

УДК 547.79

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТАЛОКАРБЕНОВИХ СПОЛУК РЯДУ ТРИАЗОЛІВ

Н.В.Глиняна, В.Ш.Саберов, А.В.Книшевицький, М.І.Короткіх, О.П.Швайка,
О.С.Папаяніна, 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

* Національний університет «Львівська політехніка»

Ключові слова: металокарбенові сполуки; антимікробна активність

Синтезовано металокарбенові сполуки ряду [1,2,4] та [1,2,3]триазолів для вивчення їх антимікробної активності. Монокарбенові комплекси паладію (9a) та міді(I) (9b, 12, 15), біскарбенові комплекси паладію (4a) та міді(I) (4b, 14), карбеноїдний комплекс кобальту (5) отримані взаємодією стабільних карбенів з солями перехідних металів або аналогічними *in situ* реакціями. Проміжні стерично ускладнені карбени [1,2,4]триазол-5-ілідени 3a-c виділені в індивідуальному стані. Проміжний в синтезі мезоіонних комплексів 9a,b 1-адамантил-4-феніл-[1,2,3]триазол синтезовано реакцією [3+2]-циклоприсоединення 1-адамантилазиду до фенілацетилену в присутності біскарбенового комплексу йодиду міді(I) 14. У спектрах ЯМР ¹³C комплексів характерними є сигнали карбеноїдних атомів вуглецю в області 165-203 м.ч. Виявлено високу антимікробну активність комплексів 5, 12, що для сполуки 12 відповідає мінімальній бактеріостатичній концентрації (МБсК) 15,6 мкг/мл, мінімальній бактерицидній концентрації (МБцК) 31,2 мкг/мл (*M. luteum*) та МБсК 31,2 мкг/мл, МБцК 62,5 мкг/мл (*S. aureus*). Для карбеноїдного комплексу кобальту 5 знайдено найвищу активність у дослідженому ряду (МБсК 15,6 мкг/мл, МБцК 31,2 мкг/мл на тест-культурі *M. luteum* та мінімальну фунгістатичну концентрацію 7,8 мкг/мл, мінімальну фунгіцидну концентрацію 31,2 мкг/мл на тест-культурі *C. tenuis*).

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF METALCARBENE COMPOUNDS OF THE TRIAZOLE SERIES

N.V.Glinyana, V.Sh.Saberov, A.V.Knishevitsky, N.I.Korotkikh, O.P.Shvaika, O.S.Papayanina, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets, V.I.Lubnets, V.P.Novikov

Key words: metallocarbene compounds; antimicrobial activity

Metallocarbene compounds of a series of [1,2,4] and [1,2,3]triazoles have been synthesized to study their antimicrobial activity. Monocarbene complexes of palladium (9a) and copper(I) (9b, 12, 15), biscarbene complexes of palladium (4a) and copper(I) (4b, 14), a carbenoid complex of cobalt (5) have been synthesized by the direct interaction of stable carbenes with transition metal salts or by analogous *in situ* reactions. The intermediate sterically hindered carbenes – [1,2,4]triazol-5-ylidenes 3a-c have been isolated in the individual state. Being intermediate in the synthesis of mesoionic complexes 9a,b 1-adamantyl-4-phenyl-[1,2,3]triazole has been synthesized by [3+2]-cycloaddition of 1-adamantylazide to phenylacetylene in the presence of the biscarbene complex of copper(I) iodide 14. Characteristic signals of the carbenoid carbon atoms are detected in the ¹³C NMR spectra of complexes in the range of 165-203 ppm. A high antimicrobial activity has been found for complexes 5, 12; for compound 12 it corresponds to the minimal bacteriostatic concentration (MBsC) 15.6 mg/mL, the minimal bactericidal concentration (MBcC) 31.2 mg/mL (*M. luteum*), and MBsC 31.2 mg/mL, MBcC 62.5 mg/mL (*S. aureus*). The highest activity in the series studied is observed for the carbenoid complex of cobalt (5) on the test-culture of *M. luteum* (MBsC 15.6 mg/mL and MBcC 31.2 mg/mL), and on the test-culture of *C. tenuis* (the minimal fungistatic concentration is 7.8 mg/mL and the minimal fungicidal concentration is 31.2 mg/mL).

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТАЛЛОКАРБЕНОВИХ СОЄДИНЕНЬ РЯДУ ТРИАЗОЛІВ

Н.В.Глиняна, В.Ш.Саберов, А.В.Книшевицький, М.І.Короткіх, О.П.Швайка, О.С.Папаяніна, О.З.Комаровська-Порохнявець, В.І.Лубенець, В.П.Новіков

Ключевые слова: металлокарбеновые соединения; антимикробная активность

Синтезированы металлокарбеновые комплексы ряда [1,2,4] и [1,2,3]триазолов для изучения их антимикробной активности. Монокарбеновые комплексы палладия (9a) и меди(I) (9b, 12, 15) и бискарбеновые комплексы палладия (4a) и меди(I) (4b, 14), карбеноидный комплекс кобальта (5) получены прямым взаимодействием стабильных карбенов с солями переходных металлов или аналогичными *in situ* реакциями. Промежуточные стерически затрудненные карбены – [1,2,4]триазол-5-илидены 3a-c выделены в индивидуальном состоянии. Промежуточный в синтезе мезоионных комплексов 9a,b 1-адамантил-4-феніл-[1,2,3]триазол синтезировали реакцией [3+2]-циклоприсоединения 1-адамантилазида к фенілацетилену в присутствии бискарбенового комплекса йодида меди(I) 14. В спектрах ЯМР ¹³C комплексов характерны сигналы карбеноидных атомов углерода в области 165-203 м.д. Обнаружена высокая антимикробная активность комплексов 5, 12, что для соединения 12 соответствует минимальной бактериостатической концентрации (МБсК) 15,6 мкг/мл, минимальной бактерицидной концентрации (МБцК) 31,2 мкг/мл (*M. luteum*) и МБсК 31,2 мкг/мл, МБцК 62,5 мкг/мл (*S. aureus*). Для карбеноидного комплекса кобальта 5 зафиксирована наивысшая активность в исследованном ряду (МБсК 15,6 мкг/мл, МБцК 31,2 мкг/мл на тест-культуре *M. luteum* и минимальная фунгиостатическая концентрация 7,8 мкг/мл, минимальная фунгицидная концентрация 31,2 мкг/мл тест-культуре *C. tenuis*).

Останнім часом вивчення антимікробної та протипухлинної дії карбенових комплексів перехідних металів привело до виявлення ряду високоактивних сполук [1-11]. Деякі з них мають активність, близьку до відомих антимікробних і протипухлинних сполук [11]. Нами раніше були виявлені антимікробні властивості карбенових комплексів срібла імідазольного і [1,2,4]триазольного ряду [1]. В роботі [2] вивчено антимікробну дію деяких карбенових комплексів міді(I). Протипухлинну активність виявлено серед карбенових комплексів паладію [7].

Робота присвячена синтезу та вивченню антимікробних властивостей ряду карбенових **4a,b**, **12**, **14**, **15** і мезоіонних комплексів паладію та міді(I) **9a,b**, карбеноїдного комплексу кобальту **5**, серед яких є як стерично ускладнені **4a**, **5**, **12**, так і відкриті **14**, **15** структури (схеми 1-4). Всі

досліджувані сполуки мають у молекулах карбеноїдні або карбаніонні центри рядів [1,2,4]триазолу та [1,2,3]триазолу, які при певних умовах здатні генерувати карбени або мезоіони.

Карбенові комплекси **4a,b**, **12**, мезоіонні комплекси **9a,b** і карбеноїдний комплекс **5** синтезовано взаємодією стабільних карбенів або мезоіонів і відповідних солей металів в тетрагідрофурані або суміші тетрагідрофурану з невеликою домішкою диметилсульфоксиду (комплекс **5** у присутності вологи) (схеми 1-3) або реакціями *in situ* генерованих карбенів (з відповідних органічних солей і *трет*-бутоксиду калію) з йодидом міді(I) в суміші тетрагідрофурану з невеликою кількістю диметилсульфоксиду (комплекси **14**, **15**) (схема 4).

Склад усіх досліджуваних сполук **4a,b**, **5**, **9a,b**, **12**, **15** підтверджено методом елементного ана-

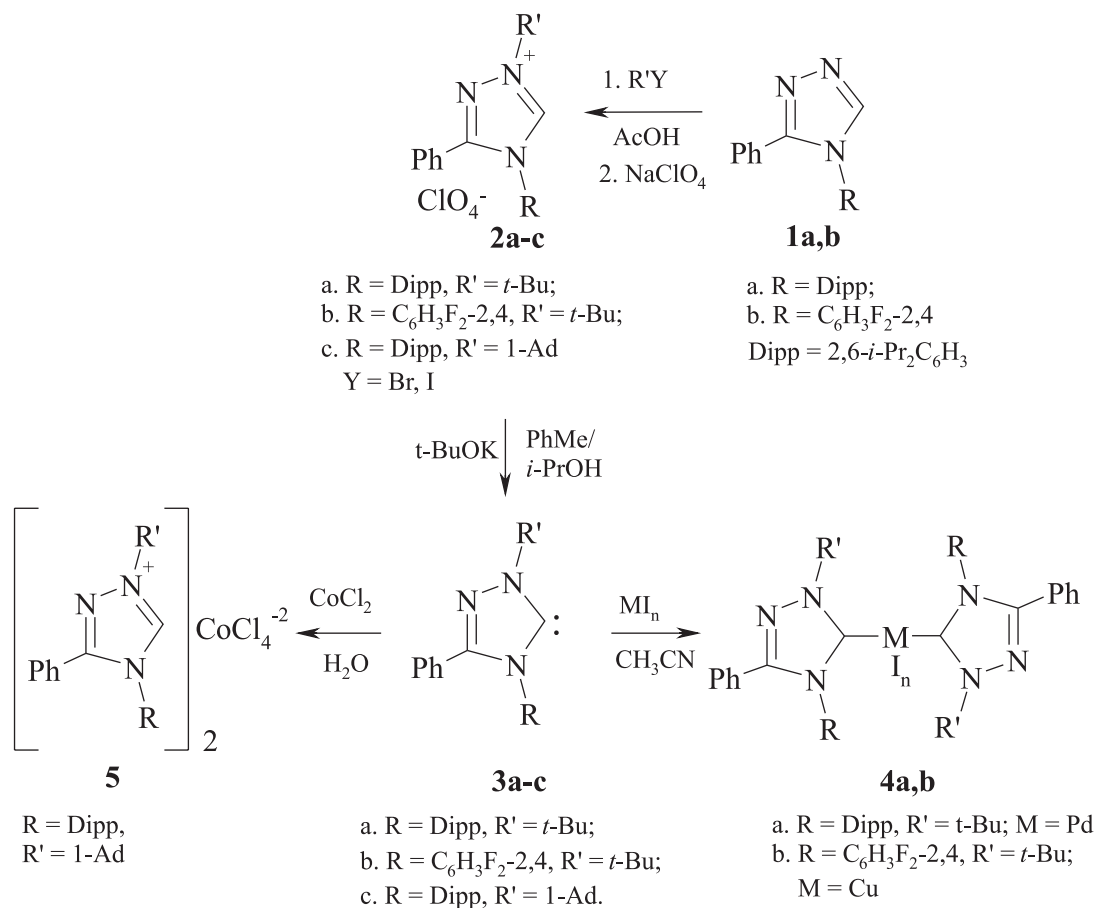


Схема 1

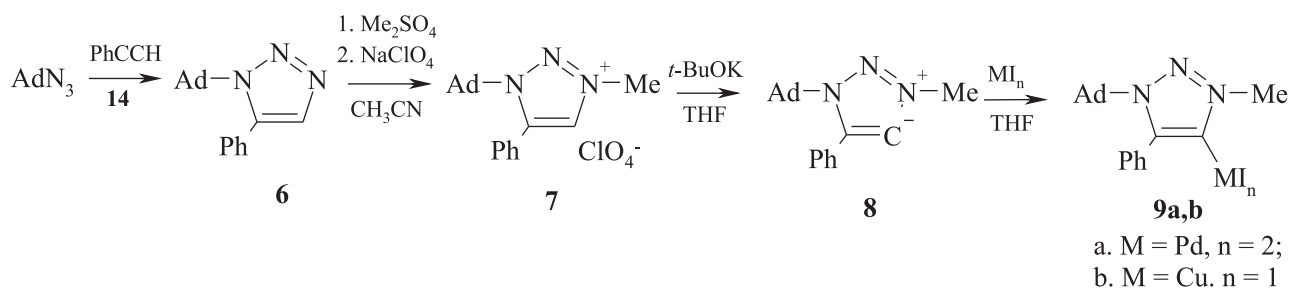


Схема 2

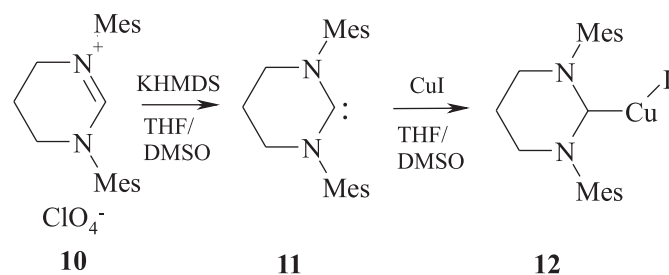


Схема 3

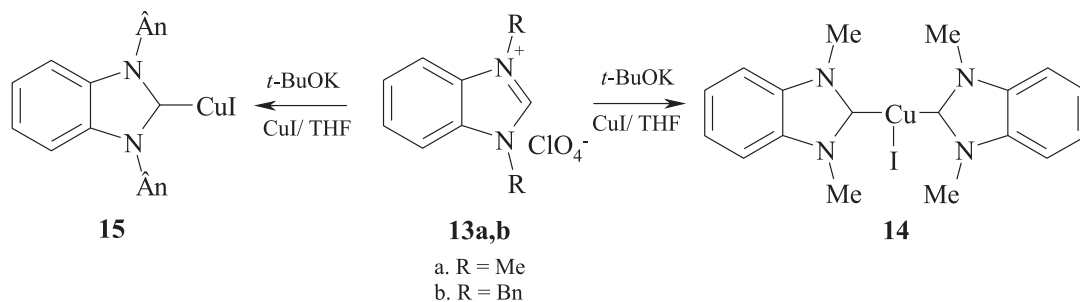


Схема 4

лізу. Спектральні та інші характеристики комплексу **14** описані в роботі [12].

У спектрах ЯМР ^1H проміжних триазолів **1a,b** типовими є сигнали мезо-СН-протонів з δ 8,8-8,9 м.ч., які в спектрах триазолієвих солей **2a-c** виявляються в слабшому полі (δ 10,7-10,9 м.ч.). У спектрах ЯМР ^{13}C карбенів **3a-c** сигнали карбенових атомів вуглецю спостерігаються в області δ 210,7-212,7 м.ч.

Сигнали карбеноїдного атома вуглецю в спектрах ЯМР ^{13}C комплексів міді **4 a,b, 9a,b, 12, 15** зміщені по відношенню до карбенових у сильне поле (δ 165,5-202,8 м.ч.).

В табл. 1 наведені основні результати досліджень антимікробної активності сполук **4a,b, 5, 9a,b, 12, 14, 15** методом дифузії речовини в агар (із застосуванням лунок) на твердому поживно-

Таблиця 1

Фунгістатична та бактеріостатична активність синтезованих прекарбенових та металокарбенових сполук за методом дифузії речовини в агар (n=3)

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>
4a	0,5	0	0	10,7±0,2	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4b	0,5	0	0	12,4±0,2	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
5	0,5	0	20,0±0,4	27,0±0,5	17,3±0,3	0
	0,1	0	0	10,0±0,2	0	0
9a	0,5	0	0	10,6±0,2	7,0±0,1	0
	0,1	0	0	0	0	0
9b	0,5	10,5±0,2	19,6±0,3	15,3±0,3	0	0
	0,1	0	11,0±0,2	0	0	0
12	0,5	0	8,0±0,2	25,4±0,5	0	0
	0,1	0	0	15,0±0,3	0	0
14	0,5	10,5±0,2	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
15	0,5	0	0	13,0±0,2	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
ЦПХ**	0,5	0	0	14,4±0,3	0	10,0±0,2
	0,1	0	0	12,0±0,2	0	7,0±0,1

* – Статистично вірогідний результат відносно контролю ($p \leq 0,05$); ** – 1-цетилпіридинію хлорид.

Таблиця 2

Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) і мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБсК) сполук методом серійних розведень

Сполука	Культури бактерій					
	Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Mycobacterium luteum	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл
4a	+	+	+	+	31,2	62,5
4b	+	+	500,0	*	125,0	500,0
5	500,0	*	31,2	62,5	7,8	15,6
9a	+	+	125,0	250,0	62,5	125,0
9b	250,0	*	125,0	250,0	125,0	250,0
12	+	+	62,5	125,0	15,6	31,2
14	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	250,0	500,0
ЦПХ	31,2	125	3,9	7,8	7,8	15,6

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

му середовищі, в табл. 2 – результати визначення мінімальної бактеріостатичної (МБсК) і бактерицидної (МБцК) концентрацій, в табл. 3 – показники мінімальних фунгістатичної (МФсК) та фунгіцидної (МФцК) концентрацій.

За допомогою методу дифузії речовин в агар проведено первинне дослідження із визначення біоактивності досліджуваних карбенових комплексів на тест-культурах мікроорганізмів, в результаті чого встановлено, що ці сполуки мають як фунгістатичні, так і бактеріостатичні властивості.

Зокрема, виявлено, що досліджувані речовини проявляють бактеріостатичні властивості щодо грамположитивних культур бактерій *S. aureus* і *M. luteum*. Найвищі показники виявлені для сполук **12** і **5**, які затримують ріст культури *M. luteum* в зоні відповідно 25,4 і 27,0 мм при концентрації 0,5% та 15,0 і 10,0 мм в концентрації 0,1%. Сполука **5** в концентрації 0,5% інгібувала ріст *S. aureus* в зоні 20,0 мм.

Грамотрикативна бактерія *E. coli* є резистентною до дії більшості досліджуваних карбенових комплексів, що свідчить про вибіркову активність цих речовин на грамположитивні та грамнегативні бактерії.

По відношенню до референс-препарату 1-цетилпіридинію хлориду (ЦПХ) спостерігається вища активність сполуки **12** на культурах *S. aureus* та *M. luteum*, сполуки **5** на культурах *S. aureus*, *M. luteum* та *C. tenuis*, сполуки **9b** на культурах *E. coli* та *S. aureus*.

З метою встановлення кількісних показників фунгіцидної та бактерицидної активності досліджувані речовини протестували за допомогою методу серійних розведень (табл. 2, 3).

Було знайдено, що серед вивчених сполук найбільшою антибактеріальною активністю володіли карбенові комплекси **4a**, **5** і **12** на культурі *M. luteum* (МБсК 7,8-62,5 мкг/мл; МБцК 15,6-62,5 мкг/мл). Культура *S. aureus* виявилася помірно чутливою до дії сполук **9a, b** і **12** та високочутливою до карбеноїдного комплексу **5**. При цьому підтвердилася низька активність досліджуваних сполук проти *E. Coli*, і лише для сполук **9b** і **5** встановлені бактеріостатичні концентрації (МБсК 250-500 мкг/мл) по відношенню до цієї грамнегативної бактерії.

Дані табл. 3 ілюструють протигрибкові властивості досліджуваних речовин і свідчать про низьку фунгістатичну та фунгіцидну дію карбенового

Таблиця 3

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

Сполука	Культури грибів			
	Candida tenuis		Aspergillus niger	
	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
4a	125,0	250,0	+	+
4b	31,2	125,0	+	+
5	15,6	31,2	125,0	*
9a	125,0	250,0	+	+
9b	62,5	125,0	500,0	*
12	7,8	31,2	125,0	*
14	250,0	500,0	500,0	*
15	125,0	250,0	500,0	*
ЦПХ	3,9	7,8	7,8	62,5

комплексу **4a** та комплексів йодиду міді (I) **14**, **15** (МФСК 125-250 мкг/мл; МФЦК 250-500 мкг/мл). Проте найвищі показники має піримідиніліденовий комплекс **12** (МФСК 7,8 мкг/мл; МФЦК 31,2 мкг/мл), і дещо меншу протигрибкову активність виявив карбеноїдний комплекс кобальту **5** (МФСК 15,6 мкг/мл; МФЦК 31,2 мкг/мл) на дріжджовій культурі *S. tenuis*. Цвільовий гриб *A. niger* є малочутливим до дії вказаної групи комплексів **5**, **9b**, **12** (МФСК не нижче 125 мкг/мл) і виявився резистентним до досліджуваних сполук.

Активність сполук **5** і **12** виявилася близькою до активності ЦПХ за показниками МБСК, МБЦК на культурі *M. luteum* та МФСК, МФЦК на культурі *S. tenuis*.

Експериментальна частина

Розчинники висушені стандартними методами перед використанням. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C знімали на спектрометрі Bruker Avance II (400 МГц) (робоча частота 400 МГц для спектрів ЯМР ^1H , 100 МГц для спектрів ЯМР ^{13}C) при кімнатній температурі відносно тетраметилсилану або гексаметилдисилоксану в розчині 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонату (DSS) у твердому стані. Хроматографування в тонкому шарі проводили на силікагелі «Silufol» (Чехія), елюент – суміш хлороформ-метанол, 10 : 1. Проявник – пари йоду.

4-(2,6-Діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол (1a). Одержували згідно з модифікованою методикою роботи [13] шляхом рециклізації 6,0 г (0,04 Моль) 2-феніл-[1,3,4]оксадіазолу з 7,08 г (0,04 Моль) 2,6-діізопропіланіліну в присутності 2,5 мл (0,04 Моль) трифлуороцтової кислоти у 4 мл о-дихлоробензену при 190°C протягом 12 год. Олієподібний продукт промивали 5-6 разів 10 мл петролейного етеру. Далі до утвореної маси додавали 10% водний розчин гідроксиду калію. Кристалічний осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, потім сумішшю петролейний етер – пропан-2-ол (3:1) і петролейним етером, сушили. Вихід – 6,05 г (50%). Т. пл. – 83-85°C (бензен). Знайдено, %: С 78,68; Н 7,43; N 13,89. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3$. Обчислено, %: С 78,65; Н 7,59; N 13,76.

В CDCl_3 продукт є сумішшю поворотних ізомерів (співвідношення приблизно 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1 форма – 0,90 (д, 6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 1,10 (д, 6H, CH_3C , J 6,8 Гц) (*i*-Pr), 2,37 (кв., 2H, CH_2 , J 6,8 Гц), 8,10 (с, 1H, C^5HN); 2 форма – 1,19 (д, 12H, CH_3C , *i*-Pr), 3,02 (кв, 2H, CH_2 , J 6,8 Гц); 8,30 (с, 1H, C^5HN); загальне для обох форм: 7,20-7,37 (м, 12H, Ar), 7,45 (д, 3H, Ar, J 7,6 Hz), 7,51 (дд, 1H, Ar, J 7,6 Hz).

В $\text{DMSO}-d_6$ спостерігається лише одна форма. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 0,87 д (6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 1,09 д (6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 2,24 кв (2H, CH_2 , J 6,8 Гц), 7,37 м (8H, Ar), 7,58 дд (1H, Ar, J 8,0 Гц), 8,88 с (1H, CHN).

ці, отриманій за методикою роботи [15], де аналогічна реакція проводилася в іонних рідинах, а кінцевий продукт виділявся колонковою хроматографією (вихід не наведено). Т. пл. – 114-115°C.

3-Феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол (1b). Отримано згідно з методикою роботи [13] при взаємодії еквівалентних кількостей 2-феніл-[1,3,4]оксадіазолу та 2,4-дифлуороаніліну в присутності еквівалентної кількості трифлуороцтової кислоти. Вихід – 41%. Т. пл. – 131°C (диметилформамід). Знайдено, %: С 65,30; Н 3,72; F 14,64; N 16,34. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3$. Обчислено, %: С 65,37; Н 3,53; F 14,77; N 16,33. Мас-спектр (APCI) m/z : Обчислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3$ ($\text{M}-\text{H}^+$) 258. Знайдено: 258. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7,33-7,82 м (8H, Ar), 8,91 с (1H, CHN).

Трет-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолію перхлорат (2a). Суміш 6 г (0,04 Моль) йодиду натрію та 4,7 мл (0,06 Моль) трет-бутилхлориду в 6 мл оцтової кислоти кип'ятили протягом 1,5 год. Потім додавали 4 г (0,013 Моль) 4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолу **1a** та кип'ятили впродовж 21 год. До отриманої маси додавали 20 мл води і сульфат натрію до знебарвлення розчину. Потім розводили суміш водою (0,5 л), додавали 3 г активованого вугілля, нагрівали до кипіння та фільтрували. До отриманого розчину йодиду триазолію додавали 1,9 г (0,016 Моль) перхлорату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали пропан-2-олом і етером, сушили. Перекристалізація отриманого триазолію перхлорату **2a** проводилася з етилцелозольву або води. Вихід – 2,65 г (44%). Т. пл. > 300°C (етилцелозольв). Знайдено, %: С 62,53; Н 7,03; Cl 7,56; N 9,28. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 62,40; Н 6,98; Cl 7,67; N 9,10. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 0,90 д (6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 1,16 д (6H, CH_3C , J 6,4 Гц), 1,81 с (3H, CH_3C), 2,40 кв (2H, CH_2 , J 6,8 Гц), 7,44 д (2H, Ar, J 7,6 Гц), 7,51 д (2H, Ar, J 8,0 Гц), 7,63 дд (1H, Ar, J 7,6 Гц), 7,73 дд (1H, Ar, J 7,6 Гц), 10,91 с (1H, CHN).

1-Трет-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазолію перхлорат (2b). Отримано аналогічно методиці роботи [14] з трет-бутилйодиду та 3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазолу **1b** в оцтовій кислоті. Вихід – 95%. Т. пл. – 115-116°C (етилцелозольв). Знайдено, %: С 52,36; Н 4,42; Cl 8,49; F 9,33; N 10,10. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 52,25; Н 4,38; Cl 8,57; F 9,18; N 10,15. Мас-спектр (APCI) m/z : Обчислено для $(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3)^+$ ($\text{M}-\text{H}^+$) 314. Знайдено: 314. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,76 с (9H, CH_3C), 7,52 – 8,07 м (8H, Ar), 10,71 с (1H, CHN).

1-(1-Адамантил)-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолію перхлорат (2c). Синтезували подібно до солі **2a** з 3,6 г (0,012 Моль) 4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолу

1a, 2,78 г (0,013 моль) 1-бромадамантану в 3 мл оцтової кислоти. Тривалість кип'ятіння – 18 год. Вихід – 3,19 г (59%). Т. пл. – 210-212°C (оцтова кислота-вода, 1:1). Знайдено, %: С 66,78; Н 7,03; Cl 6,66; N 7,73. $C_{30}H_{38}ClN_3O_4$. Обчислено, %: С 66,72; Н 7,09; Cl 6,56; N 7,78. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0,91 д (6H, J 6,8 Гц), 1,16 д (6H, J 6,8 Гц) (CH_3C , *i*-Pr), 1,80 м (6H, Ad), 2,35 м (2H, СНС, *i*-Pr; 9H, Ad), 7,43 д (2H, J 7,6 Гц), 7,50 д (2H, J 7,6 Гц), 7,54 д (2H, J 7,6 Гц), 7,62 дд (1H, J 7,6 Гц), 7,73 дд (1H, J 7,6 Гц) (Ar), 10,87 с (1H, C^5HN).

1-Трет-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іліден (3a). Суспензію 2,5 г (5,3 ммоль) *трет*-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолію перхлорату **2a** і 0,6 г (5,3 ммоль) *трет*-бутоксиду калію в суміші 3 мл пропан-2-олу та 9 мл толуену перемішували протягом 1,5 год (контроль реакції вели методом ТШХ). Розчинник відганяли і отриману смолоподібну масу розтирали з петролейним етером до кристалізації, осад відфільтровували і сушили. Далі додавали толуен (10 мл), перемішували впродовж 1 год, відфільтровували неорганічну сіль. З маточника відганяли розчинник. Продукт закристалізовувався, його розтирали з петролейним етером, відфільтровували, кілька разів промивали петролейним етером, сушили. Перекристалізовували з толуену. Вихід – 1,38 г (65%). Т. пл. – 112-114°C (петролейний етер). Знайдено, %: С 79,77; Н 8,60; N 11,63. $C_{24}H_{31}N_3$. Обчислено, %: С 79,73; Н 8,64; N 11,62. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 0,85 д (6H, CH_3C , J 7,2 Гц), 1,18 д (6H, CH_3C , J 7,2 Гц), 1,83 с (3H, CH_3C), 2,74 кв (2H, СНС, J 7,2 Гц), 6,89 с, 6,90 с, 6,91 с (3H, ArN), 7,10 с (2H, Ar, J 7,6 Гц), 7,25 дд (2H, Ar, J 8,0 Гц), 7,61 дд (2H, ArC, J 3,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.ч.: 22,5, 24,5 (CH_3 , *i*-Pr), 29,0 (CH, *i*-Pr), 30,9 (CH_3C , *t*-Bu), 59,3 (*ipso*-C, *t*-Bu), 124,2, 127,8, 128,2, 128,5 (Ar), 129,5, 129,6 (*m*- CH^C , *m*- CH^N), 136,6 (*ipso*- C^N), 146,1 (*ipso*- C^{iPr}), 151,8 (C^3), 212,7 (C^5).

1-Трет-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол-5-іліден (3b). Синтезовано аналогічно вищенаведеній методиці синтезу 1-*трет*-бутил-3-феніл-4-(2,6-діізопропілфеніл)-[1,2,4]триазол-5-ілідену **3a** з 1-*трет*-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазолію перхлоратом **2b** і *трет*-бутоксидом калію в суміші толуену та ізопропанолу. Вихід – 82%. Т. пл. – 82-84°C (толуен). Знайдено, %: С 69,16; Н 5,31; F 12,00; N 13,53. $C_{18}H_{17}F_2N_3$. Обчислено, %: С 69,00; Н 5,47; F 12,13; N 13,41. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 1,77 с (9H, CH_3C), 6,30 м, 6,37 м (2H, Ar, 3J 8,5 Гц), 6,96 м (3H, Ar), 7,15 м (1H, Ar), 7,44 с (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.ч.: 30,6 (CH_3C), 59,5 (*ipso*-C, *t*-Bu), 105,0 дд (C^{3N} , ArN, 2J_1 23,4 Гц, 2J_2 18,7 Гц), 111,7 дд ($C^{5,6N}$, ArN, 1J 22,5 Гц, 3J 3,9 Гц), 129,0 (*ipso*-C, ArC), 128,2, 128,3, 128,5, 129,7, 130,0 (Ar), 130,4 д (*ipso*-C, ArN, J 8,3 Гц), 152,0 (C^3), 156,0, 158,6 дд

(C^{2N} -F, 1J 252,2 Гц, 3J 12,5 Гц), 161,0, 163,4 дд (C^{4N} -F, 1J 249,2 Гц, 3J 10,6 Гц), 210,7 (C^5).

1-(1-Адамантил)-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іліден (3c). Синтезували за методикою одержання карбену **3a** з 1 г (1,85 ммоль) солі **2c**, 0,2 г *трет*-бутоксиду калію у 6 мл толуену і 2 мл ізопропанолу. Вихід – 0,56 г (68%). Т. пл. – 151-153°C (толуен). Знайдено, %: С 82,07; Н 8,37; N 9,56. $C_{30}H_{37}N_3$. Обчислено, %: С 81,96; Н 8,48; N 9,56. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 0,87 д (12H, J 6,8 Гц), 1,20 д (12H, J 6,8 Гц) (CH_3C , *i*-Pr), 2,73 кв (4H, J 7,2 Гц, СНС, *i*-Pr), 2,75 кв (4H, СНС, *i*-Pr, J 6,8 Гц), 1,65 м (6H), 1,70 м (6H), 2,12 м (6H), 2,63 м (12H, Ad), 6,94 м (6H), 7,12 д (4H, J 7,6 Гц), 7,27 дд (2H, J 7,6 Гц), 7,62 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.ч.: 22,5, 24,5 (CH_3C , *i*-Pr), 28,9 (CH, *i*-Pr), 30,2 (CHC, Ad), 36,6, 44,1 (CH_2C , Ad), 59,3 (*ipso*-C, Ad), 124,0, 127,9, 128,3, 129,2, 129,3 (Ar), 127,6, 136,5, 145,8, 151,2 (*ipso*-C, Ar), 211,9 (C^5).

Біс[1-трет-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іліден]паладію йодид (4a). До розчину 0,25 г (0,68 ммоль) карбену **3a** в 5 мл толуену додавали 0,12 г (0,34 ммоль) паладію йодиду і 0,04 мл диметилсульфоксиду, перемішували розчин протягом 8 год за кімнатної температури та кип'ятили впродовж 2 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали петролейним етером і сушили. Вихід – 0,29 г (78%). Знайдено, %: С 53,26; Н 5,81; I 23,34; N 7,72; Pd 9,87. $C_{48}H_{62}I_2N_6Pd$. Обчислено, %: С 53,22; Н 5,77; I 23,43; N 7,76; Pd 9,82. Спектр ЯМР ^{13}C (тв. ф., DSS), δ , м.ч.: 25,5, 27,8 (CH_3C , *i*-Pr), 29,8, 31,6 (CH_3C , *t*-Bu), 47,7 (CHC, *i*-Pr), 64,3 (*ipso*-C, *t*-Bu), 126,4, 127,2, 128,9, 130,1, 132,1 (Ar), 134,0, 146,7, 147,4 (*ipso*-C), 154,9 (C^3), 171,9 (C^5).

Біс[1-трет-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол-5-іліден]міді(II) йодид (4b). Розчин 0,3 г (0,1 ммоль) 1-*трет*-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол-5-ілідену **3b** і 0,098 ммоль (0,05 ммоль) йодиду міді в 2 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 3 год при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, залишок розтирали з петролейним етером (5 мл), осад відфільтровували, промивали петролейним етером. Вихід – 0,24 г (60%). Т. пл. – 161-162°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 52,84; Н 4,19; Cu 7,89; F 9,22; I 15,56; N 10,30. $C_{36}H_{34}CuF_4IN_6$. Обчислено, %: С 52,92; Н 4,19; Cu 7,78; F 9,30; I 15,53; N 10,28. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 1,80 с (9H, CH_3C), 6,85 м (1H), 7,04 м (1H), 7,34 м (5H), 7,88 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 30,3 (CH_3C), 61,5 (*ipso*-C, *t*-Bu), 105,2 дд (C^{3N} , ArN, 2J_1 25,0 Гц, 2J_2 25,0 Гц), 111,7 д (C^{5N} , ArN, 1J 21,0 Гц), 121,8 д (C^{6N} , ArC), 125,3 д (*ipso*-C, ArC), 128,0, 128,7, 128,6 (Ar), 129,9 д (*ipso*-C, ArN, 1J 7,0 Гц), 151,6 (C^3), 155,8, 158,3 дд (C^{2N} -F, 1J 250,0 Гц, 3J 11,3 Гц), 161,9, 164,4 (C^{4N} -F, 1J 250,0 Гц, 3J 13,5 Гц), 184,6 (C^5).

Біс-[1-адамантил-4-(2,6-дізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолій] тетрахлокобальтат (5). До розчину 0,3 г (0,68 ммоль) 1-адамантил-4-(2,6-дізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-ілідену **3c** і 0,08 г (0,68 ммоль) хлориду кобальту в 5 мл безводного тетрагідрофурану додавали 0,03 мл води та перемішували протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтровували, кип'ятили в 10 мл ацетонітрилу, розчин фільтрували в гарячому вигляді, упарювали, сині кристали промивали петролейним етером, відфільтровували, сушили. Вихід – 0,20 г (92%). Т. пл. – 176-178°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 66,67; Н 7,18; Cl 13,01; Со 5,43; N 7,71. $C_{60}H_{76}Cl_4CoN_6$. Обчислено, %: С 66,60; Н 7,08; Cl 13,11; Со 5,45; N 7,77.

Сполука ідентична продукту взаємодії хлориду відповідної солі та безводного хлориду кобальту у співвідношенні 2:1 в ацетонітрилі.

1-(1-Адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазолію перхлорат (7). До суміші 0,89 г (5 ммоль) 1-адамантилазиду та 0,55 мл (5 ммоль) фенілацетилену при 60°C додавали 0,01 Моль% біс(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)міді(I) йодиду **14**, перемішували впродовж 6 год. Додавали 10 мл ацетонітрилу і поступово по краплях 0,47 мл (5 ммоль) свіжоперегнаного диметилсульфату. Реакційну суміш кип'ятили протягом 5 год. Розчинник випаровували, залишок розчиняли в 20 мл киплячої води, обробляли невеликою кількістю активованого вугілля, розчин фільтрували. До фільтрату додавали 2 г перхлорату натрію. Осад, що утворився, солі **7** відфільтровували, промивали 20 мл води, сушили. Вихід – 1,5 г (76%). Т. пл. – 253-254°C (вода – оцтова кислота, 5 : 1). Знайдено, %: С 57,82; Н 6,09; Cl 9,13; N 10,78. $C_{19}H_{24}ClN_2O_4$. Обчислено, %: С 57,94; Н 6,14; Cl 9,00; N 10,67. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.77 с (6H, Ad), 2.28 с (3H, Ad), 2.35 с (6H, Ad), 4.26 с (3H, CH_3N), 7.50 д (3H, J 6.8 Гц, Ar), 7.68 м (2H, Ar), 8.51 с (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 29.5 (CH, Ad), 35.2 (CH_2 , Ad), 38.7 (CH_3N), 41.7 (CH_2 , Ad), 66.4 (*ipso*-C, Ad), 125.0 (CHN), 128.8 (C^5N), 129.5 ($C^{2,6}$, Ar), 129.7 ($C^{3,5}$, Ar), 130.9 (*ipso*-C, Ph), 131.6 (C^4 , Ar).

[1-(1-Адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазол-5-іліден]паладію йодид (9a). Дисперсію 0,2 г (0,5 ммоль) 1-(1-адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазолію перхлорату **6**, 0,06 г (0,5 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та 0,18 г (0,5 ммоль) паладію йодиду перемішували в 10 мл безводного тетрагідрофурану протягом 24 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Комплекс **9a** перекристалізували з бензену. Вихід – 0,26 г (79%). Т. пл. – 190-192°C. Знайдено, %: С 35,02; Н 3,55; I 38,73; N 6,40; Pd 16,30. $C_{19}H_{23}I_2N_3Pd$. Обчислено, %: С 34,91; Н 3,55; I 38,83; N 6,43; Pd 16,28. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.73 с (6H, Ad),

2.12 с (3H, Ad), 2.20 с (6H, Ad), 3,75 с (3H, CH_3N), 6.59 – 7.89 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 29.6 (CH, Ad), 30.0 (CH_3N), 35.9 (CH_2 , Ad), 43,8 (CH_2 , Ad), 68.1 (*ipso*-C, Ad), 126.6 (C^5N), 128.2 ($C^{2,6}$, Ar), 128.9 ($C^{3,5}$, Ar), 130.8 (*ipso*-C, Ph), 134.3 (C^4 , Ar), 165.5 (C^4N).

[1-(1-Адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазол-5-іліден]міді йодид (9b). Дисперсію 0,39 г (1 ммоль) 1-(1-адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазолію перхлорату **6**, 0,12 г (1,07 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та 0,19 г (1 ммоль) йодиду міді(I) в 10 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 24 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Комплекс **9b** перекристалізували з ацетонітрилу. Вихід – 0,45 г (94%). Т. пл. – 220°C (розкл.). Знайдено, %: С 47,20; Н 4,87; Cu 13,08; I 26,14; N 8,71. $C_{19}H_{23}CuIN_3$. Обчислено, %: С 47,16; Н 4,79; Cu 13,13; I 26,23; N 8,68. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.68 с (6H, Ad), 2.30 с (9H, Ad), 4,15 с (3H, CH_3N), 7.59 м (5H, Ar). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 29.5 (CH, Ad), 35.4 (CH_2 , Ad), 41.8 (CH_3N), 43,7 (CH_2 , Ad), 63.2 (*ipso*-C, Ad), 126.6 (*ipso*-C, Ph), 128.8 (C^4 , Ar) 129.4 ($C^{2,6}$, Ar), 129.9 ($C^{3,5}$, Ar), 148.6 (*ipso*-C, Ph), 180.9 (C^5Cu).

(1,3-Димезитил-5,6-дигідро-4H-піримідин-2-іліден)міді(I) йодид (12). Суміш 0,35 г (0,83 ммоль) 1,3-димезитил-5,6-дигідро-4H-піримідинію перхлорату **10**, 0,16 г (0,83 ммоль) міді(I) йодиду, 0,096 г (0,83 ммоль) *трет*-бутоксиду калію, 0,16 г (2,08 ммоль) диметилсульфоксиду та 7 мл тетрагідрофурану перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год, додавали 0,04 г (0,21 ммоль) (25% надлишок) міді(I) йодиду та 0,024 г (0,21 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та витримували реакційну масу при перемішуванні протягом 3 год. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі, промивали 4-5 разів невеликими порціями тетрагідрофурану (1-1,5 мл), розчинник випаровували, осад, що утворився, розтирали з гексаном, відфільтровували, сушили. Вихід – 0,38 г (89%). Т. пл. – 224-226°C (розкл.). Знайдено, %: С 51,84; Н 5,53; Cu 12,33; I 24,74; N 5,56. $C_{22}H_{28}CuIN_2$. Обчислено, %: С 51,72; Н 5,52; Cu 12,44; I 24,84; N 5,48. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2.26 м (2H, CH_2C), 2,26 м (18H, CH_3C , Ar), 3,34 м (4H, CH_2N), 6,91 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 17,9 (CH_3C , Ar), 20,7 (CH_2C), 44,1 (CH_2N), 129,6 (CH, Ar), 134,6 (*n*- CH_3C , Ar), 138,2 (*o*- CH_3C , Ar), 141,7 (*ipso*-C, Ar), 202,8 (C^2Cu).

Біс-(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)міді йодид (14). Дисперсію 1,0 г (4 ммоль) 1,3-диметилбензімідазолію перхлорату **13a**, 0,45 г (4 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та 0,38 г (2 ммоль) міді(I) йодиду в 10 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 15 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Комп-

лекс **14** перекристалізували з ацетонітрилу. Вихід – 0,87 г (91%). Т. пл. – 220-221°C. Він за Т. пл. і спектральними характеристиками ідентичний комплексу, отриманому в роботі [12].

[1,3-Дибензилбензімідазол-2-іліден]мідійодид (15). Отримували аналогічно комплексу **14** з 0,66 г (2 ммоль) 1,3-дибензилбензімідазолію хлориду **13b**, 0,23 г (2 ммоль) *tert*-бутоксиду калію та 0,38 г (2 ммоль) міді(I) йодиду в 10 мл тетрагідрофурану. Тривалість перемішування – 4 год. Вихід – 0,87 г (90%). Т. пл. – 188-189°C. Знайдено, %: С 51,51; Н 3,84; Cu 13,07; I 25,82; N 5,76. C₂₁H₁₈CuIN₂. Обчислено, %: С 51,60; Н 3,71; Cu 13,00; I 25,96; N 5,73. ЯМР ¹³С (тв. ф., DSS), δ, м.ч.: 51,2 (CH₂C, Вн), 109,8, 126,8, 128,9, 130,5, 136,0 (Ar), 177,8 (C²Cu).

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* 67, *Staphylococcus aureus* 209-р, *Mycobacterium luteum* ВКМ В-868 та грибів *Candida tenuis* ВКМ Y-70, *Aspergillus niger* ВКМ F-1119 методом дифузії речовин в агар (із застосуванням лунок) на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар МПА – для бактерій, сусло-агар СА – для грибів) [15]. Мікробне навантаження становило 10⁹ КУО в 1 мл (для виготовлення суспензії бактерій використовували стандарт мутності 10 од. ДНДІСК ім. Л.А.Тарасевича; підрахунок клітин (спор) грибів здійснювали в камері Горяєва). Тривалість інкубації бактерій – 24 год при температурі 35°C, грибів – 48-72 год при 28-30°C.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною діаметрів 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 [16]. Повторюваність кожного досліджування трикратна.

Мінімальну бактерицидну (МБЦК), бактериостатичну (МБСК), фунгіцидну (МФЦК) і фунгіста-

тичну (МФСК) концентрацію визначали методом серійних розведень речовини в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульон для бактерій та неохмелене пивне сусло 6-8⁰Б для грибів) в межах 0,9-500 мкг/мл із застосуванням попередньо приготованого робочого розчину сполуки в ДМСО в концентрації 10000 мкг/мл [15]. У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 10⁶ КУО 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, здійснюючи візуальний контроль у світлі, що проходить, порівнюючи ступінь мікробної мутності поживного середовища з «негативним контролем».

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) 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 досліджування трикратна.

Висновки

В роботі синтезовано ряд нових карбенових і мезоіонних комплексів перехідних металів (паладію та міді(I)) та карбеноїдний комплекс кобальту. В експериментах *in vitro* виявлено високу антимікробну активність похідних міді(I) (**12**) та кобальту (**5**) на культурах *M. luteum* і *C. tenuis*, що близька до референс-препарату ЦПХ.

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, No.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, No.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. Biomaterials*, 2012, 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. Chem. Commun.*, 2011, 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. Dalton Trans.*, 2013, 42, pp.3269-3284. Cited 29 times. DOI:10.1039/c2dt32617e
6. Gasser G., Metzler-Nolte N. *The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. Cur. Opinion Chem. Biol.*, 2012, Vol. 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. Chem. Soc. Rev.*, 2013, Vol. 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. Dalton Trans.*, 2010, 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. Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 60, pp.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. *Chem. Eur. J.*, 2011, 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. *Chem. Commun.*, 2010, 46, pp.3893-3895. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c001216e
13. Korotkikh N.I., Saberov V.Sh., Kiselev A.V., Glinyayaya N.V., Marichev K.A., Pekhtereva T.M., Dudarenko G.V., Bumagin N.A., Shvaika O.P. Heterocyclic carbene complexes of nickel, palladium, and copper(I) as effective catalysts for the reduction of ketones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, 47, pp.1551-1560. Cited 0 times. DOI: 10.1007/s10593-012-0947-9
14. Korotkikh N.I., Kiselev A.V., Knishevitsky A.V., Rayenko G.F., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. Recyclization of 1,3,4-oxadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles into 1,2,4-triazole derivatives. *Synthesis of 5-unsubstituted 1,2,4-triazoles*. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 2005, 7, pp.1026-1032. Cited 2 times. DOI: 10.1007/s10593-005-0240-2
15. Korotkikh N.I., Cowley A.H., Moore J.A., Glinyayaya N.V., Panov I.S., Rayenko G.F., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. Reaction of 1-tert-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a malonic ester. *Org. Biomol. Chem.*, 2008, 1, pp.195-199. Cited 5 times. DOI: 10.1039/b712885a
16. Chen X., Liu R., Xu Y., Zou G. Tunable protic ionic liquids as solvent-catalysts for improved synthesis of multiply substituted 1,2,4-triazoles from oxadiazoles and organoamines. *Tetrahedron*, 2012, 68, pp.4813-4819. DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.114
17. Order of the Ukrainian Education and Science Ministry №167 from 05.04.2007 *Novosti medicyny i farmacii – News of medicine and pharmacy*, 2008, 236, pp.2-4.
18. Labinskaya A.S. *Microbiology with appliances of microbiological studies*. – M.: Medicine, 1972, pp.84-93.

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.