноксида 1 (0,02 ммоль): А – на штамм *B. cereus*, В – контроль; С – на штамм *B. thuringiensis*, D – контроль

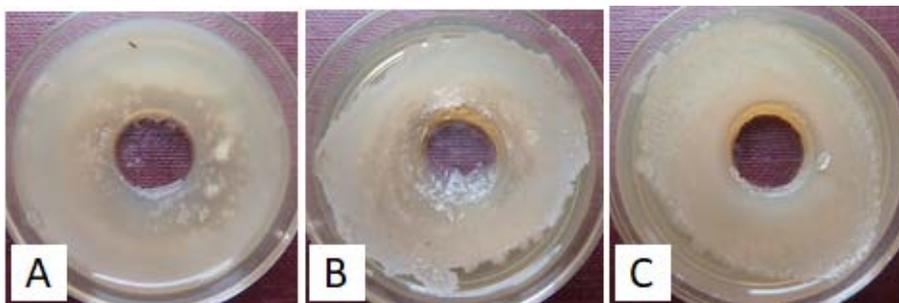


Рис. 5. Бактериостатическое действие фосфоринаноксида 2 (А) и 3 (В) на штамм *S. aureus*; С – контроль

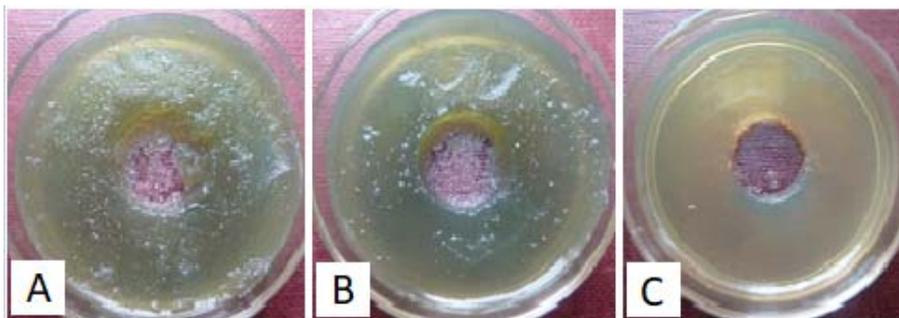


Рис. 6. Влияние фосфоринаноксидов 2 (А) и 3 (В) на рост штамма *P. aeruginosa*; С – контроль

Фосфоринаноксиды **2** и **3**, как и соединение **1**, не оказывали влияния на рост *B. cereus* и *B. thuringiensis* (см. табл. 2, рис. 7).

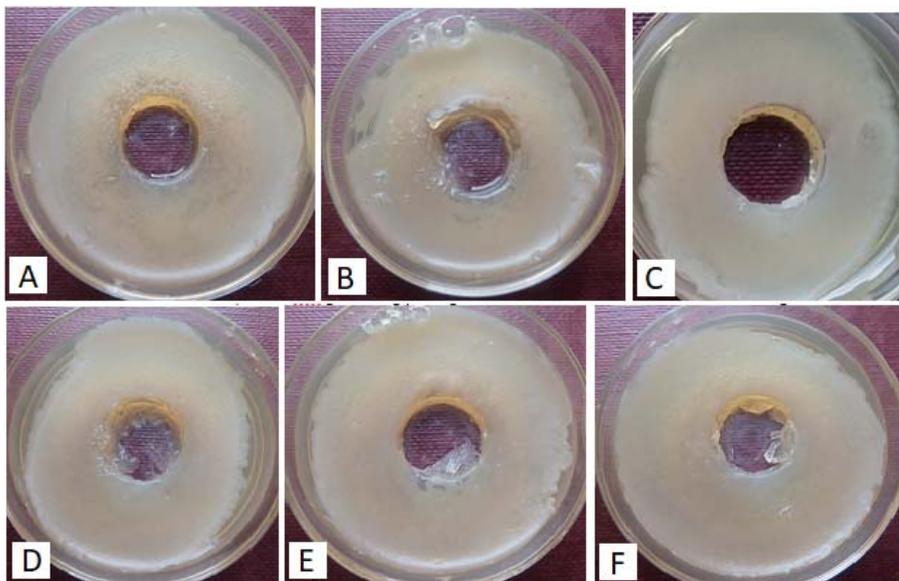


Рис. 7. Влияние фосфоринаноксидов **2** (A) и **3** (B) на штамм *B. cereus*, C – контроль; влияние фосфоринаноксидов **2** (D) и **3** (E) на штамм *B. thuringiensis*, F – контроль

Заключение

Исследования по оценке микробицидных свойств новых представителей полифторалкилированных диоксафосфоринанов показали, что фосфоринаноксид **1** оказывает бактерицидное действие на штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa*, а фосфоринаноксиды **2** и **3** не подавляют рост этих культур. При этом в присутствии испытуемых соединений у *P. aeruginosa* усиливается пигментообразование. Штамм *S. aureus* проявляет чувствительность ко всем трём испытуемым соединениям, при этом отмечается бактериостатический эффект. Исследуемые полифторированные диоксафосфоринаны не оказывают влияния на рост почвенной бактерии *B. cereus* и энтомопатогенной бактерии *B. thuringiensis*.

Список литературы

- Нетрусов А. И. Практикум по микробиологии. М. : Академия, 2005. 608 с.
- Синтез цианоэтилированных фторалкилфосфатов / Н. К. Гусарова, С. И. Верхотурова, С. Н. Арбузова, Т. И. Казанцева, А. М. Налибаева, Г. К. Бишимбаева // Бултеровские сообщения. 2016. Т. 47, № 8. С. 29–34.
- Синтез полифторалкилированных 1,3,2-диоксафосфолан- и 1,3,2-диоксафосфоринаноксидов / Н. К. Гусарова, С. И. Верхотурова, С. Н. Арбузова, Т. И. Казанцева, А. И. Албанов, А. М. Налибаева, Г. К. Бишимбаева // ЖОрХ. 2017. Т. 53, вып. 11. С. 1591–1597. <https://doi.org/10.1134/S107042801711001X>
- Antiviral Efficacy upon Administration of a HepDirect Prodrug of 2'-C-Methylcytidine to Hepatitis C Virus-Infected Chimpanzees / S. S. Carroll, K. Koeplinger, M. Vavrek, N. R. Zhang, L. Handt, M. MacCoss, D. B. Olsen, K. R. Reddy, Z. Sun, P. D. van Poelje, J. M. Fujit-

aki, S. H. Boyer, D. L. Linemeyer, S. J. Hecker, M. D. Erion // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011. Vol. 55, N 8. P. 3854–3860. <https://doi.org/10.1128/AAC.01152-10>

Baszczyński O., Janeba Z. *Medicinal Chemistry of Fluorinated Cyclic and Acyclic Nucleoside Phosphonates* // *Med. Res. Rev.* 2013. Vol. 33, N 6. P. 1304–1344. <https://doi.org/10.1002/med.21296>

In vitro evaluation of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine ester analogues, a series of anti-HBV structures with improved plasma stability and liver release / S. Liao, S.-Y. Fan, Q. Liu, C.-K. Li, J. Chen, J.-L. Li, Z.-W. Zhang, Z.-Q. Zhang, B.-H. Zhong, J.-W. Xie // *Arch. Pharm. Res.* 2014. Vol. 37. P. 1416–1425. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0300-6>

Milestones in development of a ring-opening polymerization of the heterocyclic monomers - view from a personal perspective / A. Duda, P. Kubisa, G. Lapienis, S. Slomkowski // *Polimery*. 2014. Vol. 59, N 1. P. 9–23. <http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2014.009>

Synthesis and biological activity of alkyl-2-[5-(hydroxy methyl)-5-nitro-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxaphosphan-2-yl]amino acid esters / E. Dadapeer, K. R. M. Naidu, M. Ramesh, C. N. Raju, M. N. Devamma // *J. Chem. Pharm. Res.* 2010. Vol. 2, N 3. P. 109–116.

Synthesis and Biological Activity of Cis 2-(6-Chloropyridine-3-yl)methylamino-4-substitutedphenyl-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-Oxides / D. Q. Shi, Y. Liu, A. D. Feras, X. S. Tan, J. X. Chen // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2005. Vol. 180, N 8. P. 1937–1946. <http://dx.doi.org/10.1080/104265090902697>

Synthesis of Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrugs / U. Pradere, E. C. Garnier-Amblard, S. J. Coats, F. Amblard, R. F. Schinazi // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114, N 18. P. 9154–9218. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr5002035>

Wiemer A. J., Wiemer D. F. Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier // *Top. Curr. Chem.* 2015. Vol. 360. P. 115–160. https://doi.org/10.1007/128_2014_561

Estimation of Bactericidal Activity of Fluorine-Containing Dioxaphosphorinane Oxides

V. L. Mikhailenko¹, O. F. Vyatchina¹, A. M. Nalibayeva², A. S. Pozdeeva¹, G. K. Bishimbayeva², S. I. Verkhoturova³

¹*Irkutsk State University, Irkutsk, Russian Federation*

²*D.V. Sokol'sky Institute of Fuel, Catalysis, and Electrochemistry, Almaty, Kazakhstan*

³*A.E. Favorovskiy Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk, Russian Federation*

Abstract. Design of new pharmacophore molecules, which contain vital phosphorus-containing heterocycles and their derivatives, is one of the urgent tasks of bioorganic chemistry. In the present paper, we report the original data on the synthesis and bactericidal properties of fluorine-containing dioxaphosphorinane oxides, representatives of the biologically important class of organic cyclic phosphates (nucleotides, phosphorylated carbohydrates, phospholipids), which play an important role in biochemical processes. In recent years, these compounds have been widely studied as promising precursors of drugs, monomers for the production of biomedical materials, ligands for metal complexes, as well as building blocks for organic synthesis. Among them are substances with antibacterial, antiviral, fungicidal and insecticidal activity. Special attention is paid to the directed synthesis of phosphorus-containing heterocycles with pharmacophoric fluoroalkyl fragments. In this study, we report on the synthesis of some representatives of dioxaphosphorinane oxides with exocyclic fluoroalkyl substituents. The target dioxaphosphorinane oxides were obtained by us in two stages based on the available reagents (phosphoryltrichloride, fluorinated alcohols and 1,3-butanediol) under mild experimental conditions. At the first stage, the synthesis of trifluoroethyl, tetrafluoropropyl and octafluoropentyl dichlorophosphates from phosphoryltrichloride and fluorinated alcohols is car-

ried out in the presence of catalytic amounts of lithium chloride. In the second stage, cyclization of polyfluoroalkyl dichlorophosphates with 1,3-butanediol was used to construct six-membered phosphorus-containing heterocycles. The reaction readily proceeds at a temperature of $-10 \div 25^\circ\text{C}$ for 5 h in the presence of pyridine in diethyl ether and leads to the formation of 4-methyl-2-(polyfluoroalkoxy)-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxides with a preparative yield of up to 71%. 4-Methyl-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxide was obtained by us for the first time in this work according to the developed technique. The structure and composition of the synthesized individual representatives of the class of cyclic organic phosphates - polyfluoroalkylated phosphorinane oxides has been reliably proven based on NMR spectroscopy data on ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P nuclei, IR spectroscopy and elemental analysis. The use of two-dimensional homo- and heteronuclear NMR spectroscopy (COZY, HSQC, HMBC) made it possible to confirm the existence of synthesized 4-methyl-2-(polyfluoroalkoxy)phosphorinane oxides in the form of two isomers with a *cis*- and *trans*- location of a polyfluoroalkoxy substituent at the phosphorus atom and the methyl group in 4 the position of the phosphorus-containing cycle (isomer ratio $\sim 1:1$). The bactericidal activity of the obtained cyclic phosphates was evaluated by the agar well diffusion method with respect to the strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis*. Fish peptone agar was used for work, 0.02 mmol of the active substance was added to the well in the form of an aqueous solution (for trifluoroethoxy and tetrafluoropropoxy substituents for dioxaphosphorinane oxides) or an emulsion (for an octafluoropentyloxy group with dioxaphosphorinane oxide). Cultures were incubated at $+30^\circ\text{C}$, and after 24 hours, results were recorded. Test-cultures under similar conditions without adding the studied substances to the wells was used as a control. Studies have shown that a previously unknown dioxaphosphorinane oxide with a trifluoroethoxy group has a bactericidal effect on *E. coli* and *P. aeruginosa* strains, while compounds with longer polyfluoroalkoxy substituents (with tetrafluoropropoxy and octafluoropentyloxy groups) do not inhibit the growth of these cultures. At the same time, a 10-fold decrease in the concentration of dioxaphosphorinane oxide with the trifluoroethoxy group (0.002 mmol of the active substance) also has a bactericidal effect on the *E. coli* strain. It should be noted that, in the *P. aeruginosa strain*, there is an intensive production of pigment compared with the control in the case of using all the studied phosphorinane oxides, regardless of the degree of fluorination of the polyfluoroalkoxy substituent. Strain *S. aureus* showed sensitivity to all three polyfluorine-containing compounds, while there is a bacteriostatic effect. The synthesized compounds do not affect the growth of *B. cereus* soil bacterial strains (which can cause toxic humans infections) and the entomopathogenic *B. thuringiensis* bacterium. The data obtained evidence that fluorine-containing dioxaphosphorinane oxides could be successfully used as agents that inhibit the growth of conditionally pathogenic bacteria such as *P. aeruginosa* and *S. aureus*, causing opportunistic humans infections.

Keywords: bactericidal activity, fluorine-containing dioxaphosphorinane oxides, 4-methyl-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,3,2-dioxaphosphorinane-2-oxide, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*.

For citation: Mikhailenko V.L., Vyatchina O.F., Nalibayeva A.M., Pozdeeva A.S., Bishimbayeva G.K., Verkhoturova S.I. Estimation of Bactericidal Activity of Fluorine-Containing Dioxaphosphorinane Oxides. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology*, 2019, vol. 27, pp. 30-40. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2019.27.30> (in Russian)

References

Netrusov A.I. *Praktikum po mikrobiologii* [Workshop on microbiology]. Moscow, Akademia Publ., 2005, 608 p. (in Russian)

Gusarova N.K., Verkhoturova S.I., Arbusova S.N., Kazantseva T.I., Nalibayeva A.M., Bishimbayeva G.K. Sintez tsianoetilirovannykh ftoralkilfosfatov [Synthesis of cyanoethylated fluoroalkylphosphates]. *Butlerov Communications*, 2016, vol. 47, no. 8, pp. 29-34. (in Russian)

Gusarova N.K., Verkhoturova S.I., Arbuzova S.N., Kazantseva T.I., Albanov A.I., Nalibayeva A.M., Bishimbayeva G.K. Sintez polifloralkilirovannykh 1,3,2-dioksafosfolan- i 1,3,2-dioksafosforinanosidov [Synthesis of Polyfluoroalkylated 1,3,2-Dioxaphospholane and 1,3,2-Dioxaphosphorinane Oxides]. *Rus. J. Org. Chem.*, 2017, vol. 53, no. 11, pp. 1623-1629. <https://doi.org/10.1134/S107042801711001X>. (in Russian)

Carroll S.S., Koeplinger K., Vavrek M., Zhang N.R., Handt L., MacCoss M., Olsen D.B., Reddy K.R., Sun Z., van Poelje P.D., Fujitaki J.M., Boyer S.H., Linemeyer D.L., Hecker S.J., Erion M.D. Antiviral Efficacy upon Administration of a HepDirect Prodrug of 2'-C-Methylcytidine to Hepatitis C Virus-Infected Chimpanzees. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2011, vol. 55, no. 8, pp. 3854-3860. <https://doi.org/10.1128/AAC.01152-10>

Baszeczyński O., Janeba Z. Medicinal Chemistry of Fluorinated Cyclic and Acyclic Nucleoside Phosphonates. *Med. Res. Rev.*, 2013, vol. 33, no. 6, pp. 1304-1344. <https://doi.org/10.1002/med.21296>

Liao S., Fan S.-Y., Liu Q., Li C.-K., Chen J., Li J.-L., Zhang Z.-W., Zhang Z.-Q., Zhong B.-H., Xie J.-W. In vitro evaluation of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine ester analogues, a series of anti-HBV structures with improved plasma stability and liver release. *Arch. Pharm. Res.*, 2014, vol. 37, pp. 1416-1425. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0300-6>

Duda A., Kubisa P., Lapienis G., Slomkowski S. Milestones in development of a ring-opening polymerization of the heterocyclic monomers - view from a personal perspective. *Polimery*, 2014, vol. 59, no. 1, pp. 9-23. <http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2014.009>

Dadapeer E., Naidu K.R.M., Ramesh M., Raju C.N., Devamma M.N. Synthesis and biological activity of alkyl-2-[5-(hydroxy methyl)-5-nitro-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxaphosphinan-2-yl]amino acid esters. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 109-116.

Shi D.Q., Liu Y., Feras A.D., Tan X.S., Chen J.X. Synthesis and Biological Activity of Cis 2-(6-Chloropyridine-3-yl)methylamino-4-substitutedphenyl-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-Oxides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2005, vol. 180, no. 8, pp. 1937-1946. <http://dx.doi.org/10.1080/104265090902697>

Pradere U., Garnier-Amblard E.C., Coats S.J., Amblard F., Schinazi R.F. Synthesis of Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrugs. *Chem. Rev.*, 2014, vol. 114, no. 18, pp. 9154-9218. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr5002035>

Wiemer A.J., Wiemer D.F. Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier. *Top. Curr. Chem.*, 2015, vol. 360, pp. 115-160. https://doi.org/10.1007/128_2014_5

Михайленко Валентина Львовна
кандидат химических наук, доцент
Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
тел. (3952) 24-18-55
e-mail: mival63@gmail.com

Mikhailenko Valentina Lvovna
Candidate of Science (Chemistry),
Associate Professor
Irkutsk State University
1 K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
tel.: (3952) 24-18-55
e-mail: mival63@gmail.com

Вятчина Ольга Федоровна
кандидат биологических наук, доцент
Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
тел. (3952) 24-18-55
e-mail: olgairk3@rambler.ru

Vyatchina Olga Fedorovna
Candidate of Science (Biology),
Associate Professor
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
tel.: (3952) 24-18-55
e-mail: olgairk3@rambler.ru

Налибаева Арайлым Муратовна
научный сотрудник
Институт топлива, катализа
и электрохимии имени Д. В. Сокольского
Казахстан, 050010, г. Алматы,
ул. Кунаева, 142
тел. (727) 291–65–58
e-mail: aray77@mail.ru

Nalibayeva Araylym Muratovna
Research Scientist
D.V. Sokolsky Institute of Fuel,
Catalysis and Electrochemistry
142, Kunayev st., Almaty, 050010,
Kazakhstan
tel.: (727) 291–65–58
e-mail: aray77@mail.ru

Поздеева Александра Сергеевна
магистрант
Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
тел. (3952) 24–18–55

Pozdeeva Aleksandra Sergeevna
Graduate Student
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
tel.: (3952) 24–18–55

Бишимбаева Гаухар Козыкеевна
доктор технических наук, профессор
главный научный сотрудник
Институт топлива, катализа
и электрохимии имени Д. В. Сокольского
Казахстан, 050010, г. Алматы,
ул. Кунаева, 142
тел. (727) 291–58–08
e-mail: gaukhar.bishimbayeva@gmail.com

Bishimbayeva Gaukhar Kozykeevna
Doctor of Science, Professor,
Principal Research Scientist
D.V. Sokolsky Institute of Fuel,
Catalysis and Electrochemistry
142 Kunayev st., Almaty, 050010, Kazakhstan
tel.: (727) 291-58-08
e-mail: gaukhar.bishimbayeva@gmail.com

Верхотурова Светлана Ильясовна
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН
Россия, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
тел. (3952) 42–59–31
e-mail: verkhoturova@irioch.irk.ru

Verkhoturova Svetlana Ilyasovna
Candidate of Science (Chemistry),
Senior Research Scientist
A. E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry SB RAS
1, Favorsky st., Irkutsk, 664033,
Russian Federation
tel.: (3952) 42–59–31
e-mail: verkhoturova@irioch.irk.ru

Дата поступления: 15.01.2019
Received: January, 15, 2019