

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім. О.В. БОГАТСЬКОГО

**ПУЛЯ АНГЕЛІНА В'ЯЧЕСЛАВІВНА**



УДК 541.49:547-304.6:667.03

**СИНТЕЗ, БУДОВА, ВЛАСТИВОСТІ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК  
3d-МЕТАЛІВ З БЕНЗДІАЗЕПІН- ТА ПІРИДИНОВИМИ ЛІГАНДАМИ  
ГІДРАЗІД-ГІДРАЗОНОВОГО ТИПУ**

02.00.01 – неорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Одеса – 2018

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова

**Науковий керівник:**

доктор хімічних наук, професор  
**Сейфулліна Інна Йосипівна,**  
Одеський національний університет  
імені І.І. Мечникова, завідувач кафедри  
загальної хімії та полімерів

**Офіційні опоненти:**

доктор хімічних наук, професор  
**Гельмбольдт Володимир Олегович,**  
Одеський національний медичний університет,  
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

доктор хімічних наук,  
старший науковий співробітник  
**Русаква Наталія Володимирівна,**  
Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського  
НАН України, м. Одеса, провідний науковий  
співробітник відділу хімії лантанідів

Захист дисертації відбудеться « 10 » жовтня 2018 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 41.219.01 у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України за адресою: 65080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України (м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86).

Автореферат розісланий « 5 » вересня 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат хімічних наук



Снурнікова О.В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Одним з основних напрямів досліджень в біонеорганічній хімії є створення координаційних сполук життєво важливих 3d-металів (манган, кобальт, нікель, купрум, цинк) з біологічно активними полінуклеативними органічними лігандами, зокрема гідразид-гідразонового типу. Серед них особливе місце займають сконструйовані на основі піридину або інших нітрогенвмісних гетероциклів. Обумовлено це тим, що сполуки такого типу відіграють важливу роль в організмі людини. Вони беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот, процесах імунітету і регенерації, мають мінімальний спектр побічної дії, а також виявляють клінічну ефективність при таких захворюваннях, як онкологічні, психоневрологічні, травматичні стани тощо.

Шестичленні гетероцикли, зокрема піридин і його гідровані аналоги, займають десятку частку всього асортименту лікарських препаратів. На їх основі створено багато координаційних сполук з біометалами, що характеризуються різноманітністю складу, будови, властивостей, широким спектром біологічної дії, більшість з них перспективні для застосування в медицині. Про це свідчить чисельна наукова інформація, що є в літературі, яка на жаль є недостатньою за об'ємом, наприклад, для комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з піридиноїлгідразонами піровиноградної кислоти і зовсім відсутня для похідних бенздіазепіну гідразид-гідразонового типу, до яких відноситься «денний» транквілізатор гідазепам – 2-(7-бromo-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразид. Його молекула, на відміну від інших похідних бенздіазепіну поряд з кількома донорними центрами (N і O), містить гідразидну групу, яка як аналог пептидної C(O)NH, за думкою багатьох дослідників, обумовлює прояв сполукою певної біологічної активності. Це відкриває перспективу його використання як ліганда в реакціях комплексоутворення з йонами металів і, більш того, як основу для отримання реакцією конденсації з карбонільвмісними біоорганічними сполуками різних класів, зокрема: альдегідів (саліциловий), індолів (ізатин), кетокислот (піровиноградна) відповідних гідразонів, а також координаційних сполук з ними. До теперішнього часу такі комплекси не було одержано. Важливо провести їх порівняння не тільки в залежності від карбонільвмісного фрагменту в молекулі ліганду, а і від заміни в ній бенздіазепінового фрагменту піридиновим на прикладі комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами піровиноградної кислоти. Тому робота, присвячена розробці методів синтезу, дослідженню будови, властивостей, зокрема, біологічної активності координаційних сполук 3d-металів на основі бенздіазепін- та піридинових лігандів гідразид-гідразонового типу є актуальною в плані створення ряду сполук, перспективних в якості ефекторів ферментів, лікарських препаратів нового покоління з широким спектром фармакологічної дії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова і пов'язано з тематичними планами науково-дослідних держбюджетних тем: «Формування теоретичних основ супрамолекулярної організації компонентів поліфункціональних матеріалів на основі металохелатів органічних кислот та їх похідних» (№ держреєстрації

0113U003069), «Розвиток теорії і практики біокоординаційної супрамолекулярної хімії металокомплексів полідентатних лігандів як спосіб вирішення медико-біологічних проблем» (№ держреєстрації 0115U003206), «Структурно-функціональні принципи генерації нових матеріалів для технічного та біомедичного використання на основі металокомплексів органічних хелантів» (№ держреєстрації 0116U001493).

**Мета і задачі дослідження.** Розробити підходи до спрямованого створення координаційних сполук Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з бенздіазепін- і піридиновими лігандами гідрозид-гідрозонового типу. Встановити їх склад, будову, властивості, біологічну активність.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- знайти синтетичні рішення одержання металохелатів іонів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозидом і продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, піровиноградною кислотою;
- визначити склад, типи електролітів, термічну стійкість, магнітні, спектральні властивості та будову отриманих сполук;
- провести модифікацію молекул піридинолігдрозидів конденсацією з піровиноградною кислотою, синтезувати на їх основі комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II) та порівняти їх склад, будову, форму і спосіб координації лігандів з відповідними бенздіазепінвмісними гідрозоновими комплексами;
- провести дослідження ряду синтезованих металохелатів в якості модифікаторів ферментів, протимікробних та анальгетичних засобів.

**Об'єкт дослідження** – полінуклеативні бенздіазепін- та піридинові ліганди гідрозид-гідрозонового типу та їх комплекси з Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II).

**Предмет дослідження** – умови комплексоутворення полінуклеативних бенздіазепін- та піридинових лігандів гідрозид-гідрозонового типу з солями Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II), встановлення особливостей будови і властивостей вперше синтезованих координаційних сполук.

**Методи дослідження:** елементний аналіз, ІЧ, ЯМР, ЕПР, СДВ спектроскопії, мас-спектрометрія, рентгенівська спектроскопія поглинання (EXAFS), вимірювання магнітної сприйнятливості та молярної електропровідності, РСА, термогравіметричний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше в результаті систематичного дослідження комплексоутворення солей Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозидом реалізовано ідею використання його в якості гідрозидного хелатуючого ліганду і вихідної молекули у синтезі продуктів конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, піровиноградною кислотою. Розроблено методики, зокрема з використанням спонтанної самозбірки, за якими синтезовано 39 сполук, з них 24 нових бенздіазепінвмісних та 12 піридинвмісних металохелатів. Досліджено їх спектральні, магнітні властивості. Методом рентгенівської спектроскопії поглинання та ЕПР спектроскопії визначено склад координаційних вузлів комплексоутворювачів та їх геометрію.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати роботи поглиблюють і розвивають уявлення про комплексоутворення солей Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з бенздіазепіновими та піридиновими лігандами гідрозид-гідразонового типу і можуть бути використані як окремі розділи лекційних курсів і практикумів з неорганічної, координаційної, біокоординаційної хімії.

Встановлено, що комплексні сполуки Cu(II) з гідазепамом і продуктом його конденсації з піровиноградною кислотою є модифікаторами каталітичних властивостей пептидаз. Максимальний ефект досягається при активуванні пептидази *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465 з еластазою і колагеназою активностями. Комплекси Cu(II) з піридиноілгідразонами піровиноградної кислоти інгібують ріст тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Сполуки Mn(II), Ni(II) з гідазепамом в значній мірі перевищують анальгетичну активність відомого препарату диклофенаку нартію.

**Особистий внесок здобувача.** Теоретичну і синтетичну роботу виконано на кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ імені І.І. Мечникова. Основний обсяг експериментальних досліджень, обробку та аналіз отриманих результатів автор виконав особисто. Основні ідеї, реалізовані в дисертаційній роботі, сформульовано науковим керівником, д.х.н., проф. Сейфулліною І.Й. Постановку дослідження і інтерпретацію отриманих результатів проведено спільно з науковим керівником. Первинні експериментальні дослідження методами рентгенівської спектроскопії поглинання виконано в НДЦ «Курчатовський інститут» (Москва) д.ф.-м.н. Зубавічусом Я.В., а ЕПР спектроскопії – в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. М.С. Курнакова РАН (Москва) за участю д.х.н. Мініна В.В.; інтерпретацію результатів зроблено спільно з к.ф.-м.н. Власенком В.Г. (НДІФ ПФУ, Ростов-на-Дону), к.х.н. Скороход Л.С. (ОНУ імені І.І. Мечникова) та науковим керівником. Мас-спектрометричні дослідження проведено спільно з к.х.н. Ракіповим І.М. (ОНПУ, Одеса), рентгеноструктурний аналіз виконано к.ф.-м.н. Кравцовим В.Х. (Інститут прикладної фізики АН Молдови, Кишинів), ЯМР спектри знято д.х.н. Богзою С.Л. (Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ). Визначення біологічної активності синтезованих комплексів проведено за участю к.б.н. Зінченко О.С. (ОНУ імені І.І. Мечникова), модифікування активності пептидаз досліджено в Інституті мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України (Київ) під керівництвом д.б.н. Варбанець Л.Д., скринінг ряду сполук на прояв анальгетичної активності проведено за допомогою д.х.н. Павловського В.І. (Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України).

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати доповідалися і обговорювалися на вітчизняних і міжнародних конференціях: XI Всеукраїнській конференції студентів і аспірантів “Сучасні проблеми хімії” (Київ, 2010), XIII науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2011» (Львів, 2011), XVIII Українській конференції з неорганічної хімії (Харків, 2011), IX, X, XI, XII, XIII, XIV Всеросійських конференціях с міжнародним участием «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), XIX Українській конференції з неорганічної хімії (Одеса, 2014), XXVI Міжнародній

Чугаєвській конференції з координаційної хімії (Казань, 2014), 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Nizhny Novgorod, 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 статей у наукових журналах і тези 12 доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, 4 основних розділів, висновків, списку літератури (167 джерел). Роботу викладено на 164 сторінках, вона містить 17 таблиць і 57 рисунків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

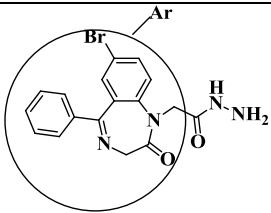
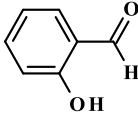
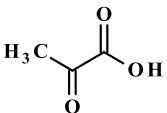
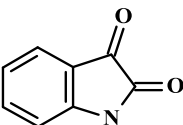
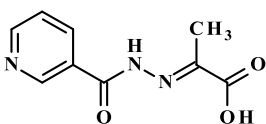
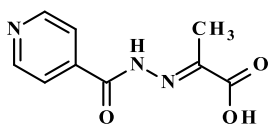
У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

**Перший розділ** містить огляд літературних даних щодо вивчених сполук 3d-металів з гідразами нітрогенвмісних гетероциклів. На їх основі створено багато координаційних сполук з біометалами, що характеризуються різноманітністю складу, будови, властивостей, широким спектром біологічної дії, більшість з них є перспективними для застосування в медицині. Про це свідчить існуюча чисельна наукова інформація, яка недостатня за об'ємом для комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з піридинолігдразонами пірвіноградної кислоти, а бенздіазепінвмісні гідразиди і гідразони взагалі не було розглянуто як активні хелатуючі ліганди по відношенню до біометалів. Визначено вибір об'єктів та напрям дослідження.

У **другому розділі** наведено характеристики вихідних речовин, методики синтезу піридин- та бенздіазепінових лігандів (табл. 1) та їх координаційних сполук з солями Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II), а також використані в роботі методи дослідження.

Таблиця 1

Ліганди та реагуючі речовини, які досліджено в роботі

 <p>2-(7-бromo-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразид (гідазепам), <b>Hydr</b></p>	 <p>саліциловий альдегід, <b>HSal</b></p>
 <p>пірвіноградна кислота, <b>HPv</b></p>	 <p>1H-індол-2,3-діон (ізатин), <b>Hz</b></p>
 <p>нікотинолігдразон пірвіноградної кислоти, <b>H<sub>2</sub>NPv</b></p>	 <p>ізонікотинолігдразон пірвіноградної кислоти, <b>H<sub>2</sub>IPv</b></p>

Вперше синтезовано та встановлено структуру продукту конденсації гідазепаму (Hydr) з саліциловим альдегідом (HSal) [HydrHSal]·H<sub>2</sub>O методами ЯМР в розчиннику ДМСО – D<sub>6</sub> (рис. 1) та рентгеноструктурного аналізу (рис. 2).

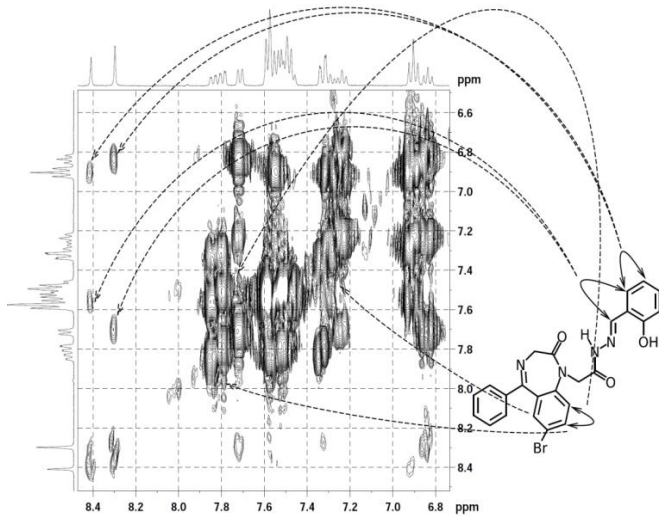


Рис. 1. Фрагмент COSY спектру, температура 23.5 °С

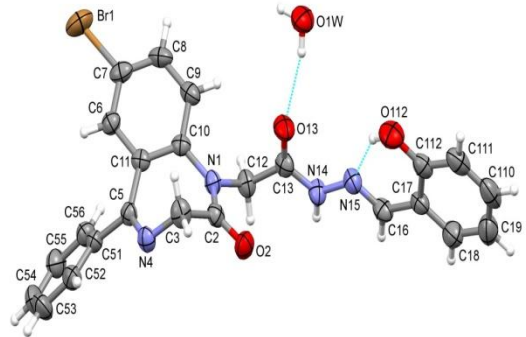


Рис. 2. Молекулярна структура [HydrHSal]·H<sub>2</sub>O

Визначено умови (рН середовища, температуру, мольне співвідношення реагуючих речовин та їхню концентрацію, розчинник) реакцій взаємодії солей Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозидом та продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, пірвіноградною кислотою, а також з нікотиноїл- та ізонікотиноїл-гідрозидом останньої.

У третьому розділі описано структуру та фізико-хімічні властивості координаційних сполук 3*d*-металів на основі бенздіазепін- та піридинових лігандів гідрозид-гідрозидного типу.

### Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозидом та продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, пірвіноградною кислотою

Встановлено, що при взаємодії гідазепаму з хлоридами Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> утворюються молекулярні комплекси – неелектроліти: [Co(Hydr)Cl<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O (**1**), [Ni(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**2**), [Cu(Hydr)(H<sub>2</sub>O)Cl<sub>2</sub>] (**3**), [Mn(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**4**), [Zn(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**5**).

В ІЧ спектрах **1-5** у порівнянні з Hydr спостерігається зсув у низькочастотну область коливань  $\nu(\text{NH})$ ,  $\nu(\text{NH}_2)$ , викликане зв'язуванням з M<sup>2+</sup> (Hydr – 3337 см<sup>-1</sup>, 3429 см<sup>-1</sup>; **1** – 3267 см<sup>-1</sup>, 3392 см<sup>-1</sup>; **2** – 3261 см<sup>-1</sup>, 3408 см<sup>-1</sup>; **3** – 3238 см<sup>-1</sup>, 3420 см<sup>-1</sup>; **4** – 3292 см<sup>-1</sup>, 3353 см<sup>-1</sup>; **5** – 3238 см<sup>-1</sup>, 3419 см<sup>-1</sup> відповідно). Відбувається зсув і зміна виду смуг поглинання в області коливань  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , обумовлені наявністю в їх молекулах нерівноцінних карбонільних груп (вакантна та координована): Hydr –  $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1655 \text{ см}^{-1}$  (плече), 1678 см<sup>-1</sup>; **1** – 1664 см<sup>-1</sup>; **2** – 1663 см<sup>-1</sup>, **3** – 1684 см<sup>-1</sup>, **4** – 1667 см<sup>-1</sup>, **5** – 1664 см<sup>-1</sup>. Відмічено в спектрах **1-5** появу двох нових смуг  $\nu(\text{M}-\text{O})$  – 545 см<sup>-1</sup> (**1**), 545 см<sup>-1</sup> (**2**), 515 см<sup>-1</sup> (**3**), 523 см<sup>-1</sup> (**4**), 511 см<sup>-1</sup> (**5**) та  $\nu(\text{M}-\text{N})$  – 420 см<sup>-1</sup> (**1**), 458 см<sup>-1</sup> (**2**), 458 см<sup>-1</sup> (**3**), 448 см<sup>-1</sup> (**4**), 430 см<sup>-1</sup> (**5**). Вказані зміни

розцінено як результат зв'язування гідазепаму з комплексоутворювачами бідентатно за участі гідразидної аміногрупи і кисню карбонілу.

Більш повну інформацію про будову координаційних вузлів в сполуках **1, 3-5** одержано методом рентгенівської спектроскопії поглинання (EXAFS і XANES).

Кількісні характеристики найближчого оточення атомів наведено в табл. 2.

Таблиця 2

**Структурні характеристики найближчого оточення атомів Co, Cu, Mn, Zn, отримані з підгонки EXAFS-даних (R – міжатомні відстані, N – координаційне число,  $\sigma^2$  – фактор Дебая-Уоллера, Q – функція якості підгонки)**

Сполуки	N	R, Å	$\sigma^2, \text{Å}^2$	Атом	Q, %
<b>1</b>	2	2.02	0.0040	O/N	0.9*
	2	2.24	0.0045	Cl	
<b>3</b>	2	1.97	0.0030	O/N	0.4*
	1	2.21	0.0030	O(H <sub>2</sub> O)	
<b>4</b>	2	2.23	0.0050	Cl	0.5*
	4	2.28	0.0050	N/O	
<b>5</b>	2	2.46	0.0060	Cl	2.0**
	2	2.06	0.0035	N	
	2	2.27	0.0043	Cl	
	2	2.60	0.0035	O	

Підгонка з радіусом \*  $\Delta r = 0.4-1.0 \text{ Å}$ ; \*\*  $\Delta r = 1.0-2.0 \text{ Å}$

В комплексах реалізуються різні поліедри (**1** – тетраедр, **2, 4, 6** – октаедри, **3** – тригональна біпіраміда) з однаковою бідентатною координацією ліганду.

Для комплексів **3** і **4** наведену інформацію підтверджено даними ЕПР спектроскопії (рис. 3). Розраховано параметри спін-гамільтоніану:  $g_z = 2.276$ ,  $g_x = 2.030$ ,  $g_y = 2.146$  (**3**);  $g = 2.00$ ,  $A = 0.0332 \text{ cm}^{-1}$ ,  $B = 0.0021 \text{ cm}^{-1}$ ,  $C = 0.0023 \text{ cm}^{-1}$ ,  $D = 0.0030 \text{ cm}^{-1}$ ,  $E = 0.0086 \text{ cm}^{-1}$  (**4**). Величини  $g_z \neq g_x \neq g_y$  різняться, комплекс **3** має низьку симетрію, що є стереохімічним наслідком ефекту Яна-Теллера для йону  $\text{Cu}^{2+}$  (конфігурація  $d^9$ ). Комплекс **4** містить іон мангану в стані  $d^5$ . Це так званий  $S$  – стан іону з  $L = 0$ ,  $g$ -фактор дорівнює 2. Спектр ЕПР **4** моделюється спіновим гамільтоніаном з тонкою і надтонкою взаємодіями, що мають ромбічну симетрію. Результати ЕПР дослідження комплексів **3** і **4** корелюють з даними, отриманими методом EXAFS спектроскопії.

Для одержання комплексів  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$ ,  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Mn(II)}$ ,  $\text{Zn(II)}$  з продуктом конденсації гідазепаму і саліцилового альдегіду використано два варіанти синтезу: поетапний з попередньо отриманим гідразоном HydrHSal; самозбірка в системах  $\text{MX}_2 - \text{Hydr} - \text{HSal} - \text{ізопропанол/етанол}$ .

Встановлено, що незалежно від методу синтезу з  $\text{Co(OAc)}_2$ ,  $\text{Cu(OAc)}_2$ ,  $\text{Mn(OAc)}_2$ ,  $\text{Zn(OAc)}_2$  утворюються сполуки  $[\text{Co(HydrSal)}_2]$  (**6**),

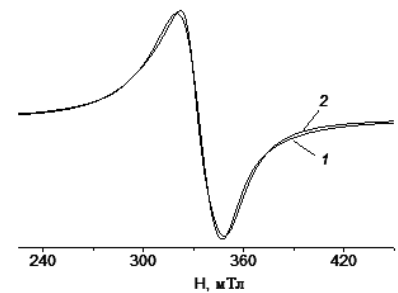


Рис. 3. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **3**, 1 – експеримент; 2 – теорія.  $T = 293 \text{ K}$



[Cu<sub>2</sub>(HydrSal)<sub>2</sub>(μ-OAc)] (**8**), [Cu(HydrSal)<sub>2</sub>] (**9**), [Mn(HydrSal)(OAc)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)<sub>2</sub>] (**11**), [Zn(HydrSal)(OAc)(H<sub>2</sub>O)] (**13**), а з NiCl<sub>2</sub>, MnCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub> – [Ni(HydrSal)<sub>2</sub>] (**7**), [Mn(HydrSal)<sub>2</sub>] (**10**), [Zn(HydrSal)Cl<sub>2</sub>] (**12**).

У всіх ІЧ спектрах **6-13** відсутні смуги ν(NH<sub>2</sub>) і з'являється нова – азометинової групи ν(C=N) ~ 1617 см<sup>-1</sup>, що свідчить про утворення гідразону. Спостерігається зсув і зміна виду смуг поглинання в області ν(C=O) та поява ν(M–O) і ν(M–N), подібно до наведених вище комплексів **1-5**. З'являється смуга фенолятної групи ν(C–O) ~ 1154 см<sup>-1</sup>, ліганд координується тридентатно. Виняток становить **12**; в його спектрі присутня смуга гідроксильної групи ν(OH) = 3447 см<sup>-1</sup>, ліганд координований бідентатно.

Особливістю спектру ЕПР комплексу **8** в полікристалічному стані (рис. 4) є поява «забороненого» переходу в половинному магнітному полі, Δm<sub>s</sub> = ± 2. Такі переходи характерні для парамагнітних систем зі спіном S ≥ 1 типу обмінно-зв'язаного димеру. Спектр описується сумою димерного комплексу з повним спіном S = 1 (1) і мономерного зі спіном S = 1/2 (2):

$$\hat{H}_1 = \beta(g_x S_x H_x + g_y S_y H_y + g_z S_z S_z) + D(S_z^2 - S(S+1)/3) + E(S_x^2 - S_y^2), \quad (1)$$

$$\hat{H}_{1/2} = \beta(g_x S_x H_x + g_y S_y H_y + g_z S_z S_z), \quad (2)$$

де S<sub>x</sub>, S<sub>y</sub>, S<sub>z</sub> – проекція повного спіну на вісі x, y, z відповідно; D, E – компоненти тензору тонкої взаємодії, g<sub>x</sub>, g<sub>y</sub>, g<sub>z</sub> – компоненти g-тензору; H – прикладене магнітне поле.

Димерну будову **8** підтверджено даними магнетохімії (μ<sub>еф.</sub> = 1.53 М.Б.) та ІЧ спектроскопії (Δν = ν<sub>ас</sub>(COO<sup>-</sup>) – ν<sub>с</sub>(COO<sup>-</sup>) = 172 см<sup>-1</sup>):

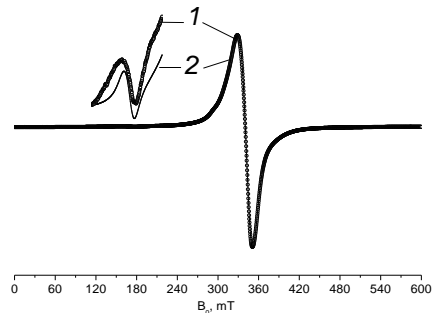
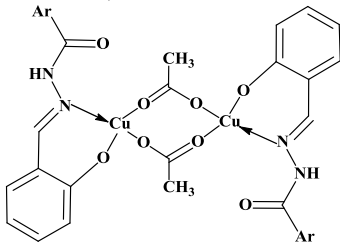
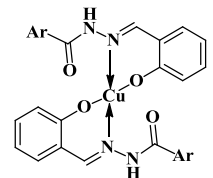


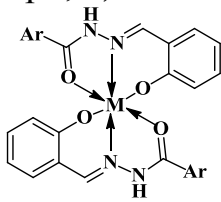
Рис. 4. Спектр ЕПР полікристалічного зразка **8**. T = 293 К. 1 – експеримент (круги), 2 – теорія (суцільна лінія)

На відміну від **8**, комплекс **9**, який отримано в інших умовах синтезу, є мономером. Це доведено в результаті вейвлет-перетворення його EXAFS спектру. Основне розсіювання фотоелектронної хвилі відбувається на найближчих легких атомах N/O, подальше – на легких атомах лігандного оточення і відсутнє – на важких атомах Cu<sup>2+</sup>. Ефективний магнітний момент **9** (1.87 М.Б.) не змінюється при зниженні температури (77,4 К), що підтверджує мономерну будову комплексу:

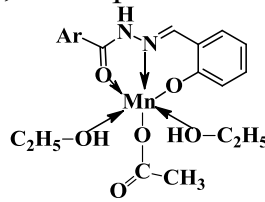


В результаті розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексах (6 атомів O/N для **6, 7, 10, 11**; 4 – O/N для **9**; 1 – O, 1 – N, 2 – Cl для **12**; 5 – O/N для **13**), а також вимірювання їхніх ефективних магнітних моментів (μ<sub>еф.</sub>, М.Б = 4.68 (**6**), 3.02 (**7**), 5.94 (**10**), 6.00 (**11**)) та електропровідності (λ<sub>ДМСО</sub>) = 8.0

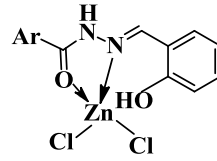
–  $20.2 \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) встановлено будову координаційних поліедрів (**6, 7, 10, 11** – октаедри, **9, 12** – тетраедри, **13** – тригональна біпіраміда):



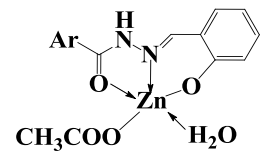
M = Co (**6**), Ni (**7**), Mn (**10**)



**11**



**12**



**13**

На прикладі комплексів Mn(II) (**10, 11**) і Zn(II) (**12, 13**) простежено вплив аніонів вихідних солей на склад та будову комплексів зі збереженням тридентатної координації ліганду (**10, 11, 13**) і появою – бідентатної (**12**).

В комплексах Cu(II) **8, 9** карбонільна група не включається в координацію, що є наслідком високої стереохімічної напруги, типової для  $\text{Cu}^{2+}$  (конфігурація  $d^9$ ).

Встановлено, що комплекси загальної формули  $[\text{M}(\text{HydrHz})_2]$  (**14-18**) з продуктом конденсації гідазепаму та ізатину утворюються тільки в умовах спонтанної самозбірки у системах  $\text{M}(\text{OAc})_2 - \text{Hydr} - \text{Hz}$  (M = Co, Ni, Cu, Mn, Zn) в ізопропанол-етанольному середовищі.

В мас-спектрах **14-18** спостерігаються піки молекулярних йонів  $[2\text{L} + \text{M}]^+$ , де L – продукт конденсації гідазепаму з ізатином.

В ІЧ спектрах вихідного ізатину спостерігається інтенсивна смуга  $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1728 \text{ см}^{-1}$  з плечем  $1748 \text{ см}^{-1}$ , що відповідає наявності в його молекулі двох карбонільних (C=O) груп. В порівнянні з ним в ІЧ спектрах комплексів спостерігаються: одна інтенсивна смуга  $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1678-1683 \text{ см}^{-1}$  (**14-18**), яку зміщено в низькочастотну область і нові смуги азометинових  $\nu(\text{C}=\text{N}) \sim 1613 \text{ см}^{-1}$  і  $\nu(\text{C}-\text{O}) \sim 1187 \text{ см}^{-1}$ , що віднесено до гідразону, який координований в енольній формі. Це узгоджується з появою нових смуг  $\nu(\text{M}-\text{O}) \sim 551 \text{ см}^{-1}$  і  $\nu(\text{M}-\text{N}) \sim 460 \text{ см}^{-1}$ .

Модулі Фур'є-перетворень (МФП) EXAFS спектрів **14-18** складаються з основного піку, який відповідає розсіянню на найближчих атомах N/O і кількох піків з низькою амплітудою при більших радіусах, які віднесено до інших атомів ліганду (рис. 5). В результаті розрахунків параметрів локального атомного оточення металів встановлено, що навколо них знаходяться 6 атомів N/O в октаедричному розташуванні. Будова координаційних поліедрів комплексів узгоджується з величинами їхніх магнітних моментів ( $\mu_{\text{эф.}}$ , М.Б = 5.16 (**14**), 3.04 (**15**), 1.92 (**16**), 6.00 (**17**)).

Для комплексів **16** і **17** інформацію про будову координаційного поліедру підтверджено даними ЕПР спектроскопії. Спектр ЕПР **16** (полікристали) описується сумою димерного комплексу з повним спіном  $S = 1$  (1) (розраховані параметри:  $C_1 = 13\%$ ;  $g_z = 2.24$ ,  $g_x = 2.10$ ,  $g_y = 2.10$ ,  $D = 0.154 \text{ см}^{-1}$ ,  $E = 0.009 \text{ см}^{-1}$ ) і мономерного з  $S = 1/2$  (2) (розраховані параметри:  $C_{1/2} = 87\%$ ;  $g_z = 2.24$ ,  $g_x = 2.06$ ,  $g_y = 2.07$ ).

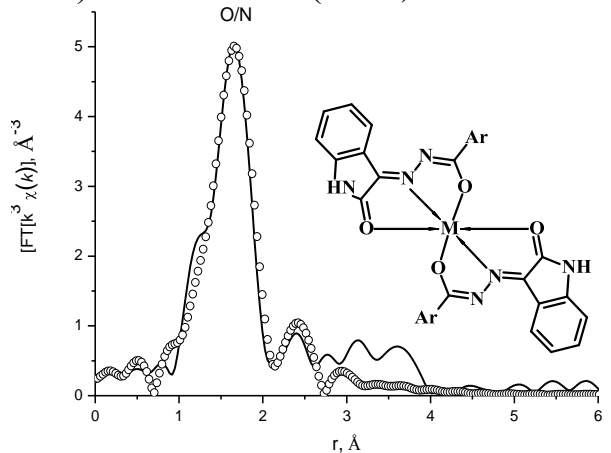


Рис. 5. МФП EXAFS комплексу  $[\text{Mn}(\text{HydrHz})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (**17**) (лінія – експеримент, круги – теорія)

Спектр комплексу **17** в полікристалічному стані при 293 К описується спіновим гамільтоніаном (1) з  $S=5/2$  ( $g = 2.0$ ,  $D = 0.0281 \text{ см}^{-1}$ ,  $E = 0.0047 \text{ см}^{-1}$ ), а в етанолі (рис. 6) – ізотропним спіновим гамільтоніаном, який включає зееманівську та надтонку взаємодії:

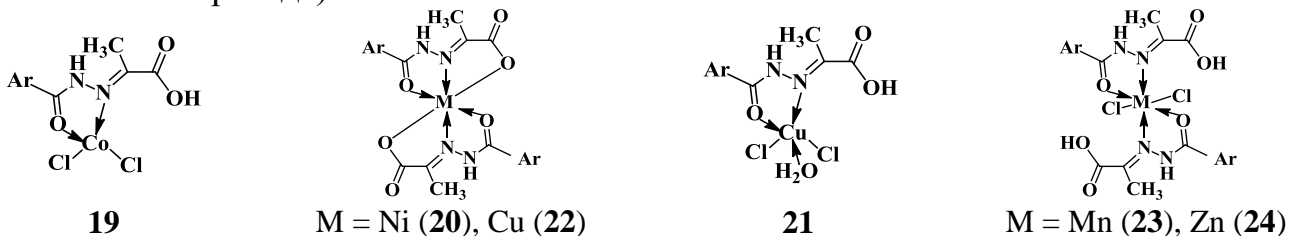
$$\hat{H} = g\beta HS + aIS \quad (7),$$

де  $g$  – компонента  $g$ -тензору,  $a$  – компонента НТС-тензору,  $S = 5/2$ ,  $I = 5/2$  ( $g = 1.99$ ,  $a = 8.062 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ).

Комплекси з продуктом конденсації гідазепаму і піровиноградної кислоти [Co(HydrHPv)Cl<sub>2</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O (**19**), [Ni(HydrPv)<sub>2</sub>] (**20**), [Cu(HydrHPv)(H<sub>2</sub>O)Cl<sub>2</sub>] (**21**), [Cu(HydrPv)<sub>2</sub>] (**22**), [Mn(HydrHPv)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**23**), [Zn(HydrHPv)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**24**), (де HydrHPv продукт конденсації) одержано самозбіркою в системах MCl<sub>2</sub> – Hydr – HPv – етанольно-ізопропанольне середовище.

Наявність в молекулах **19-24** нового ліганду HydrHPv доведено на підставі змін в їхніх ІЧ спектрах подібно до – **6-18** (відсутні  $\nu(\text{NH}_2)$ , поява  $\nu(\text{C}=\text{N}) \sim 1574 \text{ см}^{-1}$ , зміна виду смуги  $\nu(\text{C}=\text{O}) \sim 1636 \text{ см}^{-1}$ ). В комплексах **20, 22** ліганд є тридентатним, в координацію залучається карбоксильна група піровиноградної кислоти, з'являються  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)/\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-) \sim 1607/1357 \text{ см}^{-1}$ , на відміну від **19, 21, 23, 24** ( $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{COOH}} = 1681-1693 \text{ см}^{-1}$ ), в яких вона не зв'язана – ліганд бідентатний.

Сукупністю даних термогравіметрії (ендоефекти:  $T = 85-100 \text{ }^\circ\text{C}$  – дегідратація (**19**),  $T = 115-125 \text{ }^\circ\text{C}$  – видалення координованої молекули H<sub>2</sub>O (**21**),  $T = 130-350 \text{ }^\circ\text{C}$  – елімінація в газову фазу двох HCl (**19, 21, 23, 24**)); рентгенівської спектроскопії поглинання (локальне атомне оточення металу складається з 2 атомів O/N і 2 – Cl для **19**; з 6 – O/N для **20**; з 2 – O/N, 1 – O(H<sub>2</sub>O), 2 – Cl для **21**; з 2 – N, 2 – Cl, 2 – O для **24**); ЕПР спектроскопії (параметри спін-гамільтоніану **21**:  $g_z = 2.236$ ,  $g_x = 2.042$ ,  $g_y = 2.135$ ; **22**<sub>(ДМФА)</sub>:  $g_z = 2.145$ ,  $g_x = 2.128$ ,  $g_y = 2.124$ ,  $A = 6.10 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ,  $B = 5.81 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ,  $C = 6.27 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ; **23**:  $g = 2.00$ ,  $D = 0.0184 \text{ см}^{-1}$ ,  $E = 0.0095 \text{ см}^{-1}$ ); вимірювання магнітної сприйнятливості ( $\mu_{\text{еф}}$ , М.Б = 4.20 (**19**), 3.26 (**20**), 1.81 (**21**), 1.96 (**22**), 5.94 (**23**)) та електропровідності ( $\lambda_{\text{ДМСО}} = 13.0 - 28.0 \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) встановлено будову координаційних поліедрів комплексів (**19** – тетраедр, **20, 22-24** – октаедри, **21** – тригональна біпіраміда):



Склад та тип координаційного поліедру в комплексах визначає іон металу.

### Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з нікотиніол- та ізонікотиніолгідрозонами піровиноградної кислоти

Вплив заміни бенздіазепінового фрагменту піридиновим простежено на прикладі комплексів з продуктами конденсації піровиноградної кислоти.

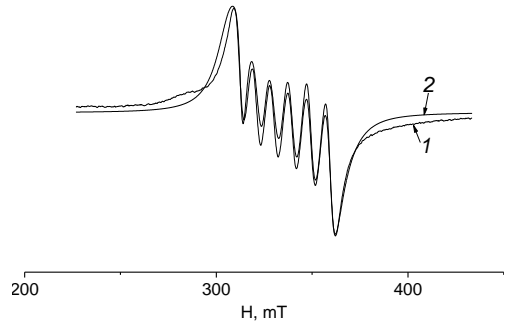


Рис. 6. Спектр ЕПР сполуки **17** в етанолі. 1 – експеримент, 2 – теорія.  $T = 293 \text{ К}$

Дослідження взаємодії хлоридів Ni(II), Co(II), Cu(II) з нікотиноїл- і ізонікотиноїлгідрозонами пірвіноградної кислоти (H<sub>2</sub>NPv, H<sub>2</sub>IPv) в метанолі показало, що незалежно від комплексоутворювача, положення піридинового атому нітрогену в молекулі гідразону відбувається утворення сполук: [NiCl(HNPv)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**25**), [NiCl(HIPv)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**26**), [CoCl(HNPv)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**27**), [CoCl(HIPv)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**28**), [CuCl(HNPv)]·H<sub>2</sub>O (**29**), [CuCl(HIPv)]·H<sub>2</sub>O (**30**). При заміні у вихідних солях металів хлоридного іону на ацетатний або нітратний з Ni(II) і Co(II) отримано сполуки: [Ni(HNPv)<sub>2</sub>]·2CH<sub>3</sub>OH (**31**), [Ni(HIPv)<sub>2</sub>]·2CH<sub>3</sub>OH (**32**), [Co(HNPv)<sub>2</sub>]·CH<sub>3</sub>OH (**33**), [Co(HIPv)<sub>2</sub>]·CH<sub>3</sub>OH (**34**), які не містять аніон, а з Cu(II) іншого складу: [Cu(OAc)(HNPv)] (**35**), [Cu(OAc)(HIPv)] (**36**), [Cu(NO<sub>3</sub>)(HNPv)] (**37**), [Cu(NO<sub>3</sub>)(HIPv)] (**38**).

При порівнянні ІЧ спектрів гідразонів та комплексів відмічено зміщення трьох «амідних» смуг ~ 1690 см<sup>-1</sup> (I), ~ 1548 см<sup>-1</sup> (II), ~ 1269 см<sup>-1</sup> (III): низькочастотне – I (~ 60 см<sup>-1</sup>), II (35-40 см<sup>-1</sup>) і високочастотне – III (~ 20 см<sup>-1</sup>); замість ν(C=O)<sub>COOH</sub> ~ 1721 см<sup>-1</sup> з'являються відповідні смуги ν<sub>as</sub>(COO<sup>-</sup>)/ν<sub>s</sub>(COO<sup>-</sup>) ~ 1620/1382 см<sup>-1</sup>. Дані зміни вказують на зв'язування з комплексоутворювачем монодепротонованої форми лігандів через оксиген карбоксилатної групи пірвіноградної кислоти і карбонільної – гідразидного фрагменту. Виходячи з енергетичної вигідності утворення супржених п'ятичленних циклів, в координацію також залучається азометиновий нітроген. Зафіксувати зміщення смуги ν(C=N) не вдалося, оскільки вона накладається на ν<sub>as</sub>(COO<sup>-</sup>) в області 1610-1620 см<sup>-1</sup>. Поява поряд з ν(M-O) (510-540 см<sup>-1</sup>) смуги ν(M-N) (422-450 см<sup>-1</sup>) вказує на справедливість даного припущення.

Положення максимумів смуг поглинання в спектрах дифузного відбиття комплексів Co(II), Ni(II), а також величини їх ефективних магнітних моментів вказують на октаедричну будову (**25-28, 31-34**) (табл. 3).

Таблиця 3

**Енергії електронних переходів, спектроскопічні параметри, ефективні магнітні моменти комплексів Co(II), Ni(II)**

Комплекс	Електронний перехід, см <sup>-1</sup>			10Dq, см <sup>-1</sup>	B, см <sup>-1</sup>	β, см <sup>-1</sup>	μ <sub>эф.</sub> , М.Б.	
	ν <sub>1</sub>	ν <sub>2</sub>	ν <sub>3</sub>					
	<sup>3</sup> A <sub>2g</sub> → <sup>3</sup> T <sub>2g</sub> (F)	<sup>3</sup> A <sub>2g</sub> → <sup>3</sup> T <sub>1g</sub> (F)	<sup>3</sup> A <sub>2g</sub> → <sup>3</sup> T <sub>1g</sub> (P)					
Ni(II)	<b>25</b>	9433	14947	25000	943.3	776.0	0.75	3.20
	<b>26</b>	9434	14952	25012	943.4	774.8	0.73	3.34
	<b>31</b>	9433	14951	25011	943.3	731.1	0.75	3.08
	<b>32</b>	9434	14949	25010	943.4	730.8	0.73	2.97
	<sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (F) → <sup>4</sup> T <sub>2g</sub>	<sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (F) → <sup>4</sup> A <sub>2g</sub>	<sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (F) → <sup>4</sup> T <sub>1g</sub> (P)					
Co(II)	<b>27</b>	8415	18864	20678	841.5	896.0	0.80	4.48
	<b>28</b>	8415	18847	20677	841.5	896.0	0.80	4.60
	<b>33</b>	8413	18853	20676	841.3	896.0	0.80	4.54
	<b>34</b>	8415	18849	20678	841.5	896.0	0.80	4.70

Октаедрична будова **27, 31, 33** підтверджується даними, отриманими з аналізу EXAFS спектроскопії (табл. 4).

**Структурні характеристики найближчого оточення атомів Co, Ni,  
отримані з підгонки EXAFS-даних**

Комплекс	N	R, Å	$\sigma^2, \text{Å}^2$	Атом	Q, %
<b>27</b> [CoCl(HNPv)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	1	1.98	0.0034	O/N	2.1*
	4	2.09	0.0034	O/N	
	1	2.29	0.0040	Cl	
<b>31</b> [Ni(HNPv) <sub>2</sub> ]·2CH <sub>3</sub> OH	2	1.98	0.0040	O/N	0.7**
	4	2.07	0.0040	O/N	
<b>33</b> [Co(HNPv) <sub>2</sub> ]·CH <sub>3</sub> OH	2	1.97	0.0040	O/N	2.8*
	4	2.11	0.0040	O/N	

Підгонка з радіусом \*  $\Delta r = 1.00\text{-}2.20 \text{ Å}$ ; \*\*  $\Delta r = 1.00\text{-}2.03 \text{ Å}$

В XANES **35-38** присутня слабка передкрайова структура **A**, обумовлена *p-d* змішуванням **AO**  $\text{Cu}^{2+}$ , внаслідок якого зникає центр інверсії в симетрії координаційного вузла. На схилі краю поглинання чітко проявляється плече **B**, що є характерним для плоско-квадратних комплексів, які утворюються за рахунок електронних переходів на вакантну  $4p_z^*$  орбіталь, розташовану перпендикулярно до площини координаційного вузла. Основний пік поглинання **C** відповідає переходам на вакантні  $4p_x^*$  і  $4p_y^*$  орбіталі. Перші похідні  $\text{CuK}$ -країв містять кілька максимумів, що вказують на розщеплення  $4p^*$  **AO**  $\text{Cu}^{2+}$  в локальному електричному полі найближчого оточення поглинаючих атомів. Сукупність перерахованих особливостей XANES, а також параметри локального атомного оточення для обраних моделей дозволяє зробити якісний висновок про викривлене квадратне оточення  $\text{Cu}^{2+}$  в комплексах **35-38** (рис. 7, 8).

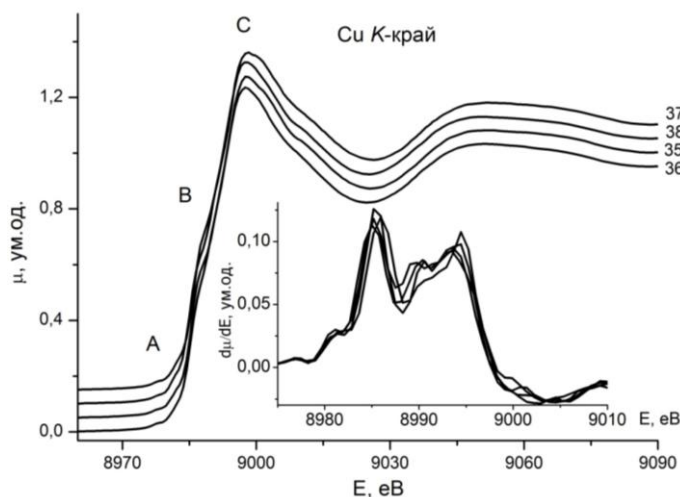


Рис. 7. Нормовані XANES  $\text{CuK}$ -краю поглинання (їх перші похідні  $d\mu/dE$  на вставках) комплексів **35-38**

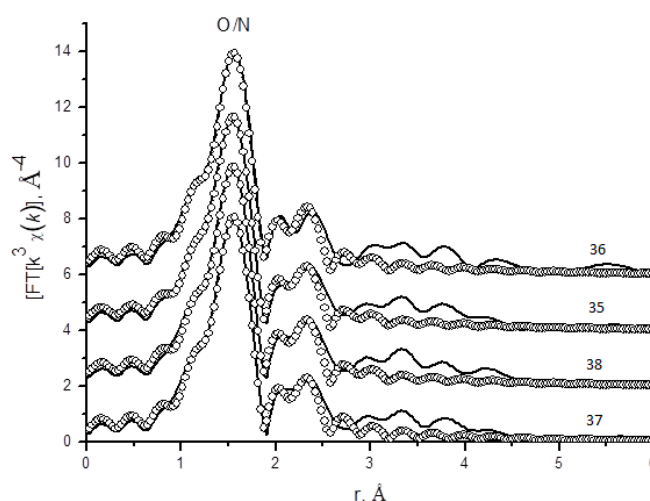


Рис. 8. МФП EXAFS  $\text{CuK}$ -краю поглинання комплексів **35-38** (лінія – експеримент, круги – теорія)

Будову **36, 38** підтверджено методом ЕПР спектроскопії (рис. 9). Спектри їх полікристалічних зразків описуються ромбічно викривленим спін-гамільтоніаном спіну  $S = 1/2$ , який включає зєманівську взаємодію (параметри спін-гамільтоніану **36**:  $g_z = 2.213$ ,  $g_x = 2.053$ ,  $g_y = 2.045$ ; **38**:  $g_z = 2.216$ ,  $g_x = 2.054$ ,  $g_y = 2.043$ ). В спектрі **36**

в суміші ДМФА + Ру простежується надтонка взаємодія з ядерним спіном атома нітрогену  $I^N = 1$  (параметри спін-гамільтоніану:  $g_z = 2.132$ ;  $g_x = 2.091$ ;  $g_y = 2.118$ ;  $a = 5.47 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ;  $b = 2.94 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ;  $c = 4.61 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$ ;  $a_z(\text{N}) = 12.76 \text{ Gs}$ ,  $a_x(\text{N}) = 12.11 \text{ Gs}$ ,  $a_y(\text{N}) = 13.34 \text{ Gs}$ ).

Поряд з моноядерними комплексами виділено біядерний –  $[\text{Cu}_2(\text{HNPrv})_2(\mu\text{-Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**39**), в якому хлоридний аніон виконує роль містка. Це підтверджується величиною його  $\mu_{\text{еф.}} = 1.51 \text{ М.Б.}$  при 293 К, яка суттєво занижена в порівнянні з мономерним комплексом **29** ( $\mu_{\text{еф.}} = 1.87 \text{ М.Б.}$  при 293 К), а також даними ЕПР спектроскопії (рис. 8). В спектрі комплексу **39** в полікристалічному стані (рис. 9) спостерігається «заборонений» перехід в половинному магнітному полі, що відповідає  $\Delta m_s = \pm 2$ . Спектр **39** описується спіновим гамільтоніаном димерного комплексу з повним спіном  $S = 1$  (1). Параметри спін-гамільтоніану:  $g_z = 2.24$ ,  $g_x = 2.07$ ,  $g_y = 2.11$ ,  $D = 0.014 \text{ см}^{-1}$ ,  $E = 0.0047 \text{ см}^{-1}$ .

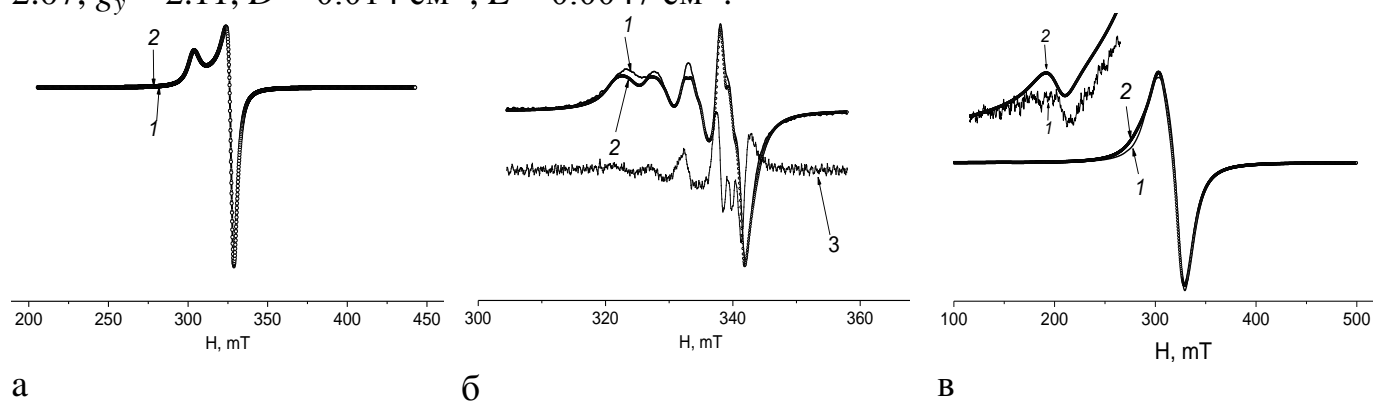


Рис. 9. Спектри ЕПР комплексів **36** (полікристалічного) – **а**; **36** (ДМФА + Ру) – **б**; **39** (полікристалічного) – **в**. Т = 293 К. 1 – експеримент (суцільна лінія), 2 – теорія (порожні круги), 3 – друга похідна спектру

У четвертому розділі розглянуто функціональні та біологічні властивості синтезованих комплексів  $\text{Co}(\text{II})$ ,  $\text{Ni}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Mn}(\text{II})$ ,  $\text{Zn}(\text{II})$  з бенздіазепін- та піридинвмісними лігандами.

Досліджено вплив ряду синтезованих сполук на еластазну, колагеназну, фібринолітичну активності пептидаз *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* ІМВ В-7465. Встановлено, що значно збільшують (~ в 3,5 рази) еластазну активність пептидази 1  $[\text{CuCl}(\text{HNPrv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**3**) і  $[\text{CuCl}(\text{HPrv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**21**). Склад координаційного вузла  $\text{Cu}(\text{II})$  у них однаковий, дещо відрізняються лігандні системи – Hydr (**3**), HydrHPrv (**21**). Трохи вища активність останнього – 380% (незалежно від концентрації), пояснюється наявністю вакантної карбоксильної групи HPrv, яка додатково за рахунок водневих зв'язків зміцнює каталітично активну конформацію пептидази 1, що формується під дією ефектора. Комплекс  $\text{Cu}^{2+}$  **9**, на відміну від **3** і **21**, ~ на 50% зменшує еластазну активність пептидази 1 (рис. 10). Це вказує на те, що не тільки йон-комплексоутворювач, але і молекули комплексів в цілому беруть участь в процесі активування або інгібування ферменту. Інгібуючу активність в межах 70% – 30% проявили комплекси  $\text{Zn}^{2+}$  **12** і **13**, що відрізняються складом і будовою. Основна роль в цьому випадку належить  $\text{Zn}^{2+}$ .

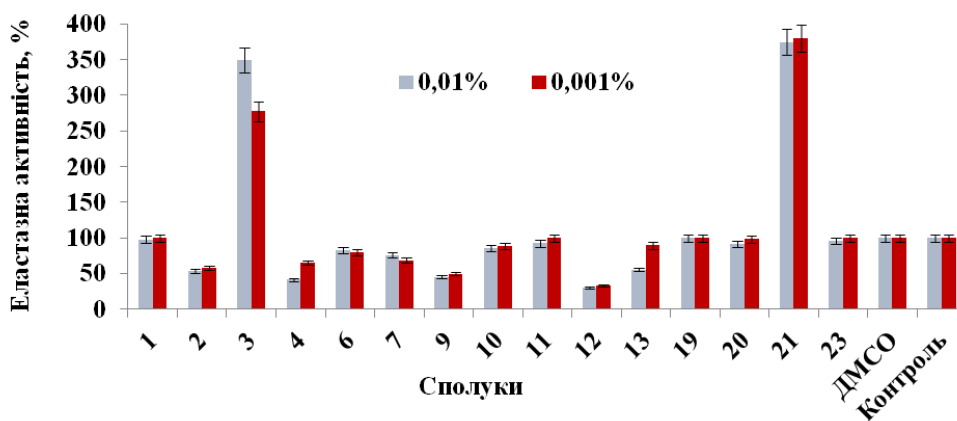


Рис. 10. Вплив координаційних сполук на еластазну активність пептидази 1 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

В основному картина впливу досліджуваних комплексів на колагеназну активність пептидази 1 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465 зберігається такою ж, як і на еластазну, **3** і **21** збільшують колагеназну активність ~ в 3 рази.

При заміні пептидази 1 пептидазою 2 загальна картина і ступінь впливу ефекторів (**1-4**, **6-7**, **9-13**, **19-21**, **23**) на еластазну і колагеназну активності змінюються. Це свідчить про те, що природа ензиму вносить свій внесок в зміну механізму його взаємодії з субстратом і ефектором.

Порівняльний аналіз даних виявив особливості впливу розглянутих комплексів на фібринолітичну активність пептидази 2: збільшення до 145%, 138%, 112% при використанні **3**, **21**, **7** відповідно. Це відповідає оптимальним умовам формування потрійного комплексу: фермент-ефектор-субстрат і реалізації каталітично активної конформації ензиму.

Визначення антимікробної активності проведено на комплексах  $[\text{CuCl}(\text{HNPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (**29**) і  $[\text{CuCl}(\text{HIPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (**30**). Найбільшою чутливістю до них володіли клітини *S. aureus*. Максимальне інгібування росту становило 88,3% і 76,2% для речовин **29** і **30** відповідно (рис. 11).

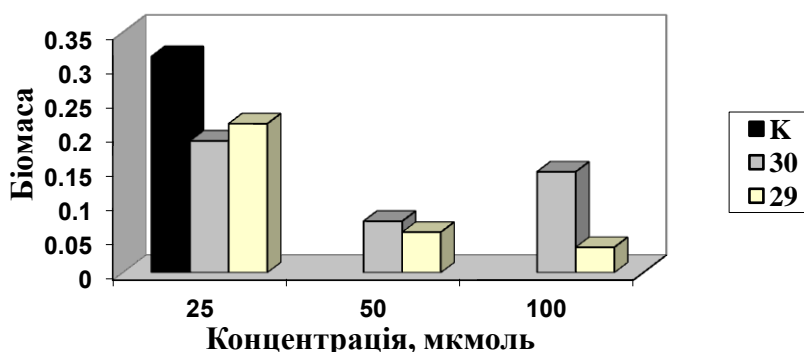


Рис. 11. Накопичення біомаси тест-штамів *S. aureus* в присутності сполук  $[\text{CuCl}(\text{HNPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (**29**) і  $[\text{CuCl}(\text{HIPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (**30**)

Обидві сполуки досить ефективно затримують розмноження *P. aeruginosa* 78,4% (**29**) і 58,6% (**30**). Висока активність **29** та істотна природна стійкість мікроорганізму до антимікробних препаратів свідчить про доцільність подальшого вивчення біологічної активності даних сполук.

Скринінг ряду синтезованих сполук на прояв анальгетичної активності проведено у дозі 1 мг/кг у дослідах *in vivo* на мишах за методом «корчів», викликаних внутрішньочеревним введенням оцтової кислоти. Найбільшу активність проявили сполуки HydrHSal (50,7%) [Ni(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (70%) і [Mn(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (72%) відповідно, що значно перевищує препарат порівняння – натрій диклофенак (51,7% у дозі 10 мг/кг). Одержані результати свідчать про те, що прояв анальгетичної активності в значній мірі залежить від іону металу, складу комплексів, та лігандів.

## ВИСНОВКИ

1. Реалізовано ідею нового використання відомого лікарського препарату 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозиду («гідазепаму») як вихідного реагенту для отримання гідразонів конденсацією з карбонільвмісними біоорганічними сполуками різних класів, зокрема: альдегідів (саліциловий), індолів (ізатин), кетокислот (піровиноградна), а також для спрямованого синтезу відповідних гідразидних і гідразонових комплексів з «металами життя». Всі синтезовані координаційні сполуки охарактеризовано методами елементного аналізу, термогравіметрії, ІЧ, ЕПР, EXAFS, СДВ спектроскопій, мас-спектрометрії, магнетохімії та кондуктометрії.

2. Одержано молекулярні комплекси з гідазепамом: [Co(Hydr)Cl<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O (1), [Ni(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (2), [Cu(Hydr)(H<sub>2</sub>O)Cl<sub>2</sub>] (3), [Mn(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (4), [Zn(Hydr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (5) – неелектроліти, в яких гідразид проявляє себе як хелатуючий бідентатний ліганд, зв'язується через кисень карбонілу та нітроген аміногрупи в кетонній формі. Координаційне число і тип поліедру визначає іон металу (Co – тетраedr, Ni, Mn, Zn – октаедри, Cu – тригональна біпіраміда).

3. Вперше взаємодією 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозиду – гідазепаму з саліциловим альдегідом синтезовано гідразон [HydrHSal]·H<sub>2</sub>O. Його індивідуальність і чистоту, а також молекулярну і кристалічну структуру доведено методами: термогравіметрії, ІЧ, УФ, ЯМР спектроскопій, мас-спектрометрії, РСА.

4. Розроблено синтетичні підходи, зокрема метод спонтанної самозбірки, та одержано нові координаційні сполуки Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозидом і продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, піровиноградною кислотою, а також з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідразонами останньої.

5. Реалізацію нового ліганду в складі комплексів з бенздіазепінвмісними гідразонами ізатину, піровиноградної кислоти, одержаних самозбіркою, підтверджено методами мас-спектрометрії, ІЧ, ЕПР, EXAFS спектроскопій.

6. Виявлено, що в залежності від карбонільвмісного фрагменту бенздіазепінові гідразони проявляють різну дентатність, змінюється спосіб їх координації та форма – кетонна (саліциловий альдегід, піровиноградна кислота) та енольна (ізатин) за участі оксиазинової групи в координації.

7. Проведено порівняльний аналіз хелатуючої здатності бенздіазепінових і піридинових гідразонів піровиноградної кислоти по відношенню до Co(II), Ni(II), Cu(II); встановлено, що у всіх комплексах незалежно від піридинового або бенздіазепінового фрагменту в молекулах лігандів їх координація відбувається в



кет-формі та виявлено відмінності в формуванні координаційних полієдрів в залежності від йона металу.

8. Виявлено особливість Cu(II) як комплексоутворювача, що проявилась на прикладі комплексів з бенздіазепінвмісним гідразоном саліцилового альдегіду та з нікотиноілгідразоном піровиноградної кислоти: утворення в залежності від умов синтезу моноядерної або біядерної сполуки з містковими ацетатними і хлоридними іонами.

9. Показано принципову можливість використання синтезованих металохелатів як ефекторів ферментів, протимікробних і анальгетичних засобів.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пуля А. В. Синтез и строение координационных соединений Co(II) и Ni(II) с пиридилоилгидразонами пировиноградной кислоты / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Н. В. Шматкова // Вісн. Одес. нац. ун-ту. Хімія. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 32-41.

2. Синтез, строение и свойства координационных соединений Cu(II) с никотиноил- и изоникотиноилгидразонами пировиноградной кислоты / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко // Журн. общ. химии. – 2013. – Т. 83. № 9. – С. 1447-1451.

3. Синтез и характеристика координационных соединений Mn(II) с 2-(7-бromo-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, Н. Н. Ефимов, Е. А. Уголкова, В. В. Минин // Журн. неорг. химии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 54-57.

4. Характеристика координационных соединений Co(II), Ni(II) с 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, С. И. Левченков, В. И. Павловский // Журн. общ. химии. – 2015. – Т. 85, № 1. – С. 105-111.

5. Самосборка в системах  $MnX_2$  – 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид – саліциловий альдегід. Состав, строение и свойства продуктов комплексообразования / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус, С. И. Левченков // Журн. общ. химии. – 2015. – Т. 85, № 5. – С. 831-837.

6. Координационные соединения Cu(II) с 2-(7-бromo-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, Н. Н. Ефимов, Е. А. Уголкова, В. В. Минин // Журн. неорг. химии. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 41-45.

7. Характеристика координационных соединений Cu(II) с 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус, С. И. Левченков // Журн. общ. химии. – 2016. – Т. 86, № 10. – С. 1728-1731.

8. Пуля А. В. Сравнительная характеристика координационных соединений Co(II), Ni(II), Cu(II) с некоторыми гидразонами пировиноградной кислоты / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход // Вісн. Одес. нац. ун-ту. Хімія. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 31-38.

9. Самосборка в системах  $\text{MX}_2 - 2-(7\text{-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид} - \text{салициловый альдегид}$  ( $\text{M} = \text{Co, Ni, Zn}$ ;  $\text{X} = \text{Cl, CH}_3\text{COO}$ ) / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, А. Л. Тригуб, Я. В. Зубавичус, С. И. Левченков // Журн. общ. химии. – 2017. – Т. 87, № 1. – С. 90-96.

10. Продукты комплексообразования в системе  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 - 2-(7\text{-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид} - \text{салициловый альдегид} - \text{изопропанол}$  / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, Н. Н. Ефимов, Е. А. Уголкова, В. Г. Власенко, С. И. Левченков, А. Л. Тригуб, Я. В. Зубавичус, В. В. Минин // Журн. неорг. химии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 197-202.

11. Модификация активности пептидаз *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* ИМВ В-7465 гидразид/гидразонными комплексами 3d-металлов / Л. Д. Варбанец, Н. А. Нидялкова, И. И. Сейфуллина, А. В. Пуля, Л. С. Скороход // Мікробіол. журн. – 2017. – Т. 79, № 3. – С. 14-26.

12. Синтез и характеристика координационных соединений Zn(II) с 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктами его конденсации с пировиноградной кислотой, изатином / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, А. Л. Тригуб, И. М. Ракипов // Журн. общ. химии. – 2018, – Т. 88, № 2. – С. 294-299.

13. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура продукта конденсации 2-(7-бromo-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразида (гидазепам) с салициловым альдегидом / А. В. Пуля, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. И. Павловский, В. Х. Кравцов, С. Л. Богза, С. Ю. Суйков // Журн. структур. химии. – 2018. – Т. 59, № 2. – С. 503-507.

14. Руденко А. В. Комплексообразование в системах  $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 - \beta\text{-}(\gamma\text{-})\text{пиридиноилгидразон}$  пировиноградной кислоты – метанол / А. В. Руденко, Н. В. Шматкова // Тези доповідей XI Всеукраїнської конференції студентів і аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – Київ, 19 – 21 травня, 2010. – С. 34.

15. Синтез, властивості та біологічна активність координаційних сполук Cu(II) з  $\beta\text{-}$ ,  $\gamma\text{-}$ піридиноілгидразонами пировиноградної кислоти / А. Пуля, Н. Шматкова, О. Зінченко, І. Сейфулліна // Збірник наукових праць: Тринадцята наукова конференція «Львівські хімічні читання - 2011». – Львів, 28 травня – 1 червня, 2011. – С. Н58.

16. Влияние анионов солей Co(II), Ni(II), Cu(II) на комплексообразование с  $\beta\text{-}$ ,  $\gamma\text{-}$ пиридиноилгидразонов пировиноградной кислоты / А. В. Пуля, Н. В. Шматкова, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход // Тези доповідей XVIII Української конференції з неорганічної хімії за участю закордонних учених в рамках Міжнародного року хімії ООН. – Харків, 27 червня – 1 липня, 2011. – С. 110.

17. Синтез и строение комплексов Cu(II) с пиридилоилгидразонами пировиноградной кислоты / **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, С. И. Левченков // Тезисы докладов IX Всероссийской конференции с международным участием «Спектроскопия координационных соединений». – Туапсе, 13 – 19 сентября, 2012. – С. 162-163.

18. Продукты комплексообразования в системах  $\text{CoCl}_2$  – гидазепам (гидазепам + пировиноградная кислота) – изопропанол. Строение, магнитные свойства / **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус, С. И. Левченков, В. И. Павловский // Тезисы докладов X Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений». – Туапсе, 22 – 28 сентября, 2013. – С. 125-126.

19. Координационные соединения Ni(II) с 2-(7-бромо-2-оксо-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой / **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус, В. И. Павловский // Тези доповідей XIX Української конференції з неорганічної хімії за участі закордонних учених. – Одеса, 7 – 11 вересня, 2014. – С. 61.

20. Состав и строение координационных соединений Mn(II) с 2-(7-бромо-2-оксо-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктами его конденсации с пировиноградной кислотой (салициловым альдегидом) / **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, Н. Н. Ефимов, Е. А. Уголкова, В. В. Минин, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус, С. И. Левченков // Тезисы докладов XI Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений». – Туапсе, 21 – 27 сентября, 2014. – С. 200-201.

21. Координационные соединения Cu(II) с 2-(7-бромо-2-оксо-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой / **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, Л. С. Скороход, Н. Н. Ефимов, Е. А. Уголкова, В. В. Минин, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус // Тезисы докладов XXVI Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – Казань, 6 – 10 октября, 2014. – С. 421.

22. Комплексы  $\text{Cu}^{2+}$  с продуктами конденсации 2-(7-бромо-2-оксо-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразида с пировиноградной кислотой (салициловым альдегидом) / Л. С. Скороход, **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, Н. Н. Ефимов, Е. А. Уголкова, В. В. Минин // Тезисы докладов XII Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений». – Туапсе, 13 – 19 сентября, 2015. – С. 197-198.

23. Самосборка в системе  $\text{ZnX}_2$  – 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый альдегид – изопропанол ( $\text{X} = \text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) / Л. С. Скороход, **А. В. Пуля**, И. И. Сейфуллина, В. Г. Власенко, А. Л. Тригуб, Я. В. Зубавичус // Тезисы докладов XIII Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений». – Туапсе, 11 – 17 сентября, 2016. – С. 235-236.

24. Синтез, строение комплексов Zn(II) с «гидазепамом» и продуктами его конденсации с пировиноградной кислотой (изатином) / Л. С. Скороход, **А. В. Пуля**,

И. И. Сейфуллина, В. Г. Власенко, А. Л. Тригуб, Я. В. Зубавичус // Тезисы докладов XIV Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений». – Туапсе, 24 – 30 сентября, 2017. – С. 270-271.

25. Cu(II), Mn(II) coordination compounds with condensation product of «Hydazepam» and isatin / **A. Pulya**, I. Seifullina, L. Skorokhod, V. Vlasenko, A. Trigub, N. Efimov, E. Ugolkova, V. Minin, S. Levchenkov // 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry. – Nizhny Novgorod, 2 – 6 october, 2017. – P. P189.

*Особистий внесок здобувача* полягає у синтезі координаційних сполук, дослідженні їх складу, будови та властивостей різними фізико-хімічними методами, участі у формуванні висновків і підготовці публікацій.

## АНОТАЦІЯ

**Пуля А.В. Синтез, будова, властивості координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепін- та піридиновими лігандами гідрозид-гідрозонового типу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса, 2018.

Роботу присвячено актуальній проблемі одержання нових координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепін- та піридиновими лігандами гідрозид-гідрозонового типу перспективних в якості ефекторів ферментів, лікарських препаратів нового покоління з широким спектром фармакологічної дії. Розроблено методики, зокрема з використанням спонтанної самозбірки, за якими синтезовано 39 сполук, з них 24 нових бенздіазепінвмісних та 12 піридинвмісних металохелатів. Досліджено їх спектральні, магнітні властивості. Методом рентгенівської спектроскопії поглинання в результаті розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексах та ЕПР спектроскопії визначено склад координаційних вузлів та будову координаційних поліедрів. Одержано молекулярні комплекси з гідазепамом – неелектроліти, в яких гідрозид проявляє себе як хелатуючий бідентатний ліганд, зв'язується через кисень карбонілу та нітроген аміногрупи в кетонній формі. Тип поліедру визначає іон металу (Co – тетраedr, Ni, Mn, Zn – октаедри, Cu – тригональна біпіраміда). Вперше взаємодією гідазепаму з саліциловим альдегідом синтезовано гідрозон. Його індивідуальність, чистоту, молекулярну і кристалічну структуру доведено методами: термогравіметрії, ІЧ, УФ, ЯМР спектроскопій, мас-спектрометрії, РСА. Синтезовано нові комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з гідазепамом і продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, піровиноградною кислотою. Виявлено, що в залежності від карбонілвмісного фрагменту бенздіазепінові гідрозони проявляють різну дентатність, змінюється спосіб їх координації та форма – кетонна (саліциловий альдегід, піровиноградна кислота) та енольна (ізатин) за участю оксиазинової групи в координації. Проведено порівняльний аналіз хелатуючої здатності бенздіазепінових і піридинових гідрозонів піровиноградної кислоти по відношенню до Co(II), Ni(II), Cu(II); встановлено, що їх координація у всіх комплексах

відбувається в кето-формі та виявлено відмінності у формуванні координаційних поліедрів в залежності від йона металу. Показано принципову можливість використання синтезованих металохелатів як ефекторів ферментів, протимікробних і анальгетичних засобів.

*Ключові слова:* координаційні сполуки, 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразид, кобальт(II), нікель(II), купрум(II), манган(II), цинк(II), саліциловий альдегід, ізатин, піровиноградна кислота.

#### АННОТАЦІЯ

**Пуля А.В. Синтез, строение, свойства координационных соединений 3d-металлов с бенздиазепин- и пиридиновыми лигандами гидразид-гидразонного типа.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия. – Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины, Одесса, 2018.

Работа посвящена актуальной проблеме получения новых координационных соединений 3d-металлов с бенздиазепин- и пиридиновыми лигандами гидразид-гидразонно типа перспективных в качестве эффекторов ферментов, лекарственных препаратов нового поколения с широким спектром фармакологического действия. Разработаны методики, в частности с использованием спонтанной самосборки, по которым синтезированы 39 соединений, из них новых 24 бенздиазепинсодержащих и 12 пиридинсодержащих металлохелатов. Исследованы их спектральные, магнитные свойства. Методом рентгеновской спектроскопии поглощения в результате расчетов параметров локального атомного окружения в комплексах и ЭПР спектроскопии определен состав координационных узлов и строение координационных полиэдров. Получены молекулярные комплексы с гидазепамом – неэлектролиты, в которых гидразид проявляет себя как хелатирующий бидентатный лиганд, связывается через кислород карбонила и азот аминогруппы в кетонной форме. Тип полиэдра определяет ион металла (Co – тетраэдр, Ni, Mn, Zn – октаэдры, Cu – тригональная бипирамида). Впервые взаимодействием гидазепамом с салициловым альдегидом синтезирован гидразон. Его индивидуальность, чистоту, молекулярную и кристаллическую структуру доказано методами: термогравиметрии, ИК, УФ, ЯМР спектроскопий, масс-спектрометрии, РСА. Синтезированы новые комплексы Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) с гидазепамом и продуктами его конденсации с салициловым альдегидом, изатином, пировиноградной кислотой. Выявлено, что в зависимости от карбонилсодержащего фрагмента бенздиазепиновые гидразоны проявляют разную дентатность, меняется способ их координации и форма – кетонная (салициловый альдегид, пировиноградная кислота) и енольная (изатин) с участием оксиазинной группы в координации. Проведен сравнительный анализ хелатирующей способности бенздиазепиновых и пиридиновых гидразонов пировиноградной кислоты по отношению к Co(II), Ni(II), Cu(II); установлено, что их координация во всех комплексах происходит в кето-форме и выявлены различия в формировании координационных полиэдров в зависимости от иона металла. Показана

принципиальная возможность использования синтезированных металлохелатов как эффекторов ферментов, противомикробных и анальгетических средств.

*Ключевые слова:* координационные соединения, 2-(7-бromo-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид, кобальт(II), никель(II), медь(II), марганец(II), цинк(II), салициловый альдегид, изатин, пировиноградная кислота.

## SUMMARY

**Pulya A.V. Synthesis, structure, properties of 3d-metals coordination compounds with benzodiazepine and pyridine ligands of hydrazide-hydrazone type. – Manuscript.**

Thesis for a candidate's degree of chemistry by speciality 02.00.01 – inorganic chemistry. – A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, 2018.

The work is devoted to the actual problem of obtaining the new coordination compounds of 3d metals with benzodiazepine and pyridine ligands of hydrazide hydrazone type, which are promising as effectors of enzymes, new generation drugs with a wide spectrum of pharmacological action. The techniques were, which use spontaneous self-assembly, for which 39 compounds were synthesized, including new 24 benzodiazepines and 12 pyridine-containing metal chelates, were developed. Their spectral, magnetic properties were investigated. The composition of coordination nodes and the structure of coordination polyhedron were determined by the method of X-ray absorption spectroscopy as a result of calculations of the parameters of the local atomic environment in the complexes and EPR spectroscopy. Molecular complexes with hydazepam were obtained - nonelectrolytes, in which the hydrazide shows itself as a chelating bidentate ligand, and binds through carbonyl oxygen and nitrogen of the amino group in a ketone form. The type of the polyhedron is determined by the metal ion (Co – tetrahedron, Ni, Mn, Zn – octahedron, Cu – trigonal bipyramid). For the first time hydrazone was synthesized by the interaction of hydazepam with salicylic aldehyde. Its individuality, purity, molecular and crystalline structure were proved by the methods: thermogravimetry, IR, UV, NMR spectroscopy, mass spectrometry, X-ray diffraction. New complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) with hydazepam and its condensation products with salicylic aldehyde, isatin, pyruvic acid were synthesized. It was established that, depending on the carbonyl-containing fragment, benzodiazepine hydrazones show different dentativity, the method of their coordination changes and the form – ketone (salicylic aldehyde, pyruvic acid) and enol (isatin) with the participation of the oxyazine group in the coordination changes as well. A comparative analysis of the chelating ability of benzodiazepine and pyridine hydrazones of pyruvic acid with respect to Co(II), Ni(II), Cu(II) was investigated. It was established that their coordination in all complexes occurs in the keto form and differences in the formation of coordination polyhedra are found depending on the metal ion. The principal possibility of using synthesized metal chelates as effectors of enzymes, antimicrobial and analgesic agents is shown.

*Keywords:* coordination compounds, 2-(7-bromo-2-oxo-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-1-yl)acetohydrazide, cobalt(II), nickel(II), copper(II), manganese(II), zinc(II), salicylic aldehyde, isatin, pyruvic acid.