НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

БОРОВИК ПОЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

10 – природничі науки, 102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ П.В. Боровик

Науковий керівник

Орисик Світлана Іванівна

д.х.н., ст.н.с.

КИЇВ-2021

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 – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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.

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

Досліджено комплексоутворення Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіоамідами в розчині та твердому стані, розроблено методики синтезу моноядерних та полімерних сполук, вивчено молекулярну будову та фізико-хімічні і медико-біологічні властивості ряду нових координаційних сполук. Синтезовано 82 нові комплексні сполуки. Будову 14 комплексів встановлено методом монокристального РСА. Проведено кореляцію молекулярної будови з даними ЕСП, ІЧ, ЯМР ^{1}H, MALDI-TOF мас-спектрометрії.

Вперше отримано ряд хлорид-, бромід- та йодид-вмісних n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) як прототипи (за будовою) цисплатину загального складу $[M(HL^{1\text{-}9})X_2]\cdot nH_2O$ (n=0-2) на основі дев'яти N-алілзаміщених тіоамідів. Однак, на відміну від цисплатину, в синтезованих комплексах несучими донорними атомами є ще «м'якші» атоми сульфуру карботіоамідної групи та карбону алільного фрагменту. Така структура забезпечує виконання ефекту «антисимбіозу в *транс*-впливі» Пірсона, згідно якого сполуки з жорстко-м'яким *транс*-розташуванням донорних атомів є

значно стабільнішими та стійкими, що перешкоджає зв'язуванню таких сполук з м'якими атомами інших тіоловмісних речовин, які є наявні в цитоплазмі крові, наприклад глутатіон, цистеїн, що, як наслідок, дозволить їм досягти ДНК - основної фармацевтичної мішені. Окрім того, наявність замісників з вмістом інших донорних груп у вигідному положенні для інтеркаляції до молекул ДНК, забезпечить утворення аддуктів з молекулами ДНК. Це може зменшити розпізнавання таких аддуктів за допомогою систем репарації ДНК та уникнути перехресної резистентності з існуючими платиновими препаратами. В кристалічному стані виділено n,π-хелатні комплекси у співвідношенні M:L=1:1 та бідентатно-хелатною координацією карботіоамідів HL^1-HL^9 атомами сульфуру карботіоамідного угрупування та (C=C) зв'язком алільного фрагменту. При цьому показано, що у розчині етанолу комплексоутворення проходить у 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).

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).

Показано, що 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.

Вперше досліджено комплексоутворення іонів $Ru^{3+,2+}$, Rh^{3+}, Pd^{2+} і Ag^{+} з полідентатними гетероциклвмісними N-алілтіоамідами пвримідиніл-(циклогексеніл)-карбонових кислот H_2L^{10}–H_2L^{12}, молекули яких є більш складними за будовою від попередніх та містять крім алільного фрагменту ще 4 нуклеофільні центри, які здатні координуватися до іонів металу з реалізацією стійких шестичленних хелатних металоциклів. Тому у фундаментальному аспекті актуальним є питання впливу наявності інших донорних центрів в молекулах тіоамідів на формування комплексів, зокрема, на утворення π-координаційного зв'язку з алільним фрагментом. В результаті, виділено в індивідуальному стані ряд нових хелатних комплексів молекулярного, катіонного та аніонного характеру. Встановлено, що полідентатні N-алілтіоаміди 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. Виявлено, що, на відміну від платинових металів, еквімолярна взаємодія зазначених гетроцикл-вмісних тіоамідів з іонами Ag^{+} призводить до формування координаційних полімерів з реалізацією полімерних ланцюгів Ag–S–Ag. Зроблено висновок, що 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. У розчині ізопропанолу взаємодія платинових металів з полідентатними N-алілтіоамідами H_2L^{10}–H_2L^{12} 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+}), що пов'язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (Ru^{3+}, Rh^{3+}) або плоскоквадратний (Pd^{2+}) координаційний вузол.

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 на ряд ферментів (гама-глутамілтранспептидазу ГГТ, цитохромоксидазу ОЦ, сукцинатдегідрогеназу СДГ), клітини меристем *Allium cepa*, карциноми Льюіс 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 π-комплекси Pd(II) та Pt(II) на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду HL^1.

Вперше вивчено зв'язувальну здатність ряду галогенідних n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі 1-аліл-3-(2-гідроксиетил)тіосечовини HL^3 з ДНК плазміду pTZ19R45. В результаті встановлено, що при концентраціях 50 і 25 мкг/мл всі комплекси повністю взаємодіють з ДНК плазміди, 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 форму ДНК в релаксовану.

Для вивчення можливого механізму взаємодії досліджуваних комплексів застосовано метод молекулярного докінгу, тобто шляхом математичного моделювання визначали найвірогіднішу орієнтацію та розміщення молекули комплексу по відношенню до білкового сайту ДНК зв'язування. В результаті було встановлено, що галогенідна частина комплексу (так звана «голова») буде зв'язуватись з гуанідиновим (DG) фрагментом ДНК, а хвіст молекули комплексу (гідроксильна група етаноламінного фрагменту) з аденіновим (DA) фрагментом ДНК. Загалом, загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазміди ДНК.

Отже, дані сполуки є перспективними для подальших досліджень в умовах *in vitro* та *in vivo*.

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

SUMMARY

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

Thesis for the academic degree of the candidate of chemical scinces, 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 scientific and practical problem of obtaining potential antitumor agents (cisplatin analogues) based on Pd(I) and Pt(II) n,π-chelated coordination compounds with N-allyl-substituted thioamides is solved. For the first time in this manuscript, a number of n, π-chelate complexes with bromide and iodide anions in the coordination sphere were synthesized and their binding ability to DNA was investigated. Antitumor and antimetastatic activity of a number of obtained compounds has been established.

The complexation of Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) and Ag(I) with N-allyl-substituted carbothioamides in solution and solid state were studied, as well as methodics of synthesis of mononuclear and polymeric compounds, molecular structure and physicologicsl, medico-biological properties of a number of novel coordination compounds were developed. The 82 novel complex compounds were synthesized. 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, NMR ^{1}H and MALDI-TOF mass spectrometry data.

For the first time, a number of chloride-, bromide- and iodide-containing n,π-chelate complexes of Pd(II) and Pt(II) were obtained as prototypes (by structure) of cisplatin of general composition $[M(HL^{1\text{-}9})X_2]\cdot nH_2O$ (n=0-2) based on nine N-allyl-substituted thioamides. However, in contrast to cisplatin, in the synthesized complexes the bearing donor atoms are even "softer" sulfur atoms of the carbotioamide group and the carbon of the allyl moiety. This structure provides the effect of "antisymbiosis in *trans*-influence" Pearson, according to which

compounds with “hard-soft” *trans*-arrangement of donor atoms are much more stable and stable, which prevents the binding of such compounds with “soft” atoms of other thiol-containing substances, which are present in the cytoplasm of the blood, such as glutathione, cysteine, which, in turn, will allow them to reach DNA - the main pharmaceutical target. In addition, the presence of substituents containing other donor groups in an advantageous position for intercalation to DNA molecules will ensure the formation of adducts with DNA molecules. This can reduce the recognition of such adducts by DNA repair systems and avoid cross-resistance with existing platinum preparations. In the crystalline state, n,π-chelate complexes in the molar ratio M:L = 1: 1 and bidentate-chelate coordination of carbothioamides HL^1-HL^9 by sulfur atoms of the carbotioamide group and (C=C) bond of the allylic fragment were isolated. It is shown that in ethanol solution the complexation takes place in the molar ratio M:L = 1:1, 1:2 and 1:3, which indicates the possible coordination of ligands in solution in both chelatic and non-chelated manner (only through the sulfur atoms of the carbotioamide group).

It was found that the introduction of a double excess of KI in the reaction medium in the synthesis of π-complexes of Pd(II) leads to a redox reaction with the formation of a heterocycle of 5-iodomethyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole, which forms an ionic associate of total composition $(HL^{1'-8'})_2[Pd_2I_6]$, which, as a consequence, prevents the formation of π-coordination compounds with Pd(II).

It is shown that the ability of Ag^+ ions to polynucleation leads to the formation of 1D-coordination polymer π-complexes of composition $\{[Ag(HL^1)NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ and $\{[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$, in the structure of which there are polymer chains −Ag−S−Ag−. DFT-Calculations have shown that in complexes the Ag^+ ion forms covalent bonds with the carbothioamide molecule, whereas the interaction of Ag(I) with nitrate anions is predominantly ionic. Thermolysis of 1-D coordination polymers of Ag(I) was investigated by the TPD MS method. It is established that this process is accompanied by oxidation of thermal decomposition products with intensive release of SO_2 and O_2, which is accompanied by explosive processes.

For the first time the complexation $Ru^{3+,2+}$, Rh^{3+}, Pd^{2+} and Ag^{+} ions with polydentate heterocyclyl-containing N-allylthioamides of pyrimidinyl-(cyclohexenyl)-carboxylic acids H_2L^{10}–H_2L^{12} ions was studied, which are able to coordinate to metal ions with the implementation of stable six-membered chelated metalocycles. Therefore, in the fundamental aspect, the question of the influence of the presence of other donor centers in thioamide molecules on the formation of complexes, in particular, on the formation of a π-coordination bond with an allyl fragment, is relevant. As a result, a number of novel chelate complexes of molecular, cationic and anionic character have been isolated in the solid state. It was found that polydentate N-allylthioamides H_2L^{10}–H_2L^{12} coordinate to metal ions by O,S-bidentate chelate manner in monodeprotonated form without forming a π-coordination bond with the allyl fragment. It was found that, in contrast to platinum metals, the equimolar interaction of these heterocycle-containing thioamides with Ag^{+} ions leads to the formation of coordination polymers with the implementation of Ag–S–Ag polymer chains. It is concluded that the formation of a π-coordination bond with a C=C allylic fragment occurs only when, together with this fragment, other donor ligand atoms are in an unfavorable geometric arrangement for the formation of complexes. In the isopropanol solution, the interaction of platinum metals with polydentate N-allylthioamides H_2L^{10}–H_2L^{12} occurs in the molar ratio M:L = 1:1, 1:2, 1:3 (in the case of Ru^{3+}, Rh^{3+} ions) and 1:1, 1:2 (in the case of Pd^{2+} ions), which is associated with the coordination capacity of metals and their ability to form an octahedral (Ru^{3+}, Rh^{3+}) or square-planar (Pd^{2+}) coordination polyhedra.

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.

For the first time, the effect of Pd(II) and Pt(II) n,π-chelate complexes on a number of enzymes (gamma-glutamyltranspeptidase GGT, cytochrome oxidase OC, succinate dehydrogenase SDG), cells of meristems *Allium cepa*, carcinoma

Lewis and breast microspheroids MCF-7. Their effective antiproliferative, cytotoxic and proapoptotic activity in models of *in vitro* and *in vivo* (for Pt(II) coordination compounds), as well as the ability to normalize metabolic disorders in tumor cells have been established. The most active were n,π-chelate complexes of Pd(II) and Pt(II) based on N-allylmorpholine-4-carbothioamide HL^1.

The binding ability of a number of halide Pd(II) and Pt(II) n,π-chelate complexes based on 1-allyl-3-(2-hydroxyethyl)thiourea HL^3 with the plasmid pTZ19R45 of DNA was studied for the first time. As a result, it was found that at concentrations of 50 and 25 μg/ml, all complexes fully interact with plasmid DNA, which is a prerequisite for their antitumor activity. Among platinum π-complexes, iodide interacts the fastest, and among palladium - bromide, which, similarly to platinum iodide π-complex in all concentrations, almost completely transformed the twisted form of DNA into relaxed.

To study the possible mechanism of interaction of the studied complexes, the method of molecular docking was used, that is the most probable orientation and location of the complex molecule relative to the protein site of DNA binding was determined by mathematical modeling. As a result, it was found that the halide part of the complex (the so-called "head") will bind to the guanidine (DG) DNA fragment, and the tail of the complex molecule (the hydroxyl group of the ethanolamine fragment) to the adenine (DA) DNA fragment. In general, the general mechanism of action of the complexes can be characterized by the formation of single- and double-stranded breaks of the plasmid DNA.

Therefore, synthesized compounds are promising for further research *in vitro* and *in vivo*.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Боровик П.В.** Комплекси Zn(II) і Ag(I) із N-алілтіоамідами 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-алілтіоамідами 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. Orysyk S.I. Synthesis, spectral characterization and DFT calculations of novel Ag (I) π-coordination polymeric complexes based on N-allylmorpholine-4-carbothioamide / Orysyk S.I., **Borovyk P.V.**, Repich H.H., Severynovska O.V., Zborovskii Yu. L., Mishchenko A.M., Orysyk 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 Cepa L Meristem cells / **Borovyk P.V.**, Orysyk S.I., Repich H.H., Likhanov A.F., Mishchenko A.M., Zborovskii Yu.L., Orysyk 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., Orysyk V., Garmanchuk L., Nehelia A., Orysyk 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. // ХХ 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. Одесса, 27-28 вересня, 2018 р.). – Одеса. – 2018. С. 42
10. Orysyk S.I. Development of nanosized coordination compounds of transition metals with functions of suppression of angiogenesis-dependent growth of malignant formations in oncology / Orysyk 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 З-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 Cepa 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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2

SUMMARY 6

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ 10

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 17

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ В РОБОТІ ЛІГАНДІВ 19

ВСТУП 20

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 29

1.1. Тіоаміди в координаційній хімії …….. 29

1.1.1. П’ятичленні тіоамідні комплекси …… 30

1.1.2. Шестичленні тіоамідні комплекси …….. 32

1.1.3. Тридентатні тіоаміди як ліганди……. 33

1.1.4. Мультиядерні комплекси тіоамідів ……..... 36

1.2. Комплекси тіосечовин……. 38

1.3.. Основні характеристики олефінових π-комплексів..…… 40

1.4. Біологічна активність карботіоамідних комплексів Ru(III), Rh(II), Pd(II), Pt(II) і Ag(I)……..... 43

1.5. Висновки до розділу 1…….. 54

РОЗДІЛ 2. ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ…… 57

2.1 Вихідні сполуки і матеріали…… 57

2.2 Фізико-хімічні методи аналізу…….. 57

2.3 Біологічні методи дослідження…… 60

2.4 Методики синтезу π-комплексів Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1-HL^9…… 62

2.5 Методики синтезу координаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), та Ag(I) з полідентатними алілтіоамідами H_2L^{10}-H_2L^{12}…… 69

2.6 Висновок до розділу 2…….. 74

РОЗДІЛ 3. n,π-ХЕЛАТНІ КОМПЛЕКСИ Pd(II) ТА Pt(II) НА ОСНОВІ БІДЕНТАТНИХ N-АЛІЛЗАМІЩЕНИХ ТІОСЕЧОВИН 75

HL^1-HL^9……..

3.1. Синтез та особливості будови n,π-хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1–HL^9……. 77

3.2. Спектральні характеристики n,π-хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1–HL^9…… 87

3.2.1. Дослідження спектрів ЕСП та дифузного відбиття тіоамідів HL^{1-4} і комплексів Pd(II) і Pt(II) на їх основі …….. 87

3.2.2. Спектроскопія ІЧ та ЯМР ^{1}H n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(I) 94

3.3. n,π-Хелатні полімерні комплекси Ag(I) з з *N*-алілморфолін-4-карботіоамідом (HL^1) та дослідження їх деструкції в умовах проведення MALDI мас-спектрометрії і ТПД МС …… 105

3.3.1. Квантово-хімічні розрахунки методом DFT……. 109

3.3.2. Спектральні (ІЧ-, ЕСП, ЯМР ^{1}H (^{13}C), MALDI мас- та ТПД МС) характеристики *N*-алілморфолін-4-карботіоаміду (HL^1) та комплексів Ag(I) на його основі ……..…. 111

3.4 Висновок до розділу 3…….. 119

РОЗДІЛ 4. КОМПЛЕКСИ Ru(III,II), Rh(III), Pd(II) і Ag(I) ІЗ ПОЛІДЕНТАТНИМИ N-АЛІЛТІОАМІДАМИ ПІРИМІДИНІЛ-(ЦИКЛОГЕКСЕНІЛ)-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ 122

4.1. Комплекси Ag(I) з N-алілтіоамідами піримідиніл(циклогексеніл)-карбонових кислот ……..…… 123

4.1.1. Спектроскопія ЯМР ^{1}H сполук H_2L^{10}–H_2L^{12} та комплексів Ag(I) на їх основі…….. 125

4.1.2. ІЧ- та електронні спектри поглинання та тіоамідів H_2L^{10}–H_2L^{12} та комплексів Ag(I) на їх основі…….. 128

4.2. Комплекси Ru(III,II), Rh(III) і Pd(II) з N-алілтіоамідами піримідиніл(циклогексеніл)-карбонових кислот та їх характеристики ЕСП.…… 132

4.2.1. ІЧ- та спектроскопія ЯМР ^{1}H комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10} – H_2L^{12}…… 138

4.3 Висновки до розділу 4……... 141

РОЗДІЛ 5. ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ π-КОМПЛЕКСІВ Pd(II), Pt(II) НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ N-АЛІЛТІОАМІДІВ HL^{1-3}. 143

5.1. Протипухлинна активність π-комплексів Pd(II), Pt(II) з хлорид-аніонами в координаційній сфері на основі заміщених карботіоамідів HL^1, HL^2……. 143

5.1.1. Визначення ГГТ-активності в клітинах HepG2 за дії n,π-хелатних комплексів Pd^{2+} та Pt^{2+} з HL^1, HL^2 у порівнянні з цисплатином….. 143

5.1.2. Визначення впливу π-комплексів Pt(II) і Pd(II) на ріст та біохімічні характеристики багатоклітинних сфероїдів пухлинних клітин молочної залози MCF-7…….. 145

5.1.3 Визначення протипухлинних антиметастатичних та метаболічних показників під дією сполук платини в системі *in vivo* в порівнянні з цисплатином…… 147

5.1.4. Специфічність цитостатичної дії цисплатину та комплексів I-IV на клітини меристем *Allium cepa L*…….. 153

5.2 Цитотоксичний/цитостатичний скринінг низки новосинтезованих сполук паладію та платини проведений в МТТ-колориметричному тесті з використанням клітин лінії Hela (рак шийки матки людини)……. 159

5.3 Дослідження зв'язування синтезованих n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі тіосечовини HL^3 з ДНК плазміду pTZ19R45……. 161

5.3.1 Комп'ютерні методи досліджень. Молекулярний докінг та моделювання молекулярної динаміки (МД) 164

5.4. Висновки до розділу 5 168

ВИСНОВКИ…….. 170

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……. 173

ДОДАТОК А……. 192

ДОДАТОК Б 196

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Хімічні формули, реактиви

ТА – Тіоаміди

ПМ – платинові метали

КС – комплексні(а) сполуки(а) або, координаційні(а) сполуки(а)

КВ – координаційний вузол

CisPt – цисплатин

ККБД – Кембриджська аристолагрофічна база даних

ІЧ – інфрачервона спектроскопія

ЕСП – електронні спектри поглинання

РФС – рентгенофотоелектронна спектроскопія

ЯМР ^{1}H – ядерний магнітний резонанс (на ядрах протонів)

ЯМР ^{13}C – ядерний магнітний резонанс (на ядрах вуглецю ^{13}C)

ТМС – тетраметилсилан

РСА – рентгеноструктурний аналіз

MALDI-TOF – матрично асоційована лазерна десорбція

ТПД МС - термопрограмована десорбція з мас-детектуванням

ВКС − внутрікомплексні сполуки

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамід

EtOH – етанол

АО – атомна орбіталь

МО – молекулярна орбіталь

СМО – молекулярна спін-орбіталь

СГ – спінова густина

СП – смуги поглинання

ОГ – оптична густина

АПК – абсолютна плоска конфігурація

СПл – середньоквадратична площина

ЖМКО – теорія «Жорстких, м’яких кислот і основ» Пірсона

Ar – арил

Ph – феніл

Py – піридил

$E_{зв.}$ – енергія зв'язку

L – ліганд

M - метал

A – оптична густина

ППЗ – переходи з переносом заряду

ППЗЛМ – переходи з переносом заряду з ліганду на метал

ε – молярний коефіцієнт світлопоглинання

ν – валентні коливання або частота коливання

ν_{as} – асиметричні валентні коливання

ν_s – симетричні валентні коливання

Δν – різниця між частотою коливання (відповідної функціональної групи в ІЧ спектрах) вихідного ліганду та комплексу

δ – деформаційні коливання (в ІЧ спектрах) або хімічний зсув (в ЯМР)

Δδ – різниця між хімічними зсувами (відповідних сигналів в спектрах ЯМР) вихідного ліганду та комплексу

м.ч. – мільйонна частка

$см^{-1}$ – обернені сантиметри

с – синглет, д – дублет, дд – дублет дублетний, т – триплет, м – мультиплет

ш – широкий або розширений

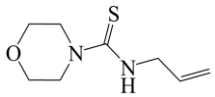
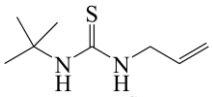
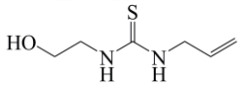
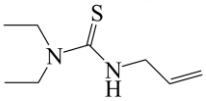
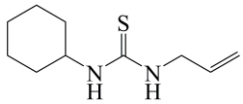
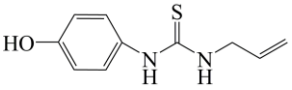
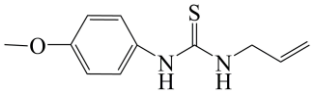
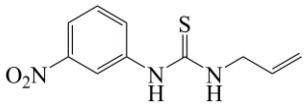
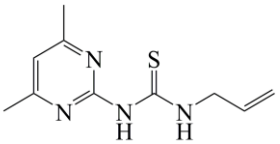
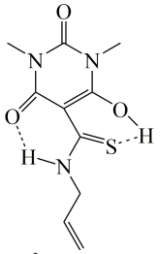
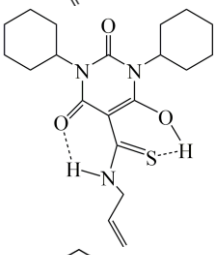
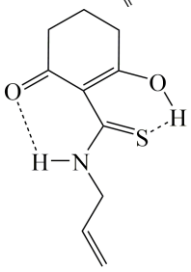
J або КССВ – константа спін-спінової взаємодії

ГГТ – гама-глутамілтранспептидаза

ЦО – цитохромоксидаза.

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ В РОБОТІ ЛІГАНДІВ

Сполука	Назва ІЮПАК	Умовне позначення
1	**2**	**3**
	N-алілморфолін-4-карботіоамід	**HL[1]**
	1-аліл-3-*трет*-бутилтіосечовина	**HL[2]**
	1-аліл-3-(2-гідроксиетил)тіосечовина	**HL[3]**
	3-аліл-1,1-диетилтіосечовина	**HL[4]**
	1-аліл-3-циклогексилтіосечовина	**HL[5]**
	1-аліл-3-(4-гідроксифеніл)тіосечовина	**HL[6]**
	1-аліл-3-(4-метоксифеніл)тіосечовина	**HL[7]**
	1-аліл-3-(3-нітрофеніл)тіосечовина	**HL[8]**
	1-аліл-3-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)тіосечовина	**HL[9]**
	N-аліл-6-гідрокси-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карботіоамід, та	**H_2L[10]**
	N-аліл-1,3-дициклогексил-6-гідрокси-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карботіоамід	**H_2L[11]**
	N-аліл-2-гідрокси-6-(оксоциклогекс-1-ен)карботіоамід	**H_2L[12]**

ВСТУП

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 прекурсору 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 Pd^{2+} Pt^{2+} і Ag^{+}, які належать до м’яких кислот Льюіса. Такого типу координаційні сполуки застосовуються в

ролі металокомплексних каталізаторів гідрування, 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 цис-платину, координація N-алілзаміщених тіосечовин до іонів Pd^{2+} і Pt^{2+} 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-дослід них 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 плазміди хелатних π-комплексів Pd(II) і Pt(II) в умовах «*in vitro*».

Методи дослідження: Елементний хімічній аналіз (C, H, N, S, Cl) застосовано для визначення складу синтезованих сполук; електронна спектроскопія та ядерний магнітний резонанс на ядрах ^{1}H ^{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 n,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 монокристального 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 n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) у співвідношенні M:L 1:1 та бідентатно-хелатною координацією органічного ліганду атомами сульфуру карботіоамідного угрупування 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 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 з $[Pd_2I_6]^{2-}$ утворює іонний асоціат з складу $(HL^{1'-8'})_2[Pd_2I_6]$. 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-алілтіоамідами в розчині та твердому стані. Виділено в індивідуальному стані ряд нових хелатних комплексів молекулярного, катіонного та аніонного характеру. Встановлено, що полідентатні N-алілтіоаміди 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 гетроцикл-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-алілтіоамідами на клітини меристем *Allium cepa*. 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 Льюіс, 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 плазміди 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 плазміди.

Практичне значення одержаних результатів. Оскільки структуру 14 отриманих сполук встановлено методом РСА, кореляція структурних даних з спектральними характеристиками ІЧ, ЕСП, РФС, ЯМР ^{1}H, ^{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 ^{1}H, ^{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 Льюіс 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.

РОЗДІЛ 1.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Тіоаміди в координаційній хімії

Тіоаміди (ТА), добре відомі ще з минулого століття, є тіоаналогами амідів карбонових кислот. На відміну від багатьох типів тіокарбонільних сполук, тіоаміди зазвичай є дуже стабільними, забарвленими речовинами, які добре кристалізуються. Вони є більш стійкими у порівнянні з іншими тіокарбонатами, такими як оксоестери тіокислот, тіокетони та тіоальдегіди. Координаційна хімія тіоамідів є унікальною через значне різноманіття способів координації (схема 1.1). Зокрема, вторинні тіоаміди мають вищу кислотність і, як наслідок, є кращими Н донорами у порівнянні з відповідними амідами [1, 2].

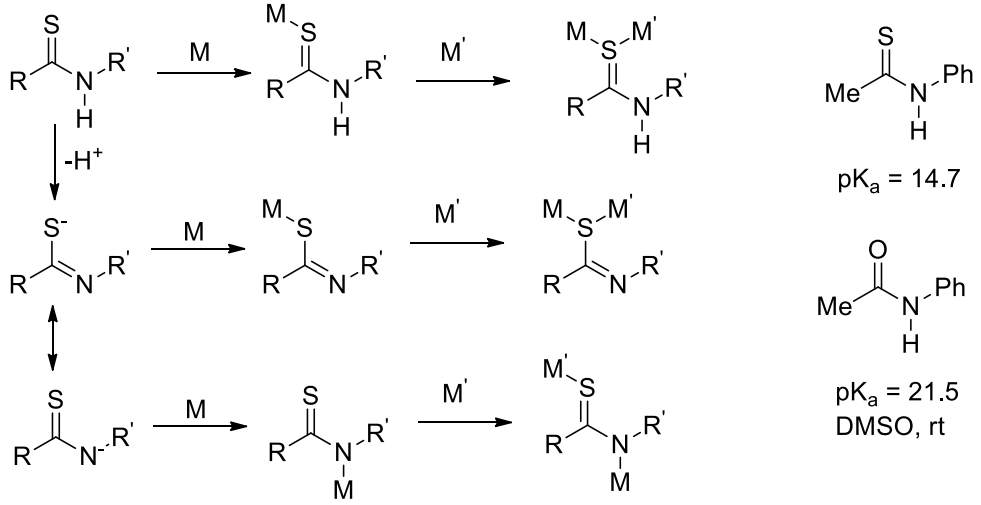


Схема 1.1. Способи координації монодентатних тіоамідів до металів

Структура вторинних тіоамідів може змінюватись при додаванні в реакційну систему органічних та неорганічних основ, внаслідок чого тіоаміди демонструють значне різноманіття способів координації. Зокрема, при депротонуванні тіоаміди перетворюються на місткові ліганди. Сукупність цих факторів робить тіоаміди цікавими об’єктами дослідження координаційної та металоорганічної хімії.

Загалом способи координації бідентатних тіоамідних лігандів можуть бути класифіковані на три типи: з утворенням 4-членних, 5-членних циклів та циклів, що містять більшу кількість атомів (рис. 1.1).

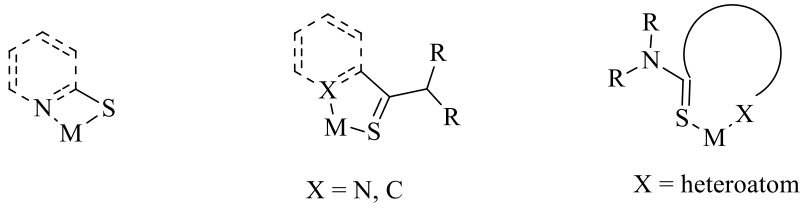
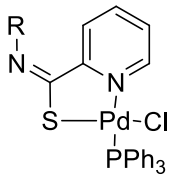


Рис. 1.1. Способи координації бідентатних тіоамідів до металів

1.1.1. П’ятичленні тіоамідні комплекси

П’ятичленні комплекси тіоамідів є одними з найбільш вивчених для Pd(II), Pt(II) та Rh(III). Завдяки свої здатності активувати C-H зв’язок такі структури знайшли застосування в якості каталізаторів C-C каплінгів. Перші дослідження в цій області були проведені в групі Ноноями в 1990х роках [3–9].



R =benzyl, 3-MeC_6H_4, 2,4,6-$(Me)_3C_6H_2$, 4-BrC_6H_4

Кілька наукових груп також повідомили про характерну структуру комплексів перехідних металів на основі ТА та трансформацію лігандних структур. Слід відзначити роботу [10], в якій було синтезовано та охарактеризовано 4 нових комплекси Pd(II). Дослідження синтезованих комплексів методом рентгеноструктурного аналізу (РСА) дало змогу виявити монодепротоновану бідентатну координацію тіокарбоксамідних лігандів до Pd (II) через піридиновий нітроген та тіольний сульфур. Отримані комплекси характеризуються плоскоквадратною геометрією координаційного вузла (КВ). В рамках цієї роботи було вивчено взаємодію синтезованих комплексів з телячою ДНК вилочкової залози та з альбуміном бичачої сироватки. Також було показано високу здатність комплексів до вловлювання радикалів та їх протиракова активність.

Одним з останніх досліджень у цьому напрямку [11] присвячене в тому числі й синтезу комплексів Rh(II) з тіоамідами, що містять пірольний фрагмент. Такі структури в умовах депротонування утворюють діаніон, який залежно від умов проведення реакції може утворювати як моно-, так і біядерні

комплекси. При проведенні реакції у присутності трифенілфосфіну ліганд координується пірольним атомом нітрогену та тіоамідним атомом сульфуру з утворенням 5-членного хелатного циклу (**1.1)**. Аналогічні моноядерні 5-членні хелатні цикли (**1.2)** утворювались при комплексоутворенні за участі піролтіоамідних лігандів з Pt(II) та Pd(II) (рис. 1.2) [12].

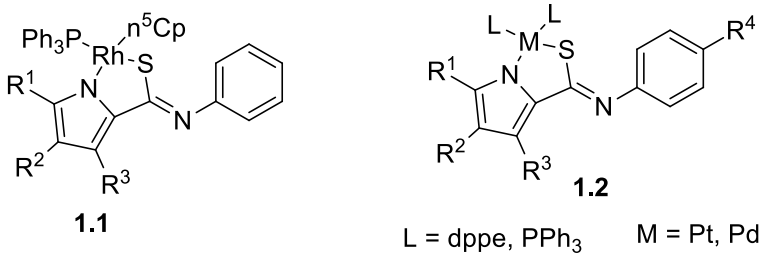


Рис. 1.2. Піролтіоамідні комплекси Rh(II), Pt(II) та Pd(II)

Особливо слід відзначити комплекси тіоамідів, що містять в своїй структурі фрагмент карборану. Завдяки жорсткості та міцності карборанів такі сполуки демонструють унікальні властивості, зокрема високу термічну та хімічну стійкість [13]. Наприклад, в роботі [14] було продемонстровано синтез карборантіоамідних комплексів Rh(II) **1.5** та **1.6** (схема 1.2).

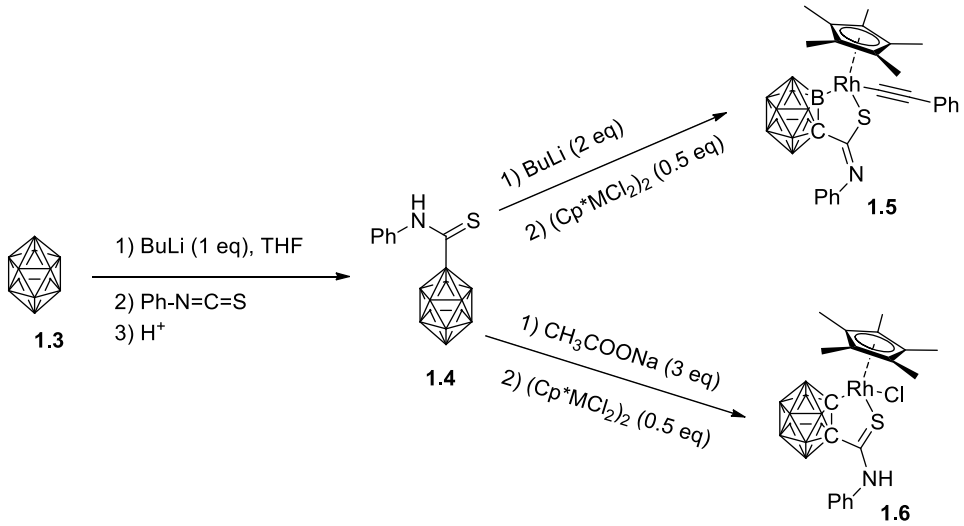


Схема 1.2. Комплекси карборан заміщених тіоамідів

Слід відмітити, що саме в цьому дослідженні вперше була виявлена B-H активація карборанілтіоамідного фрагменту, що дало змогу отримати не лише CˆS, а й BˆS напівсендвічеві комплекси Rh(II) з карборанілтіоамідними

лігандами. Присутність M–B–C–C–S хелатного 5-членного циклу в таких структурах була однозначно підтверджена методом РСА.

Пізніше схожі структури були отримані й для Pd(II) [15]. Було виявлено, що в результаті взаємодії карборантіоаміду з $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ утворюється 4-ядерний комплекс **1.7**, який в подальшому може бути використаний для синтезу ряду моноядерних та триядерних комплексів (схема 1.3).

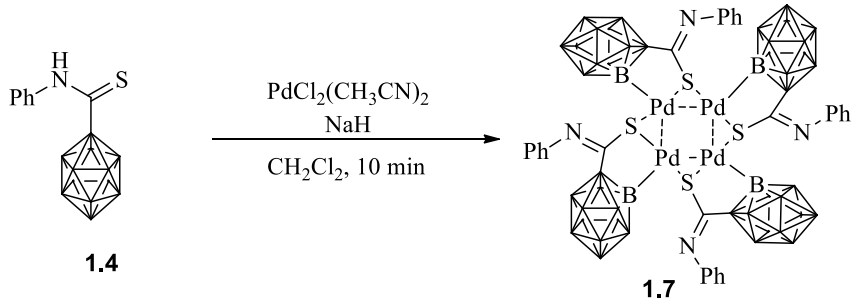


Схема 1.3. Синтез 4-ядерного комплексу Pd(II) з карборантіоамідом

1.1.2. Шестичленні тіоамідні комплекси

Комплекси, що містять більшу кількість атомів, зустрічаються значно рідше через нижчу стабільність таких циклів. Одним з прикладів синтезу таких комплексів є реакція інтрамолекулярного екзо/ендо-циклоприєднання між N,N-диметилтіоакриламідом та 3,4-диметил-1-фенілфосфолом в присутності Pd(II), яка дала змогу отримати відповідні фосфанорборнени типу **1.9** (схема 1.4) [16]. Авторами продемонстровано, що донорні властивості атома P відіграють ключову роль в утворенні P^S бідентатних комплексів за участі тіоамідних лігандів.

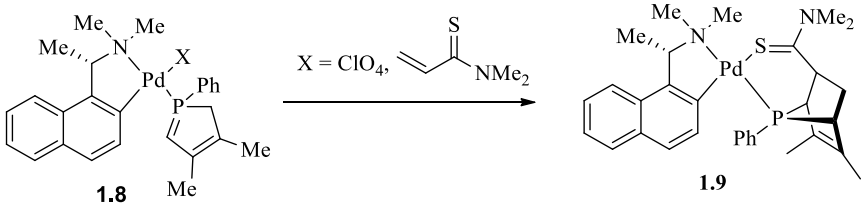


Схема 1.4. Утворення фосфанорборненів Pd(II)

В роботі [17] було описано приклад катіонних напівсендвічевих комплексів Ru(II) з бідентатними тіоамідними лігандами **1.10**, які були виділені у вигляді тетрафенілборатів (схема 1.5). Усі отримані комплекси були

стійкими в атмосфері повітря, а їх структура була однозначно підтверджена методами елементного, спектрального та рентгеноструктурного аналізу.

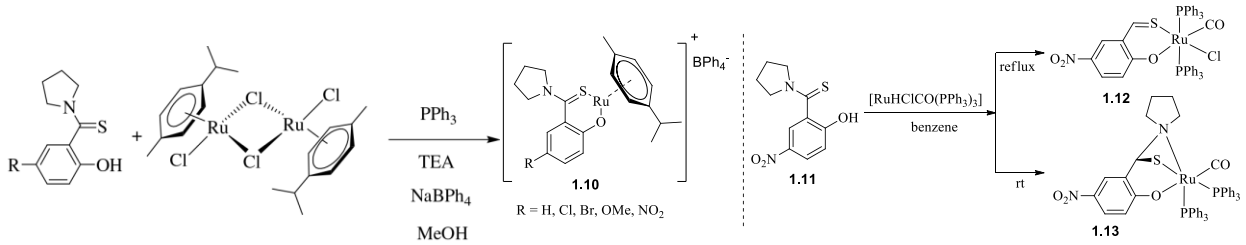


Схема 1.5. Напівсендвічеві комплекси Ru(II)

В роботі [18] при взаємодії ліганду **1.11** з $[RuHCl(CO)(PPh_3)_3]$ за різних умов проведення реакції були отримані комплекси Ru(II) **1.12** та **1.13**. Цікаво, що досліджуваний тіоамід **1.11** поводить себе як бідентатний ліганд з O^S хелатуванням при кип'ятінні реакційної суміші, в той час як за кімнатної температури відбувається утворення комплексу з NˆOˆS тридентатною координацією ліганду.

1.1.3. Тридентатні тіоаміди як ліганди

Серед тридентатних тіоамідів можна виділити скорпіонатні ліганди, що мають лицьову (facial) координаційну ізомерію, та пінцерні, що мають меридіальну (meridional) геометрію. Загалом можна виділити три основні методи синтезу пінцерних комплексів, а саме окисне приєднання з використанням прекурсорів, що містять метал в нульовому ступені окиснення, трансметалювання через використання літійованих пінцерних лігандів та пряме циклометалювання (схема 1.6).

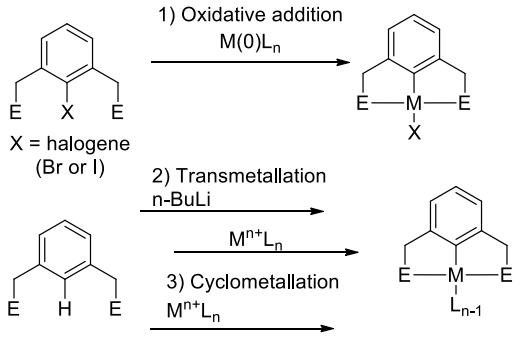


Схема 1.6. Методи синтезу комплексів з тридентаною «пінцерною» координацією тіоамідів

Серед наведених методів циклометалювання є найбільш зручним, оскільки не потребує використання нестійких на повітрі реагентів. Більше того, циклометалювання дозволяє використовувати C-H активацію (або N-H активацію) для швидкого синтезу пінцерних комплексів. Висока координуюча здатність тіоамідних лігандів дозволяє застосовувати саме такий метод в більшості випадків. Вперше метод циклометалювання для синтезу тіоамідних клмплексів був застосований в роботах [8,9] на прикладі Rh(III) та Pd(II).

Слід відзначити ряд комплексів Pt (II) та Pd (II), описаних в роботах [19–22]. Автори продемонстрували ефективність феніл-, піроліл- та азуленіл-центрованих лігандів. Структура синтезованих комплексів була однозначно підтверджена методом РСА. У порівнянні з іншими прикладами, комплекси, що містять фрагмент азулену **1.17** (рис. 1.3), продемонстрували більшу абсорбцію, що обумовлено розподілом позитивного заряду з металу з утворенням циклогептатрієніл катіону.

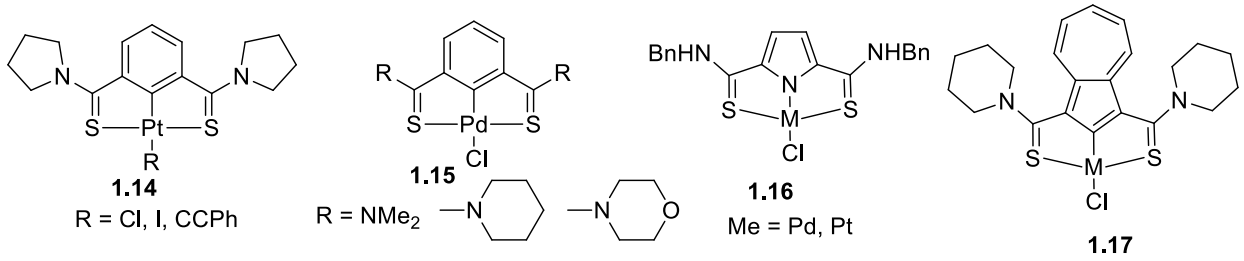


Рис. 1.3. Азуленвмісні тіоамідні комплекси

Особливу роль відіграє також здатність sec-тіоамідних лігандів до розподілу заряду, зокрема можливість утворювати мультивалентні структури при депротонуванні тіоамідного фрагменту. Наприклад, феніл-центрований S^N^S ліганд **1.18** координується у вигляді моноаніону, в той час як піридил-центровані ліганди **1.20, 1.22** можуть координуватись як у вигляді моноаніону, так і у вигляді нейтральної молекули (Схема 1.8). Поведінка таких структур залежить від природи замісників при атомі нітрогену. Моноаніонна S^N^S координація **1.21** у випадку N-феніл тіоамідного ліганду може бути пояснена високою кислотністю sec-тіоамідного залишку. Подальша обробка катіонного N-бутил тіоамідного комплексу Pd(II) органометалічною основою приводить

до утворення діаніонної структури ліганду **1.24** (Схема 1.7) [23]. Таким чином, значний вплив на структуру синтезованого комплексу спостерігається як з боку ароматичного ядра ліганду, так і N-замісника тіоамідного фрагменту.

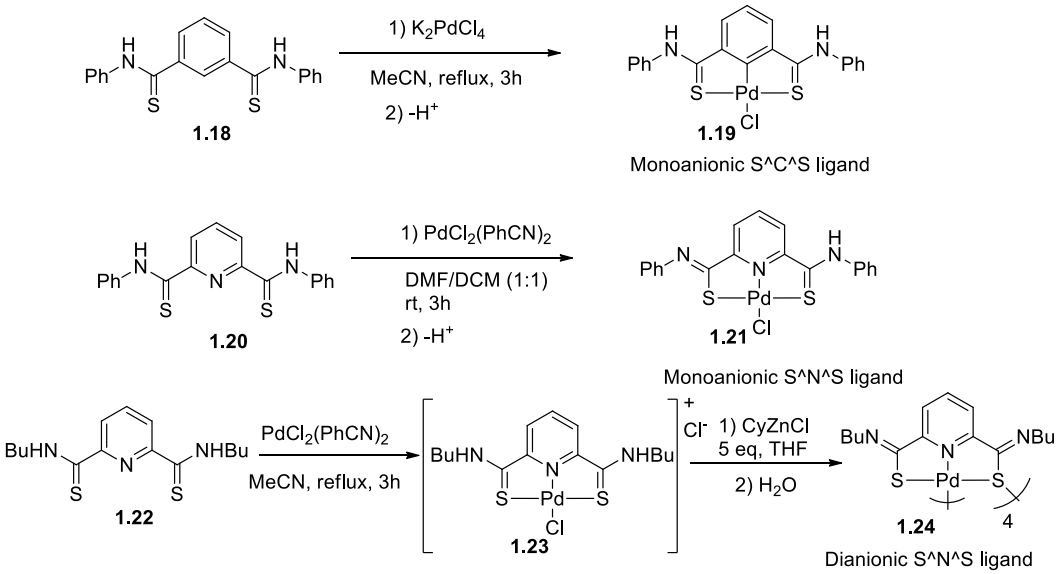


Схема 1.7. Моно- та діаніонні форми координації тридентатних тіоамідів

Також слід відзначити комплексоутворення за участі асиметричних S^X^E лігандів (де X = C або N, E – гетероатом). Такі сполуки називають гібридними «панцерними» лігандами і вони здатні до регіоселективного комплексоутворення. Так, в роботах [24, 25] було описано синтез асиметричних «панцерних» тіоамідних (S^C^S) комплексів Pd(II) та Pt(II) з залишками сульфіду фосфіну. Також був описаний метод твердофазного циклопаладіювання [26].

До м’яких «скорпіонатних» лігандів можна віднести ряд циклічних тіоамідів **1.25-1.32** (Схема 1.8). Синтез таких лігандів та їх комплексів з перехідними металами описаний в ряді робіт [27–30].

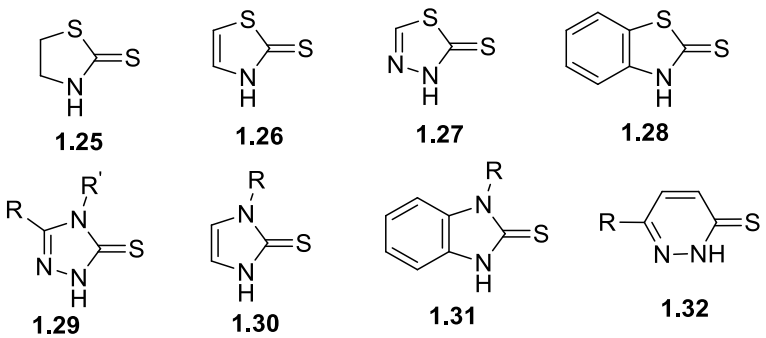
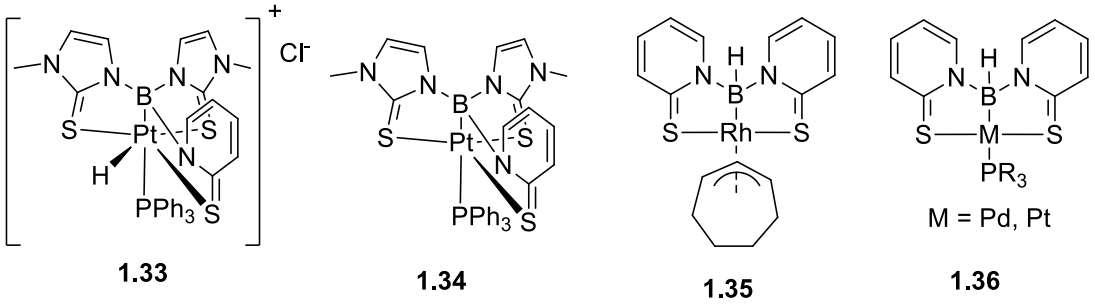


Схема 1.8. Циклічні тіоаміди

Загалом, «скорпіонатні» комплекси є значно менш вивченими у порівнянні з «панцерними». Окремо слід відзначити роботи [29, 30], присвячених вивченню боровмісних «скорпіонатних» тіоамідних лігандів **1.33-1.36** (рис. 1.4).

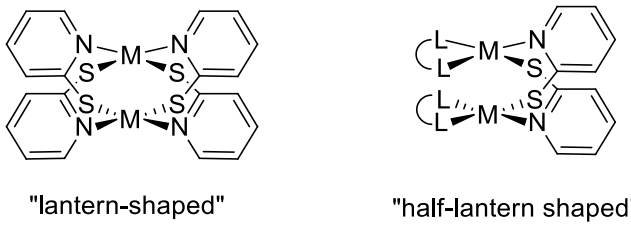


1.33 **1.34** **1.35** **1.36**

Рис. 1.4. Комплекси боровмісних «скорпіонатних» тіоамідів

1.1.4. Мультиядерні комплекси тіоамідів

Одними з найбільш поширених лігандів для синтезу мультиядерних тіоамідних комплексів є похідні 1H-піридин-2-тіону. Депротонування має ключове значення для використання похідних 1H-піридин-2-тіону в якості місткових лігандів. Загалом, виділяють два типи біядерних комплексів, зокрема «ліхтарні» та напівліхтарні» (“lantern-shaped” та “half-lantern-shaped”) комплекси (Рис. 1.5). Такі комплекси представляють інтерес не лише для теоретичного дослідження, а й через потенційну можливість їх застосування вкаталізі, біомедицині та хемосенсорах для визначення органічних молекул та йонів.



"lantern-shaped" "half-lantern shaped"

Рис. 1.5. Комплекси з «ліхтарною» та «напівліхтарною» орієнтацією лігандів

В якості прикладу таких структур можна привести ряд комплексів Pd(II) та Pt(II), що були описані в літературі. Так, в роботі [31] було описано синтез біядерних «ліхтарних» (“lantern-shaped”) комплесів Pt(II) **37** шляхом взаємодії

цис-$PtCl_2(NH_3)_2$ з 1H-піридин-2-тіоном в діоксані та $PtCl_2(CH_3CN)_2$ з 4-метилпіридин-2-тіолатом калію в толуені (Рис. 1.10). Цікаво, що синтезовані комплекси A здатні реагувати з $CHCl_3$ з утворенням біядерних компллксів Pt(III). Синтез біядерного **1.38** та тетраядерного **1.39** комплексів Pd з 1H-піридин-2-тіоном описано в роботі [32] (Рис. 1.6). Комплекс B був синтезований шляхом взаємодії 1H-піридин-2-тіону з $Pd_3(CH_3COO)_6$. Два атоми Pd знаходяться на відстані 2.677 Å одне від одного і зв'язані через 4 ліганди таким чином, що утворюються два фрагменти цис-PdS_2N_2. Реакція комплексу B з I_2 приводить до утворення 4-ядерного комплексу C, який проявляє C_2 симетрію.

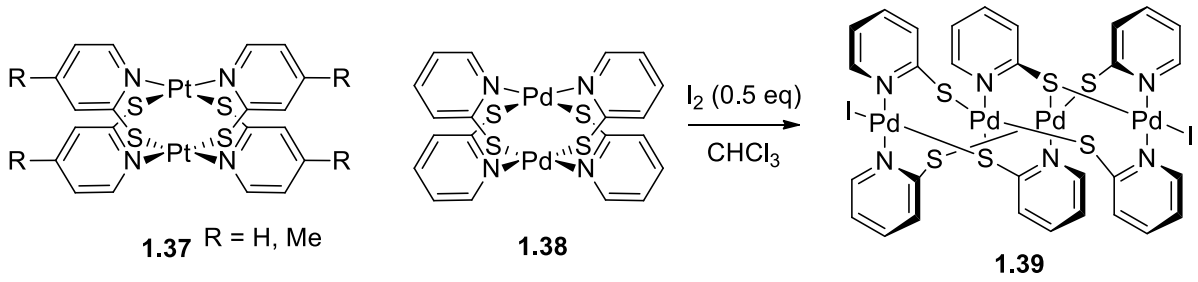


Рис. 1.6. Утворення біядерних та тетраядерних комплексів

Ряд біядерних комплексів Pt(II) «напівліхтарного» типу ("half-lantern-shaped") описано в роботах [33, 34] (Рис. 1.7). Окремо слід відзначити, що подібні сполуки характеризуються наявністю люмінесценції, що виникає внаслідок взаємодії Pt···Pt. Так, *анти*-ізомер комплексу Pt(II) з 1H-піридин-2-тіоном та 2,2-біпіридином демонструє інтенсивну червону люмінесценцію. Особливо цікавою видається здатність *син*-ізомеру змінювати люмінесцентні властивості під дією парів органічних розчинників (EtOH, MeCN) [33]. При поглинанні парів розчинника спостерігається батохромний зсув з 644 нм (15530 $см^{-1}$) до 766 нм (13 050 $см^{-1}$). Така поведінка комплексу пояснюється авторами наявністю в кристалічній структурі *син*-ізомеру каналів, які здатні поглинати з повітря молекули розчинників, що, в свою чергу, впливає на взаємодію Pt···Pt. Природа ліганду також впливає на властивості комплексу, зокрема фенілпіридин, який є лігандом більш сильного поля ніж біпіридин,

приводить до зменшення відстані Pt···Pt. Також внаслідок взаємодії між атомами Pt такі сполуки схильні до окиснення з утворенням комплексів Pt(III).

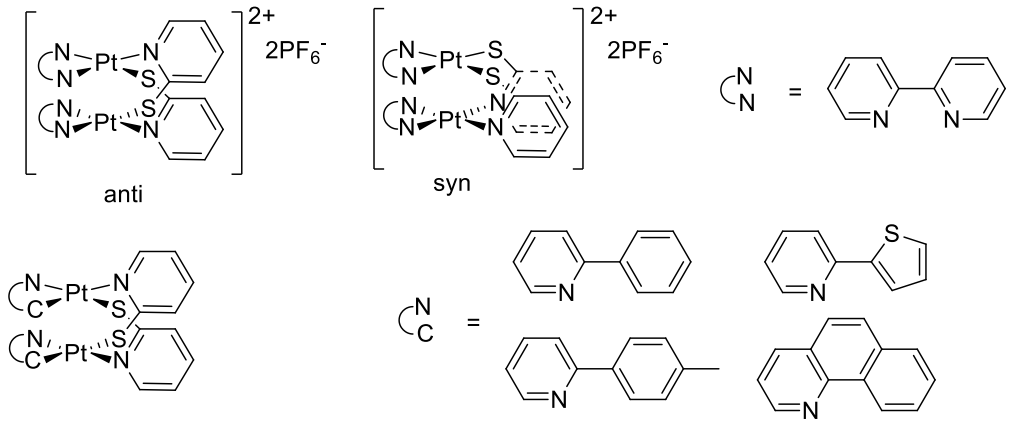
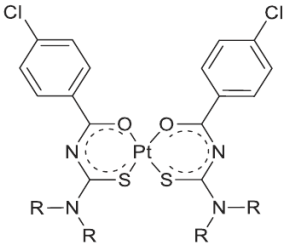


Рис. 1.7. Комплекси Pt(II) «напівліхтарного» типу

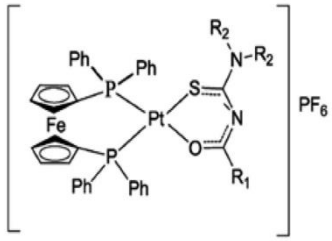
1.2. Комплекси тіосечовин

Прості тіосечовини є типовими монодентатними лігандами, що здатні ефективно координуватись через атом сірки, що було продемонстровано в роботах [35–37]. Проте заміщені тіосечовини також здатні до утворення хелатних комплексів, зокрема з S^O, S^N та S^P їх координацією. Найбільш характерним є утворення 6-членних хелатних металоциклів. Так, в роботі [38] було проведено синтез комплексів Pt(II) з N,N-ді-R-N'-(4-хлоробензоїл)тіосечовинами типу **1.40**, структура яких встановлена методом рентеноструктурного аналізу. Показано, що йон Pt^{2+} знаходиться в кристалографічному центрі симетрії й характеризується дещо деформованою плоскоквадратною симетрією. Порядок подвійних зв’язків карбонільної та тіокарбонільної груп є дещо зниженим через перехід електронної густини на металічний центр. Довжини зв’язків C-N є коротшими за нормальний C-N зв’язок та довшими за подвійний C=N зв’язок, що пояснюється їх делокалізацією.

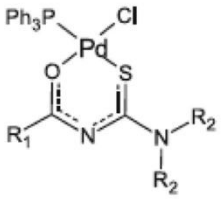


1.40

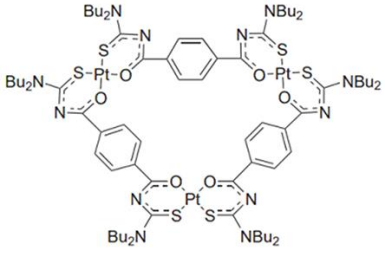
Приклади формування шестичленного хелатного металоциклу з S^O координацією лігандів (**1.41-1.44**) також було описано в роботах [39–41]. Як і в попередньому випадку, синтезовані комплекси характеризуються деформованою плоскоквадратною симетрією координаційного вузла, а дані рентгеноструктурного аналізу свідчать про делокалізацію заряду в межах хелатного циклу.



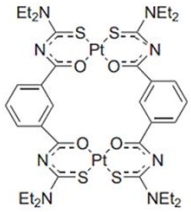
1.41



1.42

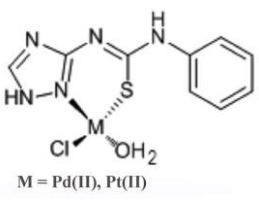


1.43



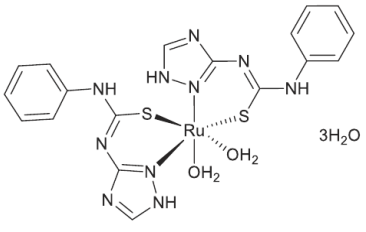
1.44

В роботі [42] описано утворення шестичленних хелатних металоциклів з S^N-координацією заміщених тіосечовин (**1.45, 1.46**). Присутність нового сигналу в ІЧ спектрі при 1590 cm^{-1}, зникнення сигналу карбону C=S зв'язку в спектрі ЯМР ^{13}C, а також наявність сигналу екзо-триазольного NH в спектрі ЯМР ^{1}H свідчить про єнолізацію групи –NH–C=S та подальшу координацію ліганду через депротонований фрагмент –N=C–S^-. Показано, що присутність молекули води в транс положенні до триазольного кільця приводить до підвищення стабільності комплексу внаслідок утворення міцного водневого зв'язку Cl…NH. Також авторами було продемонстровано, що *цис*-ізомер комплексу Ru(II) з двома ізоенергетичними молекулами H_2L^- є значно стабільнішим за його *транс*-аналог.



M = Pd(II), Pt(II)

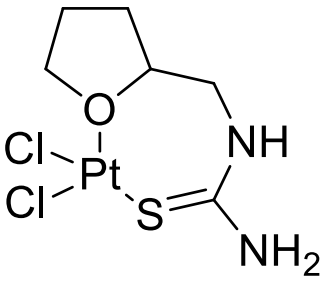
1.45



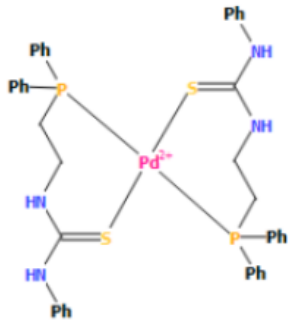
1.46

Інші способи координації є менш поширеними, проте такі сполуки також були отримані. Зокрема в роботі [43] було розраховано, що найбільш

оптимальним типом координації комплексів Pd(II) з тіосечовинами є S,O-хелатування з утворенням 7-членного циклу (**1.47**).



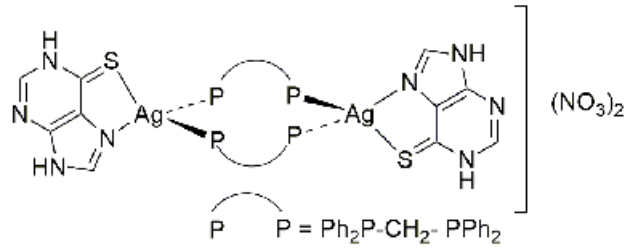
1.47



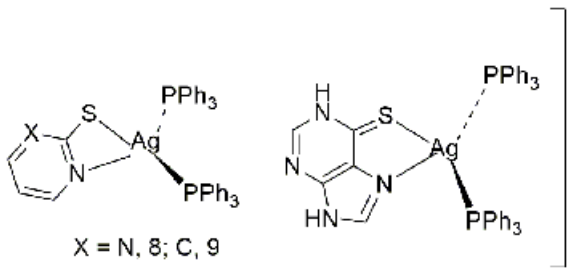
1.48

Інший приклад утворення подібних сполук описано в роботі [44] на прикладі комплексу Pd(II) **1.48** з біфункціональним лігандом, що містить тіосечовинний та фосфінний фрагменти. Методом рентгеноструктурного аналізу підтверджено утворення 7-членного циклу з S,P-хелатуванням ліганду та формування координаційного вузла (КВ) з конформацією човна.

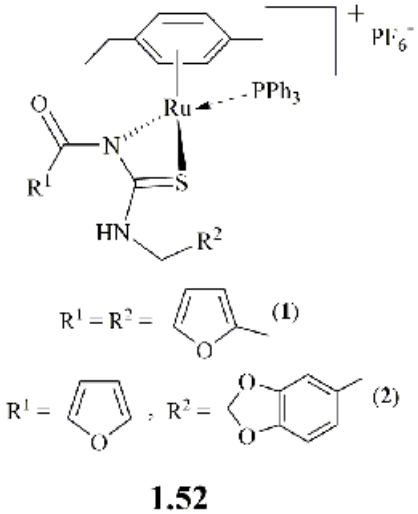
В окремих випадках також зустрічаються комплекси тіосечовин з малими хелатними циклами. Зокрема в роботах [45–47] синтезовано ряд 4- та 5-членних хелатних комплексів Ag(I) та Ru(II) **1.49-1.52.**



1.49



1.50 **1.51**

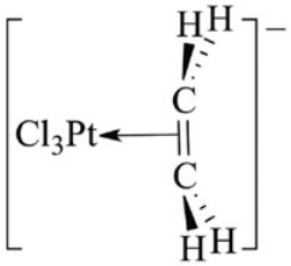


1.52

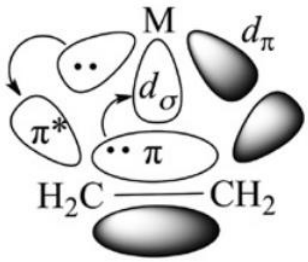
1.3. Основні характеристики олефінових π-комплексів.

Особливо слід відзначити здатність деяких перехідних металів («м'яких» кислот Пірсона), таких як Pd(II), Pt(II), Ag(I) та Rh(II), утворювати π-комплекси з органічними сполуками, що мають у своєму складі олефіновий

фрагмент. Перший приклад таких комплексних сполук був описаний в роботах Цейзе. В аніоні солі Цейзе (**1.53**) метал розташований поза площиною C_2H_4 таким чином, що він здатний взаємодіяти з π-зв'язком алкену. Утворення σ-зв'язку M-(C_2H_4) включає перехід π-електронів C=C на незаповнену M(d_6) орбіталь металу, внаслідок чого виходить, що електронна пара делокалізована між трьома центрами M, C та C^1. π-Зв'язок M-(C_2H_4) утворюється внаслідок зворотної взаємодії, а саме переходу d-електронів металу на розпушуючу π*-орбіталь алкену (**1.54**).

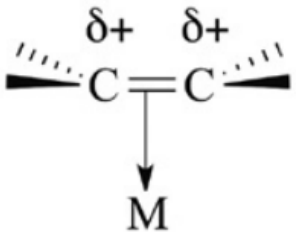


1.53

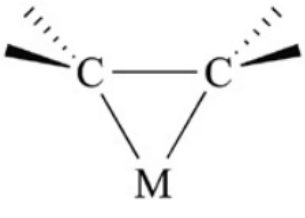


1.54

Для пояснення природи π-комплексів було розроблено дві моделі: Девара-Чатта (**1.55**) для слабкої зворотної взаємодії та модель металоциклопропану (**1.56**) для сильної зворотної взаємодії [48]. Дані моделі описують крайні випадки, в той час як реальні сполуки знаходяться між ними. Сполуки типу солі Цейзе краще описуються моделлю Девара-Чатта, в той час як модель металоциклопропану краще підходить для описання комплексів Pt(0).



1.55



1.56

Довжина зв'язку C=C алкену при утворенні π-комплексу підвищується з двох причин: 1) σ-зв'язок M-алкен послаблює C=C π-зв'язок внаслідок переносу електронної густини на метал, що підвищує його довжину; 2) основною причиною є зворотна взаємодія, що знижує порядок зв'язку C=C шляхом заповнення розпушуючої π*-орбіталі алкену. Для крайнього випадку, що

відповідає моделі метало циклопропану, введення в структуру ліганду електроноакцепторних замісників приводить до підвищення зворотної взаємодії і, як наслідок, до підвищення міцності зв'язку М-(алкен) в цілому. Наприклад, для $Pt(PPh_3)_2(C_2CN_4)$ d_{cc} становить 1.49 Å, що є близьким до довжини одинарного зв'язку (d_{cc} 1.54 Å).

Важливим є також те, що при описанні системи за моделлю металоциклопропану формальна ступінь окиснення ліганда є вищою за 2, ніж для моделі Девара-Чатта, тому, з метою запобігання неоднозначності, для визначення формального ступеня окиснення загальноприйнятим є використання моделі Девара-Чатта. Інші відмінності між цими моделями приведені в табл. 1.1.

Таблиця 1.1 – Основні характеристики для моделі Девара-Чатта та металоциклопропану

Влстивість	Девар-Чатт	Металоциклопропан
Зворотня взаємодія	Слабка	Сильна
Порядок С=С зв'язку	1.5-2	1-1.5
Заряд вінільного вуглецю	*∂*+	*∂*-
Гібридизація вуглецю	Близька до sp^2	Близька до sp^3
Типові метали	Pd(II), Hg(II), Ag(I), Cu(I)	Ni(0), Pd(0), Pt(0)

Окремо слід відзначити хелатні структури, що містять в своєму складі π-зв'язок М-(алкен). До них можна віднести полідентатні комплексні сполуки, де координування відбувається за допомогою двох та більше олефінових фрагментів (хелати π-π типу), а також ті, в яких хелатування відбувається як за рахунок олефінових фрагментів, так і гетероатомних угрупувань, що мають неподілену електронну пару (хелати n-π типу) [49]. Основними факторами, що впливають на стабільність таких комплексів є природа координуючих функціональних груп, геометрія комплексу та розмір хелатного циклу. Загалом, прослідковується тенденція до підвищеної стабільності 5- та 6-

членних хелатних циклів, в той час як 4-членні та особливо 3-членні цикли зустрічаються досить рідко [37, 50, 51]. Також на стійкість хелатних комплексів впливає природа металу, наприклад, для хелатних комплексів, що містять олефіновий фрагмент для Pt(II) стійкість є вищою ніж для Pd(II), що співвідноситься з закономірністю для монодентатних π-комплексів цих металів.

Особливий інтерес викликають N-алілтіоаміди, які завдяки наявності в своїй структурі донорних функціональних груп та олефінового фрагменту здатні утворювати 5- та 6-членні хелатні структури. Однак, такі сполуки є майже не дослідженими. В той же час синтез і властивості подібних комплексних сполук з похідними тіосечовин, тіосемікарбазаонів та гідразонів були досліджені в ряді робіт [37, 50, 51], при чому для деяких з досліджених комплексів були виявлені цитотоксичні та цитостатичні властивості. Таким чином тіоамідні комплекси Pd(II) та Pt(II) можуть також потенційно проявляти біологічну активність, що робить їх дослідження досить перспективним напрямком.

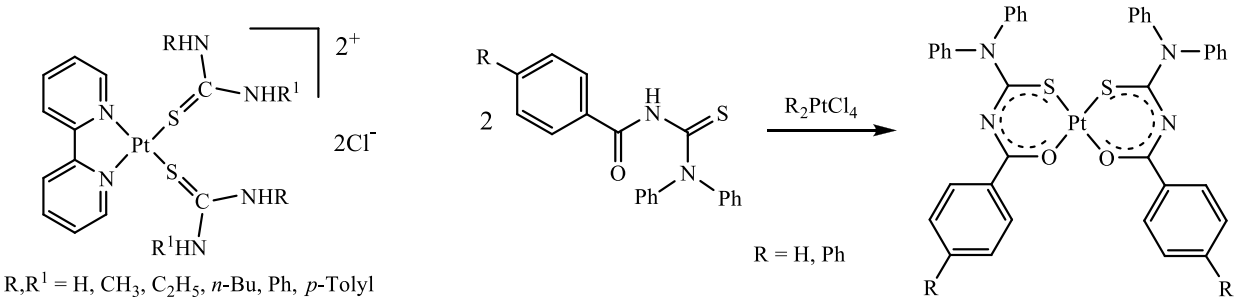
В Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського розпочато цикл досліджень будови та біохімічних властивостей n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) з N-алілзаміщеними тіосечовини [52, 53]. Виявлено їх високу цитостатичну активність. Усі комплексні сполуки мали виражену цитотоксичну активність з індексами IC_{50} у діапазоні $2\cdot10^{-6}$–$1.5\cdot10^{-4}$ М (IC_{50} для цисплатину (CisPt) становить $5.7\cdot10^{-5}$ М) і показали проапоптотичний, цитостатичний та антипроліферативний вплив, вищий або порівнянний із CisPt. Усі сполуки виявили високу спорідненість до ДНК, при цьому комплекси Pd(II) були більш активними, ніж Pt(II).

1.4. Біологічна активність карботіоамідних комплексів Ru(III), Rh(II), Pd(II), Pt(II) і Ag(I)

Серед великої кількості біоактивних лігандів, що використовуються в координаційній хімії для синтезу нових протипухлинних металокомплексів слід відзначити похідні тіосечовини, які відомі як ефективні протипухлинні агенти. Комплекси перехідних 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 [54-65].

Біпіридильні комплекси Pt(II) з заміщеними тіосечовинами здатні до інтеркаляції в ДНК, що й дає змогу таким сполукам проявляти протипухлинні властивості по відношенню до клітин карциноми яєчників людини як чутливих до дії цисплатину, так і до резистентних. В роботі [54] продемонстровано, що антипроліферативна дія сполук типу **1.57** залежить від їх структури, зокрема присутність дифенілзаміщеного тіосечовинного залишку приводить до підвищення цитотоксичності навіть по відношенню до резистентних ракових клітин.

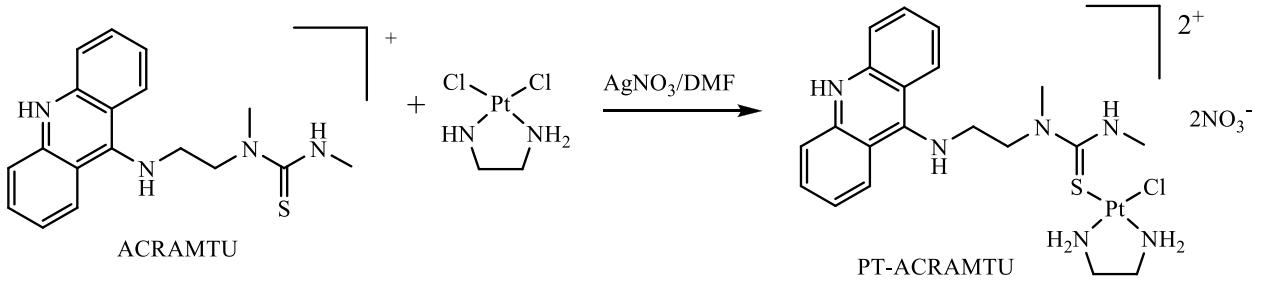


1.57 **1.58**

Протиракові комплексні сполуки N,N-дифеніл-N'-бензоїлтіосечовини та N,N-дифеніл-N'-(р-нітробензоїл)тіосечовини з Pt(II) типу **1.58** були синтезовані при взаємодії зазначених лігандів з K_2PtCI_4 у співвідношенні Pt:HL=1:2 в присутності NaOAc. *Цис*-структура синтезованих комплексів була підтверджена методом рентгеноструктурного аналізу. Протипухлинна активність лігандів та її комплексів була досліджена на прикладі аденокарциноми молочної залози миші. Значення IC_{50} для лігандів склали 23.1 та 34.9 μM відповідно, в той час як комплекси демонстрували десятикратно більші значення. В той же час присутність нітрогрупи демонструвала незначний вплив на цитотоксичність.

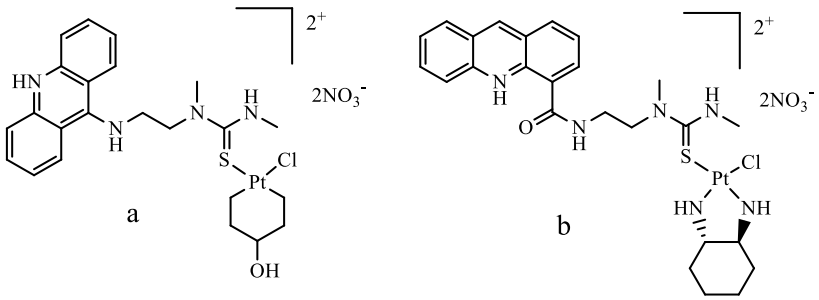
Гібридна похідна тіосечовини (1-[2-(акрідин-9-іламіно)етил]-1,3-диметилтіосечовина, ACRAMTU) **1.59**, що містить фрагмент 9-аміноакридину та етилендіаміну, була використана для синтезу ДНК інтеркалятора PT-

ACRAMTU **1.60**. Ця сполука продемонструвала значну цитотоксичність по відношенню до ліній клітин гліобластоми SNB19 та U87MG зі значеннями IC_{50} 0.37 та 0.75 μM відповідно, які є нижчими в 6.7 та 2.5 рази, ніж значення IC_{50} для ACRAMTU за відсутності Pt(II). Комплекс PT-ACRAMTU також показав високу протиракову активність проти ліній клітин HL-60 та H460 зі значеннями IC_{50} 2.8 та 0.26 μM відповідно.



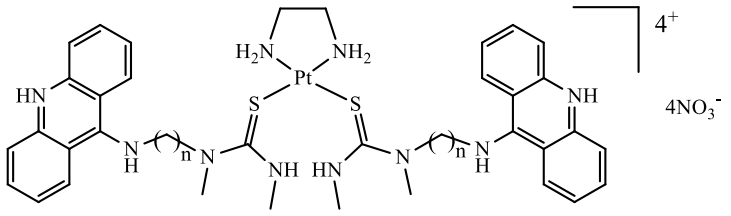
1.59 **1.60**

Заміна етилендиаміну в PT-ACRAMTU на інші диамінні групи приводить до утворення більш активних протиракових препаратів. Зокрема комплекси, що містять залишки 2-гідрокси-1,3-пропандиаміну (**1.61**) та 1,2-діаміноциклогексану (**1.62**), демонструють підвищену цитотоксичність по відношенню до ліній клітин HepG2, MCF-7 та NCI-460 зі значеннями IC_{50} 3.68, 5.75, 0.23 μM (для **1.61**); 9.75, 14.08, 2.42 μM (для **1.62**) та 4,32, 2.54, 0.83 μM (для **1.60**), що є кращими результатами у порівнянні з цисплатином (19.2, 12.1, 25.3 μM) [55] .



1.61 **1.62**

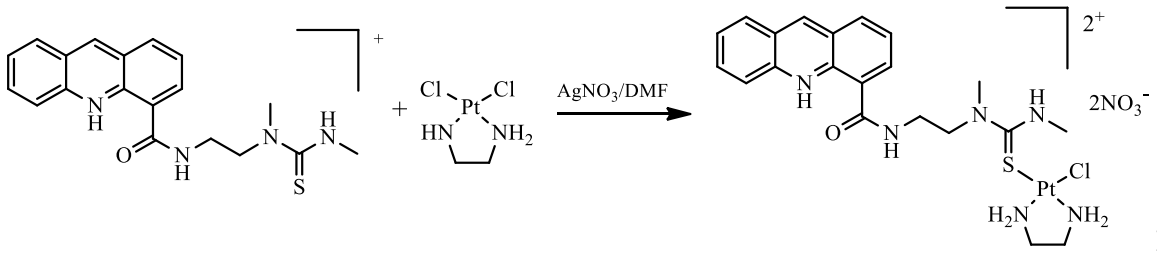
Бісакрідинілтіосечовинні комплекси Pt(II) (**1.63** a, b) [56] , що існують в формі катіонів 4+ з протонованими залишками акрідину, також проявляють властивості інтеркаляторів ДНК.



1.63

Спектрофотометричним методом було продемонстровано, що обидва комплекси зв'язуються з ДНК телячої вилочкової залози. Сполука **1.63 a** продемонструвала в 5 раз більшу активність ніж сполука **1.63 *b***, що можна пояснити ефективнішою інтеркалятивною взаємодією з ДНК при n=2. Для виявлення біологічної активності даних комплексів було досліджено їх вплив на клітини гліобластоми SNB19. В паралельних серіях експериментів було досліджено вплив даних сполук на щурячі астроцити для вичення їх впливу на нормальні клітини мозку. Обидві лінії клітин були інкубовані при концентрації сполук 2 mM. За цієї концентрації сполуки ***a*** та ***b*** знизили життєздатність клітин на 67 та 60% відповідно, в той час як астроцити залишились неушкодженими. Цисплатин виявився значно менш активним, для нього показник склав лише 20%.

Тіосечовинний комплекс Pt(II) з N-(2-(метиламіно)етил)акрідин-4-карбоксамідом **1.64** продемонстрував протиракову активність по відношенню до клітин лейкімії HL-60 та клітин раку легень NCI-H460 зі значеннями IC_{50} 16.0 та 2.4 μM відповідно [57] .

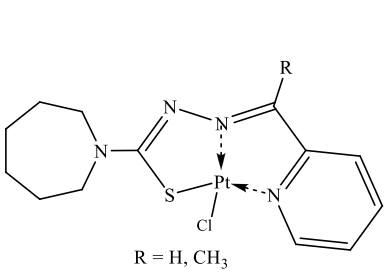


1.64

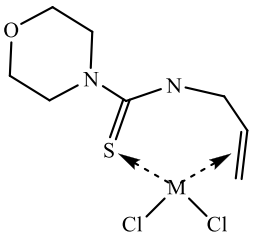
Два комплекси Pt(II) з тіосемікарбазонами **1.65**, отримані з 2-форміл та 2-ацетил піридину, виявились ефективними хемотерапевтичними агентами проти лейкімії P388.

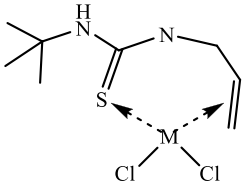
Координаційні сполуки Pd(II) та Pt(II) з N-аліл-4-морфолінтіокарбоксамідом та N-аліл-N'-трет-бутилтіосечовиною (**1.66**) демонстрували цитотоксичну, цитостатичну та проапоптотичну активність *in*

vitro проти лінії клітин HeLa зі значеннями IC_{50} в межах $2\cdot10^{-6}$–$1.5\cdot10^{-4}$ М (IC_{50} цисплатину $5.7\cdot10^{-5}$ М) [52, 53].



1.65

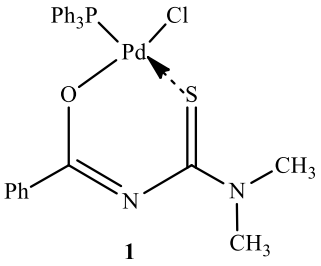




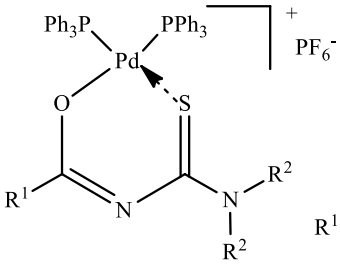
M = Pt, Pd

1.66

Ряд комплексних сполук [PdCl(PPh3)(L)] (**1.67**) та [Pd(PPh3)2(L)]PF6 (**1.68**), де L = N,N-дизаміщена-N′-ацилтіосечовина, були досліджені в якості потенційних протиракових препаратів [40]. Протипухлинні властивості комплексів були досліджені по відношенню до ліній клітин DU-145 (клітини раку простати), MDA-MB-231 (клітини раку молочної залози) та перевірено їх вплив здорові клітини мишей L929. Найкращі результати були отримані для комплексу **1.67** (5), ймовірно через менші стеричні перешкоди при взаємодії даного комплексу з молекулою ДНК. Атом оксигену, що входить до складу фуранового фрагменту може приймати учать в нековалентному зв'язуванні з біологічними молекулами.



1.67



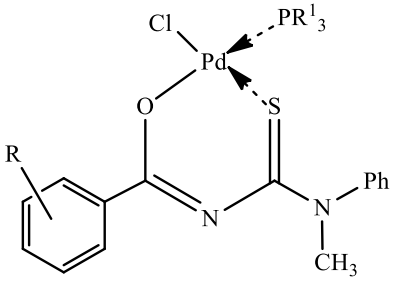
1.68

R^1 = Ph, R^2 = Et (**2**); R^1 = Ph, R^2 = Ph (**3**);

R^1 = Ph, R^2 = CH_2Ph (**4**); R^1 = , R^2 = Et (**5**);

R^1 = , R^2 = Ph (**6**); R^1 = , R^2 = CH_2Ph (**7**);

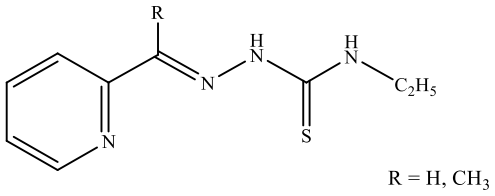
Цитотоксичність аналогічних клмплексів **1.69** (**1**–**8**) Pd(II) з N-ароїл-N′,N′-дизаміщеними тіосечовинами та фосфіновими лігандами була протестована на клітинах карциноми легенів (H-157) та аденокарциноми молочної залози (MDA-MB-231). Усі комплекси продемонстрували значну інгібуючу дію проти досліджуваних ліній клітин. Комплекси, що містять 2,4-дихлорофенільний залишок (**3** та **7**) були найбільш активними серед досліджених сполук [58].



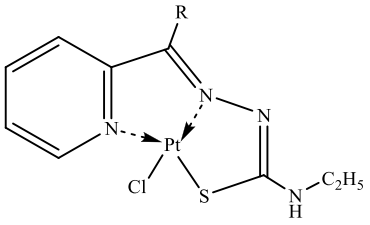
R = 3-F, R^1 = Ph (**1**); R = 4-F, R^1 = Ph (**2**);
R= 2,4-Cl_2, R^1 = Ph (**3**); R= 2-CH_3, R^1 = Ph (**4**);
R = 3-F, R^1 = *m*-CH_3Ph (**5**); R = 4-F, R^1 = *m*-CH_3Ph (**6**);
R= 2,4-Cl_2, R^1 = *m*-CH_3Ph (**7**); R= 2-CH_3, R^1 = *m*-CH_3Ph (**8**)

1.69

2-Ацетилпіридин-4N-етилтіосемікарбазон та його комплекси з Pt(II) та Pd(II) **1.70** продемонстрували значний інгібуючий ефект на клітини раку легень (NCI-H460, A549/ATCC), молочної залози (MCF7, MDA), прямої кишки (HCT116, KM12, Colo205) та яєчників (SKOV-3, OVCAR-8) зі значеннями IC_{50} 0.22–2.47, 0.15–2 та 0.17–1.02 nM відповідно. В той же час, цисплатин демонстрував значно нижчу інгібуючу здатність зі значеннями IC_{50} 0.2–8 μM [25]. Більше того, показано, що комплекси Pt(II) здатні діяти на резистентні до цисплатину лінії клітин A2780/Cp8 [59].

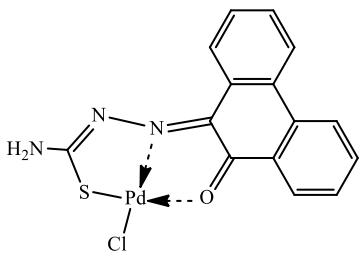


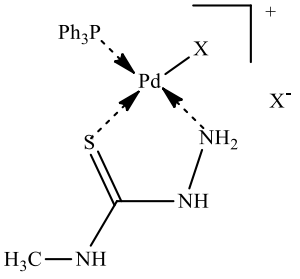
R = H, CH_3



1.70

В роботі [60] описано комплекс Pd(II) з фенантренхіноновим тіосемікарбазоном **1.71**, який проявляє значні антипроліферативні властивості проти ліній клітин раку молочної залози та є відносно нетоксичним для нормальних епітеліальних клітин ссавців.





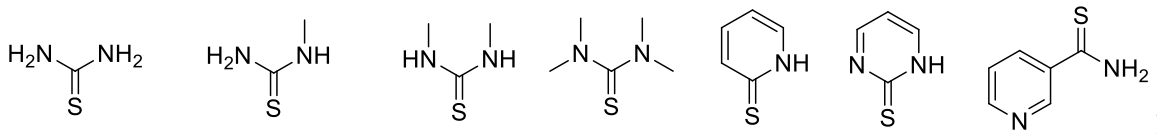
X = Cl (**1**); X = Br (**2**); X =I (**3**); X = SCN (**4**)

1.71 **1.72**

Катіонні комплекси Pd(II) з 4-метил-3-тіосемікарбазидом **1.72** проявляють себе *in vitro* як інгібітори топоізомерази II та інтеркалятори ДНК. Такі комплекси демонструють цитотоксичні властивості по відношенню до

ліній клітин LM3 (мишача аденокарцинома), LP07 (аденокарцинома легені миші) and MCF-7 (аденокарцинома молочної залози людини) [61] . По відношенню до ліній клітин LM3 та MCF-7 досліджувані комплекси проявляли вищу цитотоксичність ніж цисплатин.

Ряд тіосечовинних та тіоамідних лігандів було досліджено в роботі [62]. Синтезовані комплекси складу $[Pd(L)_2(PPh_3)_2]Cl_2$ та $[Pd(L)_2(PPh_3)_2]$ (де L – заміщені тіосечовини **1.73 (*a*-*g*))** були протестовані на антибактеріальну та протиракову активність. Меркаптопіридиновий комплекс продемонстрував високу активність проти *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* в порівнянні зі стандартним препаратом imipenum. Також, була показана значна активність їх проти *Staphylococcus aureus*. Комплекси метилтіосечовини, тетраметилтіосечовини та меркаптопіримідину продемонстрували високу активність проти вищезгаданих бактерій. Досліджувані комплекси показали значну протиракову активність проти лінії клітин раку простати. Зокрема, для комплексів $[Pd(Tu)_2(PPh_3)_2]Cl_2$, $[Pd(Dmtu)_2(PPh_3)_2]Cl_2$ були отримані значення IC_{50} 18.30 ± 1.22, 5.80 ± 0.57, 8.17 ± 0.47 nM відповідно. Пізніше, аналогічні комплекси були отримані при використання ціаніду замість трифенілфосфіну [63]. Комплекси меркаптопіридину та меркаптопіримідину також продемонстрували значну антибактеріальну активність проти *Bacillus subtilis, Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa.*



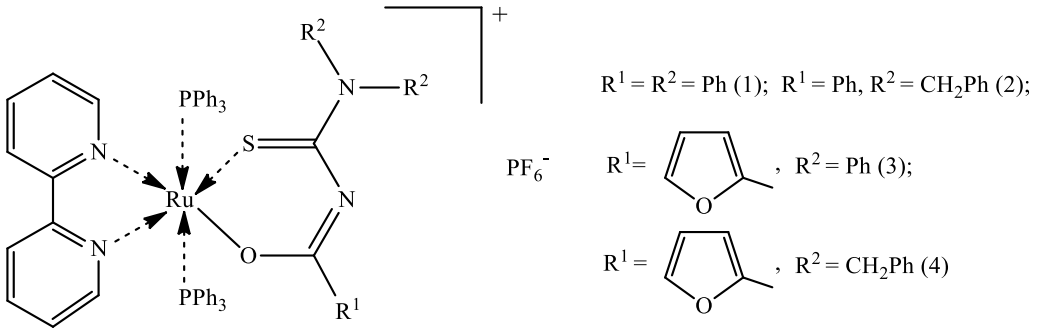
1.73

a ***b*** ***c*** ***d*** ***e*** ***f*** ***g***

В роботі [64] була продемонстрована протиракова активність комплексу, в якому фрагменти тіоаміду та тіазолу координовані до атому Pd(II). Досліджуваний комплекс дав змогу інгібувати 90 % клітин рабдосаркоми при концентрації комплексу 250 μg/mL.

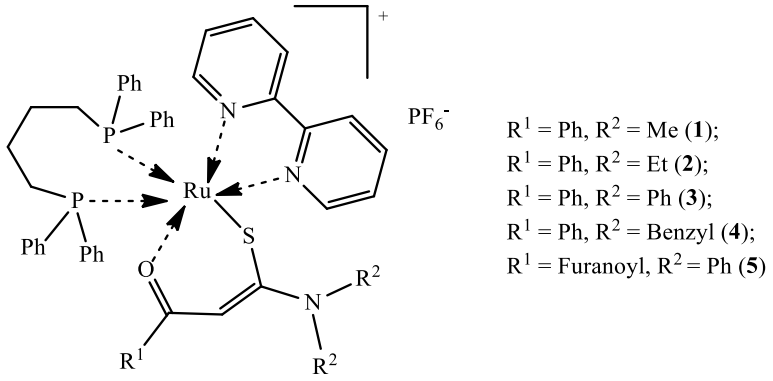
Чотири комплекси Ru(II) з похідними N-(ацил)-N′,N′-дизаміщеної тіосечовини, 2,2′-біпіридину та трифенілфосфіну в якості лігандів (**1.74**) були

вивчені в роботі [65] . Дослідження цитотоксичності проти клітин DU-145 (рак простати) та A549 (рак легень) продемонстрували, що досліджувані комплекси є більш активними по відношенндю до ракових клітин, ніж до нормальних (L929). Також слід відзначити, що цитотоксичність синтезованих комплексів виявилась вищою у порівнянні з цисплатином.



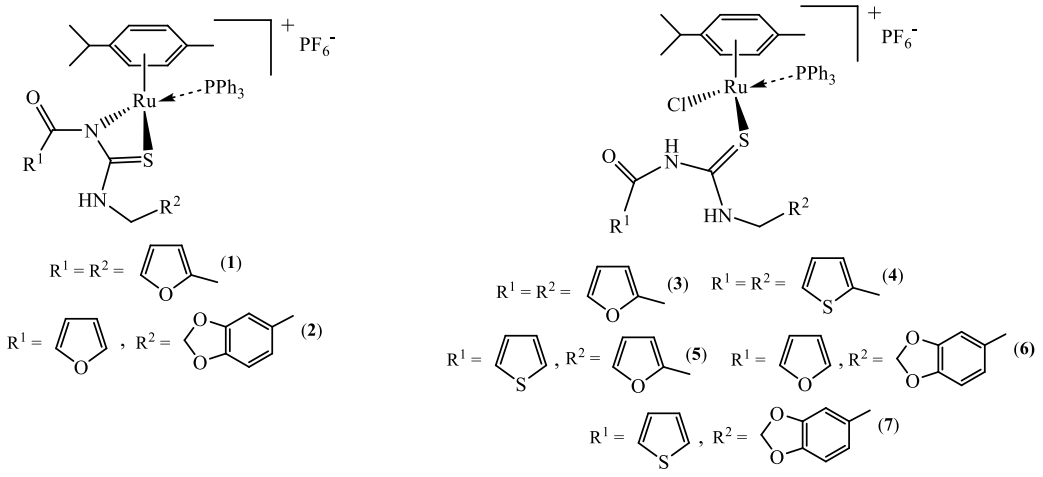
1.74

В роботі [66] були синтезовані комплекси Ru(II) **1.75**, які проявили значні антипроліферативні властивості проти ліній клітин MCF-7 (рак молочної залози), DU-145 (рак простати). В той же час цитотоксичність по відношенню до здорових клітин мишей виявилась відносно низькою.



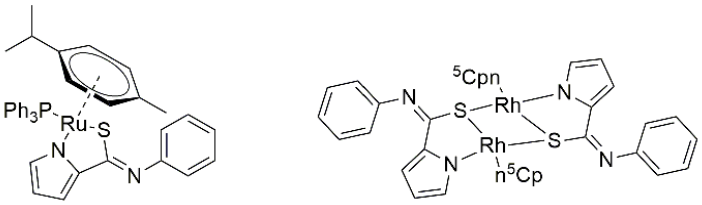
1.75

Висока протиракова активність була знайдена для комплексів Ru(II) з *n*-цименом, ацилтіосечовинами та трифенілфосфіном в якості лігандів (**1.76, 1.77**) [45] . Цитотоксичність отриманих сполук була досліджена на зразках клітин раку легень людини A549 та нормальних клітин легень людини MRC-5. Усі омплекси демонстрували *in vitro* високу цитотоксичність. В той же час, комплекс **1.76 (1)** виявився дещо активнішим та більш селективним по відношенню до клітин A549.



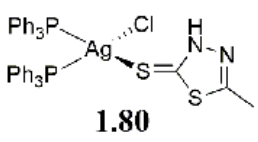
1.76 **1.77**

В роботі [46] синтезовано ряд комплексів **1.78**, **1.79**, які були досліджені на наявність цитотоксичності по відношенню до клітин аденокарциноми альвеолярного базального епітелію людини (A549). Показано, що при концентрації 100 μM протиракові властивості спостерігаються у комплексів Rh(III) та Ru(II). Більш детальні дослідження цих двох комплексів при концентрації в межах 3-100 μM показали, що цитотоксичність комплексу **1.79** за низьких концентрацій швидко знижується, натомість моноядерний комплекс **1.78** залишається активним навіть при 12.5 μM.

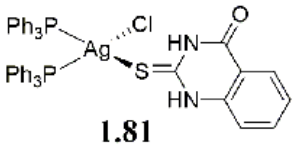


1.78 **1.79**

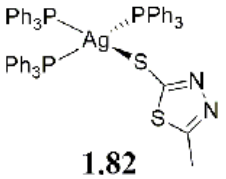
Окремо слід відзначити тіосечовинні комплекси Ag(I), які протягом останніх років привертають особливу увагу серед дослідників завдяки своїм антибактеріальним властивостям. Зокрема, в роботах [67, 68] була досліджена антибактеріальна активність бензтіазолін-2-тіонових та піримідин-2-тіонових комплексів Ag(I). Також слід відзначити роботу [69], присвячену вивченню протимікробних властивостей комплексів Ag(I) з імідазолідин-2-тіоном, тетрагідропіримідин-2-тіоном та піридин-2-тіоном. Авторами роботи [70] було синтезовані комплекси **1.80–1.84**, які продемонсрували значну антибактеріальну дію проти грам-позитивних бактерій (*Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus*).



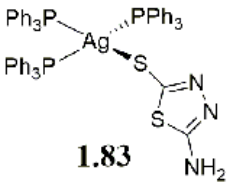
1.80



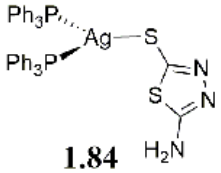
1.81



1.82



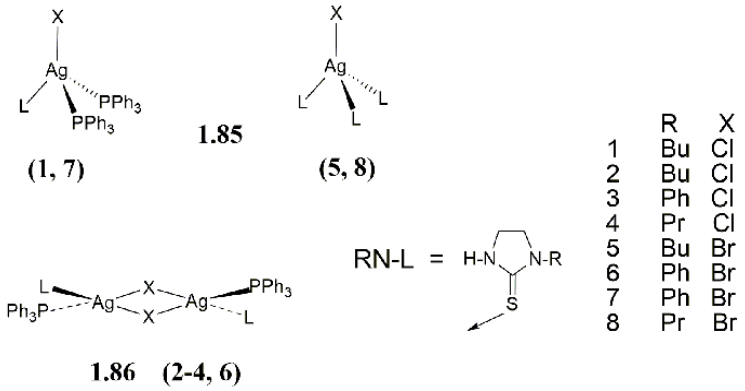
1.83



1.84

Виходячи з отриманих даних, що тригональний планарний комплекс **1.84** є майже вдвічі активнішим проти усіх штамів бактерій ніж тетраедричний комплекс **1.83**, автори роблять висновок, що активність подібних тіосечовинних комплексів Ag(I) залежить від насиченості координаційної сфери металу. Також в даній роботі була продемонстрована висока ефективність синтезованих комплексів при інтеркаляції до ДНК. В наступній роботі цієї групи [71] було синтезовано та охарактеризовано ще 2 тіосечовинних комплекси Ag(I), які продемонстрували здатність до інтеркаляції ДНК а також показали помірну акнтибактеріальну здатність.

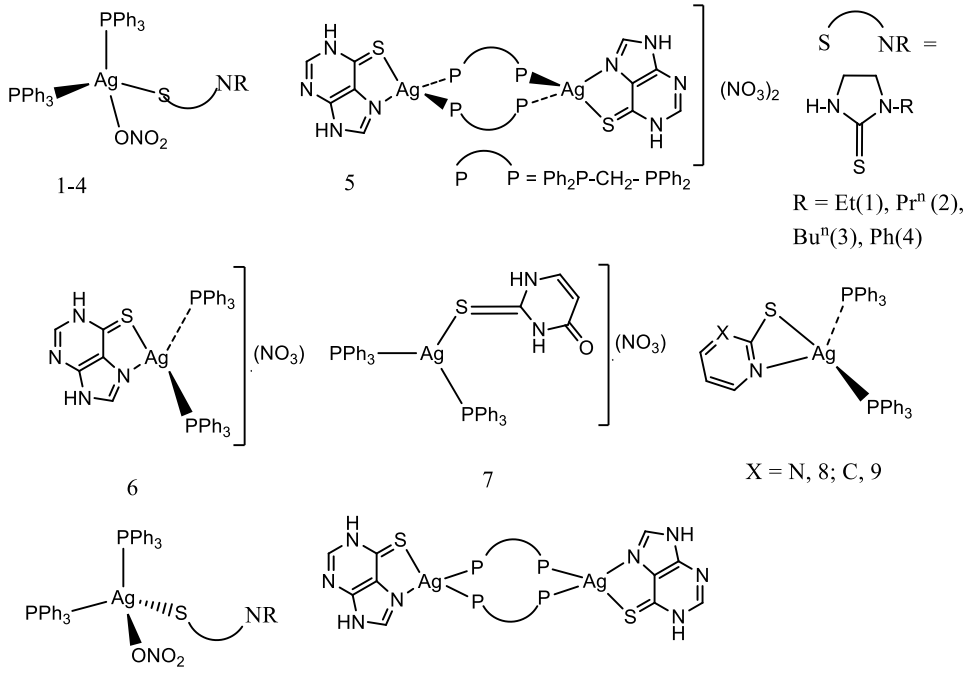
В роботі [72] синтезовано ряд моноядерних **1.85** та біядерних **1.86** галогенідних комплексів Ag(I), антибкатеріальна властивість яких була досліджена на грам-негативних (*Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium*) та Грам-позитивних бактеріях (*Staphylococcus aureus, Methicillin-resistant, Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*). Також, були проведені дослідження антибактеріальних властивостей комплексів Ag(I), синтезованих в роботах [73, 74]. Усі синтезовані комплекси проявляли бактерицидні властивості, проте окремо слід відзначити комплекс **1.86 (4)**, для якого мінімальна інгібуюча концентрація склала 5-10 μg/mL для усіх досліджених штамів бактерій. Загалом, біядерні комплекси демонстрували більшу ефективність проти бактерій. За допомогою МТТ-тесту була знайдено, що комплекси 2 та 3 проявляють слабку цитотоксичність.



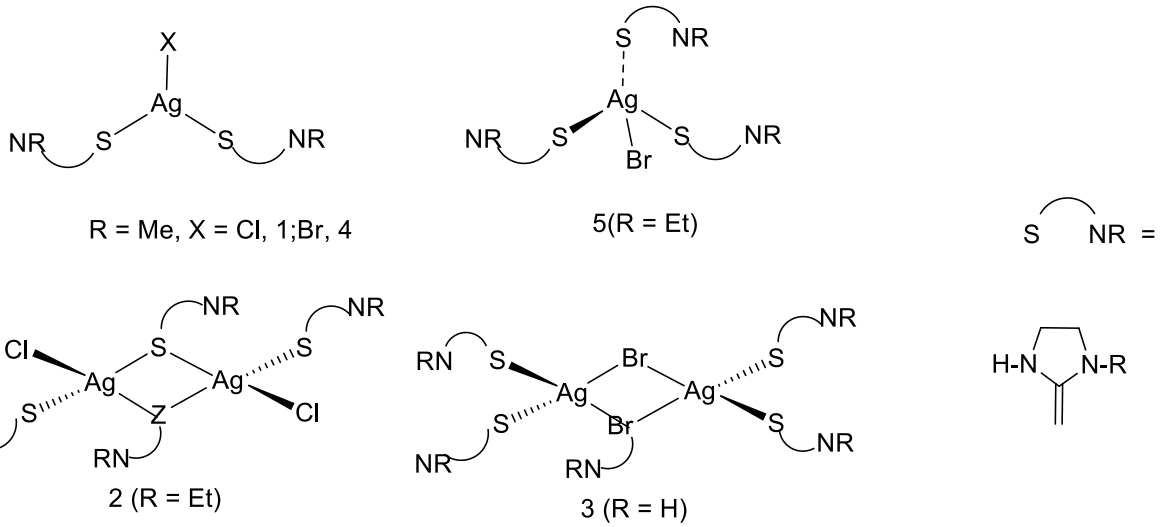
1.86 (2-4, 6)

В роботі [47] проведено дослідження біологічної активності ряду нових комплексів **1.87** (**1-9**). Цікавою особливістю є те, що окрім значних антибактеріальніх властивостей по відношенню до Метицилін резистентних бактерій, синтезовані комплекси проявляють також протиракові властивості. Так, для лінії клітин остеосаркоми людини (MG63) були отримані значення IC_{50} в межах 6–33 μM. Таку активність автори пояснюють підвищеною ліпофільністю комплексів.

Пізніше в роботі цієї ж групи було продовжено дослідження антибактеріальних властивостей комплексів Ag(I) **1.88** (**1-5**). Особливо ефективними проти Метицилін резистентних бактерій *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* та *Enterococcus faecalis* виявились комплекси 2, 4 та 5, для яких мінімальна інгібуюча концентрація виявилась на рівні або нижчою ніж для препарату Гентаміцин.



Комплекс типу **1.87**



Комплекс типу **1.88**

Виходячи з даних, отриманих в цій та їх попередніх роботах [47, 72], автори роблять висновок, що протимікробні властивості подібних тіосечовинних комплексів Ag(I) залежать від будови тіосечовини, за активністю яких можна побудувати наступний закономірний ряд: R: Me > H > Et > Pr, Bu.

1.5. Висновки до розділу 1

Аналіз літературних даних дозволяє зробити наступні висновки:

1. Карботіоаміди є ефективними та зручними хелатуючими агентами, які утворюють з перехідними металами різноманітні комплекси з бідентатною координацією та формуванням переважно 5- та 6-членних хелатних металоциклів. При введенні до їх складу додаткових донорних центрів, вони здатні до три- та полідентатної координації з утворенням багатоядерних комплексів. 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.
2. В синтетичному аспекті заміщені тіосечовини мають ряд переваг: дешеві, низькотоксичні, прості методи синтезу та модифікації різними замісниками, що сприяє отриманню різноманітних структур різного складу і будови та відповідної активності.

3. Тіоаміди демонструють достатньо високу кислотність, що призводить до того, що структура вторинних тіоамідів може змінюватись при додаванні в реакційну систему органічних та неорганічних основ, внаслідок чого тіоаміди демонструють значне різноманіття способів координації. Зокрема, при депротонуванні тіоаміди перетворюються на місткові ліганди. Сукупність цих факторів робить тіоаміди цікавими об'єктами дослідження координаційної та металоорганічної хімії.
4. Ліганди, що містять карботіоамідний фрагмент демонструються високу ефективність комплексоутворення з рядом перехідних металів, зокрема Pd(II), Pt(II), Ag(I), Ru(II) та Rh(II).
5. π-Комплекси – особливий клас координаційних сполук, основною особливістю яких є нестандартний з позицій класичної теорії механізм утворення координаційного зв'язку. Особливо цікавими є ліганди, що здатні утворювати n-π хелатні комплекси, в тому числі й алілвмісні, які загалом є недостатньо дослідженими. π-Комплекси відомі як каталізатори ряду хімічних перетворень, в тому числі гідрування, окиснення, ізомеризації олефінів, проте біологічна активність таких сполук потребує більш глибокого дослідження.
6. Біологічна активність комплексів тіосечовин а також карботіоамідів, є досить різноманітною. Зокрема в літературі відомі приклади таких сполук, що демонструють цитотоксичну, цитостатичну та проапоптотичну властивості по відношенню до багатьох ліній ракових клітин. Також відомий ряд сполук з антибкатеріальними властивостями, що були досліджені як на прикладі Грам-позитивних, так і Грам-негативних бактерій.
7. Деякі комплекси Pd(II) та Pt(II) з N-алілпохідними тіосечовин, тіосемікарбазаонів та гідразонів, які були раніше досліджені в ряді робіт, демонстрували цитотоксичні та цитостатичні властивості. Таким чином, їх структурні аналоги з використанням тіоамідного функціонального угрупування можуть також потенційно проявляти біологічну активність, що робить їх дослідження перспективним напрямком в біохімії.

Виходячи із зазначеного вище, у даній роботі було поставлено наступні завдання:

1. 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);
2. 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;
3. встановити склад та будову синтезованих координаційних сполук;
4. визначити вплив замісників у ліганді та координаційного оточення центрального іону металу на спектральні характеристики та протипухлинну активність комплексів;
5. 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*.

РОЗДІЛ 2

ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вихідні сполуки і матеріали

Для синтезу нових координаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) використано наступні вихідні речовини:

- солі 4*d*-металів: $PdCl_2$ (59% Pd, "Merck"); $K_2[PtCl_4]$ (46-47% Pt, "Merck"); $RuCl_3 \cdot H_2O$ ("ч." CAS-10049-08-8, "Merck"); $RhCl_3 \cdot H_2O$ (38% Rh, "Merck"); $RhCl_3 \cdot 4H_2O$ (36.51% Rh), ТУ 6-09-2024-78 (вихідний розчин готували розчиненням точної наважки солі в 4н/2н HCl [371−397]; $RuCl_3$ “ч.” (43,73 %), ТУ 6-09-05-510-76, (вихідні розчини готували розчиненням точних наважок солі в 0.25н, 2н, 3н, 4н, 6н HCl); $AgNO_3$ "чда" ГОСТ 1277-75; (вихідний розчин готували розчиненням точної наважки солі в 4н/2н HNO_3 або бідистильованій воді), *mpuc*(трифенілфосфін)дихлорид рутенію(II) (CAS-15529-49-4, "Merck") (для синтезу координаційних сполук вихідний розчин готували розчиненням точної наважки солі в хлороформі);
- кислоти: HCl (концентрована), "ч. д. а" ГОСТ 3118-77, HNO_3 65% "Merck".
- розчинники: C_2H_5OH медичний (96 %), або “екстра”, ГОСТ 18300-87; метанол (CAS-67-56-1, "Merck"); N,N-диметилформамід "х. ч." ГОСТ 20289-74; диметилсульфоксид "ч." ТУ 6-09-3818; діетиловий етер "ч." ГОСТ 6265-52;
- N-алілзаміщені карботіоаміди HL^{1-9} та H_2L^{10-12} синтезовано за методиками спільних робіт (Додаток А) співробітниками Інституту органічної хімії НАН України. Їх розчини готували в етанолі або в суміші C_2H_5OH:ДМСО = 1:2, C_2H_5OH:ДМФА = 2:1.

2.2. Фізико-хімічні методи аналізу

Елементний аналіз. Для визначення валового складу синтезованих сполук (як карботіоамідів, так і комплексів) застосовували елементний хімічний аналіз: карбон і гідроген – методом Прегля, нітроген – методом Дюма, сульфур – методом Шенігера, галогени – об’ємним методом з

попереднім спалюванням наважки в оксигені за Шенігером [75, 76]. В окремих випадках, C, H, N, S визначали за допомогою аналізатора Carlo Erba Elemental Analyzer Model 1106.

Електронна спектроскопія. Електронні спектри поглинання **(**ЕСП) застосовували для дослідження π→π*, n→π* електронних переходів в лігандах та комплексах, а також для встановлення геометрії координаційного поліедру метала-комплексоутворювача і характеру його найближчого донорного оточення. Аналіз зафіксованих смуг поглинання проводили згідно даних [77, 78] після розкладу їх на Гаусові компоненти в програмі Origin 8.2. Похибка визначення при 50000 $см^{-1}$ складає 0.03 $см^{-1}$, при 11000 – 0.1 $см^{-1}$. Точність вимірювання оптичної густини складає 0.005. Як розчинники застосовували переважно етанол або дистильовану воду, а в деяких випадках − суміш ДМФА:етанол = 1:2 або ДМСО:етанол = 1:2. Концентрація досліджуваних речовин в розчині становила 10^{-2} −10^{-6} моль/л. Отримані дані наведені у відповідних таблицях розділів 3, 4. ЕСП розчинів записані на спектрофотометрі Specord M40 в діапазоні 50000-11000 $см^{-1}$ в кварцевих кюветах товщиною l = 0.1-0.2 см.

Спектри дифузного відбиття твердих зразків записані на спектрофотометрі Specord M40 в діапазоні 30000-11000 $см^{-1}$.

ІЧ-спектроскопія. Коливальні ІЧ-спектри твердих зразків карботіоамідів та синтезованих комплексів записували на спектрофотометрі Specord M80 в діапазоні довжин хвиль 4000-280 $см^{-1}$ або на Thermo Nicolet Nexus 4700 FT-IR спектрометрі в діапазоні 4000-500 $см^{-1}$. Для запису спектрів використано методику пресування зразків в таблетках з KBr при співвідношенні ($m_{зраз}$:m_{KBr}=1:50). Аналіз спектрів усіх комплексів проводили у порівнянні з спектрами вихідних карботіоамідів [79, 80], а у деяких випадках після квантово-теоретичних розрахунків (методом теорії функціоналу густини DFT – density functional theory) як лігандів, так і координаційних сполук.

Спектроскопія ЯМР. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах протонів (^{1}H) застосовували для визначення способу координації

органічних лігандів в комплексах як описано в роботах [80-83]. Спектри записані на спектрометрі Bruker Avance DRX-400 або DRX-500 (400/500.00 (125.75) МГц) в розчині ДМСО–d^6 з використанням внутрішнього стандарту тетраметилсилану (ТМС). Концентрація зразків становила 10-40 мг/мл.

MALDI-TOF мас-спектрометрія

Для встановлення молекулярних іонів комплексів Ag(I) на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду **HL^1** застосували метод MALDI-TOF мас-спектрометрії (матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації) на мас-спектрометрі “Autoflex II” (Bruker Daltonics, Німеччина), обладнаному азотним лазером (λ=337 нм) в діапазоні 100 – 2000 m/z в рефлектронному режимі реєстрації негативних та позитивних іонів з використанням синапової кислоти як матриці. Сумарний мас-спектр отримували шляхом додавання 150 одиничних спектрів. Для обробки мас-спектрів використовували програмне забезпечення mMass [84, 85].

Термоліз комплексів Ag(I) на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду **HL^1** здійснювали методом **температурно-програмованої десорбційної мас-спектрометрії (ТПД МС)**. Монопольний мас-аналізатор МХ-7304А (Суми, Україна) обладнаний для іонізації газоподібних зразків методом електронного удару і оснащений установкою для програмованого нагріву зразка і комп'ютерною системою реєстрації мас-спектрів. Роздільна здатність приладу становила 1 М на 10% висоті, швидкість нагріву 10 ° С / хв, діапазон мас 1-200 Da. Метод дозволяє визначати термічну стабільність досліджуваних систем як в режимі термічної десорбції, так і при термічному розкладанні масивного зразка в діапазоні температур до 800°С.

Монокристальний рентгеноструктурний аналіз (РСА) застосовано для встановлення структури комплексів, синтезованих в кристалічному стані. РСА виконано на дифрактометрі Bruker SMART APEX 2 (MoK_α випромінювання, графітовий монохроматор, γ = 0,71073 Å) або дифрактометрі STOE IPDS II (Ag Kα випромінювання, λ = 0.56087 Å) при кімнатній температурі або 173 ºК (в струмені охолодженого азоту), використовуючи методику дифракції рентгенівських променів на

монокристалі. Дані зібрані в режимах ω- і φ-сканування та інтегровані програмою SAINT [86]. Корекція абсорбції проведена з використанням техніки мультисканування в програмі SADABS [87]. Структури розшифровані прямим методом і уточнені повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів, використовуючи пакет програм ShelXT або ShelXS [88, 89]. В ролі графічного інтерфейсу використано програму Olex2 [90]. Положення водневих атомів визначені з різницевого синтезу Фур'є та уточнені з використанням моделі вершника з $U_{ізо}(H) = nU_{екв}$, n = 1.5 для (OH), (CH_3) груп та молекул води, n = 1.2 для всіх інших водневих атомів. Процедура перевірки структури виконана з використанням багатоцільової кристалографічної програми PLATON [91]. Дані експерименту, параметри кристалічної гратки, довжин зв'язків і кутові характеристики усіх комплексів, синтезованих в кристалічному стані, наведено в таблицях Додатку Б.

2.3. Біологічні методи дослідження.

Allium cepa L-тест. *Allium cepa L* (відділ Angiospermae, клас Liliopsida, підклас Lilidae, порядок Liliales, родина Alliaceae, рід Allium L) в якості тест-об'єкту широко використовується для оцінки генетичного потенціалу хімічних сполук, природних і стічних вод [92-94]. Метод є простим, економічним, досить чутливим і дозволяє реєструвати хромосомні мутації. Встановлено, що результати, отримані з використанням цього тесту, високо корелюють з результатами досліджень на клітинах ссавців, в тому числі людини [95].

Для виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти в ядрах клітин застосовують реакцію Фельгена. Дезоксирибоза в ході гідролізу соляною кислотою перетворюється в альдегід, який при взаємодії з фуксиносірчаною кислотою (реактив Шиффа) забарвлюється в червоно-фіолетовий колір [96].

Мікроскопічний аналіз і фотодокументацію результатів цитологічних досліджень виконували на мікроскопі дослідницького класу Axio Scope A1 з застосуванням програмного забезпечення AxioVision 4.7 (Carl Zeiss,

Germany). Опрацювання цифрових растрових зображень виконували у спеціалізованій програмі Image-Pro Premier 9.0 (Media Cybernetics, USA). Для якісної оцінки конденсації хроматину і вмісту ДНК в інтерфазних клітинах тест-культури застосовували програмний модуль для автоматичного обрахунку пікселів з характерною для гістохімічної реакції кольоровою палітрою.

Дослідження здатності синтезованих комплексів до взаємодії з ДНК проводили згідно методики H. M. Dunstan [97]. Сполуки розчиняли в ДМСО, готуючи різні концентрації їх розчинів (50, 25, 12.5 та 6.25 мкг/мл), які потім додавали до розчину плазмідної ДНК pTZ19R з постійною концентрацією 300 нг. Далі, утворену реакційну суміш (20мл) інкубували протягом доби при 37ºС в буфері трис-ЕДТА (pH=8.0). Реакцію припиняли швидким охолодженням при -20ºС. Після інкубування зразки поміщали в середовище 1.2% агарозного гелю і проводили електрофорез в присутності буферної суміші (трис-ацетату ЕДТА) протягом 1 години. Гель фарбували в томуж буфері з вмістом броміду етидію (0.5 мг/мл), після чого просвічували та фотографували під ультрафіолетовим випромінюванням. Експеримент повторювали три рази за однакових умов. На взаємодію комплексів з ДНК вказувало зменшення інтенсивності флуоресценції смуг ДНК та зміна рухливості смуг ДНК.

Молекулярний докінг. Для створення необхідного фрагмента молекули ДНК була використана плазміда pTZ19R [98]. За допомогою model.it® Server [99] була побудована необхідна послідовність ДНК та мінімізована енергія. Можливі кишені зв'язування визначали для того, щоб іони Pt/Pd взаємодіяли з нуклеотидами GG та GA [100, 101]. Аналіз послідовності дав дві обрані можливі кишені взаємодії. Отримані результати використовували для молекулярного докінгу. Розрахунок проводили за допомогою гнучких молекул Pd / Pt, що поєднують ліганд, і фіксованою молекулою ДНК. Застосували алгоритм систематичного докінгу (SDOCK+), вбудованого в пакет QXP (метод демонструє усі можливі конформації досліджуваних структур при мінімальному значенні root mean square

deviation (RMSD)) [102]. В результаті було створено 300 потенційно можливих комплексів з кожним лігандом і на основі внутрішніх скорінг функцій 10 було обрано для візуального контролю.

Моделювання молекулярної динаміки (MD). MD-моделювання комплексу ДНК – Pd/Pt-ліганди проводили за допомогою GROMACS 5.1.3 [103] в силовому полі Charmm27 [104, 105]. Молекула ДНК була протонована відповідно до вбудованих функцій пакету gromacs. Параметри топології для Pd / Pt-лігандів були сформовані SwissParam [106]. Спочатку комплекс ДНК-Pd / Pt-ліганд вводили в центр кубічного боксу, а потім заповнювали молекулами води TIP3P. Мінімальна відстань між будь-яким атомом комплексу і краєм боксу була встановлена 0.9 нм. Для імітації фізіологічної концентрації солі (0.15 М) додавали іони Na^+ та Cl^-. Потім отриману систему мінімізували, а далі урівноважували у два етапи: спочатку NVT на 100 пс, потім NPT 1 нс. Нарешті, було запущено моделювання 50 нс MD (молекулярна динаміка). Всі розрахунки проводились при температурі 300 К та при постійному атмосферному тиску.

2.4. Методики синтезу π-комплексів Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1-HL^9.

Синтез вихідних N-алілзаміщених карботіоамідів HL^1-HL^9 здійснювали в Інституті органічної хімії НАН України реакцією алілізотіоціанату з відповідними амінами (морфолін-, третбутил-, етанол-, діетил-, циклогексил-, гідроксифеніл-, метоксифеніл-, нітрофеніл- та 4,6-диметилпіримідин-аміни) згідно методик [107-109]; основні їх фізико-хімічні характеристики наведені в табл. 2.1; π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі N-алілморфолін-4-карботіоаміду (HL^1) та 1-аліл-3-*трет*-бутилтіосечовини (HL^2) з хлорид-аніонами в координаційній сфері синтезовано раніше за методикою [52, 53]. Тому в даному розділі приведені синтези хлоридних π-комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі інших N-алілзаміщених тіосечовин HL^3-HL^9. Однак, π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на сонові HL^1 та HL^2 з бромід- та йодид-аніонами в координаційній сфері раніше не було синтезовано, а тому

як методики синтезу, так і їх фізико-хімічні характеристики також наводяться в данному розділі.

Таблиця 2.1 – Основні фізико-хімічні характеристики N-алілзаміщених тіосечовин **HL^1-HL^9**:

Ліганд	Брутто формула	M_r	$t_{пл}$, °C	C, H, N, S % Розраховано / (знайдено)
1	2	3	4	5
HL^1	$C_8H_{14}N_2OS$	186.3	55	C 51.58/(51.32), H 7.58/(7.38), N 15.04/(15.00), S 17.21/(17.07)
HL^2	$C_8H_{16}N_2S$	172.3	70	C 55.77/(55.42), H 9.36/(9.2), N 16.26/(16.0), S 18.61/(18.31)
HL^3	$C_6H_{12}N_2OS$	160.2	90	C 44.97/(44.81), H 7.55 /(7.62), N 17.48 (17.33), S 20.01/(19.85)
HL^4	$C_8H_{16}N_2S$	172.3	65	C 55.77/(55.65), H 9.36/(9.4), N 16.26/(16.15), S 18.61/(18.55)
HL^5	$C_{10}H_{18}N_2S$	198.3	95	C 60.56/(60.60), H 9.15/(9.22), N 14.12(14.10), S 16.17/(16.10)
HL^6	$C_{10}H_{12}N_2OS$	208.3	140	C 57.67/(57.48), H 5.81 /(5.9), N 13.45/(13.30), S 15.40/(15.28)
HL^7	$C_{11}H_{14}N_2OS$	222.3	82	C 59.43/(59.55), H 6.35 /(6.50), N 12.60 /(12.63), S 14.42/(14.45)
HL^8	$C_{10}H_{11}N_3O_2S$	237.3	98	C 50.62/(50.55), H 4.67/(4.81), N 17.71 /(17.65), S 13.51 /(13.55)
HL^9	$C_{10}H_{14}N_4S$	222.3	134	C 54.03 /(54.00), H 6.35 /(6.48), N 25.20 /(25.15), S14.42/(14.38)

Загальна методика одержання π-комплексів з хлорид-аніонами в координаційній сфері складу **$[M(HL^{1-9})Cl_2]\cdot nH_2O$ ($M = Pd^{2+}, Pt^{2+}$; n = 0-2).** Наважку 0.088 г $PdCl_2$, (0.5 ммоль) розчиняли в 2 мл 2н HCl з наступним розведенням розчину етанолом до об'єму 10 мл. Наважку ліганду HL^3-HL^9 (0.5 ммоль) розчиняли в 10 мл етанолу. До розчину солі металу поступово (крапельним методом) додавали розчин ліганду при ~ 30-40°C та постійному перемішуванні протягом 10-15 хв. Розчин суміші залишали в темному місці. На наступний день починали виділятись кристалічні осади від оранжевого до цегляного кольору. Через 2 доби осади відфільтровували, промивали етанолом та діетиловим ефіром, сушили у ексикаторі над $CaCl_2$. Виходи становили 75-90 %.

Комплекси платини аналогічного складу синтезували наступним чином. Наважку $K_2[PtCl_4]$ (207.5 мг, 0,5 ммоль) розчиняли в 10 мл гарячої води, підкисленої 2 мл 2М HCl. До отриманого розчину при постійному перемішуванні по краплях додавали 20 мл теплого водно-етанольного розчину (80% води, 20% етанолу) ліганду HL^3-HL^9 (0.5 ммоль) до утворення від світло-жовтого до темно-жовтого осаду (в залежності від природи ліганду). Через 2 дні осад відфільтровували, промивали дистильованою водою, етанолом та діетиловим ефіром. Монокристали для рентгенівської дифракції отримували перекристалізацією з етанолу. Основні характеристики синтезованих комплексів приведені в табл. 2.2.

Загальна методика одержання π-комплексів з бромід-аніонами в координаційній сфері складу **$[M(HL^{1-9})Br_2]\cdot 2H_2O$ ($M = Pd^{2+}, Pt^{2+}$).** Наважку $PdCl_2$ (88.7 мг, 0.5 ммоль) розчиняли у 2 мл 2М HCl і доводили до об'єму 10 мл дистильованою водою. Надлишок сухої солі броміду калію (120 мг, 1 ммоль) додавали до отриманого розчину при постійному перемішуванні та нагріванні (50-60°C) протягом 15 хв. Далі по краплях додавали 10 мл теплого етанольного розчину HL^{1-9} (80.1 мг, 0.5 ммоль) при постійному перемішуванні. Суміш перемішували без нагрівання (або з нагріванням до 30ºC) протягом 15 хв. Через 2 год. утворювались жовті кристалічні осади, які через добу відфільтрували і промили етанолом та діетиловим ефіром. Виходи становили 65-80 %.

Наважку $K_2[PtCl_4]$ (207.5 мг, 0.5 ммоль) розчиняли в 10 мл гарячої дистильованої води, підкисленої 2 мл 2М HBr. Надлишок сухої солі броміду калію (120 мг, 1 ммоль) додавали до отриманого розчину при постійному перемішуванні та нагріванні (50-60°C) протягом 15 хв. Потім синтез закінчували за вищезазначеною процедурою. Виходи становили 60-75 %.

Загальна методика одержання π-комплексів з йодид-аніонами в координаційній сфері складу **$[Pt(HL^{1-9})I_2]$** та **$(HL')_2[Pd_2I_6]$.** Наважку $K_2[PtCl_4]$ (103.7 мг, 0.25 ммоль) розчиняли в 0.5 мл 2М HCl і доводили до об'єму 5 мл дистильованою водою. Подвійний надлишок сухої солі йодистого калію (332 мг, 1 ммоль) додавали до отриманого розчину при

постійному перемішуванні та нагріванні (50-60°С) протягом 15 хв. До отриманого розчину при постійному перемішуванні по краплях додавали 10 мл теплого етанолового розчину HL^{1-9} (0.25 ммоль). Суміш перемішували без нагрівання протягом 15 хв і залишали для кристалізації. Утворені темно-коричневі кристали відфільтровували і промивали етанолом та діетиловим ефіром. Виходи становили 63-70%.

Комплекси складу **$(HL')_2[Pd_2I_6]$** отримували взаємодією $PdCl_2$ з подвійним надлишком сухої солі йодиду калію, аналогічно описаному вище способу. Виходи становили 50-65%. Фізико-хімічні характеристики синтезованих координаційних сполук наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Основні фізико-хімічні характеристики синтезованих π-комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1-HL^9

№ КС	Склад комплексу / брутто формула / молекулярна маса	Дані елементного аналізу		Колір	Вихід, %	$T_{розкл.}$, °С
		Розраховано, %	Знайдено, %			
Комплекси на основі HL^1						
1	$[Pd(HL^1)Cl_2]\cdot H_2O$ / $C_8H_{16}Cl_2N_2O_2PdS$ / 381.62 г/моль	C, 25.18; H, 4.23; Cl, 18.58; N, 7.34; S, 8.40	C, 24.98; H, 4.45; Cl, 18.42; N, 7.27; S, 8.32	цегляний	87	>250
2	$[Pt(HL^1)Cl_2]$ / $C_8H_{14}Cl_2N_2OPtS$ / 452.26 г/моль	C, 21.25; H, 3.12; Cl, 15.68; N, 6.19; S, 7.09	C, 21.10; H, 3.22; Cl, 15.35; N, 6.05; S, 7.00	жовтий	85	>300
3	$[Pd(HL^1)Br_2]$ / $C_8H_{14}Br_2N_2OPdS$ / 452.50 г/моль	C, 21.23; H, 3.12; Br, 35.32; N, 6.19; S, 7.09	C, 21.00; H, 3.10; Br, 35.10; N, 6.05; S, 7.00	світло-коричневий	85	>230
4	$[Pt(HL^1)Br_2]$ / $C_8H_{14}Br_2N_2OPtS$ / 541.16 г/моль	C, 17.76; H, 2.61; Br, 29.53; N, 5.18; S, 5.93	C, 17.70; H, 2.70; Br, 29.35; N, 5.10; S, 5.85	насичений жовтий	81	>280
5	$[Pt(HL^1)I_2]$ / $C_8H_{14}I_2N_2OptS$ / 635.16 г/моль	C, 15.13; H, 2.22; I, 39.96; N, 4.41; S, 5.05	C, 15.05; H, 2.25; I, 39.75; N, 4.32; S, 5.00	темно-цегляний	75	>320
6	$(HL^{1'})_2[Pd_2I_6]$ $C_{16}H_{28}I_8N_4O_2Pd_2S_{22}$ / 1600.62 г/моль	C, 12.01; H, 1.76; I, 63.43; N, 3.50; S, 4.01	C, 11.95; H, 1.80; I, 63.22; N, 3.50; S, 4.15	коричневий	67	>190
Комплекси на основі HL^2						
7	$[Pd(HL^2)Cl_2]$ / $C_8H_{16}Cl_2N_2PdS$ / 349.62 г/моль	C, 27.48; H, 4.61; Cl, 20.28; N, 8.01; S, 9.17	C, 27.33; H, 4.70; Cl, 20.15; N, 8.10; S, 9.05	оранжево-червоний	80	>250
8	$[Pt(HL^2)Cl_2]$ / $C_8H_{16}Cl_2N_2PtS$ / 438.28 г/моль	C, 21.92; H, 3.68; Cl, 16.18; N, 6.39; S, 7.32	C, 21.87; H, 3.70; Cl, 16.05; N, 6.19; S, 7.22	яскраво жовтий	77	>300
9	$[Pd(HL^2)Br_2]$ / $C_8H_{16}Br_2N_2PdS$ / 438,52 г/моль	C, 21.91; H, 3.68; Br, 36.44; N, 6.39; S, 7.31	C, 21.98; H, 3.77; Br, 36.32; N, 6.45; S, 7.38	цегляний	84	>260

Таблиця 2.2 (продовження)

1	2	3	4	5	6	7
10	$[Pt(HL^2)Br_2]$ / $C_8H_{16}Br_2N_2PtS$ / 527.18 г/моль	C, 18.23; H, 3.06; Br, 30.31; N, 5.31; S, 6.08	C, 18.32; H, 3.25; Br, 30.11; N, 5.18; S, 6.00	темно-коричневий	75	>290
11	$[Pt(HL^2)I_2]$ / $C_8H_{16}I_2N_2PtS$ / 621.18 г/моль	C, 15.47; H, 2.60; I, 40.86; N, 4.51; S, 5.16	C, 15.55; H, 2.65; I, 40.67; N, 4.38; S, 5.10	темно-коричневий, майже чорний	69	>280
12	$(HL^{2'})_2[Pd_2I_6]$ / $C_{16}H_{32}I_8N_4Pd_2S_{22}$ 1572.66 г/моль	C, 12.22; H, 2.05; I, 64.56; N, 3.56; S, 4.08	C, 12.12; H, 2.00; I, 64.43; N, 3.48; S, 4.00	темно-коричневий	65	>200
Комплекси на основі HL^3						
13	$[Pd(HL^3)Cl_2]\cdot 2H_2O$/ $C_6H_{16}Cl_2N_2O_3PdS$ / 373.59 г/моль	C, 19.29; H, 4.32; Cl, 18.98; N, 7.50; S, 8.58	C, 19.05; H, 4.38; Cl, 18.80; N, 7.45; S, 8.50	цегляний	80	>215
14	$[Pt(HL^3)Cl_2]\cdot 2H_2O$ / $C_6H_{16}Cl_2N_2O_3PtS$ / 462,22 г/моль	C, 15.59; H, 3.49; Cl, 15.34; N, 6.06; S, 6.94	C, 15.50; H, 3.53; Cl, 15.15; N, 6.00; S, 6.88	темно-жовтий	75	>250
15	$[Pd(HL^3)Br_2]\cdot 2H_2O$ / $C_6H_{16}Br_2N_2O_3PdS$ / 462.50 г/моль	C, 15.58; H, 3.49; Br, 34,55; N, 6,06; S, 6,93	C, 15.43; H, 3.45; Br, 34.38; N, 6.00; S, 6.73	рудий	70	>230
16	$[Pt(HL^3)Br_2]\cdot 2H_2O$ / $C_6H_{16}Br_2N_2O_3PtS$ / 551.15 г/моль	C, 13.08; H, 2.93; Br, 29.00; N, 5.08; S, 5.82	C, 13.00; H, 2.90; Br, 28.95; N, 5.00; S, 5.77	світло-коричневий	68	>270
17	$[Pt(HL^3)I_2]$ / $C_6H_{12}I_2N_2OPtS$ / 609.12 г/моль	C, 11.83; H, 1,99; I, 41.67; N, 4.60; S, 5.26	C, 11.75; H, 2.02; I, 41.50; N, 4.50; S, 5.15	темно-коричневий, майже чорний	63	>280
18	$(HL^{3'})_2[Pd_2I_6]$ / $C_{12}H_{24}I_8N_4O_2Pd_2S_{22}$ 1548.55 г/моль	C, 9.31; H, 1.56; I, 65.56; N, 3.62; S, 4.14	C, 9.30; H, 1.45; I, 65.35; N, 3.50; S, 4.05	темно-коричневий	60	>225
Комплекси на основі HL^4						
19	$[Pd(HL^4)Cl_2]$ / $C_8H_{16}Cl_2N_2PdS$ / 349.62 г/моль	C, 27.48; H, 4.61; Cl, 20.28; N, 8.01; S, 9.17	C, 27.55; H, 4.58; Cl, 20.08; N, 8.00; S, 9.00	темно-оранжевий	96	>280
20	$[Pt(HL^4)Cl_2]$ / $C_8H_{16}Cl_2N_2PtS$ / 438.28 г/моль	C, 21.92; H, 3.68; Cl, 16.18; N, 6.39; S, 7.32	C, 22/00; H, 3.77; Cl, 16.10; N, 6.23; S, 7.30	світло-жовтий	95	>300
21	$[Pd(HL^4)Br_2]$ / $C_8H_{16}Br_2N_2PdS$ / 438.52 г/моль	C, 21.91; H, 3.68; Br, 36.44; N, 6.39; S, 7.31	C, 21.88; H, 3.70; Br, 36.32; N, 6.42; S, 7.22	оранжевий	90	>280
22	$[Pt(HL^4)Br_2]$ / $C_8H_{16}Br_2N_2PtS$ / 527.18 г/моль	C, 18.23; H, 3.06; Br, 30.31; N, 5.31; S, 6.08	C, 18.05; H, 3.00; Br, 30.11; N, 5.25; S, 6.10	темно-жовтий	85	>300
23	$[Pt(HL^4)I_2]$ / $C_8H_{16}I_2N_2PtS$ / 621.18 г/моль	C, 15.47; H, 2.60; I, 40.86; N, 4.51; S, 5.16	C, 15.55; H, 2.60; I, 40.75; N, 4.45; S, 5.10	темно-червоний	78	>290
24	$(HL^{4'})_2[Pd_2I_6]$ / $C_{16}H_{32}I_8N_4Pd_2S_{22}$ / 1572.66 г/моль	C, 12.22; H, 2.05; I, 64.56; N, 3.56; S, 4.08	C, 12.12; H, 2.00; I, 64.38; N, 3.33; S, 4.00	темно-коричневий	70	>215
Комплекси на основі HL^5						

Таблиця 2.2 (продовження)

1	2	3	4	5	6	7
25	[Pd(HL^5)Cl_2] / $C_{10}H_{18}Cl_2N_2PdS$ / 375.65 г/моль	C, 31.97; H, 4.83; Cl, 18.88; N, 7.46; S, 8.54	C, 31.85; H, 4.88; Cl, 18.75; N, 7.35; S, 8.60	цегляний	95	>290
26	[Pt(HL^5)Cl_2] / $C_{10}H_{18}Cl_2N_2PtS$ / 464.31 г/моль	C, 25.87; H, 3.91; Cl, 15.27; N, 6.03; S, 6.91	C, 25.75; H, 4.0; Cl, 15.30; N, 6.15; S, 6.88	темно-жовтий	92	>310
27	[Pd(HL^5)Br_2] / $C_{10}H_{18}Br_2N_2PdS$ / 464.56 г/моль	C, 25.85; H, 3.91; Br, 34.40; N, 6.03; S, 6.90	C, 25.77; H, 4.00; Br, 34.32; N, 6.00; S, 6.80	світло-коричневий	88	>300
28	[Pt(HL^5)Br_2] / $C_{10}H_{18}Br_2N_2PtS$ / 553.21 г/моль	C, 21.71; H, 3.28; Br, 28.89; N, 5.06; S, 5.80	C, 21.75; H, 3.38; Br, 28.78; N, 5.00; S, 5.75	оранжевий	85	>320
29	[Pt(HL^5)I_2] / $C_{10}H_{18}I_2N_2PtS$ / 647.22 г/моль	C, 18.56; H, 2.80; I, 39.22; N, 4.33; S, 4.95	C, 18.65; H, 2.90; I, 39.15; N, 4.30; S, 4.85	коричнево-червоний	75	>350
30	($HL^{5'}$)$_2$[Pd_2I_6] / $C_{20}H_{36}I_8N_4Pd_2S_{22}$ / 1624.73 г/моль	C, 14.78; H, 2.23; I, 62.49; N, 3.45; S, 3.95	C, 14.70; H, 2.30; I, 62.30; N, 3.40; S, 3.90	темно-коричневий	70	>215
Комплекси на основі HL^6						
31	[Pd(HL^6)Cl_2] / $C_{10}H_{12}Cl_2N_2OPdS$ / 385.61 г/моль	C, 31.15; H, 3.14; Cl, 18.39; N, 7.26; S, 8.32	C, 31.22; H, 3.18; Cl, 18.15; N, 7.15; S, 8.25	цегляний	85	>300
32	[Pt(HL^6)Cl_2] / $C_{10}H_{12}Cl_2N_2OPtS$ / 474.26 г/моль	C, 25.32; H, 2.55; Cl, 14.95; N, 5.91; S, 6.76	C, 25.22; H, 2.65; Cl, 14.88; N, 5.90; S, 6.70	темно-жовтий	85	>315
33	[Pd(HL^6)Br_2] / $C_{10}H_{12}Br_2N_2OPdS$ / 474.51 г/моль	C, 25.31; H, 2.55; Br, 33.68; N, 5.90; S, 6.76	C, 25.35; H, 2.60; Br, 33.55; N, 5.87; S, 6.68	світло-коричневий	75	>310
34	[Pt(HL^6)Br_2] / $C_{10}H_{12}Br_2N_2OPtS$ / 563.17 г/моль	C, 21.33; H, 2.15; Br, 28.38; N, 4.97; S, 5.69	C, 21.35; H, 2.20; Br, 28.15; N, 4.85; S, 5.63	оранжевий	68	>350
35	[Pt(HL^6)I_2] / $C_{10}H_{12}I_2N_2OPtS$ / 657.17 г/моль	C, 18.28; H, 1.84; I, 38.62; N, 4.26; S, 4.88	C, 18.30; H, 1.90; I, 38.55; N, 4.30; S, 4.77	коричнево-червоний	60	>350
36	($HL^{6'}$)$_2$[Pd_2I_6] / $C_{20}H_{24}I_8N_4O2Pd_2S_{22}$/ 1644.63 г/моль	C, 14.61; H, 1.47; I, 61.73; N, 3.41; S, 3.90	C, 14.65; H, 1.50; I, 61.63; N, 3.38; S, 3.80	коричневий	65	>250
Комплекси на основі HL^7						
37	[Pd(HL^7)Cl_2] / $C_{11}H_{14}Cl_2N_2OPdS$ / 399.63 г/моль	C, 33.06; H, 3.53; Cl, 17.74; N, 7.01; S, 8.02	C, 33.00; H, 3.60; Cl, 17.65; N, 7.00; S, 8.00	цегляний	90	>280
38	[Pt(HL^7)Cl_2] / $C_{11}H_{14}Cl_2N_2OPtS$ / 488.29 г/моль	C, 27.06; H, 2.89; Cl, 14.52; N, 5.74; S, 6.57	C, 27.00; H, 2.95; Cl, 14.43; N, 5.60; S, 6.38	оранжевий	80	>315
39	[Pd(HL^7)Br_2] / $C_{11}H_{14}Br_2N_2OPdS$ / 488.53 г/моль	C, 27.04; H, 2.89; Br, 32.71; N, 5.73; S, 6.56	C, 27.00; H, 2.95; Br, 32.60; N, 5.75; S, 6.48	рудий	80	>300
40	[Pt(HL^7)Br_2] / $C_{11}H_{14}Br_2N_2OPtS$ / 577.19 г/моль	C, 22.89; H, 2.44; Br, 27.69; N, 4.85; S, 5.56	C, 22.95; H, 2.50; Br, 27.55; N, 4.90; S, 5.62	жовтий	78	>350

Таблиця 2.2 (продовження)

1	2	3	4	5	6	7
41	[Pt(HL^7)I_2] / $C_{11}H_{14}I_2N_2OPtS$ / 671.19 г/моль	C, 19.68; H, 2.10; I, 37.81; N, 4.17; S, 4.78	C, 19.70; H, 2.18; I, 37.77; N, 4.10; S, 4.70	червоно-коричневий	90	>350
42	($HL^{7'}$)$_2$[Pd_2I_6] / $C_{22}H_{28}I_8N_4O2Pd_2S_{22}$/ 1672.69 г/моль	C, 15.80; H, 1.69; I, 60.69; N, 3.35; S, 3.83	C, 15.90; H, 1.73; I, 60.55; N, 3.30; S, 3.73	темно-коричневий	75	>250
Комплекси на основі HL^8						
43	[Pd(HL^8)Cl_2] / $C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2PdS$ / 414.60 г/моль	C, 28.97; H, 2.67; Cl, 17.10; N, 10.13; S, 7.73	C, 28.95; H, 2.70; Cl, 17.00; N, 10.00; S, 7.62	темно-цегляний	95	>300
44	[Pt(HL^8)Cl_2] / $C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2PtS$ / 503.26 г/моль	C, 23.87; H, 2.20; Cl, 14.09; N, 8.35; S, 6.37	C, 23.90; H, 2.25; Cl, 14.00; N, 8.22; S, 6.30	темно-жовтий	80	>315
45	[Pd(HL^8)Br_2] / $C_{10}H_{11}Br_2N_3O_2PdS$ / 503.51 г/моль	C, 23.85; H, 2.20; Br, 31.74; N, 8.35; S, 6.37	C, 23.75; H, 2.20; Br, 31.63; N, 8.30; S, 6.31	темно-оранжевий	80	>310
46	[Pt(HL^8)Br_2] / $C_{10}H_{11}Br_2N_3O_2PtS$ / 592.16 г/моль	C, 20.28; H, 1.87; Br, 26.99; N, 7.10; S, 5.41	C, 20.35; H, 1.90; Br, 26.88; N, 7.00; S, 5.50	світло-коричневий	80	>350
47	[Pt(HL^8)I_2] / $C_{10}H_{11}I_2N_3O_2PtS$ / 686.17 г/моль	C, 17.50; H, 1.62; I, 36.99; N, 6.12; S, 4.67	C, 17.45; H, 1.68; I, 36.85; N, 6.00; S, 4.55	коричневий	78	>350
48	($HL^{8'}$)$_2$[Pd_2I_6] / $C_{20}H_{22}I_8N_6O_4Pd_2S_{22}$/ 1702.63 г/моль	C, 14.11; H, 1.30; I, 59.63; N, 4.94; S, 3.77	C, 14.00; H, 1.35; I, 59.55; N, 4.83; S, 3.68	темно-коричневий (>до чорного)	65	>250
Комплекси на основі HL^9						
49	[Pd(HL^9)Cl_2] / $C_{10}H_{14}Cl_2N_4PdS$ / 399.64 г/моль	C, 30.05; H, 3.53; Cl, 17.74; N, 14.02; S, 8.02	C, 30.00; H, 3.55; Cl, 17.65; N, 14.00; S, 8.00	темно-червоний	90	>300
50	[Pt(HL^9)Cl_2] / $C_{10}H_{14}Cl_2N_4PtS$ / 488.29 г/моль	C, 24.60; H, 2.89; Cl, 14.52; N, 11.47; S, 6.57	C, 24.65; H, 2.90; Cl, 14.32; N, 11.38; S, 6.42	темно-жовтий	85	>320
51	[Pd(HL^9)Br_2] / $C_{10}H_{14}Br_2N_4PdS$ / 488.54 г/моль	C, 24.58; H, 2.89; Br, 32.71; N, 11.47; S, 6.56	C, 24.65; H, 2.92; Br, 32.63; N, 11.38; S, 6.42	темно-рудий	75	>330
52	[Pt(HL^9)Br_2] / $C_{10}H_{14}Br_2N_4PtS$ / 577.20 г/моль	C, 20.81; H, 2.44; Br, 27.69; N, 9.71; S, 5.56	C, 20.88; H, 2.50; Br, 27.50; N, 9.63; S, 5.48	світло-коричневий	75	>350
53	[Pt(HL^9)I_2] / $C_{10}H_{14}I_2N_4PtS$ / 671.20 г/моль	C, 17.89; H, 2.10; I, 37.81; N, 8.35; S, 4.78	C, 17.90; H, 2.00; I, 37.70; N, 8.25; S, 4.65	коричнево-червоний	80	>350

Синтез $\{Ag(HL^1)NO_3\}_n$ (54). До розчину $AgNO_3$ (0.0425 г, 0.25 ммоль) в 15 мл етанолу підкисленого 1 мл конц. HNO_3, додавали повільно (крапельним методом) розчин HL^1 (0,0465 г, 0.25 ммоль) в 10 мл етанолу при постійному перемішуванні. Через 5 хв перемішування почали утворюватись безбарвні голчасті кристали. Розчин залишали на кристалізацію в темному

місці на 24 год. Кристали, що виділились, відфільтровували, промивали етанолом, діетиловим етером і відбирали декілька кристалів для проведення РСА. Залишені кристали поміщали в темну ємність та аналізували. Вихід 0.058 г (64 %). Розраховано для $C_8H_{14}N_3O_4AgS$, %: C, 26.98; H, 3.96; N, 11.80; S, 9.00. Знайдено, %: C, 26.85; H, 3.90; N, 11.73; S, 8.98.

Синтез $\{[AgHL^1NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ (55). До розчину $AgNO_3$ (0.0425 г, 0,25 ммоль) в 15 мл дистильованої води, підкисленої 2 мл 4М HNO_3, додавали повільно розчин тіосечовини HL^1 (0.0465 г, 0.25 ммоль) в 10 мл суміші H_2O:етанол 1:1, при постійному перемішуванні. Зразу після додавання ліганду починав утворюватись дрібно-кристалічний безбарвний осад. Розчин залишали на докристалізацію в темному місці на 24 год. Далі осад відфільтровували, промивали етанолом, відбирали декілька зразків кристалів для проведення РСА, а осад, що залишився, промивали діетиловим етером і аналізували. Вихід 0.070 г (68 %). Розраховано для $C_8H_{20}N_3O_7AgS$, %: C, 23.42; H, 4.91; N, 10.24; S, 7.82. Знайдено, %: C, 23.32; H, 4.56; N, 10.39; S, 7.9.

2.5. Методики синтезу координаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), та Ag(I) з полідентатними алілтіоамідами H_2L^{10}-H_2L^{12}

Алілтіоаміди $\mathbf{H_2L^{10}}$ – $\mathbf{H_2L^{12}}$ синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України авторами Бетя А.В та Літвінчук М.Б. згідно з методиками [110-113].

Комплекси $[Ag_2(HL^{10–12})_2]_n$ (56-58) отримували згідно з наступною методикою: наважку $AgNO_3$ (0.034 г, 0.0002 моль) розчиняли в 1 мл 0.2 н HNO_3 та 9 мл ізопропанолу. До отриманого прозорого розчину додавали по краплях розчин тіоаміду H_2L^{10}/H_2L^{11}/H_2L^{12} (0.051/0.042 г, 0.0002 моль) при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Отриману суміш перемішували протягом 35 хв, прозорий розчин залишали в темному місці. Через 3 доби почав виділятись дрібнокристалічний осад, який відфільтровували, промивали діетиловим етером та сушили над $CaCl_2$. Вихід 75-80%.

Розраховано для $[C_{20}H_{24}Ag_2N_6O_6S_2]_n$: C, 33.16; H, 3.34; Ag, 29.79; N, 11.60; S, 8.85 %. Знайдено: C, 33.22; H, 3.38; Ag, 29.82; N, 11.58; S, 8.81 %.

Розраховано для $[C_{20}H_{24}Ag_2N_2O_4S_2]_n$: C, 37.75; H, 3.80; Ag, 33.91; N, 4.40; S, 10.08 %. Знайдено: C, 37.80; H, 3.88; Ag, 33.97; N, 4.43; S, 10.15 %.

Розраховано для $[C_{40}H_{56}Ag_2N_6O_6S_2]_n$: C, 48.20; H, 5.66; Ag, 21.64; N, 8.43; S, 6.43 %. Знайдено: C, 48.55; H, 5.75; Ag, 20.88; N, 8.33; S, 6.25 %.

Комплекси $[Ag(H_2L^{10})_2NO_3]$ (59–61) отримували згідно із наступною методикою: наважку $AgNO_3$ (0.034 г, 0.0002 моль) розчиняли в 3 мл 2 н HNO_3 та 7 мл ізопропанолу. До отриманого прозорого розчину додавали по краплях розчин тіоаміду $H_2L^{10}/H_2L^{11}/H_2L^{12}$ (0.102/0.157/0.085 г, 0.0004 моль) при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Отриману суміш перемішували протягом 55 хв, прозорий розчин залишали в темному місці. Через 2 доби почав виділятись дрібнокристалічний осад, який відфільтровували, промивали діетиловим етером та сушили над $CaCl_2$. Вихід 70-75%.

Розраховано для $C_{20}H_{27}AgN_7O_8S_2$: C, 36.10; H, 4.09; Ag, 16.21; N, 14.73; S, 9.64 %. Знайдено: C, 36.15; H, 4.18; Ag, 16.28; N, 14.77; S, 9.69 %.

Розраховано для $C_{40}H_{59}AgN_7O_8S_2$: C, 51.22; H, 6.34; Ag, 11.50; N, 10.45; S, 6.84 %. Знайдено: C, 51.28; H, 6.38; Ag, 11.43; N, 10.40; S, 6.80 %.

Розраховано для $C_{20}H_{27}AgN_3O_6S_2$: C, 41.60; H, 4.71; Ag, 18.68; N, 7.28; S, 11.11 %. Знайдено: C, 41.68; H, 4.77; Ag, 18.61; N, 7.25; S, 11.10 %.

Загальна методика одержання комплексів складу **$[M(HL^{10,11,12})Cl_2(H_2O)_2]$** та **$[M(HL^{10\text{-}12})_2(H_2O)_2]Cl$** (де M = Ru(III), Rh(III)).

Наважку $RuCl_3 \cdot H_2O$ або $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.0001 моль, маси речовин наведено в табл. 2.3) розчиняли в 5 мл 2н HCl при нагріванні до 40-50°C та 5 мл ізопропанолу. До отриманого розчину додавали по краплях 10 мл гарячого розчину тіоаміду H_2L^{10}–H_2L^{12} (0.0001 або 0.0002 моль в ізопропанолі, табл. 2.3) при постійному перемішуванні та нагріванні до 50-70°C. Після повного додавання ліганду, суміш нагрівали впродовж 25-35 хв, в результаті чого розчин набув темно-коричневого кольору. Через 2-3 доби

почав виділятися темно-коричневий (наближений до чорного кольору у випадку комплексу рутенію) осад, який відфільтровували та сушили у вакуум-ексикаторі над $CaCl_2$. Вихід 65-80%.

Дані елементного аналізу для комплексів складу $[Ru(HL^{10})Cl_2(H_2O)_2]$ (**62**), $[Rh(HL^{10})Cl_2(H_2O)_2]$ (**63**) та $[Ru(HL^{10})_2(H_2O)_2]Cl$ (**64**), $[Rh(HL^{10})_2(H_2O)_2]Cl$ (**65**): Розраховано для $C_{10}H_{16}Cl_2N_3O_5RuS$: C, 25.98; H, 3.49; Cl, 15.34; N, 9.09; S, 6.94. Знайдено: C, 25.88; H, 3.55; Cl, 15.25; N, 9.00; S, 6.81%.

Розраховано для $C_{10}H_{16}Cl_2N_3O_5RhS$: C, 25.88; H, 3.47; Cl, 15.28; N, 9.05; S, 6.91. Знайдено: C, 25.72; H, 3.50; Cl, 15.10; N, 9.00; S, 6.80 %.

Розраховано для $C_{20}H_{28}ClN_6O_8RuS_2$: C, 35.27; H, 4.14; Cl, 5.21; N, 12.34; S, 9.42. Знайдено: C, 35.33; H, 4.18; Cl, 5.10; N, 12.22; S, 9.38 %.

Розраховано для $C_{20}H_{28}ClN_6O_8RhS_2$: C, 35.17; H, 4.13; Cl, 5.19; N, 12.31; S, 9.39. Знайдено: C, 35.21; H, 4.17; Cl, 5.10; N, 12.23; S, 9.31 %.

Дані елементного аналізу для комплексів складу $[Ru(HL^{11})Cl_2(H_2O)_2]$ (**66**), $[Rh(HL^{11})Cl_2(H_2O)_2]$ (**67**) та $[Ru(HL^{11})_2(H_2O)_2]Cl$ (**68**), $[Rh(HL^{11})_2(H_2O)_2]Cl$ (**69**): Розраховано для $C_{20}H_{32}Cl_2N_3O_5RuS$: C, 40.13; H, 5.39; Cl, 11.85; N, 7.02; S, 5.36. Знайдено: C, 40.00; H, 5.45; Cl, 11.73; N, 7.00; S, 5.31 %.

Розраховано для $C_{20}H_{32}Cl_2N_3O_5RhS$: C, 40.01; H, 5.37; Cl, 11.81; N, 7.00; S, 5.34. Знайдено: C, 40.11; H, 5.42; Cl, 11.77; N, 6.85; S, 5.30 %.

Розраховано для $C_{40}H_{60}ClN_6O_8RuS_2$: C, 50.38; H, 6.34; Cl, 3.72; N, 8.81; S, 6.73. Знайдено: C, 50.33; H, 6.28; Cl, 3.61; N, 8.77; S, 6.65 %.

Розраховано для $C_{40}H_{60}ClN_6O_8RhS_2$: C, 50.28; H, 6.33; Cl, 3.71; N, 8.80; S, 6.71. Знайдено: C, 50.33; H, 6.30; Cl, 3.68; N, 8.82; S, 6.65 %.

Дані елементного аналізу для комплексів складу $[Ru(HL^{12})Cl_2(H_2O)_2]$ (**70**), $[Rh(HL^{12})Cl_2(H_2O)_2]$ (**71**) та $[Ru(HL^{12})_2(H_2O)_2]Cl$ (**72**), $[Rh(HL^{12})_2(H_2O)_2]Cl$ (**73**): Розраховано для $C_{10}H_{16}Cl_2NO_4RuS$: C, 28.71; H, 3.86; Cl, 16.95; N, 3.35; S, 7.67. Знайдено: C, 28.65; H, 3.88; Cl, 16.88; N, 3.30; S, 7.60 %.

Розраховано для $C_{10}H_{16}Cl_2NO_4RhS$: C, 28.59; H, 3.84; Cl, 16.88; N, 3.33; S, 7.63. Знайдено: C, 28.45; H, 3.87; Cl, 16.78; N, 3.30; S, 7.58 %.

Розраховано для $C_{20}H_{28}ClN_2O_6RuS_2$: C, 40.50; H, 4.76; Cl, 5.98; N, 4.72; S, 10.81. Знайдено: C, 40.40; H, 4.72; Cl, 5.81; N, 4.62; S, 10.65 %.

Розраховано для $C_{20}H_{28}ClN_2O_6RhS_2$: C, 40.38; H, 4.74; Cl, 5.96; N, 4.71; S, 10.78. Знайдено: C, 40.25; H, 4.78; Cl, 5.89; N, 4.63; S, 10.70 %.

Комплекси складу $[M(HL^{10-12})_2(H_2O)Cl]$ (74-79), де M = Ru(III), Rh(III), отримували за наведеною вище методикою, розчиняючи вихідні солі $RuCl_3 \cdot H_2O$ або $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.0011 моль, маси речовин наведено в табл. 2.3) в 5 мл 4н HCl при нагріванні до 40-50°C та 5 мл ізопропанолу. Вихід 65-75 %.

Таблиця 2.3 – Умови синтезу комплексних сполук Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10} – H_2L^{12}

Сполука	Наважка солі металу, г	Наважка ліганду, г	Температура синтезу, °C та час нагрівання, хв.	Вихід, %
$[Ru(HL^{10-12})Cl_2(H_2O)_2]$	0.045	0.051 / 0.078 / 0.042	50°C (25 хв)	65
$[Rh(HL^{10-12})Cl_2(H_2O)_2]$	0.053		70°C (35 хв)	75
$[Ru(HL^{10-12})_2(H_2O)_2]Cl$	0.045	0.102 / 0.157 / 0.085	50°C (25 хв)	75
$[Rh(HL^{10-12})_2(H_2O)_2]Cl$	0.053		65°C (45 хв)	80
$[Ru(HL^{10-12})_2(H_2O)Cl]$	0.045	0.102 / 0.157 / 0.085	50°C (25 хв)	65
$[Rh(HL^{10-12})_2(H_2O)Cl]$	0.053		65°C (45 хв)	75
$[Ru(HL^{10-12})(PPh_3)_2]Cl$	0.192	0.051 / 0.078 / 0.042	40°C (55 хв)	73-75
$K[Pd(HL^{10-12})Cl_2]$	0.036	0.051 / 0.078 / 0.042	40°C (65 хв)	63-70
$[Pd(HL^{10-12})_2]$	0.036	0.102 / 0.157 / 0.085	40°C (75 хв)	70-80

Розраховано для $C_{20}H_{26}ClN_6O_7RuS_2$: C, 36.23; H, 3.95; Cl, 5.35; N, 12.67; S, 9.67. Знайдено: C, 36.11; H, 3.90; Cl, 5.23; N, 12.55; S, 9.58 %.

Розраховано для $C_{20}H_{26}ClN_6O_7RhS_2$: C, 36.13; H, 3.94; Cl, 5.33; N, 12.64; S, 9.64. Знайдено: C, 36.08; H, 3.90; Cl, 5.22; N, 12.58; S, 9.55 %.

Розраховано для $C_{40}H_{58}ClN_6O_7RuS_2$: C, 51.35; H, 6.25; Cl, 3.79; N, 8.98; S, 6.85. Знайдено: C, 51.28; H, 6.22; Cl, 3.67; N, 8.88; S, 6.75 %.

Розраховано для $C_{40}H_{58}ClN_6O_7RhS_2$: C, 51.25; H, 6.24; Cl, 3.78; N, 8.97; S, 6.84. Знайдено: C, 51.20; H, 6.20; Cl, 3.70; N, 8.87; S, 6.70 %.

Розраховано для $C_{20}H_{26}ClN_2O_5RuS_2$: C, 41.77; H, 4.56; Cl, 6.16; N, 4.87; S, 11.15. Знайдено: C, 41.60; H, 4.50; Cl, 6.00; N, 4.77; S, 11.00 %.

Розраховано для $C_{20}H_{26}ClN_2O_5RhS_2$: C, 41.64; H, 4.54; Cl, 6.15; N, 4.86; S, 11.12. Знайдено: C, 41.58; H, 4.55; Cl, 6.08; N, 4.73; S, 11.09 %.

Комплекси складу [Ru(HL$^{10\text{-}12}$)(PPh$_3$)$_2$]Cl (**80-82**) отримували за наступною методикою: наважку [Ru(PPh$_3$)$_3$Cl]Cl (0.0001 моль, 0.192 г) розчиняли в 5 мл хлороформу та 5 мл ізопропанолу. До отриманого прозорого розчину додавали по краплях розчин тіоаміду H_2L^1–H_2L^3 (0.0001 моль, табл. 2.3) при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Суміш перемішували впродовж 35 хв, після чого розчин помірно нагрівали (40°C) та продовжували перемішувати ще впродовж 20 хв. Прозорий розчин темно-бурого кольору залишали в темному місці. Через 3 доби почав виділятись дрібнокристалічний осад, який відфільтровували, промивали діетиловим етером та сушили над $CaCl_2$. Вихід 73-75%.

Розраховано для $C_{46}H_{42}ClN_3O_3P_2RuS$: C, 60.36; H, 4.62; Cl, 3.87; N, 4.59; S, 3.50. Знайдено: C, 60.03; H, 4.68; Cl, 3.72; N, 4.51; S, 3.40 %.

Розраховано для $C_{56}H_{58}ClN_3O_3P_2RuS$: C, 63.96; H, 5.56; Cl, 3.37; N, 4.00; S, 3.05. Знайдено: C, 63.89; H, 5.50; Cl, 3.25; N, 3.90; S, 2.88 %.

Розраховано для $C_{46}H_{42}ClNO_2P_2RuS$: C, 63.41; H, 4.86; Cl, 4.07; N, 1.61; S, 3.68. Знайдено: C, 63.32; H, 4.95; Cl, 3.93; N, 1.70; S, 3.58 %.

Комплекси складу K[Pd(HL$^{10\text{-}12}$)Cl$_2$] (**83-85**) отримували за наступною методикою: до розчину $PdCl_2$ (0.036 г, 0.0001 моль) в 5 мл 4н HCl та 5 мл C_2H_5OH додавали 0.015 г (0.0002 моль) KCl при постійному перемішуванні. До отриманого прозорого помаранчевого розчину додавали по краплях розчин тіоаміду H_2L^{10}–H_2L^{12} (0.0001 моль, табл. 2.3) в ізопропанолі при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Отриману суміш продовжували перемішувати при помірному нагріванні (40 °C) впродовж 55 хв. Прозорий коричневий розчин залишали в темному місці. Через 5 діб виділявся дрібнокристалічний осад, який відфільтровували, промивали діетиловим етером та сушили над $CaCl_2$. Вихід 63-70%.

Розраховано для $C_{10}H_{12}Cl_2KN_3O_3PdS$: C, 25.52; H, 2.57; Cl, 15.06; K, 8.31; N, 8.93; S, 6.81. Знайдено: C, 25.41; H, 2.63; Cl, 14.95; K, 8.22; N, 8.87; S, 6.70 %.

Розраховано для $C_{20}H_{28}Cl_2KN_3O_3PdS$: C, 39.58; H, 4.65; Cl, 11.68; K, 6.44; N, 6.92; S, 5.28. Знайдено: C, 39.42; H, 4.70; Cl, 11.42; K, 6.48; N, 6.82; S, 5.10 %.

Розраховано для $C_{10}H_{12}Cl_2KNO_2PdS$: C, 28.15; H, 2.83; Cl, 16.62; K, 9.16; N, 3.28; S, 7.51. Знайдено: C, 28.02; H, 2.85; Cl, 16.55; K, 9.10; N, 3.18; S, 7.42 %.

Комплекси складу $[Pd(HL^{10\text{-}12})_2]$ (86-88) отримували за наступною методикою: до розчину $PdCl_2$ (0.036 г, 0.0001 моль) в 5 мл 4н HCl та 5 мл C_2H_5OH додавали по краплях розчин тіоаміду H_2L^{10}–H_2L^{12} (0.0002 моль, табл. 2.3) в ізопропанолі при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Отриману суміш продовжували перемішувати при помірному нагріванні (40 °C) впродовж 55 хв. Прозорий буро-червоний розчин залишали в темному місці. Через 2 доби виділявся дрібнокристалічний осад, який відфільтровували, промивали діетиловим етером та сушили над $CaCl_2$. Вихід 70-80%. Розраховано для $C_{20}H_{24}N_6O_6PdS_2$: C, 39.06; H, 3.93; N, 13.67; S, 10.43. Знайдено: C, 39.12; H, 3.95; N, 13.55; S, 10.35 %.

Розраховано для $C_{40}H_{56}N_6O_6PdS_2$: C, 54.14; H, 6.36; N, 9.47; S, 7.23. Знайдено: C, 54.00; H, 6.38; N, 9.50; S, 7.15 %.

Розраховано для $C_{20}H_{24}N_2O_4PdS_2$: C, 45.58; H, 4.59; N, 5.32; S, 12.17. Знайдено: C, 45.43; H, 4.62; N, 5.28; S, 12.05 %.

2.6. Висновок до розділу 2.

Розроблено методики синтезу та синтезовано 88 нових кооординаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з бі- та полідентатними алілтіоамідами $HL^{1\text{-}9}$ і H_2L^{10}-H_2L^{12}. Наведено дані елементного аналізу для всіх синтезованих сполук, а також температуру розкладу для усіх π-комплексів. Охарактеризовано основні фізико-хімічні методи дослідження синтезованих координаційних сполук: елементний аналіз, електронні спектри поглинання, ІЧ-спектроскопія, ядерний магнітний резонанс на ядрах ^1H, MALDI-TOF мас-спектрометрія та біологічні методи: метод електрофорезу в агарозному гелі, молекулярний докінг та молекулярна динаміка.

РОЗДІЛ 3

n,π-ХЕЛАТНІ КОМПЛЕКСИ Pd(II) ТА Pt(II) НА ОСНОВІ БІДЕНТАТНИХ N-АЛІЛЗАМІЩЕНИХ ТІОСЕЧОВИН HL^1-HL^9

В розділі 1 показано, що похідні тіосечовини є перспективними лігандами в координаційній хімії, оскільки комплекси перехідних металів на їх основі отримали широке практичне застосування в різних галузях науки та техніки, зокрема в медицині завдяки їх протипухлинним, протигрибковим, антибактеріальним, противірусним та іншим властивостям. Для розробки клінічно ефективних протипухлинних препаратів було розроблено, синтезовано та випробувано велику кількість координаційних сполук платинових металів. Незважаючи на це, синтез нових сполук Pd(II) та Pt(II) залишається актуальним і до сьогодні, про що свідчать численні публікації за останні 5 років [114-118].

В синтетичному аспекті, використані в роботі N-алілзаміщені тіосечовини **HL^1-HL^9** цікаві як амбідентатні ліганди, в яких взаємне розміщення N,S-нуклеофільних центрів електронодонорної групи -NH-(C=S) або замісників до алільного фрагмента створює передумови для формування стійких 6-членних хелатних металоциклів із утворенням π-зв'язку з іонами Pd^{2+} і Pt^{2+}, які належать до м'який кислот Льюіса. Такого типу координаційні сполуки застосовуються в ролі металокомплексних каталізаторів гідрування, ізомеризації, окиснення та полімеризації олефінів [119], в реакціях Сузукі-Міяра [120, 121], Хека [122] та ін., які знайшли своє використання в препаративній органічній хімії. Проте, як показали літературні дані, біологічна активність їх майже не досліджена. Лише в роботі [123] показана можливість використання n-π хелатного комплексу Pt^{2+} з антрацен-вмісними лігандами (*E*-2-[1-(9-антрил)-3-оксо-3-проп-2-енілпіридином] та *E*-1-(9-антрил)-3-(2-піридил)-2-пропеноном) в якості потенційного цитотоксичного препарату. За будовою координаційного поліедру, такі сполуки схожі до цисплатину, а тому і механізм їх дії, як показали експериментальні дані, представлені в даній роботі та в ряді попередніх робіт [52, Додаток А], є схожим, що передбачає їх протипухлинну активність. З другого боку,

синтезовані нами комплекси мають можливість подолати резистентність ракових клітин до їх дії за рахунок координованих до центрального іону металу N-алілзаміщених тіосечовин. Адже відомо, що одна з причин набутої або природної резистентності ракових клітин до цисплатину пов'язана з підвищеним цитоплазматичним рівнем тіоловмісних речовин: трипептид глутатіону і металотіонеїдів. Ці речовини багаті на вміст сірки амінокислот цистеїну та метіоніну. Іони Pd^{2+} та Pt^{2+} є "м'якими" кислотами Льюїса, і тому мають високу спорідненість до "м'яких" атомів сірки. Платинові комплекси охоче реагують з глутатіоном і металотіонеїнами в цитоплазмі з утворенням стабільних сполук. Це призводить до відсутності цитотоксичності, оскільки комплекси Pt(II) втрачають свою активність і не можуть досягти молекул ДНК [124] (рис. 3.1 *а*).

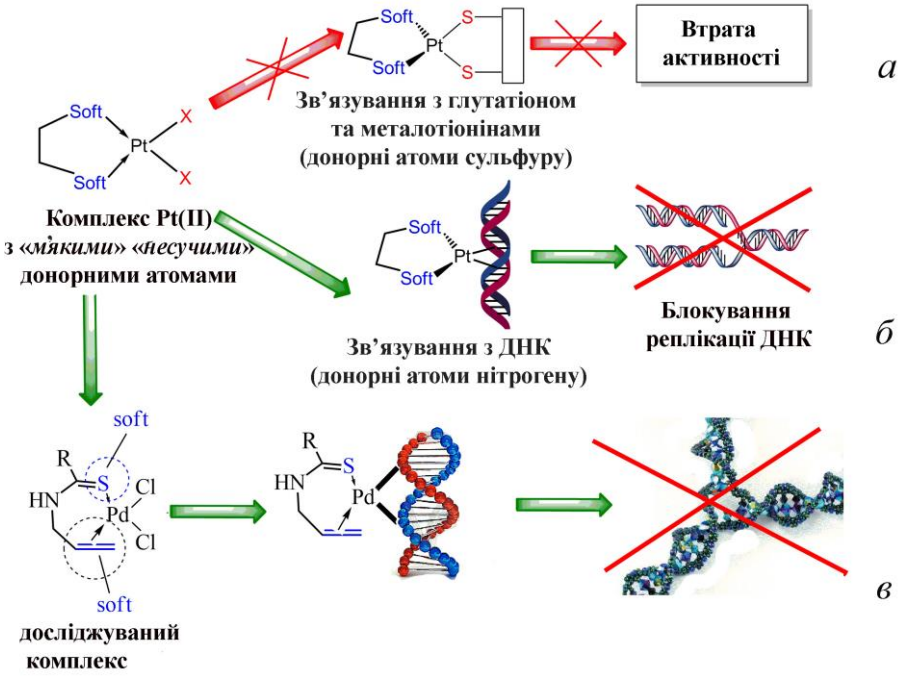


Рисунок 3.1 – Схема ефекту "антисимбіозу" у *транс*-впливі Пірсона

Тому основною нашою ідеєю при синтезі n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) було використати хелатуючі ліганди, що містять в своєму складі «м'які» (за класифікацією Пірсона) донорні атоми (S тіосечовинної групи та подвійний C=C зв'язок алільного фрагменту), які б мали високий рівень *транс*-впливу як "ліганди-носії". Тобто ми застосували молекулярний ефект "антисимбіозу" у транс-впливі, який описав Пірсон ще у 1973 році [125].

Згідно з цим принципом, коли м'яка основа приєднується до м'якої кислоти Льюїса, вона може знизити спорідненість цієї кислоти до іншої «м'якої» основи: два «м'яких ліганди» у взаємній транспозиції матимуть дестабілізуючий ефект один на одного при приєднанні до атомів металу. В результаті цього може знизитись спорідненість таких комплексів до "м'яких" атомів сульфуру тіоловмісних речовин, що, як наслідок, запобігатиме їх зв'язуванню з тіоловмісними речовинами (рис. 3.1 *а*) в цитоплазмі крові та дозволить їм досягти ДНК - основної фармацевтичної мішені (рис. 3.1 *б, в*). Тому π-комплекси Pd(II), Pt(II) на основі N-алілзаміщених тіосечовин синтезовані нами як потенційні об’єкти медицини з протипухлинною активністю. Є лише кілька звітів, що стосуються π-комплексів як об'єктів пошуку нових протиракових агентів, що робить їх майже новими, і, як показали попередні дані [53], ефективними субстратами для дослідження в цьому напрямку. Тому в даній роботі показано не тільки їх протипухлинний ефект, але і зроблено порівняння даних з ефектом цисплатину в аналогічних умовах дослідження (див. розділ 5).

3.1. Синтез та особливості будови n,π-хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1–HL^9

В роботі отримано 53 (з яких 49 синтезовано вперше) n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) загального складу **$[M(HL^{1-9})X_2]\cdot nH_2O$** (де M = Pd^{2+}, Pt^{2+}; X = Cl^-, Br^-, I^-, n = 0-2) реакцією $PdCl_2$ або $[MCl_4]^{2-}$ з N-алілзаміщеними тіосечовинами **HL^1-HL^9** в присутності HCl або KBr/KI за загалною схемою 3.1. Будову усіх сполук наведено в табл. 3.1. Слід відмітити, що n,π-хелатні комплекси з бромід- та йодид аніонами в координаційній сфері отримано нами вперше і в літературі такі сполуки невідомі. Причиною розширення природи галогенів в координаційній сфері іонів Pd(II) і Pt(II) є міркування про те, що це може повплинути на швидкість їх взаємодії з ДНК, а отже і на біологічну активність в цілому.

Взаємодія заміщених тіоамідів **HL^1-HL^9** з іонами $[PdCl_4]^{2-}$ і $[PtCl_4]^{2-}$ або $PdCl_2$ при співвідношенні M:L = 1:1 призводить до утворення π-комплексів

складу **[M(HL$^{1-9}$)Cl$_2$]·nH$_2$O**. Згідно з ефектом «антисимбіозу в *транс*-впливі» Пірсона [125], утворення координаційних зв'язків з «м'якими» атомами сірки в порівнянні з алільною групою є менш вигідним, що не дозволяє в подальшому заміщувати «жорсткі» іони хлору в оточенні металу на атоми інших молекул ліганду, і таким чином, не сприяє виділенню в твердому стані комплексів у співвідношенні M: L = 1:2. Отже, незалежно від співвідношення вихідних компонентів, взаємодія HL$^{1-9}$ з іонами платинових металів призводить до утворення комплексів лише у співвідношенні M:L = 1:1, що обумовлено сильним "*транс*-ефектом" аллільного фрагмента.

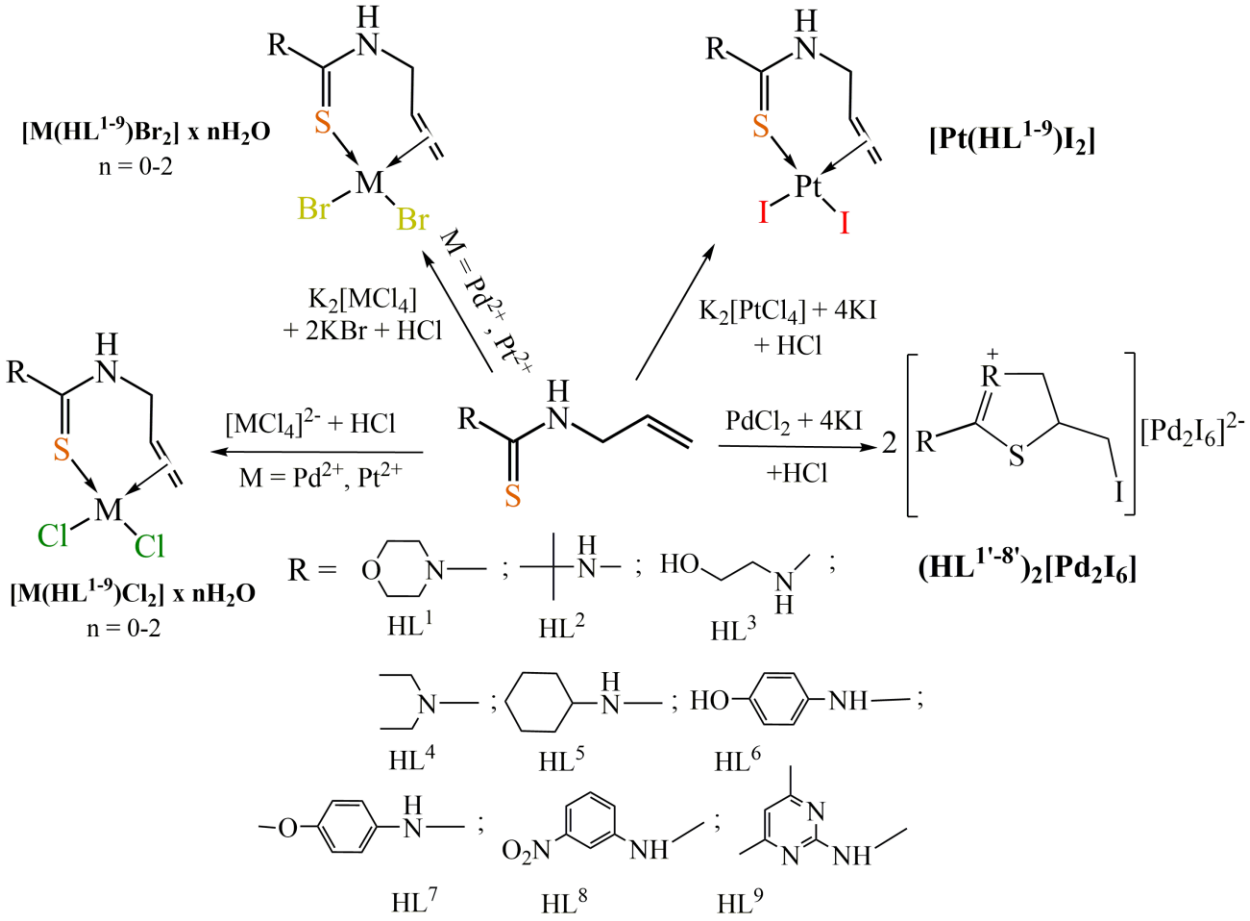


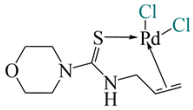
Схема 3.1 – Загальна схема синтезу n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) з заміщеними тіосечовинами **HL^1-HL^9**

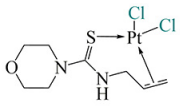
Зміна хлоридних аніонів у координаційній сфері металу на бромідні та йодидні аніони досягалася взаємодією $[PdCl_4]^{2-}$ та $[PtCl_4]^{2-}$ з двократним надлишком KBr або KI та подальшою взаємодією з тіосечовиною **HL$^{1-9}$** при співвідношенні M:L = 1:1 (схема 3.1). В результаті було отримано ряд

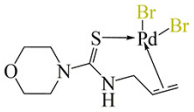
комплексів загального складу **[M(HL$^{1-9}$)Br$_2$]·nH$_2$O** та **[Pt(HL$^{1-9}$)I$_2$]**. Такі комплекси отримані нами вперше. Пошук в базі даних Reaxis показав, що аналогічних комплексів в літературі не існує.

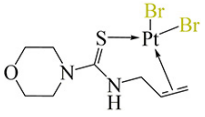
Таблиця 3.1 – Схематична будова n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II)

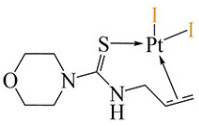
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL^1

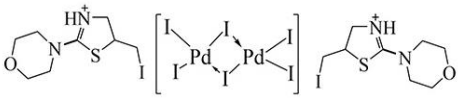

(1)


(2)

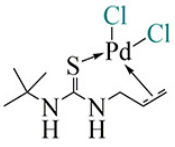

(3)

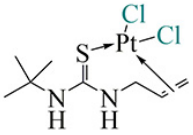

(4)

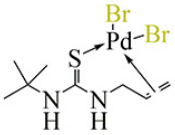

(5)

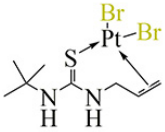

(6)

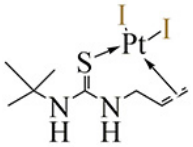
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL^2

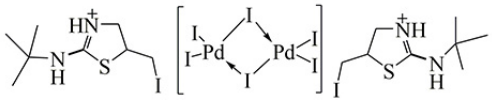

(7)


(8)

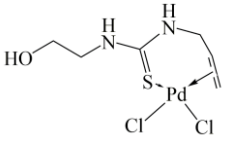

(9)

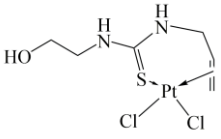

(10)

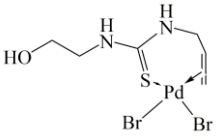

(11)

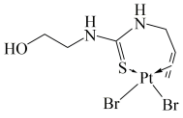

(12)

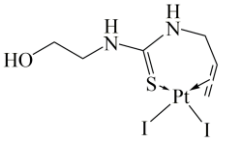
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL^3

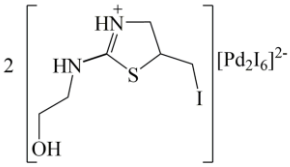

·2H$_2$O (13)


2H$_2$O (14)

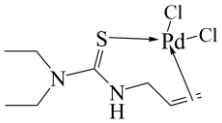

2H$_2$O (15)

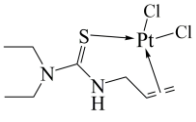

2H$_2$O (16)

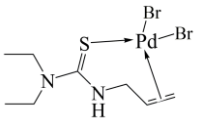

(17)

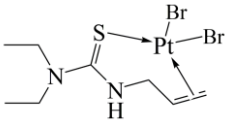

(18)

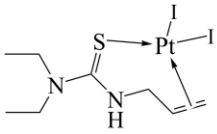
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL^4

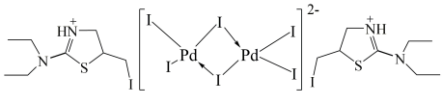

(19)


(20)

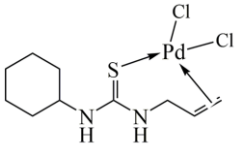

(21)

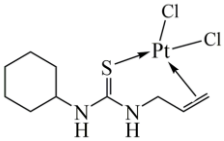

(22)

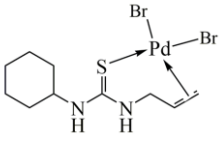

(23)


(24)

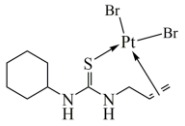
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL^5

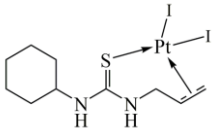

(25)

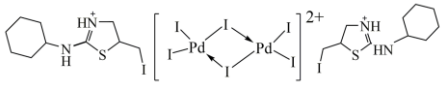

(26)


(27)

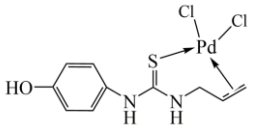
Таблиця 3.1 (продовження)

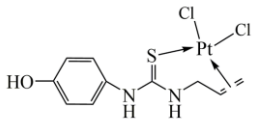

(28)

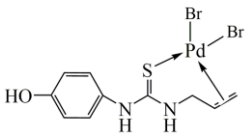

(29)

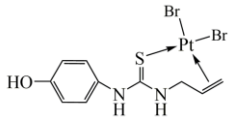

(30)

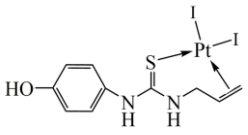
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL[6]

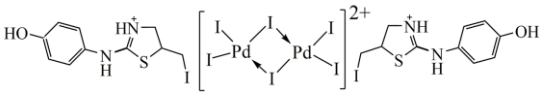

(31)


(32)

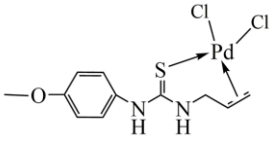

(33)

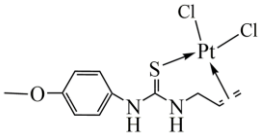

(34)

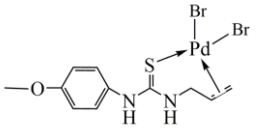

(35)

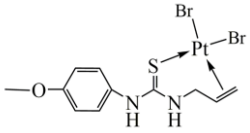

(36)

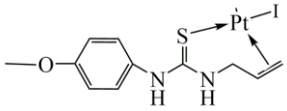
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL[7]

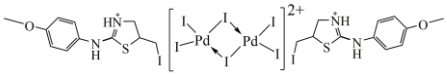

(37)


(38)

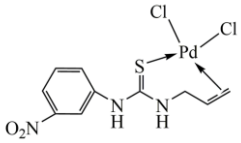

(39)

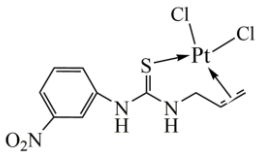

(40)

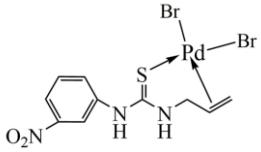

(41)

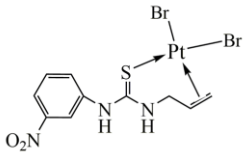

(42)

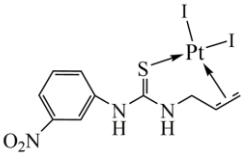
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL[8]

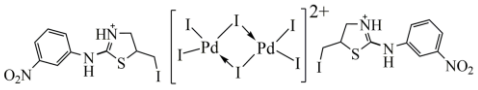

(43)


(44)

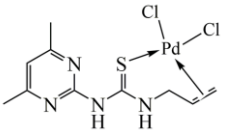

(45)

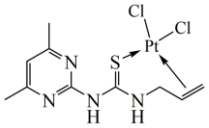

(46)

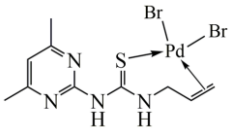

(47)

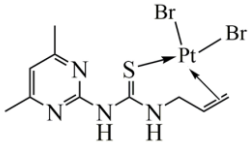

(48)

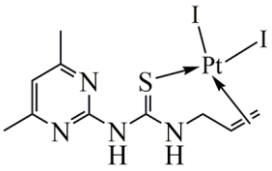
π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL[9]


(49)


(50)


(51)


(52)


(53)

На жаль, в подібних умовах отримати π-комплекси Pd(II) з йодид-аніонами в координаційному оточенні було неможливо, оскільки введення йодистого калію в реакційне середовище призводить до формування

гетероциклу 5-йодометил-4,5-дигідро-1,3-тіазолу, який, в подальшому, утворює іонний асоціат з іонами $[Pd_2I_6]^{2-}$ загального складу **$(HL^{1'\text{-}8'})_2[Pd_2I_6]$**, що формуються із середовища синтезу (схема 3.1). Таку структуру було встановлено методом РСА (рис. 3.3), хоча вона з легкістю ідентифікується і методом ЯМР $^1H/^{13}C$ (рис. 3.16). Оскільки при цьому відбувається окисно-відновна реакція, в результаті якої виділяється металічний паладій з реакційної суміші, то можна припустити, що іони Pd(II) окислюють йодид аніони до йоду (I_2), який, як відомо, здатний сприяти йодоциклізації похідних аллілтіосечовини [126].

Незважаючи на те, що структури синтезованих сполук можуть бути визначені на основі спектральних даних ЯМР ^1H, (*див. далі*), точний аналіз структури був необхідний для правильної характеристики отриманих комплексів та пояснень взаємозв'язків структура – активність. Тому молекулярну структуру комплексів, для яких було вирощено кристали, додатково вивчали методом РСА. Загалом, було досліджено 14 структур. В таблиці 3.2 наведено для прикладу кристалографічні дані для серії комплексів, що містять хлорид-, бромід- та йодид-аніони у внутрішній координаційній сфері комплексів.

Таблиця 3.2 − Кристалографічні дані та основні параметри уточнення для комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі HL^3 **(13**–**17**)

Сполуки	**$[Pd(HL^3)Cl_2]\cdot 2H_2O$** (13)	**$[Pt(HL^3)Cl_2]\cdot 2H_2O$** (14)	**$[Pd(HL^3)Br_2]\cdot 2H_2O$** (15)	**$[Pt(HL^3)Br_2]\cdot 2H_2O$** (16)	**$[Pt(HL^3)I_2]$** (17)
Брутто-формула	$C_6H_{12}N_2OSPdCl_2\cdot 2H_2O$	$C_6H_{12}N_2OSPtCl_2\cdot 2H_2O$	$C_6H_{12}N_2OSPdBr_2\cdot 2H_2O$	$C_6H_{12}N_2OSPtBr_2\cdot 2H_2O$	$C_6H_{12}N_2OSPtI_2$
Молекулярна маса (g/mol)	373.57	462.26	462.49	551.18	609.13
Сингонія, просторова група	Триклинна, $P\bar{1}$				Моноклинна, $P2_1/n$
Параметри елементарної комірки, Å, deg.					
a (Å)	7.9020(12)	7.8673(11)	7.9854(5)	7.934(3)	10.0039(2)
b (Å)	8.6764(12)	8.7164(14)	8.8065(6)	8.832(3)	10.4858(2)
c (Å)	10.2770(17)	10.370(3)	10.5350(6)	10.595(3)	12.7128(2)
α (°)	105.773(4)	106.365(9)	105.411(3)	106.04(2)	90
β (°)	108.071(5)	107.599(9)	107.801(3)	107.43(3)	111.8548(10)
γ (°)	103.289(5)	103.395(8)	103.058(3)	103.03(3)	90
Об'єм комірки, *V* (Å^3)	605.42(16)	610.1(2)	640.81(7)	641.1(4)	1237.72(4)
Обчислена	2				4

Сполуки	$[Pd(HL^3)Cl_2]\cdot 2H_2O$ (13)	$[Pt(HL^3)Cl_2]\cdot 2H_2O$ (14)	$[Pd(HL^3)Br_2]\cdot 2H_2O$ (15)	$[Pt(HL^3)Br_2]\cdot 2H_2O$ (16)	$[Pt(HL^3)I_2]$ (17)
густина, Z					
ρ_{calc}/g cm^{-3}	2.049	2.516	2.397	2.855	3.269
Коефіцієнт поглинання μ (mm^{-1})	2.135	12.098	7.836	9.359	16.463
Кінцевий R індекс R_1 [$I > 2\sigma(I)$][1]	0.0199	0.0251	0.0164	0.0302	0.0425
Індекс R_1 (всі дані)	0.0234	0.0318	0.0210	0.0518	0.0492
wR_2 [$I > 2\sigma(I)$][1]	0.0478	0.0525	0.0371	0.0531	0.0724
wR_2 (всі дані)[1]	0.0498	0.0549	0.0381	0.0558	0.0740
$\Delta\rho_{max,min}$ ($e^-/Å^3$)	0.50; –0.42	1.89, –1.17	0.37, –0.51	1.40, –1.04	1.69, –1.91
Номер сполуки в ККБД*	2038988	2038989	2038992	2038991	2038990

[1] $R_1 = \sum||F_o| - |F_c||/\sum|F_o|$; $wR_2 = [\sum[w\ (F_o^2 - F_c^2)^2]/\sum[w(F_o^2)^2]]^{1/2}$, $w = 1/[\sigma^2 F_o^2 + (A\cdot P)^2 + (B\cdot P)]$, та $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; A, B – відповідні вагові коефіцієнти; *ККБД – Кембриджська кристалографічна база даних

Аналіз даних табл. 3.2 свідчить про те, що об'єм елементарної комірки збільшується із збільшенням атомних радіусів галогену. Комплекси **13**–**17** є ізоструктурними та кристалізуються в триклинній просторовій групі $P\bar{1}$ з двома молекулами комплексу в елементарній комірці (табл. 3.2, рис. 3.2 *а*).

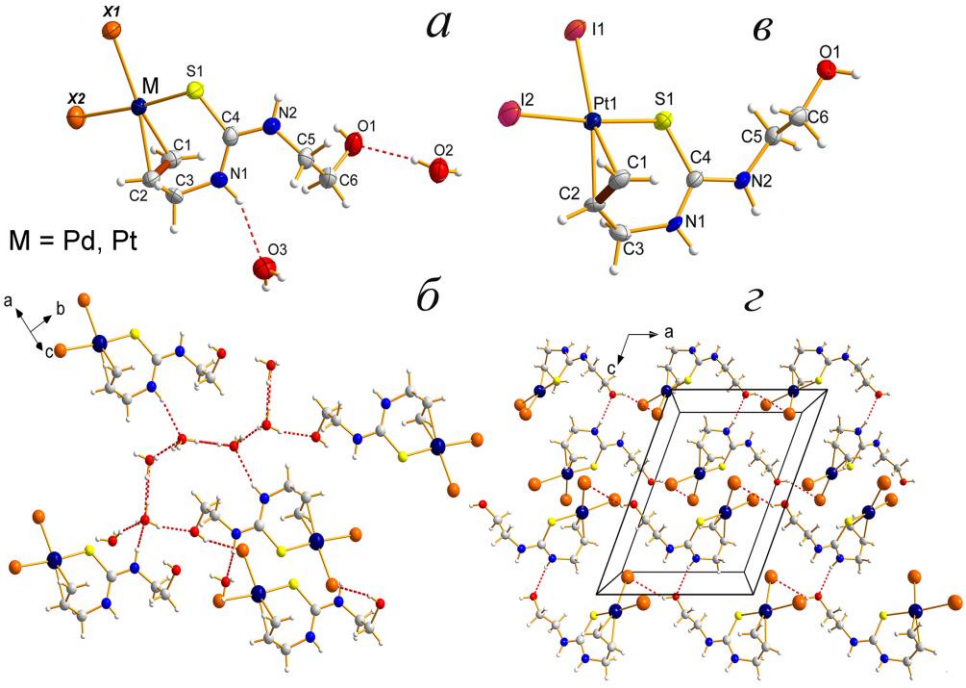


Рисунок 3.2 - Молекулярна структура комплексів **13**–**16** (*а*), **17** (*в*), взаємозв'язки в елементарній комірці КС **13**–**16** (*б*) та схематичний вигляд упаковки в моноклінній структурі **17** (*г*) (теплові еліпсоїди представлені з 50/30% ймовірності в КС **13**–**16** /**17**; Жирний зв'язок між атомами C1 і C2 слід розглядати як подвійний зв'язок).

Кожна елементарна комірка містить чотири співкристалізовані невпорядковані молекули води, з'єднані з основною молекулою комплексу системою водневих зв'язків (рис. 3.2 *б*). Окрім того, присутні водневі зв'язки O1–H1…X1 (X = Cl, Br), які з'єднують молекули комплексів у нескінченні шари по типу "Голова до хвоста".

Комплекс **[Pt(HL^3)I$_2$] (17)** кристалізується в моноклінній просторовій групі $P2_1/n$ (табл. 3.2) з чотирма молекулами комплексу на одиницю елементарної комірки (рис. 3.2 *г*). Молекулярна структура комплексу **17** нагадує структуру його хлоридних та бромідних аналогів з відмінністю в орієнтації ліганду. У кристалічній структурі КС **17** відсутня співкристалізована вода, але він містить міжмолекулярні водневі зв'язки N1–H1…O1 та O1–H1A…I1 (рис. 3.2 *г*). Можна припустити, що кристалізація комплексу **17** у вищій симетрії (яка, можливо, спричинена більшим радіусом йодидних аніонів) дещо впливає на таку відмінність у будові. При цьому, слід зазначити відносну рідкість π-комплексів на основі PtI_2: існують лише дві сполуки [PtI_2{$S(CH_2SiMe_2CH\ CH_2)_2$}] та [PtI_2{$S[(CH_2)nCR{=}CR_2]_2$}] [127, 128], будова яких близька до представлених структур. Факт відсутності аналога $Pd(HL)I_2$ також не дивний, враховуючи відсутність π-комплексів на основі PdI_2 у структурній базі даних.

Всі досліджувані сполуки є моноядерними комплексами складу **[M(HL)X$_2$]** (M = Pd, Pt), в яких центральний атом металу знаходиться в плоско-квадратному оточенні гетероатомів S1 тіоамідного угрупування, C1=C2 алільного фрагменту та двох галогенідних аніонів X1/X2 (X = Cl, Br, I). Ретельний аналіз довжин зв'язків та кутів виявив подібні значення для кутів C_1–M–X_1 та C_2–M–X_1 (таблиця 3.3) та зв'язків M–C_1 та M–C_2 (різниця є меншою за 2σ), що як наслідок, дозволяє розглядати бісектрису кута C_1–M–C_2 як зв'язок M–π, а середину подвійного зв'язку C_1–C_2 - як точковий ліганд, що є загальним для багатьох плоско квадратних π-комплексів платини. Сума усередненого значення кута $C_1(C_2)$–M–X_1 і половини кута C_1–M–C_2 становить майже 180° для всіх комплексів, Отже, обговорювана середня точка майже ідеально розташована на уявній осі, утвореній продовженням

зв’язку X_1–M. Подібна особливість структури була характерною і для менш симетричних π-комплексів Pd та Pt, описаних в роботах [52, 53].

Таблиця 3.3 − Основні довжини зв’язків та кутові параметри для комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі HL^3 **(13**–**17**)

Зв'язок	**Довжини зв’язків , Å**				
	$Pd(HL)Cl_2$ (**13**)	$Pt(HL)Cl_2$ (**14**)	$Pd(HL)Br_2$ (**15**)	$Pt(HL)Br_2$ (**16**)	$Pt(HL)I_2$ (**17**)
M–*X*1	2.3452(7)	2.3436(11)	2.4641(3)	2.4576(11)	2.6240(6)
M–*X*2	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)
C2–C3	1.499(3)	1.492(5)	1.493(3)	1.491(10)	1.497(13)
C3–N1	1.457(3)	1.454(5)	1.454(3)	1.455(8)	1.467(11)
C4–N1	1.325(3)	1.322(5)	1.328(3)	1.321(9)	1.323(11)
C4–N2	1.321(3)	1.328(5)	1.322(2)	1.310(8)	1.325(11)
C5–N2	1.460(3)	1.462(5)	1.460(2)	1.442(9)	1.447(12)
C5–C6	1.507(3)	1.508(6)	1.508(3)	1.496(11)	1.478(15)
C6–O1	1.421(3)	1.422(5)	1.421(3)	1.421(9)	1.433(14)
*X*1–*X*2	3.3499(8)	3.3270(14)	3.5090(4)	3.484(2)	3.7232(9)
Кут	**Параметри кутів, °**				
C1–*M*–C2	36.84(10)	38.29(15)	36.54(8)	38.7(3)	37.4(3)
C1–*M*–*X*1	161.22(7)	160.91(12)	161.00(6)	160.5(2)	160.8(3)
C2–*M*–*X*1	161.91(7)	160.80(12)	162.42(5)	160.8(2)	161.8(2)
C1–*M*–*X*2	88.39(7)	87.69(12)	88.80(6)	87.6(2)	90.0(3)
C2–*M*–*X*2	90.34(6)	90.37(12)	90.99(5)	91.05(18)	90.9(2)
C1–*M*–S	95.80(7)	96.69(12)	95.71(6)	96.8(2)	95.1(3)
C2–*M*–S	93.89(6)	94.23(12)	93.74(6)	93.75(19)	94.3(3)
*X*1–*M*–*X*2	91.49(2)	90.73(4)	90.983(10)	90.48(4)	90.53(2)
*X*1–*M*–S	84.07(2)	84.52(4)	84.149(14)	84.65(6)	84.04(5)
*X*2–*M*–S	175.56(2)	175.24(3)	175.123(14)	175.09(6)	174.57(6)

Значення відстаней зв'язку в ліганді, окрім атомів, приєднаних до центрального атома металу, майже однакові (в межах 5σ), незалежно від походження металу або галогену, що може свідчити про невеликий вплив процесу координації на структурну деформацію органічного ліганду. Однак довжина подвійного зв'язку C1–C2 координованого аллільного фрагменту є значно довшою, ніж довжина вільного аллільного подвійного зв’язку C=C. Цікаво, що довжини подвійних зв’язків C1–C2 для комплексів платини помітно більші, ніж для аналогічних КС паладію, незалежно від походження галогенів. Це підтверджує менші відстані зв'язку Pt–C1 та Pt–C2 та більші

значення для кутів C1–Pt–C2 у порівнянні з сполуками, що містять Pd (таблиця 3.3). Коротші зв'язки Pt–C, швидше за все, обумовлені трохи більшим іонним радіусом Pd^{2+} (0.64 Å) порівняно з Pt^{2+} (0.6 Å) у плоско-квадратному координаційному поліедрі [129]. Однак, відповідні зв'язки M–X ідентичні і не зазнають будь-якого подовження, пов'язаного з природою металу. Зв'язки M–X1, які знаходяться на діагоналі до подвійних зв'язків C1–C2, є трохи довшими за зв'язки M–X2, що можна пояснити ймовірним відштовхуванням двох однакових аніонів, які розміщені в одній площині, а також впливом сильного *транс*-ефекту в аллільному фрагменті.

На основі отриманих даних РСА інших 7 структур (рис. 3.3, табл.. 3.4) випливає, що синтезовані π-комплекси **1-53** на основі тіоамідів $\mathbf{HL^1}$-$\mathbf{HL^9}$ мають характерну для іонів Pd^{2+} і Pt^{2+} плоско-квадратну будову координаційного поліедра, при чому координований подвійний C1−C2 зв'язок аллільного фрагменту розміщений перпендикулярно до площини координаційного поліедру центрального атому, що забезпечує максимальне перекривання електронних орбіталей. Центральний іон металу (Pd^{2+} або Pt^{2+}) утворює плоскоквадратний координаційний вузол $M(C{=}C)SX_2$ (де X = Cl, Br, I), сформованим тіосечовинним сульфуром S(1), двома галогенід-йонами Cl(1),Cl(2)/Br(1),Br(2)/I(1),I(2) та подвійним зв'язком C(1)=C(2) алільного фрагменту. Середнє відхилення поліедрів від абсолютно плоскої конфігурації не перевищує 0.0325 Å. Кут між площиною поліедру та лінією C(1)-C(2) зв'язку становить 173-179º. Довжина зв'язку C(4)−S(1) (1.714–1.741(4)Å) вказує на координацію ліганду в тіонній таутомерній формі. Зв'язки M−X(1), M-X(2) (2.321–2.331 Å) в молекулах комплексів є еквівалентними (табл. 3.4). Аналіз кристалічної упаковки (рис. 3.3) свідчить про шарувату структуру комплексу вздовж кристалографічної осі [010] з типом упаковки молекул «голова до хвоста» (КС **9, 12, 31 а, 32**) та «голова до голови» (**КС 25, 26, 31, 49, 50**).

Усі синтезовані π-координаційні сполуки при нагріванні розкладаються при t>215-300°C (розділ 2, табл. 2.2). Вони є розчинними в ацетоні,

ацетонітрилі, піридині, ДМСО, ДМФА, метанолі при нагріванні (комплекси розчиняються в метанолі при кімнатній температурі протягом 3-4 годин).

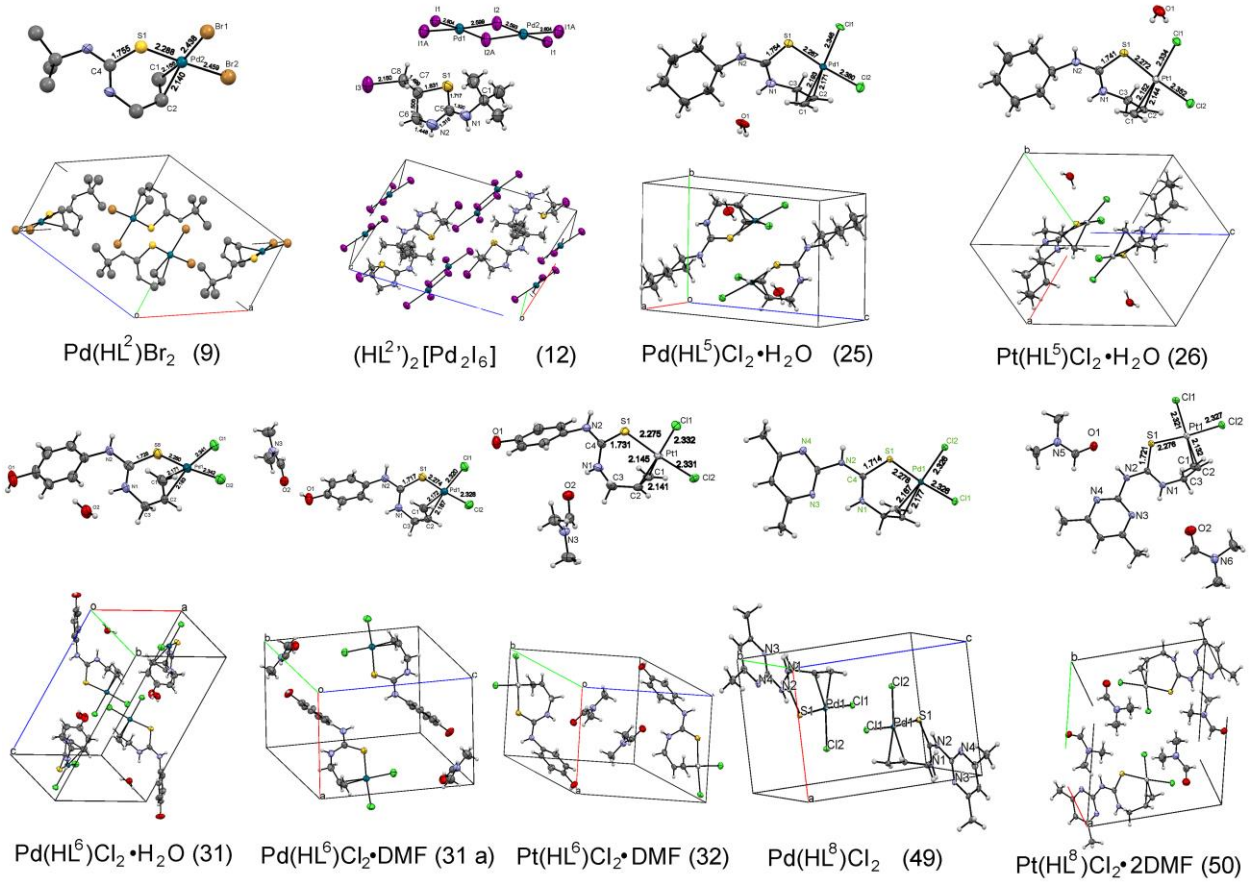


Рисунок 3.3 – Молекулярна структура комплексів **9, 12, 25, 26, 31, 32, 49, 50** та схематичний вигляд упаковки в їх моноклінних структурах

Таблиця 3.4 − Основні довжини зв’язків для комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі **$HL^{2,5,6,9}$**

Зв'язок	**Довжини зв’язків , Å**				
	$Pd(HL^9)Cl_2$ (**49**)	$Pt(HL^9)Cl_2$ 2DMF (**50**)	$Pd(HL^6)Cl_2·H_2O$ (**31**)	$Pd(HL^6)Cl_2·DMF$ (**31 a**)	$Pt(HL^6)Cl_2$ DMF (**32**)
M–*X*1	2.326(1)	2.3213(8)	2.341(2)	2.320(1)	2.322(1)
M–*X*2	2.326(1)	2.3270(7)	2.342(2)	2.328(1)	2.331(1)
M–S	2.278(1)	2.2765(7)	2.280(2)	2.274(1)	2.275(1)
M–C1	2.167(4)	2.132(3)	2.171(7)	2.172(4)	2.145(5)
M–C2	2.177(5)	2.134(3)	2.183(5)	2.187(4)	2.141(6)
C1–C2	1.365(6)	1.391(5)	1.372(9)	1.348(6)	1.382(7)
C2–C3	1.506(5)	1.494(3)	1.490(9)	1.486(7)	1.486(5)
C3–N1	1.453(5)	1.464(3)	1.452(8)	1.460(4)	1.458(5)
C4–N1	1.322(3)	1.316(3)	1.307(8)	1.318(5)	1.320(6)
C4–N2	1.354(5)	1.363(3)	1.327(8)	1.318(4)	1.323(5)
C4–S	1.714(4)	1.721(3)	1.728(6)	1.717(4)	1.731(4)
*X*1–*X*2	3.324(8)	3.287(14)	3.323(2)	3.301(9)	3.311(4)

Таблиця 3.4 (продовження)

Зв'язок	**Довжини зв'язків , Å**				
	$Pd(HL^5)Cl_2 \cdot H_2O$ (**25**)	$Pt(HL^5)Cl_2 \cdot H_2O$ (**26**)	$Pd(HL^2)Br_2$ (**9**)	**Зв'язок**	$(HL^{2'})_2[Pd_2I_6]$ (**12**)
M–*X*1	2.346(6)	2.352(1)	2.449(3)	Pd1–I1	2.6038(8)
M–*X*2	2.380(6)	2.334(2)	2.455(3)	Pd1–I2	2.599(1)
M–S	2.267(6)	2.272(1)	2.293(5)	Pd2–I2	2.5930(8)
M–C1	2.193(2)	2.152(6)	2.166(2)	Pd2–I1A	2.6038(8)
M–C2	2.171(2)	2.144(5)	2.140(3)	Pd1–I1A	2.6038(8)
C1–C2	1.340(3)	1.402(7)	1.310(3)	Pd1–I2A	2.5930(8)
C2–C3	1.512(3)	1.508(7)	1.510(3)	Pd2–I2A	2.599(1)
C3–N1	1.460(3)	1.448(6)	1.455(6)	Pd2–I1	2.6038(8)
C4–N1	1.330(3)	1.328(6)	1.330(3)	C1–N1	1.500(1)
C4–N2	1.350(3)	1.321(6)	1.320(4)	N1–C5	1.320(1)
C4–S	1.754(3)	1.741(6)	1.755(5)	C5–N2	1.316(1)
*X*1–*X*2	3.373(8)	3.336(6)	3.505(6)	N2–C6	1.448(1)
				C6–C7	1.505(1)
				C7–C8	1.499(1)
				C8–I3	2.150(1)
				C5–S1	1.717(1)
				C7–S1	1.831(1)

3.2. Спектральні характеристики n,π-хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) з N-алілзаміщеними тіосечовинами HL^1–HL^9

3.2.1. Дослідження спектрів ЕСП та дифузного відбиття тіоамідів HL^{1-4} і комплексів Pd(II) і Pt(II) на їх основі

Електронні спектри поглинання вільних від координації тіосечовин мало інформативні (рис. 3.4). В основному, вони складаються з плечеподібних смуг поглинання (СП), обумовлених внутрішньолігандними π→π*, n→π* електронними переходами, які стосуються вкладів кратного зв'язку C=S тіосечовинного фрагменту та C=C алільного фрагменту з батохромним зміщенням від 35100 до 33825 $см^{-1}$ ($\Delta\nu$=1275 $см^{-1}$), що пов'язано з впливом природи замісника в молекулах **HL^1–HL^9**. Винятком є лише тіосечовина з *мета*-нітробензойним замісником (**HL^8**), в якій вклад NO_2 групи призводить до появи досить інтенсивного плеча при 29640 $см^{-1}$ (рис. 3.4 *а*). Якщо порівняти між собою тіоаміди **HL^1** і **HL^2**, які містять насичений аліфатичний замісник третбутил та циклічне морфолінове кільце (яке хоч і є донором електронів, але, на відміну від третбутильного замісника, володіє ще і від'ємним індукційним ефектом за рахунок

електронегативних атомів нітрогенту та оксигену), то слід відмітити, що хоч їх ЕСП і є схожими, однак плечеподібний максимум поглинання для них відрізняється на Δν=600 см$^{-1}$ (рис. 3.4 *б*), що вказує на домінування внутрішньолігандних n→π* електронних пехерохів.

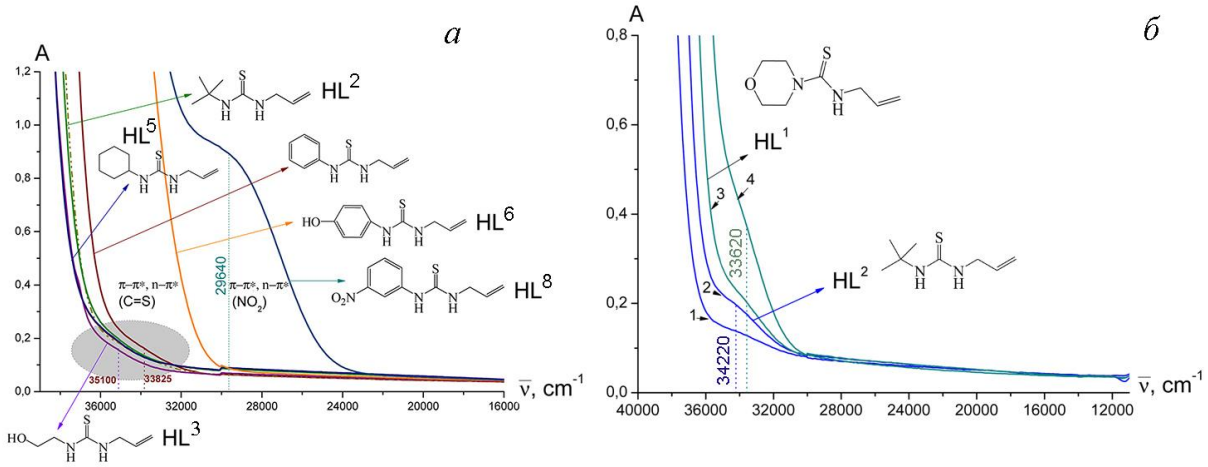


Рисунок 3.4 – Спектри ЕСП N-алілзаміщених тіосечовин HL^1–HL^8

Це свідчить про вплив замісників навіть у тих випадках, коли цей вплив має бути мінімальним (оскільки, на нашу думку, вказані замісники не мають додаткових кратних зв'язків, а електронні σ-переходи відбуваються в глибокому ультрафіолеті (>50000 см$^{-1}$).

На відміну від ЕСП, спектри дифузного відбиття (СДВ) тіосечовин мають кілька максимумів (в діапазоні 46154 – 28990 см$^{-1}$), що також пов'язано з внутрішньолігандними π→π*, n→π* електронними переходами в алільному фрагменті та C=S тіоамідного угрупування (рис. 3.5). Криві СДВ тіоамідів **HL$^{1-3}$** відрізняються різним положення максимумів. Широкий слабо виражений максимум при 28990 см$^{-1}$ для **HL^2** знаходиться в батохромному зсуві відносно максимуму **HL^1** (на Δν=2665 см$^{-1}$) та **HL^3** (на Δν=6710 см$^{-1}$, рис. 3.5), що пов'язано з впливом природи замісника, і, як наслідок, з різним розподілом електронної густини в молекулі органічного ліганду. В ЕСП область ультрафіолету від 50000 до 36000 см$^{-1}$ перекривається з поглинанням в цьому діапазоні розчинника ДМФА. Тому коректно порівнювати ЕСП та СДВ не має можливості.

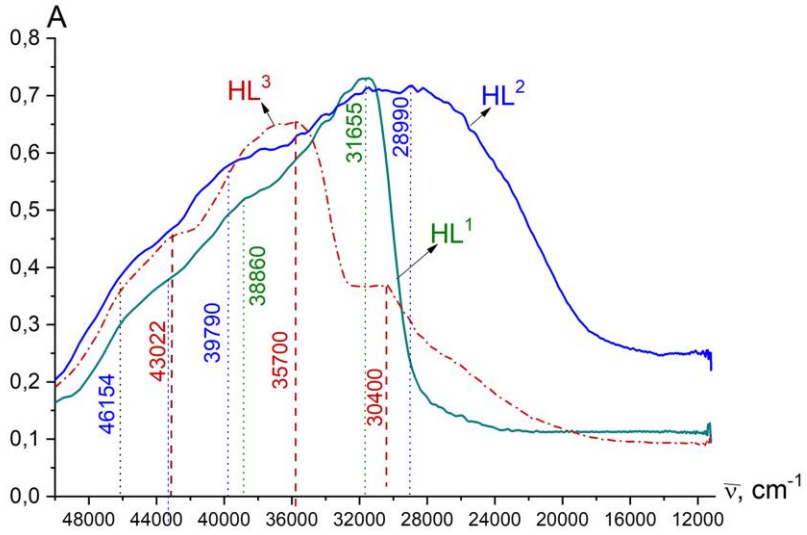


Рисунок 3.5 – Спектри дифузного відбиття N-алілзаміщених тіосечовин **HL$^{1-3}$**

На жаль, через недостатню розчинність усіх комплексів в етанолі, ЕСП комплексів реєстрували у суміші розчинників етанол-ДМФА (2:1), що не дозволяє адекватно порівняти смуги поглинання внутрішньолігандних π→π*, n→π* переходів у ліганді та комплексах, оскільки ДМФА поглинає в цій області. Однак, видиму область можна порівняти детально.

Якщо порівнювати між собою ЕСП комплексів з різною природою ліганду та однаковим складом галогеніданіонів (наприклад КС $Pd(HL^1)Cl_2$ (**1**), $Pt(HL^1)Cl_2$ (**2**) та $Pd(HL^2)Cl_2$ (**7**)**,** $Pt(HL^2)Cl_2$ (**8**), табл.3.5), то слід відмітити, що в розчині суміші ДМФА:етанол = 2:1 в спектрах даних комплексів відбувається гіпсохромний зсув СП внутрішньолігандних π→π*, n→π* електронних переходів відносно вільної тіосечовини та поява нових смуг поглинання, які відповідають за електронні переходи з переносом заряду з ліганда на метал (ППЗЛМ) та dd-електронні переходи (рис. 3.6, 3.7). В комплексах платини **2**, **8** широка СП при 32680/32455 см$^{-1}$ відповідає перекриванню внутрішньолігандних електронних переходів π→π*, n→π* карботіоамідного угрупування з переходами з переносом заряду з ліганду на метал. А в комплексах паладію **1**, **7** СП ППЗЛМ та dd-електронних переходів візуалізуються окремо, що пов’язано із природою металу.

Якщо порівнювати між собою ЕСП комплексів з однаковим органічним лігандом та різною природою галогенід-аніонів (наприклад,

$Pd(HL^3)Cl_2$ (**13**), $Pt(HL^3)Cl_2$ (**14**), $Pd(HL^3)Br_2$ (**15**), $Pt(HL^3)Br_2$ (**16**), $Pt(HL^3)I_2$ (**17**) та $Pd(HL^4)Cl_2$ (**19**), $Pd(HL^3)Br_2$ (**21**), $Pt(HL^2)Cl_2$ (**8**), $Pt(HL^2)Br_2$ (**10**), $Pt(HL^2)I_2$ (**11**)), то слід відмітити наступне: відбувається значний гіпсохромний зсув ($\Delta\nu$ = 2442/1159 $см^{-1}$) СП внутрішньолігандних електронних переходів π→π*, n→π* відносно вільного ліганду аналогічно спектрам попередніх комплексів (табл. 3.6, рис. 3.8 *а, б*, 3.9 *а, б*).

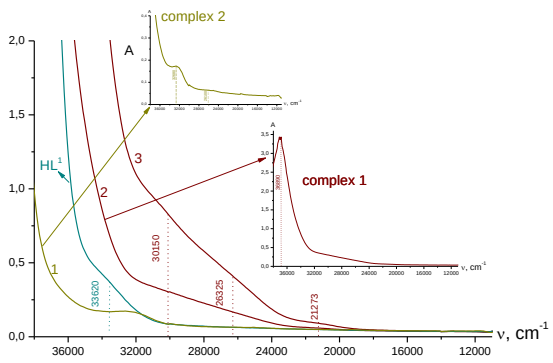


Рисунок 3.6 – ЕСП тіосечовини **HL^1** та комплексів **1, 2** в суміші ДМФА:етанол 2:1 (на кривих *1-3* показано спектри в різних концентраціях комплексів, $1\cdot10^{-3}$ та $1\cdot10^{-4}$ М)

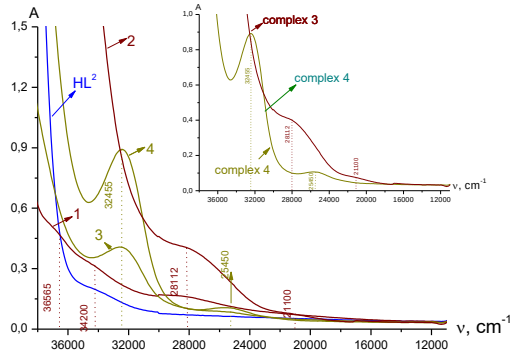


Рисунок 3.7 – ЕСП тіосечовини **HL^2** та комплексів **7, 8** в суміші ДМФА:етанол 2:1 (на кривих *1-4* показано спектри в різних концентраціях комплексів, $1\cdot10^{-3}$ та $1\cdot10^{-4}$ М)

Таблиця 3.5 – ЕСП (ν, $см^{-1}$) тіосечовин $HL^{1,2,4}$ та комплексів на їх основі

Сполука	**Віднесення,** ν, $см^{-1}$		
	π→π*, n→π*	**(ППЗЛМ)**	**dd**
HL^1	33620	–	–
$Pd(HL^1)Cl_2$ (**1**)	37524, 34243,	27565,	21297
$Pt(HL^1)Cl_2$ (**2**)	32680,	30150	26325, 21273
HL^2	34220	–	–
$Pd(HL^2)Cl_2$ (**7**)	36241,	33007	25917, 20306
$Pt(HL^2)Cl_2$ (**8**)	32455,	31135,	25015, 23000
HL^4	34717	–	–
$Pd(HL^4)Cl_2$ (**19**)	37415, 33800	31252, 27107	25900
$Pd(HL^4)Br_2$ (**21**)	36237, 32773	29800	25241
HL^6	(не визначено)*		
$Pd(HL^4)Cl_2$ (**19**)	36300б 3300	27900	26000
$Pd(HL^4)Br_2$ (**21**)	35950, 33020	27500	25100

* - немає можливості визначити, оскільки відбувається поглинання розчинника

Ці зміни можна пояснити координацією органічного ліганду з металом, а також зміною природи аніонів у координаційному оточенні центрального атому, що також впливає на перерозподіл електронної густини в молекулах комплексу в цілому. Окрім того, в ЕСП галогенвмісних комплексів спостерігається батохромний зсув смуг ППЗЛМ (32725-30007 $см^{-1}$) та dd-електронних переходів (26535-23000 $см^{-1}$) (табл. 3.6). При цьому, величина зсуву СП залежить від природи галогенід-аніону. Найбільший зсув спостерігається у йодидних координаційних сполуках (КС **17**) ($\Delta\nu$ = -1545/-2673 $см^{-1}$ та -1090/-1310 $см^{-1}$ відносно хлоридних (КС **13, 14**) та бромідних (КС **15, 16,** рис. 3.8 *а,б,* 3.9 *б*).

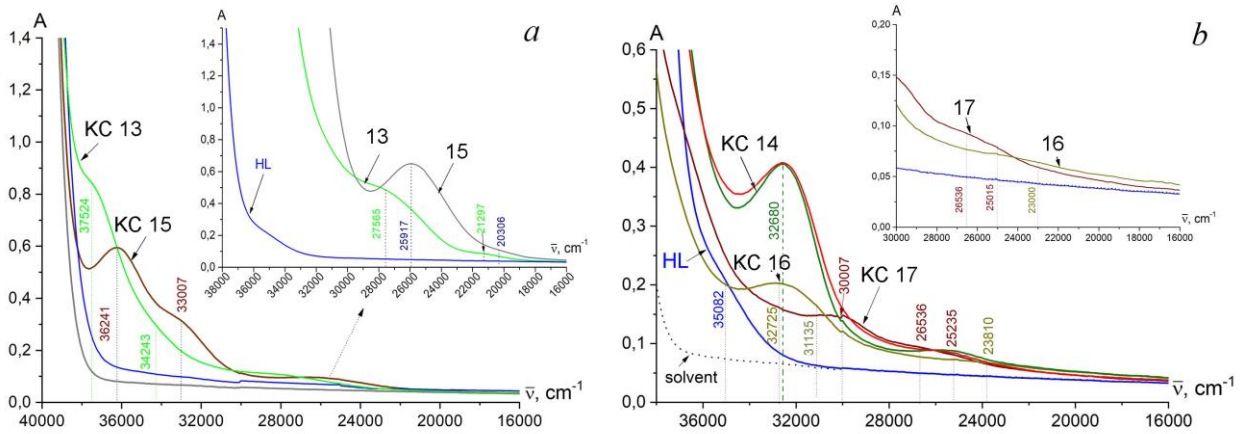


Рисунок 3.8 – Спектри ЕСП тіосечовини HL^3 та комплексів **13-17** у суміші ДМФА:етанол (2:1)

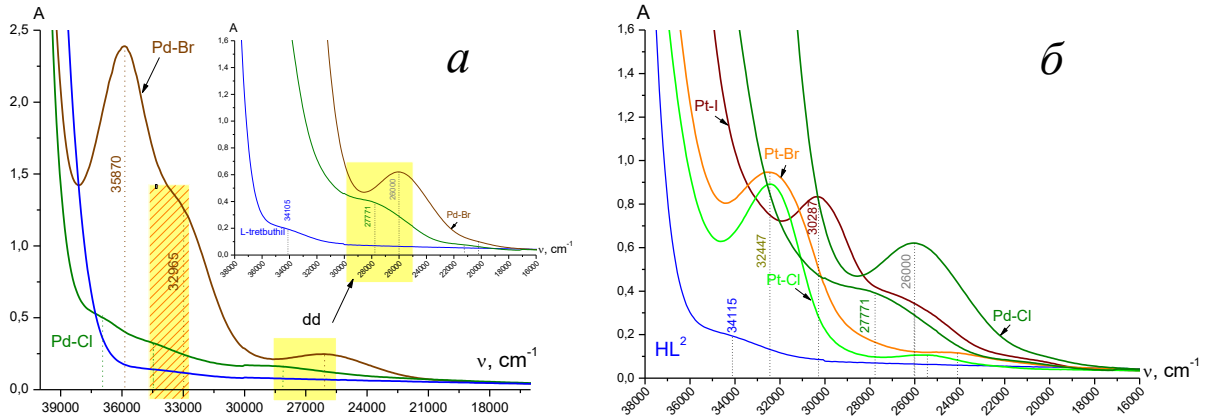


Рисунок 3.9 – Спектри ЕСП тіосечовин $HL^{4,2}$ та комплексів Pd(II) **19, 21** (*а*) і Pt(II) **8, 10, 11** (*б*) на основі HL^2 в суміші етанол:ДМФА 2:1

Таблиця 3.6 – ЕСП (ν, $см^{-1}$) тіосечовини HL^3 та комплексів **13–17**

Сполука	**Віднесення,** ν, $см^{-1}$		
	π→π*, n→π*	**(ППЗЛМ)**	**dd**
HL^1	35082	–	–
$Pd(HL^3)Cl_2$ (**13**)	37524	34243, 27565,	21297
$Pt(HL^3)Cl_2$ (**14**)	32680,	30150	26325, 21273
$Pd(HL^3)Br_2$ (**15**)	36241,	33007	25917, 20306
$Pt(HL^3)Br_2$ (**16**)	32725,	31135,	25015, 23000
$Pt(HL^3)I_2$ (**17**)	–	30007,	26535, 25235

Видима область СДВ також зазнає подібних змін. Максимуми кривих комплексів **13-17** обумовлені ППЗЛМ та dd-електронними переходами з відповідним батохромним зсувом на Δν = 1730/934 та 745/880 $см^{-1}$ відносно один одного (рис. 3.10 *а, б*).

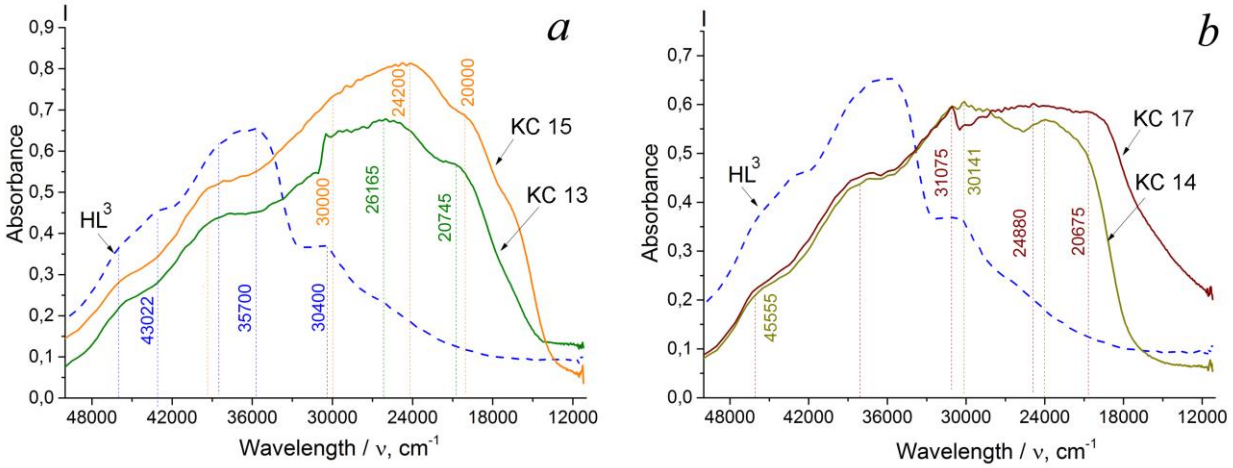


Рисунок 3.10 – Спектри дифузного відбиття HL^3 та комплексів **13-17**

Для аналізу проходження комплексоутворення в розчині етанолу, вивчено залежність оптичної густини від концентрації ліганду (рис. 3.11, 3.12). На відміну від ЕСП синтезованих комплексів, розчинених в суміші ДМФА:етанол = 2:1 (рис. 3.6-3.9), в ЕСП етанольних розчинів комплексів (отриманих «in citu», рис. 3.11-3.13) присутні СП внутрішньолігандних π→π*, n→π* електронних переходів (37160/38200,36600/37300/38370,36600/, 31950//32700/32000/32500), ППЗЛМ (27400/27700/27220/27700/) та dd (25100/25700/25100/25900) $см^{-1}$, які знаходяться в гіпсохромному зсуві відносно попередніх спектрів, що викликано різною природою розчинника.

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

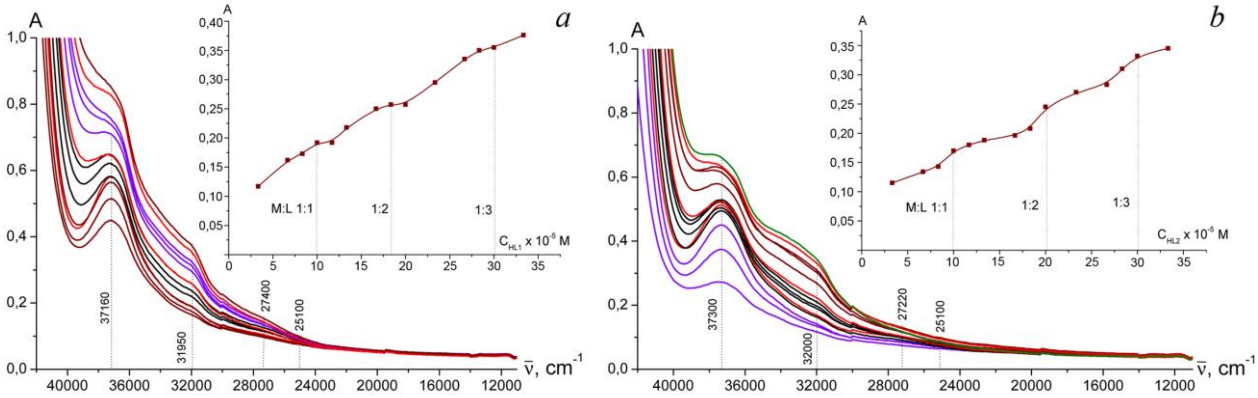


Рисунок 3.11 – ЕСП та криві титрування π-комплексів $Pd(HL^1)Cl_2$ (**1**) (*а*), $Pd(HL^2)Cl_2$ (**7**) (*б*)

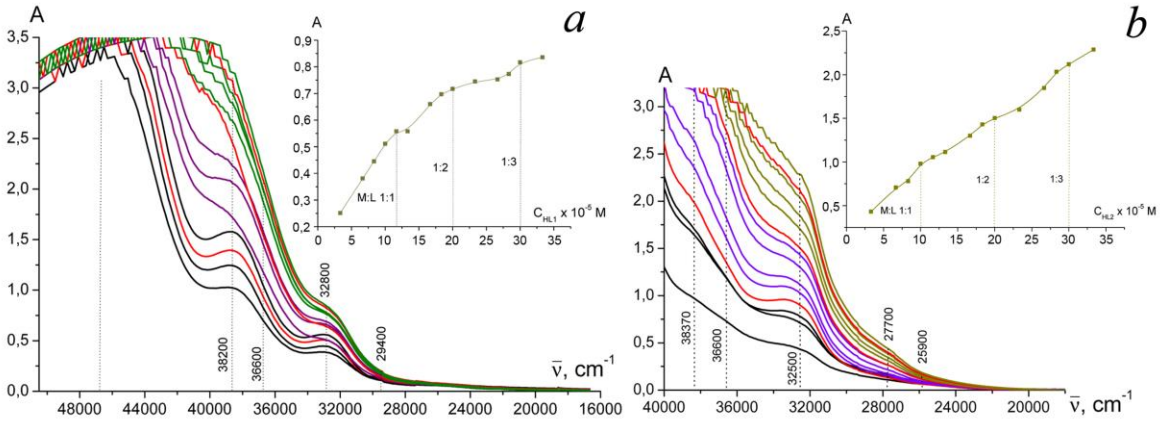


Рисунок 3.12 – ЕСП та криві титрування комплексів $Pt(HL^1)Cl_2$ (**2**) (*а*), $Pt(HL^2)Cl_2$ (**8**) (*б*)

Аналогічно цьому, ЕСП етанольних розчинів Pd(II) з HL^3 та HL^4 складаються з широких смуг поглинання внутрішньолігандних π→π*, n→π* електронних переходів та ППЗЛМ при 45952/46046, 41200/40370, 38135/37750, 32977/31285, 27722/27000 $см^{-1}$, а також dd-електронних переходів при 26653-24393/25530 $см^{-1}$ (рис. 3.13 *а-в*). При титруванні іонів металу розчином ліганду смуги поглинання як внутрішньолігандних π→π*, n→π* електронних переходів (від 37437 до 40370, рис 3.13 *в*), так і ППЗЛМ (31374 до 32977 $см^{-1}$, рис. 3.13 *а*) зазнають суттєвого гіпсохромного зсуву, що спричинено зміною координаційного оточення іону металу з поступовим

збільшенням концентрації ліганду. Залежність оптичної густини від концентрації ліганду (C_{Pd2+} = const = $10 \cdot 10^{-5}$ М, $C_{HL3,4}$ = $1.6 \cdot 10^{-5}$–$33.3 \cdot 10^{-5}$) показала наявність перегину при співвідношенні компонентів 1:1, 1:2 та 1:3, що свідчить про утворення в розчині трьох комплексів (рис. 3.13 *б, г*), що можливо лише за умови монодентатної координації ліганду з іоном металу.

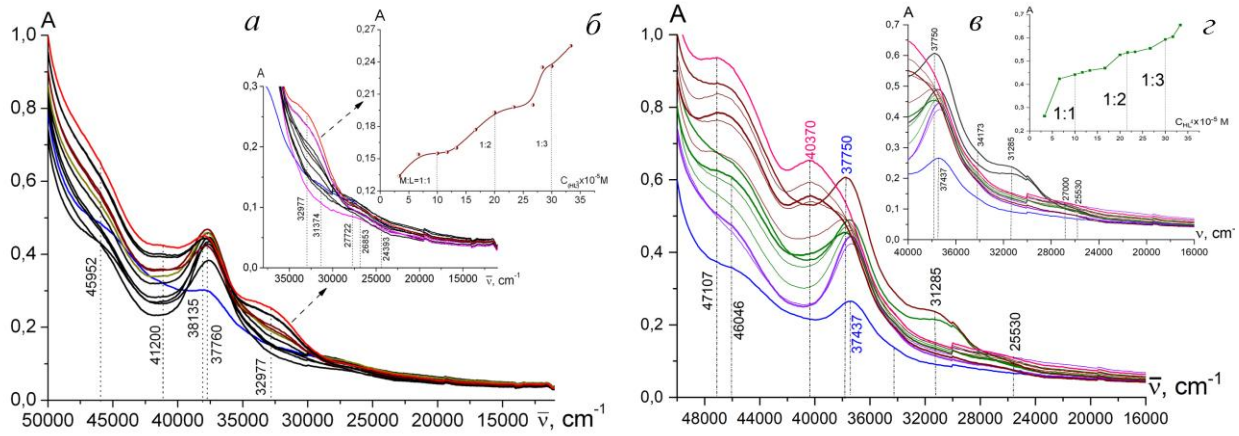


Рисунок 3.13 – ЕСП при титруванні іонів Pd^{2+} розчинами ліганду HL^3 (*а*), HL^4 (*в*) та криві титрування (*б, г*): (C_{Pd2+} = const = $10 \cdot 10^{-5}$ М, $C_{HL3,4}$ = $1.6 \cdot 10^{-5}$–$33.3 \cdot 10^{-5}$)

Не дивлячись на це, у твердому стані були виділені лише комплекси із співвідношенням M:L = 1:1 (схема 3.1), що викликано ефектом «антисимбіозу» у *транс*-впливі» Пірсона, тобто сильним *транс*-впливом алільного фрагменту, який дестабілізує зв'язок з «м'яким» атомом в *транс*-положенні.

3.2.2. Спектроскопія ІЧ та ЯМР ^{1}H n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(I).

На відміну від всіх комплексів з хелатним способом координації лігандів, формування металоциклу з утворенням координаційних зв'язків Pd←S, Pd←C_{allyl}, Pt←S, Pt←C_{allyl} своєрідно позначається на ІЧ-спектрах синтезованих π-комплексів (рис. 3.14). Зазвичай, утворення хелатного металоциклу супроводжується зміщенням характеристичних смуг поглинання в низькочастотну область. Однак, в синтезованих π-комплексах спостерігаються дещо інша тенденція в змінах, що відбулись. Для прикладу

на рис. 3.14 наведені ІЧ-спектри комплексів, синтезованих на основі аліфатичних заміщених тіосечовин HL^1 (*а*), HL^2 (*б*), HL^3 (*в*), HL^4 (*г*).

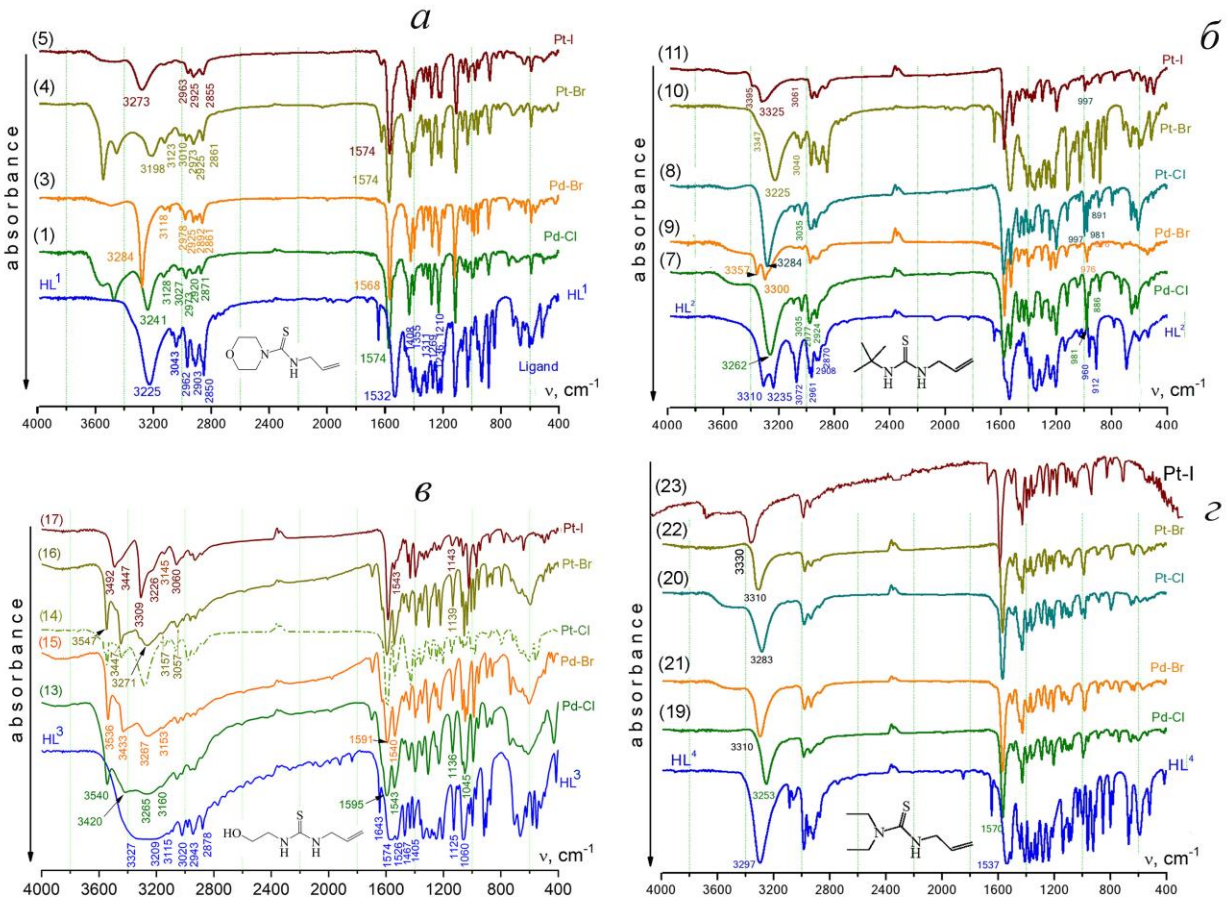


Рисунок 3.14 – ІЧ спектри комплексів **1-23** на основі заміщених тіосечовин HL^1 (*а*), HL^2 (*б*), HL^3 (*в*), HL^4 (*г*)

Віднесення проведено на основі літературних даних та квантово-хімічних розрахунків (табл. 3.7) методом BP86/MCP-TZP ([4] в Додатку А). Спільним для даних лігандів є наявність у високочастотній області ІЧ-спектрів смуг поглинання валентних коливань ν(NH), $\nu_{as}(CH)_{allyl}$, $\nu_{s}(CH)_{allyl}$, $\nu_{as}(CH_2)_{aliph}$ та $\nu_{s}(CH_2)_{aliph}$.(табл. 3.7). Відмінним є наявність у HL^3/HL^6 валентних коливань $\nu(OH)_{CH2OH}$ (або феноксильного кільця) при 3327, 3350 $см^{-1}$, а також двох максимумів СП ν(NH) при 3310, 3250 / 3209, 3115 (у випадку HL^2/HL^3, рис. 3.14) тіосечовинного фрагменту, а в HL^4 в області 400-1700 $см^{-1}$ присутня більша кількість СП, що зумовлено навністю в молекулах додаткових зв'язків -CH диетиламінного угрупування.

У хлоридних π-комплексах Pd(II) і Pt(II) у високочастотній області відбувається одночасно високо- та низкочастотне зміщення валентних

коливань зв'язків NH, що призводить до їх накладання з утворенням однієї широкої СП 3262−3284 см$^{-1}$ (рис. 3.14 *а, б*).

Таблиця 3.7 − Експериментальні та розрахункові дані СП основних характеристичних коливань в ІЧ-спектрах заміщених тіосечовин HL^2, HL^4

Експеримент (HL^1)	Розрахунок* (HL^1)	Експеримент (HL^2)	Розрахунок* (HL^2)	Експеримент (HL^4)	Віднесення
3225	3505	3322, 3248	3493	3297 ш (СП)	ν(NH)
3043	3018	3076	3042	3087, 3059	$\nu_{as}(CH_3)$ + $\nu_{as}(=CH_2, =CH)_{allyl}$
2962, 2903, 2850	2936, 2915, 2902	2985, 2964, 2926, 2911	2959	2982, 2955, 2915, 2872	$\nu_s(CH_3)$ + $\nu_{as}(=CH_2, =CH)_{allyl}$
1647	1650	1640	1656	1647	ν(C=C)
1532	1534	1563, 1532	1535	1537, 1504	ν(NCN) + δ(NH) + $\delta_{as}(CH_3)$
1470, 1432		1454, 1420	1439	1443	$\delta_s(CH_3)$, $\delta_s(=CH_2)$
1408	1385	1388	1395	1410	ν_{as}(NCN) + ω(CH_2)
1355	1339	1342	1338	1378, 1350	ν_{as}(NCN) + δ(NH) + ω(CH_2)
1311, 1270,	1275	1300, 1237	1300, 1233, 1251	1321, 1283, 1239	ν_s(NCN) + ν(CS) + δ(NH) + *t*(CH_2)
1236, 1210	1229	1200	1229	1212	ν(N–$C(CH_3)_3$) + ν_s(NCN) + ν(CS)
1117	1114	1132	1164	1139, 1096, 1080	ν(N–CH_2) + ν_s(NCN) + ν(CS)
1030	1050	1033	1055	1035, 996	ν(CN) + ρ(CH_3) + *t*(=CH_2)
961; 935	981; 949	960	968	963, 924	ν(N–$C(CH_3)_3$) + ρ(CH_3) + ω(=CH_2)
885, 840	899	907	949	853, 798, 786,	ν(CS) + δ(CNC) + *t*(=CH_2)
717, 665, 603	648, 616	690, 602	680, 597	671, 588	ν(CS) + δ(CNC) + *t*(=CH_2)
517, 461		538, 460	548, 443	522, 417	π(NH)
15.6		18.6			RMS deviation (cm^{-1})**

інт. – інтенсивні СП, ш – широка СП,
* − BP86/MCP-TZP рівень теорії; коефіцієнт масштабування 1,034 використаний для частот нижче 1600 см-^{1}
** − Значення, розраховане з урахуванням тільки коливань в діапазоні 400–1700 см$^{-1}$

При цьому, у бромідних та йодидних π-комплексах дані смуги також візуалізуються, однак зазнають зміщення на 30-100 см$^{-1}$ у високочастотну область. У спектрах хлоридних комплексів на основі HL^2, HL^4 СП ν(NH) зазнають зміщення на 15-40 см$^{-1}$ у низькочастотну, а у бромідних та

йодидних – у високочастотну область на $\Delta\nu$ = 60-111 $см^{-1}$, що очевидно, зв'язано з різним електронним впливом бромід- та йодид-аніонів в координаційному вузлі (табл. 3.8, 3.9).

Таблиця 3.8 – Основні коливальні частоти (експериментальні та теоретично розраховані) в ІЧ-спектрах $Pd(HL^1)Cl_2$ і $Pt(HL^1)Cl_2$ ($см^{-1}$) та їх віднесення

$Pd(HL^1)Cl_2$ (**1**)		$Pt(HL^1)Cl_2$ (**2**)		Віднесення
Експеримент	Розрахунок	Експеримент	Розрахунок	
3241	3504	3267	3507	ν(NH)
3128, 3027	3024	3088, 3024	3065, 3034	$\nu_{as}(CH_2)$
2973, 2920, 2871	2936	2965, 2922, 2880	2954, 2903	$\nu_s(CH_2)$
1577	1554	1562	1559	ν_{as}(NCN) + δ(NH)
1432	1442	1432	1448	ν_s(NCN) + δ(NH)
1400	1415	1400	1419	ν_s(NCN) + ν(CS) + $\omega(CH_2)$
1336	1365	1335	1351	ν_s(NCN) + ν(CS) + $\omega(CH_2)$
1277	1298	1290	1288	ν_{as}(NCN) + ν(CN) + $t(CH_2)$
1233	1241	1213	1236	ν_s(NCN) + ν(CS) + $t(CH_2)$
1110	1115	1116	1116	$\nu_{as}(COC + CNC)_{morph}$
1058	1078	1064	1075	$\nu_{as}(COC)_{morph} + \rho(CH_2)$
1033	1043	1045	1048	ν(CN) + $\delta(COC, CNC)_{morph}$
993	1002	1009	987	ν(CN) + ν(CS) + $\rho(CH_2)$
965	979	968	949	$t(=CH_2)$
880	891	890	886	$\nu_s(COC + CNC)_{morph}$ + ν(CS) + ν(CC)
750	755	–	–	$t(=CH_2)$
597	599	591	604	$\pi(S–C–N_2) + \delta(COC)_{mor}$
15.7		13.2		RMS deviation ($см^{-1}$)

Таблиця 3.9 – Основні коливальні частоти (експериментальні та теоретично розраховані) в ІЧ-спектрах $Pd(HL^2)Cl_2$ і $Pt(HL^2)Cl_2$ ($см^{-1}$) та їх віднесення

$Pd(HL^2)Cl_2$ (7)		**$Pt(HL^2)Cl_2$ (8)**		**Віднесення**
Експеримент	Розрахунок	Експеримент	Розрахунок	
3273	3509	3297	3505	ν(NH)
3099, 3041	3049	3094, 3044	3050	$\nu_{as}(CH_3)$
2977, 2951, 2921	2960	2975, 2933	2960	$\nu_s(CH_3)$
1574	1581	1579	1583	ν_{as}(NCN) + δ(NH)
1530	1539	1529	1545	ν_s(NCN) + ν(CS) + δ(NH) + $\delta_{as}(CH_3)$

Таблиця 3.9 (продовження)

1465	1476	1460	1495	$\delta(NH) + \delta(CH_2)$
1433	1447	1433	1434	$\nu_{as}(NCN) + \delta(NH) + \delta_s(CH_3)$
1400	1388	1395	1397	$\nu_{as}(NCN) + \delta(NH) + \delta_s(CH_3) + \omega(CH_2)$
1365	1332	1363	1339	$\nu_s(NCN) + \nu(CS) + \delta(NH) + t(CH_2)$
1246	1246	1245	1257	$\nu_s(NCN) + \nu(CS) + \nu(CC) + t(CH_2)$
1200	1219	1200	1220	$\nu_s(NCN) + \nu(CS) + \nu(CN) + \rho(CH_3)$
1115	1138	1115	1133	$\nu(CS) + \nu(CN) + \delta(NCN)$
981, 970	995, 981, 975	1002, 975	1012	$\nu(CS) + \delta(NCN) + \omega(=CH_2) + \rho(CH_2)$
960	979	957	979	$\rho(CH_3)$
884	898	890	899	$\nu(CS) + \delta(NCN)$
–	–	796	816	$\nu(CS) + t(=CH_2)$
728	741	–	–	$\nu(CS) + t(=CH_2) + \rho(CH_2)$
648	675	653	679	$\nu(CS) + \delta_{ring}$
615	640	610	626	$\pi(S–C–N_2)$
535	540	539	556	$\pi(NH) + \delta_{ring}$
17.8		18.0		RMS deviation (cm^{-1})

Аналогічного високочастотного зміщення зазнають також і смуги деформаційних δ(NH) та валентних ν(CS) коливань, що відрізняє характеристику ІЧ-спектрів π-комплексів від звичайних координаційних сполук з хелатною координацією лігандів (табл. 3.8, 3.9).

Якщо детально порівняти між собою ІЧ-спектри ряду комплексів з однаковим органічним лігандом та різними галогенід-аніонами в координаційній сфері (на прикладі КС 13-17, рис. 3.14 *в*), то слід відмітити, що вони зазнають наступних змін: у високочастотній області смуги поглинання, що відносяться до валентних коливань $\nu(OH)_{CH2OH}$, ν(NH), $\nu_{as}(CH)_{allyl}$, $\nu_s(CH)_{allyl}$, $\nu_{as}(CH_2)_{aliph}$ and $\nu_s(CH_2)_{aliph}$ зміщуються у високочастотну область на Δν = +56 (45) / + 72 (90 / + 58 (38) / + 62 (42) / + 100 (111) (ν (NH)) і +40 (35)/40(33)/30(27)/37(27)/40 (30) $см^{-1}$ ($\nu_{as/s}(CH)_{аліл}$), що викликано участю

карботіоамідного та аллільного фрагментів в утворенні координаційного зв'язку з іоном металу (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Спектри ІЧ (ν, $см^{-1}$) тіосечовини HL^3 та комплексів **13–17**

Сполуки						
HL^3	$Pd(HL^3)Cl_2$ (**13**)	$Pt(HL^3)Cl_2$ (**15**)	$Pd(HL^3)Br_2$ (**14**)	$Pt(HL^3)Br_2$ (**16**)	$Pt(HL^3)I_2$ (**17**)	**Віднесення***
–	3540	1547	3536	3547	3492	$\nu(OH)_{H2O}$
3327	3420	3445	3433	3447	3447	$\nu(OH)_{CH2OH}$
3209, 3115	3265, 3160	3281, 3205	3267, 3153	3271, 3157	3309, 3226	ν(NH)
3020, 2985	3060, 3020	3060, 3018	3050, 3012	3057, 3012	3060, 3015	$\nu_{as}(CH)_{allyl}$, $\nu_{s}(CH)_{allyl}$,
2943, 2878	2961, 2930, 2884	2961, 2930, 2871	2964, 2923, 2877	2967, 2926	2964, 2930, 2881	$\nu_{as}(CH_2)_{aliph}$, $\nu_{s}(CH)_{aliph}$
1643	1695	1695	1693	1690	1688	ν(C=C)
1574, 1526	1595, 1543		1591, 1540	1591, 1540	1588, 1543	ν_{as}(NCN) + δ(NH)
1467, 1436, 1405	1478, 1443, 1398	1491, 1455, 1429, 1395	1478, 1440, 1395	1475, 1443, 1392	1471, 1450, 1433, 1395	ν_{s}(N-CS-N) + $\delta(CH_2)$
1060	1045	1040	1040	1032	1025	ν(CS)

* - співставлено з теоретично розрахованим методом (BP86/MCP-TZP) теоретичного рівня.

Водночас з цим, коливання ν(CS) зазнають низькочастотного зсуву на 15/35 $см^{-1}$, що характерно для хелатної координації карботіамідної групи за участю (C=S) при утворенні металоциклу. Смуга валентних коливань OH етанольного фрагмента в ІЧ-спектрах усіх комплексів зазнає ще більшого високочастотного зсуву (Δν = +93/+118/+106/+120/+120 $см^{-1}$ ($\nu(OH)_{CH2OH}$)), що вказує на участь OH у формуванні внутрішньолігандних водневих зв'язків, про що свідчать також і вище описані рентгеноструктурні дослідження. Смуги $\nu_{as/s}(CH_2)_{aliph}$ аліфатичного етанольного фрагменту зазнають незначного зміщення (Δν = 18/18/21/24/21 $см^{-1}$), що свідчить про відсутність його у формуванні зв'язку з іоном металу.

Спектроскопія ЯМР ^{1}H тіосечовини HL та комплексів 13-17. Аналіз спектрів ЯМР ^{1}H комплексів **13-17** та вихідної тіосечовини HL^3 (рис. 3.15, 3.16) в ДМСО-d_6 показав, що найбільш чутливими до комплексоутворення є

сигнали протонів NH та $=C^1H_2$, $-C^2H$ аліл-тіоамідного фрагменту, які зазнають значного слабопольного зсуву відносно вільного HL^3 (табл. 3.11, 3.12).

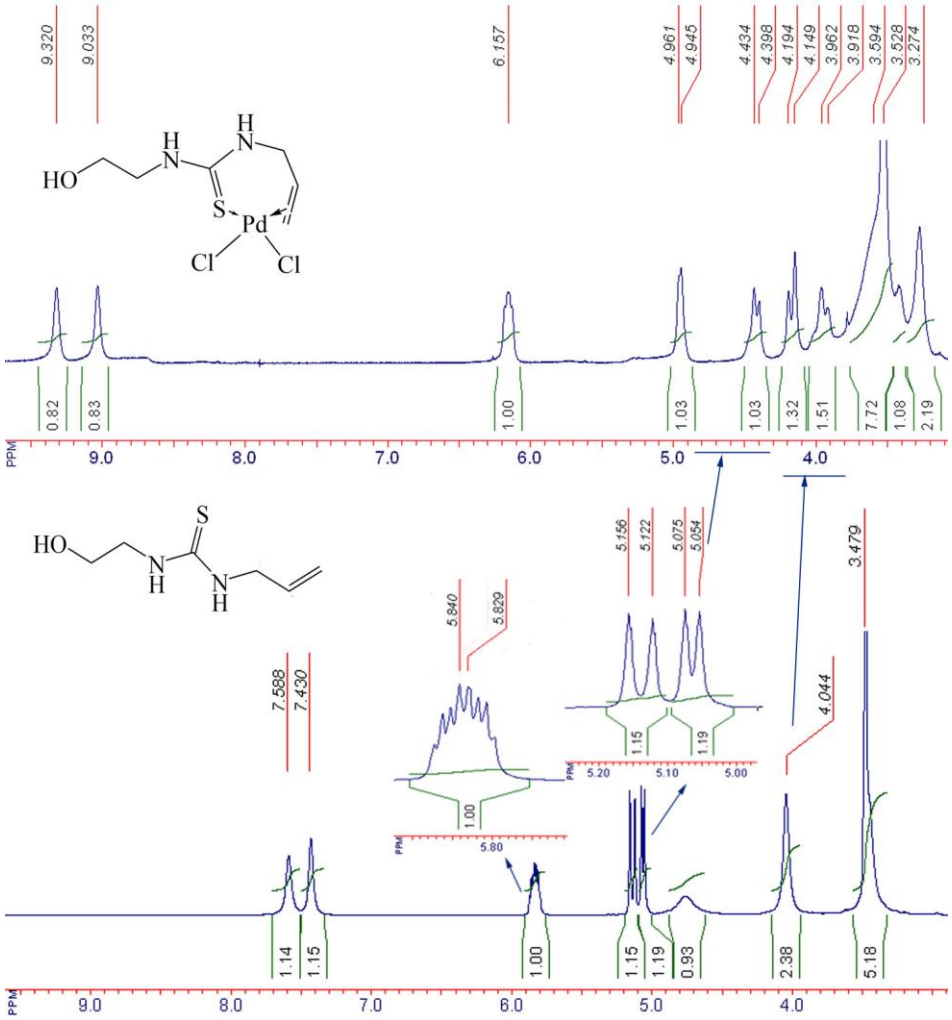


Рисунок 3.15 – Спектри ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^3 та комплексу **13**

Таблиця 3.11 – Дані спектрів ЯМР ^{1}H (δ_H, м.ч.) вихідного HL^3 та КС **13**, **15**

Сполуки					Віднесення
HL^3	$Pd(HL^3)Cl_2$ (**13**)	$\Delta\delta_H$	$Pt(HL^3)Cl_2$ (**15**)	$\Delta\delta_H$	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
7.588 м, 1H	9.320 м, 1H	+1.732	9.215 м, 1H	+1.627	N^1H
7.430 м, 1H	9.033 м, 1H	+1.603	9.127 м, 1H	+1.697	N^2H
5.835 м, 1H	6.157 м, 1H	+0.322	5.023 м, 1H	-0.814	$-C^2H=$
5.139 д, 1H, *J* = 17.0 Гц	4.434 д, 1H, *J* = 14.4 Гц	-0.705	3.690 д, 1H, *J* = 12.0 Гц	-1.449	$=C^1H_{trans}$
5.065 d, 1H, *J* = 10.5 Гц	4.961 d, 1H, *J* = 6.4 Гц	-0.204	4.083 д, 1H, *J* = 8.0 Гц	-0.982	$=C^1H_{cis}$
4.759 ш.с, 1H	3.594 ш.с, 1H	-1.165	3.510 ш.с, 1H	-1.249	$OH_{ethanole}$

Таблиця 3.11 (продовження)

4.044 ш.с, 2H	4.194 д, 1H, *J* = 18.0 Гц, 3.962 д, 1H, *J* = 17.6 Гц	+0.150, +0.082	4.264 д, 1H, *J* = 17.2 Гц 3.985 д, 1H, *J* = 16.0 Гц	+0.22 -0.062	C^3H_2
3.479 br.m, 4H (+ H_2O)*	3.528 – 3.274 br.m, 4H (+ H_2O)*	+0.049– (-0.126)	3.659 – 3.280, ш.с, 4H (+ H_2O)*	+0.18– (-0.12)	C^6H_2, C^5H_2 (+ H_2O)*

*– сигнали протонів груп C^6H_2, C^5H_2 збігаються з розташуванням сигналів протонів води розчинника.

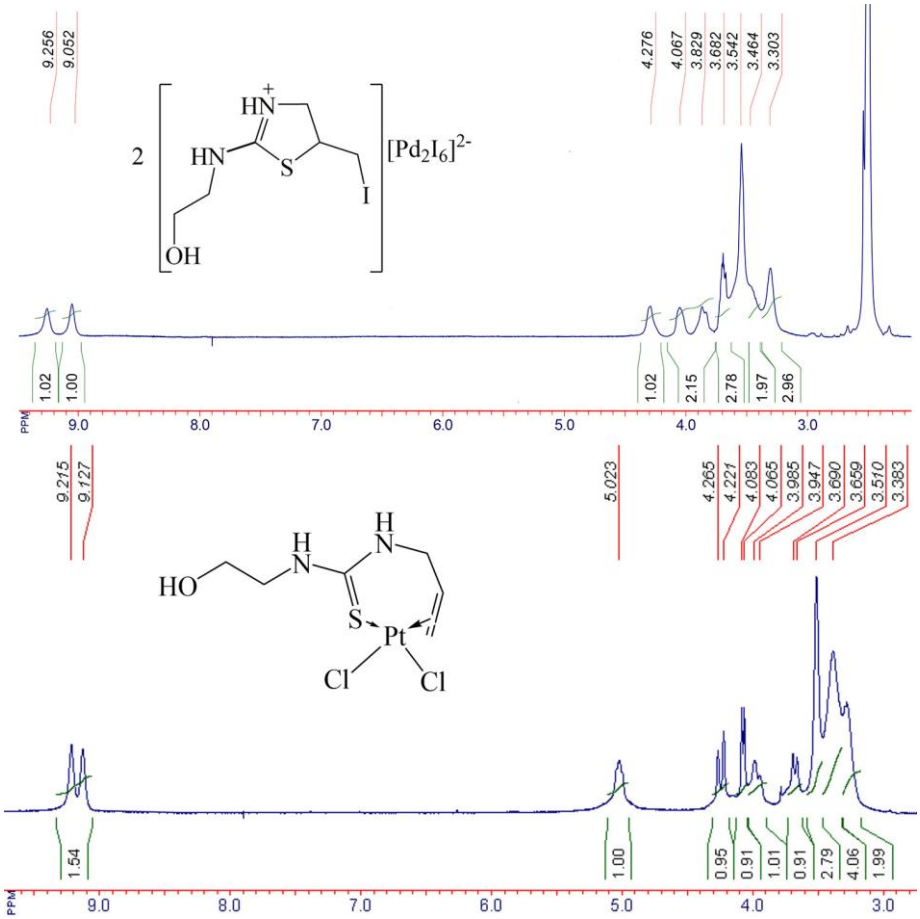


Рисунок 3.16 – Спектри ЯМР ^{1}H комплексів **15** (a) та **18** (b)

Такі хімічні зсуви протонів у спектрах комплексів обумовлені близькістю розташування груп N^1H та N^2H до донорно-акцепторного зв'язку (C=S)→Pd/Pt та формування π–координаційного зв’язку (C^1=C^2)→Pd/Pt. Окрім того, значні сильнопольні зміщення протонів групи C^3H_2 пов'язані з великим вкладом π-акцепторної складової у формування π–координаційного зв’язку. Незайнята π*-розрихляюча електронна орбіталь подвійного зв'язку C=C перекривається з заповненою d-орбіталлю іона Pd^{2+} або Pt^{2+}, що

призводить до збільшення електронної густини на атомах аллільного фрагмента, а отже, і до їх екранування. У той же час, потрапляння групи C^3H_2 аллільного фрагмента в сформований металоцикл призводить до розщеплення широкого мультиплета (4.044 м.ч. у спектрі ЯМР ^1H вільного ліганує) на два дублети з відповідними константами спін-спінової взаємодії (Табл. 3.11, 3.12) завдяки аксіальному та екваторіальному розташуванню протонів при карбоні C^3 (рис. 3.15, 3.16).

Таблиця 3.12 – Дані ЯМР ^1H (δH, м.ч.) комплексів **14-18**

Сполуки						**Відне-сення**
$Pd(HL^3)Br_2$ (**14**)	$\Delta\delta_H$	$Pt(HL^3)Br_2$ (**16**)	$\Delta\delta_H$	$Pt(HL^3)I_2$ (**17**)	$\Delta\delta_H$	
9.309 м, 1H	+1.721	9.232 м, 1H	+1.644	9.204 м, 1H	+1.616	N^1H
9.048 м, 1H	+1.618	9.078 м, 1H	+1.648	9.122 м, 1H	+1.692	N^2H
6.325 м, 1H	+0.490	5.190 м, 1H	-0.645	5.424 м, 1H	-0.411	$–C^2H=$
4.510 д, 1H, *J* = 16.0 Гц	-0.629	4.198 д, 1H, *J* = 18.0 Гц	-0.941	4.075 д, 1H, *J* = 16.4 Гц	-1.064	$=C^1H_{trans}$
5.180 ь	+0.115	4.305 д, 1H, *J* = 7.6 Гц	-0.760	4.616 д, 1H, *J* = 6.4 Гц	-0.449	$=C^1H_{cis}$
4.140 д, 1H, *J* = 16.0 Гц, 3.901 д, 1H, *J* = 15.6 Гц	+0.096, -0.143	3.852 д, 1H, *J* = 16.8 Гц, 3.787 д, 1H, *J* = 12.4 Гц	-0.059, -0.257	3.929 д, 1H, *J* = 12.4 Гц, 3.673 д, 1H, *J* = 17.6 Гц	-0.115, -0.371	C^3H_2
3.532 – 3.293 ш.м, 5H	+0.053 – (-0.107)	3.519 – 3.266 ш.м, 5H	+0.040 – (-0.134)	3.523 – 3.284 ш.м, 5H	+0.044 – (-0.116)	C^6H_2, C^5H_2, $OH_{ethanole}$, (H_2O)*
$(HL^{3'})_2[Pd_2I_6]$ (**18**)	9.256 m (1H, NH), 9.052 m (1H, NH^+); 4.067 m and 3.829 m (2H, CH_2I), 4.276 m ($CH_{thiazoline}$), 3.682 m (2H, $CH_{2thiazoline}$), 3.542–3.303 m (5H, OH, $2(CH_2)_{CH2OH}$.+ H_2O*)					

*– сигнали протонів груп C^6H_2, C^5H_2 збігаються з розташуванням сигналів протонів води розчинника.

Ці факти чітко вказують на те, що ліганд HL^3 координується до іона металу за допомогою сірки тіосечовинного угрупування та зв'язку C=C алільного фрагменту, які зберігаються і в розчині ДМСО, що робить метод ЯМР зручним і надійним для аналізу подібних сполук. Сигнали протонів C^6H_2-C^5H_2 етаноламінного угрупування зміщені незначно від Δδ=+(0,044-0,18) до -(0,107–0,126) м.ч., тоді як сигнал групи OH зазнає суттєвого зсуву у сильне поле, що може свідчити про утворення в розчині ДМСО різних міжмолекулярних водневих зв’язків.

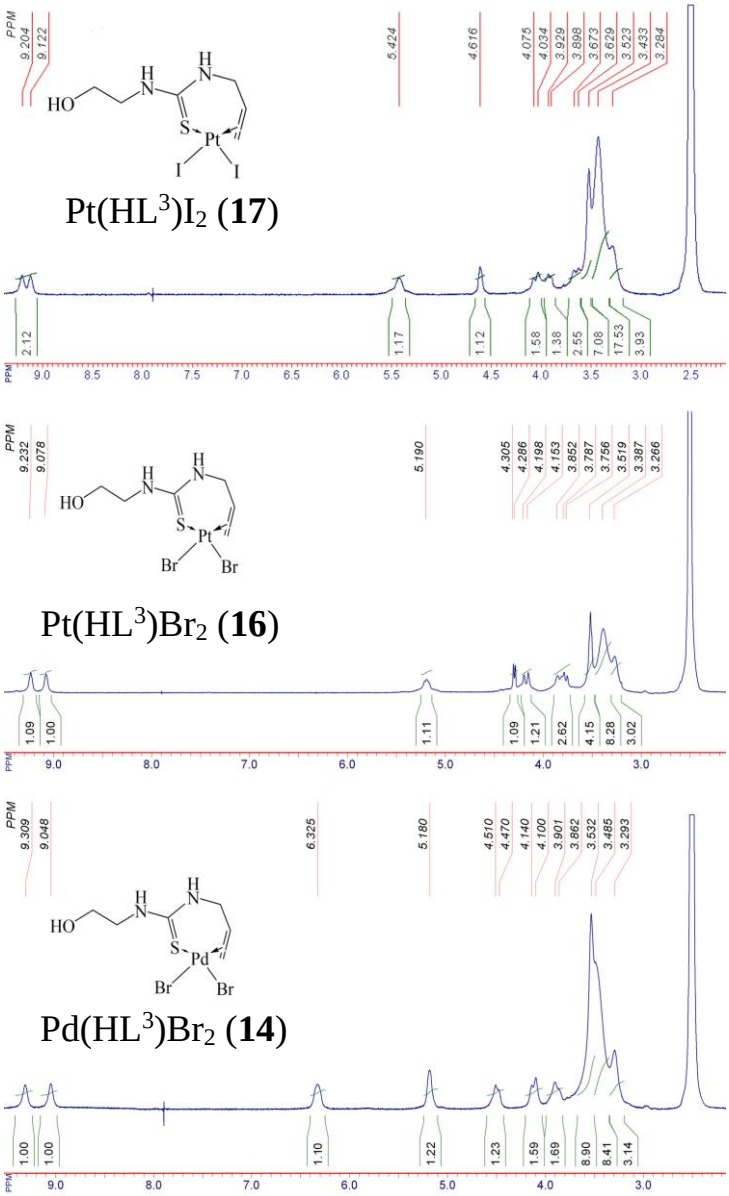


Рисунок 3.17 – Спектри ЯМР ^{1}H комплексів **14,16, 17**

Аналогічні зміни відбуваються і в спектрах ЯМР ^{1}H комплексів з бромід- та йодид-аніонами в координаційній сфері (рис. 3.17, табл. 3.12).

Відомо, що іони Pd(II) та Pt(II) мають високу спорідненість до донорних атомів сульфуру, що часто призводить до сольволізу комплексів у розчині ДМСО, і навіть існує відповідна публікація, присвячена цій проблемі [130]. Її автори рекомендують уникати ДМСО, оскільки цей розчинник інактивує цисплатин, карбоплатин та інші комплекси платини. Однак ослідження спектрів ЯМР ^{1}H синтезованих π-комплексів Pd(II) та Pt(II) у розчині ДМСО з часом (до 1 місяця) показали, що суттєві ознаки їх розкладання відсутні (рис. 3.18). Це, безумовно, дає можливість

використовувати ДМСО для біологічних досліджень. Однак, отриманий спектр ЯМР ^{1}H комплексу, розчиненого в ДМСО при стоянні протягом двох місяців, показав наявність невеликих додаткових сигналів, які свідчать про дуже повільне розкладання комплексу Pd(II) з часом (рис. 3.18 *а*).

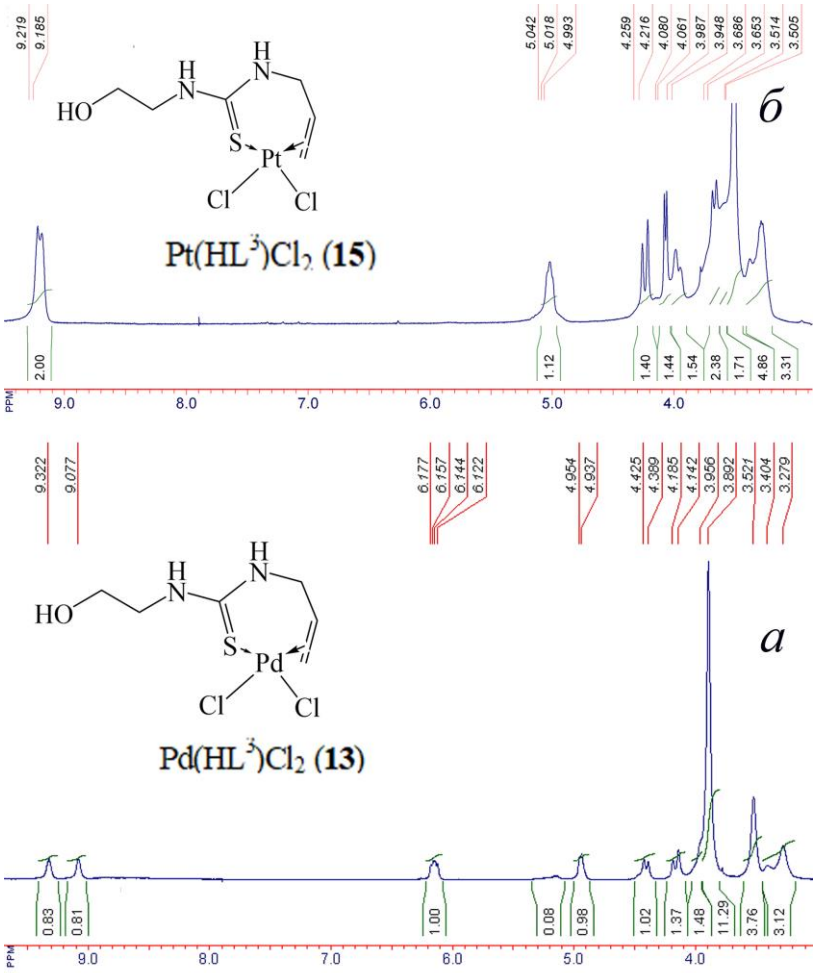


Рисунок 3.18 – Спектри ЯМР ^{1}H комплексів **13** (*а*), **15** (*б*) через 1 і 2 місяці стояння в ДМСО d_6

Через два місяці сигнали протонів комплексу все ще присутні, але є багато неідентифікованих сигналів домішок, що не дивно, враховуючи високу реакційну здатність комплексів паладію. Слід зазначити, що комплекси платини більш стійкі в ДМСО. Як показано на рисунку 3.18 *б*, через два місяці спектри ЯМР ^{1}H майже однакові, за винятком посиленого сигналу води, яка потрапляє в ЯМР-трубку протягом тривалого часу. Відповідно до цього, можна не тільки використовувати ДМСО для розчинення зразків, але навіть можна зберігати комплекси в ДМСО протягом тривалого періоду часу.

І тому ми можемо сказати «так ДМСО», хоча цей факт потребує більш детального вивчення.

У порівнянні з π-комплексами **13-17**, спектр ЯМР ^{1}H сполуки $(HL^{3'})_2[Pd_2I_6]$ (**18**) суттєво відрізняється (табл. 3.12). Хоча протонні сигнали мають погане розщеплення, їх положення, а також схожість із спектрами раніше отриманих продуктів галогенциклізації аллілтіосечовин [57] вказує на наявність гетероциклу дигідротіазолію-3 (рис. 3.16), протонні сигнали якого проявляються в сильному полі з відповідними хімічними зсувами 4.276 м.ч. ($CH_{thiazoline}$) та 3.682 м.ч. (2H, $CH_{2thiazoline}$).

Спектри ЯМР ^{1}H всіх інших n,π-хелатних комплексів представлено в Додатку Б (рис. Б1-Б25).

3.3. n,π-Хелатні полімерні комплекси Ag(I) з *N*-алілморфолін-4-карботіоамідом (HL^1) та дослідження їх деструкції в умовах проведення MALDI мас-спектрометрії і ТПД МС

Відомо, що іони Ag^+ також належать до «мя'ких» кислот Льюіса та можуть формувати з вище наведеними тіосечовинами n,π-хелатні комплекси. Однак, за природою іони Ag^+ можуть формувати різноманітні поліедри з координаційними числами від 2 до 6 та здатні до полінуклеації. Тому в фундаментальному аспекті досліджень є актуальним питання, як поведуть себе іони Ag^+ при взаємодії з N-алілзаміщеними тіосечовинами. Окрім того, в практичному аспекті актуального оберту набирає *проблема мікробної резистентності до сучасних антимікробних засобів*, особливо антибіотиків. Тому існує потреба у нових антимікробних сполуках, що розвиваються з відмінним механізмом дії від сучасних антибіотиків. Особливу увагу в цьому напрямку заслуговує аргентум та його сполуки. Незважаючи на те, що точні механізми антимікробної активності іонів Ag^+ ще не зовсім зрозумілі, аргентум, як відомо, вбиває патогени різними способами (наприклад, шляхом дезактивації метаболічних процесів і генетичного механізму) та ослабленням стінок бактеріальних клітин. Такі різні шляхи активності роблять Ag^+ та його сполуки антимікробним агентом широкого спектру дії і зменшують розвиток резистентності організмів. Поєднання Ag(I) з карботіоамідними лігандами

(які, як свідчать дані літературного огляду, самі володіють антибактеріальною активністю) може сприяти синергізму антибактеріальних властивостей.

В даному розділі досліджено взаємодію N-алілморфолін-4-карботіоаміду (**HL**[1]) з іонами арґентуму(I) у воді та етанолі у стехіометричному співвідношенні M:L = 1:1 (схема 3.2). Оскільки солі арґентуму легко відновлюються до металу, реакцію проводили у водних чи етанольних розчинах, підкислених 4н. HNO_3.

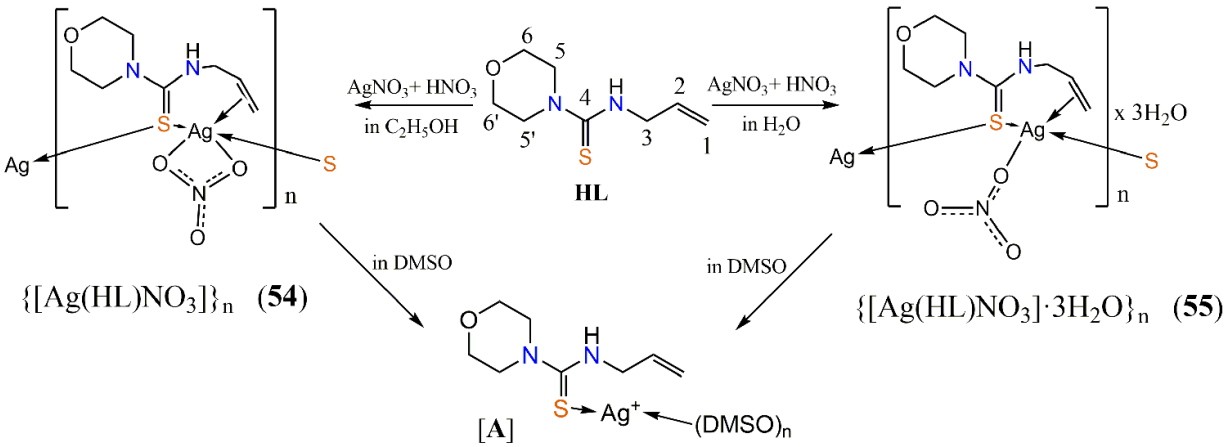


Схема 3.2 – Схема синтезу полімерних координаційних сполук Ag(I) з **HL**[1]

Геометрія розташування «м'якого» сульфуру (з позиції ЖМКО) по відношенню до інших донорних центрів в молекулі карботіоаміду **HL**[1] робить його найбільш вигідним для взаємодії з «м'якою кислотою» атомом аргентуму(I). Однак, наявність ще більш «м'якого» алільного фрагменту робить можливим утворення π-зв'язку при перекриванні зв'язуючої π-орбіталі подвійного зв'язку C=C з вакантними 5s-орбіталями атому арґентуму та вакантних розпушуючих π-орбіталей алілу з заповненими 4d-орбіталями металу. При цьому алільний фрагмент знаходиться по відношенню до сульфуру у вигідному положенні для утворення з іоном металу 6-членного n,π-хелатного металоциклу.

З іншого боку, відома схильність іонів аргентуму до полінуклеації при взаємодії з сірковмісними реагентами з утворенням полімерного ланцюга –Ag–S–Ag–. Окрім того, як показали літературні дані, досить часто в

полімерних комплексах Ag(I) присутня так звана «додаткова» координація, яка доповнює «традиційне» координаційне число металу 2, 3 до 5 і 6, що приводить до стабілізації та стійкості таких сполук. Все це разом взяте привело до того, що при взаємодії Ag(I) з HL^1 у співвідношенні M:L = 1:1 відбувається утворення 1-D координаційних полімерів $\{[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$ (**54**), $\{[Ag(HL^1)NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ (**55**), в яких мономерні ланки зв'язані між собою вздовж осі [010] містковим атомом μ_2-S карботіоамідного фрагменту з реалізацією ланцюгів Ag-S-Ag під кутом 111.44 та 129.68° (рис. 3.19 *а, б*). При цьому зв'язки Ag^1–S^{1a}, що з'єднують мономерні фрагменти сполук, є коротшими за внутрішньомолекулярні Ag^1–S^1 на 0.0592 і 0.029 Å.

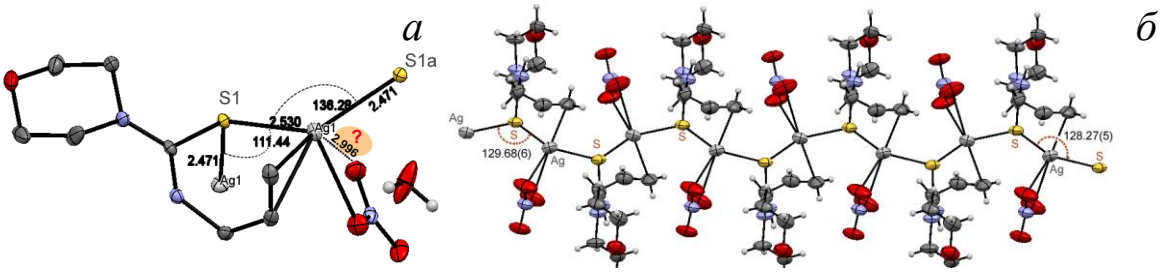


Рисунок 3.19 – Мономерна ланка комплексу **55** (*а*) з вказаними величинами кутів Ag-S-Ag та S-Ag-S та довжин зв'язків Ag^1–S^{1a} і Ag^1–S^1 (атоми гідрогену ліганду спрощено для наглядності) та формування ланцюга Ag-S-Ag в комплексі **54** (*б*) з вказаними величинами кутів Ag-S-Ag та S-Ag-S.

Обидва комплекси кристалізуються в моноклінній сингонії (табл. Додаток Б). Нітрат іон в КС **54** координований бідентатно з реалізацією зв'язків Ag^1-O^2, Ag^1-O^3 (2.519(5), 2.658(5) Å) (рис. 3.20 *а*, табл. 3.13).

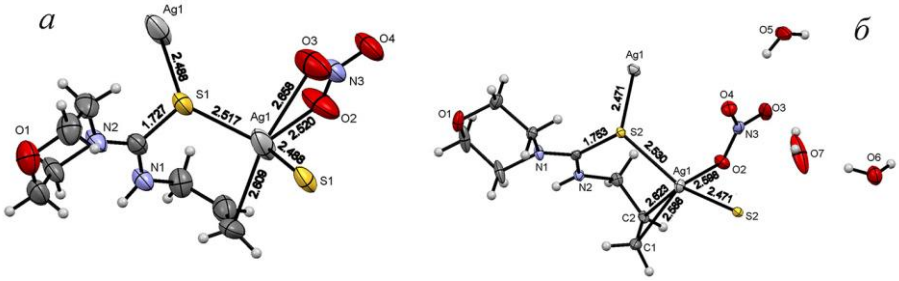


Рисунок 3.20 – Загальний вигляд структури комплексів **54** (*а*) та **55** (*б*)

Як наслідок, координаційний поліедр аргентуму сформований атомами μ_2-S^1, μ_2-S^{1A} карботіоамідної групи, O^2, O^3 нітрат іону та C^1-C^2 алільного

фрагменту. Одновимірні полімерні ланцюги в кристалі КС з'єднані між собою водневими зв'язками N(1)-H(1A)...O(4) вздовж осі [100] та слабкими взаємодіями C-H…O (табл. 3.14).

Таблиця 3.13 – Основні довжини зв'язків та кутові параметри для комплексів {**[Ag(HL^1)NO$_3$]}$_n$** (**54**) і **{[Ag(HL^1)NO$_3$]·3H$_2$O }$_n$** (**55**)

Сполука	**Зв'язок**	**Значення, Å**	**Кут**	**Значення, град.**
54	Ag(1)-S(1)#1	2.4894(16)	S^1#1-Ag^1-S^1	128.23(4)
	Ag(1)-S(1)	2.5183(16)	S^1#1-Ag(1)-O(2)	111.49(16)
	Ag(1)-O(2)	2.519(5)	S^1-Ag(1)-O(2)	110.41(16)
	Ag^1-O^3	2.658(5)	S^1-Ag^1-O^3	94.9(2)
	Ag(1)-C(1)	2.609(6)	S^1#1-Ag^1-C(1)	88.13(16)
	Ag(1)-C(2)	2.758(7)	S(1)-Ag(1)-C(1)	96.70(16)
	S^1-Ag^1#2****	2.4894(15)	O(2)-Ag(1)-C(1)	119.4(2)
	S(1)-C(4)	1.726(5)	S^1#1-Ag(1)-C(2)	114.67(16)
	O(2)-N(3)	1.224(6)	S(1)-Ag(1)-C(2)	86.65(15)
	O(3)-N(3)	1.215(7)	O(2)-Ag(1)-C(2)	99.27(18)
	O(4)-N(3)	1.238(6)	C(1)-Ag(1)-C(2)	28.0(2)
	N(1)-C(4)	1.333(6)	C^4-S^1-Ag^1#2	106.85(17)
	N(1)-C(3)	1.454(6)	C^4-S^1-Ag^1	110.82(19)
	C(1)-C(2)	1.306(9)	Ag^1#2****-S^1-Ag^1	129.64(6)
*** #1 -x+3/2,y+1/2,-z+3/2; ****#2 -x+3/2,y-1/2,-z+3/2				
55	Ag(1)-S(1)#1*	2.4708(7)	S^1#1-Ag(1)-S(1)	136.283(14)
	Ag(1)-S(1)	2.5301(7)	S^1#1-Ag(1)-C(1)	115.24(7)
	Ag(1)-C(1)	2.584(3)	S^1-Ag(1)-C(1)	96.50(7)
	Ag(1)-O(2)	2.597(2)	S^1#1-Ag(1)-O(2)	100.79(5)
	Ag(1)-C(2)	2.623(3)	S^1-Ag(1)-O(2)	104.44(5)
	O(2)-N(3)	1.244(3)	C^1-Ag(1)-O(2)	97.00(8)
	O(3)-N(3)	1.255(3)	S^1#1-Ag(1)-C(2)	132.56(6)
	O(4)-N(3)	1.252(3)	S^1-Ag(1)-C(2)	89.66(6)
	N(1)-C(4)	1.335(3)	C^1-Ag(1)-C(2)	29.52(9)
	N(2)-C(4)	1.325(3)	O^2-Ag(1)-C(2)	70.93(7)
	N(2)-C(3)	1.456(3)	Ag^1#2**-S^1-Ag^1	111.43(2)
	C(1)-C(2)	1.327(4)		
	S(1)-C(4)	1.752(3)		
* #1 -x-1/2,y+1/2,-z+1/2; ** #2 -x-1/2,y-1/2,-z+1/2				

Таблиця 3.14 – Геометричні параметри водневих зв'язків комплексів {**[Ag(HL^1)NO$_3$]}$_n$** (**54**) і **{[Ag(HL^1)NO$_3$]·3H$_2$O }$_n$** (**55**)

Сполука	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
55	N^2-H(2)...O^7#3*	0.86	2.01	2.804(4)	152.3
	O^7-H(7C)...O^3	0.85	2.01	2.801(4)	154.4
	O^5-H(5D)...O^4	0.85	2.13	2.945(3)	161.1
	O^5-H(5C)...O^1#4**	0.85	2.01	2.856(3)	173.6

Таблиця 3.14 (продовження)

1	2	3	4	5	6
	O^6-H(6O)...O^7	0.85	1.62	2.470(5)	179.4
*#3 -x-1/2,-y+1/2,-z+1 **#4 x+1/2,-y+1/2,z+1/2					
54	N^1-H(1A)...O^4#3***	0.86	2.18	2.913(6)	143.5
	***#3 x-1,y,z				

Незалежна кристалографічна комірка КС **55** містить комплекс **[Ag(HL^1)NO$_3$]** та три співкристалізовані молекули води (рис. 3.20 *б*). Координаційний поліедр сформований двома μ_2-атомами S^1, S^{1a} карботіоамідного фрагменту, C^1-C^2 алільного фрагменту (з відстанню 2.519 Å від центру подвійного зв'язку до металу) та O^2 монодентатно координованого нітрат аніону (рис. 3.20 *б*, табл. 3.13). Відстань Ag^1-O^4 (2.997 Å) є досить суттєвою: довшою за суму ковалентних, але меншою за суму Ван-дер-Ваальсових радіусів Ag+O (3.23 Å), що може вказувати на наявність слабкої додаткової координації. Структура комплексу стабілізована розгалуженою системою водневих зв'язків O^5-H^5D…O^4, O^5-H(C^5)…O^1, O^6-H(O^6)...O^7, N^2-H^2…O^7, O^7-H(7C)…O^3, (табл. 3.14).

3.3.1. Кваново-хімічні розрахунки методом DFT.

Для кращого розуміння природи зв'язку між іоном Ag(I) та донорними групами лігандів було проведено одноточковий розрахунок DFT на рівні PBE0 / MCP-TZP для фрагмента полімерного комплексу **54**, що містить три одиниці [Ag(HL)NO_3]. Три найвищі зайняті молекулярні орбіталі (HOMO) наведені на рис. 3.21. У таблиці 3.15 наведено найбільші значення атомних заселень Муллікена на цих орбіталях.

Молекулярні орбіталі HOMO відповідають головним чином трьом одиноким парам на атомах оксигену нітрат-аніону, дві з яких взаємодіють з атомною орбіталлю d_{xy} іона срібла. Взаємодія Ag-NO^{3-} переважно іонна: усереднений розподіл зарядів Муллікена для однієї мономерної одиниці становить [$Ag^{+0.73}$(HL)$^{-0.02}$$NO_3^{-0.71}$]. Молекулярна орбіталь HOMO-1 складається з d_{z2} орбіталі іону аргентуму, що перекривається з *p*-орбіталями двох атомів сірки, π-орбіталями зв'язку C=C та одиночними електронними

парами оксисенів нітрат-аніону. Молекулярна орбіталь HOMO-2 утворена d_{yz} орбіталлю аргентуму та p-орбіталями двох атомів сульфуру.

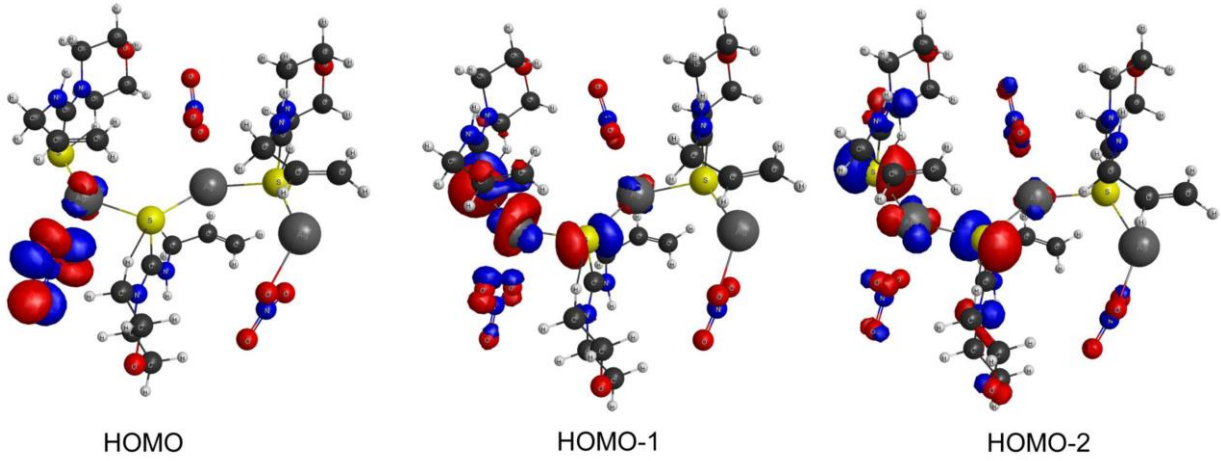


Рисунок 3.20 – Просторовий розподіл трьох найвищих зайнятих молекулярних орбіталей у тримері $[Ag(HL)NO_3]_3$ (ізоповерхні 0,04 а.е.)

Таблиця 3.15 –Атомні заселення Муллікена для трьох найвищих молекулярних орбіталей

Атом[a]	**HOMO-2**	**HOMO-1**	**HOMO**
Ag(1)	0.260	0.464	0.174
S(1)	0.522	0.674	0.022
S(1A)	0.417	0.301	0.005
C(1)	0.008	0.039	0.019
C(2)	0.003	0.047	0.011
O(2)	0.041	0.098	0.566
O(3)	0.010	0.050	0.600
O(4)	0.033	0.017	0.579

[a] Схема атомної нумерації така ж, як і на рис. 3.20

Як видно з таблиці 3.15, для останніх двох орбіталей атомні заселення для донорних атомів S є більшими, ніж для атомів C=C, що вказує на те, що зв'язки Ag-S міцніші за Ag-(C=C). Виходячи з просторового розподілу орбіталей, що беруть участь у зв’язку Ag-S (HOMO-1 та HOMO-2), можна стверджувати, що з точки зору орбітальної взаємодії кут S-Ag-S у ланцюгах полімеру 54 визначається як тупий кут між протилежними орбіталями d_{z^2} та d_{yz} іона срібла. Для гідрогенних *d*-орбіталей значення останнього кута

становить 135°. Однак у твердих комплексах кути S-Ag-S зазвичай менші, зокрема через стеричну взаємодію між молекулами в кристалі [131, 132].

3.3.2 Спектральні (ІЧ-, ЕСП, ЯМР ^{1}H (^{13}C), MALDI мас- та ТПД МС) характеристики *N*-алілморфолін-4-карботіоаміду (HL^1) та комплексів Ag(I) на його основі

Аналіз ^{1}H ЯМР спектрів розчинів КС **54**, **55** в ДМСО показав наявність мультиплетів алільного фрагменту $–C^3H_2-C^2H=C^1H_2$ відповідно при 4.216, 5.184−5.123 та 5.951 м.ч, які зазнають незначного слабопольного зсуву відносно вільної від координації тіосечовини **HL^1** (на Δδ = +0.098-0.132, +0.079, +0.043 м.ч), рис. 3.21. При цьому форма даних мультиплетів не змінюється, що вказує на відсутність π-зв'язку Ag←(C^1-C^2) при розчиненні комплексів в ДМСО. Суттєвого зсуву зазнає лише синглет NH (Δδ = +0.767 м.ч.) карботіоамідного угрупування, що свідчить про наявність зв'язку Ag←S.

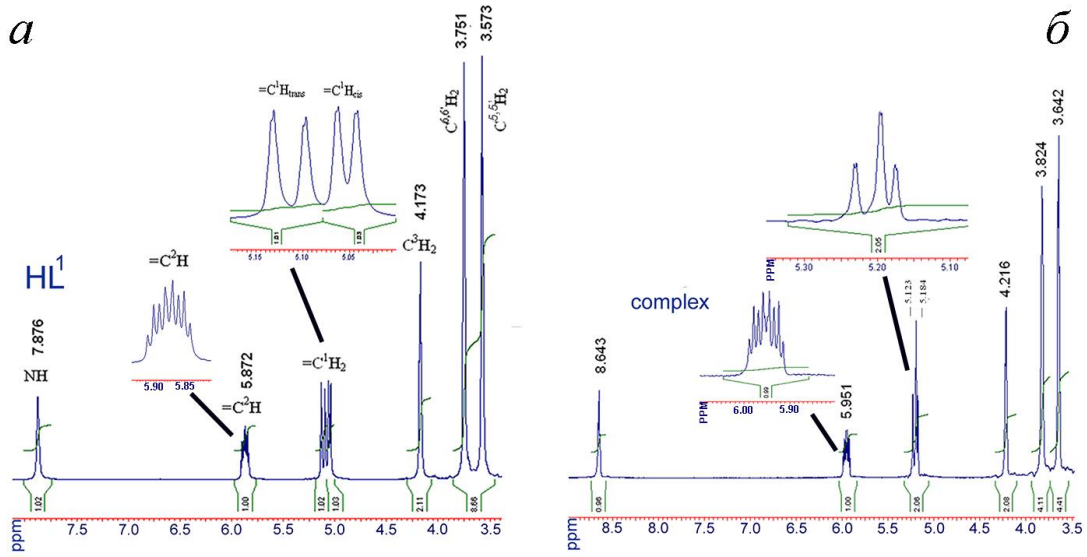


Рисунок 3.21 – ^{1}H ЯМР спектри **HL^1** (*а*) та комплексу **54** (*б*)

В спектрі ^{13}C ЯМР розчинів КС **54**, **55** в ДМСО також відсутні суттєві зсуви сигналів ^{13}C алільного фрагменту. Найбільшого зсуву зазнає лише сигнал карбону С4 (на Δδ = -4.93 м.ч., табл. 3.16) карботіоамідного фрагменту, що додатково свідчить про утворення зв'язку Ag←S та монодентатну координацію ліганду атомом сульфуру тіоуреатної групи з утворенням в розчині ДМСО комплексу **[A]**, схема 3.2.

Таблиця 3.16 – Дані ЯМР ^{13}C карботіоаміду **HL^1** та комплексів **54, 55**

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.ч.	Δδ, м.ч.
HL^1	182 C^4, 135.47 C^2, 115.45 C^1, 65.82 $C^{6,6'}$, 48.05 $C^{5,5'}$, 48.02 C^3.	–
КС **54**, **55**	177.07 C^4, 134.1 C^2, 114.44 C^1, 65.67 $C^{6,6'}$, 48.98 $C^{5,5'}$, 48.37 C^3.	-4.93 C^4, -0.37 C^2, -1.01 C^1, -0.15 $C^{6,6'}$, -0.93 $C^{5,5'}$, -0.35 C^3

Таким чином, π-комплекси **54**, **55** є координаційними полімерами, які відрізняються способом координації нітрат аніонів та кількістю молекул кристалізаційної води і, як наслідок, щільністю упаковки молекул (упаковка **55** є менш щільною за **54,** рис. 3.22 *а*, *б*).

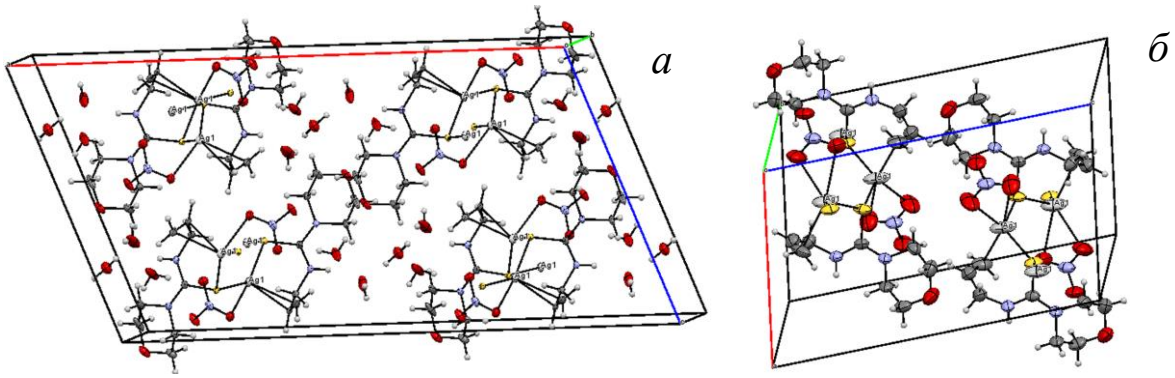


Рисунок 3.22 – Упаковки комплексів **55** (*а*), **54** (*б*)

Основною особливістю ІЧ-спектрів обох комплексів є наявність чотирьох звичайних «тіоамідних» смуг ряду коливань при 1528-1560, 1300-1315, 1000 та 710-685 $см^{-1}$ (рис. 3.23, таблиця 3.17), а також характеристичних валентних коливань NH, що спостерігаються у високочастотній області 3230–3270 $см^{-1}$.

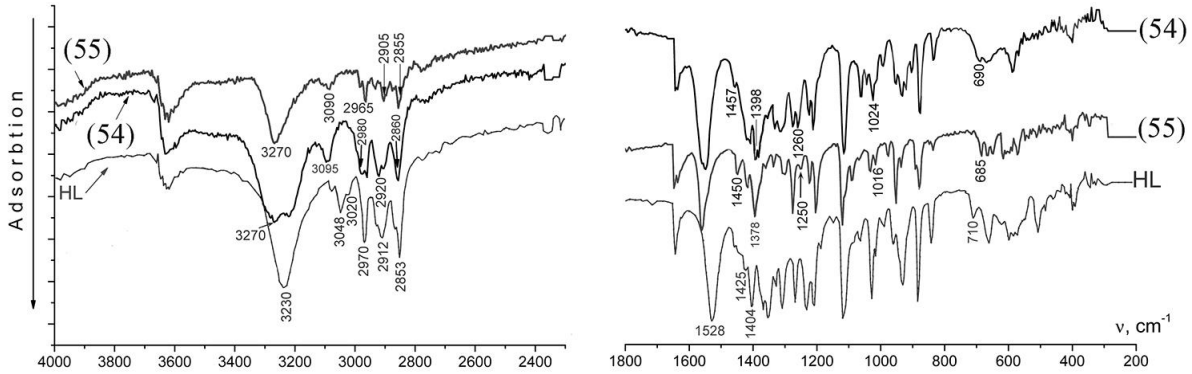


Рисунок 3.23 – ІЧ-спектри комплексів 54, 55

У поєднанні з відсутністю смуг валентних коливань ν(SH) при 2500–2600 $см^{-1}$ це свідчить про координацію до металу тіонної таутомерної форми

карботіоаміду [133]. Окрім того, у високочастотній області ІЧ-спектрів присутній ряд смуг валентних коливань (CH) аллільного фрагмента та морфолінового кільця в діапазоні 3100-2855 $см^{-1}$. В обох синтезованих комплексах частота як валентних, так і деформаційних коливань зв'язку NH збільшена на 20-40 $см^{-1}$, тоді як частота ν(C=S) зменшена на 20-25 $см^{-1}$ порівняно із спектром HL^1 (табл. 3.17).

Таблиця 3.17 – ІЧ-спектри (ν, $см^{-1}$) тіосечовини **HL^1** та комплексів **54, 55**

Сполука	**ν(NH)**	**ν(CH)$_{Allyl}$**	**ν(CH)$_{-CH2-}$ (ν_{as} / ν_s)**	**δ(NH)**	**ν(C=S)**	***ν*(NO$_3$)**			
						$\nu_{as}(NO_2)$	**$\nu_s(NO_2)$**	**δ(NO$_3$)**	**ν(NO)**
HL^1	3230	3080, 3048, 3020	2970, 2912 / 2853	1528	710	–	–	–	–
54	3270	3095	2980, 2920 / 2860	1560	690	1260	1024	834	1457
55	3270	3105, 3090, 3070	2967, 2905 / 2855	1548	685	1250	1016	836	1450

Позначення: ν, валентні; δ, деформаційні; as, асиметричні; s, симетричні.

Вище наведений аналіз структурних та розрахункових теоретичних даних обох комплексів свідчить про те, що для обох комплексів очікується, наявність в ІЧ-спектрах усіх відомих шести частот коливань аніона NO_3^- [134, 135]. Однак, лише чотири з них (табл. 17) були ідентифіковані шляхом порівняння ІЧ-спектрів досліджуваних координаційних сполук зі спектрами публікацій [133, 136-139] та комплексів металів N-аліл-4-морфолінетіокарбоксаміду, які не містять нітрат-аніон [140]. Варто зазначити, що в ІЧ-спектрі КС **54** всі три смуги валентних коливань $\nu_{as}(NO_2)$, $\nu_s(NO_2)$ та ν(NO) зміщуються у високочастотну область, що свідчить про посилення зв'язків Ag-NO за рахунок бидентатної координації групи NO_3. Цей результат узгоджується з меншими відстанями NO в бідентатно координованому нітрат-аніоні КС **54** порівняно з монодентатним нітрат-аніоном в КС **55**.

Електронні спектри поглинання (під час комплексонометричного титрування іонів аргентуму етанольним розчином ліганду **HL^1**) складаються

з широкої смуги поглинання з двома слабко вираженими плечима при 34190 та 32290 $см^{-1}$, які можна віднести до внутрішньолігандових переходів карботіоаміду HL^1 (рис. 3.24 *а*). Крива залежності оптичної густини від концентрації ліганду (C_{Ag+} = const = $10 \cdot 10^{-5}$ М, C_{HL}=$1.6 \cdot 10^{-5}$–$33.3 \cdot 10^{-5}$ М) показала наявність перегину при співвідношенні M:L = 1: 1, 1: 2 та 1: 3, що свідчить про утворення трьох комплексів (рис. 3.24 *б*). Однак, у твердому стані, представленому на схемі 3.2, були виділені лише комплекси із співвідношенням M: L = 1: 1.

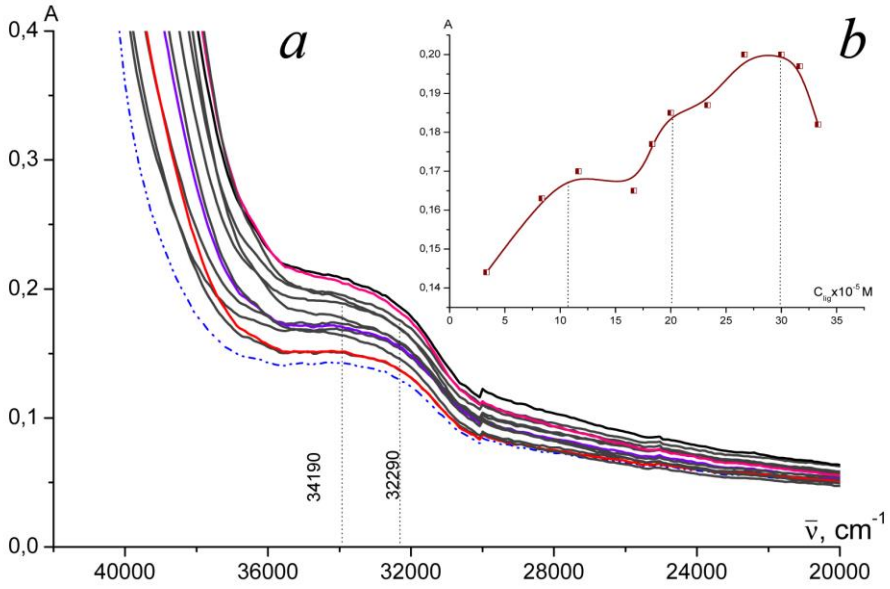


Рисунок 3.24 – ЕСП при комплексонометричному титруванні в системі $AgNO_3$-**HL^1**

Такого роду сполуки є перспективними компонентами в створенні мембран для біофільтрувальних процесів, а також як каталізатори для окиснення і полімеризації олефінів. Тому актуальним є дослідження як спектральних характеристик, так і процесів їх деструкції. Крім того, структуру полімерів не завжди можна встановити рентгенівським методом через труднощі, пов’язані з отриманням монокристалів. Тому, на наш погляд, важливим є вивчення спектральних характеристик та процесів деструкції сполук за допомогою мас-спектрометрії MALDI. Альтернативний метод дозволяє дослідити спосіб координації молекул води та аніонів нітратів, а також фрагментацію полімерів.

Порівняння MALDI мас-спектрів обох координаційних сполук показало, що вони суттєво відрізняються. Водний комплекс **55** характеризується інтенсивною фрагментацією, що свідчить про його миттєвий розпад в умовах мас-спектрометричного експерименту, тоді як піки з масами (374.90-704.52 m/z), які перевищують молекулярний іон (356.17 m/z) є характерними для безводного комплексу **54**, що вказує на утворення ним молекулярних асоціатів (рис. 3.25 *а, б*, табл. 3.18).

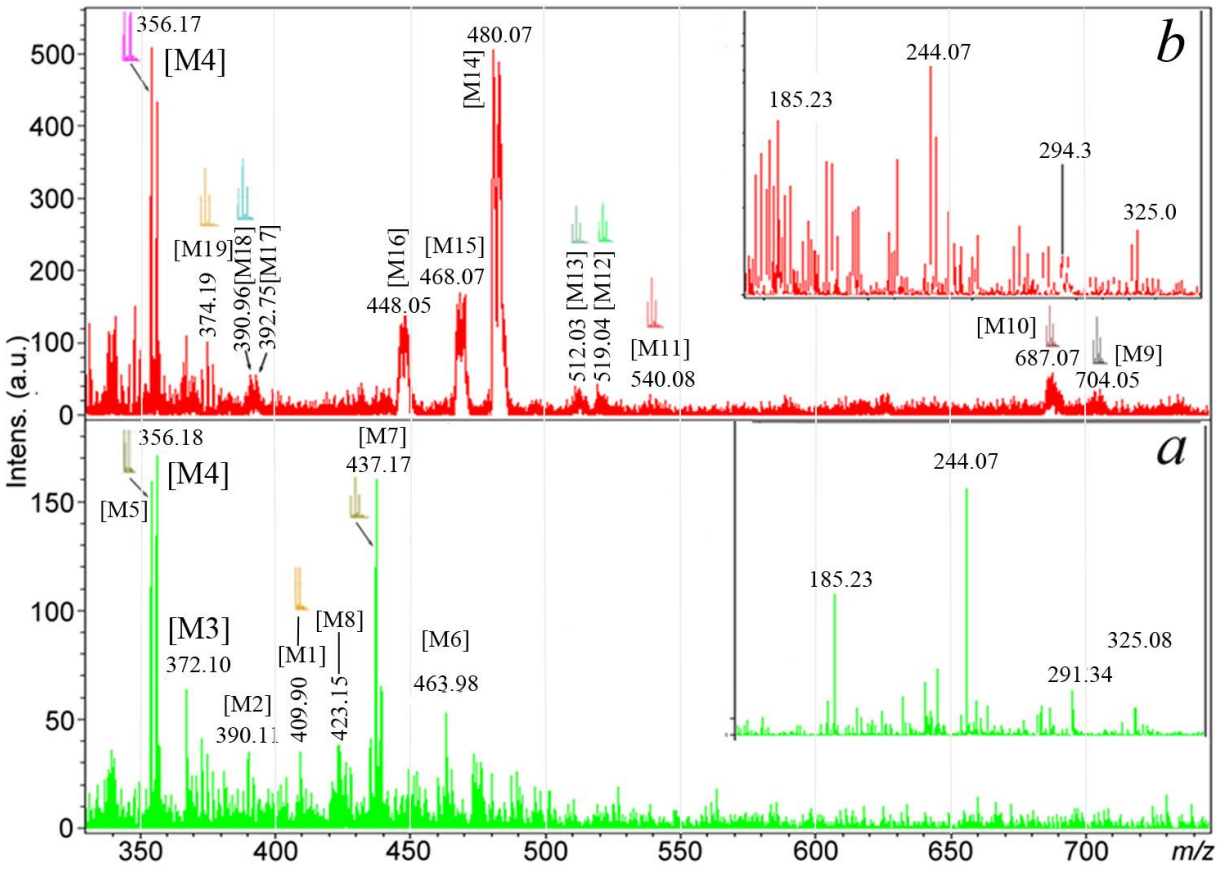


Рисунок 3.25 – MALDI мас-спектри КС **55** (*а*) та **54** (*б*)

Така різниця, ймовірно, зумовлена відмінністю упаковки молекул КС та різнотипною координацією в них нітрат-іонів. В безводному полімері **54** нітрат-аніон координований бідентатно, що значно ущільнює упаковку молекул та сприяє в умовах експерименту MALDI мас-спектрів утворенню молекулярних асоціатів або біядерних сполук. В результаті цього область мас-спектру 374.90–704.52 m/z КС **54** містить ряд паттернів, що відповідають фрагментації молекул, які містять зв'язок Ag-S-Ag.

Таблиця 3.18 – Дані мас-спектрів та склад фрагментованих паттернів в спектрах комплексів $\{[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$ (**54**), $\{[Ag(HL)NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ (**55**)

Compound	**Molecular Formula**	**Fragment ions**	**Molecular ion (m/z+)**
КС 55	$C_8H_{20}AgN_3O_7S$ = $[Ag(HL)NO_3]\times 3H_2O$	$[M^4]+ 3H_2O = [M^1]$	409.9
	$C_8H_{16}AgN_3O_6S$	$[M^1]-H_2O-H_2 = [M^2]$	390.0
	$C_8H_{14}AgN_3O_5S$	$[M^2]-H_2O = [M^3]$	372.1
	$C_8H_{14}AgN_3O_4S$ = $[Ag(HL)NO_3]$	$[M^4]$	356.0
	$C_8H_{12}AgN_3O_4S$	$[M^4]-H_2 = [M^5]$	354.0
	$C_9H_{18}Ag_2N_3OS_2$= $[Ag_2(HL\text{-}_{morph})_2NO]$	$2[M^4]$-2morph-NO_2-O = $[M^6]$	464.0
	$C_7H_{15}Ag_2N_3OS_2$	$[M^6]-2CH_2 = [M^7]$	437.0
	$C_6H_{13}Ag_2N_3OS_2$	$[M^7]-CH_2 = [M^8]$	423.0
КС 54	$C_{16}H_{20}Ag_2N_6O_8S_2$	$2[M^4]-4H_2= [M^9]$	704.0
	$C_{16}H_{19}Ag_2N_6O_7S_2$	$[M^9]$-OH = $[M^{10}]$	687.0
	$C_8H_{12}Ag_2N_4O_6S_2$	$[M^9] - 2C_4H_4NO = [M^{11}]$	540.0
	$C_8H_7Ag_2N_4O_5S_2$	$[M^9]$ -O - 2,5H_2 = $[M^{12}]$	519.0
	$C_6H_8Ag_2N_4O_6S_2$	$[M^{11}]-2CH_2 = [M^{13}]$	512.0
	$C_6H_8Ag_2N_4O_4S_2$	$[M^{13}]-O_2 = [M^{14}]$	480.0
	$C_5H_8Ag_2N_4O_4S_2$	$[M^{14}] - C = [M^{15}]$	468.0
	$C_6H_8Ag_2N_4O_2S_2$	$[M^{13}] - 2O_2 = [M^{16}]$	448.0
	$C_4H_6Ag_2N_3OS_2$	$[M^{16}]$-NO-$C_2H_2 = [M^{17}]$	392.0
	$C_4H_4Ag_2N_3OS_2$	$[M^{17}]-H_2 = [M^{18}]$	390.0
	$C_4H_4Ag_2N_3S_2$	$[M^{18}]$-O = $[M^{19}]$	374.0

Інтеркаляція молекул води в кристалографічну комірку полімерного комплексу **55**, ймовірно, сприяє послабленню щільності упаковки, що призводить до миттєвої деструкції даної КС в умовах MALDI мас-спектроскопії без формування молекулярних асоціатів або біядерних сполук як у випадку КС **54**. Однак, не дивлячись на це, спектральна область даного комплексу містить два паттерни з масою 464 і 437 m/z, які відповідають фрагментації сполуки, що містить зв'язок Ag-S-Ag (табл. 3.18). Пік невисокої інтенсивності з масою 409.33 Да відповідає молекулярному іону з водою ($[Ag(HL^1)NO_3]\times 3H_2O$). Піки з масою 356.17, які присутні в спектрах обох полімерів відповідають молекулярному іону складу $[Ag(HL^1)NO_3]$.

Для дослідження термодеструкції комплексів ми застосували метод термопрограмованої деструкції з мас-детектуванням (ТПД МС, рис. 3.26). Аналіз термограми вихідної тіосечовини HL^1 показав, що при t ~ 100°C відбувається її розклад на фрагменти з масами 87 (морфолін) і 99 m/z (алілізотіоціанат) з подальшою їх деструкцією до фрагментів з масами 30, 32, 72 m/z (рис. 3.26 *а*). При чому, поява їх відбувається синхронно із збереженням співвідношення інтенсивності сигналів. Термограми обох комплексів мають однаковий характер та відрізняться температурами розкладу. Для безводного КС **54** всі процеси розпочинаються в середньому на 50°C вище в порівнянні з водним КС **55**, що може бути пов'язано з різними щільностями упаковки КС за рахунок різної координації в них нітрат аніонів та вмісту кристалізаційної води. Найбільш характерними фрагментами, що виділяються в інтервалі температур 100-500°C, є фрагменти з масами 30 (NO або етан C_2H_6), 32 (O_2 або CH_4O), 64 (SO_2), 72 (C_2H_2NS дефрагментований алілізотіоціанат), 99 m/z (алілізотіоціанат). З досліджуваних термограм випливає, що для карботіоаміду **HL^1** та КС **54**, **55** термоліз проходить в три стадії. Для комплексів **54**, **55** термограми схожі між собою та відрізняються від **HL^1**. Перша стадія термолізу (до 200°C) супроводжується відщепленням

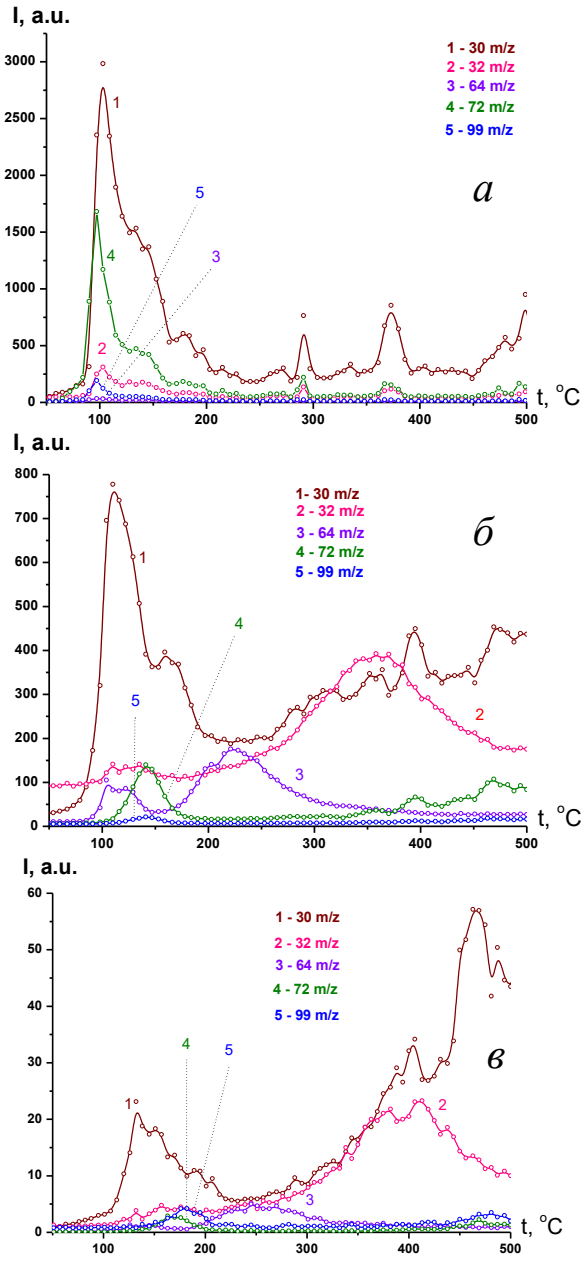


Рисунок 3.26 – Термограми терморозкладу HL^1 (*а*) та комплексів **55** (*б*), **54** (*в*) в інтервалі t=50-500°C

алілізотіоціанату (лінія з масою 99 m/z) з послідуючим його окисненням та деструкцією до 72 m/z. При цьому, в термограмах комплексів зникає лінія з масою 87 m/z, яка відповідає морфоліновому фрагменту, однак, на другій стадії (200-300°C) появляється фрагмент з масою 64 m/z, що може відповідати окисненню алілізотіоціанату до SO_2, або морфоліну до тетрадегідрофурану (схема 3.3). На користь утворення останнього свідчить вибуховий процес при термолізі. Третя стадія термолізу (> 300°C) супроводжується виділенням кисню із сполук складу AgO_x, що утворюються внаслідок попереднього окиснення арґентуму. Лінія десорбції O_2 є симетричною та свідчить про кінетичну десорбцію другого порядку (тобто рекомбінацію двох атомів оксигену з формуванням молекул O_2)

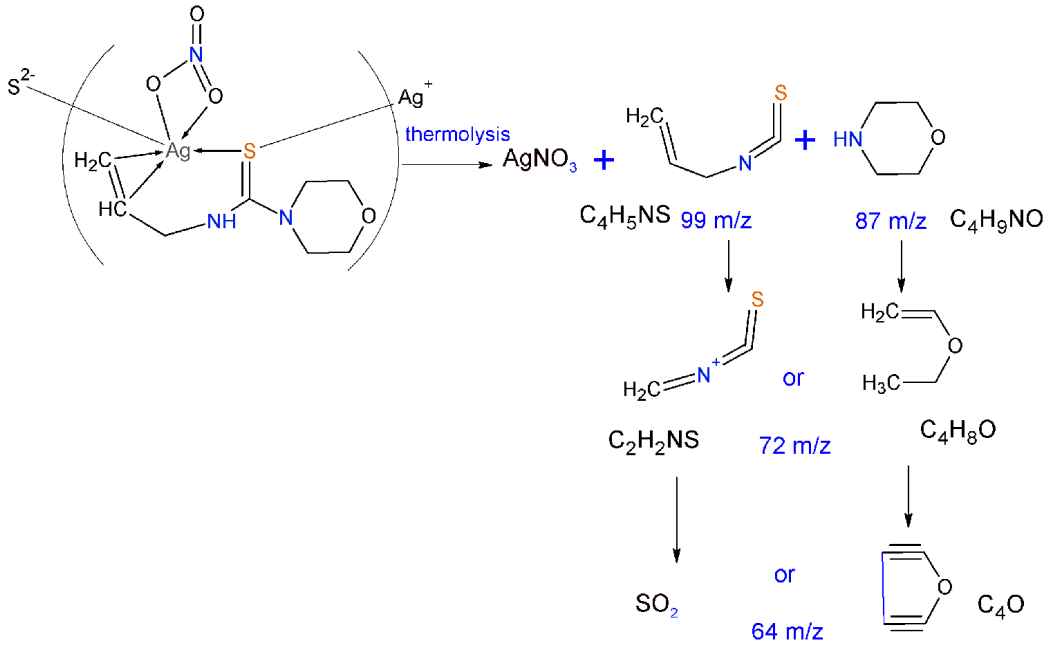


Схема 3.3 – Ймовірна схема термолізу КС**54** на I і II стадії

Таким чином, термоліз КС **54, 55** супроводжується окисненням продуктів терморозкладу з інтенсивним виділенням SO_2 та O_2, що супроводжується вибуховими процесами. Це дозволяє припустити, що продукти розкладу досліджуваних сполук можуть слугувати каталізаторами деяких реакцій за рахунок утворення порошкового аргентуму. А поєднання методів MALDI мас-спектрометрії та ТПД МС може бути використано для

отримання структурних характеристик полімерних сполук та інформації про їх поведінку в «травматичних» умовах.

3.4. Висновки до розділу 3

Синтезовано та виділено в індивідуальному стані 49 нових хлоридних, бромідних та йодидних π-комплексів Pd(II), Pt(II) складу **[M(HL)X$_2$],** де HL - N-аліл-заміщені карботіоаміди HL^1–HL^9, X – Cl$^-$, Br$^-$, I. Усі сполуки досліджено методами ядерного магнітного резонансу (ЯМР ^{1}H), електронної та інфрачервоної спектроскопії. 14 нових стркутур охарактеризовано методом рентгеноструктурного аналізу.

Встановлено, що у всіх π-комплексах ліганди координовані тіосечовинним атомом сульфуру та подвійним (C=C) зв'язком алільного фрагменту з формуванням стійкого шестичленного хелатного металоциклу. Хелатні π-комплекси, що містять (Br/I)-аніони в координаційній сфері, представлені вперше (у літературі нема даних з подібною структурою). Дослідження сполук методом РСА показало, що всі комплекси є ізоструктурними. При цьому, комплекси що містять аніони Cl$^-$ і Br$^-$, мають однакову триклінну структуру P$\bar{1}$, а комплекси складу [Pt(HL)I$_2$] кристалізуються в моноклінній просторовій групі $P2_1/n$. Встановлено, що введення йодистого калію в реакційне середовище призводить до формування гетероциклу 5-йодометил-4,5-дигідро-1,3-тіазолу, який, в подальшому, утворює іонний асоціат загального складу **(HL$^{1'-8'}$)$_2$[Pd$_2$I$_6$]**.

Аналіз спектрів ЯМР ^{1}H показав, що розщеплення сигналів протонів CH$_2$ групи алільного фрагменту в спектрах ЯМР ^{1}H на два дублети характеризує утворення π-координаційного зв'язку з іоном металу.

В ЕСП π-комплексів з йодид-аніонами в координаційній сфері смуги поглинання, які відповідають за електронні переходи з переносом заряду з ліганда на метал та dd-електронні переходи, зазнають суттєвого батохромного зсуву порівняно із хлоридними і бромідними π-комплексами.

В ІЧ-спектрах синтезованих n,π-хелатних координаційних сполук найбільш інформативною областю є високочастотна, в якій смуги поглинання, зумовлені валентними коливаннями ν(NH), $\nu_{as}(CH)_{allyl}$, $\nu_s(CH)_{allyl}$, $\nu_{as}(CH_2)_{aliph}$ and $\nu_s(CH_2)_{aliph,}$ зазнають суттєвого зміщення у високочастотну

область на Δν=+30–100 $см^{-1}$, що викликано участю карботіоамідного та аллільного фрагментів в утворенні координаційного зв'язку з іоном металу. Встановлено наступну закономірність:

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

Виявлено високу стійкість π-комплексів Pd(II) та Pt(II) при розчиненні в ДМСО, що дає можливість використовувати ДМСО для пробопідготовки в біологічних дослідженнях.

На відміну від π-комплексів Pd(II) і Pt(II), комплекси Ag(I) є 1D-координаційними полімерами із сформованими в них полімерними ланцюгами −Ag−S−Ag−. Відмінністю між ними є спосіб координації нітрат аніонів (в комплексі $\{[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$ нітрат-аніони координовані бідентатно, в той час як в $\{[Ag(HL^1)NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ – монодентатно), кількість молекул кристалізаційної води і щільність упаковки молекул.

На основі даних спектрів ЯМР ^1H показано, що при розчиненні в ДМСО сполуки Ag(I) перестають бути π-комплексами та проходить можлива «перекоординація» карботіоаміду з бідентатного в монодентетний спосіб. При цьому спектри обох комплексів є ідентичними. Залежності оптичної густини від концентрації ліганду **HL^1** показала, що в розчинах взаємодія HL^1 з іонами Ag(I) проходить у співвідношенні M:L = 1:1, 1:2, 1:3, чого не відбувається в твердому стані.

Порівняння теоретично розрахованих ІЧ-спектрів синтезованих сполук методом DFT з експериментальними даними показало хорошу кореляцію. Крім того, теоретично обґрунтовано утворення π-координаційних зв'язків та полімерних ланцюгів методом DFT, розрахунки якого показали, що в

комплексах іон Ag(I) утворює ковалентні зв'язки з молекулою карботіоаміду, тоді як взаємодія Ag (I) з нітрат-аніонами переважно є іонною.

Різна координація нітрат аніону в даних комплексах та наявність кристалізаційних молекул води в координаційних сполуках $\{[Ag(HL^1)NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ є причиною різої їх дефрагментації в умовах проведення MALDI-TOF мас-спектрометрії. Отримані дані зазначного методу показали наявність в безводному комплексі $\{[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$ ряду патернів з молекулярними масами, більшими за молекулярний іон самого комплекса, в той час як у водному $\{[Ag(HL^1)NO_3]\cdot 3H_2O\}_n$ були лише декілька таких патернів. Це характеризує більшу здатність безводного π-комплексу Ag(I) до формування димерів, що може бути пов'язано із різною щільністю паковки даних комплексів.

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. Запропонована ймовірна схема термолізу даних сполук. Показано, що поєднання методів MALDI мас-спектрометрії та ТПД МС може бути використано для отримання структурних характеристик полімерних сполук та інформації про їх поведінку в «травматичних» (екстремальних) умовах.

РОЗДІЛ 4.

КОМПЛЕКСИ Ru(III,II), Rh(III), Pd(II) і Ag(I) ІЗ ПОЛІДЕНТАТНИМИ N-АЛІЛТІОАМІДАМИ ПІРИМІДИНІЛ(ЦИКЛОГЕКСЕНІЛ)-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Дослідження комплексоутворення полідентатних N,O,S-донорних карботіоамідів з іонами перехідних металів є важливим напрямком координаційної хімії, що знайшло висвітлення в оглядових статтях [141–144]. Поліфункціональні органічні сполуки, які містять два або більше нуклеофільних реакційних центрів, широко використовуються як ліганди в координаційній хімії перехідних металів. Важливе місце серед їх ряду займають тіоаміди, які, окрім атомів нітрогену і сульфуру тіоамідного фрагмента, містять інші функціональні групи, здатні координуватись до іонів багатьох металів, зокрема металів платинової групи, що обумовлює можливість отримання стійких хелатних комплексів, важливих для практичного використання [145]. Наприклад, на основі комплексних сполук іонів платинових металів з аліфатичними, ароматичними і гетероароматичними тіоамідами синтезовано ряд ефективних каталізаторів органічних реакцій [146–149], а також отримано матеріали для виробництва електролюмінісцентних діодів [150]. Ряд модифікованих тіоамідною групою каліксаренів [151] та гідроксилвмісних ароматичних сполук [152] запропоновано в ролі екстрагентів для селективного виділення іонів паладію з суміші платинових металів.

Серед функціоналізованих тіоамідів, що утворюють стійкі біологічно активні (переважно протипухлинної дії) комплексні сполуки з іонами перехідних металів слід відзначити їх піримідиніл(циклогексеніл)-похідні, що містять ряд N,O,S-донорних центрів, здатних як до координації, так і до оримання нових функціональних структур з цінними властивостями для застосування в різних галузях науки та техніки. В даному розділі досліджено комплексоутворення полідентатних гетероцикл-вмісних N,O,S-донорних N-алілтіоамідів H_2L^{10}–H_2L^{12} з іонами Ru(III,II), Rh(III), Pd(II) і Ag(I), оскільки у фундаментальному аспекті актуальним є питання впливу наявності інших

донорних центрів в молекулах лігандів на формування комплексів, зокрема, на утворення π-координаційного зв'язку з алільним фрагментом.

4.1. Комплекси Ag(I) з N-алілтіоамідами піримідиніл(циклогексеніл)-карбонових кислот.

N-Аліл-6-гідрокси-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карботіоамід (H_2L^{10}), N-аліл-1,3-дициклогексил-6-гідрокси-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карботіоамід (H_2L^{11}) та N-аліл-2-гідрокси-6-(оксоциклогекс-1-ен)карботіоамід (H_2L^{12}) є потенційними полідентатними лігандами, що містять 4 нуклеофільні реакційні центри (2 атоми оксигену карбонільної і гідроксильної груп та N-,S-атоми тіоамідного фрагмента), які здатні координуватися до іонів металу з реалізацією стійких шестичленних хелатних метало циклів [153]. Молекулярна будова N-алілзаміщених тіоамідів H_2L^{10}– H_2L^{12} наведена на схемі 4.1:

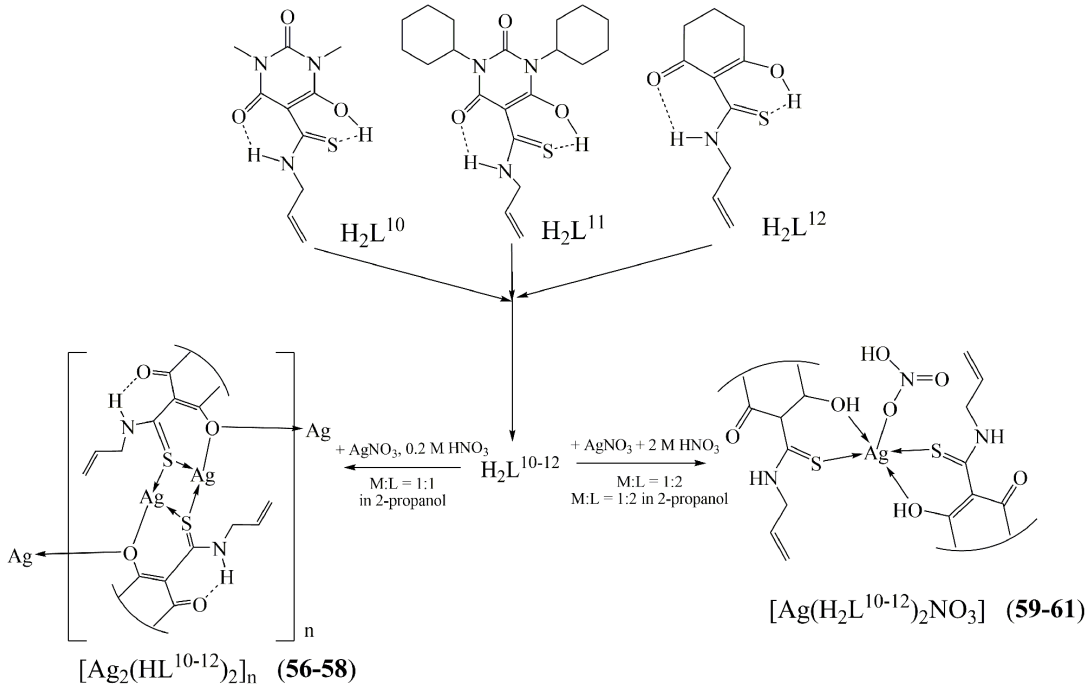


Схема 4.1 − Молекулярна будова N-алілзаміщених тіоамідів H_2L^{10}– H_2L^{12}

Отримані в роботі експериментальні дані показали, що, подібно до інших аналогічних реакцій комплексоутворення, значний вплив на спосіб координації цих лігандів відіграють умови синтезу та природа металу-комплексоутворювача.

Результати елементного аналізу свідчать, що виділені в твердому стані комплексні Ag(I) з тіоамідами **H_2L^{10}–H_2L^{12}** відповідають

співвідношенню M:L = 1:1 та 1:2. При цьому, як і в попередньому розділі, схильність іонів Ag(I) до полінуклеації призводить при взаємодії з тіоамідами у співвідношенні M:L = 1:1 до утворення біядерних або поліядерних координаційних сполук **56-58** (схема 4.1).

Утворення поліядерних комплексів відбувається при взаємодії з лігандами, які містять «жорсткий» донорний центр. У даному випадку – це атоми оксигену карбонільної та карбоксильної груп сполук H_2L^{10}–H_2L^{12}. З літературних джерел відомо, що наявність у координа ційній сфері іона Ag(I) «жорстких» донорних атомів «робить» їх координаційно ненасиченими, що може приводити до утворення гетеролігандних та поліядерних комплексів [154, 155].

Оскільки іони Ag(I) схильні до полінуклеації та швидкого відновлення з виділенням чорного осаду, для уникнення такого процесу до реакційного середовища додавали декілька крапель 0.2н. або 2н. азотної кислоти. В цих умовах при еквімолярному співвідношенні вихідних компонентів утворюються полімерні сполуки **56-58** аналогічно комплексу, описаному в роботі [156] на основі алілтіосемикарбазону, який за будовою є близьким до досліджуваних заміщених тіоамідів $H_2L^{10\text{-}12}$. У даному полімерному комплексі ліганд координований як через атоми сульфуру тіоамідного фрагмента, формуючи містковий зв'язок −Ag−S−Ag−, так і через депротоновану гідроксогрупу гетероциклічного кільця. Виділення такого полімера відбувається у формі аморфного світло-жовтого осаду, який після фільтрування та осушення під вакуумом є нерозчинним у більшості органічних розчинників, у тому числі в ДМСО та ДМФА, що значно ускладнює його хімічний аналіз. Однак, протягом доби частина осаду розчиняється, що дає змогу записати та проаналізувати спектр ЯМР ^{1}H.

При надлишку $H_2L^{10\text{-}12}$ та додаванні декількох краплин концентрованої HNO_3 проходить утворення комплексів **59-61**. Ймовірно, що збільшення концентрації іонів водню в розчині, які екранують електронодонорні групи C=S та OH, не дозволяє реалізуватися процесам полімеризації та депротонування групи OH, що приводить до виділення

дрібнокристалічного, злегка жовтуватого осаду комплексів **59-61**, який, на відміну від КС **56-58**, добре розчиняються в ДМСО, ДМФА і є малорозчинними в ацетонітрилі та суміші CH_2Cl_2:MeOH = 2:1.

4.1.1. Спектроскопія ЯМР ^{1}H сполук H_2L^{10}–H_2L^{12} та комплексів Ag(I) на їх основі

В полярних розчинниках типу ДМСО-d_6 та $CDCl_3$ для тіоамідів H_2L^{10}–H_2L^{12} характерний протонний обмін між функціональними групами C=S і OH та NH і C=O, що позначається на положенні сигналів NH та OH протонів у спектрах ЯМР ^{1}H. Комплекси, зазвичай, розчинні в ДМСО, тому для дослідження впливу природи розчинника на положення сигналів протонів у спектрах тіоамідів та зручності їх порівняння зі спектрами комплексів, були записані спектри $H_2L^{10\text{-}12}$ в ДМСО-d_6 та $CDCl_3$ (рис. 4.1).

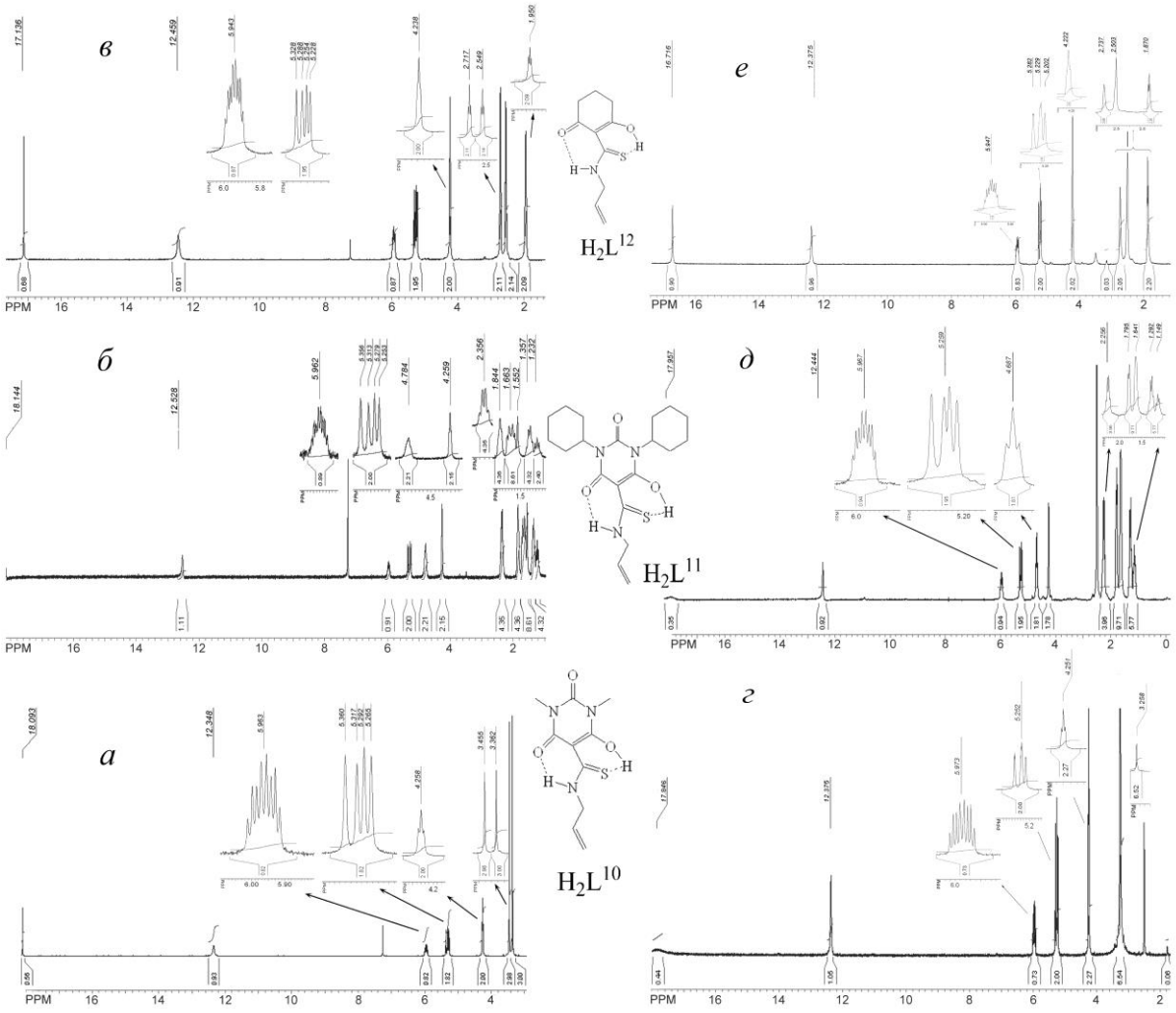


Рисунок 4.1 − Спектри ЯМР ^{1}H тіоамідів H_2L^{10}– H_2L^{12} у $CDCl_3$ (*а* − *в*) та ДМСО-d^6 (*г*−*е*).

Так, у спектрах розчинів сполук $H_2L^{10\text{-}12}$ в $CDCl_3$ сигнали протонів ОН та NH спостерігаються в слабому полі з хімічним зсувом 18.09/18.14/17.14 та 12.35/12.53/12.46 м.ч. (рис. 4.1, *а*−*в*), а в розчині ДМСО-d_6 – відповідно при 17.85/17.96/16.72 та 12.38/12.44/12.38 м.ч. (рис. 4.1, *г*−*е*). Отже, в більш полярному розчиннику ДМСО сигнали протонів груп −ОН та −NH суттєво зміщуються в сильне поле на величину Δδ=-(0.25/0.19/0.42) м.ч. для ОН і –(0.03/0.08/0.08) м.ч. для NH, що узгоджується з рядом робіт [153, 157-167].

Хімічні зсуви сигналів протонів двох груп $-CH_2$ алільного фрагмента в ДМСО зазнають незначного, переважно сильнопольного зсуву (за виключенням сигналів групи =CH, Δδ=+0.01/0.01/0.01 м.ч.) на Δδ= -0.05/-0.04/-0/04 (для $=CH_2$) та -0.01/-0.10/-0.02 м.ч. (для $–CH_2$) відносно $CDCl_3$. Також сильнопольний зсув у більш полярному розчиннику спостерігається для сигналів протонів замісників (−CH_3 груп у H_2L^{10} на Δδ=-(0.20−0.10) м.ч., циклогексанових кілець у H_2L^{11} на Δδ= -(0.01−0.08) м.ч.) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 − Хімічні зсуви сигналів протонів алілтіоамідів H_2L^{10} – H_2L^{12} у спектрах ЯМР ^{1}H

Сполука	Віднесення сигналів, δ, м.ч.							
	ОН	NH	алільний фрагмент			інші замісники		
			=CH	$=CH_2$	$-CH_2$	$2CH_3$	$2C_6H_{11}$	$3CH_2$
H_2L^{10} у $CDCl_3$	с 18.09	с 12.35	м 5.96	д.д 5.31 *J*= 17.2; 10.8 Гц	м 4.26	с 3.46; с 3.36	–	–
H_2L^{10} у DMSO	с 17.85	с 12.38	м 5.97	м 5.25	м 4.25	ш.с. 3.26	–	–
H_2L^{11} у $CDCl_3$	с 18.14	с 12.53	м 5.96	д.д 5.30 *J*=17.2; 10.4 Гц	м 4.78	–	м 4.26-1.23	–
H_2L^{11} у DMSO	с 17.96	с 12.44	м 5.97	д.д 5.26 *J*= 16.8; 10.8 Гц	м 4.69	–	м 4.25-1.15	–
H_2L^{12} у $CDCl_3$	с 17.14	с 12.46	м 5.94	д.д 5.27 *J*=16.0; 10.4 Гц	м 4.24	–	–	м 2.72; 2.55; 1.95
H_2L^{12} у DMSO	с 16.72	с 12.38	м 5.95	м 5.23	м 4.22	–	–	м 2.74; 2.50; 1.87

Симетричне розміщення молекул ліганда H_2L^{10} в координаційному поліедрі комплексів аргентуму **56, 59** зумовлює появу в сильному полі

спектрів ЯМР ^{1}H комплексів лише одного інтенсивного синглета двох CH_3-груп гетероциклу. При цьому, їх сильнопольне зміщення (Δδ=-0.1−(-0.14) м.ч.) зумовлене спряженням даного гетероциклу із сусіднім новоствореним металоциклом і, як наслідок, розміщенням даних груп в *орто*- і *пара*-положенні до металоциклу. Спільною особливістю для спектрів ЯМР ^{1}H усіх комплексів є суттєве зміщення в слабке поле синглета протона NH (Δδ=+0.49-0.47 м.ч.), що розміщений в безпосередній близькості до групи C=S, яка приймає участь у формуванні донорно-акцепторного зв'язку з іоном металу. Незначне зміщення сигналів протонів груп =CH, $-CH_2$ та $=CH_2$ алільного фрагмента вказує на те, що останній не задіяний у комплексоутворенні.

Спектри комплексів **59-61** відрізняються від попередніх наявністю синглету групи OH, зміщеної по відношенню до вихідного ліганда на +0.73/+0.4/+0.55 м.ч. в слабке поле (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 − Хімічні зсуви сигналів протонів у спектрах ЯМР ^{1}H комплексів Ag(I) на основі алілтіоамідів H_2L^{10} – H_2L^{12}

Сполука	**Віднесення сигналів, δ, м.ч.**							
	OH	**NH**	**алільний фрагмент**			**інші замісники**		
			=CH	**$=CH_2$**	**$-CH_2$**	**$2CH_3$**	**$2C_6H_{11}$**	**$3CH_2$**
$[Ag_2(HL^{10})_2]_n$	–	с 12.85	м 5.99	5.25 д.д. J^1=17.0, J^2=10.4 Гц	м 4.29	ш.с. 3.15	–	–
$[Ag(H_2L^{10})_2NO_3]$	с 18.58	с 12.85	м 5.99	5.25 д.д. J^1=17.0, J^2=10.4 Гц	м 4.29	ш.с. 3.12		
$[Ag(H_2L^{11})_2NO_3]$	с 18.36	12.85	м 5.97	д.д. 5.22, J^1=17.2, J^2=10.4 Гц	м 4.28	–	м 2.43 (4H), м 1.76-1.52 (11H); м 1.25-1.12 (7H)	–
$[Ag_2(HL^{12})_2]_n$	–	с 12.80	м 5.88	м 5.19	м 4.03	–	–	2.43, 2.38, 1.81
$[Ag(H_2L^{12})_2NO_3]$	с 17.27	с 12.74	м 5.92	м 5..20	4.02	–	–	2.44, 2.41, 1.80

4.1.2 ІЧ- та електронні спектри поглинання тіоамідів H_2L^{10}–H_2L^{12} та комплексів Ag(I) на їх основі

Спектри ЕСП алілтіоамідів H_2L^{10}–H_2L^{12} складаються із декількох смуг поглинання в ультрафіолетовій області від 46000 до 33000 $см^{-1}$, що відповідають за електронні переходи π→π* C=C_{allyl}, C=C_{het} та π→π*, *n*→π* C=O та C=S груп (рис. 4.2). Аналіз спектрів показує, що заміна метильного замісника в гетероциклі тіоаміду H_2L^{10} на циклогексильний у H_2L^{11} призводить до батохромного зміщення наведених максимумів СП на Δν = 200 − 400 $см^{-1}$. Відповідні СП H_2L^{12} по відношенню до H_2L^{10}, H_2L^{11} зазнають гіпсохромного зміщення, що пов'язано з відсутністю атомів азоту в циклогексеновому фрагменті, які суттєво впливають на перерозподіл електронної густини в молекулі.

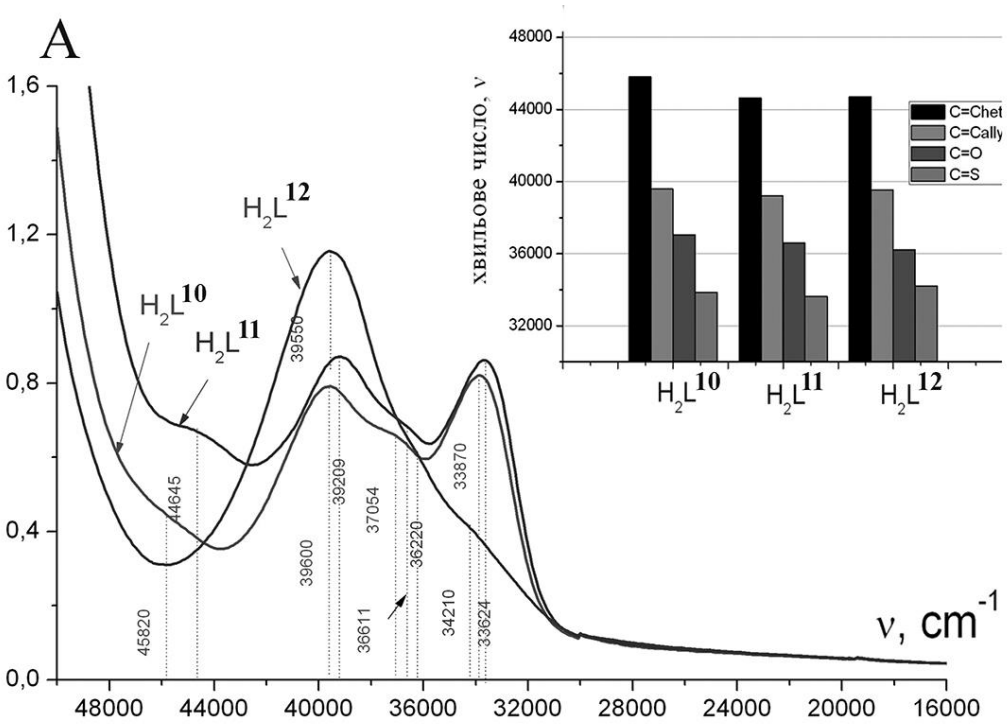


Рисунок 4.2 − Електронні спектри поглинання алілтіоамідів H_2L^{10-12}.

У розчині форма цих СП в комплексах з іонами Ag(I) не змінюється, однак відбувається їх батохромне зміщення (рис. 4.3, *а* −*в*), що пов'язане із зміною розподілу електронної густини при комплексоутворенні. На жаль, комплекси, виділені в твердому стані, нерозчинні в ізопропанолі, тому їх ЕСП записані в суміші ізопропанол−ДМФА (рис. 4.3, криві *2-5*), в результаті чого половина

інформативної області (від 50000 до 38000 $см^{-1}$) перекривається внаслідок поглинання самого розчинника (ДМФА).

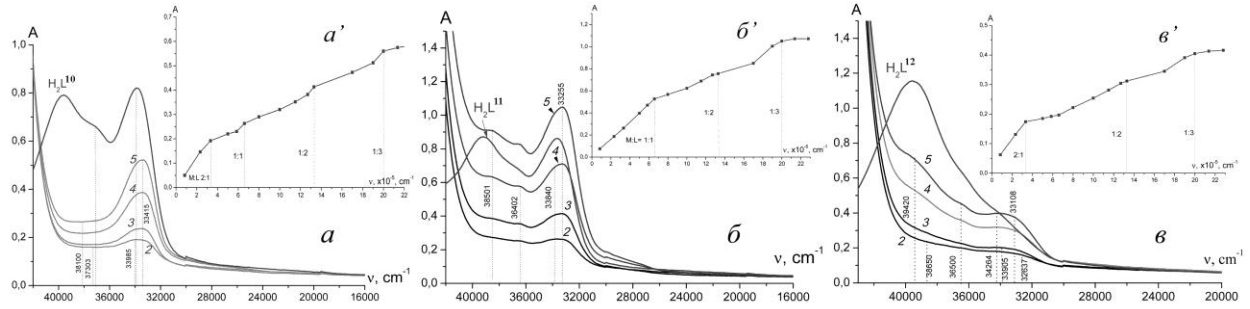


Рисунок 4.3 − Електронні спектри поглинання комплексів Ag(I) з H_2L^{10} – H_2L^{12} (*а − в*) в ізопропанолі (C_{Ag+}=6.7·10^{-5}, C_L=3.3·10^{-5}–4·10^{-4} моль/л) та криві титрування (*а' − в'*).

Однак, у діапазоні від 30000 до 38000 $см^{-1}$ для комплексів Ag(I) добре візуалізується СП електронних переходів π→π*, *n*→π* групи C=S, яка зміщена в довгохвильову область порівняно з некоординованими тіоамідами H_2L^{10-12}, що свідчить про участь групи C=S в координації до центрального атома металу.

Комплексоутворення іонів Ag(I) з досліджуваними тіоамідами призводить до батохромного зміщення смуг поглинання, що відповідають за електронні переходи π→π* C=C_{allyl}, C=C_{het} та π→π*, *n*→π* груп C=O та C=S на Δν=-(970/249/455), -(708/209/369) та –(130/280/720) $см^{-1}$ відносно положення їх у спектрі вихідних лігандів. Аналіз кривих титрування (рис. 4.3, *а' − в'*) виявив, що в розчинах взаємодія Ag(I) з H_2L^{10}–H_2L^{12} проходить з утворенням комплексів при співвідношенні компонентів M:L = 2:1 (у випадку взаємодії з H_2L^{10} і H_2L^{11}) та 1:1, 1:2, 1:3 (у випадку взаємодії з усіма лігандами). Однак, у твердому стані виділено лише полімерні комплекси **56-58**, у яких співвідношення M:L 1:1, та моноядерні комплекси **59-61** із співвідношенням M:L = 1:2, що, ймовірно, пов'язано з різними концентраціями взаємодіючих речовин. Комплексоутворення в розчині проходить при концентрації компонентів 10^{-5}–10^{-4} моль/л, натомість у твердому стані синтези комплексів проведено при концентрації компонентів

10^{-2} моль/л. Слід зазначити, що криві титрування Ag(I) характеризуються вираженим перегином тільки при співвідношенні M:L = 2:1 або 1:1, що пов'язано з більшою схильністю іонів Ag(I) до полінуклеації та полімеризації.

В ІЧ-спектрах вихідних алілтіоамідів H_2L^{10} – H_2L^{12} у високочастотній області (4000 − 2000 $см^{-1}$) присутні смуги валентних коливань ν(OH), ν(NH) при 3424/3418/3420 та 3100/3095/3104 $см^{-1}$, а також $\nu_{as}(CH_3)_{H2L10}$, $\nu_s(CH_3)_{H2L10}$ і $\nu(=C\text{-}H)_{allyl}$ при 2995, 2958 та ν_{as} і ν_s $(C\text{-}H)_{CH2}$ при 2898, 2845 $см^1$. Високочастотна область спектру H_2L^{11} відрізняється від H_2L^{10} наявністю інтенсивних СП при 2925, 2855 $см^{-1}$, обумовлених валентними коливаннями ν_{as} та ν_s $(C\text{-}H)_{CH2}$ циклогексанових кілець. Характеристичні валентні коливання ν(C=O) проявляються інтенсивною СП при 1705/1706/1703 $см^{-1}$, а ν(C=S) − слабо інтенсивною, однак чітко вираженою СП при 1228/1223/1220 $см^{-1}$ (рис. 4.4).

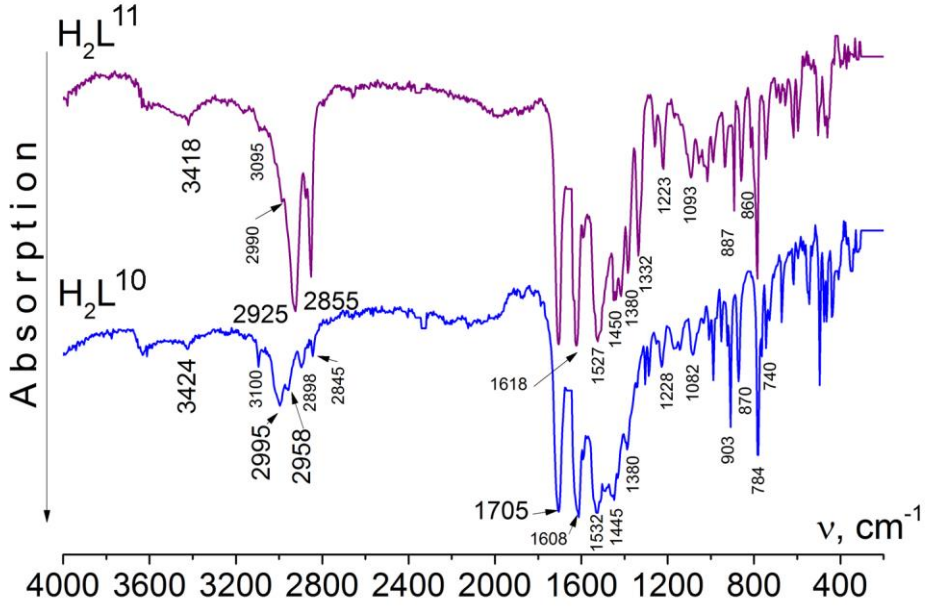


Рисунок 4.4 − ІЧ-спектри вихідних алілтіоамідів H_2L^{10}, H_2L^{11}

В ІЧ-спектрах комплексів зазначені СП зазнають переважно низькочастотного зсуву. Так, у комплексах **56-58** бідентатно хелатна координація лігандів з депротонуванням гідроксильної групи супроводжується зникненням СП ν(OH) та низькочастотним зсувом ν(C=S)

на 37–32 см$^{-1}$. Крім того, низькочастотного зсуву на 15–20 см$^{-1}$ зазнають також СП ν(NH), які знаходяться в безпосередній близькості до координаційного зв'язку C=S→Ag. ІЧ-спектри комплексів **59-61** відрізняються наявністю смуги ν(OH), зміщеної по відношенню до вихідного ліганду на 15–20 см$^{-1}$ у низькочастотну область (рис. 4.5).

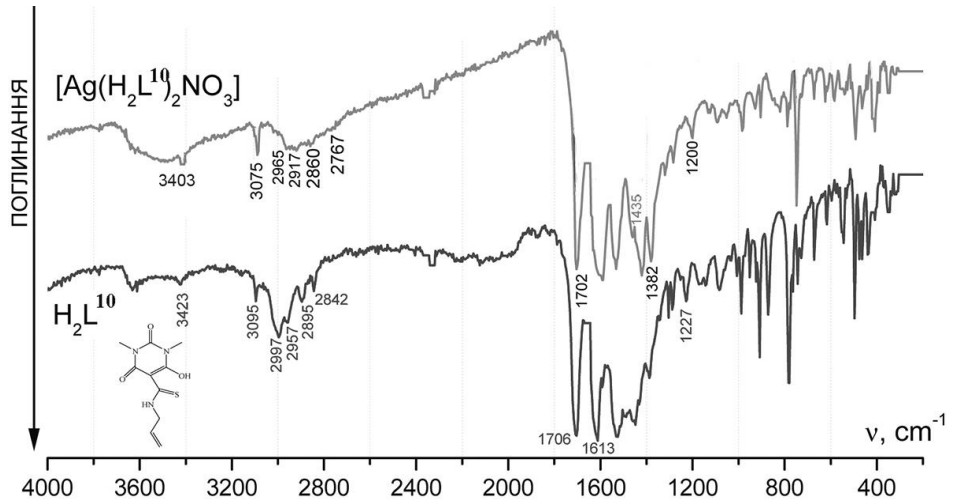


Рисунок 4.5 − ІЧ-спектри H_2L^{10} та комплексу з Ag(I).

Окрім того, в спектрі присутня уширена смуга коливань нітрат-аніона при 1382 см$^{-1}$. Слід відзначити, що у спектрах усіх комплексів валентні коливання зв'язків S→M або O–M не візуалізуються через їх перекривання з рядом деформаційних коливань δ(CNC) + t(=CH_2).

Таким чином, як потенційні об'єкти з антибактеріальною дією синтезовано та виділено в індивідуальному стані низку нових хелатних моно- та поліядерних комплексів Ag(I) складу $[Ag_2(HL^{10,12})_2]_n$, $[Ag(H_2L^{10})_2NO_3]$, будову яких визначено методами спектроскопії ЯМР ^{1}H, ІЧ, ЕСП. Встановлено, що у всіх комплексах полідентатні алілтіоаміди $H_2L^{10\text{-}12}$ координовані бідентатно атомами сульфуру тіоамідного фрагмента та оксигену гідроксильної групи. На основі алілтіоамідів $H_2L^{10\text{-}12}$ отримано ряд полімерних комплексів Ag(I), в яких полімеризація відбувається за рахунок утворення полімерних ланцюгів Ag–O–Ag. Дослідження розчинності отриманих комплексів показало, що полімерні комплекси слаборозчинні або нерозчинні в ДМСО, ДМФА, в той час як моноядерні є розчинними в метанолі й, навіть, у воді.

4.2. Комплекси Ru(III,II), Rh(III) і Pd(II) з N-алілтіоамідами піримідиніл(циклогексеніл)-карбонових кислот та їх характеристики ЕСП.

Електронні спектри поглинання комплексів платинових металів (Ru(III), Rh(III) і Pd(II)) дещо відрізняються від ЕСП КС Ag(I). Утворення додаткового металоциклу внаслідок хелатної координації ліганду супроводжується батохромним зміщенням усіх зазначених вище СП на 2232/2629, 100/595, 200/746 $см^{-1}$. Окрім того, якщо в розчині вихідної тіосечовини існує взаємний обмін протонами між гідроксильною та C=S групами (про що свідчать дані ЯМР ^1H), що супроводжується наявністю в ЕСП ліганду однієї широкої СП при 33794 $см^{-1}$, то в комплексах Pd(II) ця СП має виражене розщеплення з максимумами при 33594 та 33048 $см^{-1}$, що зумовлено зміною розподілу електронної густини таким чином, що внутрішньолігандні переходи π→π*, n→π* C=O та C=S груп візуалізуються (рис. 4.6 *б*).

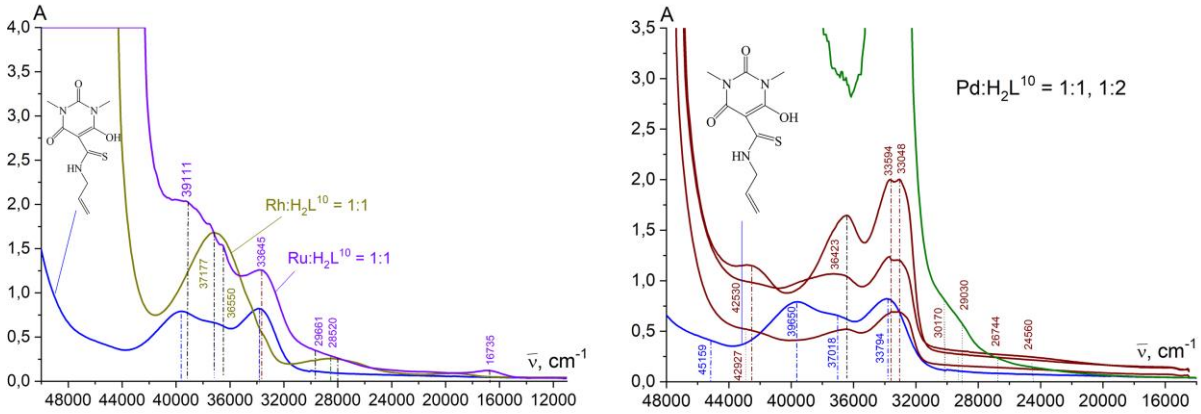


Рисунок 4.6 − ЕСП комплексів Ru(II), Rh(III), і Pd(II) з H_2L^{10} в ізопропанолі

Окрім того, в ЕСП КС присутні додаткові СП, зумовлені переходами з переносом заряду з ліганду на метал (широка плечеподібна ППЗЛМ в діапазоні 30170-29030 $см^{-1}$) та dd-електронними переходами в іоні металу при 26744 та 24560 $см^{-1}$, які відповідають плоскоквадратній будові координаційних поліедрів в комплексах Pd(II) (рис. 4.6 *б*). Спектри комплексів із співвідношенням M:L = 1:1 та 1:2 майже не відрізняються, за виключенням того, що в спектрі комплексу M:L = 1:1 відбувається менш виражене батохромне зміщення СП, ніж в спектрі комплексу з M:L = 1:2.

Разом з тим, незначно відрізняється положення СП ППЗЛМ, що пов'язано з різною природою координаційного оточення металлу.

ЕСП кмплексів Ru(II) дещо відрізняються від спектрів інших комплексів, оскільки за вихідну сіль для їх синтезу взято дихлоро-*трис*-трифенілфосфін рутенію(II), який в подальшому не витісняється повністю карботіоамідом, а залишається в координації, тому в спектрах залишається і характерний для трифенілфосфіну «гребінець» в ультрафіолетовому діапазоні 39111-36500 $см^{-1}$. Окрім того, в спектрі даного комплексу присутня СП внутрішньолігандних електронних переходів π→π*, n→π* C=O та C=S груп при 33645 $см^{-1}$, яка, на відміну від комплексів Pd(II) не розщеплюється, однак зміщується в довгохвильову область на 150 $см^{-1}$. При цьому, в спектрах присутні також СП ППЗЛМ (29661 $см^{-1}$), що плавно переходять в СП dd-електронних переходів при 16735 $см^{-1}$, які характерні для тетраедричного форми координаційного поліедру (рис. 4.6 *а*).

ЕСП КС Rh(III) з H_2L^{10} ще більше відрізняється. Розподіл електронної густини в комплексі вдбувається таким чином, що всі внутрішньолігандні електронні переходи зазнають одночасно батохромного та гіпсохромного зміщення, в результаті чого в спектрі появляється одна широка СП при 37177 $см^{-1}$ (рис. 4.6 *а*). Окрім того, в спектрі присутня також і широка СП при 38000 $см^{-1}$, яка поєднує в собі ППЗЛМ та dd-електронні переходи, які можна ідентифікувати тільки після розкладу спектральної лінії на Гаусові компоненти.

Вивчення комплексоутворення хлоридів металів з *N*-алілтіоамідами H_2L^{10}–H_2L^{12} у розчині ізопропанолу методом ізомолярних серій та електронних спектрів поглинання (рис. 4.7 *а-в*) очікувано показало, що взаємодія проходить у співвідношенні компонентів M:L = 1:1, 1:2, 1:3 (у випадку іонів Ru^{3+}, Rh^{3+}) та 1:1, 1:2 у випадку іонів Pd^{2+} (рис. 4.7, криві титрування), що пов'язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (у разі іонів Ru^{3+}, Rh^{3+}) або плоскоквадратний (у разі іонів Pd^{2+}) координаційний вузол.

Реакцію проводили нагріванням реагентів при 50-70°C, оскільки відомо, що сполуки платинових металів відзначаються інертністю до

лігандного обміну. Найменш інертним серед використаних солей металів є хлорид паладію(II), одначе, експериментальні дані показали, що навіть для цієї солі найоптимальнішою умовою при комплекстоутворенні є нагрівання при 40-50°С впродовж 15-20 хв. Реакції комплексоутворення *N*-алілтіо-амідів з іонами рутенію та родію проводили при 50-70 °С впродовж 30-55 хв. Такий процес супроводжується підвищенням інтенсивності кольору розчинів, що проявляється в ЕСП зміщенням смуг поглинання *dd*-електронних переходів та переходів з переносом заряду із ліганда на метал (ППЗЛМ) M→Cl на Δν= -750–(+1026) $см^{-1}$ (рис. 4.7), що свідчить про зміну природи координаційного оточення металу за рахунок заміщення хлорид-аніонів на молекули тіоамідів.

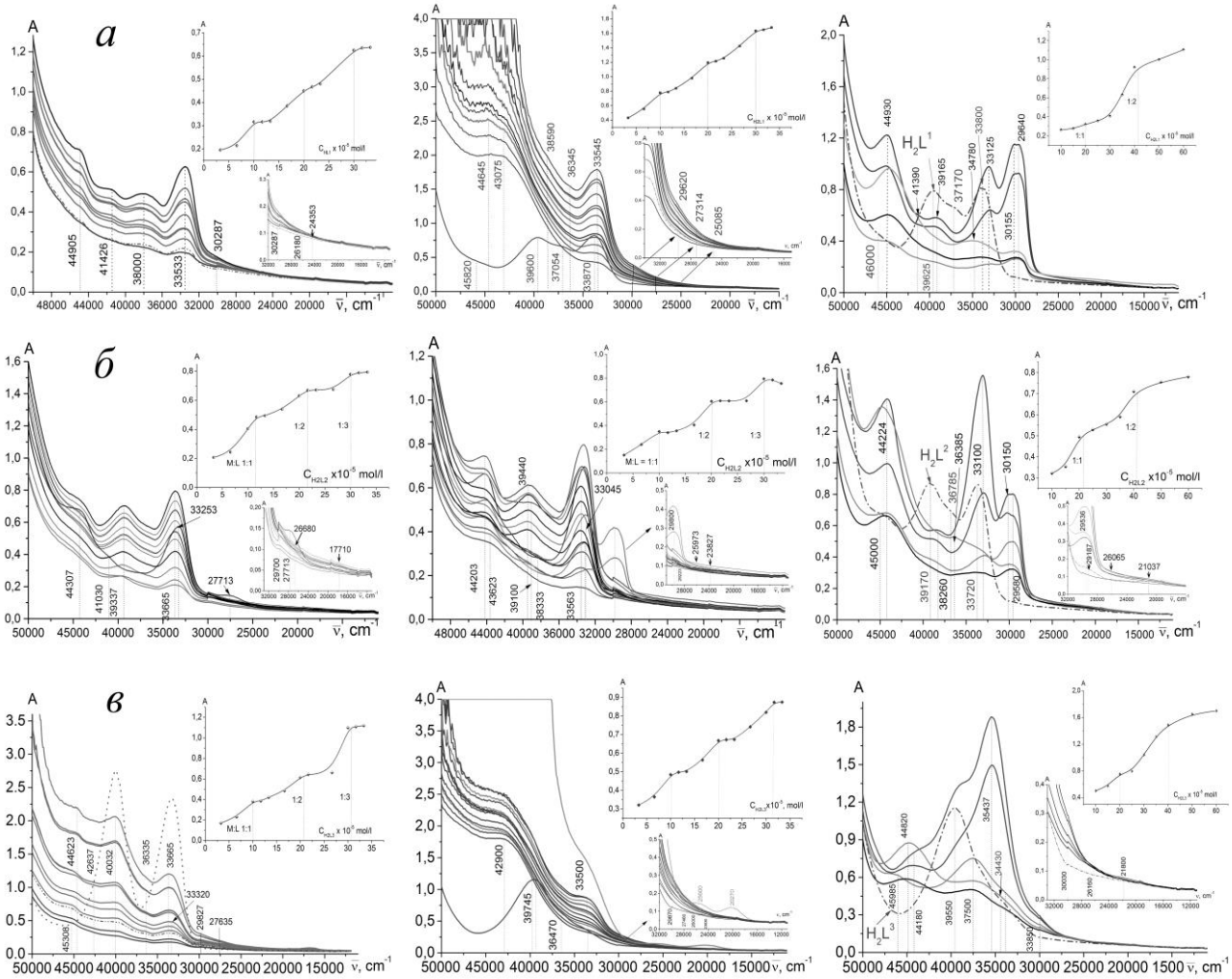


Рисунок 4.7 – Електронні спектри поглинання комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10} - H_2L^{12} в ізопропанолі та відповідні криві титрування: *а* – ЕСП Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10}; *б* – ЕСП Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{11}; *в* – ЕСП Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{12}; $C_{Rh3+/Ru3+}=10\cdot10^{-5}$, $C_{H2L10}=3.3\cdot10^{-5}$–$3.3\cdot10^{-4}$ моль/л; $C_{Pd2+}=20\cdot10^{-5}$, $C_{H2L10}=10\cdot10^{-5}$–$60\cdot10^{-4}$ моль/л

На відміну від ЕСП тіоамідів, електронні спектри комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) на їх основі складаються зі смуг поглинання як в ультрафіолетовій, так і у видимій області, які відповідають як внутрішньолігандним електронним переходам, так і ППЗЛМ та *dd*-електронним переходам. При цьому, СП в ультрафіолетовій області зазнають як батохромного, так і гіпсохромного зміщення відносно вихідних лігандів на відповідні величини Δν, зазначені на діаграмах рис. 4.8, що пов'язано з хелатним способом координації лігандів та формуванням відповідних металоциклів, в координації яких задіяні функціональні групи C=O і C=S.

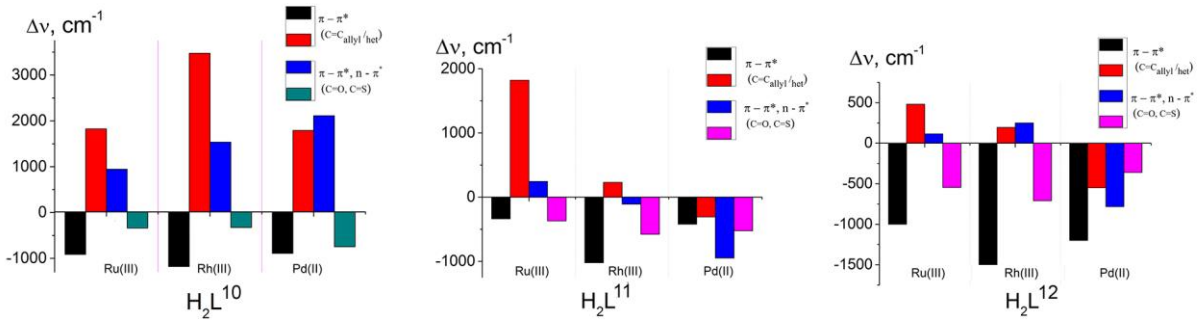


Рисунок 4.8 – Діаграми змін величин хвильових чисел Δν ($см^{-1}$) смуг поглинання внутрішньолігандних електронних переходів в ультрафіолетовій області комплексних сполук Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10} - H_2L^{12}

Із наведених на рис. 4.8 діаграм також випливає, що комплексоутворення ПМ з алілтіоамідом H_2L^1 супроводжується зміщенням СП внутрішньолігандних електронних переходів π→π* C=C_{allyl}, C=C_{het} та π→π*, n→π* C=O та C=S груп порівну як в довгохвильову, так і в короткохвильову область, в той час як при взаємодії солей металів з H_2L^{11} та H_2L^{12} домінує їх гіпсохромне зміщення. Це може бути пов'язано з впливом природи замісників в гетероциклі та різним розподілом при цьому електронної густини в молекулах комплексів. Смуги поглинання ППЗЛМ проявляються в області 30287-29187 $см^{-1}$, що характерно для зв'язку O→M/S→M, а СП *dd*-електронних переходів, в залежності від природи металу – в області 27713-17710 $см^{-1}$ (табл. 4.3).

Виходячи з наведених вище експериментальних даних, синтез сполук Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10} – HL^{12} проводили за схемою 4.2, у

співвідношенні компонентів M:L = 1:1 і 1:2 при нагріванні впродовж 15-75 хв (в залежності від природи металу). Дані елементного хімічного аналізу, ЕСП, ІЧ та ЯМР ^{1}H спектрів показали, що взаємодія хлоридів Ru(III) і Rh(III) з тіоамідами H_2L^{10} – H_2L^{12} при підкисленні розчинів 2н HCl призводить до утворення комплексів молекулярного $[M(HL^{10\text{-}12})Cl_2(H_2O)_2]$ (**62-67**) та катіонного $[M(HL^{10\text{-}12})_2(H_2O)_2]Cl$ (**68-73**) типу з бідентатнохелатною координацію лігандів та формуванням октаедричного координаційного вузла MCl_2O_3S і MO_4S_2.

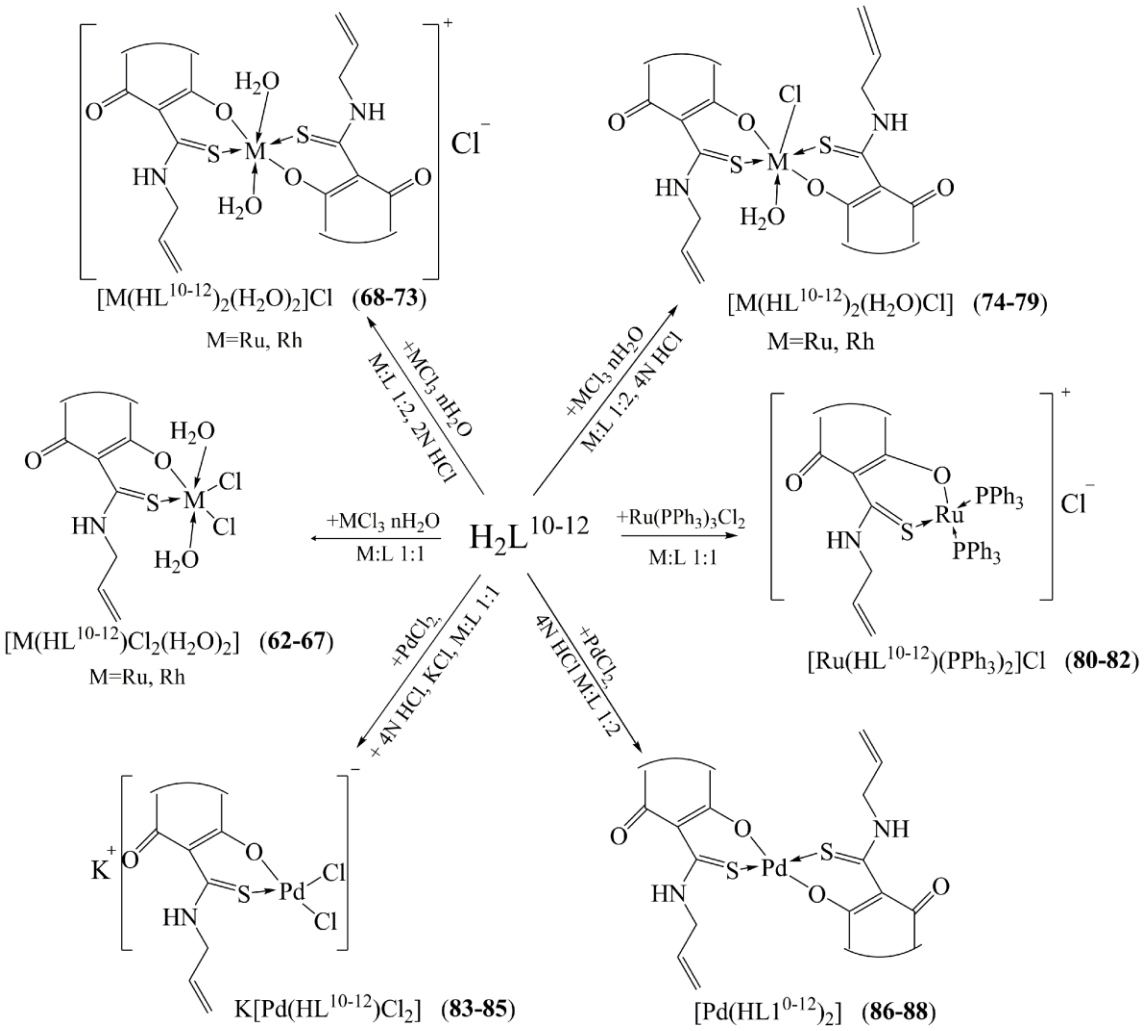


Схема 4.2 – Схема синтезу комплексів Ru(III,II), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10}–H_2L^{12}

Підкислення реакційного середовища 4н HCl забезпечує утворення комплексів складу $[M(HL^{10\text{-}12})_2(H_2O)Cl]$ (**74-79**) з розташуванням аніона хлору у внутрішній координаційній сфері, про що свідчить наявність в ІЧ-спектрах СП при 315-330 см$^{-1}$. У видимій області ЕСП цих комплексів смуги

поглинання ППЗЛМ (28500-29700 $см^{-1}$) та *dd*-електронних переходів (24300-27300 $см^{-1}$) зазнають гіпсохромного зсуву (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 − Дані ЕСП при дослідженні комплексоутворення в системі Ru/Rh/Pd−H_2L^{10}/H_2L^{11}/H_2L^{12} (ν, $см^{-1}$)

Система	Внутрішньолігандні електронні переходи				ППЗЛМ та *dd*-електронні переходи	
	π→π* (C=C_{allyl} та C=C_{het})		π→π*, n→π* (C=O та C=S)		ППЗЛМ	*dd*
H_2L^{10}	45820	39600	37054	33870-33624	–	–
Ru-H_2L^{10}	44905	41426	38000	33533	30287	26180, 24353
Rh-H_2L^{10}	44645	43075	38590, 36345	33545	29620	27314, 25085
Pd-H_2L^{10}	44930	41390	39165	33125	30155, 29640	26100, 21800
H_2L^{11}	44645	39209	36611	33624	–	–
Ru-H_2L^{11}	44307	41030	39337, 36856	33253	29700	27713, 17710
Rh-H_2L^{11}	44203-43623	39440-39100		33563-33045	29800	25973, 23827
Pd-H_2L^{11}	45000-44224	38900-38260		33100-30150	29536-29187	26065, 21037
H_2L^{12}	46000	39550	36611-36220	34210	–	–
Ru-H_2L^{12}	45503, 42637	40032	36335	33665-33320	29827	27635, 25000
Rh-H_2L^{12}	42900	39745	36470	33500	29870	27460, 25600
Pd-H_2L^{12}	45985-44180	39000	35437	33850	30030	26160, 21800

Слід відзначити, що взаємодія *трис*-трифенілфосфінрутенію(II) хлориду з тіоамідами H_2L^1–H_2L^3 приводить до утворення комплексів [Ru(HL^{10-12})(PPh_3)$_2$]Cl (**80-82**) з тетраедричною формою координаційного вузла, про що свідчить наявність в ЕСП смуг поглинання при 16735 $см^{-1}$ та темно-синій колір розчинів. При цьому, відсутність в ІЧ-спектрі смуг валентних коливань зв'язку Ru-Cl вказує на розташування аніона хлору у зовнішній

координаційній сфері. Реакцію $PdCl_2$ з даними тіоамідами проводили при незначному нагріванні (30-40°С) або без нагрівання, оскільки збільшення температури реакційного середовища призводило до відновлення паладію та виділення чорного осаду. Синтез комплексів складу $K[Pd(HL^{10-12})Cl_2]$ (**83-85**) проводили при співвідношенні $Pd:H_2L^{10-12}$ = 1:1 та надлишку KCl, оскільки еквівалентна кількість калієвої солі суттєво зменшувала вихід такого комплексу (до 50 %). Взаємодія вихідних компонентів при співвідношенні $Pd:H_2L^{10-12}$ = 1:2 забезпечила утворення комплексів молекулярного типу $[Pd(HL^{10-12})_2]$ (**86-88**) (схема 4.2). Слід зазначити, що комплекси катіонного і аніонного типу при незначних концентраціях (10^{-4}-10^{-5} моль/л) є розчинними у воді та етанолі.

4.2.1 ІЧ- та спектроскопія ЯМР ^{1}H комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з H_2L^{10} – H_2L^{12}

Як вже було зазначено в розділі 4.1, найбільш інформативною областю в ІЧ-спектрах алілтіоамідів H_2L^{10} – H_2L^{12} є діапазон частот 3500-2800 та 1700-1300 см$^{-1}$. В цьому ж розділі описано і високочастотний діапазон ІЧ спектрів вільних від координації тіоамідів. Діапазон частот 1700-1300 см$^{-1}$ містить ряд характеристичних смуг поглинання: валентні коливання карбонільної групи ν(C=O) та ν(-C=C-) гетерокільця, а також ряд деформаційних коливань δ(NH), $\delta(CH_3)$, $\delta(CH_2)$ циклогексанових кілець, оксоциклогексенового кільця та $\delta(CH_2, C\text{-}H)_{allyl}$. Валентні коливання ν(C=S) виражені слабкоінтенсивною, одначе, чітко вираженою СП при 1228/1223/1220 см$^{-1}$.

В ІЧ-спектрах комплексів вказані СП зазнають відповідних зміщень. В усіх комплексах бідентатно хелатна координація ліганда супроводжується зникненням СП ν(OH) внаслідок її депротонування та незначним високочастотним зміщенням СП валентних коливань ν(NH), $\nu_{as}(CH_3)$ + $\nu(=C\text{-}H)_{allyl}$, $\nu_s(CH_3)$ та ν_{as} і $\nu_s(C\text{-}H)_{CH2}$ на 10-15 см$^{-1}$, в той час як в діапазоні частот 1700-1300 см$^{-1}$ відбувається переважно низькочастотне зміщення характеристичних смуг поглинання. Так, смуга валентних коливань ν(-C=C-) тетрагідропіримідинового або циклогексенового кілець зазнають низькочастотного зміщення на 35-43 см$^{-1}$ одночасно із таким самим зміщенням і СП ν(C=S) до 1193-1185 см$^{-1}$, що зумовлено входженням їх у склад сформованого металоциклу. При цьому, СП ν(C=O) зміщується тільки на 5-8 см$^{-1}$, що вказує на відсутність її участі у формуванні координаційного зв'язку. В комплексах складу $[Ru(HL^{10-12})Cl_2(H_2O)_2]$, $Rh(HL^{10-12})Cl_2(H_2O)_2]$, $[Ru(HL^{10-}$

^{12})$_2$(H_2O)Cl], [Rh(HL^{10-12})$_2$(H_2O)Cl] і K[Pd(HL^{10-12})Cl_2] присутні чітко виражені СП валентних коливань ν(M-Cl) при 345-330 см$^{-1}$, натомість, як і в сполуках катіонного характеру [Ru(HL^{11-12})$_2$ (H_2O)$_2$]Cl, [Ru(HL^{10-12})(PPh_3)$_2$]Cl дана СП не проявляється. Слід відзначити, що у спектрах усіх комплексів валентні коливання зв'язків S→M або O-M не візуалізуються із причини їх перекривання з рядом деформаційних коливань δ(CNC) + t(=CH_2).

В спектрах ЯМР ^{1}H розчинів сполук H_2L^{10-12} в ДМСО-d_6 (табл. 4.4) сигнали протонів функціональних груп ОН та NH спостерігаються в слабому полі з хімічним зсувом 17.85/17.96/16.72 та 12.38/12.44/12.38 м.ч.

Таблиця 4.4 − Хімічні зсуви сигналів протонів в спектрах ЯМР ^{1}H алілтіоамідів H_2L^{10}–H_2L^{12} та комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) на їх основі (розчинник – DMSO-d_6)

Сполука	Віднесення сигналів, δ, м.ч.							
	ОН	NH	алільний фрагмент			інші замісники		
			=CH	$=CH_2$	$-CH_2$	$2CH_3$	$2C_6H_{11}$	$3CH_2$
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
H_2L^{10}	17.85 с	12.38 с	5.97 м	5.25 м	4.25 м	3.26 ш.с.	–	–
[Rh(HL^{10})Cl_2(H_2O)$_2$]	–	11.70 с	5.85 м	5.18 м	4.15 м	3.19 с, 3.11 с	–	–
[Rh(HL^{10})$_2$(H_2O)$_2$]Cl	–	11.68 с	5.88 м	5.17 м	4.12 м	3.19 с, 3.10 с	–	–
[Rh(HL^{10})$_2$(H_2O)Cl]	–	11.52 с	5.81 м	5.15 м	4.10 м	3.19 с, 3.11 с	–	–
[Ru(HL^{10})(PPh_3)$_2$]Cl	–	11.23 с	5.78 м, 7.62-7.54 м (15 H PPh_3)	5.15 м	4.02 м	3.19 с, 3.14 с	–	–
K[Pd(HL^{10})Cl_2]	–	11.65 с	5.88 м	5.10 д.д., J^2=17.0, J^3=10.4 Гц	4.19 м	3.15 с, 3.11 с	–	–
[Pd(HL^{10})$_2$]	–	11.50 с	5.85 м	5.12 д.д. J^2=17.2, J^3=10.4 Гц	4.18 м	3.17 с, 3.12с	–	–
H_2L^{11}	17.96 с	12.44 с	5.97 м	5.26 д.д J^2= 16.8; 10.8 Гц	4.69 м	–	4.25 – 1.15 м	–
[Rh(HL^{11})Cl_2(H_2O)$_2$]	–	11.88 с	6.01 м	5.21 м	4.58 м	–	4.35 – 1.2 м	–

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
$[Rh(HL^{11})_2(H_2O)_2]Cl$	–	11.81 с	6.00 м	5.19 м	4.60 м	–	4.38 – 1.1 м	–
$[Ru(HL^{11})(PPh_3)_2]Cl$	–	11.93 с	5.81 м, 7.65-7.55 м (PPh_3)	5.15 м	4.55 м	–	4.35 – 1.0 м	–
$[Rh(HL^{11})_2(H_2O)Cl]$	–	11.90 с	6.10 м	5.18 м	4.59 м	–	4.37 – 1.0 м	–
$[Ru(HL^{11})(PPh_3)_2]Cl$	–	11.93 с	5.81 м, 7.65-7.55 м (15 H PPh_3)	5.15 м	4.55 м	–	4.35 – 1.0 м	–
$K[Pd(HL^{11})Cl_2]$	–	11.87	6.08 м	5.19 д.д J^2=18.0; J^3=9.8 Гц	4.56 м	–	4.39 – 1.0 м	–
$[Pd(HL^{11})_2]$	–	11.88	6.05 м	5.17 д.д J^2=18.0; J^3=9.6 Гц	4.57 м	–	4.39 – 1.0 м	–
H_2L^{12}	16.72 с	12.38 с	5.95 м	5.23 м	4.22 м	–	–	2.74 м; 2.50 м; 1.87 м
$[Rh(HL^{12})Cl_2(H_2O)_2]$	–	11.78 с	6.02 м	5.29 м	4.32 м	–	–	2.53 м, 2.21 м, 1.82-1.62 м
$[Rh(HL^{12})_2(H_2O)_2]Cl$	–	11.80 с	6.00 м	5.30 м	4.28 м	–	–	2.57 м, 2.25 м, 1.80-68 м
$[Rh(HL^{12})_2(H_2O)Cl]$	–	11.75 с	5.05 м	5.33 м	4.30 м	–	–	2.55 м, 2.27 м, 1.81-1.69 м
$[Ru(HL^{12})(PPh_3)_2]Cl$	–	11.70 с	6.01 м; 7.61-7.50 м (15 H PPh3)	5.31 м	4.29 м	–	–	2.57 м, 2.25 м, 1.80-1.68 м
$K[Pd(HL^{12})Cl_2]$	–	11.72 с	6.08 м	5.32 м	4.31 м	–	–	2.53 м, 2.23 м, 1.80-1.70 м
$[Pd(HL^{12})_2]$	–	11.78 с	6.03 м	5.30 м	4.29 м	–	–	2.53 м, 2.23 м, 1.80-1.70 м

В синтезованих комплексах Rh(III) і Pd(II) сигнал протона групи ОН відсутній, що свідчить про її депротонування з утворенням зв'язку М-О. З причини парамагнітних властивостей комплексів Ru(III), спектри ЯМР ^{1}H записували тільки для діамагнітних сполук Rh(III) і Pd(II), за виключенням комплексів, отриманих реакцією $[Ru(HL^{10-12})(PPh_3)_2]Cl$ з алілтіоамідами, оскільки вони також є діа-магнітними (табл. 4.4). Аналіз спектрів ЯМР ^{1}H комплексів показав, що утворення координаційного зв'язку S→M супроводжується сильнопольним зміщенням сигналу протона NH на $\Delta\delta$ = -(0.51 – 1.15) м.ч. При цьому, сигнали протонів алільного фрагмента зазнають незначного сильнопольного зсуву на $\Delta\delta$ = -(0.07 – 0.16) м.ч., що свідчить про те, що останній не задіяний в комплексоутворенні. Ще однією особливістю спектрів комплексів на основі H_2L^{10} є наявність двох сигналів груп CH_3, оскільки вони стають нееквівалентними при утворенні метало-циклу, в якому задіяна депротонована гідроксильна група. Відмінною рисою спектрів ЯМР ^{1}H різнолігандних комплексів $[Ru(HL^{10-12})(PPh_3)_2]Cl$ є наявність додаткових сигналів протонів трифенілфосфінових кілець з хімічним зсувом 5.78, 7.62-7.54 м.ч. (табл. 4.4).

Таким чином, результати аналізу спектрів ІЧ і ЯМР ^{1}H показали, що алільний фрагмент не бере участі у формуванні координаційного зв'язку з іонами металів, що, ймовірно, пов'язано з наявністю в молекулах лігандів інших донорних нуклеофільних центрів, розташованих у стерично вигідному положенні для формування шестичленних хелатних металоциклів.

4.3 Висновки до розділу 4. У даному розділі показана можливість використання *N*-алілтіоамідів H_2L^{10}-H_2L^{12} як хелатуючих агентів в реакціях комплексоутворення з іонами Ru(III,II), Rh(III) Pd(II) і Ag(I).

В результаті синтезовано, виділено в індивідуальному стані та охарактеризовано методами елементного хімічного аналізу, спектроскопією ЯМР ^{1}H, ІЧ, ЕСП низку (33) нових хелатних комплексів складу $[Ag_2(HL^{10-12})_2]_n$, (**56-58**) $[Ag(H_2L^{10-12})_2NO_3]$ (**59-61**), $[M(HL^{10-12})Cl_2(H_2O)_2]$ (**62-67**), $[M(HL^{10-12})_2(H_2O)_2]Cl$ (**68-73**), $[M(HL^{10-12})_2(H_2O)Cl]$ (**74-79**), $[Ru(HL^{10-12})(PPh_3)_2]Cl$ (**80-82**), $K[Pd(HL^{10-12})Cl_2]$ (**83-85**), $[Pd(HL^{10-12})_2]$ (**86-88**) як

потенційні об’єкти з антибактеріальною (комплекси Ag(I)) або протипухлинною (комплекси ПМ) дією, 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 Ru(III,II), Rh(III), Pd(II) і Ag(I), що ймовірно пов’язано з наявністю в молекулах лігандів інших донорних нуклеофільних центрів, розташованих у стерично вигідному положенні для формування 6-членних хелатних металоциклів.

Серед отриманих сполук комплекси $Ag_2(HL^{10\text{-}12})_2]_n$, (**56-58**) є полімерними та слаборозчинними або нерозчинними в ДМСО, ДМФА, в той час як моноядерні КС Ag(I) є розчинними в метанолі й, навіть, у воді. Сполуки ПМ іонного типу $[M(HL^{10\text{-}12})_2(H_2O)_2]Cl$ (**68-73**), $[Ru(HL^{10\text{-}12})(PPh_3)_2]Cl$ (**80-82**), $K[Pd(HL^{10\text{-}12})Cl_2]$ 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 $[M(HL^{10\text{-}12})Cl_2(H_2O)_2]$ (**62-67**), $[M(HL^{10\text{-}12})_2(H_2O)Cl]$ (**74-79**), $[Pd(HL^{10\text{-}12})_2]$ (**86-88**) розчинні тільки в ДМСО та ДМФА.

Вивчення комплексоутворення хлоридів металів Ru(III,II), Rh(III) та Pd(II) з H_2L^{10}-H_2L^{12} у розчинах показало, що взаємодія проходить у співвідношенні компонентів M:L = 1:1, 1:2, 1:3 (у випадку іонів Ru^{3+}, Rh^{3+}) та 1:1, 1:2 (у разі іонів Pd^{2+} і Ru^{2+}), що пов’язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (для Ru^{3+}, Rh^{3+}) або плоскоквадратний (для Pd^{2+}) координаційний вузол.

Одже, не дивлячись на те, що іони ПМ і Ag(I) відносяться до м’яких кислот Льюіса, утворення π-координаційного зв’язку з C=C алільного фрагменту відбувається тільки за умов, коли, разом з цим фрагментим, інші донорні атоми знаходяться у несприятливому геометричному розташуванні молекул лігандів для формування комплексів.

РОЗДІЛ 5

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ π-КОМПЛЕКСІВ Pd(II), Pt(II) НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ N-АЛІЛТІОАМІДІВ HL^{1-3}

Протипухлинна активність π-комплексів Pd(II), Pt(II) з хлорид-аніонами в координаційній сфері на основі заміщених карботіоамідів HL^1, HL^2

Як уже було зазначено в розділі 3, в практичному аспекті, n,π-хелатні комплекси Pd(II), Pt(II) комплекси нами синтезовані як потенційні медико-біологічні субстрати для вивчення їх протипухлинної активності, оскільки є можливість подолання резистентності ракових клітин до дії синтезованих сполук за рахунок координації до іонів Pd^{2+} і Pt^{2+} N-алілзаміщених тіосечовин. Адже, використані нами тіосечовини мають ряд переваг: 1) взаємне геометричне розташування електронодонорних груп (C=S та C=C алільного фрагменту) сприяє утворенню стійких 6-членних хелатних метало циклів; 2) тіосечовини дешеві, низькотоксичні, легко синтезуються та модифікуються; 3) π-комплекси на їх основі схожі за будовою до цис-платину (а отже і механізм їх дії повинен бути схожим). Однак, на відміну від цисплатину, дані тіосечовини координовані до іонів Pd^{2+} і Pt^{2+} ще «м'якшими» донорними атомами з високим *транс*-впливом (за класифікацією Пірсона).

Як наслідок, спорідненість утворених комплексів до "м'яких" атомів сірки інших речовин може знизитись, що сприятиме запобіганню зв'язування даних π-комплексів з тіоловмісними речовинами (які присутні в цитоплазмі крові) та дозволить їм досягти ДНК - основної фармацевтичної мішені. Окрім того, використані тіосечовини в своїй структурі містять інші донорні групи у вигідному положенні для інтеркаляції до молекул ДНК, що забезпечує утворення аддуктів з молекулами ДНК. Це може зменшити розпізнавання таких аддуктів за допомогою систем репарації ДНК та уникнути перехресної резистентності з існуючими платиновими препаратами.

5.1.1. Визначення ГГТ-активності в клітинах HepG2 за дії n,π-хелатних комплексів Pd^{2+} та Pt^{2+} з HL^1, HL^2 у порівнянні з цисплатином

Серед побічних ефектів цисплатину важливим є його здатність викликати медикаментозну резистентність в пухлинних клітинах, що асоційовано з активацією детоксикаційної системи пухлинних клітин, особливо ключового ферменту глутатіонової системи *гама*-глутамін транспептидази (**ГГТ**). 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. Тому в даному підрозділі дослідження було зосереджено на визначенні впливу комплексів на ГГТ-активність. Для цього використовували клітини карциноми печінки HepG2, які внесено в протоколи міжнародних стандартів по вивченню метаболічних дисфункцій.

Досліджуваними об’єктами є синтезовані комплекси **1**, **2** та **7**, **8** (рис. 5.1). Однак для простоти дослідження їх нумерацію змінено на комплекси **I-IV** (рис. 5.1). Дані комплекси не є новими, вони були синтезовані раніше в роботах [52, 53]. Однак, в розділі 3 наведені їх спектральні характеристики, які до цього часу не були досліджені, так само як і біологічні дослідження, які представлені даній дисертації вперше.

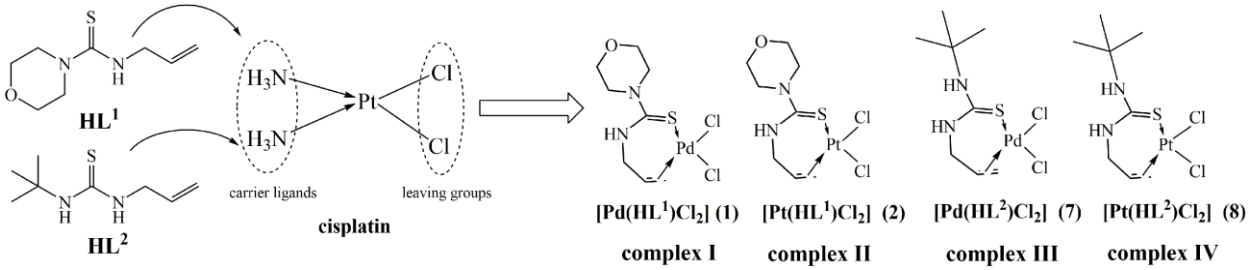


Рисунок 5.1– Досліджувані об’єкти

Експериментальні дані показали, що в порівнянні з цисплатином, π-координіційні сполуки Pd(II), Pt(II) не стимулювали активність ГГТ, завдяки чому можна припустити, що вони не викликатимуть медикаментозної резистентності (рис. 5.2 *б*).

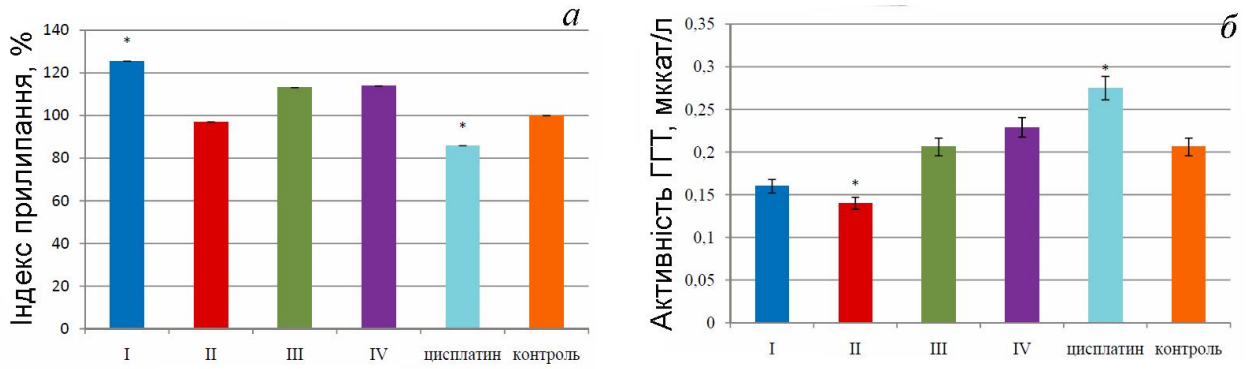


Рисунок 5.2 − Адгезивна здатність сфероїдів MCF-7 (*а*) та активність ГГТ (*б*) під дією комплексів та цисплатину

Сполуки **I, III** та **IV** підвищували адгезивну здатність сфероїдів у 1.13 – 1.25 рази, а КС **II** не змінювала величину цього параметру (рис. 5.2 *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**.

5.1.2. Визначення впливу π-комплексів Pt(II) і Pd(II) на ріст та біохімічні характеристики багатоклітинних сфероїдів пухлинних клітин молочної залози MCF-7

Багатоклітинні пухлинні сфероїди – агрегати пухлинних клітин , які утворюються *in vitro* за рахунок конверсії адгерентних клітин та краще відтворюють характеристики росту *in vivo* солідних пухлин, що локально характеризуються гіпоксією, ацидозом та нестачею поживних речовин, що призводить до генетичних та адаптаційних змін пухлини. Аденокарцинома молочної залози MCF-7 – найбільш доцільна модель для дослідження дії нових речовин на їх агрегацію, адгезію і .т.д. Сфероїдний ріст характеризує метастатичний потенціал клітин. Тому проводили визначення впливу π-комплексів Pt(II) і Pd(II) на ріст та біохімічні характеристики багатоклітинних сфероїдів MCF-7.

Розподіл сфероїдів за розміром під впливом комплексів визначали у п’яти діапазонах: 20 − 170 мкм^2, 170 − 500 мкм^2, 500 − 850 мкм^2, 850 - 1350 мкм^2, 1350 − 1700 мкм^2 і більше. Під дією комплексу **I** спостерігається збільшення відсотка сфероїдів площею 170 − 500 мкм^2, а частка сфероїдів з найменшими розмірами (20 − 170 мкм^2) поступово зменшується з часом інкубування. Це свідчить про те, що окремі клітини не відділяються від сфероїдів, і мають знижену здатність до метастазування внаслідок дії даного комплексу (рис. 5.3).

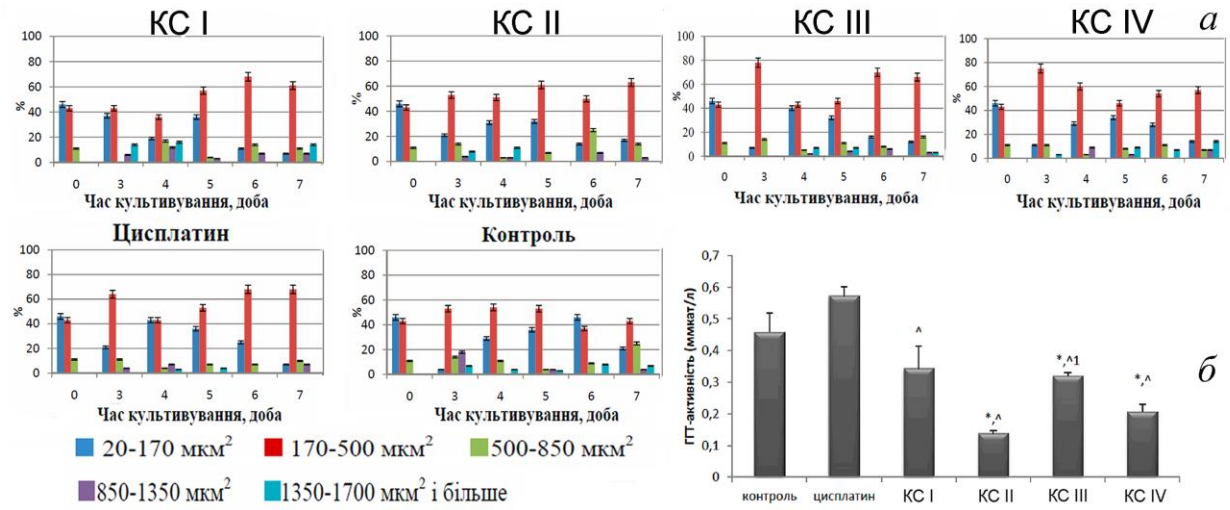


Рисунок 5.3 − Зміна площі сфероїдів MCF-7 під дією комплексів **I-IV** та цисплатину (*а*), а також ГГТ-активність мікросфероїдів MCF-7 під дією комплексів **I-IV** та цисплатину на 7 добу культивування (*б*) (**-p<0,05, порівняно з контролем,^-з цисплатином*)

Сполука **I** у незначній мірі стимулює сфероїдний ріст, оскільки спостерігається збільшення відсотка сфероїдів площею 170 - 500 мкм^2, а частка сфероїдів з найменшими розмірами (20 - 170 мкм^2) поступово зменшується з часом інкубування. Це також свідчить про те, що окремі клітини не відділяються від сфероїдів, і, як наслідок, може знижуватись здатність до метастазування.

При додаванні КС **II** також відбувається незначне збільшення відсотка сфероїдів з площею 500 - 850 мкм^2 на 6-ту та 7-у добу культивування та зменшення відсотка сфероїдів з площею 20 - 170 мкм^2. Однак, достовірної стимуляції росту сфероїдів не відбувається.

Під дією КС **III** спостерігається зниження кількості сфероїдів з площею 20 - 170 мкм^2. Тому можна припустити, що дана сполука проявляє незначну стимуляцію росту сфероїдів.

Під впливом сполуки **IV** не спостерігається ріст сфероїдів, так само, як і під дією цисплатину. Однак, відбувається незначне зменшення кількості сфероїдів з площею 20 - 170 мкм^2. При цьому, площа сфероїдів залишається відносно сталою і в контролі. Отже, під дією досліджуваних комплексів **I-IV** та цисплатину спостерігається зменшення кількості сфероїдів найменшого розміру (з площею 20 − 170 мкм^2), наростання популяції прикріплених клітин та загальне зменшення вмісту живих клітин в порівнянні з контролем (без додавання сполук).

При визначенні ГГТ-активності в середовищі інкубації сфероїдів на 7 добу після введення сполук було визначено пригнічення активності цього ферменту під впливом всіх досліджуваних комплексів, порівняно з цисплатином та **II-IV**, порівняно з контролем (рис. 5.3 *б*). Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про те, що новосинтезовані платинові та паладієві аналоги у порівнянні із цисплатином обумовлюють пригнічення росту популяцій багатоклітинних сфероїдів, мають виражені антиметастатичні властивості, а також частково інгібують активність гаммаглутамілтранспептидази, що може свідчити про зниження перехресної резистентності у пухлинних клітин згідно теорії антисимбіозу для тіол-вмісних протеїнів.

5.1.3 Визначення протипухлинних антиметастатичних та метаболічних показників під дією сполук платини в системі *in vivo* в порівнянні з цисплатином

Мета дослідження даного підрозділу полягала у визначенні протипухлинних, антиметастатичних та метаболічних ефектів n,π-хелатних комплексів Pt^{2+} з N-алілтіосечовинами в порівнянні їх з цисплатином на моделях лейкемічних, гепатоцитарних трансформованих клітин та карциноми легень Льюїс.

Моніторинг за темпами росту первинної пухлини проводили згідно загальноприйнятих методів шляхом вимірів пухлини в трьох площинах та визначенні середнього діаметру пухлини. В експериментах *in vivo* досліджували дію лише платинових комплексів, оскільки показники цитотоксичного впливу були рівні з цисплатином, проте, ГГТ-активність значно була нижчою, ніж під впливом цисплатину, тоді як паладієві комплекси **I** та **III** таких результатів не показали.

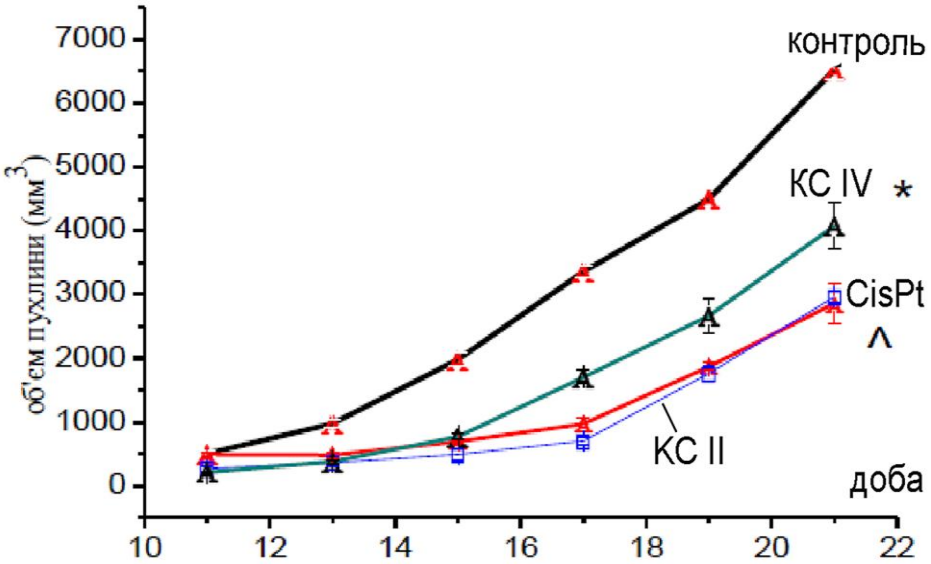


Рисунок 5.4 – Об’єм первинної пухлини перещеплюваної карциноми легені Льюїс за дії цисплатину та його новосинтезованих аналогів: комплексів **II**, **IV**; ^-*p<0,01*, * -*p<0,05, порівняно з контролем*

Згідно представлених на рис. 5.4 даних після введення комплексу **II** та цисплатину пригнічення росту пухлин було в 2.3 та 2.1 рази менше порівняно з контролем, тоді як при введенні КС **IV** об’єм первинної пухлини, починаючи з 17 доби (кінець терапії) незначно зростав порівняно з групами тварин, де проводилась терапія цисплатином та комплексом **II**, однак на 23 добу був в 1.6 рази менше порівняно з контролем. Рівень метастазування за кількістю та об’ємом метастазів в легені Льюїс оцінювали на 23 добу після перещеплення. Виявлене зниження об’єму метастатичного ураження та кількості метастазів васкулярної фази (більше 1 мм в діаметрі), свідчить про пригнічення метастазування порівняно з експериментальною групою тварин без терапії (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 − Об’єм метастатичного ураження в легені за дії цисплатину та комплексів **II**, **IV**

Групи тварин	Контроль LLC (n=7)	Цисплатин (n=7)	КС **II** (n=7)	КС IV (n=7)
Об’єм метастазування	54,67±12,00	18,88 ±5,37*	23,92±2,75*	16,35±4,58*
Об’єм (відсоток) метастазів аваскулярної фази	14,23±5,60 (27,03%)	8,06±6,41 (43,61%)	5,03±1,89 (18,88%)	8,22±4,82 (50,28%)

Як свідчать наведені дані, об’єм метастатичного ураження за дії цисплатину та комплексів **II, IV** знижувався в 3; 2.2; та 3.5 рази ($p<0.05$), відповідно. Для цисплатину та комплексу **IV** відмічено антиангіогенну дію - виявлено зменшення частки метастазів васкулярної фази (близько 57% та 50% проти 73% в контролі).

Визначення системних порушень за біохімічними показниками проводили в сироватці крові експериментальних тварин. Активність ферментів, що задіяні в презентації печінкою метаболітів, аланіамінотрансфераза (АлАТ) та аспартатамінотрансфераз (АсАТ) була вищою у контролі (LLC без терапії), ніж у сироватці крові інтактних тварин та не відрізнялась у всіх експериментальних групах тварин через велике відхилення у показниках в групах тварин (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 − Активність ферментів та концентрація глюкози в сироватці крові експериментальних тварин з перещепленою карциномою легені Льюїс під дією цисплатину та КС **II, IV**

Групи тварин/ показники	Інтактні тварини (n=6)	Контроль LLC (n=7)	Цисплатин (n=7)	Комплекс II (n=7)	Комплекс IV (n=7)
АлАТ(ммоль/л год)	64,7±15,4	113,5±33,5	108,4±18,1	84,3±12,3	142,2±44,7
АсАТ (ммоль/л год	430,0±83,4	462,8±103,5	312,0±82,4	289,7±102,5	367,8±58,4
ЛДГ-активність (мккат/л)	3,9±0,1	5,6±0,2*	5,7±0,1*	2,3±0,2*^	4,4±0,3
ГГТ-активність (мккат/л)	2,8±0,7	4,6±0,9 *	6,9±0,4*^	3,7±0,5^	3,3±0,2^
Глюкоза (ммоль/л)	7,9±0,3	5,4±0,1*	6,2±0,2*	8,4±0,1^	6,6±0,2*

**-$p<0,05$, порівняно з контролем (тварини без терапії) ^-$p<0,05$, порівняно з впливом цисплатину*

Також підвищувалася сумарна ЛДГ-активність в групі тварин без терапії. Цисплатин не змінював активність ЛДГ відносно групи тварин без терапії, тоді як комплекси **II** і **IV** нормалізували активність ЛДГ в сироватці крові до значень інтактних тварин (табл. 5.2). ГГТ-активність в сироватці крові незначно підвищувалась за впливу цисплатину, тоді як при дії комплексів **II** та **IV** змін в порівнянні з контролем не виявлено (табл. 5.2). За дії комплексів **II** та **IV** виявлено нормалізацію рівня глюкози в порівнянні з тваринами без терапії та показниками в сироватці крові інтактних тварин (табл. 5.2).

При визначенні активності мітохондріальних ферментів цитохром оксидази (ЦО) та сукцинатдегідрогенази (СДГ) було проаналізовано два ключових етапи прогресування пухлинного росту: етап початкового метастазування, який на моделі перещеплюваної карциноми легені Льюїс за умов стандартної індукції наступає на 14-15 добу після перещеплення пухлинних клітин та 23-25 добу після її перещеплення – лімітуючий етап десимінації легені метастазами та критичного розміру первинної пухлини. Згідно морфологічного аналізу, на 25 добу виявлено переважання субпопуляції клітин меншого розміру, з більшим ядерно-цитоплазматичним відношенням, збільшення популяції анеуплоїдних клітин. В цитофлуориметричному аналізі виявлено, що в популяції первинної культури, виділеної на 25 добу вміст анеуплоїдних клітин переважав аналогічний на 14 добу в 1,6 рази (рис. 5.5).

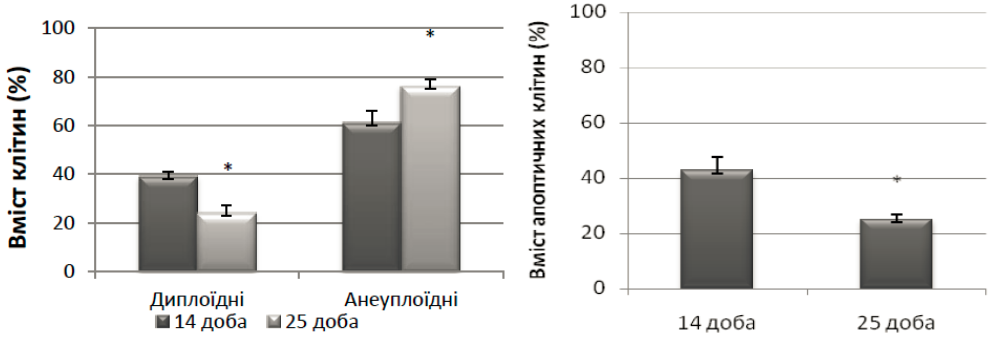


Рисунок 5.5 − Відносний вміст диплоїдних та анеуплоїдних клітин Льюїс, рівень апоптотичних клітин в первинній культурі карциноми, виділених на 14 та 25 добу після її перещеплення.* - *різниця достовірна ($p < 0,05$)*

При аналізі рівня апоптотичних клітин було виявлено, що на 25 добу цей показник був меншим, ніж на 14 добу (рис. 5.5), що могло бути асоційовано із зменшенням чутливості первинної культури на 25 добу до проапоптичних стимулів, пов'язаної з переважанням анеуплоїдних клітин.

При визначенні активності СДГ та ЦО в мітохондріях, виділених із первинної культури карциноми Льюїс на 14 та 25 добу після її перещеплення було виявлено односпрямоване зменшення активності цих ферментів на 25 добу, порівняно з 14 добою. Так, на 14 добу активність ЦО становила 2.4±0.15 мкмоль окисненого цит.с/мг*хв., тоді як на 25 добу даний показник знизився майже в 7 разів ($p<0,01$, рис. 5.6 *а*), порівняно з 14 добою і склав 0.34±0.17 мкмоль окисненого цит.с/мг*хв.

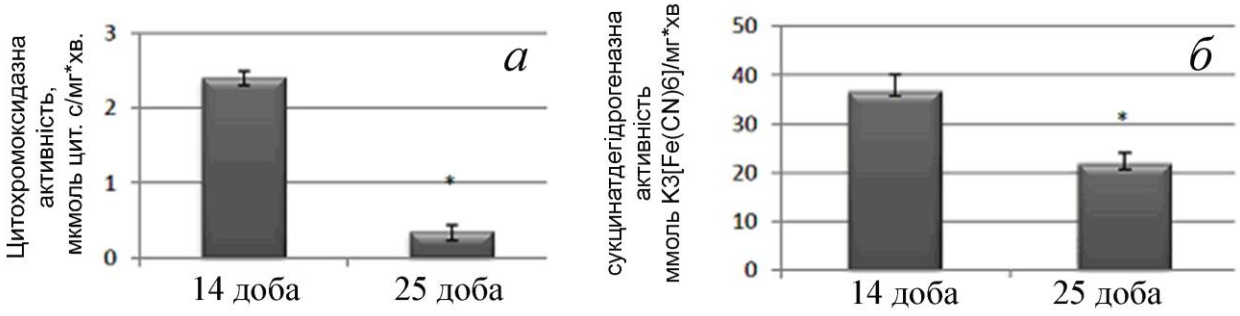


Рисунок 5.6 − Активність мітохондріальних ферментів в первинній культурі перещеплюваної карциноми легені Льюїс на 14 та 25 добу: (*а)*-цитохромоксидазна активність; (*б)* - сукцинатдегідрогеназна активність (* - *різниця достовірна ($p < 0,05$))*

Щодо показників сукцинатдегідрогеназної активності, то вона також зменшувалася в первинній культурі, виділеній на 25 добу порівняно з 14 добою, однак не так виражено (рис. 5.6 *б*). Було встановлено, що на 14 добу її активність складала 36.6±3.4 мкмоль $K_3[Fe(CN)_6]$/мг*хв, тоді як на 25 добу цей показник знизився до 21.7±2.3 мкмоль $K_3[Fe(CN)_6]$/мг*хв, що у 1,6 разів менше, ніж її активність на 14 добу.

Таким чином, проведене дослідження на первинній культурі карциноми легені Льюїс вказує на зростання пулу анеуплоїдних клітин в популяції зі збільшенням терміну росту пухлини. На етапі активного

метастазування в легені (23-25 доба після перещеплення) та формування метастазів васкулярної фази виявлено значне переважання анеуплоїдних клітин, які менш чутливі до апоптотичних стимулів, про що свідчать дані рівня апоптотичних клітин: даний показник зменшується на 25 добу, порівняно з 14 добою в 1.6 рази. При визначенні активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази виявлено зниження їх активності на 25 добу, порівняно з 14 добою. Такий ефект може бути зумовлений гіпоксією, яка властива пухлині даної експериментальної моделі на 25 добу після перещеплення, що призводить до пригнічення системи ферментів окисного фосфорилювання та переважного переходу пухлинних клітин на гліколітичне анаеробне поповнення енергетичних субстратів.

Таблиця 5.3 − Активність мітохондріальних ферментів в пухлинних клітинах експериментальних тварин з перещепленою карциномою легені Льюїс за дії цисплатину та КС **II, IV**

Групи тварин	Контроль LLC (n=7)	Цисплатин (n=7)	Комплекс 2 (n=7)	Комплекс 4 (n=7)
СДГ-активність (мкммоль$K_3[Fe(CN)_6]$/мг*х)	25,9±3,2	4,5±4,3*	35,6±4,1*^	15,8±2,2*
ЦО – активність (цитохром С/ мг*хв)	1,1±0,2	0,8±0,1	3,6±0,3*^	0,4±0,0

**-p<0,05, порівняно з контролем*

^-p<0,05, порівняно з впливом цисплатину

При визначенні активності цих ферментів в пухлинах за впливу цисплатину та комплексу **IV** на 23 добу після перещеплення пухлини виявлено, що активність СДГ була нижчою, ніж в пухлинних клітинах тварин без терапії. Комплекс **II** навпаки, призводив до підвищення активності СДГ, як в порівнянні з цисплатином, так із значеннями в контролі (табл. 5.3). Для цього комплексу також виявлено суттєве підвищення цитохромоксидазної активності, що корелює зі зниженням активності ЛДГ за дії КС **II** (табл. 5.3).

Таким чином, проведені дослідження n,π-хелатних комплексів Pd(II) та Pt(II) показали ефективність їх застосування не лише як антипроліферативних цитотоксичних та проапоптичних засобів на моделях *in*

vitro та КС Pt(II) in vivo, а й таких, що здатні нормалізувати метаболічні порушення в пухлинних клітинах, що підсилює їх протипухлинну та антиметастатичну дію.

5.1.4. Специфічність цитостатичної дії цисплатину та комплексів I-IV на клітини меристем *Allium cepa L*

Багато протипухлинних агентів взаємодіють або безпосередньо з ДНК (доксорубіцин, цисплатин, та ін.), або з мітотичним апаратом (вінбластин механизм дії пов'язаний з блокадою тубулина та зупинкою клітинного ділення у метафазе), що призводить до різних змін і порушень в дочірніх клітинах. Ці генетичні пошкодження проявляються у вигляді невеликих сферичних частинок поза ядерної мембрани в формі мікроядерних утворнь та/або хромосомних аномалій в клітинах.

Вплив цитостатичних препаратів на клітини апікальних меристем в інтерфазі визначаються за станом хроматину. Фарбування ДНК за Фьольгеним дозволяє уникнути неспецифічного забарвлення і аналізувати їх концентрацію за допомогою візуальних методів.

Запропонований нами спосіб диференціального аналізу стану хроматину в ядрах за інтенсивністю забарвлення ДНК ґрунтується на тому, що ступінь конденсанції хроматину обернено залежний від його функціональної активності. В інтерфазних ядрах компактно складений гетерохроматин транскрипційно неактивний і розташовується переважно на периферії ядра. Менш конденсований еухроматин транскрипційно активний. Саме співвідношення гетеро- і еухроматину в ядрах створює ефект дифузного забарвлення ДНК в ядрах. Представлені у тривимірному просторі співвідношення площ ядер з високою і середньою концентрацією ДНК дозволили вирішити задачу візуальної оцінки стану ядерного матеріалу в інтерфазних клітинах.

За таким підходом нам вдалось виявити специфічність дії досліджуваних препаратів на хроматин. Так, у контрольної групи рослин переважна більшість ядер мала гомогенну структуру, яка представлена хроматиновою сіткою і хроматиновими зернами, що утворюють

хромоцентри. На мікрофотознімках характер співвідношення хроматину виявився також рівномірно розподіленим у осях С1-С2, що відповідає стану клітин у пресинтетичний (G1), синтетичний (S) і постсинтетичний (G2) періоди клітинного циклу.

Під дією КС **I, III** в інтерфазних ядрах розподіл хроматину за рівнем конденсації дещо збільшувався, що свідчить про інактивацію еухроматинових ділянок хромосом. Внаслідок цього в клітинах можуть уповільнюватись або навіть повністю припинятися певні процеси транскрипції. Враховуючи, що експозиція дії препаратів на клітини апікальної меристеми корінців Allium сера складала 4 год, а тривалість мітоза у даної культури в середньому відбувається за 2-3 год, переважна більшість клітин зазнавала цитостатичного впливу в період інтерфази (рис. 5.7).

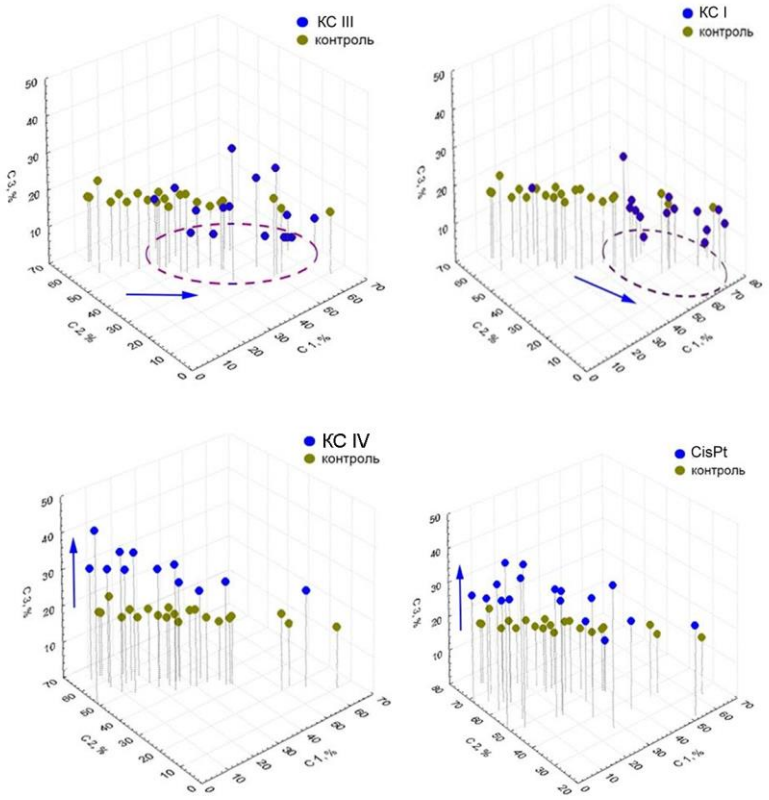


Рисунок 5.7 − Вплив КС **I, III, IV** (25 мкг/мл) на стан хроматину в інтерфазних ядрах клітин Allium сера; на графіках координати визначають площу з відповідною концентрацією ДНК в окремих ядрах клітин, яка виражена у відсотках, за яскравістю специфічного забарвлення в діапазонах: вісь С1 – 171-255 (висока концентрація), С2 – 86-170 (середня концентрація), С3 – 0-85 (низька концентрація) у.о.

Клітини, що увійшли в процес мітозу до моменту проникнення цитостатиків у цитоплазму зазнавали іншого впливу. Наприклад, мітотичний індекс тканин у перші години після дії цисплатину суттєво не знижувався. Функціональні порушення каріокінезу були виявлені лише в тривалості фаз (рис. 5.8). Цисплатин (CisPt №5) аномально збільшував тривалість профази і телофази. В конденсованому стані інтенсивність алкілування і ушкодження молекул ДНК суттєво зменшується. Проте залишається здатність цитостатиків до взаємодії з білками цитоскелету, що призводить до порушення просторової орієнтації хромосом в метафазі. У наших експериментах в умовах дії цисплатину і КС **II** клітини у стадії мета- і анафази майже не траплялись. За нормальних умов у мітотичному циклі останні найкоротші за тривалістю, є енерговитратними і потребують відповідного упорядкування клітинних структур. З підвищенням ентропії перехід клітин з прометафази до метафази і далі до анафази ускладняється.

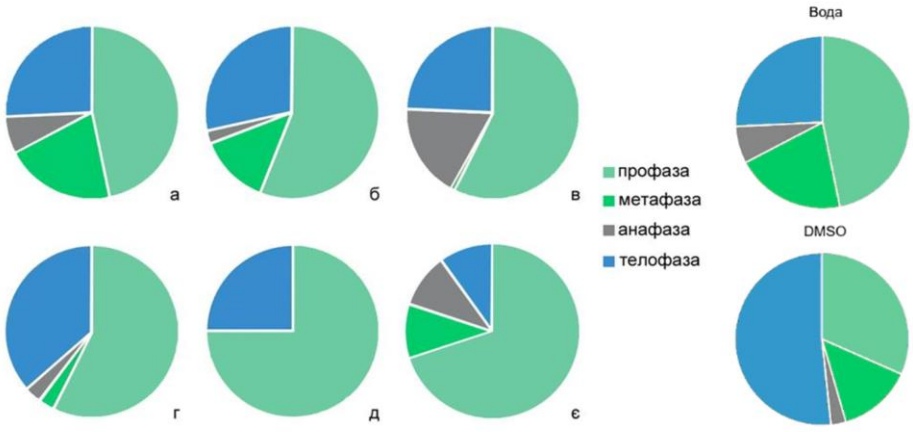


Рисунок 5.8 − Вплив цитостатичних препаратів на тривалість фаз мітоза в апікальних меристемах корінців Allium cepa: *а* – контроль, КС **I** (*б*), **II** (*в*), **III** (*г*), цисплатин (*д*), КС **IV** (*є*)

Слід зазначити також, що тривалість телофаз суттєво збільшувалась у клітин і під дією DMSO. Даний факт свідчить про те, що в експериментах з рослинними клітинами бажано уникати негативного впливу розчинника на їх фізіологічний стан. Дію сторонніх, не врахованих нами фізико-хімічних факторів на рослини, або наявність внутрішніх цитогенетичних вад самої

тест-культури виключається. У експерименті з дистильованою водою контрольна група рослин не виявили жодних аномалій і патологічних порушень у поділі клітин. Загальні показники тривалості фаз мітотичного циклу були також типовими для даної культури (рис. 5.8). Отже в процесі випробувань специфіки дії цитостатиків на проліферативну активність клітин даного виду рослинного організму в експериментах бажано знижувати концентрацію DMSO, або використовувати для досліджуваних препаратів інші розчинники.

Зменшення показників мітотичного індекса за умов тривалішої дії алкілуючих препаратів свідчать про гальмування або порушення процесів, що відбуваються в клітинах в синтетичному і постсинтетичному періодах (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 −Вплив цитостатичних препаратів на мітоз *Allium cepa*(M±σ)

Діюча речовина		Всього клітин, шт	Фази клітинного циклу, клітин шт.					Аномалій мітозу, шт	Мітотичий індекс, %
			Інтерфаза	Профаза	Метафаза	Анафаза	Телофаза		
Цитостатик	I	2440	587,5±4,1	13,0 0,8	3,0 ±0,2	0,5 ±	6,8 ±0,5	3,0 ±0,2	4,0 ±0,2
	II	1700	195,0 1,8	3,0 ±0,2	0,3±0,0	0,3 ±0,0	1,0 ±0,0	1,3 ±0,3*	2,2 ±0,1
	III	1650	267,5±1,9	3,2 ±0,2	0,2 ±0,0	1,2 ±0,1	2,7 ±0,1	4,2 ±0,3*	2,6 ±0,1
	CisPt	1460	110,0 ±1	4,3 ±0,3	0,0	0,0 ±0,0	1,0 ±0,1	1,0 ±0,1*	4,6 ±0,4
DMSO		1970	235,0 ±1,4	2,0 ±0,1	1,3 ±0,1	0,3 ±0,0	3,8 ±0,4	2,8 ±0,2	3,1 ±0,3
Вода		1980	306,7 ±3,5	9,0 ±0,6	4,0 ±0,3	1,3 ±0,1	5,0 ±0,4	0,0 ±0,0	6,3 ±0,5

* – $p < 0,05$ (порівняно з контролем - ДМСО)

Найвигіднішим механізмом дії досліджуваних цитостатиків є здатність атомів платини і паладію до утворення координаційних зв’язків з азотистими основами ДНК. Чисельні зшивки між молекулами викликають диспергування хроматину. Диспергування і порушення цілісності молекул ДНК під дією препаратів на основі паладію виявлена в клітинах в процесі мітозу (рис. 5.9).

В анафазі при розходженні хромосом внаслідок чисельних зшивок між теломерними ділянками дочірніх хроматид утворюються мости (рис. 5.9 *а, в*). Хромосоми втрачають типову морфологію і перетворюються на гомогенну масу білків і молекул ДНК. Внаслідок скорочення білків веретена поділу хроматин втрачає компактну структуру суперспіралізації, розривається на

фрагменти і залишається у вигляді тонких ниток на екваторі поділу. Аналогічний процес спостерігався у клітин, хромосоми яких розійшлись з утворенням мітотичної пластинки, характерної для к-мітозів. Слід зазначити, що на поверхні хромосом спостерігаються виокремлення фібрил ДНК, що є свідченням порушення їх структури (рис. 5.9 *б*).

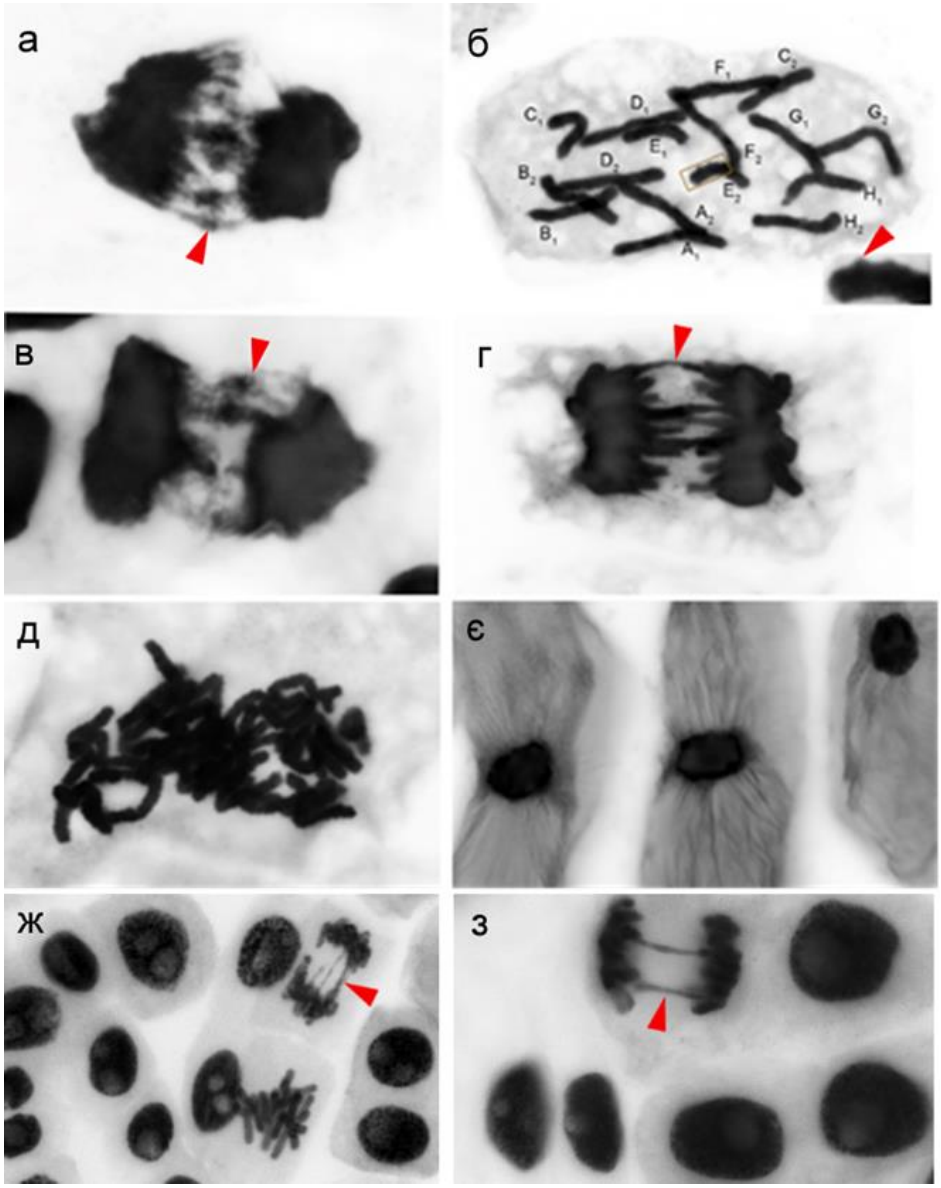


Рисунок 5.9 − Порушення мітозу в клітинах *Allium cepa*: *а, г* – утворення чисельних мостів з фрагментацією хромосом наприкінці анафази; *б, в* – диспергування хроматину на поверхні хромосом; *г, д* – диспергування поверхні хромосом і порушення їх просторової орієнтації в протопласті під дією цисплатину; *є* – конденсація хроматину і диспергування хроматину в інтерфазних ядрах під дією КС II; стрілками вказано ознаки диспергування хроматину під впливом КС I (*а, б*) і III (*в*), утворення мостів під дією КС IV (*ж-з*); фарбування ДНК методом холодного гідролізу за Фельгеним.

Схожі, але менш виражені ознаки структурних порушень хромосом виявлені в клітинах під дією цисплатину (рис. 5.9 *д*). При дослідження прометафазних клітин методом флуоресцентної мікроскопії нами виявлено підвищення яскравості флуоресценції по контуру ділянок хромосом.

Під впливом КС **II** в інтерфазних ядрах спостерігалась підвищена конденсація хроматину біля ядерної мембрани. Виявлено також ущільнення білків цитоплазми, яка супроводжувалась підвищенням інтенсивності флуоресценції у червоному спектрі (605-620 нм) (рис. 5.9 є).

Останній з досліджуваних перпаратів виявив незначні порушення в поділі клітин, які були пов’язані з утворенням чисельних мостів (рис. 5.9, *ж-з*). При розходженні хромосом в анафазі це може призводити до їхнього розриву, утворень мікроядер і через це втрату значної кількості спадкової інформації до загибелі клітин. Втім порівняно з іншими із досліджуваних перпаратів комплекс 4 мав менш виражену мутагену дію. Кількість клітин з порушеннями морфології хромосом. а також з аномаліями мітозу не перевищували (0,48-1,0%).

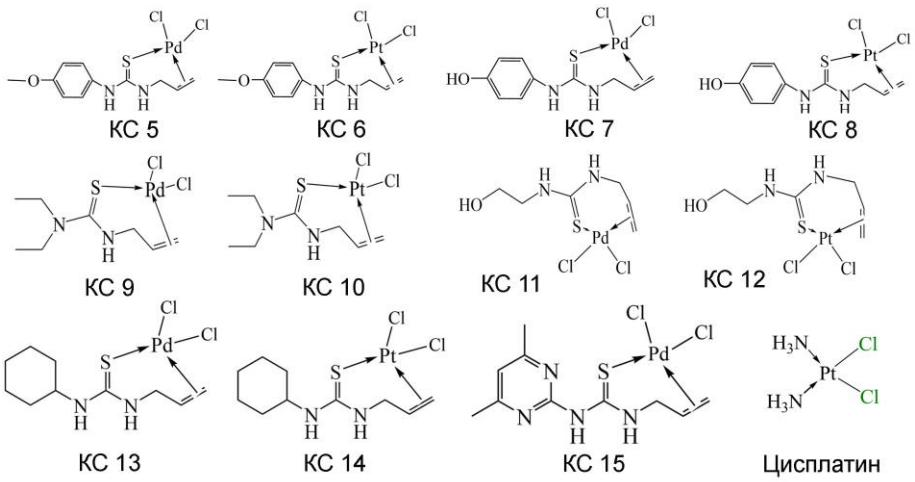
Таким чином, цисплатин і його аналоги на основі платини і паладія виявляють специфічну цитостатичну дію на клітини меристем *Allium cepa* з високою антипроліферативною активністю. Внаслідок утворення чисельних зшивок металовмісних препаратів з молекулами ДНК, а також ядерними білками унеможливлюється нормальна компактизація хроматину. Це призводить до порушення клітинного цикла, зменшення мітотичного індексу і аномаліям поділу клітин, що у подальшому зазвичай завершуються апоптозом.

Сполуки на основі паладія викликають диспергування хроматину, що призводить до значних порушень у процесах каріокінезу, внаслідок яких хромосоми втрачають типову структуру, піддаються фрагментації, частіше з втратою теломерних ділянок. Комплекси на основі платини в концентрації 50 мкг/мл викликають явище каріорексису в інтерфазних ядрах *Allium cepa* і уповільнюють тривалість метафаз і анафаз, що призводить до призупинення поділу клітин.

5.2. Цитотоксичний/цитостатичний скринінг низки новосинтезованих сполук паладію та платини проведений в МТТ-колориметричному тесті з використанням клітин лінії Hela (рак шийки матки людини)

Для оцінки кількості живих клітин та їх проліферативної активності в системі *in vitro* використовували колориметричний тест [78], в основу якого покладено здатність мітохондріальних ферментів живої клітини відновлювати розчинений в фізіологічних розчинах 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифеніл-тетразоліум бромід (МТТ, Sigma) – сіль жовтого кольору в кристалічний МТТ-формазан лілового кольору. Для визначення оптичного поглинання клітин, що інкубували з досліджуваними речовинами за 4 години до завершення терміну культивування, додавали МТТ, розчинений у PBS (pH 7,5) до кінцевої концентрації 0,5 мг/мл. Барвник під дією мітохондріальних ферментів живих клітин відновлювався до лілових кристалів формазану, після розчинення якого в диметилсульфоксиді (DMSO, Sigma,США) та проводили колориметричне визначення оптичного поглинаня при довжині хвилі 540 нм (ОП 540), що корелювало з кількістю живих клітин з використанням мультилункового сканеру Labsystems Multiskan MS. Цитотоксичну дію тест-агенту для кожної концентрації оцінювали по виживаності клітин (в % по відношенню до контролю) та характеризували показником IC_{50} (концентрація тест-агенту, що обумовлює зменшення кількості живих клітин на 50% в порівнянні до контролю).

Об’єктами дослідження стали наступні комплекси:



Згідно даних МТТ-колориметричного тесту за впливу на клітини при дослідженні низки новосинтезованих π-координаційних сполук (К **5-15**) було виявлено пригнічення проліферативної активності пухлинних клітин та зафіксовано проапоптичні ефекти (рис. 5.10).

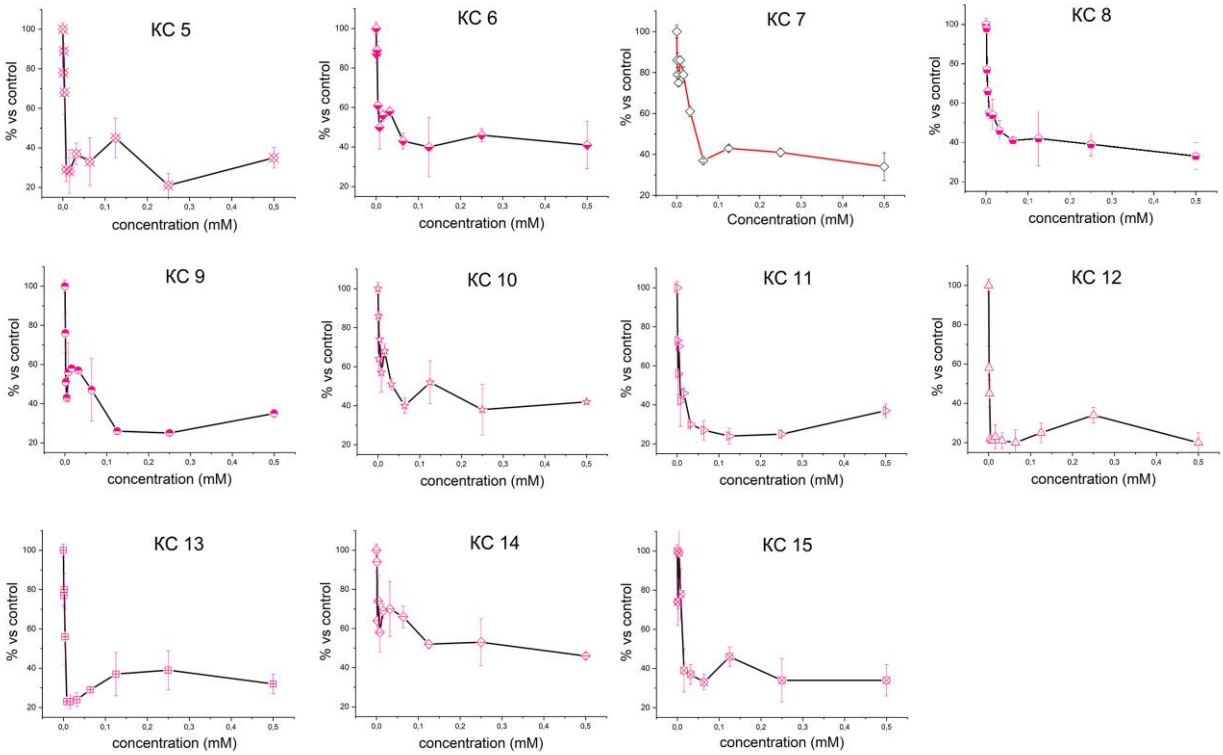


Рисунок 5.10 − Залежність проліферативної активності (%) досліджуваних координаційних сполук 5-15 в порівнянні з контролем

Найбільш виражений цитотоксичний/цитостатичний ефект зафіксовано для сполук К**6**, К**7**, К**8**, К**11**. Ряд сполук характеризувались антипроліферативними ефектами, що не описувались експоненціальною залежністю (**К5**, **К10**, **К8**, **К15**). Некротичні ефекти та збільшення лактатдегідрогеназної активності в середовищі інкубації клітин були характерними для комплексів **8** та **14**.

Таким чином, проведене дослідження вказує на ефективність ряду новосинтезованих сполук, дослідження яких потребує визначення механізмів їх впливу в більш широкому діапазоні біологічних тестів. Тому в наступному розділі проведено математичне моделювання взаємодії досліджуваних КС з молекулами ДНК.

5.3. Дослідження зв'язування синтезованих n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі тіосечовини HL^3 з ДНК плазміду pTZ19R45.

Вивчення дії нових інтеркаляторів ДНК завжди розпочинають з дослідження їх взаємодії з молекулами ДНК, що важливо для з'ясування подальших важливих процесів, таких як проліферація, диференціювання та загибель клітин, які є важливими складовими онтогенезу. В умовах *in vitro* застосовують метод електрофорезу в агарозному гелі.

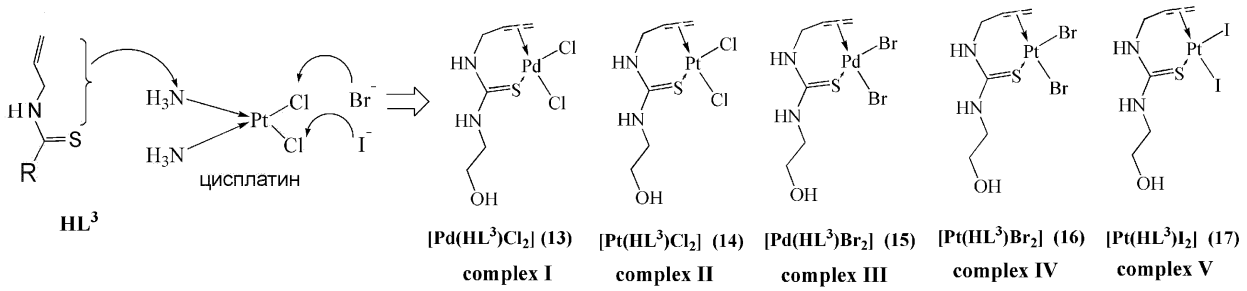
Вважається, що протипухлинна активність цисплатину зумовлена його взаємодією з ДНК. Однак, ефективність хіміотерапевтичних препаратів залежить не тільки від їх здатності викликати пошкодження ДНК, а й від здатності цисплатин-індукованих ДНК-адуктів впливати на регуляцію клітинних процесів та здатності клітин виявляти та реагувати на пошкодження ДНК. Дослідження взаємодій нових комплексів з ДНК становить значний інтерес не тільки з точки зору розуміння можливого механізму протипухлинної активності, а й є важливими для конструювання та спрямованого синтезу нових протипухлинних агентів.

Аналіз рухливості досліджуваних сполук в агарозному гелі спрямований на виявлення сполук, які мають здатність індукувати розмотування відповідної конформації нативної плазмідної ДНК (форми SC). У присутності зростаючих концентрацій металокомплексів цим методом контролюється утворення та швидкість міграції аддуктів комплекс/ДНК. Коли суперспіралізована форма ДНК зникає внаслідок інтеркаляції або індукованих одно- або подвійних розривів, швидкість міграції утворених ДНК-аддуктів зменшується, а профіль міграції розмотаної ДНК може бути ідентичний профілю міграції ОС (відкритої циркулярної форми, ОС) або лінійній ДНК (L-linear form).

У даному підрозділі розглядаються результати досліджень, спрямованих на виявлення впливу природи центрального атому та ліганду (тіосечовини та різних галоген-аніонів) на швидкість зв'язування з ДНК (у

порівнянні з цисплатином) в ізольованій модельній системі - ДНК/металлокомплекс методом електрофорезу в агарозному гелі.

Об'єктами досліджень стали π-комплекси Pd(II) і Pt(II) з хлорид-, бромід- та йодид-аніонами в координаційній сфері, синтезованих під номерами **13-17**:



Однак, в експерименті біологічних досліджень вони позначені як **I** (13)**, II** (14)**, III** (15)**, IV** (16), **V** (17)

Плазміда pTZ19R представлена суперспіралізованою (SC) формою і відкритою (релаксованою формою ДНК (OC) (доріжка 1, контроль, рис. 9). Як видно з рис. 9, форма SC має найвищу швидкість міграції, тоді як форма OC має найнижчу швидкість міграції.

Вивчення взаємодії плазмідної ДНК pTZ19R з цисплатином і галогенідними π-комплексами **I-V** показало їх значну здатність до взаємодії з ДНК, що приводить до зниження інтенсивності флуоресценції смуг ДНК і зміни їх рухливості (рис. 5.11). В цілому при концентраціях 50 і 25 мкг / мл всі комплекси практично повністю зникають на смугах флуоресценції ДНК в гелі, а в інших концентраціях відбувається майже повне перетворення SC форми ДНК у релаксовану кільцеву OC-форму, яка представлена у вигляді яскравої одиночної смуги і утворюється при одноланцюгових розривах усіма досліджуваними комплексами. В ряді нових комплексів платини найактивнішими були комплекси **II** і **V**. В концентрації 12,5 мкг / мл з'являлися ДНК-ддукти з цисплатином і платиновим комплексом **II**, рухлівість яких була дещо більша ніж у OC-форми ДНК, що може відповідати утворенню лінійної формі ДНК (рис. 5.11), яка утворюється при дволанцюгових розривах плазмідної ДНК.

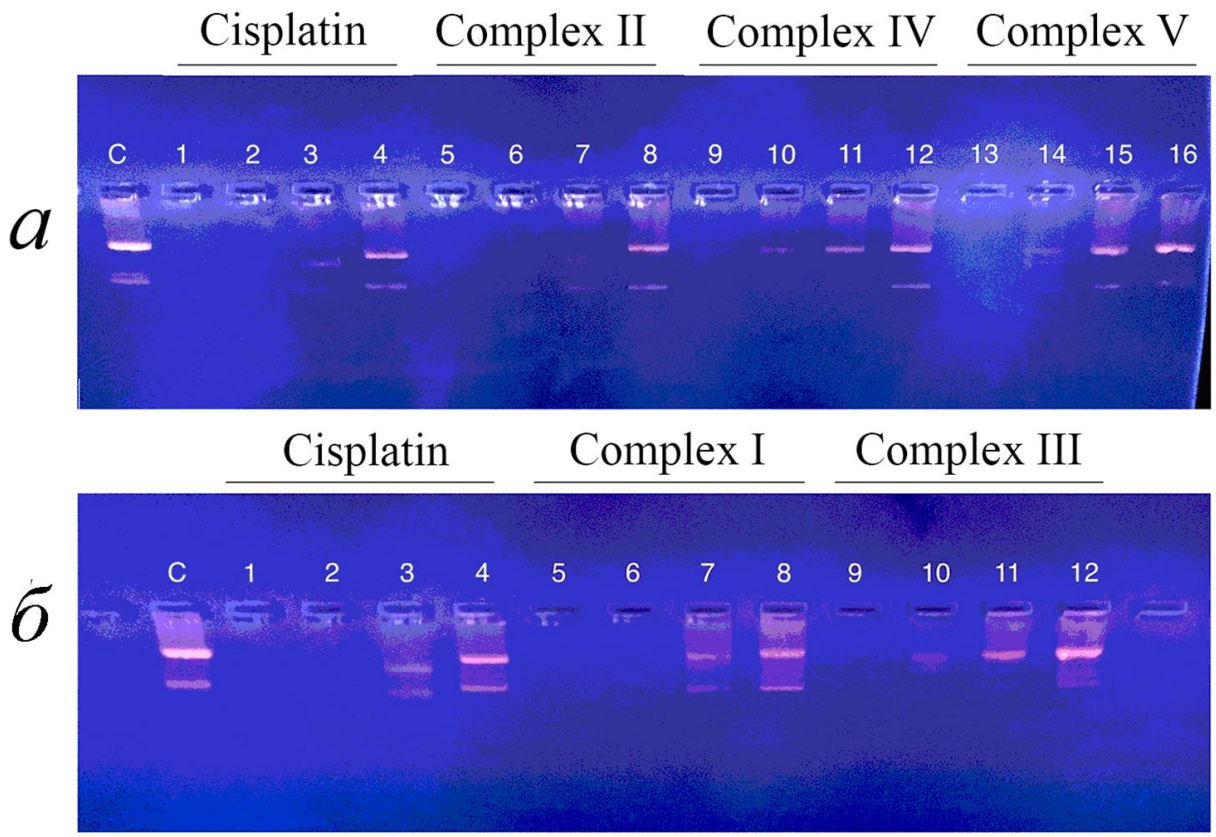


Рисунок 5.11 - Схеми електрофорезу в агарозному гелі для розкручування ДНК плазміди pTZ19R комплексами **I – V** та цисплатином. (Доріжка С у всіх електрофоретограмах містить необроблену плазмідну ДНК pTZ19R, яка служить контролем. (*а*) – цисплатин та комплекси платини **II, IV, V** у концентраціях 50, 25, 12,5 та 6,25 мкг / мл: смуги 1-4 – цисплатин; доріжки 5-16 - комплекси **II, IV, V**; (*б*) – цисплатинові та паладієві комплекси **I, III** у концентраціях 50, 25, 12,5 та 6,25 мкг / мл: доріжки 1-4 – цисплатин; доріжки 5-12 - комплекси **I, III**).

Комплекс **V**, в концентрації 12,5 мкг / мл призводить до появи ледь помітних кількостей адуктів аналогічних таким, що утворюється при взаємодії ДНК з цисплатином і комплексом II. Крім того, комплекс V при всіх концентраціях майже повністю перетворював SC ДНК в релаксовану кільцеву ОС-форму. Серед нових паладієвих комплексів найактивнішим виявився комплекс III, який, аналогічно платиновому комплексу **V**, при всіх концентраціях практично повність трансформував SC ДНК в релаксовану ОС-форму ДНК.

Таким чином, було показано, що за біологічну активність досліджуваних нових комплексів відповідає як природа металу Pd / Pt при однаковому органічному ліганді, так і природа галоген-аніону. Загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазмідної ДНК. Рівень ДНК-зв'язувальної активності комплексів **II, III** і **V** може бути порівняний з активністю цисплатину, однак дослідження протипухлинної дії потребує тестування на моделях клітинних культур.

5.3.1 Комп'ютерні методи досліджень. Молекулярний докінг та моделювання молекулярної динаміки (МД)

Для вивчення можливого механізму взаємодії досліджуваних комплексів застосовано метод Молекулярного докінгу (або молекулярне стикування) — це метод молекулярного моделювання, який дозволяє передбачити найбільш вигідну для утворення стійкого комплексу орієнтацію і положення однієї молекули по відношенню до іншої. В даному випадку шляхом математичного моделювання визначали найвірогіднішу орієнтацію та розміщення молекули комплексу по відношенню до білкового сайту зв'язування.

Для створення необхідного фрагмента молекули ДНК була використана плазміда pTZ19R. За допомогою model.it® Server була побудована необхідна послідовність ДНК та мінімізована енергія. Можливі кишені зв'язування визначали для того, щоб атоми Pt / Pd взаємодіяли з нуклеотидами GG та GA. Аналіз послідовності дав дві обрані можливі кишені взаємодії. Отримані результати використовували для молекулярного докінгу. Розрахунок проводили за допомогою гнучких молекул Pd / Pt, що поєднують ліганд, і фіксованою молекулою ДНК. Застосували алгоритм систематичного докінгу (SDOCK+), вбудованого в пакет QXP (метод демонструє усі можливі конформації досліджуваних структур при мінімальному значенні root mean square deviation (RMSD)). В результаті було

створено 300 потенційно можливих комплексів з кожним лігандом і на основі внутрішніх скорінг функцій 10 було обрано для візуального контролю.

MD-моделювання комплексу ДНК Pd / Pt-ліганди проводили за допомогою GROMACS 5.1.3 в силовому полі Charmm27. Молекула ДНК була протонована відповідно до вбудованих функцій пакету gromacs. Параметри топології для Pd / Pt-лігандів були сформовані SwissParam. Спочатку комплекс ДНК-Pd / Pt-ліганд вводили в центр кубічного боксу, а потім заповнювали молекулами води TIP3P. Мінімальна відстань між будь-яким атомом комплексу і краєм боксу була встановлена 0,9 нм. Для імітації фізіологічної концентрації солі (0,15 М) додавали іони Na^+ та Cl^-. Потім отриману систему мінімізували, а далі урівноважували у два етапи: спочатку NVT на 100 пс, потім NPT 1 нс. Нарешті, було запущено моделювання 50 нс MD (молекулярна динаміка). Всі розрахунки проводились при температурі 300 К та при постійному атмосферному тиску.

Для з'ясування способу взаємодії та спорідненості до зв'язування нових синтезованих комплексів **I-V** з ДНК проводили молекулярний докінг фрагмента pTZ19R в якості мішені з цими сполуками. Вважається, що механізмом дії цисплатину та його аналогів є утворення досить міцних зв’язків Pt-ДНК. Основними аддуктами є біфункціональні внутрішньоланцюгові *цис*-$\{Pt(NH_3)_2\}^{2+}$ зв'язки, головним чином із положенням пуринових основ N7 (гуанін та аденин), включаючи перехресні зв'язки між сусідніми пуриновими основами на тій же спіралі ланцюга ДНК - 1,2-d (GpG), які ефективно блокує реплікацію та транскрипцію та важливі для біологічної ефективності та протипухлинної активності цисплатину. Аддукт 1,2 GG – це найпоширеніший тип аддукту ДНК, утворений цисплатином, і становить приблизно 60%, за яким слідує аддукт 1,2 AG з усіх інших аддуктів ДНК. Досліджені структури лігандів були закріплені у двох потенційних зв'язуючих кишенях, розташованих у великій борозенці ДНК (рис. 5.12).

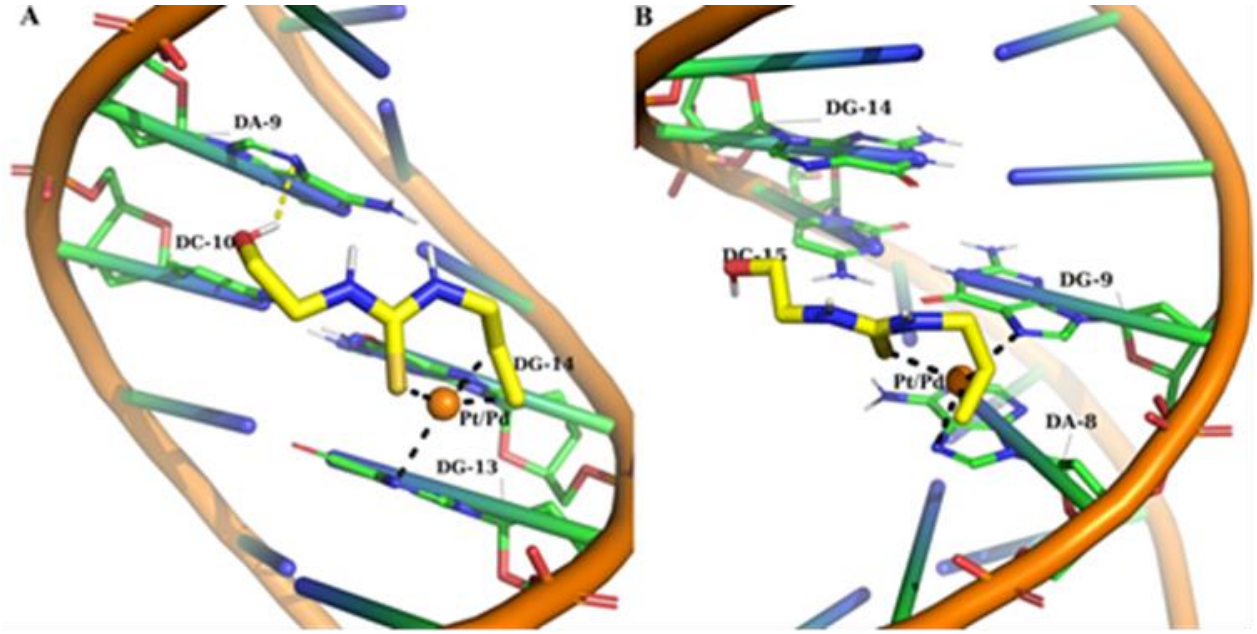


Рисунок 5.12 – Результати молекулярного докінгу: А. взаємодія лігандів у GG зв’язуючій кишені; В. Взаємодія лігандів у GA зв’язуючій кишені. Ліганд пофарбований у жовтий, метал у помаранчевий, ДНК у зелений та помаранчевий; координатні ковалентні зв’язки відображаються у вигляді чорних пунктирних ліній

Прив'язка як до DG 13, DG 14, так і до DA 8, DG9 досить схожа. У кожному випадку атоми Pd / Pt взаємодіють за допомогою координатного ковалентного зв’язку з атомом N7 азотистої основи нуклеотиду та 3 атомами основного тіла ліганду. Інша частина ліганду, незважаючи на можливість створити певну взаємодію з молекулою ДНК, не утворює міцних зв’язків. Навпаки, ця частина просто знаходиться поблизу DA 9, DG 10 (у випадку DG 13, DG 14) та DG14, DC 15 (у випадку DA 8, DG9 кишені). Але точно, у двох досліджених кишенях можна досягти різних зв’язків з ДНК. Це вказує на можливість різних водневих зв’язків між ДНК та гідроксигрупою кожного окремого ліганду.

Для отримання більш точних результатів для представлених комплексів було проведено моделювання 25 нс МД (результати наведені на рис. 5.13). Аналіз кожного комплексу (рис. 5.11, 5.12) підкреслив, що під час моделювання МД гідроксильна група випадково створює водневі зв’язки з оточенням. Тим не менше, ці взаємодії у зв'язуючій кишені GG для обох (Pd / Pt) комплексів не є стабільними та дещо присутні в процесі моделювання

(рис. 5.13A, C). Навпаки, для комплексів з пакетом зв’язування біля GA, такі водневі зв’язки є більш стабільними і представлені майже під час усього моделювання MD (рис. 5.13 B, D).

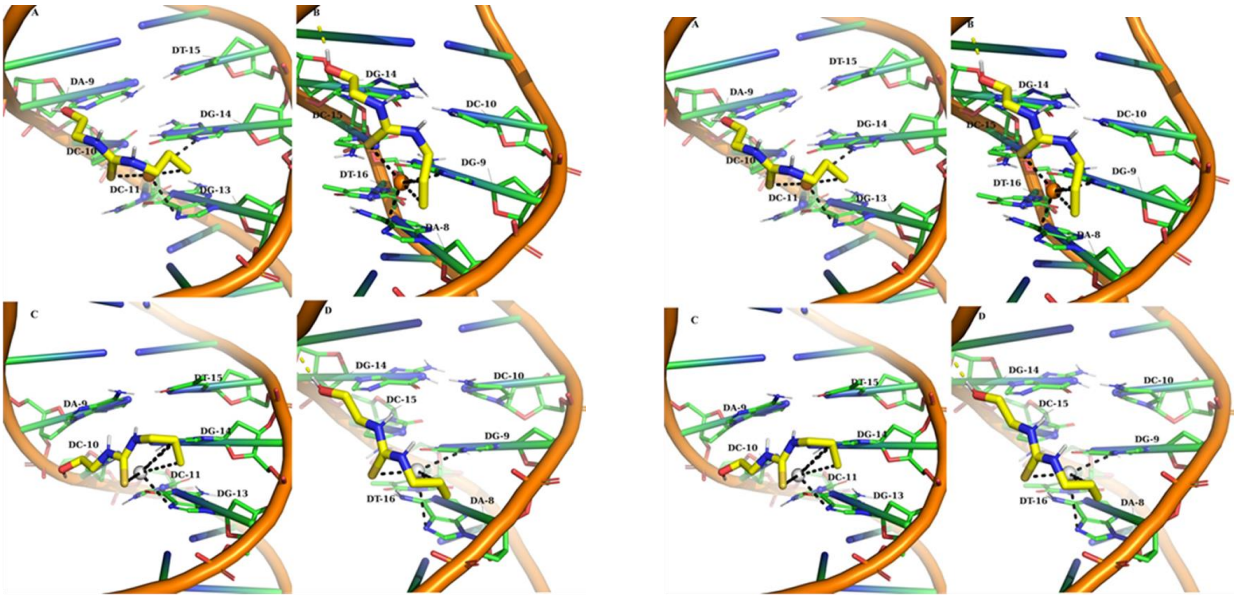


Рисунок 5.13– Результати моделювання MD: A, C - зв'язування з пакетом ДНК біля GG, B, A - зв'язування з пакетом ДНК біля GA. Ліганд забарвлений в жовтий колір, Pd - в помаранчевий, а Pt - у сірий, ДНК - у зелений та помаранчевий; координатні ковалентні зв’язки показані у вигляді чорних пунктирних ліній

Ця картина в кожній кишені для зв’язування не дивна, оскільки RMSD (середньоквадратичне відхилення) руху досліджуваних моделей досить подібні. Отже, значення RMSD для зв'язування в кишені GG знаходиться в межах 1,3-4,5 Å (для обох комплексів), а в кишені GA 1,5-5,0 Å.

Подібне також спостерігалося і у вільної ДНК (рис. S1, Додаток Б). Незважаючи на це, різна гнучкість кишень зв’язування з досліджуваними сполуками, і в порівнянні з вільною молекулою ДНК продемонстровано. Наприклад значення RMSF (середньоквадратичне коливання) GG 13 та 14 (зв’язується з лігандом з атомом Pd) становить 1,9 Å та 2 Å відповідно. У свою чергу, гнучкість цих нуклеотидів у вільній ДНК вища, 2,7 Å та 1,5 Å, відповідно. Подібна картина зустрічається в кожному комплексі. Це може бути пов'язано з тим фактом, що при взаємодії будь-якого з досліджуваних

випадків комплексів (як лігандів), ДНК згиналася з боку в бік. А для вільної ДНК молекули картині рухів достатньо класична. Розрахована для всіх випадків енергія LJ-SR (Леннард-Джонс) для всіх випадків є досить подібною (рис. S2, Додаток Б).

Результати молекулярного докінгу та моделювання молекулярної-динаміки показали порівнянні моделі у всіх сайтах зв’язування для оточення металу. І навпаки, для оточення органічної частини ліганду все по-іншому, у сайті зв’язування GA створюється більш стійкий водневий зв'язок за допомогою гідроксильної групи порівняно з тим же типом взаємодії в кишені GG. Звідси випливає, що зв'язування з кишенею GA, як очікується, буде більш перспективним. Таким чином, встановлено, що галогенідна частина комплексу (так звана «голова» комплексу) буде зв’язуватись з гуанідиновим (DG) фрагментом ДНК, а хвіст молекули комплексу (гідроксильна група етаноламінного фрагменту) з аденіновим (DA) фрагментом ДНК. Загалом, загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазміди ДНК.

5.4. Висновки до розділу 5

Проведені дослідження дії n,π-хелатних комплексів Pd(II) та Pt(II) з хлорид-аніонами в координаційній сфері на основі заміщених карботіоамідів HL^1, HL^2 на ряд ферментів (ГГТ, ОЦ, ЛДГ), клітин карциноми Льюіс та мікросфероїди молочної залози MCF-7 показали ефективність їх застосування не лише як антипроліферативних цитотоксичних та проапоптичних засобів на моделях *in vitro* та КС Pt(II) in vivo, а й таких, що здатні нормалізувати метаболічні порушення в пухлинних клітинах, що підсилює їх протипухлинну та антиметастатичну дію. Серед досліджуваного ряду цих сполук найактивнішими виявились комплекси паладію та платини з морфолін-тіосечовиною HL^1.

Визначення цитостатичної дії цисплатину цих же комплексів на клітини меристем *Allium cepa L* виявили високу антипроліферативну дію. Внаслідок утворення чисельних зшивок металовмісних препаратів з молекулами ДНК, а також ядерними білками унеможливлюється нормальна

компактизація хроматину. Це призводить до порушення клітинного цикла, зменшення мітотичного індексу і аномаліям поділу клітин, що у подальшому зазвичай завершуються апоптозом.

Сполуки на основі паладію викликають диспергування хроматину, що призводить до значних порушень у процесах каріокінезу, внаслідок яких хромосоми втрачають типову структуру, піддаються фрагментації, частіше з втратою теломерних ділянок. Комплекси на основі платини в концентрації 50 мкг/мл викликають явище каріорексису в інтерфазних ядрах *Allium cepa* і уповільнюють тривалість метафаз і анафаз, що призводить до призупинення поділу клітин.

Цитотоксичний/цитостатичний скринінг низки новосинтезованих сполук паладію та платини проведений в МТТ-колориметричному тесті з використанням клітин лінії Hela показав, що всі досліджувані сполуки пригнічували проліферацію клітин та зафіксовано проапоптичні ефекти. Найбільш виражений цитотоксичний/цитостатичний ефект зафіксовано для сполук Pd(II) і Pt(II) на основі 1-аліл-3-(4-гідроксифеніл)тіосечовини (**HL^6**) 1-аліл-3-(4-метоксифеніл)тіосечовини (**HL^7**) та 1-аліл-3-(2-гідроксиетил)тіосечовини (**HL^3**).

Дослідження зв’язування синтезованих хлоридних, бромідних та йодидних n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі тіосечовини HL^3 з ДНК плазміду pTZ19R45 методом електрофорезу в агарозному гелі показало їх значну здатність до взаємодії з ДНК, що приводить до зниження інтенсивності флуоресценції смуг ДНК і зміни їх рухливості. 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 OC-форму ДНК. Метод молекулярного докінгу показав, що загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазміди ДНК. Отже, дані сполуки є перспективними для подальших досліджень в умовах *in vitro* та *in vivo*.

ВИСНОВОК

В роботі розв’язано науково-практичну задачу стосовно отримання потенційних протипухлинних агентів (аналогів цисплатину) на основі n,π-хелатних координаційних сполук Pd(I)) і Pt(II) з N-алілзаміщеними тіоамідами. Вперше в даній роботі синтезовано ряд n,π-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 n,π-хелатних координаційних сполук Pd(I) і Pt(II) з хлорид-, бромід- та йодид-аніонами в координаційній сфері загального складу $[M(HL^{1\text{-}9})X_2]\cdot nH_2O$ (n=0-2) на основі дев’яти N-алілзаміщених тіоамідів. Склад та будову всіх отриманих сполук встановлено методами елементного аналізу, ІЧ, ЕСП, спектроскопії ЯМР ^{1}H, структуру 14 КС охарактеризовано методом монокристального 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 $(HL^{1'\text{-}8'})_2[Pd_2I_6]$, 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 халатні 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 Ru^{3+}, Rh^{3+}) та 1:1, 1:2 (у випадку іонів Pd^{2+} і Ru^{2+}), що пов'язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (Ru^{3+}, Rh^{3+}), тетраедричний (Ru^{2+}) або плоскоквадратний (Pd^{2+}) 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 n,π-хелатних комплексів Pd(II) та Pt(II) з карботіоамідами HL^1, HL^2 на ряд ферментів (ГГТ, ОЦ, ЛДГ), клітин меристем *Allium sepa L*, карциноми Льюіс 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 HL^1.

8. Вивчено зв'язувальну здатність ряду галогенідних n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі HL^3 з ДНК плазміду pTZ19R45. Метод молекулярного докінгу показав, що загальний механізм дії комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазміди ДНК. Метод електрофорезу в агарозному гелі показав, що найшвидше взаємодіють з ДНК йодидні комплекси Pt(II) та бромідні КС Pd(II).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lee, H. J.; Choi, Y. S.; Lee, K. B.; Park, J.; Yoon, C. J. Hydrogen Bonding Abilities of Thioamide. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*(30), 7010–7017.
2. Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the H-N Bonds in Amidines, Carboxamides, and Thiocarboxamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(22), 8398–8401.
3. Mizuno, H.; Nonoyama, M. Thiophene Ring Cyclopalladation of N,N-Dimethyl-2(or 3)-Thiophenecarbothioamide. *Polyhedron* **1990**, *9*(10), 1287–1292.
4. Nonoyama, M. Cyclometallation of N, N-Dimethyl-3-Furancarbothioamide with Palladium(II), Platinum(II), Ruthenium(II) and Rhodium(III). *Transit. Met. Chem.* **1990**, *15*(5), 366–370.
5. Nonoyama, M.; Suzuki, K. Cyclorhodation of n, n-Dimethylthiophene-2(and 3)- Carbothiocand Seleno)Amide.*Synth.React.Inorg.Met.Chem.* **1993**, *23*(1), 29–37.
6. Fukazawa, M.; Kita, M.; Nonoyama, M. Palladium(II) Complexes of N,N-Dimethylpyrrole-1- and 2-Carbothioamides. *Polyhedron* **1994**, *13*(10), 1609–1617.
7. Takahashi, S.; Nonoyama, M.; Kita, M. Cyclopalladation of N,N,N′,N′-Tetramethylisophthalthioamide. *Transit. Met. Chem.* **1995**, *20*(6), 528–532.
8. Nonoyama, M.; Nonoyama, K. Rhodium(III) Complexes of N,N Dimethylpyrrole1- and 2-Carbothioamide. *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* **1995**, *25*(4), 569–574.
9. Nojima, Y.; Nonoyama, M.; Nakajima, K. Cyclopalladation of N-(p-Thiotoluoyl)Pyrrolidine and -Piperidine. *Polyhedron* **1996**, *15*(21), 3795–3809.
10. Sindhuja, E.; Ramesh, R.; Dharmaraj, N.; Liu, Y. DNA/Protein Interaction and Cytotoxicity of Palladium(II) Complexes of Thiocarboxamide Ligands. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *416*, 1–12.
11. Tang, H.; Saunders, G. C.; Raymond, O.; Ma, X.; Henderson, W. Pyrrole

Thioamide Complexes of Organo-Rhodium(III), -Iridium(III) and -Ruthenium(II). *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *506*, 119545.

12. Tang, H.; Saunders, G. C.; Ma, X.; Henderson, W. Pyrrole Thioamide Complexes of the D8 Metals Platinum(II), Palladium(II) and Gold(III). *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *502*, 119282.
13. Yu, W. Bin; Cui, P. F.; Elsevier B.V., Gao, W. X.; Jin, G. X. B–H Activation of Carboranes Induced by Late Transition Metals. *Coordination Chemistry Reviews*., **2017**, November 1, 300-319.
14. Xu, B.; Wang, Y. P.; Yao, Z. J.; Jin, G. X. Metal-Induced B-H Bond Activation: Reactions between Half-Sandwich Ir and Rh Complexes with Carboranylthioamide. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*(4), 1530–1533.
15. Wang, Y.-P.; Zhang, L.; Lin, Y.-J.; Li, Z.-H.; Jin, G.-X. Selective B(4)−H Activation of an *o* -Carboranylthioamide Based on a Palladium Precursor. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*(8), 1814–1819.
16. Leung, P.-H.; Qin, Y.; He, G.; Mok, K. F.; Vittal, J. J. Coordination Chemistry, Reactivities, and Stereoelectronic Properties of Chelating Phosphine Ligands Containing Thioamide Substituents. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2001**, 3, 309–314.
17. Pandiarajan, D.; Ramesh, R. Ruthenium(II) Half-Sandwich Complexes Containing Thioamides: Synthesis, Structures and Catalytic Transfer Hydrogenation of Ketones. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 26–35.
18. Kumar, R. R.; Ramesh, R.; Małecki, J. G. Versatile Coordination Ability of Thioamide Ligand in Ru(II) Complexes: Synthesis, Computational Studies,: In Vitro Anticancer Activity and Apoptosis Induction. *New J. Chem.* **2017**, *41*(17), 9130–9141.
19. Kanbara, T.; Okada, K.; Yamamoto, T.; Ogawa, H.; Inoue, T. Preparation of Platinum Complexes Containing a Thioamide-Based SCS Pincer Ligand and Their Light Emitting Properties. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2004**, May, 1860–1864.
20. Akaiwa, M.; Kanbara, T.; Fukumoto, H.; Yamamoto, T. Luminescent Palladium Complexes Containing Thioamide-Based SCS Pincer Ligands.

Journal of Organometallic Chemistry., **2005**, September, 4192–4196.

21. Okamoto, K.; Kanbara, T.; Yamamoto, T. Synthesis and Structural Features of a Series of κ ^{3} SNS Pincer Complexes of Group 10 Metals σ-Bonded to Centered Pyrrolate Unit. *Chem. Lett.* **2006**, *35*(6), 558–559.
22. Kuwabara, J.; Munezawa, G.; Okamoto, K.; Kanbara, T. Palladium(Ii) and Platinum(Ii) Complexes Bearing a K_3SCS Pincer Ligand with an Azulene Unit. *Dalt. Trans.* **2010**, *39*(27), 6255–6261.
23. Wang, H.; Liu, J.; Deng, Y.; Min, T.; Yu, G.; Wu, X.; Yang, Z.; Lei, A. Pincer Thioamide and Pincer Thioimide Palladium Complexes Catalyze Highly Efficient Negishi Coupling of Primary and Secondary Alkyl Zinc Reagents at Room Temperature. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*(6), 1499–1507.
24. Kozlov, V. A.; Aleksanyan, D. V.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Gutsul, E. I.; Puntus, L. N.; Vasil'ev, A. A.; Petrovskii, P. V.; Odinets, I. L. Cyclopalladated Complexes of 3-Thiophosphorylbenzoic Acid Thioamides: Hybrid Pincer Ligands of a New Type. Synthesis, Catalytic Activity, and Photophysical Properties. *Organometallics* **2008**, *27*(16), 4062–4070.
25. Aleksanyan, D. V.; Kozlov, V. A.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Puntus, L. N.; Gutsul, E. I.; Shepel, N. E.; Vasil'Ev, A. A.; Petrovskii, P. V.; Odinets, I. L. Synthesis, Catalytic Activity, and Photophysical Properties of 5,6-Membered Pd and Pt SCS′-Pincer Complexes Based on Thiophosphorylated 3-Amino(Hydroxy)Benzoic Acid Thioanilides. *Dalt. Trans.* **2011**, *40*(7), 1535–1546.
26. Aleksanyan, D. V.; Klemenkova, Z. S.; Vasil'Ev, A. A.; Gorenberg, A. Y.; Nelyubina, Y. V.; Kozlov, V. A. Solid-Phase Cyclopalladation in S,C,S′-Pincer Systems: Rising Alternative for Synthesis in Solution. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*(7), 3216–3226.
27. Dyson, G.; Hamilton, A.; Mitchell, B.; Owen, G. R. A New Family of Flexible Scorpionate Ligands Based on 2-Mercaptopyridine. *Dalt. Trans.* **2009**, Nº 31, 6120–6126.
28. Dyson, G.; Zech, A.; Rawe, B. W.; Haddow, M. F.; Hamilton, A.; Owen, G. R. Scorpionate Ligands Based on 2-Mercaptopyridine: A Ligand with a

Greater Propensity to Sting. *Organometallics* **2011**, *30*(21), 5844–5850.

29. Zech, A.; Haddow, M. F.; Othman, H.; Owen, G. R. Utilizing the 8-Methoxycyclooct-4-En-1-Ide Unit as a Hydrogen Atom Acceptor En Route to "Metal-Borane Pincers." *Organometallics* **2012**, *31*(19), 6753–6760.
30. Iannetelli, A.; Tizzard, G.; Coles, S. J.; Owen, G. R. Synthesis and Characterization of Platinum and Palladium Complexes Featuring a Rare Secondary Borane Pincer Motif. *Organometallics* **2018**, *37*(13), 2177–2187.
31. Umakoshi, K.; Kinoshita, I.; Ichimura, A.; Ooi, S. Binuclear Platinum(II) and -(III) Complexes of Pyridine-2-Thiol and Its 4-Methyl Analogue. Synthesis, Structure, and Electrochemistry. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*(21), 3551–3556.
32. Umakoshi, K.; Ichimura, A.; Kinoshita, I.; Ooi, S. The Dinuclear Palladium(II) Complex of Pyridine-2-Thiol. Synthesis, Structure, and Electrochemistry. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*(20), 4005–4010.
33. Kato, M.; Omura, A.; Toshikawa, A.; Kishi, S.; Sugimoto, Y. Vapor-Induced Luminescence Switching in Crystals of the Syn Isomer of a Dinuclear (Bipyridine)Platinum(II) Complex Bridged with Pyridine-2-Thiolate Ions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*(17), 3183–3185.
34. Koshiyama, T.; Omura, A.; Kato, M. Redox-Controlled Luminescence of a Cyclometalated Dinuclear Platinum Complex Bridged with Pyridine-2-Thiolate Ions. *Chem. Lett.* **2004**, *33*(10), 1386–1387.
35. Aziz, I.; Sirajuddin, M.; Munir, A.; Tirmizi, S. A.; Nadeem, S.; Tahir, M. N.; Sajjad, W. Synthesis, Characterization, DNA Interaction Study, Antibacterial and Anticancer Activities of New Palladium(II) Phosphine Complexes. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*(3), 551–559.
36. Barra, C. V.; Rocha, F. V.; Morel, L.; Gautier, A.; Garrido, S. S.; Mauro, A. E.; Frem, R. C. G.; Netto, A. V. G. DNA Binding, Topoisomerase Inhibition and Cytotoxicity of Palladium(II) Complexes with 1,10-Phenanthroline and Thioureas. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *446*, 54–60.
37. Henderson, W.; Nicholson, B. K.; Rickard, C. E. F. Platinum(II) Complexes of Chelating and Monodentate Thiourea Monoanions Incorporating Chiral, Fluorescent or Chromophoric Groups. *Inorganica Chim. Acta* **2001**, *320*(1–2),

101–109.

38. Solmaz, U.; Gumus, I.; Binzet, G.; Celik, O.; Balci, G. K.; Dogen, A.; Arslan, H. Synthesis, Characterization, Crystal Structure, and Antimicrobial Studies of Novel Thiourea Derivative Ligands and Their Platinum Complexes. *J. Coord. Chem.* **2018**, *71*(2), 200–218.
39. Koch, K. R.; Bourne, S. A.; Coetzee, A.; Miller, J. Self-Assembly of 2:2 and 3:3 Metallamacrocyclic Complexes of Platinum(II) with Symmetrical, Bipodal N′,N′,N‴N‴-Tetraalkyl-N,N″- Phenylenedicarbonylbis(Thiourea). *J. Chem. Soc. - Dalt. Trans.* **1999**, Nº 18, 3157–3161.
40. Plutín, A. M.; Mocelo, R.; Alvarez, A.; Ramos, R.; Castellano, E. E.; Cominetti, M. R.; Graminha, A. E.; Ferreira, A. G.; Batista, A. A. On the Cytotoxic Activity of Pd(II) Complexes of N,N-Disubstituted- N′-Acyl Thioureas. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *134*, 76–82.
41. Plutín, A. M.; Alvarez, A.; Mocelo, R.; Ramos, R.; Castellano, E. E.; Da Silva, M. M.; Colina-Vegas, L.; Pavan, F. R.; Batista, A. A. Anti-Mycobacterium Tuberculosis Activity of Platinum(II)/N,N-Disubstituted-N′-Acyl Thiourea Complexes. *Inorg. Chem. Commun.* **2016**, *63*, 74–80.
42. Mansour, A. M. Structural Studies and Biological Activity Evaluation of Pd(II), Pt(II) and Ru(II) Complexes Containing N-Phenyl, N`-(3-Triazolyl)Thiourea. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*(1), 3928.
43. Fuks, L.; Anuszewska, E.; Kruszewska, H.; Krówczyński, A.; Dudek, J.; Sadlej-Sosnowska, N. Platinum(II) Complexes with Thiourea Derivatives Containing Oxygen, Sulfur or Selenium in a Heterocyclic Ring: Computational Studies and Cytotoxic Properties. *Transit. Met. Chem.* **2010**, *35*(6), 639–647.
44. Cauzzi, D.; Costa, M.; Cucci, N.; Graiff, C.; Grandi, F.; Predieri, G.; Tiripicchio, A.; Zanoni, R. Pd(II) and Rh(I) Chelate Complexes of the Bidentate Phosphino-Thiourea Ligand PhNHC(S)NHCH2CH2PPh2: Structural Properties and Activity in Homogeneous and Hybrid Catalysis. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593–594*, 431–444.
45. Cunha, B. N.; Colina-Vegas, L.; Plutín, A. M.; Silveira, R. G.; Honorato, J.;

Oliveira, K. M.; Cominetti, M. R.; Ferreira, A. G.; Castellano, E. E.; Batista, A. A. Hydrolysis Reaction Promotes Changes in Coordination Mode of Ru(II)/Acylthiourea Organometallic Complexes with Cytotoxicity against Human Lung Tumor Cell Lines. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *186*, 147–156.

46. Bierbach, U.; Hambley, T. W.; Farrell, N. Modification of Platinum(II) Antitumor Complexes with Sulfur Ligands. 1. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Cationic Complexes of the Types [PtCl(Diamine)(L)]NO3 and [{PtCl(Diamine)}2(L-L)](NO3)2 (L = Monofunctional Thiourea Derivative; L-L = Bifunctional Thiourea Derivative). *Inorg. Chem.* **1998**, *37*(4), 708–716.
47. Aulakh, J. K.; Lobana, T. S.; Sood, H.; Arora, D. S.; Kaur, R.; Singh, J.; Garcia-Santos, I.; Kaur, M.; Jasinski, J. P. Silver Derivatives of Multi-Donor Heterocyclic Thioamides as Antimicrobial/Anticancer Agents: Unusual Bio-Activity against Methicillin Resistant: S. Aureus, S. Epidermidis, and E. Faecalis and Human Bone Cancer MG63 Cell Line. *RSC Adv.* **2019**, *9*(27), 15470–15487.
48. Crabtree, R.H. The Organometallic Chemistry of the Transition Metals; Crabtree, R. H., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2014**; Vol. 9781118138076.
49. Rybinskaya, M. I.; Krivykh, V. V. Organometallic Chelate Complexes of the π–π and π– n Type . *Russ. Chem. Rev.* **1984**, *53*(5), 476–491.
50. Allen, A. D.; Theophanides, T. Hydrolysis constants of some Platinum (II) Chloro Complexes containing unsaturated ligands. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*(1), 290–295.
51. Chatt, J.; Guy, R. G.; Duncanson, L. A.; Thompson, D. T. Complexes of Acetylenes with Platinum(u). Part II.* Hydroxy- and Methoxy-Alkylacetylenes. *J. Chem. Soc.* **1963**, Nº 0, 5266–5270.
52. Repich, H. H.; Orysyk, V. V.; Palchykovska, L. G.; Orysyk, S. I.; Zborovskii, Y. L.; Vasylchenko, O. V.; Storozhuk, O. V.; Biluk, A. A.; Nikulina, V. V.; Garmanchuk, L. V.; Pekhnyo, V. I.; Vovk, M. V. Synthesis, Spectral Characterization of Novel Pd(II), Pt(II) π-Coordination Compounds Based on

N-Allylthioureas. Cytotoxic Properties and DNA Binding Ability. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *168*, 98–106.

53. 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 : дис. … канд. хім. наук : 02.00.01 / Гліб Геннадійович Репіч, НАН України. Ін-т заг. та неорган. хімії ім. В. І. Вернадського .– Київ : [б.в.], 2015.– 203 с.
54. Marverti, G.; Cusumano, M.; Ligabue, A.; Di Pietro, M. L.; Vainiglia, P. A.; Ferrari, A.; Bergomi, M.; Moruzzi, M. S.; Frassineti, C. Studies on the Anti-Proliferative Effects of Novel DNA-Intercalating Bipyridyl-Thiourea-Pt(II) Complexes against Cisplatin-Sensitive and -Resistant Human Ovarian Cancer Cells. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*(4), 699–712.
55. Zhou, Q.; You, C.; Ling, Y.; Wu, H.; Sun, B. PH and Thermo Dual Stimulus-Responsive Liposome Nanoparticles for Targeted Delivery of Platinum-Acridine Hybrid Agent. *Life Sci.* **2019**, *217*, 41–48.
56. Augustus, T. M.; Anderson, J.; Hess, S. M.; Bierbach, U. Bis(Acridinylthiourea)Platinum(II) Complexes: Synthesis, DNA Affinity, and Biological Activity in Glioblastoma Cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*(5), 855–858.
57. Ma, Z.; Saluta, G.; Kucera, G. L.; Bierbach, U. Effect of Linkage Geometry on Biological Activity in Thiourea- and Guanidine-Substituted Acridines and Platinum-Acridines. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*(13), 3799–3801.
58. Khan, M. R.; Zaib, S.; Khan, A.; Badshah, A.; Rauf, M. K.; Imtiaz-ud-Din; Tahir, M. N.; Shahid, M.; Iqbal, J. Pd(II)-Based Heteroleptic Complexes with N-(Acyl)-N′ N′-(Disubstituted)Thioureas and Phosphine Ligands: Synthesis, Characterization and Cytotoxic Studies against Lung Squamous, Breast Adenocarcinoma and Leishmania Tropica. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, *479*, 189–196.
59. Kovala-Demertzi, D.; Yadav, P. N.; Demertzis, M. A.; Coluccia, M. Synthesis, Crystal Structure, Spectral Properties and Cytotoxic Activity of Platinum(II) Complexes of 2-Acetyl Pyridine and Pyridine-2-Carbaldehyde

N(4)-Ethyl-Thiosemicarbazones. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *78*(4), 347–354.

60. Padhye, S.; Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Fok, J.; Mehta, K.; Rath, N. Antitumor Metallothiosemicarbazonates: Structure and Antitumor Activity of Palladium Complex of Phenanthrenequinone Thiosemicarbazone. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*(5), 1154–1156.
61. Rocha, F. V.; Barra, C. V.; Garrido, S. S.; Manente, F. A.; Carlos, I. Z.; Ellena, J.; Fuentes, A. S. C.; Gautier, A.; Morel, L.; Mauro, A. E.; Netto, A. V. G. Cationic Pd(II) Complexes Acting as Topoisomerase II Inhibitors: Synthesis, Characterization, DNA Interaction and Cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *159*, 165–168.
62. Nadeem, S.; Bolte, M.; Ahmad, S.; Fazeelat, T.; Tirmizi, S. A.; Rauf, M. K.; Sattar, S. A.; Siddiq, S.; Hameed, A.; Haider, S. Z. Synthesis, Crystal Structures and, Antibacterial and Antiproliferative Activities in Vitro of Palladium(II) Complexes of Triphenylphosphine and Thioamides. *Inorganica Chim. Acta* **2010**, *363*(13), 3261–3269.
63. Ahmad, S.; Nadeem, S.; Anwar, A.; Hameed, A.; Tirmizi, S. A.; Zierkiewicz, W.; Abbas, A.; Isab, A. A.; Alotaibi, M. A. Synthesis, Characterization, DFT Calculations and Antibacterial Activity of Palladium(II) Cyanide Complexes with Thioamides. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1141*, 204–212.
64. Aziz, N. M.; Abdullah, B. H. Synthesis, Cytotoxicity, Antibacterial Activity and Molecular Modeling Study of New Mono, Homo and Heterobimetallic Complexes of Palladium (II) with Some Transition Metal Ions Containing the Ligands N-Phenyl-N'-(2-Thiazolyl)Thiourea and Diphosphines $Ph_2P(CH_2)n\ PPh_2$ (Where n = 1-3); **2019**; Vol. 58.
65. Correa, R. S.; De Oliveira, K. M.; Delolo, F. G.; Alvarez, A.; Mocelo, R.; Plutin, A. M.; Cominetti, M. R.; Castellano, E. E.; Batista, A. A. Ru(II)-Based Complexes with N-(Acyl)-N′,N′-(Disubstituted)Thiourea Ligands: Synthesis, Characterization, BSA- and DNA-Binding Studies of New Cytotoxic Agents against Lung and Prostate Tumour Cells. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *150*, 63–71.
66. Barolli, J. P.; Maia, P. I. S.; Colina-Vegas, L.; Moreira, J.; Plutin, A. M.;

Mocelo, R.; Deflon, V. M.; Cominetti, M. R.; Camargo-Mathias, M. I.; Batista, A. A. Heteroleptic Tris-Chelate Ruthenium(II) Complexes of N,N-Disubstituted-N′-Acylthioureas: Synthesis, Structural Studies, Cytotoxic Activity and Confocal Microscopy Studies. *Polyhedron* **2017**, *126*, 33–41.

67. Aslanidis, P.; Hatzidimitriou, A. G.; Andreadou, E. G.; Pantazaki, A. A.; Voulgarakis, N. Silver(I) Complexes of N-Methylbenzothiazole-2-Thione: Synthesis, Structures and Antibacterial Activity. *Mater. Sci. Eng. C* **2015**, *50*, 187–193.
68. Papanikolaou, P. A.; Papadopoulos, A. G.; Andreadou, E. G.; Hatzidimitriou, A.; Cox, P. J.; Pantazaki, A. A.; Aslanidis, P. The Structural and Electronic Impact on the Photophysical and Biological Properties of a Series of CuI and AgI Complexes with Triphenylphosphine and Pyrimidine-Type Thiones. *New J. Chem.* **2015**, *39*(6), 4830–4844.
69. Nawaz, S.; Isab, A. A.; Merz, K.; Vasylyeva, V.; Metzler-Nolte, N.; Saleem, M.; Ahmad, S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies of Mixed Ligand Silver(I) Complexes of Triphenylphosphine and Heterocyclic Thiones: Crystal Structure of Bis[{(M2-Diazinane-2-Thione)(Diazinane-2-Thione) (Triphenylphosphine)Silver(I) Nitrate}]. *Polyhedron* **2011**, *30*(9), 1502–1506.
70. Varna, D.; Kapetanaki, E.; Koutsari, A.; Hatzidimitriou, A. G.; Psomas, G.; Angaridis, P.; Papi, R.; Pantazaki, A. A.; Aslanidis, P. Heterocyclic Thioamide/Phosphine Mixed-Ligand Silver(I) Complexes: Synthesis, Molecular Structures, DNA-Binding Properties and Antibacterial Activity. *Polyhedron* **2018**, *151*, 131–140.
71. Varna, D.; Zainuddin, D. I.; Hatzidimitriou, A. G.; Psomas, G.; Pantazaki, A. A.; Papi, R.; Angaridis, P.; Aslanidis, P. Homoleptic and Heteroleptic Silver(I) Complexes Bearing Diphosphane and Thioamide Ligands: Synthesis, Structures, DNA Interactions and Antibacterial Activity Studies. *Mater. Sci. Eng. C* **2019**, *99*, 450–459.
72. Aulakh, J. K.; Lobana, T. S.; Sood, H.; Arora, D. S.; Smolinski, V. A.; Duff, C. E.; Jasinski, J. P. Synthesis, Structures, and ESI-Mass Studies of Silver(I)

Derivatives of Imidazolidine-2-Thiones: Antimicrobial Potential and Biosafety Evaluation. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *178*, 18–31.

73. Lobana, T. S.; Sultana, R.; Butcher, R. J.; Jasinski, J. P.; Golen, J. A.; Castineiras, A.; Pröpper, K.; Fernandez, F. J.; Vega, M. C. Heterocyclic-2-Thione Derivatives of Silver(I): Synthesis, Spectroscopy and Structures of Mono- and Di-Nuclear Silver(I) Halide Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745–746*, 460–469.
74. Raper, E. S. Copper Complexes of Heterocyclic Thioamides and Related Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *129*(1–2), 91–156.
75. Климова, В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений; Москва: Химия, **1967**, 19-55, 101-107.
76. Гинзбург, С. И.; Гладышевская, К. А.; Езерская, Н. А.; Ивонина О. М. [и др.] Руководство по химическому анализу платиновых металлов и золота – Москва: Наука, **1965**. – 314.
77. Буслаева, Т. М.; Симанова, С. А. Состояние платиновых металлов в солянокислых и хлоридных растворах. Палладий, платина, родий, иридий. Координационная химия. Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова. – Москва, **1999**, Т.25, №3, 165-176.
78. Ливер, Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений - Москва: Мир, **1987**, Ч.1, 491.
79. Иоффе, Б.В.; Костиков, Р. Р.; Разин, В. В. Физические методы определения строения органических соединений. - Москва: Высшая школа, **1984**, Т.8, № 35, 68-134.
80. Казицына, Л. А.; Куплетская, Н. Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – Москва: Высшая школа, **1971**, 265.
81. Воловенко, Ю. М., Туров О. В. Ядерний магнітний резонанс. – Київ, Ірпінь: Перун, **2007**, 475.
82. Бородкин, Г.С.; Бородкина, И. Г.; Ураев, А. И.; Васильченко, И. С.; Седаков, И. Д.; Гарновский А. Д. Гетероядерная спектроскопия ЯМР амбидентатных лигандов. Российский. химический журнал. Журнал

российского химического общества им. Д.И. Менделеева. - Москва, **2004**, Т.58, №1, 117-124.

83. Панюшкин, В. Т.; Черныш, Ю. Е.; Волынкин, В. А.; Бородкин, Г. С.; Бородкина, И. Г. Ядерный магнитный резонанс в структурных исследованиях – Москва: КРАСАН, **2017**, 352.
84. Strohalm, M.; Hassman, M.; Košata B.; Kodiček M. mMass Data Miner: an Open Source Alternative for Mass Spectrometric Data Analysis. *Rapid Commun. Mass. Spec.* **2008**, 22(6), 905−908.
85. Strohalm, M.; Kavan, D.; Novák, P. et al. mMass 3: A Cross-Platform Software Environment for Precise Analysis of Mass Spectrometric Data. *Anal. Chem.* **2010**, 82(11), 4648−4651.
86. Bruker. SAINT. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, **2002**.
87. Bruker AXS Inc., SADABS, **2014**.
88. Sheldrick, G. M. Integrated space-group and crystal-structure determination. *SHELXT. Acta Crystallogr. A.* **2015**, *71*, 3–8.
89. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with *SHELXL.Acta Crystallogr. C.* **2015**, *71*, 3–8.
90. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr*. **2009**, *42*, 339–341.
91. Spek, A.L. PLATON, University of Utrecht, The Netherlands, 2002.
92. Fiskesjo, G. The Allium test as a standard in environmental monitoring. Hereditas. **1985**,102(1), 99-112.
93. Паушева, З.П. Практикум по цитологии растений – Москва: Мир, **1988**, 90-91.
94. Прохорова, И. М. Особенности пространственной динамики мутагенной активности воды р. Которосль и оз. Неро. Современные проблемы биологии, экологии, химии: Региональный сборник научных трудов. - Ярославль, **2005**, 118-119.
95. Barberio, A.; Voltolini, J. C.; Mello, M. L. Standartization of bulb and root sample sizes for the Allium cepa test. Ecotoxicology, **2011**, 20(4), 927-935.

96. Pearce, A. Histochemistry. Theoretical and applied. - London, **1968**, 561.

97. Dunstan, H. M.; Ludlow, C.; Goehle, S.; Cronk, M.; Szankasi, P.; Evans, D.R.H.; Simon, J. A.; Lamb, J. R. Cell-Based Assays for Identification of Novel Double-Strand Break-Inducing Agents. *J. Natl. Cancer Inst*. **2002**, *94* (2), 88–94.

98. https://www.snapgene.com/resources/plasmidfiles/?set=basic_cloning_vectors&plasmid=pTZ19R

99. http://pongor.itk.ppke.hu/dna/model_it.html#/modelit_form

100. Boulikas, T.; Pantos, A.; Bellis, E.; Christofis, P. Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Ther*. **2007**, *5*, 537-583.

101. Wang, Z.; Xu, Z.; Zhu, G. A Platinum(IV) Anticancer Prodrug Targeting Nucleotide Excision Repair To Overcome Cisplatin Resistance. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (50), 15564–15568.

102. Warren, G. L.; Andrews, C. W.; Capelli, A. M; Clarke, B.; LaLonde, J.; Lambert, M.; Lindvall, M.; Nevins, N.; Femus, S.; Senger, S.; Tedesco, G.; Wall, I. D.; Woolven, J. M.; Peishoff, C. E.; Head, M. S. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J. Med. Chem*. **2006**, *49*, 5912-5931.

103. McMartin, C.; Bohacek, R. S. QXP: powerful, rapid computer algorithms for structure-based drug design. *J. Comput. Aided Mol. Des*. **1997**, *11*, 333-344.

104. Guénolé, J.; Nöhring, W. G.; Vaid, A.; Houllé, F.; Xie, Z.; Prakash, A.; Bitzek, E. Assessment and optimization of the fast inertial relaxation engine (FIRE) for energy minimization in atomistic simulations and its implementation in LAMMPS. *Comput. Mater. Sci.* **2020**, *175*, 109584.

105. Foloppe, N.; Mac Kerell Jr. D. All-Atom Empirical Force Field for Nucleic Acids: I. Parameter OPTIMIZATION Based on Small Molecule and Condensed Phase Macromolecular Target Data. *J. Comp. Chem*. **2000**, *21* (2), 86-104.

106. MacKerell, Jr. A. D.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack, Jr. R. L.; Evanseck, J. D.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; Joseph-

McCarthy D.; Kuchnir, L.; Kuczera, K.; Lau, F. T. K.; Mattos C.; Michnick S.; Ngo, T.; Nguyen, D. T.; Prodhom, B.; Reiher W. E. III; Roux, B.; Schlenkrich, M.; Smith, J. C.; Stote, R.; Straub, J.; Watanabe, M.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Yin, D.; Karplus, M. All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins. *J. Phys. Chem. B.* **1998**, *102* (18), 3586-3616.

107. Henry, R. A.; Dehn, W. M. Miscellaneous derivatives of morpholine. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72(6), 2806–2807.
108. Custelcean, R.; Gorbunova, M. G.; Bonnesen, P. V. Steric control over hydrogen bonding in crystalline organic solids: A structural study of N,N'-dialkylthioureas. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11(5), 1459–1466.
109. Schmidt, E.; Striewsky, W.; Zur Kentnis aliphatiacher Carbodiimide. *Chem. Ber.* **1941**, *74*(7), 1285-1296.
110. WesoIowska, A.; Jagodziñski, T. S.; Sosnicki, J. G.; Hansen P.E. Synthesis of the *N*-Allylthioamide Derivatives of Cyclic Oxo- and Dioxo- Acids and Their Cyclization to the Derivatives of 4,5-Dihydrothiazole. *Polish J. Chem.* **2001**, 75, 387-400.
111. Hansen, P. E.; Duus, F.; Bolvig, S. Jagodzinski T.S. Intramolecular hydrogen bonding of the enol forms of β-ketoamides and β-ketothioamides. Deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts. *Journal of Molecular Structure*. **1996**, 378, 45-59.
112. Літвінчук, М. Б.; Бентя, А. В.; Сливка, Н. Ю.; Вовк М. В. 5-Функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони. Укр. хім. журн. **2017**, 83(10), 90-99.
113. Литвинчук, М. Б.; Бентя, А. В.; Сливка, Н. Ю.; Вовк М. В. Галогенциклизация продуктов присоединения аллилизотиоцианата к ациклическим метиленактивным соединениям. Журн. орг. химии. **2017**, 53 (5), 699–706.
114. Hoeschele, J. D.; Kasparkova, J.; Kostrhunova, H.; Novakova, O.; Pracharova, J.; Pineau, P.; Brabec, V. Synthesis, antiproliferative activity in cancer cells and DNA interaction studies of

[Pt(*cis*-1,3-diaminocycloalkane)Cl_2] analogs. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2020**, 25, 913–924.

115. Malina, J.; Farrell, N. P.; Brabec, V. Substitution-Inert Polynuclear Platinum Complexes Inhibit Reverse Transcription Preferentially in RNA Triplex-Forming Templates. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 15135−15143.
116. Renfrew, A. K. Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery. *Metallomics*. **2014**, *6* (8), 1324–1335.
117. Leung, C.-H.; Liu, L.-J.; Leung, K.-H.; Ma, D.-L. Epigenetic modulation by inorganic metal complexes. *Coord. Chem. Rev*. **2016**, *319*, 25–34.
118. Štarha, P.; Trávníček, Z. Non-platinum complexes containing releasable biologically active ligands. *Coord. Chem. Rev*. **2019**, *395*, 130–145.
119. Лобач, М. И.; Бабицкий, Б.Д.; Кормер В. А. π-аллильные комплексы переходных металлов. Успехи химии. **1974**, 36, 1158–1199.
120. Thoumazet, C.; Ricard, L.; Grutzmacherb, H.; Floch, Le P. Dibenzo[a,d]cycloheptenyl dibenzophosphole palladium dichloride: Synthesis, X-ray-crystal structure and application in the Suzuki–Miyaura coupling. *Chem. Commun*. **2005**, 1592–1594.
121. Zhang, S.-S.; Wang, Z.-Q.; Xu, M.-H.; Lin G.-Q. Chiral Diene as the Ligand for the Synthesis of Axially Chiral Compounds via Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction. *Org. Lett.* **2010**, 12(21), 5546-5549.
122. Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg A. Highly Regioselective, Sequential, and Multiple Palladium-Catalyzed Arylations of Vinyl Ethers Carrying a Coordinating Auxiliary: An Example of a Heck Triarylation Process. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, 123, 8217–8225.
123. Marques-Gallego, P.; Dulk den, H.; Brouwer J. [et al.] Synthesis, crystal itructure, studies in solution and cytotoxicity of two new fluorescent Platinum(II) compounds containing anthracene derivatives as a carrier ligand. *Inorg. Chem.* **2008**, 47(23), 11171–11179.

124 Sedletska Y., Giraud-Panis M. J., Malinge J. M. Cisplatin is a DNA-damaging antitumour compound triggering multifactorial biochemical responses in

cancer cells: importance of apoptotic pathways. Curr. Med. Chem. Anticancer Agents. 2005, V. 5, P. 251–265. PMID: 15992353.

125. Pearson, R. G. Antisymbiosis and the trans effect. *Inorg. Chem*. **1973**, 12(3), 712–713.

126. Zborovskii, Yu. L.; Orysyk, V. V.; Staninets, V. I.; Bon, V. V. Halocyclization of 2-(2-{4-[allylamino(thioxo)methyl]piperazin-1-yl}ethyl)-1*H*-benzo[*de*]-isoquinoline-1,3(2*H*)-dione. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, 47(6), 881–885.

127. Abel, E. W.; Evans, D. G.; Koe, J. R.; Sik, V.; Hursthouse M. B.; Bates P. A. Platinum metal complexes of potentially chelating alkene thioether and selenoether ligands: the synthesis and dynamic nuclear magnetic resonance study of $[MX_2\{E[(CH_2)_nCR{=}CR_2]_2\}]$(M = Pt or Pd; X = Cl, Br, or I; E = S or Se; n= 2 or 3; R = H or Me) and the X-ray crystal structure of cis-di-iodo-(5-thianona-1,8-diene)platinum(II), $[PtI_2\{S[(CH_2)_2CH{=}CH_2]_2\}]$. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*., **1989**, 2315-2321.

128. Abel, E. W.; Koe, J. R.; Hursthouse, M. B.; Malik K. M. A.; Mohammed A. Mazid Synthetic, dynamic nuclear magnetic resonance and crystallographic studies of platinum complexes containing silyl-substituted dialkenyl-thioether and -selenoether ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **1994**, 2637-2643.

129. Shannon, R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallogr*. **1976**, 32 751–767.

130. Hall, M. D.; Telma, K. A.; Chang, K.-E.; Lee, T. D.; Madigan, J. P.; Lloyd, J. R., Goldlust, I. S.; Hoeschele, J. D.; Gottesman, M. M. Say No to DMSO: Dimethylsulfoxide Inactivates Cisplatin, Carboplatin and Other Platinum Complexes. *Cancer Res.* **2014**, 74(14); 3913-3922.

131. Vizzini, E.A.; Taylor, I.F.; Amma E.L. Electron-deficient bonding with sulfur atoms. III. Crystal and molecular structure of bis(thiourea)silver(I) chloride. *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 1351–1357.

132. Meena, K.; Muthu, K.; Rajasekar, M.; Meenatchi, V. Meenakshisundaram S.P., Mojumdar S.C. Growth, structure, and characterization of tris(thiourea)silver(I) nitrate. *New semiorganic crystal, J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, 112, 1077–1082.
133. Cox, Ph.J.; Aslanidis, P.; Karagiannidis, P.; Hadjikakou, S. Silver(I) complexes with heterocyclic thiones and tertiary phosphines as ligands. Part 4. Dinuclear complexes of silver(I) bromide: the crystal structure of bis[bromo-(pyrimidine-2-thione)(triphenylphosphine)silver(I)]. *Inorganica Chimica Acta*, 2000, 310, 268–272.
134. Ferraro, J.R. Interpretation of the infrared spectra of inorganic molecules. In: Szymanski H.A. (ed.) Progress in Infrared Spectroscopy. Volume 1. Springer. – Boston, **1962**, 53–62.
135. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Sixth Edition. Part B, Wiley: Hoboken, New Jersey. **2009**, 424.
136. Bowmaker, G.A.; Skelton, B.W.; White, A.H. Structural and Infrared Spectroscopic Studies of Some Novel Mechanochemically Accessed Adducts of Silver(I) Oxoanion Salts with Thiourea. *Inorganic Chemistry*. **2009**, 48, 3185-3197.
137. Baltrusaitis, J.; Schuttlefield, J.; Jensen, J.H.; Grassian, V.H. FTIR spectroscopy combined with quantum chemical calculations to investigate adsorbed nitrate on aluminium oxide surfaces in the presence and absence of co-adsorbed water. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 4970–4980.
138. Cunha, da M.C.P.M.; Weber, M.; Nart, F.C. On the adsorption and reduction of NO_3^- ions at Au and Pt electrodes studied by in situ FTIR spectroscopy. *Journal of Electro analytical Chemistry*. **1996**, 414, 163-170.
139. Lever, A.B.P.; Mantovani E.; Ramaswamy, B.S. Infrared Combination Frequencies in Coordination Complexes containing Nitrate Groups in various Coordination Environments. *A Probe for the Metal-Nitrate Interaction, Canadian Journal of Chemistry*. **1971**, 49, 1957-1964.

140. Orysyk, S.I. DChem thesis “Coordination chemistry of series 3d, 4d-metals with ambident functional substituted hydrazides, imines and carbothioamides”. Kiev. 2017, 223-320.
141. Frija, L.M.T.; Pombeiro, A.J.L.; Kopylovich, M.N. Coordination chemistry of thiazoles, isothiazoles and thiadiazoles. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, **308**(1), 32−55.
142. Haas, K.L.; Franz, K.J. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. *Chem. Rev.* **2009**, 109(10), 4921−4960.
143. Bhasin, H.; Bhatt V. The state of art in coordination compounds with antifungal activity. *J. Chem. and Chem. Sci.* **2018**, 8(3), 595−605.
144. Fukuzumi, Chen K.; Florence, B. Ip,; Cid A.P. Metal Coordination chemistry in the study of biological pathway and processes: A review. *Inter. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2014**, 3(3), 36−45.
145. Okamoto, K.; Kuwabara, J.; Kanbara. T. Secondary thioamides as multidentate ligands for functional metal complexes. *Chem. Lett.* **2015**, 44(2), 102–110.
146. Begum, R.A.; Powell, D.; Bowman-James, K. Thioamide pincer ligands with charge versatility. *Inorg. Chem.* **2006**, 45(3), 964–966.
147. Kanchanadevi, A.; Ramesh, R.; Semeril, D. Efficient and recyclable Ru(II) arene thioamide catalysts for transfer hydrogenation of ketones: Influence of substituent on catalytic outcome. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 808, 68–77.
148. Ahlford, K.; Ekström, J.; Zaitsev, A.B.; Ryberg, P.; Eriksson, L.; Adolfsson, H. Asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by amino acid derived rhodium complexes: On the origin of enantioselectivity and enantioswitchability. *Chem – Eur. J.* **2009**, 15(42), 11197–11209.
149. Liu, J.; Wang, H.; Zhang, H.; Wu, X.; Zhang, H.; Deng, Y.; Yang, Z.; Lei, A. Identification of a highly efficient alkylated pincer thioimido–palladium(II) complex as the active catalyst in Negishi coupling. *Chem – A Eur. J.* **2009**, 15(17), 4437–4445.

150. Kuwabara, J.; Kanbara T. Synthesis and optical properties of pincer palladium and platinum complexes having thioamide units. *J Photopolymer Sci Technol.* **2008**, 21(3), 349–353.

151. Yamada, M.; Gandhi, M.R.; Shibayama A. Rapid and selective recovery of palladium from platinum group metals and base metals using a thioamide-modified calix[4]arene extractant in environmentally friendly hydrocarbon fluids. *Scientific Reports*. **2018**, 8(1), 16909.

152. Yamada, M.; Gandhi,M.R.; Sato D.; Kaneta Y.; Kimura N. Comparative study on palladium(II) extraction using thiamide-modified acyclic and cyclic extractants. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, 55(33), 8914–8921.

153. Litvinchuk, M.B.; Bentya, A.V.; Slyvka, N.Yu.; Vovk M.V. 5-Functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene)pirymidin-2,4,6-triones. *Ukr. Chim. Zhurn*. **2017**, 83(10), 90−99.

154. Haas, K.L.; Franz. K.J. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. *Chem. Rev.* **2009**, 109(10), 4921−4960.

155. Bhasin, H.; Bhatt. V. The state of art in coordination compounds with antifungal activity. *J. Chem. and Chem. Sci.* **2018**, 8(3), 595−605.

156. Dilworth, J.R.; Hueting. R. Metal complexes of thiosemicarbazones for imaging and therapy. *Inorg. Chim. Acta.* 2012, 389, 3−15.

157. Singh, R.B.; lshii. H. Analytical potentialities of thiosemicarbazones and semicarbazones. *Critical Rev. Analyt. Chem.* **1991**, 22(5), 381−409.

158. Orysyk, S.I.; Bon, V.V.; Zholob, O.O.; Pekhnyo, V.I.; Orysyk, V.V.; Zborovskii, Yu.L.; Vovk. M.V. Novel Pd(II) coordination compounds involving 2-[(2-hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as a ligand or pro-ligand: Synthesis, crystal structures and analytical application. *Polyhedron.* **2013**, 51, 211−221.

159. Dey, P.; Basu. S.; Liquid–liquid extraction of silver(I) with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde thiosemicarbazone into cyclohexene from nitrate medium in presence of neutral oxygen donor compounds. *Internat. J. ChemTech Res.* **2011**, 3(3), 1349−1358.

160. Banerjee, S.; Basu. S.; Synergistic extraction of Th(IV) by 2-hydroxy-1-naphthaldehyde thiosemicarbazone and neutral donors. *Radiochim. Acta.* **2003**, 91(2), 97−103.
161. Hossain Md.S.; Roy P.K.; Ali R.; Zakaria C.M.; Kudrat-E-Zahan Md. Selected pharmacological applications of 1st row transition metal complexes: A review. *Clinical Med. Res*. **2017**, 6(6), 177−191.
162. Zhao, Y.; Wang L.; Guo C.; Jiang B.; Li X.; Liu K.; Shi D. Metal complexes of thiosemicarbazones as potent anticancer agents: a minireview. *Med. Res*. **2018**, 2 (2). 20180009.
163. Hossain, Md.S.; Zakaria, C.M.; Kudrat-E-Zahan, Md. Metal complexes as potential antimicrobial agent: A review. Amer. J. *Heterocycl. Chem.* **2018**, 4(1), 1−21.
164. Patra, M.; Gasser, G. Organometallic compounds: An opportunity for chemical biology. *Chem. Bio. Chem.* **2012**, 13(9), 1232−1252.
165. Zelenin, K.N.; Khorseeva, L.A.; Toshev, M.T.; Alekseev, V.V.; Dustov. Kh.B. Obshch. Zh. *Russ. J. Gen. Chem.* **1990**, 60, 25−49.
166. Orysyk, S.I.; Bon, V.V.; Obolentseva, O.V.; Zborovskii, Yu.L.; Orysyk, V.V.; Pekhnyo, V.I.; Staninets, V.I.; Vovk. M.V. Synthesis, structural and spectral characterization of Zn(II) complexes, derived from thiourea and thiosemicarbazide. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 382, 127−138.
167. Wesolowska, A.; Jagodziński, T.S.; Sosnicki, J.G.; Hansen, P.E. Synthesis of the *N*-Allylthioamide Derivatives of Cyclic Oxo- and Dioxo- Acids and Their Cyclization to the Derivatives of 4,5-Dihydrothiazole. *Polish J. Chem*. **2001**, 75, 387−400.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Боровик П.В.** Комплекси Zn(II) і Ag(I) із N-алілтіоамідами 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-алілтіоамідами 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. Orysyk S.I. Synthesis, spectral characterization and DFT calculations of novel Ag (I) π-coordination polymeric complexes based on N-allylmorpholine-4-carbothioamide / Orysyk S.I., **Borovyk P.V.**, Repich H.H., Severynovska O.V., Zborovskii Yu. L., Mishchenko A.M., Orysyk 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 Cepa L Meristem cells / **Borovyk P.V.**, Orysyk S.I., Repich H.H., Likhanov A.F., Mishchenko A.M.,

Zborovskii Yu.L., Orysyk 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. , Северіновська 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., Orysyk V., Garmanchuk L., Nehelia A., Orysyk 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. Одесса, 27-28 вересня, 2018 р.). – Одеса. – 2018. С. 42
10. Orysyk S.I. Development of nanosized coordination compounds of transition metals with functions of suppression of angiogenesis-dependent growth of malignant formations in oncology / Orysyk 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 З-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 Cepa 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.

Додаток Б

Таблиця Б1 – Кристалографічні дані для комплексів $Pd(HL^9)Cl_2$ (**49**) і $Pt(HL^9)Cl_2$ 2DMF (**50**), $Pd(HL^6)Cl_2 \cdot DMF$ (**31a**, $Pt(HL^6)Cl_2$ DMF (**32**), $Pd(HL^2)Br_2$ (**9**), $(HL^{2'})_2[Pd_2I_6]$ (**12**) $Pd(HL^5)Cl_2 \cdot H_2O$ (**25**), $Pt(HL^5)Cl_2 \cdot H_2O$ (**26**)

Сполука	**$Pd(HL^9)Cl_2$ (49)**	**$Pt(HL^9)Cl_2$ 2DMF (50)**
Емпірична формула	$C_{10}H_{14}Cl_2N_4PdS$	$C_{10}H_{14}Cl_2N_4PtS \cdot 2(C_3H_7NO)$
Молекулярна маса	399.64	634.48
Сингонія, просторова група	Моноклінна, P 2_1/n	Моноклінна P 1 (2)
Параметри елементарної комірки (Å)	**a** 7.7245(3) **b** 8.2945(3) **c** 11.2593(4), **α** 00.861(2), **β** 1.714(2), **γ** 100.990(2)	**a** 9.4106(14) **b** 10.9362(14) **c** 11.5844(16) **α** 77.186(4) **β** 78.153(2) **γ** 82.328(2)
Об'єм елементарної комірки, Å^3	693.855(3)	1132.92(3)
Критерій узгодження F^2	1.038	1.109
Індекс R (всі дані)	R_1 = 0.0514, wR_2 = 0.1035	R_1 = 0.0289, wR_2 = 0.0593

Сполука	**$Pd(HL^6)Cl_2 \cdot DMF$ (31a)**	**$Pt(HL^6)Cl_2$ DMF (32)**
Емпірична формула	$C_{10}H_{12}Cl_2N_2OPdS \cdot C_3H_7NO$	$C_{10}H_{12}Cl_2N_2OPtS$, C_3H_7NO
Молекулярна маса	458.70	547.36
Сингонія, просторова група	Моноклінна, P 1 (2)	Моноклінна P 1 (2)
Параметри елементарної комірки (Å)	**a** = 8.7010(4) **b** = 9.1590(4) **c** = 12.7052(5) **α** = 108.332(3) º **β** = 93.492(3) º **γ** = 112.523(3) º	**a** = 8.642(2) **b** = 9.152(2) **c** = 12.690(3) **α** = 107.541(7) º **β** = 93.796(6) º **γ** = 112.548(6) º
Об'єм елементарної комірки, Å^3	868.611 (7)	864.814 (4)
Критерій узгодження F^2	1.015	1.023
Індекс R (всі дані)	R_1 = 0.0392, wR_2 = 0.1035	R_1 = 0.0271, wR_2 = 0.1021

Сполука	**$Pd(HL^2)Br_2$ (9)**	**$(HL^{2'})_2[Pd_2I_6]$ (12)**
Емпірична формула	$C_8H_{16}Br_2N_2PdS$	$0.33(I_6Pd_2) \cdot 0.67(C_8H_{16}IN_2S)$
Молекулярна маса	438.52	521.966
Сингонія,	Моноклінна,	P 2_1/n (14)

просторова група	P 1 (2)	
Параметри елементарної комірки (Å)	a = 11.343(4) b = 11.415(3) c = 12.623(6) α = 107.538(5)° β = 113.213(10)° γ = 102.874(19)°	**a** = 9.3717(19) **b** = 11.567(2) **c** = 17.289(3) **α** = 90 º **β** = 103.665(4) º **γ** = 90 º
Об'єм елементарної комірки, Å^3	1319.0(9)	1821.12(6)
Критерій узгодження F^2	1.102	1.035
Індекс R (всі дані)	R_1 = 1.0332, wR_2 = 0.0328	R_1 = 0.0402, wR_2 = 0.0632
Сполука	**$Pd(HL^5)Cl_2 \cdot H_2O$ (25)**	**$Pt(HL^5)Cl_2 \cdot H_2O$ (26)**
Емпірична формула	$C_{10}H_{18}Cl_2N_2PdS \cdot H_2O$	$C_{10}H_{18}Cl_2N_2PtS \cdot H_2O$
Молекулярна маса	393.67	482,33
Сингонія, просторова група	P 1 (2)	P 1 (2)
Параметри елементарної комірки (Å)	a = 7.852(9) b = 8.413(10) c = 12.292(17) α = 95.72(4) º β = 107.42(4) º γ = 102.45(5) º	a = 7.759(3) b = 8.470(3) c = 12.412(4) α = 97.412(13) º β = 107.656(8) º γ = 101.728(6) º
Об'єм елементарної комірки, Å^3	744.693(16)	744.991(5)
Критерій узгодження F^2	1.055	1.038
Індекс R (всі дані)	R_1 = 0.0502, wR_2 = 0.0621	R_1 = 0.0703, wR_2 = 0.0328

Таблиця Б2 – Кристалографічні дані та основні параметри уточнення для комплексів {**$[Ag(HL^1)NO_3]\}_n$** (**54**) і **$\{[Ag(HL^1)NO_3] \cdot 3H_2O\}_n$** (**55**)

Сполука	**54**	**55**
Емпірична формула	$C_8H_{14}AgN_3O_4S$	$C_8H_{18.50}AgN_3O_{6.25}S$
Молекулярна маса	356.15	396.69
Сингонія, просторова група	Моноклінна, P 2_1/n	Моноклінна C 2/c
Параметри елементарної комірки (Å)	a = 9.9371(8), b = 8.0707(6), c = 15.8743(16), β = 102.247(5)	a = 27.7342(9), b = 7.4503(2), c = 14.6365(5), β = 110.6960(10)
Об'єм елементарної комірки, Å^3	1244.14(19)	2829.15(15)

Таблиця Б2 (продовження)

Z, розрахована густина мг/мм^3	4, 1.901	8, 1.863
Коефіцієнт поглинання, мм$^{-1}$	1.795	1.600
F(000)	712	1604
Розмір кристалу, мм*мм*мм	0.38×0.07×0.03	0.67×0.12×0.11
Діапазон θ для колекції даних, °	2.23 – 26.00	1.57 – 27.50
Обмеження індексів	$-11 \le h \le 12$, $-9 \le k \le 9$, $-19 \le l \le 17$	$-27 \le h \le 36$, $-9 \le k \le 9$, $-18 \le l \le 19$
Накопичені відбиття / унікальні	8551 / 2420	13106 / 3246
Завершеність до θ_{max}, %	0.993	0.997
Макс/мін пропускання	0.9481 / 0.5488	0.8475 / 0.4137
Дані / обмеження / параметри	2420/0/154	3246 / 0 / 183
Критерій узгодження F^2	1.019	1.108
Кінцевий R індекс [$I>2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0423$, $wR_2 = 0.0883$	$R_1 = 0.0285$, $wR_2 = 0.0319$
Індекс R (всі дані)	$R_1 = 0.0885$, $wR_2 = 0.1015$	$R_1 = 0.0885$, $wR_2 = 0.0593$
Найб. та найм. дифракційні піки, е.Å^{-3}	0.451 / -0.819	1.128 / -0.805
Номер сполуки в ККБД	CCDC 1969303	CCDC 1969304

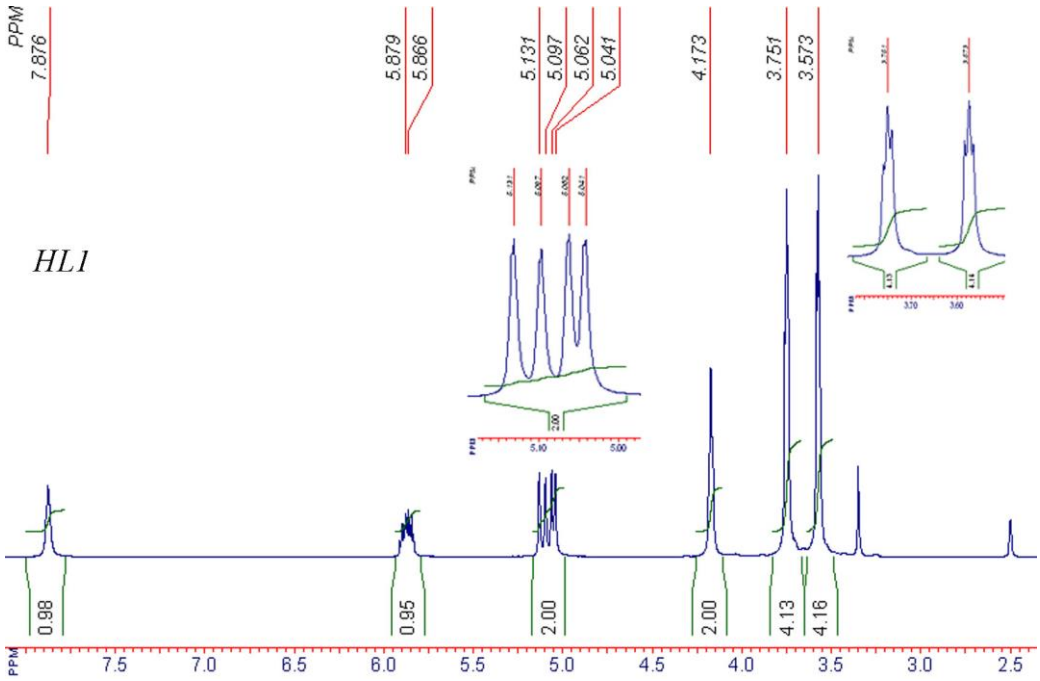


Рисунок Б1 – Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^1

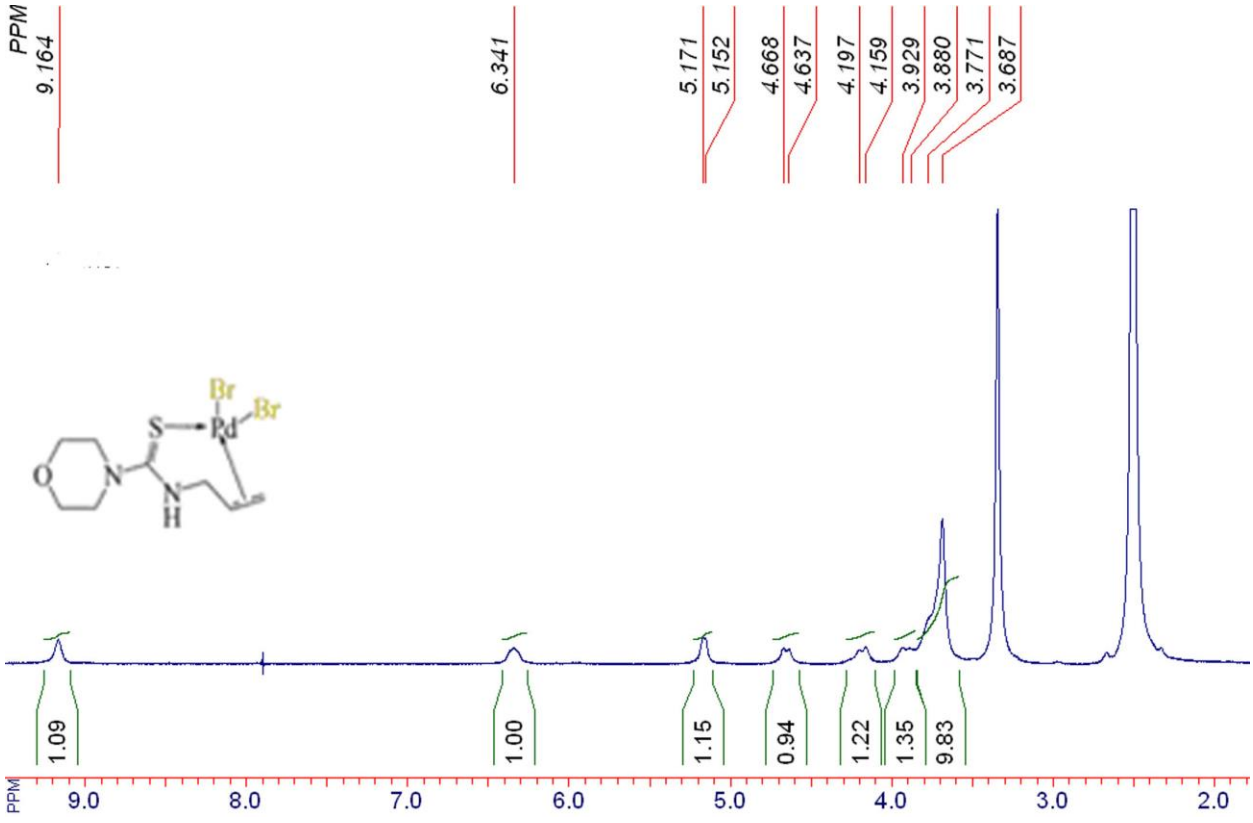


Рисунок Б2 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pd(HL^1)Br_2]$ (**3**)

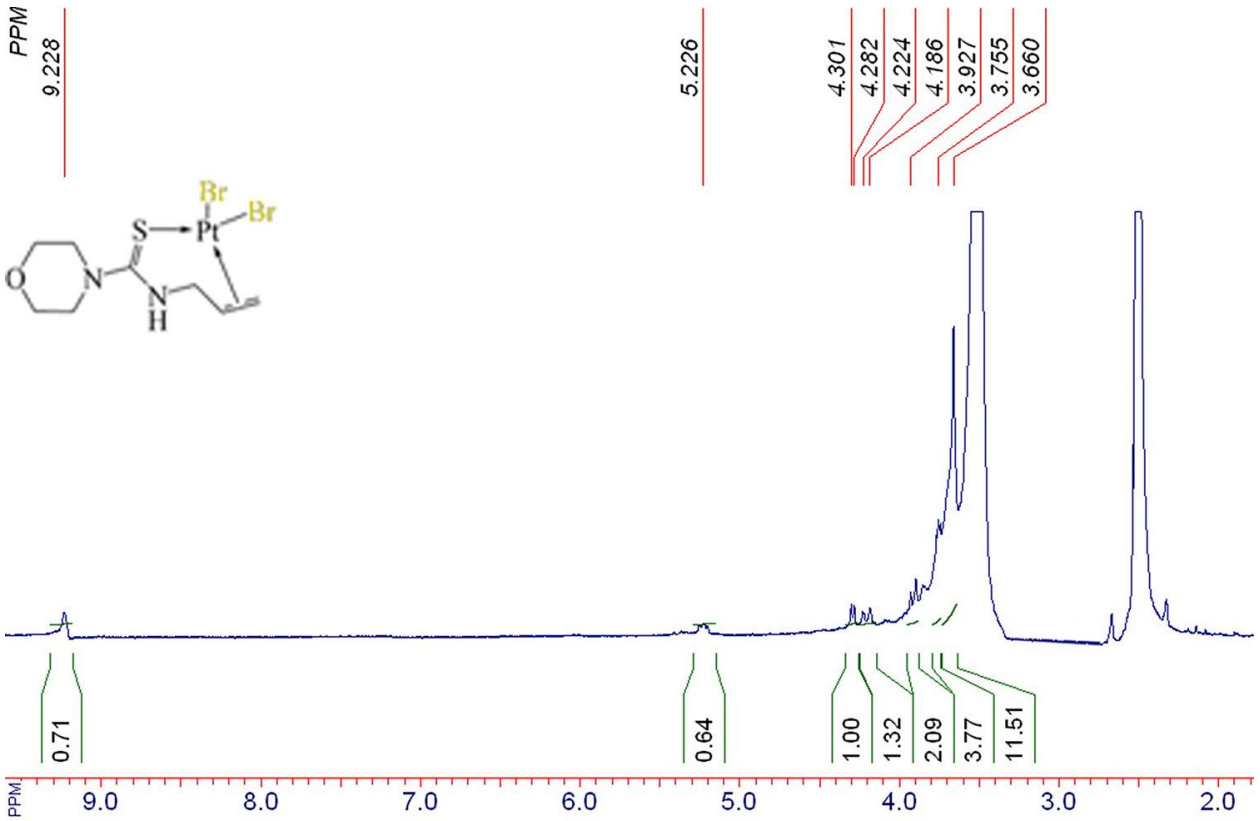


Рисунок Б3 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pt(HL^1)Br_2]$ (**4**)

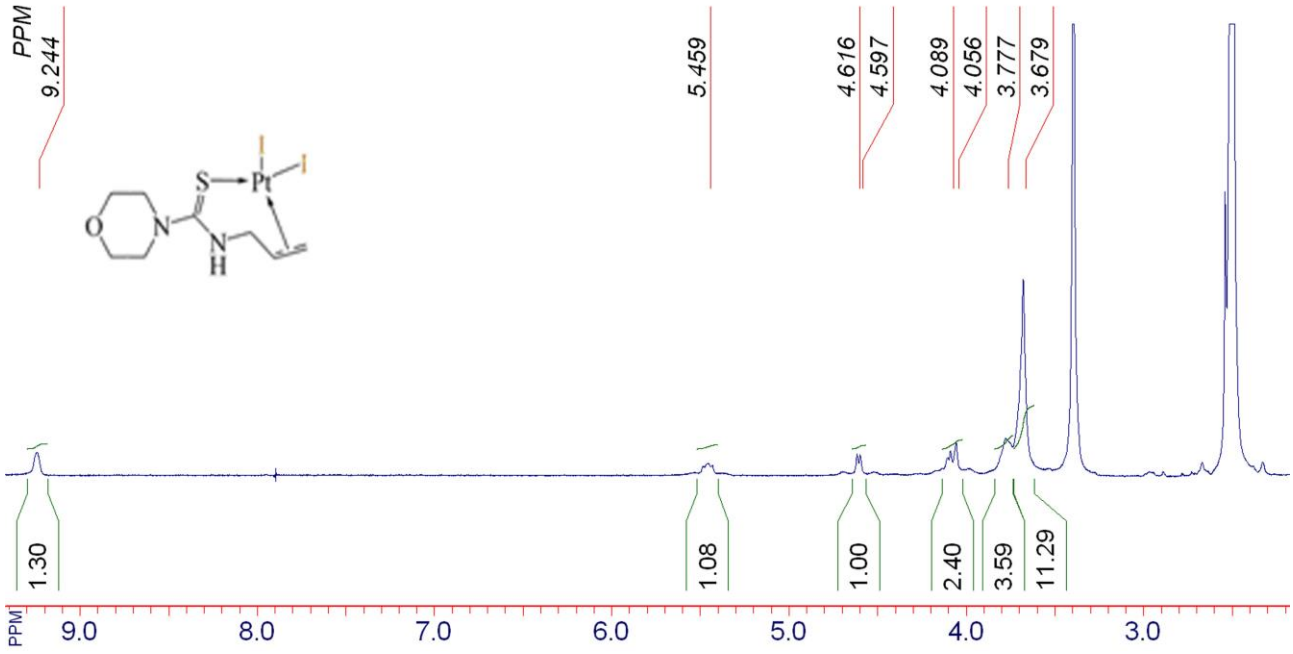


Рисунок Б4 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pt(HL^1)I_2]$ (**5**)

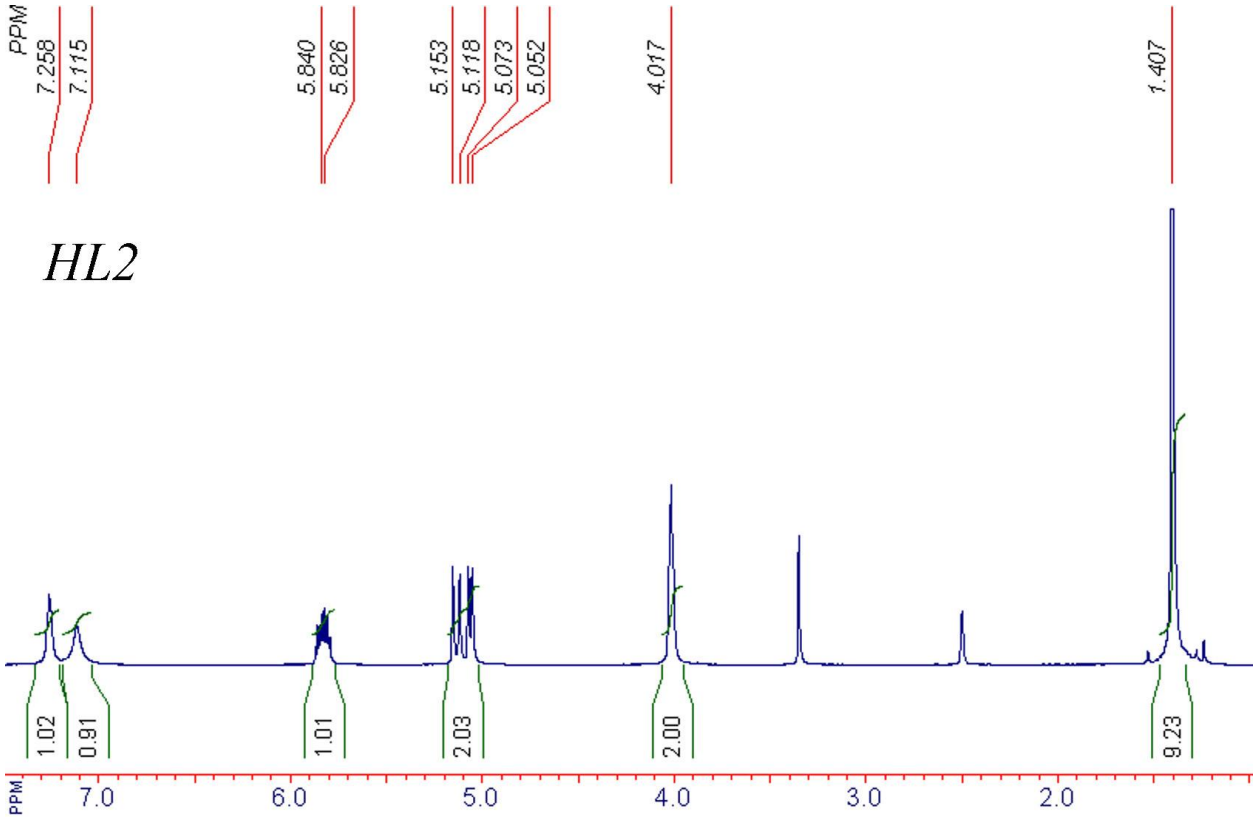


Рисунок Б5 – Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^2

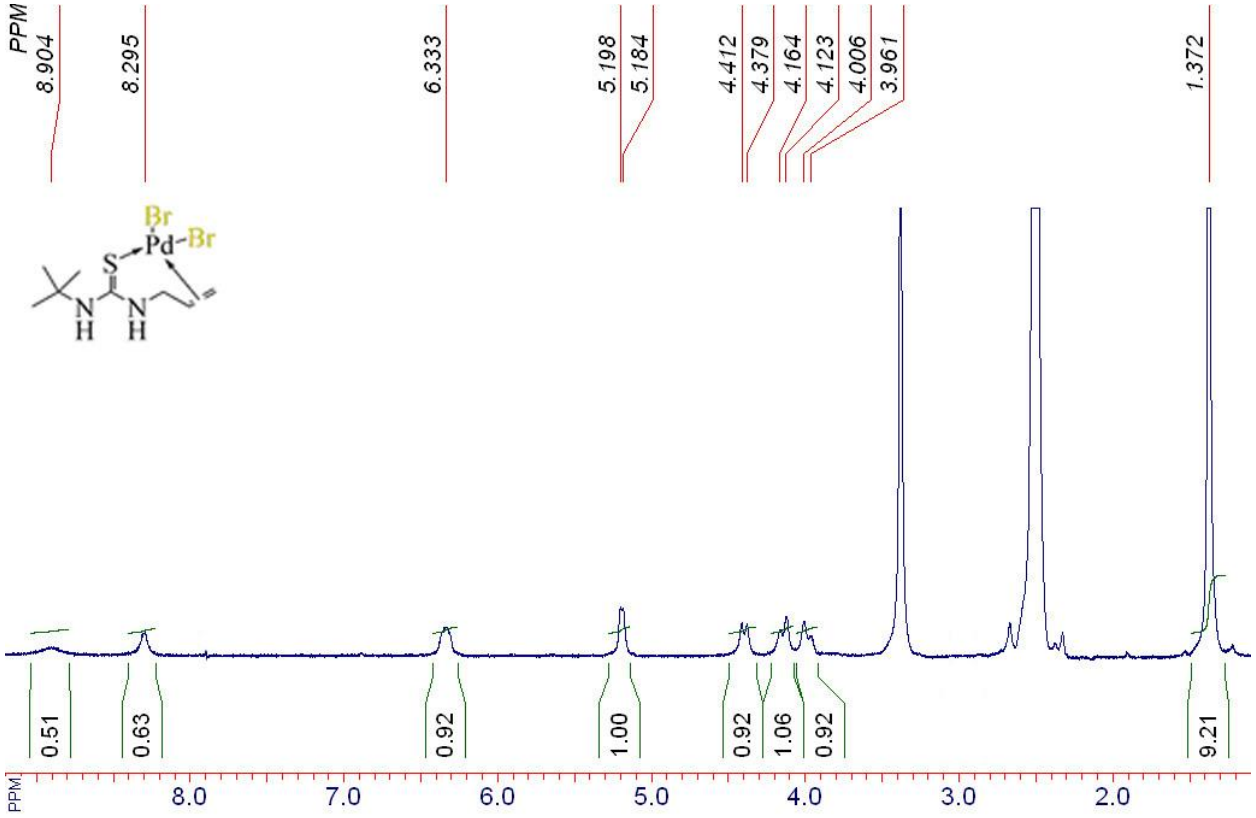


Рисунок Б6 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pd(HL^2)Br_2]$ (**9**)

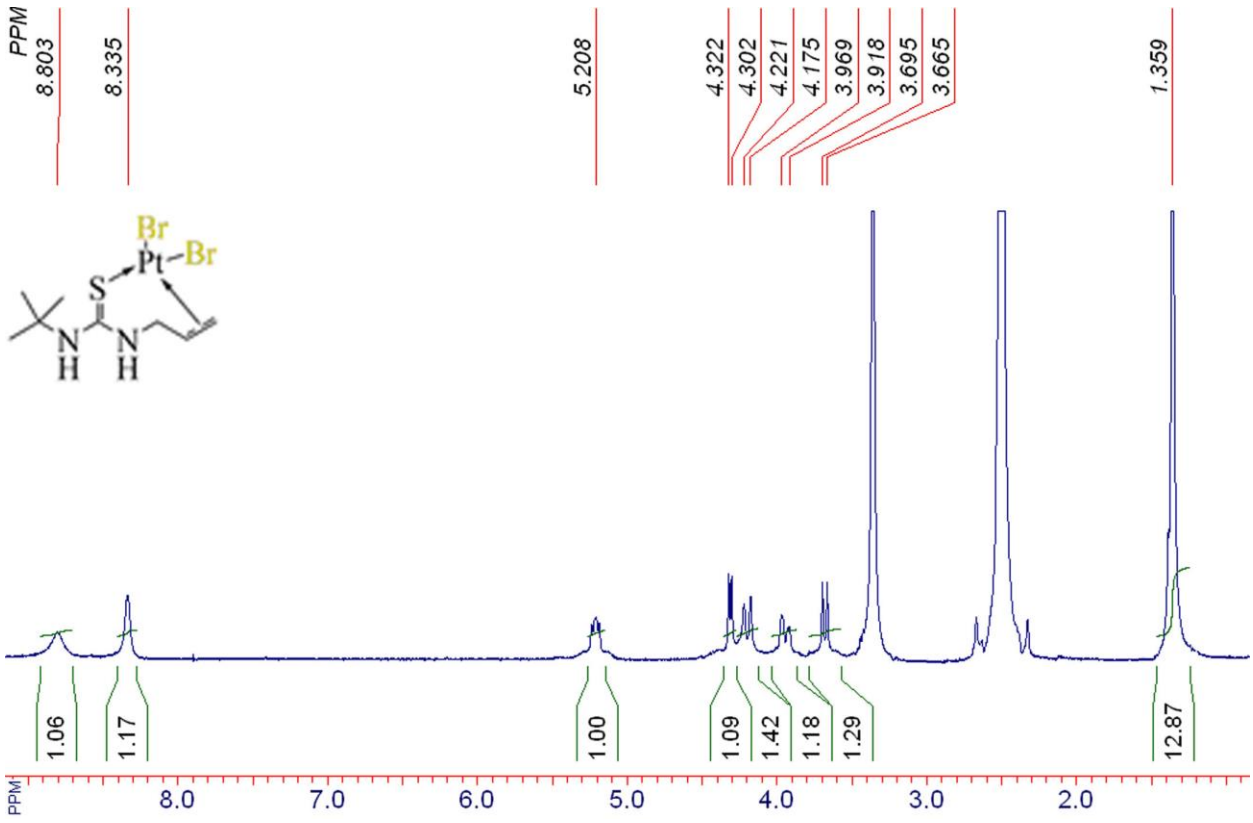


Рисунок Б7 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^{2})Br$_2$] (**10**)

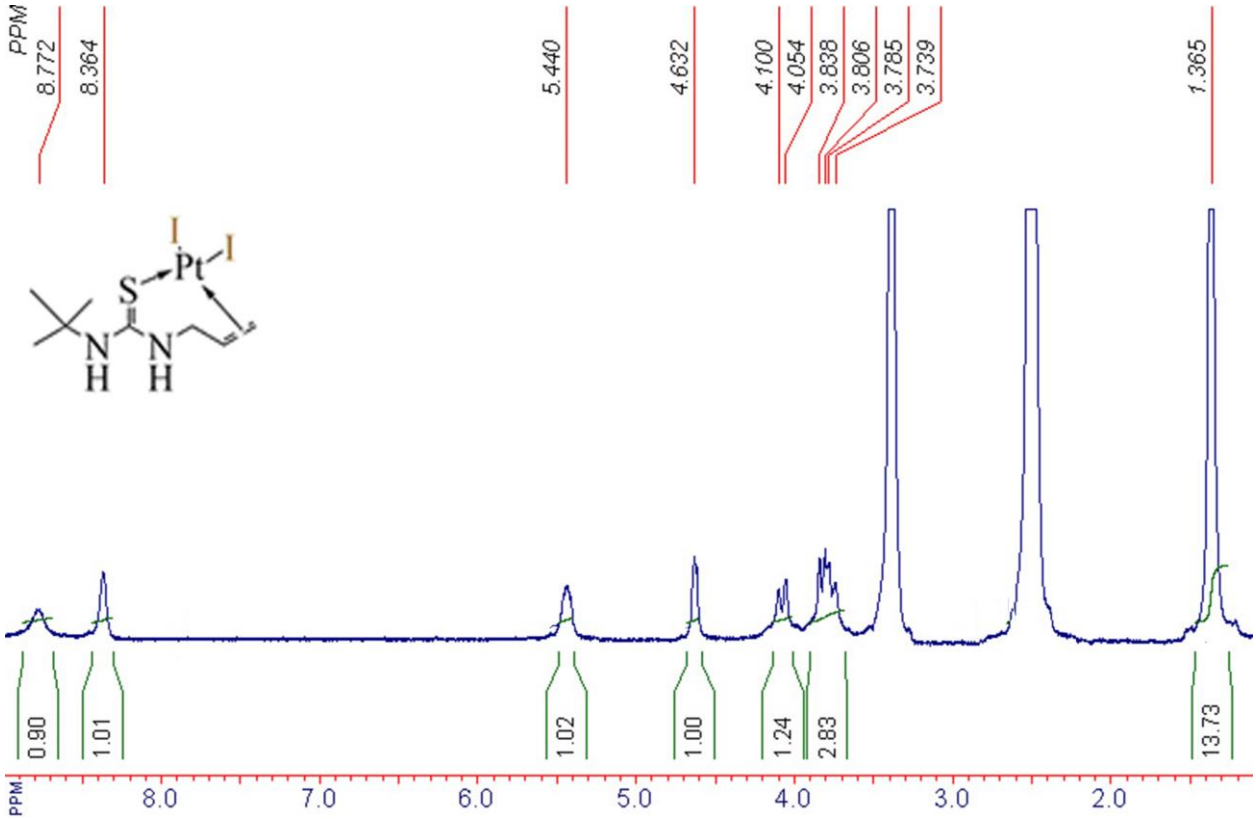


Рисунок Б8 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^{2})I$_2$] (**11**)

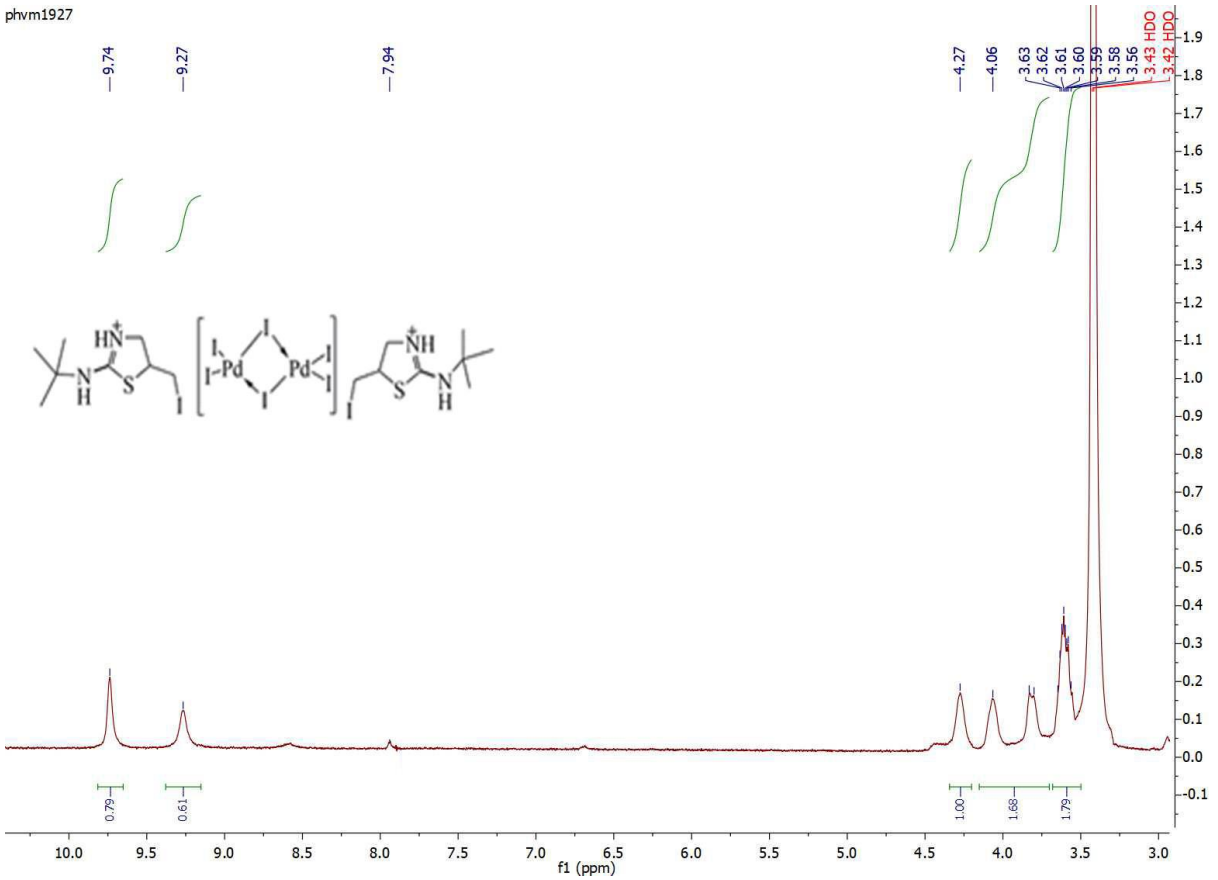


Рисунок Б9 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $(HL^{2'})_2[Pd_2I_6]$ (**12**)

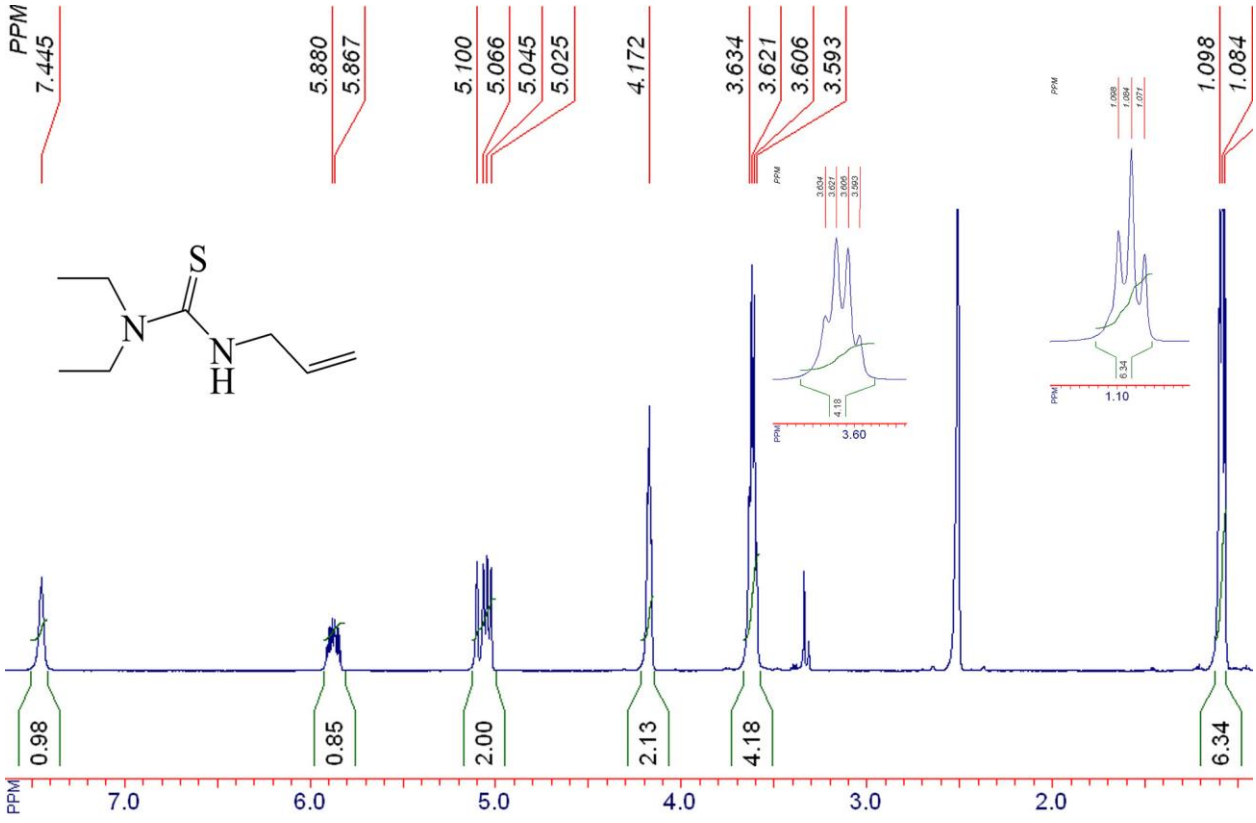


Рисунок Б10 – Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^4

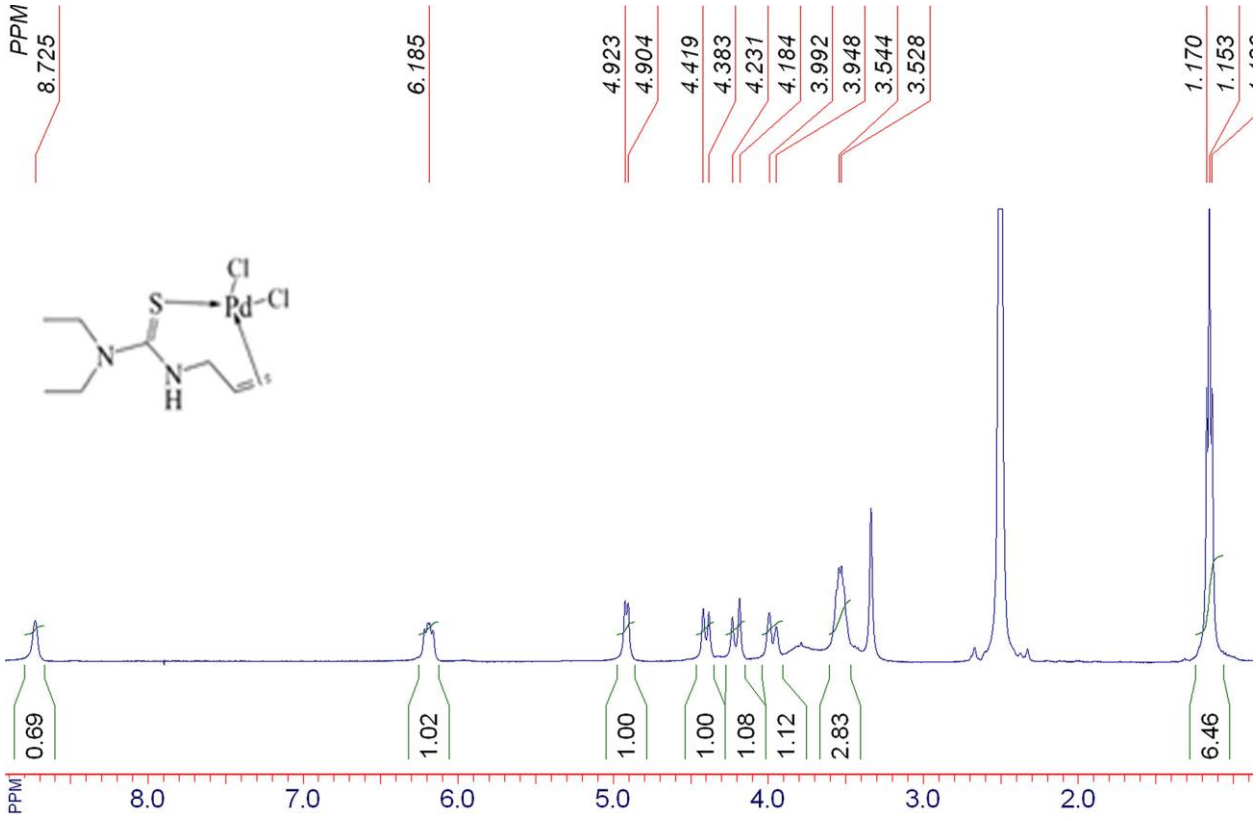


Рисунок Б11 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pd(HL^4)Cl$_2$] (**19**)

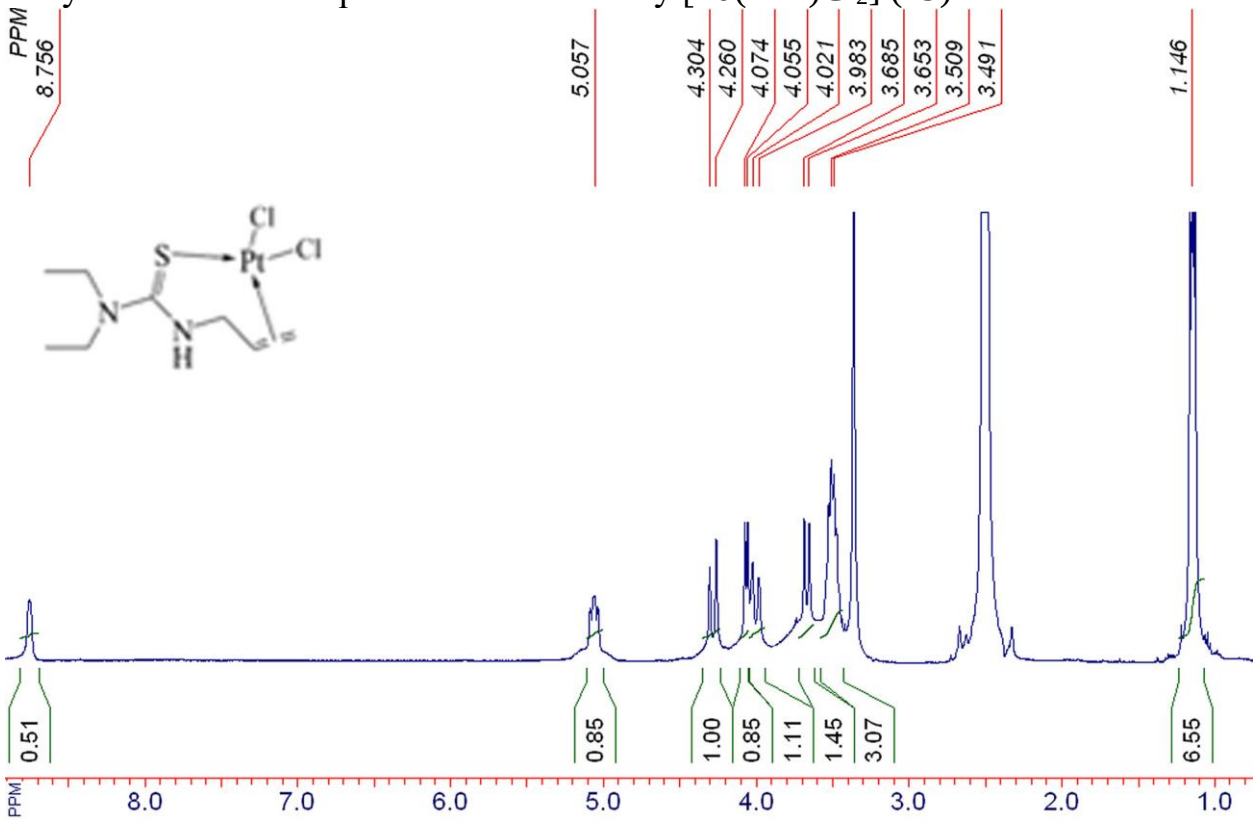


Рисунок Б12 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^4)Cl$_2$] (**20**)

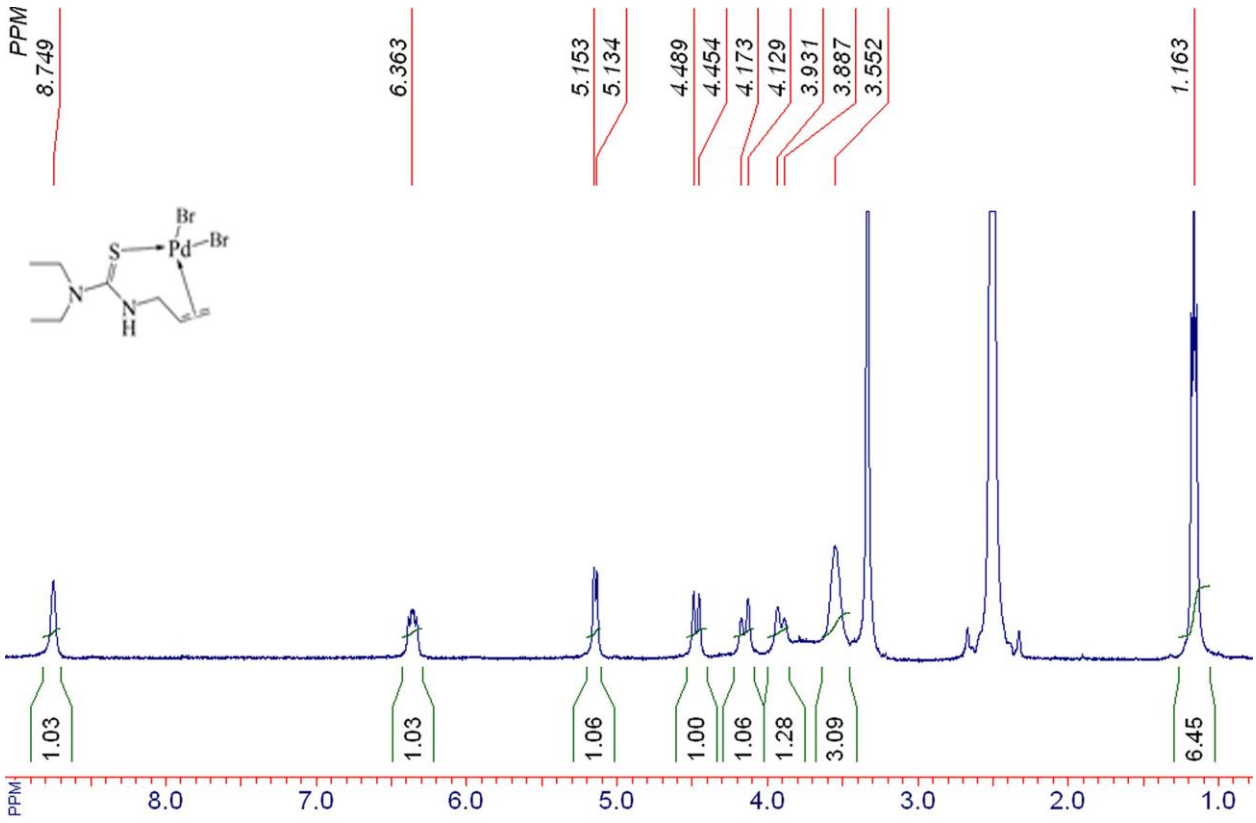


Рисунок Б13 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^{4})Br$_2$] (**21**)

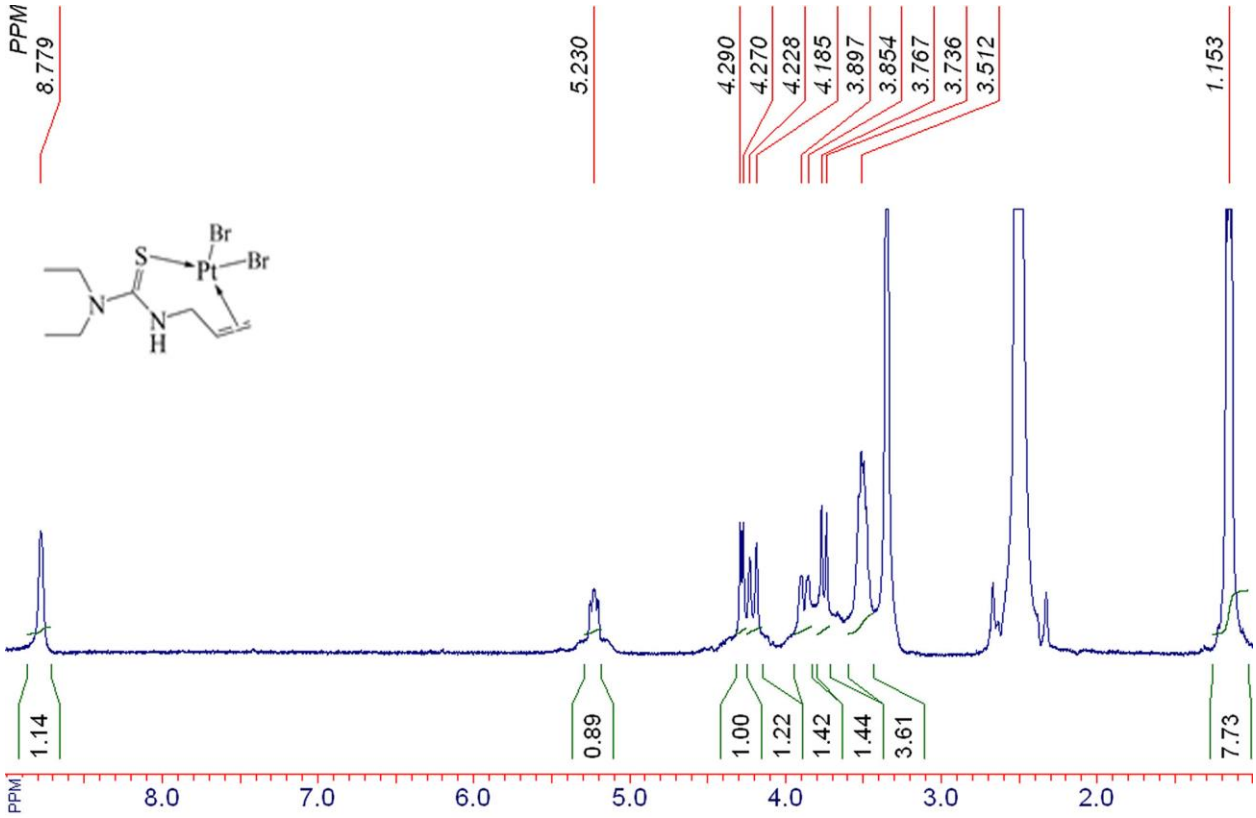


Рисунок Б14 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^{4})Br$_2$] (**22**)

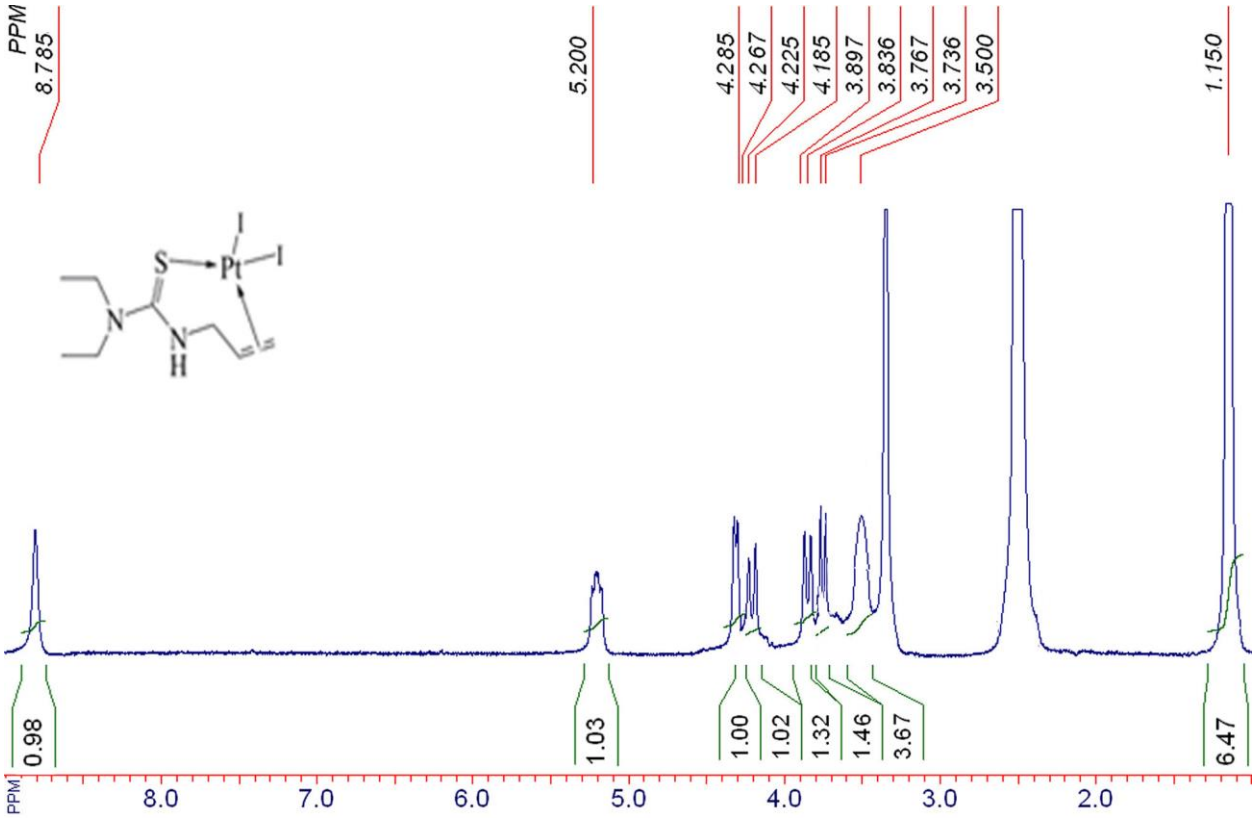


Рисунок Б15 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pt(HL^4)I_2]$ (**23**)

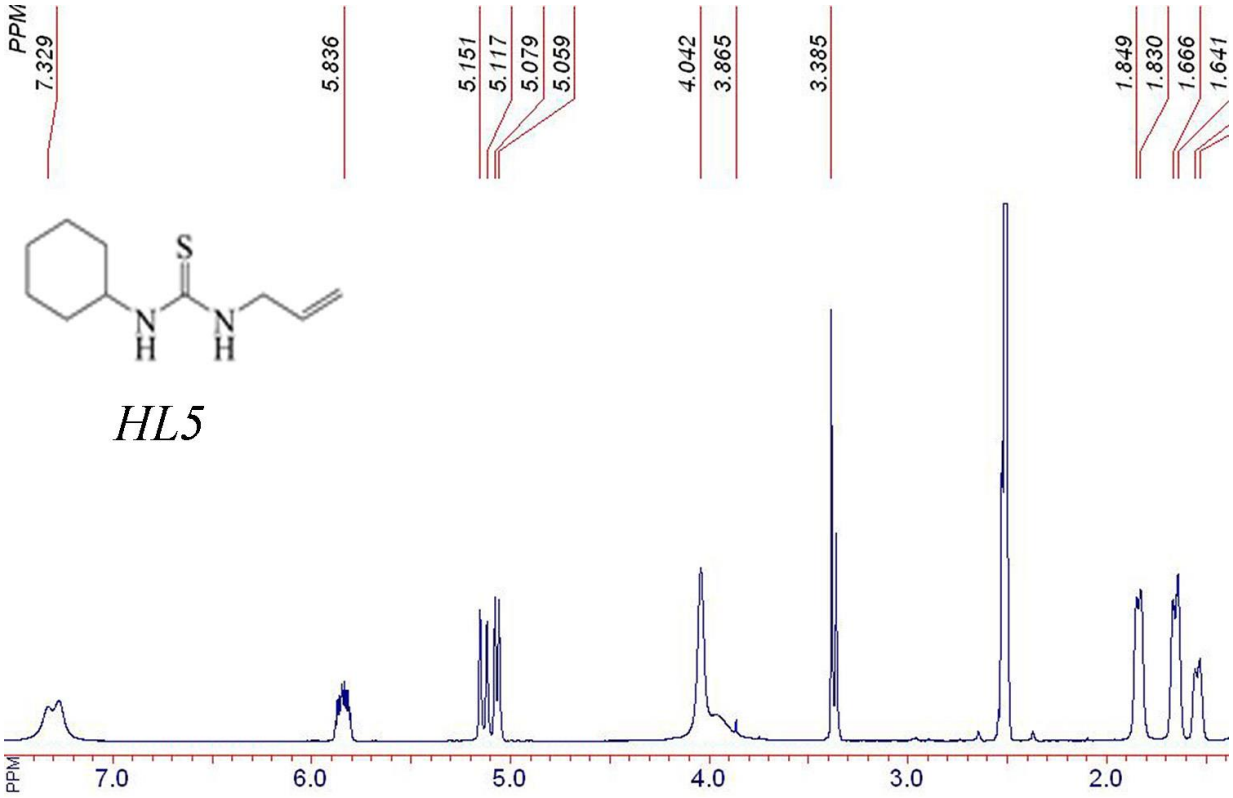


Рисунок Б16 – Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^5

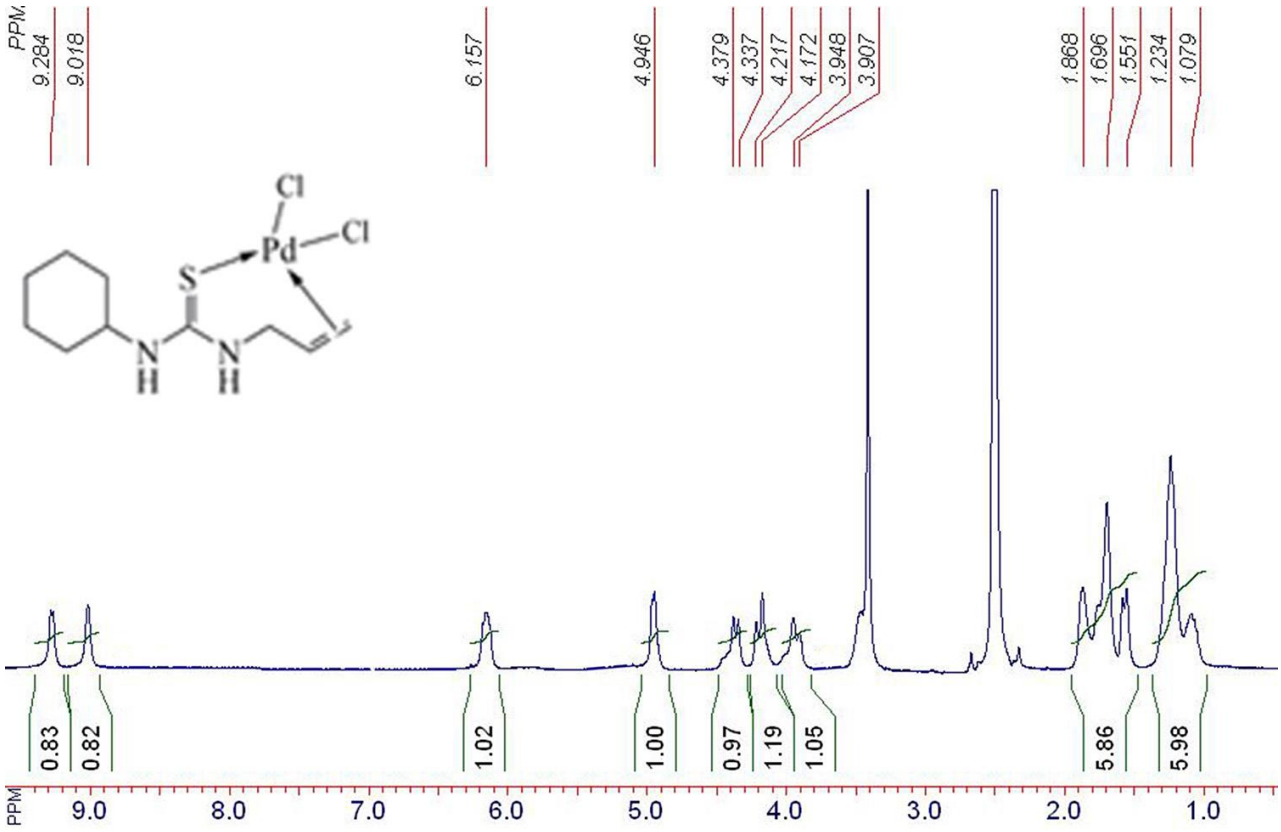


Рисунок Б17 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pd(HL^5)Cl$_2$] (**25**)

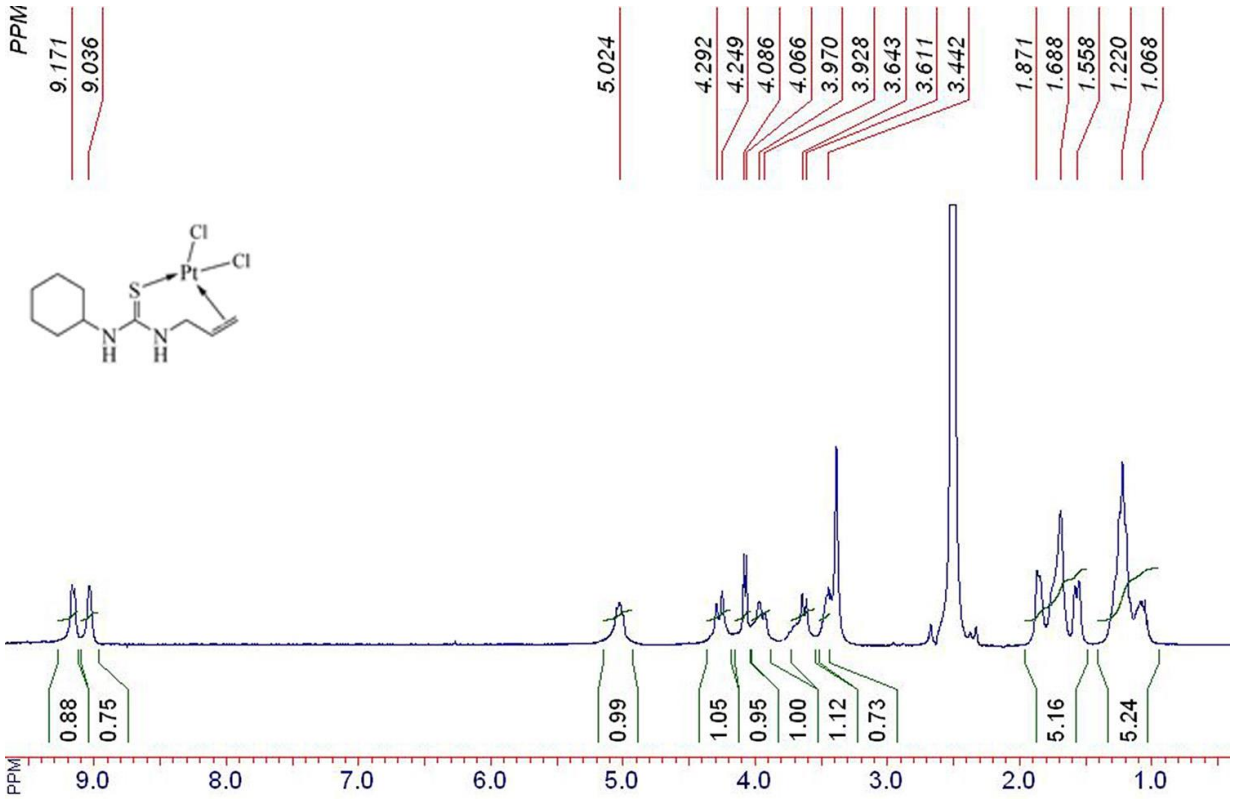


Рисунок Б18 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^5)Cl$_2$] (**26**)

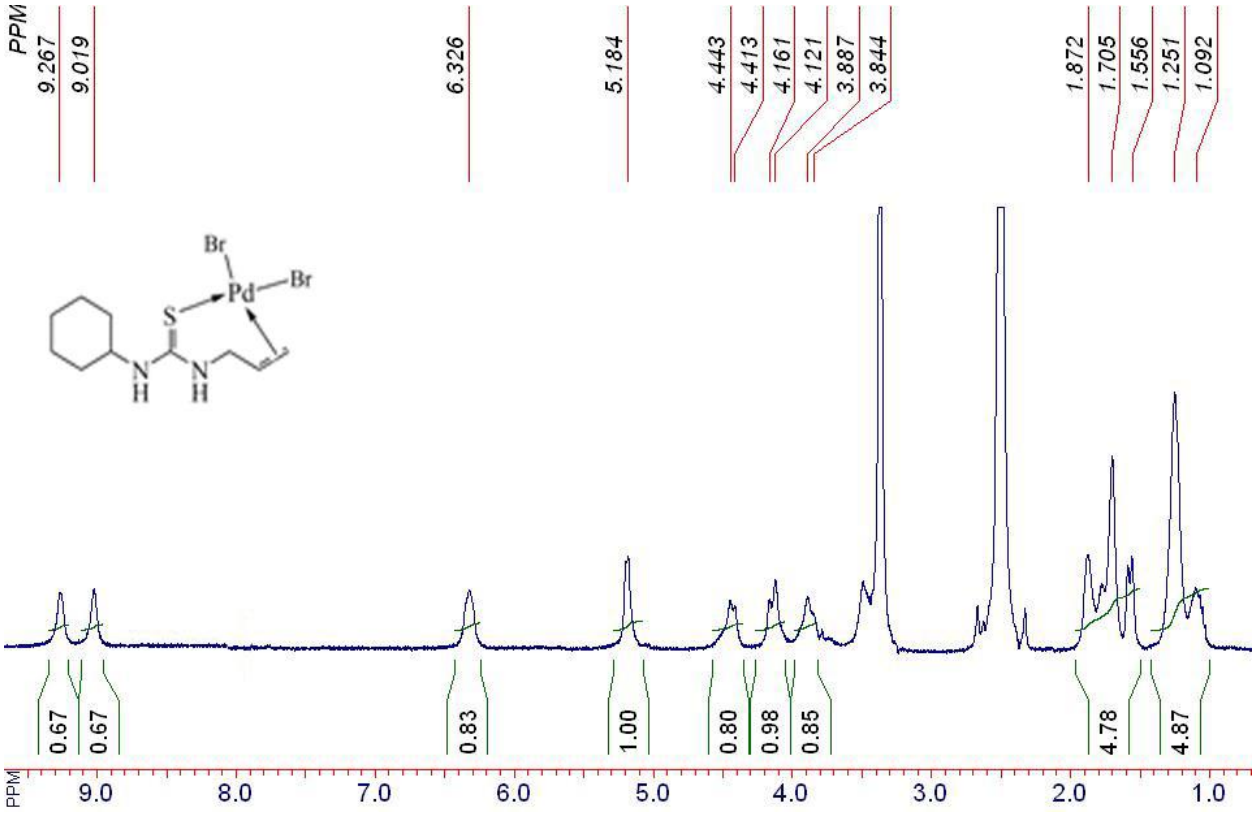


Рисунок Б19 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pd(HL^{5})Br$_2$] (**27**)

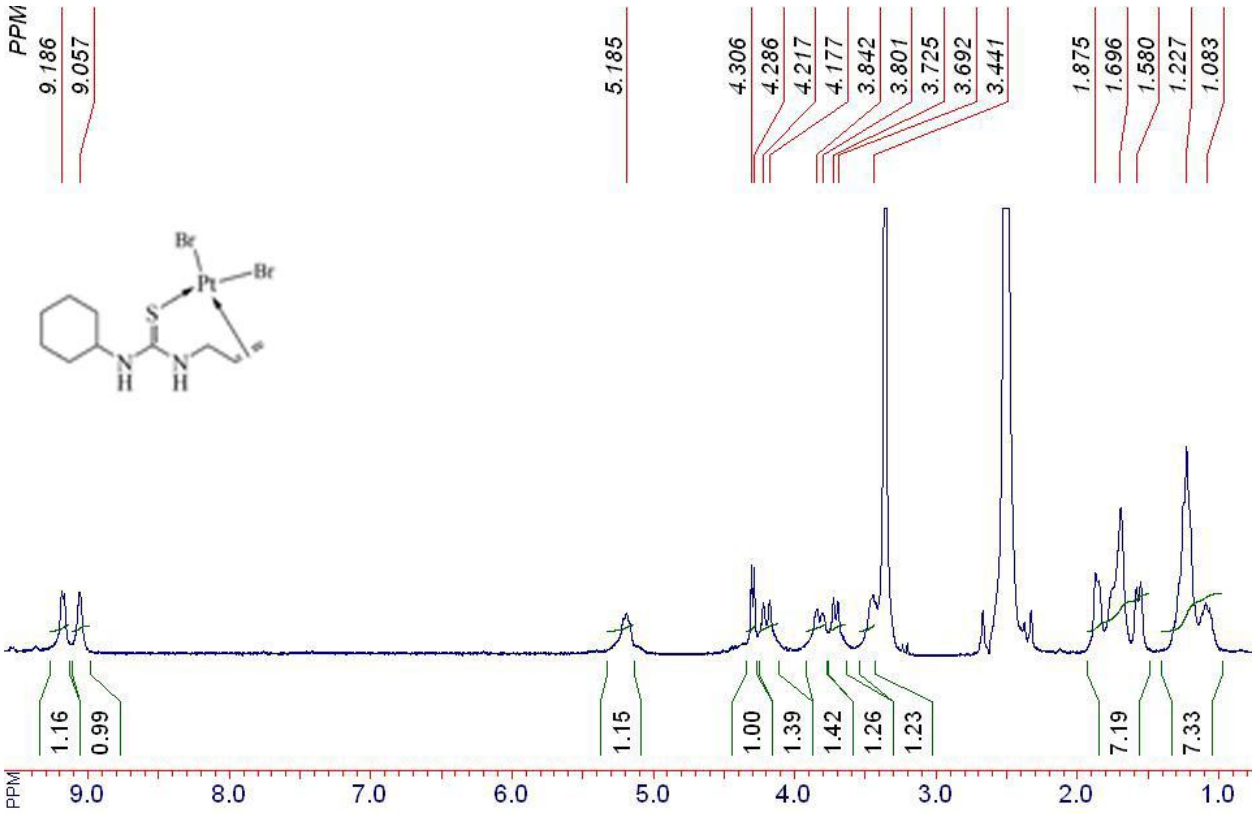


Рисунок Б20 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^{5})Br$_2$] (**28**)

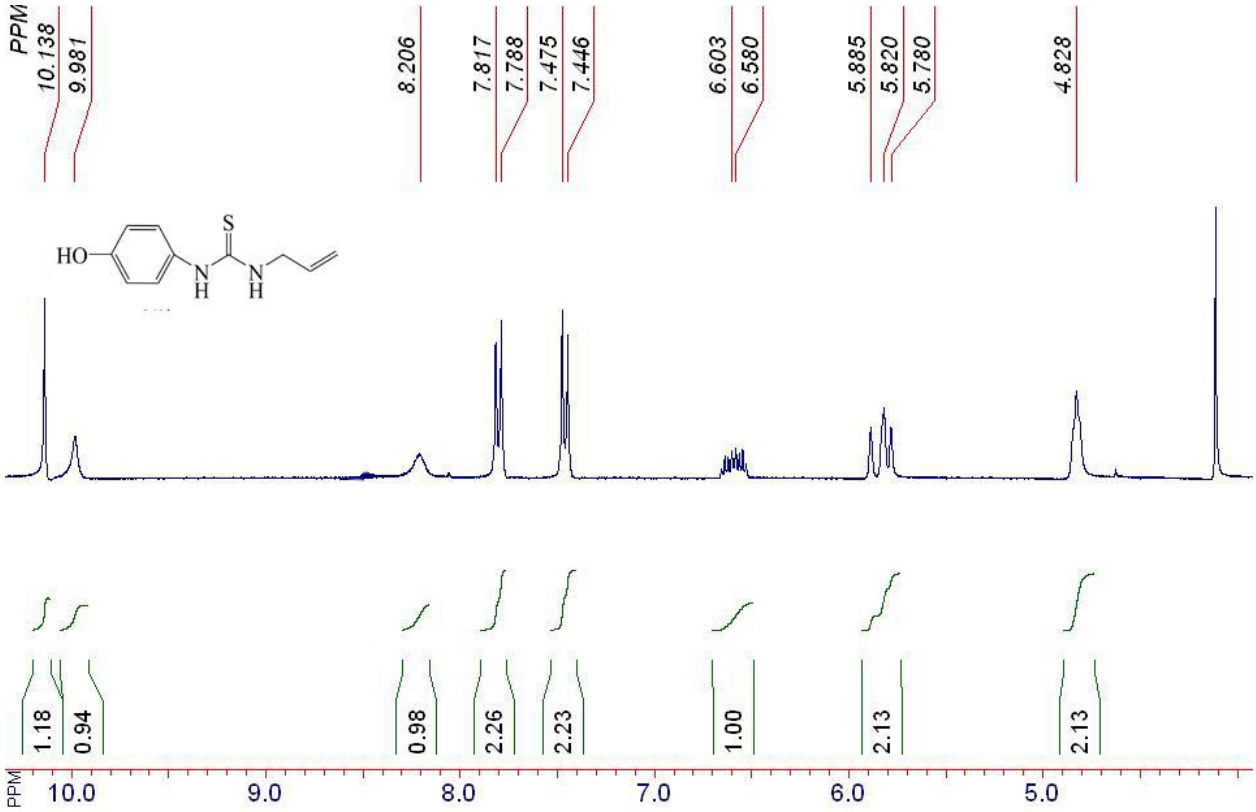


Рисунок Б21 – Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^6

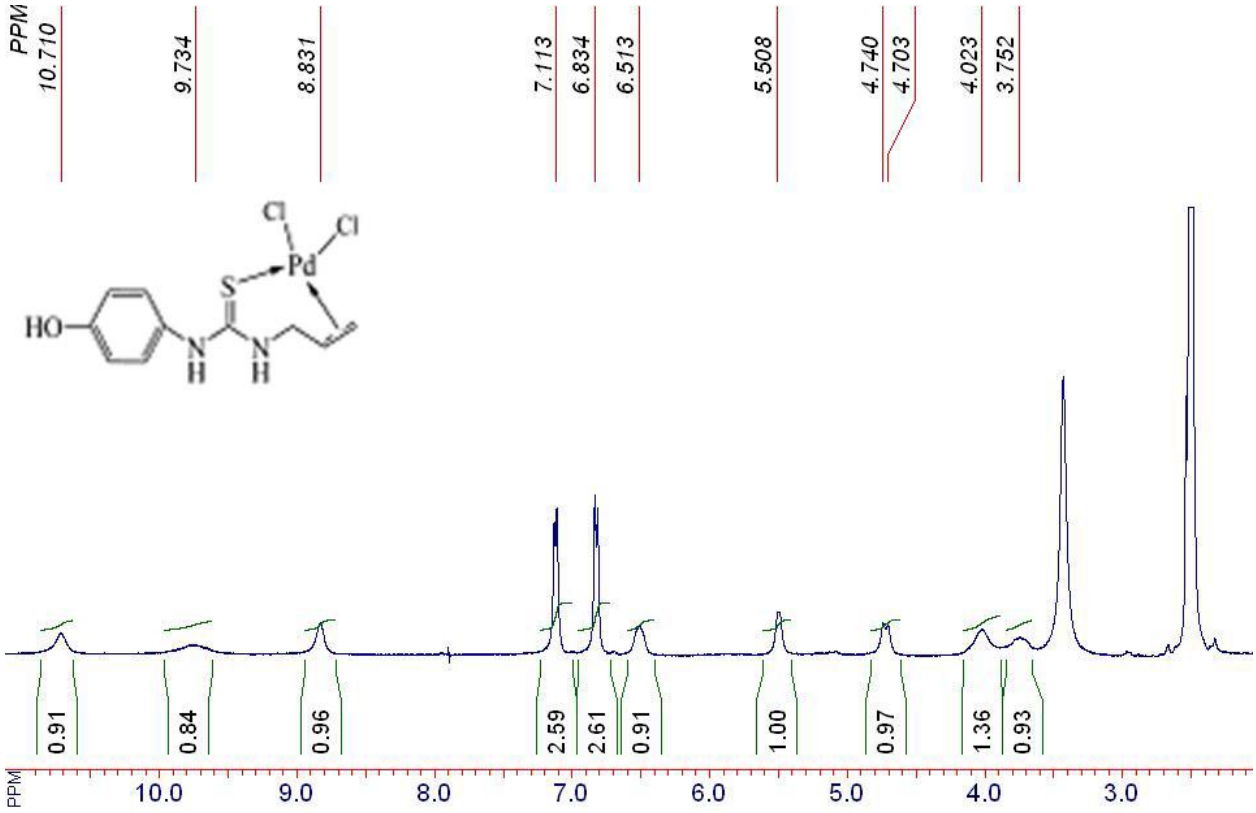


Рисунок Б22 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pd(HL^6)Cl_2]$ (**31**)

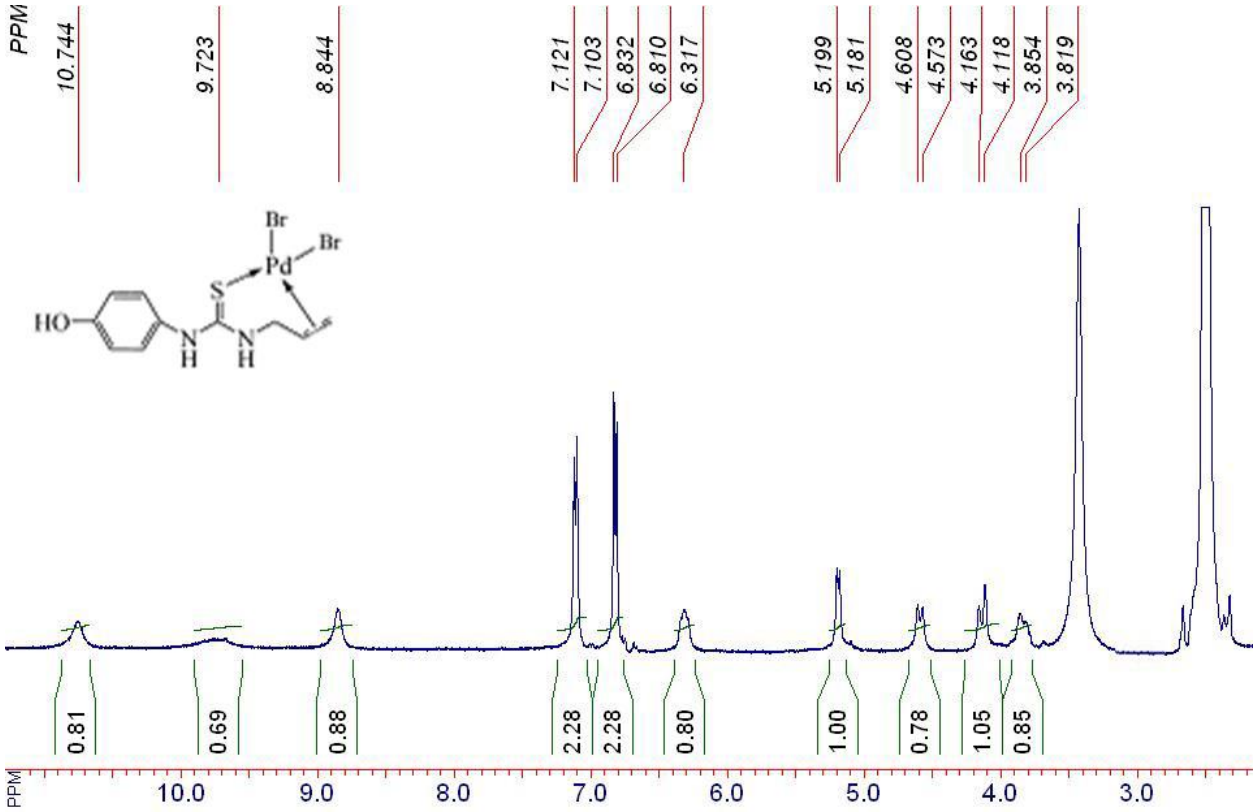


Рисунок Б23 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pd(HL^6)Br$_2$] (**33**)

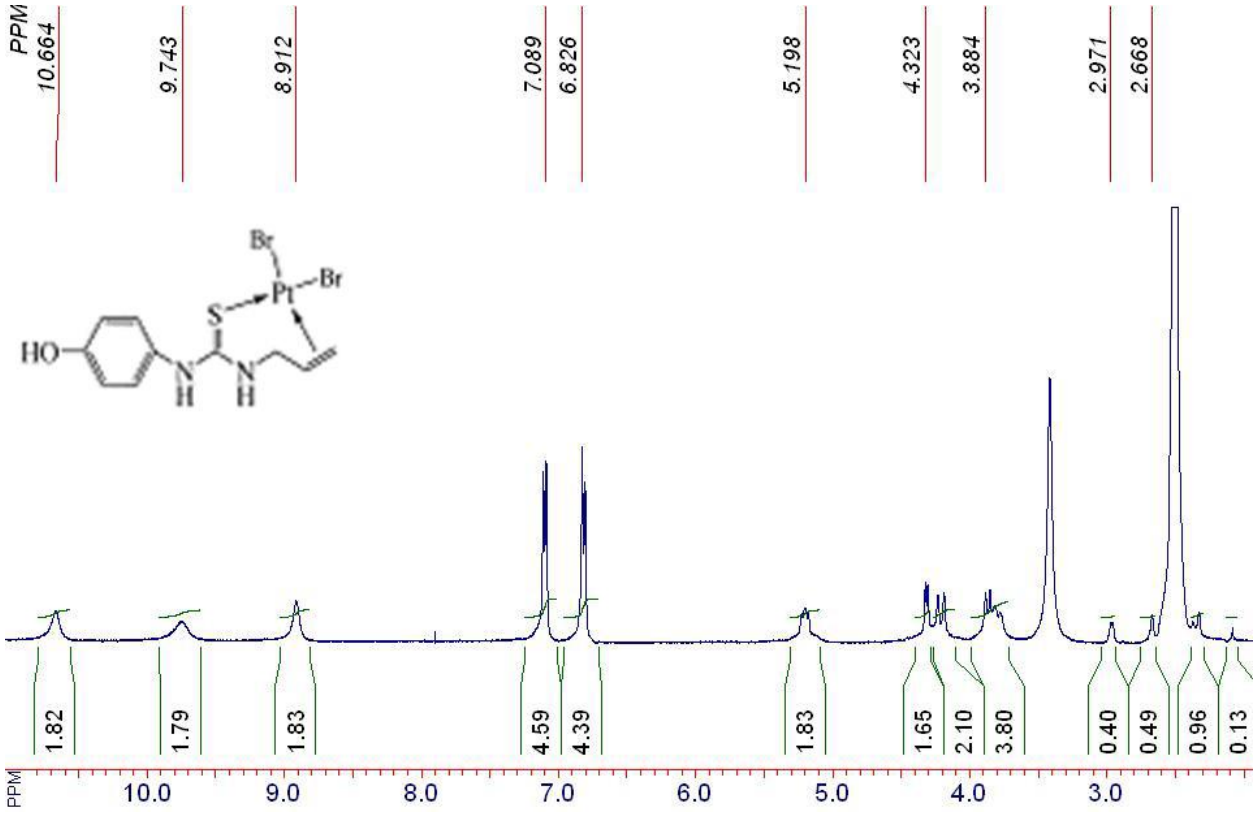


Рисунок Б24 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^6)Br$_2$] (**34**)

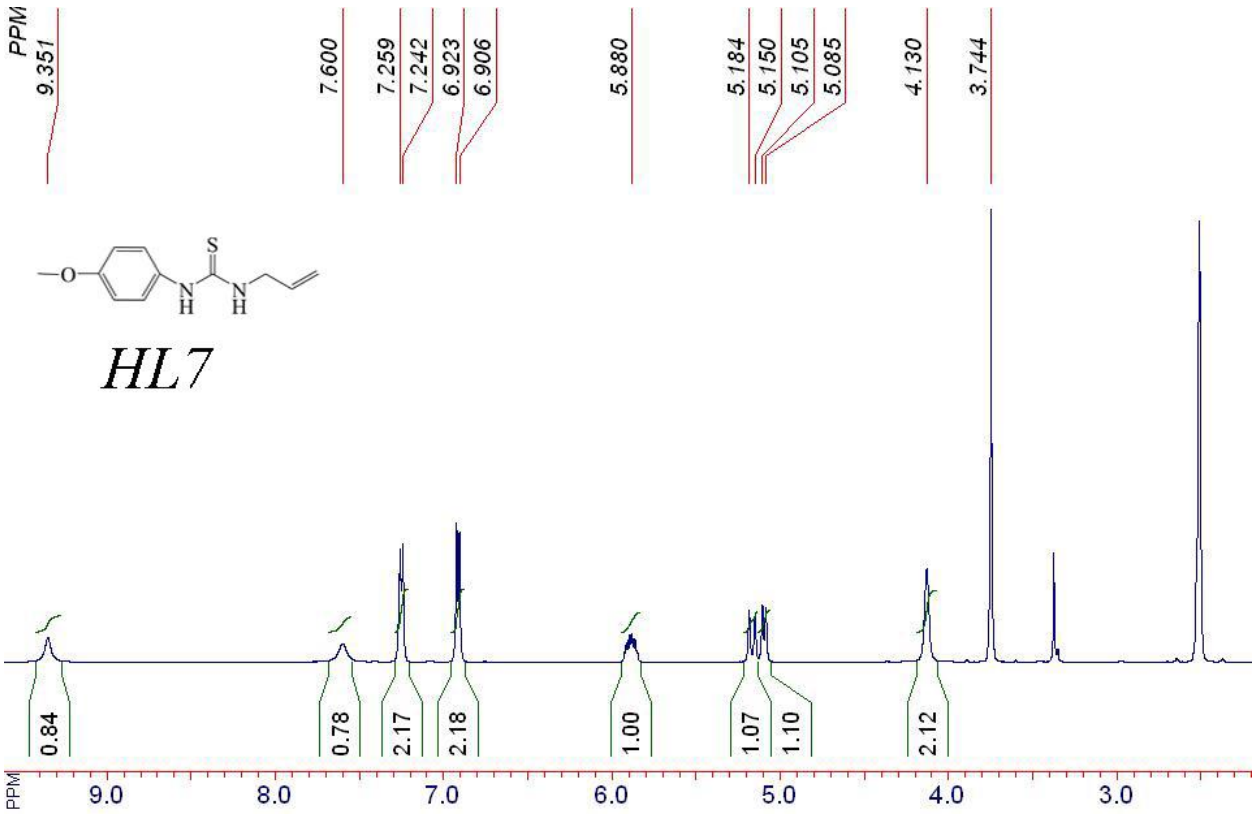


Рисунок Б25– Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL^7

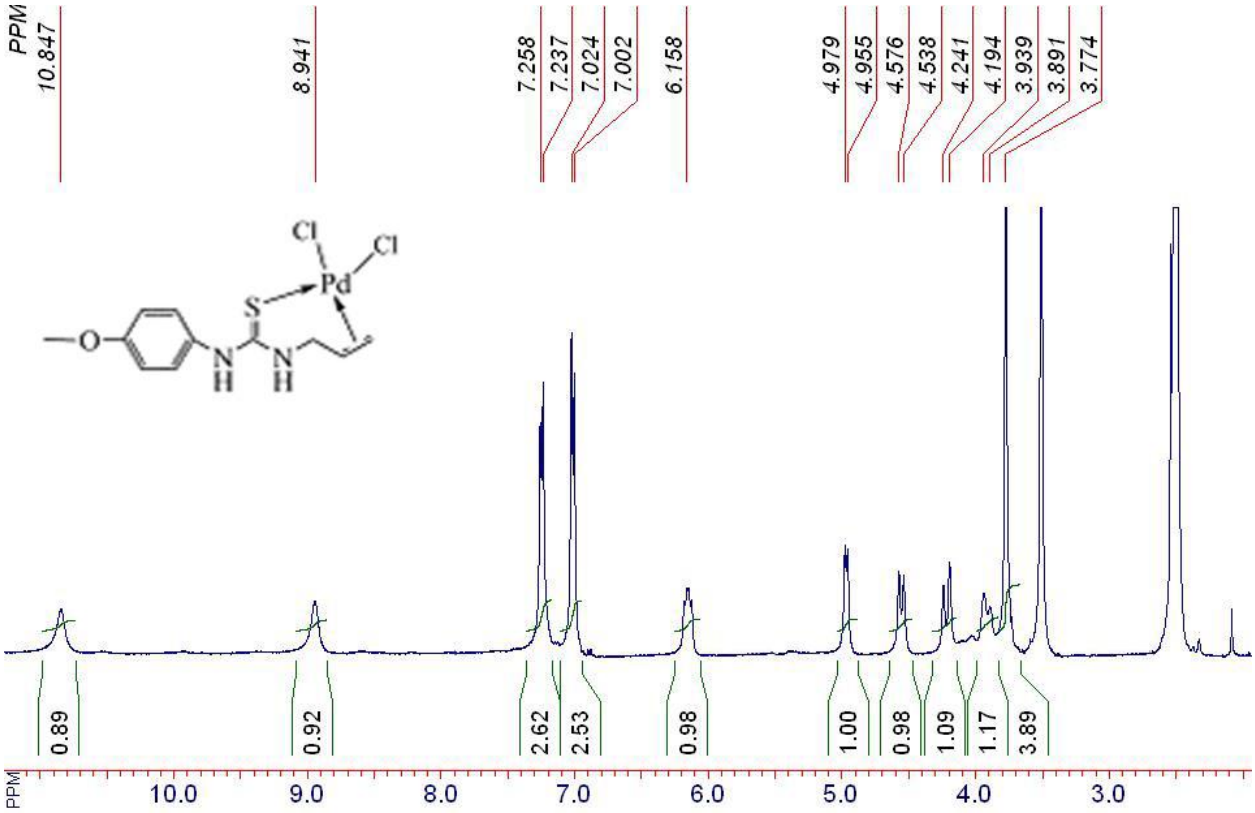


Рисунок Б26– Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pd(HL^7)Cl_2]$ (**37**)

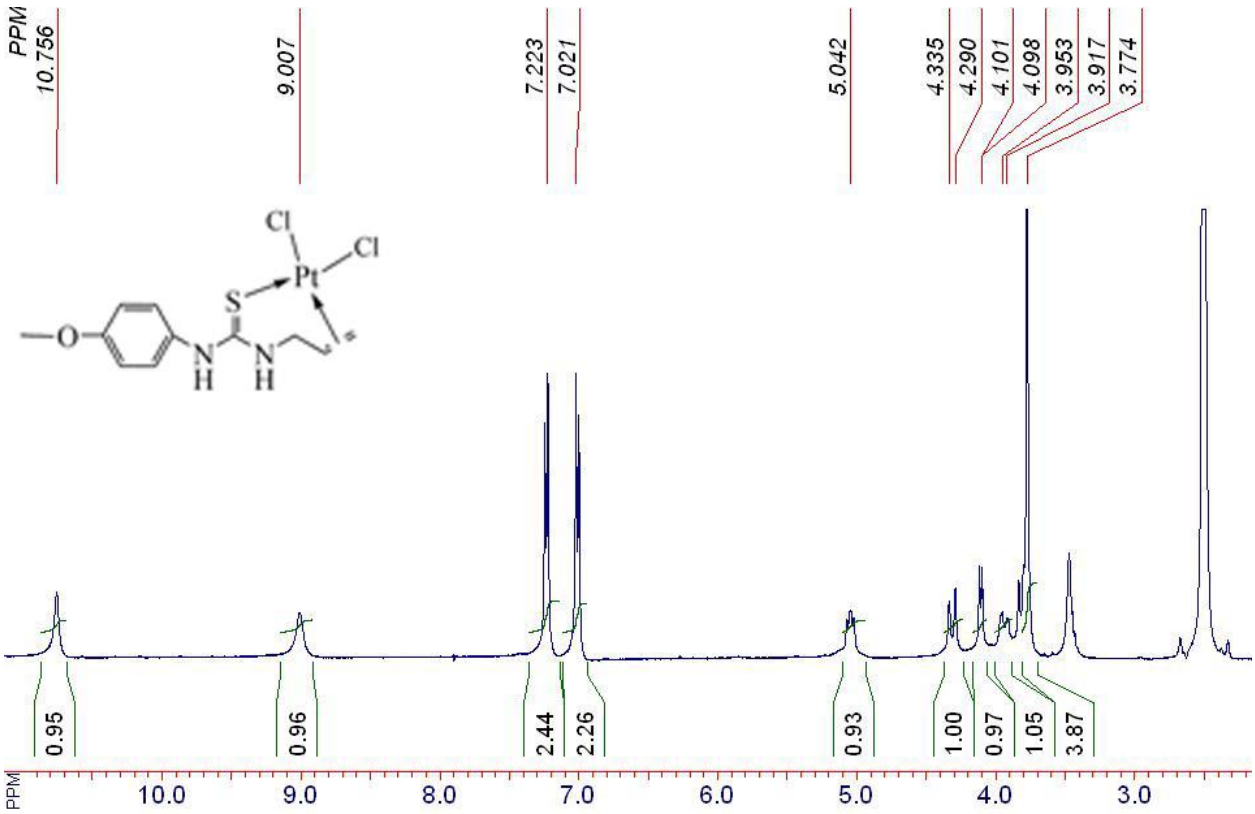


Рисунок Б27– Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pt(HL^7)Cl_2]$ (**38**)

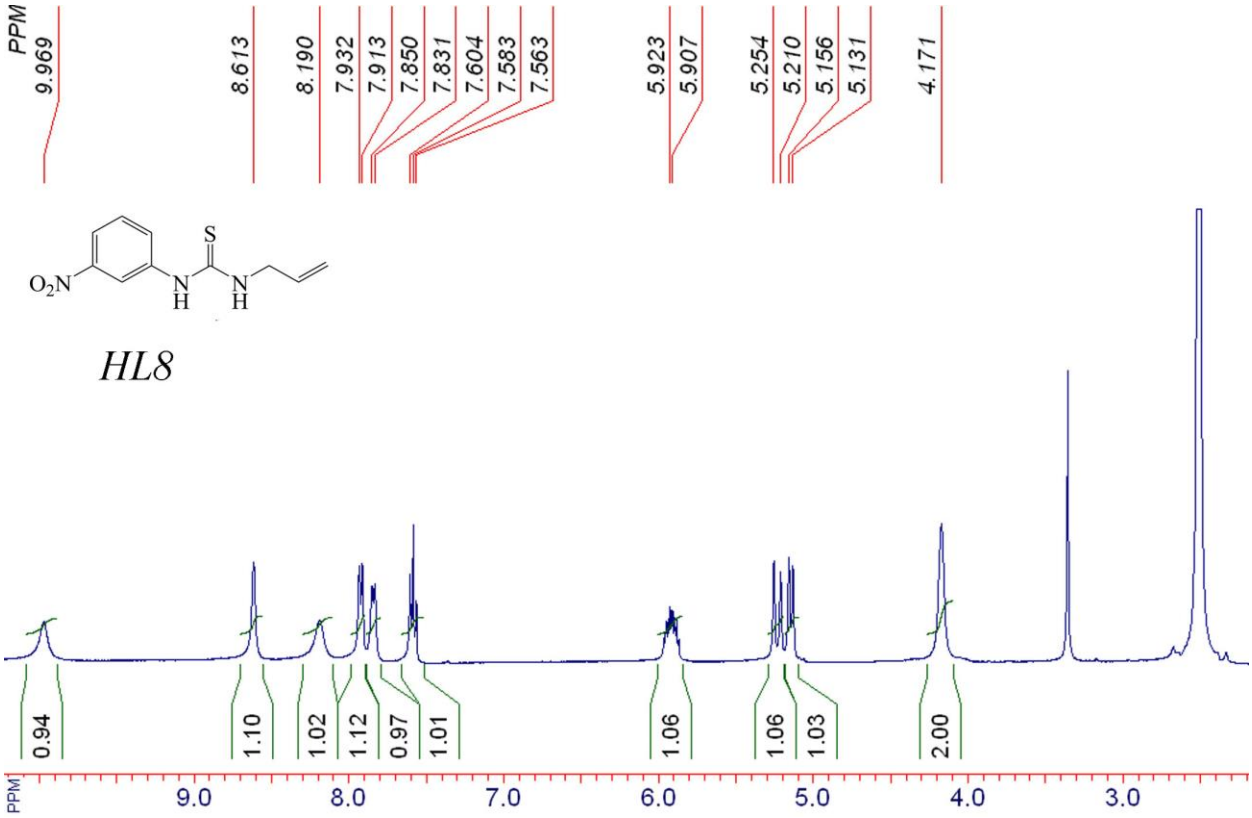


Рисунок Б28 Спектр ЯМР ^{1}H тіосечовини HL8

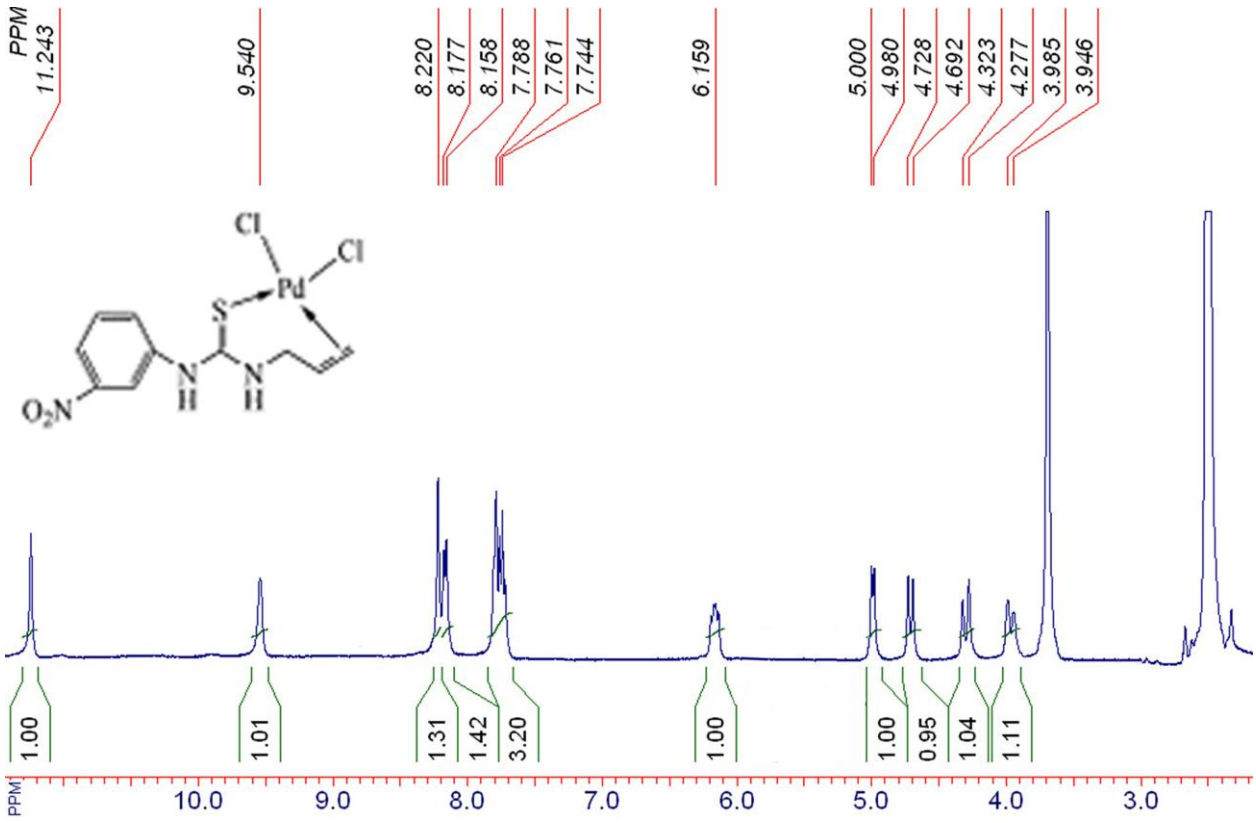


Рисунок Б29 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pd(HL^{8})Cl_2]$ (**43**)

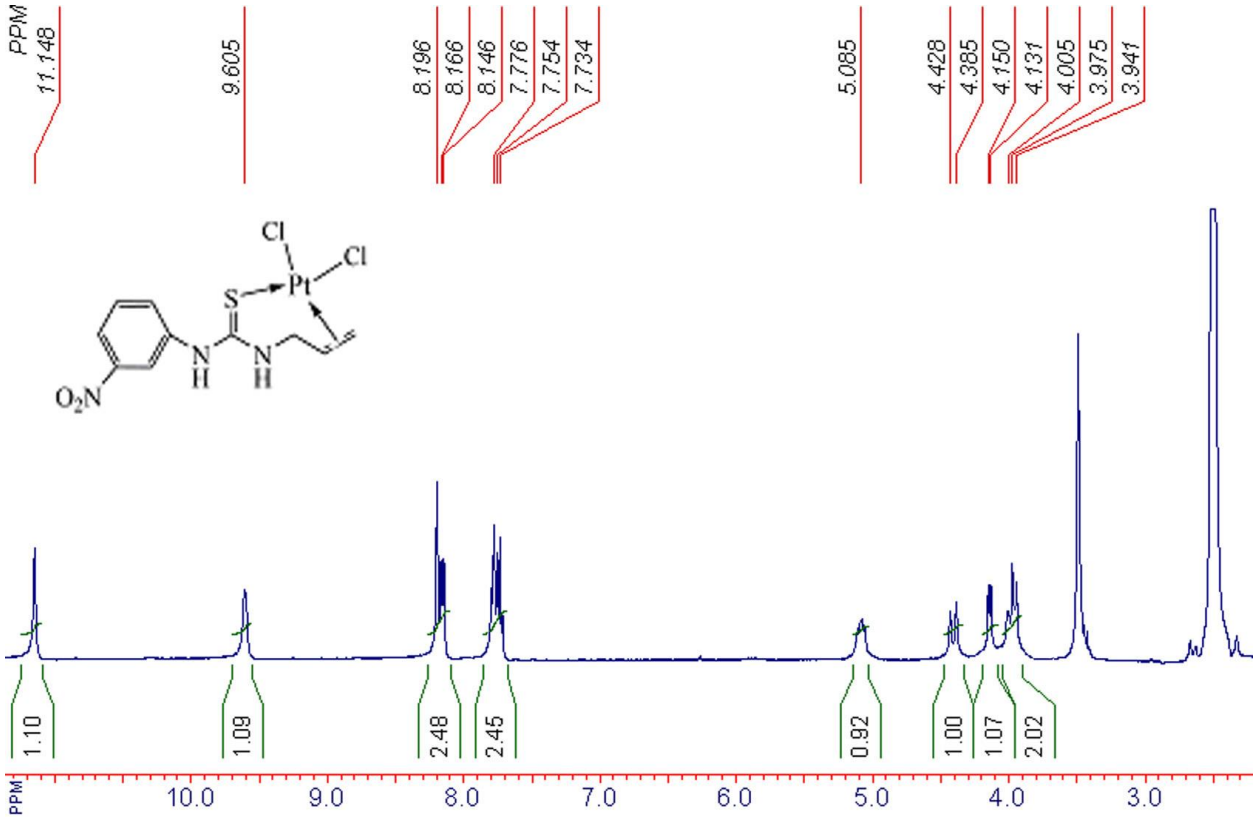


Рисунок Б30 – Спектр ЯМР ^{1}H комплексу $[Pt(HL^{8})Cl_2]$ (**44**)

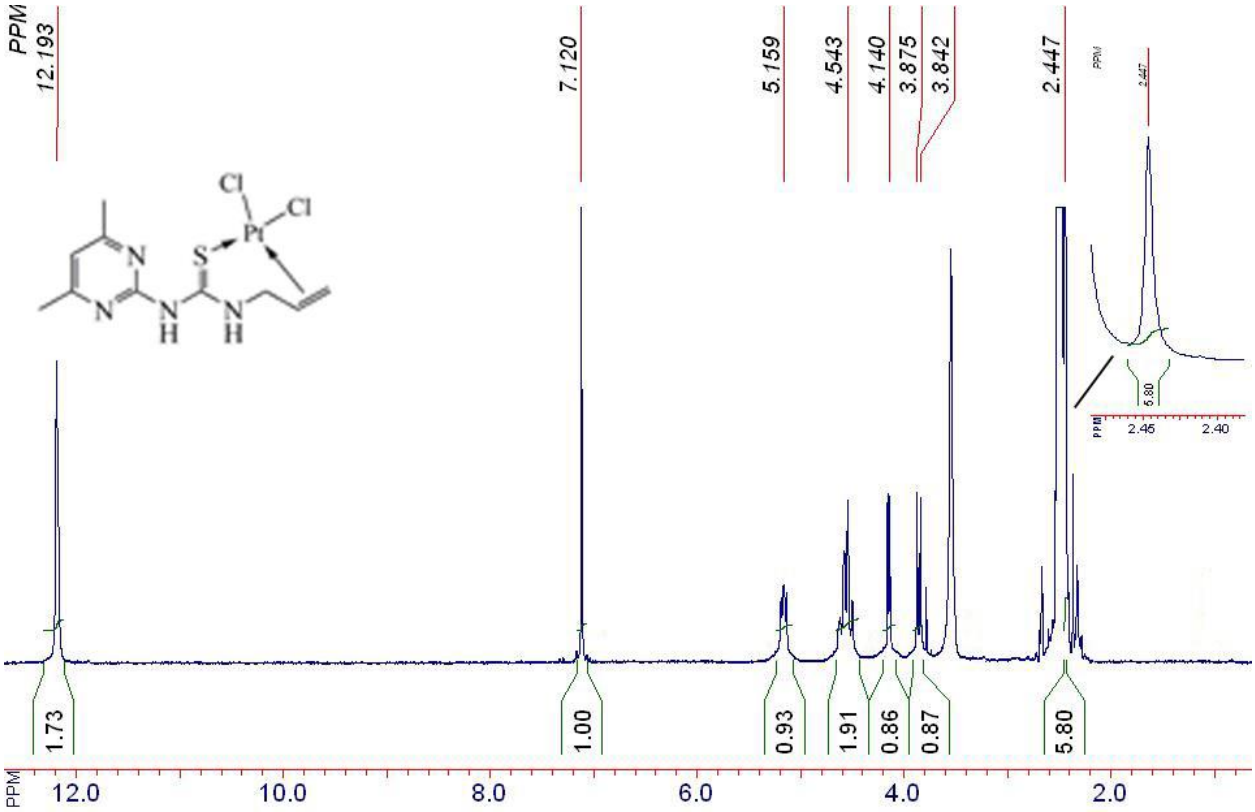


Рисунок Б31– Спектр ЯМР ^{1}H комплексу [Pt(HL^{9}Cl$_2$] (**50**)

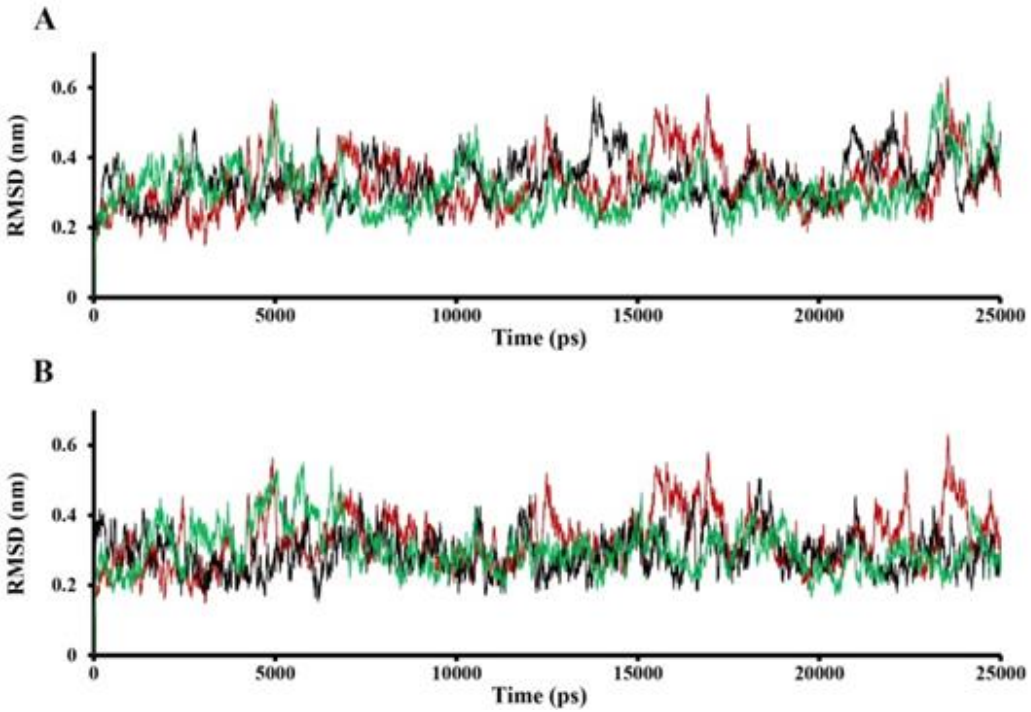


Рисунок S1 – RMSD молекули ДНК: A – зв'язана з лігандом з атомом Pd, червоний - незв'язана молекула ДНК, чорний - зв'язана з кишенею GA, зелений - зв'язана з GG-кишенею; B - зв'язана з лігандом з атомом Pt, червоний - незв'язана молекула ДНК, чорний - зв'язана з кишенею GA, зелений - зв'язана з GG-кишенею

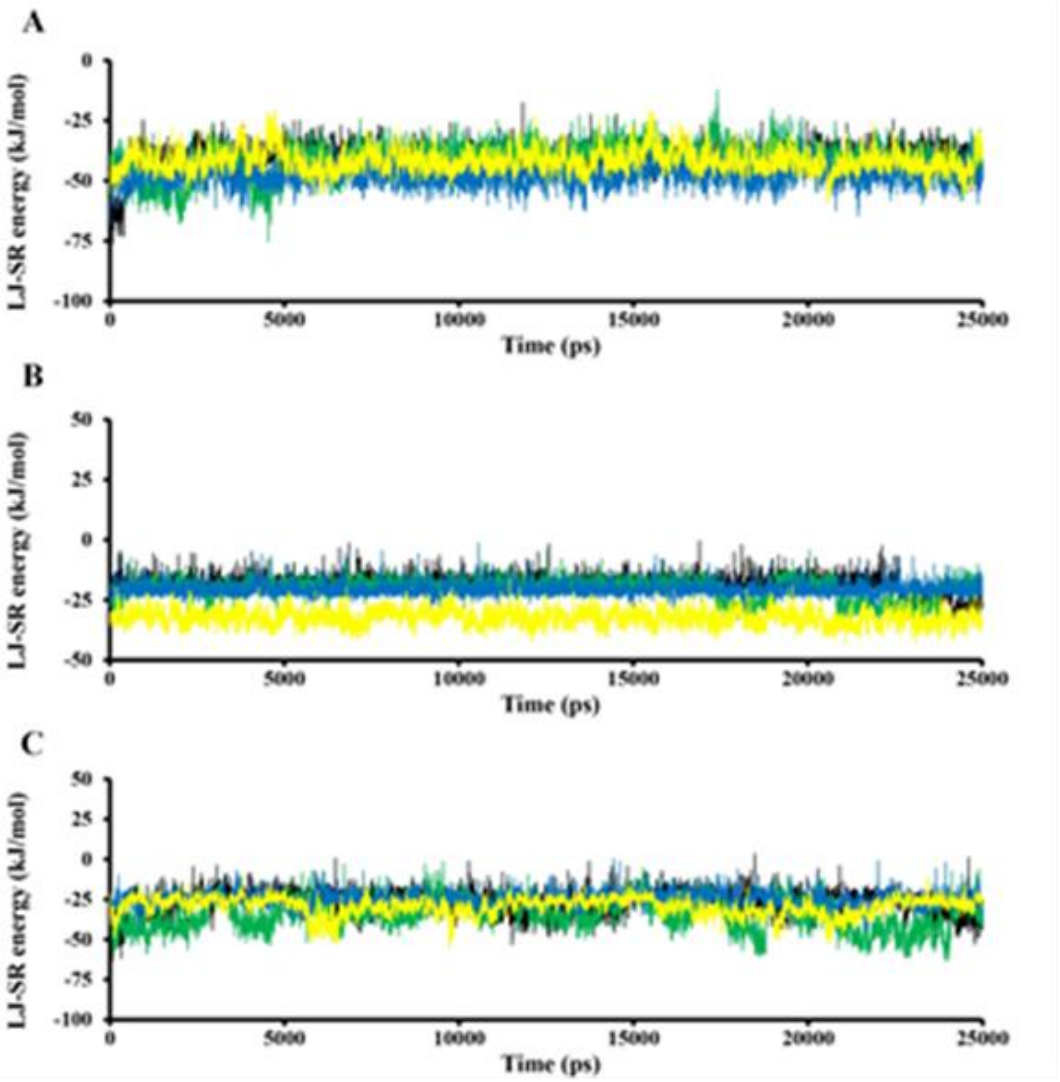


Рис. S2. LJ-SR (зв'язуюча) енергія між досліджуваними структурами: A - LJ-SR між атомом металу (Pd / Pt) та ДНК; B - між атомом металу (Pd / Pt) та молекулою ліганда, а C - між молекулою ДНК та молекулою ліганду. Жовтий –зв’язування в кишені GG у комплексі з атомом Pt; синій – зв’язування в кишені GA у комплексі з атомом Pt; зелений - зв'язування в кишені GG у комплексі з атомом Pd; чорний - зв’язування в кишені GA у комплексі з атомом Pd.