

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Міністерство освіти і науки України

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського

Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ПУЛЯ АНГЕЛІНА В'ЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 541.49:547-304.6:667.03

ДИСЕРТАЦІЯ

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

02.00.01 «Неорганічна хімія»

Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

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



А.В. Пуля

Науковий керівник – *Сейфулліна Інна Йосипівна*, доктор хімічних наук, професор

Одеса – 2018

АНОТАЦІЯ

Пуля А.В. Синтез, будова, властивості координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепін- та піридиновими лігандами гідразид-гідразонового 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.

Робота присвячена актуальній проблемі одержання нових координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепін- та піридиновими лігандами гідразид-гідразонового типу перспективних в якості ефекторів ферментів, лікарських препаратів нового покоління з широким спектром фармакологічної дії. Реалізована ідея нового використання відомого лікарського препарату 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду «гідазепаму» як вихідного реагенту для отримання гідразонів конденсацією з карбонільними 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, СДВ, EXAFS спектроскопій, мас-спектрометрії, магнетохімії та кондуктометрії.

Одержано молекулярні комплекси з гідазепамом – неелектроліти, в яких гідразид проявляє себе як хелатуючий бідентатний ліганд, зв'язується через оксиген карбонілу та нітроген аміногрупи в кетонній формі. Координаційне число і тип поліедру визначає іон металу (Co – тетраедр, Ni, Mn, Zn – октаедри, Cu – тригональна біпіраміда).

Вперше взаємодією 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду – гідазепаму (Hydr) з саліциловим альдегідом (HSal) синтезовано гідразон [HydrHSal]·H₂O. Його індивідуальність і чистоту, а також

молекулярну і кристалічну структуру доведено методами: термогравіметрії, ІЧ, УФ, ЯМР спектроскопій, мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу.

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-бromo-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразидом і продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, піровиноградною кислотою. Реалізацію нового ліганду (відповідного гідразону) в складі комплексів, одержаних самозбіркою, підтверджено методами мас-спектрометрії, ІЧ, ЕПР, EXAFS спектроскопій. В результаті розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексах, даних ЕПР-спектроскопії, а також вимірювання їх ефективних магнітних моментів та електропровідності встановлено будову координаційних поліедрів.

Виявлено, що в залежності від карбонільного фрагменту бенздіазепінові гідразони 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 гідразонів піровиноградної кислоти по відношенню до Co(II), Ni(II), Cu(II); встановлено, що в усіх комплексах незалежно від піридинового або бенздіазепінового фрагменту в молекулах лігандів їх координація відбувається в кето-формі та виявлено відмінності в формуванні координаційних поліедрів в залежності від іону металу.

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

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 еластазною та колагеназною активностями. Комплекси Cu(II) з піридиноїлгідрозонами піровиноградної кислоти інгібують ріст тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Максимальне інгібування росту становило 88,3% в присутності нікотиноїлгідрозону та 76,2% – ізонікотиноїлгідрозону. З ряду досліджених бенздіазепінвмісних сполук найбільшу анальгетичну активність виявили молекулярні комплекси Mn(II), Ni(II) з гідазепамом, які в значній мірі перевищують активність відомого препарату диклофенак нартію.

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

There was realised the idea of a new use of the known drug 2-(7-bromo-2-oxo-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-1-yl)acetazhydrazide "hydazepam" as a starting reagent for the production of hydrazones by condensation with carbonyl-containing bioorganic compounds of various classes, in particular: aldehydes (salicylic), indoles (isatin), keto acids (pyruvic), and also for the directed synthesis of the corresponding hydrazide and hydrazone complexes with the "metals of life". All synthesized coordination compounds were characterized by the methods of elemental analysis, thermogravimetry, IR, EPR, SDR, EXAFS spectroscopy, mass-spectrometry, magnetochemistry and conductometry.

The molecular complexes with hydazepam were obtained – nonelectrolytes, in which the hydrazide shows itself as a chelating bidentate ligand, binds through carbonyl oxygen and nitrogen of the amino group in the ketone form. The coordination number and type of the polyhedron are determined by the metal ion (Co – tetrahedron, Ni, Mn, Zn – octahedrons, Cu – trigonal bipyramid).

For the first time, hydrazone [HydrHSal]·H₂O was synthesized by reacting 2-(7-bromo-2-oxo-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-1-yl)acetohydrazide – hydazepam (Hydr) with salicylic aldehyde (HSal). It's uniqueness and purity, as well as the molecular and crystalline structure, were proved by methods of thermogravimetry, IR, UV, NMR spectroscopy, mass spectrometry, X-ray diffraction analysis.

Synthetic approaches, in particular the spontaneous self-assembly method, were developed, and new coordination compounds Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) with 2-(7-bromo-2-oxo-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-1-yl)acetohydrazide and products of its condensation with salicylic aldehyde, isatin, pyruvic acid were developed. The implementation of a new ligand (corresponding hydrazone) in the complexes obtained by self-assembling was confirmed by mass spectrometry, IR, EPR, and EXAFS spectroscopy. As a result of calculations of parameters of local atomic environment in complexes, data of EPR spectroscopy, and measurements of their effective magnetic moments and electrical conductivity, the structure of coordination polyhedrons were established.

It was revealed 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 in relation to Co(II), Ni(II), Cu(II) was investigated. It was established that in all complexes, both with the pyridine and with the benzodiazepine fragment in the ligand molecules, their coordination takes place in the keto form and differences in the formation of coordination polyhedrons depending on the metal ion were established.

A feature of Cu(II) as a complexing agent was observed. The formation of mononuclear or bilinear compounds with bridged acetate and chloride ions depending on the conditions of synthesis. This was shown aa an example by complexes with benzodiazepine-containing hydrazone of salicylic aldehyde and with nicotinoyl hydrazone of pyruvic acid.

It was established that the complexes of Cu(II) with hydazepam and the product of its condensation with pyruvic acid modifie the catalytic properties of peptidases. The maximum effect was achieved by activating the peptidase *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* IMO B-7465 with elastase and collagen activity. Complexes of Cu(II) from

pyridinoyl hydrazones of pyruvic acid inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* strains ATCC 25923. The maximum growth inhibition was 88.3% in the presence of nicotinoyl hydrazone and 76.2% in the presence of isonicotinoyl hydrazone. From the series of studied benzodiazepine-containing compounds, the most analgesic activity was shown by the molecular complexes Mn(II), Ni(II) with hydazepam, which greatly exceed the activity of the known drug sodium diclofenac.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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-3*H*-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-3*H*-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-3*H*-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый альдегид. 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-3*H*-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-1*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, 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 MX_2 – 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый альдегид ($M = Co, Ni, Zn$; $X = Cl, CH_3COO$) / 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 $Cu(CH_3COO)_2$ – 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый альдегид – 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-1*H*-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-3*H*-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразида (гидазепама) 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 $M(CH_3COO)_2 - \beta-(\gamma-)$ пиридилоилгидразон 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 β -, γ -піридиноїлгідрозонами піровиноградної 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 β -, γ -пиридилоилгидразонов 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 пиридиноилгидразонами 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 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 Cu^{2+} с продуктами конденсации 2-(7-бromo-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 ZnX_2 – 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый альдегид – изопропанол ($\text{X} = \text{Cl}^-$, CH_3COO^-) / 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.

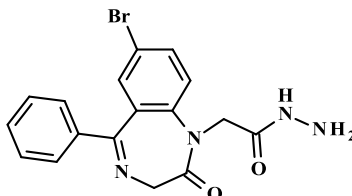
ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ВЛАСТИВОСТІ, БУДОВА КОМПЛЕКСІВ 3d-МЕТАЛІВ З ГІДРАЗОНАМИ НІТРОГЕНВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (Огляд літератури)	21
1.1. Комплекси на основі гідразонів нітрогенвмісних гетероциклів з саліциловим альдегідом	21
1.2. Комплекси на основі гідразонів нітрогенвмісних гетероциклів з ізатином	27
1.3. Комплекси на основі гідразонів нітрогенвмісних гетероциклів з піровиноградною кислотою	36
1.4. Характеристика 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозиду	40
Висновки до розділу 1	43
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ СПОЛУК І МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1. Синтез, ідентифікація лігандів, структура продукту конденсації гідазепаму з саліциловим альдегідом	44
2.2. Синтез координаційних сполук	51
2.3. Фізико-хімічні та інші методи дослідження сполук	55
Висновки до розділу 2	61
РОЗДІЛ 3 КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ 3d-МЕТАЛІВ НА ОСНОВІ БЕНЗДІАЗЕПІНВМІСНИХ ЛІГАНДІВ ГІДРАЗІД-ГІДРАЗОНОВОГО ТИПУ	63
3.1. Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозидом	63
3.2. Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозиду та саліцилового альдегіду	72

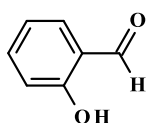
3.3.	Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та ізатину	88
3.4.	Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та піровиноградної кислоти	97
3.5.	Склад та будова комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідрозонами піровиноградної кислоти	107
3.5.1.	Порівняльна характеристика координаційних сполук Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідрозонами піровиноградної кислоти в залежності від піридин- або бенздіазепінового фрагменту в їх молекулах	125
	Висновки до розділу 3	126
	РОЗДІЛ 4 ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПЛЕКСІВ Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) З ПІРИДИН- ТА БЕНЗДІАЗЕПІНВІСНИМИ ЛІГАНДАМИ ГІДРАЗИД-ГІДРАЗОНОВОГО ТИПУ	128
4.1.	Модифікація активності пептидаз <i>Bacillus thuringiensis</i> var. <i>israelensis</i> ІМВ В-7465 бенздіазепінвісними гідразид-гідразоновими комплексами 3d-металів	128
4.2.	Визначення антимікробної активності комплексів Cu(II) з піридиноїлгідрозонами піровиноградної кислоти	135
4.3.	Визначення анальгетичної активності ряду бенздіазепінвісних гідразид-гідразонових комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II)	138
	Висновки до розділу 4	140
	ВИСНОВКИ	141
	ЛІТЕРАТУРА	143

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

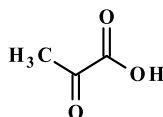
Hydr 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразид (гідазепам)



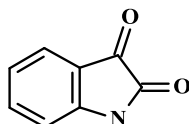
HSal саліциловий альдегід



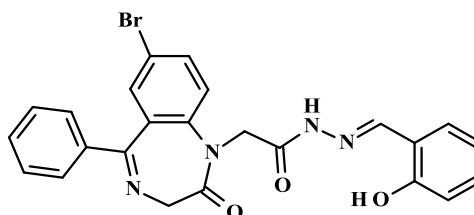
HPv піровиноградна кислота



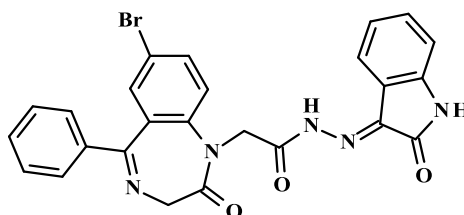
HIz 1*H*-індол-2,3-діон (ізатин)

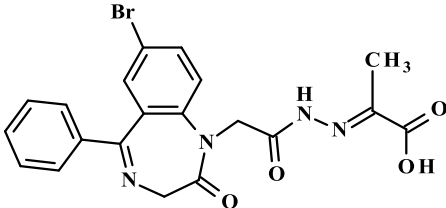
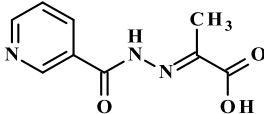
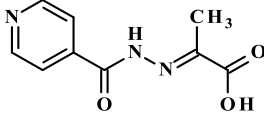


HydrHSal продукт конденсації гідазепаму з саліциловим альдегідом



HydrHIz продукт конденсації гідазепаму з ізатином



HydrHPv	продукт конденсації гідазепаму з піровиноградною кислотою
	
H ₂ NPv	нікотиноїлгідразон піровиноградної кислоти
	
H ₂ IPv	ізонікотиноїлгідразон піровиноградної кислоти
	
Pу	піридин
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамід
ДТА	диференційний термічний аналіз
ДТГ	диференційний термогравіметричний аналіз
ТГ	термогравіметрія
EXAFS	Extended X-ray Absorption Fine Structure
XANES	X-ray Absorption Near Edge Structure
λ	молярна електропровідність
ІЧ спектроскопія	інфрачервона спектроскопія
М.Б.	магнетон Бора
МФТ	модулі Фур'є-трансформант
РСА	рентгеноструктурний аналіз
СДВ	спектри дифузного відбиття
ЕПР	електронний парамагнітний резонанс
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

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 в 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 [1-13].

Шестичленні гетероцикли, зокрема піридин і його гідровані аналоги, займають десятку частку всього асортименту лікарських препаратів [14-19]. 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-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-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 [20-26]. 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 карбонільовмісного 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 темами. Дисертаційну роботу виконано відповідно до напрямку науково-дослідної діяльності кафедри загальної хімії та полімерів ОНУ імені І.І. Мечникова в рамках тем: «Формування теоретичних основ супрамолекулярної організації компонентів поліфункціональних матеріалів на основі металохелатів органічних кислот та їх похідних» (2013-2015, № держреєстрації 0113U003069), «Розвиток теорії і практики біокоординаційної супрамолекулярної хімії металокомплексів полідентатних лігандів як спосіб вирішення медико-біологічних проблем» (2015-2017, № держреєстрації 0115U003206), «Структурно-функціональні принципи генерації нових матеріалів для технічного та біомедичного використання на основі металокомплексів органічних хелантів» (2016-2018, № держреєстрації 0116U001493).

Мета і завдання дослідження. Розробити підходи до спрямованого створення координаційних сполук Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з бенздіазепін- і піридиновими лігандами гідразид-гідразонового 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)ацетогідразидом 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 піридиноїлгідразидів 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 гідразоновими комплексами;
- провести дослідження ряду синтезованих металохелатів в якості модифікаторів ферментів, протимікробних та анальгетичних засобів.

Об'єкти дослідження – полінуклеативні бенздіазепін- та піридинові ліганди гідразид-гідразонового типу та їх комплекси з Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II).

Предмет дослідження – умови комплексоутворення полінуклеативних бенздіазепін- та піридинових лігандів гідразид-гідразонового 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 отриманих 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-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразидом реалізовано ідею використання його в якості гідразидного хелатуючого ліганду і вихідної молекули в 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 роботи. Результати роботи поглиблюють і розвивають уявлення про комплексоутворення солей Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з бенздіазепіновими та піридиновими лігандами гідразид-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* ІМВ В-7465 з еластазою і колагеназою активністю. Комплекси Cu(II) з піридиноїлгідразонами піровиноградної кислоти інгібують ріст тест-штамів *Staphylococcus aureus* АТСС 25923. Сполуки Mn(II), Ni(II) 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 Всероссийских конференциях с международным 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 об'єм дисертації. Дисертація складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку літератури (167 найменувань). Роботу викладено на 164 сторінках машинописного тексту, вона містить 17 таблиць і 57 рисунків.

РОЗДІЛ 1

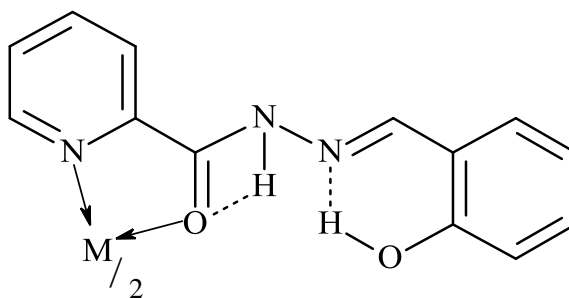
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ВЛАСТИВОСТІ , БУДОВА КОМПЛЕКСІВ 3d-МЕТАЛІВ З ГІДРАЗОНАМИ НІТРОГЕНВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (Огляд літератури)

1.1. Комплекси на основі гідразонів нітрогенвмісних гетероциклів з саліциловим альдегідом

Особливий інтерес в плані комплексоутворення, представляють саліцилальгідразони, отримані на основі нітрогенвмісних гетероциклічних кислот. Наявність в їх молекулах хелатуючих угруповань: атомів нітрогену азометинової групи, піридинового кільця, а також -ОН в альдегідному фрагменті і оксигену карбонілу забезпечують утворення різних типів координаційних сполук 3d-металів. Більшість з них виявились біологічно активними речовинами.

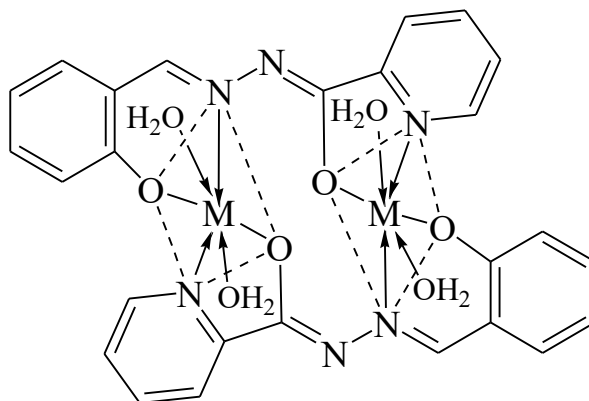
Проводяться дослідження, присвячені розробкам нових методів синтезу, визначенню факторів, що обумовлюють склад, будову, фізичні, хімічні властивості різноманітних сполук цього класу [27-33].

Авторами [34] простежено вплив реакційного середовища і мольного співвідношення M:L на склад і будову комплексів, що утворюються в ряді: Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) і Mn(II). Доведено, що при співвідношенні M : L = 1 : 2 реалізуються сполуки складу $[MCl_2(H_2Ps)_2]$ (M = Mn(II), Co(II), Ni(II), H_2Ps – саліцилальгідразон піколінової кислоти) з молекулярною бідентатно (N,O)координованою формою ліганду:

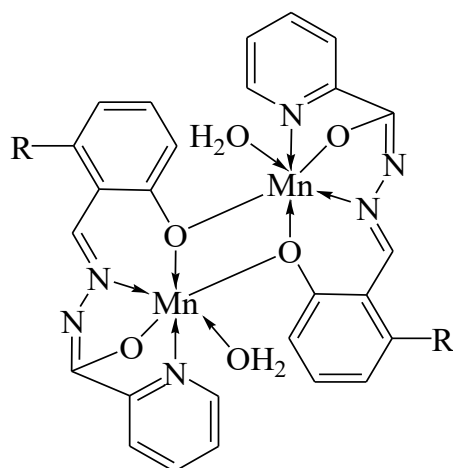


В ІЧ спектрах комплексів спостерігається високочастотне зміщення на 15-20 cm^{-1} коливань $\delta(\text{Pu})$ -кільця, зберігаються смуги $\nu(\text{OH})$ і $\nu(\text{NH})$, які характерні для ліганда при 3400 і 3310 cm^{-1} . Слід зазначити, що смуги амід I-III на відміну від H_2Ps (1695, 1500 і 1265 cm^{-1}) проявляються в спектрах комплексів при 1625-1640 cm^{-1} , 1510-1520 cm^{-1} і 1270-1275 cm^{-1} .

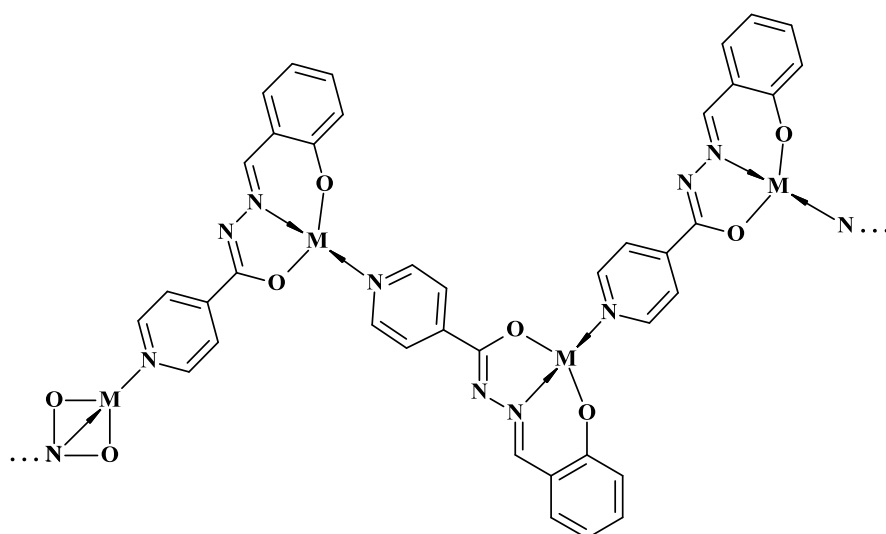
Виявлено, що при проведенні синтезу в присутності надлишку NaOH і співвідношенні $\text{M} : \text{L} = 1 : 1$ відбувається зсув кето-єнольної рівноваги в бік єнольної форми ліганду, його депротонування, що супроводжується утворенням димерних комплексів $[\text{M}(\text{Ps})(\text{H}_2\text{O})_2]_2$, де $\text{M} = \text{Co}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II}), \text{Cu}(\text{II}), \text{Zn}(\text{II})$ і $\text{Mn}(\text{II})$ [35]. При порівнянні ІЧ спектрів ліганду і комплексів виявлено, що в спектрах останніх зникають смуги $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ і з'являються нові $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{O}-\text{M})$ і $\nu(\text{N}-\text{C}-\text{O})$ в області 1520-1540 cm^{-1} , відбувається зміщення смуг $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{N}-\text{N})$ і $\delta(\text{Pu})$ -кільця на 15-20 cm^{-1} . Запропоновано загальну схему будови комплексів:



Привертає увагу наявність виявленого авторами [36] на підставі даних температурної залежності $\mu_{\text{еф.}}$ та ІЧ спектроскопії (присутність в області 1565-1575 cm^{-1} інтенсивної смуги, характерної для депротонованої місткової фенольної групи) ще одного варіанту димерної будови комплексу $[\text{Mn}(\text{Ps})(\text{H}_2\text{O})_2]_2$:



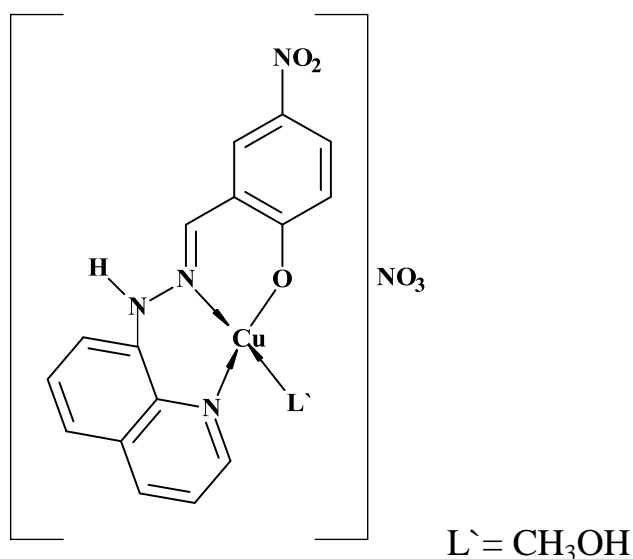
Встановлено, що в нікотиноїл- і ізонікотиноїлгідрозах саліцилового альдегіду (H_2NSal , H_2ISal відповідно) гетероциклічний нітроген вже не бере участі в циклоутворенні, оскільки це енергетично менш вигідно. Відбувається утворення комплексів з бідентатною і тридентатною координацією. При цьому, циклічний нітроген може виступати в ролі містка, як наприклад в [37]. Взаємодією H_2ISal з $Ni(II)$ отримано комплекс полімерної будови $[Ni(ISal)]_n$ з тридентатною O,N,O-координацією однієї молекули ліганду та місткового нітрогену гетероциклу іншої молекули. Аналогічні комплекси синтезовані з $Co(II)$, $Cu(II)$, $Fe(II)$, $VO(II)$ [37]. Запропоновано загальну схему їх будови:



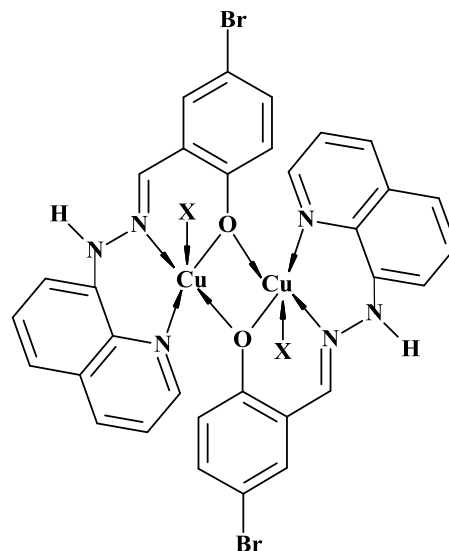
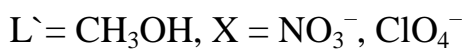
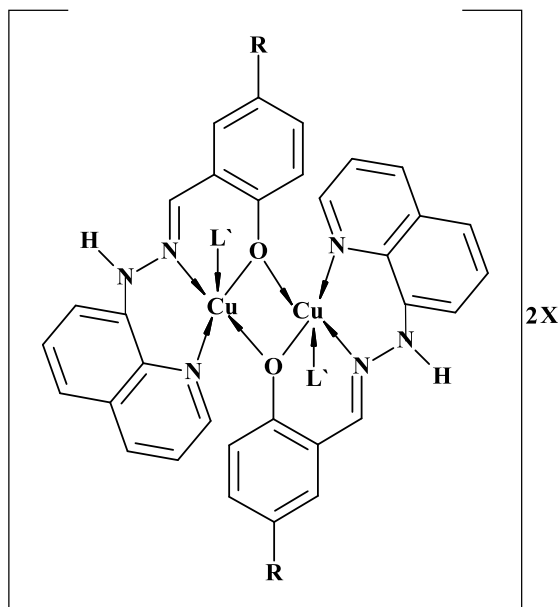
На основі ізонікотиноїлгідразону (L) з Cu(II) і Ni(II) були одержані комплекси типу $[MeL_2(H_2O)_2]$. Їх антимікробну активність вивчено *in vitro* на прикладі *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv в порівнянні з лігандом [38].

Показано, що терапевтичними властивостями володіють комплекси Co(II), Ni(II), Zn(II) і Cu(II) з ізонікотиноїлгідразонами бензоїлацетону (Br), саліцилового альдегіду (HSal) і 2-гідроксінафталальдегіду (Naph) [39]. Встановлено, що ізонікотиноїлгідразон 2-піридинкарбоксальдегіду (2-PYAINH) може бути використаний в якості чутливого реактиву для спектрофотометричного визначення Ni, Cu, Co та Fe [40].

Вивчено кислотно-основні властивості гідразонів на основі 8-гідразинохіноліну і заміщених похідних саліцилового альдегіду [41]. Показано, що йонізація гідразонів відбувається тільки за першим ступенем. Проведено квантово-хімічний розрахунок констант йонізації. Виділено комплекси з нітратом, перхлоратом, хлоридом і бромідом купруму(II) загальної формули $(HL)Cu(X)(CH_3OH)_n$, HL^- – монодепротонована форма гідразонів, X^- – кислотний залишок. Вимірювання магнітної сприйнятливості виділених комплексів показало, що магнітний момент сполуки, одержаної взаємодією 8-хінолілгідразону і 5-нітросаліцилового альдегіду з нітратом купруму(II) становить 1.85 М.Б. і не змінюється від температури, отже дана сполука є мономером.



Магнітний момент всіх інших сполук купруму(II) є нижчим ніж чисто спінове значення і знижується при охолодженні. Ці дані дозволили зробити висновок про їх димерну будову.



Постадійним синтезом спочатку вихідних лігандів, а потім їх комплексоутворенням з ацетатами Cu(II), Zn(II), Ni(II) були одержані і досліджені нові координаційні сполуки [Ni(DPAP-SHZ)(2,2'-bipy)CH₃OH], [Zn(DPAP-SHZ)(2,2'-bipy)CH₃OH] і [Cu(DPAP-SHZ)(2,2'-bipy)]·2CH₂Cl₂ (DPAP-SHZ = 1,3-дифеніл-4-(саліциліденгідразид)-ацетіл-піразолону-5; 2,2'-bipy = 2,2'-піридин), схема їх утворення наведена нижче (схема 1.1.) [42].

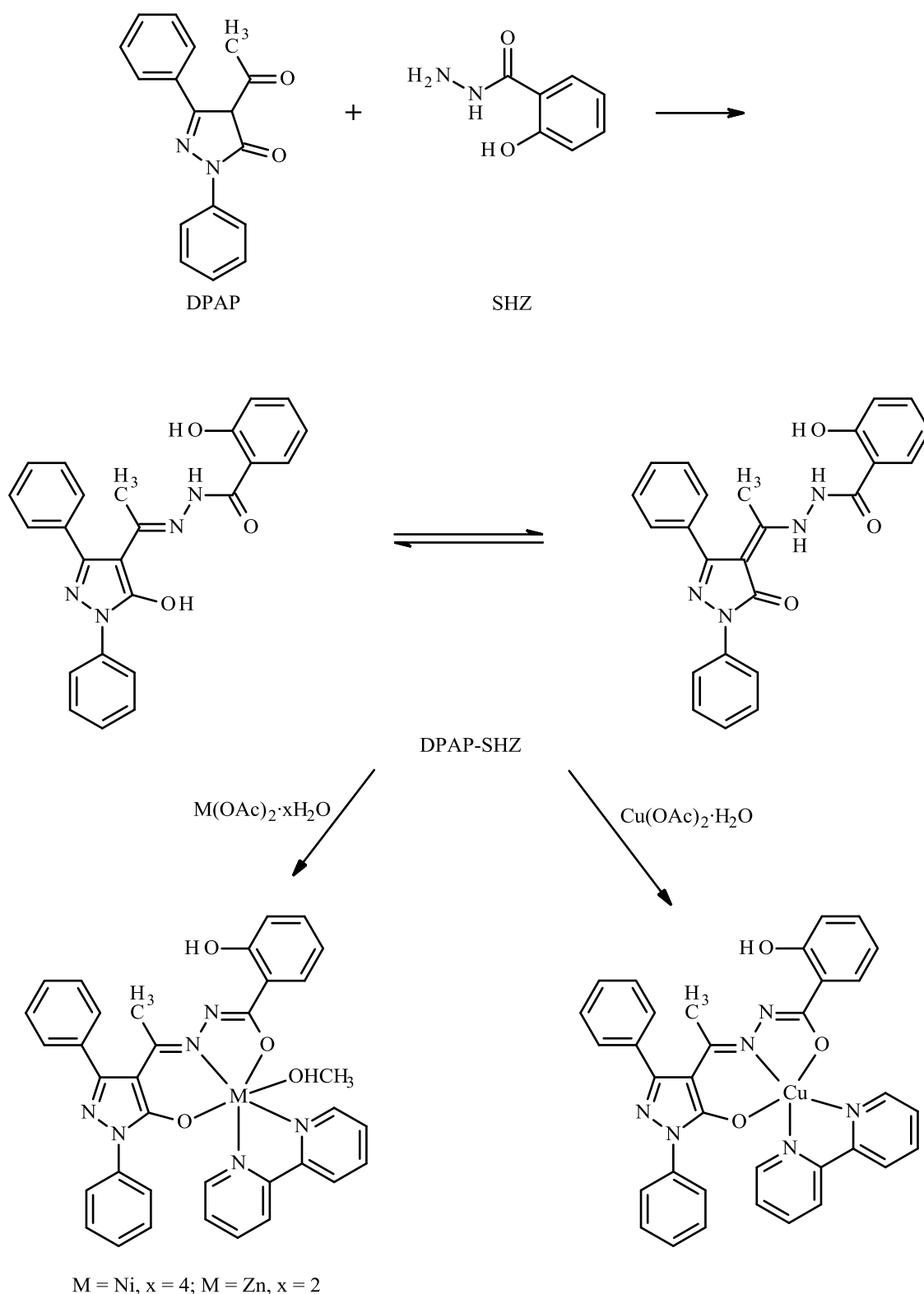


Схема 1.1.

Порівняльний аналіз ІЧ спектрів лігандів підтвердив достовірність наведених схем будови розглянутих вище комплексів.

Так, в ІЧ спектрі ліганду DPAP-SHZ відзначено широку смугу з частотою 3063 cm^{-1} , яка належить коливанням $\nu(\text{NH})$ групи, і смуги з частотами в діапазоні 1609 cm^{-1} та 1628 cm^{-1} , що належать $\nu(\text{C=O})$ кільця піразолону і $\nu(\text{C=O})$ бічного ланцюга, відповідно. Це говорить про те, що ліганд в твердому стані координується в кето-формі. На відміну від ІЧ спектрів ліганду, в спектрах комплексів відсутні смуги, відповідальні за коливання $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{C=O})$ піразолону і $\nu(\text{C=O})$ бічного ланцюга, а спостерігається нова смуга близько 1367 cm^{-1} , що належить $\nu(\text{C-O})$. У той же час, з'являються дві нові смуги в діапазоні 1576 cm^{-1} і 1600 cm^{-1} , які відносяться до коливань $\nu(\text{-C=N-N=C-})$ гідразону і координованого нітрогену піридину. Це вказує на координацію ліганду в енольній формі. У комплексах також виявлено смуги коливань $\nu(\text{M-O})$ в діапазоні 515 cm^{-1} і $\nu(\text{M-N})$ в діапазоні $451\text{-}468\text{ cm}^{-1}$.

Синтезовано і вивчено п'ять нових комплексів Cu(II) , Ni(II) і Mn(II) з N- (1-феніл-3-метил-4-пропеніліден-5-піразолон)-саліциліденгідразидом (H_2L), що містить в якості другого ліганду етанол або піридин (Py): $[\text{CuL}(\text{EtOH})]$, $[\text{NiL}(\text{EtOH})_3]$, $[\text{Mn}_2\text{L}_2(\mu_2\text{-EtOH})_2(\text{EtOH})_2]$, $[\text{CuL}(\text{Py})]\cdot\text{MeOH}$ і $[\text{NiL}(\text{Py})_3]$ ($\text{L}^{2-} = \text{N-(1-феніл-3-метил-4-пропеніліден-5-піразолон)саліциліденгідразид аніон}$, $\text{Py} = \text{піридин}$) [43]. Рентгеноструктурний аналіз цих комплексів показав, що H_2L піддається ізомеризації з кето-форми в енольну і діє як двічі негативно заряджений тридентатно хелатуючий ліганд, координований до йона металу. Координаційні сфери навколо йонів металів доповнюються молекулами етанолу або піридину.

1.2. Комплекси на основі гідразонів нітрогенвмісних гетероциклів з ізатином

Відомо, що 1*H*-індол-2,3-діон (ізатин) та його похідні застосовуються в якості лікарських засобів, барвників, пестицидів, стимуляторів росту рослин, аналітичних реагентів. Отримання координаційних сполук на його основі привертає інтерес багатьох авторів, які працюють в цій галузі [44-54].

Синтезовані і охарактеризовані за допомогою спектроскопічних методів дослідження комплекси нікелю, купруму та цинку з ізатином (H_2L^1) і N-метилізатином 3-піколіноїлгідрозону (HL^2) [55]. Аналітичні дані свідчать про залежність стехіометрії комплексів від аніону вихідної солі металу: з ацетатів отримані $\text{M}(\text{HL}^1)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ або $\text{M}(\text{L}^2)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, а з хлоридів – $\text{MCl}(\text{HL}^1) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ або $\text{MCl}(\text{L}^2) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ за винятком хлориду цинку з H_2L^1 , в цьому випадку утворюється комплекс $\text{Zn}(\text{HL}^1)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Встановлено, що дані є комплекси мало розчинними у воді і в більшості органічних розчинників. Примітною особливістю є те, що у всіх комплексах ліганди є монодепротонованими. Сполуку $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2] \cdot 2\text{C}_6\text{H}_{14}$ було перекристалізовано у гексані та охарактеризовано за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 1.1.). Показано, що в ньому лігандом є NNO-тридентатно координований піколіноїлгідрозон N-метилізатину.

Біологічні дослідження, проведені в пробірці на лейкозних клітинах людини, показали, що розглянуті ліганди і деякі комплекси купруму та нікелю активні що до пригнічення проліферації клітин. Сполуки $\text{Cu}(\text{HL}^1)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{HL}^1)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ інгібують синтез ДНК.

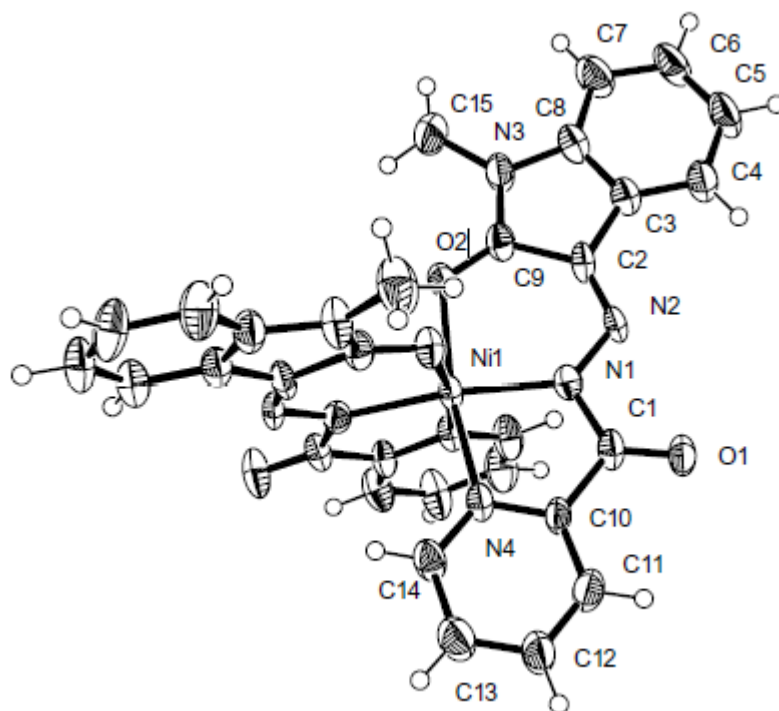
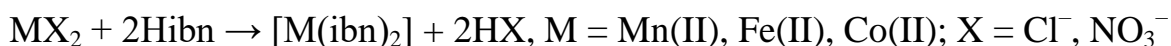
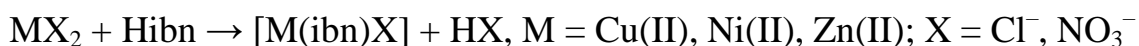


Рис. 1.1. Молекулярна структура $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$

Більш детально вивчені координаційні сполуки перехідних металів з моногідразоном ізатину. Комплексоутворююча здатність бісгідрозонів ізатину розглянута в роботі [56]. У ній описано синтез і дана характеристика нового ряду сполук перехідних металів з бісгідрозоном, отриманим при взаємодії моногідрозона ізатину (продукту конденсації ізатину з гідратом гідразину) і 2-гідроксі-1-нафталальдегіда. Синтез комплексів металів представлений загальними рівняннями:



$\text{Hibn} = [(2\text{-гідроксі-1-нафталальдегід})\text{-3-ізатин}]\text{-бісгідрозон}$.

Доведено, що в сполуках нікелю(II), купруму(II) і цинку(II) реалізується мольне співвідношення метал:ліганд = 1:1, а для мангану(II), феруму(II) та кобальту(II) – 1:2. Дані ІЧ спектроскопії свідчать про те, що бісгідрозон є одноосновним тридентатним лігандом з ONO координацією до йонів металів. Встановлено, що координаційні сполуки даного класу, мають більш ефективну антибактеріальну активність в порівнянні з вихідним лігандом.

Комплекси іншого складу було отримано при заміні двовалентних металів на тривалентні [57]. Так, при взаємодії $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, FeCl_3 і $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{CO}_3)]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ з Hibn утворюються комплекси складу $[\text{Mn}(\text{ibn})_2]\text{OAc}$, $[\text{Fe}(\text{ibn})_2]\text{Cl}$, $[\text{Co}(\text{ibn})_2]\text{NO}_3$ відповідно. Дані сполуки також характеризуються високою антибактеріальною активністю.

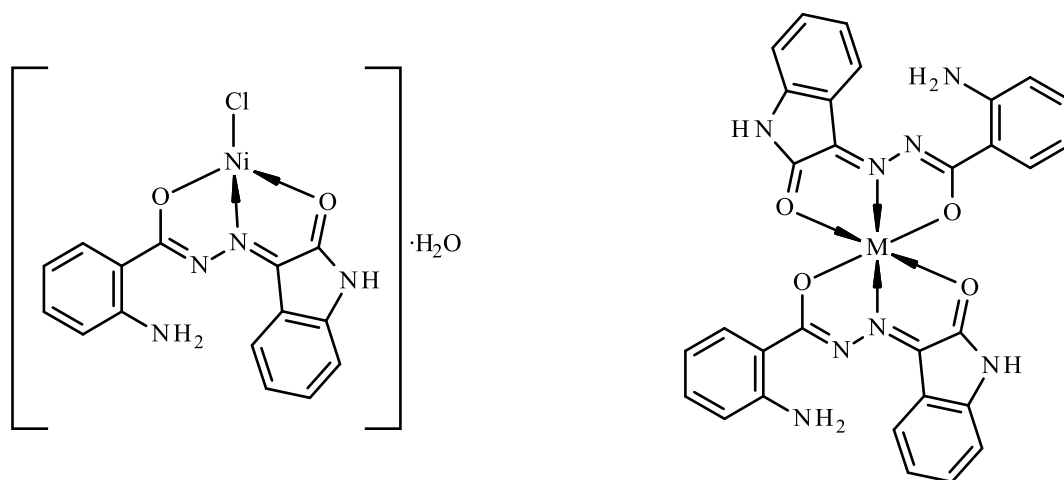
В продовження цих досліджень в якості нового ліганду взаємодією моногідрозону ізатину з саліциловим альдегідом був синтезований бісгідрозон – $[(2\text{-гідроксibenзальдегід})\text{-3-ізатин}]\text{-бісгідрозон}$ (HIBS) [58]. На основі цього ліганду отримано ряд сполук купруму(II) в присутності різних координуваних аніонів. З результатів хімічного аналізу встановлено, що при взаємодії HIBS з солями Cu(II) утворюються комплекси з мольним співвідношенням: $\text{CuX}_2:\text{HIBS} = 1:1$. За результатами вимірювання електропровідності розчинів комплексів в ДМСО вони є неелектролітами. На підставі сукупності даних, отриманих

незалежними фізико-хімічними методами для сполук, запропоновано загальну формулу $[\text{Cu}(\text{IBS})\text{X}]$, де $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{NO}_3^-, \text{OAc}^-, \text{ClO}_4^-$.

Перспективними [59] є дослідження, спрямовані на створення нових комплексів на основі біологічно активних органічних лігандів, які можуть бути використані в якості антибактеріальних і протигрибкових реагентів. У зв'язку з цим, синтезовані нові координаційні сполуки типу $[\text{Ni}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, де $\text{L} = [(\text{піридин-2-карбоксальдегід})\text{-3-ізатин}]\text{-бісгідрозон}$, $[(2\text{-ацетилпіридин})\text{-3-ізатин}]\text{-бісгідрозон}$ і $[(2\text{-бензоїлпіридин})\text{-3-ізатин}]\text{-бісгідрозон}$ [59]. Вони охарактеризовані за допомогою методів елементного аналізу, молярної електропровідності, ІЧ та електронної спектроскопії, магнітних вимірювань і термічного аналізу (ТГА і ДТА). Доведено, що ізатин-бісгідрозон проявляє себе як нейтральний тридентатний ліганд з ONN-координацією до йона металу через карбоніл ізатину ($\text{C}=\text{O}$), азометиновий нітроген ($-\text{CR}=\text{N}$) і нітроген піридину ($\text{C}=\text{N}$). Ліганди і їх комплекси досліджено на прояв антибактеріальної та протигрибкової активності по відношенню до багатьох видів бактерій і антигрибкових культур, які є загальними забруднювачами навколишнього середовища, деякі з них сприяють хворобам людини, тварин і рослин. Результати цих досліджень вказують на те, що ліганди і їх комплекси з металами проявляють значну протимікробну дію.

В роботі [60] наведено інформацію про синтез, структуру і біологічну активність комплексів $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$ і $\text{Zn}(\text{II})$ з новим гідрозоном, отриманим реакцією конденсації ізатину з 2-амінобензоїлгідрозидом. Ліганд охарактеризований методами ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, (2D HETCOR – двомірної гетероядерної кореляційної спектроскопії), мас-спектрометрії та ІЧ спектроскопії. На підставі аналітичних і спектральних досліджень встановлено, що ліганд є одноосновним і проявляє себе як тридентатний. Координація здійснюється через карбонільний кисень ізатинового фрагменту, азометиновий нітроген і карбонільний кисень гідрозиду. Спектральними методами, а також виміром

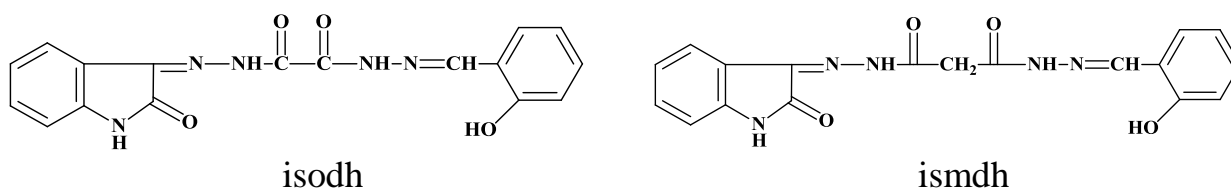
електропровідності визначено геометрія синтезованих комплексів. Поліедри Co(II), Cu(II) і Zn(II) – октаедри, а Ni (II) – тетраедр:



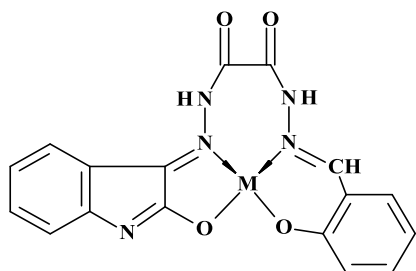
M = Co(II), Cu(II), Zn(II)

Попередні результати цитотоксичності даного класу сполук показали, що вони в перспективі можуть бути використані як протипухлинні агенти.

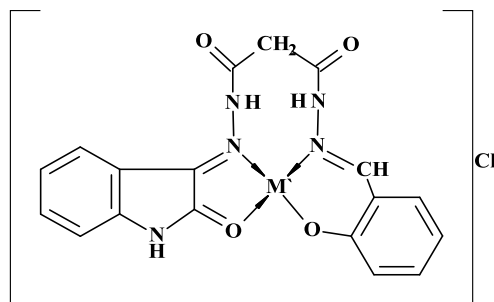
За останні роки все більше уваги було зосереджено на координаційній хімії та біологічних властивостях різних комплексів металів з ізатин-тіо-семікарбазонами, біс-(тіо-семікарбазонами), семікарбазонами і гідразонами з метою встановлення можливого взаємозв'язку між хімічною структурою і біологічною активністю [61-63]. Відомо, що основи Шиффа і Манніха з ізатином володіють антибактеріальними, протигрибковими, противірусними, протипухлинними властивостями [64, 65]. Також похідні ізатину проявили себе в інгібуванні цистеїну і серину [66, 67]. До недавніх пір була відсутня інформація про синтез несиметричних дигідразонів. В роботі [68] описується синтез нових несиметричних лігандів конденсацією: 1) ізатину, саліцилового альдегіду і дигідразиду щавлевої кислоти (isodh) і 2) ізатину, саліцилового альдегіду і дигідразиду малоновой кислоти (ismdh):



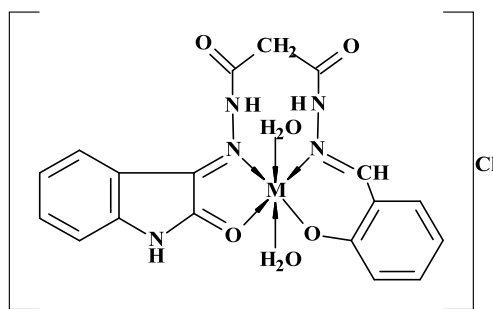
На наступному етапі синтезовано координаційні сполуки з Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) і Cd(II). Ліганди і їх комплекси охарактеризовано різними фізико-хімічними та спектральними методами, на підставі яких для сполук запропоновано наступні схеми будови:



[M(isodh-2H)], де M = Co(II),
Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II)



[M'(ismdh-H)]Cl, де
M = Zn(II), Cd(II)

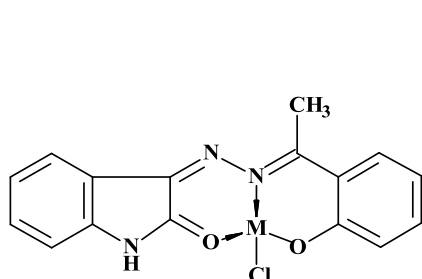


[M(ismdh-H)(H₂O)]Cl, де M=Co(II), Ni(II), Cu(II)

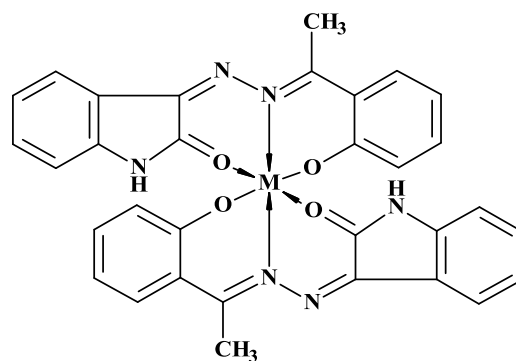
Вивчено антибактеріальні і протигрибкові властивості всіх синтезованих сполук. В результаті їх скринінгу на прояв протимікробної активності по відношенню до штамів грампозитивних бактерій (*Bacillus subtilis*), грамнегативних (*Escherichia coli*) і протигрибкової активності щодо *Aspergillus sp.*, *Pseudocercospora sp.* і *Trichoderma sp.* методом мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) (стандартний агент Ампіцилін для антибактеріальної активності і Міконазол для протигрибкової) виявлено, що розглянутий ряд сполук більш ефективний ніж наведені стандарти.

Реакцією конденсації моногідазону ізатину з 2-гідроксіацетофеноном був отриманий [(2-гідроксіацетофенон)-3-ізатин]-бісгідазон (L) [69]. В якості

металів-комплексоутворювачів обрано ацетати Mn(II), Co(II) (в співвідношенні M:L = 1:2) і хлориди Cu(II), Ni(II), Zn(II) (в співвідношенні M:L = 1:1). Сукупністю фізико-хімічних методів дослідження встановлено структурні формули даних сполук:



M = Ni(II), Cu(II), Zn(II)

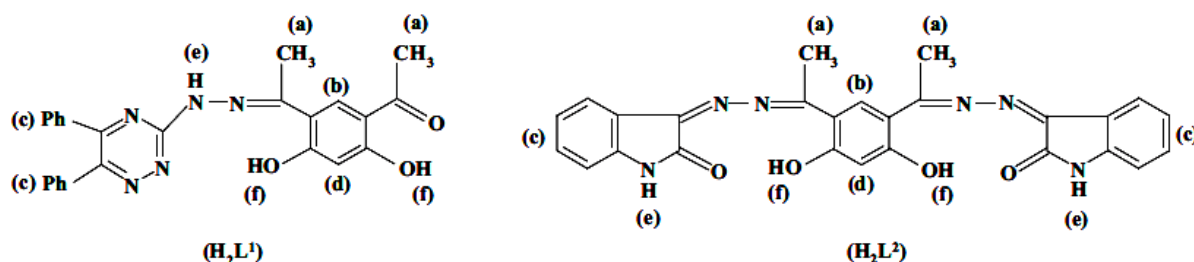


M = Mn(II), Co(II)

Наведені формули свідчать, що сполуки Ni(II), Cu(II), Zn(II) мають аналогічний склад, але відрізняються за структурою поліедру комплексоутворювачів: Zn(II) – тетраedr, а Ni(II), Cu(II) – плоскі квадрати, Mn(II), Co(II) – октаедри.

Антимікробна активність отриманих сполук залежить від характеру і структури комплексів. Встановлено, що всі вони мають більш високу активність по відношенню до *E. coli* в порівнянні з *S. typhi* і *S. aureus*. Зниження антибактеріальної активності відображає ряд: $[CuLCl] > [NiLCl] > [MnL_2] > [ZnLCl] > [CoL_2] > L$. Зміна концентрації цих сполук має незначний вплив на антимікробну активність в порівнянні з протигрибковою активністю тих самих комплексів. Остання зменшується в ряду: $Cu(II) > Ni(II) > Co(II) > Mn(II) > Zn(II) > L$.

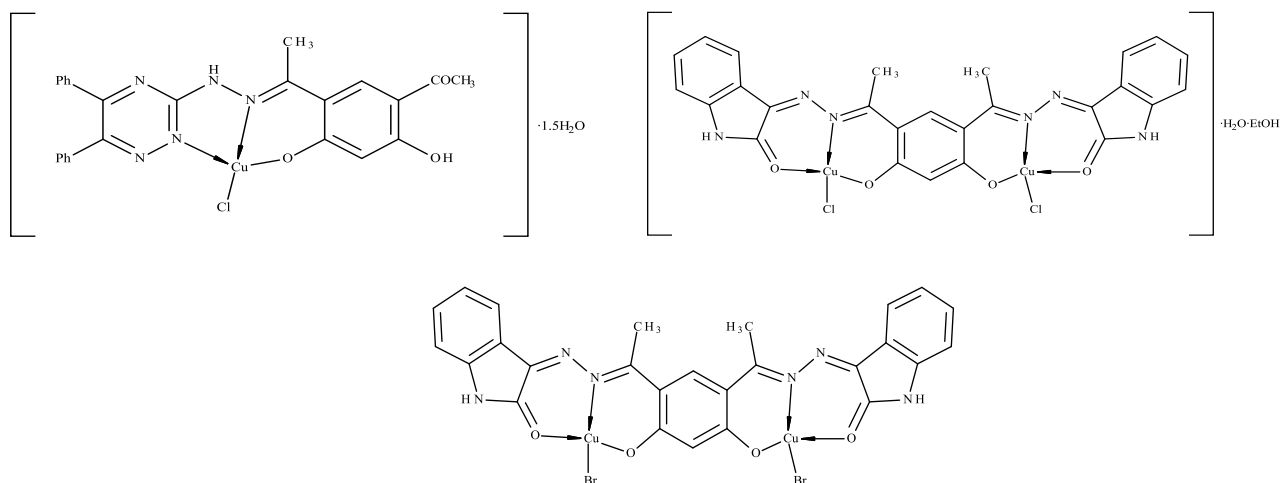
Шляхом конденсації 4,6-діацетилрезорцінолу з 3-гідразин-5,6-дифеніл-1,2,4-триазину і моногідрозону ізатину синтезовано ліганди H_2L^1 і H_2L^2 [70], визначено їхню структуру:



Простежено вплив аніонів: AcO^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- та Br^- вихідних солей купруму(II) на склад комплексів, що утворюються з зазначеними лігандами. Також вивчено взаємодію H_2L^1 і H_2L^2 з Cu(II) в присутності вторинних лігандів (8-оксихінолін, 1,10-фенантролін або бензоїлацетон). Спосіб координації лігандів в отриманих сполуках визначали методом ІЧ спектроскопії. Виявлено: смуги 1609 cm^{-1} і 1621 cm^{-1} , віднесені до коливань $\nu(\text{C}=\text{N})$ лігандів H_2L^1 і H_2L^2 , зміщені в область менших частот у всіх комплексах, що вказує на участь в координації азометинового нітрогену; у випадку ліганду H_2L^1 , смуги при 1533 cm^{-1} і 1442 cm^{-1} , віднесено до коливань $\nu(\text{C}=\text{N})$ і $\nu(\text{N}=\text{N})$ триазинового фрагменту, відповідно, також зміщені в бік менших частот у всіх комплексах, що вказує на участь в координації триазинового нітрогену; частота коливань 1716 cm^{-1} , характерна для $\nu(\text{C}=\text{O})$ ізатинового фрагменту в ліганді H_2L^2 , у всіх комплексах зменшується, що свідчить про участь у координації кисню ізатину.

На підставі даних елементного і термогравіметричного аналізів, ІЧ, ЕПР спектроскопій та мас-спектрометрії можна зробити висновок, що ліганд H_2L^1 з різними солями купруму(II) утворює одноядерні комплекси, які, в свою чергу, поділяються на нейтральні (отримані за участю OAc^- , SO_4^{2-} , Cl^- аніонів) і катіонні комплекси (отримані за участю NO_3^- , Br^- аніонів). Дані спектроскопії показали, що H_2L^1 є однозарядним тридентатним лігандом у всіх комплексах, крім сульфатного, в якому він є нейтральним тридентатним лігандом.

Взаємодією H_2L^2 з солями купруму(II) отримано нейтральні біядерні комплекси з біс(одноосновно-тридентатним) лігандом. В отриманих сполуках в основному реалізується октаедричний поліедр Cu(II) , крім комплексів з тетраедричним поліедром:



Встановлено, що ліганди та їх комплекси характеризуються антимікробною дією.

Реакцією $\text{Mn}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ з ізатин-гідразон-*S*-бензилдитіокарбазатом (HIsa-SBn) отримано біслігандний комплекс $[\text{Mn}(\text{Isa-SBn})_2] \cdot 2\text{DMF}$ (рис. 1.2) [71]. За допомогою рентгенівської дифракції визначено структуру монокристалу. Він належить до моноклінної просторової групи $C2/c$ з параметрами комірки: $a = 23,290(4) \text{ \AA}$, $b = 11,4980(18) \text{ \AA}$, $c = 18,483(5) \text{ \AA}$, $V = 4087,6(14) \text{ \AA}^3$. Атом $\text{Mn}(\text{II})$ є шестикоординованим з двома атомами амідного оксигену, двома атомами азометинового нітрогену і двома атомами тіолатного сульфуру. Поліедр $\text{Mn}(\text{II})$ являє собою викривлений октаедр:

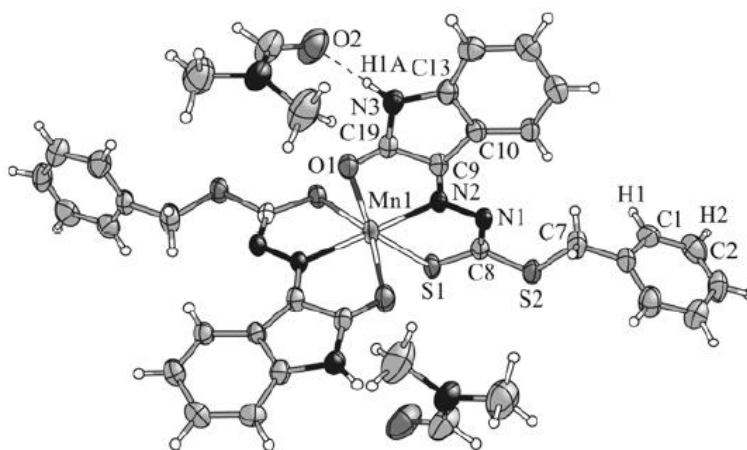


Рис. 1.2. Структура комплексу $[\text{Mn}(\text{Isa-SBn})_2] \cdot 2\text{DMF}$

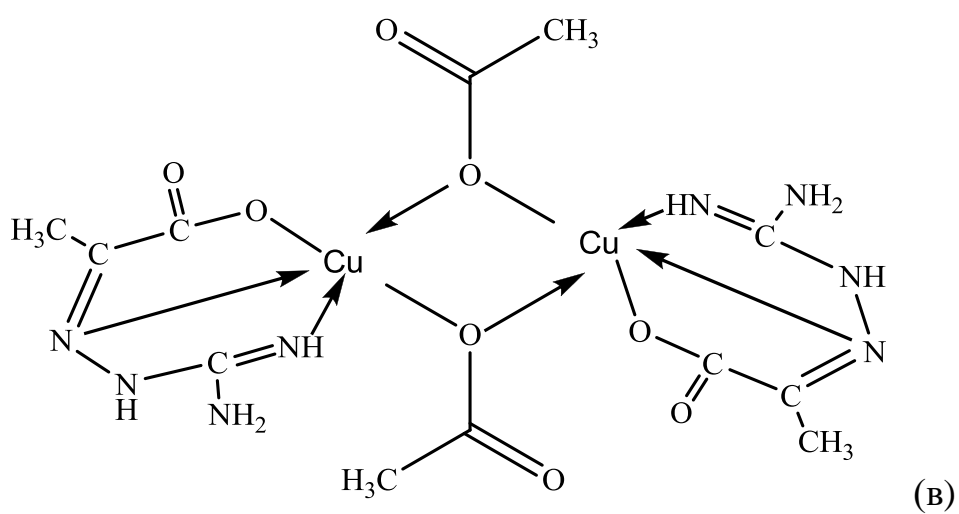
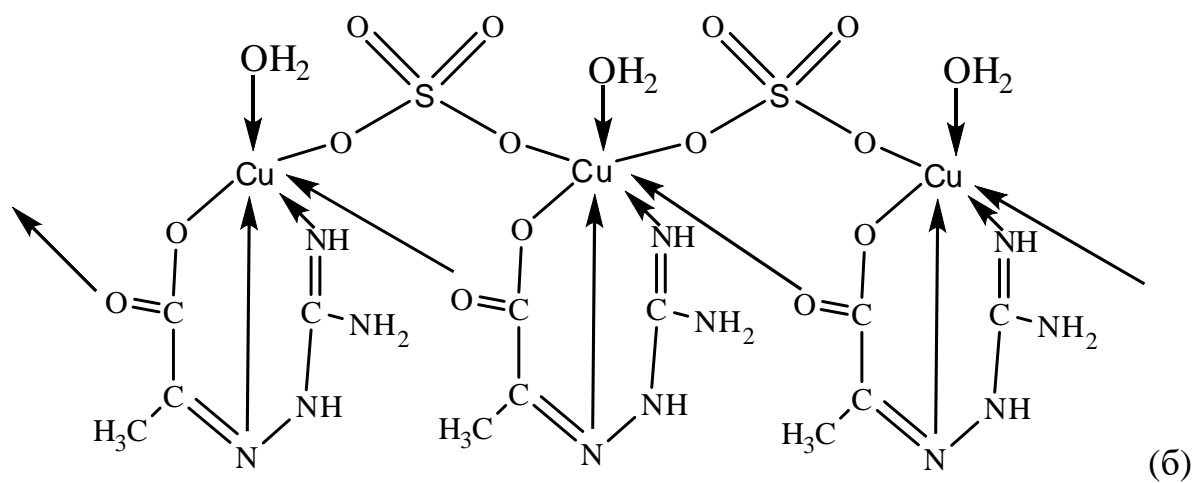
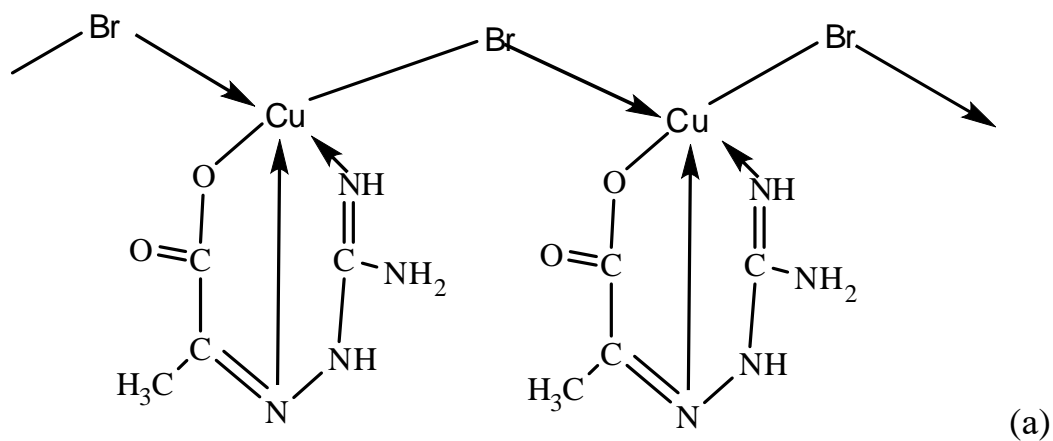
1.3. Комплекси на основі гідразонів нітрогенвмісних гетероциклів з піровиноградною кислотою

Аналіз наявної в літературі, інформації про способи отримання, будову і властивості координаційних сполук d-металів з різними функціональними гідразонами показав, що найменш вивченими до теперішнього часу залишаються комплекси продуктів конденсації кетокислот. Проте, в останні роки з'явилися роботи, в яких такі сполуки характеризуються як об'єкти, що привертають увагу з точки зору їх використання в якості аналітичних реагентів для контролю стану навколишнього середовища [72], а також перспективних фармакологічних препаратів [73-84].

Так, в роботі [85] описано комплекси купруму(II) з гуанілгідразоном піровиноградної кислоти (H_2ggpv) складу $[CuX(Hggpv) \cdot nH_2O]$ і ($X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, \frac{1}{2}SO_4^{2-}$; $n = 0; 1; 1,5; 2$). Проведено їх дослідження методами ЕПР, ІЧ і рентгенівської спектроскопії. Встановлено, що бромідні і сульфатні йони в комплексах $[Cu(Hggpv)Br]$ та $[Cu_2(Hggpv)_2(H_2O)_2SO_4] \cdot DMSO$ виконують роль містків між йонами купруму(II). Гідразон (H_2ggpv), незалежно від кислотного залишку, виступає як тридентатний монодепротонований O,N,N-ліганд і при координації до катіону Cu(II) утворює два п'ятичленних металоцикли. Сполуки представляють собою лінійні полімери [86].

Простежено вплив кислотного залишку на структурну організацію комплексних сполук купруму(II) з H_2ggpv в ряду $[Cu(Hggpv)Br]$ а, $[Cu_2(Hggpv)_2(H_2O)_2(SO_4)] \cdot DMSO$ б та $[Cu(Hggpv)(CH_3COO)] \cdot 2H_2O$ в [87].

В комплексах $[Cu(Hggpv)Br]$ та $[Cu(Hggpv)(CH_3COO)] \cdot 2H_2O$ реалізується квадратно-піраміdale (4+1) оточення купруму, а в $[Cu_2(Hggpv)_2(H_2O)_2(SO_4)] \cdot DMSO$ – квадратно-біпіраміdale (4+1+1) за рахунок слабкої додаткової взаємодії з атомом кисню карбоксильної групи ліганда сусіднього комплексу. Аніон в структурах виконує функцію містка, що супроводжується формуванням полімерних ланцюжків або димерів:



Слід зазначити, що в результаті обробки комплексу (v) водою отримано сполуку з двічі депротонованою формою ліганду $\text{Cu}(\text{ggra}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Виявлено, що в

залежності від природи кислотного залишку відбувається посилення обмінних взаємодій між парамагнітними центрами в ряді $\text{Br} < \text{Cl} < \text{CH}_3\text{COO}$ [85].

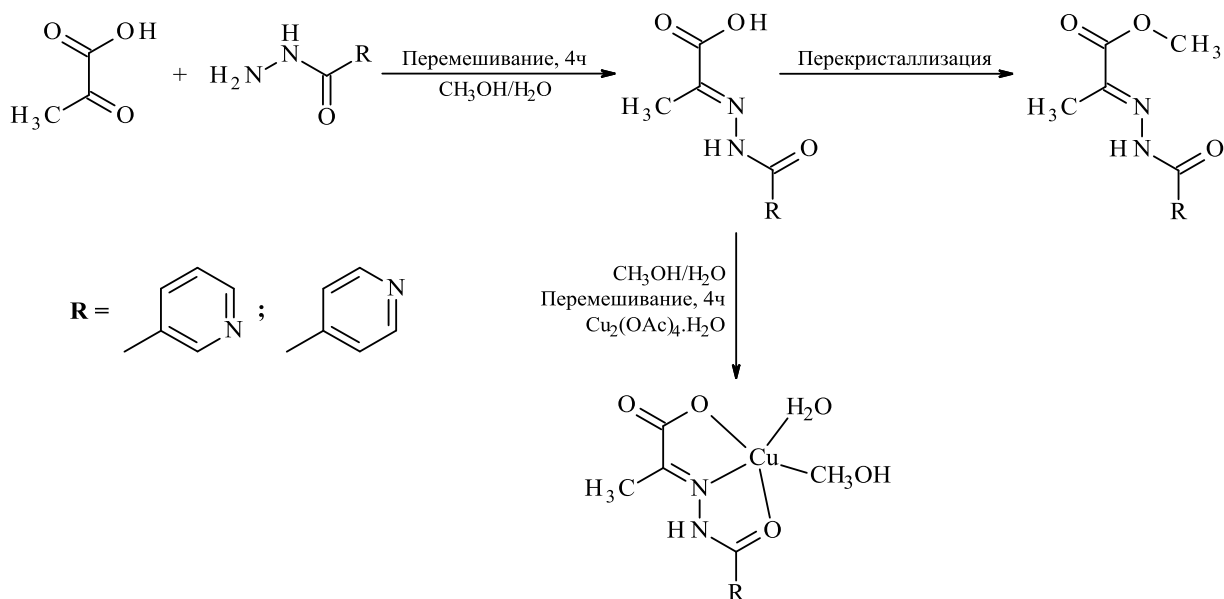
Методом РСА доведено, що в комплексі $[\text{Cu}(\text{Hggpa})\text{Br}]$ утворюються зв'язки з іоном купруму(II) через атом кисню карбоксильної групи, атом нітрогену $\text{C}=\text{N}$ і атом нітрогену $\text{C}=\text{NH}$ [88]. Координація купруму доповнюється атомом бромю. Комплекси в кристалі утворюють 1D координаційний полімер за рахунок апікальної координації бромю сусіднього комплексу. Атом Br виконує функцію містка, зв'язуючись з двома йонами купруму(II) на відстані 2,393 Å і 2,792 Å.

Раніше дослідження авторів [89] показало, що при взаємодії етанольних розчинів нітратів і хлоридів кобальту, нікелю, купруму, що виконують роль матриці, з піровиноградною кислотою і аміноетанолом, 3-амінопропанолом або 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіолом, взятими в молярному співвідношенні 1:2:2 і 1:1:1, і додаванні гідроксиду калію до $\text{pH} = 7$ утворюються дрібнокристалічні речовини, для яких на підставі даних елементного аналізу запропоновано склад: $\text{M}(\text{L}_{\text{H}})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (I–III, VIII–X, XIII, XIV), $\text{Cu}(\text{L}_{\text{H}})_x \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (IV, V, XV, XVI). При більшій кількості гідроксиду калію ($\text{pH} = 8\text{--}9$) з солями кобальту і нікелю з розчину виділяються сполуки: $\text{K}_2\text{M}(\text{L}_{\text{2H}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (VI, VII, XI, XII). $\text{M} = \text{Co}$ (I, VI, VIII, XI, XIII), Ni (II, VII, IX, XII, XIV), Cu (III, X); $\text{X} = \text{Cl}$ (IV, XV), NO_3 (V, XVI); $\text{L} = \text{H}_3\text{CC}(\text{COOH})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (I–VII), $\text{H}_3\text{CC}(\text{COOH})\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (VIII–XII), $\text{H}_3\text{CC}(\text{COOH})\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (XIII–XVI); $n = 1$ (I, II, VIII, IX, XIII, XIV), 2 (III, X). При порівнянні ІЧ спектрів піровиноградної кислоти, аміноспиртів і комплексів (I–XVI) встановлено, що в сполуках (I, II, IV, V, VIII, IX, XV, XVI) моноаніони (L_{H}) основ Шиффа (L), отриманих на матриці йонів кобальту, нікелю та купруму поводяться як тридентатні ліганди, приєднуючись до металу через карбоксильний і спиртовий атоми кисню і нітроген іміногрупи. Також в ІЧ спектрах комплексів спостерігається зміщення смуг поглинання $\nu(\text{COO})$ 1605–1600, 1355–1350, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1595–1590, $\delta(\text{OH})$ 1655–1650, 1305–1300, 1205–1195, 1095–1070, $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1115–1110 cm^{-1} на 60–25 cm^{-1} у порівнянні з аналогічними смугами

поглинання вихідних аміноспиртів і піровиноградної кислоти. В ІЧ спектрах комплексів (VI, VII, XI, XII), на відміну від вищевказаних сполук, відсутні смуги $\delta(\text{OH})$, що пояснюється депротонізацією спиртового гідроксилу. У комплексах (III, X) за допомогою ІЧ спектроскопії доведено бідентатну координація ліганду через карбоксильний оксиген і нітроген групи $\text{C}=\text{N}$.

При взаємодії етанольних розчинів гідразиду ізонікотинової кислоти з піровиноградною кислотою (H_2IPv) в присутності хлоридів і бромідів кобальту, нікелю, купруму та цинку, взятих в молярному співвідношенні 1:1:1 і 2:2:1, утворюються сполуки складу: $\text{M}(\text{HIPv})\text{X}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ (XVII-XXII) і $\text{M}(\text{HIPv})_2\cdot n\text{H}_2\text{O}$ (XXIII, XXIV), де $\text{M}^{2+} = \text{Co}$ (XVII, XVIII, XXIII), Ni (XIX, XXIV), Cu (XX, XXI), Zn (XXII); $\text{X}^- = \text{Cl}$ (XVII, XIX, XX, XXII), Br (XVIII, XXI); $n = 0$ (XX), 1 (XXI, XXIV), 2 (XVIII, XX, XXIII), 3 (XVII, XIX) [90]. На координацію гідразону H_2IPv за допомогою оксигену амідної групи в кето-формі вказує збереження у всіх комплексах широкої смуги поглинання валентного коливання групи $\text{N}-\text{H}$ при $3270\text{-}3200\text{ см}^{-1}$. Тридентатне зв'язування ліганду в комплексах підтверджується появою в ІЧ спектрах трьох нових смуг в області $550\text{-}400\text{ см}^{-1}$, обумовлених поглинанням зв'язків метал-нітроген ($550\text{-}540$ і $415\text{-}400\text{ см}^{-1}$) і метал-оксиген ($470\text{-}460\text{ см}^{-1}$). Термічний аналіз сполук показав, що їх термоліз проходить через стадії дегідратації ($70\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$) і повної термоокиснювальної деструкції ліганду ($370\text{-}510\text{ }^\circ\text{C}$).

В роботі [91] описано синтез і структурну характеристику ізонікотиноїл- і нікотиноїлгідразонів піровиноградної кислоти і їх комплексів з купрумом(II). На першому етапі реакцією конденсації піровиноградної кислоти з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідрозидами у водно-метанольному середовищі отримані відповідні гідразони. На наступному етапі з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідразонами піровиноградної кислоти та ацетатом купруму(II) синтезовано комплексні сполуки. Показано тридентатну координацію лігандів. Координаційну сферу навколо іона купруму доповнено молекулами метанолу та води. Перебіг хімічних реакцій та утворення комплексів відображено схемою:



Показано протитуберкульозну активність комплексів по відношенню до *M. tuberculosis* H37Rv.

1.4. Характеристика 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідрозиду

Гідазепам – ефективний засіб профілактики та лікування тривожного стану та відчуття страху різної генези [92].

На відміну від багатьох препаратів 1,4-бенздіазепінової природи, що використовуються в медичній практиці, гідазепам має невисокий афінитет до центральних бенздіазепінових рецепторів і порівняно високий афінитет до мітохондріальних бенздіазепінових рецепторів. У зв'язку з цим становить інтерес вивчення структурних відмінностей гідазепаму від інших транквілізаторів, що широко застосовуються в медичній практиці. Будову молекули гідазепаму вивчено методами ІЧ, УФ спектроскопій, мас-спектрометрії та спектроскопії ЯМР (^1H і ^{13}C) [93].

В ІЧ спектрі гідазепаму в хлороформі спостерігаються такі смуги поглинання: вільних і зв'язаних $-(\text{NH})$ і $-(\text{NH}_2)$ груп в області $3200\text{--}3435\text{ см}^{-1}$, інтенсивні слабозщепленні $\nu(\text{C}=\text{O})$ груп при 1650 (плече) і 1690 см^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{N})$ при 1605 см^{-1} , а також серія в області $2900\text{--}3000\text{ см}^{-1}$, характерних для $\nu(\text{C}-\text{H})$ зв'язків ароматичних сполук і $\nu(\text{CH}_2-)$ екзоциклічної групи при 2860 см^{-1} .

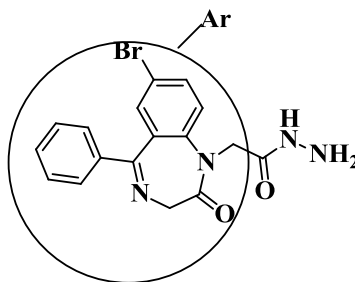
В УФ спектрі гідазепаму в етанолі є чотири максимуми різної інтенсивності: при 205, 230, 250, 310 нм. У лужному середовищі положення та кількість максимумів практично не змінюються. Відмінності УФ-спектрів гідазепаму в кислому, нейтральному й лужному середовищах обумовлені тим, що протонування атому нітрогену азометинового зв'язку призводить до стабілізації вакантної орбіталі $a_2(A) - \pi^* (C=N)$, $\pi^* (C=O)$ ароматичного кільця. Це спостерігається в спектрі гідазепаму при $pH = 0,15$. При додаванні луку до хлороводневого розчину первісний вигляд спектру відновлюється.

У мас-спектрі гідазепаму присутній інтенсивний пік молекулярного йона, малоінтенсивний пік $[M - H_2O]^+$ і пік максимальної інтенсивності йона

$\left[\begin{array}{c} \text{M}-\text{NCH}_2\text{C} \\ \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \text{NHNH}_2 \end{array} \right]^+$. Подальший розпад гідазепаму такий же, як і інших бенздіазепінів.

В спектрі ПМР гідазепаму (розчин в ДМСО – D6) сигнали ароматичних протонів утворюють складний мультиплет з інтенсивністю 7H в області 7.30-7.86 м.ч. Протони метиленової групи гетерокільця проявляються у вигляді квадруплету в інтервалі 4.39-4.90 м.ч. (2H). Протони екзоциклічної метиленової групи з інтенсивністю 2H проявляються при 4.20 м.ч. Найбільш несподіваним є вигляд сигналів протонів аміногрупи. Протон амідної групи NH має вигляд синглету при 9.35 м.ч., а сигнал від NH_2 -групи – двох дублетів з центрами при 4.63 і 3.87 м.ч. Нееквівалентність протонів NH_2 -групи, очевидно, пояснюється загальмованістю обертання навколо зв'язку N–N гідрозидного фрагменту через наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку протонів аміногрупи і кисню карбонільної групи (утворюється восьмичленний псевдоцикл).

На основі вище вказаних даних для гідазепаму запропоновано схему будови:



З метою більш детального вивчення конформаційних особливостей гідазепаму проведено рентгеноструктурне дослідження [94]. Встановлено, що для молекули гідазепаму в кристалі реалізуються тільки міжмолекулярні водневі зв'язки з утворенням 10-членного псевдоциклу $-O(1)-C(13)-N(14)-N(15)-H \dots O(1)-C(13)-N(14)-N(15)-H-$. Додатково в кристалі реалізуються $C(8) \dots H \dots Br$ невалентні взаємодії (рис. 1.3).

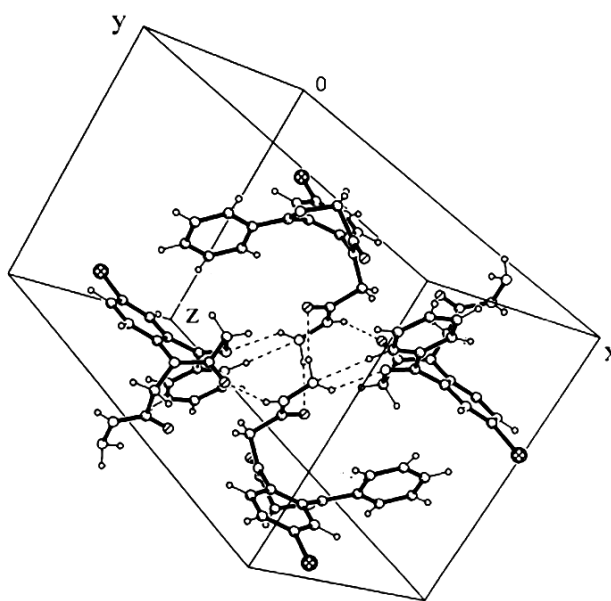


Рис. 1.3. Фрагмент упаковки молекули гідазепаму в кристалі

В результаті фармакологічних досліджень встановлено, що гідазепам володіє оригінальними властивостями, поєднуючи анксіолітичну дію і низьку токсичність [93]. Це поєднання визначає переваги гідазепаму в порівнянні з відомими транквілізаторами, для більшості з яких характерні більш виражені седативні і міорелаксантні побічні ефекти.

Висновки до розділу 1

В результаті аналізу зробленого огляду літератури сучасний стан досліджень в області координаційної хімії гідразид-гідразонових комплексів d-металів характеризується значними успіхами щодо визначення механізму реакцій комплексоутворення, структури, корисних для практики властивостей, особливо біологічної активності сполук, що вивчаються.

Одержано ряд нових комплексів життєво важливих Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), сконструйованих на основі гідразидів і гідразонів нітроген вмісних гетероциклів. Показано, що більшість з них є перспективними для застосування в якості лікарських засобів з широким спектром фармакологічної дії. При цьому виявлено, що бенздіазепінвмісні гідразиди і гідразони до теперішнього часу взагалі не було розглянуто як активні хелатуючі ліганди по відношенню до біометалів. Відсутність такої інформації гальмує розвиток цього напрямку біонеорганічної хімії, що є важливим як в науковому аспекті, так і у прикладному для одержання нових субстанцій фармакологічних препаратів нового покоління.

РОЗДІЛ 2

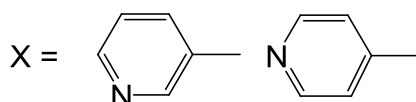
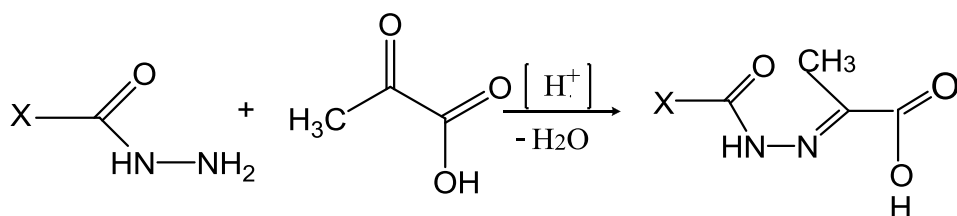
СИНТЕЗ СПЛУК І МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

(Експериментальна частина)

2.1. Синтез, ідентифікація лігандів, структура продукту конденсації гідазепаму з саліциловим альдегідом

Методика синтезу та ідентифікація нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідазонів піровиноградної кислоти

Нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідазони (H_2NPv , H_2IPv) отримували реакцією конденсації [95] гідазидів нікотинової та ізонікотинової кислот з піровиноградною кислотою (схема 2.1) за методикою 1.



(схема 2.1)

Методика 1.

До насичених при $t = 78.2^\circ\text{C}$ етанольних розчинів гідазидів нікотинової та ізонікотинової кислот ($3 \cdot 10^{-2}$ моль, 4.11 г) спочатку додавали каталітичну кількість (0.2 мл) CH_3COOH , а потім при постійному перемішуванні піровиноградну кислоту ($3 \cdot 10^{-2}$ моль, 2.08 мл). Одержану суміш витримували протягом 15-20 хв. для повноти його виділення білого осаду, що утворювався. Останній відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали ацетонітрилом і сушили при $t = 80^\circ\text{C}$ до постійної маси. Вихід, %: 75 (H_2NPv), 87 (H_2IPv).

Чистоту одержаних гідразонів (брутто-формула $C_9H_9N_3O_3$, $M = 207$ г/моль) контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в елюенті хлороформ: метанол = 5:1. Ідентифікацію проводили за $t_{пл.}$ (215 °С, 222 °С для H_2NPv і H_2IPv відповідно) та ІЧ спектрами: 3420 см^{-1} – $\nu(NH)$, 1767 см^{-1} – $\nu(COOH)$, 1693 см^{-1} – $[\nu(C=O), \text{амід I}]$, 1550 см^{-1} – $[\delta(NH) + \nu(CN), \text{амід II}]$, 1600 см^{-1} – $\delta(Py)$, 1269 см^{-1} – $[\nu(CN) + \delta(NH), \text{амід III}]$.

Гідразони H_2NPv і H_2IPv є добре розчинними в CH_3COOH , ДМФА, ДМСО при кімнатній температурі, а в метанолі, ацетонітрилі і воді – при нагріванні.

Методика синтезу та ідентифікація гідразону на основі гідазепаму і саліцилового альдегіду

Вперше взаємодією 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)-ацетогідразиду – гідазепаму (Hydr) з саліциловим альдегідом (HSal) за **методикою 2** синтезований гідразон $[HydrHSal] \cdot H_2O$. Його всебічно охарактеризовано методами: термогравіметрії, ІЧ, УФ, ЯМР спектроскопій, мас-спектрометрії, РСА [96].

Методика 2.

До розчину гідазепаму ($2 \cdot 10^{-3}$ моль, 0.774 г) в ізопропанолі додавали каталітичну кількість (0.2 мл) КОН і саліциловий альдегід ($2 \cdot 10^{-3}$ моль, 0.42 мл) при постійному перемішуванні. Утворений при цьому жовтий осад витримували протягом 15-20 хв. для повноти його виділення, а потім відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали ізопропанолом і сушили на повітрі при кімнатній температурі. Очищення проводили перекристалізацією з ацетонітрилу. Вихід: 65,79%. $T_{пл.} = 165 - 170$ °С. Монокристали отриманого продукту вирощені в середовищі етанол + ДМФА і проведено їх дослідження методом рентгеноструктурного аналізу (РСА).

Гідразон $[HydrHSal] \cdot H_2O$ представляє собою термічно стійку сполуку. Порівняльний аналіз його термогравіграми з термогравіграмою гідазепаму показав, що характер їх термолізу в цілому однотипний. На термогравіграмі гідразону наявний ендоефект в інтервалі температур (130 – 200 °С (180↓)), що

відповідає відщепленню однієї молекули води, що узгоджується з даними РСА про наявність в його молекулі кристалізаційної молекули води. Подальший терморозпад гідразону відбувається ступінчасто і супроводжується рядом екзофектів, обумовлених окиснювальною термодеструкцією.

В ІЧ спектрі гідразону зберігається ряд смуг поглинання, характерних для гідазепаму: $\nu(\text{NH}) = 3226 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}-\text{O}) = 1681 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}-\text{H}) = 3066 \text{ cm}^{-1}$, 2997 cm^{-1} , $\nu(\text{CH}_2) = 2850 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1608 \text{ cm}^{-1}$ [93]. Змін зазнає область $\nu(\text{C}=\text{O})$ і $\nu(\text{C}=\text{N})$. Поряд із зазначеними смугами спостерігаються ще дві нові $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1666 \text{ cm}^{-1}$ карбонілу, зв'язаного водневим зв'язком з кристалізаційною молекулою води і $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$ азометинової групи. При цьому відзначено, що у високочастотній області відсутні смуги $\nu(\text{NH}_2)$ і з'являються відповідальні за валентні коливання гідрокси груп кристалізаційної молекули води і альдегідної групи, зв'язаної водневим зв'язком з азометиновим атомом нітрогену (3563 cm^{-1} і 3487 cm^{-1}) відповідно.

В УФ спектрі гідразону $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ наявна інтенсивна смуга при 229 нм, що відповідає $\pi \rightarrow \pi^*$ переходам бензольних кілець і три смуги слабкої інтенсивності при 279, 288, 320 нм, віднесені до $\pi \rightarrow \pi^*$ і $n \rightarrow \pi^*$ переходам спряжених азометинових зв'язків гетерокільця і гідразонного фрагменту.

У мас-спектрі гідразону $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ спостерігається інтенсивний пік молекулярного іону $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+ = 491$.

У спектрі ЯМР ^1H виявлено помітну кількість сигналів-«дублів», які мають однакову форму, близькі хімічні зсуви і сумарний інтеграл, близький до 1H. Параметри протонного спектру: мажорний компонент – N-H і OH – 1H bs 11.5 м.ч., 1H bs 10.0 м.ч., 7.79 1H dd $J=2.2 \text{ Hz}$, $J=8.8 \text{ Hz}$, ($\text{C}_8\text{-H}$), 7.71 1H d $J=7.8 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{27}\text{-H}$), 6.83 dd 1H $J=7.8$, $J=7.8 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{26}\text{-H}$), 7.23 dd 1H $J=7.8 \text{ Hz}$, $J=7.8 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{25}\text{-H}$), 6.91 d 1H $J=7.8^* \text{ Hz}$ ($\text{C}_{24}\text{-H}$), 8.29 s 1H ($\text{C}_{21}\text{-H}$), 7.47 t 1H $J=7 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{14}\text{-H}$), 7.52 dd 2H $J=7 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{13,15}\text{-H}$), $J=7.5 \text{ Hz}$, 7.58 d 2H $J=7.5 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{12,16}\text{-H}$), 7.31 d 1H $J=2.2 \text{ Hz}$ ($\text{C}_6\text{-H}$), 7.53 d 1H $J=8.8^* \text{ Hz}$ ($\text{C}_9\text{-H}$), 4.62 d 1H $J=10.4 \text{ Hz}$ ($\text{C}_3\text{-H}$), 3.88 d 1H $J=10.4$ ($\text{C}_3\text{-H}$), 5.06 d 1H $J=16.7 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{17}\text{-H}$), 4.95 d 1H $J=16.7 \text{ Hz}$ ($\text{C}_{17}\text{-H}$); міnorний компонент – N-

H і OH – 1H bs 11.9 м.ч., 1H bs 10.9 м.ч., 7.84 1H dd $J=2.2$ Hz, $J=8.9$ Hz (C_8 -H), 7.55 1H d $J=8^*$ Hz (C_{27} -H), 6.90 dd 1H $J=8^*$, $J=8^*$ Hz (C_{26} -H), 7.29 dd 1H $J=8^*$ Hz, $J=8^*$ Hz (C_{25} -H), 6.89 d 1H $J=8^*$ Hz (C_{24} -H), 8.41 s 1H (C_{21} -H), 7.47 t 1H $J=7$ Hz (C_{14} -H), 7.52 dd 2H $J=7$ Hz ($C_{13,15}$ -H), $J=7.5$ Hz, 7.58 d 2H $J=7.5$ Hz ($C_{12,16}$ -H), 7.33 d 1H $J=2.2$ Hz (C_6 -H), 7.55 d 1H $J=8.9$ Hz (C_9 -H), 4.62 d 1H $J=10.4$ Hz (C_3 -H), 3.88 d 1H $J=10.4$ (C_3 -H), 4.56 d 1H $J=16.7$ Hz (C_{17} -H), 4.63 d 1H $J=16.7$ Hz (C_{17} -H). Значення J^n , подані з зірочкою – оцінка на основі даних за парним сигналом або за загальною формою сигналів.

Співвідношення інтенсивностей між подібними за формою сигналами – розширені синглети при 11.9 м.ч. і 11.5 м.ч., розширені синглети при 10.95 м.ч. і 10.05 м.ч., синглети при 8.41 м.ч. і 8.30 м.ч., два дублети, КССВ 17.6 Гц при 5.07 м.ч. і 4.95 м.ч., а також два дублети, з такою ж КССВ, що частково накладаються на ще одну пару, при 4.64 м.ч. і 4.54 м.ч. – практично постійне і дорівнює 1: 1.44.

В ароматичній частині спектру, що представляє собою практично один мультиплет складної структури, ряд сигналів також демонструють подібне співвідношення. Таким чином, ймовірно, в спектрі наявні дві речовини близької або однакової структури, що відрізняються хімічними зсувами протонів, кількісно в співвідношенні 1:1.44. Встановити, що це дві форми однієї молекули вдалося за допомогою експерименту при різних температурах.

Зміни в спектрі при нагріванні до 90 °C і його значне спрощення, а також відновлення вихідного стану після охолодження дозволяють зробити наступні висновки:

– відмічені групи сигналів з одним і тим же співвідношенням інтегральних інтенсивностей, що візуально зливаються зі зростанням температури, належать до одних і тих самих сайтів в молекулі, тобто, в спектрі реєструються сигнали двох форм однієї речовини;

– легко виділяється група сигналів з малою КССВ порядку 2.06 Гц – це чотири сигнали з «дахом» у бік сильного поля в інтервалі 7.75 – 7.9 м.ч. і два

сигнали при 7.34 м.ч. і 7.32 м.ч. При нагріванні перша група сигналів зливається у дублет (мабуть, дублет дублетів, але досягнута температура не дозволяє вирішитися наявної малої КССВ в 2 Гц), друга – в синглет (аналогічно, недозволений дублет з КССВ 2 Гц). Спектр COSY демонструє, що ці результуючі сигнали пов'язані; крім того, цій групі належить ще одна компонента, що знаходиться при 7.55 м.ч. (рис. 2.1). Разом ці сигнали утворюють спінову систему ABC, що, очевидно, співвідноситься з протонами 6, 8, 9 бенздіазепінового фрагменту;

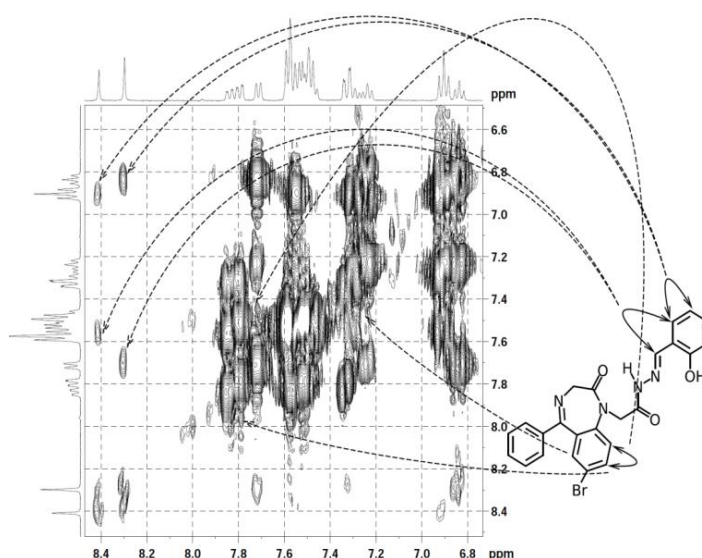


Рис. 2.1. Фрагмент COSY спектру, температура 23.5 °C

– в області ароматичних сигналів візуально фіксується добре дозволений фрагмент спінової системи ABCD, яка може відноситись до гідроксибензиліденового фрагменту – дублет при 6.9 м.ч., триплет 6.86 м.ч., триплет при 7.25 м.ч. і, ймовірно, дублет близько 7.6 м.ч.

Аналіз спектру COSY, отриманого при кімнатній температурі, з урахуванням наявності двох форм, підтверджує зроблене припущення. Крос-піки між сигналами синглетів при 8.41 м.ч. і 8.30 м.ч. і парою дублетів при 7.71 м.ч. і 7.79 м.ч. (J^4), а також триплету при 6.84 м.ч. і (ймовірно) 6.90 м.ч. (J^5) відповідають сигналам протонів оксibenзиліденового фрагменту, суміжні з єдиним в структурі ізольованим H-(C) протоном у подвійному зв'язку CH=N.

Після віднімання виділених сигналів зі спектру, записаного при 90 °С, залишається дублет 2H 7.6 м.ч, триплет 2H при 7.53 м.ч. і триплет 1H близько 7.45 м.ч. – характерні сигнали для 5-фенільного замісника.

Наявність відповідних крос-пиків в фазовочутливому спектрі NOESY, що знаходяться в одній фазі з діагональними сигналами, зокрема, в мультиплеті 7.85-7.75 м.ч., між синглетами 8.41 м.ч., 8.30 м.ч. та ін. підтверджує припущення про те, що в спектрі проявляються дві форми однієї речовини, що знаходяться в шкалі часу ЯМР в умовах обміну зі швидкістю.

Температурні ефекти в області аліфатичних протонів демонструють аналогічну картину. Слід зазначити, що в парі дублетів при 5.07 м.ч. і 4.95 м.ч. і 4.64 м.ч. і 4.54 м.ч. сильно польова є компонента розширеною (за рахунок цього вона є нижчою за висотою), але при нагріванні вона спочатку звужується, а потім знову починає розширюватись перед тим, як злитися зі слабопольовою. Це свідчить про наявність ще однієї рівноваги з меншою енергією взаємного переходу (або меншою різницею у хімізсувах форм), яке позначається на цій CH₂-групі. Спостерігається тенденція до виродження обох спінових систем CH₂-груп при підвищенні температури (втрати відмінності між протонами) вказує на те, що нееквівалентність в даному випадку пов'язана з динамічними факторами (наприклад, зменшення різниці заселеності обертальних конформерів CH₂-групи), а не з їх прохіральністю .

Таким чином, можна стверджувати, що гідразон [HydrHSal]·H₂O наявний в спектрі ЯМР у вигляді двох конформерів, і виділені в спектрі фрагменти спінових систем досить добре відповідають структурі молекули. Причиною наявності в спектрі двох форм може бути утворення ВВЗ, які фіксують екзоциклічну частину молекули в двох різних конформаціях. На жаль, помітна релаксація NH протонів не дозволяє в даному випадку отримати вказівку на локалізацію ВВЗ. Однозначно підтвердити її наявність в молекулі нового гідразону вдалося в результаті дослідження його молекулярної і кристалічної структури.

Для більш повної характеристики будови молекули вперше отриманого гідразону [HydrHSal]·H₂O проведено його дослідження в кристалічному стані – РСА. Молекулярна структура сполуки, отримана методом РСА представлена на рис. 2.2.

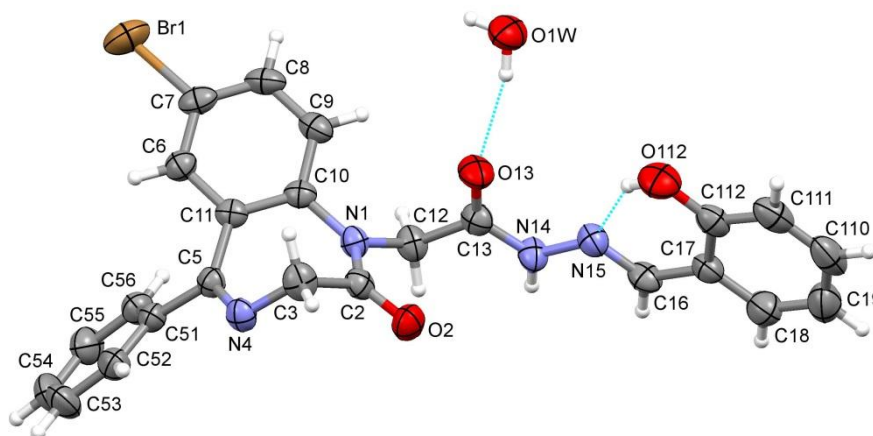


Рис. 2.2. Молекулярна структура [HydrHSal]·H₂O, еліпсоїди теплових коливань дані для 50% рівня ймовірності

Семічленний бенздіазепіновий цикл в молекулі має конформацію ванни (рис. 2.2). Атоми N1, C2, N4 і C5, що визначають дно ванни, розташовані практично в одній площині, відхиляючись від неї не більше ніж на 0.0017 Å. Діедральні кути між площиною дна ванни і двома площинами, які визначаються атомами N1, C10, C11, C5 і C2, C3, N4 рівні 39.4(3)° и 60.8(3)°, відповідно. Фенільне кільце утворює з бромбензогрупою діедральний кут 65.5(1)°. Наведені діедральні кути близькі за величиною до аналогічних кутів в родинних 7-бромзаміщених бенздіазепінах, що свідчить про стійкість конформації молекули.

Валентні відстані N-C в бенздіазепіновому циклі набувають наступних значень: N1-C10 1.433(4), N1-C12 1.460(4), N4-C3 1.468(4), N4-C5 1.286(4) Å і свідчать про локалізацію одинарних і подвійних зв'язків. В заміснику при атомі N1 N-(2-гідроксибензиліден)ацетогідразидний фрагмент практично плаский завдяки сильному внутрішньомолекулярному водневому зв'язку O112-H···N15=2.580(4) Å. Торсійні кути C12C13N14N15, C13N14N15C16, N14N15C16C17 і N15C16C17C112, що характеризують конформацію цього

замісника рівні $-174.6(3)$, $175.0(3)$, $-175.2(3)$ і $2.6(5)^\circ$, відповідно.

У кристалічній структурі сполуки молекула води утворює три водневі зв'язки: дві $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ з атомами оксигену карбонільних груп $\text{O1W}-\text{H}\cdots\text{O13}=2.856(4)$ Å, $\text{O1W}-\text{H}\cdots\text{O2}$ ($x, -y+1/2, z+1/2$) = $2.945(4)$ Å, в яких вона виступає донором протонів, і одну $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ $\text{N14}-\text{H}\cdots\text{O1W}$ ($-x+2, y+1/2, -z+3/2$) = $2.906(4)$ Å з гідразинівим фрагментом (рис. 2.3).

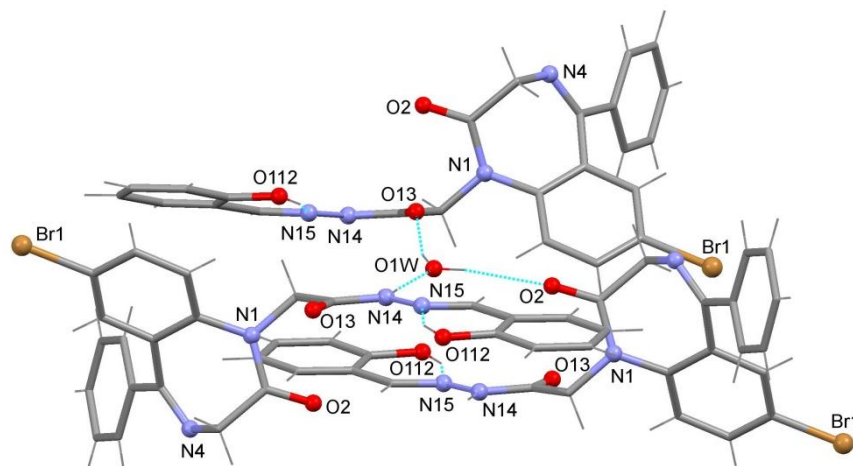


Рис. 2.3. Водневі зв'язки в структурі $[\text{HydrHSal}]\cdot\text{H}_2\text{O}$

Безпосередніх специфічних міжмолекулярних взаємодій, таких як сильні водневі зв'язки або $\text{C}-\text{Br}\cdots\text{O}=\text{C}$ контакти, між молекулами HydrHSal в кристалічній структурі не спостерігається.

2.2. Синтез координаційних сполук

1) Методики синтезу комплексних сполук 3d-металів з 2-(7-бromo-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразидом: $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (2), $[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (4), $[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (5)

До розчину Hydr – 0.002 моль в 20 мл ізопропанолу при перемішуванні додавали етанольні розчини кристалогідратів $\text{CoCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1), $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2), $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3), $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4), $\text{ZnCl}_2\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (5) ($V = 10$ мл) у мольних співвідношеннях $\text{MCl}_2:\text{Hydr} = 1:2$. Реакційні суміші кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 0.5 год. Після охолодження, осад 1-5,

що утворилися відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали ізопропанолом, етанолом і висушували при $t = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до постійної маси.

2) Методики синтезу комплексних сполук 3d-металів з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду і саліцилового альдегіду: $[\text{Co}(\text{HydrSal})_2]$ (6), $[\text{Ni}(\text{HydrSal})_2]$ (7), $[\text{Cu}_2(\text{HydrSal})_2(\mu\text{-OAc})]$ (8), $[\text{Cu}(\text{HydrSal})_2]$ (9), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})_2]$ (10), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ (11), $[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$ (12), $[\text{Zn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})]$ (13).

Для синтезу наведених сполук використано дві методики: взаємодія солей 3d-металів з попередньо одержаним гідразоном (розділ 2, ст. 45) та самозбірка в системах $\text{MX}_2 - \text{Hydr} - \text{HSal} - \text{ізопропанол/етанол}$. Остання виявилась більш ефективною з точки зору чистоти та виходу готового продукту.

До розчину $\text{Hydr} - 0.002$ моль в 20 мл ізопропанолу додавали еквімолярну кількість HSal та етанольні розчини кристалогідратів $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (6), NiCl_2 (7), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (8), MnCl_2 (10), $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ (11), ZnCl_2 (12), $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (13) (0.001 в 10 мл). Реакційні суміші кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 0.5 год. Після охолодження осади **6-8, 10-13**, що утворилися відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали ізопропанолом, етанолом і висушували при $t = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до постійної маси. Для одержання комплексу $[\text{Cu}(\text{HydrSal})_2]$ (9) фільтрат, після відділення **8**, нагрівали до $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, потім різко охолоджували у льоді. Після цього спостерігалось утворення осаду, який відокремлювали фільтруванням, промивали етанолом, висушували при $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ до постійної маси.

3) Методики синтезу комплексних сполук 3d-металів з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та ізатину: $[\text{Co}(\text{HydrHIZ})_2]$ (14), $[\text{Ni}(\text{HydrHIZ})_2]$ (15), $[\text{Cu}(\text{HydrHIZ})_2]$ (16), $[\text{Mn}(\text{HydrHIZ})_2]$ (17), $[\text{Zn}(\text{HydrHIZ})_2]$ (18).

Наважки 0.002 моль Hydr та 0.002 моль HIZ розчиняли при перемішуванні в 40 мл ізопропанолу і кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані на

протязі 3 год. Потім додавали етанольні розчини кристалогідратів $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**14**), $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**15**), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**16**), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**17**), $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**18**) ($V = 10$ мл). Мольне співвідношення вихідних компонентів суміші становило $\text{M}(\text{OAc})_2:\text{Hydr}:\text{HIz} = 1:2:2$. Кип'ятіння продовжували ще протягом 1 години. Після охолодження осад **14-18**, що утворилися промивали ізопропанолом, етанолом і висушували при $t = 80^\circ\text{C}$ до постійної маси.

4) Методики синтезу комплексних сполук 3d-металів з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та піровиноградної кислоти: $[\text{Co}(\text{HydrHPv})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**19**), $[\text{Ni}(\text{HydrPv})_2]$ (**20**), $[\text{Cu}(\text{HydrHPv})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**21**), $[\text{Cu}(\text{HydrPv})_2]$ (**22**), $[\text{Mn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**23**), $[\text{Zn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**24**).

До розчину Hydr – 0.002 моль в 20 мл ізопропанолу додавали 0.002 моль HPv та етанольні розчини кристалогідратів $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**19**), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**20**), $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**21**), $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**23**), $\text{ZnCl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (**24**) ($V = 10$ мл). Мольне співвідношення вихідних компонентів суміші становило $\text{MCl}_2:\text{Hydr}:\text{HPv} = 1:2:2$. Їх кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Синтез сполуки **22** здійснено аналогічно **21** при додаванні до ізопропанольного розчину Hydr (0,002 моль в 20 мл) еквімолярної кількості 30% - вого етанольного розчину KOH до pH = 8. Після охолодження осад **19-24**, що утворилися обробляли аналогічно **1-5**.

5) Методики синтезу комплексних сполук 3d-металів з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідрозонами піровиноградної кислоти: $[\text{NiCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**25**), $[\text{NiCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**26**), $[\text{CoCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**27**), $[\text{CoCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**28**), $[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**29**), $[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**30**), $[\text{Ni}(\text{HNPv})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (**31**), $[\text{Ni}(\text{HIPv})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (**32**), $[\text{Co}(\text{HNPv})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**33**), $[\text{Co}(\text{HIPv})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**34**), $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HNPv})]$ (**35**), $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HIPv})]$ (**36**), $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HNPv})]$ (**37**), $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HIPv})]$ (**38**), $[\text{Cu}_2(\text{HNPv})_2(\mu\text{-Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**39**).

До гарячих сумішей H_2NPv або H_2IPv в метанолі ($2 \cdot 10^{-3}$ моль (0.414 г) у 20 мл) додавали при перемішуванні метанольні розчини кристалогідратів солей

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в різних молярних співвідношеннях $\text{M}^{2+}:\text{H}_2\text{NPv}(\text{H}_2\text{IPv}) = 1:1, 1:2, 2:1$. При цьому у випадку $\text{Ni}(\text{II})$ та $\text{Cu}(\text{II})$ відразу спостерігалось утворення забарвлених розчинів, а у випадку $\text{Co}(\text{II})$ – після кип'ятіння реакційних сумішей зі зворотним холодильником протягом $\sim 10\text{-}15$ хв.

Для виділення продуктів взаємодії NiCl_2 , CoCl_2 , CuCl_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ з H_2NPv і H_2IPv кип'ятіння продовжували до початку їх кристалізації, а потім залишали на ізотермічне випаровування при кімнатній температурі для повноти осадження (практично повне знебарвлення маточного розчину). У випадку синтезу продуктів взаємодії $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ з H_2NPv і H_2IPv осад висолювали діетиловим ефіром.

Взаємодією гарячих метанольних розчинів H_2NPv (0.002 моль в 50 мл) і $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.003 моль в 10 мл) синтезовано комплекс $[\text{Cu}_2(\text{HNPv})_2(\mu\text{-Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**39**). Реакційну суміш кип'ятили на водяній бані зі зворотним холодильником до моменту переходу забарвлення розчину з оливкового на темно-зелене (~ 1.5 години), потім різко охолоджували у льоді.

До гарячого розчину 6 ммоль гідразиду нікотинової кислоти в 40 мл метанолу додавали при перемішуванні еквімолярну кількість піровиноградної кислоти, а також 3 ммоль відповідного кристалогідрату $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в 30 мл етанолу. Суміші кип'ятили 30 хв. із зворотним холодильником на водяній бані, потім охолоджували при кімнатній температурі.

Всі одержані осаді відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали метанолом (2 x 5 мл розчинника), висушували при $t = 80^\circ\text{C}$ до постійної маси.

У роботі використовували гідразиди нікотинової та ізонікотинової кислот кваліфікації «хч», піровиноградну кислоту ($\rho = 1.267$ г/мл) кваліфікації «чда» фірми «Merck», гідазепам “фарм.”, саліциловий альдегід ($\rho = 1,167$ г/мл) кваліфікації «хч», ізатин кваліфікації «хч», кристалогідрати солей CoCl_2 ,

$\text{Co}(\text{OAc})_2$, NiCl_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MnCl_2 , $\text{Mn}(\text{OAc})_2$, ZnCl_2 , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ кваліфікації «ч».

Метанол, ізопропанол і діетиловий ефір очищували і абсолютували за методиками [97], інші органічні розчинники використовували без додаткового очищення (льодяна оцтова кислота, метанол, етанол, нітробензол, ДМФА, ДМСО).

2.3. Фізико-хімічні та інші методи дослідження сполук

Сполуки аналізували на вміст карбону, гідрогену, нітрогену на С-, Н-, N-аналізаторі, хлору и броду – меркурометрично [98], мангану, кобальту, нікелю, купруму, цинку – методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP) на приладі Optima – 2100 DV фірми Perkin – Elmer.

Термогравіметричні дослідження проводили на Q-дериватографі системи Паулік-Паулік-Ердей. Зразки нагрівали на повітрі від 20 до 1000 °С зі швидкістю 10 град/хв. Наважки речовини 60 - 80 мг, утримувач зразка – платиновий тигель без кришки, еталон – прожарений оксид алюмінію.

Молярну електропровідність $1 \cdot 10^{-3}$ М розчинів комплексів в ДМСО вимірювали за допомогою цифрового вимірювача «Економікс - експерт», тип електроліту визначали відповідно до таблиць [99].

ІЧ спектри поглинання ($400 - 4000 \text{ см}^{-1}$) комплексів, таблетованих з KBr, записували на спектрофотометрі Perkin-Elmer Spectrum BX-II FI-IR.

Магнітну сприйнятливість визначали відносним методом Фарадея в інтервалі 77.4 – 292 К; в якості еталону для калібрування використовували $\text{Hg}[\text{Co}(\text{CNS})_2]$. При обчисленні молярної магнітної сприйнятливості (χ_m) вводили поправку на діамagnetизм атомів за адитивною схемою Паскаля [100]. Ефективний магнітний момент розраховували за формулою: $\mu_{\text{еф.}} = \sqrt{(3k/N\mu_B)\chi T} \approx \sqrt{8\chi T}$, где k – постійна Больцмана, N – число Авогадро, μ_B – ефективний магнітний момент у магнетонах Бору.

Спектри ЕПР реєстрували на радіоспектрометрі E-680 X «ELEXSYS» фірми «BRUKER» в X-діапазоні.

Спектри ЯМР записували на спектрометрі BRUKER AVANCE II 400 МГц, розчинник ДМСО – D₆, температура 22,5 °С, за винятком особливих випадків, зазначених експериментів. Використано стандартні імпульсні послідовності. Для спектрів NOESY mixing time 0.6 сек.

Спектри дифузного відбиття (СДВ) записували на спектрофотометрі Specord M 42/M 400 (11111-25000 см⁻¹) з приставкою для вимірювання дифузного відбиття 45/0.

Дослідження методом рентгенівської спектроскопії поглинання (EXAFS). Рентгенівські *K*-краї поглинання комплексів отримані в режимі пропускання на EXAFS-спектрометрі станції Структурного матеріалознавства в Курчатівському синхротронному центрі (Москва). Енергія електронного пучка становила 2.5 ГэВ при струмі 80-100 мА. Для монохроматизації рентгенівського випромінювання використовували двокристальний Si(111) монохроматор. Тверді зразки комплексів вміщували між тонкими лавсановими плівками. Обробку отриманих спектрів здійснювали шляхом стандартних процедур виділення фону, нормування на величину стрибка *K*-краю і виділення атомного поглинання μ_0 [101], після чого проводили Фур'є-перетворення отриманих EXAFS (χ)-спектр в інтервалі хвильових векторів фотоелектронів k від 3.0 Å⁻¹ до 13.0 Å⁻¹ з ваговою функцією k^3 . Отримані модулі Фур'є-трансформант (МФТ) представляють собою псевдорадіальний розподіл атомів найближчих координаційних сфер (КС) навколо поглинаючого атому металу, зі значеннями радіусів КС, які одержані з точністю до фазових поправок. Порогову енергію іонізації E_0 вибирали за значенням максимуму першої похідної *K*-краю і надалі варіювали при підгонці.

Для інтерпретації EXAFS-вимірювань та з метою отримання параметрів найближчого оточення експериментальний спектр поглинання апроксимується функцією, яка визначається виразом (1).

$$\chi(k) = S_0 \sum_{i=1}^n \frac{N_i}{R_i^2} \frac{F_i(k)}{k} e^{-\frac{2R_i}{\lambda}} e^{-2\sigma_i^2 k^2} \sin(2kR_i + \Psi) \quad (1)$$

Тут N_i – число атомів в i -тій координаційній сфері, R_i – середній радіус координаційної сфери, σ_i^2 – фактор Дебая-Уоллера, $F_i(k)$ – амплітуда зворотного розсіювання, функція зміни фази $\varphi(k)$ в процесі випускання фотоелектрона поглинаючим атомом і його зворотному розсіянні, S_0 – сумарна ймовірність всіх переходів 1s-електронів атома з початкового в кінцевий стан при поглинанні фотона, $\lambda(k)$ – довжина вільного пробігу фотоелектрону, k – хвильове число вилітаючого електрона.

Точні значення параметрів структури найближчого оточення атомів металів в комплексах визначали шляхом нелінійної підгонки параметрів відповідних координаційних сфер при зіставленні розрахованого EXAFS-сигналу і виділеного з повного EXAFS-спектра методом Фур'є-фільтрації модулів Фур'є-трансформант. Вказану нелінійну підгонку проводили з використанням пакета програм IFFEFIT-1.2.11 [102]. Необхідні для побудови модельного спектра фази і амплітуди розсіювання фотоелектронної хвилі розраховували з використанням програми FEFF7 [103] з використанням атомних координат сполук з близькою атомною структурою.

Число параметрів, варійованих за багатосферною підгонкою, у всіх випадках не перевищувало числа незалежних параметрів N_{ind} , яке можна достовірно визначити з даного EXAFS-спектра в заданих інтервалах Δk і Δr , яке визначається за формулою (2).

$$N_{\text{ind}} = (2\Delta r \Delta k / \pi) + 1, \quad (2)$$

де, Δk – область EXAFS-спектра, що підлягає аналізу в просторі хвильових векторів фотоелектрона, Δr – область R-простору, в якій проводиться Фур'є-фільтрація.

Функцію якості підгонки Q , мінімізацію якої проводили при знаходженні параметрів структури найближчого оточення, розраховували за формулою (3).

$$Q(\%) = \frac{\sum [k\chi_{\text{exp}}(k) - k\chi_{\text{th}}(k)]^2}{\sum [k\chi_{\text{exp}}(k)]^2} \cdot 100 \% \quad (3)$$

Рентгенівські дифракційні дані отримано від монокристалу розміром $0.4 \times 0.3 \times 0.2 \text{ мм}^3$ при температурі 293 К в дифрактометрі “Xcalibur E”, обладнаному EOS CCD просторовим детектором і монохроматизованому джерелом $\text{MoK}\alpha$ - випромінювання (графітовий монохроматор). Безбарвні, прозорі монокристали сполуки належать до моноклінної ангонії просторової групи $P2_1/c$, параметри елементарної комірки кристалу: $a = 16.6073(8) \text{ \AA}$, $b = 13.2774(5) \text{ \AA}$, $c = 0.5833(4) \text{ \AA}$, $\beta = 101.611(4)^\circ$, $V = 2285.9(2) \text{ \AA}^3$. Структуру визначено прямим методом і уточнено в анізотропному наближенні методом найменших квадратів на основі F^2 за програмою SHELXL-97 [104] до факторів розбіжності $R1 = 0.0469$, $wR2 = 0.0910$ для 2579 відбиттів з $I > 2\sigma(I)$ і $R1 = 0.0877$, $wR2 = 0.1099$ для всіх 4021 ($R_{\text{int}} = 0.0297$), виміряних незалежних відбиттів. Структурні дані депоновано в Кембриджському банку структурних даних під номером CCDC 1528854.

Модифікація активності пептидаз. Об’єктами дослідження були позаклітинні пептидази *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465 з колагеназною, еластолітичною і фібринолітичною активністю. *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465 виділені з акваторії о. Зміїний (Чорне море) і знаходяться в колекції живих культур кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Одеського національного університету імені І.І. Мечникова.

Пептидазу *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465 культивували на рідкому поживному середовищі наступного складу (г/л): KH_2PO_4 – 1,6; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,75; $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,25; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 0,5; мальтоза – 1,0; желатин – 10,0; дріжжевий автолізат – 0, 15; pH – 6,5-6,7 [105].

Культуру вирощували протягом 24 годин у колбах на гойдалках (200 мл середовища, 28 °C, 250 об/хв). Інокулом отримували при культивуванні штаму на відповідному середовищі протягом 24 годин і засівали у колби в кількості 10^5 - 10^6 КОЕ/мл.

Препарати пептидаз отримано з супернатанта культуральної рідини *B. thuringiensis* var. *Israelensis* IMB B-7465, очищені до гомогенного стану на колонках з нейтральними і зарядженими TSK-гелями DEAE-650(M) і Toyopearl HW-55 («Toyosoda», Японія), як описано раніше [106-108]. В результаті очищення комплексного ензимного препарату *B. thuringiensis* var. *israelensis* було отримано пептидазу 1 зі специфічністю до еластину і колагену і пептидазу 2 – зі специфічністю до еластину, колагену і фібрину.

Вміст білку оцінювали методом Лоурі [109], використовуючи в якості стандарту бичачий сироватковий альбумін.

Еластазну активність визначали колориметрично за інтенсивністю забарвлення розчину при ензиматичному гідролізі еластину, пофарбованого конго-рот за допомогою методу Trombridg G. O. et al. [110] в модифікації Бондарчука [111]. Інкубаційна суміш містила 5 мг еластину, 2,0 мл 0,01 М Tris-HCl буферу (pH 7,5) при додаванні 0,005 М CaCl₂ і 1 мл розчину досліджуваного препарату. Суміш інкубували протягом 5 годин при 37 °С. Негідролізований еластин відокремлювали центрифугуванням. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-26 при 515 нм. Активність розраховували за стандартною кривою, яку було отримано при вимірюванні забарвлення супернатанта при повному ензиматичному гідролізі відомих кількостей еластину, пофарбованого конго-рот. За одиницю активності приймали таку кількість ензиму, яка каталізує гідроліз 1 мг субстрату за 1 хв в стандартних умовах.

Фібринолітичну активність вимірювали методом Masada [112], а як субстрат використовували фібрин, отриманий з плазми крові людини. Реакційна суміш містила 1 мг фібрину, 1,8 мл 0,01 М буферу (pH 7,5) при додаванні 0,005 М CaCl₂ і 0,2 мл розчину досліджуваного препарату. Інкубаційну суміш витримували 30 хв при 37 °С. Утворення продуктів розщеплення визначали на спектрофотометрі СФ-26 при 275 нм. За одиницю фібринолітичної активності брали таку кількість ензиму, яка підвищує оптичну густину реакційної суміші на 0,01 за 1 хв в умовах досвіду.

Специфічна активність пептидази 1 становила 442 од/мг протеїну (для еластазної активності) і 212,7 од/мг протеїну (для колагеназної), а для пептидази 2 – 289,5 од/мг протеїну (для еластазної), 345,8 од/мг протеїну (для колагеназної) і 250,5 од/мг протеїну (для фібринолітичної). Вміст протеїну – 0,1 мг/мл.

Вивчення антибактеріальних властивостей сполук (**29, 30**) проводилося на кафедрі мікробіології і вірусології ОНУ імені І.І. Мечникова. В якості тест-мікроорганізмів використовували штами бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus vulgaris* ATCC 6896, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Micrococcus luteus* ATCC 4698, взяті з музею культури мікроорганізмів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України.

Концентрація сполук (**29, 30**) в середовищі Гісса з глюкозою без індикатора Андреде становила 25, 50 і 100 мкг. Кількість паралелей для кожної концентрації дорівнювала 5. Пробірки із середовищем стерилізували в автоклаві при 0,5 атм [113]. Всі експерименти проводили у 3 повтори.

Культури інкубували в термостаті при температурі 37 °С протягом 24 годин. Інтенсивність росту тест-штамів визначали за оптичною густиною культури, яку вимірювали на спектрофотометрі "Spekol-10" при довжині хвилі 540 нм. В якості контролю використовували культури мікроорганізмів, паралельно вирощених в середовищі Гісса без додавання досліджуваних речовин.

Скринінг на прояв анальгетичної активності проводили *in vivo* на мишах за методом "корчів", викликаних внутрішньочеревним введенням оцтової кислоти (0.75 % розчин) через 40 хвилин після введення досліджуваних сполук у дозі 1 мг/кг. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю сполук зменшувати кількість "корчів" у дослідній групі тварин (протягом 20 хвилин) порівняно з контролем (препарат – натрій диклофенак, взятий у дозі 10 мг/кг), розрахунок проводили за формулою:

$$AA = (C_k - C_d / C_k) \times 100 \%,$$

де АА - анальгетична активність у %; C_K - середня кількість корчів у контрольній групі; C_D - середня кількість корчів у дослідній групі [114].

Висновки до розділу 2

1. Вперше взаємодією 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл) ацетогідразиду – гідазепаму (Hydr) з саліциловим альдегідом (HSal) синтезований гідразон $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Його всебічно охарактеризовано методами: термогравіметрії, ІЧ, УФ, ЯМР спектроскопій, мас-спектрометрії, РСА.

2. Варіюванням умов синтезу (концентрації реагентів, їх мольних співвідношень, температури) розроблено оптимальну методику і взаємодією ізопропанольних розчинів хлоридів двохвалентних Co, Ni, Cu, Mn, Zn з гідазепамом одержано 5 нових координаційних сполук: $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**2**), $[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**4**), $[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**5**).

3. Розроблено дві методики: постадійний синтез (з попередньо отриманим гідразоном HydrHSal) та самозбірка в системах $\text{MX}_2 - \text{Hydr} - \text{HSal} - \text{ізопропанол/етанол}$, за якими отримано 8 нових координаційних сполук різних металів з продуктом конденсації гідазепаму з саліциловим альдегідом: $[\text{Co}(\text{HydrSal})_2]$ (**6**), $[\text{Ni}(\text{HydrSal})_2]$ (**7**), $[\text{Cu}_2(\text{HydrSal})_2(\mu\text{-OAc})]$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{HydrSal})_2]$ (**9**), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})_2]$ (**10**), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ (**11**), $[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$ (**12**), $[\text{Zn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})]$ (**13**).

4. Для синтезу комплексів різних металів з продуктами конденсації гідазепаму з ізатином і піровиноградною кислотою підбиранням умов різних варіантів синтезу і тільки спонтанною самозбіркою на матриці іону металу вперше одержано 11 нових металохелатів: $[\text{Co}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**14**), $[\text{Ni}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**15**), $[\text{Cu}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**16**), $[\text{Mn}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**17**), $[\text{Zn}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**18**), $[\text{Co}(\text{HydrHPv})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**19**), $[\text{Ni}(\text{HydrPv})_2]$ (**20**), $[\text{Cu}(\text{HydrHPv})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**21**), $[\text{Cu}(\text{HydrPv})_2]$ (**22**), $[\text{Mn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**23**), $[\text{Zn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**24**).

5. Взаємодією хлоридів, нітратів, ацетатів різних металів з метанольним розчином попередньо одержаних нікотіноіл- та ізонікотіноіл гідразонів

варіюванням мольних співвідношень реагентів і часу кип'ятіння одержанно 15 відповідних комплексів: $[\text{NiCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (25), $[\text{NiCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (26), $[\text{CoCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (27), $[\text{CoCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (28), $[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29), $[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30), $[\text{Ni}(\text{HNPv})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (31), $[\text{Ni}(\text{HIPv})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (32), $[\text{Co}(\text{HNPv})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (33), $[\text{Co}(\text{HIPv})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (34), $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HNPv})]$ (35), $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HIPv})]$ (36), $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HNPv})]$ (37), $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HIPv})]$ (38), $[\text{Cu}_2(\text{HNPv})_2(\mu\text{-Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (39), з них нових 11.

6. Індивідуальність та чистоту всіх виділених продуктів комплексоутворення підтверджено сукупністю методів: елементного аналізу, термогравіметрії, ІЧ, ЕПР, СДВ спектроскопій, мас-спектрометрії, рентгенівської спектроскопії поглинання (EXAFS), вимірюванням магнітної сприйнятливості та молярної електропровідності.

РОЗДІЛ 3

КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ 3d-МЕТАЛІВ НА ОСНОВІ БЕНЗДІАЗЕПІНВІСНИХ ЛІГАНДІВ ГІДРАЗІД-ГІДРАЗОНОВОГО ТИПУ

3.1. Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразидом [115-124]

З результатів елементного аналізу (табл. 3.1) видно, що при взаємодії гідазепаму з хлоридами Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} утворюються комплекси: $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (2), $[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (4), $[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (5), в яких реалізується мольне співвідношення: $\text{MCl}_2:\text{Hydr} = 1:1$ (1 і 3) та $1:2$ (2, 4, 5).

Дрібнокристалічні сполуки **1-5** є не розчинними в метанолі, етанолі, ізопропанолі, хлороформі, ацетонітрилі, розчинні в ДМСО, ДМФА.

За результатами вимірювання електропровідності ($1 \cdot 10^{-3}$ М) розчинів **1-5** в ДМСО (табл. 3.1), вони являються неелектролітами [99], тобто присутні в **1-5** хлоридні іони входять до внутрішньої сфери.

Термічне розкладання **1-5** відбувається ступінчасто. Комплекс **1**, на відміну від решти, є кристалогідратом. Це підтверджується видаленням однієї кристалізаційної молекули води і супроводжується низькотемпературним ендоефектом ($T = 95^\circ\text{C}$). Наявність у молекулі 3 однієї координованої молекули води встановлено термогравіметрично на підставі відповідної втрати маси зразка при $T = 120^\circ\text{C}$.

В результаті подальшого терморозпаду **1-5** відбувається елімінація до газової фази двох молекул HCl , яка супроводжується ендоефектами, за якими спостерігається ряд високотемпературних екзоефектів, пов'язаних з окиснювальною термодеструкцією органічної частини молекули. Кінцеві продукти терморозпаду – оксиди металів, що узгоджується зі зменшенням маси на кривій ТГ.

Таблиця 3.1

Результати елементного аналізу та деякі характеристики комплексів 1 – 5

Комплекс	Формула	Вміст (знайдено/розраховано), %						Молярна електро- провідність, $\text{Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot$ моль $^{-1}$	Ефективний магнітний момент, М.Б. ($T = 293\text{ K}$)
		C	H	Br	Cl	N	M^{2+}		
1	$[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	$\frac{37.84}{38.13}$	$\frac{3.09}{3.18}$	$\frac{14.84}{14.95}$	$\frac{13.15}{13.27}$	$\frac{10.16}{10.47}$	$\frac{10.91}{11.03}$	13.6	4.37
2	$[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$	$\frac{44.90}{45.13}$	$\frac{3.21}{3.32}$	$\frac{17.56}{17.70}$	$\frac{7.69}{7.85}$	$\frac{12.08}{12.39}$	$\frac{6.31}{6.53}$	32.0	3.30
3	$[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$	$\frac{37.99}{37.81}$	$\frac{2.98}{3.15}$	$\frac{14.66}{14.82}$	$\frac{13.07}{13.15}$	$\frac{10.04}{10.38}$	$\frac{11.22}{11.77}$	11.4	1.84
4	$[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$	$\frac{45.64}{45.34}$	$\frac{3.18}{3.36}$	$\frac{17.50}{17.77}$	$\frac{7.48}{7.88}$	$\frac{12.06}{12.44}$	$\frac{5.79}{6.11}$	8.4	5.87
5	$[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$	$\frac{12.06}{44.82}$	$\frac{3.16}{3.32}$	$\frac{17.39}{17.56}$	$\frac{7.53}{7.79}$	$\frac{12.04}{12.30}$	$\frac{6.87}{7.18}$	9.2	–

Спосіб координації лігандів у комплексах визначали методом ІЧ спектроскопії, порівнюючи характеристичні частоти смуг поглинання у вихідному Hydr і відповідних комплексах **1-5**. На рис. 3.1 як приклад показано ІЧ спектри Hydr і комплексу **2**.

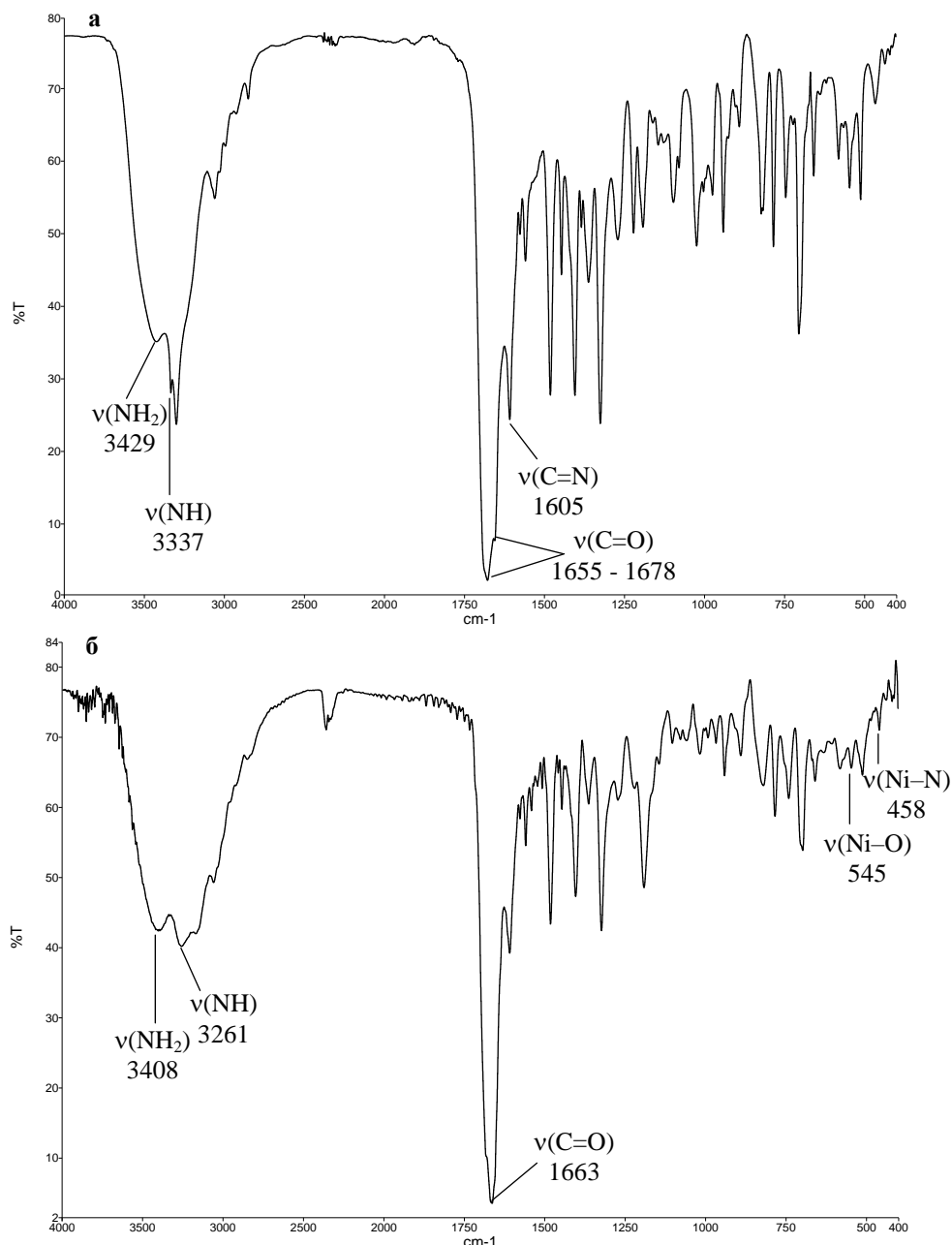


Рис. 3.1. ІЧ спектр гідазепаму (а), комплексу **2** – $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (б)

В ІЧ спектрах комплексів **1-5** у порівнянні з Hydr спостерігається зміщення у низькочастотну область коливань $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{NH}_2)$, викликане зв'язуванням з M^{2+}

(Hydr – 3337 cm^{-1} , 3429 cm^{-1} ; **1** – 3267 cm^{-1} , 3392 cm^{-1} ; **2** – 3261 cm^{-1} , 3408 cm^{-1} ; **3** – 3238 cm^{-1} , 3420 cm^{-1} ; **4** – 3292 cm^{-1} , 3353 cm^{-1} ; **5** – 3238 cm^{-1} , 3419 cm^{-1} відповідно). В **1-5** відбувається зсув і зміна вигляду смуг поглинання в області коливань $\nu(\text{C}=\text{O})$, обумовлені наявністю в молекулах **1-5** нерівноцінних карбонільних груп (вакантна та координована): Hydr – $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (плече), 1678 cm^{-1} ; **1** – 1664 cm^{-1} ; **2** – 1663 cm^{-1} , **3** – 1684 cm^{-1} , **4** – 1667 cm^{-1} , 1688 cm^{-1} , **5** – 1664 cm^{-1} . Відмічено поява двох нових смуг $\nu(\text{M}-\text{O}) = 545 \text{ cm}^{-1}$ (**1**), 545 cm^{-1} (**2**), 515 cm^{-1} (**3**), 523 cm^{-1} (**4**), 511 cm^{-1} (**5**) та $\nu(\text{M}-\text{N}) = 420 \text{ cm}^{-1}$ (**1**), 458 cm^{-1} (**2**), 458 cm^{-1} (**3**), 448 cm^{-1} (**4**), 430 cm^{-1} (**5**) [125]. Вказані відмінності спектрів можна розцінити як результат зв'язування Hydr з комплексоутворювачами бідентатно за участю гідразидної аміногрупи і оксигену карбонілу.

Також відзначено появу в спектрі **3** нової смуги, відповідальної за деформаційні коливання координованої води $\delta(\text{H}_2\text{O}) = 1651 \text{ cm}^{-1}$.

Більш детальну інформацію про будову координаційних вузлів в сполуках **1, 3-5** одержано методом рентгенівської спектроскопії поглинання (EXAFS і XANES). Однією з особливостей XANES спектрів металлокомплексів є поява (або відсутність) в області безпосередньо перед краєм поглинання слабких піків так званої передкрайової структури. Енергетичне положення, тонка структура та інтенсивність передкрайових піків залежать від геометрії координаційного вузла та хімічного складу найближчих координаційних сфер.

XANES СоK-краю поглинання для комплексу **1** містить інтенсивний передкрайовий пік А, походження якого зумовлено $1s \rightarrow 3d$ електронними переходами [126], які є диполь-забороненими для K-країв 3d-металів. Така заборона знімається при 4p-3d-гібридизації атомних орбіталей металу, що відбувається тільки в низькосиметричних комплексах (гібридизація є суворо забороненою для центросиметричних координаційних поліедрів, зокрема, октаедра, в цих випадках інтенсивність передкрайового піку переважно зумовлена квадрупольними переходами $1s \rightarrow 3d$, внесок яких є меншим на два порядки за дипольні). Висока амплітуда піку А для XANES комплексу **1** вказує на

низькосиметричне оточення йона кобальту, наприклад, тетраедричне, де відсутній центр інверсії і реалізується можливість 4p-3d-гібридизації **AO** кобальту.

Модуль Фур'є-трансформант (МФТ) EXAFS **CoK**-краю поглинання комплексу **1** складається з піку при малих r , який відповідає розсіюванню на найближчій координаційній сфері (КС), що містить атоми нітрогену і кисню ліганду. Основний пік з більшою амплітудою при радіусі (r) = 2.70 Å відноситься до розсіювання на другій КС, що складається з атомів хлору. Найкращу підгонку параметрів отримано при наявності двох атомів O/N в першій КС з відстанями 2.02 Å і двох атомів хлору в другій КС з радіусом 2.24 Å, що підтверджує тетраедричну будову комплексу **1**.

Значна інтенсивність передкрайового піку в XANES комплексу **3** і наявність особливостей у вигляді плеча **CuK**-краю поглинання, що призводить до розщеплення першої похідної краю, вказує на низькосиметричне оточення (відмінне від октаедричного) поглинаючого йона. Кількісні характеристики локального атомного оточення йона Cu^{2+} в комплексі **3** отримано з аналізу **CuK**-краю рентгенівських спектрів поглинання цієї сполуки. МФТ має широкий асиметричний основний пік при $r = 1.61$ Å, який вказує на складність першої координаційної сфери (КС). Виходячи із запропонованої структурної моделі для цього комплексу, був проведений розрахунок теоретичного EXAFS, де кращу апроксимацію до експерименту отримано для моделі першої КС, що складається з двох атомів нітрогену/кисню, двох атомів хлору і одного атому кисню, швидше за все, молекули води. Виходячи з числа атомів (5), що оточують Cu^{2+} , а також міжатомних відстаней, можна зробити висновок, що відбувається формування тригонально-біпірамідального поліедру купруму. Кількісні характеристики даної сфери наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

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

Соединение	N	R, Å	σ^2 , Å ²	Атом	Q, %
1	2	2.02	0.0040	O/N	0.9*
	2	2.24	0.0045	Cl	
3	2	1.97	0.0030	O/N	0.4*
	1	2.21	0.0030	O(H ₂ O)	
	2	2.23	0.0050	Cl	
4	4	2.28	0.0050	N/O	0.5*
	2	2.46	0.0060	Cl	
5	2	2.06	0.0035	N	2.0**
	2	2.27	0.0043	Cl	
	2	2.60	0.0035	O	

Підгонка з вікном * $\Delta r = 0.4-1.0$ Å; ** $\Delta r = 1.0-2.0$ Å;

Аналіз XANES спектрів комплексу **4** дозволяє зробити якісний висновок про низькосиметричне оточення йона мангану. Кількісні характеристики локального атомного оточення йона Mn^{2+} в комплексі **4** отримані з аналізу EXAFS MnK-краю рентгенівських спектрів поглинання цієї сполуки. МФТ EXAFS MnK-краю поглинання комплексу **4** наведено на рис. 3.2.

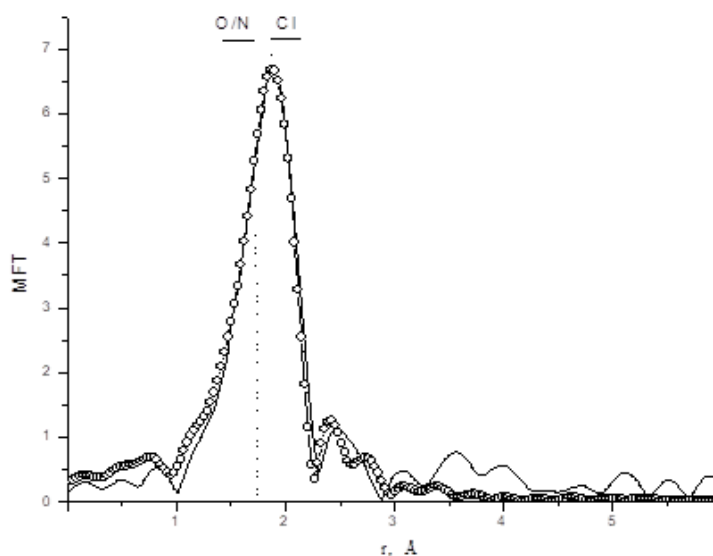


Рис. 3.2. МФТ EXAFS MnK-краю поглинання комплексу **4** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

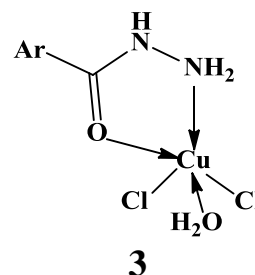
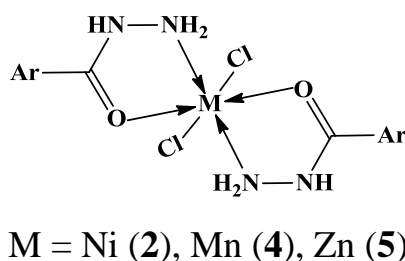
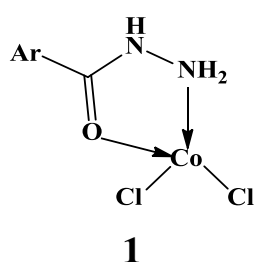
Як видно з рис. 3.2, МФТ EXAFS складається з основного піку з $r = 1.88 \text{ \AA}$ (Амп. 6.7 у.о.), який однозначно відповідає розсіюванню на найближчих КС. Піки з малою амплітудою при $r > 2.0 \text{ \AA}$ відповідають далеким КС.

Відповідно до запропонованої будови комплексу **4**, з урахуванням можливої координації ліганду, обрано ряд моделей комплексів мангану з Кембриджської бази структурних даних (КБСД), які використано для розрахунку теоретичних EXAFS MnK-країв.

Результати розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексі **4** при виборі відповідних структурних моделей аналогічної атомної будови координаційного вузла наведено в табл. 3.2. Для комплексу **4** найкращу модель (з мінімальним значенням функції підгонки Q) отримано з оточенням з двох аксіально розташованих атомів хлору із середніми відстанями $\text{Mn} \cdots \text{Cl} = 2.46 \text{ \AA}$ і чотирьох $\text{Mn} \cdots \text{O/N} = 2.28 \text{ \AA}$ у площині (табл. 3.2). Аналогічні відстані знайдено для великого масиву октаедричних комплексів КБСД.

Спектр XANES ZnK-краю комплексу **5** є малоінформативним, він практично не містить передкрайової структури. Перша похідна краю має один широкий пік зі слабо відміченими особливостями. Більш точну картину локальної атомної будови координаційного центру комплексу **5** встановлено із аналізу спектру EXAFS ZnK-краю поглинання. МФТ зразка **5** складається з основного піку при $r = 1.80 \text{ \AA}$ і плеча на ньому при малих значеннях $r = 1.45 \text{ \AA}$, що вказує на прояв декількох КС. Пік при більшому r в МФТ комплексу **5** пов'язаний з КС, які містять різні атоми ліганду, в основному, атоми карбону. В результаті проведених розрахунків модельних EXAFS показано, що найближче оточення іонів Zn^{2+} в комплексі **5** складається з двох атомів нітрогену і двох атомів хлору, середні відстані до яких наведено в табл. 2. Крім того є КС, яка містять два атоми кисню на значно більшій відстані 2.60 \AA . Така структура координаційних вузлів є характерною для октаедричних комплексів цинку [127, 128], які взято в якості модельних сполук для розрахунку фаз і амплітуд розсіювання фотоелектронів.

На підставі даних, отриманих незалежними фізико-хімічними методами для **1-5** запропоновано наступні схеми будови:



Для комплексів **3** і **4** наведену інформацію підтверджено даними ЕПР-спектроскопії.

Сpektри ЕПР сполуки **3** (Рис. 3.3) описуються ромбічно-викривленим спіновим гамільтоніаном (СГ) для спіну $S = 1/2$:

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

де g_z, g_x, g_y – z, x, y – компоненти g -тензору мономеру, S_z, S_x, S_y – проекції оператора спіну мономеру на координатні осі.

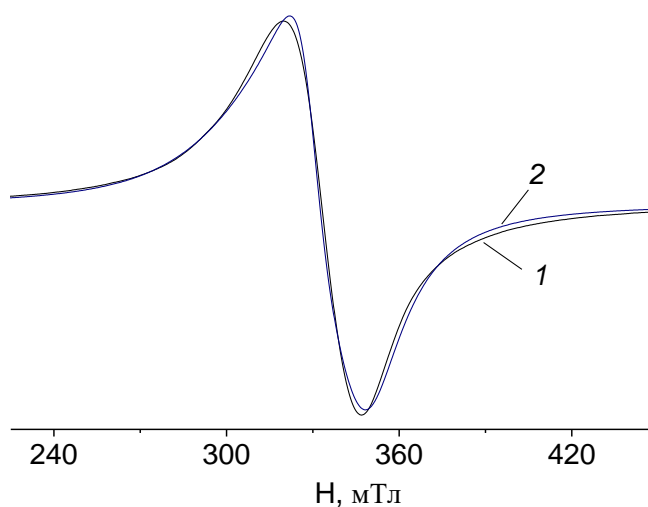


Рис. 3.3. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **3**, $T = 293 \text{ K}$. 1 – експеримент; 2 – теорія.

Комплекс **4** містить іон мангану в стані d^5 . Це так званий S – стан іона з $L = 0$. У цьому стані значення g -фактору дорівнює 2. Спектр ЕПР **4** (рис. 3.4) задовільно моделюється спіновим гамільтоніаном з тонкою і надтонкою взаємодіями, що мають ромбічну симетрію (2):

$$\hat{H} = g\beta(S_x H_x + S_y H_y + H_z S_z) + AS_z I_z + BS_x I_x + CS_y I_y + D(S_z^2 - S(S+1)/3) + E(S_x^2 - S_y^2), \quad (2)$$

де $S = 5/2$; S_x, S_y, S_z – проекції повного спіну на вісь x, y, z відповідно; $I = 5/2$; I_x, I_y, I_z – проекції ядерного спіну на вісі x, y, z відповідно; D, E – компоненти тензору тонкої взаємодії, g – компонента g -тензору; H – прикладене магнітне поле; A, B, C – компоненти тензору надтонкої взаємодії.

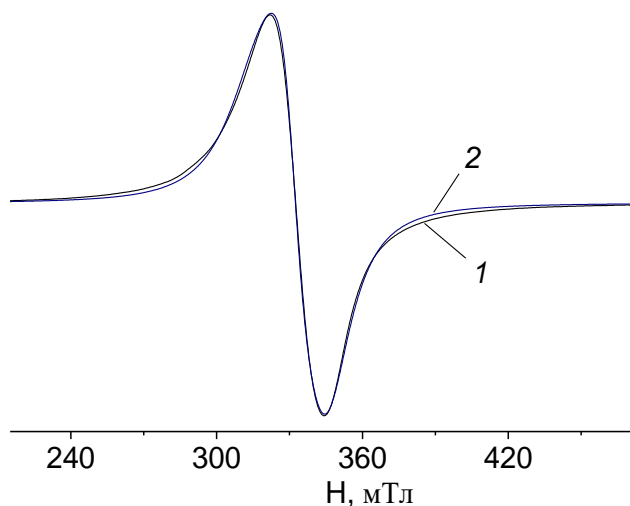


Рис. 3.4. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **4**, $T = 293$ К. 1 – експеримент; 2 – теорія.

Параметри комплексів **3, 4** знайдено методом найкращого наближення між експериментальними і теоретичними спектрами шляхом мінімізації функціоналу помилки:

$$F = \sum_i (Y_i^T - Y_i^E)^2 / N, \quad (3)$$

тут Y_i^E – масив експериментальних значень інтенсивності сигналу ЕПР з постійним кроком по магнітному полю H , Y_i^T – теоретичні значення при тих же значеннях поля H , N – число точок. Теоретичні спектри побудовано способом, описаним в роботі [129]. В якості функції форми лінії використано суму функцій Лоренца і Гауса [130]. Відповідно до теорії релаксації [131] ширину ліній задавали виразом:

$$\Delta H = \alpha + \beta m_l + \gamma m_l^2, \quad (4)$$

де m_I – проекція ядерного спину на напрям магнітного поля, α , β , γ – параметри. В ході мінімізації варіювали константи надтонкої структури (НТС), ширину і форму ліній, параметр початкового розщеплення D , параметр ромбічного викривлення E .

Параметри спін-гамільтоніану **3**:

$$g_z = 2.276 \quad g_x = 2.030 \quad g_y = 2.146.$$

Комплекс **3** має низьку симетрією, про що свідчить відмінність у величинах $g_z \neq g_x \neq g_y$. Це є стереохімічним наслідком ефекту Яна-Теллера, що особливо характерно для іона Cu^{2+} (конфігурація d^9).

Параметри спін-гамільтоніану **4**:

$$g = 2.00; A = 0.0332 \text{ см}^{-1}, B = 0.0021 \text{ см}^{-1} \text{ і } C = 0.0023 \text{ см}^{-1}; D = 0.0030 \text{ см}^{-1}; E = 0.0086 \text{ см}^{-1}.$$

Зроблено висновок, що результати ЕПР-спектроскопічного дослідження комплексів **3** і **4** корелюють з даними, одержаними методом EXAFS спектроскопії і добре інтерпретуються в рамках запропонованих схем їх будови.

3.2. Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та саліцилового альдегіду [120, 132-135]

Результати хімічного аналізу (табл. 3.3) свідчать про те, що внаслідок одностадійної хімічної самозбірки $\text{Co}(\text{OAc})_2$, NiCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MnX_2 , ZnX_2 (де $\text{X} = \text{Cl}^-$, OAc^-) Hydr та HSal в ізопропанолі утворюються комплекси $[\text{Co}(\text{HydrSal})_2]$ (**6**), $[\text{Ni}(\text{HydrSal})_2]$ (**7**), $[\text{Cu}_2(\text{HydrSal})_2(\mu\text{-OAc})]$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{HydrSal})_2]$ (**9**), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})_2]$ (**10**), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ (**11**), $[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$ (**12**), $[\text{Zn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})]$ (**13**) (табл. 3.3) з новим лігандом – продуктом конденсації Hydr з HSal.

Таблиця 3.3

Результати елементного аналізу та деякі характеристики комплексів 6 – 13

Комплекс	Формула	Вміст (знайдено/розраховано), %						Молярна електро- провідність, $\text{Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$	Ефективний магнітний момент, М.Б. ($T = 293\text{ K}$)
		C	H	Br	Cl	N	M^{2+}		
6	$[\text{Co}(\text{HydrSal})_2]$	$\frac{55.18}{55.43}$	$\frac{3.28}{3.47}$	$\frac{15.24}{15.40}$	–	$\frac{10.91}{10.78}$	$\frac{5.54}{5.68}$	12.6	4.68
7	$[\text{Ni}(\text{HydrSal})_2]$	$\frac{55.24}{55.43}$	$\frac{3.34}{3.47}$	$\frac{15.28}{15.40}$	–	$\frac{10.62}{10.78}$	$\frac{5.58}{5.68}$	14.4	3.02
8	$[\text{Cu}_2(\text{HydrSal})_2(\mu\text{-OAc})]$	$\frac{51.09}{50.94}$	$\frac{3.32}{3.43}$	$\frac{12.80}{13.06}$	–	$\frac{9.00}{9.14}$	$\frac{10.02}{10.36}$	8.0	1.53
9	$[\text{Cu}(\text{HydrSal})_2]$	$\frac{54.11}{55.20}$	$\frac{3.30}{3.45}$	$\frac{14.84}{15.33}$	–	$\frac{10.04}{10.73}$	$\frac{6.13}{6.09}$	20.2	1.87 1.8 (77.4)
10	$[\text{Mn}(\text{HydrSal})_2]$	$\frac{55.58}{55.65}$	$\frac{3.31}{3.48}$	$\frac{15.27}{15.46}$	–	$\frac{10.75}{10.82}$	$\frac{5.16}{5.31}$	16.3	5.94
11	$[\text{Mn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$	$\frac{55.67}{55.72}$	$\frac{4.68}{4.74}$	$\frac{11.30}{11.49}$	–	$\frac{8.11}{8.05}$	$\frac{7.82}{7.90}$	10.3	6.00
12	$[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$	$\frac{46.12}{45.93}$	$\frac{2.98}{3.03}$	$\frac{12.59}{12.76}$	$\frac{10.89}{11.32}$	$\frac{8.71}{8.93}$	$\frac{10.20}{10.37}$	11.0	–
13	$[\text{Zn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})]$	$\frac{49.04}{49.37}$	$\frac{3.41}{3.64}$	$\frac{12.38}{12.66}$	–	$\frac{8.76}{8.86}$	$\frac{10.00}{10.28}$	12.0	–

Дрібнокристалічні осадки **6-13** є нерозчинними в метанолі, етанолі, ізопропанолі, ацетонітрилі, розчинні в ДМФА, ДМСО.

За результатами вимірювання електропровідності (1×10^{-3} М) розчинів **6-13** в ДМСО (табл. 3.3) вони є неелектролітами [99].

Термічне розкладання комплексів **6, 7, 9, 10** відбувається однотипно. На термографах відсутні низькотемпературні ефекти, що знаходить підтвердження в результатах хімічного аналізу (відсутність молекул розчинника і оцтових або хлоридних іонів). Сполуки є стійкими до температур 320 °С (**6**), 310 °С (**7**), 300 °С (**9**), 315 °С (**10**), за яких спостерігається ендоефект, що супроводжується втратою маси. Подальший нагрів сполук (**6, 7, 9, 10**) призводить до глибокої окиснювальної термодеструкції органічної частини молекули, на що вказує ряд високотемпературних екзоефектів. На відміну від вище наведених комплексів на термографах **8, 11, 12, 13** спостерігається низькотемпературний ендоефект, при якому відбувається втрата маси, що відповідає вилученню молекули CH_3COOH ($T = 120$ °С) для **8**, для **11** – однієї молекули $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ($T = 100$ °С), для **12** – двох молекул HCl ($T = 105$ °С), а для **13** – молекул CH_3COOH і H_2O ($T = 110$ °С). Подальший термоліз **8, 11, 12, 13** відбувається подібно до комплексів **6, 7, 9, 10**. За ендоефектом при 320 °С (**8**), 310 °С (**11**), 300 °С (**12**) і 340 °С (**13**) спостерігається ряд високотемпературних екзоефектів, типових для окиснювальної термодеструкції.

Кінцевими продуктами терморозпаду (**6-13**) є оксиди двовалентних кобальту, нікелю, купруму, мангану і цинку, що узгоджується з втратою маси на кривих ТГ відповідних комплексів і масою їх оксидів. Для прикладу на рис. 3.5 наведена термографа комплексу **12**.

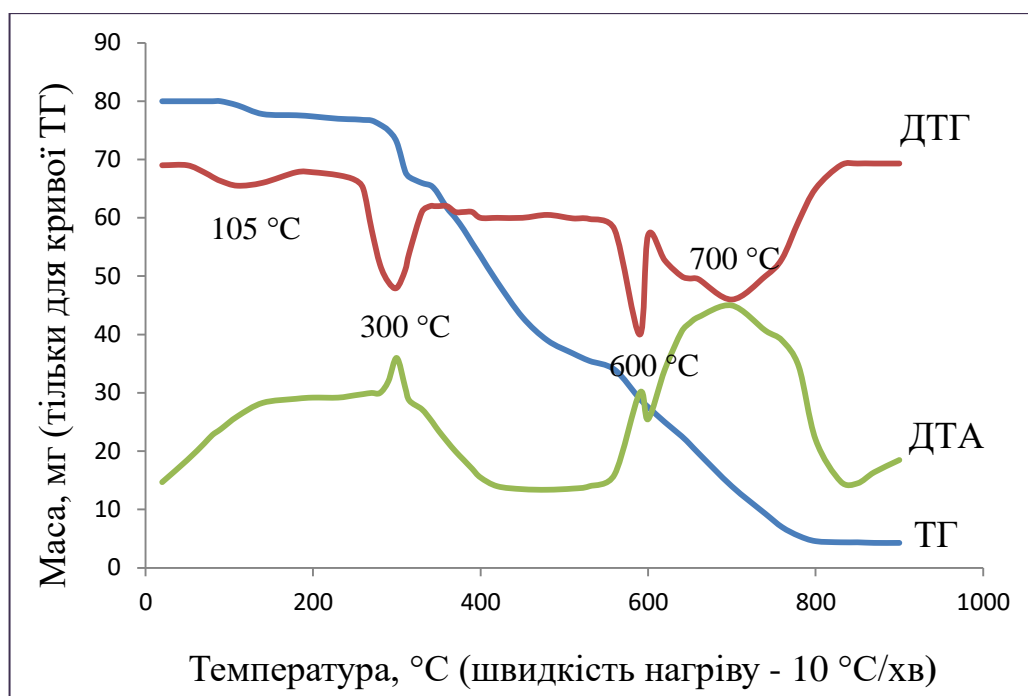


Рис. 3.5. Термогравіграма комплексу **12** – $[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$

Спосіб координації HydrHSal в комплексах визначено методом ІЧ спектроскопії порівнянням характеристичних частот смуг поглинання в ІЧ спектрах Hydr, HSaI і комплексів **6-13**. Виявлено відсутність смуг, що відповідають за валентні коливання аміногруп Hydr і карбонілу HSaI, відмічено появу нової смуги $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1606 \text{ cm}^{-1}$ (**6**), 1610 cm^{-1} (**7**), 1618 cm^{-1} (**8**), 1620 cm^{-1} (**9**), 1621 cm^{-1} (**10**), 1613 cm^{-1} (**11**), 1618 cm^{-1} (**12**), 1633 cm^{-1} (**13**). Це вказує на те, що ліганд в комплексах є продуктом конденсації аміногрупи Hydr і карбонілу HSaI, тобто гідразоном. В ІЧ спектрах комплексів (**6, 7, 10-13**) відбувається низькочастотне зміщення смуги $\nu(\text{C}=\text{O})$ гідразидної групи [1678 cm^{-1} (Hydr), 1660 cm^{-1} (**6**), 1664 cm^{-1} (**7**), 1666 cm^{-1} (**10**), 1644 cm^{-1} (**11**), 1634 cm^{-1} (**12**), 1642 cm^{-1} (**13**)], обумовлене залученням її в координацію з M^{2+} . Особливістю ІЧ спектру **8** є присутність смуг поглинання ацетатного іону $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ при 1536 cm^{-1} і $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ при 1364 cm^{-1} ($\Delta\nu = 172 \text{ cm}^{-1}$). Величина $\Delta\nu$ менша, ніж при монодентатній координації COO^- . З урахуванням того, що в ІЧ діапазоні відсутня смуга $\pi(\text{COO}^-)$ в області $\sim 540 \text{ cm}^{-1}$, можна припустити, що ацетатна група виконує роль містка між двома атомами купруму [125], що узгоджується з даними елементного аналізу **8**. Низькочастотне зміщення смуги $\nu(\text{C}-\text{O})$ фенольної групи

альдегідного фрагменту 1200 cm^{-1} (HSal), 1157 cm^{-1} (**6**), 1152 cm^{-1} (**7**), 1151 cm^{-1} (**8**), 1152 cm^{-1} (**9**), 1154 cm^{-1} (**10**), 1156 cm^{-1} (**11**), 1156 cm^{-1} (**13**), вказує на координацію групи OH в депротонованій формі. Винятком є ІЧ спектр сполуки **12**, в якому зберігається $\nu(\text{OH})$ альдегідного фрагменту при 3447 cm^{-1} , що характерно для вакантної гідроксигрупи. Особливістю ІЧ спектру комплексу **11** є наявність смуг, відповідальних за коливання $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) = 1645\text{ cm}^{-1}$ і $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ при 1369 cm^{-1} [125], наявність яких можна віднести за рахунок наявності в молекулі ацетатної групи. В ІЧ спектрі комплексу **13** також спостерігаються смуги поглинання ацетатного іону: $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ при 1642 cm^{-1} і $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ при 1367 cm^{-1} . На присутність в складі комплексу **13** координованої молекули води вказує смуга її $\delta(\text{H}_2\text{O})$ при 1651 cm^{-1} [125], що було виявлено в результаті термогравіметричного дослідження. Характерно, що в спектрах комплексів (**6-13**) спостерігаються нові смуги при 546 cm^{-1} (**6**), 543 cm^{-1} (**7**), 513 cm^{-1} (**8**), 510 cm^{-1} (**9**), 514 cm^{-1} (**10**), 510 cm^{-1} (**11**), 518 cm^{-1} (**12**), 512 cm^{-1} (**13**) та 420 cm^{-1} (**6**), 425 cm^{-1} (**7**), 450 cm^{-1} (**8**), 455 cm^{-1} (**9**), 446 cm^{-1} (**10**), 450 cm^{-1} (**11**), 442 cm^{-1} (**12**), 447 cm^{-1} (**13**), віднесені до коливань $\nu(\text{M}-\text{O})$ і $\nu(\text{M}-\text{N})$ відповідно. На рис. 3. 6 наведено ІЧ спектр комплексу **6**.

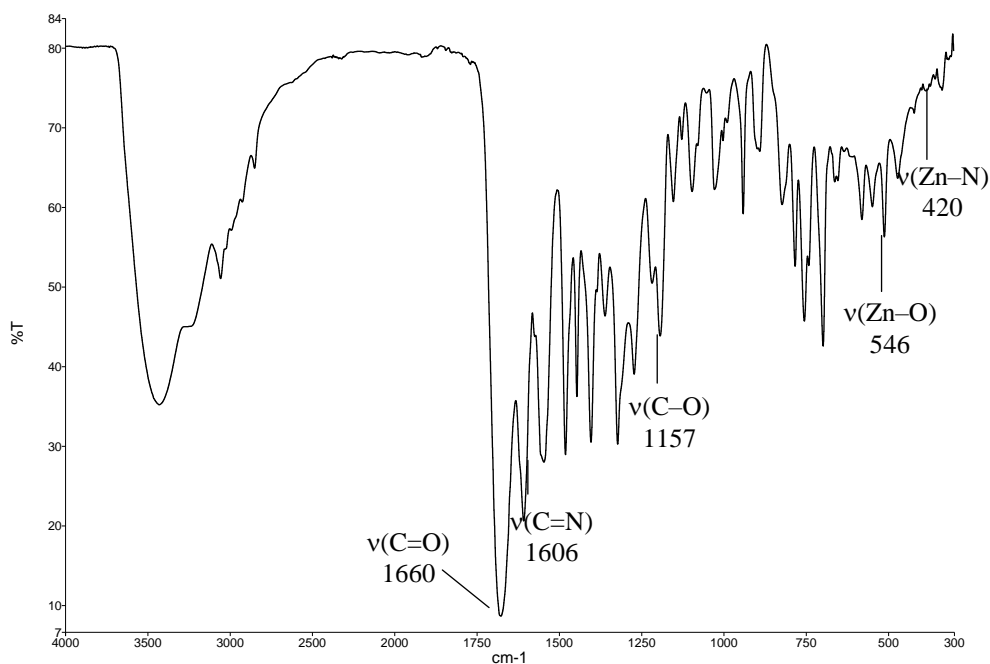


Рис. 3.6. ІЧ спектр комплексу **6** – $[\text{Co}(\text{HydrSal})_2]$

Додаткову детальну інформацію про будову координаційних вузлів в комплексах **6-13** отримано при дослідженні їх методом рентгенівської спектроскопії поглинання (аналіз EXAFS і XANES).

Нормований спектр XANES CoK-краю поглинання та його першу похідну для комплексу **6** представлено на рис. 3.7.

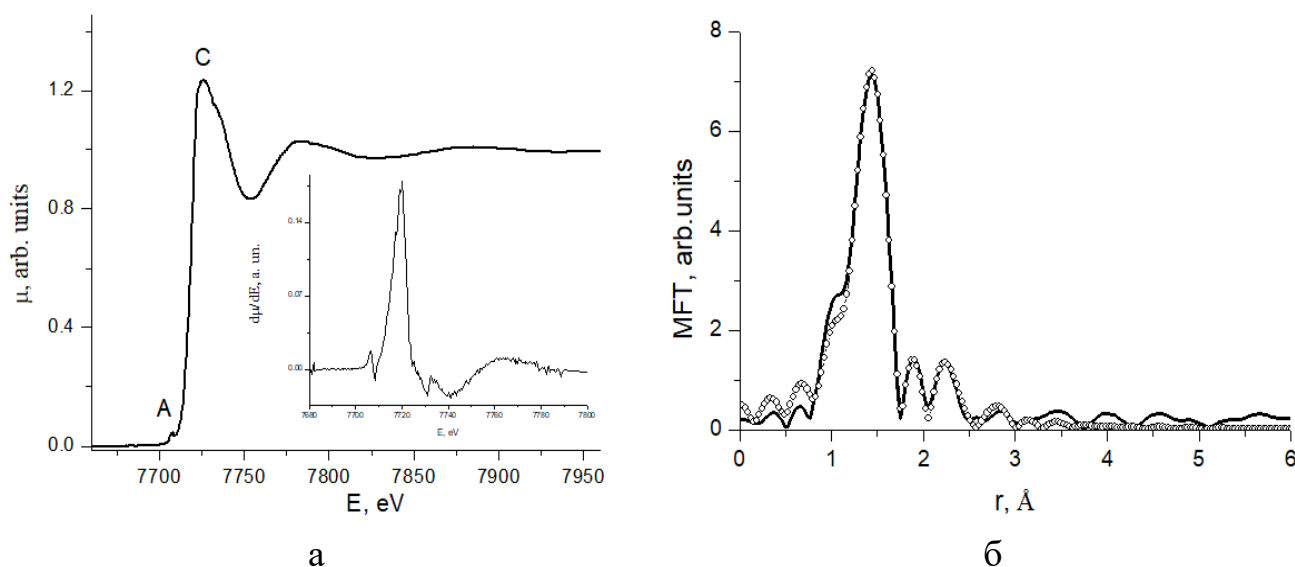


Рис. 3.7. (а) – Нормований XANES, на вставці перша похідна краю, (б) – МФТ EXAFS CoK-краю поглинання комплексу **6** (суцільна лінія – експеримент, кола – теорія)

В XANES CoK-краю комплексу **6** (рис. 3.7.) явно присутня передкрайова структура **A** при 7707.5 eV, обумовлена р-d змішуванням АО кобальту при відсутності центру інверсії в симетрії координаційного поліедру. Однак, перша похідна краю комплексу **6** має поодинокий максимум, вказуючи на виродження вільних р-станів металу. МФТ EXAFS CoK-краю поглинання **6** містить основний пік при $r = 1.44 \text{ \AA}$ (рис. 3.7). Було проаналізовано дві моделі найближчого оточення іону кобальту – тетраедрична і викривлено октаедрична. В результаті підгонки параметрів двох моделей при близьких значеннях функції незв'язки вирішальну роль в остаточному визначенні найближчого оточення іону Co^{2+} як октаедричного зіграв фактор неупорядкованості відстаней і теплових коливань – фактор Дебая-Уолерра, який в цьому випадку мав типові значення. Відмічено, що радіуси найближчих КС істотно відрізняються (табл. 3.4), вказуючи на сильно

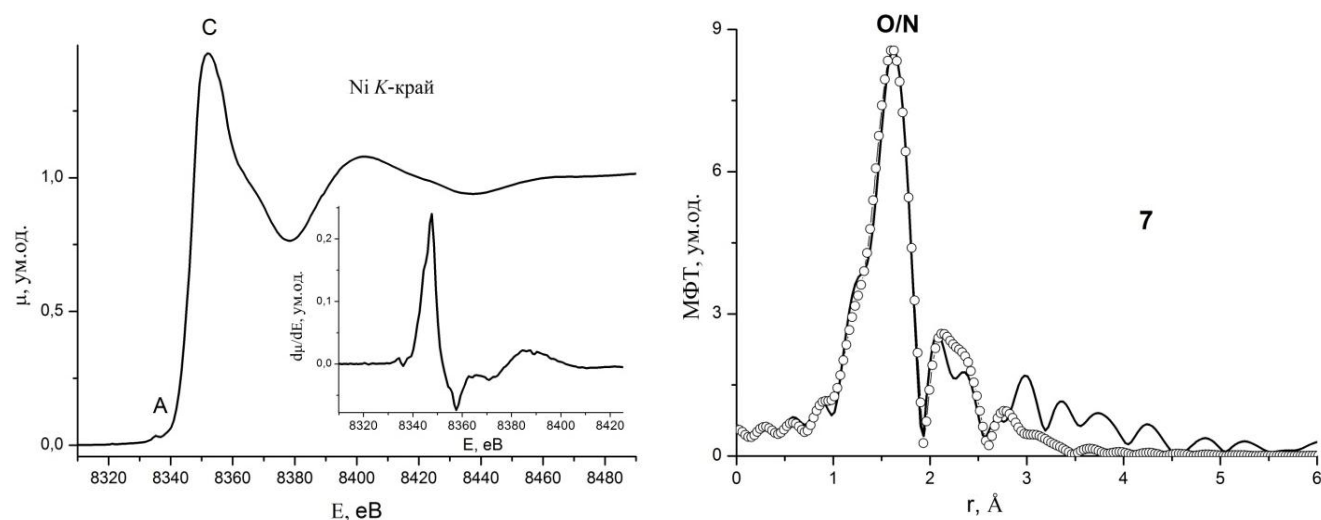
викривлене октаедричне оточення, що підтверджує висновки з аналізу XANES цієї сполуки.

Таблиця 3.4

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

Комплекс	N	R, Å	σ^2 , Å ²	Атом	Q, %
6	4	1.93	0.0044	O/N	0.4
	2	2.09	0.0044	O/N	
7	3	2.03	0.0044	O/N	0.2
	3	2.07	0.0044	O/N	
9	2	1.92	0.0044	O/N	1.0
	2	1.97	0.0044	O/N	
10	4	2.23	0.0050	O/N	2.2
	2	2.28	0.0050	O/N	
11	3	2.10	0.0035	O/N	0.6
	1	2.22	0.0035	O/N	
	2	2.25	0.0035	O/N	
12	1	1.97	0.0040	O	0.4
	1	2.05	0.0040	N	
	2	2.23	0.0045	Cl	
13	2	1.96	0.0030	O/N	0.9
	3	2.06	0.0030	O/N	

XANES комплексу **7** (рис. 3.8.) містить малоінтенсивний передкрайовий пік **A** при 8333.0 еВ. Його незначна інтенсивність вказує на високосиметричне октаедричне оточення поглинаючого іону нікелю, що також узгоджується з наявністю одного вузького максимуму на першій похідній краю поглинання комплексу **7**.



а

б

Рис. 3.8. (а) – Нормований XANES, на вставці перша похідна краю, (б) – МФТ EXAFS NiK-краю поглинання комплексу **7** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

МФТ EXAFS NiK-краю поглинання комплексу **7** (рис. 3.8) має основний максимум при $r = 1.59 \text{ \AA}$ і пік меншої амплітуди при $r = 2.20 \text{ \AA}$. Перший пік МФТ апроксимується двома КС. З огляду на однакову відмінність в амплітудах розсіювання нітрогену і кисню, їх вклади практично неможливо розділити. Найкраща підгонка отримана для моделі, коли найближча КС містить по три атоми нітрогену і/або кисню з середніми значеннями $\text{Ni} \cdots \text{N/O} \text{ } R = 2.03 \text{ і } 2.07 \text{ \AA}$, відповідно (табл. 3.4). Таким чином, для комплексу **7** підтверджується висновок, зроблений з аналізу XANES, про високосиметричне октаедричне оточення іону нікелю в цій сполуці.

Нормований спектр XANES CuK-краю комплексу **9** і його перша похідна наведені на рис. 3.9. (а, б). Він має ряд особливостей, які явно проявляються на кривій першої похідної краю поглинання. У XANES відсутня передкрайова структура, а перша похідна краю має ряд максимумів, що характерно для квадратного оточення поглинаючого іону Cu^{2+} .

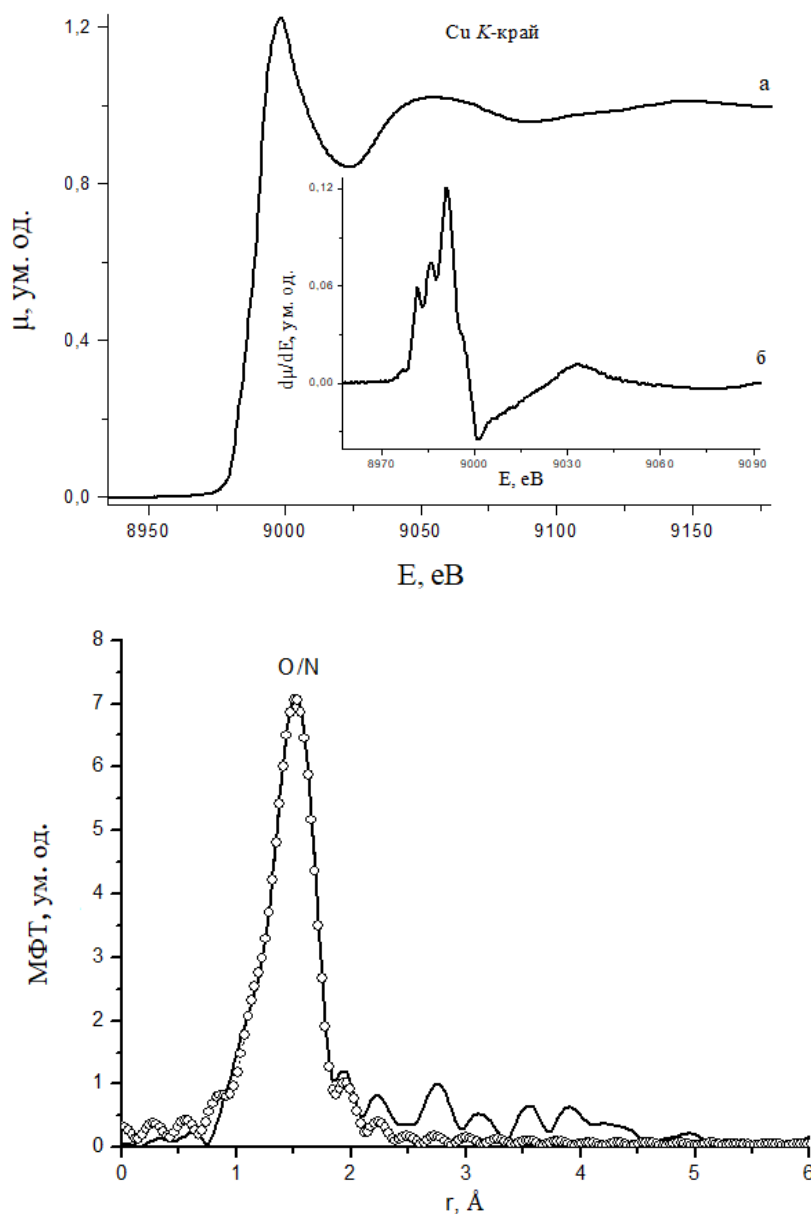


Рис. 3.9. XANES Cu K-краю (а), відповідна перша похідна краю (б) і МФТ EXAFS рентгенівського спектру поглинання комплексу **9** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

МФТ EXAFS CuK-краю комплексу **9** (рис. 3.9.) має основний пік при $r = 1.50 \text{ Å}$, відповідний прояву першої найближчої КС і кілька максимумів з низькою амплітудою, що відповідають далеким КС. В результаті двохсферної підгонки першого піку, побудована найкраща модель (з мінімально досягнутим значенням Q) локальної атомної будови **9**, якій відповідають наявність 4 атомів N/O в першій КС, розташованих на відстані $1.92 - 1.97 \text{ Å}$ (табл. 3.4). Іон Cu^{2+} знаходиться в плоскому квадратному оточенні, згідно з даними XANES.

Для перевірки можливості утворення димеризованих молекул EXAFS комплексу **9** був підданий вейвлет-перетворенню [136-138], яке дозволяє отримати не тільки псевдорадіальний розподіл атомів в r -просторі, а й демонструє амплітудне розсіювання фотоелектронів в k -просторі. Легкі атоми (кисень, нітроген, карбон) найбільш ефективно відображають фотоелектронні хвилі з малими значеннями хвильового вектору, а максимум амплітуди розсіювання більш важкими (купрум) атомами зміщений в область більш високоенергетичних фотоелектронів. Тому за картами при вейвлет-перетворенні можливий поділ розсіювання в залежності від виду атома [139].

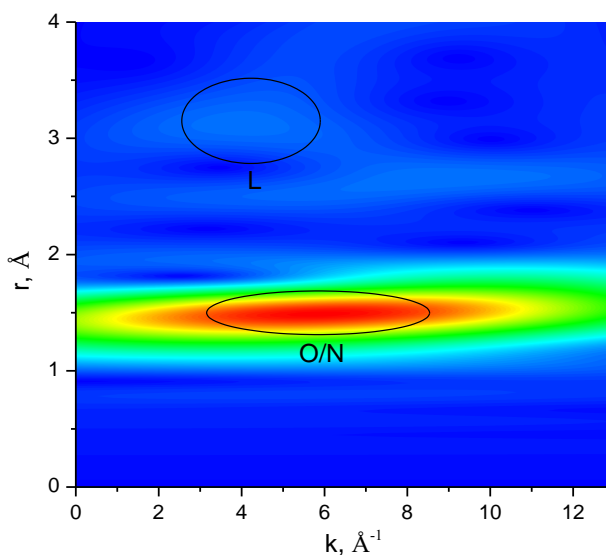


Рис. 3.10. Вейвлет-карта EXAFS комплексу **9**. Показані області розсіювання фотоелектронної хвилі атомами O/N і атомами L-ліганду

Як видно з вейвлет-карти для EXAFS комплексу **9** (рис. 3.10), основне розсіювання відбувається на найближчій КС з легких атомів N/O з максимумом близько 6 Å^{-1} . Для подальших КС максимумами амплітуди розсіювання також знаходяться при малих значеннях k , тобто вони походять від розсіювання фотоелектронної хвилі на легких атомах лігандного оточення (**L**). Відсутність максимумів розсіювання з великими значеннями k (атомів купруму) на вейвлет-карті вказує на мономерну будову **9**. Це корелює з його ефективним магнітним моментом, який при кімнатній температурі становить 1.87 М.Б. і практично не

змінюється при зниженні температури до 77.4 К (табл. 3.4), що є типовим для таких моноядерних комплексів Cu^{2+} [140].

Передкрайова структура XANES MnK-країв поглинання, їх перші похідні для комплексів **10** і **11** має значну інтенсивність, максимумами піків практично збігаються і мають близькі значення інтегральних інтенсивностей. Отримані дані дозволяють зробити якісний висновок про низькосиметричне оточення іона мангану в комплексі **10**. В XANES сполуки **11** (рис. 3.11) проявляється передкрайовий пік **A** значної амплітуди, а перша похідна краю розщеплюється, вказуючи на більш значне викривлення оточення іону мангану в цій сполуці.

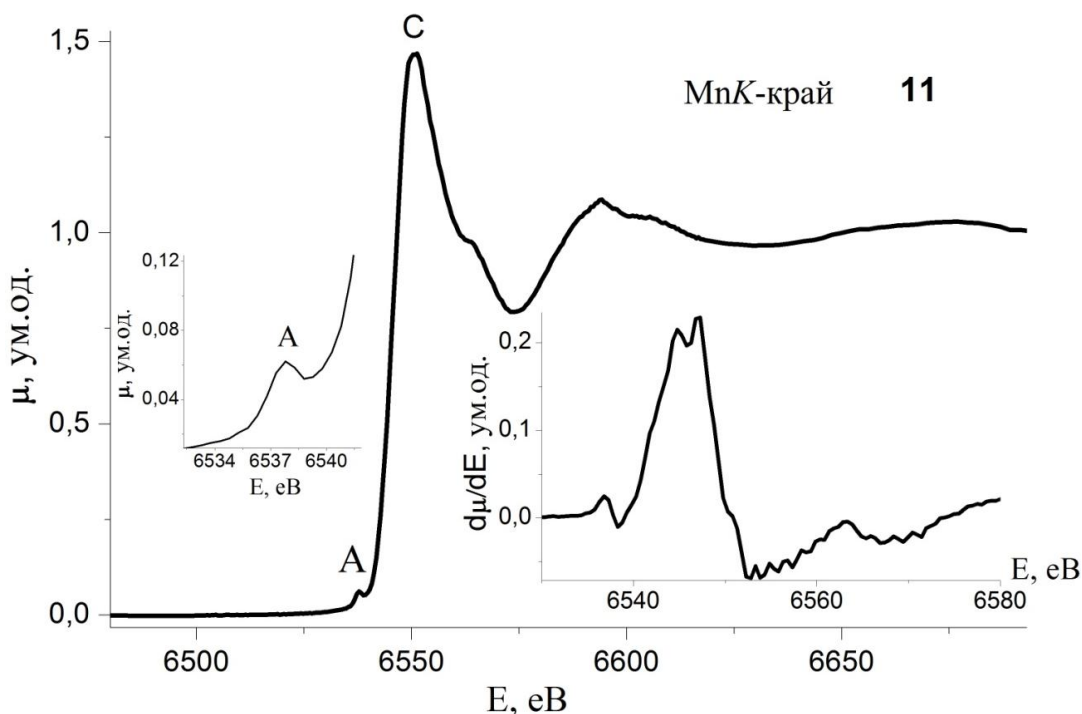


Рис. 3.11. XANES MnK-краю поглинання для комплексу **11**, на вставках показані передкрайова область і перші похідні країв

Кількісні характеристики локального атомного оточення іону Mn^{2+} в комплексах **10**, **11** отримані з аналізу EXAFS MnK-краю рентгенівських спектрів поглинання цих сполук (рис. 3.12). На ньому видно, що обидва МФТ EXAFS складаються з основного піку при різних відстанях $r = 1.76 \text{ \AA}$ для **10** і $r = 1.67 \text{ \AA}$ для **11**.

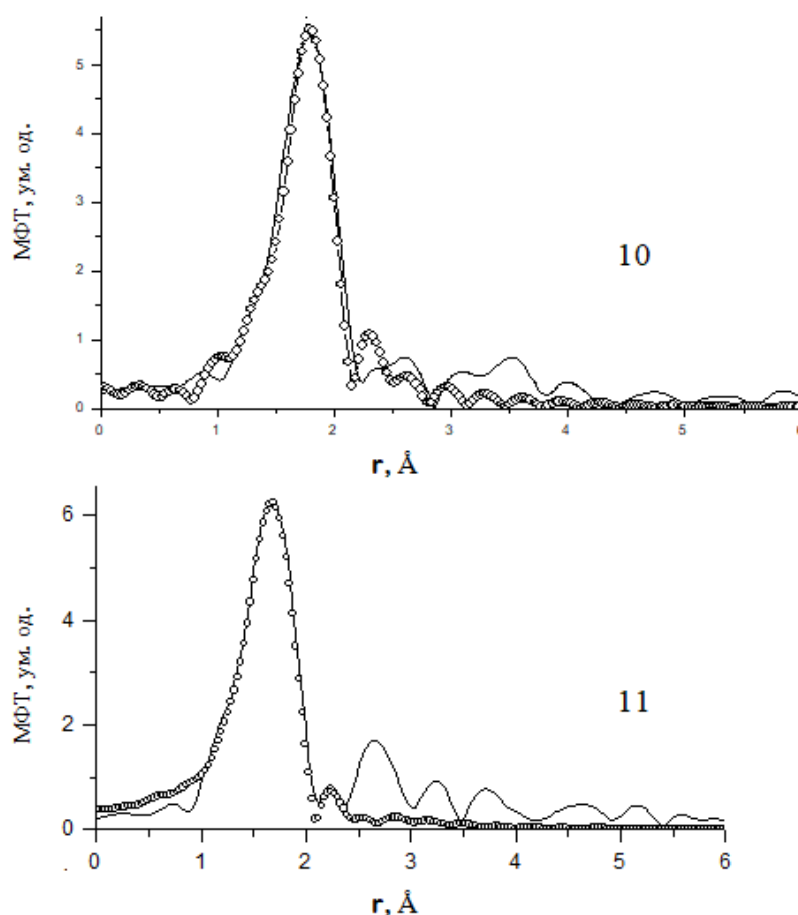


Рис. 3.12. МФТ EXAFS MnK-краю поглинання комплексів **10** і **11** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

Відповідно до передбачуваної будови комплексів **10**, **11**, з урахуванням можливої координації лігандів, обрано ряд моделей комплексів мангану з Кембриджської бази структурних даних (КБСД), які були використані для розрахунку теоретичних EXAFS MnK-країв.

Результати розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексах **10**, **11** при виборі відповідних структурних моделей аналогічної атомної будови координаційного вузла наведено в табл. 3.4. Для комплексу **10** найкраща модель (з мінімальним значенням функції якості підгонки Q – сильно викривлений октаедр з середніми відстанями $\text{Mn} \cdots \text{O/N} = 2.23$ і 2.28 Å. Фактично дисперсія цих відстаней може бути значно більше, на що вказує високе значення фактору Дебая-Уоллера, що характеризує викривлення октаедричного оточення, зазначеного при аналізі XANES цієї сполуки. Для комплексу **11** побудовано декілька моделей, що включають як гекса-, так і пентакоординовані іони Mn^{2+} .

Тільки вимір магнітної сприйнятливості (табл. 3.4) дозволив зупинитися на скошеній октаедричній будові координаційного вузла в **11**.

XANES ZnK-краю (рис. 3.13а) комплексів **12**, **13** є малоінформативними, вони практично не містять передкрайової структури **A**, що є характерним для елементів із заповненою *d*-оболонкою. Перші похідні країв мають розширені поодинокі максимуми. Більш точна картина локальної атомної будови координаційних вузлів комплексів **12**, **13** встановлено з аналізу EXAFS ZnK-країв рентгенівських спектрів поглинання. МФТ комплексів цинку є істотно різними. Основний пік для комплексу **12** ($r = 1.78 \text{ \AA}$) (рис. 3.13б) відповідає прояву КС з двох атомів хлору, а плече на ньому відповідає КС, що складається з атомів кисню, нітрогену (табл. 3.4). Для комплексу **13** були випробувані кілька моделей для першої КС. Виявлено, що оптимальною для локальної будови координаційного поліедру в цій сполуці є модель КС, яка складається з п'яти атомів кисню та нітрогену.

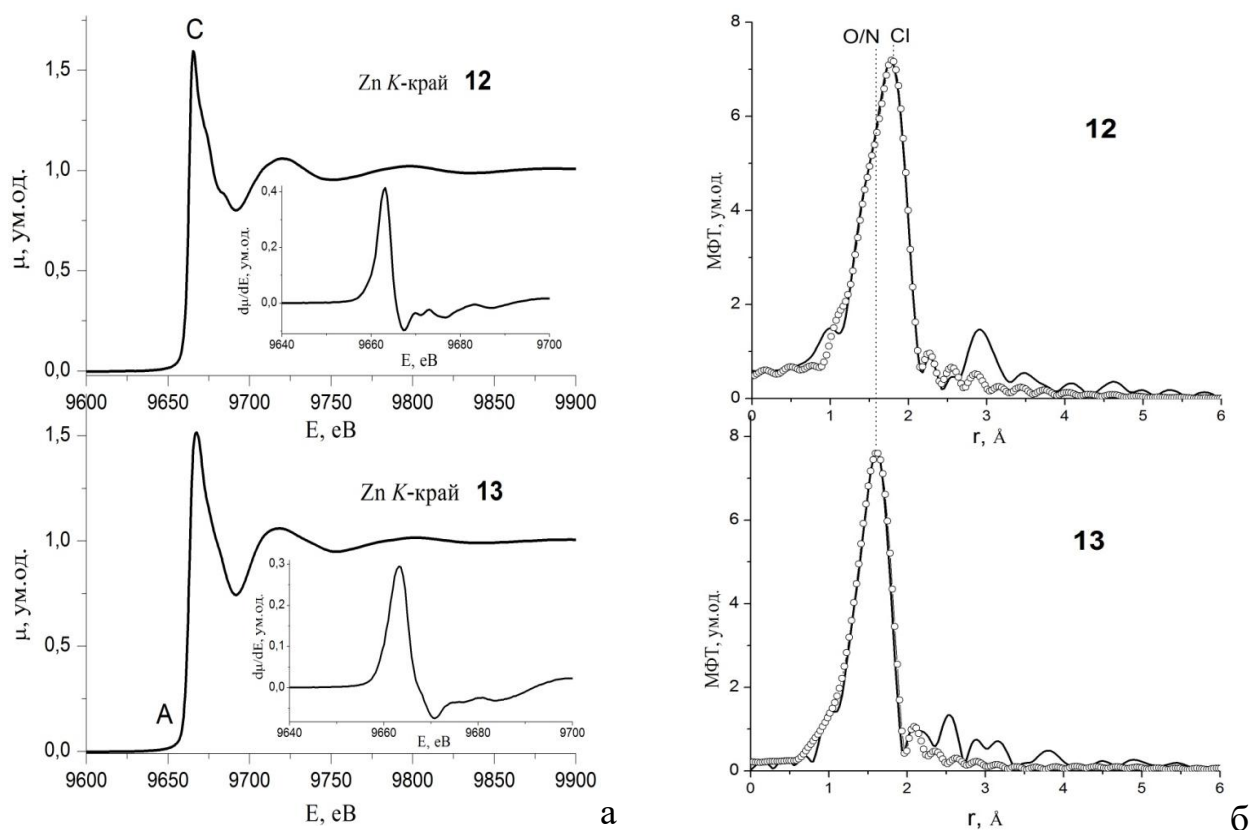
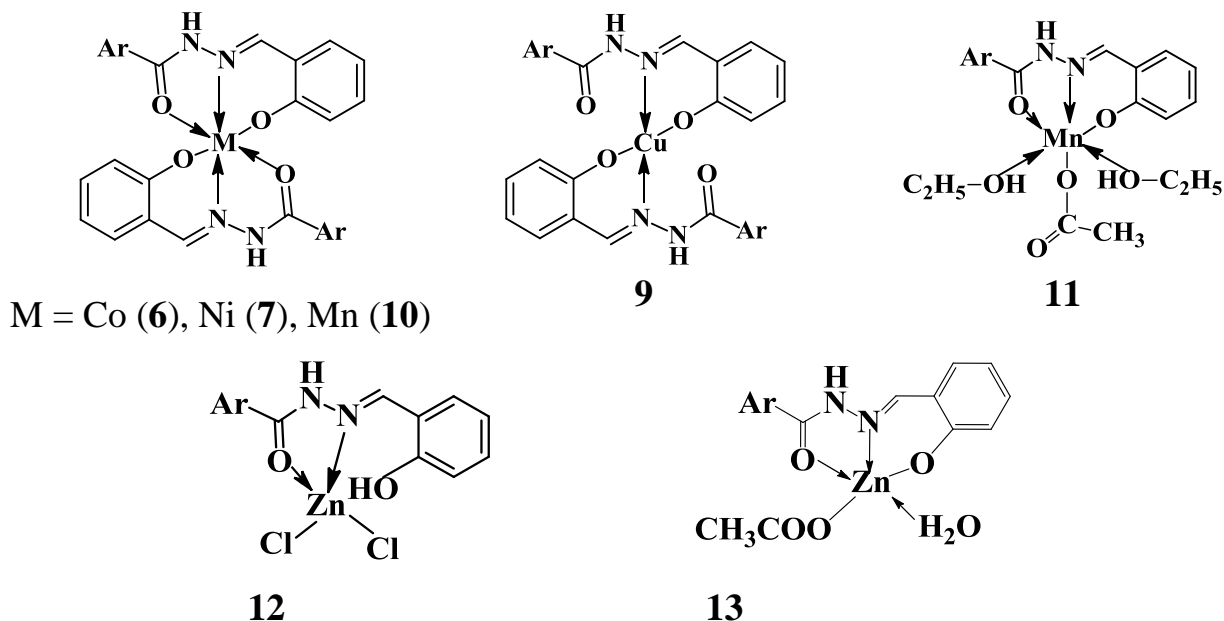


Рис. 3.13. (а) – Нормовані XANES, на вставці перші похідні країв, (б) - МФТ EXAFS ZnK-країв поглинання комплексів **12** і **13**

На підставі сукупності даних, одержаних незалежними фізико-хімічними методами для комплексів **6**, **7**, **9-13** запропоновано наступні схеми будови:



Для повної характеристики будови комплексу **8** проведено дослідження методом ЕПР-спектроскопії. Особливістю його спектру ЕПР в полікристалічному стані (рис. 3.14) є поява «забороненого» переходу в половинному магнітному полі, що відповідає $\Delta m_s = \pm 2$. Такі переходи характерні для парамагнітних систем зі спіном $S \geq 1$, типу обмінно-зв'язаного димеру.

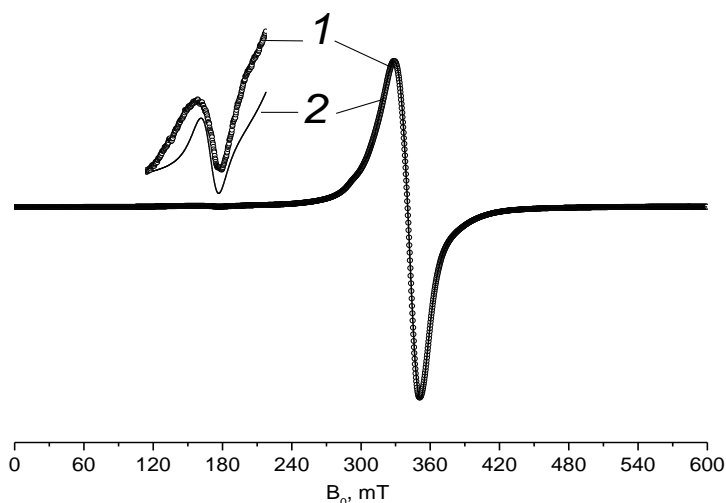


Рис. 3.14. Спектр ЕПР полікристалічного зразка **8**. $T = 293$ К. 1 – експеримент (круги), 2 – теорія (суцільна лінія)

Цей спектр описується сумою димерного комплексу з повним спіном $S = 1$ (рівняння 5) і мономерного з повним спіном $S = 1/2$ (рівняння 1):

$$\hat{H}_1 = \beta(g_x S_x H_x + g_y S_y H_y + g_z S_z H_z) + D(S_z^2 - S(S+1)/3) + E(S_x^2 - S_y^2), \quad (5)$$

де S_x, S_y, S_z – проекція повного спіну на вісі x, y, z відповідно; D, E – компоненти тензору тонкої взаємодії, g_x, g_y, g_z – компоненти g -тензору; H – прикладене магнітне поле.

На рис. 3.15. представлено спектр ЕПР **8** в розчині ДМФА. Він складається з чотирьох ліній надтонкої структури від магнітної взаємодії спіну неспареного електрону з ядерним спіном атому купруму $I = 3/2$.

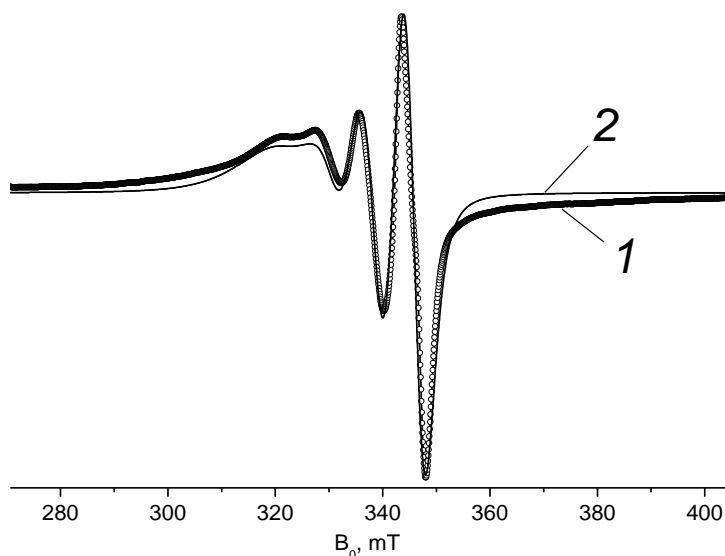


Рис. 3.15. Спектр ЕПР зразка **8** в ДМФА. $T = 293$ К. 1 – експеримент (круги), 2 – теорія (суцільна лінія)

Спектр описується ромбічно-викривленим спіновим гамільтоніаном (СГ) спіну $S = 1/2$. СГ включає в себе зємановську і надтонку взаємодії:

$$\hat{H} = g_z \beta H_z S_z + g_x \beta H_x S_x + g_y \beta H_y S_y + A I_z S_z + B I_x S_x + C I_y S_y, \quad (6)$$

де g_z, g_x, g_y – z, x, y – компоненти g -тензору мономера, A, B, C – z, x, y – компоненти НТС – тензору, S_z, S_x, S_y – проекції оператора спіну мономера на координатні вісі, I_z, I_x, I_y – проекції оператора ядерного спіну центрального атому мономера на координатні вісі, $I = 3/2$.

Параметри комплексів знайдено методом найкращого наближення між експериментальним і теоретичним спектрами шляхом мінімізації функціоналу помилки (рівняння 3). Теоретичні спектри побудовано способом, описаним в роботі [129]. В якості функції форми лінії використано суму функцій Лорентца і Гаусса [130]. Відповідно до теорії релаксації [131] ширину ліній задано виразом (4). Параметри СГ представлені в табл. 3.5, 3.6.

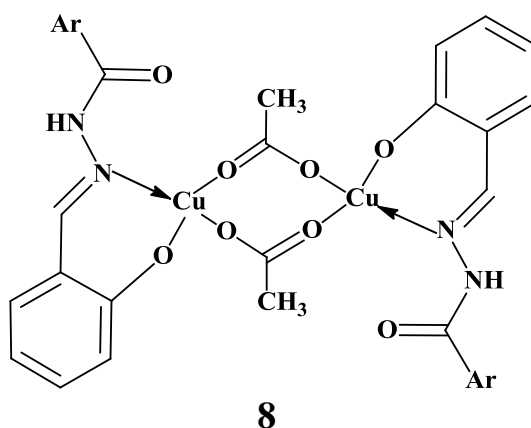
Таблиця 3.5. Параметри СГ «димерного» спектру сполуки **8**

Спин	C	D, cm^{-1}	E, cm^{-1}	g_x	g_y	g_z
1/2	51%			2.040	2.042	2.182
1	49%	0.0247	0.0048	2.068	2.016	2.166

Таблиця 3.6. Параметри СГ ізотропного спектру ЕПР **8**

g_z	g_x	g_y	$A(\text{cm}^{-1})$	$B(\text{cm}^{-1})$	$C(\text{cm}^{-1})$
2.114	2.104	2.117	0.00762	0.00689	0.00812

Спираючись на результати елементного аналізу, термогравіметрії, ІЧ та ЕПР спектроскопій для комплексу **8** запропоновано наступну схему будови:



3.3. Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та ізатину [141-143]

Хімічною самозбіркою компонентів систем $M(\text{CH}_3\text{COO})_2 - \text{Hydr} - \text{HIZ}$ ($M = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Mn}, \text{Zn}$) в ізопропанол-етанольному середовищі синтезовано комплекси, яким за результатами елементного аналізу і вимірювання електропровідності, відповідають молекулярні формули: $[\text{Co}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**14**), $[\text{Ni}(\text{HydrHIZ})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**15**), $[\text{Cu}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**16**), $[\text{Mn}(\text{HydrHIZ})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**17**), $[\text{Zn}(\text{HydrHIZ})_2]$ (**18**) (табл. 3.7).

За значеннями ефективних магнітних моментів (табл. 3.7) в сполуках відбувається просторова організація донорних атомів ліганду, яка відповідає формуванню октаедричних поліедрів (**14-17**) в залежності від комплексоутворювача.

Таблиця 3.7

Результати елементного аналізу та деякі характеристики комплексів 14 – 18

Формула	Склад (знайдено/обчислено), %					Мол. електро- пров., $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	$\mu_{\text{эф.}}$, М.Б. ($T = 293 \text{ K}$)
	C	H	Br	N	M^{2+}		
$[\text{Co}(\text{HydrHIZ})_2]$ (14)	<u>54.84</u> 55.10	<u>3.00</u> 3.12	<u>14.26</u> 14.69	<u>12.52</u> 12.86	<u>5.08</u> 5.42	10.8	5.16
$[\text{Ni}(\text{HydrHIZ})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15)	<u>54.90</u> 55.10	<u>3.16</u> 3.38	<u>14.02</u> 14.22	<u>12.16</u> 12.44	<u>5.00</u> 5.24	6.2	3.04
$[\text{Cu}(\text{HydrHIZ})_2]$ (16)	<u>54.49</u> 54.87	<u>3.06</u> 3.11	<u>14.19</u> 14.63	<u>12.70</u> 12.80	<u>5.74</u> 5.81	11.6	1.92
$[\text{Mn}(\text{HydrHIZ})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (17)	<u>53.28</u> 53.52	<u>3.08</u> 3.39	<u>14.03</u> 14.27	<u>12.31</u> 12.49	<u>5.07</u> 4.91	8.4	6.00
$[\text{Zn}(\text{HydrHIZ})_2]$ (18)	<u>54.44</u> 54.79	<u>3.00</u> 3.11	<u>14.32</u> 14.61	<u>12.28</u> 12.79	<u>5.81</u> 5.94	8.1	

В умовах мас-спектрометрії з бомбардуванням швидкими атомами досліджені комплекси відносяться до малолетких, про що свідчить низька інтенсивність комплексних і осколкових іонів на тлі інтенсивних піків матриці. В спектрі сполук спостерігаються піки молекулярних іонів складу $[2L + M]^+$, де L – HydrHlz, а M – Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Масові числа m/z і відносні інтенсивності I(%) піків комплексних і основних осколкових іонів (нормування інтенсивності по м-нітробензиловому спирту)

Формула	$[2L+M]^+$	$[L+H]^+$	$[L+M+H]^+$	$[C_{15}H_{10}BrN_2O+H]^+$	$[C_{15}H_{10}BrNO+H]^+$
$[Co(HydrHlz)_2]$ (14)	1089 (7.5)	516 (70.4)	575 (14.9)	315 (8.2)	299 (99.8)
$[Ni(HydrHlz)_2] \cdot 2H_2O$ (15)	1088 (8.0)	516 (20.8)	575 (10.7)	315 (28.0)	299 (58.7)
$[Cu(HydrHlz)_2]$ (16)	1094 (5.1)	516 (77.0)	580 (13.4)	315 (22.0)	299 (96.2)
$[Mn(HydrHlz)_2] \cdot 2H_2O$ (17)	1085 (10.5)	516 (88.2)	571 (24.6)	315 (19.8)	301 (98.0)
$[Zn(HydrHlz)_2]$ (18)	1094 (5.3)	516 (16.8)	580 (19.9)	315 (10.0)	301 (44.0)

Термічне розкладання комплексів **14-18** відбувається в цілому однотипно, різниця полягає в тому, що **15** і **17** – гідрати, а **14, 16, 18** не містять молекул розчинника. Так, перший низькотемпературний ендоефект для **15, 17** супроводжується втратою маси в інтервалі температур 80-140 °C (100↓), що відповідає втраті двох молекул води, а для **14, 16, 18** відсутні низькотемпературні ефекти, що корелює з даними елементного аналізу (відсутність молекул розчинника і оцтових іонів). Далі на термогравіграмах сполук **14-18** при 310 °C (**14**) (Рис. 3. 16), 330 °C (**15**), 280 °C (**16**), 340 °C (**17**) (рис. 3. 17),

320 °C (**18**) спостерігається ендоефект, що супроводжується значною втратою маси. Подальший нагрів зразків **14-18** призводить до глибокої окиснювальної термодеструкції органічної частини молекул, на що вказує ряд високотемпературних екзоефектів. Кінцевий продукт терморозпаду **14-18** – оксид відповідного металу, що узгоджується з убутком маси на кривій термогравиметрії.

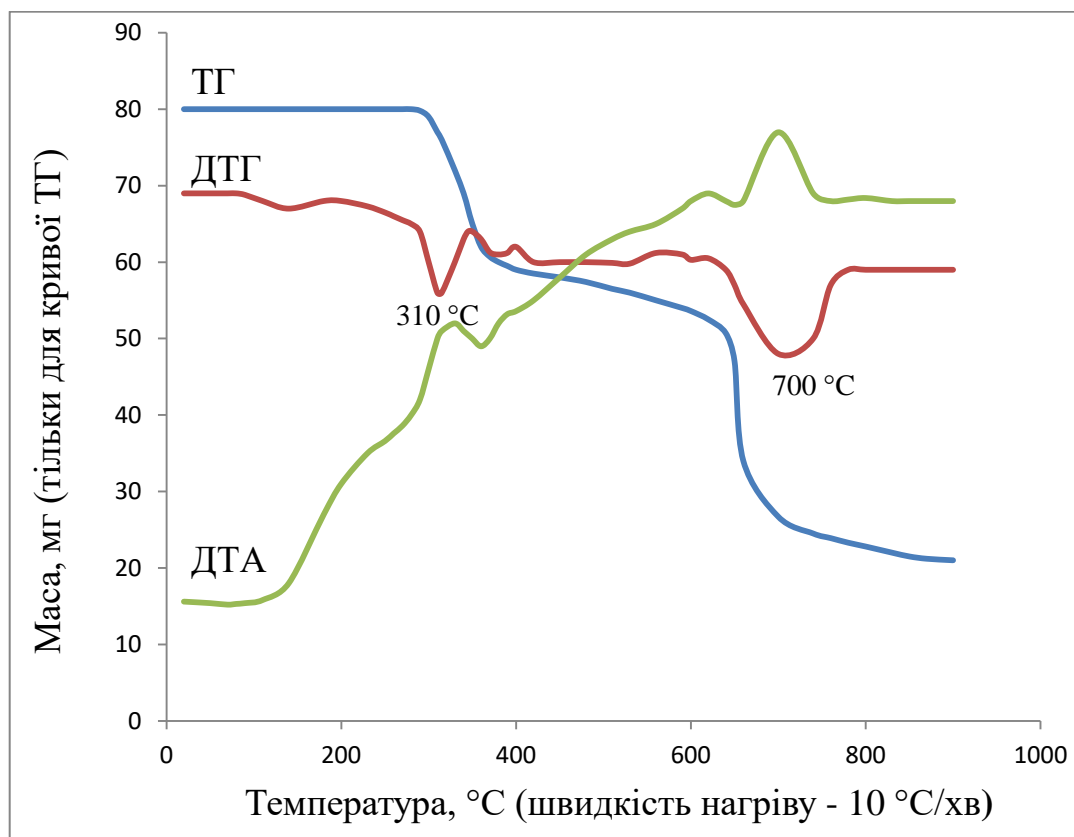


Рис. 3.16. Термогравіграма комплексу **14** – $[\text{Co}(\text{HydrHIz})_2]$

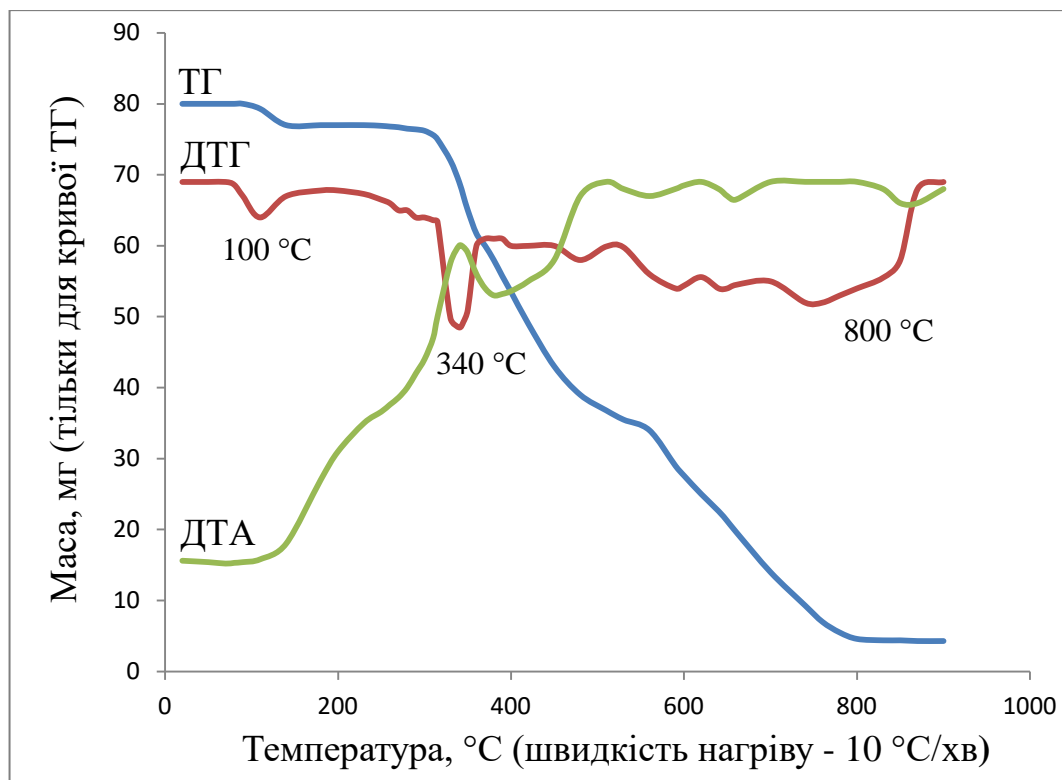


Рис. 3.17. Термогравіграма комплексу **17** – $[\text{Mn}(\text{HydrHIz})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Спосіб координації ліганду в комплексах визначали методом ІЧ спектроскопії порівнянням основних смуг поглинання в ІЧ спектрах вихідних Hydr, HIz і комплексів **14-18**. Так, в ІЧ спектрі ізатину спостерігається інтенсивна смуга $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1728 \text{ cm}^{-1}$ з плечем 1748 cm^{-1} , що відповідає наявності в його молекулі двох карбонільних ($\text{C}=\text{O}$) груп. В порівнянні з ним в ІЧ спектрах розглядаємих комплексів, замість цієї смуги з'являється одна інтенсивна зміщена в низькочастотну область смуга: $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1682 \text{ cm}^{-1}$ (**14, 17**), 1678 cm^{-1} (**15**), 1681 cm^{-1} (**16**), 1683 cm^{-1} (**18**) [125]. Останнє можна розцінити як наслідок конденсації однієї із вказаних ($\text{C}=\text{O}$) груп з аміногрупою, що підтверджує поява нової смуги $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1613 \text{ cm}^{-1}$ (**14**), 1615 cm^{-1} (**15**), 1611 cm^{-1} (**16**), 1612 cm^{-1} (**17**), 1615 cm^{-1} (**18**), яка залучається у координацію з іоном металу. З цим корелює поява нової смуги $\nu(\text{M}-\text{N}) = 460 \text{ cm}^{-1}$ (**14**), 470 cm^{-1} (**15-17**), 450 cm^{-1} (**18**). Також з'являються нові смуги $\nu(\text{C}-\text{O}) = 1186 \text{ cm}^{-1}$ (**14, 17, 18**) 1187 cm^{-1} (**15**), 1188 cm^{-1} (**16**) та $\nu(\text{M}-\text{O}) = 549 \text{ cm}^{-1}$ (**14**), 550 cm^{-1} (**15, 17**), 551 cm^{-1} (**16**), 553 cm^{-1} (**18**) (рис. 3.18). Таким чином, порівняльний аналіз ІЧ спектрів показав,

що лігандом в комплексах **14-18** є продукт конденсації гідазепаму з ізатином, що утворився в результаті темплатного синтезу на матриці відповідних іонів металів.

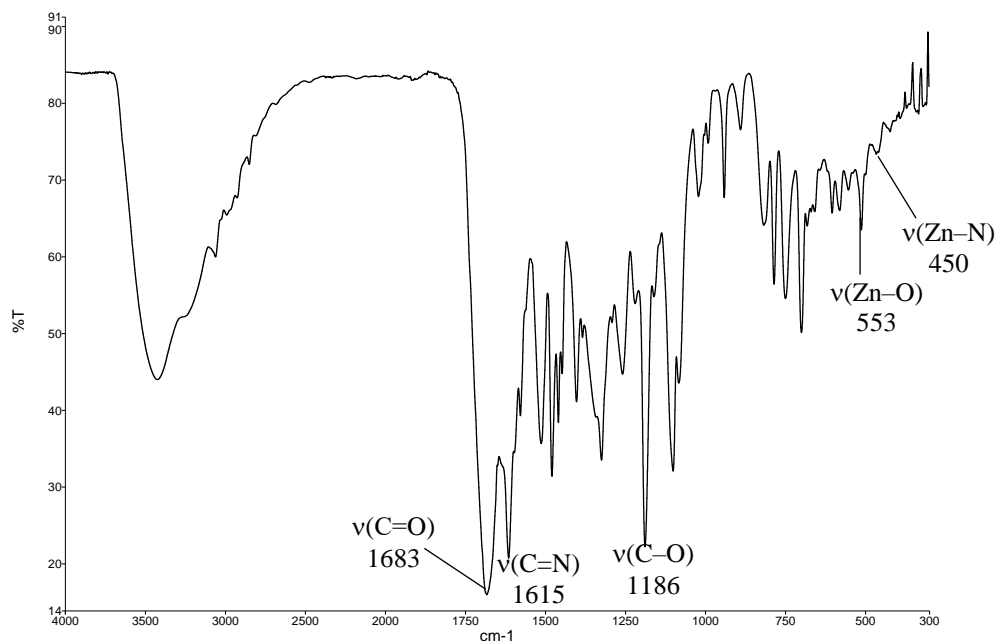


Рис. 3.18. ІЧ спектр комплексу **18** – $[\text{Zn}(\text{HydrHlz})_2]$

Додаткову детальну інформацію про будову координаційних вузлів в комплексах **14-18** отримано при дослідженні їх методом рентгенівської спектроскопії поглинання (аналіз XANES і EXAFS).

Сpektри XANES Co-, Ni-, Cu-, Mn-, ZnK-країв поглинання для відповідних комплексів **14-18** є подібними і складаються з основного максимуму поглинання *C* і слабого передкрайового максимуму *A*. Вид Co-, Ni-, Cu-, Mn-, ZnK-країв поглинання, що характеризуються відсутністю структури і низькими інтенсивностями передкрайових піків, а також формою їх перших похідних $d\mu/dE$ у вигляді вузьких одиночних максимумів вказують на симетричне оточення поглинаючих іонів металів в комплексах **14-18**, скоріше за все, викривлено-октаедричне (рис. 3.19).

Більш повну картину локальної атомної будови координаційних вузлів комплексів **14-18** встановлено з аналізу спектрів EXAFS відповідних *K*-країв рентгенівських спектрів поглинання. МФТ комплексів Co, Ni, Mn (**14**, **15**, **17**) містять основний пік при $r = 1.60\text{-}1.65 \text{ \AA}$, комплекс Cu (**16**) – при $r = 1.51 \text{ \AA}$,

комплекс Zn (**18**) – при $r = 1.54 \text{ \AA}$, обумовлений розсіюванням фотоелектронної хвилі на найближчій КС (рис. 3.19, 3.20, 3.21).

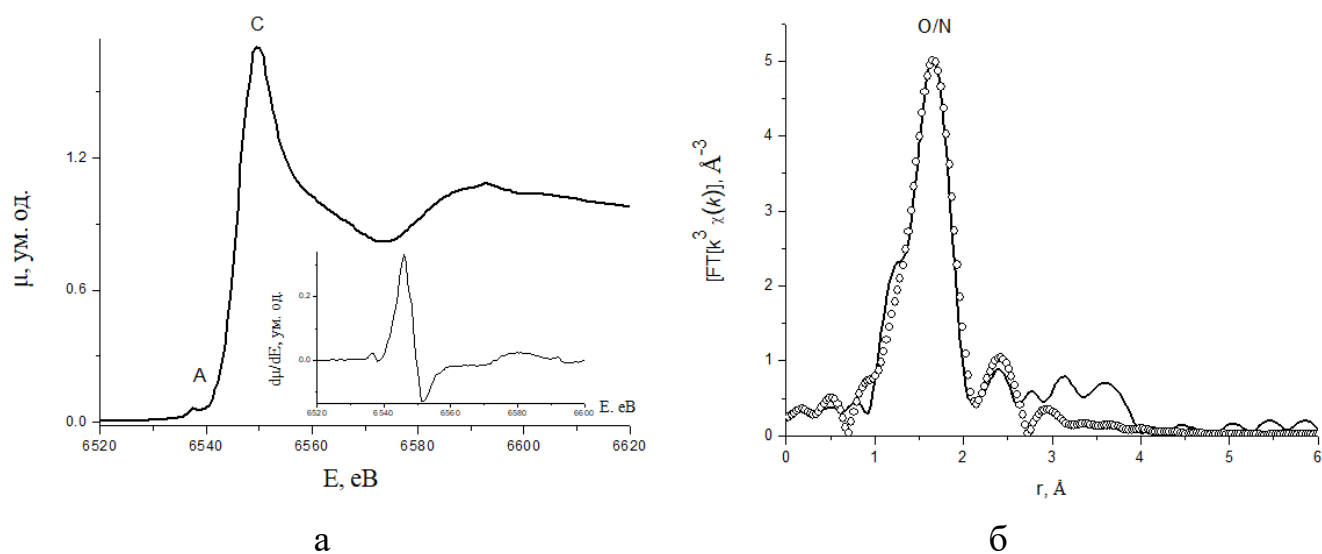


Рис. 3.19. Нормовані XANES MnK-краю поглинання (а), перші похідні $d\mu/dE$ на вставках, і МФТ EXAFS (б) для комплексу **17** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

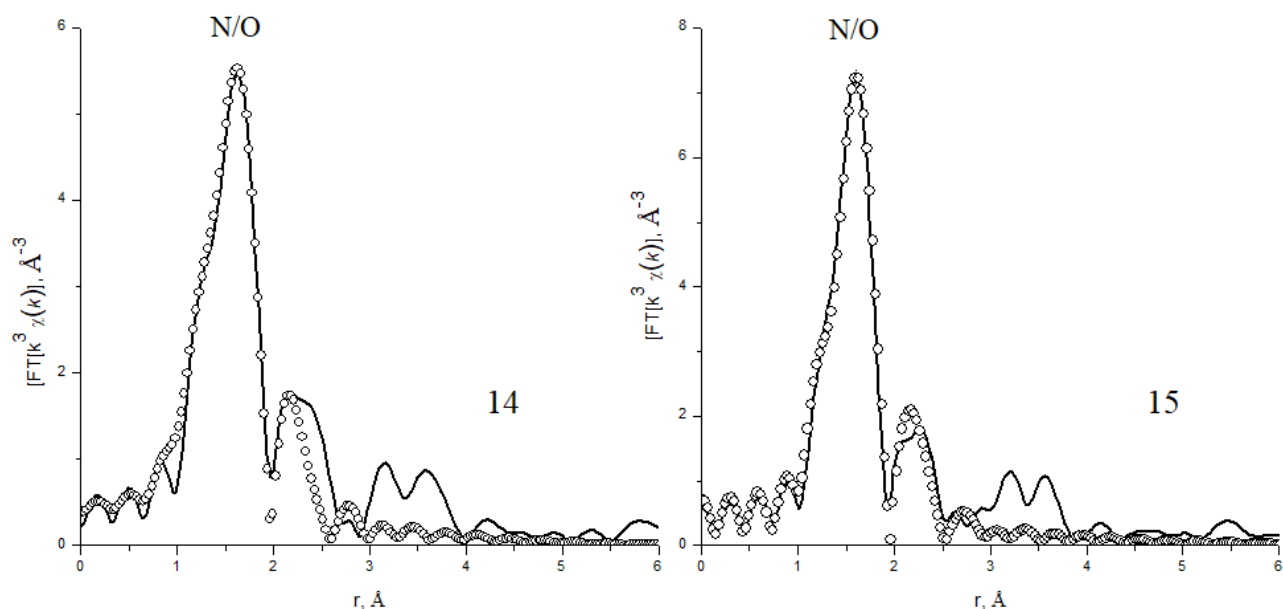


Рис. 3.20. МФТ EXAFS Co- і NiK-країв поглинання комплексів **14**, **15**, відповідно (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

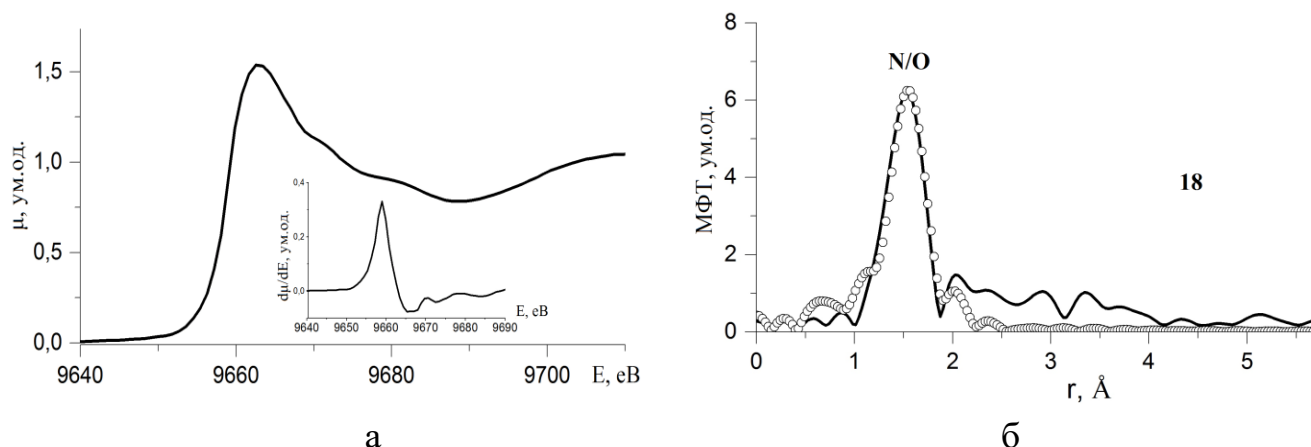


Рис. 3.21. Нормовані XANES ZnK-краю поглинання (а), перші похідні $d\mu/dE$ на вставках, МФТ EXAFS (б) для комплексу **18** (суцільна лінія – експеримент, круги – результати розрахунків)

Кращу апроксимацію теоретичних EXAFS спектрів до експериментальних для **14-18** була отримана для моделі з октаедричним оточенням відповідного іону металу з 6 атомів оксигену/нітрогену (для **14, 15, 17**), 4 атомів оксигену/нітрогену і 2 аксіальних атомів оксигену (для **16, 18**), значення середніх відстаней для яких наведено в табл. 3.9.

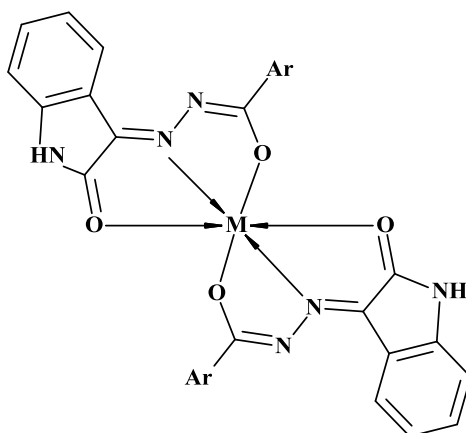
Таблиця 3.9

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

Комплекс	N	R, Å	$\sigma^2, \text{Å}^2$	КС	Q*, %
14	2	1.95	0.0045	O/N	1.0
	4	2.08	0.0045	O/N	
15	2	1.97	0.0040	O/N	1.2
	4	2.07	0.0040	O/N	
16	2	1.92	0.0040	O/N	1.7
	2	2.00	0.0040	O/N	
	2	2.42	0.0040	O	
17	2	2.10	0.0040	O/N	2.0
	2	2.20	0.0040	O/N	
	2	2.27	0.0040	O/N	
18	2	1.98	0.0035	O/N	1.5
	2	2.03	0.0035	O/N	
	2	2.36	0.0035	O	

* $\Delta r = 1.0 - 2.0 \text{ Å}$

На підставі сукупності даних, одержаних незалежними фізико-хімічними методами для комплексів **14-18**, запропоновано наступні схеми будови:



M = Co (**14**), Ni (**15**), Cu (**16**), Mn (**17**), Zn (**18**)

Для комплексів **16** і **17** інформацію про будову координаційного поліедру підтверджено даними ЕПР-спектроскопії. Спектр ЕПР сполуки **16** в полікристалічному стані (рис. 3.22) описується сумою димерного СГ (5) для $S = 1$ (розраховані параметри: $C_I = 13\%$; $g_z = 2.24$, $g_x = 2.10$, $g_y = 2.10$, $D = 0.154 \text{ cm}^{-1}$, $E = 0.009 \text{ cm}^{-1}$) та мономерного СГ (1) для $S = \frac{1}{2}$ (розраховані параметри: $C_{1/2} = 87\%$; $g_z = 2.24$, $g_x = 2.06$, $g_y = 2.07$).

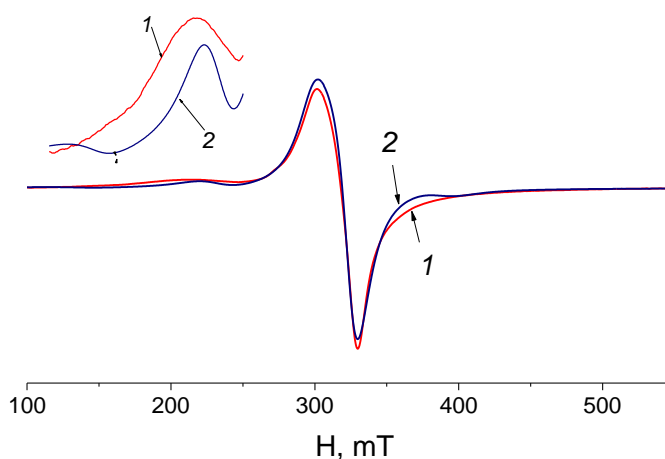


Рис. 3.22. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **16**. $T = 293 \text{ K}$.

1 – експеримент, 2 – теорія

Спектр комплексу **17** (полікристали, $T = 293\text{ K}$) (рис. 3.23) описується СГ (5) для $S = 5/2$.

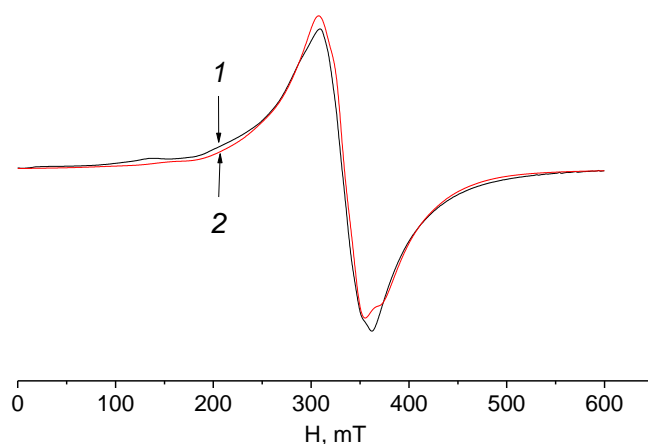


Рис. 3.23. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **17**. $T = 293\text{ K}$.
1 – експеримент, 2 – теорія. $g = 2.0$; $D = 0.0281\text{ cm}^{-1}$; $E = 0.0047\text{ cm}^{-1}$

Спектр комплексу **17** в етанолі при $T = 293\text{ K}$ описується ізотропним СГ, який включає в себе зємановську та надтонку взаємодії:

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

де g – компонента g -тензору, a – компонента НТС –тензору, $S=5/2$, $I=5/2$.

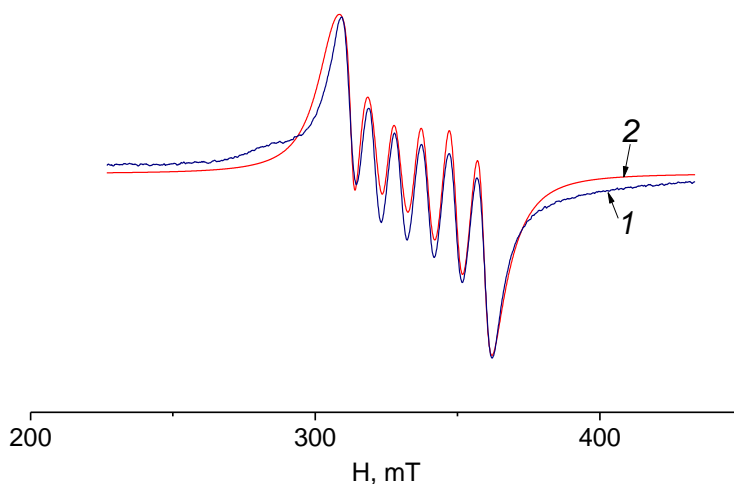


Рис. 3.24. Спектр ЕПР сполуки **17** в етанолі. $T = 293\text{ K}$.
1 – експеримент, 2 – теорія. $g = 1.99$; $a = 8.062 \cdot 10^{-3}\text{ cm}^{-1}$

Параметри комплексів знаходили методом найкращого наближення між експериментальним і теоретичним спектрами шляхом мінімізації функціоналу

похибки (рівняння 3). Теоретичні спектри побудовано способом, описаним в роботі [129]. В якості функції форми лінії використано суму функцій Лоренца і Гаусса [130]. Відповідно до теорії релаксації [131] ширину ліній задано виразом (4).

3.4. Характеристика комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з продуктом конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду та піровиноградної кислоти [115-119, 121-124]

Підібрати умови отримання продукту конденсації Hydr з HPv їх безпосередньою взаємодією не вдалося, тому відповідні комплекси складу [Co(HydrHPv)Cl₂] \cdot 2H₂O (**19**), [Ni(HydrPv)₂] (**20**), [Cu(HydrHPv)(H₂O)Cl₂] (**21**), [Cu(HydrPv)₂] (**22**), [Mn(HydrHPv)₂Cl₂] (**23**), [Zn(HydrHPv)₂Cl₂] (**24**), (де HydrHPv продукт конденсації Hydr та HPv) було виділено самозбіркою з систем MCl₂ – Hydr – HPv – етанольно-ізопропанольне середовище (табл. 3.10).

Сполуки **19-24** є дрібнокристалічними, не розчинними в метанолі, етанолі, ізопропанолі, хлороформі, ацетонітрилі, розчинні в ДМСО, ДМФА.

За результатами вимірювання електропровідності ($1 \cdot 10^{-3}$ М) розчинів **19-24** в ДМСО (табл. 3.10), вони є неелектроліти [99].

Термічне розкладання **19, 21, 23, 24** відбувається ступінчасто. Комплекс **19** на відміну від останніх є кристалогідратом. Це підтверджується видаленням двох кристалізаційних молекул води і супроводжується низькотемпературним ендоефектом ($T = 85$ °C). Наявність в молекулі **21** однієї координованої молекули води встановлено термогравіметрично на підставі відповідної втрати маси зразка при $T = 115$ °C.

В результаті подальшого терморозпаду **19, 21, 23, 24** (рис. 3.25 для останнього) відбувається елімінація до газової фази двох молекул HCl, яка супроводжується ендоефектом в інтервалі температур 130-350 °C. Потім спостерігається ряд високотемпературних екзоефектів (350-550 °C), пов'язаних з

Таблиця 3.10

Результати елементного аналізу та деякі характеристики комплексів 19 – 24

Комплекс	Формула	Вміст (знайдено/розраховано), %						Молярна електро- провідність, $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$	Ефективний магнітний момент, М.Б. ($T = 293 \text{ K}$)
		C	H	Br	Cl	N	M^{2+}		
19	$[\text{Co}(\text{HydrHPv})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\frac{38.19}{38.52}$	$\frac{3.19}{3.37}$	$\frac{12.66}{12.84}$	$\frac{11.29}{11.40}$	$\frac{8.71}{8.99}$	$\frac{9.19}{9.47}$	13.0	4.20
20	$[\text{Ni}(\text{HydrPv})_2]$	$\frac{49.28}{49.43}$	$\frac{3.18}{3.30}$	$\frac{16.64}{16.48}$	–	$\frac{11.62}{11.53}$	$\frac{5.96}{6.08}$	24.8	3.26
21	$[\text{Cu}(\text{HydrHPv})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$	$\frac{38.84}{39.38}$	$\frac{3.01}{3.12}$	$\frac{13.01}{13.11}$	$\frac{11.47}{11.64}$	$\frac{9.00}{9.19}$	$\frac{10.13}{10.42}$	20.6	1.81
22	$[\text{Cu}(\text{HydrPv})_2]$	$\frac{48.92}{49.21}$	$\frac{3.12}{3.28}$	$\frac{16.12}{16.40}$	–	$\frac{11.59}{11.48}$	$\frac{6.70}{6.51}$	28.0	1.96
23	$[\text{Mn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$	$\frac{45.81}{46.15}$	$\frac{3.21}{3.27}$	$\frac{15.27}{15.38}$	$\frac{6.63}{6.83}$	$\frac{10.89}{10.77}$	$\frac{5.00}{5.29}$	16.1	5.94
24	$[\text{Zn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$	$\frac{45.32}{45.71}$	$\frac{3.12}{3.24}$	$\frac{15.03}{15.24}$	$\frac{6.51}{6.76}$	$\frac{10.27}{10.67}$	$\frac{5.98}{6.19}$	10.4	–

окислювальною термодеструкцією органічної частини молекули. На відміну від них на термогравіграмах **20** і **22** не спостерігаються низькотемпературні ендоефекти, що знаходить підтвердження в даних хімічного аналізу (відсутність хлорид-іонів і молекул води). Їх плавлення з розкладанням спостерігається при 360 °C (**20**) і 380 °C (**22**). Кінцеві продукти терморозпаду – оксиди металів, що узгоджується зі зменшенням маси на кривій ТГ.

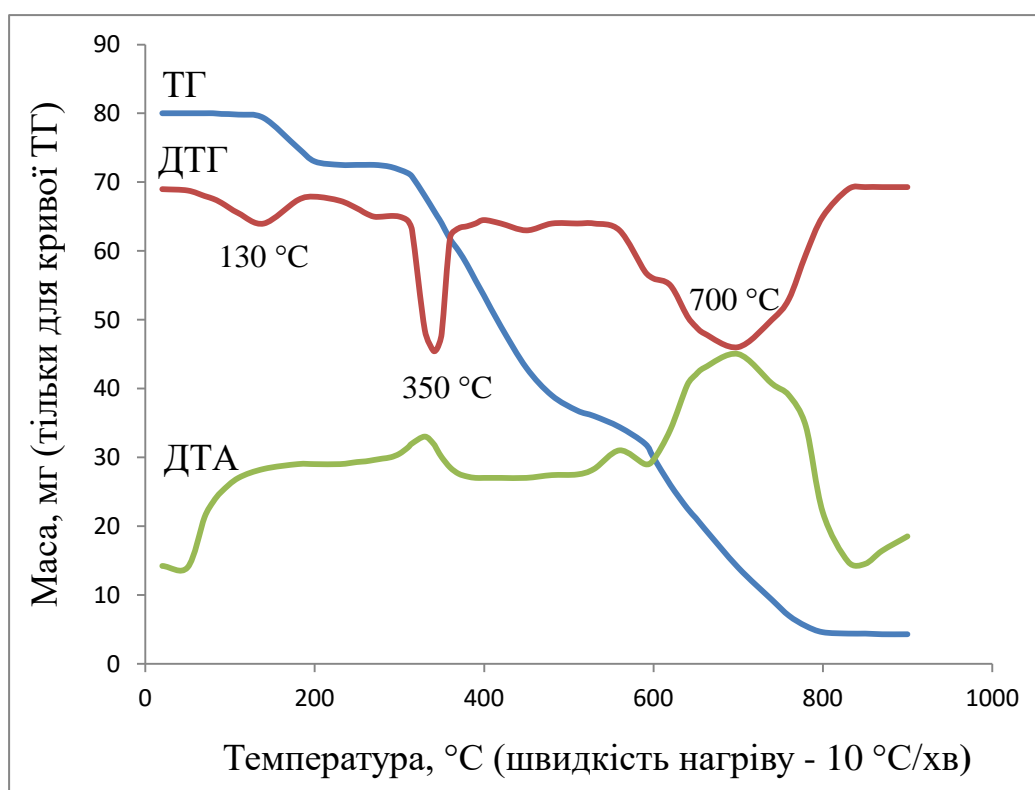


Рис. 3.25. Термогравіграма комплексу **24** – $[\text{Zn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$

В умовах мас-спектрометрії з бомбардуванням швидкими атомами комплекс **24** має невелику леткість, про що свідчить низька інтенсивність комплексних і уламкових іонів на фоні інтенсивних піків матриці. В процесі десорбції утворюються нестійкі комплексні іони, які розпадаються, так як мають надлишкову енергією в результаті іонізації. Основний напрямок розпаду комплексного іону пов'язаний з утворенням іону $[\text{L}+\text{Zn}]^+$ з m/z 520, а також уламкових іонів, характерних для фрагментації протонованих молекул гідазепаму (іони $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}+\text{H}]^+$ з m/z 315 і $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}+\text{H}]^+$ з m/z 301).

Спосіб координації ліганду в комплексах визначали методом ІЧ спектроскопії, порівнюючи характеристичні частоти смуг поглинання в ІЧ спектрах Hydr, HPv і комплексів **19-24**. Виявлено відсутність смуг, відповідальних за коливання аміногрупи і поява нової смуги $\nu(\text{C}=\text{N})$ – 1539 см^{-1} (**19**), 1540 см^{-1} (**20**), 1594 см^{-1} (**21**), 1610 см^{-1} (**22**), 1607 см^{-1} (**23**), 1558 см^{-1} (**24**). Останнє вказує на те, що ліганд в них є продуктом конденсації аміногрупи Hydr і карбонілу HPv, тобто гідразоном. У комплексах **19** (рис. 3. 26), **21**, **23**, **24** карбоксильна група HPv не бере участі в координації, так як в їх ІЧ спектрах наявна смуга $\nu(\text{C}=\text{O})_{(-\text{COOH})} = 1681\text{ см}^{-1}$ (**19**), 1693 см^{-1} (**21**), 1688 см^{-1} (**23**), 1690 см^{-1} (**24**). В ІЧ спектрах **20** і **22**, на відміну від **19**, **21**, **23**, **24** відсутня смуга, відповідальна за коливання вакантної карбоксильної групи, що можна розцінити як результат її депротонування і монодентатного зв'язування з Ni^{2+} і Cu^{2+} [$\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-) - \nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-) = 246$ (**20**) и 251 (**22**)] [125]. В ІЧ спектрі **21** відзначена поява нової смуги $\delta(\text{H}_2\text{O}) = 1649\text{ см}^{-1}$. Характерно, що в спектрах комплексів (**19-24**) з'являються нові смуги при 543 см^{-1} (**19**), 544 см^{-1} (**20**), 507 см^{-1} (**21**), 512 см^{-1} (**22**), 509 см^{-1} (**23**), 511 см^{-1} (**24**) та 418 см^{-1} (**19**), 456 см^{-1} (**20**), 450 см^{-1} (**21**), 456 см^{-1} (**22**), 457 см^{-1} (**23**), 459 см^{-1} (**24**), віднесені до коливань $\nu(\text{M}-\text{O})$ і $\nu(\text{M}-\text{N})$, відповідно.

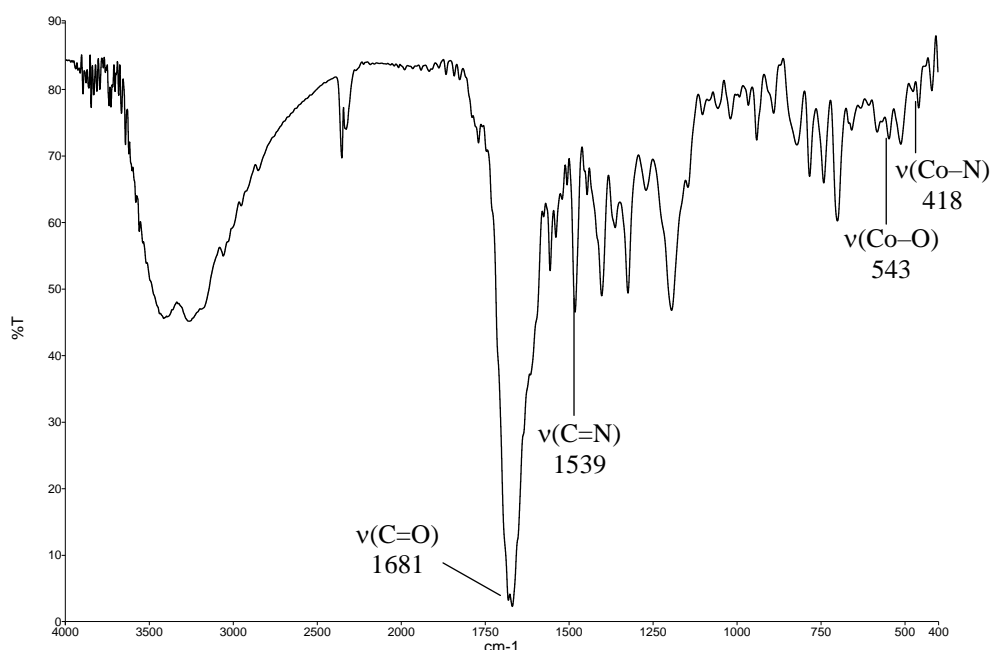


Рис. 3.26. ІЧ спектр комплексу **19** – $[\text{Co}(\text{HydrHPv})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Додаткову детальну інформацію про будову координаційного вузла в комплексах **19-21, 24** отримано при дослідженні їх методом EXAFS спектроскопії поглинання.

Тонку структуру XANES комплексу **19** в області безпосередньо краю поглинання і вище нього до ~ 50 еВ обумовлено, перш за все, $1s \rightarrow 4s$ і $1s \rightarrow 4p$ електронними переходами спільно з shake-down переходами ліганд-метал. Перша похідна краю має два основних максимуми, що вказує на можливе тетраедричне оточення йона кобальту. МФТ EXAFS CoK-краю поглинання складається з піку при малих r (на МФТ у вигляді плеча), який однозначно відповідає розсіюванню на найближчій КС, що складається з атомів нітрогену і кисню ліганду, і основного піку з більшою амплітудою при $r = 2.70 \text{ \AA}$, який, відповідно до будови ліганду, можна віднести до розсіювання на другій КС, що складається з атомів хлору. Найкращу підгонку параметрів отримано при наявності двох атомів O/N в першій КС з відстанями 2.02 \AA і двох атомів хлору в другій КС з радіусом 2.24 \AA , що підтверджує утворення тетраедричного поліедру Co(II) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

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

Комплекс	N	R, Å	σ^2 , Å ²	Атом	Q, %
19	2	2.02	0.0030	O/N	0.9
	2	2.24	0.0045	Cl	
20	3	2.01	0.0035	O/N	0.5
	3	2.16	0.0035	O/N	
21	2	1.96	0.0035	O/N	0.9
	1	2.21	0.0035	O(H ₂ O)	
	2	2.22	0.0050	Cl	
24	2	2.00	0.0040	N	2.2
	2	2.24	0.0040	Cl	
	2	2.54	0.0040	O	

Для комплексу нікелю **20** (рис. 3.27) XANES має яскраві білі лінії **B**, характерні для комплексів, в яких поглинаючий іон має оточення з легких атомів. Пік **A** передкрайової структури NiK-краю поглинання, який обумовлений 4p-3d змішуванням **AO**, має не дуже високу, але помітну величину, яка вказує на геометрію оточення, відмінну від суто октаедричного. У той же час, перша похідна NiK-краю поглинання має вигляд інтенсивних вузьких піків, характерних для нього. Сукупність цих даних дозволяє зробити припущення про викривлену октаедричну геометрію координаційного вузла Ni(II).

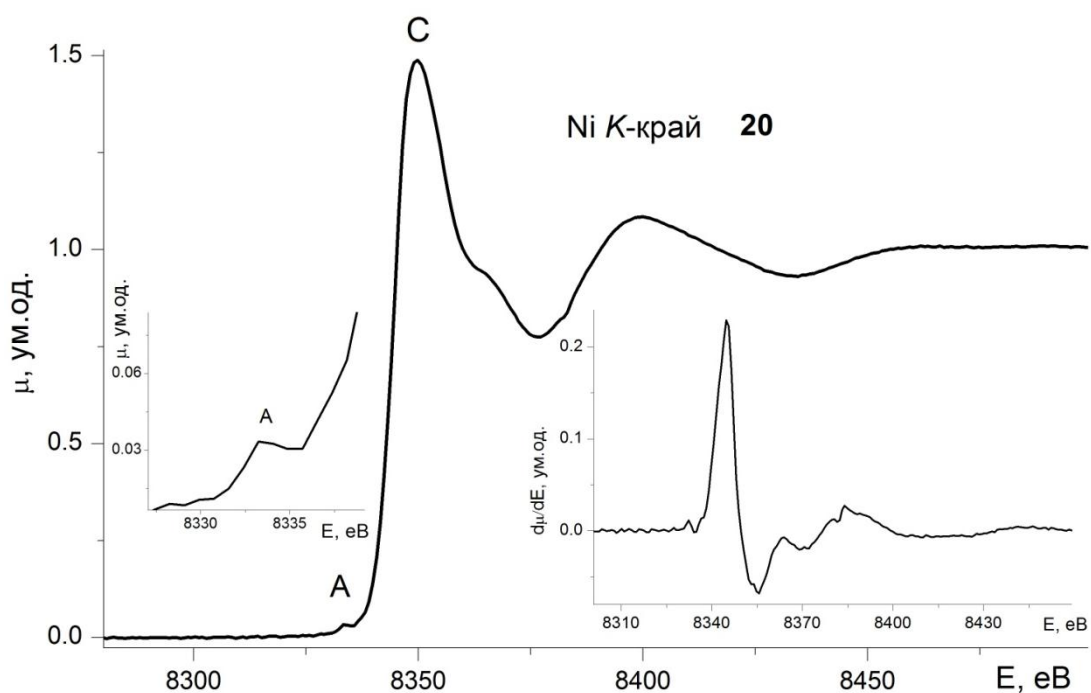


Рис. 3.27. XANES NiK-краю поглинання для комплексу **20**, на вставках до рисунку показана передкрайова область (ліва панель) і відповідна перша похідна краю (права панель)

Для цього комплексу крім традиційного підходу аналізу EXAFS-спектру з використанням Фур'є-перетворень, застосовано метод вейвлет-перетворення (WT) для оцінки функції $\chi(k)$ [138], що дозволяє розділити розсіювання від атомів різного виду, які перебувають в одній КС. На рис. 3.28 наведені МФТ EXAFS і двовимірні WT карти з r , k - координатами вейвлет-перетворення EXAFS функцій. МФТ має основний пік при $r = 1.6 - 1.65 \text{ \AA}$, що відповідає першій КС з легких атомів. При великих відстанях також виявляються піки з меншою

амплітудою. Як показує вейвлет-аналіз, цим пікам також відповідають КС з легких атомів, що виключає модель з утворенням димеризованих молекул і узгоджується з результатами вимірювань магнітної сприйнятливості (табл. 3.10).

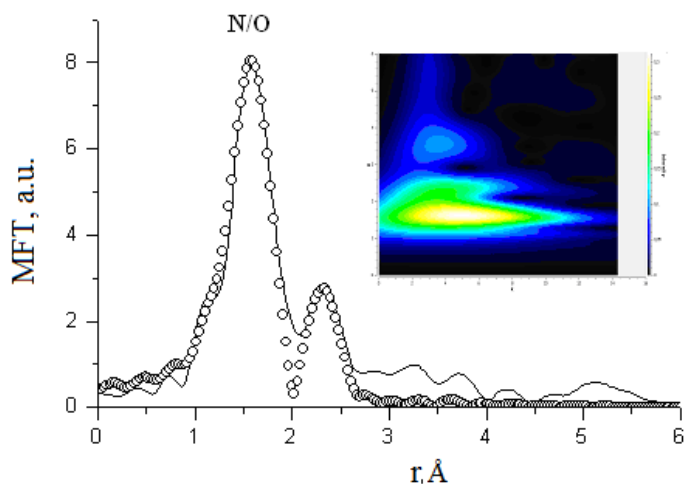


Рис. 3.28. МФТ EXAFS NiK-краю поглинання для комплексу **20**

Кількісні характеристики КС для отриманої моделі **20** наведені в табл. 3.11, з якої видно, що найближче оточення іона нікелю складається з 6 атомів нітрогену і кисню на різних відстанях. Підтверджено октаедричну геометрію координаційного вузла.

Значна інтенсивність предкрайового піку в XANES комплексу **21** і наявність особливостей у вигляді плеча **B** CuK-краю поглинання і як наслідок розщеплення першої похідної краю, вказує на низькосиметричне оточення (відмінне від октаедричного) іона купруму.

Кількісні характеристики його локального атомного оточення отримано з аналізу CuK-краю рентгенівських спектрів поглинання цієї сполуки. МФТ має широкий асиметричний основний пік при $r = 1.61 \text{ Å}$, який вказує на різноманітність складу першої КС. Виходячи із запропонованої структурної моделі для цієї сполуки, проведено розрахунок теоретичного EXAFS, де краща апроксимація до експерименту була отримана для моделі першої КС, що складається з двох атомів нітрогену/кисню, двох атомів хлору і одного атому кисню, скоріше за все, молекули води. Кількісні характеристики даної сфери

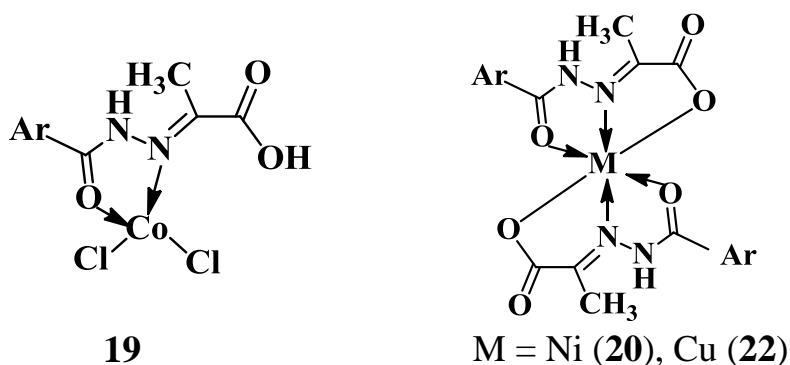
наведено в табл. 3.11. Практично збіг в межах помилки експерименту параметрів першої КС для комплексу дозволяє зробити висновок, що відбувається формування тригонально-біпірамідального поліедру купруму.

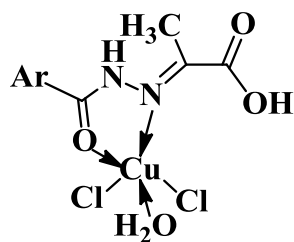
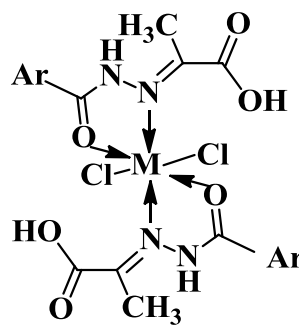
Спектр XANES ZnK-краю комплексу **24** малоінформативний він практично не містить передкрайової структури. Перша похідна краю має один основний розширений пік з незначними особливостями. МФТ EXAFS Zn K-краю поглинання складається з основного піку при $r = 1.80 \text{ \AA}$ і плеча на ньому при малих значеннях r (1.45 \AA), що вказує на прояв декількох КС. Піки при великих r в МФТ комплексу пов'язані з КС, що містять різні атоми лігандів, в основному атоми карбону.

В результаті розрахунків модельних EXAFS показано, що найближче оточення іонів цинку(II) складається з двох атомів нітрогену і двох атомів хлору, середні відстані до яких наведено в табл. 3.11. Крім того, є КС, які містять два атоми оксигену на значно більш віддаленій відстані (більше ніж 2.50 \AA) і доповнюють координаційне число (КЧ) до шести. Така структура координаційних вузлів є характерною для комплексів цинку [126], обраних в якості модельних сполук для розрахунку фаз і амплітуд розсіювання фотоелектронів.

Слід зазначити, що висновки про склад і будову комплексів **19-21**, **24**, зроблені на підставі аналізу XANES і EXAFS спектрів корелюють зі значеннями ефективних магнітних моментів (табл. 3.10).

На підставі даних, отриманих незалежними фізико-хімічними методами для **19-24** запропоновано наступні схеми будови:



**21**M = Mn (**23**), Zn (**24**)

Для комплексів **21**, **22**, **23** отриману інформацію підтверджено даними ЕПР-спектроскопії.

Спектр ЕПР сполуки **21** (рис. 3.29) описується ромбічно-скошеним спіновим гамільтоніаном для спіну $S = \frac{1}{2}$ (рівняння 1).

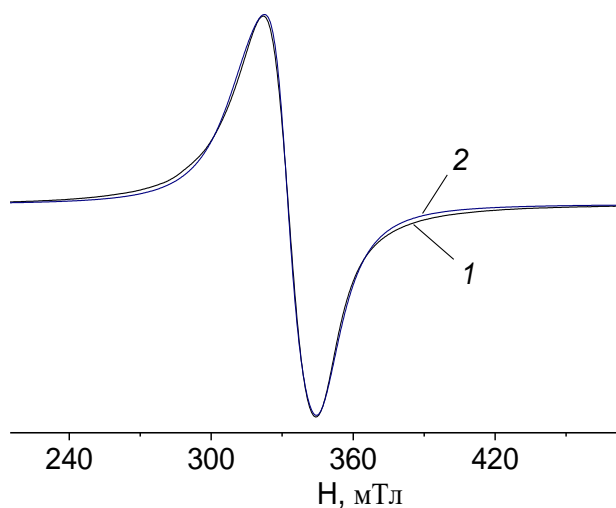


Рис. 3.29. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **21**. $T = 293$ К. 1 – експеримент, 2 – теорія

Спектри **22** (полікристалів) і **22** (ДМФА) (рис. 3.30) описуються спіновим гамільтоніаном для $S = 1/2$ ромбічної симетрії (рівняння 6).

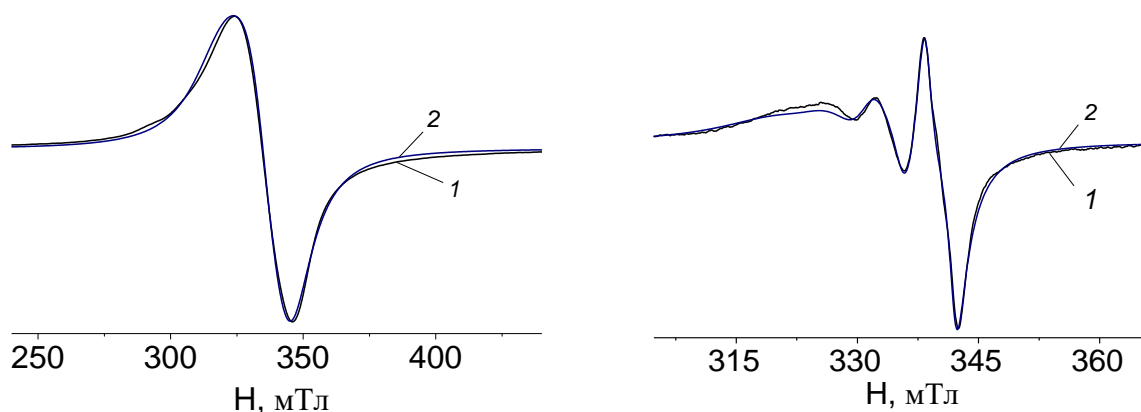


Рис. 3.30. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **22** (справа) і **22** (ДМФА) (зліва). $T = 293$ К. 1 – експеримент; 2 – теорія

Спектр **23** (рис. 3.31) моделюється спіновим гамільтоніаном (5).

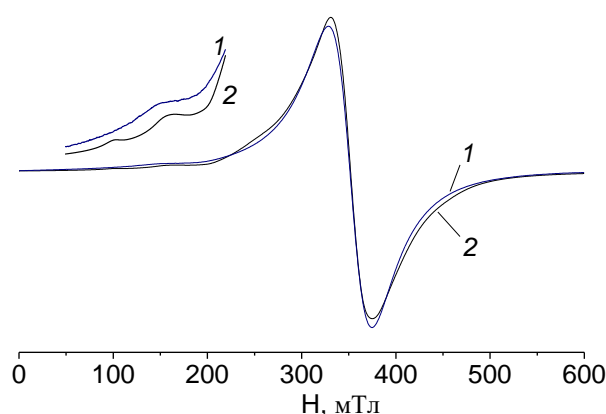


Рис. 3.31. Спектр ЕПР полікристалічної сполуки **23**, $T = 293$ К. 1 – експеримент; 2 – теорія

Слід зазначити, що для **22** (тв.) не спостерігається надтонкої структури, тому у розрахунках НТС-тензор не враховувався. Для **22** (ДМФА) – параметри спектру дуже близькі до ізотропних значень, що характерно для розчину при кімнатній температурі. Однак, мабуть, через масивність молекули не відбувається повного усереднення параметрів.

Сполука **23** містить іон мангану в стані d^5 . Це так званий S – стан іона з $L = 0$. У цьому стані значення g -фактору дорівнює 2. У спектрі ЕПР комплексу **23** спостерігається «заборонений перехід» в половинному полі. Якщо йон зі спіном $S \geq 1$ знаходиться в оточенні, що має симетрію нижчу, ніж кубічна, стани з

різними проекціями електронного спіну на виділену вісь мають різну енергію навіть у відсутності зовнішнього поля. Таке початкове розщеплення називається одноіонним і описується тензором тонкої взаємодії [129] і може бути причиною появи «забороненого переходу».

Параметри комплексів знаходили методом найкращого наближення між експериментальним і теоретичним спектрами шляхом мінімізації функціоналу помилки (рівняння 3). Теоретичні спектри побудовано способом, описаним в роботі [129]. В якості функції форми лінії використано суму функцій Лоренца і Гаусса [130]. Відповідно до теорії релаксації [131] ширину ліній задано виразом (4).

Параметри спін-гамільтоніану **21**: $g_z = 2.23$, $g_x = 2.042$, $g_y = 2.135$.

Параметри спін-гамільтоніану **22**: $g_z = 2.214$, $g_x = 2.046$, $g_y = 2.110$;
22 (ДМФА): $g_z = 2.145$, $g_x = 2.128$, $g_y = 2.124$, $A = 6.10 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$, $B = 5.81 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$, $C = 6.27 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$.

Параметри спін-гамільтоніану **23**: $g = 2.00$; $D = 0.0184 \text{ см}^{-1}$; $E = 0.0095 \text{ см}^{-1}$.

Комплекси **21**, **22** мають низьку симетрію, про що свідчить відмінність у величинах $g_z \neq g_x \neq g_y$. Це є стереохімічним наслідком ефекту Яна-Теллера, що особливо характерно для іону Cu^{2+} (конфігурація d^9).

3.5. Склад та будова комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідрозонами піровиноградної кислоти [144-150]

Дослідження взаємодії хлоридів Ni(II), Co(II), Cu(II) з нікотиноїл- і ізонікотиноїлгідрозонами піровиноградної кислоти (H_2NPv , H_2IPv) в метанолі (табл. 3.12) показало, що незалежно від природи металу-комплексоутворювача, положення піридинового атому нітрогену в гідразидному фрагменті молекули гідразону, при співвідношенні $\text{M(II)}:\text{гідразон} (\text{H}_2\text{LPv}) = 1:1$ в реакційному середовищі відбувається утворення сполук: $[\text{NiCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**25**), $[\text{NiCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**26**), $[\text{CoCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**27**), $[\text{CoCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**28**), $[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**29**), $[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**30**) з тим же мольним

Таблиця 3.12

Результати елементного аналізу комплексів **24 – 39**

Комплекс	Формула	Вміст (знайдено/розраховано), %					Молярна електро- провідність, $\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$
		C	H	Cl	N	M	
25	$[\text{NiCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\frac{31.90}{32.10}$	$\frac{3.32}{3.61}$	$\frac{12.04}{12.48}$	$\frac{10.95}{10.63}$	$\frac{16.90}{17.51}$	11.2
26	$[\text{NiCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\frac{32.00}{32.10}$	$\frac{3.78}{3.61}$	$\frac{12.29}{12.48}$	$\frac{10.45}{10.63}$	$\frac{17.10}{17.51}$	12.8
27	$[\text{CoCl}(\text{HNPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\frac{31.81}{32.10}$	$\frac{3.45}{3.61}$	$\frac{12.60}{12.48}$	$\frac{10.67}{10.63}$	$\frac{17.15}{17.51}$	10.9
28	$[\text{CoCl}(\text{HIPv})(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\frac{31.72}{32.10}$	$\frac{3.71}{3.61}$	$\frac{12.27}{12.48}$	$\frac{10.42}{10.63}$	$\frac{16.98}{17.51}$	22.3
29	$[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\frac{33.00}{33.44}$	$\frac{3.08}{3.10}$	$\frac{11.00}{10.99}$	$\frac{12.98}{13.00}$	$\frac{19.10}{19.66}$	21.7
30	$[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\frac{33.10}{33.44}$	$\frac{3.06}{3.10}$	$\frac{11.20}{10.99}$	$\frac{13.05}{13.00}$	$\frac{19.20}{19.66}$	14.6
31	$[\text{Ni}(\text{HNPv})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$	$\frac{47.84}{44.91}$	$\frac{4.66}{4.52}$		$\frac{15.53}{15.72}$	$\frac{10.87}{11.03}$	16.3
32	$[\text{Ni}(\text{HIPv})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$	$\frac{47.55}{44.91}$	$\frac{4.31}{4.52}$		$\frac{15.64}{15.72}$	$\frac{10.66}{11.03}$	14.5
33	$[\text{Co}(\text{HNPv})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	$\frac{45.04}{45.30}$	$\frac{3.84}{4.02}$		$\frac{16.62}{16.70}$	$\frac{10.86}{11.02}$	11.4
34	$[\text{Co}(\text{HIPv})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	$\frac{45.12}{45.30}$	$\frac{3.73}{4.02}$		$\frac{16.77}{16.70}$	$\frac{10.67}{11.02}$	10.6
35	$[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HNPv})]$	$\frac{46.10}{46.07}$	$\frac{3.80}{3.84}$		$\frac{14.60}{14.66}$	$\frac{21.65}{22.16}$	12.3
36	$[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HIPv})]$	$\frac{46.12}{46.07}$	$\frac{3.76}{3.84}$		$\frac{14.71}{14.66}$	$\frac{21.75}{22.16}$	14.5
37	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HNPv})]$	$\frac{32.60}{32.58}$	$\frac{2.38}{2.41}$		$\frac{16.80}{16.89}$	$\frac{19.80}{19.16}$	12.7
38	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HIPv})]$	$\frac{32.62}{32.58}$	$\frac{2.42}{2.41}$		$\frac{16.75}{16.89}$	$\frac{20.10}{19.16}$	15.8
39	$[\text{Cu}_2(\text{HNPv})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\mu\text{-Cl})]$	$\frac{35.00}{35.41}$	$\frac{2.15}{2.62}$	$\frac{11.48}{11.64}$	$\frac{13.54}{13.77}$	$\frac{20.71}{20.82}$	11.2

співвідношенням (табл. 3.12). При заміні у вихідних солях металів хлоридного іону на ацетатний або нітратний з Ni(II) і Co(II) було одержано сполуки: $[\text{Ni}(\text{HNpV})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (**31**), $[\text{Ni}(\text{HNpV})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (**32**), $[\text{Co}(\text{HNpV})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**33**), $[\text{Co}(\text{HNpV})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**34**), що не містять аніон (табл. 3.12), а з Cu(II) іншого складу: $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HNpV})]$ (**35**), $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{HNpV})]$ (**36**), $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HNpV})]$ (**37**), $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HNpV})]$ (**38**).

Доцільно також було перевірити можливість виділення з розглянутих систем поряд з моноядерними комплексами біядерного, особливо в разі хлоридного аніону, здатного виконувати роль містка. Варіюванням концентраційних умов та мольних співвідношень реагентів у випадку $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{NpV} = 2:1.5$ з метанольного розчину вдалося виділити біядерний комплекс $[\text{Cu}_2(\text{HNpV})_2(\mu\text{-Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**39**).

Для порівняльної оцінки ефективності методів синтезу нових координаційних сполук та створення найменш трудомістких і універсальних проведено самозбірку в системах $\text{MX}_2 - \text{HN} - \text{NpV} - \text{метанол}$, де HN – гідрозид нікотинової кислоти; $\text{M} = \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}$; $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{CH}_3\text{COO}^-$. Результати елементного аналізу, термогравіметрії, ІЧ спектроскопії показали, що у випадку Co(II), склад комплексів співпадає з розглянутими вище одержаними постадійним синтезом **27**, **33**, а з Ni(II) незалежно від аніону вихідної солі утворюються комплекси $[\text{Ni}(\text{HNpV})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (**25***), на відміну від $[\text{NiCl}(\text{HNpV})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**25**).

Комплекси **25-39** є кристалічними речовинами (табл. 3.12), добре розчинні при нагріванні до 40-50 °C в ДМСО, ДМФА і погано – в спиртах, ацетонітрилі, нітробензолі, хлороформі, оцтовій кислоті.

За результатами вимірювання електропровідності ($1 \cdot 10^{-3}$ М) розчинів **25-39** в ДМСО вони є неелектролітами [96].

Аналіз термогравіграм сполук **25-39** показав, що характер їх термолізу в цілому однотипний (табл. 3.13). Початок терморозпаду **25-34** супроводжується низькотемпературним ендоефектом з втратою маси на кривій ТГ (табл. 3.13). На відміну від них, сполуки **35-39** не містять сольватних молекул і стійкі до

температури ~ 200 °С. Подальший термоліз комплексів супроводжується рядом екзоефектів, обумовлених окиснювальною деструкцією органічної частини молекули. Кінцевий продукт терморозпаду – оксид відповідного металу, що узгоджується з убутком маси на кривій ТГ.

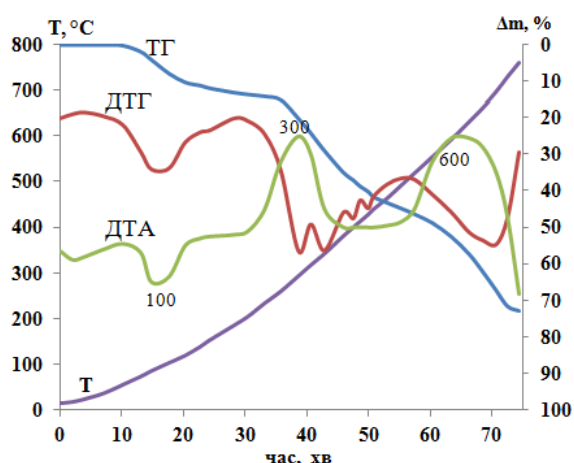
Таблиця 3.13

Термічні перетворення синтезованих сполук

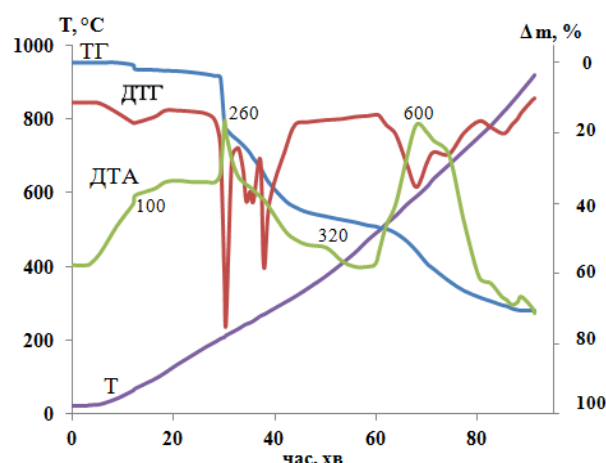
Комплекс	Температурний інтервал $\Delta T(t_{\max}, ^\circ\text{C}) \uparrow \downarrow$	Δm (ТГ), %	$\Delta m_{\text{теор}}, \%$
25	80-150 (100) \downarrow	11.3	-2H ₂ O (10.7)
	150-500 (340) \uparrow	27.4	
	500-750 (700) \uparrow	37.3	
26	80-150 (100) \downarrow	11.2	-2H ₂ O (10.7)
	150-480 (300) \uparrow	35.2	
	480-700 (600) \uparrow	36.6	
27	80-140 (100) \downarrow	9.6	-2H ₂ O (10.7)
	140-450 (300) \uparrow	39.5	
	450-700 (630) \uparrow	27.9	
28	80-150 (100) \downarrow	9.2	-2H ₂ O (10.7)
	150-450 (320) \uparrow	38.2	
	450-670 (630) \uparrow	25.3	
29	75-120 (100) \downarrow	5.8	5.6(-H ₂ O) окиснювальна термодест- рукція
	120-270 (260) \uparrow	17.5	
	270-580 (320) \uparrow	32.5	
	580-880 (600) \uparrow	20.2	
30	70-120 (100) \downarrow	5.9	5.6(-H ₂ O) окиснювальна термодест- рукція
	290-300 (300) \uparrow	17.5	
	300-570 (360) \uparrow	27.5	
	570-850 (620) \uparrow	25.0	
31	65-170 (100) \downarrow	12.0	-2CH ₃ OH (11.9)
	170-330 (220) \uparrow	17.0	
	330-520 (420) \uparrow	56.0	
32	60-180 (110) \downarrow	10.0	-2CH ₃ OH (11.9)
	180-340 (210) \uparrow	20.0	
	340-490 (450) \uparrow	55.0	
33	60-150 (100) \downarrow	6.8	-CH ₃ OH (6.36)
	150-350 (300) \uparrow	20.28	
	350-560 (370) \uparrow	57.92	
34	60-140 (100) \downarrow	7.25	-CH ₃ OH (6.36)

	140-340 (300)↑ 340-580 (380)↑	19.35 58.4	
35	206-300 (250)↑ 300-400 (350)↑	53.0 22.0	окиснювальна термодест- рукція
36	200-288 (230)↑ 288-380 (350)↑	55.1 20.2	окиснювальна термодест- рукція
37	210-320 (300)↑ 320-400 (350)↑	52.4 23.6	окиснювальна термодест- рукція
38	208-330 (280)↑ 330-410 (370)↑	50.7 25.6	окиснювальна термодест- рукція
39	80-110 (100)↓ 110-265 (260)↑ 265-590 (340)↑ 580-880 (600)↑	5.5 17.3 32.0 21.2	5.6(-H ₂ O) окиснювальна термодест- рукція

На рис. 3.32 як приклад показано термогравіграми сполук **26**, **29**.



26



29

Рис. 3.32. Термогравіграми комплексів **26**, **29**

Спосіб координації гідразонів в комплексах **25** – **39** визначали методом ІЧ спектроскопії. При переході від гідразонів до комплексів відмічено зміщення трьох «амідних» смуг $\sim 1690\text{ см}^{-1}$ (I), $\sim 1548\text{ см}^{-1}$ (II), $\sim 1269\text{ см}^{-1}$ (III): низькочастотне – I ($\sim 60\text{ см}^{-1}$), II ($35\text{-}40\text{ см}^{-1}$) і високочастотне – III ($\sim 20\text{ см}^{-1}$); замість $\nu(\text{C=O})_{\text{COOH}} \sim 1721\text{ см}^{-1}$ з'являються відповідні смуги $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)/\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-) \sim 1620/1382\text{ см}^{-1}$. Дані зміни вказують на зв'язування з комплексоутворювачем

монодепротонованої форми лігандів через оксиген карбоксилатної групи піровиноградної кислоти і карбонільної – гідрозидного фрагменту. Виходячи з енергетичної вигідності утворення супряжених п'ятичленних циклів в координацію також включається азометиновий нітроген. Зафіксувати зміщення смуги $\nu(\text{C}=\text{N})$ не вдалося, оскільки вона накладається на $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ в області 1610-1620 cm^{-1} . Поява поряд з $\nu(\text{M}-\text{O})$ (510-540 cm^{-1}) смуги $\nu(\text{M}-\text{N})$ (422-450 cm^{-1}) вказує на справедливість даного припущення. В спектрах комплексів **25 - 30** також виявлено смуги, відповідальні за коливання молекул води, що узгоджується з даними термогравіметрії (табл. 3.13).

Координаційний поліедр комплексоутворювачів в розглянутих комплексах визначали сукупністю даних СДВ, вимірювання $\mu_{\text{ef.}}$, а також EXAFS. Так в СДВ комплексів нікелю (**25, 26, 31, 32**) (табл. 3.14) відсутні високоінтенсивні смуги поглинання у видимій області спектру, що виключає їх тетраедричну симетрію, а також утворення п'ятикоординованих комплексів. Поряд з цим в спектрах наявні смуги симетрії Oh (октаедр). Спектрохімічні параметри для комплексів **25, 26, 31, 32** знаходили з використанням наступних рівнянь [151]:

$$\nu_1 = 10 Dq \quad (8)$$

$$B = (\nu_2 + \nu_3 - 3\nu_1)/15 \quad (9)$$

Значення ефективного магнітного моменту для **25, 26, 31, 32** (табл. 3.14) також свідчать про октаедричну конфігурацію.

Положення максимумів смуг поглинання в СДВ комплексів Co^{2+} **27, 28, 33, 34** [152], а також величини ефективних магнітних моментів [153] вказують на октаедричну будову (табл. 3.14). Параметри хімічного зв'язку для них визначені зі співвідношень 8 і 10 [154]:

$$\nu_2 + \nu_3 = 30Dq + 15 B \quad (10)$$

Достовірність віднесення смуг підтверджена співвідношеннями $\nu_2/\nu_1 = 2.24$ (для **27, 28, 33, 34**).

На прикладі комплексу $[\text{CuCl}(\text{HIPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**30**) методом Фарадея досліджено залежність магнітної сприйнятливості від температури в інтервалі 77,4 - 297 К. Розрахунок μ за результатами вимірювання показав, що її значення 1.79 М.Б. не змінюється в межах зазначених температур. Отже, дана сполука є мономером.

Таблиця 3.14

**Енергії електронних переходів і спектроскопічні параметри комплексів
25 - 36**

Комплекс		Електронний перехід, cm^{-1}			$10Dq$, cm^{-1}	B , cm^{-1}	β , cm^{-1}
		ν_1	ν_2	ν_3			
		${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}(\text{F})$	${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(\text{F})$	${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(\text{P})$			
Ni(II)	25	9433	14947	25000	943.3	776.0	0.75
	26	9434	14952	25012	943.4	774.8	0.73
	31	9433	14951	25011	943.3	731.1	0.75
	32	9434	14949	25010	943.4	730.8	0.73
		${}^4T_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4T_{2g}$	${}^4T_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4A_{2g}$	${}^4T_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4T_{1g}(\text{P})$			
Co(II)	27	8415	18864	20678	841.5	896.0	0.80
	28	8415	18847	20677	841.5	896.0	0.80
	33	8413	18853	20676	841.3	896.0	0.80
	34	8415	18849	20678	841.5	896.0	0.80

Додаткову детальну інформацію про будову координаційних вузлів в комплексах (**25***, **27**, **29**, **31**, **33**, **35-38**) отримано при дослідженні їх методом рентгенівської спектроскопії поглинання (EXAFS і XANES). Нормовані спектри XANES Cu, Co і Ni *K*-краю поглинання та їх перші похідні представлено на рис. 3.33 - 3.35.

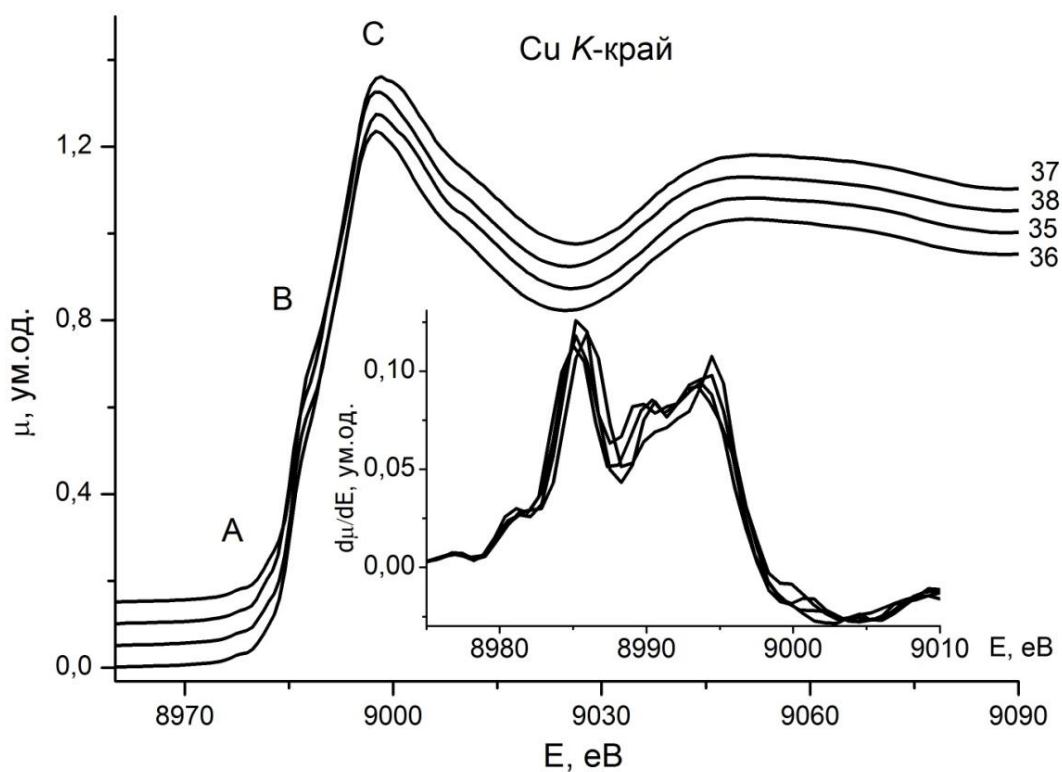


Рис. 3.33. Нормовані XANES Cu *K*-краю поглинання (їх перші похідні $d\mu/dE$ на вставках) комплексів **35-38**.

Як видно з рис. 3. 31 XANES Cu *K*-країв та їх перші похідні для комплексів **35-38** практично не відрізняються, збігаючись навіть в деталях, що вказує на близьку геометрію координаційних вузлів в цих сполуках. У всіх XANES наявна слабка передкрайова структура **A**, обумовлена *p-d* змішуванням **AO** купруму, внаслідок якого зникає центр інверсії в симетрії координаційного вузла. При цьому на схилі краю поглинання чітко проявляється плече **B**, типове для квадратних комплексів, утворених 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 Cu *K*-країв містять кілька максимумів, що вказують на розщеплення $4p^*$ **AO** купруму в локальному електричному полі, найближчого оточення поглинаючих атомів. Сукупність перерахованих особливостей XANES дозволяє зробити якісний висновок про викривлене квадратне оточення іону купруму в комплексах **29, 35-38**.

Нормований XANES Cu K-краю поглинання комплексу **29** і його перша похідна представлені на рис. 3.34.

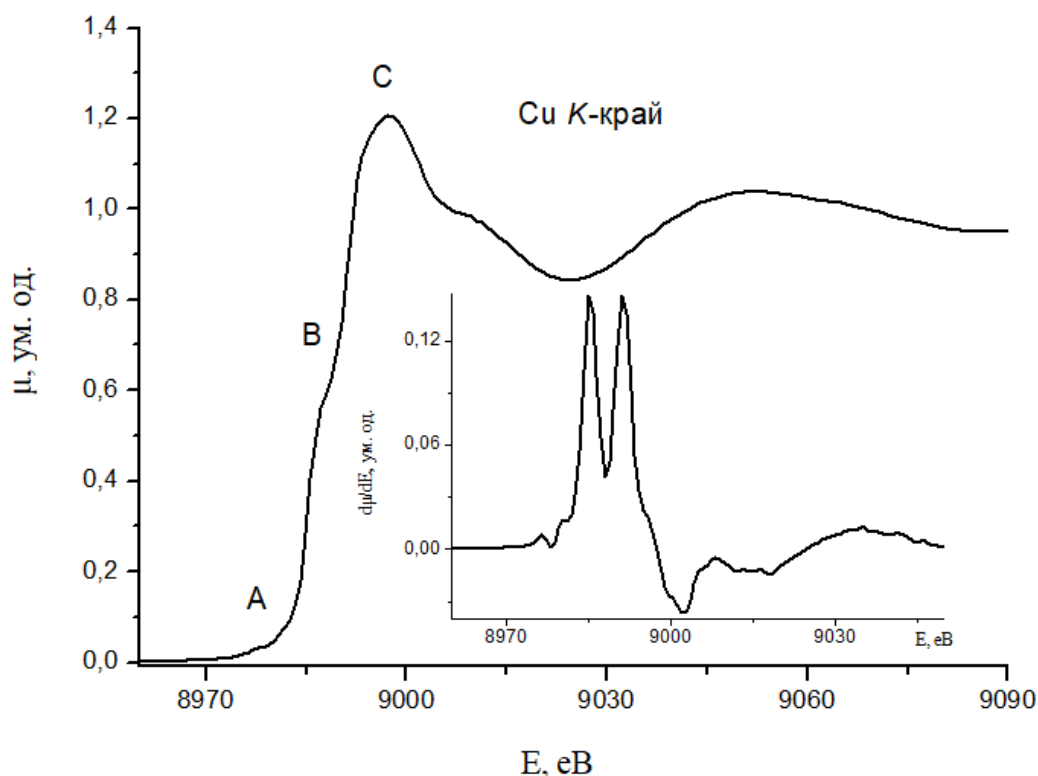


Рис. 3.34. Нормований XANES Cu K-краю поглинання (перша похідна $d\mu/dE$ на вставці) комплексу **29**

Аргументи, які наведено вище при інтерпретації XANES для **35-38**, відносяться і до XANES **29**. Однак, форма XANES і вид його першої похідної дещо інші, що вказує на відмінність геометрії координаційного вузла в **29** у порівнянні з іншими сполуками.

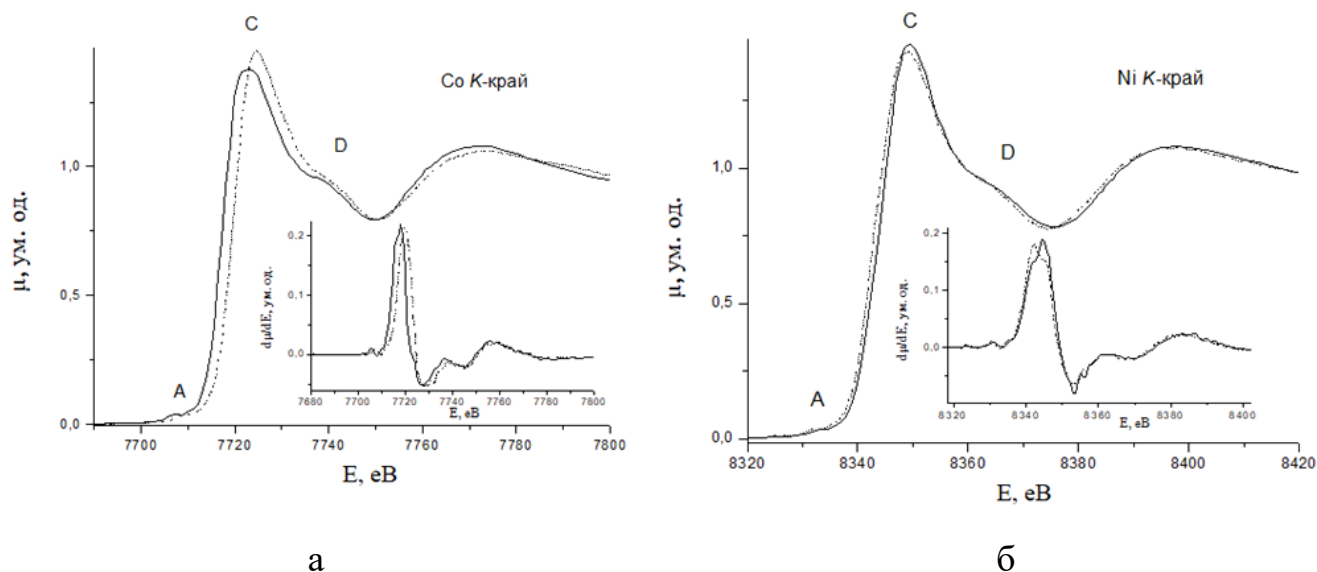


Рис. 3.35. Нормовані XANES Co- (а) і Ni- (б) *K*-країв поглинання (відповідні перші похідні $d\mu/dE$ на вставках) комплексів **27**, **33** (суцільна лінія) і **25***, **31** (пунктир)

З рис. 3.35 видно, що XANES як Co-, так і Ni- *K*-країв поглинання для відповідних комплексів **27**, **33** і **25***, **31** подібні і складаються з основного максимуму поглинання **C** і слабого передкрайового максимуму **A**, при цьому краї поглинання безструктурні, що особливо чітко проявляється у вигляді вузьких поодиноких максимумів на їх перших похідних (рис. 3.35 а, б). Вид як Co-, так і Ni*K*-країв поглинання характеризується відсутністю структури і низьких інтенсивностей передкрайових піків. Форми їх перших похідних відповідають симетричному оточенню йонів металів в комплексах, скоріш за все, октаедричних.

В результаті аналізу EXAFS *K*-країв поглинання сполук **25***, **27**, **29**, **31**, **33**, **35-38** отримані кількісні характеристики найближчого оточення іонів відповідних металів-комплексоутворювачів.

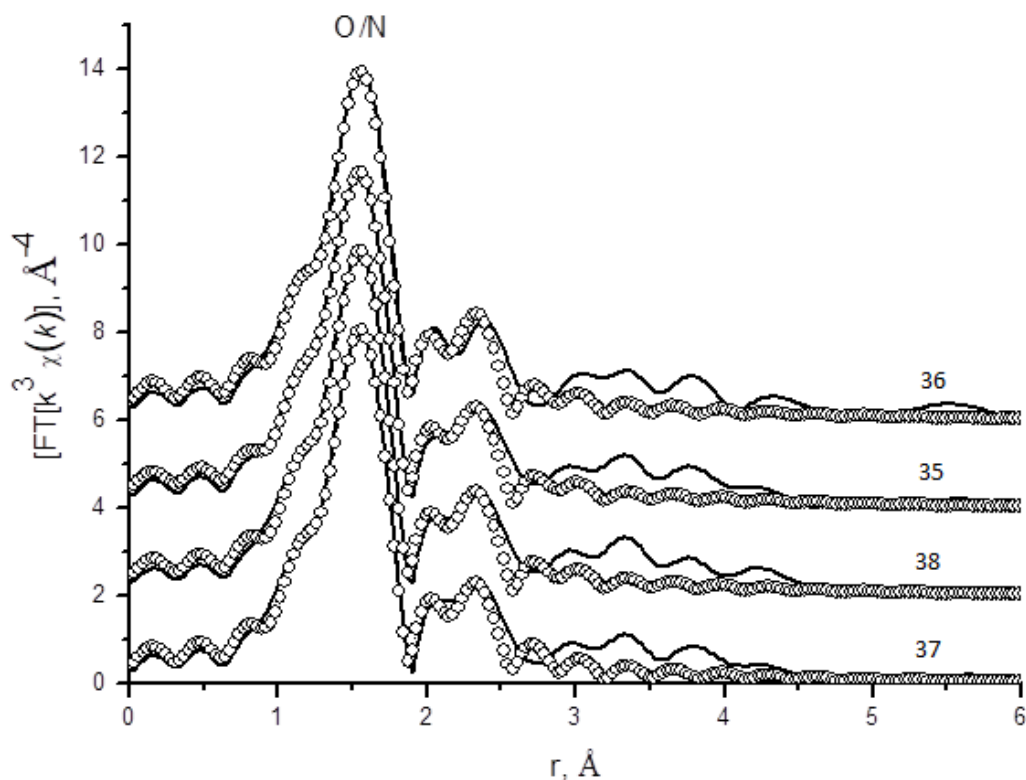


Рис. 3.36. МФТ EXAFS Cu K -краю поглинання комплексів **35-38** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

Модулі Фур'є-трансформант (МФТ) Cu K -краю поглинання комплексів **35-38** (рис. 3.36) практично однакові навіть до 5 Å і складаються з основного піку при $r = 1.54$ Å, обумовленого появою розсіювання фотоелектронної хвилі на найближчій КС і декількох піків меншої амплітуди при більших r , які відповідають таким КС, що складаються з атомів лігандів. МФТ **29** (рис. 3.37) має ряд істотних відмінностей: основний пік при $r = 1.53$ Å, з боку більших відстаней спостерігається плече, що відповідає прояву другої КС з більшим радіусом ($r \sim 1.83$ Å).

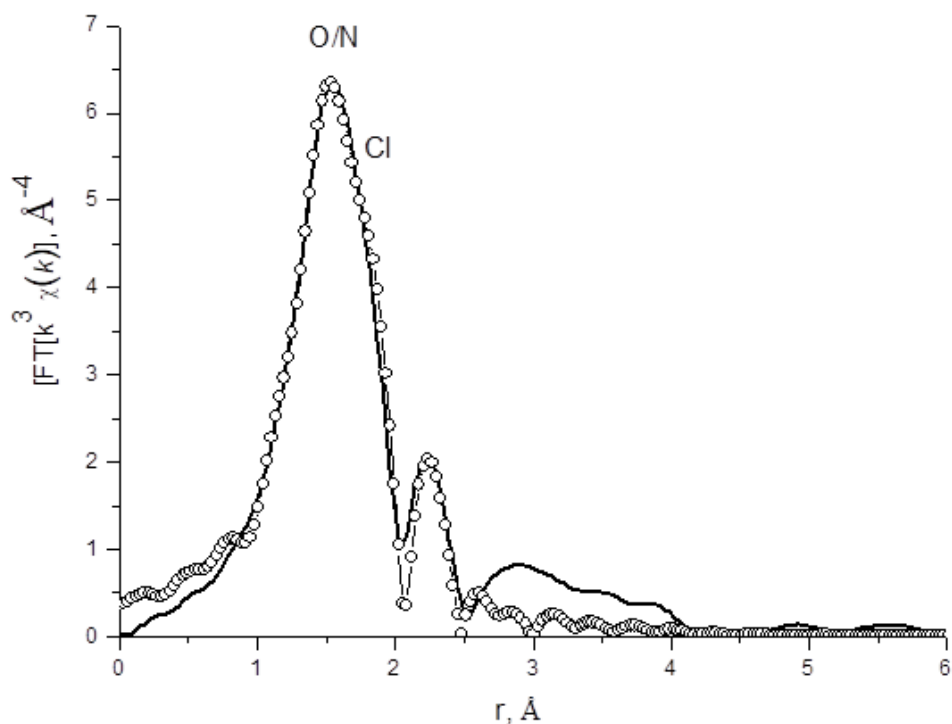


Рис. 3.37. МФТ EXAFS Cu *K*-краю поглинання комплексу **29** (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

Всі МФТ комплексів Ni (**25***, **31**) і Co (**27**, **33**) (рис. 3.38) містять основний пік при $r = 1.62 - 1.65 \text{ Å}$, обумовлений розсіюванням фотоелектронної хвилі на найближчій КС, що включає атоми нітрогену і кисню лігандів. Наявні малоінформативні піки при більших $r = 2.35 - 2.42 \text{ Å}$ зв'язані з КС, що містять, в основному, атоми карбону лігандів. Тільки в МФТ **27** присутній додатковий пік при $r = 2.04 \text{ Å}$, який, відповідно до передбачуваної моделі його будови, може бути обумовлений наявністю хлоридного йона.

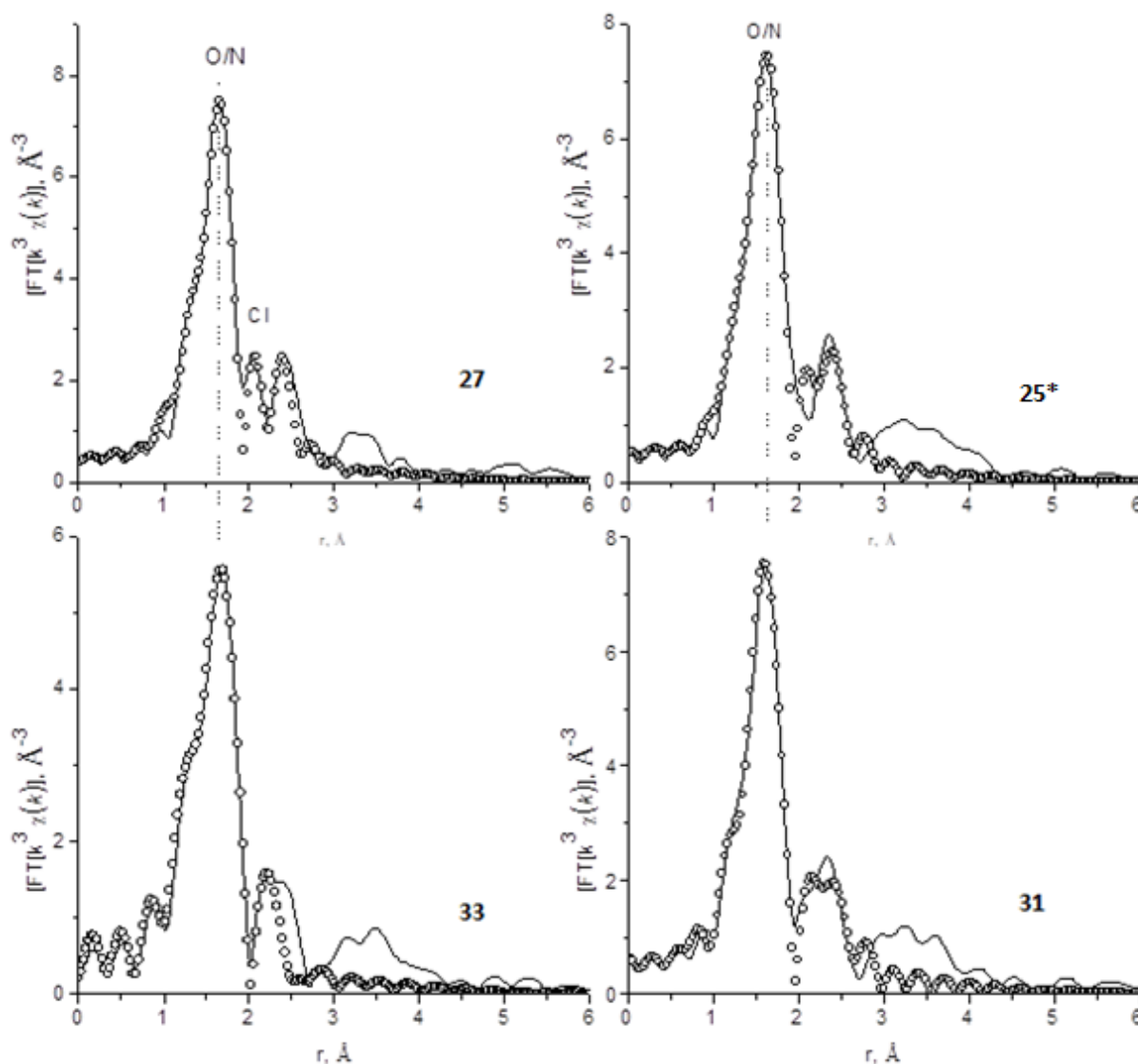


Рис. 3.38. МФТ EXAFS Co- (ліва панель) і Ni- (права панель) *K*-країв поглинання комплексів **27**, **33** і **25***, **31** відповідно (суцільна лінія – експеримент, круги – теорія)

В результаті розрахунків теоретичних EXAFS, отриманих з їх многосферної підгонки, визначено параметри локального атомного оточення іонів нікелю (**25***, **31**), кобальту (**27**, **33**), купруму (**29**, **35-38**) (табл. 3.15).

Параметри локального атомного оточення для обраних моделей збігаються в межах помилки експерименту. Таким чином, для комплексів (**25***, **27**, **29**, **31**, **33**, **35-38**) справедливим є висновок, зроблений з аналізу EXAFS, про квадратне оточення іону купруму і октаедричне – йонів нікелю і кобальту в відповідних комплексах.

Таблиця 3.15

Структурні характеристики найближчого оточення атомів Co, Ni, Cu, отримані з підгонки EXAFS-даних (R – міжатомні відстані, N – координаційне число, σ^2 – фактор Дебая-Валлера, Q – функція якості підгонки)

Комплекс	N	R, Å	σ^2 , Å ²	Атом	Q, %
25*	2	1.98	0.0040	O/N	1.1 ^a
	4	2.08	0.0040	O/N	
27	1	1.98	0.0034	O/N	2.1 ^б
	4	2.09	0.0034	O/N	
	1	2.29	0.0040	Cl	
29	1	1.92	0.0030	O/N	1.0 ^в
	2	1.99	0.0030	O/N	
	1	2.25	0.0030	Cl	
31	2	1.98	0.0040	O/N	0.7 ^a
	4	2.07	0.0040	O/N	
33	2	1.97	0.0040	O/N	2.8 ^б
	4	2.11	0.0040	O/N	
35	1	1.81	0.0045	O	1.3 ^г
	3	1.94	0.0045	O/N	
36	1	1.81	0.0040	O	1.4 ^в
	3	1.96	0.0040	O/N	
37	1	1.81	0.0042	O	0.6 ^г
	3	1.95	0.0042	O/N	
38	1	1.82	0.0042	O	0.7 ^г
	3	1.94	0.0042	O/N	

Примітки. Область апроксимації в R-просторі (Δr): 1.00 – 1.90 Å (а); 1.00 – 2.20 Å (б); 1.00 - 2.03 Å (в); 1.00 - 1.98 Å (г).

Будову **36**, **38** підтверджено методом ЕПР спектроскопії. Спектри їх полікристалічних зразків при 293 К описуються ромбічно скошеним СГ спіну $S = \frac{1}{2}$, який включає зєсмановську взаємодію (1). З урахуванням аналогії спектрів **36** і **38** на рис. 3.39 і 3.40 для прикладу наведено спектри **36** в полікристалічному стані при кімнатній температурі і в суміші ДМФА + Ру. Вони описуються ромбічно викривленим СГ з зєсмановською і надтонкою взаємодією з ядерним спіном атому нітрогену $I^N = 1$:

$$\hat{H} = g_z \beta H_z S_z + g_x \beta H_x S_x + g_y \beta H_y S_y + a I_z S_z + b I_x S_x + c I_y S_y + g_z \beta a_z I_z^N S_z + g_x \beta a_x I_x^N S_x + g_y \beta a_y I_y^N S_y, \quad (11)$$

де a, b, c – z, x, y – компоненти НТС – тензору, I_z, I_x, I_y – проекції оператора ядерного спіну центрального атому купруму на координатні вісі, $I = 3/2, I_z^N, I_x^N, I_y^N$ – проекції оператора ядерного спіну атому нітрогену на координатні вісі $I^N = 1, a_z, a_x$ і a_y – z, x, y компоненти тензору ДНТС, виражені в градусах. Спектр ЕПР в розчині зазвичай описується ізотропним СГ, однак, в даному випадку в результаті уповільненого обертання об’ємної молекули, з’являється анізотропія, яка враховується відповідним СГ.

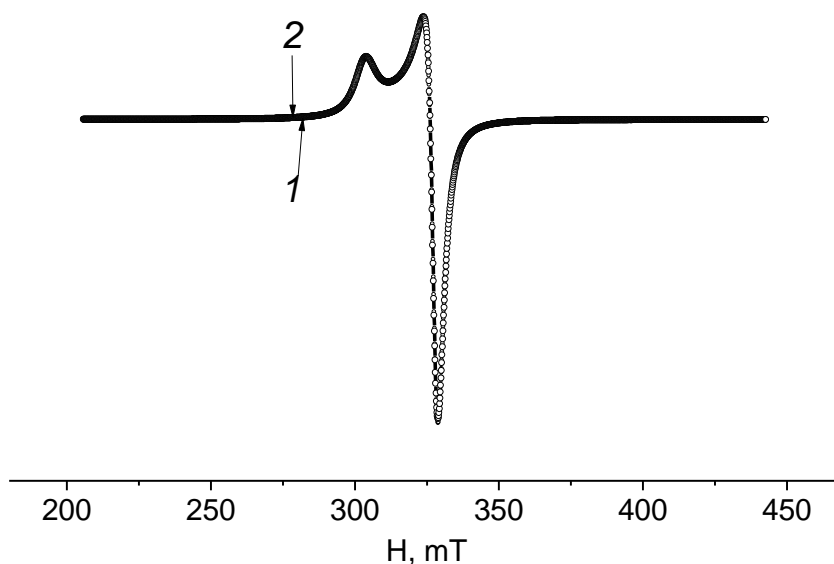


Рис. 3.39. Спектр ЕПР полікристалічного зразка **36**. $T = 293$ К. 1 – експеримент (суцільна лінія), 2 – теорія (порожні крути); $g_z = 2.213$; $g_x = 2.053$; $g_y = 2.045$

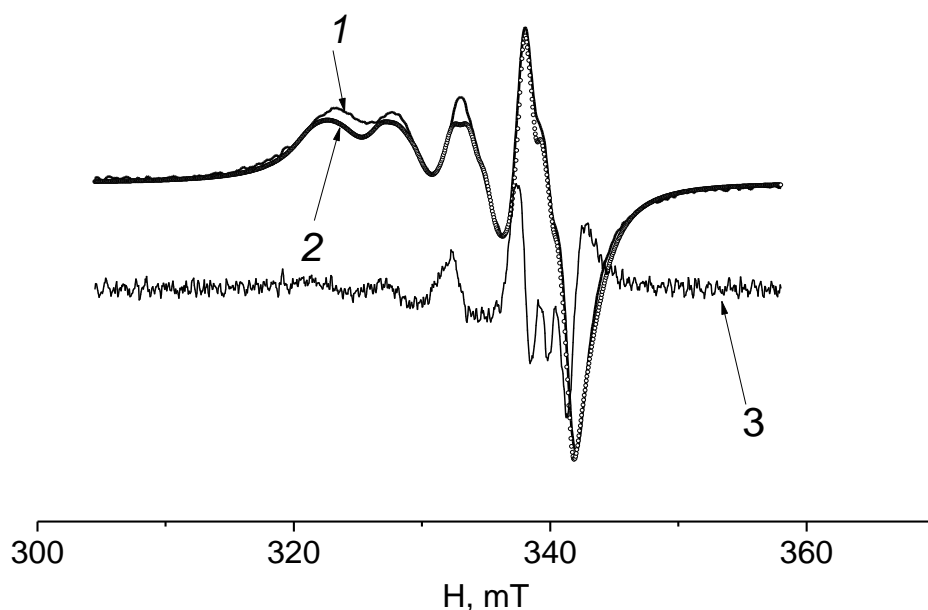


Рис. 3.40. Спектр ЕПР **36** в ДМФА + Ру. $T = 293$ К. 1 – експеримент (суцільна лінія), 2 – теорія (порожні круги), 3 – друга похідна спектру; $g_z = 2.132$; $g_x = 2.091$; $g_y = 2.118$; $a = 5.47 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$; $b = 2.94 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$; $c = 4.61 \cdot 10^{-3} \text{ см}^{-1}$; $a_z(\text{N}) = 12.76 \text{ Gs}$, $a_x(\text{N}) = 12.11 \text{ Gs}$, $a_y(\text{N}) = 13.34 \text{ Gs}$

Параметри спектрів ЕПР сполук **36**, **38** знаходили методом найкращого наближення між експериментальними і теоретичними спектрами шляхом мінімізації функціоналу помилки (3).

Поряд з моноядерними комплексами виділено біядерний – $[\text{Cu}_2(\text{HNPv})_2(\mu\text{-Cl})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**39**), в якому хлоридний аніон виконує роль містка. Це підтверджується величиною його $\mu_{\text{эф.}} = 1.51$ М.Б. при 293 К, яка є суттєво заниженою в порівнянні з мономерним комплексом **29** ($\mu_{\text{эф.}} = 1.87$ М.Б. при 293 К), а також даними ЕПР-спектроскопії. В його спектрі ЕПР в полікристалічному стані (рис. 3.41) з'являється «заборонений» перехід в половинному магнітному полі, що відповідає $\Delta m_s = \pm 2$. Такі переходи характеризують парамагнітні системи зі спіном $S \geq 1$ типу обмінно-зв'язаного димеру. Спектр **39** (рис. 3.41) описується СГ димерного комплексу з повним спіном $S = 1$ (рівняння 5). Його параметри визначали з використанням методу Белфорду (eigenfield method) [155].

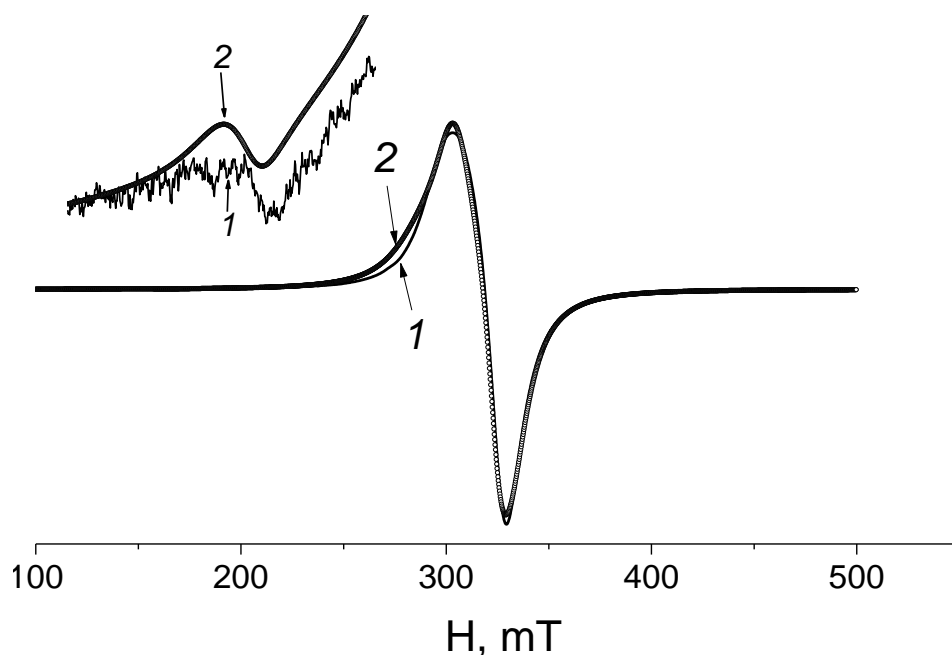
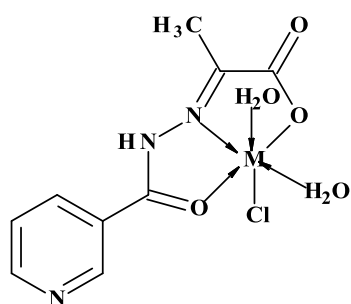


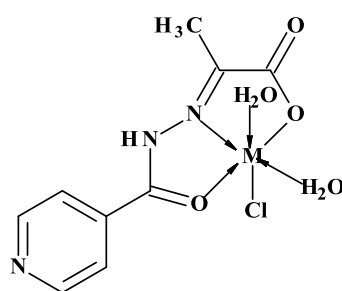
Рис. 3.41. Спектр ЕПР полікристалічного зразка **39**. $T = 293$ К. 1 – експеримент (суцільна лінія), 2 – теорія (порожні круги); $g_z = 2.24$; $g_x = 2.07$; $g_y = 2.11$; $D = 0.014$ cm^{-1} ; $E = 0.0047$ cm^{-1}

Теоретичні спектри будували способом, описаним в роботі [129]. В якості функції форми лінії використовували суму функцій Лоренца і Гаусса [130]. Відповідно до теорії релаксації [131] ширину ліній задавали виразом (4).

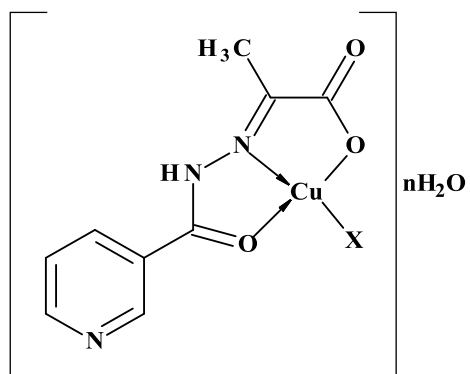
З урахуванням сукупності даних елементного аналізу, спектроскопій (ІЧ, ЕПР, СДВ, EXAFS), значень ефективних магнітних моментів запропоновано схеми будови комплексів:



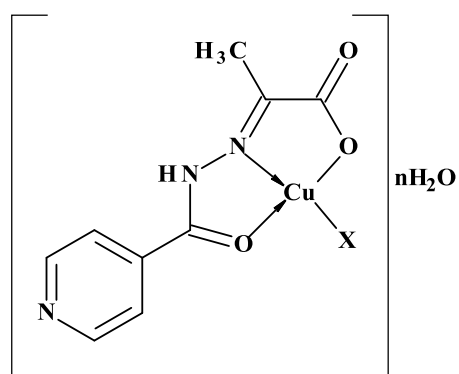
$M = \text{Ni}$ (**25**), Co (**27**)



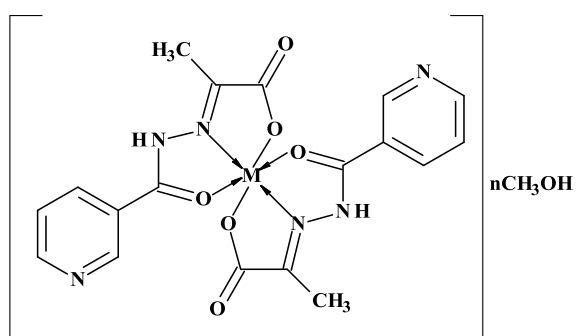
$M = \text{Ni}$ (**26**), Co (**28**)



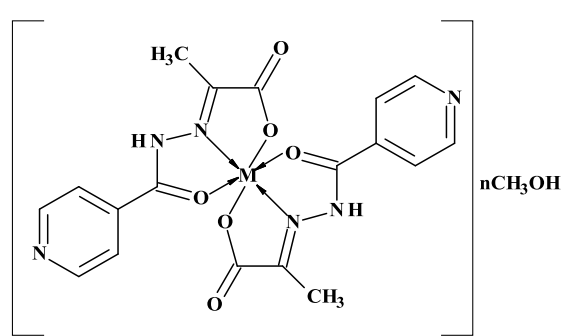
X = Cl, n = 1 (**29**); X = OAc, n = 0 (**35**); X = NO₃, n = 0 (**37**)



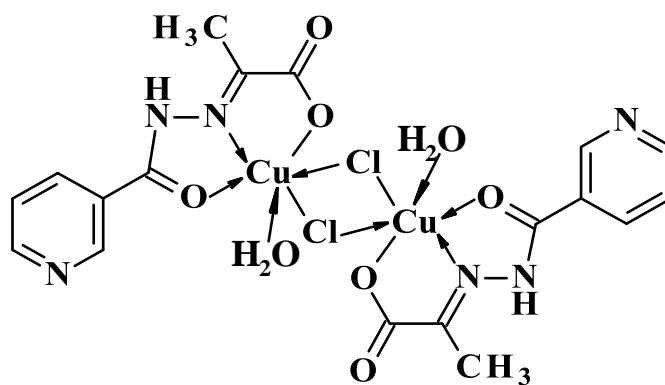
X = Cl, n = 1 (**30**); X = OAc, n = 0 (**36**); X = NO₃, n = 0 (**38**)



M = Ni, n = 2 (**31**), Co, n = 1 (**33**)



M = Ni, n = 2 (**32**), Co, n = 1 (**34**)



39

3.5.1. Порівняльна характеристика координаційних сполук Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами піровиноградної кислоти в залежності від піридин- або бенздіазепінового фрагменту в їх молекулах

Проведено порівняння хелатуючої здатності гідразонів піровиноградної кислоти по відношенню до хлоридів металів Co(II), Ni(II), Cu(II) [150] в залежності від піридин- або бенздіазепінового фрагменту в їх молекулах.

На підставі повної характеристики щодо складу, способу координації гідразону, будови, властивостей комплексів [Co(HydrHPv)Cl₂] \cdot 2H₂O (**19**), [Ni(HydrPv)₂] (**20**), [Cu(HydrHPv)(H₂O)Cl₂] (**21**), [NiCl(HNPv)(H₂O)₂] (**25**), [NiCl(HIPv)(H₂O)₂] (**26**), [CoCl(HNPv)(H₂O)₂] (**27**), [CoCl(HIPv)(H₂O)₂] (**28**), [CuCl(HNPv)] \cdot H₂O (**29**), [CuCl(HIPv)] \cdot H₂O (**30**), одержаної сукупністю методів ІЧ спектроскопії, вимірювання електропровідності і магнітної сприйнятливості, термогравіметрії [111, 113, 119, 132, 133], рентгенівської спектроскопії поглинання (**19-21**, **25**, **27**, **29**) [111, 113, 133] виявлено ряд відмінностей:

- у всіх комплексах незалежно від піридинового або бенздіазепінового фрагменту в молекулах лігандів їх координація відбувається в кето-формі;
- піридинові ліганди незалежно від іону металу зв'язуються тридентатно за участю нітрогену азометинової групи, оксигену карбонільної та оксигену депротонованої карбоксильної групи, а бенздіазепінові – подібно (з Ni²⁺) і бідентатно без участі карбоксильної групи (з Co²⁺ і Cu²⁺);
- еквімолярне співвідношення метал:ліганд зберігається постійним в комплексах з піридинолігідразонами (**25-30**) і змінюється серед комплексів з бенздіазепіновими: **19**, **21** (1:1), а **20** (1:2);
- у випадку Ni²⁺, незалежно від ліганду, утворюються октаедричні комплекси, але з бенздіазепіновим – одноріднолігандний, а з піридиновими – змішанолігандні;
- у випадку комплексів Co²⁺, Cu²⁺ змінюється тип поліедру: з бенздіазепіновим утворюється тетраedr (Co²⁺), тригональна біпіраміда (Cu²⁺), а з піридиновими – октаedr (Co²⁺), тетраedr (Cu²⁺).

Висновки до розділу 3

1. Всі синтезовані сполуки всебічно охарактеризовано сукупністю методів елементного аналізу, термогравіметрії, ІЧ, ЕПР, EXAFS, СДВ спектроскопій, мас-спектрометрії, вимірюванням магнітної сприйнятливості і молярної електропровідності.

2. Комплекси з гідазепамом: $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**2**), $[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**4**), $[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**5**) є молекулярними неелектролітами з різними поліедрами (**1** – тетраедр, **2, 4, 6** – октаедри, **3** – тригональна біпіраміда) з однаковою бідентатною координацією ліганду через нітроген аміногрупи і кисень карбонільної групи, що встановлено методами ІЧ, ЕПР, EXAFS спектроскопій.

3. Доведено, що склад комплексів з продуктом конденсації гідазепаму і саліцилового альдегіду $[\text{Co}(\text{HydrSal})_2]$ (**6**), $[\text{Ni}(\text{HydrSal})_2]$ (**7**), $[\text{Cu}_2(\text{HydrSal})_2(\mu\text{-OAc})]$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{HydrSal})_2]$ (**9**), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})_2]$ (**10**), $[\text{Mn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ (**11**), $[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$ (**12**), $[\text{Zn}(\text{HydrSal})(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})]$ (**13**) змінюється в залежності від іона металу та аніону вихідної солі. В результаті розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексах, а також вимірювання їх ефективних магнітних моментів та електропровідності визначено будову координаційних поліедрів (**6, 7, 10, 11** – октаедри, **9, 12** – тетраедри, **13** – тригональна біпіраміда).

4. Встановлено, що комплекси загальної формули $[\text{M}(\text{HydrHlz})_2]$ (**14-18**) з продуктом конденсації гідазепаму та ізатину мають октаедричний поліедр, в якому ліганд координований тридентатно в енольній формі через нітроген азометинової групи, кисень карбонільної і оксиазинової груп.

5. Комплекси з продуктом конденсації гідазепаму і піровиноградної кислоти $[\text{Co}(\text{HydrHPv})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**19**), $[\text{Ni}(\text{HydrPv})_2]$ (**20**), $[\text{Cu}(\text{HydrHPv})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**21**), $[\text{Cu}(\text{HydrPv})_2]$ (**22**), $[\text{Mn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**23**), $[\text{Zn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**24**) мають різну будову координаційних поліедрів (**19** – тетраедр, **20, 22-24** – октаедри, **21** – тригональна біпіраміда); в залежності від іона металу ліганд координується

тридентатно за участі нітрогену азометинової групи, оксигенів карбонільної та депротонованої карбоксильної групи (19, 21, 23, 24) і бідентатно без участі карбоксильної групи (20, 22);

6. Реалізацію нового ліганду (відповідного гідразону) в складі комплексів 14-24, одержаних самозбіркою, підтверджено методами мас-спектрометрії, ІЧ, ЕПР, EXAFS спектроскопій.

7. Проведено порівняння хелатуючої здатності гідразонів піровиноградної кислоти по відношенню до хлоридів металів Co(II), Ni(II), Cu(II) в залежності від піридин- або бенздіазепінового фрагменту в їх молекулах.

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

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПЛЕКСІВ Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) З БЕНЗДІАЗЕПІН- ТА ПІРИДИНВМІСНИМИ ЛІГАНДАМИ ГІДРАЗІД-ГІДРАЗОНОВОГО ТИПУ

4.1. Модифікація активності пептидаз *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465 бенздіазепінвмісними гідразид-гідразоновими комплексами 3d-металів [156]

Управління активністю ферментів з використанням різних ефекторів відноситься до одного з головних сучасних напрямків досліджень в біохімії, біокоординаційної хімії, біотехнології. У цьому плані добре зарекомендували себе іони біофільних d-металів [108, 157-159]. Найбільш перспективним є створення активаторів ферментів на основі хелатів біометалів з біолігандами. Така система більш ефективна, так як вона здатна забезпечити повну конформаційну відповідність субстрату і функціональних груп активного центру ферменту на всіх стадіях процесу [106].

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

Аналіз отриманих даних (рис. 4.1) показав, що значна частина із досліджуваних комплексів (**1, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 23**) (табл. 4.1) незалежно від концентрації практично не впливають на активність, яку проявляє пептидаза 1 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465.

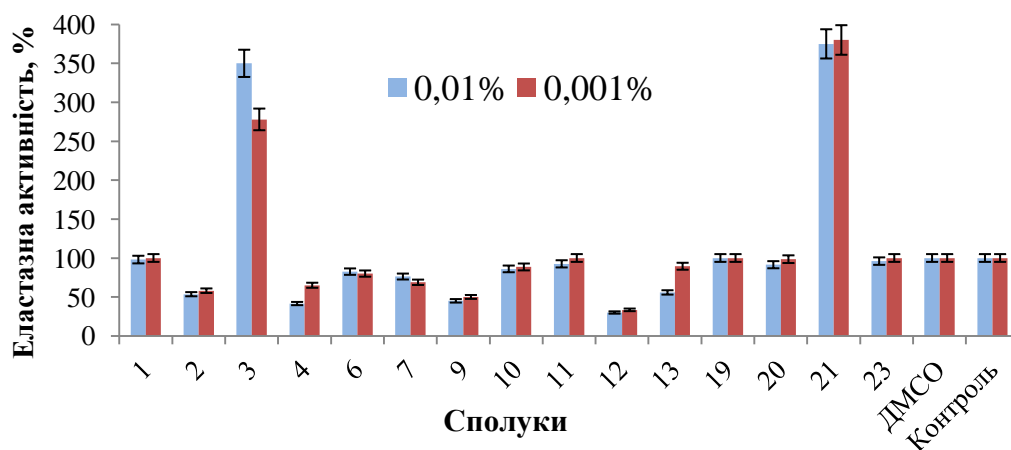
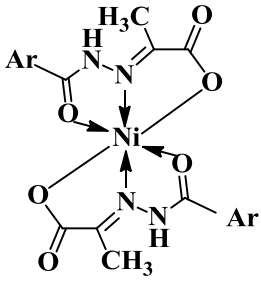
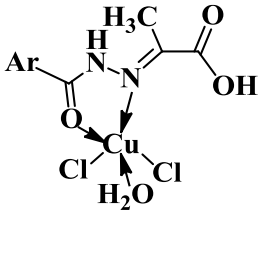
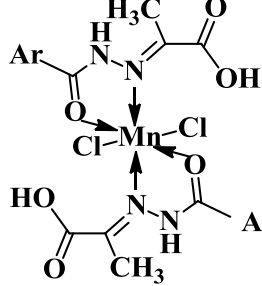


Рис. 4.1. Вплив координаційних сполук на еластазну активність пептидази 1 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

Таблиця 4.1

Схеми будови основних фрагментів молекул комплексів і їх формули

[Co(Hydr)Cl ₂]·H ₂ O (1)	[M(Hydr) ₂ Cl ₂] M = Ni (2), Mn (4)	[Cu(Hydr)(H ₂ O)Cl ₂] (3)
[M(HydrSal) ₂] M = Co (6), Ni (7), Mn (10)	[Cu(HydrSal) ₂] (9)	[Mn(HydrSal)(OAc)(C ₂ H ₅ OH) ₂] (11)*
[Zn(HydrHSal)Cl ₂] (12)	[Zn(HydrSal)(OAc)(H ₂ O)] (13)	[Co(HydrHPv)Cl ₂]·2H ₂ O (19)

		
[Ni(HydrPv) ₂] (20)	[Cu(HydrHPv)(H ₂ O)Cl ₂] (21)	[Mn(HydrHPv) ₂ Cl ₂] (23)

Звертає на себе увагу те, що комплекси відносяться до різних типів: змішанолігандним молекулярним хелатам (**1**, **19**, **23**) і одноріднолігандним внутрішньокмплесним сполукам (**6**, **7**, **10**, **11**, **20**). Вони утворені йонами металів: **1**, **6**, **19** (Co), **7**, **20** (Ni), **10**, **11**, **23** (Mn), відрізняються за складом, будовою координаційних вузлів комплексоутворювачів, лігандних систем і характеру зв'язків з ними (табл. 4.1). З цього випливає, що незважаючи на їх присутність пептидаза **1** зв'язується з еластином, в результаті чого виникає каталітично активна конформація, по відношенню до якої структурні фрагменти молекул вище зазначених комплексів не виявляють комплементарності. Головну роль, скоріше за все, відіграє вибір іона металу. Виявилося, що комплекси Cu(II) **3** та **21** збільшують еластазну активність ферменту ~ в 3,5 рази (рис. 4.1). Склад координаційного вузла у них однаковий, Cu(II) – п'ятикоординована, дещо відрізняються лігандні системи – Hydr (**3**), HydrHPv (**21**). Дещо вища активність останнього – 380% (незалежно від концентрації), очевидно, пояснюється наявністю вакантної карбоксильної групи HPv, яка додатково за рахунок водневих зв'язків зміцнює каталітично активну конформацію пептидази **1**, що формується під дією ефектора. Важливо відзначити, що, при цьому, мідний комплекс **9** (табл. 4.1) на відміну від **3** і **21** ~ на 50% зменшує еластазну активність пептидази **1** (рис. 4.1). Це вказує на те, що не тільки іон-комплексоутворювач, але і молекули комплексів в цілому беруть участь в процесі активування, або інгібування ферменту. Комплекс **9** відноситься до внутрішньокмплесного (**3** і **21** – молекулярні хелати, змішанолігандні), його координаційний вузол формують два бідентатно зв'язаних ліганда (HydrSal), реалізується координаційне число Cu(II),

що дорівнює чотирьом. Внаслідок можливої координації до неї функціональних груп ферменту ускладнюється його зв'язування з еластином і, як наслідок, пригнічується ферментативна активність [106]. Додаткове підтвердження тонкого впливу на еластазну активність пептидази 1 будь-яких змін у складі комплексів отримано порівнянням сполук Mn^{2+} (**4**, **10**, **11**, **23**) у мольному співвідношенні Mn^{2+} :ліганд = 1:2, октаедричним поліедром, але різних за типом і лігандним оточенням. З них тільки комплекс **4** проявив себе як інгібітор (59% при концентрації 0,01%), а решта не впливали, як зазначено вище. Інгібуючу активність в межах 70% - 30% проявили також комплекси Zn^{2+} **12** і **13** (рис. 4.1), що відрізняються складом і будовою (табл. 4.1). Основна роль в цьому випадку належить Zn^{2+} – як комплексоутворювачу.

Вплив координаційних сполук на колагеназну 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 (рис. 4.2): інертні по відношенню до ферменту і колагену сполуки **1**, **6**, **19**, **20**, **23**, тобто стерично сумісні, пригнічують активність в незначній мірі **7**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**. За інгібуючою здатністю комплекс **4** > **2** (55% і 40% при концентрації 0,01% відповідно). Ці сполуки за складом і будовою є однаковими. Заміна йона комплексоутворювача Ni^{2+} (**2**) на Mn^{2+} (**4**) не значно позначається тільки на ступені їхнього впливу.

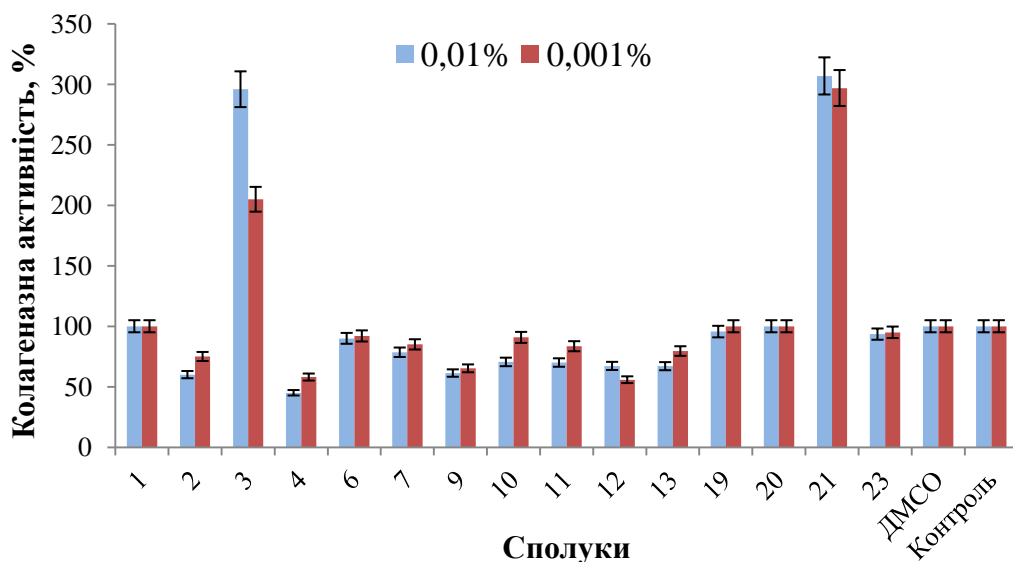


Рис. 4.2. Вплив координаційних сполук на колагеназну активність пептидази 1 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

Аналогія простежується і в поведінці комплексів **3**, **9** і **21**. Перші два збільшують колагеназну активність ~ в 3 рази (296% при концентрації 0,01% і 205% при 0,001% для **3** і 300% незалежно від концентрації для **21**). При цьому **9**, як і в разі еластазної активності, пригнічує ~ на 40%.

Вплив координаційних сполук на еластазну активність пептидази 2

B. thuringiensis var. *israelensis* IMB B-7465

При заміні пептидази 1 пептидазою 2 загальна картина і ступінь впливу ефекторів (**1-4**, **6-7**, **9-13**, **19-21**, **23**) на еластазну активність істотно змінилися (рис. 4.3), що узгоджується з раніше зробленим висновком [107, 110, 157, 159] про те, що природа ензиму вносить свій вклад в зміну механізму його взаємодії з субстратом і ефектором.

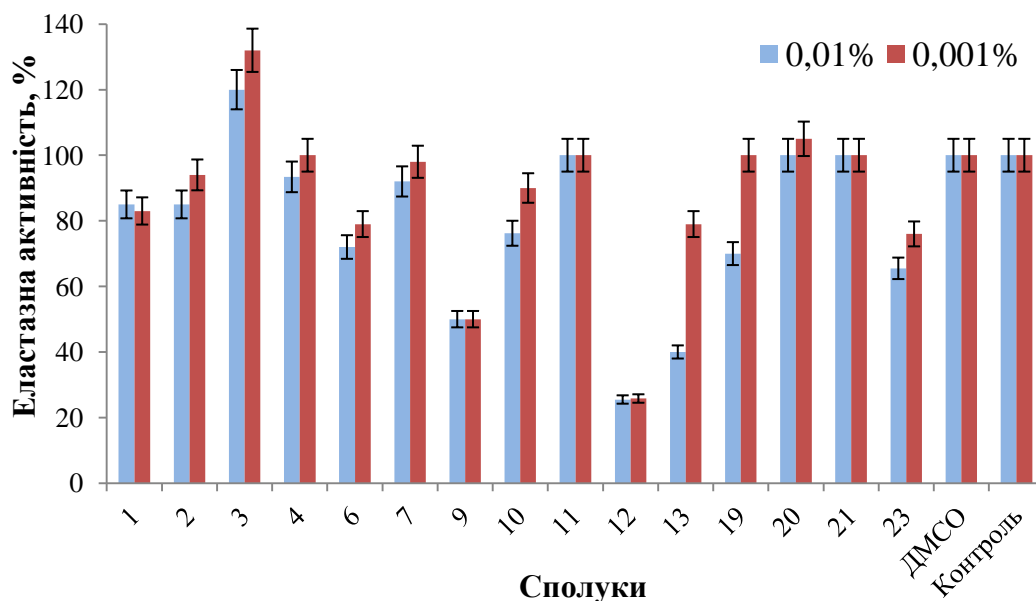


Рис. 4.3. Вплив координаційних сполук на еластазну активність пептидази 2 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

Комплекс **3** підвищує еластазну активність, але в набагато меншому ступені 132%, **21** практично не впливає, а **9** інгібує на 50%. За інгібуючою здатністю комплекси формують ряд: **12** > **13** > **9** > **23** > **19** = **6** > **10** > **1** = **2**, тобто найбільш ефективними інгібіторами виявилися комплекси Zn^{2+} : зменшення активності на 70% для **12** незалежно від концентрації і для **13** на 60% (0,01%) і на 21% (0,001%).

Вплив координаційних сполук на колагеназну активність пептидази 2
B. thuringiensis var. *israelensis* IMB B-7465

У загальних рисах характер впливу комплексів на колагеназну активність пептидази 2 (рис. 4.4) зберігається таким же, як і на еластазну (рис. 4.3). Проте, слід зазначити, що в порівнянні з пептидазою 1 (рис. 4.2) він змінився.

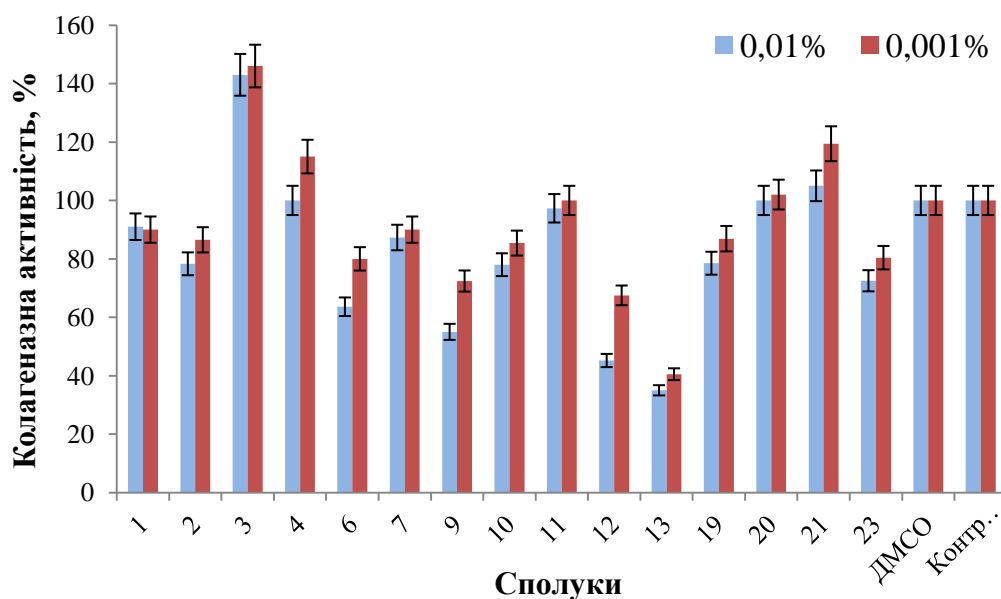


Рис. 4.4. Вплив координаційних сполук на колагеназну активність пептидази 2 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

Збільшення активності для комплексів **3** і **21** значно зменшилось: 145% незалежно від концентрації і 119% при меншій концентрації (0,001%) відповідно, але інгібування **11** виявилось на тому ж рівні ~ 40%. Відзначено деяке збільшення колагеназної активності при використанні комплексу **4**, що свідчить про різний механізм взаємодії цього комплексу з пептидазою 1 і 2. Максимальну інгібуючу здатність також проявили комплекси Zn^{2+} (**12** і **13**) (табл. 4.1).

Вплив координаційних сполук на фібринолітичну активність пептидази 2 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

Порівняльний аналіз даних (рис. 4.5) виявив особливості впливу розглянутих комплексів на фібринолітичну активність пептидази 2: збільшення до 145%, 138%, 112% при використанні комплексів **3**, **21**, **7** відповідно в низькій концентрації 0,001%. Здається, в цьому випадку створюються оптимальні умови для утворення потрібного комплексу: фермент-ефектор-субстрат і формування каталітично активної конформації ензиму [160].

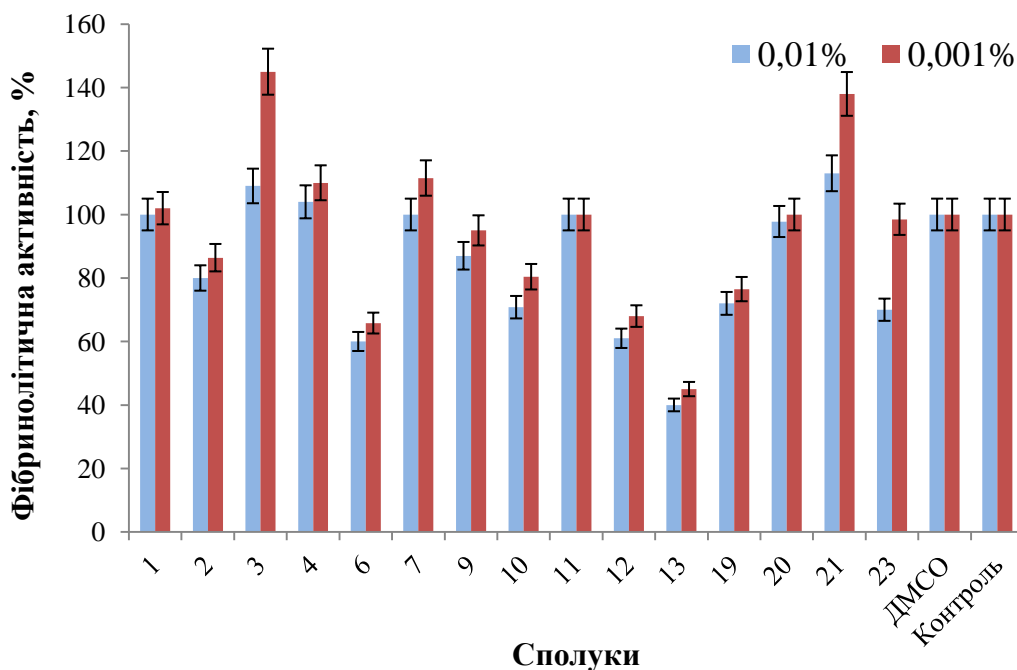


Рис. 4.5. Вплив координаційних сполук на фібринолітичну активність пептидази 2 *B. thuringiensis* var. *israelensis* IMB B-7465

На завершення слід зазначити, що вивчення процесів взаємодії ефektor-фермент-субстрат має важливе як теоретичне, так і прикладне значення, а з урахуванням специфіки сполук **1-4, 6-7, 9-13, 19-21, 23** (табл. 4.1), які представляють собою хімічно модифіковані форми лікарських засобів – особливе, так як в середовищі вони під впливом ферментів перетворюються в діючі фармпрепарати.

4.2. Визначення антимікробної активності комплексів Cu(II) з піридиноїлгідразонами піровиноградної кислоти

Визначення антимікробної активності проводили методом серійних розведень в середовищі Гісса з глюкозою. Зміст речовин в середовищі становив **25, 50 і 100** мкмоль.

В результаті досліджень встановлено, що найбільшою чутливістю до досліджених речовин володіли клітини *S. aureus*. (рис. 4.6).

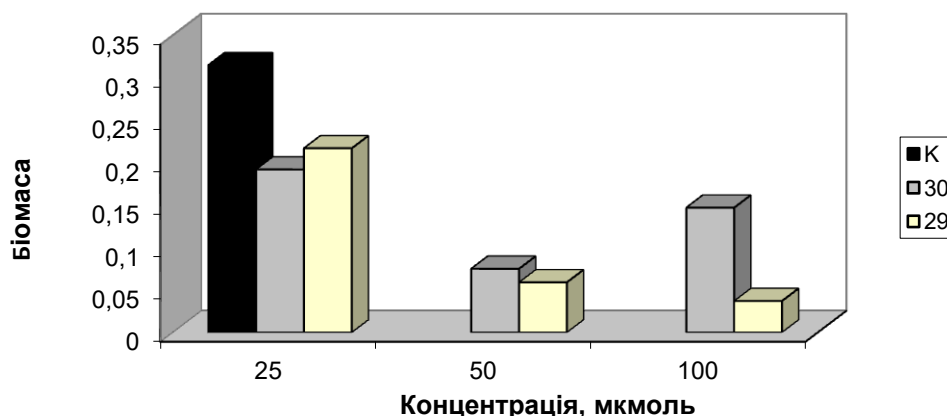


Рис. 4.6. Накопичення біомаси тест-штамів *S. aureus* в присутності сполук $[\text{CuCl}(\text{HNPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**29**) і $[\text{CuCl}(\text{HIPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**30**)

Максимальне інгібування росту, яке становило 88,3% і 76,2% для речовин **29** і **30** відповідно, спостерігалось при концентраціях зазначених речовин 100 мкмоль (**29**) і 50 мкмоль (**30**). Крім того, обидві досліджені сполуки досить ефективно затримували розмноження *M. luteus* і *P. aeruginosa* (рис. 4.7, 4.8). Так, при вмісті в середовищі 50 мкмоль речовини **30** біомаса *M. luteus* в дослідному варіанті становила 36,6% від контролю і 100 мкмоль речовини **29** – 25,6% від контролю.

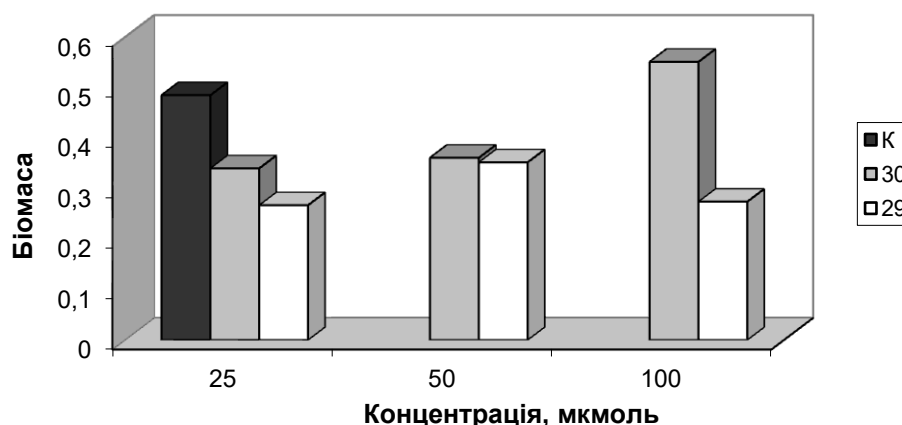


Рис. 4.7. Накопичення біомаси тест-штамів *M. luteus* в присутності сполук $[\text{CuCl}(\text{HNPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**29**) і $[\text{CuCl}(\text{HIPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**30**)

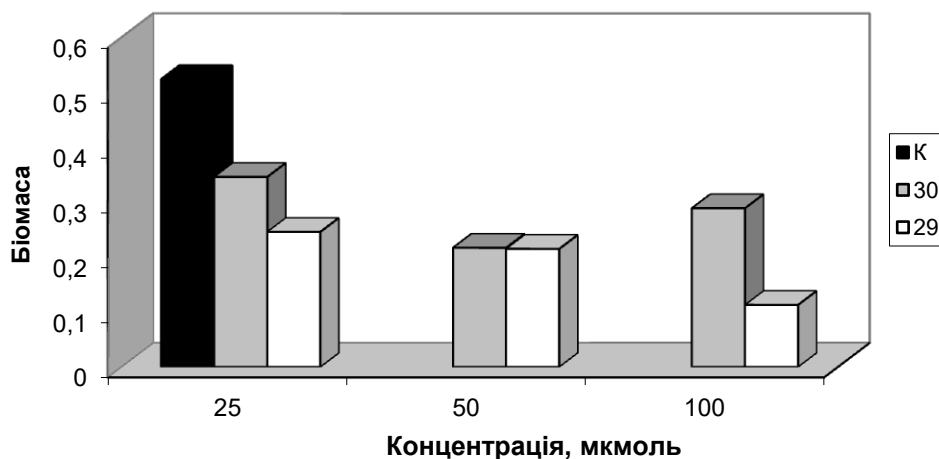


Рис. 4.8. Накопичення біомаси тест-штамів *P. aeruginosa* в присутності сполук $[\text{CuCl}(\text{HNPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**29**) і $[\text{CuCl}(\text{HIPv})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**30**)

Зростання культури *P. aeruginosa* затримувалось на 78,4% і 58,6% речовинами **29** і **30** в концентрації 50 мкмоль і 100 мкмоль відповідно. Висока активність сполуки **29** щодо псевдомонад свідчить про доцільність подальшого поглибленого вивчення біологічної активності даних сполук зважаючи на істотну природну стійкість даного мікроорганізму до антимікробних препаратів і дуже обмеженого арсеналу сучасних антипсевдомонадних засобів.

У той же час, в культурі *B. subtilis* при додаванні до середовища речовини **30** значних змін не спостерігалось, інгібування росту в даному випадку не перевищувало 30% (рис. 4.9). Помітне зниження інтенсивності накопичення біомаси (43,5%) відзначено лише в присутності 100 мкмоль речовини **29**. Приблизно такою ж активністю вивчені сполуки характеризувалися відносно *P. vulgaris* (рис. 4.10).

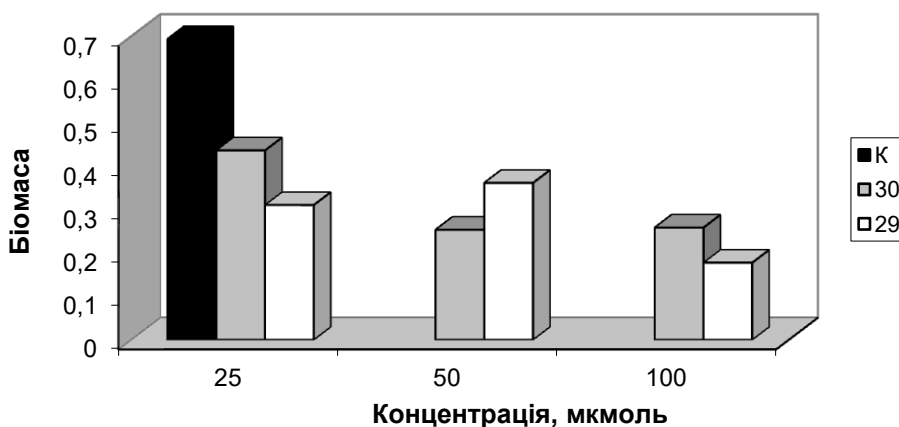


Рис. 4.9. Накопичення біомаси тест-штамів *B. subtilis* в присутності сполук $[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29) і $[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30)

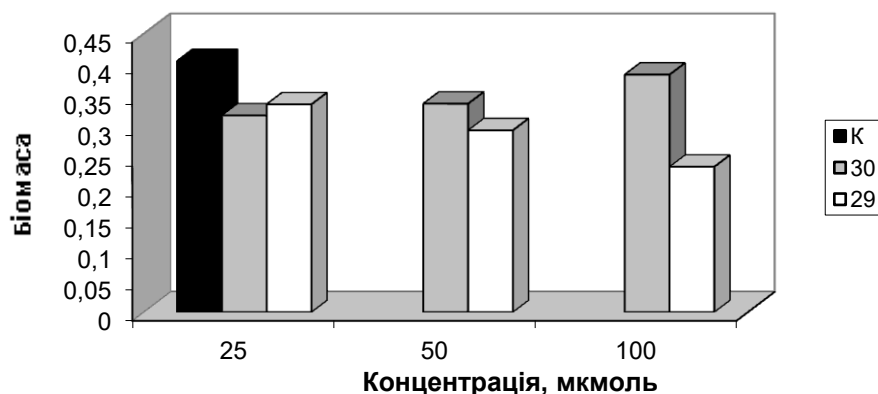


Рис. 4.10. Накопичення біомаси тест-штамів *P. vulgaris* в присутності сполук $[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29) і $[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30)

4.3. Визначення анальгетичної активності ряду бенздіазепінвмісних гідразид-гідразонових комплексів $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Mn}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$

В останні роки дослідження анальгетичної активності різних сполук стало пріоритетним, оскільки біль супроводжує різні паталогічні стани людини. В зв'язку з цим увагу вчених привернули похідні бенздіазепін-2-ону, про що свідчить поява ряду відповідних патентів [161-167]. На відміну від них, одержані в роботі комплекси є більш перспективними в якості анальгетичних засобів, оскільки до їх складу входять «метали життя».

Для дослідження було обрано п'ять сполук, що є комплексами різних іонів 3d-металів з 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3Н-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразидом (Hydr): $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**2**), $[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**4**), $[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**5**), ряд комплексів цинку(II) з різними продуктами конденсації: HydrHSal – $[\text{Zn}(\text{HydrHSal})\text{Cl}_2]$ (**12**), Hydr з ізатином (HIz) – $[\text{Zn}(\text{HydrHIz})_2]$ (**18**) та Hydr з піровиноградною кислотою (HPv) – $[\text{Zn}(\text{HydrHPv})_2\text{Cl}_2]$ (**24**), а також продукт конденсації 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3Н-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду з саліциловим альдегідом – HydrHSal. Такий ряд комплексів дозволяв простежити вплив іону металу на прикладі комплексів **1-5**, а на сполуках **12, 18, 24** – складу молекул відповідних гідразонів.

Таблиця 4.2

Анальгетична активність HydrHSal та сполук **2, 4**

№ п/п	Доза, мг/кг	Зменшення кількості «корчів», %
$[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$	1	$72,00 \pm 26,33^{***}$
$[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$	1	$70,00 \pm 25,40^{***}$
HydrHSal	1	$50,70 \pm 13,90^{**}$
Диклофенак натрію	10	$51,70 \pm 1,70^{**}$

Достовірність відносно контролю при $^{**}p \leq 0,01$ у відношенні до контролю;
 $^{***}p \leq 0,001$ у відношенні до контролю.

Скринінг вище перелічених сполук на прояв анальгетичної активності проведено в порівнянні з відомим анальгетичним засобом – натрій диклофенаком. Виявлено, що в дозі 1 мг/кг у дослідах *in vivo* на мишах за методом «корчів», викликаних внутрішньочеревним введенням оцтової кислоти комплекси **1, 3, 5, 12, 18, 24** не виявили значного ефекту у дозі 1 мг/кг. На відміну від них HydrHSal зменшував кількість «корчів» у піддослідних тварин на 50,7%, а найбільшу активність проявили сполуки **2 і 4** – на 70% та 72% відповідно, що значно перевищувало анальгетичну активність препарату порівняння – натрій диклофенаку (51,7% у дозі 10 мг/кг).

Одержані результати свідчать про те, що прояв анальгетичної активності в значній мірі залежить від іона металу, складу комплексів та лігандів. В досліджах доза комплексів **2** і **4** була в 10 разів меншою ніж у препарата-референта, тому можна зробити висновок, що ці комплекси відносяться до перспективних для використання їх в медицині.

У сполуки $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) були помічені седативні прояви, що потребують детальнішого дослідження.

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що комплексні сполуки $\text{Cu}(\text{II})$ 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 еластазною і колагеназною активностями.

2. Комплекси $\text{Cu}(\text{II})$ з піридиноїлгідразонами піровиноградної кислоти інгібують ріст тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Максимальне інгібування росту становило 88,3% і 76,2% для речовин $[\text{CuCl}(\text{HNPrv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**29**) і $[\text{CuCl}(\text{HPrv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**30**) відповідно.

3. З ряду досліджених бенздіазепінвмісних сполук найбільшу анальгетичну активність виявили молекулярні комплекси з гідазепамом $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**2**), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**4**), які в значній мірі перевищують активність відомого препарату диклофенаку нартію.

ВИСНОВКИ

1. Реалізовано ідею нового використання відомого лікарського препарату 2-(7-бромо-2-оксо-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразиду («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: $[\text{Co}(\text{Hydr})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**2**), $[\text{Cu}(\text{Hydr})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**4**), $[\text{Zn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ (**5**) – неелектроліти, в яких гідразид проявляє себе як хелатуючий бідентатний ліганд, зв'язується через оксиген 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)-ацетогідразиду – гідазепаму з саліциловим альдегідом синтезовано гідразон $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$. 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)ацетогідразидом 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 карбонільного фрагменту бенздіазепінові гідрозони 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 гідрозонів 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 кето-формі та виявлено відмінності в формуванні координаційних поліедрів в залежності від іона металу.

8. Виявлено особливість Cu(II) як комплексоутворювача, що проявилась на прикладі комплексів з бенздіазепінним гідрозоном саліцилового альдегіду та з нікотиноїлгідрозоном 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.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. *Гидразоны*. М.: Наука. 1974. 416 с.
2. Троепольская Т.В., Мунин Е.Н. *Химия гидразонов*. М.: Наука. 1977. 160 с.
3. Korotkovas A. Burakhalfer J.H. *Essential of medicinal chemistry*. N.Y.: Inter-sci. 1980. 480 p.
4. Коган В.А., Зеленцов В.В., Ларин Г.М., Луков В.В. *Комплексы переходных металлов с гидразонами*. Под ред. А.Ю. Цивадзе. М.: Наука. 1990. 109 с.
5. Альберт. А. *Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии*. Пер.с англ. М.: Медицина. 1989. Т. 2. 427 с.
6. Гарновский А.Д., Васильченко И.С., Гарновский Д.А. *Современные аспекты синтеза металлокомплексов. Основные лиганды и методы*. Ростов-на-Дону: ЛаПО. 2000. 354 с.
7. Иванова Е.В., Овчар С.А., Батурин А.А. *Психотропная активность новых синтетических производных пиридина*. Биомедицина. 2005. № 1. С. 92-95.
8. Bakir M., Green O., Mulder W.H. *Synthesis, characterization and molecular sensing behavior of $[ZnCl_2(\eta^3-N,N,O-dpkbh)]$ ($dpkbh = di-2pyridyl\ ketone\ benzoyl\ hydrazone$)*. J. Molec. Struct. 2008. Vol. 873, N 1-3. P. 17-28. DOI: 10.1016/j.molstruc.2007.03.001.
9. Ibrahim K.M., Gabr I.M., Zaky R.R. *Synthesis and magnetic, spectral and thermal eukaryotic DNA studies of some 2-acetylpyridine-[N-(3hydroxy-2-naphthoyl)]hydrazone complexes*. J. Coord. Chem. 2009. Vol. 62, N 7. P. 1100-1111. DOI: 10.1080/00958970802464616.
10. El-Dissouky A., Al-Fulaij O., Awad M. K., Rizk S. *Synthesis, characterization, and biological activity studies of copper(II)-metal(II) binuclear complexes of dipyridylglyoxal bis(2-hydroxybenzoyl hydrazone)*. J. Coord. Chem. 2010. Vol. 63, N 2. P. 330-345. DOI: 10.1080/00958970903366959.

11. Sy A., Dieng M., Thiam I.E., Gaye M., Retailleau P.S. *Dichlorido{N'-[phenyl(pyridin-2-yl-κN)methylidene]isonicotinohydrazide-κ2N',O}zinc*. Acta Cryst. 2013. Vol. 69, N 2. P. m108. DOI: 10.1107/S1600536813001281.
12. Borbone F., Caruso U., Concilio S., Nabha Sh., Panunzi B., Piotto S., Shikler R., Tuzi A. *Mono-, Di-, and Polymeric Pyridinoylhydrazone Zn(II) Complexes: Structure and Photoluminescent Properties*. Europ. J. Inorg. Chem. 2016. Vol. 6. P. 818-825. DOI: 10.1002/ejic.201501132.
13. Bikas R., Noshiranzadeh N., Sieron L., Hosseini-Monfared H., Barandiaran J.M., Lis T., Alonso J. *Syntheses, crystal structures and magnetic studies of new manganese(II) coordination polymers with ditopic N-pyridinylisonicotinohydrazide ligand and dicyanamide*. Inorg. Chem. Commun. 2016. Vol. 67. P. 85-89. DOI: 10.1016/j.inoche.2016.03.009.
14. Valcarcel J.A., Razo-Hernández R.S., Valdez-Velázquez L.L., García M.V. *Antitumor structure–activity relationship in bis-stannoxane derivatives from pyridine dicarboxylic and benzoic acids*. Inorg. Chim. Acta. 2012. Vol. 392. P. 229-235. DOI: 10.1016/j.ica.2012.06.029.
15. Sashidhara K.V., Modukuri R.K., Choudhary D., Bhaskara K. *Synthesis and evaluation of new coumarin–pyridine hybrids with promising anti-osteoporotic activities*. Europ. J. Med. Chem. 2013. Vol. 70. P. 802-810. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.10.060.
16. Zhu L.-J., Hou Y.-L., Shen X.-Y., Pan X.-D. *Monoterpene pyridine alkaloids and phenolics from Scrophularia ningpoensis and their cardioprotective effect*. Fitoterapia. 2013. Vol. 88. P. 44-49. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.04.005.
17. Tamer Ö., Tamer S.A., İdil Ö., Avcı D. *Antimicrobial activities, DNA interactions, spectroscopic (FT-IR and UV-Vis) characterizations, and DFT calculations for pyridine-2-carboxylic acid and its derivatives*. J. Molec. Struct. 2018. Vol. 1152. P. 399-408. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.09.100.
18. Васильев Д.Ю., Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Юшкова Т.А. *Синтез и биологическая активность гидразидов пиридин-2-карбоновой кислоты*.

Всероссийская научно-практическая конференция «Молодежная наука 2016: технологии, инновации». Пермь. 2016. 363 с.

19. Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. *Исследование биодоступности лекарственного препарата Изониазид-Д таблетки диспергируемые*. Фундаментальные исследования. 2014. № 3. С. 766-769.

20. Shrivastav A., Singh N.K., Singh S.M. *Synthesis, characterization and antitumor studies of Mn (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II) complexes of N-nicotinoyl-N'-o-hydroxythiobenzhydrazide*. Biometals. 2003. Vol. 16, N 2. P. 501-506.

21. Липин К.В., Максимова В.Н., Ершов О.В., Насакин О.Е., Саттарова Л.Ф., Струнин Б.П., Антипов В.А., Гуревич П.А. *Трёхкомпонентный синтез и биологическая активность 2-хлоропиридин-3,4-дикарбонитрилов*. Вестн. Казан. технол. универ. 2010. № 8. С. 37-40.

22. Karbouj R., El-Dissouky A., Jeragh B., Al-Saleh E. *Synthesis, characterization, and biological activity studies on (E)-N'-[2-hydroxy-1,2-di(pyridin-2yl)ethylidene]aroyl hydrazides and their copper(II) complexes*. J. Coord. Chem. 2010. Vol. 63, N 5. P. 868-883. DOI: 10.1080/00958971003645946.

23. Halli M.B., Jumanal B. A., Reddy P.V., Shivakumar K.P., Vijayalaxmi B., Angadi B. *Synthesis, characterization and thermal decomposition studies of biologically active mixed ligand complexes derived from benzofuran-2-carboxylic acid (2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene) hydrazide and acetylacetone, 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridyl*. Asian J. Chem. 2011. Vol. 23, N 1. P. 189-194.

24. Bai Y., Wang J.-Li, Dang D.-B., Zheng Y.-N. *Synthesis, crystal structures and luminescent properties of two one-dimensional cadmium(II) coordination polymers generated from polydentate Schiff-base ligand*. Spectrochim. Acta, P. A: Molec. Biomolec. Spectroscopy. 2012. Vol. 97. P. 105-110. DOI: 10.1016/j.saa.2012.05.076.

25. Singh J.V., Singh N.P. *Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antimicrobial studies of pyridine-2-carboxylic acid N'-(4-chloro-benzoyl)-hydrazide and its Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes*. Bioinorg. Chem. Appl. 2012. P. 1-7. DOI: 10.1155/2012/104549.

26. Singh N.P., Singh J.V. *Magnetic and spectroscopic studies of the synthesized metal complexes of bis(pyridine-2carbo)hydrazide and their antimicrobial studies*. E-J. Chem. 2012. Vol. 9, N 4. P. 1835-1842. DOI:10.1155/2012/521345.

27. Shrivastav A., Singh N.K., Singh S.M. *Synthesis, Characterization and Antitumor Studies of Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of N-Salicyloyl-N'-o-hydroxythiobenzhydrazide*. Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol. 10, N 4. P. 887-895. DOI: 10.1016/S0968-0896(01)00373-X.

28. Naskar S., Biswas S., Mishra D., Adhikary B., Falvello L.R., Soler T., Schwalbe C.H., Chattopadhyay S.K. *Studies on the relative stabilities of Mn(II) and Mn(III) in complexes with N4O2 donor environments: crystal structures of [Mn(pybzHz)2] and [Mn(Ophsal)(imzH)2] ClO4* (pybzHz = N-(benzoyl)-N'-(picolinylidene) hydrazine, Ophsal = N,N'-o-phenylenebis(salicylideneimine), imzH = imidazole). Inorg. Chim. Acta. 2004. Vol. 357, N 14. P. 4257-4264. DOI: 10.1016/j.ica.2004.06.018.

29. Badiger D.S., Hunoor R.S., Patil B.R., Vadavi R.S., Mangannavar Ch.V., Muchchandi I.S., Patil Y.P., Nethaji M., Gudasi K.B. *Synthesis, spectroscopic properties and biological evaluation of transition metal complexes of salicylhydrazone of anthranilhydrazide: X-ray crystal structure of copper complex*. Inorg. Chim. Acta. 2012. Vol. 384. P. 197-203. DOI: 10.1016/j.ica.2011.11.063.

30. Askar E.I., Shokry H., Hashmy D.AI. *Potentiometric and conductometric studies of malonyl bis(salicyloylhydrazone) and divalent metal complexes*. J. Saudi Chem. Soc. 2010. Vol. 14, N 2. P. 175-182. DOI: 10.1016/j.jscs.2010.02.001.

31. Naskar S., Butcher R.J., Chattopadhyay Sh.K. *Synthesis and spectroscopic properties of Ni(II) complexes of some aroyl hydrazone ligands with 2,6-diacetyl pyridine monooxime: X-ray crystal structure of the salicyloylhydrazone Ni(II) complex*. Inorg. Chim. Acta. 2010. Vol. 363, N 14. P. 3641-3646. DOI: 10.1016/j.ica.2010.05.009.

32. Zhang S., Li H., Zhuang Q. *Synthesis and characterization of Cu(II) complex with acetylferrocene salicyloyl hydrazine*. Huaxue Gongch. 2013. Vol. 27, N 7. P. 19-21.

33. Sarshira E.M., Hamada N.M., Moghazi Y.M., Abdelrahman M.M. *Synthesis and Biological Evaluation of Some Heterocyclic Compounds from Salicylic Acid Hydrazide*. J. Heterocycl. Chem. 2016. Vol. 53, N 6. P. 1970-1982. DOI: 10.1002/jhet.2516.

34. Aggarwal R.C., Singh N.K., Singh R.P. *Magnetic and spectroscopic studies on N-(picolinamido)salicylaldimine. Complexes of some bivalent 3d metal ions*. Inorg. Chem. 1981. Vol. 20, N 9. P. 2794-2798. DOI: 10.1021/ic50223a012.

35. Dutta R.L., Sarkar A.K. *A study of some transition metal complexes of salicylidene 2-picolyl hydrazone Schiff base and related ligands*. J. Inorg. Nucl. Chem. 1981. Vol. 43. P. 57-67. DOI: 10.1016/0022-1902(81)80437-x.

36. Зеленцов В.В., Сомова Н.К., Куртанидзе Р.Ш., Короткова В.В., Цинцадзе Г.В. *Магнитные и спектральные исследования координационных соединений Mn (II) с производными фенилгидразонами пиридинкарбоновых кислот*. Коорд. химия. 1981. Т. 7, № 7. С. 1072-1080.

37. Narang K.K., Aggarwal A. *A study of some transition metal complexes of N-(isonicotinoyl)salicylaldimine*. Indian J. Chem. 1975. Vol. 13. P. 1072.

38. Bottari B., Maccari R., Monforte F., Ottanà R., Rotondo E., Vigorita M.G. *Isoniazid-related copper (II) and nickel(II) complexes with antimycobacterial in vitro activity*. Inorg. Chim. Acta. 1982. Vol. 67. P. 159-165.

39. El-Bahnasawy R.M., El-Shereafy E., Issa Y.M., El-Meleigy S. *Thermal-conductimetric studies on some isonicotinoyl hydrazone derivatives and their metal complexes*. Thermochim. Acta. 1990. Vol. 173. P. 9-16. DOI: 10.1016/0040-6031(90)80584-1.

40. Guzar S.H., Qin-han JIN. *Simple, Selective, and Sensitive Spectrophotometric Method for Determination of Trace Amounts of Nickel(II), Copper (II), Cobalt (II), and Iron (III) with a Novel Reagent 2-Pyridine Carboxaldehyde Isonicotinoyl Hydrazone*.

Chem. Res. Chin. Universities. 2008. Vol. 24, N 2. P. 143-147. DOI: 10.1016/S1005-9040(08)60030-6.

41. Попов Л.Д., Левченков С.И., Щербаков И.Н., Коган В.А. *Протолитические свойства 8-хинолилгидразонов замещенных салициловых альдегидов и физико-химические свойства комплексов меди(II) на их основе.* Журн. общ. химии. 2007. Т. 77, № 7. С. 1203-1210.

42. Hu X., Zhang L., Liu L., Liu G., Jia D., Xu G. *Synthesis and structural characterization of three hydrogen-bonding connected supramolecular complexes of nickel, zinc and copper with 1,3-diphenyl-4-(salicylidene hydrazide)-acetyl-pyrazolone-5 and 2,20-bipyridine.* Inorg. Chim. Acta. 2006. Vol. 359. N 2. P.633-641. DOI:10.1016/j.ica.2005.10.013.

43. G-Ch. Xu, L. Zhang, L. Liu, G-F Liu, D-Z. Jia. *Syntheses, characterization and crystal structures of mixed-ligand Cu(II), Ni(II) and Mn(II) complexes of N-(1-phenyl-3-methyl-4-propenylidene-5-pyrazolone)-salicylidene hydrazide containing ethanol or pyridine as a co-ligand.* Polyhedron. 2008. Vol. 27. N 1. P. 12-24. DOI: 10.1016/j.poly.2007.08.045.

44. Жунгиету Г.И., Рехтер М.А. *Изатин и его производные.* Кишинев: Штиинца. 1977. 228 с.

45. Shakir M., Hanif S., Sharwani M.A., Mohammad O., Azam M., Al-Resayes S.I. *Pharmacophore hybrid approach of new modulated bis-diimine CuII/ZnII complexes based on 5-chloro Isatin Schiff base derivatives: Synthesis, spectral studies and comparative biological assessment.* J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 2016. Vol. 157. P. 39-56. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.01.019.

46. Khan A., Jasinski J.P., Smoleaski V.A., Paul K., Singh G., Sharma R. *Synthesis, structure and cytotoxicity evaluation of complexes of N1-substituted-isatin-3-thiosemicarbazone with copper(I) halides.* Inorg. Chim. Acta. 2016. Vol. 449. P. 119-126. DOI: 10.1016/j.ica.2016.05.013.

47. Tehrani K.E., Hashemi M., Hassan M., Kobarfard F., Mohebbi Sh. *Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins*. Chin. Chem. Lett. 2016. Vol. 27, N 2. P. 221-225. DOI: 10.1016/j.cclet.2015.10.027.
48. Muralisankar M., Sujith S., Bhuvanesh N.S.P., Sreekanth A. *Synthesis and crystal structure of new monometallic and bimetallic copper(II) complexes with N-substituted isatin thiosemicarbazone ligands: Effects of the complexes on DNA/protein-binding property, DNA cleavage study and in vitro anticancer activity*. Polyhedron. 2016. Vol. 118. P. 103-117. DOI: 10.1016/j.poly.2016.06.017.
49. Lian Z.-M., Sun J., Zhu H.-L. *Design, synthesis and antibacterial activity of isatin derivatives as FtsZ inhibitors*. J. Molec. Struct. 2016. Vol. 1117. P. 8-16. DOI: 10.1016/j.molstruc.2016.03.036.
50. Teng Y.-O., Zhao H.-Y., Wang J., Liu H., Yu P. *Synthesis and anti-cancer activity evaluation of 5-(2-carboxyethenyl)-isatin derivatives*. Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 112. P. 145-156. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.12.050.
51. Sobhani S., Asadi S., Salimi M., Zarifi F. *Cu-isatin schiff base complex supported on magnetic nanoparticles as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of bis(indolyl)methanes and bis(pyrazolyl)methanes in aqueous media*. J. Organomet. Chem. 2016. Vol. 822. P. 154-164. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2016.08.021.
52. El-Sawaf A.K., El-Essawy F., Nassar A.A., El-Samanody El-S.A.. *Synthesis, spectral, thermal and antimicrobial studies on cobalt(II), nickel(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) complexes containing thiosemicarbazone ligand*. J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1157. P. 381-394. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.12.075.
53. Brkić D.R., Božić A.R., Marinković A.D., Milčić M.K., Prlainović N.Ž., Assalehellij F.H. *Detailed solvent, structural, quantum chemical study and antimicrobial activity of isatin Schiff base*. Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectr. 2018. Vol. 196. P. 16-30. DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.080.
54. Almutairi M.S., Zakaria A.S., Ignasius P.P., Al-Wabli R.I., Joe I.H., Atti M.I. *Synthesis, spectroscopic investigations, DFT studies, molecular docking and*

antimicrobial potential of certain new indole-isatin molecular hybrids: Experimental and theoretical approaches. J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1153. P. 333-345. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.10.025.

55. Rodriguez-Arguelles M.C., Ferrari M.B., Bisceglie F., Pelizz C., Pelosi G., Pinelli S., Sassi M. *Synthesis, characterization and biological activity of Ni, Cu and Zn complexes of isatin hydrazones.* J. Inorg. Biochem. 2004. Vol. 98. P. 313-321. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2003.10.006.

56. Murukan B., Mohanan K. *Synthesis, characterization, electrochemical properties and antibacterial activity of some transition metal complexes with [(2-hydroxy-1-naphthaldehyde)-3-isatin]bishydrazone.* Transition Met. Chem. 2006. Vol. 31. P. 441-446. DOI: 10.1007/s11243-006-0011-7.

57. Murukan B., Mohanan K. *Synthesis, characterization and antibacterial properties of some trivalent metal complexes with [(2-hydroxy-1-naphthaldehyde)-3-isatin]bishydrazone.* J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2007. Vol. 22, N 1. P. 65-70. DOI: 10.1080/14756360601027373.

58. Murukan B., Kumari B.S., Mohanan K. *Synthesis, spectral, electrochemical and antibacterial studies of copper(II) complexes with isatin derived bishydrazone and different co-ligands.* J. Coord. Chem. 2007. Vol. 60, N 15. P. 1607-1617. DOI: 10.1080/00958970601099167.

59. Rabia M.K., Mohamad A.D., Ismail N.M, Abdo A. *Novel bioactive Ni (II)-Isatin-bishydrazone complexes; Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal activity investigation.* Int. J. Chem. Pharm. Sci. 2013. Vol. 4, N 4. P. 68-78.

60. Hunoor R.S., Patil B.R., Badiger D.S., Chandrashekar V.M., Muchchandi I.S., Gudasi K.B. *Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of isatinyl-2-aminobenzoylhydrazones: synthesis, characterization and anticancer activity.* Appl. Organomet. Chem. 2014. Vol. 29, N 2. P. 101-108. DOI: 10.1002/aoc.3252.

61. Ferrari M.B., Pelizzi C., Pelosi G., Rodriguez-Arguelles M.C. *Preparation, characterization and X-ray structures of 1-methylisatin 3-thiosemicarbazone copper,*

nickel and cobalt complexes. Polyhedron. 2002. Vol. 21, N 25-26. P. 2593-2599. DOI: 10.1016/s0277-5387(02)01234-2.

62. Pelosi G., Ferrari M.B., Rodriguez-Arguelles M.C., Mosquera V.S., Sanmartin J. *Sodium 2-oxo-3-semicarbazono-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonate dehydrate*. Acta Crystallogr. 2006. Vol. 62. P. 241-242.

63. Abidi H., Khodaei M.M., Pakravan P., Abiri R. *Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial evaluation of hydrazone and bishydrazone derivatives of isatin*. Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44, N 4. P. 219-227. DOI: 10.1007/s11094-010-0436-3.

64. Pandeya S.N., Sriram D. *Synthesis and screening for antibacterial activity of Schiff's and Mannich bases of isatin and its derivatives*. Acta Pharm. Turc. 1998. Vol. 40. P. 30-38.

65. Pandeya S.N., Sriram D., Nath G., De Clercq E. *Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 3-amino-2-methylmercapto quinazolin-4(3H)-one*. Pharm. Acta Helvet. 1999. Vol. 74, N 1. P. 11-17. DOI: 10.1016/s0031-6865(99)00010-2.

66. Lyer R.A., Hanna E. *N-(carbobenzyloxy)isatin: A slow binding α -keto lactam inhibitor of α -chymotrypsin*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. Vol. 5, N 1. P. 89-92. DOI: 10.1016/0960-894x(94)00464-q.

67. Webber S.E., Tikhe J., Worland S.T., Fuhrman S.A., Hendrickson T.F., Matthews D.A. *Design, synthesis, and evaluation of nonpeptidic inhibitors of human rhinovirus 3C protease*. J. Med. Chem. 1996. Vol. 39, N 26. P. 5072-5082. DOI: 10.1021/jm960603e.

68. Singh V.P., Singh Sh., Singh D.P. *Synthesis, characterization and biocidal activity of some transition metal(II) complexes with isatin salicylaldehyde acyldihydrazones*. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2012. Vol. 27, No 3. P. 319-329. DOI: 10.3109/14756366.2011.588228.

69. Swathy S.S., Joseyphus R.S., Nisha V.P., Subhadrambika N., Mohanan K. *Synthesis, spectroscopic investigation and antimicrobial activities of some transition*

metal complexes of a [(2-hydroxyacetophenone)-3-isatin]-bishydrazone. Arab. J. Chem. 2016. Vol. 9. P. S1847-S1857. DOI: 10.1016/j.arabjc.2012.05.004.

70. Shebl M., El-ghamry M.A., Khalil S.E., Kishk M.A. *Mono- and binuclear copper(II) complexes of new hydrazone ligands derived from 4,6-diacetylresorcinol: Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity*. Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2014. Vol. 126. P. 232-241. DOI: 10.1016/j.saa.2014.02.014.

71. Xia J.-J. *Crystal structure of a Mn(II) complex with isatin-hydrazone-S-benzylthiocarbazate*. J. Struct. Chem. 2014. Vol. 55, No. 1. P. 130-133. DOI: 10.1134/S0022476614010211.

72. Сухарев С.М., Чундак С.Ю., Сухарева О.Ю. *Использование комплексных соединений металлов с ацилгидразонами пировиноградной кислоты для контроля состояния окружающей среды*. Тез. XXI Междунар. Чугаев. конф. по коорд. химии. Киев: ВПЦ «Київ. ун-т». 2003. С. 369.

73. Шульгин В.Ф., Русанов Э.Б., Обух А.И. *Молекулярная и кристаллическая структура биядерного комплекса меди(II) с ацилдигидразоном янтарной и пировиноградной кислоты*. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2007. Т. 20 (59), № 2. С. 136-141.

74. Liufang W., Ying Zh., Zhengyin Ya., Jigui W., Qi W. *Manganese(II) complex of a hydrazone ligand derived from pyruvic acid and 4-pyridine carboxylic acid hydrazide – synthesis and crystal structure*. Polyhedron. 1991. Vol. 10, N 20-21. P. 2477-2481. DOI: 10.1016/S0277-5387(00)86212-9.

75. Shiri M., Heravi M.M., Soleymanifard B. *Arylidene pyruvic acids (APAs) in the synthesis of organic compounds*. Tetrahedron. 2012. Vol. 68, N 33. P. 6593-6650. DOI: 10.1016/j.tet.2012.05.009.

76. Salam M.A., Affan M.A., Ahmad F.B., Jusoh I. *Synthesis, spectral characterization and crystal structure of a novel trinuclear di-n-butyltin(IV) complex with pyruvic acid-N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone (H2PACT)*. J. Organomet. Chem. 2012. Vol. 696, N 26. P. 4202-4206. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2011.09.013.

77. Wiecek J., Dokorou V., Ciunik Z., Kovala-Demertzi D. *Organotin complexes of pyruvic acid thiosemicarbazone: Synthesis, crystal structures and antiproliferative activity of neutral and cationic diorganotin complexes*. Polyhedron. 2009. Vol. 28, N 15. P. 3298-3304. DOI: 10.1016/j.poly.2009.05.012.

78. Yang X., Orlova G., Zhou X.J., Leung K.T. *A DFT study on the radical, monomer and dimer of α -keto pyruvic acid: equilibrium structures and vibrational analysis of stable conformers*. Chem. Phys. Lett. 2003. Vol. 380, N 1-2. P. 34-41. DOI: 10.1016/j.cplett.2003.09.001.

79. Kim S.-W., Lee H.-K., Shin J.-H., Lee J.-K. *Up-down Regulation of HO-1 and iNOS Gene Expressions by Ethyl Pyruvate via Recruiting p300 to Nrf2 and Depriving It from p65*. Free Radical Biol. Med. 2013. Vol. 65. P. 468-476. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.028.

80. Cheng P., Dai W., Wang F., Lu J., Xu L. *Ethyl pyruvate inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via regulation of the HMGB1–RAGE and AKT pathways*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol. 443, N 4. P. 1162-1168. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.064.

81. Honma K., Kamikubo M., Mochizuki K., Goda T.. *Insulin-induced inhibition of gluconeogenesis genes, including glutamic pyruvic transaminase 2, is associated with reduced histone acetylation in a human liver cell line*. Metab. 2017. Vol. 71. P. 118-124. DOI:10.1016/j.metabol.2017.03.009.

82. Jun J.H., Song J.W., Shin E.-J., Kwak Y.-L., Choi N., Shim J.-K. *Ethyl pyruvate is renoprotective against ischemia-reperfusion injury under hyperglycemia*. J. Thoracic Cardiovas. Surgery. 2018. Vol. 155, N 4. P. 1650-1658. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.069.

83. Guardiola-Arévalo A., Gómez Rodríguez R., Romero Gutiérrez M., Gómez Moreno A.Z., García Vela A., Sánchez Simón R., Gómez Hernando C, Andrés Esteban E.M. *Hepatitis B virus e antigen-negative chronic infection. Treatment based on glutamic pyruvic transaminase and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid cut-off*

values. Gastroenterología y Hepatología (English Edition). 2018. Vol. 41, N 3. P. 153-162. DOI: 10.1016/j.gastre.2018.03.003.

84. Wang Zh., Chen R., Zhu Zh., Zhang X., Wang Sh. *Effects of insulin combined with ethyl pyruvate on inflammatory response and oxidative stress in multiple-organ dysfunction syndrome rats with severe burns*. Am. J. Emerg. Med. 2016. Vol. 34, N 11. P. 2154-2158. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.08.014.

85. Кравцов В.Х., Чапурина Л.Ф., Доника И.Г., Rather E., Туртэ К.И. *Рентгеноструктурное исследование аминокуаназона пировиноградной кислоты и его координационного соединения с бромидом меди(II)*. Чугаев. конф. по коорд. химии. Кишинев, 2005. С. 401-402.

86. Чапурина Л.Ф., Доника И.Г., Воронкова В.К., Туртэ К.И., Кравцов В.Х. *Координационные соединения меди (II) с аминокуаназоном пировиноградной кислоты*. Чугаев. конф. по коорд. химии. Кишинев, 2005. С. 542-543.

87. Десятник А.А., Туртэ К.И., Тюрина Ж.П., Лаблюк С.В., Клапко С.Ф., Стратан М.В., Доника И.Г., Чапурина Л.Ф. *Регуляция амилазной активности микромицета Aspergillus niger 33-19 комплексными соединениями Cu(II) с гуанилгидразоном пировиноградной кислоты*. Тез. XXIII Междунар. Чугаев. конф. по коорд. химии. Одесса, 2007. С. 390.

88. Доника И.Г., Кравцов В.Х., Туртэ К.И., Чапурина Л.Ф., Simmons C.J. *Влияние кислотного остатка на структурную организацию комплексных соединений меди(II) с гуанилгидразоном пировиноградной кислоты*. Тез. XXIII Междунар. Чугаев. конф. по коорд. химии. Одесса, 2007. С. 401-402.

89. Самусь Н.М., Цапков В.И., Руденко О.В. *Координационные соединения кобальта, никеля и меди с продуктами конденсации пировиноградной кислоты и некоторых аминокислот*. Журн. общ. химии. 1996. Т. 66, № 8. С. 1258-1261.

90. Цапков В.И., Самусь Н.М. *Координационные соединения кобальта, никеля, меди и цинка с изоникотиноил- и бензоилгидразонами пировиноградной кислоты*. Журн. общ. химии. 1996. Т. 66, № 10. С. 1692-1695.

91. Shingnapurkar D., Dandawate P., Anson Ch.E., Powell A.K., Afrasiabi Z., Sinn E., Pandit Sh., Swamy K.V., Franzblau S., Padhye S. *Synthesis and characterization of pyruvate–isoniazid analogs and their copper complexes as potential ICL inhibitors*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22, N 9. P. 3172-3176. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.03.047.

92. Павловський В.І., Птяшко А.В. *Селективний анксиолітик Гідазепам ІС*. Наука та інновації. 2007. Т. 3, № 4. С. 76-77.

93. Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. *Гидазепам*. Киев: Наукова думка. 1992. 200 с.

94. Симонов Ю.А., Павловский В.И., Гданец М., Чумаков Ю.М., Андронати С.А. *Кристаллическая и молекулярная структура гидазепама*. Укр. хим. журн. 2009. Т. 75, № 3. С. 56-59.

95. Вейганд-Хильгетаг. *Методы эксперимента в органической химии*: Пер. с нем. М.: Химия, 1968. 944 с.

96. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Павловский В.И., Кравцов В.Х., Богза С.Л., Суйков С.Ю. *Синтез, молекулярная и кристаллическая структура продукта конденсации 2-(7-бromo-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразида (гидазепама) с салициловым альдегидом*. Журн. структ. химии. 2018. Т. 59, № 2. С. 503-507. DOI: 10.26902/JSC20180234.

97. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. *Органические растворители. Физические свойства и строение*: Пер. с англ. М.: ИЛ, 1958. 519 с.

98. Ключников Н.Г. *Руководство по неорганическому синтезу*. М.: Химия, 1965. С. 104.

99. Geary W.J. *The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds*. Coord. Chem. Rev. 1971. Vol. 7. P. 81-122. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80009-0.

100. Ракитин Ю.В., Калинин В.Т. *Современная магнетохимия*. СПб.: Наука, 1994. 276 с.

101. Кочубей Д.И., Баранов Ю.А., Замараев К.И., Ведринский Р.В., Крайзман В.Л., Кулипанов Г.Н., Мазалов Л.Н., Скринский А.Н., Федоров В.И., Хельмер Б.Ю., Шуваев А.Т. *Рентгеноспектральный метод изучения структуры аморфных тел: EXAFS-спектроскопия*. Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1988. 306 с.
102. Newville M. *EXAFS analysis using FEFF and FEFFIT*. J. Synchrotron Rad. 2001. Vol. 8. P. 96-100. DOI: 10.1107/S0909049500016290.
103. Zabinski S.I., Rehr J.J., Ankudinov A., Alber R.C. *Multiple-scattering calculations of x-ray-absorption spectra*. Phys. Rev. 1995. Vol. 52. P. 2995-3009. DOI: 10.1103/PhysRevB.52.2995.
104. Sheldrick G.M. *A short history of SHELX*. Acta Cryst. 2008. Vol. 64, N 1. P. 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
105. Колтукова Н.В., Васкивнюк В.Т. *Подбор методов выделения протеолитического комплекса из Bacillus mesentericus 316м при глубинном выращивании*. Микробиол. журн. 1980. Т. 42, № 2. С. 245–248.
106. Хьюи Дж. *Неорганическая химия. Строение вещества и реакционная способность*. Пер. с англ. М.: Химия, 1987. 696 с.
107. Медянцева Э.П., Вертлиб М.Г., Будников Г.К. *Ионы металлов как эффекторы ферментов*. Успехи химии. 1998. Т. 67, № 3. С. 252-260.
108. Нідялкова Н.А., Варбанець Л.Д., Чернищенко В.О. *Виділення та очистка пептидази Bacillus thuringiensis var. israelensis IMB B-7465 зі специфічністю до еластину і колагену*. Укр. біохім. журн. 2016. Т. 88, № 3. С. 18-28.
109. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. *Protein measurement with Folin phenol reagent*. J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193, N 2. P. 265-275.
110. Trombridg G.O., Moon H.D. *Purification of human elastase*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972. Vol. 141, N 3. P. 928-931.
111. Бондарчук А.А., Ажицкий Г.Ю. *Характеристики ферментного комплекса из Bacillus mesentericus*. Микробиол. журн. 1981. Т. 43, № 6. С. 687-690.

112. Masada M. *Determination of the thrombolytic activity of Natto extract*. Food style. 2004. Vol. 8, N 1. P. 92-95.

113. *Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования*. Под ред. М.О. Биргера. М.: Медицина. 1972. С. 175-177.

114. *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)*. За ред. чл.- кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: МОЗ України, ДФЦ. 2001. 530 с.

115. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Власенко В.Г., Зубавичус Я.В., Левченков С.И., Павловский В.И. *Продукты комплексообразования в системах $CoCl_2$ – гидазепам (гидазепам + пировиноградная кислота) – изопропанол. Строение, магнитные свойства*. Тезисы докладов X Международной конф. «Спектроскопия координационных соединений». Туапсе, 22 – 28 сентября, 2013. С. 125-126.

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

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

118. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Ефимов Н.Н., Уголкова Е.А., Минин В.В., Власенко В.Г., Зубавичус Я.В. *Координационные соединения $Cu(II)$ с 2-(7-бromo-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой*. Тезисы докладов XXVI

Международной Чугаевской конф. по координационной химии. Казань, 6 – 10 октября, 2014. С. 421.

119. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Власенко В.Г., Левченков С.И., Павловский В.И. *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.* Журн. общ. химии. 2015. Т. 85, № 1. С. 105-111.

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

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

122. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Власенко В.Г., Тригуб А.Л., Ракипов И.М. *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.* Журн. общ. химии. 2018, Т. 88, № 2. С. 294-299.

123. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Ефимов Н.Н., Уголкова Е.А., Минин В.В. *Синтез и характеристика координационных соединений Mn(II) с 2-(7-бромо-2-оксо-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой.* Журн. неорг. химии. 2015. Т. 60, № 1. С. 54-57. DOI: 10.7868/S0044457X15010110.

124. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Ефимов Н.Н., Уголкова Е.А., Минин В.В. *Координационные соединения Cu(II) с 2-(7-бромо-2-*

оксо-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой. Журн. неорг. химии. 2016. Т. 61, № 1. С. 41-45. DOI: 10.7868/S0044457X16010207.

125. Накамото К. *ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений*. М.: Мир, 1991. С. 258.

126. Yamamoto T. *Assignment of pre-edge peaks in K-edge x-ray absorption spectra of 3d transition metal compounds: electric dipole or quadrupole*. X-Ray Spectrom. 2008. Vol. 37. P. 572-584. DOI: 10.1002/xrs.1103.

127. Muller B., Vahrenkamp H. *Zinc Complexes of Chelating Aldehydes*. Eur. J. Inorg. Chem. 1999. P. 137-144. DOI: 10.1002/(sici)1099-0682(199901)1999:1<137::aid-ejic137>3.0.co;2-t.

128. Schneider A., Vahrenkamp H. *Strukturelle Modellierung der Alkoholdehydrogenase: Zinkkomplexe von Acetyl- und Benzoylpyridin*. Z. Anorg. Allg. Chem. 2003. V. 629. P. 2122-2126. DOI: 10.1002/zaac.200300188.

129. Ракитин Ю.В., Ларин Г.М., Минин В.В. *Интерпретация спектров ЭПР координационных соединений*. М.: Наука, 1993. 339 с.

130. Лебедев Я.С., Муромцев В.И. *ЭПР и релаксация стабилизированных радикалов*. М.: Химия, 1972. С.25.

131. Wilson R., Kivelson D. *ESR Linewidths in Solution. I. Experiments on Anisotropic and Spin—Rotational Effects*. J. Chem. Phys. 1966. V. 44. No. 1. P. 154.

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

133. Скороход Л.С., Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Власенко В.Г., Тригуб А.Л., Зубавичус Я. В. *Самосборка в системе ZnX_2 – 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый*

альдегид – изопропанол ($X = Cl^-, CH_3COO^-$). Тезисы докладов XIII Международной конф. «Спектроскопия координационных соединений». Туапсе, 11 – 17 сентября, 2016. С. 235-236.

134. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Власенко В.Г., Тригуб А.Л., Зубавичус Я.В., Левченков С.И. *Самосборка в системах $MX_2 - 2-(7\text{-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дегидро-1H-1,4-бенздиазепин-1-ил})\text{ацетогидразид} - \text{салициловый альдегид}$ ($M = Co, Ni, Zn; X = Cl, CH_3COO$)*. Журн. общ. химии. 2017. Т. 87, № 1. С. 90-96.

135. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Ефимов Н.Н., Уголкова Е.А., Власенко В.Г., Левченков С.И., Тригуб А.Л., Зубавичус Я.В., Минин В.В. *Продукты комплексообразования в системе $Cu(CH_3COO)_2 - 2-(7\text{-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бенздиазепин-1-ил})\text{ацетогидразид} - \text{салициловый альдегид} - \text{изопропанол}$* . Журн. неогр. химии. 2017. Т. 62, № 2. С. 197-202. DOI: 10.7868/S0044457X17020131.

136. Funke H., Chukalina M. *Wavelet analysis of EXAFS data – first studies*. FZR Annual Reports. 2001. Vol. 343. P. 45.

137. Funke H., Scheinost A.C., Chukalina M. *Wavelet analysis of extended X-ray absorption fine structure data*. Phys. Rev. B. 2005. Vol. 71. P. 094110. DOI: 10.1103/PhysRevB.71.094110.

138. Funke H., Chukalina M., Scheinost A.C. *A new FEFF-based wavelet for EXAFS data analysis*. J. Synchrotron Rad. 2007. Vol. 14. P. 426-432. DOI:10.1107/S0909049507031901.

139. Бурлов А.С., Власенко В.Г., Кощненко Ю.В., Левченков С.И., Панков И.В., Зубавичус Я.В., Тригуб А.Л., Бородкин Г.С., Мазепина Т.А., Гарновский Д.А., Ураев А.И. *Синтез, строение, магнитные свойства биядерных металлохелатов 2-(N-тозиламино)бензаль-2-(гидроксиметил)анилина*. Коорд. хим. 2016. Т. 42. № 4. С. 237-244.

140. Kahn O. *Molecular magnetism*. New York: VCH Publishers, 1993. 380 p.

141. Скороход Л.С., Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Власенко В.Г., Тригуб А.Л., Зубавичус Я.В. *Синтез, строение комплексов Zn(II) с «гидазепамом» и продуктами его конденсации с пировиноградной кислотой (изатином)*. Тезисы докладов XIV Международной конф. «Спектроскопия координационных соединений». Туапсе, 24 – 30 сентября, 2017. С. 270-271.

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

143. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Власенко В.Г., Тригуб А.Л., Ракипов И.М. *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*. Журн. общ. химии. 2018. Т. 88, № 2. С. 294-299.

144. Руденко А.В., Шматкова Н.В. *Комплексообразование в системах $M(CH_3COO)_2 - \beta$ -(γ -) пиридилоилгидразон пировиноградной кислоты – метанол*. Тези доповідей XI Всеукр. конф. студентів і аспірантів «Сучасні проблеми хімії». Київ, 19 – 21 травня, 2010. С. 34.

145. Пуля А., Шматкова Н., Зінченко О., Сейфулліна І. *Синтез, властивості та біологічна активність координаційних сполук Cu(II) з β -, γ -піридилоїлгідрозонами пировинаградної кислоти*. Збірник наук. праць: Тринадцята наук. конф. «Львівські хімічні читання - 2011». Львів, 28 травня – 1 червня, 2011. С. Н58.

146. Пуля А.В., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С. *Влияние анионов солей Co(II), Ni(II), Cu(II) на комплексообразования с β -, γ -пиридилоилгидразонов пировиноградной кислоты*. Тези доповідей XVIII Української конф. з неорганічної хімії за участю закордонних вчених в рамках Міжнародного року хімії ООН. Харків, 27 червня – 1 липня, 2011. С. 110.

147. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С., Власенко В.Г., С.И. Левченков. *Синтез и строение комплексов Cu(II) с пиридилоилгидразонами*

пировиноградной кислоты. Тезисы докладов IX Всероссийской конф. с международным участием «Спектроскопия координационных соединений». Туапсе, 13 – 19 сентября, 2012. С. 162-163.

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

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

150. Пуля А.В., Сейфуллина И.И., Скороход Л.С. *Сравнительная характеристика координационных соединений Co(II), Ni(II), Cu(II) с некоторыми гидразонами пировиноградной кислоты*. Вісн. Одес. нац. ун-ту. Хімія. 2016. Т. 21, №4. С.31-38. DOI: 10.18524/2304-0947.2016.4(60).83665.

151. Богданов А.П., Зеленцов В.В., Падалко В.М. *Магнетохимия и электронная спектроскопия координационных соединений никеля (II)*. Журн. неорг. химии. 1977. Т. 22, № 10. С. 2611-2628.

152. Ливер Э. *Электронная спектроскопия неорганических соединений*. – М.: Мир, 1987. Т.2. 443 с.

153. Зеленцов В.В., Богданов А.П. *Магнетохимия и электронная спектроскопия координационных соединений кобальта (II)*. Журн. неорг. химии. 1976. Т. 21, № 8. С. 2003-2021.

154. Нейдинг А.Б. *Магнетохимия комплексных соединений переходных металлов*. М.: Наука, 1970. 270 с.

155. Belford G.G., Belford R.L., Burkhalter J.F. *Eigetielfds: A Practical Direct Calculation of Resonance Fields and Intensities for Field-Swept Fixed-Frequency Spectrometers*. J. Magn. Res. 1973. V. 11. P. 251-265.

156. Варбанец Л.Д., Нидялкова Н.А., Сейфуллина И.И., Пуля А.В., Скороход Л.С. *Модификация активности пептидаз Bacillus thuringiensis var.*

israelensis ИМВ В-7465 гидразид/гидразонними комплексами 3d-металлов. Мікробіол. журн. 2017. Т. 79. № 3. С. 14-26.

157. Мацелюх О.В., Нідялкова Н.А., Варбанець Л.Д. Очищення і фізико-хімічні властивості пептидази *Bacillus thuringiensis* ИМВ В-7324 з еластазою і фібринолітичною активністю. Укр. біохім. журн. 2012. Т. 84, № 6. С. 25-36.

158. Варбанець Л.Д., Мацелюх О.В., Нідялкова Н.А., Авдіюк К.В., Гудзенко О.В., Сейфулліна І.Й., Масановець Г.М., Хитрич М.В. Координаційні сполуки кобальту (II, III) з похідними дитіокарбамової кислоти – модифікатори активності ензимів гідролітичної дії. Biotechnol. Acta. 2013. Т. 6, № 1. С. 73-80. DOI: 10.15407/biotech6.01.073.

159. Варбанець Л.Д., Мацелюх О.В., Сейфулліна І.І., Хитрич М.В., Нідялкова Н.А., Гудзенко О.В. Комплекси кобальту (II, III) з похідними дитіокарбамової кислоти – ефектори пептидази *Bacillus thuringiensis* та α -L-рамнозидази *Eurepicillium erubescens* і *Cryptococcus albidus*. Укр. біохім. журн. 2014. Т. 86, № 3. С. 49-60.

160. Варбанець Л.Д., Нідялкова Н.А., Борзова Н.В., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А. Комплекси бісцитратогерманатів та бісцитратостанатів з металами – модифікаторами пептидаз *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* та α -галактозидаз *Penicillium canescens*, *Cladosporium cladosporioides* та *Aspergillus niger*. Biotechnol. acta. 2016. Т. 9, № 3. С. 52-60. DOI: 10.15407/biotech9.03.052.

161. Патент України на корисну модель UA 103803, МПК: C07D 243/24, C07C 209/00, C07D 243/14, C07D 243/26; Застосування 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів як анальгетичних засобів. Павловський В.І., Кабанова Т.А., Халімова О.І., Андронаті С.А., Ушаков І.Ю. заявл. 12.12.2011; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22.

162. Патент України на корисну модель UA 102273, МПК: C07D 243/26, C07D 243/14; 3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они, які мають високу анальгетичну активність. Андронаті С.А., Семенішина К.О.,

Павловський В.І., Халімова О.І., Редер А.С., Кабанова Т.А. заявл. 10.05.2011; опубл. 25.06.2013, Бюл. № 12.

163. Патент України на корисну модель UA 105703, МПК: C07D 243/16, C07D 243/06, C07C 209/00, C07D 243/14; *7-Бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они як анальгетичні агенти*. Павловський В.І., Ушаков І.Ю., Андронаті С.А., Кабанова Т.А., Халімова О.І. заявл. 26.11.2012; опубл. 10.06.2014, Бюл. № 11.

164. Патент України на корисну модель UA 108246, МПК: C07D 243/26, C07D 243/14; *Застосування 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів як високоактивних анальгетичних агентів*. Халімова О.І., Андронаті С.А., Павловський В.І., Редер А.С., Кабанова Т.А., Семенішина К.О. заявл. 10.07.2013; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 7.

165. Патент України на корисну модель UA 107433, МПК: A61K 31/5513, C07D 243/24, C07D 243/14; *1-Алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они як анальгетичні засоби*. Кабанова Т.А., Вороненко Е.В., Павловський В.І., Халімова О.І., Андронаті С.А. заявл. 30.12.2013; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24.

166. Патент України на корисну модель UA 113597, МПК: C07D 243/06, C07D 243/14; *3-ариліден(гетариліден)-5-[2-арил(гетарил)вініл]-1,3-дигідро-2H-бензо[e][1,4]діазепін-2-они як високоактивні анальгетичні та протизапальні засоби*. Бачинський С.Ю., Редер А.С., Андронаті С.А., Кабанова Т.А., Павловський В.І., Халімова О.І. заявл. 15.02.2016; опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3.

167. Патент України на корисну модель UA 115205, МПК: A61K 31/5513, C07D 243/24; *Застосування 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону для гальмування нейропатичного болю та судом різної етіології*. Редер А.С., Андронаті С.А., Кабанова Т.А., Павловський В.І., Халімова О.І., Ларіонов В.Б., Головенко М.Я., Волощук Н.І. заявл. 03.10.2016; опубл. 25.09.2017, Бюл. № 18.