

**Національна академія наук України
Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського**

БОРОВИК ПОЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 546.05+546.9+546.57+544.02+547-304+547-305

**СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК
Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) ТА Ag(I) З N-АЛІЛЗАМІЩЕНИМИ
КАРБОТІОАМІДАМИ**

02.00.01 – неорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

Орисик Світлана Іванівна,
Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В.І. Вернадського НАН України,
старший науковий співробітник,
відділ хімії комплексних сполук

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор

Лампека Ярослав Дмитрович,
Інститут фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського
НАН України,
провідний науковий співробітник,
відділ фізико-неорганічної хімії

кандидат хімічних наук

Павліщук Анна Віталіївна,
Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка МОН України,
старший науковий співробітник, хімічний факультет

Захист дисертації відбудеться “ 29 ” квітня 2021 року о 10⁰⁰ на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України за адресою: 03142, м. Київ, пр. Палладіна, 32/34, конференц-зал.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України за адресою: 03142, м. Київ, пр. Палладіна, 32/34 або на сайті Інституту за посиланням <http://www.ionc.kar.net/ssc.html>.

Автореферат розісланий “ 26 ” березня 2021р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат хімічних наук



Г.Г. Яремчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В координаційній хімії значна увага приділяється розробці методів синтезу комплексних сполук перехідних металів, в тому числі Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I), з біологічно активними органічними лігандами, оскільки вони, будучи стійкими в фізіологічних середовищах, є цікавими як потенційні фармацевтичні препарати. Комплексоутворення збільшує біодоступність як органічних речовин, так і іонів металів, сприяючи їх проникненню через мембрани клітин. Окрім того, координація органічних сполук з іонами d-металів розширює спектр біологічних мішеней, на які спрямовується їх дія.

В ролі біологічно активних лігандів широко використовуються похідні тіосечовини (в тому числі карботіоаміди). Комплекси d-металів на їх основі отримали широке практичне застосування в різних галузях науки та техніки, зокрема в біохімії та медичній хімії завдяки їх протипухлинним, протигрибковим, антибактеріальним, противірусним та іншим медико-біологічним властивостям. В синтетичному аспекті заміщені тіосечовини мають ряд переваг: дешеві, низькотоксичні, прості методи їх синтезу та модифікації різними замісниками, що сприяє отриманню різноманітних структур різного складу і будови та відповідної активності. Введення в структуру тіосечовин відповідних фармакоформних груп може призвести до синергічного ефекту або спонукати дію всього комплексу виступати в ролі прекурсорів лікарських препаратів. Особливо це характерне для сполук Ru(III). На даний час створення проліків інтенсивно розвивається, і все частіше їх застосовують для цілеспрямованої доставки ліків в необхідні органи, тканини, тощо.

N-Алілзаміщені тіосечовини цікаві як полідентатні ліганди, в яких взаємне розміщення N,S-нуклеофільних центрів до алільного фрагмента створює передумови для формування стійких 6-членних хелатних металоциклів із утворенням π -зв'язку з іонами Pd²⁺ Pt²⁺ і Ag⁺, які належать до м'яких кислот Льюїса. Такого типу координаційні сполуки застосовуються в ролі металокомплексних каталізаторів гідратування, ізомеризації, окиснення та полімеризації олефінів. Проте, біологічна активність їх майже не досліджена.

Схожість за будовою хелатних π -комплексів Pd(II) і Pt(II) до цисплатину може забезпечити і схожість механізму їх дії. Однак, на відміну від цисплатину, координація N-алілзаміщених тіосечовин до іонів Pd²⁺ і Pt²⁺ ще «м'якшими» донорними атомами (подвійним зв'язком C=C та C=S) з високим *транс*-впливом (за ефектом антисимбіозу в *транс*-впливі Пірсона) може сприяти зменшенню спорідненості комплексів до "м'яких" атомів сульфуру інших речовин (які присутні в цитоплазмі крові), що, як наслідок, дозволить їм досягти ДНК – основної фармацевтичної мішені. Разом з тим, наявність замісників з вмістом інших донорних груп у вигідному положенні для інтеркаляції до молекул ДНК, забезпечить утворення аддуктів з ДНК. Це може зменшити розпізнавання таких аддуктів за допомогою систем репарації ДНК та уникнути перехресної резистентності з існуючими платиновими препаратами.

Окрім того, дослідження комплексоутворення Ru(III), Rh(III), Pd(II) та Ag(I) з піримідиніл(циклогексеніл)-похідними карботіоамідів також є важливим напрямком координаційної хімії, оскільки наявність у їх складі ряду N,O,S-донорних центрів, здатних до координації, забезпечує отримання нових функціональних структур з цінними властивостями для практичного застосування. Тому робота є актуальною як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до планів науково-дослідних робіт Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України: «Координаційна, медична хімія моно-, бі-, гетерометалічних, різнолігандних комплексів "металів життя" - Fe, Co, Cu, Mo та цитостатиків - Pd, Rh, Ru, Ga з модифікованими, біоспорідненими та біоактивними молекулами протипухлинної, противірусної, протирезорбційної дії» (державний реєстраційний номер 0116U004025, 2016-2020 рр.); «Різнофункціональні нанорозмірні координаційні сполуки d-металів на основі заміщених тіосечовин та гідроксиімінів» цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових наноматеріалів і нанотехнологій» (державний реєстраційний номер 0115U001422, 2015-2019 рр.); «Розробка нанорозмірних координаційних сполук перехідних і благородних металів з функціями придушення ангіоген-залежного зростання злоякісних утворень в онкології» (державний реєстраційний номер 0118U100114, 2018 р.); «Розробка нових ефективних протипухлинних, антиметастатичних та антибактеріальних об'єктів медичного призначення на основі координаційних сполук Pd, Pt та Ag з похідними тіосечовини та гідроксамових кислот» (державний реєстраційний номер 0118U005465, 2018 р.); «Розробка нових гідроксаматних та тіосечовинних комплексів благородних металів з протипухлинною, антиметастатичною та метаболічною функцією як прекурсорів лікарських препаратів нового покоління з подоланою резистентністю патогенних клітин до їх дії» (державний реєстраційний номер 0119U103643, 2019 р.); «Функціонально орієнтовані нанорозмірні гетероструктури на основі сполук перехідних металів противірусної, протипухлинної та антибактеріальної дії» Цільової програми фундаментальних досліджень НАН України «Перспективні фундаментальні дослідження та інноваційні розробки наноматеріалів і нанотехнологій для потреб промисловості, охорони здоров'я та сільського господарства» на 2020-2024 рр.

Мета і задачі дослідження. *Мета роботи* полягала в синтезі, дослідженні спектральних та структурних характеристик нових координаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіоамідами, визначенні факторів, що впливають на склад і будову синтезованих сполук та вивченні їх протипухлинної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *основні завдання*:

- вивчити умови утворення π -комплексів Pd(II), Pt(II) і Ag(I), моноядерних і полімерних сполук Ag(I) та ряду координаційних сполук Ru(III,II) і Rh(III);
- розробити методики синтезу та виділити в твердому стані комплекси Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з N,S- та O,N,S-вмісними N-алілзаміщеними карботіоамідами.
- встановити склад та будову синтезованих координаційних сполук;
- визначити вплив замісників у ліганді та координаційного оточення центрального іону металу на спектральні характеристики та протипухлинну активність комплексів;
- визначити вплив π -комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілтіосечовинами на культури ракових клітин та їх взаємодію з ДНК в умовах *in vitro* та *in vivo*.

Об'єкти дослідження – координаційні сполуки Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з N,S- та O,N,S-вмісними N-алілзаміщеними карботіоамідами.

Предмет дослідження – синтез, склад, молекулярна будова, спектральні характеристики нових комплексних сполук на основі N-алілзаміщених карботіоамідів. Протипухлинна активність та взаємодія з ДНК плазмиди хелатних π -комплексів Pd(II) і Pt(II) в умовах «*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 ^1H ^{13}C – для встановлення способу координації ліганду в розчинах та підтвердження чистоти утворених координаційних сполук; інфрачервона та дифузного відбиття спектроскопія – для встановлення способу координації лігандів в твердому стані; рентгеноструктурний аналіз (РСА) – для встановлення молекулярної та кристалічної структури синтезованих сполук; MALDI-TOF мас-спектрометрія – для визначення маси молекулярного йона синтезованих сполук; термопрограмована деструкція з мас детектуванням (ТПД МС) – для з'ясування фрагментації полімерних комплексів; DFT Calculation – для теоретичного квантово-хімічного розрахунку ІЧ-спектрів лігандів і комплексів та визначення природи зв'язку між іоном Ag(I) і донорними групами лігандів; метод електрофорезу в агарозному гелі – для вивчення взаємодії π,π -хелатних комплексів з молекулами плаз мідної ДНК в умовах «*in vitro*»; Allium сера L-тест - для оцінки генетичного потенціалу хімічних сполук; молекулярний докінг та моделювання молекулярної динаміки – для теоретичного моделювання взаємодії молекул ДНК з координаційними сполуками.

Наукова новизна одержаних результатів. Синтезовано та виділено в кристалічному стані 82 нових комплексів Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з функціонально заміщеними кработіоамідами. Будову 14 комплексів встановлено методом монокристалічного РСА.

На основі N-алілтіоамідів синтезовано 49 нових хелатних π -комплексів Pd(II), Pt(II) та Ag(I). Вперше отримано ряд хлорид-, бромід- та йодид-вмісних π,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) у співвідношенні M:L 1:1 та бідентатно-хелатною координацією органічного ліганду атомами сульфуру карботіоамідного угруповання та (C=C) зв'язком алільного фрагменту.

Показано, що у розчинах утворюються комплекси у співвідношенні M:L 1:1, 1:2, 1:3, що можливо тільки за умов монодентатної координації заміщених тіоамідів. Виявлено, що введення КІ в реакційне середовище при синтезі π -комплексів Pd(II) призводить до проходження окисно-відновної реакції з формуванням гетероциклу 5-йодометил-4,5-дигідро-1,3-тіазолу, який з $[\text{Pd}_2\text{I}_6]^{2-}$ утворює іонний асоціат з складу $(\text{HL}^{1-8'})_2[\text{Pd}_2\text{I}_6]$. Досліджено розчинність нових координаційних сполук та встановлено температури розкладу.

Вперше досліджено реакції комплексоутворення Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з гетероциклвмісними N-алілтїоамідами в розчині та твердому стані. Виділено в індивідуальному стані ряд нових хелатних комплексів молекулярного, катіонного та аніонного характеру. Встановлено, що полідентатні N-алілтїоаміди H_2L^{10} – H_2L^{12} координуються до іонів металів O,S-бідентатно хелатно в монодепротонованій формі без формування π -координаційного зв'язку з алільним фрагментом, що пов'язано з наявністю в молекулах лігандів інших донорних груп, розташованих у вигідному стеричному положенні для формування шестичленних хелатних металоциклів. Виявлено, що, на відміну від платинових металів, еквімолярна взаємодія зазначених гетероцикл-вмісних тіоамідів з іонами Ag^+ призводить до формування координаційних полімерів з реалізацією полімерних ланцюгів Ag–S–Ag. Встановлено, що розчинність отриманих сполук залежить від типу комплексу: сполуки іонного типу розчиняються в метанолі, частково (або повністю) в етанолі, а в малих концентраціях (10^{-3} – 10^{-5} моль/л) – у воді, в той час як сполуки молекулярного типу розчинні тільки в ДМСО та ДМФА. Полімерні комплекси Ag(I) є нерозчинними у ДМСО та ДМФА.

Вперше виявлено ефективну антипроліферативну активність хелатних π -комплексів Pd(II) і Pt(II) з морфолін- та третбутил-заміщеними N-алілтїоамідами на клітини меристем *Allium sepa*. Встановлено однаковий механізм дії комплексів в порівнянні з цисплатином, але виявлено, що антипроліферативну активність комплекси проявляють в значно меншій концентрації порівняно з цисплатином.

Вперше досліджено дію n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на клітини меристем *Allium sepa L*, карциноми Льюїс, мікросфероїди молочної залози MCF-7 та показано їх ефективність як потенційних антипроліферативних, цитотоксичних та проапоптичних засобів на моделях *in vitro* та *in vivo*.

Вперше досліджено взаємодію галогенідних n,π -хелатних координаційних сполук Pd(II), Pt(II) на основі 1-аліл-3-(2-гідроксиетил)тіосечовини з молекулами ДНК плазмиди pTZ19R. Методом молекулярного докінгу встановлено, що дані комплекси можуть взаємодіяти з ДНК додатково ще і за допомогою водневого зв'язку між ОН групою етаноламінного фрагменту та GA молекули ДНК. Загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів ДНК плазмиди.

Практичне значення одержаних результатів. Оскільки структуру 14 отриманих сполук встановлено методом РСА, кореляція структурних даних з

спектральними характеристиками ІЧ, ЕСП, РФС, ЯМР ^1H , ^{13}C 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 задепоновано в Кембриджській базі структурних даних, що вносить суттєвий вклад в розвиток координаційної хімії.

Виявлено ефективну протипухлинну, антипроліферативну, анти-метастатичну, цитотоксичну та проапоптичну активність ряду n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на моделях *in vitro* та *in vivo*. Встановлено зв'язувальну здатність з ДНК плазміди pTZ19R п'яти нових галогенідних n,π -хелатних комплексів Pd $^{2+}$, Pt $^{2+}$ на основі 1-аліл-3-(2-гідроксиетил)тіосечовини в умовах *in vitro*. Отримані дані біологічних досліджень роблять перспективними подальші дослідження n,π -хелатних координаційних сполук Pd(II) і Pt(II) з N-алілтіосечовинами як потенційних прекурсорів протиракових препаратів.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі літературних даних, у виконанні основного об'єму експериментальної роботи (синтез комплексних сполук, запис спектрів ІЧ, ЕСП), аналізі, інтерпретації експериментальних даних, у підготовці матеріалів дисертаційної роботи.

Постановка завдань дослідження, вибір об'єктів дослідження, обговорення та аналіз отриманих результатів, підготовка публікацій проводились спільно з науковим керівником д.х.н., ст.н.с. Орисик С.І. Синтез заміщених карботіоамідів, 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., к.х.н., н.с. Бентя А. та з консультацією д.х.н, проф. Вовком М.В. Уточнення структур проведено у співробітництві з к.х.н. Репіч Г.Г. та Баранець С.О. (Department of Chemistry and Biochemistry, University of Delaware, USA) та пров. інж. Штоквиш О.О. Запис MALDI-TOF мас-спектрів та ТПД МС полімерних сполук аргентуму(I) проводили спільно з к.х.н., ст.н.с. Севериновською О.В. (Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України). Дослідження взаємодії синтезованих сполук з ДНК та дії їх на клітини меристем *Allium cepa L* проведено з к.х.н, ст.н.с. Пальчиковською Л.Г. (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України). Молекулярний докінг та молекулярну динаміку комплексів проведено з к.х.н. Платоновим М.О. (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України). Цитотоксичний/цитостатичний скринінг низки синтезованих сполук паладію та платини проведений в МТТ-колориметричному тесті з використанням клітин лінії HeLa, карциноми Льюїс та мікросфероїди молочної залози MCF-7 проведено разом з д.б.н., проф. Гарманчук Л.В. (навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» при біофаці Київського національного університету імені Тараса Шевченка).

Автор висловлює подяку член-кореспонденту НАН України, д.х.н., проф. Пехньо В.І. та усім співавторам за сприяння в роботі та цінні поради при написанні статей та дисертації, а також д.х.н., ст.н.с. Труновій О.К та к.х.н., ст.н.с. Пальчику О.В. за внутрішнє рецензування матеріалів дисертації та сприянню кращому представленню наукових даних.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження представлено на наступних конференціях: «Сучасні проблеми хімії» (травень 2018, м. Київ, хімічний факультет КНУ ім. Т. Шевченка), XIII всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних писань хімії (травень 2018, НТК «Інститут монокристалів» НАН України), X всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2018" (квітень 2018, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна), XX українській конференції з неорганічної хімії (вересень 2018, м. Дніпро, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»), XX науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (вересень 2018, м. Одеса, ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України), *International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (CNCH-2018) in memoriam of Prof. Valeriy Orlov* (Kharkiv, Ukraine, 12-16 November, 2018), школі-конференції молодих вчених «Сучасне матеріалознавство: фізика, хімія, технологія» (травень 2019, на базі туристичного комплексу «Водограй» у смт. Чинадієво Мукачівського району Закарпатської області), Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії, присвяченої 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України (Луцьк, 16-20 вересня 2019 р.), XII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2020" (ХКЧ'20) (Харків, 21–23 квітня 2020 р.) та the VIII Republican Scientific Conference dedicated to the 85th anniversary of the establishment of the Department of Analytical Chemistry on the topic "Chemistry of Coordination Compounds" (Baku, 21-23 December 2020).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 4 статті у фахових вітчизняних та зарубіжних виданнях, з яких 2 – у виданнях, що індексуються світовими наукометричними базами WOS та SCOPUS, тези 11 доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 5 розділів, переліку використаних джерел (167 найменувань), висновків та додатків А, Б. Загальний обсяг дисертації становить 215 сторінок друкованого тексту, вона містить 13 схем, 56 рисунків та 30 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

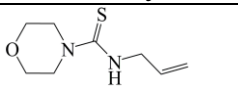
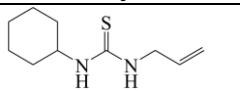
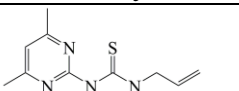
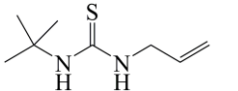
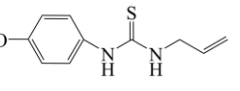
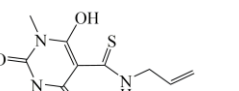
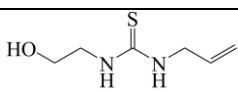
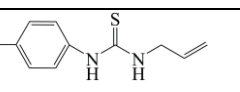
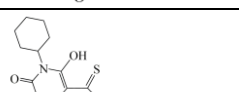
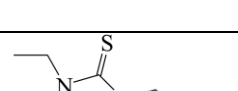
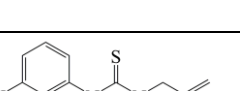
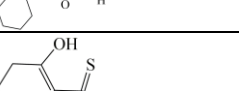
У вступі обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів.

У першому розділі проведено детальний аналіз літературних даних щодо ролі карботіоамідів в координаційній хімії, способів їх координації до іонів платинових металів, утворення різнотипних комплексів. Відмічено, що кожен із

структурних типів відрізняється особливостями хімічної поведінки та фізико-хімічними властивостями, що робить цікавим кожен із них у якості об'єкту як фундаментальних, так і прикладних досліджень. Наведено основні характеристики олефінових π -комплексів та приклади біологічної активності карботіоамідних комплексів Ru(III), Rh(II), Pd(II), Pt(II) і Ag(I). Зазначено, що π -комплекси відомі як каталізатори ряду хімічних перетворень, в тому числі гідрування, окиснення, ізомеризації олефінів, проте біологічна активність таких сполук майже не досліджена. Натомість, показано, що комплекси заміщених карботіоамідів демонструють цитотоксичну, цитостатичну та проапоптотичну властивості по відношенню до багатьох ліній ракових клітин. На підставі аналізу літературних даних зроблено висновки про актуальність синтезу карботіоамідних комплексів, сформульовано мету та основні задачі роботи.

У другому розділі наведено використані в роботі реактиви, методики синтезу π -комплексів Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами HL¹-HL⁹ та полідентатними N-алілтіоамідами піримідиніл(циклогексаніл)-карбонових кислот H₂L¹⁰-H₂L¹² (табл. 1), а також фізико-хімічні та біологічні методи, які були застосовані для дослідження властивостей та будови комплексів в розчинах та твердому стані.

Таблиця 1 – Використані в роботі ліганди

Сполука	УП*	Сполука	УП*	Сполука	УП*
	HL ¹		HL ⁵		HL ⁹
	HL ²		HL ⁶		H ₂ L ¹⁰
	HL ³		HL ⁷		H ₂ L ¹¹
	HL ⁴		HL ⁸		H ₂ L ¹²

* УП - умовне позначення.

У третьому розділі представлено результати реакцій комплексоутворення Pd(II) і Pt(II) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами HL¹-HL⁹, досліджено будову та спектральні характеристики ряду n, π -хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) загального складу [M(HL¹⁻⁹)X₂]·nH₂O (M = Pd²⁺, Pt²⁺; X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, n=0-2). Синтез комплексів проводили реакцією PdCl₂ або [MCl₄]²⁻ з карботіоамідами HL¹-HL⁹ в присутності HCl або KBr/KI за схемою 1.

Згідно «антисимбіозу в *транс*-впливі» (Пірсона) формування координаційних зв'язків з «м'якими» атомами сульфуру в *транс*-положенні до алільного фрагмента є менш вигідним. Тому, незалежно від співвідношення

вихідних компонентів, взаємодія наведених тіосечовин з іонами платинових металів призводить до утворення комплексів лише у співвідношенні M:L = 1:1, що і викликано сильним «*транс*-ефектом» алільного фрагмента.

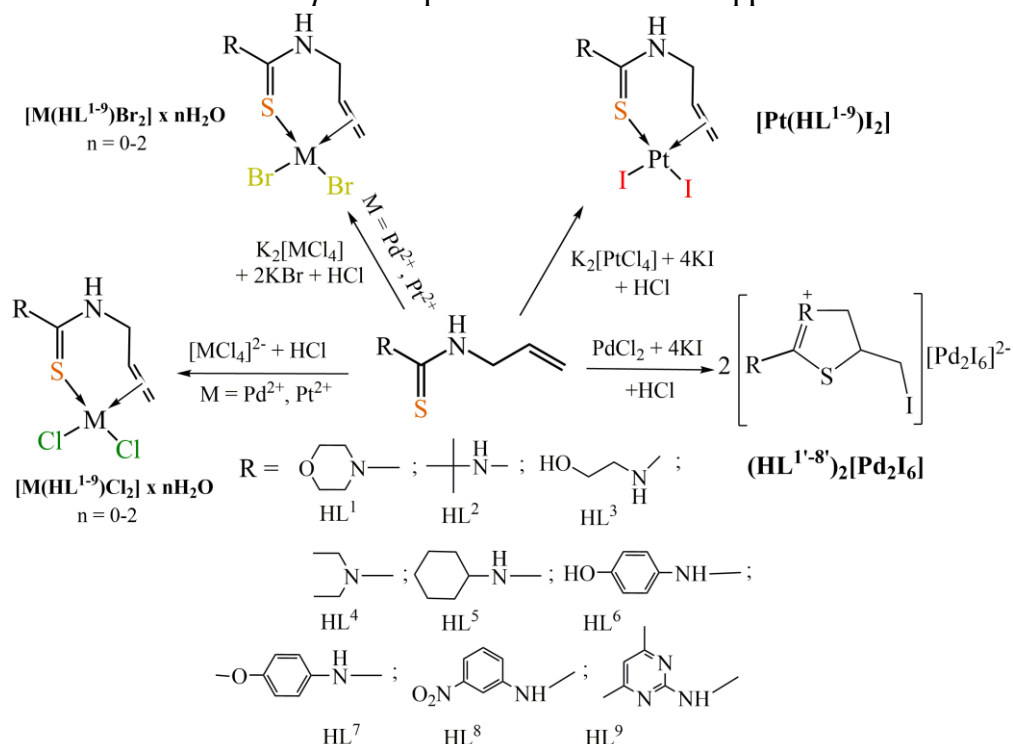


Схема 1 – Загальна схема синтезу *p,π*-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) з заміщеними тіосечовинами **HL¹-HL⁹**

p,π-Хелатні комплекси з внутрішньосферними аніонами Br⁻ та I⁻ отримано в роботі вперше. Причиною розширення природи галогенів в координаційній сфері іонів Pd(II) і Pt(II) є міркування про можливість їх впливу на швидкість взаємодії таких сполук з ДНК, а отже і на біологічну активність в цілому. В результаті, синтезовано 49 нових *p,π*-хелатних координаційних сполук (КС) як потенційні об'єкти медицини з протипухлинною активністю.

π-Комплекси Pd(II) з йодид-аніонами в координаційній сфері не отримані, оскільки введення KI в реакційне середовище призводить до формування гетероциклу 5-йодометил-4,5-дигідро-1,3-тіазолу, який, в подальшому, утворює іонний асоціат загального складу **(HL^{1-8'})₂[Pd₂I₆]** (схема 1). Таку структуру встановлено методом РСА (рис. 1 в), хоча метод ЯМР ¹H/¹³C (рис. 5 з) також є інформативним для її підтвердження. Проходження окисно-відновної реакції, в результаті якої з реакційної суміші виділяється металічний Pd та окислюються аніони I⁻ до йоду (I₂), призводить до йодоциклізації похідних алілтіосечовини.

Кристалічні структури для 14 комплексів охарактеризовані методом РСА (рис. 1 а-е) та встановлено наступне: 1) в ряді хлоридних, бромідних та йодидних *π*-комплексів об'єм елементарної комірки збільшується із збільшенням атомних радіусів галогену (табл. 2); комплекси є ізоструктурними; 2) всі досліджувані *π*-координаційні сполуки є моноядерними комплексами, в яких центральний атом металу знаходиться в плоско-квадратному оточенні гетероатомів S1 тіоамідного угруповання, C1=C2 алільного фрагменту та двох

галогенід-аніонів X1, X2; 3) довжина зв'язку C(4)–S(1) вказує на координацію ліганду в тій самій таутомерній формі; зв'язки M–X(1), M–X(2) є еквівалентними; 4) комплекси з хлорид- та бромід-аніонами в координаційній сфері кристалізуються в триклинній просторовій групі $P\bar{1}$ з двома молекулами комплексу в елементарній комірці, в той час як йодидні структури кристалізуються в моноклінній просторовій групі $P2_1/n$ з чотирма молекулами комплексу на одиницю елементарної комірки, що впливає на їх упаковку; 5) кожна елементарна комірка хлоридних структур містить чотири співкристалізовані неупорядковані молекули води, з'єднані з основною молекулою комплексу системою водневих зв'язків; окрім того, присутні водневі зв'язки, які з'єднують молекули комплексів у нескінченні шари по типу “голова до хвоста”; 6) на відміну від них, у йодидних комплексах відсутні співкристалізовані молекули води, натомість, їх структури стабілізовані міжмолекулярними водневими зв'язками.

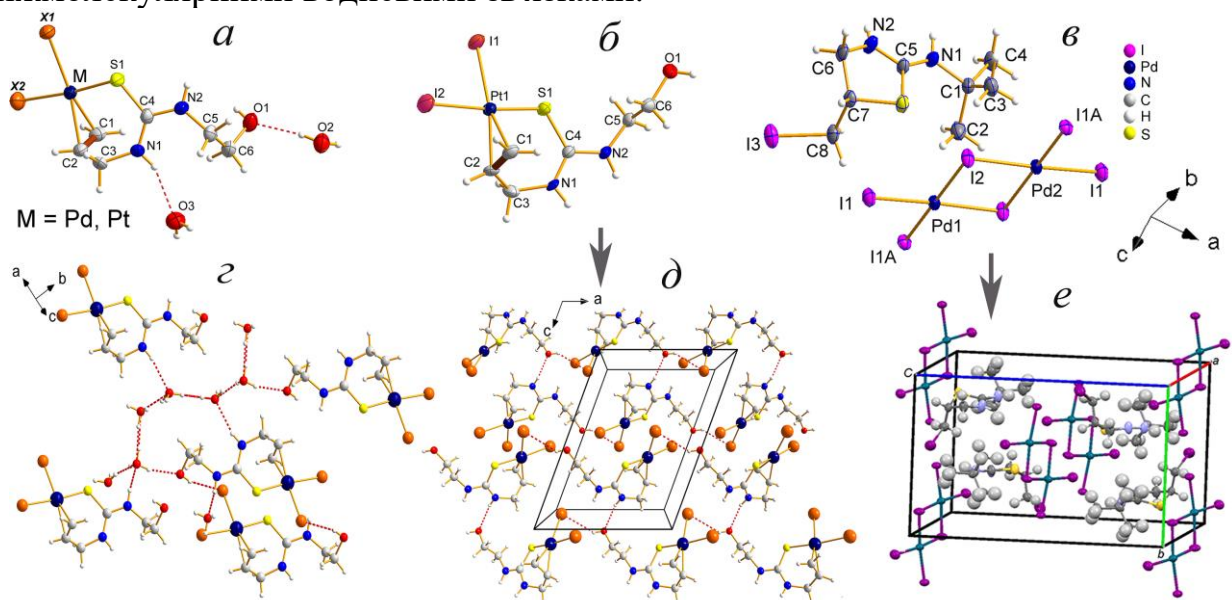


Рисунок 1 – Молекулярна структура π -комплексів Pd(II) і Pt(II) з HL^3 (а, б) та іонного асоціату Pd(II) з циклізованим HL^2 (в), взаємозв'язки в елементарній комірці (г) та схематичний вигляд упаковки в структурах π -комплексів (д) та іонних асоціатів (е)

Таблиця 2 – Основні довжини зв'язків для π -комплексів Pd(II) і Pt(II) з HL^3

Зв'язок	Довжини зв'язків, Å				
	[Pd(HL^3)Cl ₂]·2H ₂ O	[Pt(HL^3)Cl ₂]·2H ₂ O	[Pd(HL^3)Br ₂]·2H ₂ O	[Pt(HL^3)Br ₂]·2H ₂ O	[Pt(HL^3)I ₂]
M–X1	2.3452(7)	2.3436(11)	2.4641(3)	2.4576(11)	2.6240(6)
M–X2	2.3317(6)	2.3318(12)	2.4564(3)	2.4493(13)	2.6173(7)
M–S	2.2779(6)	2.2799(12)	2.2864(6)	2.278(2)	2.297(2)
M–C1	2.169(2)	2.132(4)	2.1752(18)	2.135(8)	2.148(9)
M–C2	2.163(2)	2.129(4)	2.1783(18)	2.132(7)	2.154(8)
C4–S	1.736(2)	1.740(4)	1.7298(19)	1.725(7)	1.715(8)
C1–C2	1.369(4)	1.397(6)	1.365(3)	1.415(11)	1.380(13)
V(Å ³)*	605.42(16)	610.1(2)	640.81(7)	641.1(4)	1237.72(4)

* - Об'єм елементарної комірки

Електронні спектри поглинання (ЕСП) вільних від координації тіосечовин (рис. 2 а) складаються з плечеподібних смуг поглинання, пов'язаних з внутрішньолігандними $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ електронними переходами, які стосуються вкладів кратних зв'язків C=S та C=C алілтіосечовинного фрагменту з батохромним зміщенням від 35100 до 33825 cm^{-1} ($\Delta\nu=1275 \text{ cm}^{-1}$), що пов'язано з впливом природи замісника в молекулах **HL**¹–**HL**⁹. Винятком є лише тіосечовина **HL**⁸, в якій вклад групи NO₂ призводить до появи досить інтенсивної плечеподібної СП при 29640 cm^{-1} (рис. 2 а).

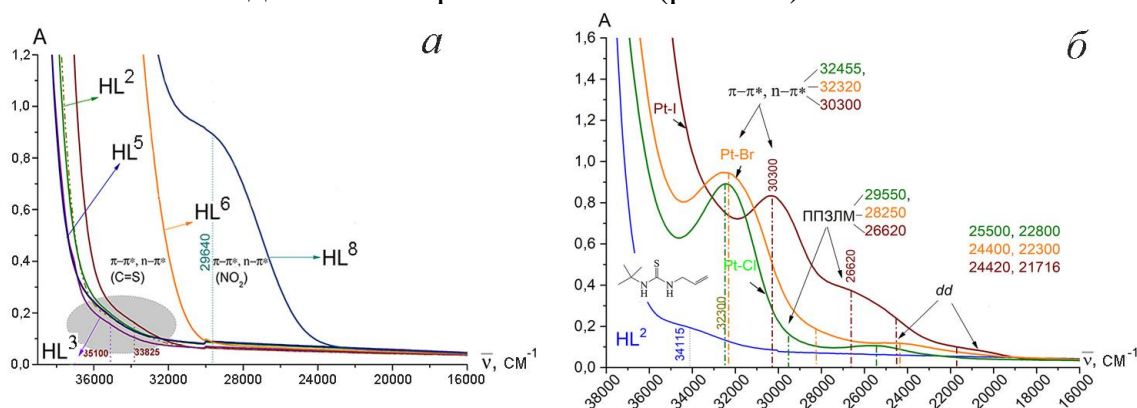


Рисунок 2 – ЕСП N-алілзаміщених тіосечовин **HL**¹–**HL**⁸ (а) та π -комплексів Pt(II) з **HL**² в суміші ДМФА:етанол 2:1

При порівнянні між собою ЕСП комплексів з однаковим органічним лігандом та різною природою галогенід-аніонів (рис. 2 б) прослідковується така закономірність: 1) смуги поглинання (СП), що відповідають внутрішньолігандним $\pi \rightarrow \pi$, $n \rightarrow \pi$ електронним переходам, зазнають суттєвого гіпсохромного зміщення відносно ліганду та один-одного, що зумовлено координацією органічного ліганду; 2) одночасно з цим, СП, які відповідають за електронні переходи з переносом заряду з ліганда на метал (ППЗЛМ) та dd-електронні переходи, зазнають суттєвого батохромного зсуву в спектрах йодидних відносно хлоридних і бромідних КС. Це зумовлено перерозподілом електронної густини в молекулах комплексів в цілому при зміні галогенід-іонів у координаційному оточенні металу.

Вивчення комплексоутворення в розчині етанолу (рис. 3 а, б) та аналіз залежності оптичної густини від концентрації ліганду показало, що криві

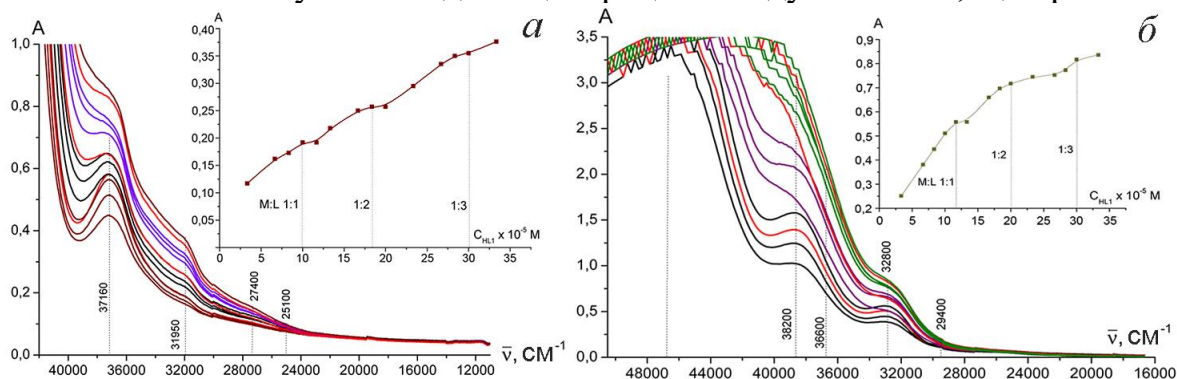


Рисунок 3 – ЕСП та криві титрування КС Pd(**HL**¹)Cl₂ (а) та Pt(**HL**¹)Cl₂ (б): ($C_{\text{Pd}2+/\text{Pt}2+} = \text{const} = 10 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{HL}_{3,4}} = 1.6 \cdot 10^{-5} - 33.3 \cdot 10^{-5}$)

титрування мають слабо виражені перегини при співвідношенні M:L = 1:1, 1:2 і 1:3, що свідчить про можливу координацію лігандів в розчині як хетатним, так і нехелатним способом (тільки через атоми сульфуру карботіоамідної групи).

В ІЧ спектрах комплексів найбільш інформативною є високочастотна область ($2800-3600\text{ см}^{-1}$), в якій СП $\nu(\text{NH})$, $\nu_{\text{as}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$, $\nu_{\text{s}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)_{\text{aliph}}$ і $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)_{\text{aliph}}$ алільної групи та аліфатичних заміщених зазнають суттєвого високочастотного зміщення на $30-100\text{ см}^{-1}$, що викликано участю карботіоамідного та алільного фрагментів в утворенні координаційного зв'язку з іоном металу (рис. 4 а, б).

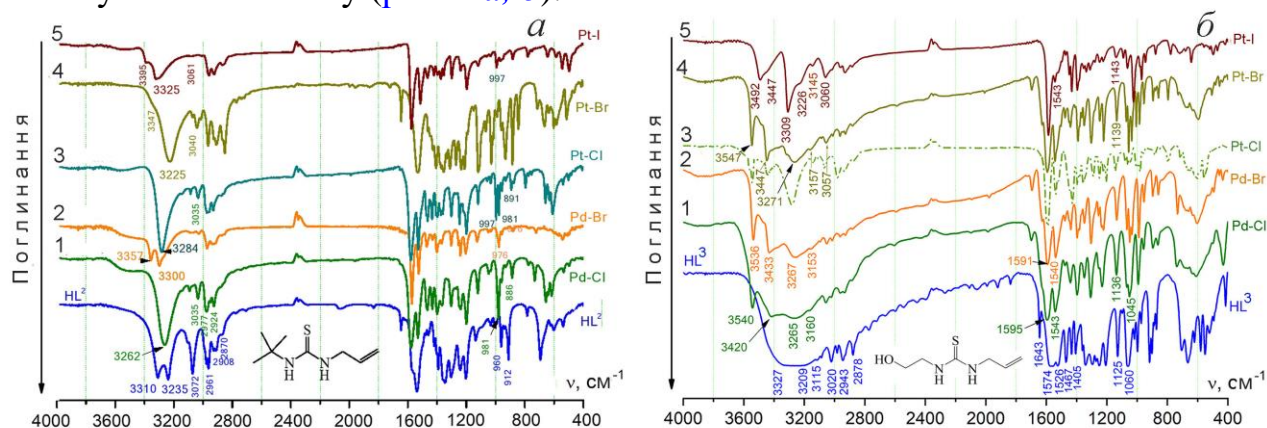


Рисунок 4 – ІЧ-спектри π -комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі заміщених тіосечовин HL^2 (а), HL^3 (б)

Встановлено наступну закономірність: 1) СП $\nu(\text{NH})$ в спектрах комплексів зливаються в одну інтенсивну досить широкую смугу поглинання із зміщенням на $25-50\text{ см}^{-1}$ (рис. 4 а); 2) СП $\nu_{\text{as}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$, $\nu_{\text{s}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$ алільного фрагменту зазнають низькочастотного зсуву на $30-70\text{ см}^{-1}$; 3) коливання $\delta(\text{NH})$ в спектрах лігандів і комплексів проявляються у формі дублету, що зазнає одночасно високо- та низькочастотного зсуву на $10-15\text{ см}^{-1}$ (в комплексах). Водночас з цим, СП $\nu(\text{C}=\text{S})$ в комплексах зазнають низькочастотного зсуву на $17-20\text{ см}^{-1}$.

Аналіз спектрів ЯМР ^1H n,π -хелатних комплексів показав, що найбільш чутливими до комплексоутворення є сигнали протонів NH груп, які зазнають зсуву в слабке поле ($\Delta\delta = +1.7-1.6$ м.ч.), та протонів алільного фрагменту, які зазнають значних зсувів переважно у сильне поле ($\Delta\delta = -0.4-1.0$ м.ч.) відносно вільного ліганду (рис. 5 а-в). Найбільш характерним для даних π -комплексів є розщеплення протонних сигналів CH_2 групи алільного фрагменту на 2 дублети (4.194 д, 1H, $J = 18.0$ Гц, 3.962 д, 1H, $J = 17.6$ Гц у хлоридних та 4.140 д, 1H, $J = 16.0$ Гц, 3.901 д, 1H, $J = 15.6$ Гц у бромідних, (рис. 5 а-в) внаслідок виникнення нееквівалентності протонів при замиканні хелатного металоциклу, що робить цей метод дуже зручним для дослідження будови подібних сполук.

У порівнянні з π -комплексами, спектр ЯМР ^1H сполуки $(\text{HL}^3)_2[\text{Pd}_2\text{I}_6]$ (рис. 5 г) суттєво відрізняється. На наявність гетероциклу дигідро-1,3-тіазолу вказують протонні сигнали, розміщені в сильному полі з відповідними хімічними зсувами 4.276 м.ч. ($\text{CH}_{\text{thiazoline}}$) та 3.682 м.ч. (2H, $\text{CH}_2_{\text{thiazoline}}$). Всі комплекси показали достатньо високу стійкість в ДМСО, що підтверджується

методом ЯМР ^1H після двох місяців перебування в розчиннику та дає можливість використовувати DMSO для біологічних досліджень.

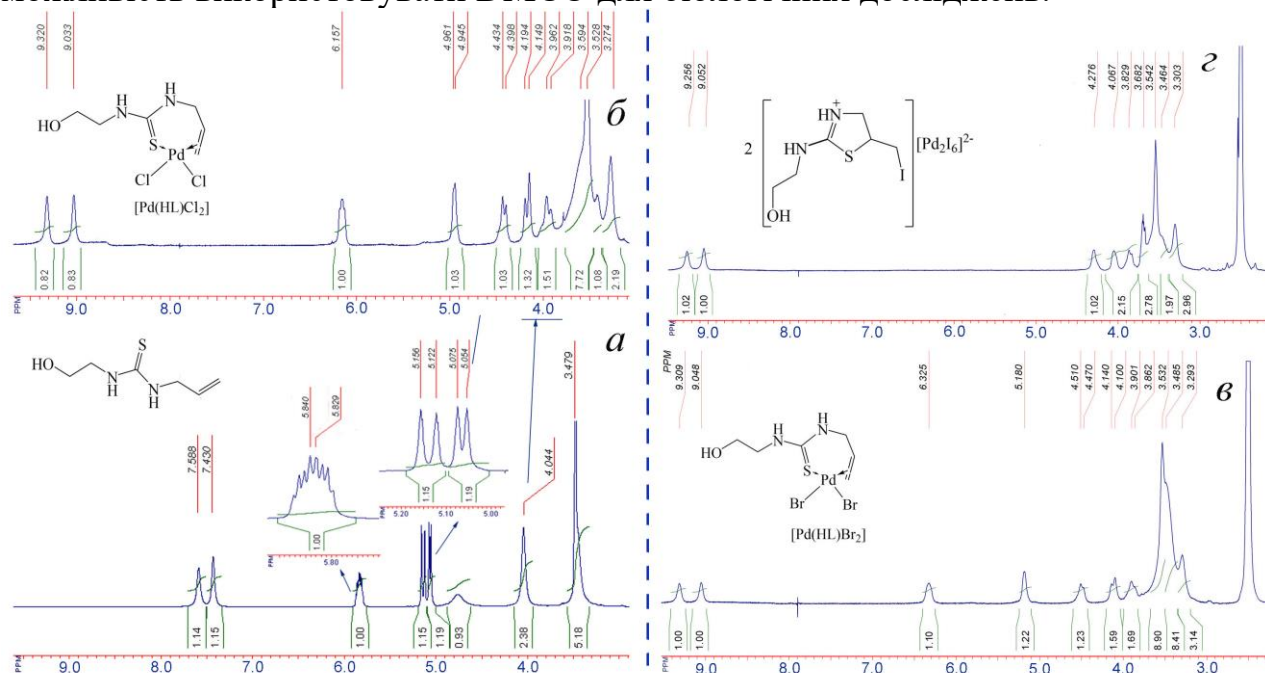


Рисунок 5 – Спектри ЯМР ^1H HL^3 (а), π -комплексів $[\text{Pd}(\text{HL}^3)\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (б), $[\text{Pd}(\text{HL}^3)\text{Br}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (в) та іонного асоціату $(\text{HL}^3)_2[\text{Pd}_2\text{I}_6]$ (з) в DMSO-d_6

Іони Ag^+ , які належать до м'яких кислот Льюїса, можуть також утворювати π -комплекси. При цьому вони можуть формувати різноманітні поліедри з координаційним числом від 2 до 6 та здатні до полінуклеації. Тому в фундаментальному аспекті досліджень цікаво з'ясувати, як поведуть себе іони Ag^+ при взаємодії з N-алілзаміщеними тіосечовинами. Аналіз даних РСА показав, що взаємодія HL^1 з іонами Ag^+ у воді або етанолі у співвідношенні $\text{M:L}=1:1$ призводить до утворення двох різних 1-D координаційних полімерів з реалізацією полімерних ланцюгів $-\text{Ag}-\text{S}-\text{Ag}-$ під кутом $129.68(6)^\circ$ (рис. 6 а, б). Вони відрізняються способом координації аніонів NO_3^- та кількістю молекул кристалізаційної води і, як наслідок, щільністю упаковки молекул (рис. 6 в, з).

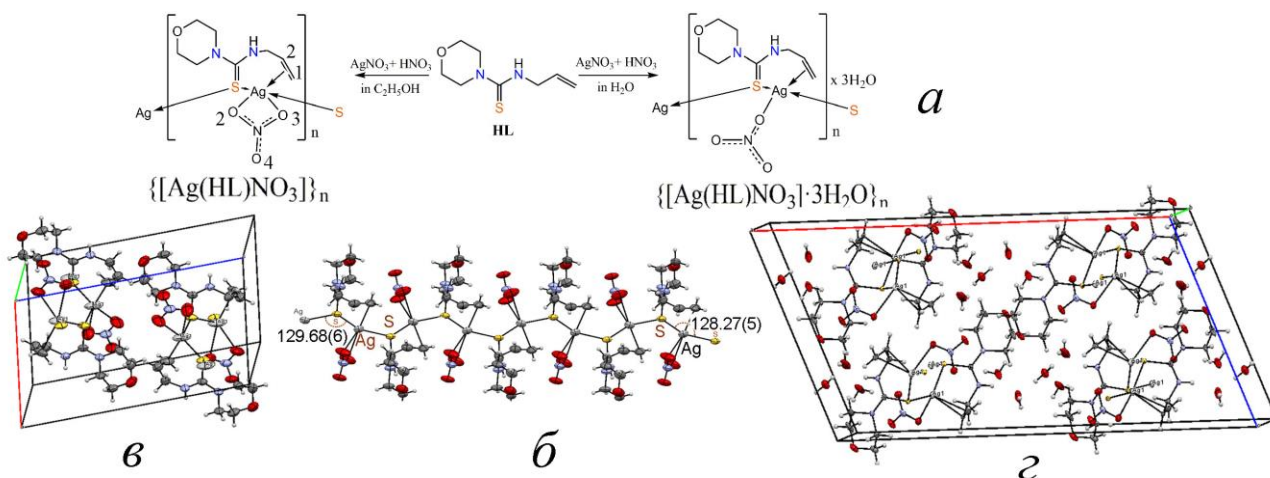


Рисунок 6 – Схема синтезу 1-D координаційних полімерів $\{[\text{Ag}(\text{HL}^1)\text{NO}_3]\}_n$ і $\{[\text{Ag}(\text{HL}^1)\text{NO}_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ (а), формування полімерного ланцюга $-\text{Ag}-\text{S}-\text{Ag}-$ (б) та упаковка молекул КС $\text{Ag}(\text{I})$ (в, з)

В середовищі етанолу кристалізується полімерний π -комплекс з бідентатною координацією NO_3^- , а в середовищі води – π -комплекс з монодентатною координацією NO_3^- та трьома молекулами кристалізаційної води.

Для кращого розуміння природи зв'язку між іоном Ag^+ та донорними групами лігандів проведено одноточковий розрахунок DFT на рівні PBE0/MCP-TZP для фрагмента полімерної КС, що містить три одиниці $[\text{Ag}(\text{HL})\text{NO}_3]$. Три найвищі зайняті молекулярні орбіталі (НОМО) наведені на рис. 7.

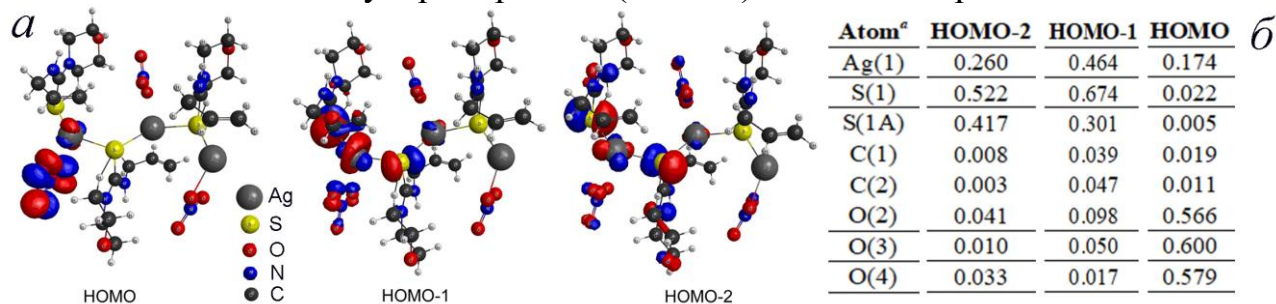


Рисунок 7 – Просторовий розподіл трьох найвищих зайнятих молекулярних орбіталей у тримері $[\text{Ag}(\text{HL})\text{NO}_3]_3$ (ізоповерхні 0,04 а.е.) (а) та атомні заселення Муллікена для трьох найвищих MO^* (б) (*–молекулярні орбіталі; ^a схема атомної нумерації така ж, як і на рис. 6)

На рис. 7 б наведено найбільші значення атомних заселень Муллікена на цих орбіталях. Молекулярні орбіталі НОМО відповідають, головним чином, трьом одиноким парам на атомах оксигену NO_3^- , дві з яких взаємодіють з атомною орбіталлю іона Ag^+ типу d_{xy} . Взаємодія $\text{Ag}-\text{NO}_3^-$ переважно іонна: усереднений розподіл зарядів Муллікена для однієї мономерної одиниці становить $[\text{Ag}^{+0.73}(\text{HL})^{-0.02}\text{NO}_3^{-0.71}]$. Молекулярна орбіталь НОМО-1 складається з орбіталі іону Ag^+ типу d_{z^2} , що перекривається з p -орбіталями двох атомів сірки, π -орбіталями зв'язку $\text{C}=\text{C}$ та одиночними електронними парами оксисенів NO_3^- . Молекулярна орбіталь НОМО-2 утворена орбіталлю Ag^+ типу d_{yz} та p -орбіталями двох атомів сульфуру. Для останніх двох орбіталей атомні заселення для донорних атомів S є більшими, ніж для атомів $\text{C}=\text{C}$, що вказує на міцніші зв'язки $\text{Ag}-\text{S}$ порівняно з $\text{Ag}-\text{C}=\text{C}$ (рис. 7 б). Виходячи з просторового розподілу орбіталей, що беруть участь у зв'язку $\text{Ag}-\text{S}$ (НОМО-1 та НОМО-2), можна стверджувати, що з точки зору орбітальної взаємодії кут $\text{S}-\text{Ag}-\text{S}$ у ланцюгах КС $\{[\text{Ag}(\text{HL}^1)\text{NO}_3]\}_n$ визначається як тупий кут між протилежними орбіталями d_{z^2} та d_{yz} іона Ag^+ . Для гідрогенних d -орбіталей значення останнього кута становить 135° . Однак, у твердих комплексах кути $\text{S}-\text{Ag}-\text{S}$ є меншими через стеричну взаємодію між молекулами в кристалі. Отже, в $\{[\text{Ag}(\text{HL}^1)\text{NO}_3]\}_n$ іон $\text{Ag}(\text{I})$ утворює ковалентні зв'язки з молекулою HL^1 , тоді як взаємодія $\text{Ag}(\text{I})$ з NO_3^- є переважно іонною.

Оскільки спектри ЯМР ^1H обох КС $\text{Ag}(\text{I})$ показали, що вони є нестабільними в розчині ДМСО і зазнають відповідних змін, які не відповідають координації алільного фрагменту, то в роботі вивчено спектральні дані ІЧ та MALDI-TOF мас-спектрометрії, які могли б ідентифікувати ці сполуки без РСА. В ІЧ-спектрах обох КС частоти $\nu_{\text{as}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$, $\nu_{\text{s}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$, $\nu(\text{NH})$ і

$\delta(\text{NH})$ збільшені відповідно на 50 cm^{-1} та $20\text{-}40 \text{ cm}^{-1}$, тоді як частота $\nu(\text{C}=\text{S})$ зменшена на $20\text{-}25 \text{ cm}^{-1}$ порівняно із спектром HL^1 .

Порівняння MALDI мас-спектрів обох КС показало, що вони суттєво відрізняються. Водний комплекс характеризується інтенсивною фрагментацією, що свідчить про його миттєвий розпад в умовах мас-спектрометричного експерименту (рис. 8 а), тоді як піки з масами (374.90-704.52 m/z), які перевищують молекулярний іон (356.17 m/z), є характерними для безводного комплексу, що вказує на утворення ним молекулярних асоціатів (рис. 8 б).

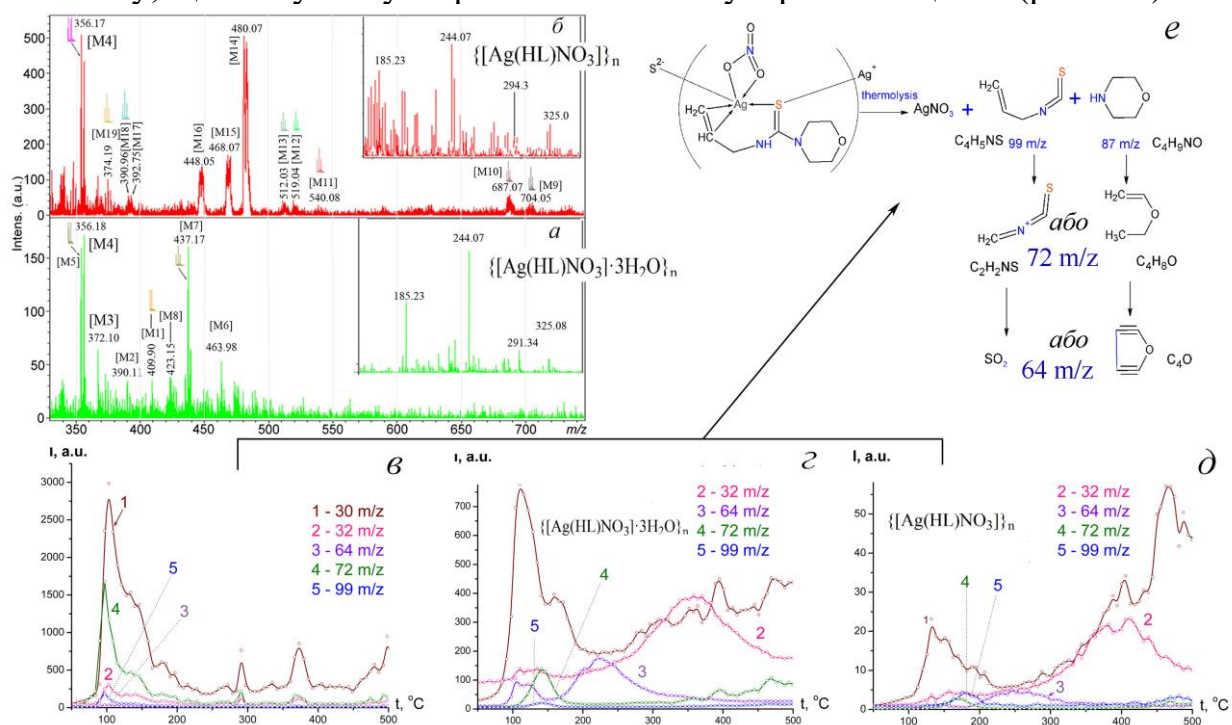


Рисунок 8 – MALDI мас-спектри КС $\text{Ag}(\text{I})$ (а, б), ТПД МС HL^1 (в) та КС $\text{Ag}(\text{I})$ (г, д) в інтервалі $t=50\text{-}500^\circ\text{C}$ та ймовірна схема термолізу $\{[\text{Ag}(\text{HL}^1)\text{NO}_3]\}_n$

Така різниця, ймовірно, зумовлена відмінністю упаковки молекул КС та різнотипною координацією в них NO_3^- . В безводній КС, NO_3^- координований бідентатно, що ущільнює упаковку молекул та сприяє в умовах експерименту MALDI мас-спектрів утворенню молекулярних асоціатів або біядерних сполук.

Методом ТПД МС досліджено термоліз 1-D координаційних полімерів (рис. 8 г, д). Встановлено, що даний процес супроводжується окисненням продуктів терморозкладу з інтенсивним виділенням SO_2 та O_2 , що супроводжується вибуховими процесами. Для КС $\text{Ag}(\text{I})$ термограми схожі між собою. Перша стадія термолізу (до 200°C) супроводжується відщепленням алілізотіоціанату (лінія з масою 99 m/z) з послідуєчим його окисненням та деструкцією до 72 m/z . При цьому, в термограмах КС зникає лінія з масою 87 m/z , яка відповідає морфоліновому фрагменту, однак, на другій стадії ($200\text{-}300^\circ\text{C}$) з'являється фрагмент з масою 64 m/z , що може відповідати окисненню алілізотіоціанату до SO_2 , або морфоліну до тетрадегідрофурану (схема на рис. 8 е). Це дозволяє припустити, що продукти розкладу КС $\text{Ag}(\text{I})$ можуть слугувати каталізаторами деяких реакцій за рахунок утворення порошкового срібла. А

поєднання методів MALDI мас-спектрометрії та ТПД МС може бути використано для отримання структурних характеристик полімерних сполук.

Четвертий розділ присвячено дослідженню комплексоутворення полідентатних гетероцикл-вмісних N,O,S-донорних N-алілтїоамідів H_2L^{10-12} з іонами $Ru^{3+,2+}$, Rh^{3+} , Pd^{2+} і Ag^+ . Молекули H_2L^{10-12} є більш складними за будовою від попередніх та містять, окрім алільного фрагменту, ще 4 нуклеофільні центри (табл. 1), які здатні координуватися до іонів металу з реалізацією стійких шестичленних хелатних металоциклів. Схильність іонів Ag^+ до полінуклеації призводить до утворення полімерних КС **4.1-4.3** при співвідношенні $M:L = 1:1$. Формування таких комплексів є характерним для іонів Ag^+ при взаємодії з лігандами, які містять «жорсткий» донорний центр (атоми кисню карбонільної та карбоксильної груп) (схема 2).

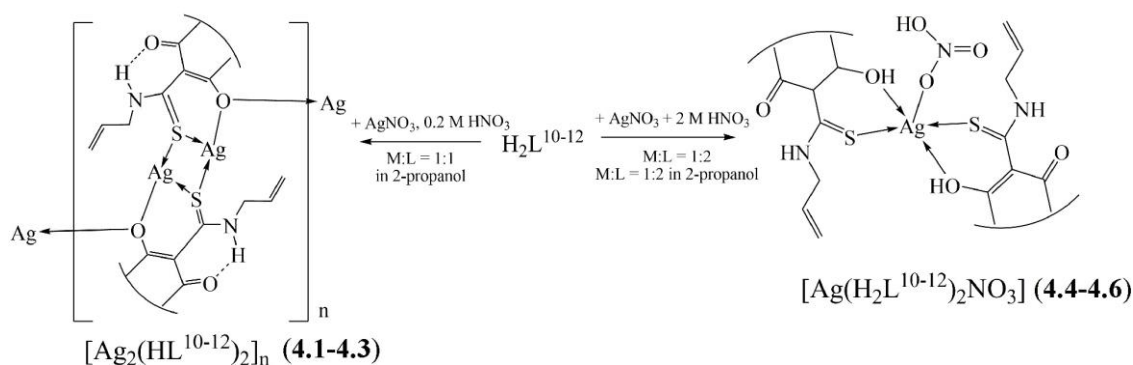


Схема 2 – Схема синтезу КС $Ag(I)$ з N-алілзаміщеними тїоамідами H_2L^{10-12}

Синтезовані КС **4.1-4.3** є нерозчинними у більшості органічних розчинників, у тому числі в ДМСО та ДМФА, що значно ускладнює їх хімічний аналіз. Однак, протягом доби частина осаду розчиняється, що дає змогу записати та проаналізувати їх спектр ЯМР 1H (рис. 9).

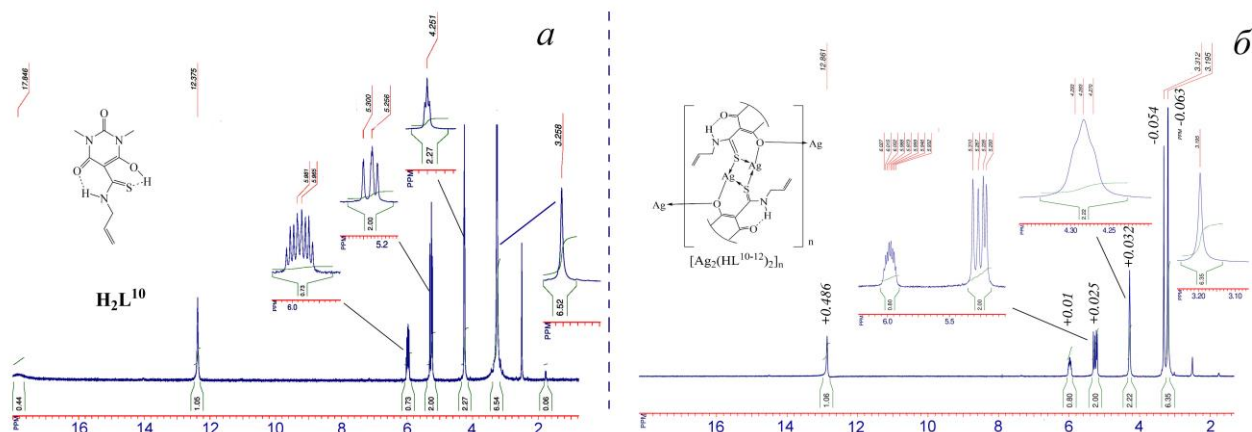


Рисунок 9 – Спектри ЯМР 1H H_2L^{10} (а) та КС **4.1** (б)

При надлишку H_2L^{10-12} та додаванні декількох краплин концентрованої HNO_3 проходить утворення комплексів **4.4-4.6**. Ймовірно, що збільшення концентрації іонів H^+ в розчині, які екранують електродонорні групи $C=S$ та OH , не дозволяє реалізуватися процесам полімеризації та депротонування групи OH , що приводить до виділення дрібнокристалічного осаду комплексів

4.4-4.6, які, на відміну від КС **4.1-4.3**, добре розчиняються в ДМСО, ДМФА і є малорозчинними в ацетонітрилі та суміші $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 2:1$.

Комплексоутворення іонів Ag^+ з $\text{H}_2\text{L}^{10-12}$ приводить до батохромного зміщення СП, що відповідають за електронні переходи $\pi \rightarrow \pi^*$ $\text{C}=\text{C}_{\text{allyl}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{het}}$ та $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ груп $\text{C}=\text{O}$ та $\text{C}=\text{S}$ на $\Delta\nu = -(970/249/455)$, $-(708/209/369)$ та $-(130/280/720)$ cm^{-1} відносно їх положення у спектрі вихідних лігандів. В розчинах взаємодія $\text{Ag}(\text{I})$ з $\text{H}_2\text{L}^{10-12}$ проходить з утворенням комплексів при співвідношенні $\text{M}:\text{L}=2:1$ (при взаємодії з H_2L^{10} і H_2L^{11}) та $1:1$, $1:2$, $1:3$ (у разі взаємодії з $\text{H}_2\text{L}^{10-12}$) (рис. 10 *a'-e'*). Однак, у твердому стані виділено лише комплекси із співвідношенням $\text{M}:\text{L} = 1:1$ та $1:2$.

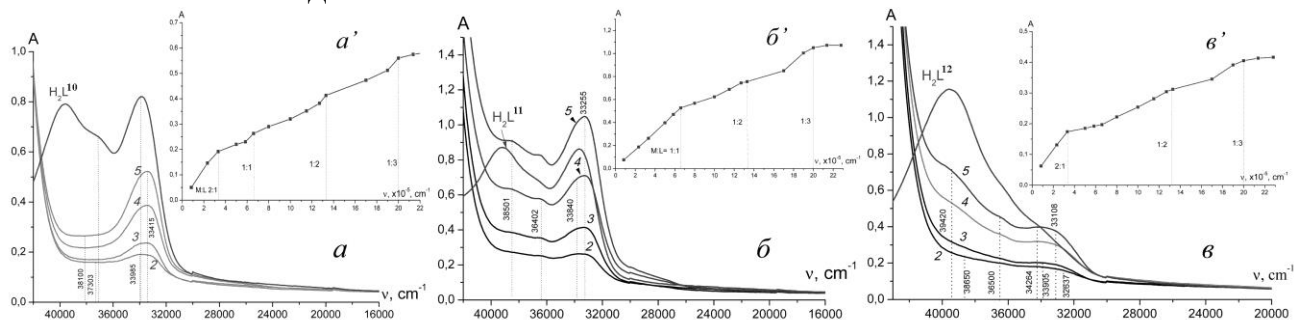


Рисунок 10 – ЕСП комплексів $\text{Ag}(\text{I})$ з $\text{H}_2\text{L}^{10}-\text{H}_2\text{L}^{12}$ (*a-e*) в ізопропанолі ($C_{\text{Ag}^+}=6.7 \cdot 10^{-5}$, $C_{\text{L}}=3.3 \cdot 10^{-5}-4 \cdot 10^{-4}$ моль/л) та криві титрування (*a' - e'*).

Синтез комплексів $\text{Ru}(\text{III},\text{II})$, $\text{Rh}(\text{III})$ і $\text{Pd}(\text{II})$ з карботіоамідами $\text{H}_2\text{L}^{10-12}$ проводили за схемою на рис. 11*a* у співвідношенні $\text{M}:\text{L} = 1:1$ і $1:2$.

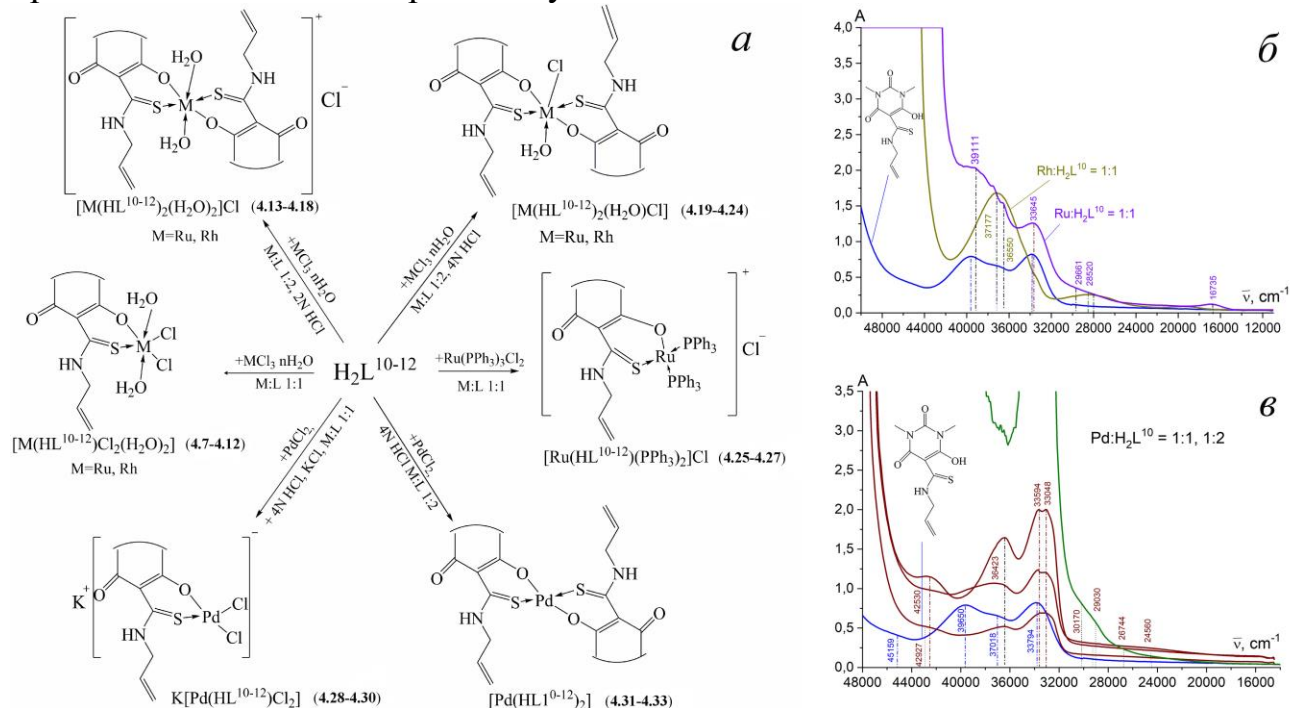


Рисунок 11 – Схема синтезу КС $\text{Ru}(\text{III},\text{II})$, $\text{Rh}(\text{III})$ і $\text{Pd}(\text{II})$ з $\text{H}_2\text{L}^{10}-\text{H}_2\text{L}^{12}$ (*a*) та ЕСП комплексів $\text{Ru}(\text{III},\text{II})$ (*b*) і $\text{Pd}(\text{II})$ (*c*)

Дані елементного хімічного аналізу, ЕСП, ІЧ та ЯМР ^1H спектрів показали, що при наведених умовах відбувається утворення комплексів молекулярного (**4.7-4.12**, **4.19-4.24**, **4.31-4.33**), катіонного (**4.13-4.18**, **4.25-4.27**) або аніонного (**4.28-**

4.30) типу з бідентатнохелатною O,S-координацією лігандів та формуванням октаедричного координаційного вузла для іонів Ru^{3+} , Rh^{3+} , тетраедру для іонів Ru^{2+} або плоского квадрату для іонів Pd^{2+} .

В ЕСП комплексів платинових металів (ПМ) відбувається суттєве батохромне зміщення усіх внутрішньолігандних СП $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ електронних переходів ($\Delta\nu = -2232/2629$, $-100/595$, $-200/746$ cm^{-1}), що відрізняє їх від π -комплексів, в яких зміщення відбувається у зворотному напрямку. Однак, аналогічно π -комплексам, в спектрах даних КС присутні СП, що відповідають за ПІЗЛМ (плечеподібна СП 30170-29030 cm^{-1}) та dd-електронні переходи: 27314-24353 cm^{-1} (Ru^{3+} , Rh^{3+}), 16735 (Ru^{2+}), 26100-24500 (Pd^{2+}) (рис. 11 б, в).

У розчині ізопропанолу взаємодія проходить у співвідношенні M:L = 1:1, 1:2, 1:3 (у разі іонів Ru^{3+} , Rh^{3+}) та 1:1, 1:2 (у випадку іонів Pd^{2+}) (рис. 12), що пов'язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (Ru^{3+} , Rh^{3+}) або плоскоквадратний (Pd^{2+}) координаційний вузол.

Таким чином, утворення n,π -хелатних комплексів $Ru(III,II)$, $Rh(III)$, $Pd(II)$ і $Ag(I)$ з N-алілтїоамідами $H_2L^{10}-H_2L^{12}$ не відбувається. Не дивлячись на те, що іони ПМ і $Ag(I)$ відносяться до м'яких кислот Льюїса, утворення π -координаційного зв'язку з C=C алільного фрагменту відбувається тільки за умов, коли, разом з цим фрагментом, інші донорні атоми лігандів знаходяться у несприятливому геометричному розташуванні для формування комплексів.

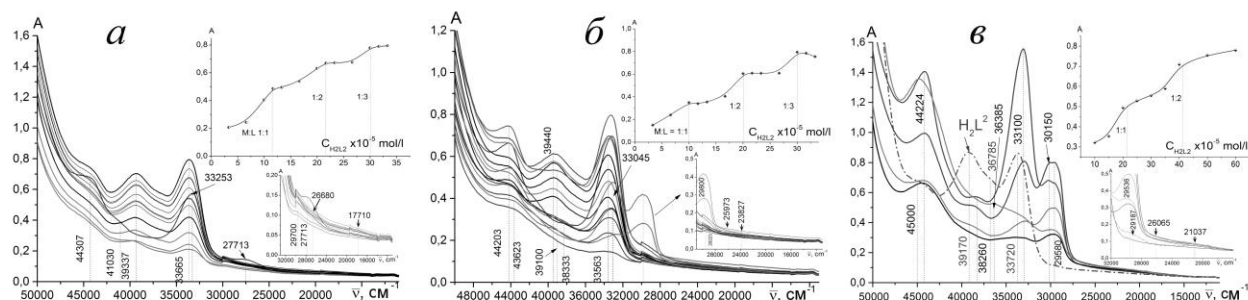


Рисунок 12 – ЕСП комплексів $Ru(III)$ (а), $Rh(III)$ (б) і $Pd(II)$ (в) з H_2L^{11} в ізопропанолі та відповідні криві титрування: $C_{Rh^{3+}/Ru^{3+}} = 10 \cdot 10^{-5}$, $C_{H_2L^{11}} = 3.3 \cdot 10^{-5} - 3.3 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $C_{Pd^{2+}} = 20 \cdot 10^{-5}$, $C_{H_2L^{11}} = 10 \cdot 10^{-5} - 60 \cdot 10^{-4}$ моль/л

У п'ятому розділі наведено експериментальні дослідження на протипухлинну активність ряду n,π -хелатних комплексів $Pd(II)$, $Pt(II)$ з N-алілтїоамідами HL^1-HL^3 як більш схожий прототип до цисплатину.

Об'єктами дослідження стали π -комплекси складу $[Pd(HL^1)Cl_2]$ (I), $[Pt(HL^1)Cl_2]$ (II), $[Pd(HL^2)Cl_2]$ (III) $[Pt(HL^2)Cl_2]$ (IV), в яких змінною була природа металу та природа органічного ліганду. Вони виявились ефективними протипухлинними агентами за впливом на мікросфероїди молочної залози MCF-7, клітини лінії Hela та карциноми легені Льюїс.

Аденокарцинома молочної залози MCF-7 – найбільш доцільна модель для дослідження дії нових речовин на їх агрегацію, адгезію і т.д. Разом з тим, фермент гама-глутамінтранспептидаза (ГГТ), відіграє провідну роль у метаболізмі антиоксиданту глутатіону, що забезпечує детоксикацію, захист від активних форм кисню та попереджає оксидативний стрес клітин. При

застосуванні певних хіміопрепаратів відбувається індукція цього ензиму, внаслідок чого утворюються неактивні комплекси з глутатіоном та його похідними і виникає медикаментозна резистентність.

Експериментальні дані показали, що в порівнянні з цисплатином, π -координційні сполуки Pd(II), Pt(II) не стимулювали активність ГГТ, завдяки чому можна припустити, що вони не викликають медикаментозної резистентності (рис. 13 б).

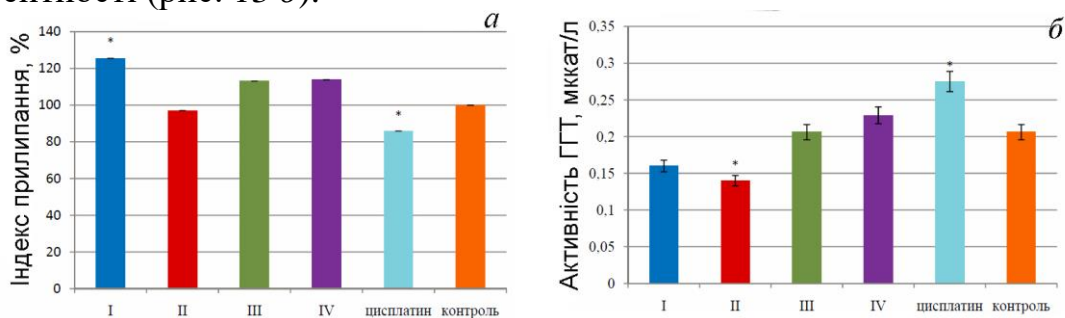


Рисунок 13 – Адгезивна здатність сфероїдів MCF-7 (а) та активність ГГТ (б) під дією комплексів та цисплатину

Сполуки **I**, **III** та **IV** підвищували адгезивну здатність сфероїдів у 1.13 – 1.25 рази, а КС **II** не змінювала величину цього параметру (рис. 13 а). Це пояснюється тим, що клітини не відділяються від сфероїдів, що, може свідчити про знижувальну здатність КС до метастазування. На противагу цьому, цисплатин знижував адгезивну здатність сфероїдів у 1.14 рази, що може вказувати на збільшувану здатність до метастазування. Серед досліджуваних сполук найбільшу протипухлинну активність виявив комплекс **I**, найбільшу антиметастатичну активність – КС **I**, **III**, **IV**.

Досліджено також дію КС **I**, **II**, **III**, **IV** на ряд ферментів (ЦО, СДГ) та клітин карциноми легень Льюїс (рис. 14 а-в).

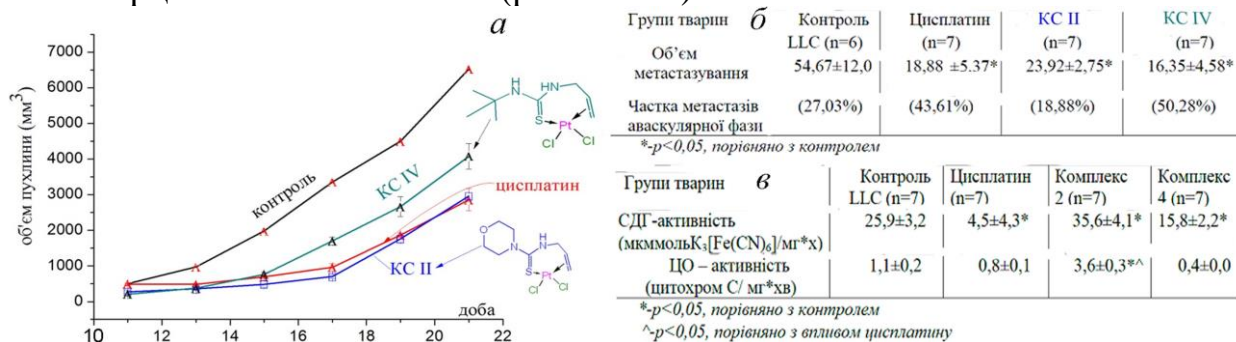


Рисунок 14 – Об'єм первинної пухлини перещеплюваної карциноми легені Льюїс (а), об'єм метастатичного ураження в легені (б) та активність мітохондріальних ферментів в пухлинних клітинах експериментальних тварин з перещепленою карциномою легені Льюїс (в) за дії цисплатину та КС **II**, **IV**.

Встановлено їх ефективну антипроліферативну, цитотоксичну та проапоптотичну активність на моделях *in vitro* та *in vivo* (для КС Pt(II), рис. 14 б, в), а також здатність нормалізувати метаболічні порушення в пухлинних клітинах. При цьому, найактивнішими є КС **I**, **II**.

Окрім того, виявлено цитостатичну дію КС I-IV на клітини меристем *Allium cepa* з високою проліферативною активністю. Внаслідок утворення чисельних зшивок КС з молекулами ДНК (рис. 15) унеможливується нормальна компактизація хроматину, що призводить до порушення клітинного циклу і аномаліям поділу клітин, що завершуються їх апоптозом. КС Pd(II) викликають диспергування хроматину, що зумовлює значні порушення у процесах каріокінезу, внаслідок яких хромосоми втрачають типову структуру, піддаються фрагментації з втратою теломерних ділянок.

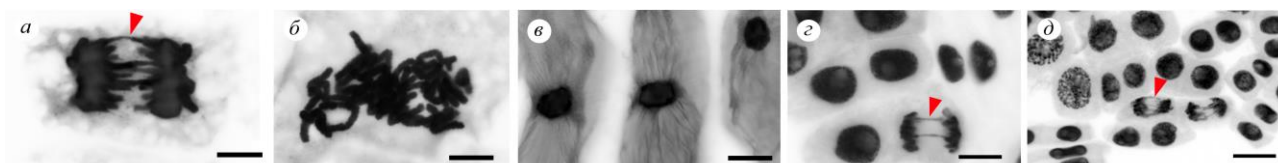


Рисунок 15 – Порушення мітозу в клітинах *Allium cepa*: а, б - диспергування поверхні хромосом і порушення їх просторової орієнтації в протопласті під дією цисплатину; в-д – конденсація і диспергування хроматину в інтерфазних ядрах під дією комплексів I-IV.

Вивчено зв'язувальну здатність ряду галогенідних п,п-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі HL³ з ДНК плазмиди pTZ19R45 (рис. 16 а).

Cisplatin Pd(HL³)Cl₂ Pd(HL³)Br₂ Pt(HL³)Cl₂ Pt(HL³)Br₂ Pt(HL³)I₂

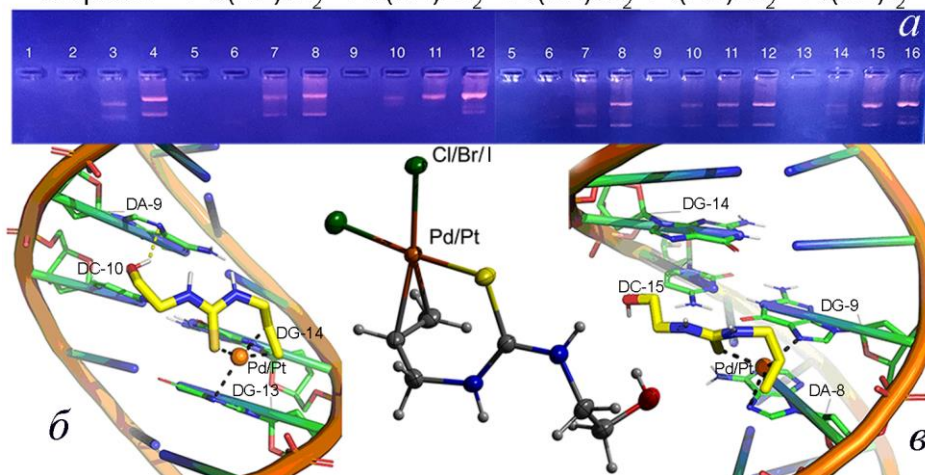


Рисунок 16 – Схеми електрофорезу в агарозному гелі для розкручування ДНК плазмиди pTZ19R комплексами I-V і цисплатином (а) та результати молекулярного докінгу (б, в)

Встановлено, що при концентраціях 50 і 25 мкг/мл всі комплекси повністю взаємодіють з ДНК плазмиди, що є передумовою їх протипухлинної активності. Серед платинових π-комплексів найшвидше взаємодіє йодидний, а серед паладієвих – бромідний, який аналогічно платиновому йодидному π-комплексу у всіх концентраціях практично повністю трансформував скручену SC ДНК в релаксовану ОС-форму ДНК. Метод молекулярного докінгу (рис. 16 б, в) показав, що загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазмиди ДНК. Отже, дані сполуки є перспективними для подальших досліджень в умовах *in vitro* та *in vivo*.

ВИСНОВКИ

В роботі розв'язано науково-практичну задачу стосовно отримання потенційних протипухлинних агентів (аналогів цисплатину) на основі п,п-хелатних координаційних сполук Pd(II) і Pt(II) з N-алілзаміщеними тіоамідами. Вперше в даній роботі синтезовано ряд п,п-хелатних комплексів з бромід- і

йодид-аніонами в координаційній сфері та досліджено їх зв'язувальну здатність з ДНК. Встановлено протипухлинну і антиметастатичну активність ряду отриманих сполук.

1. Вперше синтезовано та виділено в індивідуальному стані 49 нових π , π -хелатних координаційних сполук Pd(I) і Pt(II) з хлорид-, бромід- та йодид-аніонами в координаційній сфері загального складу $[M(HL^{1-9})X_2] \cdot nH_2O$ ($n=0-2$) на основі дев'яти N-алілзаміщених тіоамідів. Склад та будову всіх отриманих сполук встановлено методами елементного аналізу, ІЧ, ЕСП, спектроскопії ЯМР 1H , структуру ^{14}C охарактеризовано методом монокристалного РСА.

2. Встановлено, що всі π -комплекси є ізоструктурними з бідентатною координацією N-алілзаміщених тіосечовин атомом сульфуру і подвійним (C=C) зв'язком алільного фрагменту та реалізацією стійкого шестичленного хелатного металоциклу. При цьому, комплекси що містять Cl- і Br-аніони, мають однакову триклінну структуру $P\bar{1}$, а комплекси складу $[Pt(HL)I_2]$ кристалізуються в моноклінній просторовій групі $P2_1/n$.

3. Виявлено, що введення двократного надлишку KI в реакційне середовище при синтезі π -комплексів Pd(II) призводить до проходження окисно-відновної реакції з формуванням гетероциклу 5-йодометил-4,5-дигідро-1,3-тіазолу, який утворює іонний асоціат загального складу $(HL^{1-8})_2[Pd_2I_6]$, що, як наслідок, перешкоджає утворенню π -координаційних сполук з Pd(II).

4. Здатність іонів Ag(I) до полінуклеації призводить до утворення 1D-координаційних полімерних π -комплексів складу $\{[Ag(HL^1)NO_3] \cdot 3H_2O\}_n$ та $\{[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$, в будові яких присутні полімерні ланцюги $-Ag-S-Ag-$. Розрахунки методом DFT довели, що в комплексах іон Ag(I) утворює ковалентні зв'язки з молекулою карботіоаміду, тоді як взаємодія Ag (I) з нітрат-аніонами є переважно іонною. Методом ТПД МС досліджено термоліз 1-D координаційних полімерів Ag(I). Встановлено, що даний процес супроводжується окисненням продуктів терморозкладу з інтенсивним виділенням SO_2 та O_2 , що супроводжується вибуховими процесами.

5. Синтезовано, виділено в індивідуальному стані та охарактеризовано низкою фізико-хімічних методів 33 нові хелатні комплекси Ru(III,II), Rh(III) Pd(II) і Ag(I) з полідентатними гетероцикл-вмісними похідними карботіоамідів HL^{10-12} складу $[Ag_2(HL^{10-12})_2]_n$, $[Ag(H_2L^{10-12})_2NO_3]$, $[M(HL^{10-12})Cl_2(H_2O)_2]$, $[M(HL^{10-12})_2(H_2O)_2]Cl$, $[M(HL^{10-12})_2(H_2O)Cl]$, $[Ru(HL^{10-12})(PPh_3)_2]Cl$, $K[Pd(HL^{10-12})Cl_2]$, $[Pd(HL^{10-12})_2]$, в яких ліганди координуються до іонів металів O,S-бідентатно хелатно атомами сульфуру тіоамідного фрагмента та оксигену гідроксильної групи. Встановлено, що алільний фрагмент не приймає участі в утворенні координаційного зв'язку з іонами металів, що пов'язано з наявністю в молекулах лігандів інших донорних нуклеофільних центрів, розташованих у вигідному стеричному положенні для формування шестичленних хелатних металоциклів.

6. Дослідження комплексоутворення в розчині показали, що взаємодія хлоридів металів Ru(III,II), Rh(III) та Pd(II) з H_2L^{10} - H_2L^{12} приводить до

утворення комплексів у співвідношенні M:L = 1:1, 1:2, 1:3 (у разі іонів Ru³⁺, Rh³⁺) та 1:1, 1:2 (у випадку іонів Pd²⁺ і Ru²⁺), що пов'язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (Ru³⁺, Rh³⁺), тетраедричний (Ru²⁺) або плоскоквадратний (Pd²⁺) координаційний вузол. Встановлено, що комплекси іонного типу розчиняються в метанолі, частково (або повністю) в етанолі, а в малих концентраціях (10⁻³ – 10⁻⁵ моль/л) – у воді, в той час як сполуки молекулярного типу розчинні тільки в ДМСО та ДМФА.

7. Досліджено дію хлоридних п,л-хелатних комплексів Pd(II) та Pt(II) з карботіоамідами HL¹, HL² на ряд ферментів (ГГТ, ОЦ, ЛДГ), клітин меристем *Allium sepa L*, карциноми Льюїс та мікросфероїди молочної залози MCF-7. Встановлено їх ефективну антипроліферативну, цитотоксичну та проапоптичну активність на моделях *in vitro* та *in vivo* (для КС Pt(II)), а також здатність нормалізувати метаболічні порушення в пухлинних клітинах. При цьому, найактивнішими виявились КС Pd(II) та Pt(II) з HL¹.

8. Вивчено зв'язувальну здатність ряду галогенідних п,л-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі HL³ з ДНК плазмиду pTZ19R45. Метод молекулярного докінгу показав, що загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазмиди ДНК. Метод електрофорезу в агарозному гелі показав, що найшвидше взаємодіють з ДНК йодидні комплекси Pt(II) та бромідні КС Pd(II).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Боровик П.В.** Комплекси Zn(II) і Ag(I) із N-алілтїоамідами піримідиніл(циклогексеніл)карбонових кислот та продуктами їх протоно- і йодоциклізації / **Боровик П.В.**, Літвінчук М.Б., Бентя А.В., Орисик С.І., Зборовський Ю.Л., Сливка Н.Ю., Орисик В.В., Пехньо В.І., Вовк М.В. // Укр. хім. журн. – 2019. – Т. 85, № 3. – С. 3-19. DOI: 10.33609/0041-6045.85.3.2019.3-19 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, запис спектрів ІЧ, ЕСП, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
2. **Боровик П.В.** Синтез та спектральні характеристики комплексів Ru(III,II), Rh(III) і Pd(II) з N-алілтїоамідами і продуктами їх протоно- та йодоциклізації / **Боровик П.В.**, Літвінчук М.Б., Бентя А.В., Орисик С.І., Зборовський Ю.Л., Орисик В.В., Пехньо В.І., Вовк М.В. // Укр. хім. журн. – 2020. – Т. 86, № 4. – С. 63-90. DOI: 10.33609/2708-129X.86.4.2020.63-90 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, запис спектрів ІЧ, ЕСП, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
3. Orsyk S.I. Synthesis, spectral characterization and DFT calculations of novel Ag (I) π-coordination polymeric complexes based on N-allylmorpholine-4-carbothioamide / Orsyk S.I., **Borovyk P.V.**, Repich H.H., Severynovska O.V., Zborovskii Yu. L., Mishchenko A.M., Orsyk V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // Journal of Molecular Structure. – 2020. – Vol. 1208. – P. 127866. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.127866 (*Особистий внесок здобувача: запис спектрів ІЧ, ЕСП, участь в обробці результатів експерименту*).

4. **Borovyk P.V.** Spectral characteristics and cytostatic effect of Pd(II) and Pt(II) carbothioamide π -complexes on *Allium Cera* L Meristem cells / **Borovyk P.V.**, Orsyk S.I., Repich H.H., Likhanov A.F., Mishchenko A.M., Zborovskii Yu.L., Orsyk V.V., Palchikovska L.G., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. – 2020. – No. 3. – P. 34-45. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-130-3-34-45 (*Особистий внесок здобувача: запис спектрів ІЧ, ЕСП, дифузного відбиття, участь в обробці результатів експерименту*).

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Боровик П.В.** Дослідження будови 1D-координаційних полімерів Ag(I) на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду методами спектроскопії ЯМР та MALDI мас-спектрометрії / **Боровик П.В.**, Репіч Г.Г., Севериновська О.В., Орисик С.І., Пехньо В.І., Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Вовк М.В. // Десята Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 23-25 квітня, 2018 р.). – Харків. – 2018. – С. 25-26.
6. **Borovyk P.** Antitumor, antimetastatic properties and complexing ability of novel hydroxamic acid containing sulfonamide moiety / **Borovyk P.**, Zborovskii Yu., Orsyk V., Garmanchuk L., Nehelia A., Orsyk S., Vovk M., Pekhnyo V. // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, присвяченої 100-річному ювілею Національної академії наук України (м. Харків, 2-4 травня, 2018 р.). – Харків. – 2018. – С. 24.
7. **Боровик П.В.** Вплив умов синтезу та природи ліганду на формування π -комплексів Pd(II), Pt(II) та Cu(I) з N-алілзаміщеними тіосечовинами / **Боровик П.В.**, Репіч Г.Г., Орисик С.І., Зборовський Ю.Л., Орисик В.В., Русанов Е.Б., Вовк М.В., Пехньо В.І. // Вісімнадцята конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії" (м. Київ, 22-24 травня, 2018 р.). – Київ. – 2018. – С. 47.
8. **Боровик П.В.** Спектральні характеристики та біологічна активність нових π -комплексів Pd(II), Pt(II) на основі N-алілзаміщених тіосечовин / **Боровик П.В.**, Репіч Г.Г., Орисик С.І., Зборовський Ю.Л., Орисик В.В., Гарманчук Л.В., Білюк А.А., Негеля А.О., Пальчиковська Л.Г., Русанов Е.Б., Вовк М.В., Пехньо В.І. // XX Української конференції з неорганічної хімії за участю закордонних учених, присвяченої 100-річчю заснування Національної академії наук України (м. Дніпро, 17-19 вересня 2018 р.). – Дніпро. – 2018. – С. 15.
9. **Боровик П.В.** Вплив π -комплексів n-алілзаміщених тіосечовин з іонами Pd(II), Pt(II) на властивості сфероїдів MCF-7 / **Боровик П.В.**, Репіч Г.Г., Білюк А.А., Негеля А.О. // XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», присвяченої 100-річчю Національної академії наук України (м. Одеса, 27-28 вересня, 2018 р.). – Одеса. – 2018. С. 42
10. Orsyk S.I. Development of nanosized coordination compounds of transition metals with functions of suppression of angiogenesis-dependent growth of malignant formations in oncology / Orsyk S.I., Pekhnyo V.I., **Borovyk P.V.**,

- Garmanchuk L.V., Palchykovska L.G., Sorokin O., Vasylchenko O.V., Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Vovk M.V. // International Meeting “Clusters and nanostructured materials (CNM-5’2018)” (Chinadiyevo, Ukraine, 22-26 October, 2018). – Chinadiyevo. – 2018. – P. 202-204.
11. Orysyk V.V. The influence of the nature of substituents and tautomeric forms of thiourea derivatives on the structure of various types of 3d,4d-metals coordination compounds / Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Orysyk S.I., **Borovyk P.V.**, Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (CNCH-2018) in memoriam of Prof. Valeriy Orlov (Kharkiv, Ukraine, 12-16 November, 2018). – Kharkiv. – 2018. – P. 120.
12. **Боровик П.В.** Синтез та спектральні характеристики нанорозмірних комплексів платинових металів з протипухлинною та антиметастатичною дією / **Боровик П.В.**, Орисик С.І., Пехньо В.І., Зборовський Ю.Л., Орисик В.В., Вовк М.В. // «Сучасне матеріалознавство: фізика, хімія, технології (СМФХТ – 2019)» (м. Ужгород «Водограй», 27-31 травня, 2019 р.). – м. Ужгород. – 2019. – С. 252-253
13. Орисик В.В. Тіосечовини як полідентатні ліганди в комплексоутворенні з іонами перехідних металів / Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Орисик С.І., **Боровик П.В.**, Пехньо В.І., Вовк М.В. // Ювілейна XXV українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України (м. Луцьк, 16-20 вересня, 2019 р. секція 3-31). – Луцьк. – 2019. – С.200.
14. **Боровик П.В.** Спектральні характеристики та цитостатичний вплив карботіоамідних π -комплексів Pd(II) і Pt(II) на клітини меристем *Allium Sera L* / **Боровик П.В.**, Орисик С.І., Репіч Г.Г., Ліханов А.Ф., Пальчиковська Л.Г., Орисик В.В., Зборовський Ю.Л., Пехньо В.І., Вовк М.В. // XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2020" (ХКЧ'20) (м. Харків, 21–23 квітня, 2020 р.). – Харків. – 2020. – С. 15-16.
15. **Borovyk P.V.** Peculiarities of coordination ability of allylthioamide substitutes and products of their protono- and iodocyclization in Ru(III), Rh(III) and Pd (II) complexes / **Borovyk P.V.**, Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Orysyk S.I., Zborovskiy Yu.L., Orysyk V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // VIII Republican Scientific Conference dedicated to the 85th anniversary of the establishment of the Department of Analytical Chemistry on the topic "Chemistry of Coordination Compounds" (Baku, Azerbaijan, 21-23 December 2020) – Baku. – 2020.– P. 99-100.

АНОТАЦІЯ

Боровик П.В. Синтез, будова та властивості координаційних сполук Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіоамідами – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 «неорганічна хімія» (102 – хімія). – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, Київ, 2021

Дисертацію присвячено дослідженню комплексоутворення Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіоамідами в розчині та

твердому стані, розробці методик синтезу моноядерних та полімерних сполук, вивченню молекулярної будови та фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей ряду нових координаційних сполук. Синтезовано 82 нові комплексні сполуки. Будову 14 комплексів встановлено методом монокристалічного РСА. Проведено кореляцію молекулярної будови з даними ЕСП, ІЧ, ЯМР ^1H , MALDI-TOF мас-спектрометрії. Вперше отримано ряд хлорид-, бромід- та йодид-вмісних n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II). В кристалічному стані виділено комплекси в еквівалентному співвідношенні M:L 1:1 та бідентатно-хелатною координацією органічного ліганду атомами сульфуру карботіоамідного угруповання та (C=C) зв'язком алільного фрагменту. Вперше досліджено комплексоутворення іонів $\text{Ru}^{3+,2+}$, Rh^{3+} , Pd^{2+} і Ag^+ з гетероциклвмісними N-алілтіоамідами. Виділено в індивідуальному стані ряд нових хелатних комплексів молекулярного, катіонного та аніонного характеру, а також координаційні полімерні сполуки Ag(I) з реалізацією в їх будові полімерних ланцюгів Ag–S–Ag. Встановлено, що розчинність отриманих сполук залежить від типу комплексу: сполуки іонного типу розчиняються в метанолі, частково (або повністю) в етанолі, а в малих концентраціях (10^{-3} – 10^{-5} моль/л) – у воді, в той час як сполуки молекулярного типу розчинні тільки в ДМСО та ДМФА. Полімерні комплекси Ag(I) є нерозчинними у ДМСО та ДМФА.

Вперше досліджено дію n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на клітини меристем *Allium cepa*, карциноми Льюїс та мікросфероїди молочної залози MCF-7. Показано їх ефективність як потенційних антипроліферативних, цитотоксичних та проапоптичних засобів на моделях *in vitro* та *in vivo*. Вперше досліджено взаємодію галогенідних n,π -хелатних координаційних сполук Pd(II), Pt(II) на основі 1-аліл-3-(2-гідроксиетил)тіосечовини з молекулами ДНК плазмід рTZ19R. Методом молекулярного докінгу встановлено, що дані комплекси можуть взаємодіяти з ДНК додатково ще і за допомогою водневого зв'язку між ОН групою етаноламінного фрагменту та гуанидиновим фрагментом молекули ДНК. Загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів ДНК плазмід.

Ключові слова: координаційні сполуки, n,π -хелатні комплекси, платинові метали, карботіоаміди, тіосечовини, рентгеноструктурний аналіз, молекулярний докінг, зв'язування з ДНК, протипухлинна активність.

АННОТАЦІЯ

Боровик П.В. Синтез, строение и свойства координационных соединений Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) и Ag(I) с N-алилзамещенными карботиоамидами - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 «неорганическая химия» (102 – химия). - Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2021

Диссертация посвящена исследованию комплексообразования Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) и Ag(I) с N-алилзамещенными карботиоамидами в

растворе и твердом состоянии, разработке методик синтеза ряда монояденных и полимерных соединений, изучению молекулярного строения, физико-химических и медико-биологических свойств ряда новых координационных соединений. Синтезированы 82 новые комплексные соединения. Строение 14 комплексов установлено методом монокристалльного РСА. Проведено корреляцию молекулярного строения с данным ЭСП, ИК, ЯМР ^1H , MALDI-TOF масс-спектрометрии. Впервые получен ряд хлорид, бромид- и йодид-содержащих n , π -хелатных комплексов Pd(II) и Pt(II). В кристаллическом состоянии выделены комплексы в эквивалентном соотношении M:L = 1:1 и бидентатно-хелатной координацией органического лиганда атомами серы карботиоамидной группы и связью (C=C) аллильного фрагмента. Впервые исследовано комплексообразование ионов $\text{Ru}^{3+,2+}$, Rh^{3+} , Pd^{2+} и Ag^+ с гетероцикл-содержащими N-аллилтиоамидами. Выделены в индивидуальном состоянии ряд новых хелатных комплексов молекулярного, катионного и анионного характера, а также координационные полимерные соединения Ag(I) с реализацией в их строении полимерных цепей Ag-S-Ag. Установлено, что растворимость полученных соединений зависит от типа комплекса: соединения ионного характера растворяются в метаноле, частично (или полностью) в этаноле, а в малых концентрациях (10^{-3} – 10^{-5} моль/л) – в воде, в то время как соединения молекулярного типа растворимы только в ДМСО и ДМФА. Полимерные комплексы Ag(I) нерастворимы в ДМСО и ДМФА.

Впервые исследовано действие n,π -хелатных комплексов Pd(II) и Pt(II) на клетки меристем *Allium cepa L*, карциномы Льюис и микросфероиды молочной железы MCF-7. Показано их эффективность в качестве потенциальных антипролиферативных, цитотоксических и проапоптических средств на моделях *in vitro* и *in vivo*. Впервые исследовано взаимодействие галогенидных n,π -хелатных координационных соединений Pd(II), Pt(II) на основании 1-аллил-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевины с молекулами ДНК плазмиды pTZ19R. Методом молекулярного докинга установлено, что данные комплексы могут взаимодействовать с ДНК дополнительно еще и с помощью водородной связи между ОН группой этаноламинного фрагмента и гуанидиновым фрагментом молекулы ДНК. Общий механизм действия комплексов можно характеризовать образованием одно- и двухцепочечных разрывов ДНК плазмиды.

Ключевые слова: координационные соединения, n,π -хелатные комплексы, платиновые металлы, карботиоамиды, тиомочевины, рентгеноструктурный анализ, молекулярный докинг, связывание с ДНК, противоопухолевая активность.

ANNOTATION

Borovyk P.V. Synthesis, structures and properties of Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) and Ag(I) coordination compounds with N-allyl-substituted carbothioamides. - Qualification research paper published as the manuscript.

Thesis for the academic degree of the candidate of chemical sciences, specialty 02.00.01 – inorganic chemistry (102 – chemistry) – V.I. Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted both to the study of Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) and Ag(I) complexation with N-allyl-substituted carbothioamides in solution, and to synthesis, research of molecular structure and physicochemical and medical - biological properties of a number of novel coordination compounds. Optimal synthesis methodics have been developed and 82 novel complex compounds were isolated in the solid state. The structure of 14 complexes was established by the method of single-crystal X-ray diffraction study. The molecular structure was correlated with UV-Vis, IR, ^1H NMR, MALDI-TOF mass spectrometry data. For the first time, a number of Cl-, Br- and I-containing n,π -chelate complex compounds of Pd(II) and Pt(II) were obtained. In the crystalline state, complexes in the equivalent M: L ratio and bidentate-chelate coordination of the organic ligand by sulfur atoms of the carbothioamide group and (C=C) of the allyl moiety bond were isolated. However, the study of complexation in solution showed that the interaction can take place in the molar ratio M:L=1:1, 1:2, 1:3, which is possible only under the conditions of monodentate coordination of substituted thioamides. The reactions of complexation of $\text{Ru}^{3+,2+}$, Rh^{3+} , Pd^{2+} and Ag^+ ions with heterocycle-containing N-allylthioamides were studied for the first time. A number of novel chelating complexes of molecular, cationic and anionic character, as well as coordination polymer compounds of Ag(I) with realization of polymer chains Ag-S-Ag in their structure have been isolated in the solid state. It was found that the solubility of the obtained compounds depends on the type of complex: ionic compounds are soluble in methanol, partially (or completely) in ethanol and in small concentrations ($10^{-3} - 10^{-5}$ mol/l) - in water, while molecular type compounds are soluble only in DMSO and DMF. Polymer complexes of Ag(I) are insoluble in DMSO and DMF.

The effect of n,π -chelate complexes of Pd(II) and Pt(II) on cells of *Allium cepa meristems*, Lewis carcinoma and breast microspheroids MCF-7 was studied for the first time. Their effectiveness as potential antiproliferative, cytotoxic and proapoptotic agents has been shown *in vitro* and *in vivo* models. The interaction of halide n,π -chelate coordination compounds Pd(II), Pt(II) based on 1-allyl-3-(2-hydroxyethyl)thiourea with DNA molecules of plasmid pTZ19R was studied for the first time. Molecular docking has shown that these complexes can interact with DNA by addition through the hydrogen bond between the OH of the ethanolamine group and the guanidine moiety of the DNA. The general mechanism of action of the complexes can be characterized by the formation of single- and double-stranded breaks in DNA plasmid.

Key words: coordination compounds, n,π -chelate complexes, platinum metals, carbothioamides, thioureas, X-ray diffraction study, molecular docking, DNA binding, antitumor activity.