

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



Орисик Світлана Іванівна

**УДК 546.9+546.7+546.562+546.47+547-304.6+
+547-304.3+547-305+546.05+544.02**

**КООРДИНАЦІЙНА ХІМІЯ РЯДУ 3d, 4d-МЕТАЛІВ З АМБІДЕНТАТНИМИ
ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИМИ ГІДРАЗИДАМИ, ІМІНАМИ ТА
КАРБОТІОАМІДАМИ**

02.00.01 – неорганічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

КИЇВ-2017

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України.

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

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор
Слободяник Микола Семенович
Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка, МОН України
завідувач кафедри неорганічної хімії

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Русакова Наталія Володимирівна
Фізико-хімічний інститут
ім. О.В. Богатського НАН України
провідний науковий співробітник

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

Захист відбудеться “23” березня 2017 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 при Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03680, Київ-142, пр. Палладіна 32/34 (конференц-зал).

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

Автореферат розісланий “20” лютого 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат хімічних наук

 Г.Г. Яремчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розробка підходів до цілеспрямованого синтезу сполук заданої будови і властивостей для отримання сучасних функціональних матеріалів і біологічно активних речовин на основі перехідних металів та полідентатних лігандів залишається далеко не вирішеною проблемою сучасної хімії та суміжних наук: біології, медицини, фармакології тощо. Тому одним із пріоритетних завдань координаційної хімії є дослідження регіо- і стереоселективності перебігу реакцій комплексоутворення, факторів, що впливають на утворення моно-, бі- та поліядерних металокомплексних сполук та координаційних полімерів. При цьому, значна увага приділяється вивченню особливостей координації полідентатних органічних лігандів з O,N,S-донорними центрами різних функціональних груп (OH, NH, C=N, C=S, SH), встановленню природи хімічного зв'язку, таутомерії/ізомерії лігандів в координаційних сполуках, визначенню електронного впливу та будови замісників поліфункціональних молекул лігандів на склад, будову та фізико-хімічні властивості відповідних металокомплексів.

Встановлення закономірностей перебігу реакцій комплексоутворення перехідних металів з амбідентатними органічними лігандами сприяє більш глибокому розумінню природи багатьох метаболічних процесів, що протікають в живих організмах за участю ензимів і протеїнів, які містять в своєму активному центрі іони Fe^{3+} , $\text{Co}^{2+,3+}$, Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} та ін. Важливе значення такі дослідження мають для фармацевтичної хімії, оскільки металовмісні ензими і протеїни є біологічними мішенями, які використовуються в дизайні нових лікарських препаратів. Перспективними об'єктами для розробки нових фармацевтичних засобів є також і комплексні сполуки платинових металів (Ru^{3+} , Rh^{3+} , Pd^{2+} , Pt^{2+}) з функціонально заміщеними гідрازیдами, імінами та карботіоамідами, які проявляють високу фармакологічну активність (протипухлинну, протівірусну, протимікробну, протигрибкову тощо). Крім того, в сучасній аналітичній хімії і технології платинових металів актуальною проблемою є розробка методів визначення, вилучення та розділення цих важливих хімічних елементів в промислових та природних об'єктах. Ефективними аналітичними реагентами для цієї мети є похідні гідразидів та карботіоамідів, для яких характерна селективність взаємодії з іонами платинових металів.

Таким чином, дослідження реакцій комплексоутворення 3d, 4d-металів з поліфункціональними гідрازیдами, імінами та карботіоамідами, які містять O,N,S-донорні атоми, встановлення закономірностей самозбірки металокомплексів, вивчення факторів, що впливають на склад і будову координаційних сполук, є актуальною задачею як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відділі «хімії комплексних сполук» Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України відповідно до плану науково-дослідних робіт: «Атомно-молекулярний дизайн, дослідження нових координаційних сполук платинових та 3-d металів з O,N,S-вмісними

полідентатними органічними лігандами» (№ держреєстрації 0106U000507, 2006-2010 рр.); «Закономірності комплексоутворення (синтез, спектрально-структурна характеристика) різнофункціональних, гетерометальних координаційних сполук дорогоцінних та 3d-металів з модифікованими біоактивними лігандами (фосфоновими, гідроксамовими, амінокислотами, карботіоамідами та інш.)» (№ держреєстрації 0110U004514, 2011-2015 рр.); «Стратегія і шляхи хімічної гібридизації функціональних систем і речовин», розділ «Хімічне конструювання гібридних гетероциклічних координаційних сполук платинових та інших металів» (№ держреєстрації 0112U002295, 2012-2015 рр.); «Хімічне конструювання поліядерних металовмісних архітектур з O,N,S-донорними молекулами та похідними фосфонових кислот» – відповідно до конкурсу спільних наукових проектів НАН України – Російського фонду фундаментальних досліджень за розпорядженням Президії НАН України № 284 від 28.05.2010 (№ держреєстрації 0110U003783, 2010-2011 рр.); «Нові нанорозмірні кардіотонічні координаційні сполуки платинових металів з O,N,S-вмісними фізіологічно активними молекулами для корекції порушень функції серця та судин» (№ держреєстрації 0107U008500, 2007-2009 рр.); «Фізико-хімічні основи синтезу та спектрально-структурна характеристика різнофункціональних нанорозмірних координаційних сполук d-металів» програми «Фундаментальні проблеми наноструктурних систем, наноматеріалів, нанотехнологій» (розділ біонаносистеми; підрозділ № 4.2. фізико-хімічні основи синтезу та формування властивостей наноматеріалів медичного призначення), (№ держреєстрації 0110U003782, 2010-2014 рр.); «Різнофункціональні нанорозмірні координаційні сполуки d-металів на основі заміщених тіосечовин та гідроксиімінів» програми «Фундаментальні проблеми створення нових наноматеріалів і нанотехнологій» (№ держреєстрації 0115U001422, 2015-2019).

Мета і задачі дослідження. Мета роботи полягала в проведенні регіо- і стереоселективного синтезу моно-, бі- та поліядерних координаційних сполук ряду 3d, 4d-металів з O,N,S-вмісними похідними гідразидів, імінів і карботіоамідів, а також в дослідженні особливостей координації лігандів та визначенні факторів і закономірностей, що управляють самозбіркою відповідних металокомплексів – перспективних об'єктів аналітичної хімії та фармакології.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі основні задачі:

- визначити оптимальні умови синтезу (рН середовища, концентрація та стехіометрія вихідних компонентів, температура та час нагрівання реакційної суміші, природа розчинника) нових комплексів перехідних металів з полідентатними лігандами;
- вивчити роль природи лігандів (електронний вплив їх замісників, таутомерії, ізомерії, здатність до внутрішньомолекулярного перегрупування, і т.д.) та природи ряду d-металів в розробці стратегії регіо- та селективного синтезу координаційних сполук;
- розробити методики синтезу та виділити в твердому стані моно-, бі- та поліядерні координаційні сполуки Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ru(III), Rh(III) та Pd(II) з різнотипною координацією N,O-, N,S-, O,N,O-, O,N,S-вмісних

гідразидів, імінів та карботіоамідів. Встановити їх склад, будову та фізико-хімічні властивості.

- встановити умови утворення та склад іонних асоціатів Ru(III), Rh(III), Pd(II), вивчити їх екстракцію в полярних і неполярних розчинниках.
- розробити аналітичний метод визначення, вилучення та розділення Ru(III), Rh(III), Pd(II) в сумісній їх присутності в модельних розчинах та промислових електролітах; визначити основні хіміко-аналітичні характеристики іонних асоціатів;
- дослідити протипухлинну активність різнотипних комплексів на основі *Z,E*-ізомерів гідроксиімінооцтових кислот в порівнянні з цисплатином з метою вибору найбільш перспективних для подальшого практичного застосування.

Об'єкти дослідження: моно- та біядерні комплекси Ru(III), Rh(III), Pd(II), Cu(II) з гідразидами; моноядерні комплекси Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ru(III), Rh(III), Pd(II) з заміщеними карботіоамідами; поліядерні сполуки Cu(II) та координаційні полімери Pd(II), Cu(II) з гідразидами і карботіоамідами; комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II), Ru(III), Rh(III), Pd(II) з заміщеними імінами.

Предмет дослідження: реакції комплексоутворення іонів перехідних металів з полідентатними органічними лігандами, які містять здатні до координації функціональні групи OH, NH, C=N, C=S, SH; умови утворення, склад, молекулярна будова координаційних сполук; особливості координації і таутомерія лігандів; поліморфізм комплексів; електронний вплив донорних та акцепторних замісників в молекулах лігандів на стійкість комплексів; формування змішанолігандних комплексів, внутрілігандне перегрупування; спектральні характеристики нових комплексних сполук; протипухлинна активність комплексів Pd(II), Cu(II) з заміщеними імінами; екстракційно-фотометричне визначення та поетапне розділення Ru(III), Rh(III), Pd(II) з модельних розчинів їх хлоридів та електролітів.

Методи дослідження: елементний аналіз (C, H, N, S, Cl) для встановлення хімічного складу синтезованих сполук; ЕСП, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ЯМР та двомірний ЯМР для встановлення будови сполук у розчинах; ІЧ, РФС (N1s, Cl2p, S2p, Ru 3d_{5/2}, Rh3d_{5/2}, Pd 3d_{5/2}, Fe2p_{3/2}, Co2p_{3/2}, Ni2p_{3/2}), РСА для встановлення будови твердофазних зразків; диференціальний термічний аналіз (ДТА) для дослідження терморозкладу комплексів; MALDI-TOF мас-спектрометрія для встановлення молекулярного іона деяких комплексів; спектрофотометрія для визначення складу та констант нестійкості комплексів.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено методики синтезу 119 нових комплексних сполук Ru(III), Rh(III), Pd(II), Cu(II) з похідними гідразидів, 48 нових комплексів Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) з карботіоамідами (похідними тіосечовини, тіосемикарбазиду та тіосемикарбазону), 18 нових координаційних сполук Co(II), Ni(II), Cu(II), Ru(III), Rh(III), Pd(II) з похідними імінів (заміщеними гідроксиімінооцтовими кислотами і саліцилальдімінами). Встановлено фактори, що впливають на перебіг реакцій комплексоутворення, вивчено особливості координації амбідентатних лігандів до іонів 3d, 4d-металів в залежності від геометричного розміщення нуклеофільних функціональних груп (NH, OH, C=N, C=S, C=O) та гетероциклів (тіазолу,

піридину, піримідину, тієнопіримідину). Показано, що введення додаткових електродонорних функціональних груп в молекули карботіоамідів, імінів і гідразидів збільшує їх дентатність та зумовлює утворення поліядерних або поліморфних структур, а також сприяє можливості їх внутрішньомолекулярного перегрупування.

Вивчено електронний вплив донорних та акцепторних замісників в молекулах O,N,O-вмісних гідразидів на стійкість комплексів Ru(III) та Rh(III). Встановлено, що найстійкішими є комплекси з акцепторними замісниками, що обумовлено домінуванням в них дативного зв'язку M-O_L, який приводить до зміцнення зв'язку M-L в цілому. На основі розрахованих констант нестійкості комплексів Ru(III), Rh(III) з похідними гідразиду показано, що всі використані гідразиди по впливу замісників на стійкість комплексів можна розташувати в наступний ряд: H₂L³ > H₂L¹⁰ > H₂L¹ > H₂L² > H₂L⁴ > H₂L¹¹ > H₂L¹² > H₂L⁷ > H₂L⁵ > H₂L⁹ (табл. 1).

Вивчено вплив таутомерії лігандів на формування моно-, бі- та поліядерних комплексів перехідних металів в залежності від рН середовища. Показано, що в кислому середовищі (рН 1-2) гідразиди та карботіоаміди реагують з іонами перехідних металів в амідній чи тіонній молекулярній формі. Підвищення рН до 3-5 зумовлює можливість формування комплексів з одночасною координацією амідної/тіонної та імідольно/тіольної форм лігандів. Нейтральне або слаболужне середовище (рН 8-9) сприяє утворенню комплексів переважно з імідольною або тіольною формою лігандів. Встановлено, що низькоспінові комплекси Ni(II) з плоскочватратною геометрією поліедру утворюються тільки з тіольною таутомерною формою карботіоамідів, що пов'язано з формуванням спряженої системи зв'язків Ph-C=N-N=(CS)-N. Тіонна форма ліганду забезпечує формування комплексів Ni(II) з октаедричною формою координаційного вузла.

Для аніонних комплексів Ru(III), Rh(III) та Pd(II) з гідразидами та карботіоамідом H₂L²³ виявлено утворення іонних асоціатів складу AF[RuL₂], AF[RhL₂], AF[PdLCl], (де AF – ціаніновий барвник астрафлосин). Встановлено відмінність оптимальних умов їх утворення (рН середовища та часу настання рівноваги) та розраховані основні хіміко-аналітичні характеристики (константи нестійкості, коефіцієнт світлопоглинання, концентраційні межі виконання закону Бугера-Ламберта-Бера).

Розроблено методики синтезу змішанолігандних комплексів d-металів трьома шляхами: на основі 1) реакцій лігандного обміну; 2) реакцій гідролізу та окиснення вихідних лігандів з наступною координацією продуктів реакції до іонів металів; 3) реакцій з внутрішньолігандним перегрупуванням та наступною координацією продуктів циклізації до центрального атому. Показано, що в координаційному вузлі комплексів Pd(II) з карботіоамідами атом S завжди розташовується в *транс*-положенні до Cl, а атом P – в *транс*-положенні до N, що пов'язано з явищем так званого «антисимбіозу» в *транс*-впливі.

Синтезовано низку ізоморфних комплексів Pd(II) та Ni(II), які відрізняються виключно характером міжмолекулярних взаємодій. Встановлено реалізацію в них «4+2» або «4+1» координації за рахунок додаткових слабких міжмолекулярних

взаємодій M-N, M-S або M-H, що впливає на щільність упаковок та їх розчинність.

Вивчено вплив ізомерії похідних гідроксиімінооцтових кислот $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ і $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ на різний спосіб їх координації до центрального атому та біологічну активність комплексних сполук. Доведено, що, на відміну від $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$, тіазольне ядро $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ не приймає участі в координації до іона металу. Натомість, відбувається протонування нітрогену тіазольного ядра та формування відповідних псевдогетероциклів.

Виявлено антипроліферативну дію комплексів Cu(II) і Pd(II) з Z -, E -ізомерами гідроксиімінооцтових кислот на клітини лінії HeLa (карцинома шийки матки). Визначені показники IC_{50} . Встановлено вплив сполук на мітотичний цикл клітин HeLa в порівнянні з цисплатином. Показано, що найбільшу цитотоксичну та проапоптичну активність виявив комплекс Pd(II) на основі $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$, який по геометричній будові є близьким до цисплатину та на порядок перевершує його дію.

Будову 4 лігандів та 41 синтезованого комплексу охарактеризовано методом рентгеноструктурного аналізу та задепоновано в Кембриджській базі структурних даних, що необхідно для вирішення фундаментальних завдань координаційної хімії d-металів та вносить суттєвий вклад у створення керованих складних багатокomпонентних систем із заданими властивостями на світовому рівні.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено методики екстракційно-фотометричного методу визначення та поетапного розділення Ru(III) , Rh(II) і Pd(II) із модельних розчинів в сумісній їх присутності та з електролітів родіювання (рутеніювання), що є важливим при переробці вторинної сировини платинових металів. Результати запатентовано в 2-х патентах України на корисну модель.

Виявлено ефективну антипроліферативну та цитотоксичну дію комплексів Cu(II) і Pd(II) на основі Z - і E -ізомерів гідроксиімінооцтових кислот на малигнізовані клітини, що робить їх перспективними речовинами для розробки протипухлинних препаратів.

Одержані ІЧ, ЕСП, РФС, ЯМР (^1H , ^{13}C) спектральні характеристики комплексів можуть бути застосовані для ідентифікації сполук схожої будови та як наглядний експериментальний матеріал при викладанні у ВУЗах спецкурсів «Координаційна хімія перехідних металів», «Фізико-хімічні методи дослідження комплексних сполук», «Синтез і спектроскопія неорганічних сполук», тощо.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження і полягає у загальній постановці завдання, у виборі об'єктів дослідження, аналізі, інтерпретації та узагальненні експериментальних даних, одержаних як самостійно, так і у співпраці з іншими дослідниками (співавторами робіт), у підготовці публікацій. Автор висловлює щире подяку академіку НАН України Волкову Сергію Васильовичу та науковому консультанту, заслуженому діячу науки і техніки України, член-кореспонденту НАН України Пехню Василю Івановичу за допомогу у формулюванні наукових ідей та положень, що виносяться на захист та обговорення дисертаційного матеріалу; усім співавторам за сприяння в роботі та цінні поради при написанні статей та дисертації, зокрема

к.х.н., ст.н.с. Зборовському Ю.Л. та к.х.н., ст.н.с. Орисик В.В. (Інститут органічної хімії НАН України) за розробку методик синтезу використаних в роботі органічних лігандів, заст. директора ІОХ НАН України д.х.н., проф. Вовку М.В. за наукові поради та надання доступу до пошукової системи «Reaxys» і сприянні у вирішенні технічних завдань (елементний аналіз, запис спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C досліджуваних сполук); к.х.н. Бонь В.В. (Department of Inorganic Chemistry, Dresden University of Technology), к.х.н. Дьяконенко В.В., к.х.н., ст.н.с. Шишкіній С.В., д.х.н., проф. Шишкіну О.В. (Інститут монокристалів НАН України, м. Харків) та д.х.н. ст.н.с. Русанову Е.Б. (ІОХ НАН України) за проведення спільних рентгеноструктурних досліджень, уточнення структур та надання доступу до бази структурних даних; к.фіз.-мат.н., ст.н.с. Кордубану О.М. (Інститут металофізики ім. В.Г. Курдюмова НАН України) за дослідження комплексних сполук методом РФС; к.х.н., ст.н.с. Севериновській О.В. (Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка) за дослідження сполук методом MALDI-TOF мас-спектрометрії; член-кореспонденту НАН України Сагачу В.Ф., к.б.н., ст.н.с. Шиманській Т.В., д.м.н., проф. Дмитрієвій А.В. (Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України) за спільні дослідження кардіотонічної активності комплексів Ru(III) і Rh(III) на основі похідних гідразидів; д.б.н., проф. Гарманчук Л.В. та к.б.н., м.н.с. Нікуліній В.В., асп. Ніколаєнко Т.В. (навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка) за дослідження цитотоксичної та проапоптичної дії комплексів Pd(II), Pt(II), Cu(II) на основі *E,Z*-ізомерів гідроксиімінооцтових кислот; а також к.х.н. Репіч Г.Г. і Рибачук Л.М. (ІЗНХ ім. В.І. Вернадського НАН України) та співробітнику ТОВ «Фармак» Жолоб О.О. за участь у спільному виконанні експерименту, наведеного в розділах 4, 5 дисертації.

Результати досліджень, що опубліковано у співавторстві, підготовлено здобувачем особисто або за його безпосередньої участі.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлено на наступних конференціях: XXI–XXV Международных *Чугаевских конференциях* по координационной химии (г. Киев, Украина, 2003 г., г. Кишинев, Молдова, 2005 г., Одесса, Украина, 2007 г., Санкт-Петербург, РФ, 2009 г., г. Суздаль, РФ, 2011 г.); XVIII Международной Черняевской конференции по химии, аналитике и технологии платиновых металлов (г. Москва, РФ, 2006 г.); Международной конференции для молодых ученых «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам» (Черноголовка, РФ, 2008 г.); The Younger European Chemists' Conference Highlights of European Chemistry Research and R&D (Brno, Czech Republic, 2005); The 13th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (Vienna, Austria, 2007); The third International Conference on precious metals/ Platinum metals in the modern industry, hydrogen energy and life maintenance in the future (Beijing, China, 2008); 38th International Conference on Coordination chemistry (ICCC38, Jerusalem, Israel, 2008); Summer schools on Mathematical Crystallography (Nancy, France, 2010); The XVII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry" (Chişinău, Moldova, 2012); The 9th Parnas Conference on biochemistry and molecular biology PROTEINS: from Birth to Death (Kyiv, 2014);

XVI–XIX Українських конференціях з неорганічної хімії за участю закордонних вчених (м. Ужгород, 2004 р., м. Львів, 2008 р., м. Харків 2011 р., м. Одеса 2014 р.); XXII–XXIII українських конференціях з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р., Чернівці, 2013 р.); V–VI Всеукраїнських наукових конференціях студентів та аспірантів Каразинські хімічні читання (м. Харків 2013, 2014 рр.); Междисциплинарной конференции «Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, 2013 г.), Конференції молодих вчених з фізики напівпровідників «Лашкарьовські читання – 2014», (Київ, 2014 р.); XIII International Scientific Conference of Young Scientists «Shevchenkivska vesna: life sciences» (Kyiv, 2015). Gastrointestinal Cancer Conference (St. Gallen, Switzerland 2016).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 36 статей у наукових фахових журналах, 23 тези доповідей, 4 патенти України на корисну модель та 1 патент на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація, яку викладено на 387 сторінках, включає список умовних позначень, вступ, 6 розділів, висновки, список цитованих джерел (569 найменувань) та 3 додатки (А-В). Об'єм основної частини, яка містить 116 рисунків, 59 таблиць та 27 схем, становить 338 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

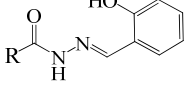
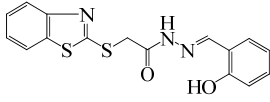
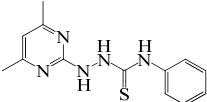
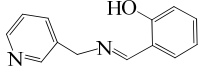
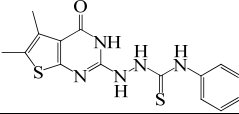
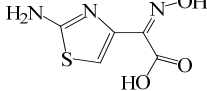
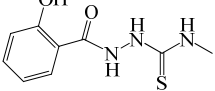
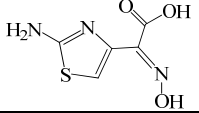
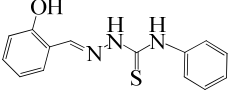
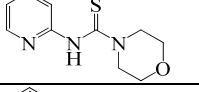
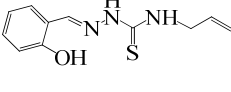
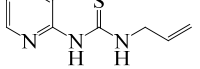
У **першому розділі** приведено аналіз літературних даних щодо досягнень та перспектив координаційної хімії платинових та біометалів, а також будови та хімічних властивостей їх комплексних сполук на основі заміщених гідразидів, азометинів, поліфункціональних оксимів і похідних карботіоамідів. Проаналізовано способи їх координації в комплексах d-металів в залежності від умов синтезу та природи функціональних замісників. Охарактеризовано область застосування комплексів на основі поліфункціональних гідразидів, імінів (азометанів і оксидів) та карботіоамідів. Приведено відомості щодо їх використання в медицині. Проаналізовано вплив умов синтезу, дентантності і таутомерних форм лігандів та природи металу на формування моноядерних комплексів з реалізацією хелатного та нехелатного способів координації з формуванням 4-, 5- та 6-членних хелатних металоциклів. Показано роль похідних гідразонів та карботіоамідів як аналітичних реагентів для фотометричного визначення платинових металів (ПМ). Зазначено переваги і недоліки сучасних аналітичних методів визначення та розділення ПМ в природних та промислових об'єктах.

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

У **другому розділі** наведено перелік використаних в роботі реактивів, методики синтезу і елементного аналізу координаційних сполук, фізико-хімічні методи їх дослідження в розчинах та твердому стані, спектральні характеристики. Описано постановку експериментів при дослідженні умов утворення та екстракції

іонних асоціатів (ІА) Ru(III), Rh(III) і Pd(II) на основі похідних гідразидів H_2L^{1-12} або карботіоаміду H_2L^{23} та основного барвника астрафлосину (АФ). Приведено розроблені методики розділення ПМ та визначення Ru(III)/Pd(II) в присутності інших ПМ та кольорових металів в модельних розчинах їх хлоридів та електролітах родіювання/ рутеніювання. У роботі використано ліганди, наведені у табл. 1.

Таблиця 1 – Використані в роботі ліганди

Сполука	УП*	Сполука	УП*	Сполука	УП*
 R= C ₆ H ₅ ; C ₁₀ H ₇ ; <i>n</i> CH ₃ (C ₆ H ₄); <i>m</i> CH ₃ O(C ₆ H ₄); <i>n</i> Cl(C ₆ H ₄); <i>m</i> Cl(C ₆ H ₄); <i>n</i> Br(C ₆ H ₄); <i>m</i> Br(C ₆ H ₄); <i>n</i> NO ₂ (C ₆ H ₄); C ₆ H ₅ CH ₂ ; <i>m</i> (C ₅ H ₄ N); <i>n</i> (C ₅ H ₄ N).	H₂L¹ ; H₂L² ; H₂L³ ; H₂L⁴ ; H₂L⁵ ; H₂L⁶ ; H₂L⁷ ; H₂L⁸ ; H₂L⁹ ; H₂L¹⁰ ; H₂L¹¹ ; H₂L¹²		H₂L¹³		H₂L¹⁹
			HL¹⁴		H₂L²⁰
			Z-H₂L¹⁵		H₃L²¹
			E-H₂L¹⁶		H₂L²²
			HL¹⁷		H₂L²³
			HL¹⁸		

* УП - умовне позначення.

У третьому розділі проаналізовано результати дослідження реакцій комплексоутворення Ru(III) і Rh(III) з заміщеними гідразидами $H_2L^1-H_2L^{12}$. Показано, що зміна умов синтезу дозволяє отримувати комплексні сполуки (КС) катіонного, аніонного та молекулярного типів з різним способом координації лігандів згідно схем реакцій 1-3. Встановлено, що при рН 1-2 та співвідношенні компонентів М:Л = 1:2, 1:3 ($C_M=10^{-4(-5)}$ М) гідразони координуються бідентатно з утворенням комплексів **1-15** складу $[M(HL)_2Cl_2]$ та $[M(HL)_3]$ (схема 1). В цьому ж діапазоні рН при співвідношенні М:Л=1:3 тільки для Ru(III) характерно утворення комплексів $[Ru(HL)_2Cl]$ (**16-21**) з бі- та тридентатною координацією ліганду, що пов'язано із більшою спорідненістю рутенію до кисню. Підвищення рН до 3-4 сприяє формуванню в розчині хлороаквакомплексів вихідних іонів металів, що призводить до утворення катіонних комплексів $[M(HL)(H_2O)_2Cl]Cl$ (**22-45**, М:Л=1:1) та $[M(HL)_2]Cl$ (**46-54**, М:Л=1:2) (схема 1). При збільшенні концентрації вихідних компонентів ($C=10^{-2(-1)}$ М) утворюються біядерні сполуки Ru(III) **55-64** складу $[Ru_2(HL)_2Cl_4(H_2O)_2]$ та $[Ru_2(HL)_4Cl_2]$ з бідентатною координацією ліганду, що обумовлено більшою здатністю Ru до полінуклеації, ніж Rh. В залежності від рН та співвідношення М:Л, два атоми металу в цих комплексах зв'язані між собою або через μ_2-O депротонованої гідроксильної групи фенольного ядра, або через μ_2-Cl вихідної солі металу (схема 1).

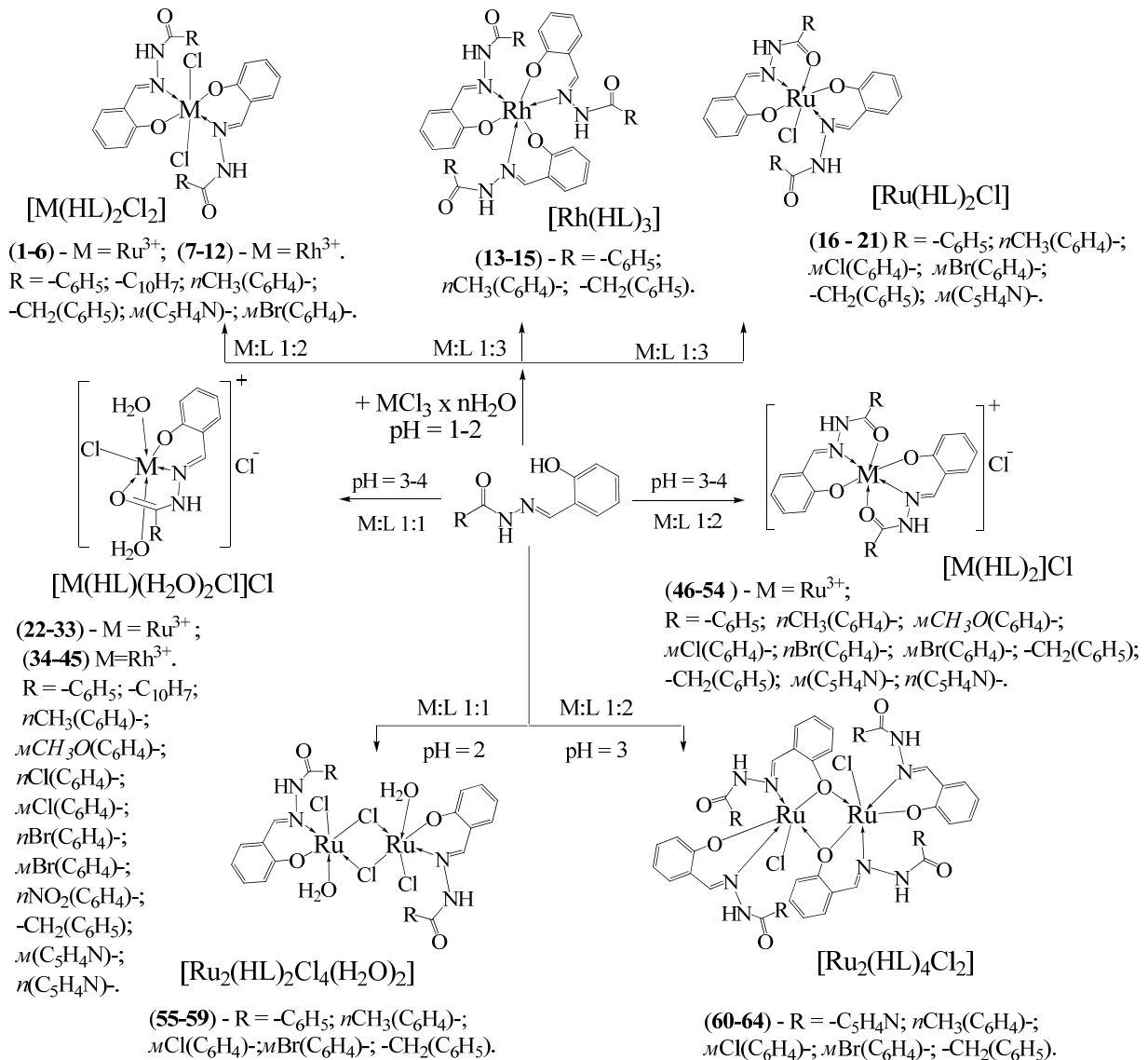


Схема 1 – Синтез комплексів Ru(III) і Rh(III) з гідрозидами в кислому середовищі

При рН 5-7 ПМ з заміщеними гідрозидами $H_2L^{1,2,4,5,7,11,12}$ ($M:L = 1:2$) утворюють комплекси молекулярного типу $[ML(HL)]$ з координацією молекул ліганду одночасно в амідній та імідольній таутомерній формі (КС101-114, схем.2).

В слаболужному середовищі, в якому домінує імідольна таутомерна форма гідрозидів, відбувається депротонування груп $(C-OH_{enol})$ та $(OH)_{ph}$, внаслідок чого ліганд вступає в реакцію комплексоутворення з іонами Ru^{3+} і Rh^{3+} як дианіон. При цьому, утворюються комплекси переважно аніонного $K[ML_2]$ (**89-100**, $M:L = 1:2$) або молекулярного $[ML(H_2O)_2Cl]$ (**65-88**, $M:L=1:1$) типу (схема 2).

Таким чином, в кислому та нейтральному середовищах гідрозиди з донорними замісниками ($n-CH_3$, $m-Cl/Br$) в ароматичному ядрі вступають в реакцію комплексоутворення в амідній таутомерній формі. Очевидно, це пов'язано з позитивним індукційним ефектом донорних (н-д алкільних) радикалів, внаслідок чого проходить перерозподіл електронної густини за схемою 3 а. В сильно кислому середовищі надлишок іонів H^+ протонують $(C=O)$ групу, що знижує її нуклеофільну здатність. В результаті, молекули гідрозидів координуються бідентатно без участі $(C=O)$ в формуванні координаційного

зв'язку з утворенням комплексів **1–12** молекулярного типу $[M(HL)_2Cl_2]$ та **13–15** $[M(HL)_3]$ (схема 1)

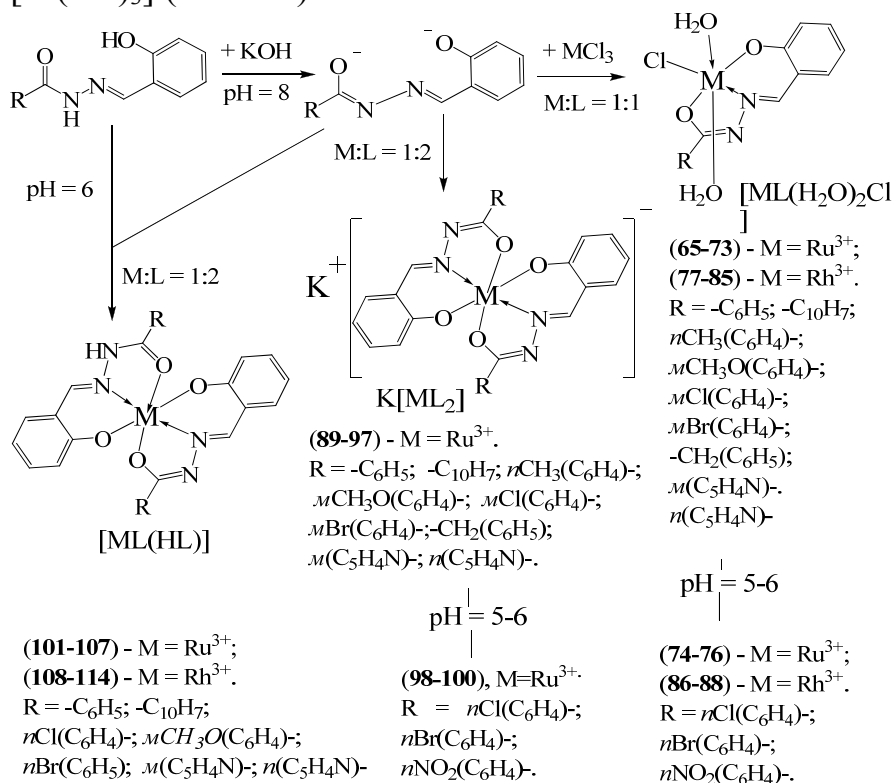


Схема 2 – Синтез комплексів Ru(III) і Rh(III) з гідразидами в діапазоні pH 5-8

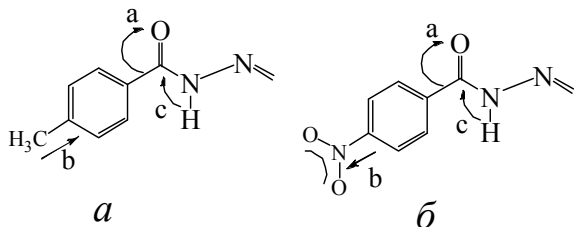


Схема 3 – Перерозподіл електронної густини в гідразидах з донорним та акцепторним замісником в ароматичному кільці

Гідразиди, які містять акцепторні замісники в бензольному ядрі координуються переважно тридентатно як в амідній, так і в імідольній формі, що викликано від'ємним індукційним ефектом (b) акцепторного замісника та мезомерним ефектом (a) і (c) (схема 3б), який приводить до іонізації рухливого атому водню і швидкого переходу гідразиду з амідної в імідольну таутомерну форму в слабкокислому середовищі. Тому комплекси **74-100** з імідольною формою координованих гідразидів утворюються при pH 6 (схема 2).

При дослідженні взаємодії Ru(III) та Rh(III) з заміщеними гідразидами виявлено, що електронний вплив замісників в лігандах відображається на значенні частоти $\nu(C=N)$ та параметру Рака (B) (рис. 1). Це дало можливість застосувати метод кореляційного аналізу між константами

Гаммета (σ_R) та $\nu(C=N)$ комплексів молекулярного, катіонного та аніонного типу, або параметру B для з'ясування характеру зв'язку M-L (рис. 1). Нелінійна залежність $\nu(C=N)$ в гідразидах від констант σ_R^* (рис. 1 a) пояснюється вкладом мезомерних структур з надлишковим негативним, або позитивним зарядом на атомі нітрогену. Крива залежності $\nu(C=N)$ від σ_R^* в комплексах катіонного та аніонного типу (рис. 1 б, в) свідчить про залежність характеру зв'язку (M-L) від природи замісника R. Електронодонорні замісники ($-CH_3$ в H_2L^3) призводять до незначного підвищення значень $\Delta\nu(C=N)$ в комплексах молекулярного типу (K_M) порівняно з незаміщеним лігандом H_2L^1 . При цьому міцність донорно-акцепторного зв'язку нітроген-метал також зростає внаслідок підвищення донорної здатності лігандів. Високі значення $\Delta\nu(C=N)$ для акцепторних

замісників ($n\text{-NO}_2$ в H_2L^9) зумовлені переходами електронів з d -заповнених орбіталей металу на нижчу антизв'язуючу π^* -орбіталь ліганду, що підвищує здатність π^* -орбіталі приймати електрони, в результаті чого підсилюється $d\text{-}p\text{-}\pi$ -взаємодія.

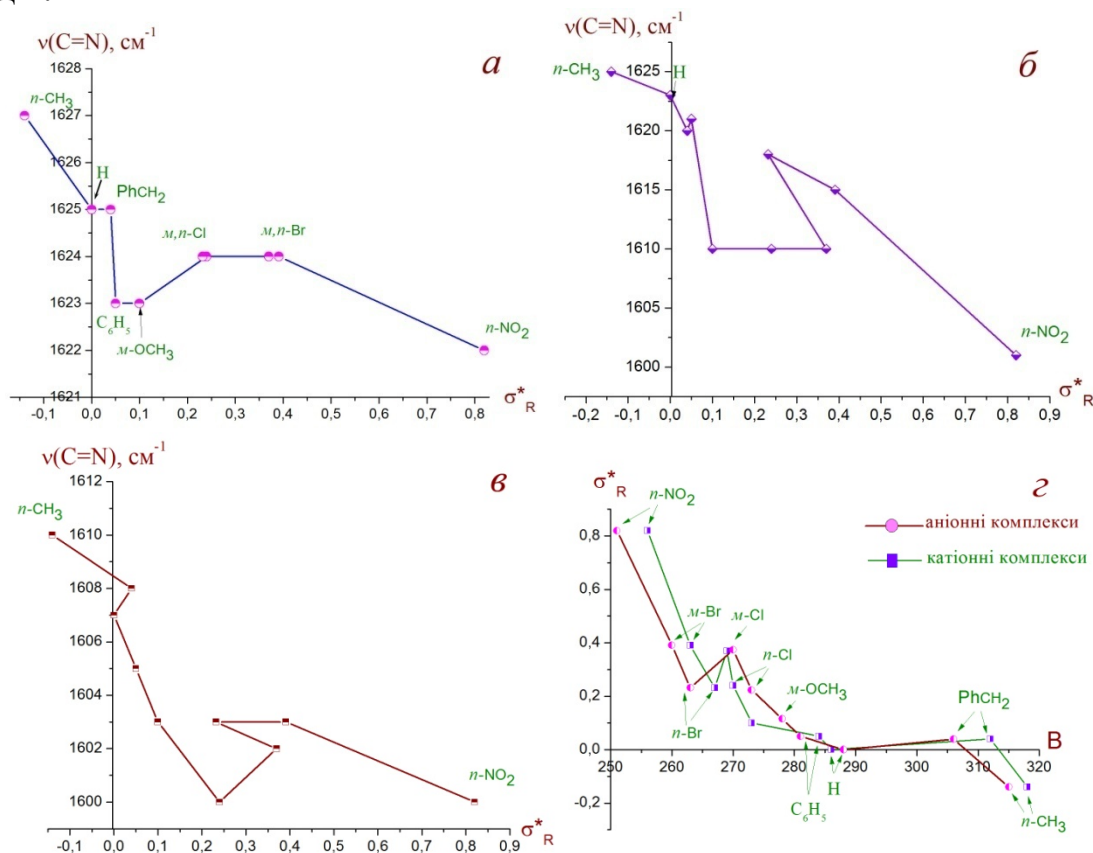


Рисунок 1 – Кореляційна залежність $\nu(\text{C}=\text{N})$ від констант Гаммета σ^*_R (а-в) та σ^*_R від параметру B (г).

Останнє обумовлює підвищення порядку зв'язку ($\text{C}=\text{N}$) та сприяє утворенню дативного зв'язку, що призводить до підвищення стійкості координаційного комплексу в цілому. Залежність величини константи Гаммета σ_R від B (рис. 1 г) також показує, що в ряді лігандів із зміною замісників від донорного ($-\text{CH}_3$) до акцепторного ($-\text{NO}_2$), величина параметру B зменшується, що зумовлено домінуванням в комплексах з акцепторним замісником переважно дативного зв'язку $\text{M}-\text{O}_L$, який призводить до зміцнення зв'язку $\text{M}-\text{L}$ в цілому. Таким чином, всі використані гідрозиди по впливу замісників на стійкість комплексів можна розташувати в ряд: $\text{R} = n\text{CH}_3^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^- > \text{H} > \text{C}_6\text{H}_5^- > m\text{CH}_3\text{O}^- > \text{C}_5\text{H}_4\text{N}^- > n\text{BrC}_6\text{H}_4^- > n\text{ClC}_6\text{H}_4^- > n\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^-$, з якого випливає, що найстійкішими є комплекси з гідрозидом H_2L^9 . Це також підтверджується константами нестійкості комплексів (табл. 4), визначених методом ізомольарних серій та зсуву рівноваг.

Метод рентгенофотоелектронної спектроскопії (РФС) показав, що значення енергії зв'язку $\text{Ru}3d_{5/2}$ та $\text{Rh}3d_{5/2}$ в досліджуваних комплексах коливається в межах 281.3-282.15/310.5-311.9 eV (рис. 2), що обумовлено зміною природи та способу координації ліганду. Встановлено, що координація амідної таутомерної форми гідрозидів з акцепторними замісниками в ароматичному ядрі призводить

до найбільшого підвищення E_{3B} . $Ru3d_{5/2}$ (з 281.1 до 282.5 eВ) та $Rh3d_{5/2}$ (з 309.6 до 312.0 eВ) (сполуки **30**, **42**, рис. 2).

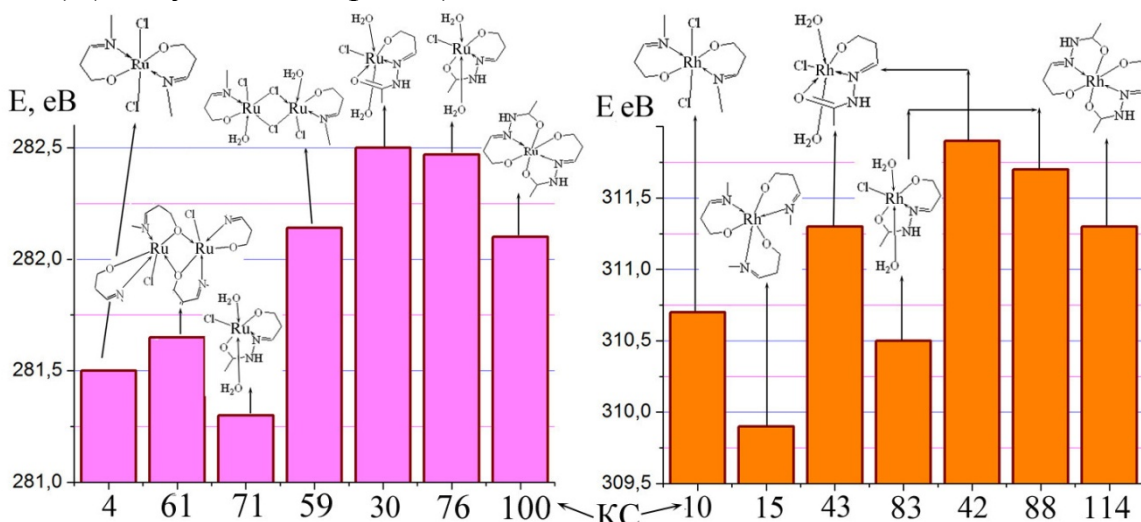


Рисунок 2 – Діаграми зміни E_{3B} . $Ru3d_{5/2}$ та $Rh3d_{5/2}$ в залежності від таутомерної форми та способу координації гідразонів в комплексах

Найменшим значенням E_{3B} . $Ru3d_{5/2}$ та $Rh3d_{5/2}$ відповідають комплекси з бідентатною або імідольною формою координованих гідразидів (сполуки **4**, **71**, **10**, **15**, **83**, рис. 2). Координація молекул води (з потенціалом іонізації 12.6 eВ, яка відіграє роль сильного акцепторного ліганду) також сприяє підвищенню E_{3B} . $M3d_{5/2}$, а утворення зв'язку $M \leftarrow N$ супроводжується підвищенням E_{3B} . компоненти $N1s$ азометинового фрагменту.

Метод термогравіметрії застосували для визначення термічної стійкості КС $Ru(III)$ та $Rh(III)$ з заміщеними гідразидами, кількості кристалізаційної води в них та етапів їх фрагментації (рис. 3 *а, б*). В результаті встановлено, що процес

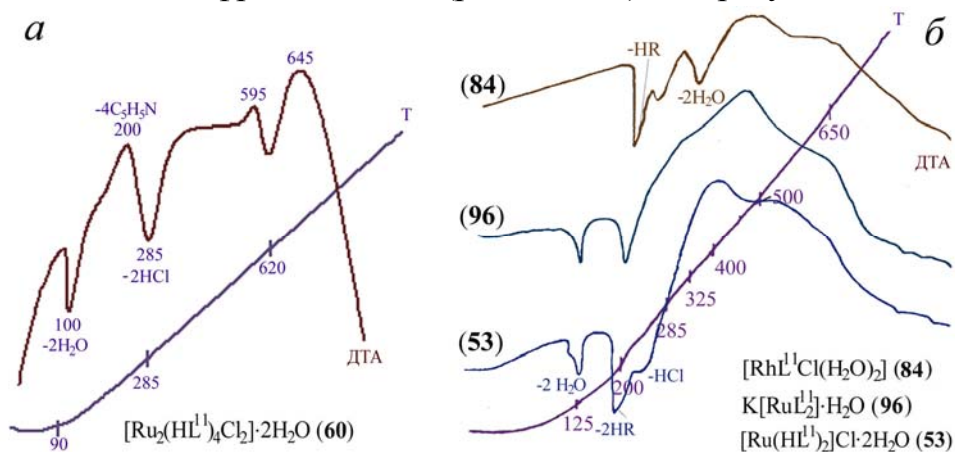


Рисунок 3 – Термограми КС **60** (*а*) та **53**, **84**, **96** (*б*)

кристалізаційної води (100-130°C, *ендо*-), 2) фрагментів органічних лігандів (185-200°C, *ендо*-), 3) іонів хлору в формі молекул HCl та/або координаційної води (250-285°C, *ендо*-). Далі проходить окиснення продуктів терморозкладу киснем повітря (400/465-650°C, *екзо*-), що призводить до утворення кінцевих продуктів: RuO_2/Rh_2O_3 , або суміші RuO_2/Rh_2O_3 та $(Na/K)_2CO_3$ (схема 4).

термічного розкладу в діапазоні температур 20-800°C супроводжується появою на кривій ДТА ряду *ендо*- та *екзо*-ефектів, кожен з яких відповідає поетапному відщепленню таких фрагментів: 1)

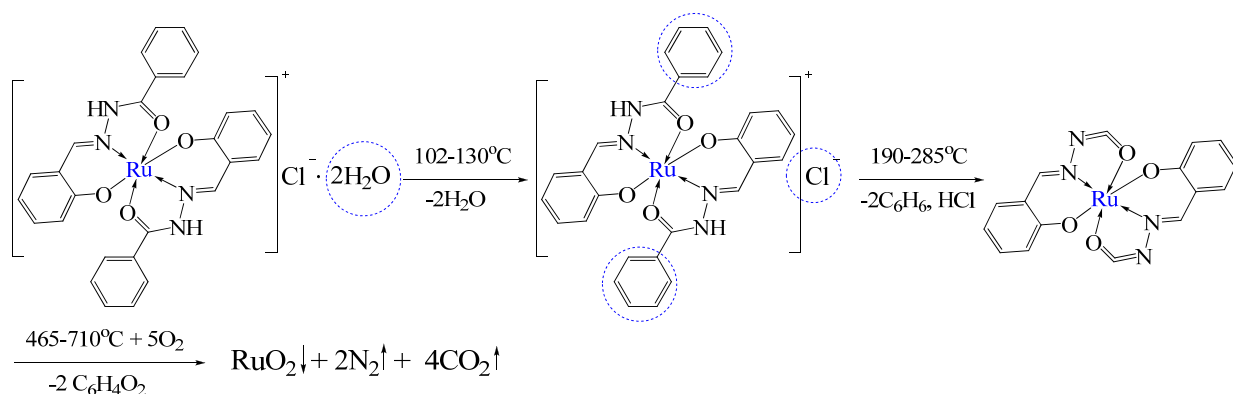
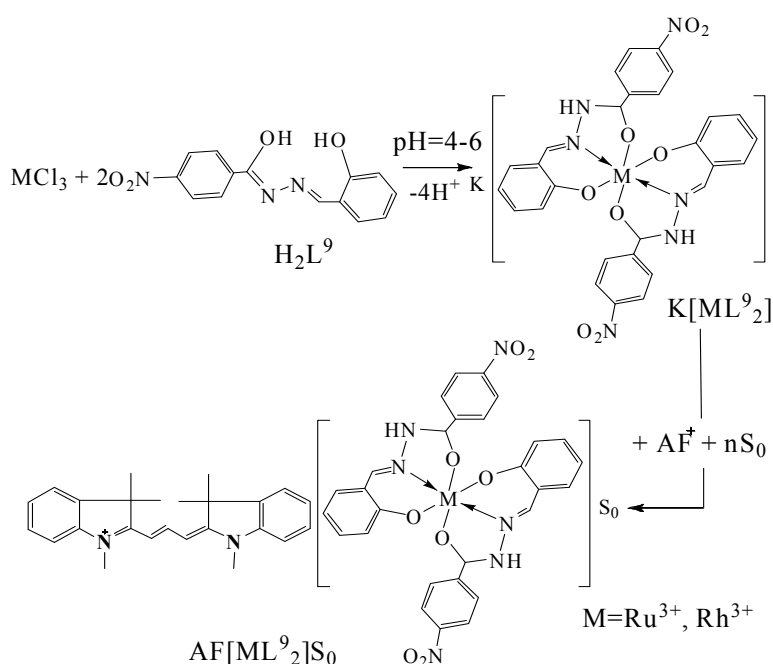


Схема 4 – Схема термічного розкладу комплексу $[\text{Ru}(\text{HL}^1)_2]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (46)

Встановлено, що аніонні $\text{K}[\text{ML}_2]$ або катіонні $[\text{M}(\text{HL})_2]\text{Cl}$ комплекси можуть вступати в реакцію обміну відповідно з основними чи кислотними барвниками, утворюючи іонні асоціати (ІА), здатні екстрагуватися полярними і неполярними органічними розчинниками, що важливо для вдосконалення чи розробки екстракційно-фотометричних методів визначення ПМ. Основні вимоги, які ставляться до аналітичних методів визначення – це чутливість, селективність,



S_0 – екстрагент (бензол, толуол, ксилол, бутилацетат)

Схема 5 – Схема утворення ІА Ru(III) і Rh(III)

H_2L^2 , H_2L^9 , H_2L^{10} . Вибір їх зумовлений хорошою розчинністю як самих гідразидів, так і забарвлених комплексів Ru(III) і Rh(III) на їх основі, можливістю прямого визначення металів при сумісній їх присутності та в присутності ряду супутніх елементів, а також виконанням основного закону світлопоглинання в широкому інтервалі концентрацій досліджуваних елементів.

Аналіз залежності оптичної густини екстрактів ІА від часу нагрівання показав, що Rh(III) утворює ІА повільніше (табл. 2) за Ru(III) на 10-20 хв. При цьому, ширина оптимального інтервалу рН складає від 1.0 (система Ru-L¹⁰-AF) до

утворення КС в достатньо широкому інтервалі рН, досягнення стану насичення та стану рівноваги. Найбільше цим вимогам відповідають реакції утворення ІА на основі аніонних комплексів та астрафлоксину (AF), що проходять за схемою 5.

Катіонний барвник AF є стійким в кислому і лужному середовищі та поглинає при 540 нм (18520 cm^{-1}). В даній області не поглинають ані ліганди, ані іони визначуваних металів, що є оптимальним для вирішення аналітичних задач. Для розробки аналітичного методу визначення ПМ в ролі реагентів використано гідразиди H_2L^1 ,

3.5–4.5 (система Ru-L⁹-AF/Rh-L⁹-AF) (табл. 2). Найбільш оптимальним аналітичним реагентом для визначення та вилучення ІА Ru(III) і Rh(III) виявився гідразид H₂L⁹. Крім того, даний реагент зміщує оптимальний проміжок рН вилучення ІА ПМ в кислу область (рис. 4). Це дає змогу проводити екстракцію досліджуваних металів із кислих

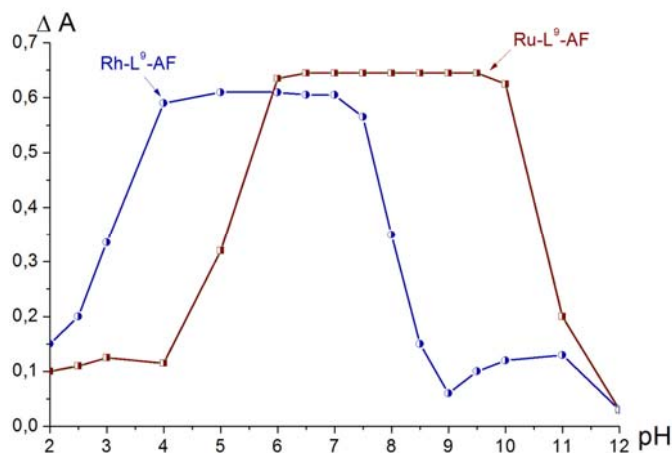


Рисунок 4 – Вплив рН середовища на екстракцію ІА Ru(III) та Rh(III) в системі М-H₂L⁹-AF

фотометричних методів визначення ПМ. Суттєвою перевагою H₂L⁹ як аналітичного реагенту є наявність діапазону рН, при якому ІА Rh(III) вилучається максимально, а Ru(III) мінімально (рис. 4), що дозволяє проводити екстракцію та визначення металів в сумісній їх присутності.

Серед екстрагентів найбільш ефективними виявилися ароматичні вуглеводні та суміш CHCl₃+CCl₄=1:1.5. Екстракційна здатність їх зменшується в ряді CHCl₃:CCl₄ (1:1.5) ≥ толуол > бензол *o,n*-ксилол > етилбензол > ізоамілацетат. В оптимальних умовах комплексоутворення та екстракції визначено основні хіміко-аналітичні характеристики ІА:

Таблиця 3 – Хіміко-аналітичні характеристики ІА Ru(III) та Rh(III)

Гідразон	Ru(III)			
	ε×10 ⁵	Обл. лін. ГГ., мг/см ³	МВ мг/см ³	K _n 10 ⁻⁹ n=5
H ₂ L ⁹	1.92	0.01-8.5	0.0045	0.004
H ₂ L ²	1.35	0.01-5.5	0.0075	0.085
H ₂ L ¹	0.98	0.01-7.3	0.0132	0.278
H ₂ L ¹⁰	0.75	0.01-8.3	0.0225	0.704
Rh(III)				
H ₂ L ⁹	1.77	0.004-5.8	0.0045	0.002
H ₂ L ²	1.65	0.005-7.2	0.0077	0.002
H ₂ L ¹	0.88	0.010-7.9	0.0100	0.015
H ₂ L ¹⁰	0.70	0.010-8.5	0.0138	0.025

Таблиця 2 – Показники оптимальних умов утворення ІА Ru(III) та Rh(III) з гідразидами та AF

Система	τ, хв.	рН _{опт.}
Ru-L ¹ -АФ	20	7.5-10.0
Ru-L ² -АФ	15	7.5-10.0
Ru-L ⁹ -АФ	10	5.5-10.0
Ru-L ¹⁰ -АФ	25	8.0-9.0
Rh-L ¹ -АФ	30	6.0-7.5
Rh-L ² -АФ	35	7.5-9.5
Rh-L ⁹ -АФ	20	4.0-7.5
Rh-L ¹⁰ -АФ	45	8.5-10.0

середовищ, що є важливим для розробки екстракційно-

фотометричних методів визначення ПМ. Суттєвою перевагою H₂L⁹ як аналітичного реагенту є наявність діапазону рН, при якому ІА Rh(III) вилучається максимально, а Ru(III) мінімально (рис. 4), що дозволяє проводити екстракцію та визначення металів в сумісній їх присутності.

Серед екстрагентів найбільш ефективними виявилися ароматичні вуглеводні та суміш CHCl₃+CCl₄=1:1.5. Екстракційна здатність їх зменшується в ряді CHCl₃:CCl₄ (1:1.5) ≥ толуол > бензол *o,n*-ксилол > етилбензол > ізоамілацетат. В оптимальних умовах комплексоутворення та екстракції визначено основні хіміко-аналітичні характеристики ІА: молярний коефіцієнт поглинання (ε), межа визначення елементу по 3S-критерію, інтервал виконання закону Бугера-Ламберта-Бера, константи нестійкості (K_n) (табл. 3). Значення ε комплексів свідчать про високу чутливість реакції, в деяких випадках на порядок більшу, ніж при використанні в екстракції інших відомих органічних реагентів.

На основі відмінності в швидкості та оптимальному проміжку рН утворення ІА розроблено екстракційно-фотометричний метод визначення та розділення Ru(III) і Rh(III) (табл. 4).

Також, в розділі 3 вивчено вплив умов синтезу на тип координації гідразидів H_2L^{10} , H_2L^{13} в комплексах $Cu(II)$ (схеми 6, 7), оскільки різноманіття будови координаційних поліедрів Cu^{2+} (від викривленого октаедра до плоского квадрату) дозволяє використовувати $Cu(II)$ як модельний метал для вивчення

Таблиця 4 – Результати визначення $Ru(III)$ та $Rh(III)$ в електролітах

№	Rh			Ru		
	Знайдено методом АА*, мкг/мл	Знайдено розробленим методом, мкг/мл	S_r	Знайдено методом АА, мкг/мл	Знайдено розробленим методом, мкг/мл	S_r
1	15.75	15.15±0.6	0.032	9.35	9.48±0.8	0.031
2	18.55	18.35±0.2	0.010	5.15	5.00±0.2	0.022
3	20.45	20.15±0.3	0.020	7.95	8.10±0.3	0.019
4	24.35	24.15±0.2	0.015	18.15	18.02±0.5	0.0089

* – АА – метод атомної адсорбції

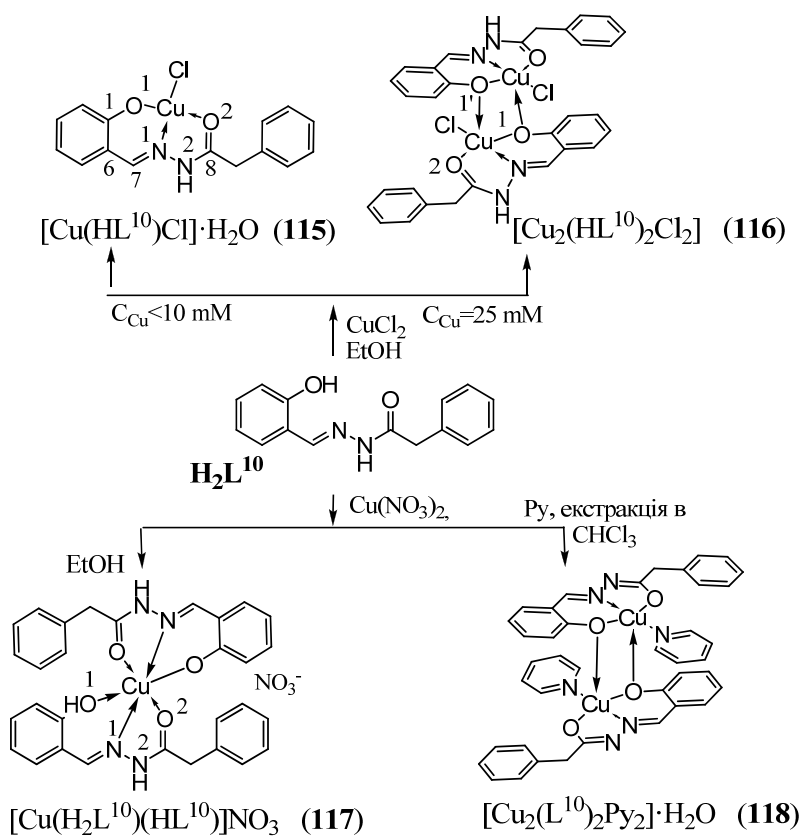


Схема 6 – Синтез комплексів $Cu(II)$ з H_2L^{10}

утворення димерного комплексу **116** з аналогічною координацією ліганду. Димеризація відбувається за участю μ_2-O фенокиської групи, в результаті чого координаційний вузол набуває форми викривленого тетрагонально-пірамідального поліедру зі значенням ступеня тетрагональності $\tau = 0.475$. Міжатомна відстань $Cu-Cu$ становить $3.1084(8) \text{ \AA}$, що свідчить про відсутність зв'язку метал-метал. Довжини зв'язків Cu^1-O^1 ($1.916(2) \text{ \AA}$) та Cu^1-O^1 ($2.200(2) \text{ \AA}$) відрізняються на 0.284 \AA , що свідчить про їх різне розташування в координаційному поліедру. Взаємодія $Cu(NO_3)_2$ з двократним надлишком H_2L^{10} призводить до утворення моноядерного *bis*-лігандного комплексу **117**. Координаційний поліедр $Cu(II)$ має форму викривленого октаедра, витягнутого в

координаційних особливостей гідразидів.

Так, при еквімолярній взаємодії $CuCl_2$ з H_2L^{10} ($C_{Cu} = 10$ ммоль/л) утворюється моноядерний комплекс **115**

молекулярного типу з плоскоквadrатною формою координаційного поліедру та тридентатною O,N,O -координацією молекули гідразону в

монодепротонаній амідформі (схема 6), на що вказують довжини зв'язків C^1-O^1 $1.323(2)$, C^8-O^2 $1.254(2)$, C^8-N^2 $1.324(2)$, C^7-N^1 $1.286(2) \text{ \AA}$. При $C_{Cu} \geq 25$ ммоль/л в середовищі етанолу відбувається

аксіальному напрямку за рахунок сильного впливу ефекту Яна-Теллера для електронної конфігурації d^9 . На відміну від попередніх сполук, в даному комплексі одна молекула гідразиду координована в молекулярній формі без депротонування ОН групи фенокисьного ядра, а друга молекула – у формі моноаніона аналогічно КС **115**, **116**, що призводить до розташування в зовнішній сфері аніону NO_3^- . Така взаємна орієнтація двох молекул гідразону сприяє видовженню зв'язків Cu-O^1 2.320(6), Cu-O^2 2.290(8) та Cu-N^1 2.007(7) Å відповідно на 0.419, 0.404 і 0.08-0.063 Å.

При еквімолярній взаємодії $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ з H_2L^{10} в спиртово-піридиновому середовищі, що сприяє підвищенню рН, відбувається перехід гідразону в імідольну таутомерну форму з утворенням димерної КС **118** (схема 6) за рахунок μ_2 -О фенокисьної групи, в результаті чого реалізується тетрагонально-пірамідальна будова координаційного поліедра з параметром тетрагональності $\tau = 0.074$. На відміну від комплексу **116**, в КС **118** молекули ліганду знаходяться у формі дианіона, що надає їй молекулярного характеру. Перебування гідразону в імідольній таутомерній формі призводить до видовження зв'язку $\text{N}^1\text{-N}^2$ в комплексі на 0.037 Å порівняно з димером **137**. Це зумовлено формуванням в КС **118** спряженої системи зв'язків $\text{C}^8\text{-N}^2\text{-N}^1\text{-C}^7$. Аналогічно КС **116**, в комплексі **118** розміщення $\mu_2\text{-O}^1$ у вершині тетрагональної піраміди зумовлює видовження зв'язку $\text{Cu}-(\mu_2)\text{O}^1$ (2.558(2) Å).

Представляє інтерес дослідження взаємодії іонів Cu^{2+} з полідентатним H_2L^{13} , який крім О,N,O-донорних центрів містить S-метил-бензтіазольний гетероцикл, здатний у відповідних умовах синтезу до координації. Взаємодія еквімолярних концентрацій (10^{-2} М) вихідних компонентів в середовищі піридину при кімнатній температурі призводить до утворення координаційного полімеру **119** (рис. 5).

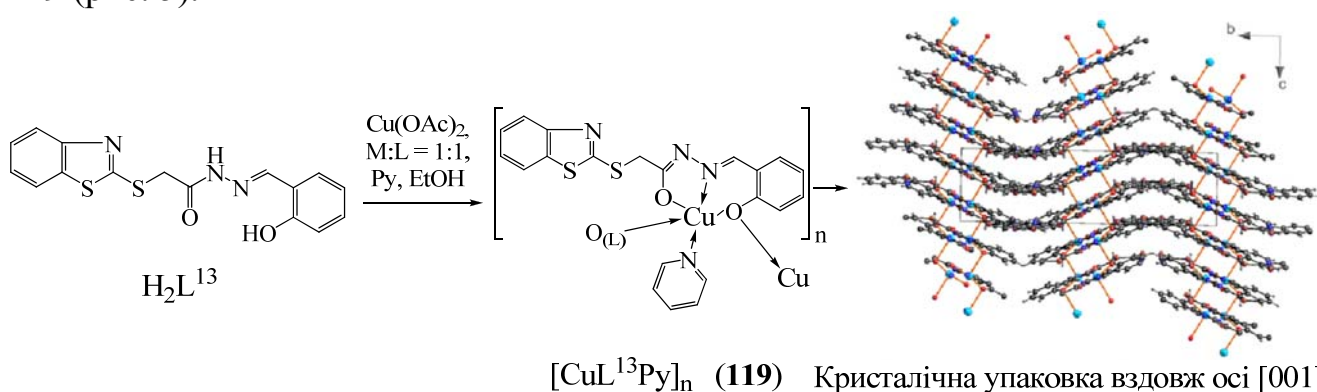


Рисунок 5 – Схема синтезу комплексу $\text{Cu}(\text{II})$ з H_2L^{13} та його кристалічна упаковка

Підвищення концентрації вихідних реагентів сприяло полімеризації іонів Cu^{2+} , а присутність піридину – переходу гідразону в імідольну таутомерну форму. При цьому масивний S-метилбензтіазольний фрагмент залишився не задіяним в координації до центрального іона металу. Молекули ліганду координовані в бідепротонуваних імідольній таутомерній формі аналогічно КС **118**, про що свідчать довжини зв'язків $\text{C}^4\text{-O}^2$ 1.298(3), $\text{C}^4\text{-N}^2$ 1.303(3), $\text{N}^1\text{-N}^2$ 1.405(3) Å та відсутність гідрогену біля N^2 гідрозогрупи. Вакантне координаційне місце в оточенні металу займає молекула піридину з довжиною зв'язку Cu-N^4 1.999(2) Å.

При цьому наявність бензтіазольного ядра сприяє формуванню 1D-полімерного ланцюга за рахунок утворення слабких π — π стекінгових взаємодій між гетероароматичними ядрами (рис. 5). Таким чином, на відміну від іонів Ru^{3+} і Rh^{3+} , за рахунок сильного ефекту Яна-Теллера, іони Cu^{2+} формують комплекси з плоско-квадратною, квадратно-пірамідалною та октаедричною геометрією координаційних поліедрів з відповідним ступенем тетрагональності.

В четвертому розділі досліджено вплив рН та ізомерії функціонально заміщених імінів (HL^{14} , $Z-H_2L^{15}$ і $E-H_2L^{16}$) на спосіб їх координації в комплексах ряду 3d, 4d-металів. Як і похідні гідразиду, саліцилальдімін HL^{14} , в залежності від рН, утворює з перехідними металами комплекси різних типів. Взаємодія $Pd(II)$ з HL^{14} при нагріванні та рН=2.0-2.5 приводить до утворення комплексу **120** з монодентатною координацією ліганду тільки атомом нітрогену гетероциклічного ядра (схема 7). При цьому,

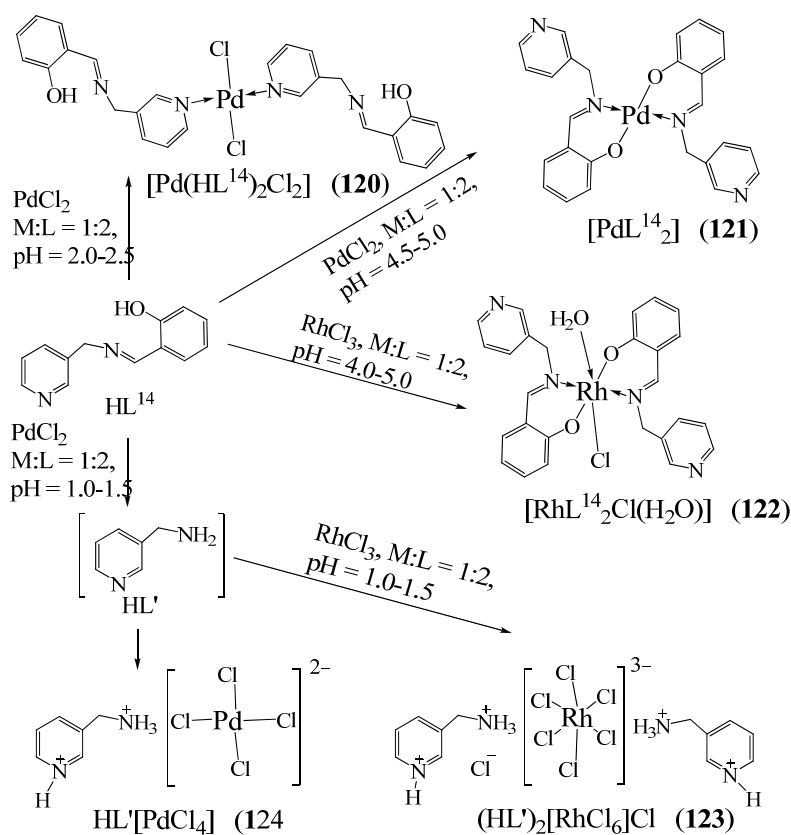


Схема 7 – Синтез КС $Rh(III)$ та $Pd(II)$ з HL^{14}

металоциклу в координаційному вузлі (схема 7).

Особливістю азометинів є їх здатність в сильно кислому середовищі до гідролізу з розкладом на амін і альдегід. Тому взаємодія HL^{14} з $PdCl_2/RhCl_3$ при рН 1-2 без нагрівання протягом декількох діб (8-10) призводить до гідролізу HL^{14} з утворенням піридин-3-іл-метанаміну HL' з подальшим його протонуванням по двом атомам нітрогену. В результаті утворюються іонні асоціати **123**, **124**. Методом РСА встановлено, що загальний позитивний заряд протонованого аміну в даних КС компенсують комплексні аніони $[RhCl_6]^{3-}$ або $[PdCl_4]^{2-}$ (схема 7).

Двоїста кислотно-основна природа амініотіазольного фрагменту в поєднанні з різним його положенням по відношенню до групи $OH-C=N-COOH$ в Z - і E -ізомерних формах сполук H_2L^{15} , $E-H_2L^{16}$ сприяють їх взаємодії з іонами d-металів

ядра (схема 7). При цьому, N,O-донорні атоми азометинової та фенокисьної груп залишаються незадіяними в координації, що може бути зумовлено конкурентною координацією «м'якого» Pd до «м'якого» N_{py} та протіканням реакції в кислому середовищі, при якому депротонування $(OH)_{PhOH}$ ускладнюється.

Прогнозовано, підвищення рН до 4.5-5.0 та нагрівання (80 °C) реакційної суміші протягом 30 хв призводить до утворення сполук **121**, **122** з бідентатною координацією ліганду та реалізацією шестичленного хелатного

як в протонізованому, так і в депротонізованому стані з утворенням комплексів різнотипної будови та властивостей. В середовищі 2н НСІ при співвідношенні М:Л=1:1 виділено комплекси Pd(II) та Cu(II) **125**, **126** з плоскочвдратною будовою координаційного вузла, сформованого атомами нітрогену N,N-

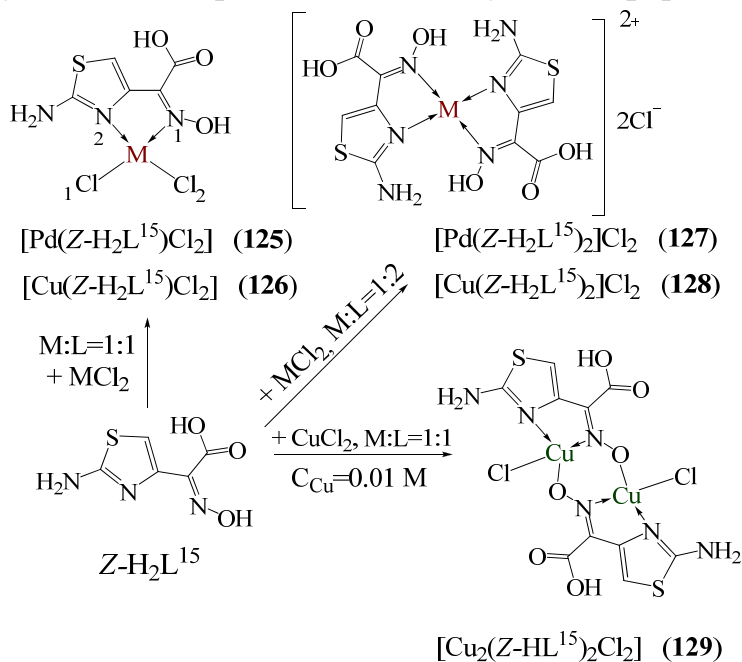


Схема 8 – Синтез КС Pd(II) та Cu(II) з $Z-H_2L^{15}$

той час як зв'язки Pd^1-Cl^1 і Pd^1-Cl^2 є майже рівноцінними ($\Delta = 0.005$ Å). При цьому хлор-аніони приймають участь у формуванні псевдодетероциклів за допомогою внутрішньолігандних водневих зв'язків $O^1-H1O...Cl^2$, $N^3-H(32N)...Cl^1$ і т.п. Для іонів Cu^{2+} важливим фактором, що зумовлює утворення координаційних сполук з плоскочвдратною геометрією поліедру є належність гідроксиімінів $Z-H_2L^{15}$ та $E-H_2L^{16}$ до лігандів сильного поля.

В реакції двократного надлишку $Z-H_2L^{15}$ з солями Cu(II) та Pd(II) отримано комплекси **127**, **128**, в яких плоскочвдратний координаційний вузол атома металу сформовано атомами нітрогену двох молекул ліганду, координованих аналогічно КС **125**, **126**. Вони належать до комплексів катіонного типу, в яких два хлор-аніони розміщені в зовнішній сфері.

Ключовим в спектральних дослідженнях для з'ясування способу координації

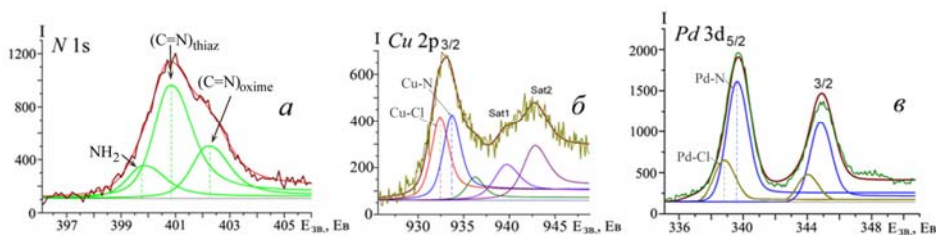


Рисунок 6 – Положення $N1s$, $Cu\ 2p_{3/2}$ та $Pd\ 3d_{5/2}$ ліній в РФС комплексів **125**, **126**

двох ізомерів є положення лінії $N1s$ в спектрі РФС комплексів **125**, **126** (рис. 6 а).

Із трьох значень компонент лінії $N1s$, які відповідають трьом

нееквівалентним атомам нітрогену функціональних груп NH_2 , $C=N_{thiazole}$ і $C=N_{imine}$, найбільшого збільшення $E_{зв}$ зазнають компоненти саме $C=N_{imine}$ та $C=N_{thiazole}$ на 0.77 та 0.30 еВ,

атомам нітрогену функціональних груп NH_2 , $C=N_{thiazole}$ і $C=N_{imine}$, найбільшого збільшення $E_{зв}$ зазнають компоненти саме $C=N_{imine}$ та $C=N_{thiazole}$ на 0.77 та 0.30 еВ,

в той час як компонента групи NH_2 збільшена лише на 0.06 eВ. Це свідчить про N_2N -координацію $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ атомами нітрогену саме іміногрупи та тіазольного кільця. Двовалентний стан іонів купруму та паладію характеризує значення $E_{\text{зв}}$ $\text{Cu } 2p_{3/2}$ ($E_{\text{зв.}}=932.5$ eВ) та $\text{Pd } 3d_{5/2}$ ($E_{\text{зв.}}=339.7$ eВ) (рис. 6 б, в). Дві компоненти відповідають зв'язкам M-Cl і M-N . Крім того, на координацію амінотіазольного

Таблиця 5 – Спектри ЯМР ^1H $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ та КС **125**, **127**

Сполука	δ , м.ч.
$Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$	~ 12.43 ш. с. ($\text{OH} + \text{COOH}$); 7.30 ш. с. ($2\text{H}, \text{NH}_2$); 6.84 с ($1\text{H}, \text{CH}_{\text{thiazole}}$).
$[\text{Pd}(Z\text{-H}_2\text{L}^{15})\text{Cl}_2]$ (125)	9.28 ш. м ($2\text{H}, \text{OH}, \text{COOH}$); 8.64 ш. с ($2\text{H}, \text{NH}_2$); 7.36 с ($1\text{H}, \text{CH}_{\text{thiazole}}$).
$[\text{Pd}(Z\text{-H}_2\text{L}^{15})_2]\text{Cl}_2$ (127)	9.26 ш. с ($2\text{H}, \text{OH}, \text{COOH}$); 8.62 ш. с ($2\text{H}, \text{NH}_2$); 7.33 с ($1\text{H}, \text{CH}_{\text{thiazole}}$).

кільця вказують дані спектрів ЯМР ^1H комплексів Pd(II) **125**, **127**, в яких сигнали протонів CH гетероциклу зазнають суттєвого зміщення в слабке поле на $+0.52/0.49$ м.ч., (табл.

5). Водночас з цим, широкі синглети протонів C=N-OH та COOH груп зазнають зсуву в сильне поле на $\Delta\delta=-(3.15/3.17)$ м.ч., що пов'язано з координацією $\text{N}_{\text{C=N-OH}}$ до Pd^{2+} та формуванням внутрішньолігандних водневих зв'язків.

Як і в реакції Cu(II) з гідразидами, утворення біядерного комплексу **129** зумовлене збільшенням концентрації вихідних реагентів до ≥ 0.01 М. В даній КС $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ координований аналогічно КС **126**, **128**, а зв'язок N-O депротонованої гідроксиіміногрупи є містковим, що зв'язує два атоми металу з формуванням шестичленного металоциклу. Аніони хлору займають четверту позицію в плоскоквадратному координаційному поліедри.

Незважаючи на те, що будова координаційних вузлів в КС купруму **126**, **128**, **129** залишається плоскоквадратною, все ж вони відрізняються координаційним оточенням гетероатоммами ($2\text{N}2\text{ClCu}$, 4NCu , 2NOClCu), що позначається на положенні смуг поглинання (СП) $d-d$ переходів (14300 , 16342 та 19273 cm^{-1}) в ЕСП водних розчинів даних сполук. А в біядерному КС **129** присутня ще і плечеподібна СП при 21300 cm^{-1} , зумовлена переносом заряду $\text{Cu}\leftarrow\text{O}$. СП $d-d$ переходів в іонах Pd^{2+} проявляються в діапазоні $24300\text{-}24500$ cm^{-1} . При цьому, в ЕСП КС **125-129** присутні додаткові СП в діапазоні $28800\text{-}308000$ cm^{-1} , зумовлені ППЗЛМ (переходами з переносом заряду з ліганда на метал). Все це свідчить про збереження геометрії координаційного поліедру комплексів при їх розчиненні.

Ключовим в ІЧ-спектрах біядерної КС **129** є гіпсохромне зміщення СП $\nu(\text{N-O})$ на $+91$ cm^{-1} , що зумовлено видовженням зв'язку внаслідок місткової координації окимної групи.

На основі $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ отримано комплекси **130-137** (схема 9). Встановлено, що, на відміну від Z -ізомерної форми, в даних КС реалізується N,O -бідентатно-хелатна координація $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ атомами кисню депротонованої $-\text{COOH}$ та нітрогену C=N-OH . Дані РСА свідчать про ізоструктурний склад КС **130**, **131**, в яких іони металів утворюють октаедричний координаційний вузол, у вершинах якого розташовані атомами нітрогену та кисню молекул $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$, координованої води і аніонів SO_4^{2-} . При цьому тіазольне кільце є протонованим, яке, разом з SO_4^{2-} , бере участь у формуванні відповідних псевдогетероциклів за рахунок утворення водневих зв'язків (рис. 7).

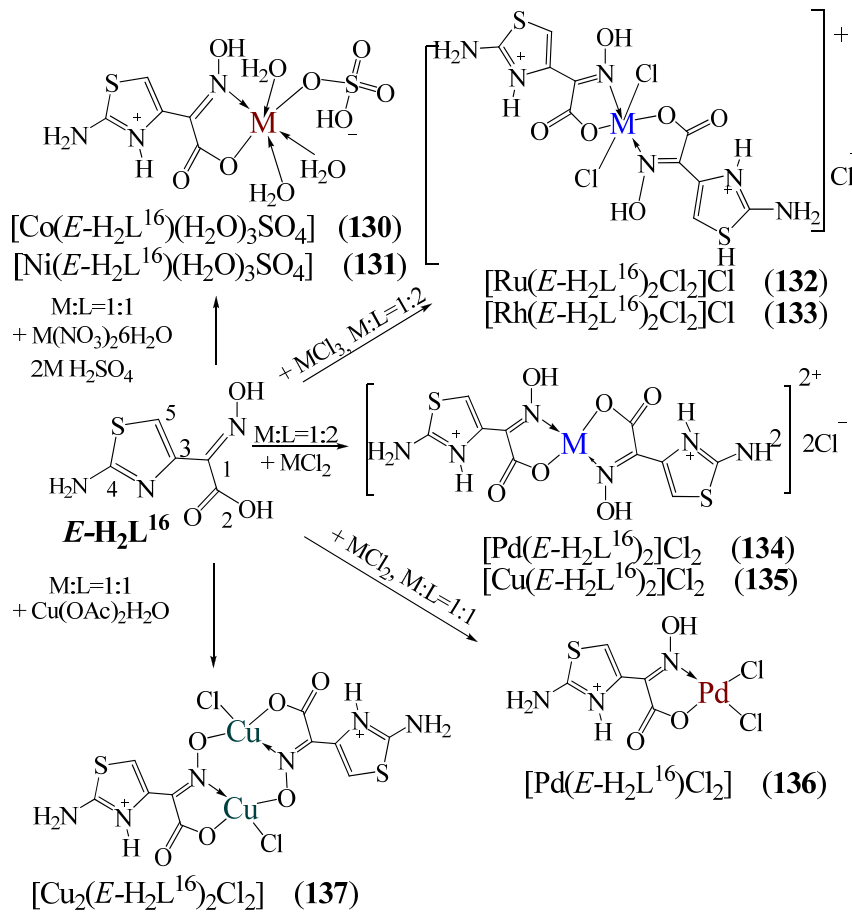


Схема 9 – Синтез комплексів **130-137** на основі $E-H_2L^{16}$

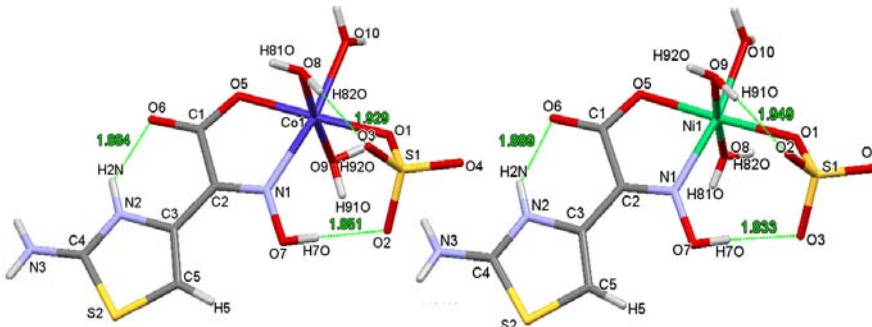


Рисунок 7 – Структура комплексів **130, 131**

При еквімолярній взаємодії $E-H_2L^{16}$ з $PdCl_2$ утворюється комплекс **136** молекулярного типу з двома внутрішньосферними аніонами хлору. На відміну від КС **125, 127** (рис. 8а), в спектрах ЯМР 1H комплексів **134, 136**, сигнали протонів NH_2 і $CH_{thiazole}$ зазнають незначного слабкого зсуву на $\Delta\delta = +(0.23/0.12)$ та $+(0.01/0.11)$ м.ч., що вказує на відсутність в координації до іона металу амінотіазольного кільця. Крім того, в ЯМР 1H сполук **134, 136** присутній додатковий розширений синглет при 8.17/8.25 м.ч., який відповідає NH^+ _{thiazole} (рис. 8б). Разом з тим, значного зсуву в сильне поле на 3.66 м.ч. зазнають сигнали протонів (C=N-OH), що обумовлено формуванням зв'язку гідроксиіміногрупи з центральним іоном металу.

При взаємодії хлоридів металів з $E-H_2L^{16}$ у співвідношенні M:L 1:2 отримано КС **132-135**, з октаедричною (для Ru^{3+} і Rh^{3+}) та плоскоквадратною (для Pd^{2+} і Cu^{2+}) будовою координаційного вузла і аналогічною N,O-координацією ліганду. Розташування Cl^- у зовнішній сфері КС **132-135** надає їм катіонного характеру та сприяє розчиненню у воді.

ІЧ-спектри даних КС є ідентичними, за винятком наявності в спектрі КС **132, 133** та **136** СП $\nu(M-Cl)$. При цьому, СП $\nu(C=O)$ та $\nu(C=N)_{imine}$ зазнають низькочастотного зсуву на $-10/5/5/9/10/7$ і $-25/27/20/25/23$ cm^{-1} , в той час як $(N-O)_{oxime}$ – високочастотного на $+50/54/54/50/50$ cm^{-1} . В довгохвильовому діапазоні присутні СП зв'язків M-Cl, M-N і M-O при 315/310, 404/410, 530/515 cm^{-1} відповідно.

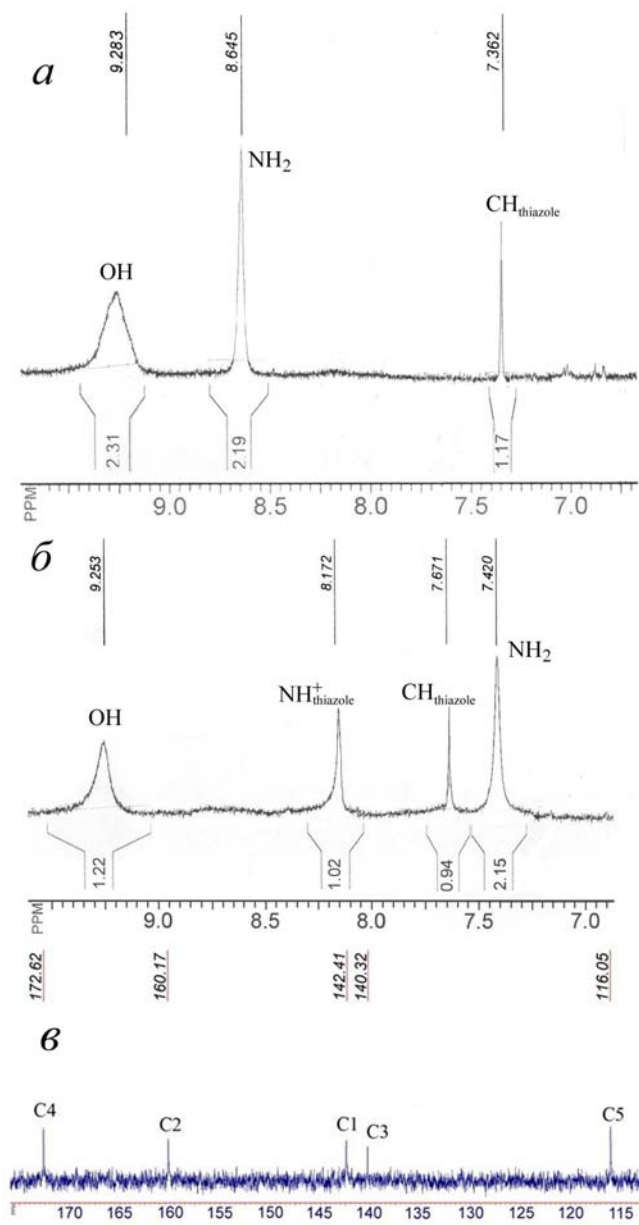


Рисунок 8 – ЯМР ^1H комплексів **125** (а)
134 (б) та ЯМР ^{13}C КС **134** (в)

СП при 21100 cm^{-1} , зумовлена переносом заряду $\text{Cu} \leftarrow \text{O}$. Таким чином, за сукупністю спектральних методів ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C , ЕСП, РФС можна з великою достовірністю визначити спосіб координації $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ та $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$.

В п'ятому розділі досліджено будову та спектральні характеристики низки координаційних сполук ряду 3d, 4d-металів з модифікованими карботіоамідами $\text{HL}^{17}\text{-H}_2\text{L}^{23}$, досліджено вплив дентатності, таутомерних форм лігандів, природи металу та умов синтезу на стереобудову різнотипних комплексів. Встановлено особливості координації та внутрішньолігандне перегрупування H_2L^{23} в умовах синтезу КС.

Вивчення реакцій комплексоутворення за участю HL^{17} (схема 10) показало, що, незважаючи на присутність в молекулі цього ліганду п'яти донорних центрів, стеричне розташування їх зумовлює тільки бідентатну координацію даного карботіоаміду до іонів Rh(III) та Pd(II) атомом нітрогену піридинового ядра та

В спектрах ЯМР ^{13}C КС **134**, **136** значного зсуву відносно E -ізомерної форми H_2L^{16} зазнають сигнали атомів C^4 в слабе поле на $+5.8/3.94$ м.ч. та C^2 в сильне поле на $-4.68/-4.36$ м.ч., що викликано координацією COOH групи і протонуванням $\text{NH}_{\text{thiazole}}$ (рис. 8в).

Як і при синтезі КС **129**, підвищення концентрації вихідних компонентів зумовлює утворення біядерної КС **137** з $\mu_2(\text{N-O})_{\text{oxime}}$ між двома атомами купруму подібно КС **129**.

Спільним в ІЧ-спектрі всіх КС на основі $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ є наявність СП $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$ в діапазоні $2700\text{-}2714\text{ cm}^{-1}$. Відмінним є відсутність в спектрі КС **137** СП $\nu(\text{OH})$ внаслідок утворення зв'язку Cu-O . Як і в КС **129**, найбільшого високочастотного зсуву зазнають СП $\nu(\text{N-O})_{\text{oxime}}$ на 91 cm^{-1} , що зумовлено видовженням даного зв'язку при містковій координації до Cu^{2+} .

В ЕСП водних розчинів комплексів **130–137**, які суттєво відрізняються координаційним оточенням та природою центрального іона металу, смуги поглинання d-d переходів Cu^{2+} спостерігаються в діапазоні частот $15450\text{-}25350\text{ cm}^{-1}$, а в біядерному комплексі **137** (аналогічно до КС **129**) присутня ще і плечеподібна

сульфуру карботіоамідного фрагменту. При цьому зміна рН від 2 до 4 не впливає на перехід реагенту в тіольну форму, внаслідок чого **HL**¹⁷ координується до іонів металу в тіонній таутомерній формі з реалізацією шестичленних металоциклів (КС

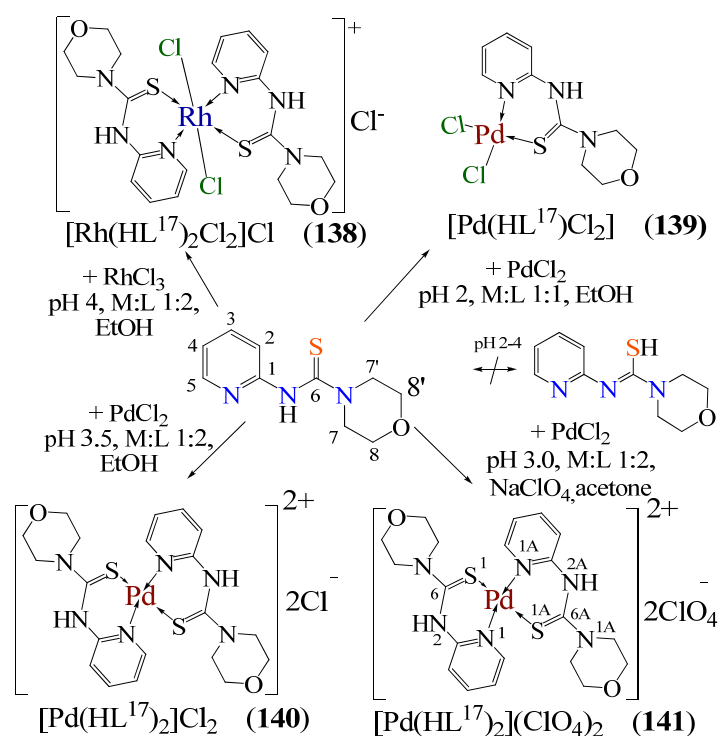


Схема 10 – Синтез комплексів Rh(III) та Pd(II) **162-165** на основі **HL**¹⁷

аніонами хлору, розміщених аксіально (КС **138**) або в *цис*-положенні (КС **139**). При цьому стабільність тіонної форми **HL**¹⁷ в наведених умовах синтезу сприяє отриманню комплексних сполук прогнозованої будови переважно катіонного типу (КС **138, 140, 141**).

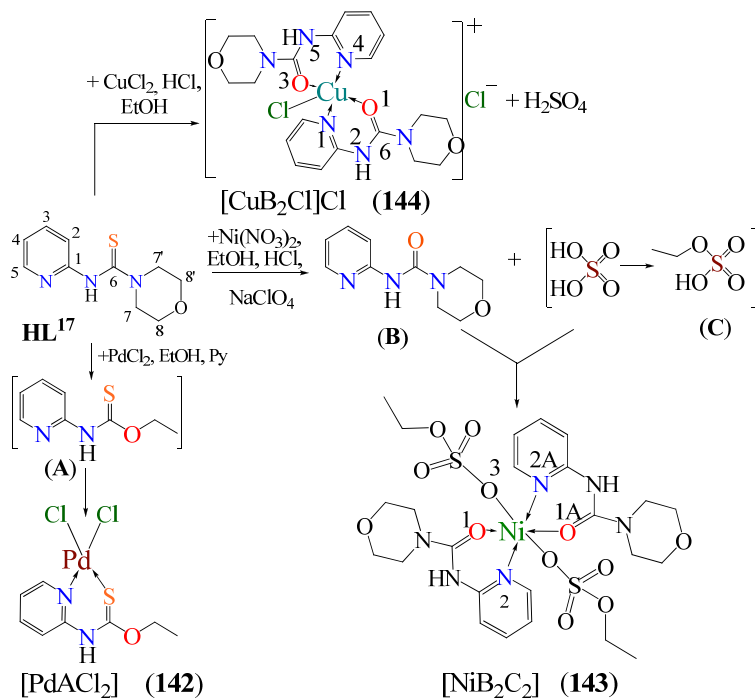


Схема 11 – Синтез комплексів Pd(II), Ni(II) та Cu(II) **163-165** на основі **HL**¹⁷

138-141). Хелатні металоцикли в КС **141** утворюють конформацію «сходінка» з параметрами кутів Pd^I-S^I-C⁶ / Pd^I-S^{1A}-C^{6A} (92.98(10)°), Pd^I-N^I-C¹ / Pd^I-N^{1A}-C^{1A} (123.13(18)°). Слід відмітити приблизно однакове значення довжин зв'язків Pd^I-S^I, Pd^I-S^{1A} та Pd^I-N^I, Pd^I-N^{1A}, що є характерним для шестичленних металоциклів з *транс*-координацією лігандів. Іони Rh(III) та Pd(II) в досліджуваних комплексах формують координаційні вузли псевдооктаедричної (КС **138**) та плоско-квадратної форми (КС **139-141**).

Внутрішня координаційна сфера іонів металу в комплексах **138, 139** доповнена

При зміні рН синтезу комплексів виявилось, що **HL**¹⁷ схильний до перетворень, які призводять до виділення побічних продуктів реакції. Так, в середовищі сильної основи (Py) даний карботіоамід піддається етанолізу з утворенням 2-

(етокситіоксометил)амінопіридину (A) (схема 11), який в умовах M:L=1:1 координується до центрального атому (ц.а.) бідентатно з утворенням КС **142**. Навпаки, в сильно кислому середовищі при взаємодії Ni(NO₃)₂ з **HL**¹⁷ під дією соляної кислоти і перхлорату натрію,

який додається для висолювання комплексу, протікають процеси гідролізу та окиснення тіосечовини **HL**¹⁷, що призводить до утворення сечовини **B** і сульфатної кислоти. Остання в середовищі EtOH утворює моноетанолсульфат **C**, який в подальшому координується до центрального атома. В результаті утворюється змішанолігандний комплекс Ni(II) **143** з координацією до іона металу двох продуктів реакції: N-(піридин-2-іл)морфолин-4-карбоксаміду **B** (в екваторіальному положенні) і моноетанлсульфату **C** (в аксіальному положенні). Довжини зв'язків Ni-O¹ та Ni-N² мають очікувані значення (1.9580(13) і 2.0016(16) Å), в той час як довжина зв'язку Ni-O³ є сильно збільшеною (2.3805(15) Å), що пов'язано з ефектом Яна Тейлора.

Взаємодія **HL**¹⁷ з CuCl₂ при M:L=1:2 призводить до утворення майже безбарвного розчину (що дозволяє припустити процес початкового відновлення Cu²⁺ до Cu⁺ лігандом), з якого при стоянні на повітрі (і зворотного окиснення Cu⁺ в Cu²⁺) починають повільно виділятися кристали комплексу **144** з координацією двох молекул карбоксаміду **B**. Це дає можливість припустити каталітичний вплив іона металу на процес окиснення **HL**¹⁷. Іон Cu²⁺ формує тетрагонально-пірамідальний координаційний вузол CuO₂N₂Cl, хоча за величиною ступеня тригональності τ (0.543°) його будова відповідає деформованій тригональній біпіраміді. Лише аналіз довжин зв'язків Cu-O³ 2.097(7) Å та Cu-O¹ 1.982(7) Å показує, що дана структура більше тяжіє до сильно викривленої тетрагонально-пірамідальної будови координаційного вузла з розташуванням O³ в аксіальному положенні. Значення довжин зв'язків C⁶-O¹ 1.252(11), C⁶-N² 1.366(12) та C¹⁶-O³ 1.246(12), C¹⁶-N⁵ 1.377(13) Å вказують на координацію двох молекул карбоксаміду в кето-формі (схема 11). Утворення комплексів **142–144** (на відміну від **138–141**) не є прогнозованим, хоч і проходження таких побічних реакцій можна передбачити.

У середовищі етанолу або хлороформу карботіоамід **HL**¹⁷ переходить в

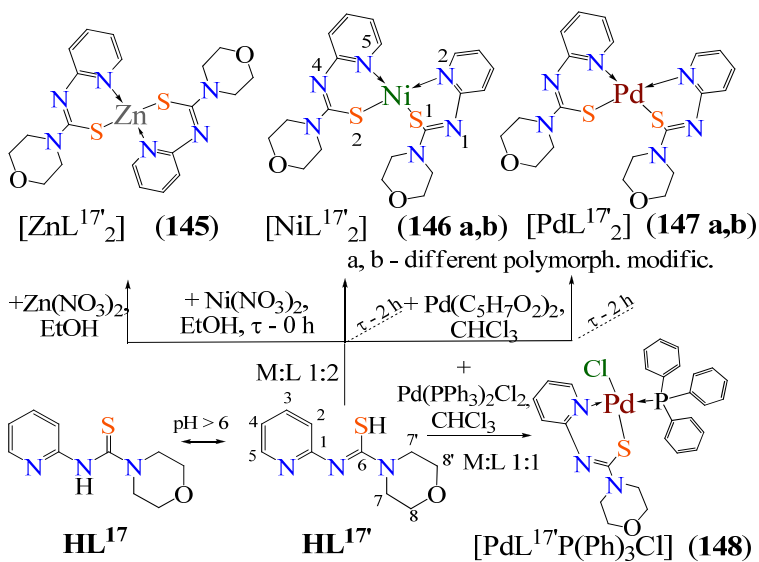


Схема 12 – Синтез комплексів Zn(II), Ni(II) та Pd(II) **169–172** на основі тільної таутомерної форми карботіоаміду **HL**¹⁷

координації, що зумовлено різною формою поліедру. При порівнянні

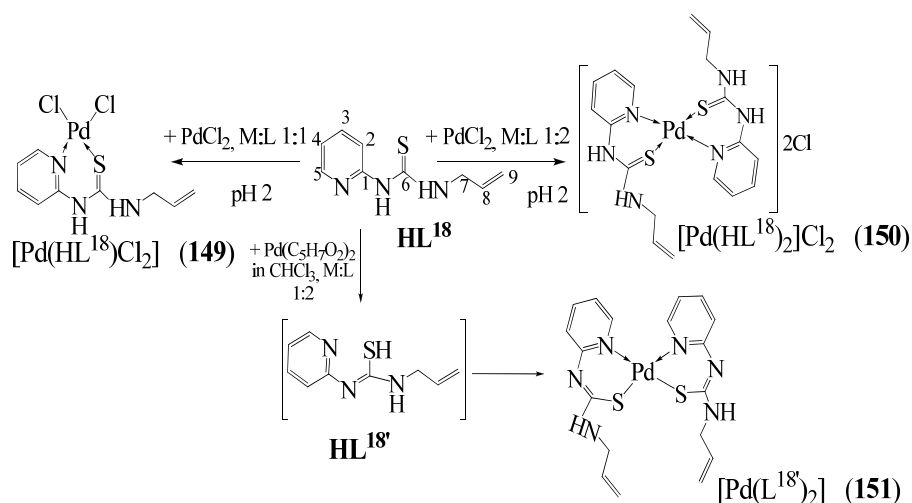
тільну таутомерну форму (**HL**^{17'}), що сприяє утворенню комплексів складу [ML^{17'}₂] (схема 12) прогнозованої будови з бідентатно хелатною координацією двох молекул ліганду в монодепротонованій формі та реалізацією шестичленних металоциклів. В комплексі Zn(II) з тетраедричною формою координаційного вузла (КВ) молекули ліганду розташовані в *транс*-координації до іона металу, а в комплексах Ni(II) і Pd(II) (**146**, **147**) з плоскочватратною формою КВ вони знаходяться в *цис*-

біслігандних комплексів Pd(II) **140**, **141** та **147** з однаковою плоскочвдратною структурою КВ слід зазначити також різну їх стереобудову, що пов'язано з відмінністю координованих таутомерних форм **HL**¹⁷. Згідно даних РСА, комплекс **146**, в залежності від умов синтезу, кристалізується в двох поліморфних модифікаціях: триклінній (**146a**) і моноклінній (**146b**) сингоніях, які відрізняються виключно характером міжмолекулярних взаємодій, що пов'язано з різницею в швидкості реакції комплексоутворення, зумовленою різною температурою синтезу. Координація ліганду до ц.а. в обох модифікаціях є однаковою. При цьому поліморфні модифікації мають різну розчинність у воді (КС **146b** розчинний у воді, **146a** – тільки в етанолі при нагріванні). На тіольну форму координованих молекул лігандів вказують довжини зв'язків C¹-S¹ (1.750(4), 1.766(4) Å), C¹¹-S² (1.751(4), 1.743(3)Å), які в комплексах **146a** і **146b** є видовженими на 0.0648 та 0.0808 Å порівняно з **HL**¹⁷, та на 0.019 Å порівняно з КС **141** (з *транс*-координацією молекул **HL**¹⁷ в тіонній формі). При цьому *цис*-конформація координованих молекул ліганду в тіольній формі сприяє різним значенням довжин зв'язків Ni-S¹, Ni-S² (Δd= 0.013, 0.0377 Å для **146a,b**) та Ni-N², Ni-N⁵ (Δd= 0.015, 0.012 Å для **146a,b**), що відрізняє КС **146a,b** від КС **141**.

Зміна умов кристалізації призвела також і до утворення двох продуктів [PdL^{17'}₂] (**147a,b**). Однак, на відміну від попередніх комплексів, сполуки **147a,b** відрізняються лише наявністю сольватованої молекули хлороформу в кристалічній структурі **147a**.

Взаємодія [Pd(PPh₃)₂Cl₂] з **HL**¹⁷ в хлороформі призводить до утворення змішанолігандного комплексу **148** з аналогічною до КС **147** координацією карботіоаміду. Плоскочвдратний координаційний вузол Pd(II) доповнює аніон хлору в *транс*-положенні до «м'якого» сульфуру імідотіольної групи **HL**¹⁷ та молекула PPh₃ в *транс*-положенні до атому N піридинового кільця.

Взаємодія PdCl₂ з тіосечовиною **HL**¹⁸ при M:L=1:1, 1:2 в кислому середовищі (рН 2) призводить до утворення КС **149**, **150** (схема 13) з очікуваною N,S-координацією тіонної таутомерної форми ліганду та реалізацією шестичленного хелатного металоциклу аналогічно комплексам **138–141** (схема 10). Проведення реакції **HL**¹⁸ з Pd(II) в середовищі CHCl₃ сприяє прогнозованому



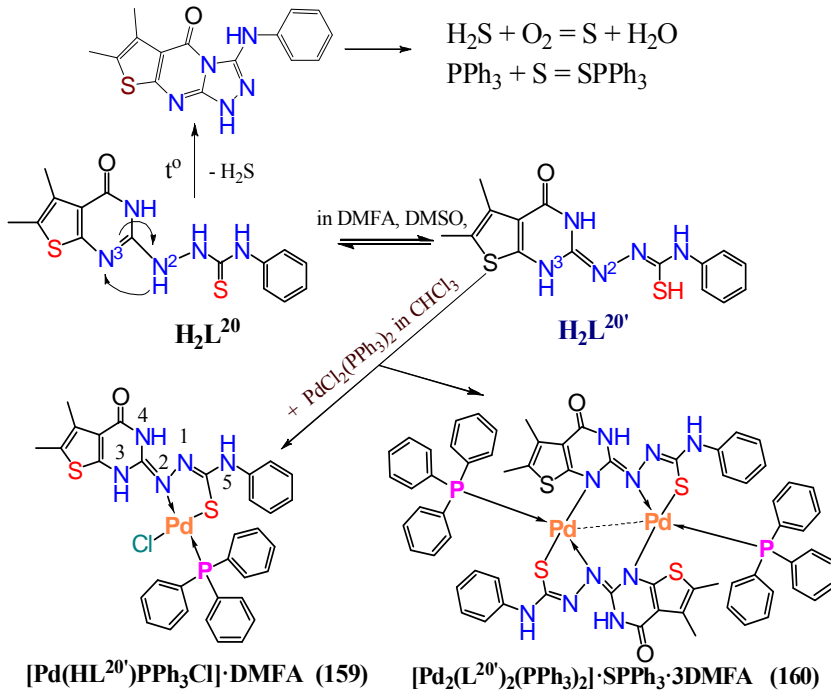
переходу тіосечовини в тіольну таутомерну форму **HL**^{18'} з подальшим депротонуванням SH та формуванням біслігандного комплексу **151**.

Аналогічно комплексам **146**, **147**, тіольна таутомерна форма **HL**¹⁸ сприяє його *цис*-положенню в координаційному вузлі

Схема 13 – Синтез комплексів Pd(II) на основі тіосечовини **HL**¹⁸

КС **151**. З цього випливає, що в біслігандних комплексах з плоскочвдратною формою КВ та N,S-хелатною координацією лігандів, тіольна форма зумовлює *транс*-, а тіольна – *цис*-координацію тіосечовин HL¹⁷ і HL¹⁸.

Вивчення взаємодії Pd(II) з полідентатним H₂L²⁰, який містить тієнопіримідиновий гетероцикл, показало, що в розчині ДМФА H₂L²⁰



прогнозовано переходить в тіольну таутомерну форму з міграцією подвійного зв'язку поза тієнопіримідиновий цикл та переносом протону з N² на N³ (схема 14). В результаті утворюється мономерний комплекс **159** з N,S-бідентатною координацією карботіоамідного угруповання та формуванням 5-членного металоциклу. КС **159** отримано в двох поліморфних

Схема 14 – Схема синтезу КС Pd(II) з H₂L²⁰ та утворення SPPh₃

модифікаціях: моноклінній та більш стабільній

триклінній, у яку з часом переходить моноклінна. При довготривалій кристалізації **159** з доступом повітря відбувається часткове окиснення PPh₃ та ліганду киснем повітря з утворенням побічного продукту SPPh₃ (схема 14). В результаті відбувається формування біядерного КС **160** із співкристалізованими молекулами розчинника та SPPh₃. Останній утворюється за рахунок внутрішньомолекулярної конденсації H₂L²⁰ з утворенням триазольного гетероциклу і елімінацією H₂S. Аеробні умови реакції призвели до окиснення H₂S киснем повітря з утворенням елементної S, яка в реакції з PPh₃ утворює SPPh₃. Димер **160** утворюється у вигляді домішки, яка складає лише ~5% від маси основного продукту, однак надійне виділення його в індивідуальному стані забезпечує відповідний час, необхідний для його утворення, який є значно тривалішим за утворення КС **159**.

Тіон-тіольна таутомерія полідентатного карботіоаміду H₂L²² впливає не тільки на його основність як кислоти, але і на формування відповідної геометрії КВ іонів 3d-елементів. Так, у водно-спиртово-ацетоновій суміші співіснують тіольна і тіонна форма ліганду, що призводить до утворення КС **166** з одночасною координацією двох таутомерних форм (схема 15). Тіольна форма карботіоаміду координувана тридентатно та зумовлює формування іонами Ni²⁺ плоскочвдратного КВ, а тіонна – монодентатно тільки атомом сульфуру карботіоамідного фрагменту. Очікувано, в подібних умовах синтезу отримано ізоморфний комплекс Pd(II) **167** з аналогічною координацією двох молекул H₂L²².

Кристали даного комплексу виділено в двох поліморфних модифікаціях

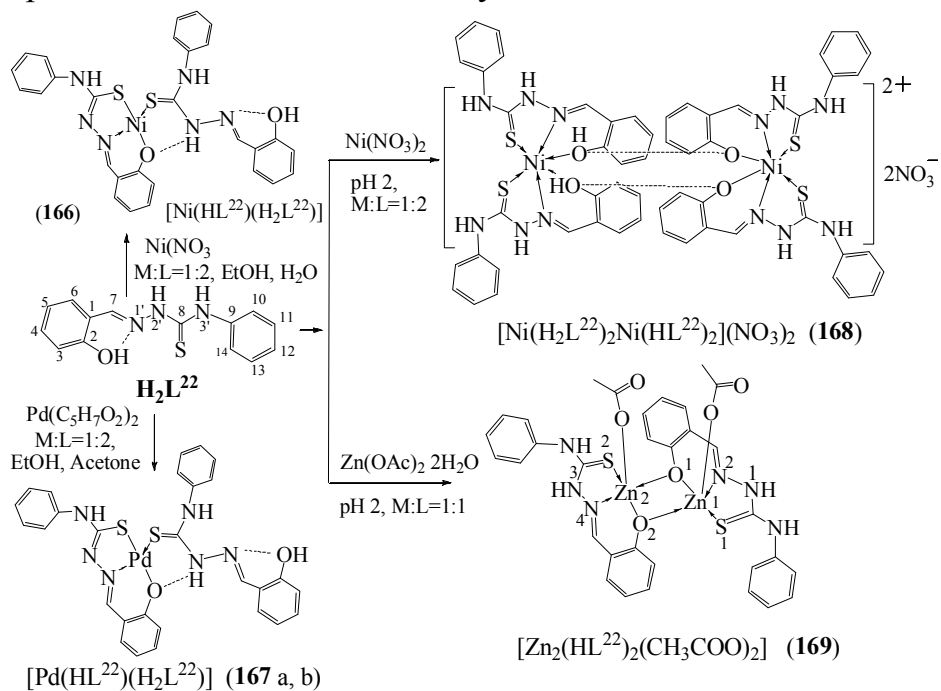


Схема 15 – Синтез комплексів Ni(II), Pd(II) а Zn(II) на основі H_2L^{22}

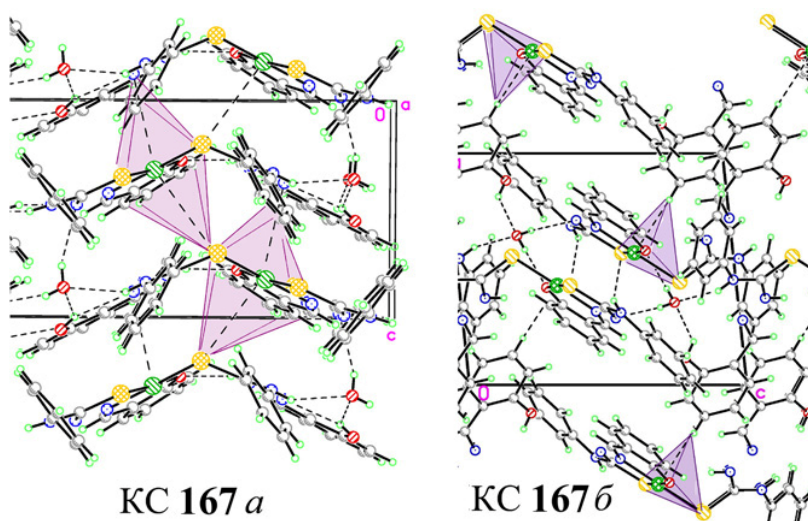


Рисунок 10 – Фрагмент молекулярної упаковки поліморфних КС 167а, б

тільки при нагріванні.

В кислому середовищі, в якому домінує тійна форма H_2L^{22} , прогнозовано утворюється димерний біс-комплекс нікелю **168** з октаедричною формою поліедру, кристалографічна комірка якого містить дві молекули КС, зв'язані водневими зв'язками $\text{O}^2\text{-H}^2\text{O}\dots\text{O}^3$ та $\text{O}^4\text{-H}^4\text{O}\dots\text{O}^1$, що формують 8-членний макроцикл (схема 15).

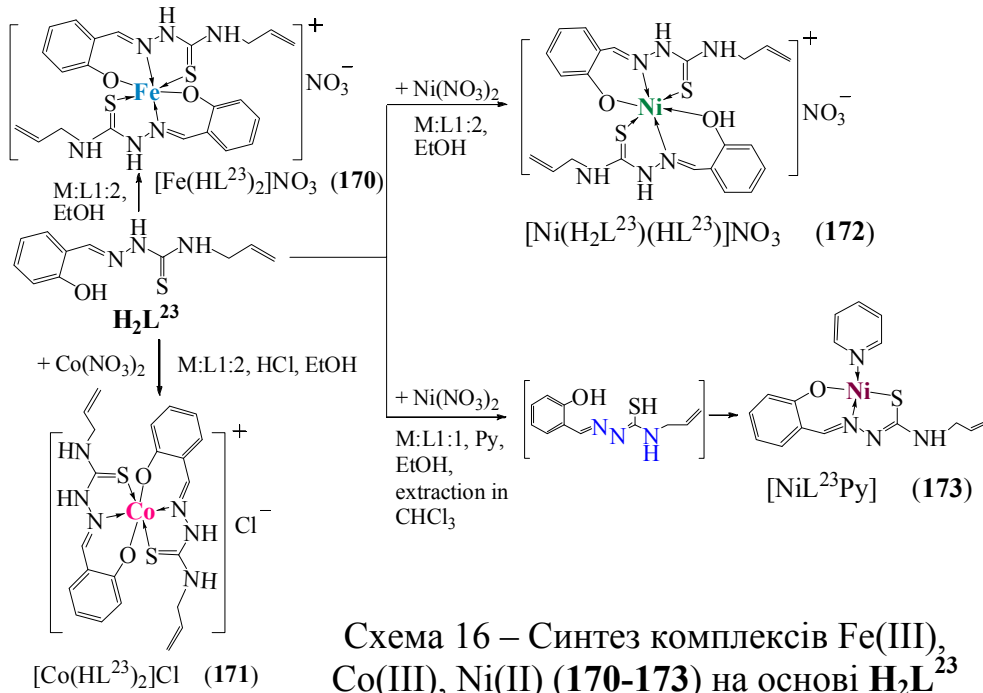
З іонами цинку при M:L=1:1 утворюється біядерний змішанолігандний комплекс **169** з квадратно-пірамідалною формою КВ (схема 15), остов якого складають атоми OONS тійних таутомерних форм H_2L^{22} , а вершину – ацетат-аніони. Відстань між іонами Zn^1 і Zn^2 становить 3.174(2) Å. Двогранний кут між площинами остова $\text{O}^1/\text{O}^2/\text{N}^2/\text{S}^1$ та $\text{O}^1/\text{O}^2/\text{N}^4/\text{S}^2$ становить 43.28(14)°. Зв'язки $\text{C}^1\text{-S}^1$ і

моноклінної та триклінної сингонії (рис. 10). У структурі моноклінної модифікації КС **167a** спостерігаються слабкі міжмолекулярні взаємодії Pd...S (3.625(1) Å), Pd...N (3.459(3) Å) вздовж осі 001, які добувають координаційний поліедр паладію до сильно витягнутого октаедра з реалізацією «4+2» координації.

У структурі триклінної модифікації КС **167b** спостерігається слабка взаємодія іона Pd^{2+} з H_{Ar} сусідньої молекули (Pd...N 2.930(4) Å) з реалізацією «4+1» координації та формуванням деформованої квадратної піраміди (рис. 10). При цьому геометричні параметри поліморфних КС **167a, б** є схожими, але їх розчинність є різною. Комплекси **167b** розчинні у воді, в той час як КС **167a** розчиняється в спирті

C^5-S^2 є видовженими, що свідчить про делокалізацію електронної густини між $C-S$ і $C-N$ карботіоамідного фрагменту. Утворення такого роду комплексів є характерним для лігандів, які містять «жорсткий» донорний центр.

Особливістю карботіоаміду H_2L^{23} є наявність алільного фрагменту, який, в залежності від умов синтезу, може піддаватися різного роду хімічним перетворенням. Встановлено, що рН впливає не тільки на таутомерію, але і на здатність даного тіосемикарбазону до циклізації. Взаємодія $Fe(NO_3)_3$ та $Co(NO_3)_2$ з H_2L^{23} призводить до утворення



до утворення ізоструктурних комплексів **170**, **171** катіонного типу з очікуваною октаедричною геометрією поліедру та тридентатною O,N,S-координацією молекул H_2L^{23} в монодепротонуваних тійонній таутомерній формі (схема 16).

Особливістю утворення КС **171** є окиснення Co^{2+} до Co^{3+} киснем повітря в аеробних умовах синтезу завдяки сильним σ -донорним властивостям ліганду H_2L^{23} , що стабілізує високі ступені окиснення металів. Взаємодія $Ni(NO_3)_3$ з H_2L^{23} в EtOH призводить до утворення КС **172** з закономірною октаедричною будовою КВ та координацією двох молекул ліганду в тійонній таутомерній формі. При цьому, одна молекула координована як моноаніон, а друга – в молекулярній формі, що пояснює наявність NO_3^- в зовнішній сфері комплексу.

Взаємодія H_2L^{23} з $Ni(NO_3)_2$ в етанольно-піридиновому розчині супроводжується координацією H_2L^{23} в тіольній таутомерній формі з очікуваним утворенням плоскоквадратного КВ та змішанолігандної КС **173**. В кислому середовищі при M:L = 1:1 прогнозовано отримано КС **174** з O,N,S-координацією тійонної таутомерної форми H_2L^{23} (схема 17). Аналогічно КС **166**, **167**, при рН 6 в розчині співіснують тіольна і тійонна форми ліганду, що призводить до утворення КС **175** з одночасною координацією обох таутомерних форм H_2L^{23} .

При нагріванні в нейтральному середовищі реакція комплексоутворення іонів Cu^{2+} з H_2L^{23} супроводжується циклізацією ліганду з утворенням меркаптотриазолу. В результаті утворюється змішанолігандний трьохядерний комплекс **176**, в якому три молекули ліганду координовані до іонів металу тридентатно із взаємним розташуванням по типу «голова до хвоста». А продукт циклізації координований до трьох іонів Cu^{2+} атомами сульфуру депротонованої

меркаптогрупи та нітрогену триазольного ядра. Крім того, іони металу в комплексі зв'язані між собою μ_2 -S карботіоамідного фрагменту та μ_2 -O

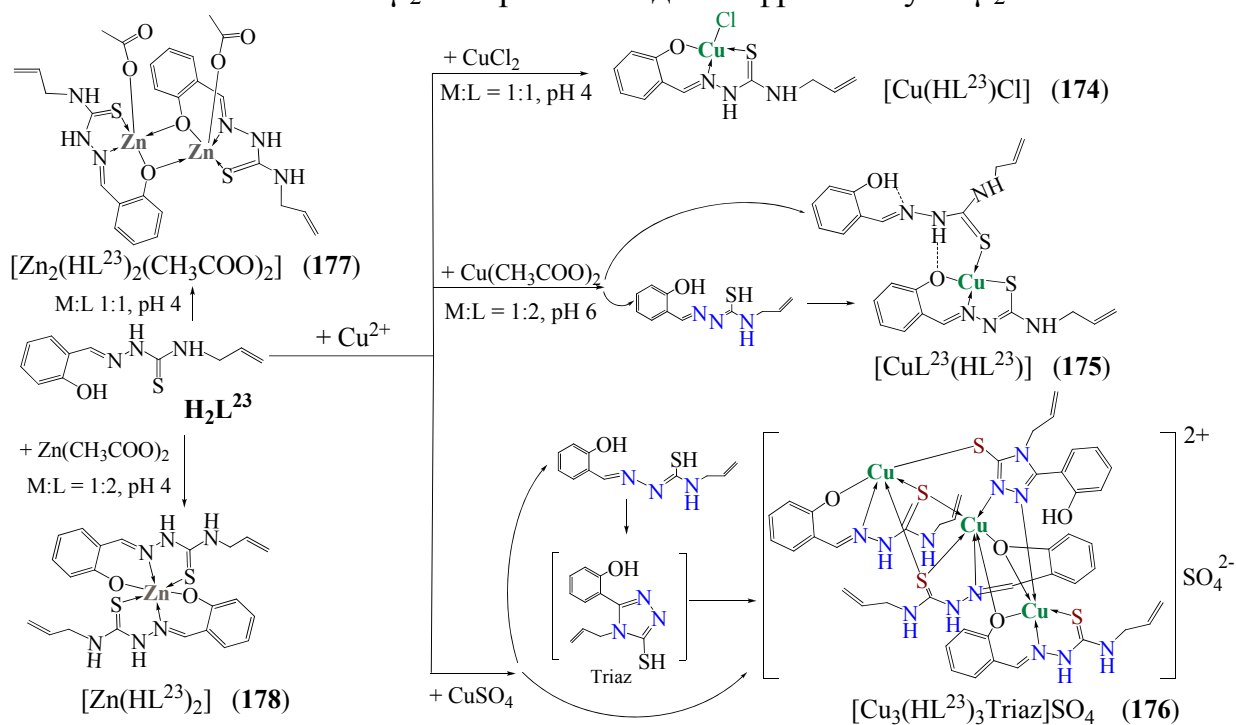


Схема 17 – Синтез комплексів Cu(II) і Zn(II) (174-178) на основі H_2L^{23}

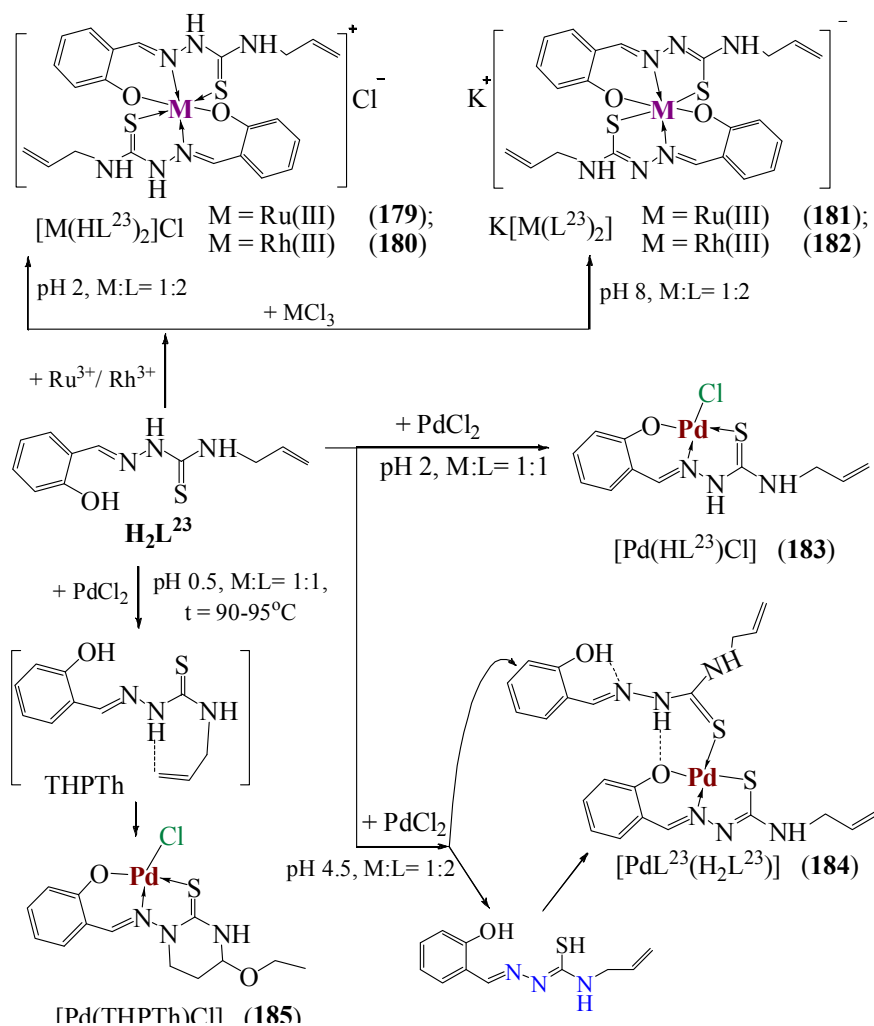


Схема 18 – Синтез комплексів Ru(III), Rh(III), Pd(II) на основі H_2L^{23}

фенокисьної групи. Така здатність ліганду до внутрілігандного перегрупування є фактором, що призводить до утворення комплексів непрогнозованої будови.

З іонами Zn^{2+} даний карботіоамід при $M:L=1:1$ утворює біядерний комплекс 177, в якому два іони металу зв'язані між собою μ_2 -O фенокисьної групи аналогічно КС 169. При дворазовому надлишку реагенту утворюється моноядерна КС 178 з октаедричною формою поліедру аналогічно комплексам 170, 171.

Взаємодія $RuCl_3$ або $RhCl_3$ з H_2L^{23}

(M:L=1:2) в кислому середовищі, в якому домінує тійна форма реагенту, призводить до утворення КС **179**, **180** катіонного типу аналогічно КС **170**, **171**.

В слаболужному середовищі домінує тіольна форма реагенту, що сприяє утворенню КС **181**, **182** аніонного типу (схема 18). Центральний іон металу формує октаедричний КВ, що характерно для іонів Ru(III) та Rh(III).

В кислому середовищі при рН 2.0-2.5 та Pd:H₂L²³ =1:1 утворюється комплекс **183**, ізоструктурний до КС **174**, а при M:L=1:2 та рН 4.5 - комплекс **184**, ізоструктурний до КС **175**. В сильно кислому середовищі при рН 0.5 і M:L=1:1 утворюється КС **185**, що є наслідком циклізації H₂L²³ під дією бн HCl. Утворення продукту циклізації 4-етокси-1-(2-гідроксибензиліденаміно)тетрагідропіримідин-2(1H)-тіону (ТНРTh, схема 18), відбувається в результаті складного синхронного процесу, що включає реакції комплексоутворення, циклізації і приєднання молекули етанолу. При відсутності комплексоутворювача похідні алілтіосечовини під дією мінеральних кислот та ряду електрофільних реагентів перетворюються на відповідні дигідротіазоли, що вказує ще і на каталітичний спосіб утворення даного продукту циклізації та КС **185**.

Аналіз побудованої діаграми хімічних зсувів сигналів ¹³C в спектрах ЯМР ¹³C КС **173-185** свідчить про те, що тридентатно-хелатний спосіб координації H₂L²³ супроводжується значним зміщенням сигналів C⁶, C⁷, C⁸, безпосередньо зв'язаних з атомами O,N,S, через які відбувається формування зв'язків M-O, M-N, M-S (рис. 11a).

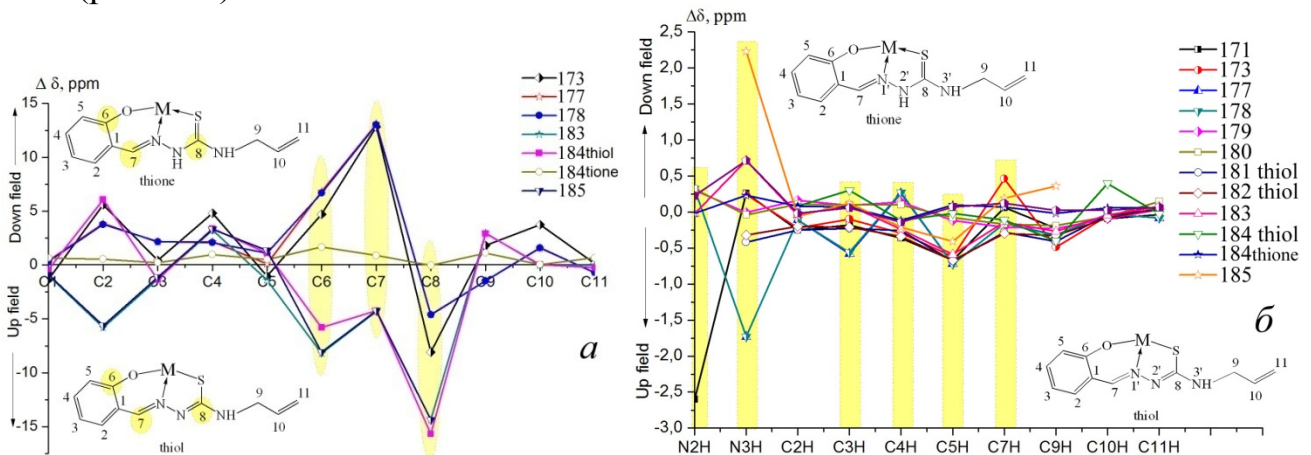


Рисунок 11 – Діаграми хімічних зсувів сигналів карбону (а) та протону (б) в спектрах ЯМР КС **173-185**.

Аналогічна діаграма хімічних зсувів відповідних сигналів протонів досліджуваних сполук (рис. 11б) показала, що хелатний спосіб координації ліганду супроводжується значним зміщенням протонів N²H і N³H карботіоамідної групи, що зумовлено формуванням п'ятичленного металоциклу, до якого входить протон N²H. При цьому протон N³H знаходиться в близькості до групи C=S, яка бере участь у формуванні зв'язку M←S або M-S. Крім того, істотного зсуву зазнають також і сигнали протонів C⁷H азометинової групи та C⁵H, C⁴H, C³H фенокисьного ядра, що знаходяться в *орто*- і *пара*-положенні до основного вуглецевого скелету.

Аналогічний аналіз діаграм зсувів смуг поглинання ППЗ π→π*, n→π* (C=N) і (C=S) в спектрах ЕСП КС **170-175** та **179-182** (рис. 12 а, б) показав, що

координація тіонної форми ліганду супроводжується гіпсохромним, а тіольної – батохромним зміщенням СП $n \rightarrow \pi^*(C=N)$, що зумовлено утворенням спряженої системи подвійних зв'язків $-C=N-N=C-$ в тілольному таутомері.

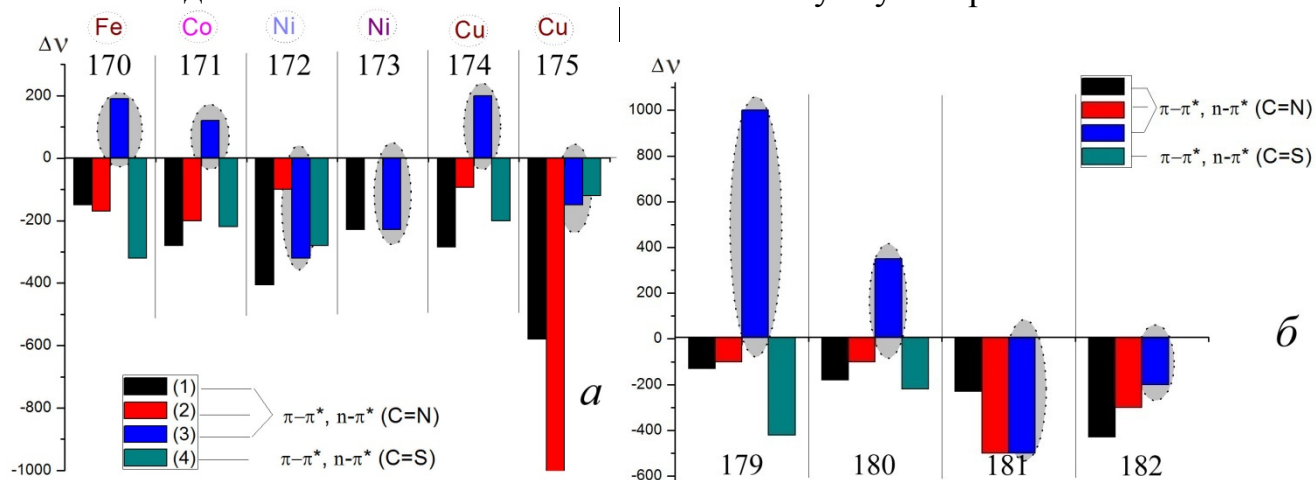


Рисунок 12 – Діаграми зсувів смуг поглинання ППЗ $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ($C=N$) і ($C=S$) в спектрах ЕСП КС 170-175 (а) та 179–182 (б)

Батохромне зміщення даних смуг поглинання домінує також і в спектрах комплексів з одночасною координацією двох таутомерних форм H_2L^{23} , що викликано утворенням хелатних металоциклів саме з тіольною формою карботіоаміду. Смуги поглинання ППЗЛМ проявляються в діапазоні 24000–30000 cm^{-1} , що залежить від способу координації ліганду та природи металу.

В ІЧ-спектрах комплексів з тіонною формою карботіоаміду СП $\nu(C=S)$ зазнає зміщення у високочастотну область на 3–28 cm^{-1} , що залежить від способу координації ліганду.

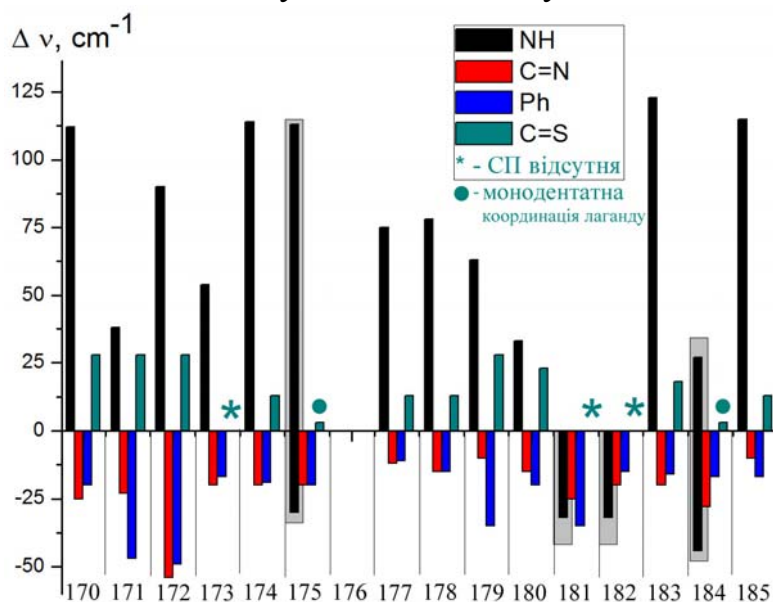


Рисунок 13 – Діаграма зсувів СП $\nu(NH)$, $\nu(C=N)$, $\nu(C=S)$ і (PhH) в ІЧ-спектрах 170–185

Хелатний спосіб призводить до істотного зміщення СП $\nu(C=S)$ ($\Delta \nu = 15-40 \text{ cm}^{-1}$), а монодентатний – до зміщення лише на $\Delta \nu = 3-5 \text{ cm}^{-1}$. У спектрах КС з координацією лише тіольної таутомерної форми карботіоаміду СП $\nu(C=S)$ відсутня, що зумовлено утворенням одинарного зв'язку C-S з коливанням при 1247–1220 cm^{-1} . Крім того, різнотипна координація двох молекул ліганду в КС 175, 184 супроводжується розщепленням СП $\nu(NH)$ на чітко виражений дублет з одночасним зміщенням його піків (порівняно зі спектром H_2L^{23}) у високочастотну ($\Delta \nu = +113 / +27 \text{ cm}^{-1}$) і низькочастотну ($\Delta \nu = -30 / -44 \text{ cm}^{-1}$) область (рис. 13).

Координація тіонної форми карботіоаміду супроводжується збільшенням

$E_{зв. S2p}$ в спектрах РФС на $\Delta E=0.5-0.9$ еВ, що викликано формуванням зв'язку $M \leftarrow S$. Тіольна форма ліганду призводить до збільшення значення $\Delta E S2p$ лише на 0.1-0.2 еВ.

Утворення комплексів **173**, **175**, **180**, **182**, **184** свідчить про те, що, аналогічно гідрозидам $H_2L^1-H_2L^{12}$, тридентатний карботіоамід H_2L^{23} (в залежності від рН або природи розчинника) також реагує з іонами металів як моно- або

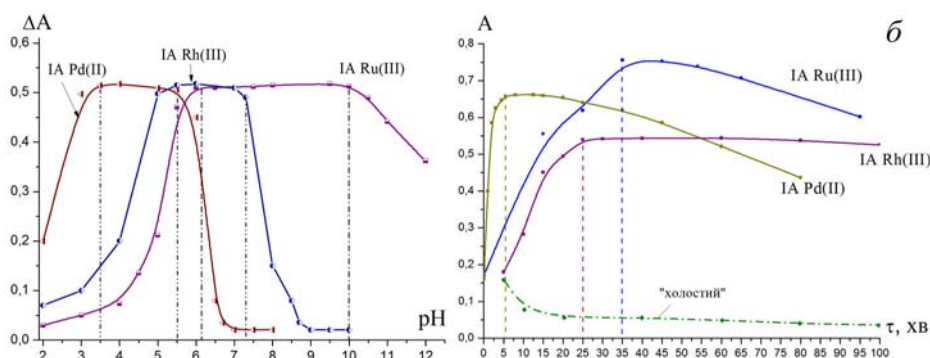


Рисунок 14 – Залежність оптичної густини екстрактів ІА, Pd, Rh і Ru від рН (а) та часу нагрівання (б) в системі $M-H_2L^{23}-AF$ ($C_{H_2L^{23}}=6 \times 10^{-4}$ М; $C_{AF}=4 \times 10^{-5}$ М; $C_M=3 \times 10^{-5}$ М; $l=0.3$ см, $\lambda=540$ нм).

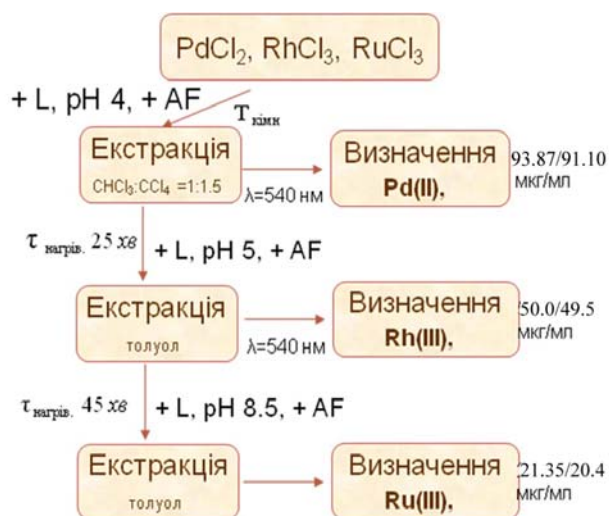


Рисунок 15 – Схема методики екстракційно-фотометричного розділення Ru(III), Rh(III) і Pd(II)

Таблиця 5 – Основні хіміко-аналітичні характеристики ІА Ru(III), Rh(III), Pd(II) з H_2L^{23} та AF

Склад ІА	$pH_{опт}$	$\epsilon \cdot 10^5$ $l \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$	Γ мг/см ³	МВ, мг/см ³	$K_H 10^{-9}$ $n=5$
AF[PdL ²³ Cl]	3.5–5.5	0.85	0.004–8.9	0.0045	0.095
AF[Rh(L ²³) ₂]	5.5–7.5	0.88	0.008–7.1	0.0085	0.029
AF[Ru(L ²³) ₂]	6.0–10.0	0.75	0.01–5.83	0.0185	0.185

як ефективний універсальний аналітичний реагент для визначення та вилучення Ru/Rh/Pd.

дианіон, утворюючи комплекси катіонного, молекулярного або аніонного типу. Останні здатні реагувати з

основними барвниками (R^+), утворюючи іонні асоціати складу $R[Pd(L^{23})Cl]$ та $R[M(L^{23})_2]$ (де M – Ru/Rh). Дослідження умов їх утворення в

системі (Ru/Rh/Pd)- H_2L^{23} -AF показали, що оптимальні проміжки рН екстракції відрізняються для кожного металу (рис. 14 а). Крім того, рівновага утворення ІА Ru/Rh/Pd досягається при різній тривалості нагрівання систем (рис. 14 б), що використано для розробки методики екстракційно-фотометричного визначення та поетапного розділення цих елементів в модельних розчинах їх хлоридів (рис. 15). Визначені основні хіміко-аналітичні характеристики ІА (табл. 5), які показують відмінну стійкість, достатньо широкий інтервал $pH_{опт}$ їх

утворення, хорошу чутливість та широкий діапазон лінійності градуовального графіка, що характеризує карботіоамід H_2L^{23}

Шостий розділ присвячено медико-біологічним дослідженням комплексів **125, 128, 134, 135** на протипухлинну активність.

Похідні 2-гідроксиіміно-2-фенілоцтової кислоти відомі в літературі як ефективні інгібітори гіпоксія-індуцибельного фактору (HIF-1), який трансактивує велику кількість генів, включаючи гени стимуляції ангиогенезу. Тому в даній роботі вивчено вплив двох структурних аналогів цих сполук $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$, $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ та комплексів Pd(II) і Cu(II) на їх основі на ендотеліальні клітини мишей лінії HeLa (карцинома шийки матки). В результаті цитостатичного/цитотоксичного скринінгу в МТТ-тесті встановлено їх протипухлинну активність. Відповідні значення індексу IC_{50} досліджуваних сполук приведено в табл. 6.

Таблиця 6 – Вплив $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$, $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ та комплексів **125, 128, 134, 135** на мітотичний цикл клітин лінії HeLa

Сполука	IC_{50}, M^*	G_0/G_1	G_2/M	S	$G_2/M+S$
$Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$	–	$41.64 \pm 1.02^{b,c}$	36.29 ± 2.09^a	22.07 ± 0.74^b	58.36 ± 2.83^b
$E\text{-H}_2\text{L}^{16}$	–	67.05 ± 2.06	19.24 ± 1.02^a	13.71 ± 1.04^b	32.95 ± 2.06
КС 125	$4.2 \cdot 10^{-8}$	65.09 ± 0.22^d	$6.36 \pm 0.07^{b,d}$	$28.25 \pm 2.18^{b,d}$	34.61 ± 0.95^d
КС 128	$3.2 \cdot 10^{-6}$	$72.07 \pm 0.34^{a,d}$	$18.64 \pm 1.00^{a,d}$	$9.29 \pm 0.33^{a,d}$	$27.93 \pm 1.3^{a,d}$
КС 134	$2.5 \cdot 10^{-5}$	68.66 ± 1.32	14.08 ± 0.80^b	17.26 ± 1.65^b	31.34 ± 2.45
КС 135	$1.33 \cdot 10^{-4}$	$62.40 \pm 1.06^{a,c}$	21.12 ± 1.16	16.49 ± 1.34^b	$37.61 \pm 2.52^{a,c}$
контроль	–	67.39 ± 1.2	29.07 ± 2.16	3.54 ± 0.01	32.61 ± 2.17
цисплатин	$5.7 \cdot 10^{-5}$	54.67 ± 2.67	31.78 ± 1.56	13.56 ± 3.41	–

^a – $p < 0.05$, ^b – $p < 0.01$ – в порівнянні з контролем, ^c – $p < 0.05$ в порівнянні з $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$, ^d – $p < 0.05$ – в порівнянні з $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$.

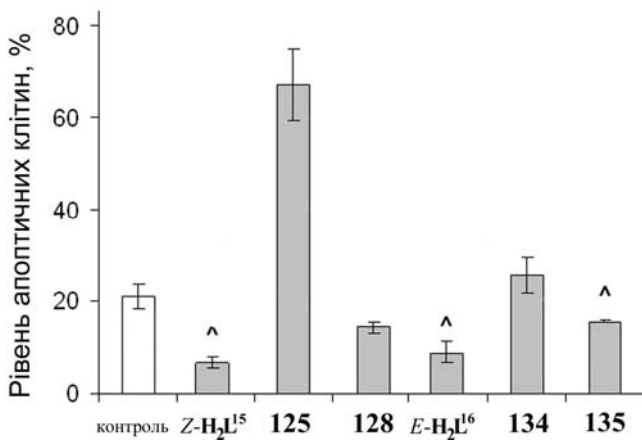


Рисунок 16 – Рівень апоптичних клітин під дією $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$, $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ та їх комплексів **125, 128, 134, 135**.

Виявлено різноспрямовану дію $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$, $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$. Встановлено, що $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ стимулює проліферацію клітин на 23.7% в діапазоні концентрацій 0.8×10^{-5} – 12.5×10^{-5} М, проявляючи тим самим, мітогенний вплив, а $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$ пригнічує проліферацію (за винятком $C = 3.2 \times 10^{-4}$ М). Комплекси **125, 128, 134, 135** у всьому досліджуваному діапазоні пригнічують проліферацію (за винятком КС **128**, який спочатку пригнічує проліферацію, а потім при $C = 5 \times 10^{-5}$ – 12.5×10^{-5} М підвищує проліферацію клітин). Виявлено також

цитотоксичну дію досліджуваних КС на клітини HeLa (див. перерозподіл клітин по фазам клітинного циклу в табл. 6). Мітогенний вплив $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ супроводжується збільшенням проліферації клітин, в той час як дія КС **125, 128** є протилежною: під їх впливом вміст клітин в G_2/M фазі зменшується на 22.71/10.43 % по відношенню до контролю та на 29.93/17.65 % по відношенню до вихідного ліганду. За популяцією клітин в S фазі під впливом КС **125/128** кількість їх зростала в 10/2.6 разів порівняно з контролем та в 1.2/2.4 порівняно з $Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$. При цьому рівень апоптозу клітин для цисплатину складає $42.8 \pm 4.3\%$, в той час як для КС **125** –

67.3±5.3%. Таким чином, КС **125** є найефективнішим для подальших досліджень його як потенційного терапевтичного агенту з антиангіогенною дією.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішена важлива наукова проблема координаційної хімії по проведенню регіо- та стереоселективного синтезу координаційних сполук ряду 3d, 4d-металів на основі функціонально заміщених гідразидів, імінів та карботіоамідів. В результаті отримано 185 нових моно-, бі- та поліядерних комплексів з різнотипною координацією лігандів – важливих об'єктів аналітичної хімії і гідрометалургійних технологій (для визначення, розділення та вилучення ПМ у сумісній їх присутності) та медицини (для дизайну нових фармацевтичних препаратів з протипухлинною або кардіотонічною активністю). Досліджено закономірності утворення КС та встановлено фактори, що впливають на перебіг реакцій комплексоутворення. Проведено аналіз кристалічної структури 41 комплексу, визначено геометрію координаційних поліедрів, вплив таутомерних форм лігандів на *цис-*, *транс-*розміщення їх в координаційному вузлі, а також на утворення комплексів катіонного, аніонного або молекулярного типу. Встановлено умови утворення різних поліморфних структур та змішанолігандних комплексів. Виявлено внутрішньолігандне перегруповання в ряді координаційних сполук. Вивчені термічні, хіміко-аналітичні та фармакологічні характеристики ряду нових сполук, корисні для практичного застосування.

1. Досліджено комплексоутворення іонів перехідних металів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ru(III), Rh(III) та Pd(II) з поліфункціональними гідразидами $H_2L^1-H_2L^{13}$, імінами $H_2L^{14}-H_2L^{16}$ та карботіоамідами $H_2L^{17}-H_2L^{23}$. Вивчено конкурентну координацію лігандів до іонів металу в залежності від геометричного розташування донорних центрів функціональних груп (C=O), (C=N), (OH), (NH), (C=S) (C=N-OH), (COOH) та відповідних гетероциклів (піридин, піримідин, тієнопіримідин, тіазол).

2. Показано, що заміщені гідразиди H_2L^{1-12} в комплексах Ru(III) і Rh(III) координуються бі- або тридентатно з реалізацією п'яти- та шестичленних хелатних металоциклів. При цьому встановлено наступну закономірність:

- в кислому середовищі гідразиди в амідній формі реагують як одноосновні кислоти з тридентатною O,N,O-координацією та утворенням комплексів переважно катіонного або молекулярного типу; в сильно кислому середовищі H_2L^{1-12} координуються бідентатно без участі групи (C=O) в формуванні координаційного зв'язку, що пов'язано з її протонуванням надлишком кислоти в розчині;
- слаболужне середовище сприяє переходу амідної таутомерної форми гідразидів в імідольну, внаслідок чого вони реагують як двохосновні кислоти та, в залежності від співвідношення M:L, утворюють КС аніонного або молекулярного типу;
- збільшення концентрації вихідних компонентів ($10^{-3}-10^{-1}$ М) сприяє утворенню біядерних комплексних сполук.

3. Досліджено електронний вплив замісників в структурах гідрозидів на міцність зв'язку метал-ліганд, виявлено кореляційну залежність $\nu(\text{C}=\text{N})$ від констант Гамета (σ_{R}) та параметру Рака (B) від σ_{R} . Встановлено, що в комплексах, які містять ліганди з акцепторними замісниками, домінує дативний зв'язок $\text{M}-\text{O}_{\text{L}}$, що призводить до зміцнення зв'язку $\text{M}-\text{L}$ в цілому.

4. Встановлено, що комплекси $\text{Ru}(\text{III})$ та $\text{Rh}(\text{III})$ аніонного типу здатні утворювати іонні асоціати складу $\text{AF}[\text{ML}_2]$ з основним ціаніновим барвником астрафлосином. При цьому швидкість та оптимальний проміжок рН утворення ІА для $\text{Ru}(\text{III})$ і $\text{Rh}(\text{III})$ є різним, що використано для розробки методики екстракційно-фотометричного вилучення та розділення цих металів як окремо, так і в сумісній їх присутності в модельних розчинах та промислових електролітах.

5. Показано, що гідрозиди з іонами Cu^{2+} реагують як тридентатні ліганди. Подібно до КС $\text{Ru}(\text{III})$, при збільшенні концентрації Cu^{2+} в розчині утворюються біядерні та полімерні сполуки. В середовищі піридину, що сприяє підвищенню рН, відбувається перехід гідрозидів в імідолічну таутомерну форму з подальшою їх взаємодією у формі діаніонів з $\text{O}, \text{N}, \text{O}$ -координацією їх до центрального іона металу. В комплексах іони Cu^{2+} формують координаційні поліедри плоскоквадратної, квадратно-пірамідальної та октаедричної будови з відповідним ступенем тетрагональності.

6. Досліджено вплив ізомерії гідроксиімінооцтових кислот ($Z\text{-H}_2\text{L}^{15}$ та $E\text{-H}_2\text{L}^{16}$) на різний спосіб їх координації. Встановлено, що Z -ізомер координується бідентатно атомами нітрогену тіазольного ядра та гідроксиіміногрупи, в той час як E -ізомер – атомами окисгену депротонованої карбоксильної групи та нітрогену гідроксиіміногрупи. Тіазольне ядро не приймає участі в комплексоутворенні. В кислому середовищі відбувається його протонування по атому нітрогену. Збільшення $C_{\text{Cu}} \geq 1 \times 10^{-2} \text{M}$ зумовлює утворення біядерних сполук, в яких зв'язок $(\text{N}-\text{O})$ виконує роль містка між двома атомами металу.

7. На прикладі реакції d-металів з карботіоамідами HL^{17-23} вивчено вплив дентатності і умов синтезу на спосіб координації лігандів. Доведено, що:

- біслігандні комплекси з N, S -хелатною координацією карботіоамідів та однаковою плоскоквадратною будовою координаційного вузла мають різну стереобудову, що зумовлено відмінністю координованих в них таутомерних форм карботіоаміду. Тіонна таутомерна форма сприяє *транс*-положенню тіосечовин, в той час як тіольна – *цис*-положенню;
- в залежності від температури та часу взаємодії, утворюються різні поліморфні модифікації комплексів (триклінна або моноклінна), які відрізняються щільністю упаковки та характером міжмолекулярних взаємодій. Як наслідок, такі поліморфні модифікації мають різну розчинність у воді, що важливо для їх практичного застосування;
- в комплексах $\text{Ni}(\text{II})$ з карботіоамідами, в залежності від таутомерних форм лігандів, реалізується октаедрична геометрія поліедру (при координації тіонної форми) або плоскоквадратна (при координації тіольної форми, що пов'язано з формуванням різної спряженої системи подвійних зв'язків.

8. Показано, що стереоселективний синтез різнолігандних комплексів здійснюється переважно трьома шляхами:

- взаємодією вихідних компонентів у відповідній стехіометрії. При цьому вакантне місце в оточенні металу займають або аніони вихідної солі металу (Cl^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , CH_3COO^- і т.п.), або інші органічні молекули (трифенілфосфін, піридин і т.д);
- проведенням паралельних реакцій (гідролізу та окиснення тіосечовин), що призводять до участі в координації побічних продуктів реакції;
- проведенням реакцій з внутрілігандними перегрупуваннями, що призводить до циклізації органічних лігандів та координації їх до центрального іона металу.

9. Показано, що в комплексах з імінами та карботіоамідами іони 3d, 4d - металів мають різну будову координаційного поліедру:

- іони Ni^{2+} ($3d^8$) в координаційних сполуках формують октаедр або плоский квадрат, що залежить від таутомерної форми ліганду;
- іони Cu^{2+} ($3d^9$) формують координаційні поліедри плоско-квадратної, квадратно-пірамідальної та октаедричної геометрії з відповідним ступенем тетрагональності, що обумовлено сильним ефектом Яна-Теллера;
- в комплексах Zn^{2+} ($3d^{10}$) моно- та бідентатна координація карботіоамідів призводить до утворення тетраедричної форми координаційного вузла, а тридентатна - сприяє утворенню квадратно-пірамідальної або октаедричної форми поліедру.
- в комплексах Pd^{2+} ($4d^8$), не залежно від таутомерії чи дентатності лігандів, координаційні поліедри завжди мають плоскоквadratну будову, що обумовлено високим значенням енергії розщеплення кристалічним полем;
- в КС Fe^{3+} , Co^{2+} , Ru^{3+} , Rh^{3+} реалізується октаедрична будова КВ.

Такі відмінності зумовлені також відповідною електронною будовою катіонів та спорідненістю до донорних атомів лігандів.

10. Розроблено методики екстракційно-фотометричного визначення та поетапного розділення Ru(III), Rh(II) і Pd(II) із розчинів в сумісній їх присутності та з електролітів родіювання (рутеніювання) на основі різних умов формування іонних асоціатів складу $\text{AF}[\text{Ru}(\text{L}^{23})_2]$, $\text{AF}[\text{Rh}(\text{L}^{23})_2]$, $\text{AF}[\text{PdL}^{23}\text{Cl}]$.

11. Вивчено вплив *Z,E*-ізомерів гідроксиімінооцтових кислот та їх комплексів Pd(II) і Cu(II) на мітотичний цикл і рівень апоптозу клітин лінії HeLa в порівнянні з цисплатином. Виявлено їх різноспрямований вплив. Визначено показники IC_{50} . Встановлено, що найбільшу цитотоксичну та проапоптичну активність виявив комплекс складу $[\text{Pd}(\text{Z-H}_2\text{L}^{15})\text{Cl}_2]$, який по геометричній будові є близьким до цисплатину та на порядок перевершує його активність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волков С.В. Синтез и спектроскопическое исследование комплексных соединений Ru(III) с бензоилгидразами салицилового альдегида / С.В.Волков, Л.Н.Рыбачук, С.И. Орысык, В.И. Пехньо // Журн. неорг. химии. – 2004. – Т. 49, №5. – С. 770–778. (Особистий внесок здобувача:

постановка задачі, проведення експерименту, обробка та узагальнення експериментальних даних, підготовка публікації).

2. Пехньо В.І. До історії хімії комплексних сполук в ІЗНХ ім. В.І. Вернадського НАН України. Особливості комплексоутворення металів VIII групи з органічними лігандами / В.І. Пехньо, Н.А. Костроміна, **С.І. Орисик**, Л.М. Рибачук // Укр. хім. журнал. – 2004. – Т. 70, №7. – С. 22–32 (*Особистий внесок здобувача: обробка та узагальнення експериментальних даних, підготовка публікації*).
3. **Орысык С.И.** Синтез, спектроскопия и аналитическое использование координационных соединений Ru(III) с салицилиденгидразоном аллилтиосемикарбазона / **С.И. Орысык**, Л.Н. Рыбачук, В.И. Пехньо, С.В. Волков // Укр. хим. журнал. – 2005. – Т. 71, №11 – С. 102–108. (*Особистий внесок здобувача: постановка експерименту, обробка та інтерпретація спектральних даних, написання статті*).
4. Пехньо В.И. Синтез, спектроскопия и кардиопротекторные свойства новых металлокомплексов платиновой группы с *o*-гидроксиазометиновыми лигандами / В.И. Пехньо, В.В. Бонь, **С.И. Орысык**, А.Ю. Богуславский, В.Ф. Сагач // Укр. хім. журн. – 2005. – Т.69, № 11–12. – С. 5–15. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка та узагальнення експериментальних даних, написання статті*).
5. Pekhnyo V.I. Synthesis, spectral and structural characteristics of novel complex compounds of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) with typical and atypical ways of coordination of 2-(3-pyridylmethyliminomethyl)phenol / V.I. Pekhnyo, **S.I.Orysyk**, V.V. Bon, V.V. Orysyk // Polish J. Chemistry – 2006. – V.80, № 11. – P.1767–1779. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні статті*).
6. Пехньо В.И. Синтез, спектральная характеристика координационных соединений Ru(III), Rh(III) и Pd(II) с 2-(3-пиридилметилиминометил)-фенолом / В.И. Пехньо, В.В. Бонь, **С.И. Орысык**, С.В. Волков // Журн. неорг. химии – 2007. – Т.52, №3. – С.409–417. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, планування експерименту, обробка та узагальнення експериментальних даних*).
7. Пехньо В.И. Комплексообразование Rh(III) с гидроксиазометинами / В.И. Пехньо, В.В.Бонь, **С.И. Орысык** // Укр. хім. журн. – 2007. – Т.71, № 1-2. – С.71–74. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні статті*).
8. Bon V.V. Synthesis and Spectroscopic Investigations of Rh(III) and Pd(II) Complex Compounds with N-(pyridine-2-yl)-morpholine-4-carbothioamide / V.V. Bon, **S.I. Orysyk**, V.I. Pekhnyo, V.V. Orysyk and S.V. Volkov // Polyhedron – 2007. – v.26, №13. – P.2935–2941. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка спектрів ІЧ, ЕСП, РФС, узагальнення експериментальних даних, участь у написанні статті*).
9. Бонь В.В. Особливості формування нових комплексних сполук Rh(III) з 2-(2-гідроксибензоїл)-N-метилгідразинкарботіоамідом / В.В. Бонь, **С.І. Орисик** В.І. Пехньо // Укр. хим. журнал – 2008. – Т. 72, № 6. – С.71–76. (*Особистий*

внесок здобувача: постановка задачі, обробка спектрів ІЧ, ЕСП, узагальнення експериментальних даних, участь у написанні статті).

10. Орысык С.И. Особенности координации O,N,S-содержащих физиологически активных амбидентных лигандов в комплексных соединениях Ru(III), Rh(III) и Pd(II). Перспектива их применения / **С.И. Орысык** // Укр. хим. журнал – 2008. – Т. 72, № 8. – С.65–77. (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, узагальнення експериментальних даних, написання статті).
11. **Орисик С.І.** Дослідження будови координаційних сполук Ru(III), Rh(III) та Pd(II) з амбидентними O,N,S-вмісними лігандами методом рентгенофотоелектронної спектроскопії / **Орисик С.І.** // Укр. хим. журнал – 2008. – Т. 72, № 10. – С.65–77. (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, узагальнення експериментальних даних, написання статті).
12. Bon V. *trans*-Dichloridobis(2-methylanilineκN) palladium(II) / V. Bon, A. Dudko, **S.Orysyk**, V. Pekhnyo // Acta Cryst. – 2009. – E65, m396 – Crystallography Journals (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті).
13. Bon V. *trans*-Dichloridobis(4-methoxyanilinejN) palladium(II) / V. Bon, **S. Orysyk** and V.Pekhnyo // Acta Cryst. – 2009. – E65, m 673 – Crystallography Journals (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті).
14. **Orysyk S.I.** *cis-bis*[1-Allyl-3-(2-pyridyl-κN)thioureato-κS]palladium(II) / **S.I. Orysyk**, V.V. Bon, V.I. Pekhnyo // Acta Cryst. – 2009. – E65, m1059. – Crystallography Journals (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті).
15. Bon V.V. [1-(2-Oxidobenzylidene)-4-phenylthiosemicarbazidato-κ3O,N1,S]-(pyridine-κN)-copper(II) / V.V. Bon, **S.I. Orysyk** and V.I. Pekhnyo // Acta Cryst. – 2010. – E66, m676. (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті).
16. **Орысык С.И.** Формирование хлороаквакомплексов Ru(III), Rh(III) и таутомерных форм бензоилгидразонов карбоновых кислот для синтеза новых координационных соединений, перспективных для практического применения / **С.И. Орысык**, Л.Н. Рыбачук, В.И. Пехньо, А.М. Кордубан, Т.М. Буслаева // Журн. неорган. химии – 2010. – Т. 55, № 7. – С. 1145–1152. (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, узагальнення експериментальних даних, написання статті).
17. Bon V.V. Square-planar 1:2 Ni(II) and Pd(II) complexes with different coordination mode of salicylaldehyde (4)-phenylthiosemicarbazone: Synthesis, structure and spectral properties / V.V. Bon, **S.I. Orysyk**, V.I. Pekhnyo, S.V. Volkov // J. Molecular Structure. – 2010. – Vol. 80., N 11– P.1767–1779. (*Особистий внесок здобувача:* постановка задачі, обробка спектрів ІЧ, ЕСП, ЯМР ¹H, узагальнення експериментальних даних, участь в написанні статті).
18. Бонь В.В. Синтез и рентгеноструктурное исследование трехядерного разнолигандного комплекса меди(II) с салицилиденгидразоном аллилтиосемикарбазона / В.В. Бонь, **С.И. Орысык**, В.И. Пехньо // Журн. коорд. химии – 2011. – Т 37, №2 – С.151–154. (*Особистий внесок здобувача:*

постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті).

19. Bon V.V. Poly[[μ -2-(1Z,N'E)-2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-N'-(2-oxidobenzylidene- κ 2O:O)acetohydrazidato- κ 2O,N'](pyridine- κ N)copper(II)] / V.V. Bon, **S.I. Orsyk** and V.I. Pekhnyo: // Acta Cryst. – 2011. – E67, m11. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті*).
20. Bon V.V. cis-(Pyridin-2-ylcarbonimidodithioato- κ 2S,S')bis(triphenylphosphane- κ P)-palladium(II) / V.V. Bon, **S.I. Orsyk** and V.I. Pekhnyo: // Acta Cryst. – 2011. – E67, m46. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті*).
21. **Орысык С.И.** Синтез и спектральная характеристика комплексов палладия(II) с 1-аллил-3-пиридин-2-ил-тиомочевинной / **С.И. Орысык.**, Л.Н. Рыбачук, В.И. Пехньо, В.В. Орысык // Жур. неорган. химии. –2011. –Т. 56, № 11. – С. 1830–1834. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях та написанні статті*).
22. **Orsyk S.I.** Synthesis, structural and spectral characterization of Zn(II) complexes, derived from thiourea and thiosemicarbazide / **S.I. Orsyk**, V.V. Bon, O.V. Obolentseva, Yu.L. Zborovskii, V.V. Orsyk, V.I. Pekhnyo, V.I. Staninets, M.V. Vovk // Inorg. Chim. Acta – 2012 – V. 382 – P. 127–138. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях, написання статті*).
23. **Orsyk S.I.** Synthesis, structure and spectral characteristics of Ni(II), Pd(II) and Zn(II) complexes with N-(2-pyridinyl)morpholine-4-carbothioamide / **S.I. Orsyk**, V.V. Bon, V.I. Pekhnyo, Yu.L. Zborovskii, V.V. Orsyk, M.V. Vovk // Polyhedron – 2012 – V.38. – P.15–25. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях, написання статті*).
24. **Orsyk S.I.** Novel Pd(II) coordination compounds involving 2-[(2-Hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as a ligand or proligand: Synthesis, crystal structures and analytical application / **S.I. Orsyk**, V.V. Bon, O.O. Zholob, V.I. Pekhnyo, V.V. Orsyk, Yu.L. Zborovskii, M.V. Vovk // Polyhedron – 2013. – V.51. – P. 211–221. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях, написання статті*).
25. **Орысык С.И.** Синтез, строение и спектральные характеристики комплексов Rh(III), Pd(II) и Pt(II) с 2-(2-гидроксибензоил)-N-метилгидразинкарботиоамидом / **С.И. Орысык**, В.В. Бонь, О.А. Жолоб, В.И. Пехньо, В.В. Орысык, Ю.Л. Зборовский, М.В. Вовк. // Журн. коорд. химии – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 160–170. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в експериментальних дослідженнях, написання статті*).
26. **Orsyk S.I.** Novel Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II) coordination compounds involving 2-[(2-hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as ligand: Synthesis, crystal structures and spectral characteristics / **S.I. Orsyk**, G.G. Repich, V.V. Bon, V.V. Dyakonenko, V.V. Orsyk, Yu.L.

- Zborovskii, O.V. Shishkin, V.I. Pekhnyo, M.V. Vovk // *Inorg. Chim. Acta* – 2014. – vol. 423, P. 496–503. (*Особистий внесок здобувача: Інтерпретація та узагальнення отриманих даних, підготовка публікації*).
27. Зборовський Ю.Л. Синтез та спектральні характеристики комплексів Ru(III), Rh(III) та Pd(II) з 4-аміно-*N*-гідроксибензамідом / Ю.Л.Зборовський, І.В. Бабічук, В.В.Орисик, **С.І. Орисик**, М.В. Вовк, В.І. Пехньо. // *Журн. орган. та фарм. хімії* – 2014. – Т. 12, № 3 (47). – С.59–65. (*Особистий внесок здобувача: Інтерпретація та узагальнення отриманих даних, участь у підготовці публікації*).
 28. Рыбачук Л.Н. Комплексообразование Fe (III), Cu (II) и Cd (II) с N-(пиридин-2-ил)морфолин-4-карботиоамидом / Рыбачук Л.Н., Репич Г.Г., Орысык С.И., Пехньо В.И. // *Укр. хим. журнал.* – 2014. –Т. 80, № 8. – С. 79–83. (*Особистий внесок здобувача: Узагальнення отриманих даних, участь у підготовці публікації*).
 29. **Orysyk S.I.** Novel chelate complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II) derived from *anti*- and *syn*-isomers of 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacetic acid with pro-/antiproliferative actions on endothelial cells / **S.I. Orysyk**, O.O. Zholob, V.V. Bon, V.V. Nikulina, V.V. Orysyk, T.V. Nikolaienko, L.V. Garmanchuk, Yu.L. Zborovskii, G.M. Tolstanova, N.N. Khranovskaya, V.I. Pekhnyo, M.V. Vovk. // *Polyhedron.* – 2015. – V. 85. – P. 208–220. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка спектрів ІЧ, ЕСП, РФС, ЯМР ¹H, ¹³C, синтез комплексів Co(II), Ni(II), участь в підготовці публікації*).
 30. **Orysyk S.I.** Effect of Pd(II) and Ni(II) coordination compounds with 4-amino-3-mercapto-5-methyl-1,2,4-triazole on the mitochondrial dehydrogenases activity / **S.I. Orysyk**, G.G. Repich, O.O. Andrushchenko, V.V. Nikulina, V.V. Orysyk, Yu.L.Zborovskii, L.V. Garmanchuk, V.I. Pekhnyo, O.V. Skachkova, M.V. Vovk // *Ukr. Biochem. J.*– 2015. –Vol. 87, N 1. – P. 64–74. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка спектрів ІЧ, ЕСП, участь в підготовці публікації*).
 31. Репіч Г.Г. Кореляція спектральних методів аналізу та РСА у визначенні різнотипної координації тіосемикарбазону в комплексі Ni(II) / Г.Г. Репіч, **С.І. Орисик**, О.В. Севериновська, В.І. Пехньо // *Укр. хим. журнал.* – 2015. – Т. 81, № 3. – С. 8-15. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, узагальнення експериментальних даних, участь в підготовці публікації*).
 32. Dyakonenko V.V. Crystal structure of dichlorido{4-[(E)-(methoxyimino-κN)methyl]-1,3-thiazol-2-amine-κN³}palladium(II) / V.V. Dyakonenko, O.O. Zholob, **S.I. Orysyk** and V.I. Pekhnyo // *Acta Cryst.* – 2015. –V. E71.– m10–m11. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, участь в підготовці публікації*).
 33. Zborovskii Yu.L. The complexing ability of N-substituted thiourea derivatives as chelating ligands in reaction with Pd(II) / Yu.L. Zborovskii, V.V. Orysyk, D.O. Melnychenko, **S.I.Orysyk**, H.H. Repich, L.V. Garmanchuk, L.G. Palchykovska, V.I. Pekhnyo, M.V. Vovk. // *J. Org. Pharmac. Chemistry.* – 2015. – Vol. 13, Iss. 4 (52). (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, узагальнення експериментальних даних, участь в підготовці публікації*).

34. **Орисик С.І.** Синтез, спектральна характеристика син- і анти-ізомерних 2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-гідроксиімінооцтових кислот і їх комплексних сполук з іонами перехідних металів та їх вплив на проліферацію пухлинних клітин / **С.І.Орисик**, Ю.Л. Зборовський, О.О. Жолоб, В.В. Орисик, Л.В. Гарманчук, В.В. Нікуліна, М.В. Кордубан, В.І. Пехньо, М.В. Вовк // Укр. хим. журн. – **2015**. – Т. 81, № 2. – С. 11-22. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, узагальнення експериментальних даних, підготовка публікації*).
35. Repich H. Mono- and binuclear Pd(II) complexes with 2-(5,6-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-N-phenylhydrazinecarbothioamide: synthesis, crystal structure and spectroscopic characterization / H. Repich, **S. Orysyk**, V. Bon, P. Savytskyi, V. Pekhnyo // J.Molecular Structure. – **2015**. – V. 1102. – P. 161–169. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, обробка та узагальнення експериментальних даних, підготовка публікації*).
36. Ніколаєнко Т.В. Проангіогенна дія новосинтезованих сполук-аналогів інгібіторів HIF-1 / Т.В. Ніколаєнко, Л.В. Гарманчук, **С.І. Орисик**, В.І. Пехньо // Вісник КНУ ім. Тараса Шевченка – 2016. – Т. 20, №1 – С. 85-89 (*Особистий внесок здобувача: синтез аналогів інгібіторів HIF-1, участь у підготовці публікації*).
37. Бонь В.В., Орисик С.І., Пехньо В.І., Орисик В.В. Спосіб одержання біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат діацетонату. // Патент України на корисну модель № 23202 від 10 травня 2007 р.
38. Пат. u2005 11969 Україна, МПК G 01 N 31/22, C 01 G 55/00. Спосіб екстракційного вилучення мікрокількостей Ru(III) в присутності Rh(III), Pd(II) та кольорових металів в модельних розчинах їх солей / Волков С.В, Рибачук Л.М., **Орисик С.І.**, Пехньо В.І.; Заявник та власник патенту Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України. – Патент на корисну модель №15575; заявл. 13.12.2005; опубл. 17.07.2006; Бюл. №7.-1. (*Особистий внесок здобувача: формулювання задачі, участь в експериментальних дослідженнях, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів*).
39. Пат. u2005 11970 Україна, МПК G 01 N 31/22, C 01 G 55/00. Спосіб одержання комплексних сполук рутенію із саліциліденгідразоном алілтіосемікарбазону / Волков С.В, Рибачук Л.М., **Орисик С.І.**, Пехньо В. І.; Заявник та власник патенту Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України. – Патент на корисну модель №15576; заявл. 13.12.2005; опубл. 17.07.2006; Бюл. №7.-1. (*Особистий внесок здобувача: формулювання задачі, участь в експериментальних дослідженнях, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів*).
40. Пат. u2006 03406 Україна, МПК G 01 N 31/22, C 01 G 55/00. Спосіб екстракційно-фотометричного визначення мікрокількостей Ru(III) у присутності Pd(II), Rh(III) та кольорових металів в електроліті рутеніювання / Волков С.В, Рибачук Л.М., **Орисик С.І.**, Пехньо В.І.; Заявник та власник патенту Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України. – Патент на корисну модель №16213; заявл. 13.12.2005; опубл. 17.07.2006; Бюл. №7.-1с. (*Особистий внесок здобувача: формулювання*

задачі, участь в експериментальних дослідженнях, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів).

41. Пат. на винахід № 85420, Україна МПК(2009) C01 G 55/00, A61K 31/28 A61P 9/00; Комплексна сполука рутенію або родію для корекції ішемічно-реперфузійних порушень діяльності серця та судин / Бонь В.В., **Орисик С.І.**, Пехньо В.І., Волков С.В., Сагач В.Ф., Дмитрієва А.В., Богуславський А.Ю., Шиманська Т.В. Заявник та власник патенту Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України. – Пат. на винахід № 85420 // опубл. 26.01.2009. (*Особистий внесок здобувача: формулювання задачі, участь в експериментальних дослідженнях, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів*).

Вибрані тези доповідей

42. Рациональный дизайн O-, N-, S- донорных лигандов гидразонового класса для синтеза биологически активных координационных комплексов Rh(III), Ru(III) и Pd(II) / **С.І. Орисик**, В.І. Пехньо, Л.М. Рибачук, С.В. Волков // XVI Українська конференція з неорганічної хімії, 20-24 вересня 2004 р.: збірка тез – Ужгород, 2004. – С. 82-83.
43. Новые координационные соединения Rh(III) с бензоилгидразами салицилового альдегида в сердечно-сосудистой терапии / **С.И. Орысык**, В.И. Пехньо, С.В. Волков, А.Ю. Богуславский, А.В. Дмитриева, В.Ф. Сагач // XXII Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 20-24 июня 2005 г.: тезисы докл. – Кишинев, Молдова, 2005. – С. 171-173.
44. Synthesis, spectroscopy and cardiotoxic activity of new complex compounds of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) with 2-3(pyridylmethyliminomethyl)phenol, which have promise in the treatment and preventive treatment of cardiovascular system / V.V. Bon, **S.I. Orysyk**, V.I. Pekhnyo, S.V. Volkov // The Younger European Chemists' Conference Highlights of European Chemistry Research and R&D, 31 August - 3 September 2005: book of abstracts. – Brno, Czech Republic, 2005. – N.3.
45. Направленный синтез, особенности строения и перспектива применения в медицине комплексных соединений Rh(III), Ru(III) и Pd(II) с амбидентатными O-, N-, S-содержащими лигандами / **С.И. Орысык**, В.И. Пехньо, В.В. Бонь, С.В. Волков // XVIII Международная Черняевской конференция по химии, аналитике и технологии платиновых металлов, 9-13 октября 2006 г.: тезисы докл. – Москва, РФ, 2006. – Ч.1, С. 36.
46. Координационная химия платиновых металлов с полиидентатными лигандами – производными гидразонов и гидроксизометинов / В.И. Пехньо, **С.И.Орысык** // XXIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 4-7 сентября 2007 г.: тезисы докл. – Одесса, Украина, 2007. – С. 20-22.
47. Purposeful synthesis and cardiotoxic activity of novel coordination compounds of Rh(III) and Pd(II) with Schiff bases for the correction of cardiovascular disturbance under extreme conditions / S.V. Volkov, V.I. Pekhnyo, **S.I. Orysyk**, V.V. Bon // The 13th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, 15- 20 July,

- 2007: book of abstracts. – Vienna, Austria, 2007. – P.090. release in JBIC-2007.- Vol.12, Supplement -1, July 2, S49.
48. Синтез и рентгеноструктурное исследование комплексов Pd(II) с производными карботиоамида / В.В. Бонь, **С.И. Орысык**, В.И. Пехньо // Конференции для молодых ученых «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам», 30 июня-3 июля 2008 г.: тезисы докл. – Черногоровка, РФ, 2008. –С. 9.
49. Synthesis, spectroscopy and structure of coordination compounds of Pd(II) and Pt(II) with 2-(2-hydroxybenzoyl)-N-methylhydrazinecarbothioamide / V.V. Bon, **S.I. Orysyk**, V.I. Pekhnyo, S.V. Volkov // 38th International Conference on Coordination chemistry (ICCC38), 20-25 July 2008: book of abstracts. – Jerusalem, Israel, 2008. – P.1446.
50. Встановлення будови координаційних сполук металів платинової групи методом гетероядерної спектроскопії ЯМР / **С.І. Орысык**, В.В. Бонь, В.В. Орысык, В.І. Пехньо // XVII Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних вчених, присвячена 90-річчю заснування Національної Академії наук України., 15-19 вересня 2008 р.: збірка тез. – Львів, Україна, 2008. – С. 24.
51. Корреляция данных ЭСП, РФС, ЯМР, РСА в исследовании строения комплексов Pd(II) с функционально замещенными производными карботиоамида / **С.И. Орысык**, В.И. Пехньо, С.В. Волков, В.В. Бонь, Л.Н. Рыбачук, В.В. Орысык // XXIV Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 15-19 июня 2009 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург, РФ, 2009. – С. 336-337.
52. Тиоуреаты – комплексообразователи переходных металлов / **С.И. Орысык**, В.В. Бонь, В.И. Пехньо, Ю.Л. Зборовский, В.В. Орысык, М.В. Вовк // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р.: збірка тез – Ужгород, Україна, 2010. – С. 363.
53. Peculiarities of molecular structure and intermolecular interactions in the Cu(II) and Pd(II) complexes with salicylaldehyde thiosemicarbazones derivatives / V.V. Bon., **S.I. Orysyk**, V.I. Pekhnyo // Summer schools on Mathematical Crystallography, 21 June – 2 July 2010: book of abstracts. – Nancy, France, 2010. – No 1.
54. Особенности строения моно- и биядерных комплексов платиновых и переходных металлов с карботиоамидами / **С.И. Орысык**, В.В. Бонь, В.И. Пехньо, С.В. Волков // XXV международная Чугаевская конференция по координационной химии и II молодежная конференция-школа «Физико-химические методы в химии координационных соединений», 6-11 июня 2011 г.: тезисы докл. – Суздаль, РФ, 2011. – С. 51.
55. Особенности координации и внутрилигандная перегруппировка аллил- и гетероциклсодержащих карботиоамидов в комплексах d-металлов / **С.И.Орысык**, В.В. Бонь, В.И. Пехньо, С.В. Волков // XVIII Українська конференція з неорганічної хімії з участю закордонних вчених, 27 червня-1 липня 2011 р.: збірка тез. – Харків, Україна, 2011. – С. 23.

56. The X-ray photoelectron and NMR spectroscopy in the coordination chemistry of transition metals / **S.I. Orysyk**, I.V. Babichuk, V.I. Pekhnyo, V.V. Orysyk, Yu.L. Zborovskii, M.V. Vovk, S.V. Volkov // The XVII-th International Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry", 24-26 October, 2012: book of abstracts. – Chişinău, Moldova, 2012. – P. 160-161.
57. Цитостатический и проапоптотический эффект N-гидрокси-4-({(E)-2-фенилэтинил]сульфонил}-амино)бутанамида на опухолевые клетки / В.В. Никулина, Л.В. Гарманчук, Ю.Л. Зборовский, В.В. Орысык, М.В. Вовк, **С.И.Орысык**, Т.В. Николаенко, И.В. Бабичук, В.И. Пехньо // Междисциплинарная конференция «Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 27 мая-1 июня 2013 г.: сборник тезисов. – Новый Свет, Украина, 2013. – Том 2, С. 353-354.
58. Реакції комплексоутворення 2-(2-гідроксибензоїл)-N-метилгідразинкарботіоаміду з іонами Rh(III), Pd(II) і Pt(II) / **С.І. Орисик**, О.О. Жолоб, В.І. Пехньо, В.В. Орисик, Ю.Л. Зборовський, М.В. Вовк // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р.: збірка тез. – Чернівці, Україна, 2013. – С. 58.
59. Салицилиденгидразон аллилтиосемикарбазона как реагент для экстракционно-фотометрического разделения Ru(III), Rh(III) и Pd(II) / О.А. Жолоб, **С.И. Орысык**, В.И. Пехньо, В.В. Орысык, Ю.Л. Зборовский, М.В. Вовк // V Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів Каразинські хімічні читання, 22–25 квітня 2013р.: збірка тез. – Харків, Україна, 2013. – С. 102-103.
60. Дизайн комплексних сполук d-металів, перспективних для використання в аналітичній хімії та біохімії / **С.І. Орисик**, В.І. Пехньо, С.В. Волков // XIX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних учених, 7–11 вересня 2014 р.: збірка тез. – Одеса, Україна, 2014. – С. 12.
61. Будова та спектральні характеристики координаційних сполук Ru(III), Rh(III) та Pt(II) з N-(2-піридиніл)морфолін-4-карботіоамідом / І.В. Бабічук, **С.І.Орисик**, В.В. Дьяконенко, В.В. Орисик, Ю.Л. Зборовський, М.В. Вовк, В.І. Пехньо, О.В. Шишкін // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські читання-2014», 22-24 квітня 2014 р.: збірка тез. – Харків, Україна, 2014. – С. 18-19.
62. Дослідження активності генетичних конструкцій, які містять ген CRY1A на модельному об'єкті Nicotina Nabacum / І.В. Коновченко, О.В. Сторожук, О.І. Руденко, О.В. Васильченко, Г.Г. Репіч, Л.В. Гарманчук, Л.Г. Пальчиковська, **С.І. Орисик** // XIII Міжнародна наукова конференція молодих науковців «Шевченківська весна», 1-3 квітня 2015 р.: збірка тез. – Київ, Україна, 2015. – С. 54.
63. Complexation ability of pyrimidine derivatives as polyfunctional ligands in reactions with Cu(I) and Pd(II) ions / D.O. Melnychenko, Yu.L. Zborovskii, V.V. Orysyk, N.G. Stankevich, M.V. Vovk, **S.I. Orysyk**, V.I. Pekhnyo // VII International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles, 9-13 November 2015: book of abstracts. – Kharkov, Ukraine, 2015. – P. 51.

64. Cytostatic and pro-apoptotic effect of N-hydroxy-4-([(e)-2phenylethenyl]sulfonyl)amino)butanamide on tumor cells / V. Nikulina, L. Garmanchuk, Yu. Zborovskii, V. Orisik, M. Vovk, **S. Orisik** // Gastrointestinal Cancer Conference, 10-12 March, 2016: book of abstracts. – St. Gallen, Switzerland 2016. – P11. Rrelease in European Journal of Cancer. – 2016, V. 57S1. – P. S9.

АНОТАЦІЯ

Орисик С.І. Координаційна хімія ряду 3d, 4d-металів з амбідентатними функціонально заміщеними гідразидами, імінами та карботіоамідами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, Київ, 2017.

В дисертаційній роботі вирішена важлива наукова проблема координаційної хімії по проведенню регіо- та стереоселективного синтезу координаційних сполук ряду 3d, 4d-металів на основі амбідентатних лігандів – функціонально заміщених гідразидів, імінів та карботіоамідів. В результаті отримано 185 нових моно-, бі- та поліядерних комплексів з різнотипною координацією лігандів.

Вивчено особливості координації лігандів в залежності від геометричного розміщення в них функціональних груп та гетероциклів. Проаналізовано електронний вплив донорних та акцепторних замісників в молекулах O,N,O-вмісних гідразидів на значення B (параметру електронного відштовхування), $\nu(\text{C}=\text{N})$ та стійкість комплексів Ru(III) і Rh(III). Визначено константи нестійкості комплексів Ru(III), Rh(III) з похідними гідразиду та побудовано відповідний ряд стійкості синтезованих сполук.

Досліджено вплив таутомерії лігандів та рН середовища на формування моно-, бі- та поліядерних комплексів перехідних металів. Встановлено вплив таутомерних форм карботіоамідів на формування відповідної геометрії координаційного поліедру в комплексах Ni(II).

Розроблено методики синтезу змішанолігандних комплексів на основі реакцій лігандного обміну, реакцій гідролізу та окиснення вихідних лігандів з наступною координацією продуктів реакції до іонів металів, реакцій з внутрілішньолігандним перегрупуванням з наступною координацією продуктів циклізації до метала-комплексоутворювача. Визначені умови синтезу, що впливають на утворення ізоморфних комплексів. Встановлено особливість їх кристалічної будови. Виявлено різну розчинність поліморфних сполук.

Побудовано та проаналізовано діаграми хімічних зсувів сигналів $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ в спектрах ЯМР комплексів. Показано, що найбільшого резонуючого впливу в магнітному полі зазнають сигнали карбону чи протону, які знаходяться в безпосередній близькості до донорних центрів, які приймають участь в формуванні координаційного зв'язку.

Вивчено вплив ізомерії похідних гідроксиімінооцтових кислот на різний спосіб їх координації до іонів металів та протипухлинну активність комплексних сполук Pd(II) і Cu(II). Визначені показники IC_{50} . Встановлено вплив сполук на

мітотичний цикл клітин HeLa в порівнянні з *цис*-платином. Показано, що комплекс $[Pd(Z-H_2L^{15})Cl_2]$ є найбільш перспективним для подальших досліджень “*in vivo*”.

Розроблено екстракційно-фотометричний метод визначення та поетапного розділення Ru(III), Rh(II) і Pd(II) із розчинів в сумісній їх присутності. Метод розроблено на основі здатності аніонних комплексів утворювати іонні асоціати $AF[RuL_2]$, $AF[RhL_2]$, $AF[PdLCl]$ (L – катіоновий барвник астрафлосин) в різних проміжках часу та рН.

Вперше виявлено, що комплекси Ru(III) і Rh(III) на основі похідних гідразидів та саліцилальдімінів (в залежності від типу координації лігандів) діють на пошкоджені ізольовані міокардіальні трабекули та судинні смужки протекторно завдяки їх антиоксидантним властивостям з відновленням нормального функціонування мембранних структур клітин.

Ключові слова: регіо-/стерео-селективний синтез, перехідні метали, координаційні сполуки, електронний вплив замісників, поліморфізм молекул, екстракція, фотометрія, протипухлинна активність.

АННОТАЦІЯ

Орысык С.И. Координационная химия ряда 3d, 4d-металлов с амбидентатными функционально замещенными гидразидами, имидами и карботиоамидами. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия – Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2017.

В диссертационной работе решена важная научная проблема координационной химии по проведению регио- и стереоселективного синтеза координационных соединений ряда 3d, 4d-металлов на основе амбидентатных лигандов - функционально замещенных гидразидов, иминов и карботиоамидов. В результате получено 185 новых моно-, би- и полиядерных комплексов с разнотипной координацией лигандов.

Изучены особенности координации лигандов в зависимости от геометрического размещения в них функциональных групп и гетероциклов. Проанализировано электронное влияние донорных и акцепторных заместителей в молекулах O,N,O-содержащих гидразидов на значения B (параметра электронного отталкивания), $\nu(C=N)$ и устойчивость комплексов Ru(III), Rh(III). Определены K_n комплексов Ru(III) и Rh(III) с производными гидразида и построен соответствующий ряд устойчивости синтезированных соединений.

Исследовано влияние таутомерии лигандов и рН среды на формирование моно-, би- и полиядерных комплексов переходных металлов. Установлено влияние таутомерных форм карботиоамидов на формирование соответствующей геометрии координационного полиэдра в комплексах Ni(II).

Разработаны методики синтеза смешаннолигандных комплексов на основе реакций лигандного обмена, реакций гидролиза и окисления исходных лигандов с последующей их координацией к ионам металлов, реакций с внутрелигандной перегруппировкой и последующей координацией продуктов циклизации до

метала-комплексобразователя. Определены условия синтеза, влияющие на образование изоморфных комплексов. Установлены особенности кристаллического строения и разная растворимость полиморфных соединений.

Построены и проанализированы диаграммы химических сдвигов сигналов $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ в спектрах ЯМР комплексов. Показано, что наиболее резонирующему влиянию в магнитном поле подвержены атомы углерода или протона, находящихся в непосредственной близости к донорным центрам, принимающим участие в формировании координационной связи.

Изучено влияние изомерии производных гидроксиминоуксусных кислот на разный способ их координации к ионам металлов и противоопухолевую активность комплексных соединений Pd(II) и Cu(II). Определены показатели IC₅₀. Установлено влияние соединений на митотический цикл клеток HeLa по сравнению с цис-платином. Показано, что комплекс [Pd(Z-H₂L¹⁵)Cl₂] является наиболее перспективным для дальнейшего исследования “*in vivo*”.

Разработан экстракционно-фотометрический метод определения и поэтапного разделения Ru(III), Rh(II) и Pd(II) в совместном их присутствии из растворов. Метод разработан на основе способности анионных комплексов образовывать ионные ассоциаты AF[RuL₂], AF[RhL₂], AF[PdLCl] (L – катионовый краситель астрафлосин) в разных промежутках времени и pH.

Ключевые слова: регио-/стереоселективный синтез, переходные металлы, координационные соединения, электронное влияние заместителей, полиморфизм молекул, экстракция, фотометрия, противоопухолевая активность.

SUMMARY

Orysyk S.I. Coordination chemistry of series 3d, 4d-metals with ambident functional substituted hydrazides, imines and carbothioamides. – Manuscript.

A thesis for the doctor of chemistry degree, specialty 02.00.01 – inorganic chemistry. – V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

Important scientific problem of coordination chemistry related to regio- and stereoselective synthesis of 3d, 4d-metals coordination compounds based on ambidentate ligands – functionally substituted hydrazides, imines and carbothioamides was solved in the thesis. As a result, 185 novel mono-, bi- and polynuclear complexes with different types coordinated ligands were obtained.

The patterns of ligand coordination depending on mutual geometrical arrangement of functional groups and heterocycles in ligand molecules were studied. The influence of electron-donor and electron-acceptor substituents in molecules of O, N, O-containing hydrazides on *B* (electronic repulsion parameter) of $\nu(\text{C}=\text{N})$ and stability of Ru (III), Rh (III) complexes was studied. The instability constants of Ru (III) and Rh (III) complexes with hydrazide derivatives were determined and a corresponding row of stability of the synthesized compounds was built.

The influence of ligands tautomerism and pH of reaction mixture on the formation of a mono-, bi- or polynuclear complexes of transition metals was studied. The influence of carbothioamides tautomerism on formation of the corresponding geometry of the Ni (II) coordination polyhedron was determined.

The methods of synthesis of mixed-ligand complex compounds based on ligand exchange reactions with control of the ratio of the starting compounds, hydrolysis and oxidation of starting ligands with subsequent coordination of formed products, reactions with intra-ligand rearrangement and subsequent coordination of cyclization products to metal ions were designed.

Synthesis conditions affecting on formation of the isomorphous complexes were determined and the features of their crystal structure were identified. Different solubility of polymorphic compounds was revealed.

The diagrams of chemical shifts of ^1H and ^{13}C signals in NMR spectra were created and analyzed. It was shown that signals of carbon atoms and protons which are located in close proximity to donor atoms involved in coordination bonds formation underwent the maximum shift in NMR spectra.

The influence of hydroxyiminoacetic acids isomerism on their polytypic coordination to metal ions and antitumoral activity of resulting Pd(II) and Cu(II) complex compounds was studied. The values of IC_{50} parameter were determined. The influence of such compounds on mitotic cycle of HeLa cells in comparison with cisplatin was studied. It was shown that complex $[\text{Pd}(\text{Z-H}_2\text{L}^{15})\text{Cl}_2]$ is the most perspective for further investigations "*in vivo*".

The extraction-photometric method for identification and successive separation of Ru(III), Rh(II) and Pd(II) ions at their joint presence in solution was designed. This method is based on ability of anionic complexes to form ionic associates $\text{AF}[\text{RuL}_2]$, $\text{AF}[\text{RhL}_2]$, $\text{AF}[\text{PdLCl}]$ (AF is the cationic dye astraphloxin) in different time intervals and pH.

Keywords: regio-/stereoselective synthesis, transition metals, coordination compounds, electronic influence of substitutes, molecular polymorphism, extraction, photometry, anticancer activity.