

Корисна модель належить до органічної хімії, точніше - до способу одержання фенантролінового комплексу солі срібла, що може застосовуватись як біологічно активна сполука з антимікробною (антибактеріальною та протигрибковою) дією.

Сполуки срібла давно вже увійшли до арсеналу антимікробних, в основному, антибактеріальних засобів [1].

Відомий, зокрема, найпростіший засіб - нітрат срібла (ляпіс), який виявляє значний антибактеріальний ефект (MIC 4 мкг/мл на культурі *E. coli*, на культурі *S. aureus* MIC 16 мкг/мл [2]. Токсичність AgNO_3 висока (LD_{50} 20 мг/кг для собак та 130 мг/кг для кролів) [1]. Нітрат срібла виявляє значну світлову нестабільність, тому зберігається в темних склянках.

Інші прості сполуки срібла (наприклад, хлорид, бромід та йодид срібла нерозчинні у воді та органічних сполуках (наприклад, диметилсульфоксиді), виявляють високу світлову нестабільність.

Засоби з солей неорганічного срібла проявляють високу токсичність і світлову нестабільність.

Відомі способи одержання гетероциклічних сполук солей срібла, що не мають цих недоліків [2-8]. Проте за допомогою відомих способів одержують біологічно активні сполуки зі слабкою антимікробною дією [4-6]. Ще недоліком відомих способів є їхня неекономічність та нетехнологічність [4].

Відомий спосіб одержання фенантролінового комплексу нітрату срібла $[\text{Ag}(\text{phen})\text{NO}_3]$ [3], який полягає у взаємодії нітрату срібла з о-фенантроліном в абсолютному етанолі по аналогії з реакцією біпіридинів [9]. Сполуку отримано та запропоновано для використання у фотографізації (перетворення одної форми вуглецю – діаманту, у другу - графіт), але біологічна активність сполуки невідома. Однак, ні вихід комплексу $[\text{Ag}(\text{phen})\text{NO}_3]$, ні комплексів біпіридину чи технологія їхнього одержання не наведені. Використання абсолютного етанолу вельми невигідно через необхідність спеціального приготування та високої гігроскопічності розчинника.

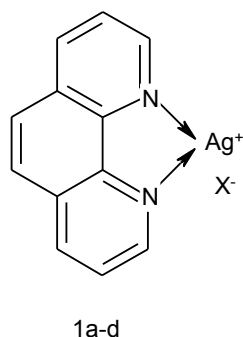
Дані про одержаний комплекс і спосіб його одержання в наукових джерелах відсутні.

Відомий найближчий аналог способу одержання фенантролінового комплексу солі срібла, що заявляється, яким є спосіб одержання 2,9-диметилфенантролінового комплексу нітрату срібла $\text{Ag}(\text{Me}_2\text{phen})\text{NO}_3$ [10]. Його отримано додаванням 2,9-диметил-1,10-фенантроліну в ацетоні до водного розчину AgNO_3 у стехіометричних пропорціях, що привело до утворення білого осаду цільового продукту (вихід 89 %). Вивчали електричну провідність розчинів комплексів [10]. Одержаний за відомим способом 2,9-диметилфенантроліновий комплекс срібла автори пропонують для використання в електролітах, але біологічна активність сполуки невідома.

Недоліками відомого найближчого аналога є недостатньо високий вихід кінцевого продукту, його нетоварна якість, а саме потемніння з часом через наявність води в реакційному середовищі, що спричинятиме зниження його біологічної активності, та нетехнологічність методики. Ще недоліком є недостатня економічність відомої технології через використання рідкісного (нетоварного) 2,9-диметил-1,10-фенантроліну.

В основу корисної моделі поставлено задачу у способі одержання фенантролінового комплексу солі срібла шляхом заміни вихідної сполуки, реактивів, розчинника забезпечити підвищення виходу цільового продукту, його товарної якості, технологічності, економічності, посилення біологічної активності одержаної сполуки.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб одержання фенантролінового комплексу солі срібла загальної формули:



де $\text{X}=\text{NO}_3$ (1a), ClO_4 (1b), OCOCF_3 (1c), phen-salicylate (о-фенантролін-саліцилатний аніон) (1d), шляхом реакції розчину похідного фенантроліну з розчином сполуки срібла.

Згідно з корисною моделлю, що як розчин похідного фенантроліну використовують розчин о-фенантроліну, як розчин сполуки срібла використовують розчин солі срібла, як розчинник використовують ацетонітрил.

Ще однією відмінністю способу, що заявляється, є те, що як сіль срібла використовують сіль, вибрану з ряду: нітрат срібла, перхлорат срібла, трифторацетат срібла, саліцилат срібла.

Відмінністю способу, що заявляється, є також те, що в реакційній суміші на нітрат срібла діють розчином солі лужного металу.

Недоліком відомого найближчого аналога є недостатньо високий вихід кінцевого продукту. Заміна ж реагентів та реакційного середовища неочікувано сприяли підвищенню виходу цільових продуктів з 89 % (відомий спосіб) до 90-100 %.

Ще одним недоліком відомого найближчого аналога є нетоварна якість та зниження біологічної активності одержаного цільового продукту через потемніння (утворення металевого срібла), що пояснюється наявністю води в реакційному середовищі, яка буде спричиняти зниження біологічної активності.

Нетехнологічність відомої методики також обумовлена наявністю води в реакційному середовищі, бо доводиться додавати стадію сушки продукту від води. Реакції за заявленим способом одержання фенантролінових комплексів солей срібла проводять в органічному розчиннику ацетонітрилі без додавання води. Тому технологічність пропонованої методики підвищується.

Заявлений спосіб є більш економічним порівняно з відомим, оскільки вихідна сполука о-фенантролін і всі реагенти є доступними товарними хімічними реактивами на відміну від рідкісного (нетоварного) 2,9-диметил-1,10-фенантроліну, застосовуваного за відомим способом.

Одержуваний комплекс проявляє високу біологічну активність, а саме антибактеріальну та протигрибкову, що повністю важко пояснити з наукової точки зору. Механізм антимікробної дії сполук 1a-d не вивчався, але можна передбачити багатоканальну дію, схожу на дію інших сполук срібла, яка полягає у взаємодії з цистеїном ензимів мікроорганізмів, відповідальних за синтез клітинних мембран, які в результаті дії препаратів срібла втрачають цілісність, що призводить до пошкодження ДНК, інгібування синтезу протеїнів, генерації реактивних кисневих сполук.

Вища антибактеріальна активність одержуваного фенантролінового комплексу солі срібла представлена даними табл. 1, з яких видно на прикладах сполук, що 1a-d активні на культурах *E. coli*, *S. aureus* (MIC 7,8 мкг/мл) і *M. luteum* (MIC 3,9-7,8 мкг/мл). Їхня активність перевищує також активність відомого антисептичного препарату 1-цетилпіридиній хлориду (CtPyCl). Слід зазначити, що підвищеній біологічній активності сполуки тут і далі відповідають найменші значення MIC (мінімальної інгібуючої концентрації), MBC (мінімальної бактерицидної концентрації) та MFC (мінімальної фунгіцидної концентрації).

Таблиця 1

Показники мінімальної бактерицидної концентрації (MBC) і мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) сполук 1a-d методом серійних розведень

Код сполуки	Культури бактерій					
	Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Mycobacterium luteum	
	MIC, мкг/мл	MBC, мкг/мл	MIC, мкг/мл	MBC, мкг/мл	MIC, мкг/мл	MBC, мкг/мл
1a	7,8	15,6	7,8	15,6	3,9	7,8
1b	7,8	15,6	7,8	15,6	3,9	7,8
1c	15,6	31,2	7,8	15,6	7,8	15,6
1d	15,6	31,2	7,8	15,6	3,9	7,8
CtPyCl	31,2	125	3,9	7,8	7,8	15,6

Таблиця 2

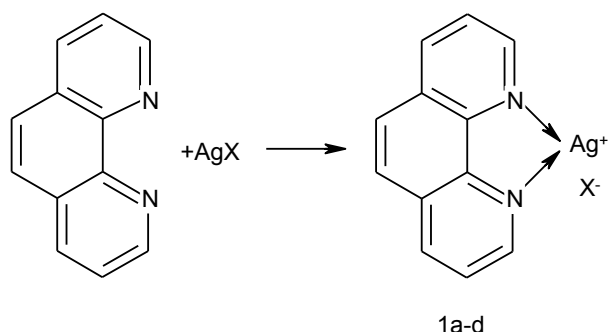
Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (MFC) і мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) сполук 1a-d методом серійних розведень

Код сполуки	Культури грибів			
	Candida tenuis		Aspergillus niger	
	MIC, мкг/мл	MFC, мкг/мл	MIC, мкг/мл	MFC, мкг/мл
1a	1,9	3,9	0,9	1,9
1b	<0,9	0,9	7,8	15,6
1c	0,9	1,9	15,6	31,2
1d	3,9	7,8	15,6	31,2
Flu	3,9	31,2	250,0	*
CtPyCl	3,9	7,8	7,8	62,5

* Для флуконазолу згідно з [57] MIC 3,12 мкг/мл (*C. albicans*), 3,12 мкг/мл (*C. tropicalis*)

За даними табл. 2 протигрибкова активність 1a-d перевищує активність відомих фунгіцидних препаратів. На культурі *C. tenuis* активність сполуки 1a-d суттєво перевищує (MIC $\leq$ 0,9-3,9 мкг/мл, MFC 0,9-7,8 мкг/мл) активність відомого протигрибкового препарату флуконазолу Flu (MIC 3,9 мкг/мл, MFC 31,2 мкг/мл), активність сполук 1a-c (MIC $\leq$ 0,9-1,9 мкг/мл, MFC 0,9-3,9 мкг/мл) перевищує також активність антисептичного препарату цетилпіридиній хлориду CtPyCl (MIC 3,9 мкг/мл, MFC 7,8 мкг/мл), а активність сполуки 1d знаходиться на рівні цетилпіридиній хлориду CtPyCl. До того ж флуконазол Flu малоактивний на культурі *A. niger* (MIC 250 мкг/мл), а цетилпіридиній хлорид на цій культурі має гіршу фунгіцидну активність (MFC 62,5 мкг/мл) за сполуку, яку одержують за способом, що заявляється.

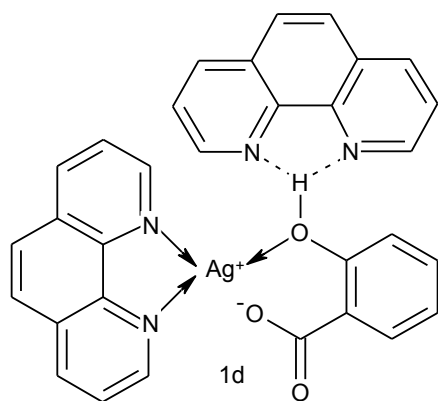
Запропонований спосіб одержання фенантролінового комплексу солі срібла здійснюють легко з доступних вихідних сполук за наведеною схемою:



де X=NO₃ (1a), ClO₄ (1b), OCOCF₃ (1c), phen-salicylate (о-фенантролін-саліцилатний аніон) (1d)

Схема реакції одержання фенантролінового комплексу солі срібла 1a-d

Причому згідно зі схемою реакції наявність у складі одержуваного комплексу солі срібла 1d замісника о-фенантролін-саліцилатного аніона відповідає структурі з двома о-фенантроліновими ядрами відповідно до формули:



Наводимо загальну методику одержання фенантролінового комплексу солі срібла, за способом, що заявляється.

В лабораторному реакторі до розчину солі срібла, вибраної з ряду: нітрат срібла, перхлорат срібла, трифторацетат срібла, саліцилат срібла, в ацетонітрилі додають при перемішуванні розчин о-фенантроліну в ацетонітрилі (приклади 1-4). Для попереднього отримання в розчині перхлорату срібла до розчину нітрату срібла в реакційній суміші додають розчин перхлорату натрію (приклад 2), а для попереднього отримання в розчині трифторацетату і саліцилату срібла до розчину нітрату срібла в реакційній суміші додають твердий карбонат калію та відповідну кислоту (трифтороцтову чи саліцилову) (приклади 3 і 4). Далі перемішують реакційну суміш від 0,5 до 2 год. Цільовий продукт осаджують і виділяють загально прийнятими методами.

Наводимо приклади одержання фенантролінового комплексу солі срібла відповідно до корисної моделі.

Сpektри ¹H ЯМР (400 МГц) та спектри ¹³C ЯМР (100 МГц) знімали на спектрометрі Bruker Avance II 400 з використанням стандарту Me₄Si (δ 0,00). Позначення в спектрах ЯМР: с - синглет, д - дублет, м - мультиплет.

Приклад 1. Одержання (о-фенантролін)срібла нітрату (1a). До розчину нітрату срібла (0,170 г, 1,0 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу додають при перемішуванні розчин о-фенантроліну (0,180 г, 1,0 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу, продовжують перемішування впродовж 2 год. Осад, що утворився (0,32 г), відфільтровують, промивають 2 мл ацетонітрилу та сушать. З маточного розчину випаровуванням виділяють додаткову порцію цільової сполуки (0,03 г). Загальний вихід комплексу 1a 0,35 г (100 %). Розраховано для $C_{12}H_8AgN_3O_3$, %: C 41,17; H 2,30; N 12,00. Знайдено, %: C 41,27; H 2,39; N 11,92. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 8,01 (s, 2H, $CH^{3,8}$, phen), 8,21 (s, 2H, $CH^{5,6}$, phen), 8,78 (s, 2H, $CH^{4,7}$, phen), 9,15 (s, 2H, $CH^{2,9}$, phen). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 125,00 ($C^{3,8}$), 127,23 ($C^{5,6}$), 129,00 (ipso-CC), 138,53 ($C^{4,7}$), 141,85 (ipso-CN), 151,37 ($C^{2,9}$).

Приклад 2. Одержання (о-фенантролін)срібла перхлорату (1b). До розчину нітрату срібла (0,170 г, 1,0 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу додають при перемішуванні розчин перхлорату натрію (0,183 г, 1,5 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу. Осад нітрату натрію після 30 хв. перемішування відфільтровують та промивають 2 мл ацетонітрилу. До маточного розчину додають розчин о-фенантроліну (0,180 г, 1,0 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу. Осад 1b, що утворився, відфільтровують, промивають 2 мл ацетонітрилу та сушать. Вихід комплексу 1b 0,38 г (98 %). Розраховано для $C_{12}H_9AgClN_2O_4$, %: C 37,19; H 2,08; Cl 9,15; N 7,23. Знайдено, %: C 37,29; H 2,01; Cl 9,11; N 7,34. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 8,05 (s, 2H, $CH^{3,8}$, phen), 8,25 (s, 2H, $CH^{5,6}$, phen), 8,81 (s, 2H, $CH^{4,7}$, phen), 9,20 (s, 2H, $CH^{2,9}$, phen). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 124,99 ($C^{3,8}$), 127,22 ($C^{5,6}$), 129,00 (ipso-CC), 138,50 ($C^{4,7}$), 141,90 (ipso-CN), 151,38 ($C^{2,9}$).

Приклад 3. Одержання (о-фенантролін)срібла трифторацетату (1c). До розчину нітрату срібла (0,170 г, 1,0 ммоль) в 2 мл ацетонітрилу додають сухий карбонат калію (1,38 г, 10,0 ммоль), перемішують впродовж 0,5 год, далі по краплях при перемішуванні додають трифтороцтову кислоту (0,456 г, 4,0 ммоль) і перемішування продовжують впродовж 1 год. Потім до реакційної суміші додають розчин о-фенантроліну (0,180 г, 1,0 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) і перемішують впродовж 1 год. Реакційну суміш нагрівають до кипіння розчинника, фільтрують. Осад екстрагують двічі киплячим ацетонітрилом і об'єднаний екстракт випаровують досуха. Вихід комплексу 1c 0,38 г (95 %). Розраховано для $C_{14}H_8AgF_3N_2O_2$, %: C 41,92; H 2,01; N 6,98. Знайдено, %: C 41,83; H 2,04; N 6,95. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 7,98 (s, 2H, $CH^{3,8}$, phen), 8,18 (s, 2H, $CH^{5,6}$, phen), 8,74 (s, 2H, $CH^{4,7}$, phen), 9,14 (s, 2H, $CH^{2,9}$, phen). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 124,17 (CF_3), 124,80 ($C^{3,8}$, phen), 127,08 ($C^{5,6}$, phen), 128,84 (ipso-CC, phen), 138,35 ($C^{4,7}$, phen), 141,63 (ipso-CN, phen), 151,26 ($C^{2,9}$, phen), 157,65, 157,95 (CO_2).

Приклад 4. Одержання (о-фенантролін)срібла (о-фенантролін)саліцилату (1d). До розчину саліцилової кислоти (0,2 г, 1,45 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додають розчин нітрату срібла (0,247 г, 1,45 ммоль) та сухий карбонат калію (0,8 г, 5,8 ммоль), перемішують впродовж 30 хв, додають о-фенантролін (0,52 г, 2,9 ммоль) та перемішують впродовж 2 год. Реакційну суміш нагрівають до кипіння розчинника, фільтрують. Осад екстрагують двічі киплячим ацетонітрилом і об'єднаний екстракт випаровують досуха. Вихід комплексу 1d 0,88 г (90 %). Розраховано для $C_{31}H_{21}AgN_4O_3$, %: C 61,50; H 3,50; N 9,25. Знайдено, %: C 61,47; H 3,54; N 9,32. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 6,59 (s, 2H, $C^{4,5}H$, sal), 7,10 (s, 1H, C^3H , sal), 7,70 (s, 1H, C^6H , sal), 7,95 (s, 4H, $C^{3,8}H$, phen), 8,14 (s, 4H, $C^{5,6}H$, phen), 8,70 (s, 4H, $C^{4,7}H$, phen), 9,12 (s, 4H, $C^{2,9}H$, phen). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , ppm: 115,74 (C^3 -sal), 120,50 (C^5 -sal), 124,76, 127,07, 128,84, 129,91 (phen), 131,22 (C^6 , sal), 138,26 (phen), 141,86 ($C^{4,7}$, phen), 151,20 ($C^{2,9}$, phen), 162,91 (C^2 -sal), 171,38 (CO_2).

Джерела інформації:

1. Silver Compounds. Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. 22. Fourth Ed. Exec. Ed. J. I. Kroschwitz. New York: John Wiley and Sons, 1997.
2. S. Roland, C. Jolival, T. Cresteil, L. Eloy, P. Bouhours, A. Hequet, V. Mansuy, C. Vanucci, J.-M. Paris, Investigation of a Series of Silver-N-Heterocyclic Carbenes as Antibacterial Agents: Activity, Synergistic Effects, and Cytotoxicity, Chem. Eur. J. 17 (2011) 1442-1446, <https://doi.org/10.1002/chem.201002812>
3. R. P. Cooney, M. W. Howard, M. R. Mahoney, T. P. Mernach. Chemical reactivity and surface-enhanced raman scattering. Chem. Phys. Lett. 79 (1981) 3, 459-464.
4. S. Y. Hussaini, R. A. Haque, M. R. Razali, Recent progress in silver(I)-, gold(I)/(III) and palladium (II) N-heterocyclic carbene complexes: A review towards biological perspectives, J. Organomet. Chem. 882 (2019) 96-111, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.01.003>;
5. L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry, Dalton Trans. 42 (2013) 3269-3284, <https://doi.org/10.1039/c2dt32617e>
6. S. Aher, A. Das, P. Muskawar, J. Osborne, P. Bhagat. Silver (I) complexes of imidazolium based N-heterocyclic carbenes for antibacterial applications. J. Mol. Liq. 231 (2017) 396-403.
7. Kascatan-Nebioglu, A. Melaiye, K. Hindi, S. Durmus, M. J. Panzner, L. A. Hogue, R. J. Mallett, Christine E. Hovis, M. Coughenour, S. D. Crosby, A. Milsted, D. L. Ely, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, Investigation of a Series of Silver-N-Heterocyclic Carbenes as Antibacterial Agents: Activity,

Synergistic Effects, and Cytotoxicity, J. Med. Chem. 49 (2006) 6811-6818, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.019>.

8. K. M. Hindi, T. J. Siciliano, S. Durmus, M. J. Panzner, D. A. Medvetz, D. V. Reddy, L. A. Hogue, C. E. Hovis, J. K. Hilliard, R. J. Mallet, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, Synthesis, Stability, and Antimicrobial Studies of Electronically Tuned Silver Acetate N-Heterocyclic Carbenes, J. Med. Chem. 51 (2008) 1577-1583, <https://doi.org/10.1021/jm0708679>.

9. A. I. Popov, J. C. Marshall, F. B. Stute, W. B. Person. Studies on the Chemistry of Halogens and of Polyhalides. XXI. Halogen Complexes of 4,4'-Bipyridine and the Infrared Spectra of Pyridine Complexes. J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 3586-3590.

10. J. R. Hall, R. A. Plowman, H. S. Prest. Coordination compounds of substituted 1,10-phenanthrolines and related dipyridyls. VIII. Complexes of silver and 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline. Aust. J. Chem., 18 (1965) 1345-1349.