

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРЕКАРБЕНОВИХ ТА МЕТАЛОКАРБЕНОВИХ СПОЛУК РЯДУ ІМІДАЗОЛУ

В.Ш.Саберов, К.О.Марічев, М.І.Короткіх, О.П.Швайка, Р.В.Родік*, А.Б.Драпайло*, Т.М.Пехтерева, О.З.Комаровська-Порохнявець**, В.І.Лубенець**, В.П.Новіков**

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України
83114, м. Донецьк, вул. Р.Люксембург, 70. E-mail: nkorotkikh@ua.fm

* Інститут органічної хімії НАН України

** Національний університет «Львівська політехніка»

Ключові слова: каліксарени; прекарбенові та металокарбенові сполуки; антимікробна активність

Синтезовані прекарбенові та металокарбенові сполуки ряду імідазолу для вивчення їх антимікробної активності. Солі калікс[4]аренттетраімідазолію 3, 4a,b отримані з відповідних хлорометильних похідних калікс[4]аренів і N-заміщених імідазолів у диметилформаміді або тетрагідрофурані, сіль 5 – з p-ксилилендіімідазолу та 1-бромадамантану в o-дихлоробензені. Взаємодією стабільних карбенів з солями перехідних металів або аналогічними *in situ* реакціями в тетрагідрофурані синтезовано монокарбенові комплекси паладію 8a-c, міді(I) 8d і біскарбенові комплекси нікелю 9a та кобальту 9b. Наведені дані спектрів ЯМР синтезованих сполук. У спектрах ЯМР ¹³C комплексів 8a-d, 9a найхарактернішими є сигнали карбеноїдних атомів вуглецю в області 165-178 м.ч. Виявлено високу антимікробну активність карбеноїдних солей 4a,b, 5 на тест-культури *M. luteum*, що для сполуки 4a відповідає мінімальній бактеріостатичній концентрації (МБсК) 15,6 мкг/мл і мінімальній бактерицидній концентрації (МБцК) 62,5 мкг/мл. Для карбенових комплексів нікелю 9a і кобальту 9b на тест-культури *M. luteum* знайдено вищу активність (МБсК 7,8 мкг/мл і МБцК 15,6 мкг/мл), а для комплексу 9b на тест-культури *S. tenuis* – найвищу (мінімальна фунгістатична концентрація 1,9 мкг/мл і мінімальна фунгіцидна концентрація 3,9 мкг/мл).

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRECARBENE AND METALCARBENE COMPOUNDS OF THE IMIDAZOLE SERIES

V.Sh.Saberov, K.O.Marichev, M.I.Korotkikh, O.P.Shvaika, R.V.Rodik, A.B.Drapailo, T.M.Pekhtereva, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets, V.I.Lubenets, V.P.Novikov

Key words: calixarenes; precarbene and metallocarbene compounds; antimicrobial activity

Precarbene and metallocarbene compounds of a series of imidazole have been synthesized to study their antimicrobial activity. Calix[4]arene imidazolium salts 3, 4a,b have been obtained from the corresponding chloromethyl derivatives of calix[4]arenes and N-substituted imidazoles in dimethylformamide or tetrahydrofuran, and salt 5 – from p-xylylenediimidazoles and 1-bromoadamantane in o-dichlorobenzene. Monocarbene complexes of palladium 8a-c, copper(I) 8d and biscarbene complexes of nickel 9a and cobalt 9b have been synthesized by the direct interaction of stable carbenes with transition metal salts or by the analogous reactions *in situ* in tetrahydrofuran. The NMR spectra data of the compounds synthesized are given. The most characteristic signals of the carbenoid carbon atoms are detected in the ¹³C NMR spectra of complexes 8a-d, 9a in the range of 165-178 ppm. A high antimicrobial activity has been found for carbenoid salts 4a,b, 5 on the test-culture of *M. luteum*. It corresponds to the minimal bacteriostatic concentration (MBsC) of 15.6 mkg/mL and the minimal bactericidal concentration (MBcC) of 62.5 mkg/mL for compound 2. The higher activity has been found for carbene complexes of nickel 9a and cobalt 9b on the test-culture of *M. luteum* (MBsC is 7.8 mkg/mL and MBcC is 15.6 mkg/mL), and the highest 9b on the test-cultures of *M. luteum* and *C. tenuis* (the minimal fungistatic concentration is 1.9 mkg/mL and the minimal fungicidal concentration is 3.9 mkg/mL).

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕКАРБЕНОВЫХ И МЕТАЛЛОКАРБЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ИМИДАЗОЛА

В.Ш.Саберов, К.А.Маричев, Н.И.Коротких, О.П.Швайка, Р.В.Родик, А.Б.Драпайло, Т.М.Пехтерева, О.З.Комаровская-Порохнявец, В.И.Лубенец, В.П.Новиков

Ключевые слова: каліксарени; прекарбеновые и металлокарбеновые соединения; антимікробная активність

Синтезированы прекарбеновые и металлокарбеновые соединения ряда имидазола для изучения антимікробной активности. Соли калікс[4]аренттетраімідазолия 3, 4a,b получены из соответствующих хлорметильных производных калікс[4]аренов и N-замещенных имидазолов в диметилформамиде или тетрагідрофуране, соль 5 – из p-ксилилендиимидазола и 1-бромадамантана в o-дихлорбензоле. Взаимодействием стабільных карбенов с солями переходных металлов или аналогічними *in situ* реакціями в тетрагідрофуране синтезированы монокарбеновые комплексы палладия 8a-c, меди (I) 8d и біскарбеновые комплексы никеля 9a и кобальта 9b. Приведены данные спектров ЯМР синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ¹³C комплексов 8a-d, 9a,b наиболее характерны сигналы карбеноидных атомов углерода в области 165-178 м.д. Обнаружена высокая антимікробная активность карбеноидных солей 4a,b, 5 на тест-культуре *M. luteum*, что для соединения 4a соответствует минимальной бактеріостатической концентрации (МБсК) 15,6 мкг/мл и минимальной бактерицидной концентрации (МБцК) 62,5 мкг/мл. Для карбеновых комплексов никеля 9a и кобальта 9b на тест-культуре *M. luteum* найдена более высокая активность (МБсК 7,8 мкг/мл и МБцК 15,6 мкг/мл), а для комплекса 9b на тест-культуре *S. tenuis* – наивысшая (минимальная фунгістатическая концентрация 1,9 мкг/мл и минимальная фунгіцидная концентрация 3,9 мкг/мл).

Карбеноїдні солі та карбенові комплекси перехідних металів останнім часом вивчаються як антимікробні та протипухлинні сполуки [1-11]. Кращі з них мають активність, близьку до відомих антимікробних і протипухлинних сполук [11]. Нами раніше були виявлені антимікробні властивості карбеноїдних похідних азолів, їх макроциклічних сольових аналогів і карбенових комплексів срібла [2]. Недавно знайдено протипухлинну активність деяких комплексів паладію [7]. Отже, доцільним було розширення досліджень антимікробної активності карбенових комплексів таких металів, як паладій, нікель (аналог паладію), мідь(I) і кобальт, в т.ч. стерично ускладнених і відкритих комплексів, карбеноїдних похідних калікс[4]аренів, структур карбеноїдів з фармакофорними адамантильними і алкільними фрагментами.

В цій роботі поставлено за мету синтез та вивчення антимікробних властивостей каліксаренових і ксиліленових мультикарбеноїдних сполук **3-5** (схема 1), що містять адамантильні або алкільні замісники в імідазолієвих фрагментах, а також імідазолкарбенові комплекси паладію (**8a-c**), нікелю (**9a**), міді(I) (**8d**) і кобальту (**9b**) (схема 2), серед яких є стерично ускладнені (**8a-d**, **9a,b**) та відкриті (**3,4a,b**) структури. Імідазоліє-

ві похідні калікс[4]аренів **3,4a,b** отримані при нагріванні відповідних N-заміщених імідазолів з тетрахлорометилкалікс[4]аренами в диметилформаміді або тетрагідрофурані (схема 1). Сполука **3**, що містить у структурі гідрофобні адамантильні і каліксаренові фрагменти та гідрофільні імідазолієві катіони, отримана при нагріванні відповідних реагентів у диметилформаміді при 150°C у вигляді безбарвної малорозчинної у воді речовини. Каліксарени **4a,b** синтезували при кип'ятінні надлишку метилімідазолу з відповідними каліксаренами у тетрагідрофурані. Спектрально чисті тетрахлориди утворюються у вигляді безбарвних дрібнокристалічних осадів через 16-18 годин кип'ятіння. Завдяки вираженій амфифільній будові вони є водорозчинними та гігроскопічними сполуками.

При нагріванні стехіометричних кількостей 1-адмантилімідазолу з *n*-ксилілендихлоридом в *o*-дихлоробензені при 150°C одержано сіль **5** (схема 2) у вигляді безбарвної малорозчинної у воді речовини.

Карбенові комплекси **8a-d**, **9a,b** синтезовано при взаємодії стабільних карбенів **7a-c** і відповідних солей паладію в тетрагідрофурані або суміші тетрагідрофурану з невеликою домішкою диметилсульфоксиду (схема 3).

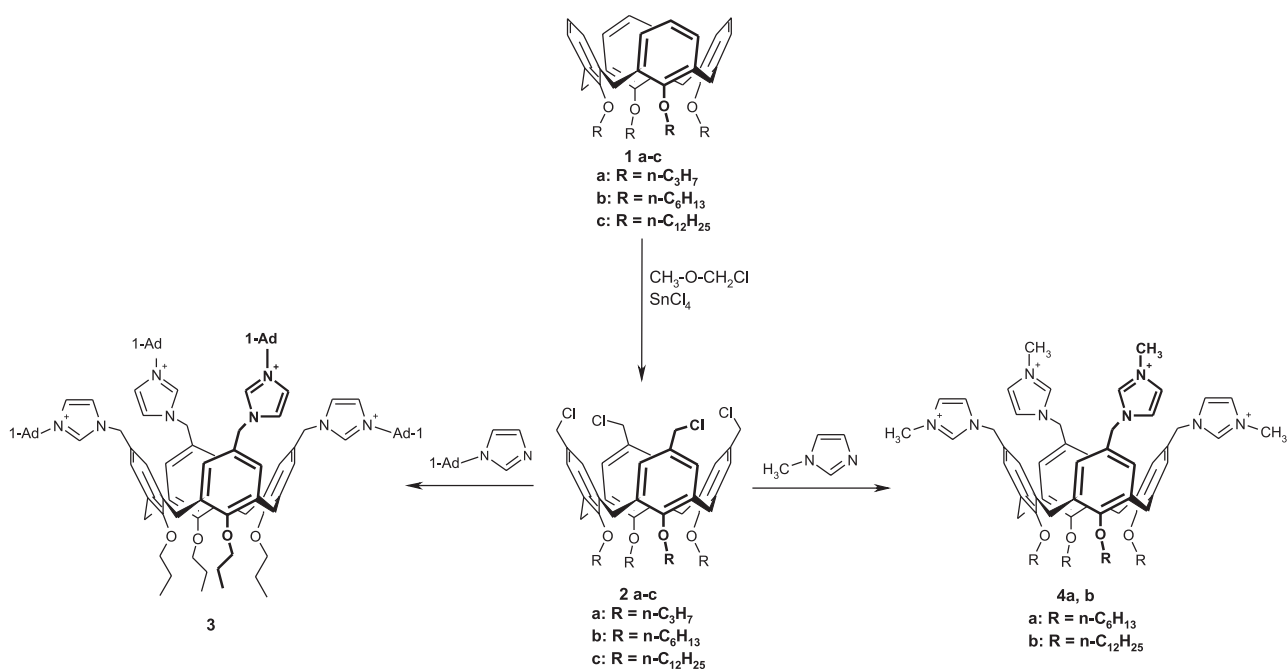


Схема 1

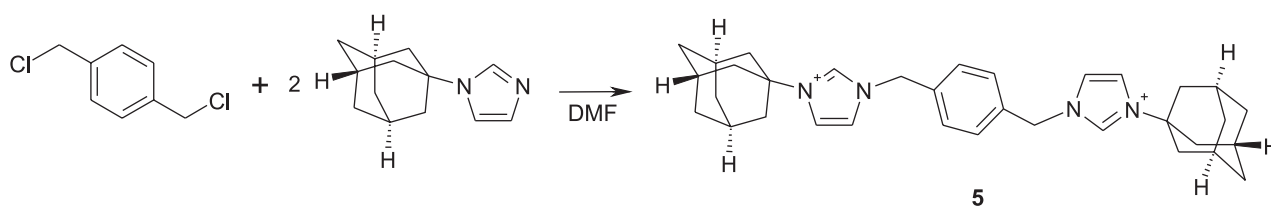


Схема 2

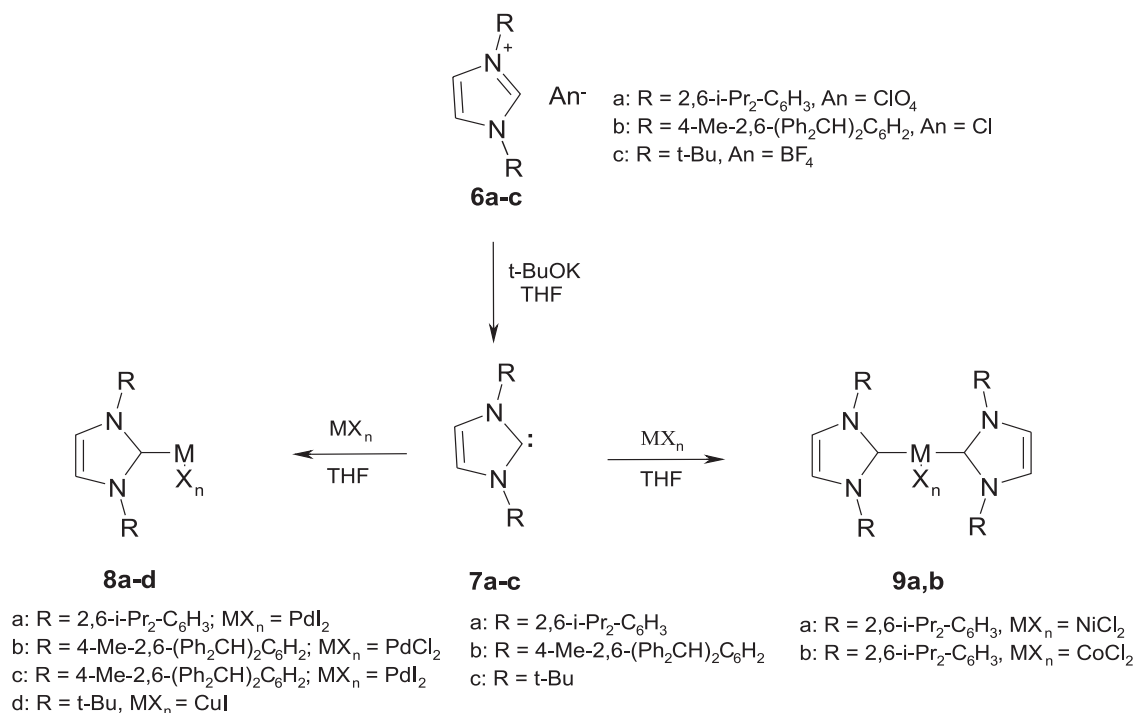


Схема 3

Склад усіх досліджуваних сполук **3-9** підтверджено методом елементного аналізу. В спектрах ЯМР ¹H сполук **3, 4** характеристичні сигнали протонів CH₂C каліксаренового каркасу мають хімічні зсуви δ 3.19-3.27 і 4.29-4.37 м.ч., сигнали протонів бензильних груп (CH₂N) – δ 5.03-5.24 м.ч., мезо-протонів імідазолієвого кільця – δ 9.24-9.78 м.ч.

У спектрі ЯМР ¹H сполуки **5** спостерігаються характеристичні сигнали протонів ксиліленових метиленів (δ 5,45 м.ч.), мезо-протонів (δ 9,74 м.ч.).

У спектрі ЯМР ¹H сполуки **8a** зберігаються характерні сигнали ізопропільних груп (дублети метильних – 0,93, 1,07 м.ч. та триплети метинових протонів – δ 2,75 і 3,29 м.ч.) вихідної азолієвої солі. У спектрі сполуки **8c** специфічними є сигнали метильних груп ароматичних ядер (δ 2,21 м.ч.), метинових груп бензгідрильного фрагменту (δ 4,92 м.ч.), протонів 4 і 5 імідазолієвого ядра (δ 6,76 м.ч.). У спектрі комплексу **8b** виявлено два сигнали бензгідрильних протонів (δ 5,20 с, 5,56 с), що може бути зумовлене двома просторовими ізомерними формами сполуки.

У спектрі ЯМР ¹H нікелевого комплексу **9a** характеристичними є сигнали метильних (δ 0,83, 0,95) та метинових груп (δ 2,78 м.ч.) ізопропільних фрагментів і сигнали протонів C^{4,5}N імідазолієвих кілець (δ 6,54 м.ч.).

У спектрах ЯМР ¹³C комплексів **8a, 8d, 9a** відзначимо типові сигнали карбеноїдних атомів вуглецю (δ 165,7-178,5 м.ч.).

У табл. 1 наведені основні результати досліджень антимікробної активності сполук **3-9** методом дифузії речовини в агар, у табл. 2 – результати визначення мінімальної бактеріостатичної

(МБСК) і бактерицидної (МБЦК) концентрацій, в табл. 3 – показники мінімальної фунгістатичної (МФСК) та фунгіцидної (МФЦК) концентрацій.

З наведених даних (табл. 2) видно, що каліксаренові карбеноїди **3,4a,b** і біс-імідазолієва сіль **5** виявляють низьку активність на ріст культури *Escherichia coli* (МБСК 125-500 мкг/мл; МБЦК 250-500 мкг/мл), дещо вищі показники бактеріостатичного ефекту спостерігались при дії на грампозитивні культури бактерій *Staphylococcus aureus* (МБСК 31,2-250 мкг/мл) та *Mycobacterium luteum* (МБСК 31,2-62,5 мкг/мл; МБЦК 62,5-250 мкг/мл). Отже, аналізуючи результати, можна сказати, що сполуки **4b** і **5** показали найвищу бактерицидну активність щодо *M. luteum* (МБСК 31,2 мкг/мл; МБЦК 62,5 мкг/мл).

Грибні тест-культури виявилися чутливішими до досліджуваних сполук (табл. 3). Так, каліксаренові сполуки **3,4a,b** добре інгібують ріст дріжджової культури *Candida tenuis*, причому найактивнішою є речовина **4a** (МФСК 15,6 мкг/мл; МФЦК 62,5 мкг/мл), але як видно з наведених даних, показники фунгіцидної активності цих сполук є дещо нижчими. Біс-імідазолієва сіль **5** теж проявила активність щодо *C. tenuis* (МФСК 31,2 мкг/мл; МФЦК 62,5 мкг/мл), але фунгістатичний ефект сполуки **4a** є вищим. Цвільовий гриб *Aspergillus niger* є малочутливим до дії сполук **3-5**, при цьому спостерігається незначна фунгістатична дія і майже не спостерігається фунгіцидний ефект (МФСК 31,2 мкг/мл) в порівнянні з дією на дріжджі *C. tenuis*.

Карбенові комплекси **8a,b** виявляють помірну активність щодо культури *M. luteum* (МБСК

Таблиця 1

Фунгібактерицидна активність протокарбенових та металокарбенових сполук **3-9**
за методом дифузії речовини в агар (метод А)

Сполука	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
3	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4a	0,5	0	15,0	0	0	0
	0,1	0	10,0	0	0	0
4b	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
5	0,5	0	14,7	18,0	14,0	0
	0,1	0	0	12,7	6,0	0
8a	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
8b	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
8c	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
8d	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
9a	0,5	0	9,4	24,0	7,0	0
	0,1	0	0	11,5	0	0
9b	0,5	0	14,7	23,4	15,7	0
	0,1	0	0	13,7	0	0

31,2 мкг/мл; МБцК 62,5 мкг/мл), проте сполуки **9a,b** виявили вищі бактериостатичні показники (МБсК 7,8 мкг/мл; МБцК 62,5 мкг/мл). Бактерія *S. aureus* є досить чутливою до дії комплексів **9a,b**,

про що свідчать дані її активності (МБсК 62,5 мкг/мл; МБцК 125 мкг/мл). При цьому грам-негативна культура бактерій *Escherichia coli* виявилася резистентною до дії досліджуваних комплексних сполук.

Таблиця 2

Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) і мінімальної бактериостатичної концентрації (МБсК) сполук методом серійних розведень (метод Б)

Сполука	Культури бактерій					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл
3	500,0	*	250,0	500,0	125,0	250,0
4a	250,0	500,0	31,2	500,0	15,6	62,5
4b	+	+	+	+	31,2	62,5
5	125,0	250,0	125,0	250,0	31,2	62,5
8a	+	+	+	+	31,2	62,5
8b	+	+	+	+	+	+
8c	+	+	+	+	+	+
8d	+	+	+	+	+	+
9a	+	+	62,5	125,0	7,8	15,6
9b	+	+	62,5	125,0	7,8	15,6

Тут і в табл. 3 «+» – в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізмів); «*» – в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлені.

Таблиця 3

Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) і мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) сполук методом серійних розведень (метод Б)

Сполука	Культури грибів			
	<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
3	31,2	125,0	250,0	*
4a	15,6	62,5	250,0	*
4b	62,5	125,0	+	+
5	31,2	62,5	+	+
8a	+	+	+	+
8b	+	+	500,0	*
8c	+	+	500,0	*
8d	250,0	500,0	500,0	*
9a	15,6	31,2	125,0	*
9b	1,9	3,9	250,0	*

Дані табл. 3 вказують на низьку протигрибкову дію карбенових комплексів паладію **8a-c**. Проте, комплекс нікелю **9a** має відносно високі показники фунгіцидної активності (МФсК 15,6 мкг/мл; МФцК 31,2 мкг/мл) при дії на культуру *S. tenuis*, яка виявилася найбільш чутливою до впливу імідазоліденового комплексу **9b** (МФсК 1,9 мкг/мл; МФцК 3,9 мкг/мл) в низьких концентраціях цієї речовини.

Дані табл. 1, отримані за методом дифузії речовини в агар, в цілому підтверджують зроблені висновки про активність досліджуваних сполук, описаних вище, використовуючи метод серійних розведень, але іноді малоактивні сполуки не викликають будь-якого пригнічення росту досліджуваних культур бактерій та грибів. Діаметри зон пригнічення росту культури *M. luteum* для сполук **5, 9a, b** в концентрації 0,5% становили відповідно 18,0; 24,0 та 23,4 мм, а в концентрації 0,1% – 12,7; 11,5 та 13,7 мм, що свідчить про високу чутливість даної культури бактерій до дії цих сполук. Проте, сполука **9b** в концентрації 0,5% пригнічувала ріст дріжджів *S. tenuis* в зоні 15,7 мм, що вказує на помірну фунгіцидну активність, визначену методом дифузії речовини в агар.

Експериментальна частина

Розчинники висушені стандартними методами перед використанням. Спектри ЯМР ^1H знімали на спектрометрі Bruker Avance II (400 МГц) (Німеччина) (робоча частота 400 МГц для спектрів ЯМР ^1H , 100 МГц для спектрів ЯМР ^{13}C) та на спектрометрі Varian XL-300 (робоча частота 300 МГц для спектрів ЯМР ^1H) при кімнатній температурі,

внутрішні стандарти тетраметилсилан або гексаметилдисилоксан. Хроматографування в тонкому шарі проводили на силікагелі «Silufol» (Чехія), елюент – суміш хлороформметанол, 10 : 1. Проявник – пари йоду.

Загальна методика синтезу тетрахлорометилкаліксаренів 2

До розчину тетраалкоксикаліксарену **1** [12] (1 ммоль) у сухому хлороформі (40 мл) додавали метилхлорометилловий етер (50 ммоль) і охолоджували до -60°C під струменем аргону. До отриманого розчину при перемішуванні по краплях додавали тетрахлорид олова (8 ммоль). Перемішували впродовж 30 хв при температурі $-60 - -65^\circ\text{C}$. Реакційну суміш залишали на 30 хв при кімнатній температурі, після чого вливали дистильовану воду (25 мл) та перемішували до повного знебарвлення. Органічний шар відокремлювали, промивали 3% розчином хлоридної кислоти (20 мл), водою (20 мл) та розсолем (30 мл). Сушили протягом ночі над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували, залишок кристалізували з ацетонітрилу з отриманням безбарвних кристалічних осадів тетрахлорометилкаліксаренів **2**.

5,11,17,23-Тетрахлорометил-25,26,27,28-тетрапропосикалікс[4]арен 2a Синтезований та описаний раніше [13].

5,11,17,23-Тетрахлорометил-25,26,27,28-тетрагексисилоксикалікс[4]арен 2b. Безбарвна кристалічна речовина, вихід – 72%. Т. пл. – $178-179^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц) δ , м.ч.: 0.92 т (J = 6.6 Гц, 12H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.28-1.38 уш.с (24H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.89 уш.м, (8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 3.16 д (J = 13.2 Гц, 8H, ArCH_{eq}Ar), 3.87 т, (J = 7.5 Гц, 8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 4.30 с (8H, Ar-CH₂-Cl), 4.38 д (J = 13.2 Гц, 4H, ArCH_{ax}Ar), 6.65 с (8H, ArH).

5,11,17,23-Тетрахлорометил-25,26,27,28-тетрадодецилоксикалікс[4]арен 2c. Спектральні характеристики ідентичні описаним у роботі [14].

Безбарвна кристалічна речовина, вихід – 42%. Т. пл. – 69°C . ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц) δ , м.ч.: 0.88 т (J = 6.3 Гц, 12H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 1.12-1.38 уш.с (72H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 1.86 уш.м, (8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 3.16 д (J = 13.2 Гц, 8H, ArCH_{eq}Ar), 3.86 уш. т, (J = 7.5 Гц, 8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 4.30 с (8H, Ar-CH₂-Cl), 4.379 д (J = 13.2 Гц, 4H, ArCH_{ax}Ar), 6.64 с (8H, ArH).

5,11,17,23-Тетра-[3-(1-адамантил)імідазоліометил]-25,26,27,28-тетрапропосикалікс[4]арену хлорид (3). До розчину 0,5 г (0,64 ммоль) **5,11,17,23-тетра(хлорометил)-25,26,27,28-тетрапропосикалікс[4]арену** в 1 мл диметилформаміду додавали 0,52 г (2,56 ммоль) 1-(1-адамантил)імідазолу та нагрівали при 150°C протягом 10 год. Продукт осаджували 20 мл діетилового етеру і фільтрували. Вихід – 1,02 г (100%). Т. пл. $> 300^\circ\text{C}$ (розкл.

піридин). Знайдено, %: С 72,2, Н 8,0, Cl 8,8, N 7,0. $C_{96}H_{128}Cl_4N_8O_4$. Обчислено, %: С 72,1, Н 8,1, Cl 8,9, N 7,0. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0,97 с (12H, CH_3C), 1,88 с (8H, CH_2C , Pr), 1,73 м (24H, Ad), 2,13 м (24H, Ad), 2,22 м (12H, Ad), 3,26 д (4H, J 8,8 Гц, CH_2C^{Ar}), 3,37 с (4H, CH_2O), 3,82 с (4H, CH_2O), 4,37 д (8H, J 8,8 Гц, CH_2C^{Ar}), 5,03 с (8H, CH_2N), 6,88 с (8H, Ar), 7,49 с, 8,06 с (8H, C^4HN), 9,24 с (4H, CHN).

Загальна методика синтезу тетраїмідазолієвих каліксаренів 4

До розчину тетрачлорометилкаліксарену 2 (1 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (20 мл) повільно додавали розчин N-метилімідазолу (6 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 18-20 годин. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували та змивали з фільтру метанолом. Метанол випаровували при пониженому тиску, твердий залишок сушили у вакуумі (15 мм рт. ст.) впродовж 3 год при 60°C.

5,11,17,23-Тетра(3-метилімідазоліо)-метил-25,26,27,28-тетрагексилоксикалікс[4]арену тетрахлорид (4a). Синтезований з тетрачлорометилкаліксарену 2b та N-метилімідазолу. Білдо-жовта тверда гігроскопічна речовина, вихід – 62%. Т. пл. – 340-345°C (розкл.). ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 299,94 МГц), δ , м.ч.: 0,88 уш.с (12H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 1,33 уш.с (24H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 1,87 уш.м, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 3,19 д (J = 12,6 Гц, 8H, $ArCH_{eq}Ar$), 3,79 уш. т, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 3,90 с (12H, N- CH_3), 4,29 д (J = 12,6 Гц, 4H, $ArCH_{ax}Ar$), 5,24 с (8H, Ar- CH_2-N), 6,91 с (8H, ArH), 7,79 та 7,87 два уш. с (4H+4H, 4,5-imidazolylH), 9,76 с (4H, 2-imidazolylH). Знайдено, %: С 66,03, Н 8,16, Cl 10,65, N 7,99. $C_{72}H_{100}Cl_4N_8O_4$. Обчислено, %: С 67,38, Н 7,85, Cl 11,05, N 8,73.

5,11,17,23-Тетра(3-метилімідазоліо)-метил-25,26,27,28-тетрадецилоксикалікс[4]арену тетрахлорид (4b). Синтезований з тетрачлорометилкаліксарену 2c та N-метилімідазолу. Білдо-жовта тверда гігроскопічна речовина, вихід – 45%. Т. пл. – 325-330°C (розкл.). ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 299,94 МГц), δ , м.ч.: 0,85 уш.т (12H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 1,10-1,40 уш.с (72H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 1,86 уш.м, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 3,19 д (J = 13,7 Гц, 8H, $ArCH_{eq}Ar$), 3,79 уш. т, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 3,90 с (12H, N- CH_3), 4,29 д (J = 13,7 Гц, 4H, $ArCH_{ax}Ar$), 5,22 с (8H, Ar- CH_2-N), 6,84 с (8H, ArH), 7,78 та 7,79 два уш. с (4H+4H, 4,5-imidazolylH), 9,58 с (4H, 2-imidazolylH). Знайдено, %: С 70,06, Н 9,40, Cl 8,05, N 6,28. $C_{96}H_{148}Cl_4N_8O_4$. Обчислено, %: С 71,17, Н 9,21, Cl 8,75, N 6,92.

3,3'-Ді(1-адамантил)-п-ксилілендіімідазолію хлорид (5). Суміш 0,22 г (1,24 ммоль) 1,4-ксилілендихлориду і 0,5 г (2,48 ммоль) 1-(1-адамантил)імідазолу в 1 мл о-дихлоробензену нагрівали при 150°C протягом 6 год. Продукт розтирали

з 5 мл гексану та перекристалізували з ацетонітрилу. R_f 0,60. Вихід – 0,52 г (72%). Т. пл. > 300°C. Знайдено, %: С 70,4, Н 7,7, Cl 12,3, N 9,6. $C_{34}H_{44}Cl_2N_4$. Обчислено, %: С 70,5, Н 7,7, Cl 12,2, N 9,7. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1,72 с (12H, Ad), 2,12 с (12H, Ad), 2,21 с (6H, Ad), 5,45 с (4H, CH_2C), 7,53 с (4H, Ar), 7,90 с (2H, C^4HN), 8,09 с (2H, C^5HN), 9,74 с (2H, CHN).

[1,3-Біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден]паладію йодид (8a). Розчин 0,98 г (2,0 ммоль) 1,3-(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію перхлорату 6a і 0,24 г (2,1 ммоль) трет-бутоксиду калію в 15 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 2-3 год. До реакційної суміші додавали 0,72 г (2 ммоль) йодиду паладію та давали витримку при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 6 год. Розчинник випаровували, продукт розтирали з петролейним етером. Утворений осад розчиняли в суміші циклогексану та діетилового етеру (1:1) і фільтрували через тонкий шар силікагелю. Розчинник випаровували, залишок розтирали з петролейним етером, утворений осад відфільтровували, сушили. Вихід – 1,3 г (87%). Т. пл. – 288-289°C (циклогексан). Знайдено, %: С 43,2, Н 4,8, I 34,0, N 3,7, Pd 14,3. $C_{27}H_{36}I_2N_2Pd$. Обчислено, %: С 43,3, Н 4,9, I 33,9, N 3,7, Pd 14,2. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 0,93 (д, 12H, J 6,8 Гц), 1,07 (д, 12H, J 6,8 Гц), 1,24 (д, 12H, J 6,8 Гц), 1,46 (д, 12H, J 6,8 Гц) (CH_3C , *i*-Pr), 2,75 (т, 4H, J 6,8 Гц), 3,29 (т, 4H, J 6,8 Гц) (CHC, *i*-Pr), 7,09 (с, 2H, C^4HN), 7,25 (д, 4H, J 7,6 Гц), 7,33 (д, 4H, J 7,6 Гц), 7,51 (дд, 4H, J 7,6 Гц) (Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 24,2, 26,7 (CH_3C , *i*-Pr), 29,3 (CHC, *i*-Pr), 124,5, 124,9 ($C^{4,5}$, Im), 125,6, 130,5 (Ar), 135,6 (*ipso-C^{1N}*), 146,2, 146,6 (*ipso-C^{2C,6C}*), 165,7 (C^2-Pd).

[1,3-Біс(4-метил-2,6-добензгідрилфеніл)імідазол-2-іліден]паладію хлорид (8b). Одержано аналогічно сполуці 8a з 1 ммоль 1,3-біс(4-метил-2,6-добензгідрилфеніл)імідазолію хлориду 1 ммоль паладію хлориду в присутності 0,03 мл диметилсульфоксиду, витримка 10 год. Розчинник випаровували, отриманий комплекс 8b розчиняли в дихлорометані і фільтрували через тонкий шар силікагелю (70/230 мкм). Розчинник знову випаровували та виділяли комплекс. Вихід – 1,01 г (93%). Т. пл. – 204-206°C (етилацетат). Знайдено, %: 75,8, Н 5,3, Cl 6,5, N 2,6, Pd 9,8. $C_{69}H_{56}Cl_2N_2Pd$. Обчислено, %: С 76,0, Н 5,2, Cl 6,5, N 2,6, Pd 9,8. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2,17 (с, 12H, CH_3C), 5,20 с, 5,56 с (8H, CPh), 6,78 (с, 4H), 6,79, 7,13, 7,29 (м, 8H) (Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 21,8 (CH_3C), 44,3, 51,3 (CPh), 126,9, 127,1 ($C^{4,5}$), 123,5, 128,6, 128,7, 129,0, 129,7, 129,8 (Ar), 130,1, 130,8, 140,5, 140,8, 141,2, 141,9, 142,3 (*ipso-C*).

Для вихідного 1,3-біс(4-метил-2,6-добензгідрилфеніл)імідазолію хлориду спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2,04 (с, 3H, CH_3C), 5,42 (с, 2H, C^4HN), 5,52 (с,

4H, C₆H₅), 6,74 (с, 4H), 6,77 (м, 8H), 7,05-7,12 (м, 16H), 7,17 (м, 8H), 7,30 (м, 8H) (Ar), 11,66 с (CHN). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 21,8 (CH₃C), 51,1 (C₆H₅Ph), 123,0, 126,5, 126,7, 128,5, 128,5, 129,4, 130,7, 131,2 (Ar), 130,1, 140,4, 140,7, 142,2, 142,5, 143,0 (*ipso*-C).

[1,3-Біс(4-метил-2,6-добензгідрілфеніл)імідазол-2-іліден]паладію йодид (8с). Одержано аналогічно сполуці **8а** з 1 ммоль 1,3-біс(4-метил-2,6-добензгідрілфеніл)імідазолію хлориду та 1 ммоль паладію йодиду в присутності 0,03 мл диметилсульфоксиду, витримка 10 год. Отриманий комплекс **8с** перекристалізували з етилацетату. Вихід – 1,0 г (80%). Т. пл. – 192-194°C (циклогексан). Знайдено, %: С 65,2, Н 4,4, І 19,8, N 2,2, Pd 8,3. C₆₉H₅₆I₂N₂Pd. Обчислено, %: С 65,1, Н 4,4, І 19,9, N 2,2, Pd 8,4. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2,21 (с, 12H, CH₃C), 4,92 (с, 8H, C₆H₅Ph), 6,76 (с, 4H, C^{4,5}HN), 6,85-7,07 (м, 40H), 7,27 (м, 48H) (Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 22,3 (CH₃C), 51,7 (C₆H₅Ph), 123,7, 126,4, 127,0, 127,1, 127,8, 128,0, 128,3, 128,6, 128,7, 129,0, 129,5, 130,0, 130,9 (Ar), 129,6, 139,3, 140,3, 141,4, 141,7, 142,3, 142,6 (*ipso*-C).

[1,3-Ди(трет-бутил)імідазол-2-іліден]міді йодид (8d). Дисперсію 0,26 г (1 ммоль) 1,3-ди(трет-бутил)імідазолію борофлуориду **6с**, 0,12 г (1,07 ммоль) трет-бутоксиду калію та 0,19 г (1 ммоль) міді(І) йодиду в 10 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 4 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Вихід комплексу **8d** – 0,3 г (83%). Т. пл. – 185°C (розкл., ацетонітрил). Знайдено, %: С 35,6, Н 5,5, Cu 17,1, І 34,1, N 7,7. C₁₁H₂₀CuI₂N₂. Обчислено, %: С 35,6, Н 5,4, Cu 17,1, І 34,2, N 7,6. ЯМР ¹H (тв. ф., DSS): 32,3 (CH₃C, *t*-Bu), 59,7 (*ipso*-CH₃C, *t*-Bu), 119,6, 123,3 (Ar), 178,5 (C²N).

Біс-[1,3-ди-(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден]нікелю хлорид (9а). Одержано аналогічно сполуці **8а** з 1,3 ммоль 1,3-біс-(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію перхлорату **6а** та 0,65 ммоль хлориду біс(трифенілфосфін)нікелю, витримка 4 год. Вихід комплексу **9а** – 0,50 г (86%). Т. пл. – 253-259°C (розкл., ацетонітрил). Знайдено, %: С 71,4, Н 8,1, Cl 7,8, N 6,3, Ni 6,4. C₅₄H₇₂Cl₂N₄Ni. Обчислено, %: С 71,5, Н 8,0, Cl 7,8, N 6,2, Ni 6,5. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 0,83 (д, J 6,8 Hz, 12H, *i*-Pr), 0,95 (д, J 6,8 Гц, 12H, *i*-Pr), 2,78 (септ., J 6,8 Гц, 4H, *i*-Pr), 6,54 (2H, CH=CH), 7,14 (м, 4H, *m*-CH), 7,42 (м, 2H, *n*-CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 25,95, 22,72 (CH₃C, *i*-Pr), 28,12 (CH, *i*-Pr), 123,83 (C^{4,5}H), 124,72 (*m*-C), 129,14 (*n*-C), 136,81 (*o*-C), 146,71 (*ipso*-C, Ar), 168,4 (C²Ni).

Біс-[1,3-ди-(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден]кобальту хлорид (9b). Одержано аналогічно сполуці **8а** з 1,3 ммоль 1,3-біс-(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію перхлорату **6а** та 0,65 ммоль біс(трифенілфосфін)кобальту хлориду, витримка

4 год. Вихід комплексу **9b** – 0,45 г (87%). Т. пл. > 300°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 71,6, Н 7,9, Cl 7,7, Co 6,6, N 6,2. C₅₄H₇₂Cl₂CoN₄. Обчислено, %: С 71,5, Н 8,0, Cl 7,8, Co 6,5, N 6,2.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар МПА – для бактерій, сусло-агар СА – для грибів). Мікробне навантаження 10⁹ клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год при температурі 35°C, грибів – 48-72 год при 28-30°C.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що при діаметрі 11-15 мм мікроорганізм малочутливий до препарату, при 16-25 мм – чутливий та при > 25 мм – високочутливий. Повторюваність кожного дослідження трикратна.

Визначення мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) або мінімальної фунгістатичної концентрації (МФСК) проводили методом серійних розведень. Досліджувану речовину розчиняли у ДМСО, досягаючи необхідної концентрації. Далі певний об'єм розчину речовини вносили у поживне середовище (м'ясо-пептонний бульон для бактерій та неохмелене пивне сусло для грибів). У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 10⁶ клітин (спор) на 1 мл). Засіяні пробірки витримували в термостаті при відповідній температурі (37°C для бактерій; 30°C для грибів) протягом 24-72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища).

Визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) проводили також методом серійних розведень. Для цього здійснювали подальші дослідження: з пробірок, в яких розчини середовища виявилися візуально прозорими, відбирали по 0,02 мл середовища і наносили на стерильні МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – через 48-72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали МБЦК чи МФЦК досліджуваної речовини. Повторюваність дослідження трикратна.

Висновки

Синтезовано ряд нових карбеноїдних імідазолієвих похідних калікс[4]аренів, *n*-ксилолу і кар-

бенових комплексів перехідних металів. В експериментах *in vitro* виявлено високу антимікробну активність деяких з цих сполук. Серед похідних калікс[4]аренів за антимікробною дією виділяються сполуки **4a,b**, які містять у молекулі довгі алкільні радикали, також біс-імідазолієва сіль **5**,

яка містить адамантильну фармакофорну групу. Серед карбенових комплексів перехідних металів найактивнішими визнані похідні нікелю **9a** і кобальту **9b**. На культурі *Candida tenuis* активність карбенового комплексу хлориду кобальту **9b** є найвищою (МФСК 1,9 мкг/мл, МФЦК 3,9 мкг/мл).

Література

1. Marichev K.A., Glinyanaya N.V., Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Kiselyov A.V., Knishevitsky A.V., Pekhtereva T.M., Dudarenko G.V., Komarovska-Porokhnyavets O.P., Novikov V.P., Lubenets V.I. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2011, Vol. 9, 3(35), pp.72-79.
2. Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Kiselyov A.V., Knishevitsky A.V., Glinyanaya N.V., Marichev K.A., Novikov V.P., Lubenets V.I., Iskiv O.P., Moskalenko N.I., Komarovska-Porokhnyavets O.P. *Visnyk natsionalnogo universitetu „Lvivska polytekhnikha” – Herald of National University “Lvivska polytekhnikha”*, 2008, 622, pp.3-6.
3. Liu L., Huang Y., Riduan S.N., Gao S., Yang Y., Fan W., Zhang Y. Main-chain imidazolium oligomer material as a selective biomimetic antimicrobial agent (2012) *Biomaterials*, 33, pp.8625-8631. Cited 4 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.006>
4. Che C.-M., Sun R.W.-Y. Therapeutic applications of gold complexes: lipophilic gold(III) cations and gold(I) complexes for anti-cancer treatment (2011) *Chem. Commun.*, Vol. 47, pp.9554-9560. Cited 37 times. DOI: 10.1039/c1cc10860c
5. Oehninger L., Rubbiani R., Ott I. N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry (2013) *Dalton Trans.*, 42, 3269-3284. Cited 29 times. DOI:10.1039/c2dt32617e
6. Gasser G., Metzler-Nolte N. The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry (2012) *Cur. Opinion Chem. Biol.*, 16, pp.84-91. Cited 45 times. DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.01.013
7. Liu W., Gust R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs (2013) *Chem. Soc. Rev.*, 42, 755. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c2cs35314h
8. John A., Ghosh P. Fascinating frontiers of N/O-functionalized N-heterocyclic carbene chemistry: from chemical catalysis to biomedical applications (2010) *Dalton Trans.*, 39, pp.7183-7206. Cited 61 times. DOI: 10.1039/c002475a
9. Hemmert C., Fabie A., Fabre A., Benoit-Vical F., Gornitzka H. Synthesis, structures, and antimalarial activities of some silver(I), gold(I) and gold(III) complexes involving N-heterocyclic carbene ligands (2013) *Eur. J. Med. Chem.* 60, 64-75. Cited 3 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.038>
10. Weaver J., Gaillard S., Toye C., Macpherson S., Nolan S.P., Riches A. Cytotoxicity of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Assessed by Using Human Tumor Cell Lines (2011) *Chem. Eur. J.*, 17, pp.6620-6624. Cited 23 times.
11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.038>
12. Yan J., Chow A.L.-F., Leung C.-H., Sun R.W.-Y., Ma D.-L., Che C.-M. Cyclometalated gold(III) complexes with N-heterocyclic carbene ligands as topoisomerase I poisons (2010) *Chem. Commun.*, 46, pp.3893-3895. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c001216e
13. Синтезовано за методикою: Boyko V.I., Podoprigrorina A.A., Yakovenko A.V., Pirozhenko V.V., Kalchenko V.I. Alkylation of narrow rim calix[4]arenes in a DMSO-NaOH medium (2004) *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 50, 193-197. Cited 8 times. DOI: 10.1007/s10847-005-5240-4
14. Nagasaki T., Sisido K., Arimura T., Shinkai S. Novel conformational isomerism of water-soluble calix[4]arenes (1992) *Tetrahedron*, 48, pp.797-801. Cited 28 times. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)88184-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88184-9)
15. Strobel M., Kita-Tokarczyk K., Taubert A., Vebert C., Heiney P.A., Chami M., Meier W. Self-Assembly of Amphiphilic Calix[4]arenes in Aqueous Solution (2006) *Adv. Funct. Mater.*, 16, 252-259. Cited 40 times. DOI: 10.1002/adfm.200500212

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.