

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського

Репіч Гліб Геннадійович



УДК 546.05+546.7+546.9+546.57+544.02+547-304.3+547-305

**СИНТЕЗ, БУДОВА ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПЛЕКСІВ  
Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) З ПОХІДНИМИ  
ТІОСЕЧОВИНИ, ГІДРАЗОНІВ ТА ТІОСЕМІКАРБАЗОНІВ**

02.00.01 – неорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

КИЇВ-2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України.

**Науковий керівник:** член-кореспондент НАН України,  
доктор хімічних наук, професор  
**Пехньо Василь Іванович**,  
заступник директора Інституту загальної та неорганічної хімії  
ім. В.І. Вернадського НАН України,  
завідувач відділу

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Лампека Ростислав Дмитрович**,  
Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,  
МОН України,  
професор кафедри неорганічної хімії

доктор хімічних наук,  
**Колотілов Сергій Володимирович**  
Інститут фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського  
НАН України,  
в. о. завідувача відділу пористих речовин і матеріалів

Захист відбудеться “ 14 ”січня 2016 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 при Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03680, Київ-142, пр. Палладіна 32/34 (конференц-зал).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України за адресою: 03680, Київ-142, пр. Палладіна 32/34.

Автореферат розісланий “ 25 ” листопада 2015\_ р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат хімічних наук



Г.Г. Яремчук

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Координаційні сполуки перехідних металів, що входять до складу активних центрів ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ) багатьох ферментів і відіграють важливу роль в метаболічних процесах живих організмів, а також  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ , комплекси яких привертають увагу як ефективні протипухлинні та/або антибактеріальні препарати, представляють науковий інтерес для фундаментального та прикладного аспекту координаційної хімії. Вибрані для дослідження d-метали відрізняються електронною будовою, координаційною здатністю та спорідненістю до донорних атомів, що робить їх оптимальними об'єктами в дослідженні конкурентної координації полідентатних лігандів та обумовлює можливість формування різнотипних за складом та будовою комплексних сполук.

Інтерес до синтезу і вивчення будови нових комплексних сполук на основі функціонально заміщених похідних тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів викликаний наявністю в складі їх молекул кількох донорних (S, -C=C-, O,N,O- та O,N,S-) центрів різних функціональних груп, геометрія розташування яких обумовлює можливість формування стійких п'яти- та шестичленних хелатних металоциклів. Крім того, наведені ліганди здатні утворювати димерні, тримерні та полімерні структури завдяки формуванню зв'язків (M-ONO-M), (M-ONS-M), (M-S-M), (M-O-M), що має особливе значення в координаційній хімії, так як на їх основі проводять вивчення впливу атомного оточення на стереохімію координаційних поліедрів та модифікацію фізико-хімічних властивостей комплексів. Вони відносяться до речовин з високою біологічною активністю, а їх заміщені похідні та металокомплекси на їх основі мають широке застосування в аналітичній хімії, біохімії, каталізі та медицині. Використані в роботі N-алілтїосечовини містять в складі своїх молекул подвійний (C=C) зв'язок, що робить можливим отримання на їх основі п,π-хелатних координаційних сполук (при взаємодії з «м'якими кислотами» Льюїса  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ), які відомі як інтермедіати та каталізатори в деяких реакціях гідрогенізації, ізомеризації, окиснення та полімеризації олефінів. Проте біологічна активність їх майже не досліджена. Цей факт, разом з сильним транс-впливом подвійного (C=C) зв'язку та тіоуреїдного угруповання, робить перспективним використання N-алілтїосечовин як «несучих» лігандів для синтезу координаційних сполук паладію і платини з протираковою активністю, що може дозволити обійти механізм резистентності деяких типів пухлин, зумовленого зв'язуванням комплексів Pd(II) і Pt(II) з тіолвмісними сполуками в цитоплазмі клітин, за рахунок т. з. «антисинергізму» в транс-впливі. Тому дослідження нових сполук проводили за схемою синтез→склад→будова→властивості→функція.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України в рамках держбюджетних тем: «Закономірності комплексоутворення (синтез, спектрально-структурна характеристика) різнофункціональних, гетерометальних координаційних сполук дорогоцінних та 3d-металів з модифікованими біоактивними лігандами (фосфоновими, гідроксамовими, амінокислотами, карботіоамідами та інш.)» (державний реєстраційний номер 0110U004514, 2011–2015 рр.); «Стратегія і шляхи хімічної гібридизації функціональних систем і речовин» (державний реєстраційний

номер 0112U002295, 2012–2016 pp.); та конкурсних тем: «Фізико-хімічні основи синтезу та спектрально-структурна характеристика різнофункціональних нанорозмірних координаційних сполук d-металів» (державний реєстраційний номер 0110U003782, 2010–2014 pp.); «Різнофункціональні нанорозмірні координаційні сполуки d-металів на основі заміщених тіосечовин та гідроксиімінів» (державний реєстраційний номер 0115U001422, 2015–2019 pp.).

**Мета і задачі дослідження.** Мета дослідження полягала в синтезі, дослідженні спектральних та структурних характеристик нових моно-, бі-, та поліядерних координаційних сполук Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з функціонально-заміщеними похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів; визначенні факторів, що впливають на склад і будову синтезованих сполук, а також біологічної активності комплексів Pd(II), Pt(II) на основі N-алілтїосечовин.

Для досягнення даної мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- розробити методики синтезу та виділити в твердому стані моно-, бі-, та поліядерні комплекси Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з O,N,S-вмісними похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів при варіації різних умов синтезу (рН середовища, концентрації та співвідношення вихідних компонентів, природи розчинника);
- встановити склад та будову синтезованих координаційних сполук: визначити геометрію поліедру, спосіб координації лігандів та місце локалізації координаційного зв'язку;
- визначити фактори, що впливають на взаємний перехід таутомерних форм лігандів при комплексоутворенні, та встановити структурні параметри, які характеризують координацію лігандів у відповідній таутомерній формі;
- проаналізувати вплив умов синтезу, природи металів та лігандів на склад і будову отриманих комплексів;
- визначити вплив  $\pi$ -комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілтїосечовинами на культури ракових клітин та їх взаємодію з ДНК в умовах «*in vitro*».

*Об'єкти дослідження* – координаційні моно-, бі-, та поліядерні сполуки Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів.

*Предмет дослідження* – синтез, склад, молекулярна будова, спектральні характеристики нових комплексних сполук на основі N-алілтїосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів. Цитотоксична, цитостатична, проапоптична активність та взаємодія ДНК з  $n, \pi$ -хелатними комплексами Pd(II), Pt(II) на основі N-алілтїосечовин «*in vitro*».

**Методи дослідження.** Елементний хімічний аналіз (C, H, N, S, Cl) застосовано для визначення складу синтезованих сполук, електронна спектроскопія та ядерний магнітний резонанс на ядрах  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  – для встановлення способу координації ліганду в розчинах та підтвердження чистоти утворених координаційних сполук, інфрачервона, рентгено-фотоелектронна спектроскопія – для встановлення способу координації лігандів в твердому стані, рентгеноструктурний аналіз – для встановлення молекулярної та кристалічної структури синтезованих сполук,

MALDI-TOF мас-спектрометрія – для визначення маси молекулярного йона синтезованих сполук, МТТ-тест та проточна цитофлуориметрія – для визначення цитотоксичної та антипроліферативної активності вихідних реагентів та синтезованих комплексів на культурі клітин HeLa «*in vitro*».

**Наукова новизна одержаних результатів.** Синтезовано та виділено в кристалічному стані 22 нові комплексні сполуки Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з функціонально заміщеними похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів. Будову всіх комплексів встановлено методом монокристалічного РСА.

На основі N-алілтїосечовин синтезовано шість  $\pi$ , $\pi$ -хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) та Ag(I). Встановлено, що  $\pi$ -комплекси Ag(I), на відміну від  $\pi$ -комплексів Pd(II), Pt(II), мають 1D-полімерну будову та, в залежності від розчинника, в якому проводили синтез, відрізняються способом координації нітрат аніонів та упаковкою молекул в кристалічній ґратці. Виявлено, що на відміну від моноядерних  $\pi$ -комплексів Pd(II), Pt(II), полімерні комплекси Ag(I) є нестійкими при розчиненні в ДМСО та зазнають руйнування зв'язку метал-олефін через перекоординацію центрального атома молекулами розчинника, що підтверджується даними спектрів ЯМР.

Вперше отримано сферичний 12-ти ядерний комплекс Ag(I) на основі N-аліл-N'-третбутилтіосечовини, структура якого стабілізована розміщеним в центрі сфери сульфат-аніоном, що утворює слабкі додаткові координаційні зв'язки з кожним атомом аргентуму. Сфера складається з 6 чотирикутників і 8 шестикутників, що надає їй схожості з будовою фулерену.

Для ацилсаліциліденгідразонів та тіосемикарбазонів досліджено вплив умов синтезу на спосіб координації молекул ліганду та будову утворених КС. Так, на основі N'-(2-гідроксибензиліден)-2-фенілацетогідразиду, в залежності від вихідної солі  $\text{Cu}^{2+}$ , концентрації реагентів, розчинника, рН та присутності гетеролігандів синтезовано 4 різні координаційні сполуки  $\text{Cu}^{2+}$ . З N-аліл-2-(2-гідроксибензиліден)гідразинкарботіоамідом досліджено вплив таутомерної форми координованого ліганду на будову координаційного поліедру утвореного комплексу. На прикладі взаємодії  $\text{AgNO}_3$  з N-аліл-2-(2-гідроксибензиліден)гідразинкарботіоамідом, N'-(2-гідроксибензиліден)нікотин- та ізонікотинацетогідрازیдами показано вплив конкурентної координації на місце локалізації координаційного зв'язку в утворених координаційних сполуках.

Вперше досліджено вплив  $\pi$ , $\pi$ -хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілтїосечовинами на культури клітин HeLa та їх взаємодію з ДНК «*in vitro*».

**Практичне значення одержаних результатів.** Оскільки структуру всіх отриманих сполук встановлено методом РСА, кореляція структурних даних з ІЧ, ЕСП, РФС, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектральними характеристиками координаційних сполук та результатами їх MALDI-TOF мас-спектрометрії може бути застосована для ідентифікації сполук схожої будови, а також як наглядний експериментальний матеріал для викладачів ВНЗ при викладанні спецкурсів «Координаційна хімія перехідних металів», «Фізико-хімічні методи дослідження комплексних сполук», «Синтез і спектроскопія неорганічних сполук», тощо.

Дані рентгеноструктурних досліджень всіх синтезованих сполук задепоновано в Кембриджській базі структурних даних, що вносить суттєвий вклад в розвиток координаційної хімії.

Досліджено та встановлено біологічну активність чотирьох п,л-хелатних комплексів  $Pd^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$  з N-алілтіосечовинами в скринінговій системі культивованих клітин Hela (рак шийки матки людини) та їх взаємодію з ДНК плазмиду pUC19 в умовах «*in vitro*». Результати показали високий цитотоксичний/цитостатичний ефект та проапоптичний вплив всіх досліджуваних сполук, найбільш ефективним з яких виявився комплекс  $Pd^{2+}$  з N-алілморфолін-4-карботіоамідом, який, крім того, проявив найбільшу здатність до зв'язування та розщеплення ДНК. Отримані дані біологічних досліджень роблять перспективними подальші дослідження п,л-хелатних координаційних сполук  $Pd^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$  з N-алілтіосечовинами як потенційних прекурсорів протиракових препаратів.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом виконано експериментальну роботу по синтезу та рентгеноструктурному дослідженню монокристалів комплексних сполук, проведено розшифровку 23 структур, записано спектри ІЧ, ЕСП, проаналізовано дані ІЧ-, ЕСП, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  спектроскопії, узагальнено та систематизовано дані літературного огляду, оформлено матеріали дисертаційної роботи.

Синтез органічних лігандних систем, елементний аналіз, запис спектрів ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  досліджуваних сполук проведено в Інституті органічної хімії НАН України у співробітництві з к.х.н., ст.н.с. Зборовським Ю.Л., к.х.н., ст.н.с. Орисик В.В. та з консультацією д.х.н, проф. Вовком М.В. Уточнення структур проведено у співробітництві з к.х.н. Бонь В.В. (Department of Inorganic Chemistry, Dresden University of Technology) та к.х.н. Дьяконенко В.В., д.х.н., проф. Шишкінін О.В. (Інститут монокристалів НАН України, м. Харків). РФС записано в Інституті металофізики ім. В.Г. Курдюмова НАН України к.фіз.-мат.н., с.н.с. Кордубаном О.М. Дослідження цитотоксичної та проапоптичної дії π-комплексів Pd(II), Pt(II) та їх вплив на реплікацію ДНК проведено у співробітництві з д.б.н., проф. Гарманчук Л.В. (навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка) та к.х.н, ст.н.с. Пальчиковською Л.Г. (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України).

Постановку завдання, мету проведення досліджень, обговорення і узагальнення отриманих результатів, остаточну інтерпретацію експериментальних даних та оформлення публікацій проведено спільно з науковим керівником, член-кореспондентом НАН України, д.х.н., проф. Пехньо В.І. та к.х.н., ст.н.с. Орисик С.І. Автор висловлює подяку усім співавторам за сприяння в роботі та цінні поради при написанні статей та дисертації, а також к.х.н. Шишкіній С.В. (Інститут монокристалів НАН України, м. Харків) за наданий доступ до бази структурних даних, надання цінних консультацій при роботі на монокристалічному дифрактометрі та д.х.н. ст.н.с. Русанову Е.Б. (Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ) за навчання в роботі на даному приладі.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертації представлені та обговорені на наукових конференціях: XXIII Українській конференції з органічної хімії (16-20 вересня 2013 р., м. Чернівці), Всеукраїнській

науковій конференції студентів та аспірантів Каразинські хімічні читання (22–25 квітня, Харків 2013, 2014 рр.), конференції молодих дослідників ІЗНХ ім. В.І. Вернадського НАН України (17 листопада 2014 р., м. Київ), XIX Українській конференції з неорганічної хімії за участю закордонних учених (7–11 вересня 2014, м. Одеса), всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Хімія, фізика і технологія поверхні» (13-15 травня 2015 р., м. Київ).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей у фахових вітчизняних та зарубіжних виданнях, тези 7 наукових доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, 4 розділів, висновків, додатку (що містить 46 таблиць), списку цитованої літератури (211 найменувань). Робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту; містить 93 рисунки та 21 таблицю.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету, завдання, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів.

У **першому розділі**, за даними Кембриджської структурної бази, проведено аналіз способів координації функціонально заміщених похідних ацилгідразонів та тіосемикарбазонів саліцилового альдегіду, що містять в складі своїх молекул різні, згідно принципу ЖМКО, замісники. Встановлено, що крім описаних в оглядовій літературі типових тридентатно-хелатних O,N,O- та O,N,S- способів координації, можлива реалізація нетипових бі- і, навіть, монодентатних способів, в тому числі з утворенням чотиричленних металоциклів. Показано вплив рН середовища, природи металу-комплексоутворювача та функціонально заміщених фрагментів органічних молекул-лігандів на спосіб їх координації з утворенням різних за своєю хімічною природою катіонних, аніонних, внутрішньокмплесних, а також моно, бі- та поліядерних координаційних сполук. Розглянуто незвичайний, з точки зору "вернерівської" теорії, клас  $\pi$ -координаційних сполук, принцип утворення  $\pi$ -зв'язку, фактори, які впливають на можливість утворення таких сполук та їх стійкість. Показано використання координаційних сполук в медицині на прикладі цисплатину та його аналогів, висвітлено переваги, недоліки і перспективи подальшого застосування таких сполук для терапії злоякісних пухлин.

На підставі критичного аналізу літературних даних сформульовані основні задачі та мета роботи.

У **другому розділі** наведено перелік використаних в роботі реактивів, методики синтезу та спектральні характеристики вихідних лігандів. Описано фізико-хімічні методи дослідження синтезованих координаційних сполук в твердому стані та розчинах. Детально описані методики синтезу комплексних сполук  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$  на основі похідних тіосечовин ( $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$ ), гідразонів ( $\text{H}_2\text{L}^3$ - $\text{H}_2\text{L}^5$ ) і тіосемикарбазонів ( $\text{H}_2\text{L}^6$ ,  $\text{H}_3\text{L}^7$ ) (табл. 1) та приведено результати елементного аналізу.

У **третьому розділі** наведено обговорення результатів дослідження. Синтезовано 7 координаційних сполук  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  з похідними тіосечовини, які містять в складі молекул алільний фрагмент та морфоліновий гетероцикл ( $\text{HL}^1$ ) або

Таблиця 1 – Графічні формули використаних в роботі лігандів

| Графічна формула | Позначення                    |
|------------------|-------------------------------|
|                  | HL <sup>1</sup>               |
|                  | HL <sup>2</sup>               |
|                  | H <sub>2</sub> L <sup>3</sup> |
|                  | H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> |
|                  | H <sub>2</sub> L <sup>5</sup> |
|                  | H <sub>2</sub> L <sup>6</sup> |
|                  | H <sub>2</sub> L <sup>7</sup> |

третбутильне угруповання (HL<sup>2</sup>), рис. 1. Взаємне геометричне розміщення тіосечовиноного атому сульфуру та подвійного зв'язку алільного фрагменту робить можливим формування стійких 6-членних хелатних металоциклів з утворенням π-координаційного зв'язку з іонами Pd<sup>2+</sup>, Pt<sup>2+</sup> та Ag<sup>+</sup>, які належать до «м'яких» кислот Льюїса. Структуру всіх отриманих сполук встановлено методом монокристалного РСА та охарактеризовано методами <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопії.

Отримані комплекси Pd(II) та Pt(II) (1–4) мають характерну плоско-квадратну будову координаційного поліедру, сформованого подвійним зв'язком алільного фрагменту, сульфуром карботіоамідної групи та двома іонами Cl<sup>-</sup> (рис. 2). Координований подвійний зв'язок (C=C) розміщений перпендикулярно до площини координаційного поліедру, що забезпечує максимальне перекривання електронних орбіталей. Слід зазначити, що при реакції HL<sup>1-2</sup> з [PdCl<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> та [PtCl<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> при співвідношенні M:L = 1:1, 1:2 утворюються

комплекси тільки у співвідношенні M:L = 1:1, що пов'язано з сильним транс-

ефектом алільного фрагменту і, внаслідок так званого «антисимбіозу» в транс-впливі, робить не вигідним утворення координаційних зв'язків з м'якими атомами сірки в транс-положенні до алільного фрагменту.

Використання таких π-π хелатних комплексів Pd<sup>2+</sup> і Pt<sup>2+</sup> може допомогти у вирішенні проблеми резистентності клітин до протиракових препаратів – аналогів цисплатину, зумовленої зв'язуванням їх активних комплексів з тіолвмісними речовинами в цитоплазмі клітин, що є одним з механізмів опірності клітин

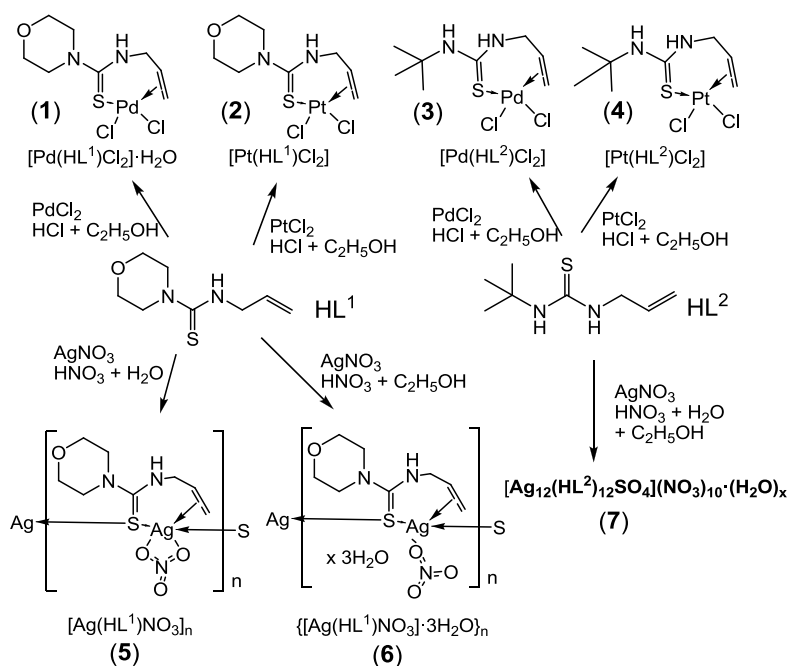


Рисунок 1 – Схема синтезу координаційних сполук Pd<sup>2+</sup>, Pt<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup> з N-алілтіосечовинами HL<sup>1</sup> та HL<sup>2</sup>.



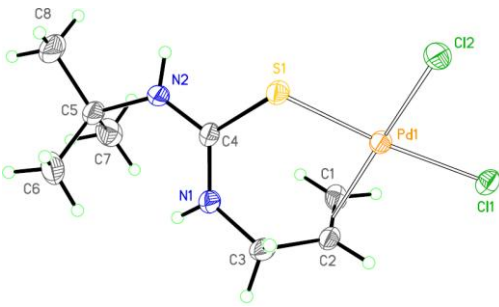


Рисунок 2 – Молекулярна структура комплексу 3

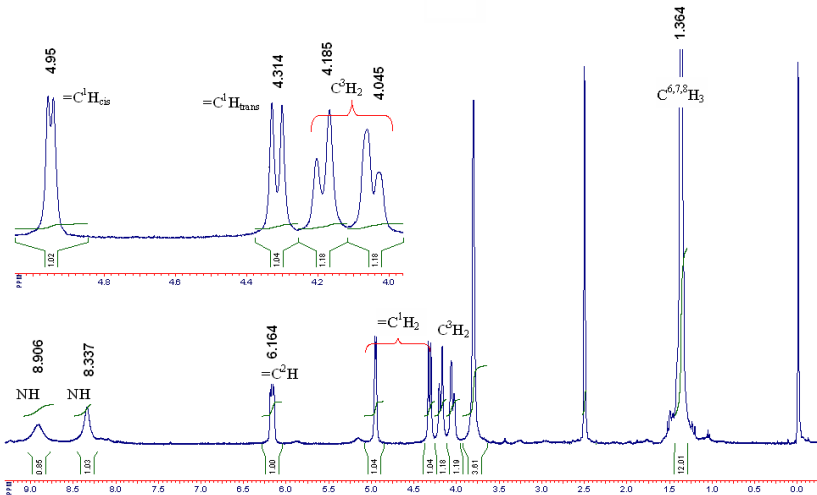


Рисунок 3 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплексу 3

до дії платинових препаратів.

Аналіз ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектрів розчинів комплексів 1–4 та вихідних тіосечовин  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$  в  $\text{DMCO-d}^6$  показав, що найбільш чутливими до комплексоутворення є сигнали протонів  $\text{NH}$ , які зазнають зсувів в слабе поле, а також протонів  $=\text{C}^1\text{H}_2$ ,  $-\text{C}^2\text{H}=\text{}$  груп алільного фрагменту, які зазнають значних зсувів переважно в сильне поле, рис. 3. Сигнали вуглеців морфолінового ядра та третбутильного фрагменту зазнають незначного сильнопольного зсуву. Водночас, сигнали ядер вуглеців  $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$  зсуваються при комплексоутворенні на 37.28–57.02, 32.8–56.14, 9.38–37.17 м.ч. в сильне поле, що однозначно свідчить про участь в координації алільного фрагменту та сульфуру тіоуреатної групи і вказує на збереження координаційного оточення комплексу в розчині. (табл. 2).

Таблиця 2 – Хімічні зсуви ( $\delta$ , м. ч.) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$   $\text{HL}^2$  та комплексів 3, 4.

| <br>( $\text{HL}^2$ )                        | Комплекс 3  | $\Delta\delta$<br>відносно<br>$\text{HL}^2$ | Комплекс 4   | $\Delta\delta$<br>відносно<br>$\text{HL}^2$ | віднесення                           |
|--|---|---|--|---|--------------------------------------|
| 7.258 с, 1H                                  | 8.906 с, 1H   | +1.648                                      | 8.811 с, 1H  | -1.553                                      | -NH                                  |
| 7.115 с, 1H                                  | 8.337 с, 1H   | +1.222                                      | 8.446 с, 1H  | -1.331                                      | -NH                                  |
| 5.832 м, 1H                                  | 6.164 м, 1H   | +0.332                                      | 5.045 м, 1H  | -0.787                                      | $-\text{C}^2\text{H}=\text{}$        |
| 5.153 д, 1H,<br>$^2j_{\text{trans}}=17.5$ Гц | 4.329 д 1H,<br>$^3j_{\text{trans}}=14.5$ Гц                       | -0.824                                      | 3.610, д 1H,<br>$^3j_{\text{trans}}=13.0$ Гц                     | -1.543                                      | $=\text{C}^1\text{H}_{\text{trans}}$ |
| 5.073 д, 1H,<br>$^3j_{\text{cis}}=10.5$ Гц   | 4.958, д 1H,<br>$^3j_{\text{cis}}=7.5$ Гц                         | -0.115                                      | 4.094, д 1H,<br>$^3j_{\text{cis}}=7.0$ Гц                        | -0.979                                      | $=\text{C}^1\text{H}_{\text{cis}}$   |
| 4.017 м, 2H                                  | 4.203, д, 1H,<br>$^3j=18.0$ Гц,<br>4.062, д, 1H,<br>$^3j=17.0$ Гц | +0.186,<br>+0.045                           | 4.279 д, 1H,<br>$^3j=17.0$ Гц,<br>4.057, д, 1H,<br>$^3j=17.0$ Гц | +0.262,<br>+0.040                           | $\text{C}^3\text{H}_2$               |
| 1.407 с, 9H                                  | 1.364, с, 9H  | -0.043                                      | 1.358 с, 9H  | -0.049                                      | $3\text{C}^{6,7,8}\text{H}_3$        |

Такий суттєвий сильнопольний зсув сигналів протонів та  $^{13}\text{C}$  алільного фрагменту пов'язаний із значним внеском  $\pi$ -акцепторної складової в утворенні координаційного зв'язку: незв'язуючі електронні орбіталі подвійного зв'язку перекриваються з відповідними по симетрії заповненими d-орбіталами  $\text{Pd}^{2+}$  та  $\text{Pt}^{2+}$ , зумовлюючи

підвищення електронної густини на атомах алільного фрагменту і, відповідно, їх екранування.

Найбільш характерним для даних  $\pi$ -комплексів є розщеплення сигналу  $C^3H_2$  групи при комплексоутворенні. В спектрі вільних тіосечовин ( $HL^1$ ,  $HL^2$ ) сигнал протонів  $C^3H_2$  групи алільного фрагменту має форму погано розділеного мультиплету ( $\delta = 4.173, 4.017$  м.ч., рис. 3). В спектрі комплексів **1–4** цей сигнал розщеплюється на 2 дублети з однаковими інтегральними інтенсивностями і константами спінової взаємодії (КССВ), що вказує на нееквівалентність даних протонів внаслідок замикання хелатного металоциклу та робить метод  $^1H$  ЯМР спектроскопії дуже зручним для аналізу подібних сполук.

Через схильність іонів аргентуму до полінуклеації за участю  $\mu_2$ -місткових атомів сульфуру, комплекси  $Ag(I)$  мають полімерну (**5–6**) або поліядерну (**7**) будову, що може бути пов'язане з наступними факторами: високою спорідненістю «м'якого» аргентуму до «м'якого» атому сульфуру та характерними для  $Ag^+$  координаційними числами 2 і 3 (лінійна та трикутна геометрична будова). Це, в свою чергу, створює передумови (у випадку  $M:L = 1:1$ ) для доповнення координаційного числа  $Ag^+$  атомом  $\mu_2$ -S бідентатної молекули ліганду. Тим не менше, як буде показано далі, координаційне число  $Ag(I)$  може бути доповнене шляхом додаткової координації нітрат-іонів в кристалічній структурі. Для координаційних полімерів **5**, **6** характерним є утворення одновимірних ланцюгів ( $-Ag-S-Ag-$ ) (рис. 4 *a*, *б*), тоді як при взаємодії  $AgNO_3$  з  $HL^2$  у водно-спиртовому середовищі утворення координаційної сполуки не відбувається через кількісне відновлення аргентуму до металу лігандом. Зате взаємодія в водно-спиртовому розчині в присутності  $HNO_3$  призводить до формування, замість очікуваного одновимірного координаційного полімеру, 12-ядерного комплексу **7** сферичної будови (рис. 5).

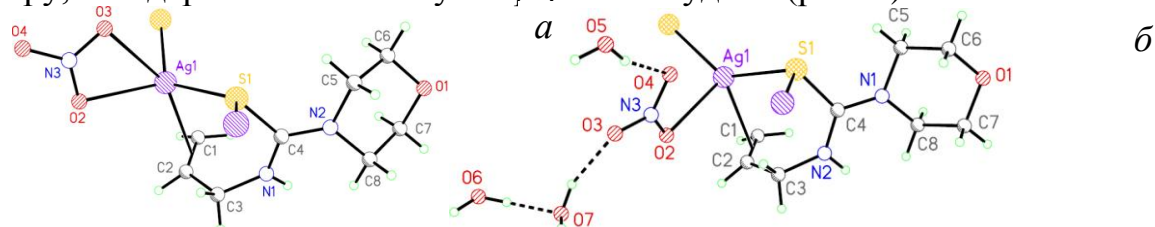


Рисунок 4 – Молекулярна структура комплексів **5** (*a*), **6** (*б*)

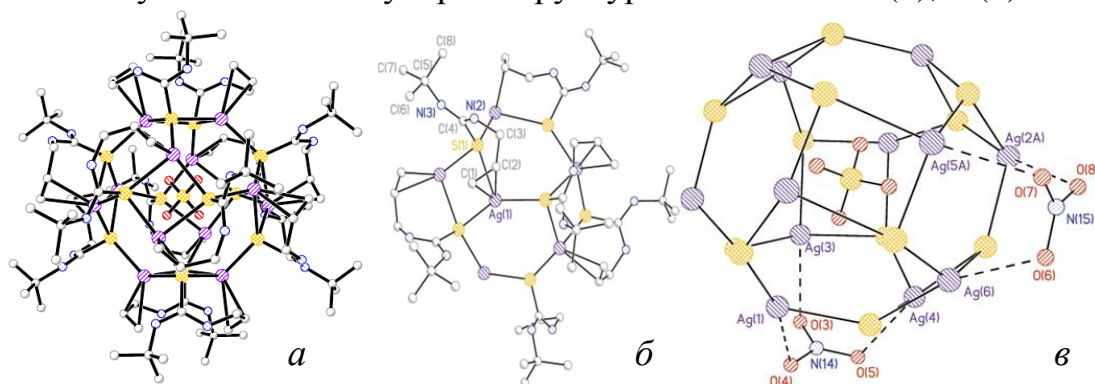
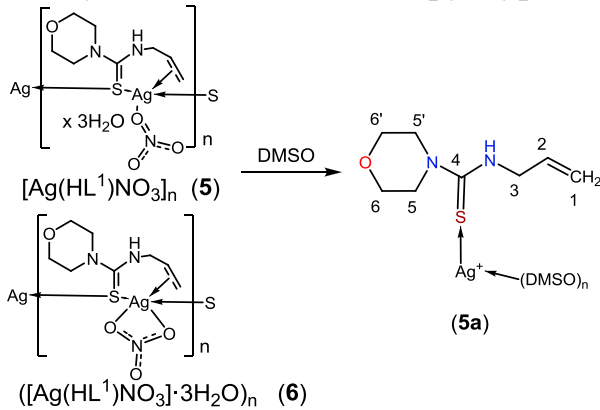


Рисунок 5 – Молекулярна структура комплексу **7** (*a*) та фрагменти його будови (*б*, *в*)

Така відмінність в взаємодії  $AgNO_3$  з тіосечовинами  $HL^1$  та  $HL^2$  пов'язана з частковим окисненням в процесі синтезу тіосечовини  $HL^2$  до сульфатної кислоти. В молекулі комплексу **7** сульфат-іон розміщений в центрі сфери і утворює слабкі

координаційні взаємодії з кожним з атомів аргентуму, стабілізуючи сферичну структуру (рис. 5 в). Пошук в Кембриджській структурній базі даних показав, що, хоча спосіб організації сферичних координаційних сполук навколо центрального аніону є відомим, така структура не має аналогів. Сфера складається з 24 вузлів



( $\text{Ag}_{12}\text{S}_{12}$ ) та сформована 6 чотирикутниками і 8 шестикутниками, що робить її досить подібною до будови фулеренів.

Аналіз  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрів розчинів комплексів **5**, **6** в ДМСО показав ідентичність їх будови в розчині. При чому, на відміну від **1–4**, при розчиненні полімерів **5**, **6** спостерігається перекоординація центрального атому молекулами ДМСО, що супроводжується руйнуванням  $\pi$ -зв'язку та утворенням комплексу **5a** (рис. 6). Це підтверджується відсутністю суттєвих зсувів сигналів  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  алільного фрагменту.

Рисунок 6 – Перекоординація тіосечовини  $\text{HL}^1$  в комплексах **5**, **6** при розчиненні в ДМСО

Таблиця 3 – Хімічні зсуви ( $\delta$ , м. ч.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплексів **5**, **6**.

| $\text{HL}^1$                              | комплекс <b>2.5</b> , <b>2.6</b>              | $\Delta\delta$ | віднесення                           |
|--|---|----------------|--------------------------------------|
| 7.876 с 1H                                 | 8.643, м, 1H                                  | 0.767          | -NH                                  |
| 5.872 м, 1H                                | 5.951 м, 1H                                   | 0.079          | $-\text{C}^2\text{H}=\text{}$        |
| 5.115 д, 1H,<br>$^3j_{\text{trans}}=17$ Гц | 5.213, д, 1H<br>$^3j_{\text{trans}}=17.75$ Гц | 0.098          | $=\text{C}^1\text{H}_{\text{trans}}$ |
| 5.052 д, 1H,<br>$^3j_{\text{cis}}=10.5$ Гц | 5.184, д, 1H<br>$^3j_{\text{cis}}=10.25$ Гц   | 0.132          | $=\text{C}^1\text{H}_{\text{cis}}$   |
| 4.173 м, 2H                                | 4.216 м, 2H                                   | 0.043          | $\text{C}^3\text{H}_2$               |
| 3.751 т, 4H<br>$^3j=4.7$                   | 3.824 м, 4H                                   | 0.073          | $\text{C}^{6,6'}\text{H}_2$          |
| 3.573 т, 4H<br>$^3j=4.7$                   | 3.642 м, 4H                                   | 0.069          | $\text{C}^{5,5'}\text{H}_2$          |

Сильний зсув в слабе поле зазнає лише сигнал протону NH ( $\Delta\delta= -0.767$  м.ч.) та карбону  $\text{C}^4$  ( $\Delta\delta=5.0$  м.ч.) (табл. 3), що свідчить про координацію ліганду монодентатно лише сульфуром тіоуреатної групи з утворенням в розчині ДМСО комплексу **5a**.

На основі O,N,O-гідразонів саліцилового альдегіду  $\text{H}_2\text{L}^3\text{-H}_2\text{L}^5$  синтезовано **7**

координаційних сполук  $\text{Cu(II)}$  та  $\text{Ag(I)}$ . Для молекул  $\text{H}_2\text{L}^3\text{-H}_2\text{L}^5$  характерна імідо-імідольна (кето-енольна) таутомерія, що робить можливим їх координацію як в молекулярній, так і у аніонній ( $\text{HL}^-$ ,  $\text{L}^{2-}$ ) формі. Гідразон  $\text{H}_2\text{L}^3$  не містить додаткових донорних атомів, а наявність аліфатичної ( $-\text{CH}_2-$ ) групи відокремлює фенільне ядро від спряження з основною частиною молекули. В нікотиноіл- та ізонікотиноілгідразонах  $\text{H}_2\text{L}^{4,5}$   $\beta$  – та  $\gamma$ -положення додаткового піридинового атому нітрогену виключає участь його у формуванні хелатних циклів, проте робить можливим його координацію як місткового донорного центру з реалізацією нестандартних для даних гідразонів способів координації.

На основі взаємодії  $\text{H}_2\text{L}^3$  з іонами  $\text{Cu}^{2+}$  продемонстровано утворення різних сполук (**8–11**) в залежності від умов синтезу (рис. 7). Молекулярну будову синтезованих комплексів встановлено методом монокристалального РСА та додатково охарактеризовано методами ІЧ та електронної спектроскопії. Використання в якості

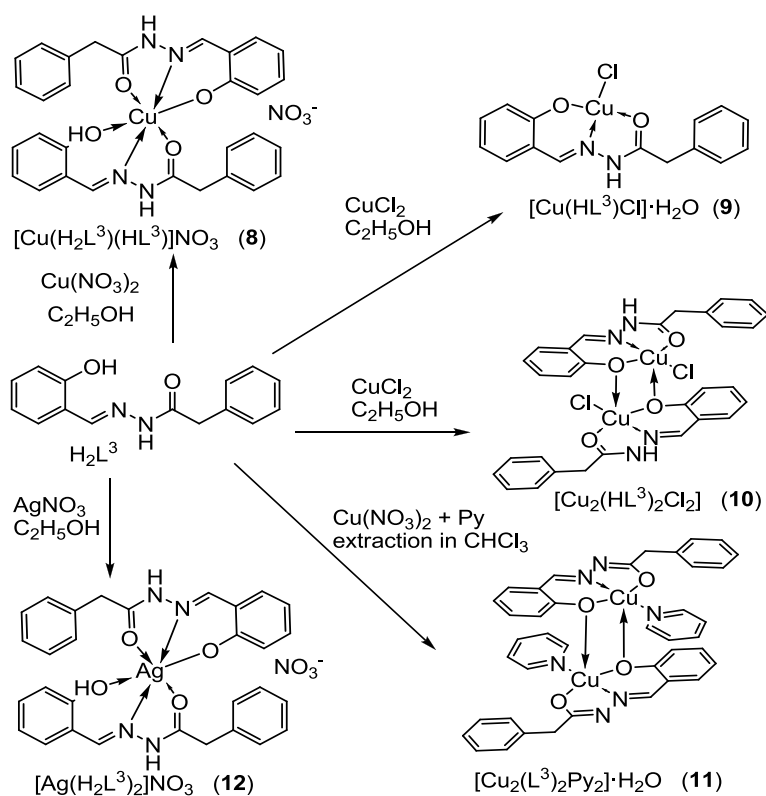


Рисунок 7 – Схема синтезу комплексів Cu(II) та Ag(I) з гідразоном  $H_2L^3$

Cu(II) з ацилгідразонами саліцилового альдегіду. Особливістю молекулярної будови **8** є координація однієї молекули ліганду в молекулярній, а другої – в монодепротонованій аніонній кето-формі (рис. 8 *a*). В результаті цього комплексна

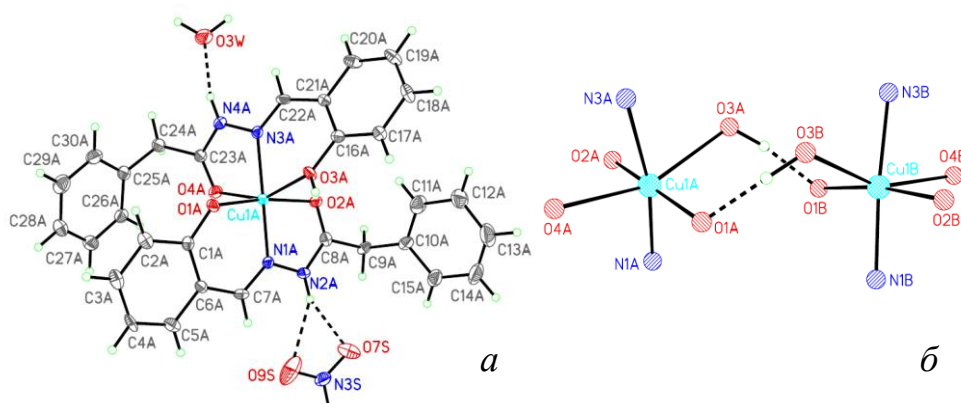


Рисунок 8 – Загальний вигляд асиметричної одиниці комплексу **8** (*a*) та фрагмент макроциклічного димеру (*б*)

частка має заряд +1, що підтверджується присутністю в кристалічній структурі зовнішньосферного нітрат-йону. Внаслідок сильного впливу ефекту Яна-Теллера для  $d^9$  електронної конфігурації  $Cu^{2+}$ , координаційний поліедр сильно витягнутий в аксіальному напрямку. Довжини зв'язків Cu(1)-O(1), Cu(1)-O(2) становлять 1.944(3) та 1.987(3) Å, а Cu(1)-O(3), Cu(1)-O(4) – 2.275(4) та 2.263(4) Å відповідно. Значення довжин зв'язків N(2)-C(8), N(4)-C(23) 1.332(6) і 1.349(6) Å, O(2)-C(8), O(4)-C(23) 1.246(6) і 1.224(7) Å свідчать про перебування обох молекул ліганду в амідній (кетонній) таутомерній формі. В кристалічній структурі молекули комплексів утворюють макроциклічні димери завдяки O-H...O водневим зв'язкам

вихідного реагенту  $Cu(NO_3)_2$  призвело до утворення біс-лігандного комплексу **8** з деформованою октаедричною геометрією координаційного поліедру. Така будова є нетиповою для комплексів Cu(II) з ацилгідразонами саліцилового альдегіду через сильний вплив ефекту Яна-Теллера для іонів з електронною конфігурацією  $d^9$ , що, переважно, призводить до утворення тетрагонально-пірамідальних, тригонально-пірамідальних чи плоскочватних координаційних поліедрів зі співвідношенням M:L = 1:1. Пошук в Кембриджській структурній базі даних виявив тільки один структурно охарактеризований (O,N,O) біслігандний комплекс серед 221 структури координаційних сполук

частка має заряд +1, що підтверджується присутністю в кристалічній структурі зовнішньосферного нітрат-йону.

Внаслідок сильного впливу ефекту Яна-Теллера для  $d^9$  електронної

конфігурації  $Cu^{2+}$ , координаційний поліедр

сильно витягнутий в аксіальному напрямку. Довжини зв'язків Cu(1)-O(1), Cu(1)-O(2) становлять 1.944(3) та 1.987(3) Å, а Cu(1)-O(3), Cu(1)-O(4) – 2.275(4) та 2.263(4) Å відповідно. Значення довжин зв'язків N(2)-C(8), N(4)-C(23) 1.332(6) і 1.349(6) Å, O(2)-C(8), O(4)-C(23) 1.246(6) і 1.224(7) Å свідчать про перебування обох молекул ліганду в амідній (кетонній) таутомерній формі. В кристалічній структурі молекули комплексів утворюють макроциклічні димери завдяки O-H...O водневим зв'язкам

між депротонованими та недепротонованими координованими оксигенами фенокських ядер (рис. 8 б).

При взаємодії  $\text{CuCl}_2$  з  $\text{HL}^3$  у водно-спиртовому (20:80%) розчині при концентрації вихідних реагентів  $\sim 4$  мМ отримано моноядерну ВКС **9** з плоскочватратною будовою координаційного поліедру та монодепротонованою O,N,O-координованою молекулою ліганду в амідоформі (рис. 9 а).

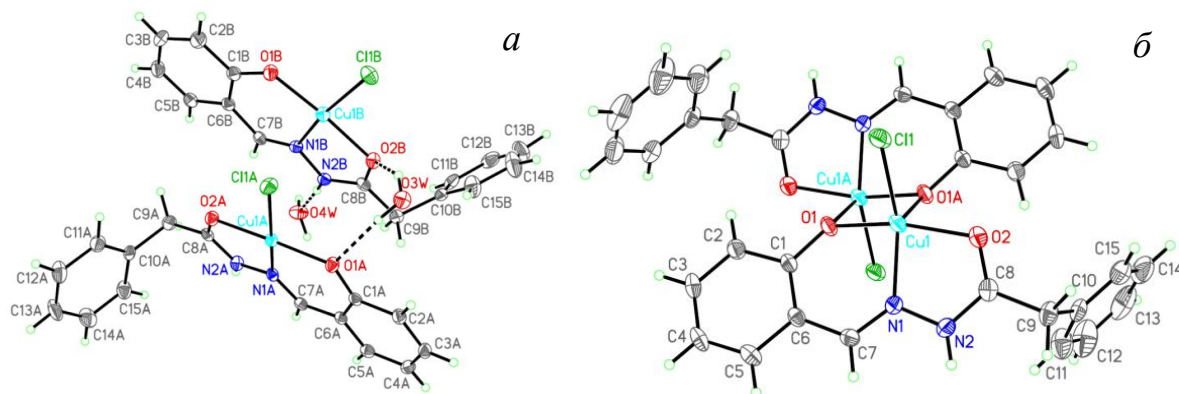


Рисунок 9 – Загальний вигляд асиметричної комірки комплексу **9** (а) та **10** (б)

Четверте координаційне місце в оточенні металу займає хлорид аніон. При підвищенні концентрації взаємодіючих  $\text{CuCl}_2$  та  $\text{HL}^3$  до 25 мМ в середовищі етанолу відбувається утворення біядерної ВКС **10** з аналогічним способом координації лігандів (рис. 9 б). Димеризація відбувається за участі  $\mu_2$ -O фенокського ядра з утворенням викривленого тетрагонально-пірамідального поліедру.

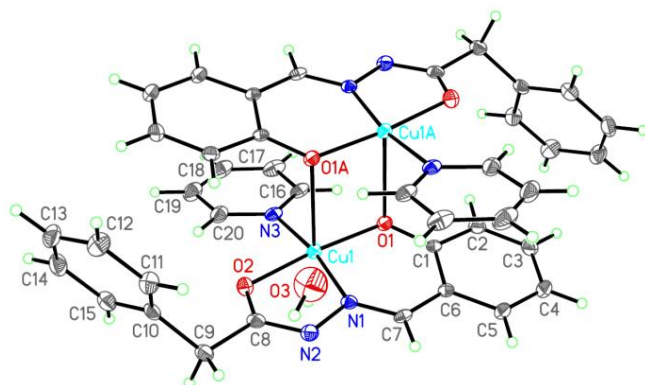


Рисунок 10 – Загальний вигляд асиметричної одиниці комплексу **11**

Використання для синтезу спиртово-піридинового розчину сприяє підвищенню рН середовища та призводить до переходу гідрозону в імідольну таутомерну форму і, як наслідок, координації його у якості  $\text{L}^{2-}$  з утворенням біядерної ВКС **11**. Як і в попередньому комплексі, димеризація відбувається також за участю  $\mu_2$ -O фенокського ядра з реалізацією тетрагонально-пірамідального оточення йону  $\text{Cu}^{2+}$ . Четверту екваторіальну позицію в координаційному поліедрі займає молекула піридину (рис. 10).

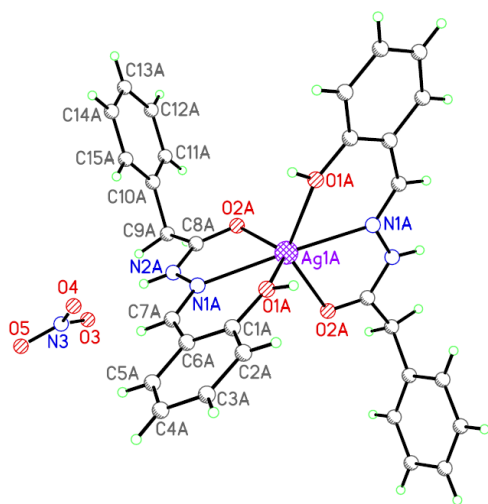


Рисунок 11 – Молекулярна структура комплексу **2.11**

Синтез комплексів  $\text{Ag(I)}$  з ГСА  $\text{H}_2\text{L}^3$ - $\text{H}_2\text{L}^5$  проводили за схемами на рис. 7, 12. Спільним для всіх синтезованих координаційних сполук  $\text{Ag(I)}$  є координація молекул лігандів в молекулярній амідоформі, навіть якщо синтез проводили в нейтральному середовищі. Координаційний

поліедр  $\text{Ag(I)}$  в комплексі **12** має сильно викривлену октаедричну будову (прилегли до  $\text{Ag(1)}$  кути знаходяться в діапазоні  $67.7\text{--}168.1^\circ$ ) з реалізацією стандартної для даного типу лігандів  $\text{O,N,O}$ -координації (рис. 11). Суттєве викривлення координаційного поліедру, згідно  $\text{PCA}$ , може бути пояснено більшими розмірами ковалентного радіусу аргентуму ( $r_{\text{Ag}} = 1.53 \text{ \AA}$ , а  $r_{\text{Cu}} = 1.38 \text{ \AA}$ ), а також більшим вкладом йон-дипольної взаємодії з двозарядним іоном  $\text{Cu}^{2+}$  в порівнянні з однозарядним  $\text{Ag}^+$ , що знаходить своє відображення в довжинах зв'язків. Так, довжини зв'язків  $(\text{Cu-O})_{\text{фенільний}}$ ,  $(\text{Cu-O})_{\text{амідний}}$  в плоскоквадратному комплексі **9** становлять  $1.896$  та  $1.995 \text{ \AA}$ ,

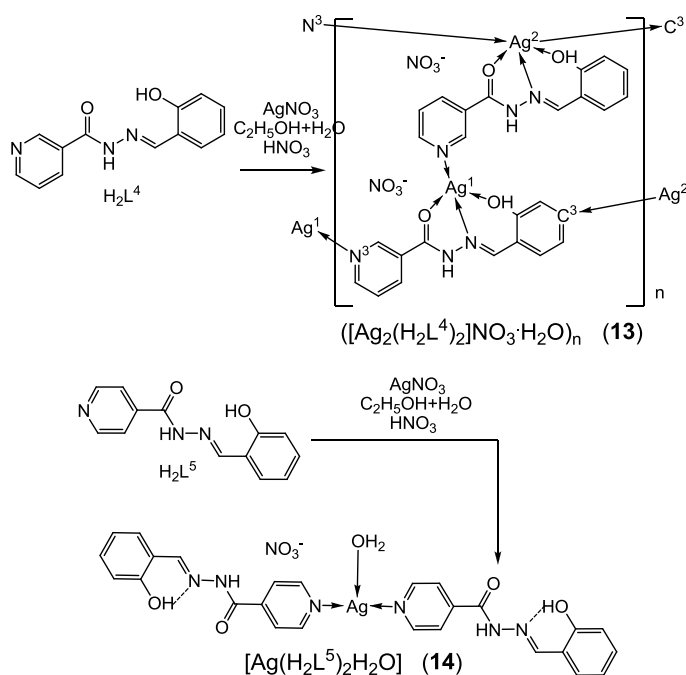


Рисунок 12 – Схема синтезу комплексів **13**, **14**

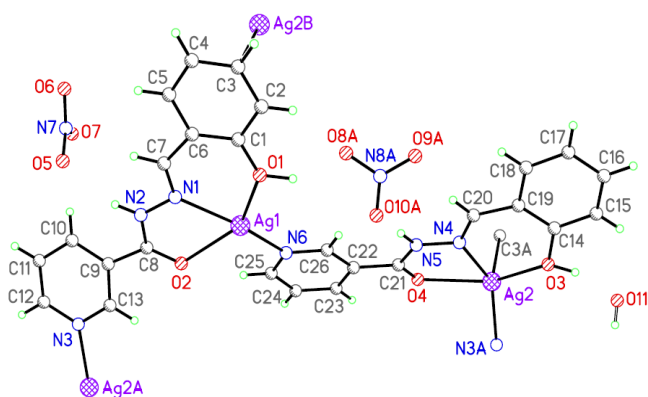


Рисунок 13 – Молекулярна структура комплексу **13**

На відміну від **13**, в комплексі **14** дві молекули ліганду координовані монодентатно виключно через  $\gamma$ -нітроген піридинового кільця з утворенням майже лінійного фрагменту ( $\text{N-Ag-N}$ ), кут якого становить  $172.08^\circ$ . Третє місце в координаційному оточенні займає молекула води (рис. 14). При цьому  $(\text{O,N,O})$  донорні атоми залишаються незадіяними в координації, що може бути пояснено

тоді як  $(\text{Ag-O})_{\text{фенільний}}$ ,  $(\text{Ag-O})_{\text{амідний}}$  в комплексі **12** –  $2.478$ ,  $2.420 \text{ \AA}$  відповідно.

Взаємодія  $\text{AgNO}_3$  з ГСА  $\text{H}_2\text{L}^4$ ,  $\text{H}_2\text{L}^5$ , які містять в складі молекул додаткові донорні центри, призводить до утворення комплексів **13**, **14** з нестандартним для даних гідразонів способом координації (рис. 12). Так, сполука **13** є 3-D-полімером з координацією  $\text{H}_2\text{L}^4$  до центрального іону металу одночасно хелатним та нехелатним способом із взаємною орієнтацією «голова до хвоста».

В результаті молекула комплексу містить два різнокоординовані атоми аргентуму. Один іон  $\text{Ag}^+$  координує молекули гідразону одночасно стандартним  $\text{O,N,O}$ -хелатним та нестандартним монодентатним способом за участю  $\beta$ -нітрогену піридинового кільця, який виконує місткову функцію з утворенням сильно деформованого плоскоквадратного координаційного поліедру. Координаційна сфера другого іону аргентуму, крім  $\text{O,N,O}$ -координованої молекули ліганду, доповнена в аксіальному положенні до викривленої тетрагональної піраміди катіон- $\pi$ -взаємодією з фенільним ядром саліцилового фрагменту (рис. 13).

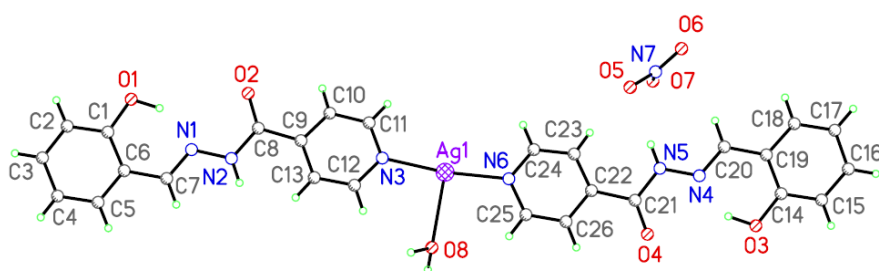
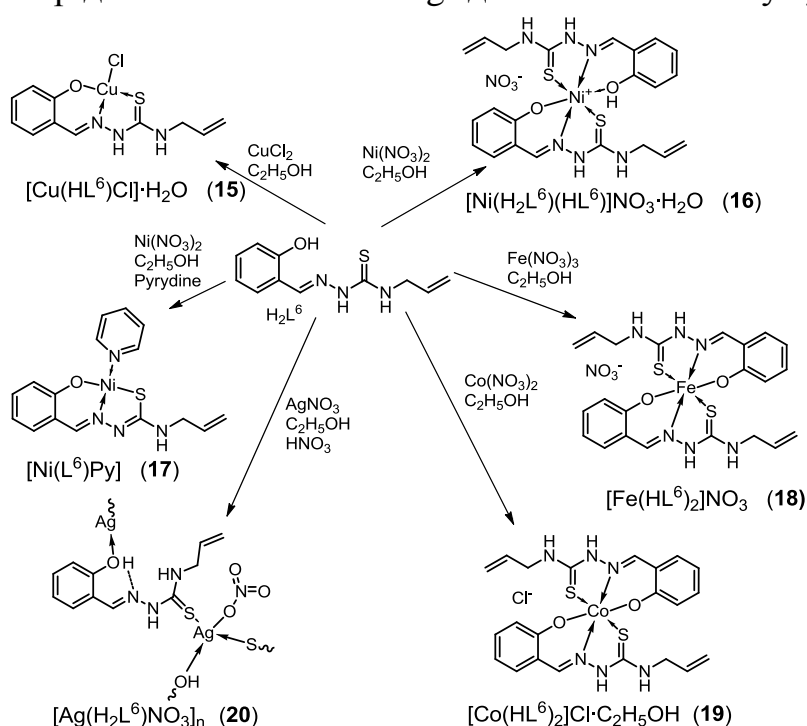


Рисунок 14 – Молекулярна структура комплексу 14

наступними факторами. По-перше, проходить конкурентна координація «м'якого» атому аргентуму до більш «м'якого» піридинового нітрогену (в порівнянні з (O,N,O) донорними атомами саліциліденгідразонного угруповання). По-друге, азометиновий нітроген, який бере участь утворенні внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з ОН групою фенокиського ядра, стає недоступним для комплексоутворення, оскільки реакцію проводили при рН 1-2, що ускладнило її депротонування. По-третє, може також грати роль геометрична напруженість координаційних поліедрів зі стандартною координацією гідрозонів, що пов'язано з видовженням координаційних зв'язків аргентуму.

Спроби охарактеризувати синтезовані комплекси аргентуму методами ІЧ-спектроскопії в таблетках з КВг не мали успіху через взаємодію комплексів з КВг під час прободготовки. Аналіз  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів розчинів даних комплексів в ДМСО показав повне руйнування комплексів при розчиненні в ДМСО через високу спорідненість «м'якого»  $\text{Ag}^+$  до «м'якого» атому сульфуру молекул ДМСО.

Рисунок 15 – Схема синтезу комплексів Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II), Ag(I) із СГАТСК ( $\text{H}_2\text{L}^6$ )

електронною будовою O,N,S-донорних центрів та подвійного зв'язку алільного фрагменту робить його універсальним для вивчення конкурентної координації.

Синтез комплексів проводили за схемою на рис. 15. Склад та будову усіх синтезованих сполук встановлено методом елементного аналізу та

характеристиками та

Наступний реагент  $\text{H}_2\text{L}^6$  містить в складі молекули як саліциленгідразонне, так і алілітїосечовинне угруповання, тим самим, об'єднуючи два попередні класи лігандів (N-алілітїосечовин та ацилгідразонів саліцилового альдегіду). Здатність його до тіон-тіольної таутомерії робить можливим координацію даної молекули як в молекулярній, так і у формі одно- або двозарядного аніону, що залежить від умов синтезу та природи металу. Наявність в стерично вигідному для хелатоутворення положенні різних за своїми «м'яко-жорсткісними»

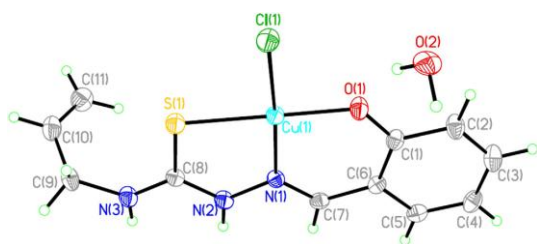


Рисунок 16 – Молекулярна структура моногідрату комплексу **15**

способом в тій самій таутомерній формі, що призводить до утворення плоскочвдратної ВКС **15**. Четверту позицію в координаційному поліедри займає хлорид йон (рис. 16).

При комплексоутворенні  $H_2L^6$  з  $Ni(NO_3)_2$ , в залежності від умов проведення синтезу, виділено дві сполуки  $Ni(II)$  (**16**, **17**). В спиртовому розчині отримано октаедричний комплекс  $Ni(II)$  **16**, координаційний поліедр якого утворений двома тридентатно-хелатно координованими молекулами ліганду в тій самій таутомерній формі (рис. 17 *a*).

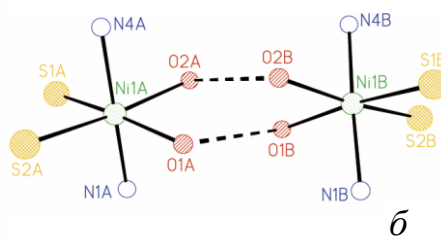
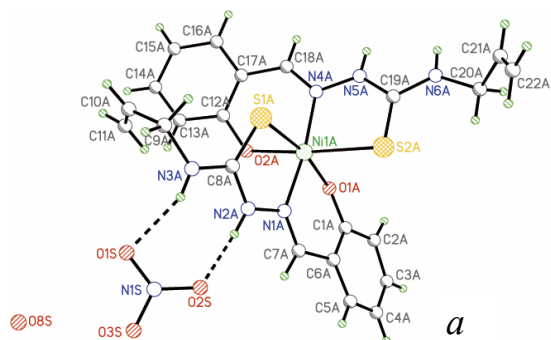


Рисунок 17 – Молекулярна структура (*a*) та фрагмент молекулярного димеру (*б*) комплексу **16**

Ван-дер-Ваальсових радіусів O-O становить  $3.04 \text{ \AA}$ ), що вказує на наявність сильних водневих зв'язків між даними атомами і дає можливість припустити різнотипну координацію двох молекул ліганду аналогічно комплексу купруму **8**. Одна молекула координована як моноаніон, друга – в молекулярній формі, що пояснює наявність нітрат-йону в зовнішній сфері комплексу, хоча локалізувати положення протонів на

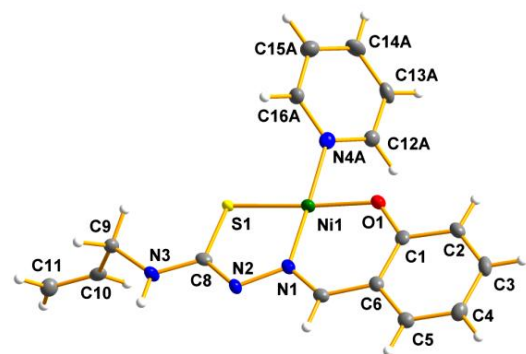


Рисунок 18 – Молекулярна структура комплексу **17**

монокристалного РСА. Комплекси додатково охарактеризовано методами РФС, ІЧ-, ЕСП, MALDI-TOF та  $^1H$ ,  $^{13}C$  ЯМР спектроскопії.

В якості вихідної солі купруму використано  $CuCl_2$ , так як хлорид-йон має сильні донорні властивості та здатен доповнювати координаційну сферу центрального атома. При взаємодії  $CuCl_2$  з  $H_2L^6$  в спиртовому розчині молекула ліганду виступає в ролі моноаніону та координується за стандартним (O,N,S) тридентатно-хелатним

способом в тій самій таутомерній формі, що призводить до утворення плоскочвдратної ВКС **15**. Четверту позицію в координаційному поліедри займає хлорид йон (рис. 16).

При комплексоутворенні  $H_2L^6$  з  $Ni(NO_3)_2$ , в залежності від умов проведення синтезу, виділено дві сполуки  $Ni(II)$  (**16**, **17**). В спиртовому розчині отримано октаедричний комплекс  $Ni(II)$  **16**, координаційний поліедр якого утворений двома тридентатно-хелатно координованими молекулами ліганду в тій самій таутомерній формі (рис. 17 *a*).

Аналіз кристалічної упаковки комплексу показав наявність коротких контактів між координованими атомами кисню феноксильних ядер  $O(1A)\dots O(1B)$ ,  $O(2A)\dots O(2B)$   $2.423$  та  $2.43 \text{ \AA}$  відповідно (сума Ван-дер-

Ваальсових радіусів O-O становить  $3.04 \text{ \AA}$ ), що вказує на наявність сильних водневих зв'язків між даними атомами і дає можливість припустити різнотипну координацію двох молекул ліганду аналогічно комплексу купруму **8**. Одна молекула координована як моноаніон, друга – в молекулярній формі, що пояснює наявність нітрат-йону в зовнішній сфері комплексу, хоча локалізувати положення протонів на

окигенах феноксильних ядер не вдалося через низьку якість кристалу. В кристалічній структурі молекули комплексу утворюють макроциклічні димери (рис. 17 *б*).

При взаємодії  $H_2L^6$  з  $Ni(NO_3)_2$  в спиртовопіридиновому розчині (рН 8–9) відбувається перехід ліганду в тій самій таутомерній формі з подальшою його координацією за стандартним O,N,S-хелатним способом та утворенням плоскочвдратної ВКС **17**. Крім того, піридин відіграє роль гетероліганду, доповнюючи



четверту позицію в координаційному поліедрі комплексу (рис. 18). Значення довжин зв'язків C(1)-O(1) 1.309(2) Å, C(8)-S(1) 1.7450(18) та N(2)-C(8) 1.309(2) Å вказують на те, що молекула ліганду координована як дианіон в тіольній таутомерній формі. Розчинність комплексу **17** в хлороформі дало можливість використати екстракційний метод синтезу і виділити продукт високого ступеня чистоти в шарі хлороформу. Комплексоутворення Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> та Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> з H<sub>2</sub>L<sup>6</sup> призводить до утворення ізоструктурних комплексів **18**, **19** катіонного типу з октаедричною геометрією поліедру та координацією молекул ліганду в монодепротонованій тійонній таутомерній формі (рис. 19). Присутність зовнішньосферних аніонів вказує на ступінь окиснення центрального іону металу +3. Особливістю утворення комплексу кобальту **19** є окиснення Co<sup>2+</sup> до Co<sup>3+</sup> киснем повітря в аеробних умовах синтезу завдяки природі ліганду H<sub>2</sub>L<sup>6</sup>, який є сильним σ-донором, що стабілізує високі ступені окиснення металів. Пониження рН шляхом додавання HCl проводили для сповільнення реакції комплексоутворення, що дозволило отримати цільовий продукт в кристалічному стані. Проведення синтезу при нейтральному рН

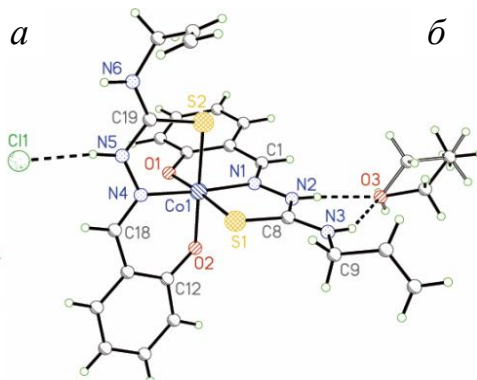
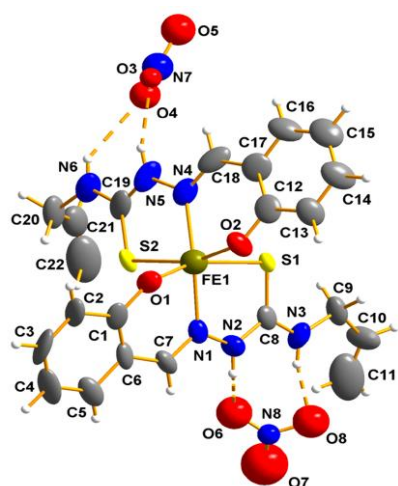


Рисунок 19 – Молекулярна структура комплексів **18(a)**, **19(б)**

прискорює реакцію комплексоутворення, що приводить до виділення дрібнодисперсного осаду, який, ймовірно, представляє собою суміш комплексів Co<sup>2+</sup>/Co<sup>3+</sup>, що ускладнює їх подальше розділення і дослідження. Йонний характер комплексів **16**, **18** та **19** обумовлює їх розчинність в спирті, і нерозчинність в таких розчинниках як хлороформ, толуол, бензол.

Комплекс **18**, крім того, розчиняється в H<sub>2</sub>O. ВКС **15**, **17** є розчинними в спирті і нерозчинними у воді. Однак, комплекс **17** є добре розчинним в толуолі, бензолі, хлороформі.

Дослідження взаємодії H<sub>2</sub>L<sup>6</sup> з AgNO<sub>3</sub> показало, що, на відміну від аліловмісних тіосечовин HL<sup>1-2</sup>, алільний фрагмент H<sub>2</sub>L<sup>6</sup> не приймає участі в координації до центрального іону металу. Реакція H<sub>2</sub>L<sup>6</sup> з AgNO<sub>3</sub> у співвідношенні компонентів 1:1 приводить до утворення 3D-полімерного комплексу **20** з нетиповою для даного тіосемикарбазону бідентатно нехелатною координацією ліганду через μ<sub>2</sub>-S карботіоамідного фрагменту з утворенням нескінченних полімерних ланцюгів (Ag-S-Ag), та киснен недепротонованої OH-групи фенокисьного ядра другої молекули ліганду (рис. 20 a), який також відіграє місткову функцію, забезпечуючи утворення трьохвимірної координаційної сітки. На відміну від комплексів **15–19**, даний полімер розчинний тільки в ДМСО, що супроводжується руйнуванням полімерних ланцюгів (Ag-S-Ag) та утворенням сполуки **20a** (рис. 21). Аналіз <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C ЯМР спектрів розчину даного комплексу в ДМСО показав, що найбільшого зсуву в слабке поле, в

порівнянні з вихідним лігандом, зазнають сигнали протонів NH карботіоамідної, СН-азометинової і ОН фенокиської груп, а також сигнали атомів карбону С(8) тіосечовинної (-5.02 м.ч.), С(1) фенокиського ядра (+1.11 м.ч.) та С(7) азометинового фрагменту (+5 м.ч.).

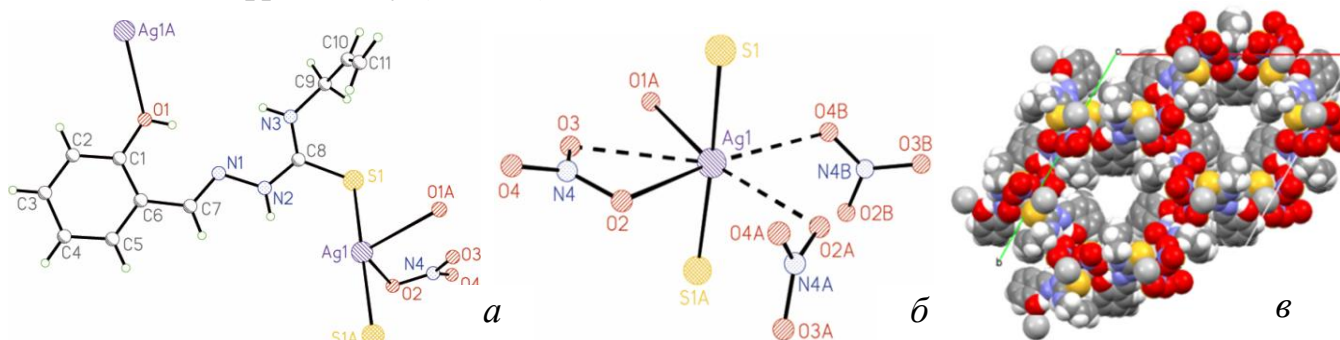


Рисунок 20 – Молекулярна структура (а), фрагмент додаткової координації (б) та кристалічна упаковка (в) комплексу **20** з урахуванням Ван-дер-Ваальсових радіусів, проекція подана вздовж кристалографічного напрямку [001].

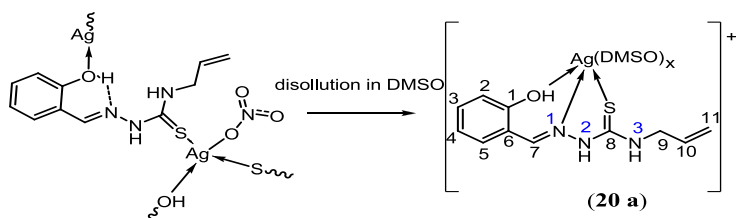


Рисунок 21 – Перекоординація комплексу **20** при розчиненні його в ДМСО

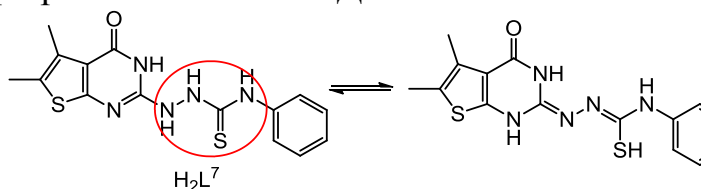


Рисунок 22 – Таутомерні перегрупування ліганду  $H_2L^7$

координацію ліганду як бідентатно-хелатно в монодепротонуваній тіольній формі через атоми нітрогену і сульфору гідразінкарботіоамідного фрагменту, так і у вигляді діаніону з депротонуванням  $N^3$  нітрогену гетероциклічного замісника (рис. 22).

Проте, не відміну від тіосемикарбазону  $H_2L^6$ , ряд донорних атомів молекули ліганду  $H_2L^7$  розміщені у несприятливих положеннях для утворення одночасно 5- і 6-членних хелатних металоциклів. Цей факт, а також конформаційна нерухливість тіольної форми ліганду, яка зумовлена наявністю спряженої системи зв'язків, робить можливим участь в координації донорних атомів гетероциклічного замісника тільки при умові місткової їх координації з утворенням поліядерних координаційних сполук. Проте полінуклеація призводить до значного збільшення молекулярної маси утвореного комплексу, що в подальшому, негативно впливає на його розчинність. Тому для синтезу координаційних сполук використано  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ , так як об'ємні

Це свідчить про координацію молекули ліганду за типовим для неї тридентатно хелатним (O,N,S) способом через оксиген (ОН) фенокиського ядра, нітроген азометинового і сульфур карботіоамідного фрагментів (рис. 21).

$H_2L^7$  є складною лігандною системою, яка містить в своєму складі гідразінкарботіоамідне угруповання та тієнопіримідинове ядро. Тієн-тіольна таутомерія, а також здатність до таутомерного перегрупування з переносом протону на  $N^3$  атом тієнопіримідинового замісника робить можливим

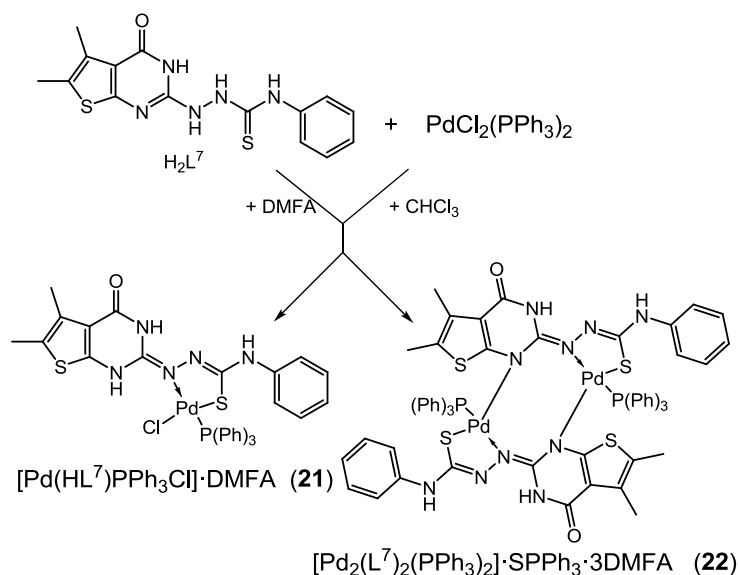


Рисунок 23 – Схема синтезу комплексних сполук з  $\text{H}_2\text{L}^7$ .

отримано в двох поліморфних модифікаціях: моноклінній (голчасті кристали світло-рожевого кольору), яка з часом переходить в більш стабільну триклінну (призми рубіново-червоного кольору).

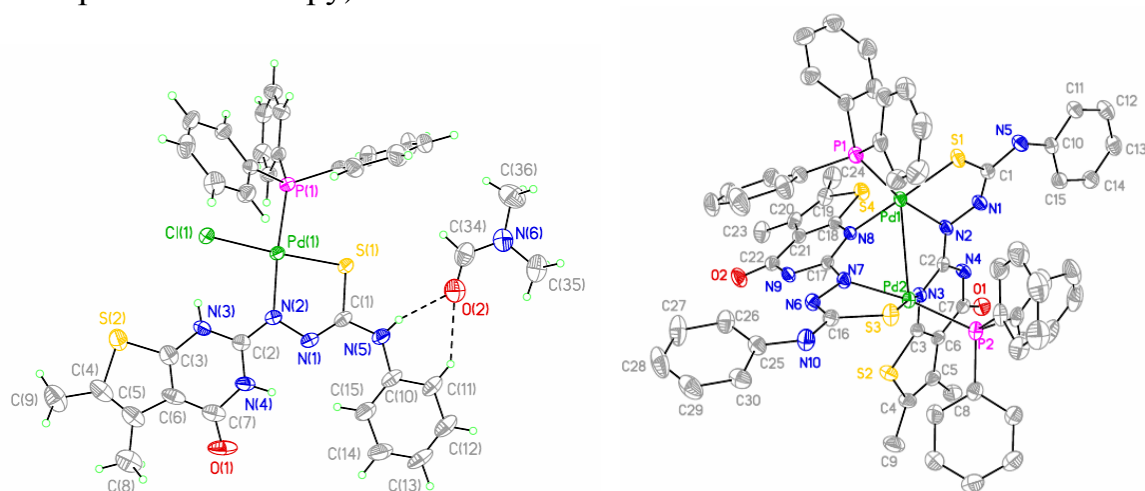


Рисунок 24 – Молекулярна структура комплексів **21** (а) та **22** (б) (співкристалізовані молекули сольвенту та атоми водню прибрані для чистоти малюнку)

Разом з тим, при довготривалій кристалізації та доступі повітря утворюється домішка димерного комплексу **22** (~ 5% від маси) у вигляді ромбічних кристалів темно-червоного кольору, співкристалізованого з сольватними молекулами

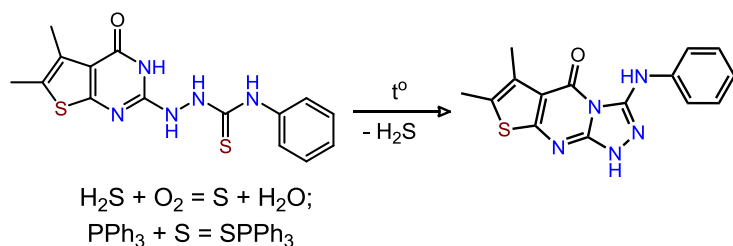
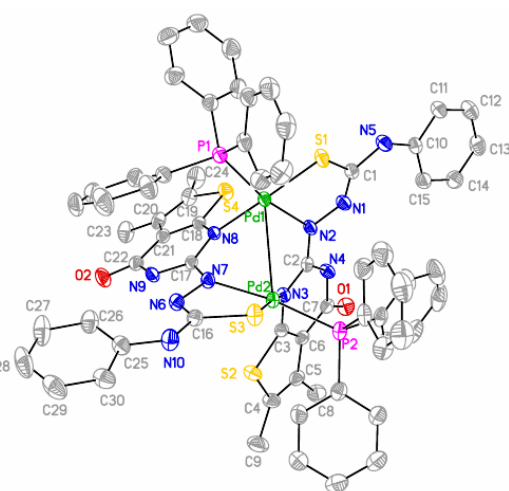


Рисунок 25 – Схема утворення трифенілфосфінсульфіду в умовах синтезу

трифенілфосфінові замісники, входячи до координаційної сфери, створюють стеричні перешкоди для полінуклеації. Комплекси такого типу є перспективними для розробки нових потенційно активних протиракових речовин. Синтез комплексів **21**, **22** проводили за схемою на рис. 23. Склад та будову синтезованих сполук встановлено методами елементного аналізу та монокристального РСА (рис. 24 а, б). Додатково комплекси

охарактеризовано методами ІЧ- та  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопії в  $\text{DMSO-d}^6$ . Мономерний комплекс **21**



розчинника та молекулою трифенілфосфінсульфіду, утвореного перебігом побічних реакцій, представлених на рис. 25. Вихідний тіосемикарбазон здатний до реакції внутрішньомолекулярної конденсації з утворенням триазольного гетероциклу і елімінацією водню

сульфіду. Так як всі реакції проводилися в аеробних умовах, гідрогенсульфід окиснювався киснем повітря з утворенням елементної сірки, яка кількісно реагує з трифенілфосфіном з утворенням трифенілфосфінсульфіду (рис. 25). Тривалий час, необхідний для утворення сполуки **22** робить можливим виділення сполуки **21** в індивідуальному стані.

Аналіз координаційних поліедрів синтезованих сполук показав, що для 3d металів форми координаційного поліедру є типовими і визначаються електронною конфігурацією зовнішнього електронного рівня йону металу. Так,  $\text{Cu}^{2+}$  ( $d^9$ ) завдяки сильному ефекту Яна-Теллера проявляє широкий спектр геометрії координаційних поліедрів: тетрагональна-біпіраміда (**8**), тетрагональна піраміда (**10**, **11**), плоский квадрат (**9**, **15**). В комплексах  $\text{Fe}^{3+}$  ( $d^5$ ) (**18**),  $\text{Co}^{3+}$  ( $d^6$ ) (**19**) реалізується октаедрична форма координаційного поліедру. Для  $\text{Ni}^{2+}$  ( $3d^8$ ) можливі два граничні випадки: октаедр і плоский квадрат, а ось  $\text{Pd}^{2+}$  ( $4d^8$ ),  $\text{Pt}^{2+}$  ( $5d^8$ ) через високе значення енергії розщеплення кристалічним полем завжди проявляють плоскочватратну геометрію координаційного поліедру. Проте комплекси аргентуму в кристалічній структурі проявляють широкий спектр координаційних чисел та різноманітну, в більшості випадків сильно викривлену, будову координаційних поліедрів центрального атому. Однак, детальний аналіз всіх отриманих структур аргентуму виявив наступну закономірність. Для  $\text{Ag(I)}$ , як «м'якої кислоти» Льюїса, геометричне розміщення координаційних зв'язків з «м'якими» донорними атомами (C, S, N) відповідає очікуваному для нього формам координаційних поліедрів: КЧ 2 (лінійна) – **12**, **13** (для атому  $\text{Ag1}$ ) **14**, **20**, КЧ 3 (трикутна) **5**, **6**, **13** (для атому  $\text{Ag2}$ ), і лише у комплексі **7**, аргентум має КЧ 4, якому відповідає тетраедрична форма координаційного поліедру. Тобто, характерні для аргентуму координаційні числа можна очікувати тільки у випадку його взаємодії з «м'якими» основами Льюїса, зв'язок з якими має високу частку ковалентності (основні характеристики ковалентного зв'язку – направленість і насичуваність). А взаємодія  $\text{Ag(I)}$  з «жорсткою основою» Льюїса (оксисеном) має переважно електростатичну природу і характеризується ненаправленістю і ненасичуваністю. Таке припущення дозволяє пояснити різну

довжину зв'язків  $\text{Ag-O}$  та наявність «слабких додаткових координаційних взаємодій»  $\text{Ag}\dots\text{O}$  в комплексах.

У четвертому розділі наведено експериментальні дослідження впливу  $\pi$ -комплексів  $\text{Pd(II)}$  і  $\text{Pt(II)}$  з N-алілтіосечовинами на пухлинні клітини лінії HeLa "in vitro". Результати цитостатичного/цитотоксичного скринінгу в МТТ-тесті показали наступні значення індексу  $\text{IC}_{50}$  для досліджуваних сполук: комплекс **1** – 150 мкМ, **2** – 10 мкМ, **3** – 2 мкМ, **4** – 25 мкМ. Розподіл клітин по різних фазах клітинного циклу оцінювали за допомогою проточної цитофлуориметрії. Досліджувані клітини були інкубовані протягом 48 год. при концентрації комплексів

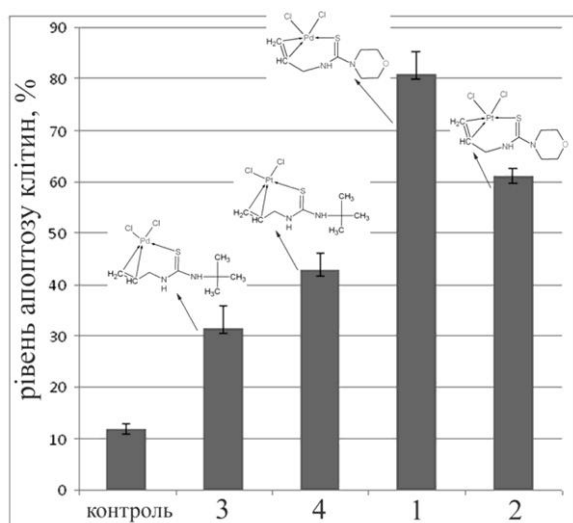


Рисунок 26 – Рівень апоптичних клітин під впливом комплексів **1-4** ( $C_{\text{компл}} = \text{IC}_{50}/10$ )

IC<sub>50</sub>/10. Встановлено, що найбільш виражений проапоптичний вплив виявив комплекс **1** на основі Pd(II) з HL<sup>1</sup>, на що вказує семикратне збільшення рівня апоптозу клітин порівняно з контролем (рис. 26). Даний комплекс проявив також найбільший цитостатичний (антипроліферативний) ефект, про що свідчать дані

Таблиця 4 – Вплив комплексних сполук **1–4** (IC<sub>50</sub>/10) на мітотичний цикл клітин лінії Hela

| Речовини | Фази клітинного циклу (%)      |                   |            |
|----------|--------------------------------|-------------------|------------|
|          | G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> | G <sub>2</sub> /M | S          |
| Контроль | 43.45±1.30                     | 22.28±1.40        | 34.26±1.80 |
| <b>3</b> | 48.85±0.22                     | 29.51±1.14        | 21.64±1.13 |
| <b>4</b> | 47.90±1.35                     | 32.80±1.83        | 19.30±1.83 |
| <b>1</b> | 67.40±1.12*                    | 6.67±0.41*        | 25.93±1.29 |
| <b>2</b> | 60.82±0.14*                    | 30.12±1.67        | 9.07±0.46  |

табл. 4. Вміст клітин в фазі G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> зростає під дією комплексу **1** в 1.6 раз порівняно з контролем. Менш виражений ефект характерний для комплексу **2**, тоді як дія сполук **3, 4** в концентрації IC<sub>50</sub>/10 відрізняється від контролю незначно.

Протиракова активність препаратів на основі перехідних металів, зокрема цисплатину та його аналогів, опосередковується їхньою здатністю взаємодіяти з ДНК – головною клітинною мішенню. Проведено дослідження впливу синтезованих сполук **1-4** на розщеплення та зв'язування ДНК плазмиду pUC19 методом електрофорезу в агарозному гелі (рис. 27).

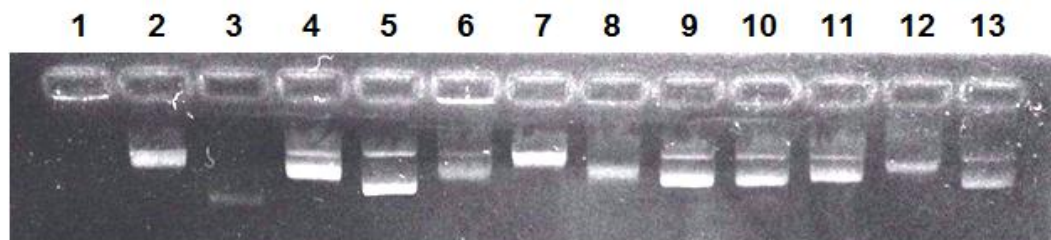


Рисунок 27 – Електрофорез в агарозному гелі ДНК плазмиду pUC19 після взаємодії з комплексами **1-4**: доріжки 1 – ДНК + **3** (62.50 мкг/мл); 2 – ДНК + **4** (62.50 мкг/мл); 3 – ДНК + **1** (62.50 мкг/мл); 4 – ДНК + **2** (62.50 мкг/мл); 5 – ДНК контроль; 6 – ДНК + **3** (31.25 мкг/мл); 7 – ДНК + **4** (31.25 мкг/мл); 8 – ДНК + **1** (31.25 мкг/мл); 9 – ДНК + **2** (31.25 мкг/мл); 10 – ДНК + **3** (15.625 мкг/мл); 11 – ДНК + **4** (15.625 мкг/мл); 12 – ДНК + **1** (15.625 мкг/мл); 13 – ДНК + **2** (15.625 мкг/мл).

Всі досліджувані комплекси ефективно зв'язуються і розщеплюють ДНК та показують виражену нуклеазну активність. Сполуки Pd(II) і Pt(II) на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду (HL<sup>1</sup>) виявляють найбільшу активність у зв'язуванні з ДНК, і при концентрації 62.50 мкг/мл призводять до майже повного зникнення ліній флуоресценції ДНК в гелі (доріжки 1, 3). Найвищу активність при розщепленні ДНК виявив паладієвий комплекс **1**, навіть при концентрації 15.625 мкг/мл (доріжка 12).

## ВИСНОВКИ

1. Вперше синтезовано та виділено в індивідуальному стані двадцять три комплексні сполуки перехідних металів (Fe, Co, Ni, Cu, Pd, Pt, Ag) з похідними тіосечовин, тіосемікарбазонів та гідразонів. Склад та структуру всіх отриманих сполук встановлено методом елементного аналізу та монокристалного РСА та додатково охарактеризовано методами ІЧ, ЕСП, РФС, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопії MALDI-TOF маспектрометрії.

2. Отримано шість п,π-хелатних комплексів  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  з N-алілтіосечовинами  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$ . Встановлено, що у всіх комплексах ліганди координовані тіосечовинними атомами сульфуру та подвійним (C=C) зв'язком алільного фрагменту. При цьому π-комплекси аргентуму відрізняються від моноядерних сполук  $\text{Pd}(\text{II})$  та  $\text{Pt}(\text{II})$  1D-полімерною будовою завдяки утворенню полімерних ланцюгів (Ag-S-Ag). На основі N-аліл-N'-третбутил тіосечовини ( $\text{HL}^2$ ) отримано 12-ядерний комплекс  $\text{Ag}(\text{I})$ , сферична структура якого стабілізована сульфат-аніоном, розміщеним в центрі сфери. Останній утворює слабкі додаткові координаційні зв'язки з кожним атомом аргентуму. За даними ЯМР-спектроскопії встановлено, що на відміну від моноядерних π-комплексів  $\text{Pd}(\text{II})$  та  $\text{Pt}(\text{II})$ , полімерні комплекси  $\text{Ag}(\text{I})$  є не стійкими при розчиненні в ДМСО і зазнають руйнування зв'язку метал-олефін за рахунок перекоординації центрального атому молекулами розчинника.

3. На основі саліциліденгідразону фенілоцтової кислоти (СГФОК) синтезовано чотири координаційні сполуки  $\text{Cu}^{2+}$  зі стандартною (O,N,O) тридентатно-хелатною координацією ліганду. Показано вплив вихідної солі  $\text{Cu}(\text{II})$ , концентрації реагентів, розчинника, рН та присутності гетеролігандів на структуру утворених комплексних сполук. Встановлено, що використання  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  призводить до формування біслігандного комплексу з тетрагонально-біпірамідальною формою координаційного поліедру, в той час як  $\text{CuCl}_2$  (в залежності від розчинника і концентрації вихідних реагентів) сприяє утворенню двох ВКС з плоскочватратною будовою координаційного вузла ( $\text{CuO}_2\text{NCl}$  при M:L 1:1) та тетрагонально-пірамідальним координаційним оточенням купруму ( $\text{CuO}_3\text{NCl}$  при M:L 2:2). Використання ж  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  в спиртово-піридиновому розчині призводить до утворення біядерної ВКС з квадратно-пірамідальною формою координаційного вузла ( $\text{CuO}_3\text{N}_2$  при M:L 2:2), в якому четверту екваторіальну позицію займає координувана молекула піридину. При цьому піридинове середовище сприяє координації гідразону в імідольній таутомерій формі.

4. На основі саліциліденгідразону алілтіосемикарбазону (СГАТСК) синтезовано шість комплексних сполук  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  з реалізацією стандартного тридентатно-хелатного O,N,S способу координації ліганду (за винятком сполуки  $\text{Ag}^+$ , в якій нетипова для даного ліганду (S,O) бідентатна координація нехелатним способом призводить до формування 3D-полімерної структури). Показано вплив таутомерної форми координованого ліганду на будову координаційного поліедру в комплексах  $\text{Ni}^{2+}$ : тіонна таутомерна форма сприяє формуванню октаедричного координаційного поліедру (M:L = 1:2), а тіольна – плоскочватратного (M:L = 1:1).

5. Вперше синтезовано та структурно охарактеризовано три комплекси  $\text{Ag}^+$  з тридентатно-хелатною O,N,O-координацією молекул ацилгідразонів саліцилового альдегіду. Встановлено, що, незалежно від умов синтезу комплексів, молекули лігандів координовані в молекулярній формі без депротонування. Показано вплив додаткових донорних центрів молекул лігандів на спосіб їх координації в утворених комплексах. Взаємодія  $\text{Ag}^+$  з СГФОК (M:L 1:2), який не містить додаткових донорних центрів, призводить до утворення октаедричного комплексу з O,N,O-координацією ліганду, в той час як з саліциленгідразоном нікотинової кислоти

(СГНК) (який містить  $\beta$ -піридиновий атом N) утворюється складний 3-D полімерний комплекс (M:L 1:1), в якому молекули ліганду координовані до центрального атому одночасно хелатним (O,N,O-) та нехелатним способом через атом нітрогену піридинового кільця. Комплексоутворення  $Ag^+$  з саліциленгідразоном ізонікотинової кислоти (СГІНК) (який містить  $\gamma$ -піридиновий атом N) призводить до утворення комплексу з нестандартним способом координації ліганду виключно через атоми нітрогену піридинового кільця.

6. Для синтезу координаційних сполук на основі полідентатного тієнопіридинілгідразинкарботіоаміду (ТПГКТА) використано  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ , оскільки об'ємні трифенілфосфінові замісники, входячи до координаційної сфери, створюють стеричні перешкоди для полінуклеації іонів металу. В результаті отримано дві ВКС (M:L 1:1, 1:2) з плоскочвдратною формою координаційного поліедру та координацією ліганду в тіольній формі з міграцією подвійного зв'язку поза тієнопіримідиновий цикл. При цьому в біядерному комплексі тієнопіримідиновий N(3) атом другої молекули ліганду відіграє місткову функцію, з'єднуючи два координаційні вузли.

7. Встановлено цитотоксичну і цитостатичну активність моноядерних  $n, \pi$ -комплексів Pd(II) і Pt(II). Дані сполуки показали високий цитотоксичний ефект при концентраціях порядку  $10^{-6}$ - $10^{-4}$  М. Найбільш ефективним виявився комплекс Pd(II) **2.1** на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду ( $HL^1$ ), який проявляє найвище значення  $IC_{50} = 150$  мкМ серед досліджених сполук. Проте при інкубації клітин з концентрацією комплексу  $IC_{50}/10$  досягається найвищий рівень (81%) апоптичних пухлинних клітин в порівнянні з контролем (12%). Водночас з цим, даний комплекс має найбільш виражений цитостатичний (антипроліферативний) ефект. Всі досліджувані комплекси ефективно зв'язуються і розщеплюють ДНК, при цьому найвищу активність проявляє паладієвий комплекс **2.1**.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Orsyk S.I. Novel Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II) coordination compounds involving 2-[(2-hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as ligand: Synthesis, crystal structures and spectral characteristics / Orsyk S.I., **Repich G.G.**, Bon V.V., Dyakonenko V.V., Orsyk V.V., Zborovskii Yu.L., Shishkin O.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // *Inorganica Chimica Acta* – 2014. – vol. 423, P. 496–503. (*Особистий внесок здобувача*: синтез комплексів, проведення ЕСП, ІЧ досліджень, участь в розшифровці структур та обговоренні результатів).
2. Рыбачук Л.Н. Комплексообразование Fe (III), Cu (II) и Cd (II) с N-(пиридин-2-ил)морфолин-4-карботиоамидом / Рыбачук Л.Н., **Репич Г.Г.**, Орысык С.И., Пехньо В.И. // *Український хімічний журнал* – 2014. – Т. 80, № 8, С. 79–83. (*Особистий внесок здобувача*: зняття і розшифровка структур та обговорення результатів).
3. Orsyk S.I. Effect of Pd(II) and Ni(II) coordination compounds with 4-amino-3-mercapto-5-methyl-1,2,4-triazole on the mitochondrial dehydrogenases activity / Orsyk S.I., **Repich G.G.**, Andrushchenko O.O., Nikulina V.V., Orsyk V.V., Zborovskii Yu.L., Garmanchuk L.V., Pekhnyo V.I., Skachkova O.V., Vovk M.V. // *Ukr. Biochem. J.* – 2015. – vol. 87, N 1, P. 64-74. (*Особистий внесок здобувача*:

синтез комплексів, проведення ЕСП, ІЧ досліджень, розшифровка структур та участь в обговоренні результатів).

4. Репіч Г.Г. Синтез та кристалічна будова комплексу Ag(I) з саліциліденгідразоном фенілоцтової кислоти / **Репіч Г.Г.**, Орисик С.І., Пехньо В.І. // Український хімічний журнал – 2015. – Т. 81, № 1, С. 21-25. (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, зняття і розшифровка структур та участь в обговоренні результатів*).
5. Репіч Г.Г. Кореляція спектральних методів аналізу та РСА у визначенні різнотипної координації тіосемикарбазону в комплексі Ni(II) / **Репіч Г.Г.**, Орисик С.І., Севериновська О.В., Пехньо В.І. // Український хімічний журнал – 2015. – Т. 81, № 3, С. 11-17. (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, проведення ЕСП, ІЧ досліджень, розшифровка структур та участь в підготовці рукопису і обговоренні результатів*).
6. Синтез та будова комплексів d-металів з саліциліденгідразоном алілтіосемикарбазону / **Репіч Г.Г.**, Орисик С.І., Пехньо В.І., Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Вовк М.В. // Збірник тез V Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання». – 22–25 квітня 2013 р.: стендова доповідь – Харків 2013 – С. 62-63.
7. Формування комплексів хелатного та нехелатного типу похідних [1,2,4]-триазолу з Cu(II) та Pd(II) / **Репіч Г.Г.**, Орисик С.І., Пехньо В.І., Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Вовк М.В. // Збірник тез XXIII Української конференції з органічної хімії. – 16-20 вересня 2013 р.: стендова доповідь – Чернівці 2013 – С. 134.
8. Особливості координації функціонально заміщених гідразонів та тіосечовин в комплексах перехідних та платинових металів. / **Репіч Г.Г.**, Орисик С.І., Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Вовк М.В., Пехньо В.І. // Збірник тез XIX Української конференції з неорганічної хімії за участю закордонних учених. 7–11 вересня 2014 р.: стендова доповідь – Одеса, 2014. – С. 62.
9. Структура та  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектральні характеристики  $\pi$ -комплексів Pd(II), Pt(II), Ag(I) з аліловмісними тіосечовинами / **Репіч Г.Г.**, Орисик С.І., Пехньо В.І., Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Вовк М.В. // Збірник тез VI Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання». – 22–24 квітня 2014 р.: стендова доповідь – Харків 2014. – С. 83–84.
10. Структура  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектральні характеристики та протипухлинна активність  $\pi$ -комплексів Pd(II), Pt(II), Ag(I) з аліловмісними тіосечовинами. / **Репіч Г.Г.** // конференція молодих дослідників ІЗНХ ім. В.І. Вернадського НАН України – 18 листопада 2014 р.: усна доповідь – Київ 2014.
11. Дослідження активності генетичних конструкцій, які містять ген CRY1A на модельному об'єкті *Nicotina glauca* / Коновченко І.В., Сторожук О.В., Руденко О.І., Васильченко О.В., **Репіч Г.Г.**, Гарманчук Л.В., Пальчиковська Л.Г., Орисик С.І. // XIII International Scientific Conference of Young Scientists «Shevchenkivska vesna: Life sciences». – 1-3 April 2015.: усна доповідь – Kyiv 2015 - С.54.
12. Complete study of physicochemical destruction processes of Ag(I) antibacterial complex compounds, base on thiourea derivatives, by desorption mass spectrometry (TPD MS and MALDI) and ESI. / Severinovskaya O.V., Orsyk S.I., **Repich G.G.**, Ostapchuk A., Byeda A.A., Grebeniuk A.G. // in abstract book of Ukrainian



Conference with international participation dedicated to the 85<sup>th</sup> anniversary of the birthday of Academician of NAS of Ukraine A.A. Chuiko "Chemistry, physics and technology of surface" And Workshop "Nanostructured biocompatible / bioactive materials". – 13–15 May 2015.: стендова доповідь – Kyiv 2015 – P. 45.

### АНОТАЦІЯ

**Репіч Г.Г. Синтез, будова та спектральні характеристики комплексів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з похідними тіосечовини, гідразонів та тіосемикарбазонів. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, дослідженню молекулярної будови та властивостей нових координаційних сполук Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з функціонально заміщеними похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів. Розроблено оптимальні методики синтезу та виділено в твердому стані 22 нові комплексні сполуки, молекулярну структуру всіх комплексних сполук встановлено методом рентгеноструктурного аналізу, проведено кореляцію молекулярної будови з даними ЕСП, ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C, РФС спектроскопії, MALDI-TOF мас-спектрометрії. Досліджено вплив природи вихідних сполук металів, умов синтезу (рН, розчинника, концентрації і стехіометрії вихідних реагентів), а також наявності додаткових донорних груп в молекулах лігандів на спосіб їх координації та утворення різнотипних комплексних сполук. Проведено дослідження цитотоксичної та цитостатичної активності π-комплексів Pd(II), Pt(II) на культурі клітин HeLa in vitro та здатність їх зв'язуватися з ДНК на моделі ДНК плазмиду pUC19, в результаті чого виявлено їх високий цитотоксичний, цитостатичний та проапоптотичний ефект та високу здатність до зв'язування і розщеплення ДНК.

**Ключові слова:** координаційні сполуки, перехідні метали, тіосечовини, гідразони, тіосемикарбазони, π-комплекси, рентгеноструктурний аналіз, протипухлинна активність.

### АННОТАЦИЯ

**Репич Г.Г. Синтез, строение и спектральные характеристики комплексов Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) с производными тиомочевини, гидразонов и тиосемикарбазонов. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 - неорганическая химия. - Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена синтезу, исследования молекулярного строения и свойств новых координационных соединений Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) с функционально замещенными производными тиомочевини, гидразонов и тиосемикарбазонов. Разработаны оптимальные методики синтеза и

выделено в твердом состоянии 22 новых комплексные соединения, молекулярную структуру всех комплексных соединений установлено методом рентгеноструктурного анализа, проведена корреляция молекулярного строения с спектральными данными ЭСП, ИК, ЯМР  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , РФС спектроскопии, MALDI-TOF масс-спектрометрии. Исследовано влияние природы исходных солей металлов, условий синтеза (рН, растворителя, концентрации и стехиометрия исходных реагентов), а также наличия дополнительных донорных групп в молекулах лигандов на способ их координации и образование разнотипных комплексных соединений. Проведено исследование цитотоксической и цитостатической активности  $n,\pi$ -комплексов Pd (II), Pt (II) на культуре клеток HeLa *in vitro*, а также способности их связывания с ДНК на модели ДНК плазмиды pUC19, в результате чего выявлено их высокий цитотоксический, цитостатическая и проапоптотический эффект и высокую способность к связыванию и расщепления ДНК.

**Ключевые слова:** координационные соединения, переходные металлы, тиомочевины, гидразоны, тиосемикарбазоны,  $\pi$ -комплексы, рентгеноструктурный анализ, противоопухолевая активность.

### SUMMARY

**Repich H.G. Synthesis, structure and spectral characteristics of Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) with thiourea, hydrazone and thiosemicarbazone derivatives. – Manuscript.**

Thesis for a candidate's degree for the specialty 02.00.01 – inorganic chemistry. – V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of the Ukrainian National Academy of Science, Kyiv, 2015.

The thesis is devoted to the synthesis, structure and properties investigation of novel coordination compounds of Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) based on functionally substituted thiourea, hydrazone and thiosemicarbazone derivatives. Optimal synthesis methods were found and 22 novel complex compounds were obtained in solid state. Structures of all obtained compounds were investigated by single-crystal X-ray diffraction method which correlate with UV-Vis, IR, NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , XPS spectroscopy and MALDI-TOF spectrometry data. The influence of starting metal salts, synthesis conditions (pH, solvent, concentration, and stoichiometry of reagents) and presence of additional donor groups in ligand molecules for their coordination mode and formation of different types of complex compounds were investigated. The study of cytotoxic and cytostatic activity of  $n,\pi$ -chelate complexes of Pd(II), Pt(II) on HeLa cell culture "in vitro" and also their ability to bind DNA molecules on the model of pUC19 plasmid DNA were performed. All analyzed compounds showed high cytotoxic and cytostatic effect and high ability to binding and cleavage of DNA.

**Keywords:** coordination compounds, transition metals, thioureas, hydrazones, thiosemicarbazones,  $\pi$ -complexes, X-ray diffraction, anticancer activity.