

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ АСПЕКТИ КООРДИНАЦІЙНОЇ ХІМІЇ ПЕРЕХІДНИХ МЕТАЛІВ ІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИМИ ТІОАМІДАМИ (ЧАСТИНА 2)

С. І. Орисик^{1*}, В. І. Пехньо¹, В. В. Орисик², Ю. Л. Зборовський², П. В. Боровик¹, М. В. Вовк²

¹ Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України, просп. Акад. Палладіна, 32/34, Київ 03142, Україна

² Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ 02660, Україна

*e-mail: s.oryslend@gmail.com

Анотація. У другій частині аналітичного огляду на основі результатів спільних досліджень, виконаних у відділі хімії комплексних сполук Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України та відділі хімії функціональних гетероциклічних систем Інституту органічної хімії НАН України, проаналізовано вплив полідентатних та N-алілзаміщених тіамідів на перебіг реакцій комплексоутворення з іонами платинових металів та Ag(I). Також продемонстровано потенціал отриманих координаційних сполук для їхнього застосування в медичній та аналітичній хімії.

Ключові слова: конкурентна координація, природа хімічного зв'язку, таутомерія тіамідів, змішанолігандні комплекси, 3D-полімери, аналітичні форми, іонні асоціати, екстракція, фотометрія, протипухлинна активність.

ВСТУП. У другій частині аналітичного огляду розглянуто вплив замісників у молекулах бі- та полідентатних тіоамідів, а також природи ряду платинових металів (Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II)) і Ag(I) на перебіг реакцій комплексоутворення, що важливо для розуміння протікання керованих та некерованих реакцій комплексоутворення і розроблення функціонально-орієнтованого синтезу різнотипних комплексів, перспективних для практичного застосування в аналітичній хімії (для визначення, вилучення та розділення платинових металів), а також як перспек-

тивних субстратів із протипухлинною та антиметастатичною активністю.

Комплекси платинових металів із полідентатними заміщеними тіоамідами

Полідентатний 2-(5,6-диметил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-2-іл)-*N*-фенілгідразинкарботіоамід H_2L^5 (рис. 1) «збагачено» додатковими донорними атомами тієнопіримідинового ядра, які разом із карботіоамідною групою можуть брати участь у донорно-акцепторній взаємодії з іонами металів. Дослідження комплексоутворення іонів Pd^{2+} із H_2L^5 показало,

що в розчині ДМФА тіоамід H_2L^5 прогнозовано переходить у тіольну таутомерну форму. При цьому відбувається міграція подвійного зв'язку поза межі тієнопіримідинового циклу з переносом протона з N^2 на N^3 і формуванням спряженої системи зв'язку $-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$, що наділяє молекулу планарною геометрією з середнім відхиленням від абсолютної пласкої конфігурації (АПК) $0.0342 \text{ \AA}$ [1]. Завдяки цьому цей карботіоамід стає конформаційно «нерухливим» (негнучким) до утворення п'яти- або шестичленних металоциклів, а донорні атоми тієнопіримідинового гетероциклу можуть брати участь у формуванні координаційних зв'язків при умові їхньої місткової координації, що, зазвичай, сприяє утворенню поліядерних структур. Своєю чергою, великі молекулярні маси поліядерних або полімерних сполук сприяють зменшенню їхньої розчинності, що негативно впливає на дослідження спектральних та фізико-хімічних характеристик комплексів. Тому для синтезу КС **1**, **2** використано дихлоробіс-трифенілфосфін паладію (рис. 1), в якому «об'ємні» трифенілфосфінові ліганди стерично перешкоджають полінуклеації.

Як наслідок, має місце утворення мономерного різнолігандного комплексу **1** із формуванням п'ятичленного металоциклу та N,S-бідентатною координацією H_2L^5 тіо-семикарбазонатного угруповання. Цю координаційну сполуку отримано в двох поліморфних модифікаціях: моноклінній (голчасті кристали світло-рожевого кольору) та більш стабільній триклінній (призми рубіново-червоного кольору), в яку з часом переходить моноклінна [1].

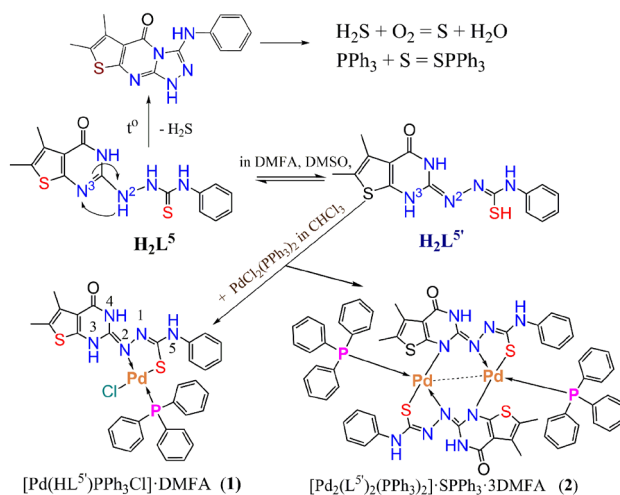


Рис. 1. Схема синтезу КС Pd(II) з H_2L^5 та утворення $\text{Ph}_3\text{P}(\text{S})$

Fig. 1. Scheme of synthesis of Pd(II) complexes with H_2L^5 and formation of $\text{Ph}_3\text{P}(\text{S})$.

За довготривалої кристалізації зазначеного комплексу з доступом повітря відбувається часткове окиснення трифенілфосфіну та тіоаміду киснем повітря з утворенням побічного продукту трифенілфосфінсульфіду (рис. 1). У результаті відбувається формування темно-червоних ромбічних кристалів біядерного комплексу **2** із співкристалізованими молекулами розчинника та трифенілфосфінсульфіду. Останній утворюється в результаті внутрішньомолекулярного формування триазольного циклу та елімінування гідроген сульфід [2], який в аеробних умовах реакції перетворюється в елементну сірку, яка легко приєднується до трифенілфосфіну. [3]. Хоча димер **2** утворюється з виходом $\sim 5\%$ як домішка до основного продукту, тривалий час перебігу реакції робить можливим надійне виділення його в індивідуальному стані. Міжатомна відстань Pd^1-Pd^2 $3.2324(3) \text{ \AA}$ є меншою за суму Ван-дер-Ваальсових радіусів Pd^{2+} ($\sim 3.26 \text{ \AA}$), що вказує

на димерну структуру цього комплексу [4]. На відміну від КС 1, місткова координація атомів нітрогену гетерокільця в КС 2 зумовлює викривлення конформації ліганду з утворенням торсійних кутів $N^1/N^2/C^2/N^3$ $163.3(2)^\circ$ та $N^6/N^7/C^{17}/N^8$ $161.5(2)^\circ$, що, своєю чергою, впливає на утворення конформації конверта п'ятичленних металоциклів із формуванням двограних кутів $27.66(14)^\circ$ і $27.73(14)^\circ$ між площинами $S^1/Pd^1/N^2$, $S^1/C^1/N^1/N^2$ і $S^3/Pd^2/N^7$, $S^3/C^{16}/N^6/N^7$. Таким чином, екзопереміщення подвійного зв'язку в тієнопіримідиновому циклі впливає на

планарність молекули тіоаміду, яка, своєю чергою, сприяє лише бідентатній координації полідентатного ліганду.

2-(2-Гідроксибензоїл)-N-метил-гідразин-карботіоамід H_3L^6 (рис. 2) належить до перспективних N,S,O-донорних лігандів, які здатні формувати моно-, бі- або поліядерні координаційні сполуки з різним способом їхньої координації. Для нього характерна амідо-імідольна та/або тіон-тіольна таутомерія (рис. 2), що зумовлює можливість його взаємодії з іонами металів у ролі одно-, дво- або триосновної кислоти.

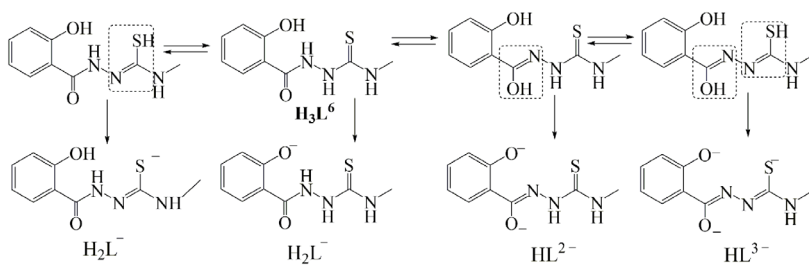


Рис. 2. Таутомерні форми тіоаміду H_3L^6
Fig. 2. Tautomeric forms of thioamide H_3L^6 .

Окрім цього, наявність функціональних груп $C=S$, $C=O$, NH , OH створює можливість його конкурентної координації до іонів 3d-, 4d-металів. Нами в ролі комплексоутворювачів було використано іони Rh^{3+} , Pd^{2+} та Pt^{2+} , які відрізняються електронною будовою та координаційною ємністю і можуть формувати різнотипні комплекси, координуючи ліганди як «м'якими» атомами сульфуру та нітрогену, так і більш «жорсткими» атомами кисню, що, зокрема, є характерним для Rh^{3+} .

У реакції H_3L^6 із $RhCl_3$ при $pH=3$ та співвідношенні реагентів $M:L=1:2$ отримано комплекс 3 катіонного характеру (рис. 3) [5], що містить п'яти- і шестичленні хелатні металоцикли за рахунок тридентатної координації тіонної таутомерної форми

тіоаміду донорними атомами функціональних груп $C=S$, NH та монодепротонованої OH . У таких самих умовах $K_2[PtCl_4]$ та $PdCl_2$ утворюють комплекси 4, 5 молекулярного типу, що містять дві молекули ліганду, одна з яких координована до іона металу O,N,S-тридентатно хелатним способом, а друга – монодентатно, тільки атомом сульфуру карботіоамідної групи, аналогічно комплексам на основі тіоамідів H_2L^1 , H_2L^2 , описаних у першій частині аналітичного огляду. При цьому конкуруюча функціональна група ($C=O$) не бере участі в донорно-акцепторній взаємодії з іонами металів, що пов'язано зі стерично більш вигідним розташуванням інших функціональних груп. Окрім того, в кислому середовищі акцепторна група $C=O$ може бути

елімінована протонами із середовища синтезу, що також не дозволяє їй брати участь у координації до центрального атома металу.

Очікувано, що зміна природи розчинника (застосування хлороформу, в якому домінує тіольна таутомерна форма тіамідів, як описано в першій частині аналітичного огляду), приводить до взаємодії H_3L^6 з $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ в ролі двоосновної кислоти. Як наслідок, у співвідношенні $\text{M:L}=1:1$ утворюється різнолігандний комплекс **6** із координацією тіольної таутомерної форми H_3L^6 та молекули трифенілфосфіну вихідної солі металу (рис. 3) [5].

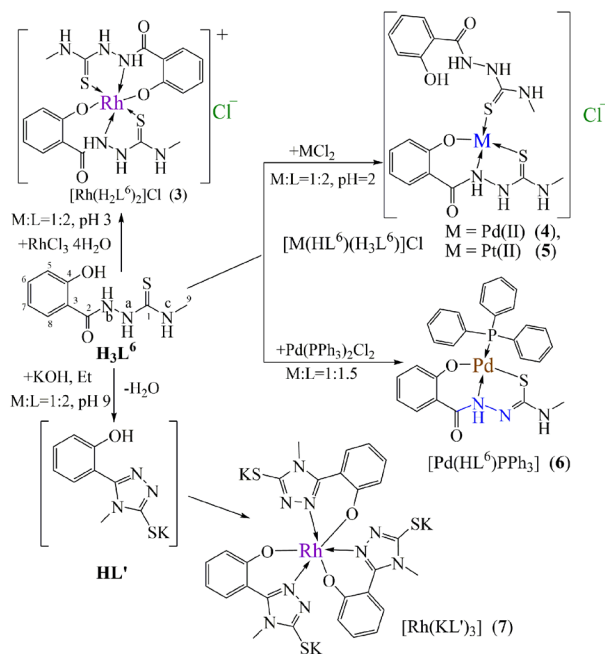


Рис. 3. Схема синтезу КС Rh(III), Pd(II) та Pt(II) на основі H_3L^6

Fig. 3. Scheme of synthesis of Rh(III), Pd(II) and Pt(II) complexes based on H_3L^6 .

Реакція H_3L^6 із $\text{RhCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ при pH 9 призводить до утворення комплексу **7**, до складу якого входять три молекули S-калієвої солі 2-(5-меркапто-4-метил-4H-[1,2,4]

триазол-3-іл)фенолу (HL'), який утворився в результаті циклізації в лужному середовищі, що узгоджується з літературними даними [6]. Таке утворення меркаптотриазольного циклу вже було описано в першій частині аналітичного огляду при взаємодії Cu(II) з N-аліл-2-(2-гідроксибензиліден)гідразинкарботіоамідом (H_2L^1). Однак, на відміну від попереднього випадку, така циклізація тіоаміду не промотується металом, про що свідчать результати, отримані в умовах, аналогічних синтезу КС **7** (без солі металу). У результаті такої реакції отримується 2-(5-меркапто-4-метил-4H-[1,2,4] триазол-3-іл)-фенол (HL') (рис. 4a). Спектр ЯМР ^1H триазолу HL' є аналогічним КС **7**, за винятком сигналу SH меркаптогрупи, який в спектрі комплексу відсутній внаслідок утворення калієвої солі.

Окрім того, в спектрі **7** сигнали протонів ароматичного кільця зміщені в слабке поле та відсутній синглет OH групи. Таким чином, збільшення кількості донорних центрів у молекулі тіоаміду підвищує його дентатність та сприяє переходу в іншу таутомерну форму і розширює можливості внутрішньомолекулярного перегрупування в процесі комплексоутворення.

Спільною структурною одиницею для наступних полідентатних лігандів N-аліл-6-гідрокси-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карботіоаміду (H_2L^7), N-аліл-1,3-дициклогексил-6-гідрокси-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карботіоаміду (H_2L^8) та N-аліл-2-гідрокси-6-(оксоциклогекс-1-ен)карботіоаміду (H_2L^9) (рис. 5) є алільний фрагмент, який за певних умов синтезу може брати участь як у внутрішньолігандній циклізації (про що вже йшлося в першій частині аналітичного

огляду), так і у формуванні координаційного зв'язку з «м'якими» кислотами Льюїса за типом «м'яка – м'яка» взаємодія, утворюючи π -комплекс [7, 8]. Тому вважали обґрунтованим дослідити взаємодію таких

сполук з іонами Ru^{3+} , Rh^{3+} і Pd^{2+} , які здатні формувати π -координаційні зв'язки, однак відрізняються спорідненістю до донорних атомів, електронною будовою та координаційною ємністю.

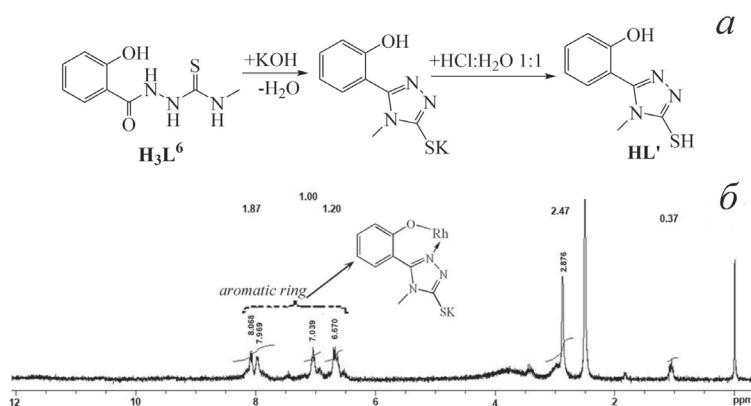


Рис. 4. Схема циклізації тіоаміду H_3L^6 10 %-м надлишком KOH (a) та спектр ЯМР ^1H КС 7 (б)

Fig. 4. Scheme of cyclization of thioamide H_3L^6 under the action of 10% excess KOH (a) and NMR ^1H spectrum of complex 7 (b).

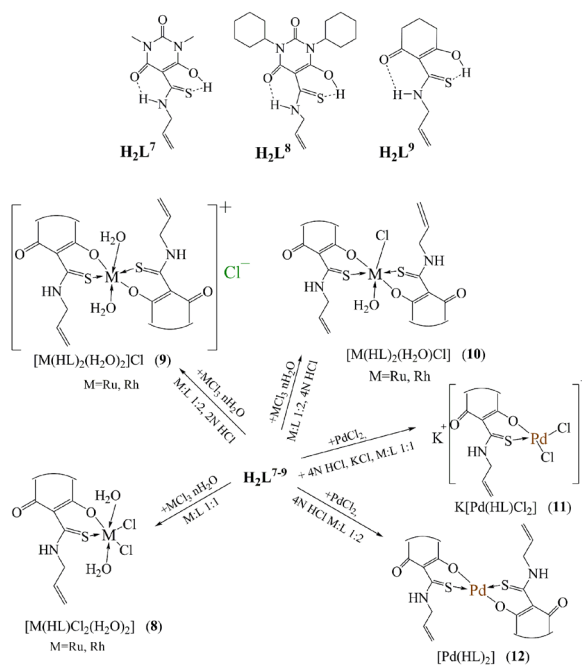


Рис. 5. Молекулярна будова N-алілзаміщених тіоамідів H_2L^7 – H_2L^9 та схема синтезу комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) на їхній основі

Fig. 5. Molecular structure of N-allyl-substituted thioamides H_2L^7 – H_2L^9 and scheme of synthesis of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) complexes based on them.

Результати показали, що взаємодія хлоридів Ru(III) і Rh(III) з тіоамідами H_2L^7 – H_2L^9 при підкисленні розчинів 2н HCl (залежно від співвідношення вихідних компонентів) приводить до часткового або повного витіснення хлорид-аніонів вихідної солі металу з утворенням комплексів молекулярного (КС 8) або катіонного (КС 9) типу з октаедричною формою координаційного поліедра ($\text{MCl}_2\text{O}_3\text{S}$ і MO_4S_2) та бідентатнохелатною координацією лігандів. Підкислення реакційного середовища 4н HCl забезпечує домінування в розчині відповідних хлороаквакомплексів Ru(III) і Rh(III) [9-12], реакція яких із H_2L^7 – H_2L^9 приводить до формування сполук 10 із розташуванням аніона хлору у внутрішній координаційній сфері, про що свідчить наявність в ІЧ-спектрах таких комплексів смуг поглинання валентних коливань M–Cl при 315–330 cm^{-1} [13].

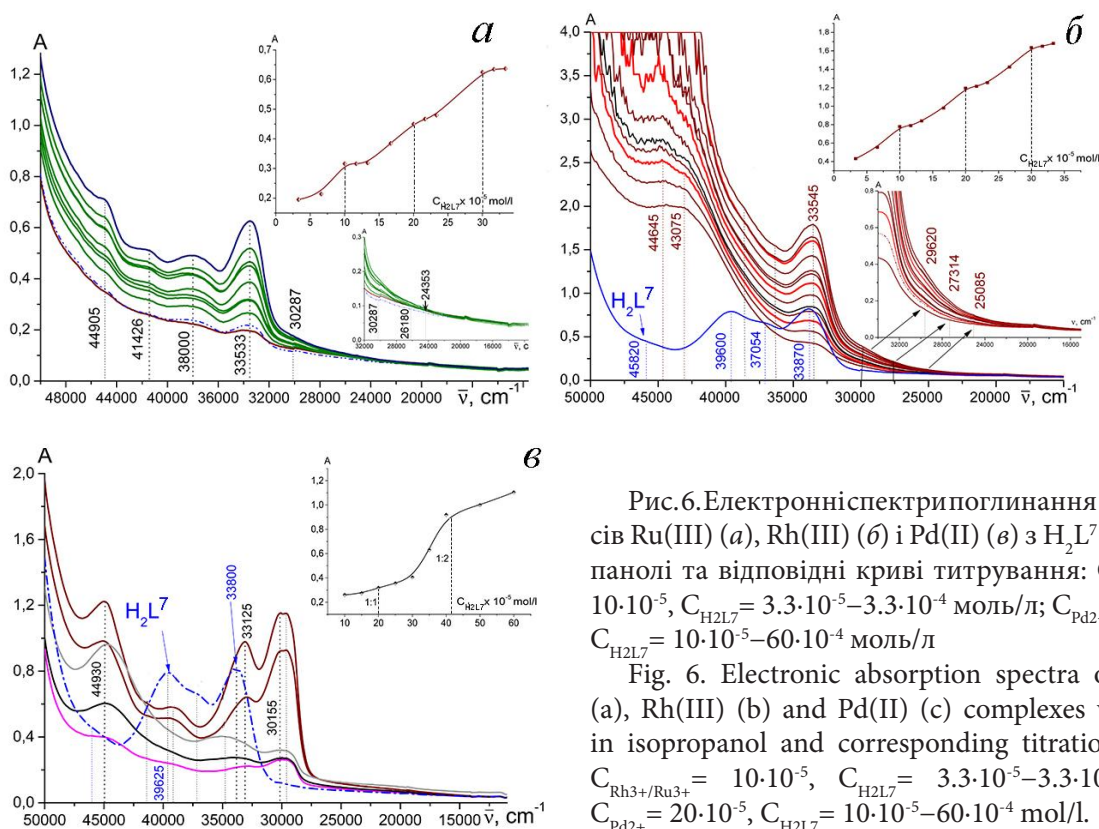


Рис. 6. Електронні спектри поглинання комплексів Ru(III) (а), Rh(III) (б) і Pd(II) (в) з H_2L^7 в ізопропанолі та відповідні криві титрування: $C_{Rh^{3+}/Ru^{3+}} = 10 \cdot 10^{-5}$, $C_{H_2L^7} = 3.3 \cdot 10^{-5} - 3.3 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $C_{Pd^{2+}} = 20 \cdot 10^{-5}$, $C_{H_2L^7} = 10 \cdot 10^{-5} - 60 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Fig. 6. Electronic absorption spectra of Ru(III) (a), Rh(III) (b) and Pd(II) (c) complexes with H_2L^7 in isopropanol and corresponding titration curves: $C_{Rh^{3+}/Ru^{3+}} = 10 \cdot 10^{-5}$, $C_{H_2L^7} = 3.3 \cdot 10^{-5} - 3.3 \cdot 10^{-4}$ mol/l; $C_{Pd^{2+}} = 20 \cdot 10^{-5}$, $C_{H_2L^7} = 10 \cdot 10^{-5} - 60 \cdot 10^{-4}$ mol/l.

Еквімолярна взаємодія $PdCl_2$ з тіоамідами $H_2L^7-H_2L^9$ приводить до формування КС **11** аніонного типу з *цис*-розташуванням аніонів хлору в пласкоквадратному координаційному вузлі. Тому для їхнього виділення у твердому стані реакцію проводили за присутності надлишку KCl (еквівалентна кількість калієвої солі суттєво зменшувала вихід такого комплексу до 50 %). Очікувано, що взаємодія вихідних компонентів при співвідношенні $Pd:H_2L^{7-9} = 1:2$ забезпечила утворення комплексів молекулярного типу (**12**) [13]. Слід зазначити, що комплекси катіонного і аніонного характеру за незначних концентрацій ($10^{-4}-10^{-5}$ моль/л) є розчинними у воді та етанолі, тоді як сполуки молекулярного

типу розчинні тільки в ДМСО та ДМФА.

Таким чином, реакція полідентатних тіоамідів $H_2L^7-H_2L^9$ у кислому або слабкокислому середовищі забезпечує лише їхню O,S-бідентатно-хелатну координацію до іонів металів у тійній монодепротонованій формі. При цьому побічних процесів їхніх внутрішньолігандних перегруповань не спостерігають. Встановлено, що алільний фрагмент не бере участі в утворенні координаційного зв'язку з іонами Ru(III), Rh(III) і Pd(II), що, ймовірно, пов'язано з наявністю в молекулах $H_2L^7-H_2L^9$ інших донорних нуклеофільних центрів (C=S та OH груп), розташованих у вигідному положенні для формування шестичленних хелатних металоциклів.

Не дивлячись на те, що в твердому стані виділено комплекси зі співвідношенням $M:L = 1:1$ та $1:2$, в розчині є можливою їхня взаємодія і у співвідношенні $1:3$. Вивчення комплексоутворення хлоридів металів із $H_2L^7-H_2L^9$ у водно-ізопропанольному розчині методом ізомольярних серій та електронних спектрів поглинання показало, що взаємодія проходить у співвідношенні компонентів $M:L = 1:1, 1:2, 1:3$ (у випадку іонів Ru^{3+}, Rh^{3+}) та $1:1, 1:2$ у випадку іонів Pd^{2+} (рис. 6 а-в), що пов'язано з координаційною ємністю металів та здатністю їх формувати октаедричний (у разі іонів Ru^{3+}, Rh^{3+}) або пласкоквадратний (у разі іонів Pd^{2+}) координаційний вузол.

п,π-Хелатні комплекси Pd(II), Pt(II) і Ag(I) на основі N-алілзаміщених тіоамідів

Не дивлячись на те, що іони платинових металів належать до переважно «м'яких кислот» Льюїса, утворення π-координацій-

ного зв'язку з алільним фрагментом відбувається тільки за умов, коли інші донорні атоми лігандів знаходяться у несприятливому геометричному розташуванні для формування комплексів. До таких сполук належать наступні N-аліл-заміщені тіосечовини: N-алілморфолін-4-карботіоамід (HL^{10}), 1-аліл-3-*трет*-бутилтіосечовина (HL^{11}) та 1-аліл-3-(2-гідроксietил)-тіосечовина (HL^{12}), в яких взаємне розміщення N,S-нуклеофільних центрів електронодonorної групи $-NH-(C=S)$ до алільного фрагмента створює передумови для формування стійких 6-членних хелатних металоциклів із формуванням π-зв'язку.

Взаємодія їх з іонами $[PdCl_4]^{2-}$ і $[PtCl_4]^{2-}$ або $PdCl_2$ та двократним надлишком KBr або KI при співвідношенні $M:L=1:1$ приводить до утворення π-комплексів 45–47 складу $[M(HL^{10-12})X_2] \cdot nH_2O$ (де $X = Cl, Br, I$) (рис. 7) [7, 14, 15].

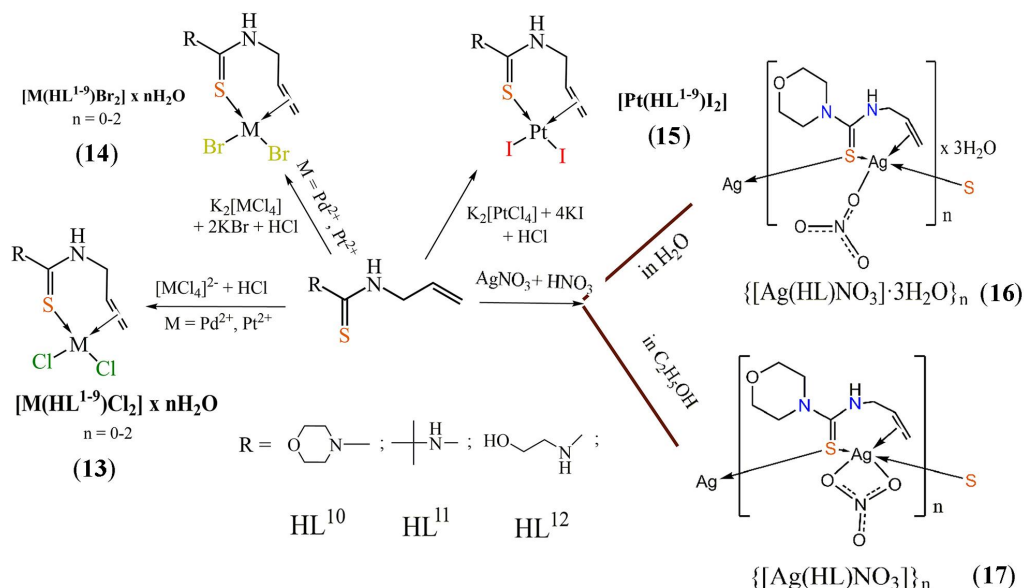


Рис. 7. Загальна схема синтезу п,π-хелатних комплексів Pd(II), Pt(II) і Ag(I) із заміщеними тіосечовинами HL^{10} – HL^{12}

Fig. 7. General scheme of synthesis of Pd(II), Pt(II) and Ag(I) π,π-chelate complexes with substituted thioureas HL^{10} – HL^{12} .

Згідно з ефектом «антисимбіозу в *транс*-впливі» Пірсона [16], утворення біслігандних комплексів із координацією лігандів «м'якими» атомами сульфуру та карбону у взаємній *транс*-позиції є менш вигідним, оскільки вони матимуть дестабілізуючий ефект один на одного при приєднанні до атомів металу («м'якої кислоти»). Як наслідок, це не дозволяє в подальшому заміщувати «жорсткі» іони хлору в оточенні металу на атоми інших молекул ліганду, і таким чином, не сприяє виділенню в твердому стані комплексів у співвідношенні M:L=1:2. Тому, незалежно від стехіометрії вихідних компонентів, реакція **HL**¹⁰⁻¹² з іонами платинових металів приводить до утворення комплексів тільки у співвідношенні M:L=1:1, що зумовлено сильним "транс-ефектом" алільного фрагменту.

За даними рентгеноструктурного аналізу було встановлено наступне: 1) у ряді хлоридних, бромідних та йодидних π-комплексів об'єм елементарної комірки збільшується зі збільшенням атомних радіусів галогену (табл. 1). Комплекси є ізоструктурними [15]; 2) всі досліджувані сполуки є моноядерними комплексами, в яких центральний атом металу знаходиться в пласко-квадратному оточенні атомів сульфуру S¹ тіоамідного угруповання, C¹=C² алільного фрагмента та двох галогенідних аніонів X¹, X² (рис. 8);

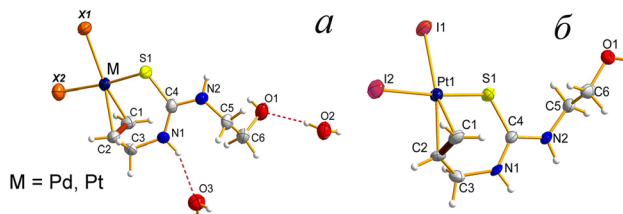


Рис. 8. Молекулярна структура комплексів 13, 14 (а), 15 (б) на основі **HL**¹²

Fig. 8. Molecular structure of π-complexes 13, 14 (a), 15 (b) based on **HL**¹²

Таблиця 1.

Основні характеристики РСА n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на основі **HL**¹²

Table 1.

The main characteristics of X-ray diffraction of Pd(II) and Pt(II) n,π-chelate complexes based on **HL**¹².

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

3) довжина зв'язку C⁴–S¹ вказує на координацію ліганду в тіонній таутомерній формі. Зв'язки M–X¹, M–X² є еквівалентними (табл. 1) [14, 15].

Дослідження комплексоутворення Pd(II) і Pt(II) з **HL**¹⁰⁻¹² у розчині етанолу та аналіз залежності оптичної густини від концентрації ліганду (рис. 9) показало, що криві мають слабо виражені перегиби при співвідношенні компонентів M:L = 1:1, 1:2 та 1:3, що свідчить про можливу координацію лігандів у розчині як хетатним, так і нехелатним способом тільки через атоми сульфуру карботіоамідної групи [14, 15].

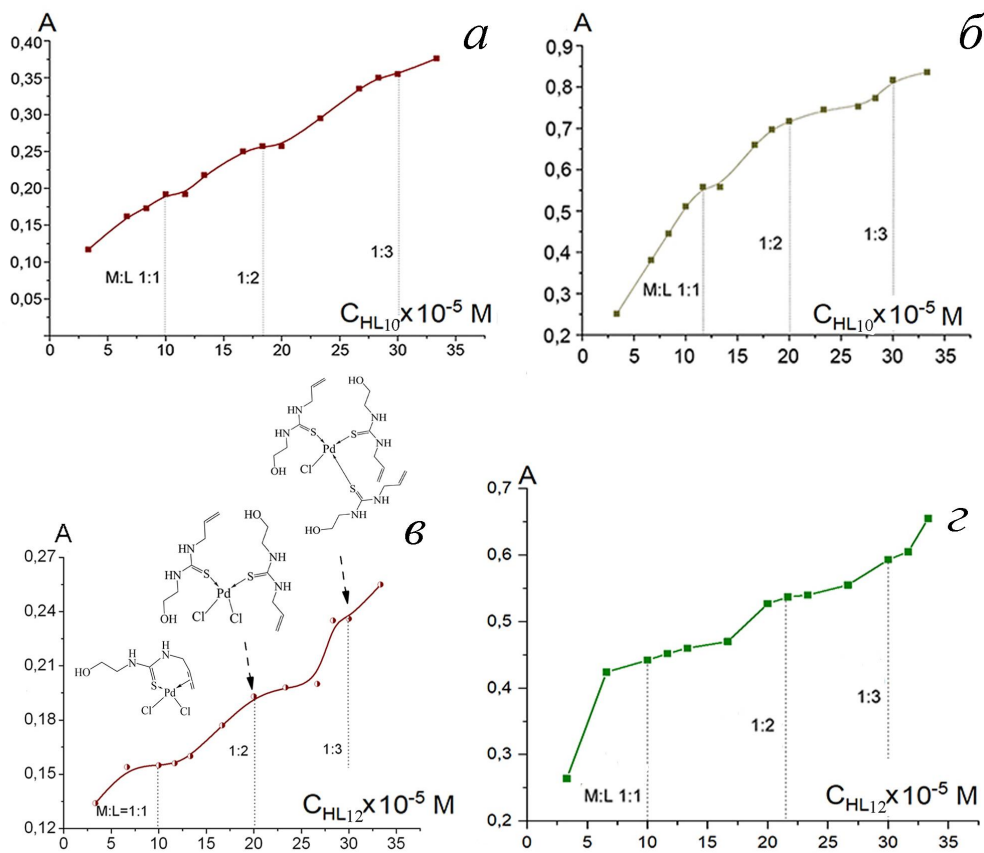


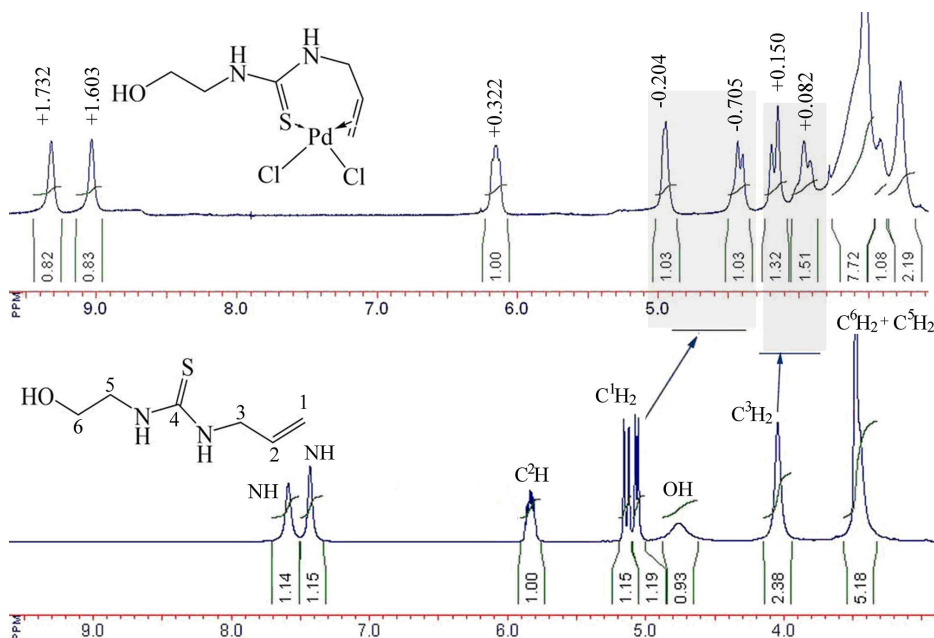
Рис. 9. Криві титрування КС $\text{Pd}(\text{HL}^{10,12})\text{Cl}_2$ (а, в) $\text{Pt}(\text{HL}^{10,12})\text{Cl}_2$ (б, г): ($C_{\text{Pd}2+/\text{Pt}2+} = \text{const} = 10 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{HL}10,12} = 1.6 \cdot 10^{-5} - 33.3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$)

Fig. 9. Titration curves for complexes $\text{Pd}(\text{HL}^{10,12})\text{Cl}_2$ (a, c) $\text{Pt}(\text{HL}^{10,12})\text{Cl}_2$ (b, d): ($C_{\text{Pd}2+/\text{Pt}2+} = \text{const} = 10 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{HL}10,12} = 1.6 \cdot 10^{-5} - 33.3 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/l}$).

Аналіз спектрів ЯМР ^1H усіх отриманих п,п-хелатних комплексів $\text{Pd}(\text{II})$ і $\text{Pt}(\text{II})$ показав, що найбільш чутливими до комплексоутворення є сигнали протонів NH груп, які зазнають суттєвого зсуву в слабке поле, та протонів алільного фрагмента, які значно зсуваються переважно у сильне поле (рис. 10). Найбільш характерним є розщеплення протонних сигналів C^3H_2 групи алільного фрагмента на два дублети з однаковою константою спин-спинової взаємодії ($J = 17.6 - 18.0 \text{ Гц}$) та інтегральними ін-

тенсивностями кожного величиною в один протон, внаслідок їхньої нееквівалентності за рахунок замикання хелатного металоциклу (в якому вони займають аксіальне та екваторіальне положення), що робить цей метод дуже зручним для дослідження будови подібних сполук [7, 15].

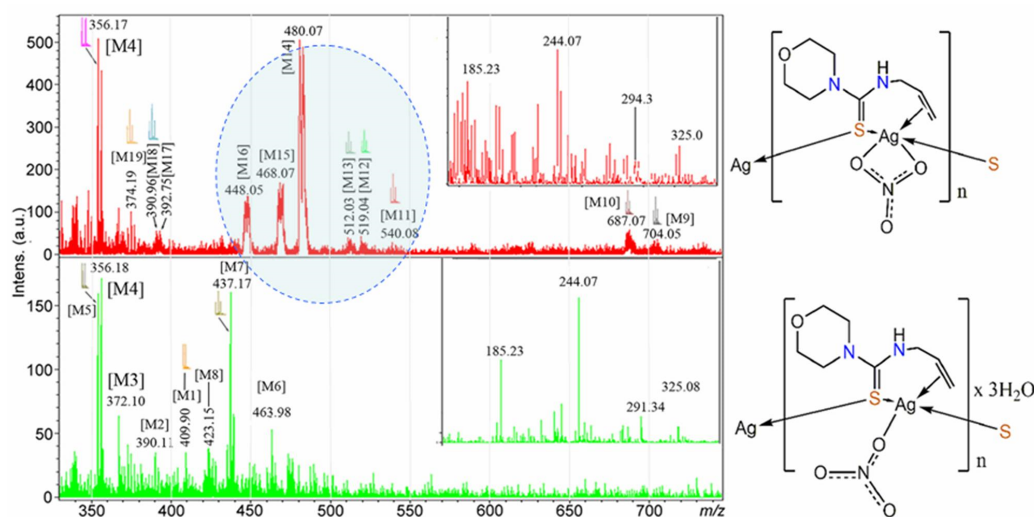
Всі комплекси показали достатньо високу стійкість у ДМСО щонайменше впродовж трьох місяців, що дає можливість використовувати цей розчинник для біологічних досліджень.

Рис. 10. Спектри ЯМР ^1H тіосечовини HL^{12} та комплексу Pd(II) **13**Fig. 10. ^1H NMR spectra of thiourea HL^{12} and complex Pd(II) **13**.

За аналогією з Pd(II) та Pt(II) , іони аргентуму також належать до м'яких кислот Льюїса та можуть формувати π -комплекс. Однак, на відміну від платинових металів, схильність Ag(I) до полінуклеації призводить до утворення полімерних π -комплексів **16**, **17** (рис. 7) [8]. Дані рентгеноструктурного аналізу показали, що вони є 1D-координаційними полімерами зі сформованими полімерними ланцюгами $-\text{Ag}-\text{S}-\text{Ag}-$. Відмінністю між ними є спосіб координації нітрат-аніонів та кількість молекул кристалізаційної води і, як наслідок, різна щільність упаковки молекул, що залежало від умов синтезу даних сполук. Оскільки солі аргентуму здатні відновлюватися до металу, реакцію проводили у водних (КС **16**) або етанольних розчинах (КС **17**), підкислених 4н HNO_3 . У середовищі води формується полімерна КС **16** з монодентатною координацією нітрат-аніона та трьо-

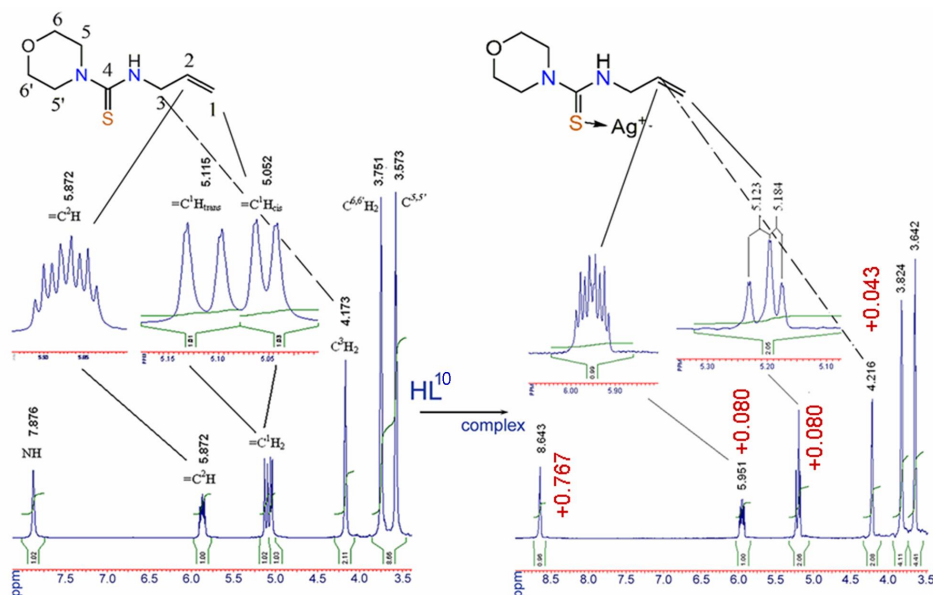
ма молекулами кристалізаційної води, а в середовищі етанолу кристалізується полімерна КС **17** без кристалізаційних молекул води та бідентатною координацією нітрат-аніона.

Порівняння MALDI мас-спектрів обох сполук показало, що вони суттєво відрізняються. Для водного комплексу (**16**) характерною є інтенсивна фрагментація, що вказує на його миттєвий розпад в умовах мас-спектрометричного експерименту на менші іони. Натомість, для безводного комплексу (**17**) зі значно більш щільним упаковуванням молекул за рахунок бідентатної координації NO_3^- -аніонів та відсутності води, характерними є піки з масами, що значно перевищують молекулярний іон (патерни в діапазоні 374.90–704.52 m/z). Це може свідчити про можливе утворення димерів або біядерних сполук в умовах експерименту мас-спектрів (рис. 11).

Рис. 11. MALDI мас-спектри КС Ag(I) з HL¹⁰Fig. 11. MALDI mass spectra of Ag(I) complexes with HL¹⁰.

При розчиненні в ДМСО π-комплекс Ag(I) виявилися нестабільними. На відміну від π-π-комплексів Pd(II) і Pt(II), спектри ЯМР ¹H КС **16**, **17** містять майже незмінні за формою мультиплети алільного фрагмента, які зазнали незначного слабкополь-

ного зсуву відносно вільного ліганду. Це вказує на відсутність π-зв'язку Ag←(C¹-C²) при розчиненні комплексу в ДМСО. Суттєвого зсуву зазнає лише синглет NH карбо-тіоамідного угруповання, що свідчить про наявність зв'язку Ag←S (рис. 12) [8].

Рис. 12. Спектри ЯМР ¹H HL¹⁰ (а) та комплексу **17** (б) в ДМСО-d₆Fig. 12. ¹H NMR spectra of HL¹⁰ (a) and complex **17** in DMSO-d₆.

Не дивлячись на їхню нестійкість у ДМСО, такі сполуки Ag(I) є нерозчинними у воді. Тому їх можна застосовувати для розроблення на їхній основі антибактеріальних мембран для біофільтрувальних процесів.

В ІЧ-спектрах π -комплексів найбільш інформативною є високочастотна область. Спільною рисою для усіх π -координаційних сполук є високочастотне зміщення ряду смуг коливань $\nu(\text{NH})$, $\nu_{\text{as}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$, $\nu_{\text{s}}(\text{CH})_{\text{allyl}}$ і $\delta(\text{NH})$ на $\Delta\nu = +(40-100 \text{ см}^{-1})$ та зменшення частоти $\nu(\text{C}=\text{S})$ на $\Delta\nu = -(20-25) \text{ см}^{-1}$ порівняно з вихідними лігандами [8, 14, 15]. Така їхня особливість є характерною саме для утворення π -координаційних зв'язків, оскільки у випадку формування звичайних металоциклів відбувається низькочастотне зміщення коливань зазначених функціональних груп атомів.

N, π -хелатні комплекси Pd(II), Pt(II) як ефективні протипухлинні агенти

Причиною розширення спектру галогенів у координаційній сфері іонів Pd(II) і Pt(II) ($\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , I^-) є міркування про те, що це може суттєво вплинути на лабільність комплексів та швидкість їхньої взаємодії з ДНК, а отже, і на біологічну активність у цілому.

Із літературних джерел відомо, що π -комплекси платинових металів знайшли своє використання в препаративній органічній хімії в ролі металокомплексних каталізаторів гідрування, ізомеризації, окиснення та полімеризації олефінів [17], у реакціях Сузуки – Міяра [18, 19], Хека [20] та ін. Проте біологічна активність їх майже не досліджена. Лише в роботі [21] показано можливість використання π , π -хелатного комплексу Pt^{2+} з антраценовмісними ліган-

дами (*E*-2-[1-(9-антрил)-3-оксо-3-проп-2-енілпіридином] та *E*-1-(9-антрил)-3-(2-піридил)-2-пропеноном) як потенційного цитотоксичного препарату. Цей факт створює вагомі передумови для розгляду їх як практично нових об'єктів дослідження в цьому напрямку. За будовою координаційного поліедра такі сполуки подібні до цисплатину, а тому і механізм їхньої дії, як показали дані низки наших робіт [7, 14, 15, 22, 23], є подібним, що стало підґрунтям для передбачення їхньої ефективної протипухлинної активності.

Об'єктами дослідження стали π -комплекси складу $[\text{Pd}(\text{HL}^{10})\text{Cl}_2]$ (I), $[\text{Pt}(\text{HL}^{10})\text{Cl}_2]$ (II), $[\text{Pd}(\text{HL}^{11})\text{Cl}_2]$ (III) $[\text{Pt}(\text{HL}^{11})\text{Cl}_2]$ (IV), в яких змінною була природа металу та природа органічного ліганду, а також комплекси $[\text{Pd}(\text{HL}^{12})\text{Cl}_2]$ (V), $[\text{Pt}(\text{HL}^{12})\text{Cl}_2]$ (VI), $[\text{Pd}(\text{HL}^{12})\text{Br}_2]$ (VII) $[\text{Pt}(\text{HL}^{12})\text{Br}_2]$ (VIII) та $[\text{Pt}(\text{HL}^{12})\text{I}_2]$ (IX), в яких змінною була природа металу та природа галогенід-аніона в координаційному оточенні металу, а тіосечовина HL^{12} як органічний ліганд-носіє залишалася незмінною. На відміну від цисплатину, ці тіосечовини координовані до іонів Pd^{2+} і Pt^{2+} ще «м'якшими» донорними атомами з високим *транс*-впливом (за класифікацією Пірсона). Як наслідок, спорідненість досліджуваних комплексів до «м'яких» атомів сірки інших речовин може знизитися, що сприятиме запобіганню зв'язування даних -комплексів з тіоловмісними сполуками, які присутні в цитоплазмі крові (наприклад, глутатіон, цистеїн) та дозволить їм досягти ДНК – основної фармацевтичної мішені (рис. 13). Окрім цього, тіосечовини HL^{10} , HL^{12} у своїй структурі містять інші донорні групи (атоми оксигену морфолінового кільця або етанольного

угруповання) у вигідному положенні для інтеркаляції до молекул ДНК, що мало б забезпечувати утворення з ними аддуктів. Це може зменшити розпізнавання таких аддуктів за допомогою систем репарації ДНК та уникнути перехресної резистентності з існуючими платиновими препаратами.

Дослідження протипухлинної активності сполук проводили спільно зі співробітниками навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Тараса Шевченка під керівництвом д. б. н., професора Гарманчук Л. В., Інституту молекулярної біології і генетики НАН України під керівництвом к. х. н., ст. н. с. Пальчиковської Л. Г., Інституту еволюційної екології НАН України (д. б. н., ст. н. с. Ліханов А. Ф.) та Дослідницького інституту дитячого раку Greehey при Техаському Університеті охорони здоров'я в Сан-Антоніо (штат Техас, США) (к. б. н. Ковальський Д. Б.).

Отримані результати показали, що комплекси I-IV є ефективними протипухлинними агентами за впливом на мікросфероїди молочної залози MCF-7, клітини лінії Hela та карциноми легені Льюїс.

Аденокарциному молочної залози MCF-7 відносять до найбільш ефективних моделей для дослідження дії нових речовин на їхню агрегацію, адгезію і т. і. Разом із тим, фермент гама-глутамінтранспептидаза (ГГТ), відіграє провідну роль у метаболізмі антиоксиданта глутатіону, що забезпечує детоксикацію, захист від активних форм кисню та попереджає оксидативний стрес клітин. При застосуванні певних хіміопрепаратів відбувається індукція цього ензиму, внаслідок чого утворюються неактивні комплекси з глутатіоном та його похідними і виникає медикаментозна резистентність.

Експериментальні дані показали, що порівняно з *цис*платином, π -координаційні сполуки Pd(II), Pt(II) не стимулювали активність ГГТ, завдяки чому можна припустити, що вони не викликають медикаментозної резистентності (рис. 14 б).

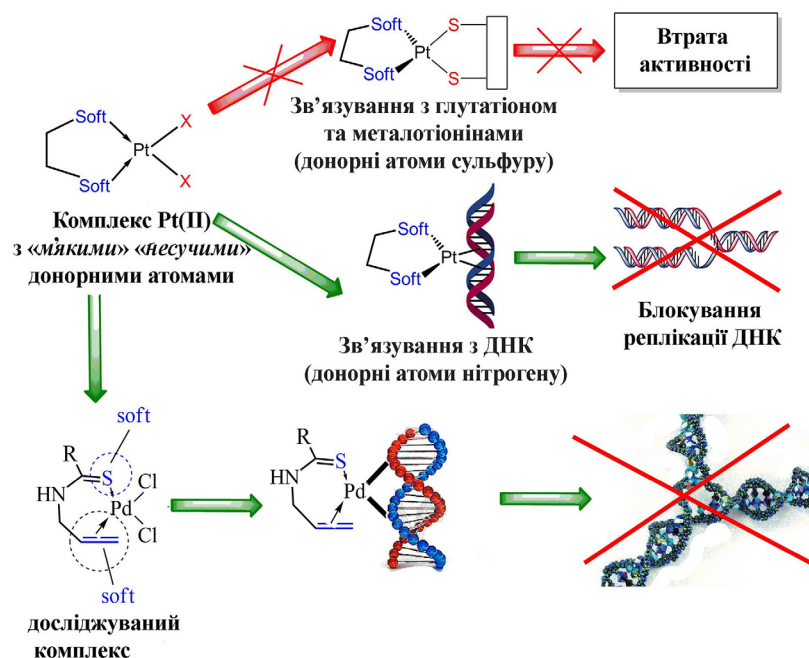


Рис. 13. Схема ефекту "антисимбіозу у *транс*-впливі" Пірсона

Fig. 13. Pearson's scheme of "antisymbiosis in *trans*-influence" effect.

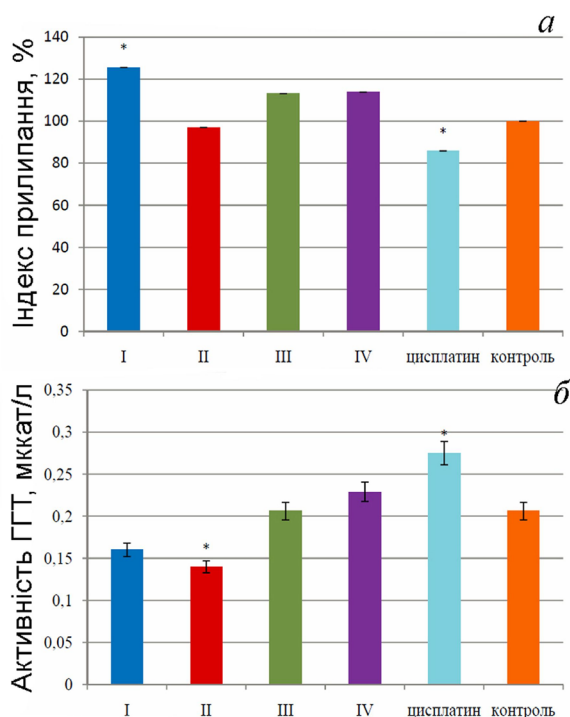


Рис. 14. Адгезивна здатність сфероїдів MCF-7 (а) та активність ГГТ (б) під дією комплексів та цисплатину

Fig. 14. Adhesion of spheroids MCF-7 (a) and activity of gamma-glutamine transpeptidase (b) under the action of the studied complexes and cisplatin

Сполуки **I**, **III** та **IV** підвищували адгезивну здатність сфероїдів у 1.13–1.25 рази, а КС **II** не змінювала величину цього параметра (рис. 14 а) [23]. Це пояснюється тим, що клітини не відділяються від сфероїдів, що може свідчити про знижувальну здатність КС до метастазування. На противагу цьому цисплатин знижував адгезивну здатність сфероїдів у 1.14 рази, що може вказувати на збільшувану здатність до метастазування. Серед досліджуваних сполук найбільшу протипухлинну активність виявив комплекс **I**, найбільшу антиметастатичну активність – КС **I**, **III**, **IV**.

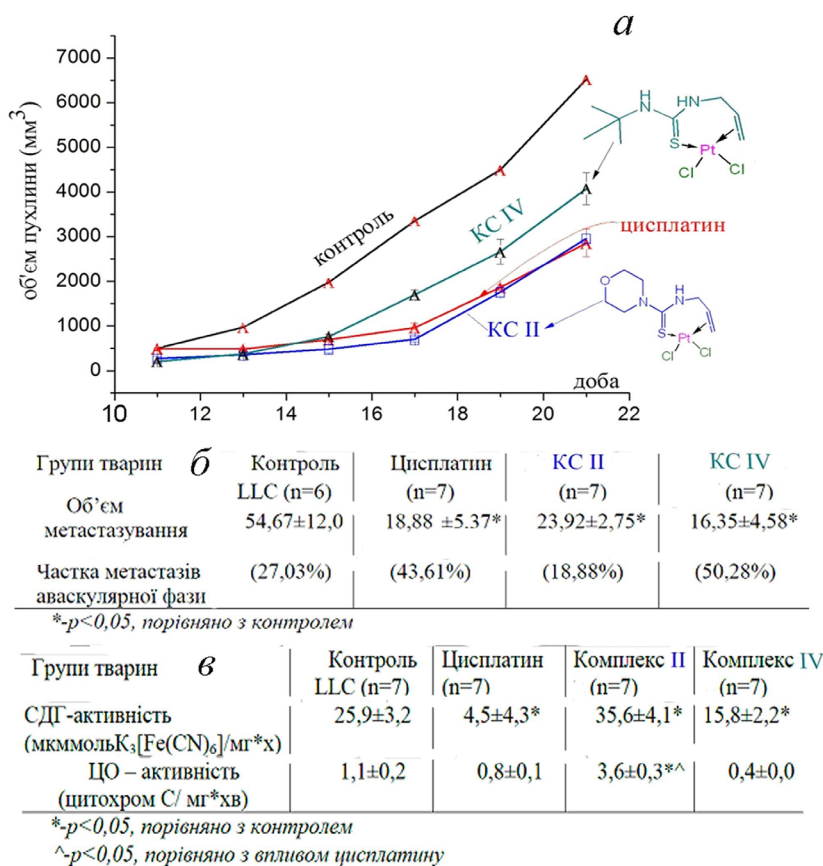
Досліджено також дію КС **I**, **II**, **III**, **IV** на

низку ферментів (цитохромоксидазу ЦО, сукцинат дегідрогеназу СДГ) та клітин карциноми легень Льюїс (рис. 15 а-в) [22].

Встановлено їхню ефективну антипроліферативну, цитотоксичну та проапоптичну активність на моделях *in vitro* та *in vivo* (для КС Pt(II), рис. 15 б, в), а також здатність нормалізувати метаболічні порушення в пухлинних клітинах. При цьому найактивнішими є КС **I**, **II**.

Окрім того, виявлено цитостатичну дію КС **I-IV** на клітини меристем *Allium sera* з високою проліферативною активністю. Внаслідок утворення чисельних зшивок КС з молекулами ДНК (рис. 16) унеможливується нормальна компактизація хроматину та порушується клітинний цикл, що приводить до аномалій поділу клітин та їхнього апоптозу [14]. КС Pd(II) викликають диспергування хроматину, що зумовлює значні порушення у процесах каріокінезу, внаслідок яких хромосоми втрачають типову структуру, піддаються фрагментації зі втратою тіломірних ділянок.

Вивчено зв'язувальну здатність ряду гамогенідних п,п-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) **V-IX** на основі HL¹² із ДНК плазмиди pTZ19R45 (рис. 17) [15]. Встановлено, що при концентраціях 50 і 25 мкг/мл всі комплекси повністю взаємодіють із ДНК плазмиди, що є передумовою їхньої протипухлинної активності. Серед платинових π-комплексів найшвидше взаємодіє йодидний, а серед паладієвих – бромідний, який аналогічно платиновому йодидному π-комплексу у всіх концентраціях практично повністю трансформувач скручену SC ДНК у релаксовану ОС-форму ДНК (рис. 17). За здатністю до зв'язування з ДНК досліджувані КС можна помістити в наступний ряд: **VIII** < **V** < **IX** < **VII** < **VI**.



ЦО – цитохромоксидаза; СДГ – сукцинатдегідрогеназа

Рис. 15. Об'єм первинної пухлини перещеплюваної карциноми легені Льюїс (а), об'єм метастатичного ураження в легені (б) та активність мітохондріальних ферментів у пухлинних клітинах експериментальних тварин із перещепленою карциномою легені Льюїс (в) за дії цисплатину та КС II, IV

Fig. 15. The volume of primary tumor of transplanted Lewis lung cancer (a), the volume of metastatic lung cancer (b) and the activity of mitochondrial enzymes in tumor cells of experimental animals with vaccinated Lewis lung cancer (c) under the action of cisplatin and complexes II, IV.

Оцінка первинної генотоксичності та мутагенності сполук V-IX за допомогою *Allium cepa L* тесту показала, що найбільш перспективними цитостатиками виявилися комплекси платини [15]. При цьому найактивнішим серед них є КС IX з йодид-аніоном в координаційному оточенні металу. Його дія супроводжується уповільненням або повним призупиненням поділу клітин,

викликає зменшення розмірів ядра і підвищує частку гетерохроматину в структурі інтерфазних ядер клітин *Allium cepa L*, через що зменшується активність транскрипційних процесів. Тому передбачається проведення спеціальних досліджень КС IX на лініях клітин злоякісних пухлин аналогічно КС I-IV.

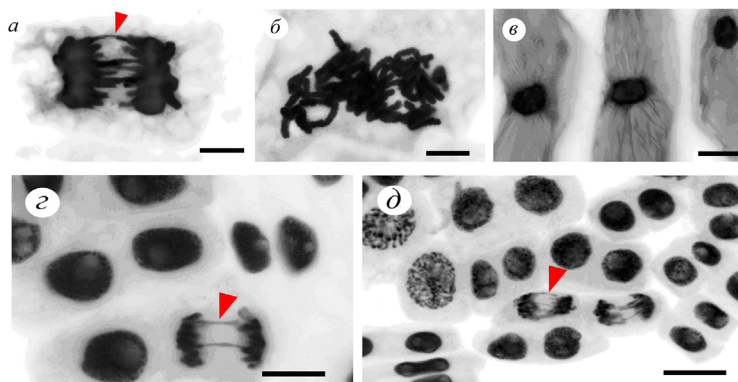


Рис. 16. Порушення мітозу в клітинах *Allium cepa*: а, б – диспергування поверхні хромосом і порушення їхньої просторової орієнтації в протопласті під дією *цис*платину; в-д – конденсація і диспергування хроматину в інтерфазних ядрах під дією комплексів I-IV.

Fig. 16. Violation of mitosis in *Allium cepa* cells: a, b – dispersion of the chromosome surface and violation of their spatial orientation in the protoplast under the action of cisplatin; c-e - condensation and dispersion of chromatin in interphase nuclei under the action of complexes I – IV.

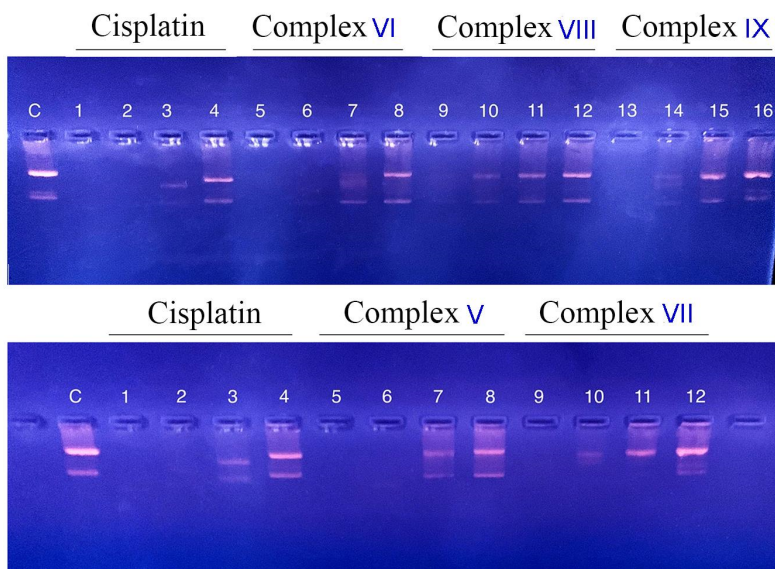


Рис. 17. Схеми електрофорезу в агарозному гелі для розкручування ДНК плазміді pTZ19R комплексами V-IX та *цис*платином.

Fig. 17. Schemes of electrophoresis for the promotion of plasmid pTZ19R DNA by complexes V-IX and cisplatin in agarose gel.

Результати молекулярного докінгу показали, що загальний механізм дії таких комплексів можна характеризувати утворенням одно- і дволанцюгових розривів плазміді ДНК (рис. 18) [15]. На відміну від *цис*платину, наявність незадіяної в коор-

динації гідроксильної групи сприяло взаємодії комплексів не тільки з гуанідиновим фрагментом ДНК (із кишенею GG), але додатково ще з аденіновим фрагментом (із кишенею GA) (рис. 18 б).

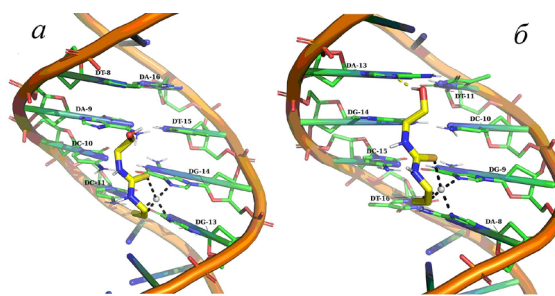


Рис. 18. Результати молекулярного докінгу: *a* – взаємодія комплексу VI із кишенею зв'язування GG; *б* – із кишенею зв'язування GA

Fig. 18. The results of molecular docking: *a* – the interaction of complex VI with the GG binding pocket; *b* – with GA binding pocket.

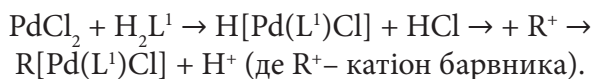
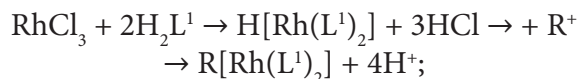
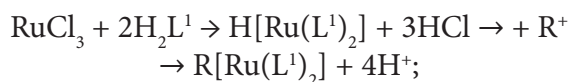
Це свідчить про те, що кращими цито-статиками можуть бути комплекси, в складі яких є незадіяний в координації донорний центр, який може утворювати з молекулами ДНК додаткові водневі зв'язки, спричиняючи тим самим більшу стабільність таких сполук. Можливо, це пояснює той факт, що серед сполук I–IV найактивнішими виявилися комплекси на основі тіосечовини HL¹⁰, що містить морфоліновий гетероцикл.

Отримані експериментальні дані наглядно продемонстрували, що за біологічну активність досліджуваних π-координаційних сполук відповідає як природа ліганду та металу (Pd/Pt), так і природа галоген-аніона. При цьому встановлено, що π-комплекси Pd(II) і Pt(II) на основі HL^{10,11} викликають пригнічення росту популяцій багатоклітинних сфероїдів, мають виражені антиметастатичні властивості, а також частково інгібують активність *гама*-глутамілтранспептидази. Це може свідчити про зниження перехресної резистентності у пухлинних клітинах згідно теорії антисимбіозу для тіоловмісних протеїнів. Тому ці сполуки мають вагомні задатки для їхніх подальших до-

сліджень в умовах *in vitro* та *in vivo*, а також перспективу стати основним компонентом у розробленні протипухлинного препарату нового покоління.

Аніонні комплекси на основі *N*-аліл-2-(2-гідроксибензилідєн)гідразинкарботіо-аміду (H₂L¹) як аналітичні форми для визначення, вилучення та розділення Ru(III), Rh(III) і Pd(II)

При вивченні хімічних властивостей комплексів платинових металів на основі *N*-аліл-2-(2-гідроксибензилідєн)гідразинкарботіоаміду (H₂L¹) (про що йшлося в першій частині аналітичного огляду) встановлено, що комплекси аніонного типу здатні утворювати іонні асоціати з такими основними барвниками, як кристалічний фіолетовий, пінавердол та астрафлосин за наступною схемою:



Такі іонні асоціати добре вилучаються різними органічними розчинниками, що є актуальним в аналітичній хімії для розроблення екстракційно-фотометричного методу визначення, вилучення та розділення Ru(III), Rh(III) і Pd(II) із природної або вторинної сировини. Як ключовий барвник було використано астрафлосин (AF із поглинанням при λ=540 нм (ν=18520 см⁻¹)), солі якого є стійкими до лужного та кислого середовища.

Встановлено, що карботіоамід H₂L¹ є універсальним та надзвичайно ефективним

аналітичним реагентом, про що свідчать основні хіміко-аналітичні характеристики іонних асоціатів (ІА): молярний коефіцієнт світлопоглинання (ϵ , $l \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$), нижня межа визначення елементів (МВ, мг/см^3), діапазон градувального графіку (ГГ), оптимальний діапазон утворення іонних асоціатів ($\text{pH}_{\text{опт.}}$) та константа нестійкості ІА (K_n) (табл. 2, [24]). Він може реагувати як діаніон уже при $\text{pH} \geq 4.0$ з утворенням відповідного іонного асоціату, який ефективно вилучається сумішшю $\text{CHCl}_3:\text{CCl}_4=1.5:1.0$. При цьому максимальної ефективності екстракції ІА Ru(III), Rh(III) і Pd(II) досягають за різних значень pH та швидкості взаємодії вихідних компонентів (рис. 19 а, б), що сприяло розробленню методики селективного вилучення та поетапного розділення цих елементів в умо-

вах їхньої сумісної присутності (рис. 19 в) [24] в модельних розчинах їхніх хлоридів.

Таблиця 2.

Основні хіміко-аналітичні характеристики ІА Ru(III), Rh(III), Pd(II) з H_2L^1 та AF

Table 2.

Basic chemical-analytical characteristics of ionic associations of Ru(III), Rh(III), Pd(II) with H_2L^1 and AF

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

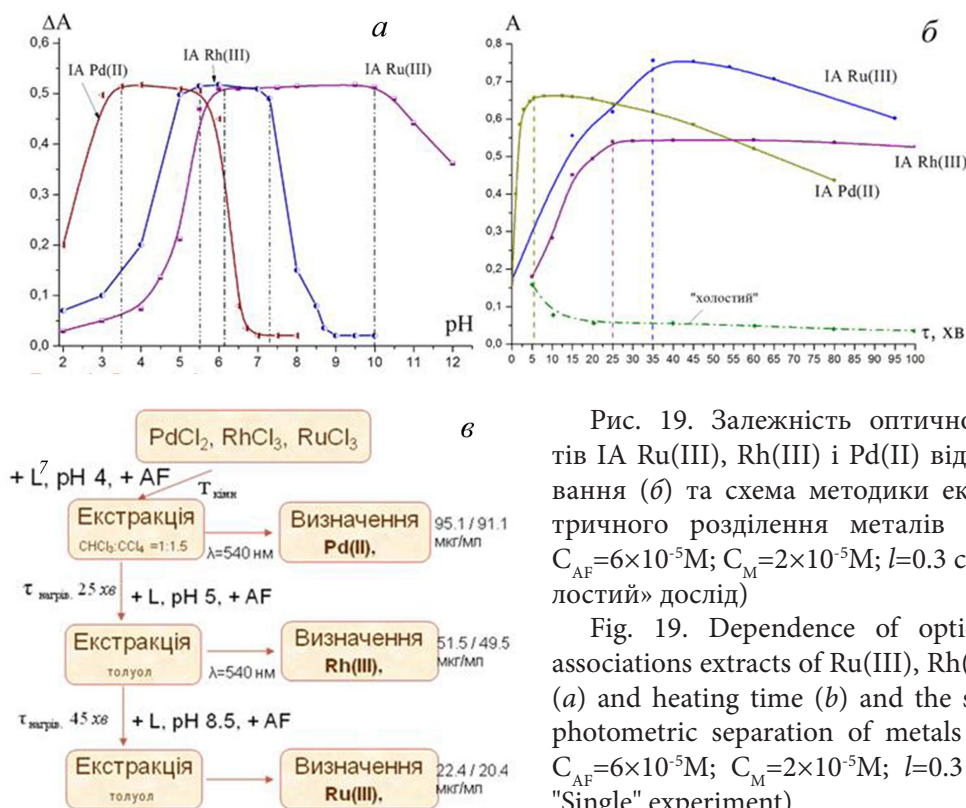


Рис. 19. Залежність оптичної густини екстрактів ІА Ru(III), Rh(III) і Pd(II) від pH (а) і часу нагрівання (б) та схема методики екстракційно-фотометричного розділення металів (в) ($C_{\text{H}_2\text{L}(1)}=4 \times 10^{-4} \text{M}$; $C_{\text{AF}}=6 \times 10^{-5} \text{M}$; $C_{\text{M}}=2 \times 10^{-5} \text{M}$; $l=0.3 \text{ cm}$; $\lambda=540 \text{ nm}$, 1' – «холостий» дослід)

Fig. 19. Dependence of optical density of ionic associations extracts of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) on pH (a) and heating time (b) and the scheme of extraction-photometric separation of metals (c) ($C_{\text{H}_2\text{L}(1)}=4 \times 10^{-4} \text{M}$; $C_{\text{AF}}=6 \times 10^{-5} \text{M}$; $C_{\text{M}}=2 \times 10^{-5} \text{M}$; $l=0.3 \text{ cm}$; $\lambda=540 \text{ nm}$, 1' – "Single" experiment)

Результати підбору оптимальних екстрагентів для досліджуваних систем $M-H_2L^1-AF$ показали, що найефективнішими екстрагентами для $IA\ Ru(III)$ виявилися етилацетат ($R=97.12\%$), бутилацетат ($R=97.02\%$) та CCl_4 ($R=96.54\%$), для $Rh(III)$ – бензол ($R=90.92\%$), толуол ($R=90.68\%$), а для $Pd(II)$ – бутилацетат ($R=90.65\%$) та суміш $CHCl_3:CCl_4=1:1.5$ ($R=95.75\%$) [24].

Таким чином, тіоамід H_2L^1 може бути ефективним універсальним аналітичним реагентом для визначення, вилучення та розділення $Ru(III)$, $Rh(III)$ і $Pd(II)$ не тільки з модельних розчинів їхніх хлоридів, але й з природної або вторинної сировини. На сьогодні попит у країнах Європи на розроблення простих лабораторних методів вилучення платинових металів (особливо Ru , Rh і Pd) зростає із-за стрімкого розвитку паливно-енергетичного комплексу та погіршення стану забруднення довкілля вихлопними газами, що містять ПМ, які використовують як автомобільні каталізатори нового покоління [25, 26].

ВИСНОВКИ. На прикладі реакції полідентатних тіосечовин з іонами металів показано, що збільшення функціональних груп не завжди приводить до одночасної їхньої координації до іонів металів. Наприклад, міграція подвійних зв'язків, яка є характерною для тіосечовин H_2L^5 , сприяє жорсткості гетероциклів, що, як наслідок, зменшує дентатну здатність цих тіосечовин як лігандів, не дивлячись на локалізацію в них донорних атомів у сприятливому положенні для формування металоциклів. Окрім цього, збільшення кількості донорних центрів у молекулі тіоаміду може призводити як до їхнього внутрішньомолекулярного перегрупування в умовах комплек-

соутворення, так і до проходження окисно-відновних реакцій.

Продемонстровано, що утворення π -координаційного зв'язку, який бере участь у формуванні шестичленного хелатного металоциклу, відбувається тільки за умов знаходження інших донорних атомів органічного ліганду у несприятливому геометричному розташуванні для формування металоциклу. В іншому випадку алільне угруповання не бере участі в координації до центрального іона металу. Характерним показником утворення π -координаційного зв'язку є розщеплення сигналу протонів C^3H_2 групи алільного фрагмента в спектрах ЯМР 1H на два дублети з однаковою константою спин-спінової взаємодії, а також високочастотний зсув смуг поглинання валентних коливань $\nu_{as}(CH)_{allyl}$, $\nu_s(CH)_{allyl}$ в ІЧ-спектрах π, n -хелатних комплексів. Встановлено, що незалежно від стехіометрії вихідних компонентів, реакція N -алілізаміщених тіоамідів HL^{10-12} з іонами платинових металів приводить до утворення комплексів тільки у співвідношенні $M:L=1:1$, що зумовлено сильним "транс-ефектом" алільного фрагмента.

Виявлено, що ряд n, π -хелатних комплексів паладію та платини складу $[Pd/Pt(HL^{10-12})Hal_2]$ (де $Hal = Cl^-, Br^-, I^-$), які за будовою є аналогами відомого протипухлинного агенту *цисплатину*, проявляють ефективну протипухлинну дію: антипроліферативну, цитотоксичну, анти-метастатичну, проапоптичну. Однак, на відміну від *цисплатину* – вони виявилися значно більш ефективними: є стійкими в широкому діапазоні рН; мають можливість подолати резистентність патогенних клітин до дії протипухлинних агентів та проявляють більш

широкий спектр дії. Для вивчення можливого механізму взаємодії досліджуваних комплексів застосовано метод молекулярного докінгу, тобто шляхом математичного моделювання визначали найвірогіднішу орієнтацію та розміщення молекули комплексу по відношенню до білкового сайту ДНК зв'язування.

Встановлено, що тіоамід H_2L^1 є ефективним універсальним аналітичним реагентом для визначення, вилучення та розділення Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з модельних розчинів їхніх хлоридів. Відмінність в умовах формування аніонних комплексів цих металів та їхніх іонних асоціатів із катіонним барвником астрафлоксином лягла в основу розробленої методики екстракційно-фотометричного визначення та поетапного розділення Ru(III), Rh(II) і Pd(II), що є важливим для прикладних аспектів аналітичної хімії.



Роботу виконано в межах держбюджетних тем: «Молекулярний дизайн, спрямований синтез, фізико-, біо-, хімічне дослідження координаційних та супрамолекулярних систем біогенних, фармацевтично-важливих металів для медицини і техніки» (державний реєстраційний номер: 0116U004025); «Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем» (державний реєстраційний номер 0115U004724); «Функціональний дизайн, синтез та спрямована модифікація біопривабливих конденсованих азольних, азинових та азепінових сполук» (державний реєстраційний номер: 0120U104977) та наукового проекту 0120U102323 «Функ-

ціонально орієнтовані нанорозмірні гетероструктури на основі сполук перехідних металів противірусної, протипухлинної та антибактеріальної дії» Цільової програми фундаментальних досліджень НАН України «Перспективні фундаментальні дослідження та інноваційні розробки наноматеріалів і нанотехнологій для потреб промисловості, охорони здоров'я та сільського господарства» на 2020–2024 рр.

Автори щиро дякують усім співавторам робіт, на основі яких представлено другу частину аналітичного огляду, зокрема д. б. н., проф. Гарманчук Л. В., к. х. н., ст. н. с. Пальчиковський Л. Г., д. б. н., ст. н. с. Ліханову А. Б., к. б. н. Ковальському Д. Б., Платонову М. О., а також к. х. н. Бонь В., Репіч Г. Г. Баранець С. О., Севериновський О. В., Бентя А. та Литвинчук М.

FUNDAMENTAL ASPECTS OF COORDINATION CHEMISTRY OF TRANSITION METALS WITH FUNCTIONALLY SUBSTITUTED THIOAMIDES (PART 2)

S.I. Orysyk^{1*}, V.I. Pekhnyo¹, V.V. Orysyk², Yu.L. Zborovskii², P.V. Borovyk¹, M.V. Vovk²

¹ V.I. Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry NAS of Ukraine, Acad. Palladin Ave. 32/34, 03147 Kyiv, Ukraine

² Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, Murmanska Str. 5, 02660 Kyiv, Ukraine

*e-mail: s.oryslend@gmail.com

In the second part of the analytical review, the influence of polydentate and N-allyl-substituted thiamides on the course of complexa-

tion reactions with platinum metal ions and Ag(I) was analyzed. The potential of the obtained coordination compounds for their application in medical and analytical chemistry is also demonstrated. The presented results are obtained on the basis of joint research performed in the Department of "Chemistry of Complex Compounds" of the V.I. Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry NAS of Ukraine together with the staff of the Department of "Chemistry of Heterocyclic Compounds" of the Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine.

The example of the reaction of polydentate thioureas with metal ions shows that the increase in functional groups does not always lead to their simultaneous coordination with metal ions. For example, the migration of double bonds, which is characteristic of H_2L^5 thioureas, contributes to the stiffness of heterocycles, which in turn reduces the dentat capacity of these thioureas as ligands, despite the localization of donor atoms in a favorable position for metallocycle formation. In addition, an increase in the number of donor centers in the thioamide molecule can lead to their intramolecular rearrangement under conditions of complexation, and to the occurs of redox reactions.

It has been shown that the formation of a π -coordination bond involved in the formation of a six-membered chelated metallocycle occurs only when, together with the C=C allyl moiety, other donor atoms of the organic ligand are at an unfavorable geometric location for metallocycle formation. Otherwise, the allyl group does not participate in the coordination to the central metal ion. A characteristic indicator of the formation of the π -coordination bond is the splitting of the C_3H^2 signal of allylic group protons in 1H NMR spectra into two doublets

with the same spin-spin interaction constant, as well as high-frequency shift of absorption bands of valence vibrations $\nu_{as}(CH)_{allyl}$, $\nu_s(CH)_{allyl}$ in the IR spectra of π, n -chelate complexes. It was found that regardless of the stoichiometry of the starting components, the reaction of N-allyl-substituted thioamides HL^{10-12} with platinum metal ions leads to the formation of complexes only in the ratio $M:L=1:1$, due to the strong "trans-effect" of the allylic fragment.

It was found that a number of n, π -chelate complexes of palladium(II) and platinum(II) with general formula $[Pd/Pt(HL^{10-12})Hal_2]$ ($Hal = Cl, Br, I$), which are structurally analogous to the known antitumor agent cisplatin, show effective antitumor action: antiproliferative, cytotoxic, anti-metastatic, proapoptotic. However, unlike cisplatin, they have proven to be much more effective: they are stable over a wide pH range; have the ability to overcome the resistance of pathogenic cells to the action of antitumor agents and show a wider range of action. The method of molecular docking was used to study the possible mechanism of interaction of the studied complexes, ie the most probable orientation and location of the complex molecule relative to the protein site of DNA binding was determined by mathematical modeling.

Thioamide H_2L^1 has been found to be an effective universal analytical reagent for the determination, extraction and separation of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) from model solutions of their chlorides. The difference in the formation of anionic complexes of these metals and their ionic associations with the cationic dye atrafloxin is the basis of the developed method of extraction-photometric determination and stepwise separation of Ru(III), Rh(II) and Pd(II), which is important for applied aspects chemistry.

Keywords: competitive coordination, nature of chemical bonding, tautomerism of thiamides, mixed ligand complexes, 3D-polymers, analytical forms, ionic associates, extraction, photometry, antitumor activity.

ЛІТЕРАТУРА

1. Repich H., Orysyk S., Bon V., Savytskyi P., Pekhnyo V. 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. *J. Mol. Struct.* 2015, 1102. P. 161–169.
2. Khripak S.M., Vas'kevich R.I., Zborovskii Yu.L., Staninets V.I. Synthesis of triazolothienopyrimidine derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* 2000, 36 (3). P. 430–432.
3. Barlett P.D., Meguerian G. Reactions of elemental sulfur. I. The uncatalyzed reaction of sulfur with triarylphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78 (15). P. 3710–3715.
4. Yu S.-Y., Huang H.-P., Li S.-H. Solution self-assembly, spontaneous deprotonation, and crystal structures of bipyrazolate-bridged metallomacrocycles with dimetal centers. *Inorg. Chem.* 2005, 44 (25). P. 9471–9488.
5. Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.A., Pekhnyo V.I., Orysyk V.V., Zborovskii Y.L., Vovk M.V. Rhodium(III), palladium(II), and platinum(II) complexes with 2-(2-hydroxybenzoyl)-N-methylhydrazinecarbothioamide: Syntheses, structures, and spectral characteristics. *Russ. J. Coord. Chem.* 2014, 40(3). P. 160–170.
6. Shaker R.M. The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *Arkivoc.* 2006, (9). P. 59–112.
7. Repich H.H., Orysyk V.V., Palchykovska L.G., Orysyk S.I., Zborovskii Yu.L., Vasylchenko O.V., Storozhuk O.V., Biluk A.A., Nikulina V.V., Garmanchuk L.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Synthesis, spectral characterization of novel Pd(II), Pt(II) π -coordination compounds based on N-allylthioureas. Cytotoxic properties and DNA binding ability. *J. Inorg. Biochem.* 2017, 168. P. 98–106.
8. Orysyk S.I., Borovyk P.V., Repich H.H., Severynovska O.V., Zborovskii Yu.L., Mishchenko A.M., Orysyk V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Synthesis, spectral characterization and DFT calculations of novel Ag(I) π -coordination polymeric complexes based on N-allylmorpholine-4-carbothioamide. *J. Mol. Struct.* 2020, 1208. P. 127866.
9. Orysyk, S. I., Rybachuk, L. N., Pekhnyo, V. I., Korduban, A. M., & Buslaeva, T. M. The formation of Ru(III) and Rh(III) chloro aqua complexes and tautomeric forms of carboxylic acid benzoylhydrazones for the synthesis of new coordination compounds promising for the practical use. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2010, 55 (7). P. 1075–1082.
10. Buslaeva T.M. et al. Chemistry and spectroscopy of platinum metal halides. Minsk: Universitetskoe, 1990. 279 p. (in Russian).
11. Buslaeva T.M., Simanova S.A. The state of platinum metals in hydrochloric acid and chloride aqueous solutions. Ruthenium, osmium. *Russ. J. Coord. Chem.* 2000, 26 (6). P. 403–411 (in Russian).
12. Buslaeva T.M., Simanova S.A. The state of platinum metals in hydrochloric acid and chloride solutions. Palladium, platinum, rhodium, iridium. *Russ. J. Coord. Chem.* 1999, 25 (3). P. 165–176.
13. Borovyk P.V., Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Orysyk S.I., Zborovskiy Yu.L., Orysyk V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Synthesis and spectral characteristics of Ru(III,II), Rh(III) and Pd(II) complexes with N-allylthioamides

- and products of their proton and iodocyclization. *Ukr. Chem. J.* 2020, 86 (4). P. 63–90 (in Ukrainian).
14. Borovyk P.V., Orysyk S.I., Repich H.H., Likhanov A.F., Mishchenko A.M., Zborovskii Yu.L., Orysyk V.V., Palchikovska L.G., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Spectral characteristics and cytostatic effect of Pd(II) and Pt(II) carbothioamide π -complexes on Allium Cepa L Meristem cells. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii.* 2020, (3). P. 34–45.
15. Orysyk S.I., Baranets S., Borovyk P.V., Palchikovska L.G., Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Likhanov A.F., Platonov M.O., Kovalskyy D.B., Shyryna T.V., Danylenko Y., Hurmach V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Mononuclear π -complexes of Pd(II) and Pt(II) with 1-allyl-3-(2-hydroxyethyl)thiourea: Synthesis, structure, molecular docking, DNA binding ability and genotoxic activity. *Polyhedron.* 2021, 210. P. 115477.
16. Pearson R. G. Antisymbiosis and the trans effect. *Inorganic Chemistry.* 1973, 12 (3), 712–713.
17. Lobach M.I., Babitsky B.D., Kormer V.A. π -allyl complexes of transition metals. *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36 (7). P. 1158–1199 (in Russian).
18. Thoumazet C., Ricard L., Grutzmacherb H., Floch Le P. Dibenzo[a,d]cycloheptenyl dibenzophosphole palladium dichloride: Synthesis, X-ray-crystal structure and application in the Suzuki – Miyaura coupling. *Chem. Comm.* 2005, (12). P. 1592–1594.
19. Zhang, S.-S.; Wang, Z.-Q.; Xu, M.-H.; Lin G.-Q. Chiral Diene as the Ligand for the Synthesis of Axially Chiral Compounds via Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction. *Org. Lett.* 2010, 12 (23). P. 5546–5549.
20. Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg A. Highly regioselective, sequential, and multiple palladium-catalyzed arylations of vinyl ethers carrying a coordinating auxiliary: an example of a Heck triarylation process. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123. P. 8217–8225.
21. Marques-Gallego, P.; Dulk den, H.; Brouwer J. Synthesis, crystal structure, studies in solution and cytotoxicity of two new fluorescent Platinum(II) compounds containing anthracene derivatives as a carrier ligand. *Inorg. Chem.* 2008, 47 (23). P. 11171–11179.
22. Bilyuk A., Garmanchuk L., Skachkova O., Repich G., Orysyk S., Pekhno V.I. Antitumor, antimetastatic and metabolic effects of newly synthesized palladium complexes. *T. Shevchenko Bulletin of the Kyiv National University.* Section Problems of regulation of physiological functions. 2017, 23 (2). P. 69–75 (in Ukrainian).
23. Bilyuk A.A., Storozhuk O.V., Kolotiy O.V., Repich H.H., Orysyk S.I., Pekhnyo V.I., Garmanchuk L.V. Pt(II) and Pd(II) complexes influence on spheroids grows of breast cancer cells. *Biotech. Acta.* 2017, 10 (1). P. 60–67.
24. Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.O., Pekhnyo V.I., Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Vovk M.V. Novel Pd(II) coordination compounds involving 2-[(2-Hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as a ligand or proligand: Synthesis, crystal structures and analytical application. *Polyhedron.* 2013, 51. P. 211–221.
25. Kononova O.N., Melnikov A.M., Borisova T.V. Simultaneous sorption recovery of platinum and rhodium from sulfate–chloride solutions. *Hydrometallurgy.* 2012, P. 117–118: 1–107.
26. Sun P.P., Lee J.Y., Lee M.S. Separation of platinum(IV) and rhodium(III) from acidic

chloride solution by ion exchange with anion resins. *Hydrometallurgy*. 2012, P. 113–114: 200–204.

REFERENCES

1. Repich H, Orysyk S., Bon V., Savytskyi P., Pekhnyo V. 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. *J. Mol. Struct.* 2015. 1102: 161–169.
2. Khripak S.M., Vas'kevich R.I., Zborovskii Yu.L., Staninets V.I. Synthesis of triazolothienopyrimidine derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* 2000. 36 (3): 430–432.
3. Barlett P.D., Meguerian G. Reactions of elemental sulfur. I. The uncatalyzed reaction of sulfur with triarylphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* 1956. 78 (15): 3710–3715.
4. Yu S.-Y., Huang H.-P., Li S.-H. Solution self-assembly, spontaneous deprotonation, and crystal structures of bipyrazolate-bridged metallomacrocycles with dimetal centers. *Inorg. Chem.* 2005. 44 (25): 9471–9488.
5. Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.A., Pekhnyo V.I., Orysyk V.V., Zborovskii Y.L., Vovk M.V. Rhodium(III), palladium(II), and platinum(II) complexes with 2-(2-hydroxybenzoyl)-N-methylhydrazinecarbothioamide: Syntheses, structures, and spectral characteristics. *Russ. J. Coord. Chem.* 2014. 40(3): 160–170.
6. Shaker R.M. The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *Arkivoc*. 2006. (9): 59–112.
7. Repich H.H., Orysyk V.V., Palchykovska L.G., Orysyk S.I., Zborovskii Yu.L., Vasylchenko O.V., Storozhuk O.V., Biluk A.A., Nikulina V.V., Garmanchuk L.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Synthesis, spectral characterization of novel Pd(II), Pt(II) π -coordination compounds based on N-allylthioureas. Cytotoxic properties and DNA binding ability. *J. Inorg. Biochem.* 2017. 168: 98–106.
8. Orysyk S.I., Borovyk P.V., Repich H.H., Severynovska O.V., Zborovskii Yu.L., Mishchenko A.M., Orysyk V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Synthesis, spectral characterization and DFT calculations of novel Ag(I) π -coordination polymeric complexes based on N-allylmorpholine-4-carbothioamide. *J. Mol. Struct.* 2020. 1208: 127866.
9. Orysyk, S. I., Rybachuk, L. N., Pekhnyo, V. I., Korduban, A. M., & Buslaeva, T. M. The formation of Ru(III) and Rh(III) chloro aqua complexes and tautomeric forms of carboxylic acid benzoylhydrazones for the synthesis of new coordination compounds promising for the practical use. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2010. 55 (7): 1075–1082.
10. Buslaeva T.M. et al. Chemistry and spectroscopy of platinum metal halides. Minsk: Universitetskoe, 1990. 279 (in Russian).
11. Buslaeva T.M., Simanova S.A. The state of platinum metals in hydrochloric acid and chloride aqueous solutions. Ruthenium, osmium. *Russ. J. Coord. Chem.* 2000. 26 (6): 403–411 (in Russian).
12. Buslaeva T.M., Simanova S.A. The state of platinum metals in hydrochloric acid and chloride solutions. Palladium, platinum, rhodium, iridium. *Russ. J. Coord. Chem.* 1999. 25 (3): 165–176.
13. Borovyk P.V., Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Orysyk S.I., Zborovskiy Yu.L., Orysyk V.V., Pekhyo V.I., Vovk M.V. Synthesis and spectral characteristics of Ru(III,II), Rh(III) and Pd(II) complexes with N-allylthioamides and products of their proton and iodocycli-

- zation. *Ukr. Chem. J.* 2020. 86 (4): 63–90 (in Ukrainian).
14. Borovyk P.V., Orysyk S.I., Repich H.H., Likhanov A.F., Mishchenko A.M., Zborovskii Yu.L., Orysyk V.V., Palchikovska L.G., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Spectral characteristics and cytostatic effect of Pd(II) and Pt(II) carbothioamide π -complexes on Allium Cepa L Meristem cells. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2020. (3): 34–45.
 15. Orysyk S.I., Baranets S., Borovyk P.V., Palchykovska L.G., Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Likhanov A.F., Platonov M.O., Kovalskyy D.B., Shyryna T.V., Danylenko Y., Hurmach V.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. Mononuclear π -complexes of Pd(II) and Pt(II) with 1-allyl-3-(2-hydroxyethyl)thiourea: Synthesis, structure, molecular docking, DNA binding ability and genotoxic activity. *Polyhedron*. 2021. 210: 115477.
 16. Pearson R.G. Antisymbiosis and the trans effect. *Inorg. Chem.* 1973. 12 (3): 712–713.
 17. Lobach M.I.; Babitsky B.D.; Kormer V.A. π -allyl complexes of transition metals. *Russ. Chem. Rev.* 1967. 36 (7): 1158–1199 (in Russian).
 18. Thoumazet, C.; Ricard, L.; Grutzmacherb, H.; Floch, Le P. Dibenzo[a,d]cycloheptenyl dibenzophosphole palladium dichloride: Synthesis, X-ray-crystal structure and application in the Suzuki–Miyaura coupling. *Chem. Comm.* 2005. (12): 1592–1594.
 19. Zhang, S.-S.; Wang, Z.-Q.; Xu, M.-H.; Lin G.-Q. Chiral Diene as the Ligand for the Synthesis of Axially Chiral Compounds via Palladium-Catalyzed Suzuki – Miyaura Coupling Reaction. *Org. Lett.* 2010. 12 (23): 5546–5549.
 20. Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg A. Highly regioselective, sequential, and multiple palladium-catalyzed arylations of vinyl ethers carrying a coordinating auxiliary: an example of a Heck triarylation process. *J. Am. Chem. Soc.* 2001; 123: 8217–8225.
 21. Marques-Gallego P., Dulk den H., Brouwer J. Synthesis, crystal structure, studies in solution and cytotoxicity of two new fluorescent Platinum(II) compounds containing anthracene derivatives as a carrier ligand. *Inorg. Chem.* 2008. 47 (23): 11171–11179.
 22. Bilyuk A., Garmanchuk L., Skachkova O., Repich G., Orysyk S., Pekhno V.I. Antitumor, antimetastatic and metabolic effects of newly synthesized palladium complexes. *T. Shevchenko Bulletin of the Kyiv National University. Section Problems of regulation of physiological functions*. 2017. 23 (2): 69–75 (in Ukrainian).
 23. Bilyuk A.A., Storozhuk O.V., Kolotiy O.V., Repich H.H., Orysyk S.I., Pekhnyo V.I., Garmanchuk L.V. Pt(II) and Pd(II) complexes influence on spheroids grows of breast cancer cells. *Biotech. Acta*. 2017. 10 (1): 60–67.
 24. Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.O., Pekhnyo V.I., Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Vovk M.V. Novel Pd(II) coordination compounds involving 2-[(2-Hydroxyphenyl)methylene]hydrazine-N-(2-propenyl)-carbothioamide as a ligand or proligand: Synthesis, crystal structures and analytical application. *Polyhedron*. 2013. 51: 211–221.
 25. Kononova O.N., Melnikov A.M., Borisova T.V. Simultaneous sorption recovery of platinum and rhodium from sulfate–chloride solutions. *Hydrometallurgy*. 2012. 117–118: 1–107.
 26. Sun P.P., Lee J.Y., Lee M.S. Separation of platinum(IV) and rhodium(III) from acidic chloride solution by ion exchange with anion resins. *Hydrometallurgy*. 2012. 113–114: 200–204.

Стаття надійшла 21.02.2022.