

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Мінстерство освіти і науки України  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Мінстерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ОГОРОДНІК ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 546.05+546.06+546.98+546.922+546.96+547.792.1

**ДИСЕРТАЦІЯ**

КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ ПЛАТИНИ(II), ПАЛАДІЮ(II) ТА РУТЕНІЮ(II) З  
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИМИ ПОХІДНИМИ 2-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-  
ІЛ)ПІРИДИНУ

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ (Огороднік Ю.М.)

Науковий керівник: Лампека Ростислав Дмитрович, доктор хімічних наук, професор.

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Огороднік Ю.М.* Координаційні сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія (10 – природничі науки). Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2022.

Дисертація присвячена отриманню, встановленню будови та вивченню фізико-хімічних властивостей координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. Комплекси конструювалися за принципом схожості до цисплатини, тобто “me-too” препарати. Першою введеною мінорною зміною структури цисплатини стала заміна двох амінних лігандів на хелатний ліганд. Другим підходом до модифікації стала варіація центрального атома. Досліджено особливості будови та поведінки сполук в твердому стані та в розчині. У роботі оцінено протираковий потенціал синтетизованих комплексів.

У першому розділі надано літературний огляд, в якому описано короткі характеристики похідних 1,2,4-триазолу та металів платинової групи. Окремо виділені нові сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з *N,N*-бідентатними хелатуючими лігандами. Лейтмотивом всього огляду літератури є опис цитостатичних препаратів та механізмів прояву їх протиракової активності. Синтез та дослідження потенційних цитостатиків не втрачає своєї актуальності протягом довгих років, що пояснюється

відсутністю ефективного препарату з мінімальними побічними ефектами, значною поширеністю та, інколи, складністю процесів протікання хвороби.

У другому розділі описано експериментальні методики синтезу лігандів та координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II). Наведено експериментальні підходи та умови для розділення ізомерів, спектральні характеристики (мас-, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія), дані елементного аналізу та загальні кристалографічні дані. Зазначено прилади та вихідні матеріали, що використовувалися в роботі.

Третій розділ присвячений опису особливостей синтезу та спектрального аналізу лігандів і комплексів в твердому стані та у розчині. Синтез триазольних лігандів проводили шляхом ацилювання гідразидів карбонових кислот іміноестерами з отриманням амідразонів, які потім циклізували в 1,2,4-триазольне ядро та алкілювали. При алкілюванні 1,2,4-триазолу різними агентами утворювалися суміші ізомерів різного складу, що пояснюється стеричними факторами. Визначення положення хімічних зсувів в  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектрах для ізомерних сполук було проведено сукупним аналізом одновимірних (1М) ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ , NOE) та двовимірних (2М) ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] та [ $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ] НМВС) методик. Двадцять координаційних сполук було синтезовано шляхом реакцій заміщення у розчинах ацетонітрилу чи диметилформаміду. Серед двадцяти сполук – дев'ять сполук Платини (II), дев'ять сполук Паладію (II) та дві сполуки Рутенію (II). Для вісімнадцяти координаційних сполук було встановлено кристалічну будову за допомогою рентгеноструктурних досліджень. Встановлено, що центральні атоми Платини (II) та Паладію (II) мають плоскочватратне оточення та координаційне число чотири. Координація синтезованих комплексів відбувається двома атомами Хлору, атомом Азоту піридинового циклу та  $\text{N}^4$ -атомом триазолу. Ізоструктурність комплексів

Платини (II) та Паладію (II) з однаковими лігандами було додатково підтверджено шляхом порівняння порошкових дифрактограм. Комплекси Рутенію(II) кристалізуються в напівсендвічній псевдооктаедричній «three-legged piano-stool» геометрії, де  $\eta^6$ -*p*-цимен виступає в якості центральної поверхні, а алкільовані 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридини та Хлоридний атом, як три ніжки. Поведінку комплексів функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів у розчинах було досліджено, в основному, за допомогою ЯМР спектроскопії. В протонних спектрах координаційних сполук всі сигнали, порівняно з вільними лігандами, зазнають слабкопольного зсуву, причому найбільш сильного зсуву зазнають сигнали *o*-протонів піридину та протону триазольного циклу. Було показано, що координаційні сполуки Платини (II) в диметилсульфоксидному розчині взаємодіють з розчинником: в ході дослідження було ідентифіковано продукти сольволізу, зокрема  $[\text{PtCl}_2(\text{DMCO})_2]$ ,  $[\text{PtCl}_3(\text{DMCO})]^-$  та  $[\text{PtLCl}_2(\text{DMCO})]$ . Слід зазначити, що сольволізу розчинів комплексів у ДМСО для Паладію (II) та Рутенію (II) не спостерігалось. В розчинах координаційних сполук Платини (II) та Паладію (II) в диметилформаміді з етил-1-метил-5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилатом (**L**<sup>12</sup>) ізомеризуються шляхом термічно індукованого перегрупування N<sup>1</sup>-координованого комплексу в N<sup>4</sup>-координоване похідне. При цьому, для комплексу Платини (II) в розчині спостерігається суміш комплексів з N<sub>піридин</sub>, N<sup>4</sup><sub>триазол</sub> та N<sub>піридин</sub>, N<sup>1</sup><sub>триазол</sub> координованими лігандами, концентрація яких досягає стану рівноваги протягом семи днів. Для всіх координаційних сполук за допомогою 2М ЯМР спектроскопії проведено віднесення наявних сигналів у спектрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та <sup>15</sup>N. Для Платинових комплексів вдалося отримати та провести аналіз спектрів ЯМР на ядрах <sup>195</sup>Pt. Слід зазначити, що хімічні зсуви в спектрах Платини знаходяться в очікуваному регіоні для

плоскоквадратного геометричного оточення фрагменту[PtN<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (-3500...-150 м.ч.).

У четвертому розділі для двадцяти координаційних сполук було оцінено їх протираковий потенціал *in vitro* на п'яти лініях клітин ссавців з використанням МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразоліум бромід)- та ресазуринового тестів. МТТ та ресазуриновий тести – це одні з найрозповсюдженіших та точних методів перевірки активності сполук в клітинах. Дослідження проводили за стандартними методиками з використанням диметилсульфоксиду як розчинника та цисплатини як позитивного контролю. Для комплексів Платини (II) та Паладію (II) з біфункціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину вдалося отримати менші значення IC<sub>50</sub> ніж для цисплатини, що робить ці сполуки вдалимими зразками для подальших досліджень *in vivo*. Найвищу цитотоксичність показали комплекси PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> та PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>, для яких значення IC<sub>50</sub> виявилися в 5 та 15 разів відповідно нижчими, ніж значення отримані для цисплатини на лініях клітин Jurkat.

*Ключові слова:* 1,2,4-триазол, піридин, координаційні сполуки Паладію (II), координаційні сполуки Платини (II), координаційні сполуки Рутенію (II), ІЧ спектроскопія, ЯМР спектроскопія, цитотоксична активність.

## SUMMARY

*Ohorodnik Y.M.* Coordination compounds of Platinum(II), Palladium(II) and Ruthenium(II) bearing functionalized derivatives of 2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for scientific degree of Doctor of Philosophy in Chemistry (specialty 102 – Chemistry, 10 – Natural Sciences). – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2023.

The thesis is devoted to the synthesis, characterization of the structure and physicochemical properties of the coordination compounds of Platinum (II), Palladium (II) and Ruthenium (II) with functionalized derivatives of 2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine. The complexes were constructed according to the cisplatin-similarity principle (ie, “me-too” drugs) in order to improve the cytotoxicity of metal-based complexes. The substitution of two amine ligands for one diamino chelatic ligand was the first minor change. The central atom variation was the second type of cisplatin core modification. The synthesized compounds were fully characterized in solid state and in solutions. The antiproliferative properties *in vitro* of synthesized complexes were evaluated for five different cell lines.

The first chapter of the work contains a review of the literature, which highlights the characterization of new 1,2,4-triazole derivatives and platinum group metals. New trends in development of complexes of Platinum (II), Palladium (II) and Ruthenium (II) with *N,N*-bidentate chelatic ligands were described, ie new Palladium (II) compound as catalysts for the C-C, C-N cross-coupling reactions and as new luminescent materials for their use as emitters in various devices. Nevertheless, the main motif of the first chapter is cytotoxic materials and the mechanism of their action. However, due to high general

toxicity and the development of resistance of the cell lines towards platinum drug, investigation of cisplatin analogues is still relevant.

The *second chapter* of the work is the description of experimental procedures for ligands and coordination compounds preparation. Column chromatography details and spectral parameter-structure relationships are mentioned. The equipment used for carrying out instrumental measurements is described.

The *third chapter* of the work devoted to the description of the features of the synthesis and analysis of ligands and complexes in the solid state and in solution. The synthesis of ligand systems was based on the reaction of acylation of carboxylic acids hydrazides with iminoesters with further intramolecular cyclization and then 1,2,4-triazole core alkylation. The alkylation reaction leads to formation of the mixture of isomers. The  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  nuclear magnetic resonance (NMR) signals of the pure products were fully assigned using one- ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ , NOE) and two- ( $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  Ta  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  HMBC) dimensional NMR spectroscopy, while the purity of the ligands systems were confirmed by liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS). The complexes were prepared by the reaction of ligands with corresponding salt in DMF or  $\text{CH}_3\text{CN}$  for 10-12 h at room temperature. The total list of nine Platinum (II) compounds, nine Palladium (II) complexes and two Ruthenium (II) complexes was afforded. X-Ray crystallography shows that the Pt (II) and Pd (II) complexes adopt quite similar structures in the solid state, ie in complexes the platinum and palladium atom is coordinated by two chloride atoms and two nitrogen atoms of that belong to organic ligand. The central metal ion adopts a square-planar  $\text{MN}_2\text{Cl}_2$  coordination geometry. The isostructurality of the Platinum (II) and Palladium (II) complexes with the same ligands was additionally confirmed by comparison of powder diffraction patterns. In the case of Ruthenium (II) complexes, both

isomers show half-sandwich pseudo-octahedral “three-legged piano-stool” geometry ( $\eta^6$ -*p*-cymene as the site and bidentate pyridyl-triazole ligand and chlorine atom as three legs). The behavior of investigated compounds in solutions were investigated by NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry (HRMS). Almost all protons in NMR spectra for complexes are slightly shifted downfield, especially *o*-H of pyridine moiety and H of 1,2,4-triazole cycle. It has been showed that Pt(II) complexes in DMSO solutions undergo solvolysis process with formation of three main particles:  $[\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2]$ ,  $[\text{PtCl}_3(\text{DMSO})]^-$  and  $[\text{PtLC}_2(\text{DMSO})]$ . For Palladium (II) and Ruthenium (II) compounds similar situation isn't observed. At the same time,  $^1\text{H}$  NMR spectrum of a freshly prepared sample of Pt(II)/Pd(II) complexes bearing 1-methyl-5-(pyridine-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylate ( $\text{L}^{12}$ ) ligand showed the presence of a mixture of two isomers. The isomerization of  $\text{ML}^{12}\text{Cl}_2$  involved the thermally induced rearrangement of the  $\text{N}^1$ -bound complex into the  $\text{N}^4$ -bound derivative. The equilibrium composition is characterized by presence of  $\text{N}_{\text{py}}, \text{N}^4_{\text{trz}}$  and  $\text{N}_{\text{py}}, \text{N}^2_{\text{trz}}$  coordinated particles and reached in seven days. The identification of the isomers was achieved following the same analysis of 1D and 2D NMR spectra. The Pt(II) complexes were additionally characterized through their  $^{195}\text{Pt}$  NMR spectra. The chemical shifts are in the expected range for square planar complexes with a  $[\text{PtN}_2\text{Cl}_2]$  moiety (-3500 to -1500 ppm).

The *fourth chapter* reports the cytotoxicity data for all twenty coordination compounds. The *in vitro* cytotoxic activity was studied against a panel of five different cancer cell lines using MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) and resazurin assay. MTT and resazurin assay are the commonly used tests to quantify the number of live cells in a sample, and to monitor cell viability / cytotoxicity. It was observed that Platinum (II) and Palladium (II) complexes bearing bifunctionalized 2-(1H-1,2,4-triazole-3-

yl)pyridines exhibited significant cytotoxicity, specially on SK-N-DZ and Jurkat cell lines. The best results were afforded for  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$ , the  $\text{IC}_{50}$  values of which were 5 and 15 times lower in comparison to cisplatin values, respectively.

*Keywords:* 1,2,4-triazole, pyridine, palladium (II) complexes, platinum (II) complexes, ruthenium (II) complexes, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, cytotoxic activity.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ  
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ohorodnik, Y. M.; Sikalov, A. A.; Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Raspertova, I. V.; Shova, S.; Babak, M. V.; Lampeka, R. D. Synthesis, structural characterization and anticancer properties of p-cymene Ru(II) complexes with 2-(N-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridines. *Transit. Met. Chem.* **2022**, 47(6), 213–221. <https://doi.org/10.1007/s11243-022-00503-w> (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)
2. Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Ohorodnik, Y. M.; Ivanova, H.V.; Borys V. Zakharchenko, B. V.; Ilona V. Raspertova, I. V.; Oleksandr V. Vaschenko, O. V.; Alexey V. Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O.; Lampeka, R. D. Expanding the chemical space of 3(5)-functionalized 1,2,4-triazoles. *Chem. heterocycl.* **2022**, 58(2/3), 116–128. <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03064-z> (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)
3. Khomenko, D.M.; Ohorodnik, Y. M.; Doroshchuk, R. O.; Raspertova, I. V.; Shova, S.; Babak, M. V.; Milunovic, M. N. M.; Lampeka, R. D., Synthesis, Characterization and Antiproliferative Activity of Platinum (II) Complexes with 3-(2-Pyridyl)-N1,2-Methyl-1,2,4-Triazoles. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4409777> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4409777> Готується до друку. (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)

4. Огороднік, Ю.; студ., Хоменко, Д.; Дорошук, Р.; Лампека, Р. Синтез етилових естерів 3-(2-піридил)-N-метил-1,2,4-триазол-5-іл оцтової кислоти та координаційних сполук Pd(II) на їх основі. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. ХІМІЯ.* **2017**, 2(54), 40-42. (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)
5. Огороднік, Ю.; Захарченко, Б.В.; Хоменко, Д.М.; Дорошук, Р.О.; Лампека Р.Д., Дослідження будови комплексу паладію (II) на основі 3-(2-піридил)-5-циклопропіл-1,2,4-триазолу. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія* **2016**, 1(51), 21-23. (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)
6. Огороднік Ю. М., Хоменко Д. М., Дорошук Р. О, Лампека Р. Д. Синтез комплексів Pd(II) з функціоналізованими N-алкіл-1,2,4-триазолами. *Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії" Збірка тез доповідей.* – Київ, Україна. – 2017, 62. (Усний виступ, написання тез)
7. Ohorodnik, Y. M.; Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Lampeka, R. D. Synthesis of Pd(II) complexes with functionalized N-alkyl-1,2,4-triazoles. *IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9).* – Kyiv, Ukraine. – 2017, 95. (Усний виступ, написання тез)
8. Огороднік Ю. М. Synthesis of Pt (II) complexes with functionalized n-alkyl-1,2,4-triazoles. V науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «НАУКА ТА СУЧАСНЕ

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО». – Київ, Україна. – 2017.  
(Усний виступ, написання тез)

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ПОЗНАЧЕННЯ ТА СТРУКТУРНІ ФОРМУЛИ СИНТЕЗОВАНИХ	17
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	26
1.1. Коротка характеристика 1,2,4-триазолу та його похідних. Основні підходи до синтезу та використання.	26
1.2. Огляд літератури координаційних сполук похідних 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину	33
1.3. Сполуки Платини в терапії онкологічних захворювань.	49
1.3.1. Механізм прояву протиракової активності цисплатини.	52
1.3.2. Комплекси Платини(II, IV) в терапії онкологічних захворювань.	55
1.3.3. Комплекси Паладію(II) в терапії онкологічних захворювань.	64
1.3.4. Комплекси Рутенію(II) в терапії онкологічних захворювань.	69
1.4. Висновки до огляду літератури	73
1.5. Постановка задачі дослідження	74
РОЗДІЛ 2: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПІРИДИНУ ТА КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ПЛАТИНИ (II), ПАЛАДІЮ (II) ТА РУТЕНІЮ (II) НА ЇХ ОСНОВІ	75
2.1. Методики синтезу функціоналізованих похідних 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину	76
2.1.1. Методики синтезу скафолду – 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину та його $C^{trz}$ -функціоналізованих похідних	79
2.1.2. Методики <i>N</i> -функціоналізації скафолду – 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину та його $C^{trz}$ -функціоналізованих похідних	89
2.2. Методики синтезу координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину	89
2.2.1. Методики синтезу координаційних сполук Платини (II)	96
2.2.2. Методики синтезу координаційних сполук Паладію (II)	103
2.2.3. Методики синтезу координаційних сполук Рутенію (II)	106

2.3. Інструментальна частина.	107
РОЗДІЛ 3: ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ 2-(1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПІРИДИНУ ТА КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ ПЛАТИНИ (II), ПАЛАДІЮ (II) ТА РУТЕНІЮ (II) НА ЇХ ОСНОВІ. БУДОВА ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ	109
3.1. Підходи до конструювання досліджуваних координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину	109
3.2 Особливості синтезу функціоналізованих похідних 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та їх спектральні характеристики	112
3.3. Координаційні сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) на основі функціоналізованих похідних 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину	124
3.3.1. Координаційні сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) на основі $L^{01}$ та $L^{02}$	125
3.3.1.1. Координаційні сполуки Платини (II) на основі $L^{01}$ та $L^{02}$	126
3.3.1.2. Координаційні сполуки Паладію (II) на основі $L^{01}$ та $L^{02}$	134
3.3.1.3. Координаційні сполуки Рутенію (II) на основі $L^{01}$ та $L^{02}$	136
3.3.2. Координаційні сполуки Платини (II) та Паладію (II) на основі $L^{31}$ та $L^{32}$	141
3.3.2.1. Координаційні сполуки Платини (II) на основі $L^{31}$ та $L^{32}$	142
3.3.2.2. Координаційні сполуки Паладію (II) на основі $L^{31}$ та $L^{32}$	148
3.3.3. Координаційні сполуки Платини (II) та Паладію (II) на основі $L^{11}$ , $L^{12}$ , $L^{21}$ , $L^{22}$ та $L^{23}$	152
3.3.3.1. Координаційні сполуки Платини (II) на основі $L^{11}$ , $L^{12}$ , $L^{21}$ , $L^{22}$ та $L^{23}$	152
3.3.3.2. Координаційні сполуки Паладію (II) на основі $L^{11}$ , $L^{12}$ , $L^{21}$ , $L^{22}$ та $L^{23}$	172
3.4. Висновки до розділу 3	183
РОЗДІЛ 4: ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ КОМПЛЕКСІВ ПЛАТИНИ (II), ПАЛАДІЮ (II) ТА РУТЕНІЮ (II) З ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИМИ ПОХІДНИМИ 2-(1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПІРИДИНУ НА ЛІНІЯХ КЛІТИН ССАВЦІВ	185

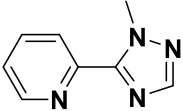
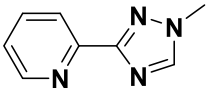
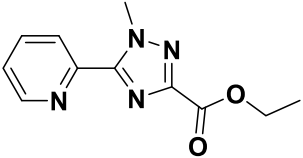
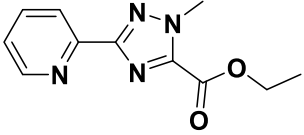
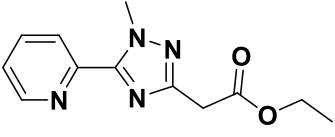
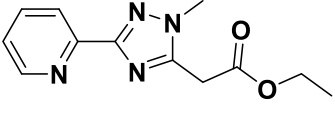
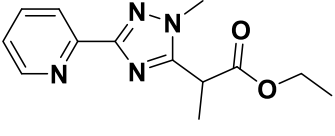
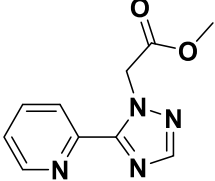
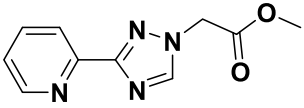
4.1. Короткий опис особливостей МТТ та резазуринового тесту	185
4.2. Дослідження цитотоксичності комплексів Платини(II) та Рутенію(II) з функціоналізованими похідними 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину за допомогою МТТ-тесту	189
4.2.1. Клітинні лінії та умови культивування	189
4.2.2. Принцип аналізу та методики культивування	189
4.2.3. Оцінка <i>in vitro</i> активності комплексів <b>PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub></b> , <b>PtL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub></b> , <b>RuL<sup>01</sup>(<i>p</i>-cymene)Cl<sub>2</sub></b> та <b>RuL<sup>02</sup>(<i>p</i>-cymene)Cl<sub>2</sub></b>	190
4.3. Дослідження цитотоксичності комплексів Платини(II) та Паладію(II) з функціоналізованими похідними 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридину за допомогою резазуринового тесту	193
4.3.1. Клітинні лінії та умови культивування. Референтні цитостатики	193
4.3.2. Принцип аналізу та методики виконання	194
4.3.3. Оцінка <i>in vitro</i> активності комплексів Платини (II) та Паладію (II) з 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)піридиновими лігандами	195
4.4. Висновки до розділу 4	201
ВИСНОВКИ	202
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	205
ДОДАТКИ	223

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

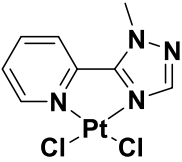
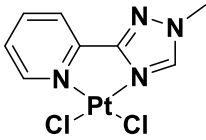
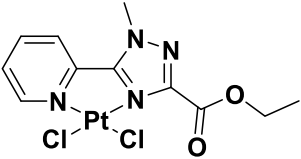
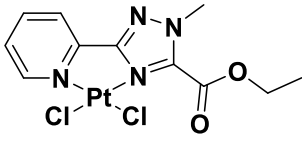
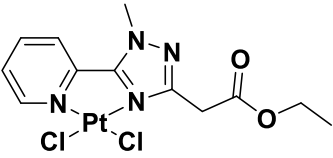
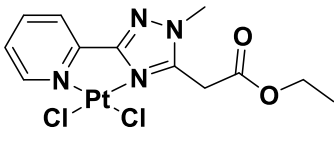
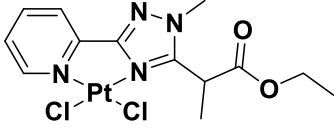
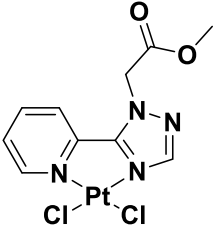
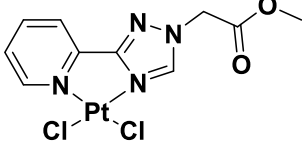
HMBC	Гетероядерна кореляція через кілька зв'язків (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HMQC	Гетероядернабагатоквантова когерентність (Heteronuclear multiple quantum coherence)
HRMS	Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (High resolution mass spectrometry)
HSQC	Гетероядернаодноквантова когерентність (Heteronuclear single quantum coherence)
<i>in vitro</i>	Техніка виконання експерименту у контрольованомусередовищі поза живим організмом
LCMS	Рідиннахроматографія — мас-спектрометрія
MtBE	Метил- <i>трет</i> бутиловийетер
NOE	Ефект Оверхаузера
pH	Водневий показник
PXRD	Метод порошкової дифракції
TDDFT	Теорія функціонала густини, щозалежить від часу
TLC	Тонкошарова хроматографія
DMCO	Диметилсульфоксид
DMF	Диметилформамід
ІЧ	Інфрачервона спектроскопія
м.ч.	Мільйонна частка
МТТ	Тест з використанням 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-2Н-тетразоліум броміду
ТГФ	Тетрагідрофуран
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

Позначення та структурні формули синтезованих сполук

Позначення та структурні формули лігандів

L <sup>01</sup>		L <sup>02</sup>	
L <sup>11</sup>		L <sup>12</sup>	
L <sup>21</sup>		L <sup>22</sup>	
-	-	L <sup>23</sup>	
L <sup>31</sup>		L <sup>32</sup>	

Позначення та структурні формули комплексів Платини (II)

PtL <sup>01</sup> Cl <sub>2</sub>		PtL <sup>02</sup> Cl <sub>2</sub>	
PtL <sup>11</sup> Cl <sub>2</sub>		PtL <sup>12</sup> Cl <sub>2</sub>	
PtL <sup>21</sup> Cl <sub>2</sub>		PtL <sup>22</sup> Cl <sub>2</sub>	
-	-	PtL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub>	
PtL <sup>31</sup> Cl <sub>2</sub>		PtL <sup>32</sup> Cl <sub>2</sub>	

Позначення та структурні формули комплексів Паладію (II)

$\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$		$\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$	
$\text{PdL}^{11}\text{Cl}_2$		$\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2$	
$\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$		$\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$	
		$\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$	
$\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$		$\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$	

Позначення та структурні формули комплексів Рутенію (II)

$\text{RuL}^{01}$ ( <i>p</i> - cymene) $\text{Cl}_2$		$\text{RuL}^{02}$ ( <i>p</i> - cymene) $\text{Cl}_2$	
--	--	---	--

## **ВСТУП**

### **Актуальність теми**

Координаційні сполуки металів платинової групи з лігандами амінного типу широко досліджуються науковцями, що обумовлено не лише поповненням теоретичних та практичних баз знань, але і їх використанням в техніці та медицині. Однією з найбільш відомих координаційних сполук металів платинової групи з амінными лігандами є цисплатин, що використовується при лікуванні раку.

Рак є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Так, за статистикою 2021 року у світі зареєстровано біля 10 мільйонів випадків смертей, що обумовлені цим захворюванням.

Цисплатин – цитостатичний препарат, що використовується для лікування досить широкого спектру сарком (меланома, рак яєчка, рак тіла матки, рак яєчників, саркомі Юїнга, рак стравоходу, рак шлунку, колоректальний рак та інші). Цисплатина вводиться у вигляді внутрішньовенної ін'єкції, а механізм дії препарату полягає у взаємодії платинового комплексу з азотистими основами ДНК з утворенням внутрішньоланцюгових та монофункціональних адуктів. Слід зауважити, що цисплатина порушує процеси росту, розвитку та механізми поділу не лише злоякісних, але всіх клітин організму. Використання цисплатини викликає серйозні побічні ефекти в організмі: нефротоксичність, нейротоксичність, отоксичність, гемолітична анемія, нудота та інші. Отже, синтез нових протиракових агентів з меншою кількістю побічних ефектів є актуальним напрямком координаційної хімії.

Не зважаючи на значну кількість синтезованих препаратів аналогів цисплатини, лише дві сполуки використовуються в клінічній практиці: карбоплатин та оксаліплатин. Ще кілька сполук дозволені до використання

в певних країнах. Слід зазначити, що ці препарати також володіють значними побічними ефектами, тому науковці продовжують роботу в цьому напрямку.

До способів модифікації цисплатини можна віднести зміну центрального атому та варіацію лігандів. Модифікація лігандів можна реалізувати шляхом заміни двох амінних лігандів одним N,N-донорним хелатним лігандом, наприклад поліазольними системами, що дозволить покращити взаємодію між ДНК та препаратом. Серед поліазольних сполук слід звернути увагу на похідні 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину, що поєднують у своїй структурі природний та синтетичний фрагмент. Піридиновий цикл міститься в багатьох природних сполуках та є ізостером бензену, його присутність в молекулі покращує біоефективність та метаболічну стійкість. В той час, 1,2,4-триазол є синтетичною сполукою та ізостером амідного зв'язку. Сполуки з 1,2,4-триазольним фрагментом активно досліджуються на протимікробну, антиоксиданту та протиракову активність. Крім того, до 1,2,4-триазольного циклу можна ввести додаткові замісники шляхом нескладних хімічних перетворень.

Зважаючи на вищесказане, синтез та дослідження координаційних сполук металів платинової групи з похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину є актуальною задачею сучасної координаційної хімії.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неорганічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка та пов'язана з тематичним планом науково-дослідних робіт Київського національного університету імені Тараса Шевченка (бюджетні теми №19БФ037-07 та №22БФ037-06).

### **Мета і завдання дослідження**

Метою даної роботи є дослідження цитостатичних властивостей координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. Для досягнення поставленої мети необхідно:

- Синтезувати та дослідити будову лігандів - похідних 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину функціоналізованих по атомах N- та/або C-1,2,4-триазольного циклу.
- Синтезувати комплекси Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з моно- та/або дифункціоналізованими 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинами.
- Встановити будову комплексів та дослідити їх фізико-хімічні властивості у розчині та в кристалічному стані.
- Дослідити цитотоксичні властивості координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинами.

*Об'єкт дослідження:* координаційні сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з моно- та біфункціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину.

*Предмет дослідження:* умови утворення комплексних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з моно- та біфункціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. Фізико-хімічні та біологічні властивості отриманих речовин.

## **Методи дослідження**

Одновимірна та двовимірна ЯМР спектроскопія на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  та  $^{195}\text{Pt}$ , інфрачервона спектроскопія, елементарний аналіз, мас-спектральний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, МТТ-тест, резазуриновий тест.

## **Наукова новизна отриманих результатів**

Синтезовано двадцять нових комплексів Платини (II) (дев'ять сполук), Паладію (II) (дев'ять сполук) та Рутенію (II) (дві сполуки) з моно- та біфункціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. Встановлена кристалічна будова для вісімнадцяти комплексних сполук за допомогою рентгеноструктурних досліджень. Показано та досліджено сольволіз координаційних сполук Платини (II) в розчині диметилсульфоксиду. Оцінений *in vitro* протираковий потенціал всіх нових комплексних сполук на вибірці ліній клітин ссавців та визначено речовини, які можуть бути перспективними в подальших дослідженнях *in vivo*.

## **Практичне значення отриманих результатів**

Отримано двадцять нових координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованих 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину в якості потенційних цитостатичних препаратів. Досліджено координаційно-хімічну поведінку моно- та біфункціоналізованих 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину, що може бути використано для подальшого прогнозування будови координаційних сполук на їх основі як в кристалічному стані так і в розчині. Досліджено сольволіз комплексів Платини (II) в диметилсульфоксиді. Для координаційних сполук Платини (II) та Паладію (II) з біфункціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-

триазол-3-іл)піридину оцінено протираковий потенціал. Вдалося отримати сполуки з меншими значеннями  $IC_{50}$  ніж для цисплатини, що робить ці сполуки перспективними зразками для подальних *in vivo* досліджень. Найвищу цитотоксичність показали комплекси  $PdL^{31}Cl_2$  та  $PdL^{32}Cl_2$ , для яких значення  $IC_{50}$  виявилися в 5 та 15 разів нижчими ніж для цисплатини.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертантом опрацьована наукова література за темою дисертації. Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, оформлення та узагальнення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановку завдання дослідження, обговорення отриманих результатів проведено разом з науковим керівником д.х.н., проф. Лампекою Р.Д. та к.х.н. ст.н.с. Хоменком Д.М. Рентгеноструктурний аналіз проведено за участі С. Шови (Інститут хімії високомолекулярних сполук «Петру Поні», Румунія). Частина ЯМР спектроскопічних досліджень була проведена спільно з проф. Фернандо Лопес-Ортісом (Університет Альмерії, Іспанія) та Міланом Мілуновичем (Університет Альмерії, Іспанія). Біологічні дослідження були проведені спільно з к.х.н. ст.н.с. Родніченко Анжелою Євгенівною (лабораторії експериментального моделювання відділу клітинних та тканинних технологій Державної установи «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», ТОВ «Бієнта», Україна) та Марією Бабак (Міський університет Гонконгу, Китай). Консультації та редагування матеріалів публікацій проводили спільно з к.х.н. ст.н.с. Распертова І.В., к.х.н. ст.н.с. Дорощук Р.О., Сікалов О.О., Іванова Г.В., к.х.н. ст.н.с. Добриденев О.В., д.х.н., проф. Григоренко О.О. Використані в дисертації

ідеї, положення чи гіпотези інших авторів мають відповідні посилання і використані лише для підкріплення ідей здобувача.

### **Апробація матеріалів дисертації**

Результати досліджень, покладених в основу дисертації, було представлено на наступних конференціях: Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії" (Київ, 2017), IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ІСКТ-9)(Київ, 2017), V науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 4 статті у профільних українських та міжнародних фахових журналах та тези 3 доповідей на конференціях.

### **Структура та обсяг дисертації**

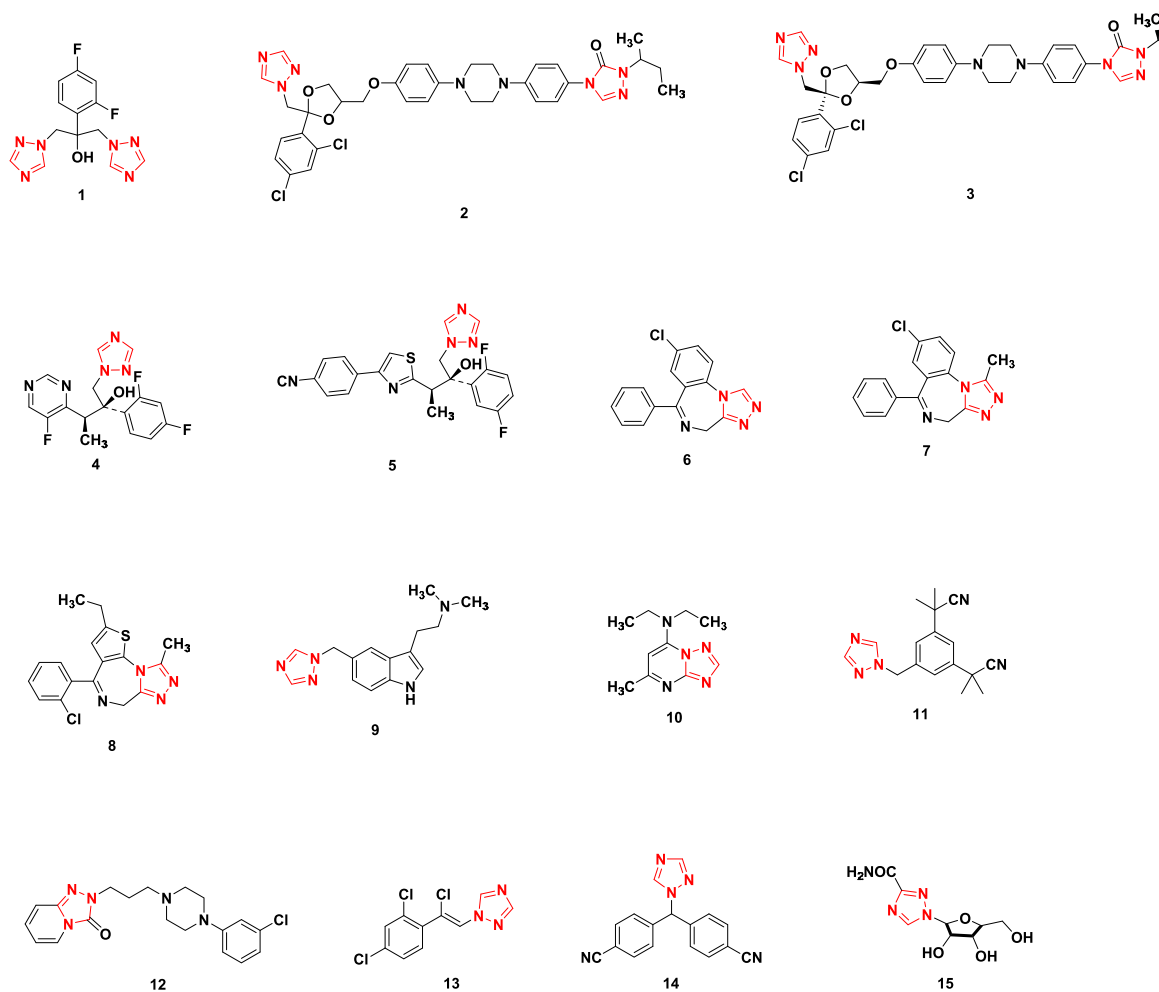
Дисертація викладена на 225 сторінках, складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (145 найменування) та додатків. Дисертація містить 140 рисунків та 21 таблицю.

## РОЗДІЛ 1: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Коротка характеристика 1,2,4-триазолу та його похідних. Основні підходи до синтезу та використання.

1,2,4-Триазоли – п'ятичленні гетероароматичні сполуки, перша згадка про отримання яких датується 1885 роком.<sup>1</sup> Вперше 1,2,4-триазол був отриманий групою Бладіна, які проводили реакцію між ціаногалогеном та фенілгідразином, з метою повторити синтез Фішера задля отримання так званого диціанофенілгідразину. Слід зауважити, що і запропонована Бладіним структура не відповідала сучасним уявленням. Альтернативну назву для отриманої речовини запропонував Андреочі в 1889 році – піродіазол, яка визначала сполуку як аналога піролу. Сучасна назва, 1,2,4-триазол, стала загальноживаною трошки пізніше після встановлення загальновідомої його структури. В період 1925 – 1946 років не було виявлено значного інтересу до синтезу та досліджень похідних 1,2,4-триазолу. Активні дослідження почали проводити вже після 1946 року, а саме після відкриття антифугіцидних та протисудомних властивостей деяких його похідних. Усі триазоли мають синтетичне походження, і немає повідомлень про його виявлення в природі.<sup>2</sup>

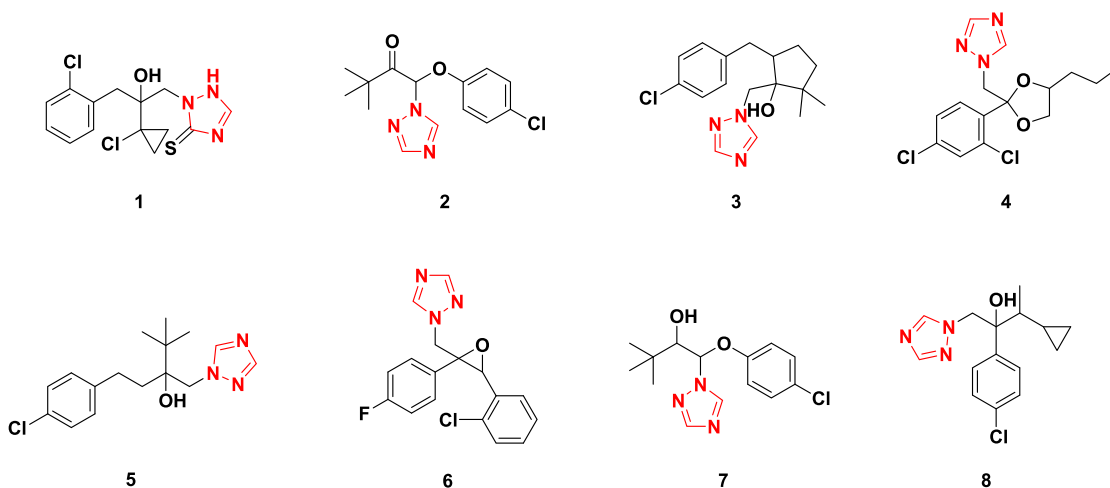
Наразі в медичній практиці 1,2,4-триазоли є структурними частинами різних груп препаратів: протигрибкові засоби (флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, равуконазол), протисудомні засоби і снодійні (естазолам, алпразолам, лореклезол), протимігренозні (ризатриптан), антитромбоцитні (трапідил), антидепресанти (тразодон), протипухлинні (анастрозол), інгібітори ароматази (летрозол) і противірусні (рибавірин) (Рис. 1.1).<sup>3</sup>



1. Флуконазол; 2. Ітраконазол; 3. Позаконазол; 4. Вориконазол; 5. Равуконазол; 6. Естразолан; 7. Алпразолан; 8. Етізолан; 9. Різатриптан; 10. Трапідил; 11. Анастрозол; 12. Тразодон; 13. Лореклезол; 14. Летрозол; 15. Рибавірін.

**Рисунок 1.1:** 1,2,4-триазолвмісні препарати, що використовуються в клінічній практиці .

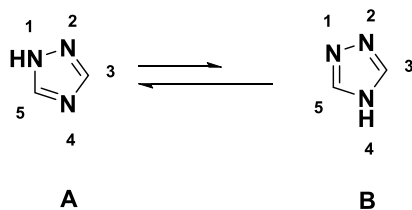
Деякі фунгіциди також містять триазольне кільце, наприклад протіконазол, триадимефон, метконазол, пропіконазол, тебуконазол, епоксиконазол, тріадіменол і ципроконазол (Рис. 1.2).<sup>4</sup> Крім того, похідні 1,2,4-триазолу широко застосовуються в промисловості в іонних рідинах, інгібіторах корозії, агрохімікатах, полімерах.<sup>5</sup>



1. Протіокназол; 2. Триадимефон; 3. Метконазол; 4. Пропіконазол; 5. Тебуконазол; 6. Епоксиконазол; 7. Триадіменол; 8. Ципроконазол

**Рисунок 1.2:** Фунгіциди, що містять 1,2,4-триазольний скафолд.

Серед інших азагетероциклічних сполук 1,2,4-триазолі вирізняються виключною хімічною та термічною стійкістю, а в контексті медичної хімії розглядаються як ізостери амідного або складноєфірного зв'язків та карбоксильної групи.<sup>6</sup> Він формально може розглядатися як похідне піразолу або імідазолу з вуглецем заміщеним на атом азоту в положенні -4 або -2, відповідно. 1,2,4-Триазол існує у двох таутомерних формах А і В, в яких *1H*-1,2,4-триазол (А) більш стабільний, ніж *4H*-1,2,4-триазол (В) (Рис. 1.3).<sup>6</sup>



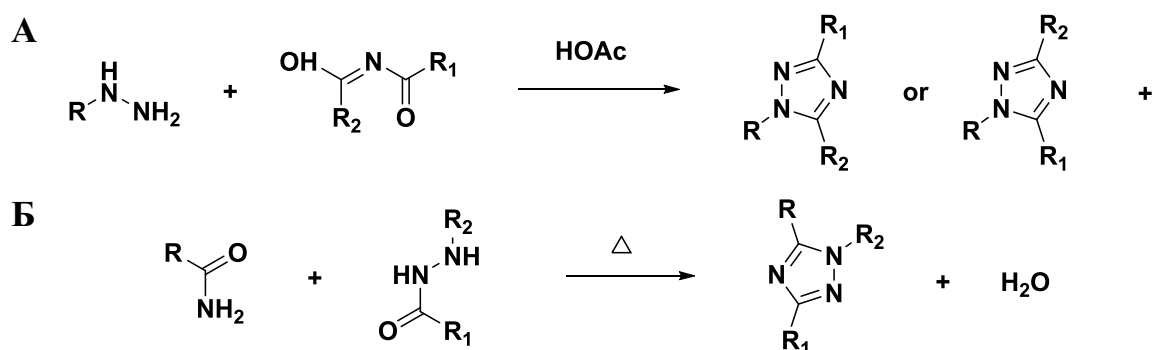
**Рисунок 1.3:** Таутомерні форми 1,2,4-триазолу

Найпростіший *1H*-1,2,4-триазол – тверда речовина білого кольору з т.пл. 119 – 121°C, температурою кипіння 260°C, густиною 1,13 г/см<sup>3</sup>, яка

добре розчиняється у воді та органічних розчинниках, крім гексану і диетилового ефіру. Його потенціал іонізації становить 10,00 еВ; дипольний момент у газовій фазі – 2,72 Д, а в діоксані — 3,27 Д. Обидва атоми вуглецю в 1*H*-1,2,4-триазолах є π дефіцитними (електронна густина– 0,744), оскільки зв’язані з електронегативними атомами азоту, що робить їх чутливими до нуклеофільного заміщення в м’яких умовах.

1*H*-1,2,4-Триазол є амфолітом і може виступати як в якості кислоти так і основи. В якості слабкої основи р*K*<sub>a</sub> триазолу становить 2,19 (C<sub>2</sub>N<sub>3</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>). NH-Протони в *N*-незаміщених-1,2,4-триазолах мають кислотну природу. р*K*<sub>a</sub> нейтрального 1,2,4-триазолу становить 10,26 (в якості кислоти). 4-те Положення 1*H*-1,2,4-триазолу легко протонується, наприклад, у концентрованій хлоридній кислоті утворюючи солі триазолію.<sup>2</sup>

1,2,4-Триазол можна отримати за реакціями Ейнгорна-Бруннера або Пелізарі (Рис. 1.4). Реакція Ейнгорнеталія–Бруннера – утворення заміщених 1,2,4-триазолів шляхом кислотно-каталізованої конденсації гідразинів або семікарбазидів з діациламінами (Рис. 1.4А).<sup>7</sup> Реакція Пелізарі – утворення заміщених 1,2,4-триазолів шляхом конденсації амідів і ацилгідразинів (Рис. 1.4Б).<sup>8</sup>



**Рисунок 1.4:** Схематичне зображення реакцій Ейнгорнеталія–Бруннера (А) та Пелізарі (Б)

У випадку використання різних ацильних груп амідів і ацилгідрозину, може відбутися взаємозаміна ацильних груп з утворенням суміші триазолів.

Окрім класичних методів, в літературі описано різні сучасніші методи синтезу похідних 1,2,4-триазолу (Рис. 1.5), включаючи методи мікрохвильового опромінення гідрозинів і формагідів за відсутності каталізаторів (I, Рис. 1.5), каталізоване Cu утворення зв'язку N–C та окисне сполучення N–N (II, Рис. 1.5). Гуанг описав використання O<sub>2</sub> для відновлення амідів і триалкіламінів у присутності K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, як основи (III, Рис. 1.5). Також відомий одностадійний синтез триазолів з карбонових кислот, та первинних амідів та монозаміщених гідрозинів за участі агентів пептидного каплінгу, основи та ДМФ при мікрохвильовому опроміненні (IV, Рис. 1.5). Група Бехари встановила метод циклогідратації, активованого трифторметансульфоновим ангідридом, вторинного аміну та гідрозиду при мікрохвильовому опроміненні (V, Рис. 1.5). Метод окисної циклізації амідразону в присутності нітрату церію (CAN) використовуючи поліетиленгліколь як відновлювальне реакційне середовище (VI, Рис. 1.5) був відкритий групою Накка. Гогой та його колеги здійснили синтез заміщених 1,2,4-триазолів з ариліденарилтіосемікарбазидів шляхом десульфування в присутності Cu (II) каталізатора (VII, Рис. 1.5). Ще один метод отримання функціоналізованих триазолів включає циклоприєднання нітриліміну до гідрохлоридів оксимів в присутності триетиламіну в якості основи (VIII, Рис. 1.5). Триазольне ядро також отримують шляхом взаємодії солі 1,3,4-оксадіазолію гексафторфосфату з ціанамідом у пропан-2-олі з використанням триетиламіну як основи (XI, Рис. 1.5). Ціаноімідація альдегідів з використанням *N*-бромсукциніміду, як окислювача та ціанаміду, як джерела азоту є ще одним методом синтезу 1,2,4-триазолів. Заміщені *N*-ціанобензимідати потім циклізуються шляхом кип'ятінням із

зворотним холодильником з фенілгідрaziном у присутності метанолу як розчинника з утворенням 1,2,4-триазолів (X, Рис. 1.5).<sup>9</sup>

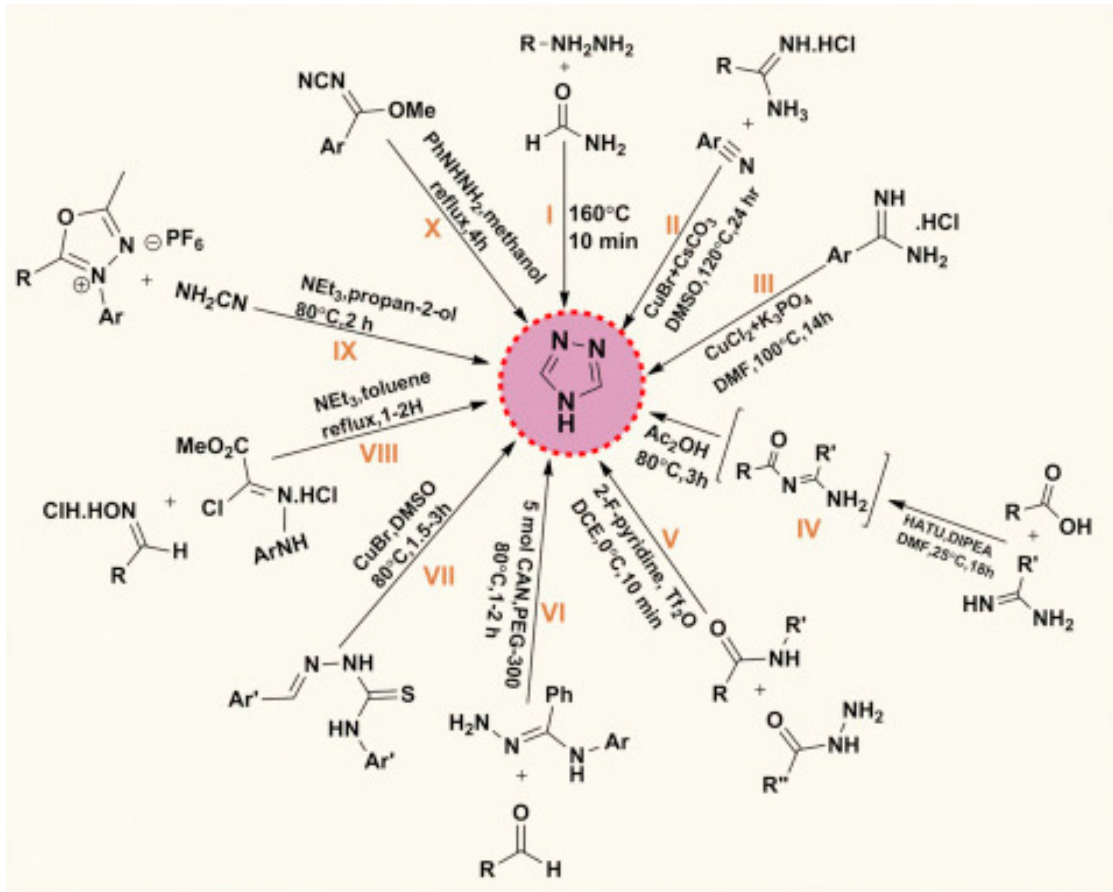


Рисунок 1.5: Стратегії синтезу 1,2,4-триазольного кільця

Наявність трьох потенційних донорних центрів в 1,2,4-тризолах робить можливим їх використання в якості органічних лігандів для молекулярного дизайну комплексів. Оскільки триазольне кільце схильне до депротонування, координація триазольмісних лігандів можлива як в нейтральній так і в ацидо-формі. Наявність замісника в першому, другому або четвертому положенні триазолу виключає можливість депротонування, а отже ліганди такого класу виступають як нейтральні, звичайно, якщо сам

замісник не містить рухливих протонів.<sup>10</sup> Наявність додаткових замісників у триазолі, які містять донорні атоми, забезпечує більшу кількість можливостей для зв'язування з іонами металів, наприклад, 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридини, координація якого відбувається бідентатно через два атоми Азоту (триазольного та піридинового циклу). Велика кількість координаційних сполук 1,2,4-триазолів є катіонними комплексами, що є однією з причин їх низької розчинності в мало полярних розчинниках. Цей факт суттєво ускладнює застосування комплексів даного типу при створенні нових матеріалів. Одним із способів підвищення розчинності комплексів може бути перехід від йонних до молекулярних сполук за рахунок варіювання замісників в кільці триазолу.<sup>11</sup>

## 1.2. Огляд літератури координаційних сполук похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

2-(1*H*-1,2,4-Триазол-3-іл)піридин – бідентатний хелатоутворюючий ліганд. Зазвичай координація йона металу відбувається через атоми Азоту піридинового та триазольного циклу (Рис. 1.6).

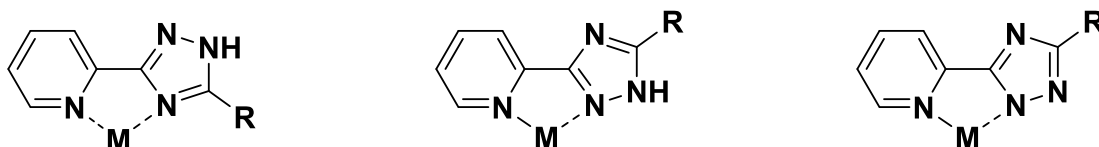
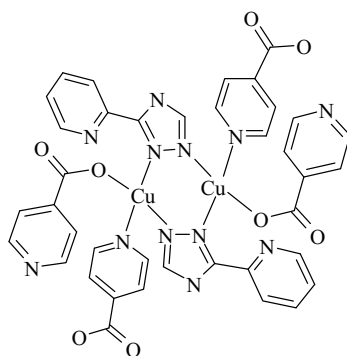


Рисунок 1.6: Способи координації 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину.

Комплекси на основі 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів з різними металами (наприклад: Cd, Fe, Cu, Ag, Ru, Pt, Pd, Re та інші) активно досліджуються з метою їх використання в багатьох галузях науки та виробництва.

Координаційні полімери привертають значний інтерес дослідників у зв'язку з їх унікальною структурою та можливістю застосування в багатьох сферах, таких як, каталіз, адсорбція, оптика, розділення сполук, агрохімія та медицина. Авторами роботи<sup>12</sup> було отримано нові координаційні полімери міді(II)  $[\text{Cu}_2(\text{C}_5\text{H}_4\text{NCOO})_2(\text{py-trz})_2]_n$  (сполука I) виходячи з 4-піридинкарбонової кислоти, 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та ацетату міді(II) (Рис. 1.7). Дослідження показали, що комплекс проявляє антиферомагнітні властивості і інтенсивну флуоресценцію приблизно при 430 нм. Термогравіметричний аналіз показує, що сполука стабільна нижче 240 °С.



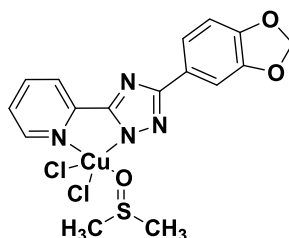
**Рисунок 1.7:** Фрагмент координаційного полімеру складу  $[\text{Cu}_2(\text{C}_5\text{H}_4\text{NCOO})_2(\text{py-trz})_2]_n$  (I)

Також було синтезовано ряд ди- і поліядерних біс-3-(2-піридил)-1,2,4-триазолатів міді (II), що містять метилімідазол, піразол або 4,4-біпіридини як додаткові ліганди. Дослідження показали, що антиферомагнітні властивості таких сполук залежать від кута Cu-N-N, який виникає при координації, отже, змінюючи оточення металу можна впливати на магнітні властивості сполук.<sup>13</sup>

На прикладі ряду ди- та тетраядерних комплексів Cu (II) з 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридиновими лігандами була показана наявність в них досить слабких антиферомагнітних взаємодій. Серія сполук демонструє майже однакові константи спінового обміну, що робить їх придатними матеріалами для детального вивчення механізму внутрішньомолекулярного магнітного обміну.<sup>14</sup>

Координаційні сполуки Cu (II) з 1,2-диметоксифенільними та 1,2-метилендіоксифенільними похідними піридин-тризолів було отримано та охарактеризовано групою Чжао Го Хуна. Комплекси були протестовані *in vitro* за допомогою МТТ експерименту на семи ракових лініях клітин людини T24 (клітини раку сечового міхура), Нер-G2 (клітини раку печінки), Sk-Ov-3 (клітинна лінія раку яєчників людини з епітеліальною морфологією), MGC-803 (лінія клітин раку шлунка людини), HeLa (ракові

клітини шийки матки), A549 (аденокарциномні альвеолярні базальні епітеліальні клітини людини) і NCIN460 (клітини раку легень)) та одній непухлинній лінії клітин печінки (HL-7702). Комплекси з 1,2-метилендіоксифенільними замісниками продемонстрували значно вищу цитотоксичність в порівнянні з 1,2-диметоксифенільними аналогами та цисплатином. Найактивнішою сполукою виявився дихлорокомплекс міді (Сполука II, Рис. 1.8), який акумулюється переважно в мітохондріях T24 клітин.<sup>15</sup>



**Рисунок 1.8:** Структура сполуки II

Координаційні сполуки Cu(I) на основі похідних 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину<sup>16</sup> досліджуються в контексті їх потенційного використання для створення світлодіодів, хемосенсорів та біомаркерів. Було встановлено, що координаційні сполуки Cu (I) з трифенілфосфінвмісними та гетероциклічними бідентатними лігандами мають високу зовнішньоквантову ефективність (~20%), тобто змінюючи координаційне оточення металу можна впливати на це значення (Сполуки III-IX, Рис. 1.9).

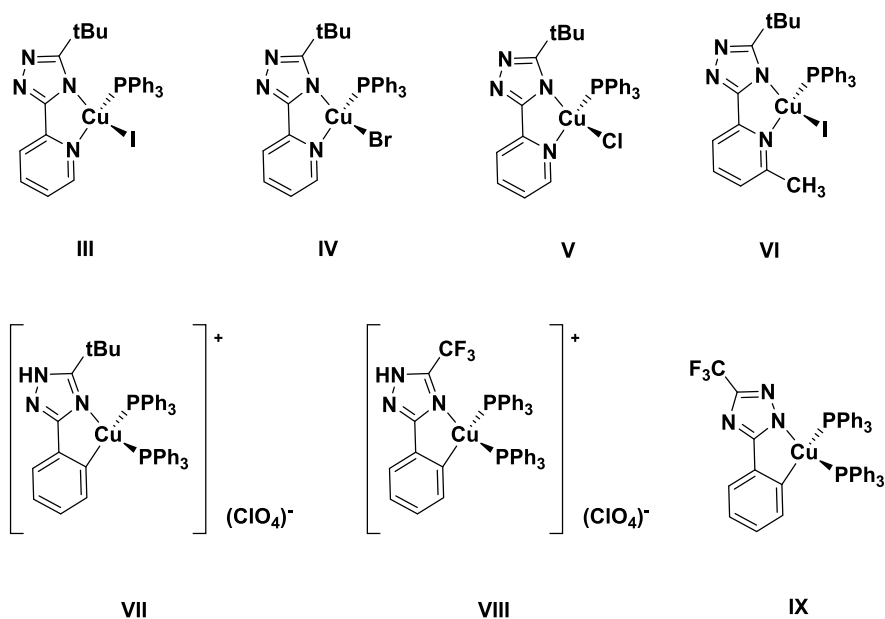


Рисунок 1.9: Структури сполук III – IX.

Зокрема, науковцями Школи металургії та хімічної інженерії Цзянсійського університету було отримано серію катіонних та нейтральних комплексів Cu(I) з 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценом та функціоналізованими 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинами (Рис. 1.10). Отримані комплекси стабільні в твердому стані, проте в розчині ізомеризується лише катіонний комплекс з *трет*-бутил заміщеним 1,2,4-триазолом (Сполука XVI, Рис. 1.10), що було встановлено за допомогою <sup>1</sup>H та <sup>31</sup>P ЯМР.<sup>17</sup> Всі ці 1,2,4-триазольні комплекси показують відносно слабку та широку низькоенергетичну смугу поглинання в спектрах люмінесценції, що пов'язано з переходами з перенесенням заряду. Оскільки збуджений стан із перенесенням заряду гаситься фотоіндукованим внутрішньомолекулярним переносом енергії від фрагмента {Cu(N<sup>^</sup>N)(PP)} до фероцену, всі ці комплекси Cu(I) не виявляють випромінювання, яке можна виявити в розчині та твердому стані (при кімнатній температурі та

при 77 К). Результати роботи відкривають новий напрямок для модифікації сполук з метою їх використання в сенсорній техніці.<sup>17</sup>

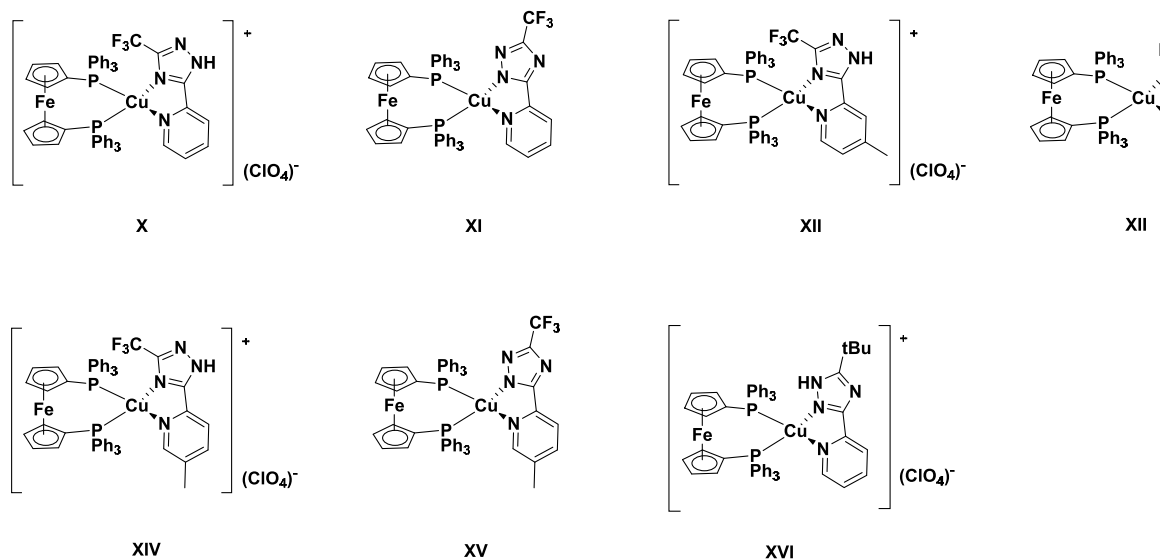


Рисунок 1.10: Структури сполук X–XVI.

Добре відомо, що деякі перехідні метали з електронною конфігурацією  $3d^4-3d^7$  в октаедричному оточенні здатні змінювати спіновий стан під дією зовнішніх факторів.<sup>18</sup> Найчастіше це явище спостерігається в комплексах феруму(II), що знаходиться в координаційному оточенні  $N^6$ , таким вимогам відповідають ліганди створені на основі 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинової системи. Це, в свою чергу, дає можливість синтезувати моно-, бі- та поліядерні комплекси з різною структурою та фізичними властивостями.<sup>19</sup>

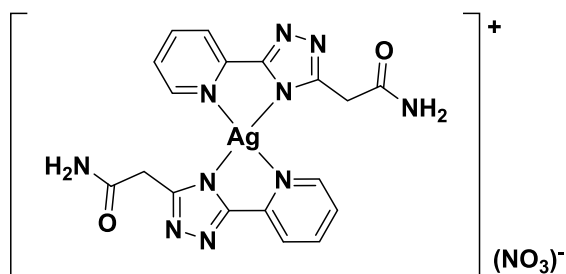
Більшість структурно охарактеризованих комплексів заліза, що містять 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридиновий фрагмент, синтезовано на основі 3,5-ди(2-піридил)-1,2,4-триазолу та його похідних. Що стосується структури цих сполук то всі комплекси 3,5-ди-(2-піридил)-1,2,4-триазолу,

заміщеного в 4-ому положенні, є моноядерними, а координаційний поліедр ц.а. являє собою викривлений октаедр.<sup>20</sup>

Незаміщений 3,5-ди-(2-піридил)-1,2,4-триазол може входити до складу отриманих комплексів заліза в депротонованому стані, причому в цих випадках утворюються біядерні комплекси. В жодній з цих сполук явище зміни спінового стану не проявляється. При переході комплексів з високо- в низькоспіновий стан відбувається скорочення зв'язків Fe-N<sub>піридин</sub> та Fe-N<sub>триазол</sub> в середньому на 0,224 та 0,163 Å, відповідно, та наближення кутів N-Fe-N до ідеальних для октаедричної конфігурації значень, а саме 90 та 180°.<sup>21</sup>

Аргентум в ступені окиснення +1 вступає в реакції комплексоутворення з багатьма класами органічних та неорганічних лігандів, та зазвичай утворює лінійні комплекси. Це обумовлює невелику різноманітність хелатних комплексів, де в ролі центрального атома виступає іон Аргентуму. У роботі<sup>22</sup> синтезовано та досліджено будову нових комплексів Аргентуму на основі етилового естеру та амідю 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинової кислоти (Сполука XVII, Рис. 1.11). Будову амідного комплексу Аргентуму було встановлено за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Комплекс являє собою моноядерну структуру, координаційне оточення Аргентуму близьке до плоскоквадратного (Рис. 1.11). Обидва ліганди утворюють хелатні п'ятичленні металоцикли. Один ліганд координується через піридиновий азот та азот N<sup>4</sup>-триазолу. В вищезгаданому комплексі срібла, аргентум має нехарактерне координаційне оточення – викривлений плоский квадрат. Цікавою особливістю кристалічної будови даної сполуки є незначна відстань (0,32 нм) між молекулярними шарами, що може бути результатом

значних  $\pi$ -стекингових взаємодій між сусідніми частинками координаційного вузла.

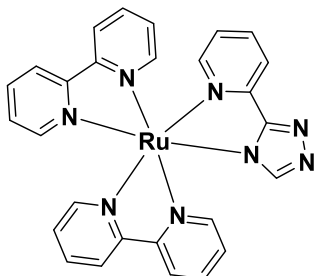


XVII

Рисунок 1.11: Структурна формула сполуки XVII

Значна увага дослідників зосереджується на дослідженні координаційних сполук Рутенію з поліпіридинними лігандами, оскільки вони є цікавими з точки зору їх фотофізичних, фотохімічних та електрохімічних властивостей, що робить перспективними дослідження з метою їх використання для створення супрамолекулярних систем та каталізаторів фотохімічного розщеплення води.<sup>23</sup> Повідомлялося про ряд моно- та біядерних комплексів Рутенію, що містять піридил-триазольний фрагмент.<sup>24</sup> Ці комплекси показали цікаві спектроскопічні, електрохімічні та кислотно-основні властивості, що обумовлюються наявністю триазольного кільця. У триазольному кільці N<sup>1</sup> (або N<sup>2</sup>) атом і атом N<sup>4</sup> не еквівалентні, і в залежності від замісника в циклі можуть бути реалізовані різні способи координації. Авторами статті<sup>25</sup> було отримано сполуку, що містить 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин як додатковий ліганд (Сполука XVIII, Рис. 1.12). Для вищезгаданого ліганду координація відбувається через N-піридину і N<sup>1</sup>/N<sup>2</sup> або N<sup>4</sup> атом триазольного кільця. Різні способи координації впливають на кислотно-основні властивості комплексів, які, в

свою чергу, впливають на спектральні властивості отриманих сполук таким чином, що інтенсивність люмінесценції зростає з збільшенням значення рН.



XVIII

Рисунок 1.12: Структурна формула сполуки XVIII

Авторами статті<sup>26</sup> було синтезовано комплекс 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридином, до складу якого в якості додаткових лігандів входять Cl<sup>-</sup> та CO (Сполука XIX, Рис. 1.13), що в перспективі може використовуватися для зв'язування вуглекислого газу в промисловості проте досліді показали, що дані сполуки в цих умовах не є ефективними.



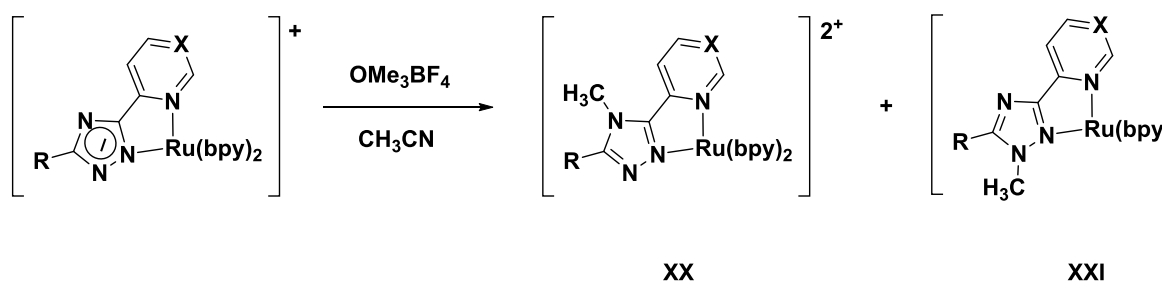
XIX

Рисунок 1.13: Структурна формула сполуки XIX

Координаційні сполуки Ru(III) з похідними 2,2'-біпіридину були дуже добре вивчені через можливості їх використання при фотохімічному розкладі води.<sup>27</sup> Менш вивченими є сполуки Ru(III) з асиметричними

хелатними *N*-донорними лігандами. Прикладом сполук такого класу сполук можуть слугувати алкільовані піридин-триазоли. Автори статті<sup>28</sup> зосередили свою увагу на синтезі та вивченні структури 3,5-біс(піридин-2-іл)-1,2,4-триазольних та 3-(6-метилпіридин-2-іл)-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазольних комплексів з Рутенієм. Спосіб координації лігандів визначали за допомогою протонних ЯМР спектрів та встановили, що координація відбувається через атоми Азоту піридинового та 1,2,4-триазольного циклів. Досліджувані комплекси можуть використовуватися в якості інтермедіатів двоелектронного переносу в пристроях для розщеплення води.

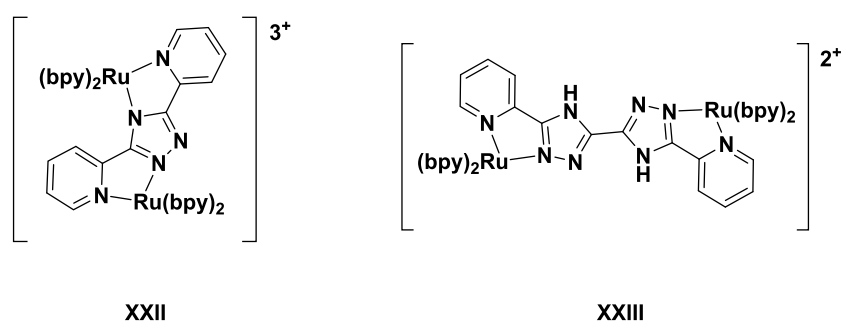
В статті<sup>29</sup> повідомляється про отримання комплексів шляхом прямого метилювання відповідного неалкільованого комплексу з різними замісниками за допомогою  $\text{OMe}_3\text{BF}_4$  (Рис. 1.14). Отримані комплекси досліджені методом РСА. Виходячи зі спектрів абсорбції та емісії синтезованих сполук, а також дослідження електрохімічних властивостей можна прийти до висновку, що триазоли є сильними  $\sigma$ -донорами і слабкими  $\pi$ -акцепторами. Це призводить до пониження окисно-відновного потенціалу йону метала.



**Рисунок 1.14:** Схема прямого алкілювання комплексу Ru(II) та структури комплексів XX та XXI. bpy=2,2'-біпіридин; а) X=C, R=H; б) X=C, R=Me; в) X=C, R=Br; г) X=N, R=H.

Одним із напрямків дослідження процесів регульованого переносу електрону є створення поліядерних комплексів рутенію з використанням, в

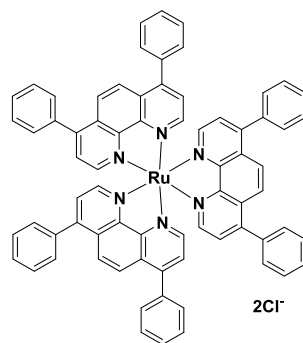
якості місткових лігандів триазолвмісних сполук (Сполук XXII та XXIII, Рис. 1.15).<sup>30</sup> Використання триазольних аніонів в якості місткових лігандів дає змогу отримати змішано-валентні комплекси, а також координаційні ізомери з цікавими фотофізичними та фотохімічними властивостями.



**Рисунок 1.15:** Структури сполук XXII та XXIII: біядерних комплексів Ru(II); bpy=2,2'-біпіридин.

Ще одним напрямком дослідження комплексів Ru(II) з гетероциклічними лігандами є їх використання в якості потенційних хіміотерапевтичних агентів, які забезпечують селективність до певного виду пухлини та низьку резистентність.<sup>31</sup>

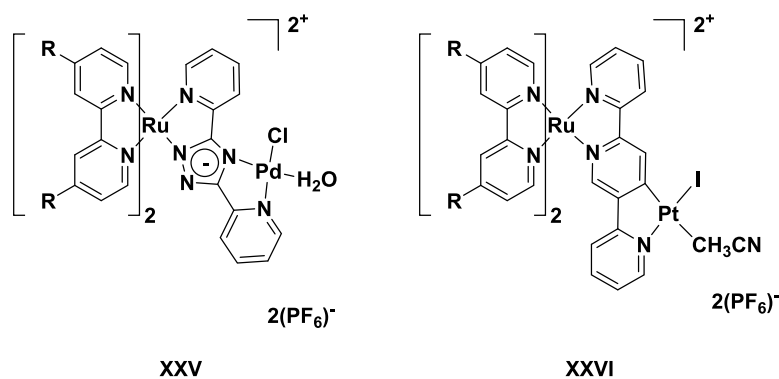
Крістель Фаяд та колеги синтезували чотири комплекси Ru(II) з поліпіридилними лігандами. Отримані сполуки було протестовано на клітинах недрібноклітинного раку легенів (A549) і потрійного негативного раку молочної залози (MDA-MB-231). Встановлено кореляції між гідрофобністю, клітинною проникністю і цитотоксичністю.<sup>32</sup> Окрім протиракової дії сполуки XXIV (Рис. 1.16), було описано механізм активації нею апоптозу незалежним від каспази-3 внутрішнім шляхом.<sup>32</sup>



XXIV

Рисунок 1.16: Структурна формуласполуки XXIV

Новим підходом до підвищення коефіцієнту корисної дії (ККД) сенсibiliзованих фотокатодів, для отримання  $H_2$  з води, є використання інтегрованих фотокаталізаторів XXV та XXVI (Рис. 1.17), адсорбованих на  $NiO$ . Стабільний фотострум та виділення  $H_2$  спостерігалось для обох фотокатодів занурених в буфер з рН 3 за допомогою фотоелектрохімічних експериментів з використанням газової хроматографії.



XXV

XXVI

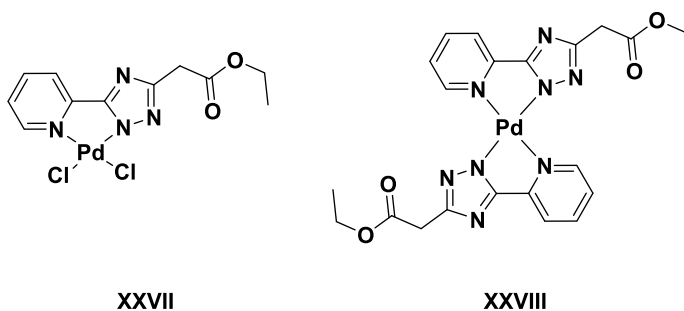
Рисунок 1.17: Структурні формули сполук XXV та XXVI (R =  $CO_2Et$ )

ККД сенсibiliзованих фотокатодів становив 30 – 90 %, при цьому каталізатори не руйнувалися. Ці результати є перспективними для майбутніх розробок ефективних фотоелектрокаталітичних пристроїв.

Ймовірно, майбутні зусилля будуть спрямовані на підвищення поглинальної здатності фотокатодів і підвищення оптимального рН шляхом модифікації структури ліганду.<sup>33</sup>

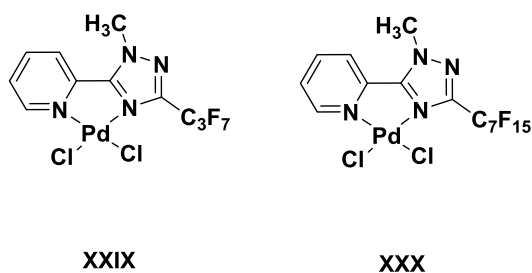
Координаційні сполуки паладію слугують в якості каталізаторів великої кількості різноманітних хімічних реакцій (Сузуки-Міяура, Стілле, Негіші, Кумада, Хіяма, Соногашира, Хека, Бухвальда та інші), що робить дослідження цього класу сполук актуальною задачею сучасної хімії. Комплекси Pd (II) мають люмінесцентні властивості, а непоодинокі повідомлення про їх біологічну активність дають змогу використовувати дані сполуки, як люмінесцентні мітки для досліджень різних біологічних процесів. В якості лігандів для синтезу подібних комплексів, також були використані похідні 1,2,4-триазолу, які внаслідок координації утворюють стійкі комплекси паладію з вираженою люмінесценцією. В статті<sup>34</sup> було синтезовано та досліджено комплекси Pd (II) з етиловим естером 3-(2-піридил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-оцтової кислоти. Було показано, що реакція між еквівалентними кількостями хлориду паладію (II) та лігандом призводить до утворення моноядерного комплексу Pd(HL)Cl<sub>2</sub> (Сполука XXVII, Рис. 1.18). При кип'ятінні комплексу в невеликій кількості диметилформаміду утворюється порошок складу Pd(L)<sub>2</sub> (Сполука XXVIII, Рис. 1.18), а з маточного розчину можна отримати чотириядерну сполуку складу Pd<sub>4</sub>(L<sub>4</sub>)Cl<sub>4</sub>\*2DMФ. Ліганд має виражені флуоресцентні властивості з максимумом при 305 і 414 нм. Максимальна інтенсивність флуоресценції в спектрах Pd(HL)Cl<sub>2</sub> та Pd(L)<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>\*2DMФ спостерігається при 432 нм, для сполуки Pd(L)<sub>2</sub>– при 446 нм. Інтенсивність флуоресценції ліганду різко знижується після комплексоутворення з Pd (II), при цьому також спостерігається істотний батохромний зсув. Комплекси Pd (II) демонструють структурні та електронні характеристики, подібні до

комплексів Pt (II) ( $d^8$ -електронна конфігурація), але висока кінетична лабільність комплексів Pd (II) робить їх неактивними або дуже токсичними.<sup>35</sup>



**Рисунок 1.18:** Структурні формули сполук XXVII ( $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$ ) та XXVIII ( $\text{Pd}(\text{L})_2$ ).

Вибір ліганду в координаційній хімії іона Pd(II) є фундаментальним для варіації цитотоксичності та підвищення розчинності комплексів паладію. Рубіно та співавтори синтезували сполуки Pd(II) з 2-(3-перфторпропіл-1-метил-1,2,4-тріазол-5-іл)-піридин (pfftp (Сполука XXIX, Рис. 1.19)) або 2-(3-перфторгептил-1-метил-1,2,4-тріазол-5-іл)-піридин (pfhtp (Сполука XXX, Рис. 1.19)) лігандами.<sup>36</sup>



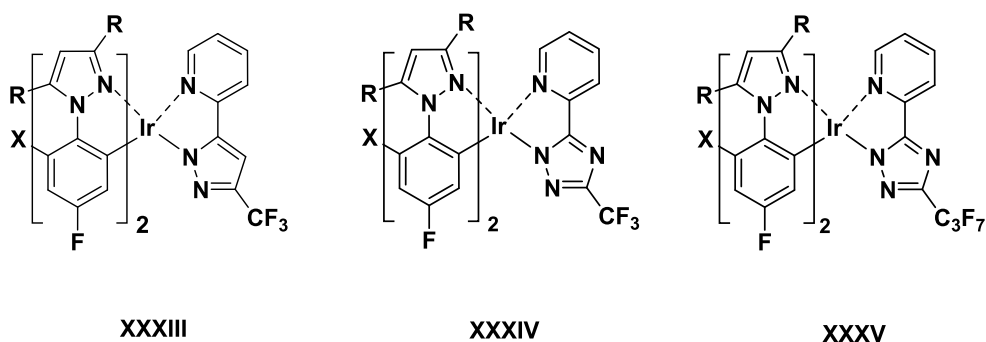
**Рисунок 1.19:** Структурні формули сполук XXIX ( $\text{Pd}(\text{pfftp})\text{Cl}_2$ ) та XXX ( $\text{Pd}(\text{pfhtp})\text{Cl}_2$ )

Координування вищеназваних лігандів відбувається через атом N піридинового кільця та  $\text{N}^4$ -атом триазолу з формуванням плоско-квадратної



– 606 нм (в розчині  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Все це робить отримані сполуки перспективними для використання в якості біомаркерів.<sup>39</sup>

В роботах <sup>40</sup> описано отримання серії координаційних сполук іридію (III), що проявляють люмінесцентні властивості. В якості «додаткових» в даних комплексах використано ліганди на основі 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та 2-(1*H*-піразол-3-іл)піридину з електроноакцепторними ( $\text{CF}_3$  або  $\text{C}_3\text{F}_7$ ) замісниками в 5-ому положенні триазольного або піразольного кілець (Рис. 1.21).



**Рисунок 1.21:** Структурні формули сполук XXXIII, XXXIV та XXXV.

Використання саме цих азолів зумовлено можливістю утворення ними внутрішньокмлексних сполук, що призводить до ефективного спряження електронних рівнів органічної молекули і металу. Таким чином варіювання замісників у ліганді призводить до плавного переходу від випромінювання одного кольору до іншого.

Два фосфоресцентних комплекси Ir (III) з dptzpy (2-(1,3-діфеніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)піридин) (Сполуки XXXVI та XXXVII, Рис. 1.22) було отримано для використання в галузі механохромних люмінесцентних матеріалів, які в свою чергу можуть бути використані в датчиках тиску, конфіденційних паперах, фотоелектричних пристроях та оптичних

записувачах даних. Цікаво, що отримані координаційні сполуки є ізомерами, але показують чітко протилежні механохромні люмінесцентні властивості.

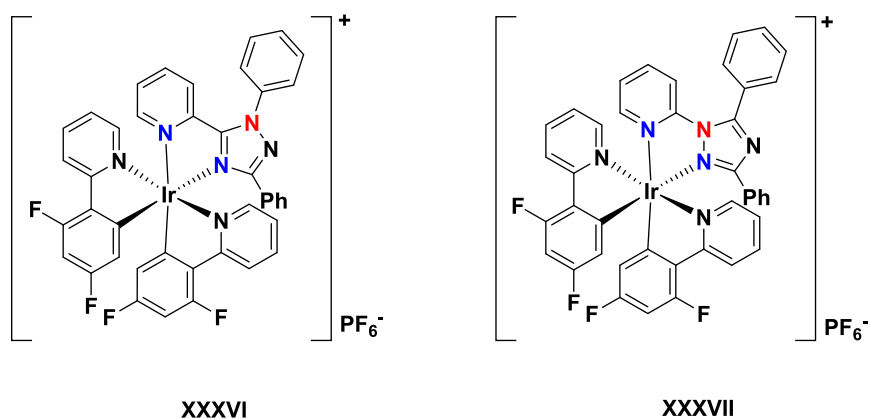


Рисунок 1.22: Структурні формули сполук XXXVI та XXXVII.

Абсолютно незвичайний механізм механохромної люмінесценції був представлений на молекулярному рівні шляхом порівняльного дослідження фотофізичних властивостей на основі ізомерних лігандів XXXVI та XXXVII (Рис. 1.22) за допомогою аналізу кристалічної структури, спектрів випромінювання при кімнатній/низькій температурі, ЯМР, обчислення PXRD (порошкової дифрактограми) і TDDFT (теорії функціонала гусини, що залежить від часу). Результати свідчать про те, що випромінюючий стан, у якому домінує триплетний збуджений стан із перенесенням заряду відіграє ключову роль у досягненні механохромної люмінесценції в наведених комплексних системах іридію(III).<sup>41</sup>

Значна увага приділяється вивченню люмінесцентних комплексів Ln(III), оскільки сполуки такого класу можна використовувати в якості випромінювачів у великій кількості приладів починаючи від біомедичного аналізу до фотонних пристроїв та перетворювачів сонячної енергії.

Структура органічних лігандів грає вирішальну роль для оптимізації фотофізичних властивості комплексів лантаноїдів для конкретного застосування. Для Ln-органічних комплексів люмінесцентне світіння передбачає поглинання енергії ліганду до порушення триплетного стану з подальшою передачею енергії до центру Ln, який потім випромінює світло з більшою довжиною хвилі. Останнім часом зросла тенденція до створення та дослідження люмінесцентних властивостей комплексів лантаноїдів з лігандами поліазолатного типу. Це пов'язано з широким діапазоном хімічних модифікацій азолових-груп для тонкого налаштування люмінесцентних властивостей та збільшення квантових виходів емісії. Слід зазначити, що ефективність люмінесценції Tb(III) і Eu(III) комплексів з лігандами біс-тетразол-піридинового-типу є однією з найкращих, згаданих в літератур.<sup>42</sup>

Різноманітні похідні 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину останнім часом активно використовуються як ліганди в координаційній хімії з різними металоцентрами. Отримані комплекси знаходять застосування в багатьох галузях науки та техніки.

### **1.3. Сполуки Платини в терапії онкологічних захворювань.**

Карцинома (Рак) — злоякісна пухлина з епітеліальної тканини. Походження терміну пов'язане з тим, що найдоступніші для спостереження форми захворювання (рак молочної залози, рак шкіри) часто проростають в тканини в формі, що нагадують клешні рака. У багатьох країнах даним терміном позначають будь-які злоякісні пухлини незалежно від їхнього тканинного походження та будови. Рак є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Так, за статистикою 2021 року в світі зареєстровано біля 10 мільйонів випадків смертей, що обумовлені цим захворюванням.<sup>43</sup> Тому, в наш час фармацевтична промисловість інвестує більше 1 млрд. доларів щорічно у розвиток нових металовмісних препаратів з покращеною біологічною активністю та мінімумом побічних властивостей.<sup>43</sup>

Загальною характеристикою злоякісних пухлин є їх виражений тканинний атипізм; агресивне зростання з ураженням, як самого органу, так і інших прилеглих; схильність до метастазування, тобто до поширення клітин пухлини із током лімфи або крові по всьому організму з утворенням нових осередків пухлинного росту в багатьох органах; віддалених від первинного осередку. За темпами зростання більшість злоякісних пухлин перевершують доброякісні і, як правило, можуть досягати значних розмірів у короткі терміни.<sup>44</sup>

Для лікування раку використовуються різноманітні підходи. Зокрема це так звані «місцеві» методи лікування. До них відносяться хірургічні втручання, які використовуються для видалення конкретної пухлини, та променева терапія, що застосовується в межах визначеної ділянки тіла.

Медикаментозне лікування (таке як хіміотерапія, імунотерапія або таргетна терапія) часто називають «системним», оскільки воно може впливати на весь організм. Хіміотерапевтичні препарати можна згрупувати за механізмом дії, хімічною структурою або зв'язком з іншими препаратами. Деякі з них діють кількома способами і можуть, відповідно, належати до кількох груп (Табл. 1.1). Знання того, як діє препарат, є важливим для прогнозування його побічних ефектів. Це допомагає лікарям вирішити, які ліки, ймовірно, добре працюватимуть разом. Якщо буде використано більше одного препарату, ця інформація також допомагає їм спланувати, коли саме слід вводити кожен із препаратів.<sup>47</sup>

**Таблиця 1.1:** Типи препаратів (залежно від механізму дії), що використовуються в протираковій терапії

Алкілюючі агенти	Нітрозо-сечовини	Проти-пухлинні антибіотики	Інгібітори топоізомерази	Інгібітори мітозу	Кортикостероїди
Altretamine, Bendamustine, Busulfan, Carboplatin, Carmustine, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamide, Dacarbazine, Ifosfamide, Lomustine, Mechlorethamine, Melphalan, Oxaliplatin, Temozolomide, Thiopeta, Trabectedin	Carmustine, Lomustine, Streptozocin), Антиметаболіти (Azacitidine, 5-fluorouracil (5-FU), 6-mercaptopurine (6-MP), Capecitabine (Xeloda), Cladribine, Clofarabine, Cytarabine, etc	Daunorubicin, Doxorubicin (Adriamycin), Doxorubicin liposomal, Epirubicin, Idarubicin, Valrubicin	Irinotecan, Irinotecan liposomal, Topotecan	Cabazitaxel, Docetaxel, Nab-paclitaxel, Paclitaxel	Prednisone, Methylprednisolone, Dexamethasone

Найвідомішим та найбільш вживаним Pt(II)-вмісним препаратом для лікування карцином є цисплатин, *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Він належить до

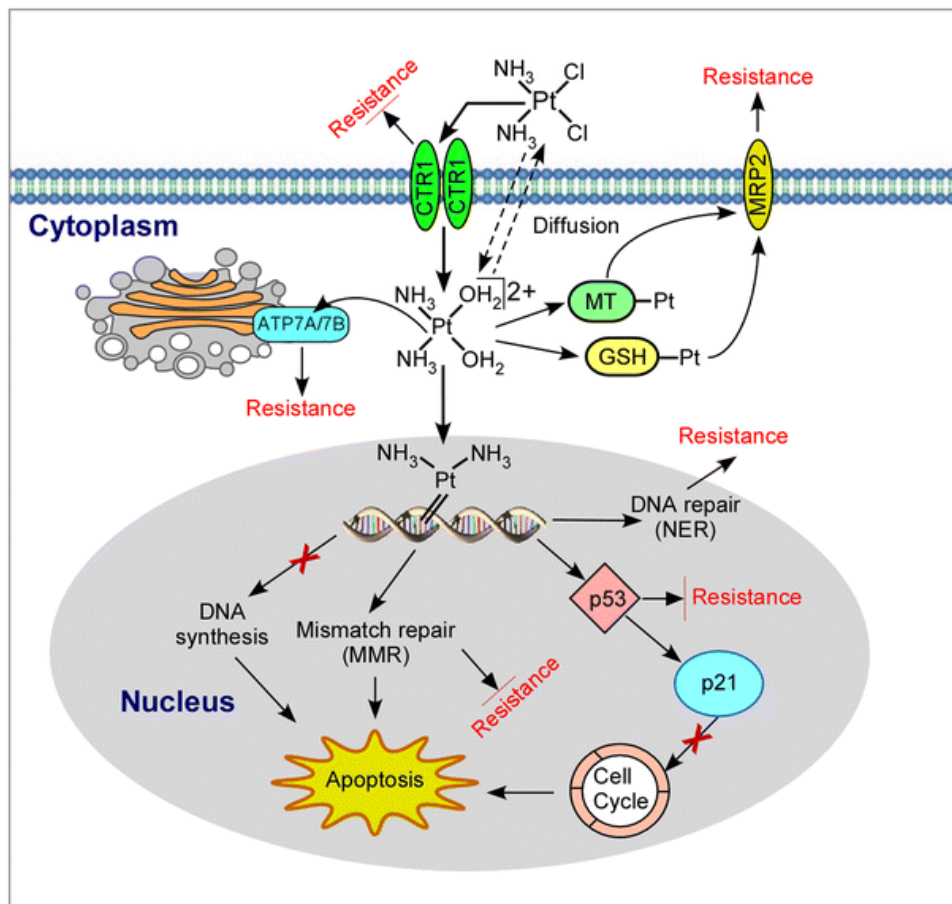
алкілюючих агентів. Механізм їх дії полягає в пошкодженні ДНК злоякісних клітин, що призводить до неможливості їх подальшої реплікації. Ці препарати діють на всіх фазах клітинного циклу та використовуються для лікування багатьох видів раку.<sup>45</sup> Зокрема, цисплатин застосовується при раку яєчка, раку яєчників, раку тіла матки, раку шлунка, раку стравоходу, саркомі Юїнга, колоректальному раку, раку простати, раку шкіри, меланомі, недрібноклітинному раку легень.<sup>46</sup> Слід зазначити, що комбінація цисплатину з вінорельбіном тривалий час вважалась «золотим стандартом» лікування недрібноклітинного раку легень.<sup>47</sup> Цисплатин застосовується також у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами — гемцитабіном, лапатинібом, дакарбазином, топотеканом та рядом інших препаратів.<sup>48</sup>

Незважаючи на значну кількість досліджень присвячених цитостатичним властивостям сполук інших металів, в даний час платина є єдиним металом, комплекси на основі якої, активно використовують в клінічній практиці, а цисплатиняк і раніше вважається «архітектурною основою» для синтезу нових протипухлинних препаратів.

### **1.3.1. Механізм прояву протиракової активності цисплатини.**

Механізм дії цисплатини *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] добре вивчений (Рис. 1.24).<sup>49</sup> Цисплатина вводиться шляхом внутрішньовенної ін'єкції, і залишається нейтральною до перетину мембрани клітини, де один або два атоми хлору заміщуються на молекулу(и) води, утворюючи позитивно заряджені гідратовані комплекси.

До перетину клітинної оболонки реакція гідролізу не відбувається через велику різницю концентрацій  $\text{Cl}^-$  йонів ззовні та всередині клітини. Після потрапляння в клітину активований аквакомплекс взаємодіє з азотистими основами ДНК, в основному з  $\text{N}^7$  пуринових основ (переважно гуаніну та аденіну). Внаслідок цього утворюються біфункціональні продукти, що утворені частинкою  $[\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  та парою основ на одній нитці ДНК.



**Рисунок 1.23:** Механізм дії цисплатини.

Рисунок взято з Wiedemann, G.J.; *et al.* Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia in patients with refractory sarcoma. *Eur. J. Cancer.* 1996, 32A(5), 888–92. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00622-2](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00622-2).<sup>54</sup>

Адукти такого складу зупиняють клітинний цикл на S (під час періоду реплікації ДНК клітинного ядра), G1 (під час фази початкового зростання,

коли відбувається синтез мРНК, білків, інших клітинних компонентів) або G2 (на періоді підготовки до мітозу)-стадіях клітинного росту індукуючи апоптоз.<sup>50</sup> Сіддік<sup>51</sup> визначає апоптоз як серію смертей ракових клітин, що програмується утворенням аддуктів ДНК (внутрішньоланцюгові поперечно зв'язані, 1,2-внутрішньоланцюгові, 1,3-внутрішньоланцюгові, монофункціональні аддукти та інші). Тому апоптоз включає різні шляхи, які сходяться в одну необоротну фазу, в якій нуклеази і протеази перетравлюють цільову клітину.<sup>52</sup>

Проте одночасно з високою ефективністю, цисплатин має певні недоліки: висока токсичність та ряд побічних ефектів (нефротоксичність, нейротоксичність, ототоксичність, завищений кров'яний тиск, погіршення зору, нудота), що робить цей препарат шкідливим для здорових тканин, органів та клітин.<sup>53</sup> Іншою вагомою причиною, яка обмежує його застосування є поява резистентності.<sup>54</sup> Деякі види раку мають природну стійкість, інші – набуваються після курсів лікування цисплатином. Ефект резистентності обмежує використання платинолу при лікуванні таких типів пухлин як рак грудей, шлунково-кишкового тракту, прямої кишки, лейкемії.<sup>57</sup> Загалом, виділяють три основних механізми виникнення резистентності до цисплатини:<sup>54</sup>

- Зменшення внутрішньоклітинного накопичення препарату.
- Екзистенційне відновлення нуклеозидів (NucleotideExcisionRepair (NER)); відновлення ДНК шляхом видалення платинових аддуктів)
- Цитозольна дезактивація цисплатину (ефект полягає в утворенні кон'югатів платини та глутатіону і зменшенні

утворення адуктів платини з ДНК, що призводить до збільшення виживання ракових клітин)

Науковці активно займаються синтезом та дослідженням властивостей нових аналогів цисплатини з меншою кількістю побічних ефектів та нижчою токсичністю. З часом встановили кілька «загальних правил» до конструювання нових аналогів-цисплатини:

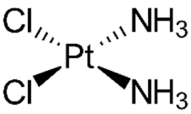
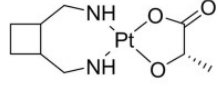
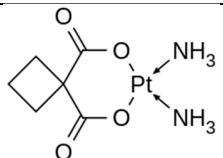
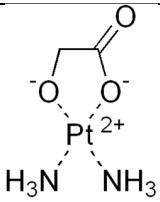
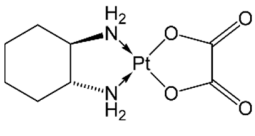
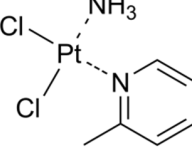
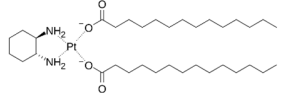
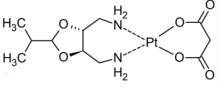
- плоскочватратна геометрія Pt(II) центру
- загальна формула комплексу  $[PtX_2(A)_n]$ , де X – дві легко відхідні групи (зазвичай аніони  $Cl^-$  або  $I^-$ ) та A – N-вмісні ліганди (два монодентатні або один бідентатнийхелатний ліганд)
- комплекс має бути нейтральний (незаряджений).

Стратегія зниження токсичності полягає в підвищенні розчинності у воді та стабільності комплексу. Проте через деякий час ці вимоги дещо вдосконалили: допускали утворення зарядженого комплексу та шести координовані Pt(IV) комплекси.<sup>55</sup>

### **1.3.2. Комплекси Платини (II,IV) в терапії онкологічних захворювань.**

Внаслідок активного пошуку нових аналогів цисплатину було синтезовано тисячі нових сполук, з яких лише кілька десятків дійшли до етапу клінічних випробувань, але тільки дві з них, карбоплатин та оксалиплатин, були затверджені як лікарські препарати для використання у всьому Світі (Табл. 1.2).

Таблиця 1.2: Протиракові препарати на основі Платини

Хімічна формула сполуки	Назва сполуки	Хімічна формула сполуки	Назва сполуки
	Цисплатин		Лобаплатин
	Карбоплатин		Недаплатин
	Оксаліплатин		Пікоплатин
	Міріплатин		Гептаплатин

Також ще чотири використовуються в певних країнах: недаплатин та міріплатин (в Японії), лобаплатин (в Китаї), гептаплатин (в Кореї) (Табл. 1.2). Ще один препарат – пікоплатин, знаходиться в процесі клінічних випробувань, які проводяться фірмою Poniard Pharmaceuticals (Табл. 1.2).

**Карбоплатин** (циклобутан-1,1-дикарбоксилато)діамінплатина(II) проявляє меншу токсичність порівняно з цисплатином, містить [*cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] активний фрагмент та бідентатний дикарбоксилатний ліганд, внаслідок чого є стабільним і більш гідрофільним. Механізм дії карбоплатину аналогічний цисплатині і супроводжується утворенням 1,2-внутрішньоланцюгового адуку з азотистими основами ДНК. Карбоплатин володіє схожим спектром протипухлинної активності та виявляє крос-резистентність до цисплатини.<sup>56</sup>

**Оксаліплатин** ((1,2-циклогександіаміно)етандіоат платини(II)) третій платиновмісний протираковий препарат який використовується в

медицині. Перевагами оксаліплатину є те, що він володіє дещо іншим спектром дії: він ефективний проти раку прямої кишки, який резистентний до цисплатини. Оксаліплатин взаємодіє з ДНК за механізмом, аналогічним до дії цисплатини, але через наявність циклогексанвмісного ліганду утворює дещо інші за складом адукти з ДНК ніж цисплатина.<sup>57</sup>

**Недаплатин** (діаміно(гідрокси)ацетатплатини(II)) – протираковий препарат, що взаємодіє з ДНК за схожим до цисплатини механізмом. Вважається, що він менше викликає нудоту, та проявляє меншу нефро- і нейротоксичність в порівнянні з вищезгаданими препаратами. Використовується проти раку яєчників та шийки матки.<sup>58</sup>

**Міріплатин** ((1R,2R-циклогексан-1,2-діамін)тетрадеканоат платини(II)) – протираковий препарат алкілюючої дії, використовується проти карциноми печінки.<sup>59</sup>

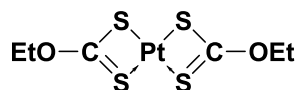
**Лобаплатин** являє собою діестеромерну суміш комплексів Pt(II), що містять стабільний ліганд 1,2-біс(амінометил)циклобутан та молочну кислоту, як відхідну групу. Механізм дії схожий до цисплатини, активний проти раку грудей, лейкемії та дрібнокліткового раку легень.<sup>60</sup>

**Гептаплатин** ([2-(1-метиетил)-1,2-діоксолан-4,5-діметанамін]пропандіоа-топлатина (II)) – цитостатичний препарат, активний проти раку шлунку.<sup>61</sup>

**Пікоплатин** (дихлорид-амін-2-метилпіридин платина(II)) знаходиться на стадії досліджень цитостатичної активності, під час першої і другої фаз клінічних випробувань показав активність по відношенню до багатьох видів злоякісних пухлин (рак легень, яєчників, товстої і прямої кишки, злоякісних пухлин яєчок), але під час проведення третьої фази випробувань препарат не продемонстрував переваг над відомими препаратами. Тим не менш зберігається надія на можливість успішного

використання пікоплатину при метастатичному раку товстої та прямої кишки.<sup>57,62</sup>

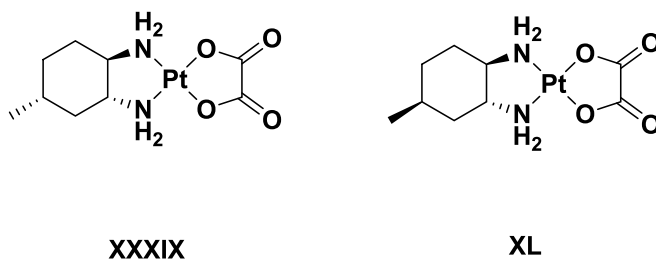
Наявність у цисплатини та її аналогів побічних ефектів та розвиток резистентності вимагає пошуку нових підходів до конструювання протипухлинних препаратів. Одним з них став дизайн препарату виходячи з припущення, що в злоякісних тканинах середовище більш кисле порівняно зі здоровими тканинами організму. Ідея полягала в створенні неактивного пропрепарату, який активується лише в середовищі пухлини. Першим препаратом з такого класу речовин став **тіоплатин** (Сполука XXXVIII, Рис. 1.24). Сполуку **тіоплатин** випробовували на рН-залежну активацію, яка супроводжувалася розкриттям циклу.<sup>63</sup>



XXXVIII

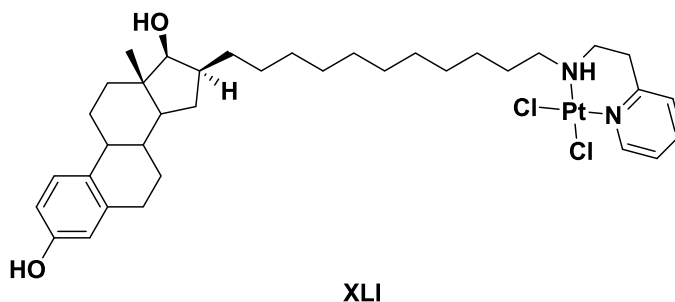
Рисунок 1.24: Структурна формула тіоплатину (Сполука XXXVIII)

Одним із механізмів резистентності є підвищена цитозольна дезактивація препаратів платини сірковмісними пептидами та білками, тому були спроби зниження реактивності цисплатини шляхом введення об'ємного ліганду. Найперспективнішими сполуками з цього напрямку є модифікації оксаліплатину - **KP1537** та **KP1691** (Сполуки XXXIX та XL, Рис. 1.25). Їх *in vitro* активність виявилася кращою ніж оксаліплатину в Pt-чутливих та Pt-резистентних лініях клітин. У мишей-носіїв лейкемії L1210 **KP1537** (Сполука XXXIX, Рис. 1.25) призвів до збільшення тривалості життя більш ніж на 200%, оксаліплатину до 152% та **KP1691** (Сполука XL, Рис. 1.25) до 122%.<sup>64</sup>



**Рисунок 1.25:** Структурні формули сполук XXXIX (KP1537) та XL (KP1691).

В продовження теми модифікації лігандів, було встановлено, що естроген підвищує цитотоксичність цисплатини шляхом підвищення рівня HMG1 протеїну, який екранує адукти платина-ДНК від руйнування.<sup>65</sup> Так, як велика кількість людських пухлин мають рецептори естрогену, було синтезовано серію Pt(II) комплексів з рецепторними субстратами. Найцікавішою сполукою цієї групи є *VP-128* (Сполука XLI, Рис. 1.26), естрадіольний платиновий комплекс з відмінною афінністю до зв'язування з рецепторами.<sup>66</sup>

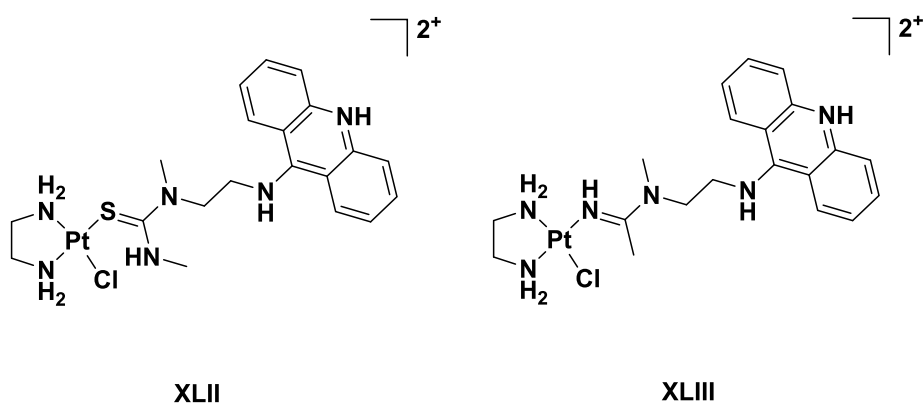


**Рисунок 1.26:** Структурна формула сполуки XLI (VP-128)

У ракових клітинах яєчників комплекс індукує апоптоз і аутофагію, завдяки утворенню кислих везикулярних органел. Також *VP-128* (Сполука XLI, Рис. 1.26) показав покращену *in vitro* та *in vivo* активність в ERα (+) раку грудей (MCF-7), який має слабку чутливість до цисплатини. В ERα (-) раку грудей

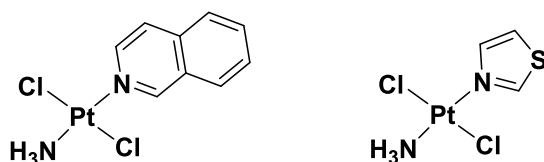
(MDA-MB-468) *in vivo* активність **VP-128** була на рівні з активністю цисплатини.<sup>67</sup>

Пізніше було створено серію моно-функціональних комплексів платини (з одним атомом Хлору, як мігруючої групи). Прикладом таких розробок є **PT-ACRAMTU** та його амідиновий аналог (Сполуки XLII та XLIII, Рис. 1.27), ці комплекси швидко інтеркалюють ДНК з подальшою взаємодією платини з нуклеосомами в інтеркалюючій кишені. Сполуки є активними на лініях раку клітин легенів NCI-H460.<sup>68</sup>



**Рисунок 1.27:** Структурні формули сполук XLII (PT-ACRAMTU) та XLIII (амідний аналог PT-ACRAMTU)

Довгий час *цис*-геометрія протиракових платинових комплексів була визначальним фактором, що зумовлював підходи до модифікації лігандів. Проте, значна резистентність таких комплексів повернула інтерес науковців до *транс*-комплексів, так як останні утворюють структурно відмінні адукти. Прикладом таких сполук є *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(tz)] та *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(quin)] (Сполуки XLIV та XLV, Рис. 1.28), які показали середню активність на P388 leukemia.<sup>69</sup>

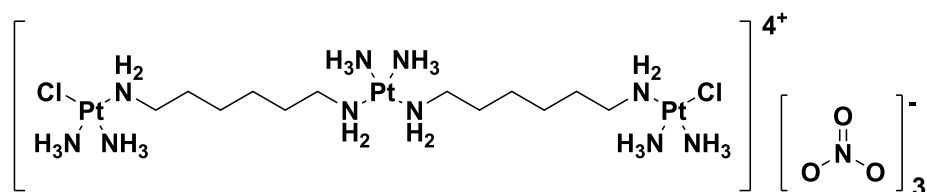


XLIV

XLV

Рисунок 1.28: Структурні формули сполук XLIV (*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(tz)]) та XLV (*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(quin)])

Іншим підходом до створення нових протиракових препаратів є отримання поліядерних комплексів платини. Найвідомішою сполукою цього класу є триядерний комплекс **BBR3464** (Сполуки XLVI, Рис. 1.29), який був досліджений проти цисплатин-резистентних типів пухлин.



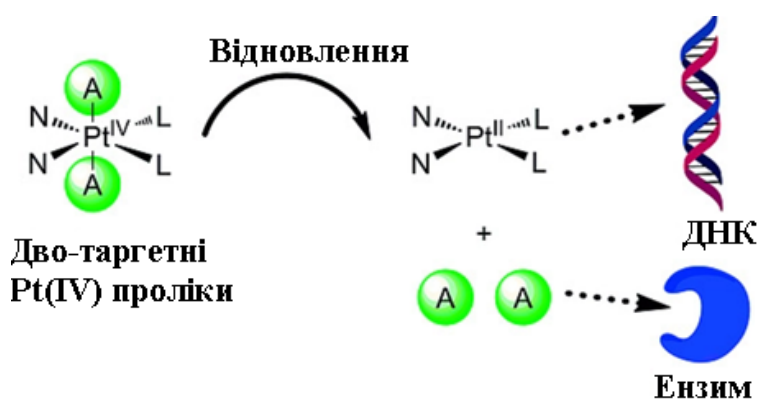
XLVI

Рисунок 1.29: Структурна формула сполуки XLVI(BBR3464).

Механізм дії комплексу полягає в утворенні ковалентних зв'язків з ДНК за допомогою термінальних платинових центрів, в той час як центральний фрагмент взаємодіє з ДНК електростатично та з утворенням водневих зв'язків.<sup>70</sup>

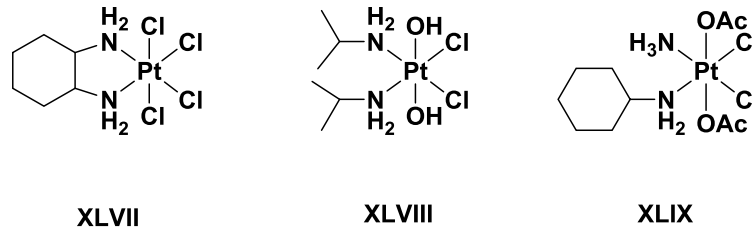
Окрім сполук Pt(II), октаедричні комплекси Pt(IV) також інтенсивно вивчаються як перспективні протипухлинні препарати. Вони володіють більшою хімічною інертністю порівняно з аналогічними Pt(II) комплексами, а наявність двох додаткових координаційних місць можуть бути використані для покращення фармакокінетичних властивостей.

Комплекси Pt(IV) володіють більшою стійкістю в кислому середовищі, що є перевагою при отриманні лікарських препаратів для перорального введення.<sup>71</sup> Показано, що комплекси Pt(IV) діють як проліки, тобто відновлюються до цитотоксичних аналогів Pt(II) в умовах гіпоксії пухлини при дії біологічних відновників (аскорбат та глутатіон). Зворотне двоелектронне відновлення до Pt(II) супроводжується втратою двох аксіальних лігандів, швидкість якого вище, ніж швидкість реакцій лігандного обміну (Рис. 1.30).<sup>72</sup>



**Рисунок 1.30:** Активація проліків Pt(IV) шляхом ензим-інгібованого відновлення.  
Рисунок взято з Choi, S.; *et al.* Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes.  
*Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2500-2504. <https://doi.org/10.1021/ic971047x>.<sup>77</sup>

Із значної кількості отриманій на сьогоднішній день координаційних сполук Pt(IV) лише кілька сполук дійшли до клінічних випробувань, а саме *тетраплатин* (Сполука XLVII, Рис. 1.31), *інроплатин* (Сполука XLVIII, Рис. 1.31), *самтраплатин* (Сполука XLIX, Рис. 1.31).



**Рисунок 1.32:** Структурні формули сполук XLVII (тетраплатину), XLVIII (іпроплатину) та XLIX (сатраплатину).

**Тетраплатин** – цитостатичний препарат, який на фазі клінічних досліджень показав високу нефротоксичність, яка ймовірно пов’язана з швидким відновленням в плазмі крові. Внаслідок виявлення цього побічного ефекту дослідження припинено.<sup>73</sup>

**Іпроплатин** – цитостатичний препарат, стабільний в плазмі до 48 годин і повільно відновлюється всередині клітини. Він був досліджений на різних етапах клінічних досліджень і дійшов до третьої фази, але виявився недостатньо активним і не був ухвалений, як лікарський препарат. Іпроплатин не показав переваг в порівнянні з карбоплатином.<sup>74</sup>

**Сатраплатин** – цитостатичний препарат, який показав активність як для цисплатин-чутливих так і для цисплатин-резистентних видів раку в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Більш того, *in vitro* дослідження на мишах підтвердили збереження активності препарату у випадку перорального введення. Сатраплатин став першим комплексом платини для перорального застосування який перейшов до стадії клінічних випробувань. В 2001 році була розпочата третя фаза клінічних досліджень для лікування гормон залежного раку простати в комбінації з преднізолом. Незважаючи на позитивні результати, сатраплатин не був затвердженим як лікарський препарат через відсутність конкурентоздатних даних про збільшення тривалості життя пацієнтів. На даний час препарат знаходиться на різних

стадіях клінічних випробувань в комбінації з рядом інших протипухлинних препаратів.<sup>75</sup>

Грунтуючись на результатах клінічних випробувань тетраплатину, іпроплатину і сатраплатину, можна зробити висновок про те, що бідикарбокси комплекси Pt(IV) є перспективною основою для модифікації шляхом введення в аксіальне положення лігандів, що володіють біологічною активністю.

В наш час науковці активно займаються пошуком нових та вдосконаленням існуючих цитостатичних препаратів. Попри наявність великої кількості сполук, що на разі використовуються в клінічній практиці, все ж немає лікарського засобу який би лікував рак без побічних ефектів або з їх мінімальною кількістю. Саме тому синтез та дослідження нових протиракових препаратів залишається активним напрямком розвитку праці сучасних науковців.

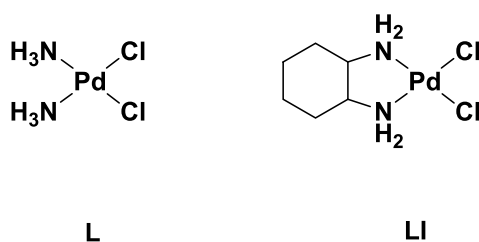
### **1.3.3. Комплекси Паладію (II) в терапії онкологічних захворювань.**

Зміна центального йону металу є одним із способів модифікації протиракових препаратів. Серед «не платинових» сполук, комплекси Pd(II) викликають зацікавленість вчених, через їх ізоструктурність до комплексів Pt(II) і очікувано нижчу нефротоксичність, та через неможливість білка в ниркових каналцях замінити міцно зв'язані хелатні ліганди Pd(II) сульфгідрильною групою. Загалом комплекси Pt(II) є термодинамічно та кінетично більш стабільними, ніж комплекси Pd(II). Комплекси Pd(II) мають у  $10^4 - 10^5$  разів вищу лабільність лігандів ніж аналогічні комплекси Pt(II). Завдяки цьому швидкому обміну похідні паладію(II) не зберігають

свою структурну цілісність у біологічних рідинах достатньо довго, щоб досягти фармакологічної цілі.<sup>76</sup> В той же час комплекси паладію є більш розчинними. Тому, правильний вибір лігандів при конструюванні потенційного біоактивного комплексу Pd(II) є вирішальним, оскільки вони безпосередньо впливають на реакційну здатність комплексу та його ліпофільність. Так, ряд комплексів паладію з ароматичними *N*- і *N,N*-вмісними лігандами, такими як похідні піридину, хіноліну, піразолу та 1,10-фенантроліну, а також комплекси з *N,S*-хелатними лігандами, такими як похідні тіосемікарбазонів і дитіокарбаматів, продемонстрували багатообіцяючі протипухлинні властивості.<sup>76</sup>

Загальновизнано, що ДНК є основною внутрішньоклітинною мішенню для протиракових препаратів на основі платини, в той час як дослідження ДНК-зв'язування комплексів паладію показали, що механізм їх дії залежить від природи ліганду. Результати ряду досліджень показали зміни в структурі ДНК при зв'язуванні Pd, але кореляції між структурою та способом взаємодії виявити не вдалося. Встановлено, що в залежності від ліганду комплекси Pd(II) можуть проявляти різну дію: протизапальну, протимікробну (протитрипаносомна, протиамебна, протималярійна), протипухлинну (протипроліферації в кількох лініях пухлинних клітин, включаючи HeLa (лінія «безсмертних» клітин пухлини шийки матки), Vero (клітини раку нирок) та Pam212 (клітини кератиноциту (плоскоклітинного раку шкіри мишей)), антибактеріальну (протитуберкульозну), протівірусну (протигерпетичну) та протигрибкову.

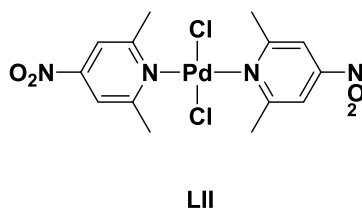
Слід зауважити, що *цис*-[Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] та *цис*-[Pd(*dach*)Cl<sub>2</sub>] (Сполуки L та LI, Рис. 1.32) не проявляють цитотоксичності.



**Рисунок 1.32:** Структурні формули сполук L(*cis*-[Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]) та LI (*cis*-[Pd(dach)Cl<sub>2</sub>])

Відомо, що *cis*-ізомер перетворюється на *транс*-ізомер в розчині і що обидві сполуки гідролізують дуже швидко. Припускається, що вони взаємодіють *in vivo* з великою кількістю молекул, зокрема білків, що перешкоджає їм досягти ДНК, тобто їх фармакологічної мішені. Ця значно вища активність Pd-комплексів означає, що якщо потрібно розробити протипухлинний Pd-препарат, він повинен бути якимось чином стабілізований сильно координованим азотним лігандом і відповідною відхідною групою.<sup>77</sup>

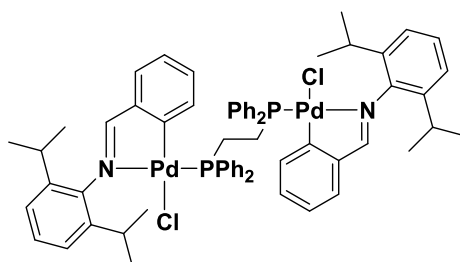
В той же час, [Pd(*dmnp*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (Сполука LII, Рис. 1.33) показав хорошу активність щодо ракових ліній клітин.



**Рисунок 1.33:** Структурна формула сполуки LII([Pd(*dmnp*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]).

Важливо, що він був більш активним, ніж цисплатин проти трьох із чотирьох клітинних ліній, у тому числі платина-резистентної лінії клітин раку молочної залози T47D.<sup>78</sup>

Біядерні комплекси паладію можна синтезувати з використанням бідентатних місткових лігандів, які, як і для моноядерних комплексів паладію, обираються з огляду їх впливу на властивості цільового комплексу. Прикладом таких структур є *AJ-5* (Сполука LIII, Рис. 1.34), який показує активність на лініях клітин метастатичної меланому та раку молочної залози.



LIII

Рисунок 1.34: Структурна формула сполуки LIII (*AJ-5*)

Було виявлено, що *AJ-5* проявляє хороші цитотоксичні ефекти в метастатичних клітинних лініях меланому, а також у мишей, які мають меланому, при використанні розчинів з концентрацією меншою в 50 разів ніж цисплатин.<sup>79</sup> Також *AJ-5* виявив багатообіцяючу селективну цитотоксичність проти клітин RMS (рабдоміосаркома).<sup>80</sup>

Незважаючи на значну кількість повідомлень присвячених цитотоксичності комплексів паладію, наразі лише дві сполуки дійшли до стадії клінічних випробувань, і використання обох засноване на принципах фотодинамічної терапії. Нижче наведено короткий опис кожного з цих препаратів, а також їхні відповідні структури:

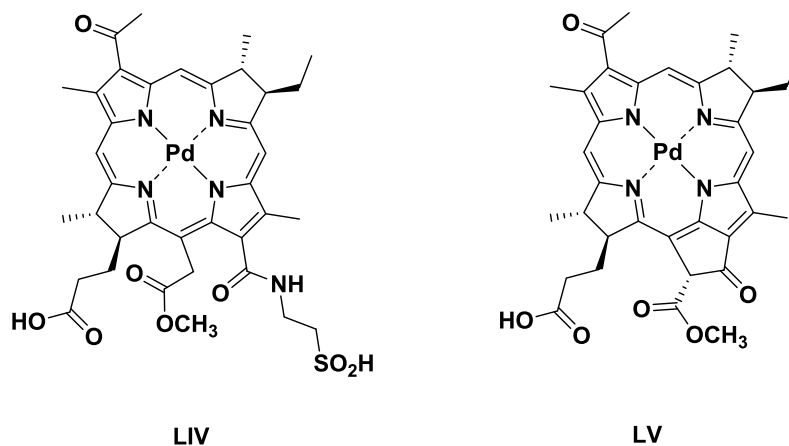


Рисунок 1.35: Структурні формули сполук LIV (WSTII) та LV (TOOKAD).

*WSTII* (Сполука LIV, Рис. 1.35) новий негативно заряджений водорозчинний похідний бактеріохлорофілу, в якому  $\text{Cu}^{2+}$  замінений на  $\text{Pd}^{2+}$ , що зв'язаний з 4-ма атомами азоту. WSTII використовується як сенсibiliзуючий засіб для фотодинамічної терапії, націленої на судини (VTP) при лікуванні раку простати.<sup>81</sup>

*TOOKAD* (Сполука LV, Рис. 1.35) є паладієво-бактеріофеофорбідним фотосенсибілізатором, подібним до WSTII.<sup>82</sup> TOOKAD – лікарський засіб, який є перспективним для використання при лікуванні чоловіків із раком передміхурової залози низького ризику, коли рак уражає лише одну сторону передміхурової залози, і очікується, що використання препарату буде продовжувати життя пацієнтів щонайменше на 10 років.<sup>83</sup> Найпоширенішими побічними ефектами TOOKAD є поява проблем із сечоспусканням, статевим життям, біль в області геніталій.<sup>84</sup>

Загалом, препарати на основі паладію володіють багатообіцяючими протипухлинними властивостями та мають певні переваги перед своїми платиновими аналогами, однак наразі їх використання досить обмежене. Частково, це пов'язано з дороговизною та недостатніми знаннями про

механізм дії цих препаратів, що робить їх майбутнє дослідження актуальною та вартою уваги задачею.<sup>85</sup>

### 1.3.4. Комплекси Рутенію (II) в терапії онкологічних захворювань.

Протиракова активність Рутенієвих комплексів вперше була встановлена в 1976 році коли  $[Ru(NH_3)_3Cl_3]$  показав схожі біологічні ефекти з цисплатиною при однакових концентраціях. Це обумовило стрімку появу значної кількості повідомлень про дослідження цитотоксичності різноманітних Рутенієвих комплексів. *NAMI-A*, *KP1019* та *KP1339* були перші Ru-вмісні сполуки, які перейшли до стадії клінічних досліджень (Сполуки LVI, LVII та LVIII, Рис. 1.36).

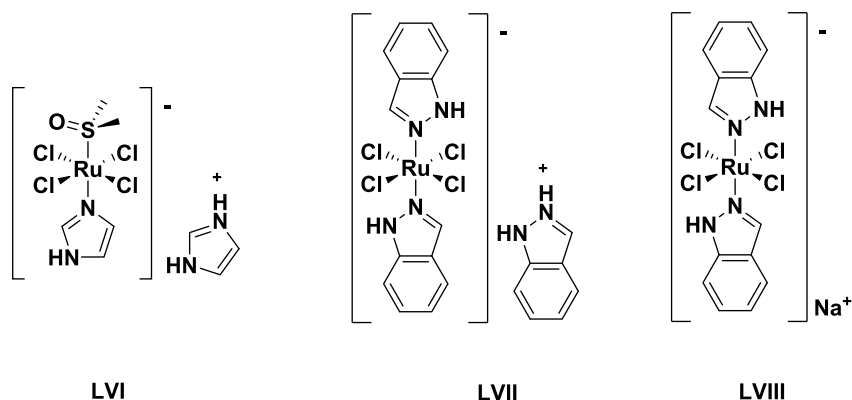


Рисунок 1.36: Структурні формули LVI(*NAMI-A*), LVII(*KP1019*) та LVIII (*KP1339*).

*NAMI-A* (Сполука LVI, Рис. 1.36) – перша сполука Рутенію, яка перейшла до клінічних випробувань. Комплекс показав невисоку активність *in vitro*, проте спостерігалось значне пригнічення росту пухлин *in vivo* для кількох есв304 (ендотеліальних клітин пупкової вени людини) клітин та пізніше кількох ліній лейкемії (HL60 (лейкемія людини), FLG29.1

(лейкемія людини), K562 (клітини іморталізованого мієлогенного лейкоза людини).<sup>86</sup> Незважаючи на успіх препарату в I фазі клінічних досліджень, кілька обмежень щодо ефективності у II фазі досліджень призупинили подальше впровадження препарату в клінічну практику.<sup>87</sup>

Комплексна сполука **KP1019** (Сполука LVII, Рис. 1.36), що була отримана групою Кепплера була досліджена на цитотоксичність проти первинних пухлин колоректального раку. Механізми дії полягає в індукуванні апоптозу через мітохондрії на нетоксичному рівні. В першій фазі клінічних досліджень препарат показав обнадійливі результати: 5 із 6 пацієнтів спостерігали припинення розвитку захворювання протягом 10 днів та відсутність будь-яких серйозних побічних ефектів, що можна пояснити вибірковою поглинанням цього препарату пухлиною, як спостерігалось під час досліджень *in vivo*.<sup>88</sup> Проте через низьку розчинність речовини дослідження з **KP1019** були призупинені і подальші клінічні випробування проводять з натрієвою сіллю препарату **KP1339** (Сполука LVIII, Рис. 1.36).<sup>89</sup> З розвитком сучасних технологій, таких як фотодинамічна терапія, застосування сполук рутенію в протипухлинній терапії покращилося з точки зору ефективності та вибіркової.<sup>90</sup> Прикладом рутенієвих сполук з покращеною селективністю є **TLD1433** при лікуванні раку сечового міхура в комбінації з фотодинамічною терапією.<sup>91</sup> Існують також інші багатообіцяючі сполуки Рутенію, з якими на даному етапі проводяться дослідження цитотоксичності як в *in vitro* та і в *in vivo* умовах (Сполуки LIX, LX та LXI, Рис. 1.37).<sup>92</sup>

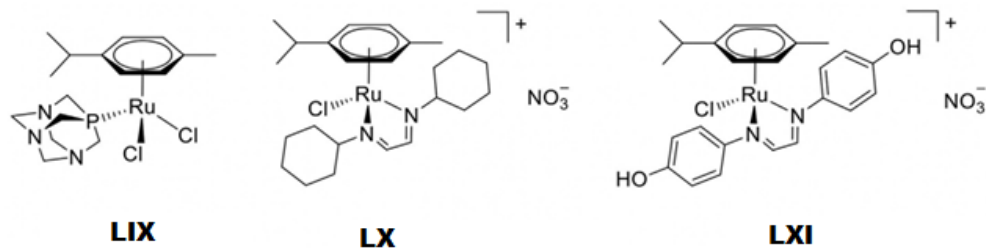


Рисунок 1.37: Структурні формули сполук LIX (RAPTA-C), LX (RuCy) та LXI (RuPh).

Комплекси Рутенію демонструють різноманітні механізми протипухлинної дії з численними мішенями (Рис. 1.38). Деякі з них діють на теломер ДНК, деякі перешкоджають реплікації та транскрипції ДНК, а інші інгібують зв'язані ферменти. Більше того, комплекси Рутенію можуть блокувати клітинний цикл та спонукати утворення продуктів фотозшивання ДНК, викликаючи таким чином апоптоз клітинпухлини.<sup>93</sup>

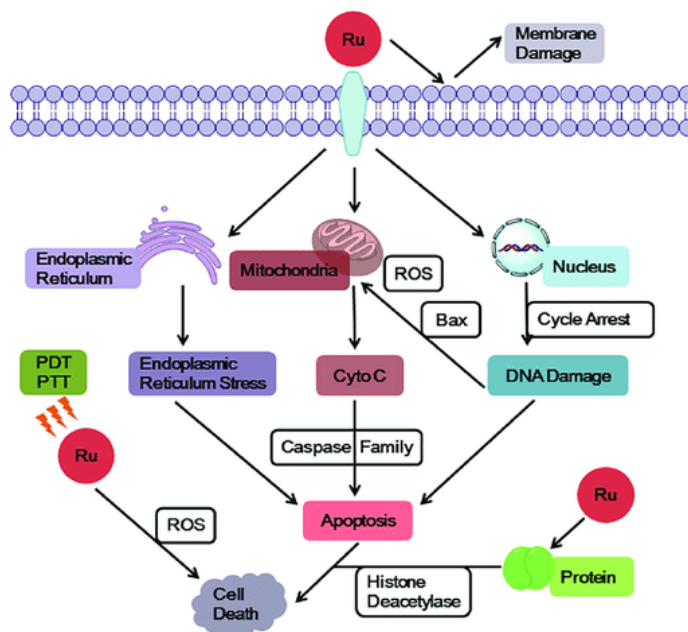


Рисунок 1.38: Механізми протипухлинної дії комплексів Рутенію.

Рисунок взято з De Carvalho, N.C.; *et al.* (2018). A novel ruthenium complex with xanthoxylin induces S-phase arrest and causes ERK1/2-mediated apoptosis in HepG2 cells through a p53-independent pathway. *Cell Death Dis.* **2018**, *9*, 79-103. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0104-6>.<sup>98</sup>

Дослідження виявили, що деякі біядерні та поліядерні поліпіридилльні комплекси Ru(II) зв'язуються зі структурою G-квадруплексу (G4-ДНК) теломеру ДНК, інгібуючи активність теломеру та блокуючи функції реплікації ДНК, таким чином запобігаючи перетворенню нормальних клітин у пухлинні клітини.<sup>94</sup> Слід зауважити, що сполуки Рутенію більше накопичуються в органелах (таких як, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум і лізосоми) ніж в ядрі. Низка досліджень виявила, що мітохондрії є ключовою мішенню рутенієвих комплексів, оскільки комплекси рутенію можуть швидко знизити мембранний потенціал мітохондрій, що призводить до мітохондріальної дисфункції або активації шляхів мітохондріального апоптозу.<sup>95</sup> Ендоплазматичний ретикулум є ключовим учасником апоптозу пухлинної клітини, аутофагії та резистентності до ліків і, таким чином, є мішенню для протипухлинних досліджень. Комплекси рутенію можуть впливати на ендоплазматичний ретикулум, викликати окислювальний стрес або стрес ендоплазматичного ретикулуму (ERS) і індукувати апоптоз пухлинних клітин шляхом активації деяких каспаз. Крім того, комплекси рутенію можуть націлюватися на інших важливих учасників аутофагії, лізосом, індукуючи виробництво аутолізосом і вивільнення гідролази.<sup>96</sup> Синтез та дослідження похідних Рутенію, як протиракових агентів, дають хороші результати щодо цитотоксичності та різноманітність механізмів дії препаратів, що робить цей напрямок актуальним для досліджень.

## 1.4. Висновки до огляду літератури

1. Огляд містить основні напрямки досліджень металів платинової групи з Азот-вмісними лігандами, розглянуто їх основні аспекти використання, серед яких люмінесцентні матеріали, каталізatori тонкого органічного синтезу та використання в медицині.
2. Описано основні підходи до синтезу похідних 1,2,4-триазолу та наведено приклади використання сполук, що містять цей фрагмент в медицині та техніці.
3. Розглянуто комплекси 1,2,4-триазолів різних металів (Cu, Os, Re, V, Ir, Pt, Pd та ін.) та описано шляхи їх використання. Основними напрями розвитку хімії даних координаційних сполук є каталіза та медична хімія.
4. Описано основні тенденції в розвитку металовмісних протиракових ліків та механізм їх дії, а також нові підходи до модифікації цисплатини, серед яких є зміна металоцентру. Послідовність в хронологічному порядку. Слід зауважити, що дослідження в цьому напрямку не втрачають своєї актуальності протягом довгих років, що пов'язано з відсутністю хорошого препарату з мінімальними побічними діями та з агресивним зростанням та поширенням хвороби в організмі.
5. Встановлено, що координаційні сполуки на основі функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину можуть бути дослідженими на протиракову активність, так як ліганди є бідентатно-хелатними, що може сприяти кращій взаємодії з ДНК.

## 1.5. Постановка задачі дослідження

1. Синтезувати ряд функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину з варіацією замісників в триазольному циклі в N<sup>1</sup>/N<sup>2</sup> та/або C<sup>5</sup>-положеннях.
2. Синтезувати ряд координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з отриманими функціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину складу 1:1.
3. Встановити структуру отриманих сполук та описати їх спектральні характеристики. Дослідити поведінку комплексів в розчинах різних розчинників.
4. Оцінити протираковий потенціал отриманої вибірки комплексів на підібраних лініях клітин. Проаналізувати чи існує залежність від металоцентру та функціоналізації 1,2,4-триазолу. Визначити наявність сполук, цитостатичність яких є достатньою для подальших досліджень.

## РОЗДІЛ 2: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 2-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПІРИДИНУ ТА КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ПЛАТИНИ (II), ПАЛАДІЮ (II) ТА РУТЕНІЮ (II) НА ЇХ ОСНОВІ

### 2.1. Методики синтезу функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

Під час проведення експериментальних робіт були використані органічні розчинники: метанол (MeOH, “ЧДА”), етанол (EtOH, “ЧДА”), ацетонітрил (CH<sub>3</sub>CN, “ЧДА”), хлористий метилен (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, “ЧДА”), диметилформаїд (ДМФ, “ЧДА”), метил-*трет*-бутиловий етер (MtBE, “ЧДА”), етилацетат (EtOAc, “ЧДА”), диметилсульфоксид (ДМСО, “ЧДА”), діоксан (“ЧДА”), та інші. При необхідності розчинники було зневоднено за стандартними методиками та додатково очищено перегонкою.

Вихідними комерційно доступними сполуками, що використовувались в органічному синтезі були: 2-ціанопіридин (“ЧДА”), формілгідразин (“ЧДА”), метилйодид (“ЧДА”), хлоргідратмоноефірмалонової кислоти (“ЧДА”), гідразидпіколінової кислоти (“ЧДА”), триетиламін (“Ч”), натрій (“Ч”), карбонат калію (“Ч”), сульфат натрію (“Ч”) та інші.

При одержанні координаційних сполук в якості вихідних використовували солі: PdCl<sub>2</sub> (“Aldrich”), [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymene)]<sub>2</sub> (“Aldrich”) та K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (“Aldrich”).

### 2.1.1. Методики синтезу скафолду – 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та його $C^{trz}$ -функціоналізованих похідних

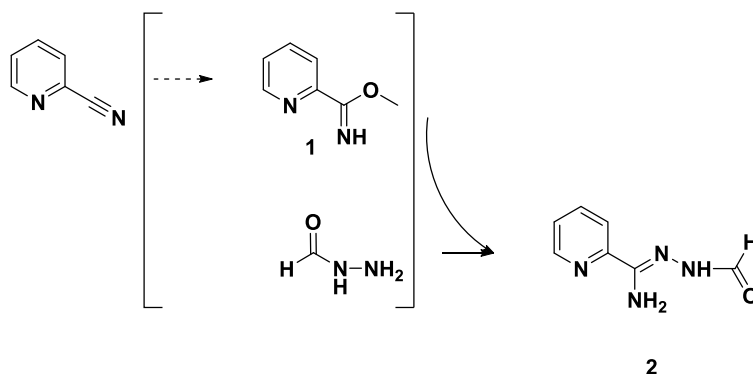


Рисунок 2.1: Синтез *N*-Формілпіколіногідразонаміду (**2**)

***N*-Формілпіколіногідразонамід (Рисунок 2.1, 2).** В 200 мл метанолу розчиняли 2-ціанопіридин (30.0 г, 0.288 моль) і при перемішуванні додавали металічний Na (1.8 г, 0.078 моль). Після повного розчинення Na колбу закривали та залишали перемішуватися на 1 годину. Реакційну суміш використовували для наступної стадії без її окремого дослідження. До розчину утвореного метил піколінімідату (**1**) додавали гідразид мурашиної кислоти (17.01 г, 0.288 моль) та кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 4-5 годин. Практично відразу після розчинення всієї кількості гідразиду спостерігалось утворення осаду білого кольору. Осад фільтрували, промивали метиловим спиртом та сушили на повітрі. Білий порошок; вихід: 35.0 г (74.50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 6.58 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.85 (s, 1H), 10.19 (s, 1H).

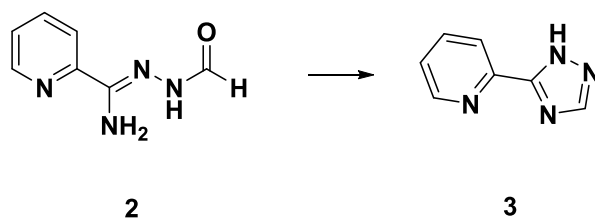


Рисунок 2.2: Синтез 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (3)

**2-(1H-1,2,4-Триазол-3-іл)піридину (Рисунок 2.2, 3).** В 200 мл колбу присипали амідразон (2) (35.0 г, 0.213 моль) та поміщали в силіконову баню. Реакційну суміш гріли до 132°C до повного розплавлення речовини, потім лишали охолонути до кімнатної температури. Осад кристалізували з ацетонітрилу, фільтрували та сушили на повітрі отримуючи 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (2). Білий порошок; вихід: 25.0 г (80.64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 7.45 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).

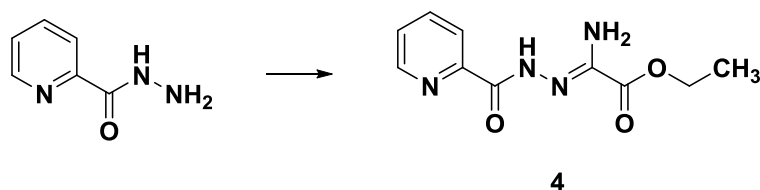
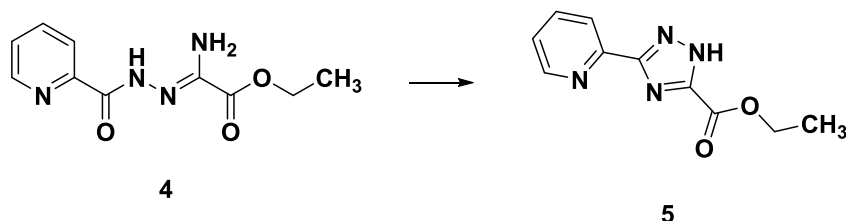


Рисунок 2.3: Синтез етил 2-аміно-2-(2-піколіноілгідразинейлідін)ацетату (4)

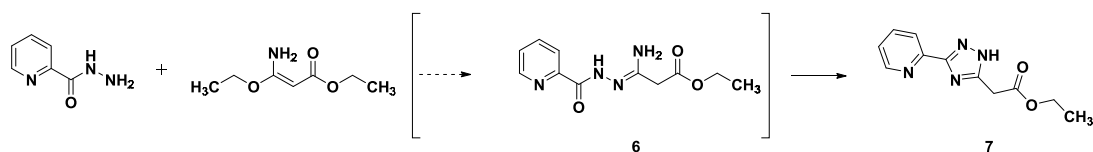
**Етил-2-аміно-2-(2-піколіноілгідразинейлідін)ацетат (Рисунок 2.3, 4).** До розчину гідрохлориду моноіміноєфіру щавелевої кислоти (4.05 г, 0.037 моль) в 100 мл абсолютного етилового спирту додавали триетиламін (5.21 г, 0.042 моль) та гідрозидпіколінової кислоти (5.0 г, 0.037 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 6 години та отриманий осад фільтрували, промивали водою та спиртом. Залишок сушили на повітрі. Білий порошок; вихід: 85 г, (68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.)

1.24 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).



**Рисунок 2.4:** Синтез етил (3-піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (5)

**Етил-(3-піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (Рисунок 2.4, 5).** У двогорлу 500 мл коблу присипали етил-2-аміно-2-(2-піколіноілгідроналідін)ацетат (5.85 г, 0.025 моль) та приливали 200 мл дифенілового ефіру. Реакційну суміш гріли до 230°C і після досягнення цієї температури нагрівання охолоджували. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші приливали 100 мл бензолу та перемішували протягом 30 хв. Осад фільтрували, промивали бензолом, а потім гексаном та сушили на повітрі. Білий порошок; вихід: 5.50 г, (79 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1.32 (t, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 12.3 (s, 1H).



**Рисунок 2.5:** Синтез етил 2-(3-(піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)ацетату (7)

**Етил-2-(3-(піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)ацетат (Рисунок 2.5, 7).** До розчину гідрохлориду моноіміноєфірумалонової кислоти (22.5 г, 0.155 моль) в 100 мл абсолютного етилового спирту додавали триетиламін

(10.6 г, 0.115 моль) та гідрозидпіколінової кислоти (13.7 г, 0.1 моль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 5 годин зі зворотнім холодильником. Реакційну суміш упарювали та кристалізували з ацетонітрилу. Білий порошок; вихід: 17.4г, (75.0%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1.20 (t, 3H), 4.11 (q, 2H), 3.29 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.77 (d, 1H).

### 2.1.2. Методики $N$ -функціоналізації скафолду – 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та його $C^{trz}$ -функціоналізованих похідних

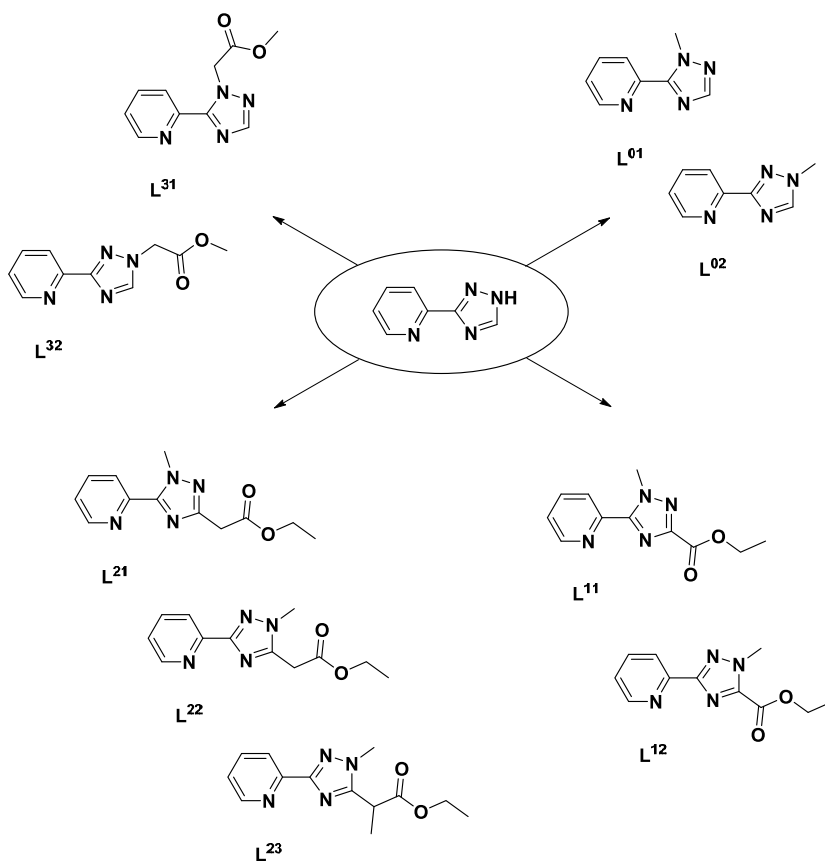
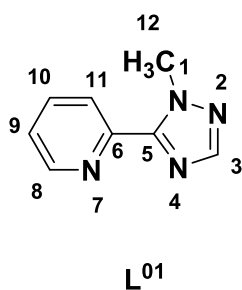


Рисунок 2.6: Схема нумерації синтезованих лігандів

**Загальна процедура:** До 200.0 мл диметилформаміду при перемішуванні додавали карбонат калію (1.5 екв.), відповідне похідне 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (1.0 екв.) та алкілятор (1.15 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі, фільтрували та упарювали. Отриманий залишок заливали водою та продукт екстрагували дихлорметаном. Органічний розчинник висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарювали під зниженим тиском. Отриману суміш ізомерів розділяли методом колоночної хроматографії.

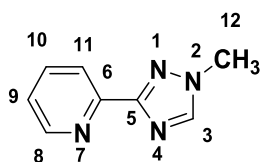


**Рисунок 2.7:** Нумерація атомів L<sup>01</sup>

**3-(2-Піридил)-<sup>1</sup>N-метил-1,2,4-триазол (Рисунок 2.7, L<sup>01</sup>):** Отримано за загальною процедурою з 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (2) (10.0 г, 0.068 моль) та метилйодиду (4.9 мл, 0.079 моль). Білий порошок; вихід: 4.90 г

(45.0%).  $T_{пл.}$  58 °C<sup>97</sup>. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – етил ацетат.  $R_f = 0.63$ . **Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>, %:** C, 59.99; H, 5.03; N, 34.98. **Знайдено, %:** C, 59.97; H, 5.00; N, 34.99. **HRMS (ESI<sup>+</sup>) знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>:**  $m/z$  161.200 (161.082). **ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>):** 3565, 3397, 3125, 3053, 1616, 1506, 1461, 1318, 1182, 1033, 871, 781, 690. **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 4.37 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.58 (ddd,  $J = 7.6, 4.8, 1.2$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.06 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 8.07 (td,  $J = 7.7, 1.8$ , 1H, H<sup>10</sup>), 8.23 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.79 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 0.9$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 8.72 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 8.12 (dd,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.03 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7.99 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 7.51 (m, 1H, H<sup>9</sup>), 4.26 (s, 3H, H<sup>12</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 38.4 (C<sup>12</sup>),

123.5 (C<sup>11</sup>), 124.5 (C<sup>9</sup>), 137.7 (C<sup>10</sup>), 148.1 (C<sup>6</sup>), 149.2 (C<sup>8</sup>), 150.2 (C<sup>3</sup>), 151.6 (C<sup>5</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ (м.ч.) 38.92 (C<sup>12</sup>), 123.87 (C<sup>11</sup>), 124.97 (C<sup>9</sup>), 138.14 (C<sup>10</sup>), 147.86 (C<sup>6</sup>), 149.54 (C<sup>8</sup>), 150.56 (C<sup>3</sup>), 151.59 (C<sup>5</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 183.0 (N<sup>1</sup>), 230.6 (N<sup>2</sup>), 284.0 (N<sup>4</sup>), 285.8 (N<sup>7</sup>).



L<sup>02</sup>

Рисунок 2.8: Нумерація атомів L<sup>02</sup>

**3-(2-Піридил)-<sup>2</sup>N-метил-1,2,4-триазол (Рисунок 2.8, L<sup>02</sup>):**

Отримано за загальною процедурою з 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (2) (10.0 г, 0.068 моль) та метилйодиду (4.9 мл, 0.079 моль). Білий порошок; вихід: 4.68 г

(43.0%). T<sub>пл</sub> 76 °C. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – етил ацетат. R<sub>f</sub> = 0.39. **Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>, %:** C, 59.99; H, 5.03; N, 34.98. **Знайдено, %:** C, 59.90; H, 5.05; N, 34.97. **HRMS (ESI<sup>+</sup>) знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: m/z 161.000 (161.082).** **ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>):** 3448, 3073, 1791, 1674, 1596, 1499, 1429, 1337, 1221, 1137, 1040, 800, 729, 632. **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 4.07 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.46 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.95 (m, 1H, H<sup>11</sup>), 8.14 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.65 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 8.70 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):** δ (м.ч.) 3.94 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.40 (dd, J = 6.7, 5.4 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.57 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 8.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 35.7 (C<sup>12</sup>), 121.6 (C<sup>11</sup>), 123.9 (C<sup>9</sup>), 136.9 (C<sup>10</sup>), 145.9 (C<sup>3</sup>), 149.7 (C<sup>8</sup>), 150.5 (C<sup>6</sup>), 161.8 (C<sup>5</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):** δ (м.ч.) 36.56 (C<sup>12</sup>), 121.83 (C<sup>11</sup>), 124.28 (C<sup>9</sup>), 137.39 (C<sup>10</sup>), 146.20 (C<sup>3</sup>), 149.98 (C<sup>8</sup>), 150.16 (C<sup>6</sup>), 161.58 (C<sup>5</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 188.1 (N<sup>1</sup>), 227.2 (N<sup>2</sup>), 287.8 (N<sup>4</sup>).

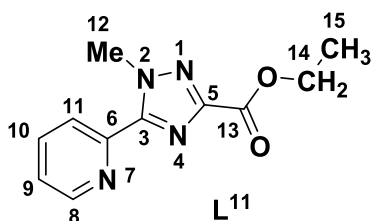


Рисунок 2.9: Нумерація атомів L<sup>11</sup>

Етил-1-метил-5-(піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (Рисунок 2.9, L<sup>11</sup>): Отримано за загальною процедурою з етил-(3-піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбосилату (4) (5.0 г, 0.023

моль) та йодистого метилу (3.75 г, 0.026 моль). Білий порошок; вихід: 1.2г (46.8 %). T<sub>пл.</sub> 110 – 112 °С. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – метил-трет-бутиловий ефір; R<sub>f</sub> = 0.22. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %: С, 56.89; Н, 5.21; N, 24.12. Знайдено, %: С, 56.90; Н, 5.22; N, 24.10. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: m/z 233.20 (233.20); R<sub>t</sub> = 0.97 хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3429, 3063, 2976, 1731, 1587, 1443, 1386, 1220, 1041, 847, 710. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 4.44 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.62 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 and 4.8, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.09 (td, <sup>3</sup>J = 7.6, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.24 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.9, <sup>4</sup>J = 1.7, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.81 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.8, <sup>4</sup>J = 1.7, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ТГФ-d<sub>8</sub>): δ (м.ч.) 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 4.39 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.43 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 and 4.7, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.92 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 and 7.9, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.30 (dt, <sup>3</sup>J = 7.9, <sup>4</sup>J = 1.1, <sup>5</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.68 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.7, <sup>4</sup>J = 1.8, <sup>5</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.86 (C<sup>15</sup>), 40.04 (C<sup>12</sup>), 62.27 (C<sup>14</sup>), 124.86 (C<sup>11</sup>), 126.15 (C<sup>9</sup>), 138.92 (C<sup>10</sup>), 148.39 (C<sup>6</sup>), 150.42 (C<sup>8</sup>), 153.89 (C<sup>5</sup>), 154.15 (C<sup>3</sup>), 160.85 (C<sup>13</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ТГФ-d<sub>8</sub>): δ (м.ч.) 14.76 (C<sup>15</sup>), 40.15 (C<sup>12</sup>), 61.59 (C<sup>14</sup>), 124.76 (C<sup>11</sup>), 125.45 (C<sup>9</sup>), 138.27 (C<sup>10</sup>), 148.99 (C<sup>6</sup>), 149.91 (C<sup>8</sup>), 153.69 (C<sup>5</sup>), 154.23 (C<sup>3</sup>), 160.41 (C<sup>13</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР

(60.81 MHz, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -169.9 (N<sup>1</sup>), -71.8 (N<sup>7</sup>), -63.1 (N<sup>2</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР  
(60.81 MHz, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -170.4 (N<sup>1</sup>), -71.2 (N<sup>7</sup>), -62.4 (N<sup>2</sup>).

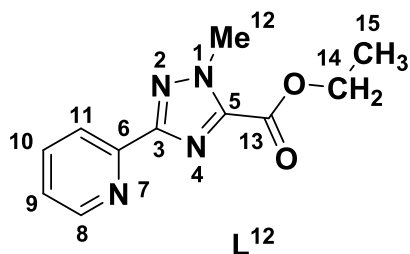


Рисунок 2.10: Нумерація атомів L<sup>12</sup>

Етил-1-метил-3-(піридин-2-іл)-  
1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат  
(Рисунок 2.10, L<sup>12</sup>): Отримано за  
загальною процедурою з етил-(3-  
піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-  
карбоксилату (4) (5.0 г, 0.023 моль)  
та йодистого метилу (3.75 г, 0.026  
моль). Білий порошок; вихід: 1.2г

(46.8 %). T<sub>пл.</sub> 120 – 122 °С. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – метил-трет-бутиловий ефір; R<sub>f</sub> = 0.81. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %: С, 56.89; Н, 5.21; N, 24.12. Знайдено, %: С, 56.88; Н, 5.20; N, 24.11. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: m/z 233.20 (233.20). R<sub>t</sub> = 0.87 хв. ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>) 3434, 2982, 1984, 1725, 1589, 1472, 1408, 1278, 1135, 1013, 857, 812, 747. <sup>1</sup>H ЯМР (600 MHz, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.32 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 7.50 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 and 4.8, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.98 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.9 and 7.6, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.13 (dt, <sup>3</sup>J = 7.9, <sup>4</sup>J = <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.73 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.7, <sup>4</sup>J = 1.7, <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (600 MHz, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.24 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 7.30 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 and 4.7, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.78 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.9 and 7.6, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.11 (dt, <sup>3</sup>J = 7.9, <sup>4</sup>J = <sup>5</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.63 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.7, <sup>4</sup>J = 1.8, <sup>5</sup>J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 MHz, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 14.68 (C<sup>15</sup>), 39.61 (C<sup>12</sup>), 63.21 (C<sup>14</sup>), 122.84 (C<sup>11</sup>), 125.44 (C<sup>9</sup>), 138.15 (C<sup>10</sup>), 146.8 (C<sup>5</sup>), 150.57 (C<sup>6</sup>), 150.96 (C<sup>8</sup>), 158.99 (C<sup>13</sup>), 161.28 (C<sup>3</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 MHz, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$

(м.ч.) 14.57 (C<sup>15</sup>), 39.06 (C<sup>12</sup>), 62.7 (C<sup>14</sup>), 122.67 (C<sup>11</sup>), 124.63 (C<sup>9</sup>), 137.14 (C<sup>10</sup>), 146.39 (C<sup>6</sup>), 150.69 (C<sup>8</sup>), 151.09 (C<sup>5</sup>), 161.58 (C<sup>3</sup>), 159.21 (C<sup>13</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -163.2 (N<sup>1</sup>), -70.5 (N<sup>2</sup>), -68.8 (N<sup>7</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>): δ (м.ч.) -164.6 (N<sup>1</sup>), -70.7 (N<sup>2</sup>), -66.7 (N<sup>7</sup>).

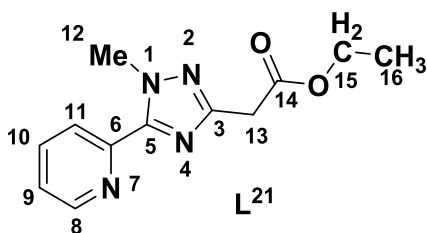


Рисунок 2.11: Нумерація атомів L<sup>21</sup>

Етиловий ефір 5-(2-піридил)-1-*N*-метил-1,2,4-триазол (Рисунок 2.11, L<sup>21</sup>):

Отримано за загальною процедурою з етилового ефіру 5-(2-

піридил)-1,2,4-триазолілоцтової

кислоти (5) (10.0 г, 0.043 моль) та йодистого метилу (3.09 мл, 0.049

моль). Білий порошок; вихід: 1.14 г

(38.0 %). T<sub>пл.</sub> 118 – 120 °С. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – метил-*трет*-бутиловий ефір; R<sub>f</sub> = 0.21. **Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %:** С, 58.53; Н, 5.73; N, 22.75. **Знайдено, %:** С, 58.52; Н, 5.74; N, 22.76. **LCMS[ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>:** *m/z* 247.0 (247.10); R<sub>t</sub> = 0.99 хв. **ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>)** 3434, 2994, 1731, 1589, 1505, 1401, 1323, 1213, 1168, 1025, 792, 715. **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 3.82 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.32 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.66 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 та 4.8, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.04 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 та 7.6, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.17 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.9, <sup>4</sup>*J* = 1.1, <sup>5</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.77 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.7, <sup>4</sup>*J* = 1.8, <sup>5</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):** δ (м.ч.) 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 3.68 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.28 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.36 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 та 4.8, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.85 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 та 7.9, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.20 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.9, <sup>4</sup>*J* = 1.1, <sup>5</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.64 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 4.7, <sup>4</sup>*J* = 1.8, <sup>5</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР**

(151MHz, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 14.8 (C<sup>16</sup>), 35.34 (C<sup>13</sup>), 39.37 (C<sup>12</sup>), 61.76 (C<sup>15</sup>), 124.54 (C<sup>11</sup>), 125.6 (C<sup>9</sup>), 138.69 (C<sup>10</sup>), 148.95 (C<sup>6</sup>), 150.29 (C<sup>8</sup>), 153.19 (C<sup>5</sup>), 157.57 (C<sup>3</sup>), 170.55 (C<sup>14</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 MHz, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 14.69 (C<sup>16</sup>), 35.27 (C<sup>13</sup>), 39.19 (C<sup>12</sup>), 61.27 (C<sup>15</sup>), 124.45 (C<sup>11</sup>), 124.84 (C<sup>9</sup>), 137.95 (C<sup>10</sup>), 149.59 (C<sup>6</sup>), 149.76 (C<sup>8</sup>), 152.89 (C<sup>5</sup>), 157.55 (C<sup>3</sup>), 169.72 (C<sup>14</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 MHz, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -175,3 (N<sup>1</sup>), -126.1 (N<sup>4</sup>), -76.9 (N<sup>2</sup>), -71.9 (N<sup>7</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 MHz, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -176,2 (N<sup>1</sup>), -125.8 (N<sup>4</sup>), -75.9 (N<sup>2</sup>), -72.0 (N<sup>7</sup>).

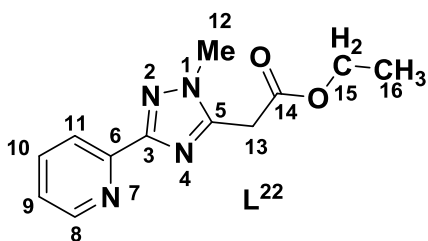


Рисунок 2.12: Нумерація атомів L<sup>22</sup>

Етил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-

1H-1,2,4-триазол-5-іл)ацетат

(Рисунок 2.12, L<sup>22</sup>): Отримано за

загальною процедурою з етиловог

ефіру 5-(2-піридил)-1,2,4-

триазолілоцтової кислоти (5) (10.0

г, 0.043 моль) та йодистого метилу

(3.09 мл, 0.049 моль). Білий порошок; вихід: 1.11 г (37.0%). Колоночна

хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – метил-*трет*-бутиловий ефір;

R<sub>f</sub> = 0.57. T<sub>пл.</sub> 125 – 128 °C. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %: C, 58.53; H,

5.73; N, 22.75. Знайдено, %: C, 58.54; H, 5.74; N, 22.74. LCMS[ESI<sup>+</sup>]

знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: m/z 247.0 (247.10); R<sub>t</sub> = 0.84 хв. ІЧ

(таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3434, 3052, 2982, 2917, 1718, 1595, 1485, 1414,

1336, 1245, 1194, 1025, 889, 805, 734. <sup>1</sup>H ЯМР (600 MHz, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.)

1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 4.01 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.19 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.20 (q, J = 7.1

Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 7.43 (ddd, 3J = 7.7 and 4.8, 4J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.92 (td, 3J =

7.7, 4J = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.08 (dt, 3J = 7.7, 4J = 1.1, 5J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.68

(ddd, 3J = 4.8, 4J = 1.8, 5J = 1.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (600 MHz, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$

(м.ч.) 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 3.9 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.01 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 7.23 (ddd,  $3J = 7.5$  and  $4.7$ ,  $4J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.73 (ddd,  $3J = 7.5$  and  $7.9$ ,  $4J = 1.8$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.04 (dt,  $3J = 7.9$ ,  $4J = 1.1$ ,  $5J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.58 (ddd,  $3J = 4.7$ ,  $4J = 1.8$ ,  $5J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 14.5 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>13</sup>), 36.2 (C<sup>12</sup>), 62.0 (C<sup>15</sup>), 122.3 (C<sup>11</sup>), 124.0 (C<sup>9</sup>), 136.9 (C<sup>10</sup>), 150.5 (C<sup>8</sup>), 151.3 (C<sup>5</sup>), 151.9 (C<sup>6</sup>), 161.4 (C<sup>3</sup>), 168.7 (C<sup>14</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -171.9 (N<sup>1</sup>), -126.8 (N<sup>4</sup>), -80.1 (N<sup>2</sup>), -68.8 (N<sup>7</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -172.8 (N<sup>1</sup>), -125.3 (N<sup>4</sup>), -79.8 (N<sup>2</sup>), -67.8 (N<sup>7</sup>).

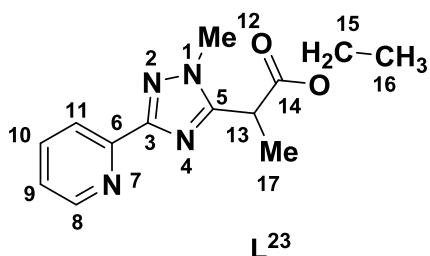


Рисунок 2.13: Нумерація атомів L<sup>23</sup>

Етил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропаноат (Рисунок 2.13, L<sup>23</sup>): Отримано за загальною процедурою з етилового ефіру 5-(2-піридил)-1,2,4-триазолілоцтової кислоти (5) (10.0

г, 0.043 моль) та йодистого метилу (3.09 мл, 0.049 моль). Світло-бежева тягучка; вихід: 0.24 г (80.0%).  $T_{пл}$  82 – 86 °С. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – метил-*трет*-бутиловий ефір;  $R_f = 0.76$ . Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %: С, 59.99; Н, 6.20; N, 21.52. Знайдено, %: С, 59.98; Н, 6.21; N, 21.53. LCMS[ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  261.20 (261.20);  $R_t = 0.86$  хв. ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3447, 2988, 2942, 2903, 1731, 1589, 1478, 1349, 1226, 1162, 1090, 1025, 857, 812, 747. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):  $\delta$  (м.ч.) 1.21 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 1.63 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>17</sup>), 4.03 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.15 (dq,  $^2J = 14.1$ ,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, H<sup>15</sup>), 4.2 (dq,  $^2J = 14.1$ ,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, H<sup>15'</sup>), 4.42 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, H<sup>13</sup>), 7.43 (ddd,  $^3J = 7.6$ ,  $4.8$ ,  $^4J = 1.2$  Hz,

1H, H<sup>9</sup>), 7.92 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.9, 7.6, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.08 (dt, <sup>3</sup>J = 7.9, <sup>4</sup>J = 1.2, <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.68 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.8, <sup>4</sup>J = 1.8, <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.7 (C<sup>16</sup>), 15.6 (C<sup>17</sup>), 36.4 (C<sup>12</sup>), 37.9 (C<sup>13</sup>), 62.3 (C<sup>15</sup>), 122.5 (C<sup>11</sup>), 124.8 (C<sup>9</sup>), 137.8 (C<sup>10</sup>), 150.7 (C<sup>8</sup>), 151.4 (C<sup>6</sup>), 156.3 (C<sup>5</sup>), 161.1 (C<sup>3</sup>), 173.6 (C<sup>14</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>): δ (м.ч.) 14.57 (C<sup>16</sup>), 15.45 (C<sup>17</sup>), 36.11 (C<sup>12</sup>), 38.1 (C<sup>13</sup>), 62.08 (C<sup>15</sup>), 122.04 (C<sup>11</sup>), 124.15 (C<sup>9</sup>), 137.02 (C<sup>10</sup>), 150.45 (C<sup>8</sup>), 151.82 (C<sup>6</sup>), 155.82 (C<sup>5</sup>), 161.19 (C<sup>3</sup>), 171.42 (C<sup>14</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -173.6 (N<sup>1</sup>), -131.0 (N<sup>4</sup>), -81.1 (N<sup>2</sup>), -69.2 (N<sup>7</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>): δ (м.ч.) -174.4 (N<sup>1</sup>), -130.6 (N<sup>4</sup>), -80.7 (N<sup>2</sup>), -68.5 (N<sup>7</sup>).

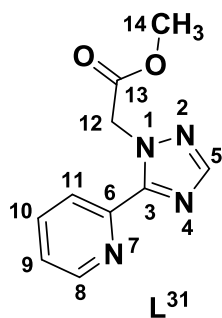


Рисунок 2.14: Нумерація атомів L<sup>31</sup>

**3-(2-Піридил)-<sup>1</sup>N-метилацетат-1,2,4-триазол (Рисунок 2.14, L<sup>31</sup>):**

Отримано за загальною процедурою з 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (2) (5.0 г, 0.34 моль) та хлорметил ацетату (4.27 г, 0.038 моль). Білий порошок; вихід: 3.2г (29.36%). T<sub>пл.</sub> 102-104 °С.

Колоночна хроматографія: сорбент –сілікагель, елюент – метил-*трет*-бутиловий ефір; R<sub>f</sub> = 0.18. Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %: С, 55.04; Н, 4.62; N, 25.68. Знайдено, %: С, 55.03; Н, 4.61; N, 25.69. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 219.20 (219.20), R<sub>t</sub> = 0.87 min. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 480, 3085, 2998, 2955, 2854, 1998, 1753, 1595, 1487, 1371, 1220, 1142, 997, 900, 792, 717, 660, 580. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 3.74 (s, 3H, H<sup>14</sup>), 5.71 (s, 2H, H<sup>12</sup>), 7.55 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.7, 4.8, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.07 (td, <sup>3</sup>J = 7.7, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.16 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.3 (ddd, <sup>3</sup>J =

7.7,  $^4J = 1.2$ ,  $^5J = 0.9$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.69 (ddd,  $^3J = 4.8$ ,  $^4J = 1.8$ ,  $^5J = 0.9$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 53.1 (C<sup>14</sup>), 54.0 (C<sup>12</sup>), 124.1 (C<sup>11</sup>), 125.8 (C<sup>9</sup>), 138.9 (C<sup>10</sup>), 148.5 (C<sup>6</sup>), 150.1 (C<sup>8</sup>), 151.7 (C<sup>3</sup>), 152.9 (C<sup>5</sup>), 169.5 (C<sup>13</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) -175.4 (N<sup>1</sup>), -126.8 (N<sup>4</sup>), -74.5 (N<sup>7</sup>), -73.5 (N<sup>2</sup>).

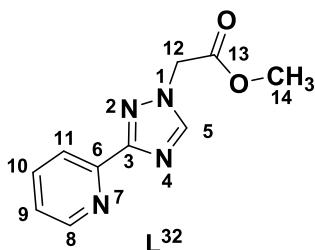


Рисунок 2.15: Нумерація атомів L<sup>32</sup>

**3-(2-Піридил)-<sup>2</sup>N-метилацетат-1,2,4-триазол (Рисунок 2.15, L<sup>32</sup>):**

Отримано за загальною процедурою з 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (**2**) (5.0 г, 0.34 моль) та хлорметил ацетату (4.27 г, 0.038 моль). Білий порошок; вихід: 3.2 г

(29.36%). *T*<sub>пл.</sub> 102 – 104 °C. Колоночна хроматографія: сорбент – сілікагель, елюент – метил-*трет*-бутиловий ефір; *R*<sub>f</sub> = 0.78. **Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, %:** C, 55.04; H, 4.62; N, 25.68. **Знайдено, %:** C, 55.03; H, 4.63; N, 25.69. **LCMS [ESI<sup>+</sup>]** знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 219.00 (219.20); *R*<sub>t</sub> = 0.73 хв. **ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>):** 3459, 3142, 3070, 2969, 2840, 2739, 1753, 1595, 1501, 1407, 1335, 1220, 990, 796, 724. **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ(м.ч.) δ 3.78 (s, 3H, H<sup>14</sup>), 5.43 (s, 2H, H<sup>12</sup>), 7.46 (ddd,  $^3J = 7.7$ , 4.8,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.95 (td,  $^3J = 7.7$ ,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.14 (ddd,  $^3J = 7.7$ ,  $^4J = 1.3$ ,  $^5J = 0.9$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.7 (ddd,  $^3J = 4.8$ ,  $^4J = 1.7$ ,  $^5J = 0.9$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 8.77 (s, 1H, H<sup>5</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 51.4 (C<sup>14</sup>), 53.3 (C<sup>12</sup>), 122.8 (C<sup>11</sup>), 125.1 (C<sup>9</sup>), 138.0 (C<sup>10</sup>), 147.8 (C<sup>8</sup>), 150.8 (C<sup>5</sup>), 151.2 (C<sup>6</sup>), 163.0 (C<sup>3</sup>), 169.3 (C<sup>13</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) -170.0 (N<sup>1</sup>), -128.1 (N<sup>4</sup>), -83.3 (N<sup>7</sup>), -69.2 (N<sup>2</sup>).

## 2.2. Методики синтезу координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

### 2.2.1. Методики синтезу координаційних сполук Платини (II)

**PtCl<sub>2</sub>·2ДМСО:** У 25 мл колбу присипали K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (1.0 г, 2.4 ммоль) та прилили 10.0 мл води. До розчину додали ДМСО (0.5 мл, 7.2 ммоль). Через 5 годин випав світложовтий осад. Осад фільтрували та сушили на повітрі. Вихід 80.0% (0.81 г).

**Загальна методика синтезу координаційних сполук Платини (II).** Розчин ліганду (1.0 ммоль) в 5.0 мл MeCN (або ДМФ) приливали до розчину PtCl<sub>2</sub>·2ДМСО(0.158 г, 1.0 ммоль) в 5.0 мл MeCN (або ДМФ). Одержаний жовтий розчин залишали при кімнатній температурі на одну добу. Оранжевий осад, що утворився, відфільтровували та сушили на повітрі.

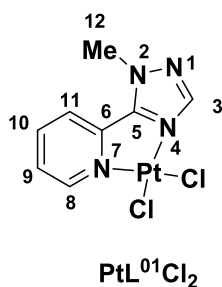
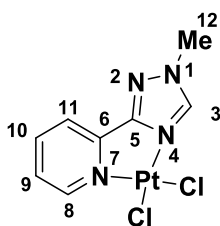


Рисунок 2.16: Нумерація атомів PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>

**PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.16):** Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 80.0 мг (80.0 %). T<sub>пл.</sub> 245 °С. **Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Pt, %:** С, 22.55; Н, 1.89; N, 13.15. **Знайдено, %:** С, 22.50, Н, 2.00, N, 13.16. **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**

**знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>:** *m/z* 419.0149 (419.0025) [PtL<sup>1</sup>Cl + CO]<sup>+</sup>, 426.9845 (426.9827) [PtL<sup>1</sup>Cl<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>, 444.0120 (444.0098) [PtL<sup>1</sup>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 500.0465 (500.0356) [PtL<sup>1</sup>Cl<sub>2</sub>+ДМФ+H]<sup>+</sup>, 816.9693 (816.9832)

$[\text{Pt}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_3]^+$ , 869.9713 (869.9858)  $[\text{Pt}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_4 + \text{NH}_4]^+$ . **ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3455, 3092, 3015, 2956, 2011, 1817, 1693, 1590, 1493, 1409, 1286, 1007, 916, 806, 716, 690, 625, 521.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500.32 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 4.54 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.98 (ddd,  $J = 7.4, 5.8, 1.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.56 (td,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.59 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 9.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.81 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 39.11 (C<sup>12</sup>), 125.40 (C<sup>11</sup>), 128.50 (C<sup>9</sup>), 140.57 (C<sup>10</sup>), 144.77 (C<sup>6</sup>), 145.11 (C<sup>3</sup>), 150.05 (C<sup>8</sup>), 156.3 (C<sup>5</sup>, малоінтенсивний сигнал).  **$^{15}\text{N}$  ЯМР (50.70 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 203.8 (N<sup>7</sup>), 208 (N<sup>4</sup>), 208 (N<sup>1</sup>), 307 (N<sup>2</sup>).  **$^{195}\text{Pt}$  ЯМР (107.55 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) -669.70.



$\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$

Рисунок 2.17: Нумерація атомів  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$

**$\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  (Рисунок 2.17):** Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 82.0 мг (82.0 %).  $T_{\text{пл.}}$  246 °C. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Pt}$ , %: C, 22.55; H, 1.89; N, 13.15. Знайдено, %: C, 22.56, H, 1.91, N, 13.18. **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**

знайдено (розраховано) для  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  419.0113 (419.0025)  $[\text{PtL}^2\text{Cl} + \text{CO}]^+$ , 426.9828 (426.9827)  $[\text{PtL}^2\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$ , 444.0099 (444.0098)  $[\text{PtL}^2\text{Cl}_2 + \text{NH}_4]^+$ , 500.0374 (500.0356)  $[\text{PtL}^2\text{Cl}_2 + \text{ДМФ} + \text{H}]^+$ , 816.9838 (816.9832)  $[\text{Pt}_2(\text{L}^2)_2\text{Cl}_3]^+$ , 869.9846 (869.9858)  $[\text{Pt}_2(\text{L}^2)_2\text{Cl}_4 + \text{NH}_4]^+$ . **ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3442, 3118, 2950, 1985, 1668, 1519, 1447, 1363, 1137, 1072, 1007, 787, 755, 703, 625, 541, 437.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500.32 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 4.25 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.90 (ddd,  $J = 7.5, 5.9, 1.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.27 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.47 (dt,  $J = 7.8, 3.9$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.41 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 9.50 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.81 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 38.40 (C<sup>12</sup>), 122.65 (C<sup>11</sup>), 127.83 (C<sup>9</sup>),

140.88 (C<sup>10</sup>), 143.97 (C<sup>3</sup>), 147.40 (C<sup>6</sup>), 149.09 (C<sup>8</sup>), 162.70 (C<sup>5</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (50.70 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 167.6 (N<sup>4</sup>), 203.5 (N<sup>7</sup>), 213.7 (N<sup>2</sup>), 295.76 (N<sup>1</sup>). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.55 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -636.07.

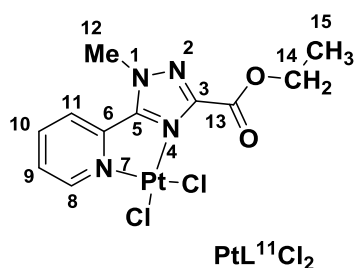


Рисунок 2.18: Нумерація атомів PtL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>

**PtL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.18):** Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 83.0 мг (83.0 %). T<sub>пл.</sub> 235 °С. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %: С, 26.52; Н, 2.43; N, 11.25; Знайдено, %: С,

26.53; Н, 2.41; N, 11.24. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 498.2 (497.2); R<sub>t</sub> = 0.963 хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3480, 3106, 2977, 1746, 1623, 1479, 1292, 1228, 1077, 1019, 853, 738. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 4.58 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 8.01 (td, <sup>3</sup>*J* = 5.7, <sup>4</sup>*J* = 3.5 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.58 (m, 1H, H<sup>10</sup>), 8.59 (m, 1H, H<sup>11</sup>), 9.65 (dt, <sup>3</sup>*J* = 5.7, <sup>4</sup>*J* = <sup>5</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>): δ (м.ч.) 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 4.38 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.78 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.5 та 5.6, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.29 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.25 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>4</sup>*J* = 1.5, <sup>5</sup>*J* = 0.7 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 9.42 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 5.6, <sup>4</sup>*J* = 1.5, <sup>5</sup>*J* = 0.7 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.31 (C<sup>15</sup>), 40.69 (C<sup>12</sup>), 64.29 (C<sup>14</sup>), 126.98 (C<sup>11</sup>), 129.85 (C<sup>9</sup>), 141.67 (C<sup>10</sup>), 145.42 (C<sup>6</sup>), 151.07 (C<sup>8</sup>), 151.57 (C<sup>3</sup>), 158.21 (C<sup>5</sup>), 159.76 (C<sup>13</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -176.2 (N<sup>7</sup>), -173.0 (N<sup>1</sup>), -74.2 (N<sup>2</sup>). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -2251.5.

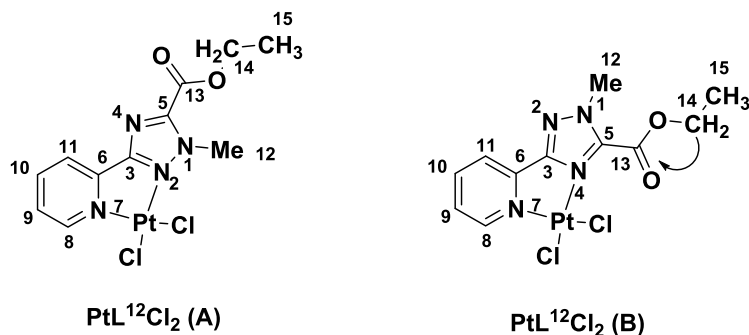


Рисунок 2.19: Нумерація атомів PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>

\*NB: Для PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> спостерігається суміш ізомерів залежно від способу координації 1,2,4-триазольного циклу.

**PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> (сполука А, Рисунок 2.19):**

Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; Вихід: 56.0 мг (56.0 %). Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %: С., 26.52; Н, 2.43; N, 11.25. Знайдено, %: С, 26.50; Н, 2.45; N, 11.30. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3437, 3106, 2987, 1731, 1617, 1465, 1278, 1148, 1012, 861, 789, 702, 637. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 4.73 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.97 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, 5.8, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.27 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.6 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.51 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.7, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.61 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 5.7, <sup>4</sup>*J* = 1.3, <sup>5</sup>*J* = 0.6 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.57 (C<sup>15</sup>), 40.96 (C<sup>12</sup>), 64.34 (C<sup>14</sup>), 124.78 (C<sup>11</sup>), 128.99 (C<sup>9</sup>), 142.55 (C<sup>10</sup>), 147.95 (C<sup>6</sup>), 148.75 (C<sup>5</sup>), 150.06 (C<sup>8</sup>), 157.64 (C<sup>13</sup>), 163.87 (C<sup>3</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -179.2 (N<sup>7</sup>), -161.6 (N<sup>1</sup>). (N<sup>2</sup> не було ідентифіковано, можливо через швидку релаксацію індуковану <sup>195</sup>Pt). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -2233.4.

**PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> (сполука В, Рисунок 2.19):** Отримано за загальною процедурою. Світлооранжеві кристали; вихід: 14.0 мг (14.0 %). Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %: С., 26.52; Н, 2.43; N, 11.25. Знайдено, %: С, 26.50; Н, 2.45; N, 11.30. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3437, 3106, 2987, 1731, 1617, 1465, 1278, 1148, 1012, 861, 789, 702, 637. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz,

2H, H<sup>14</sup>), 4.23 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.94 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.8, 5.8, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.29 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.8, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.50 (td, <sup>3</sup>J = 7.8, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.51 (ddd, <sup>3</sup>J = 5.8, <sup>4</sup>J = 1.5, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.15 (C<sup>15</sup>), 39.21 (C<sup>12</sup>), 65.50 (C<sup>14</sup>), 124.23 (C<sup>11</sup>), 129.11 (C<sup>9</sup>), 142.05 (C<sup>10</sup>), 147.69 (C<sup>5</sup>), 147.93 (C<sup>6</sup>), 150.06 (C<sup>8</sup>), 157.15 (C<sup>13</sup>), 163.30 (C<sup>3</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -176.4 (N<sup>7</sup>), -167.7 (N<sup>1</sup>), -84.6 (N<sup>2</sup>). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -2211.5.

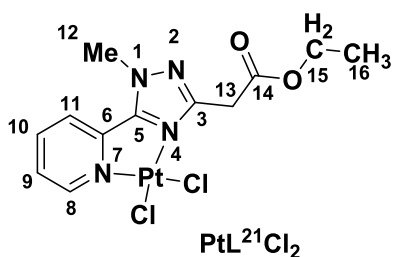


Рисунок 2.20: Нумерація атомів PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>

PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.20): Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 75.0 мг (75.0 %). Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %: C, 28.14; H, 2.75; N, 10.94. Знайдено, %: C, 28.15; H, 2.74; N,

10.91. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: m/z 512.2 (512.2); R<sub>t</sub> = 0.937хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3459, 3102, 2991, 1753, 1623, 1473, 1264, 1162, 1019, 846, 789, 696, 630. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.41 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.54 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.95 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.1, 5.9, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.55 (td, <sup>3</sup>J = 8.1, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.51 (bdd, <sup>3</sup>J = 8.1, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 9.67 (bd, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.8 (C<sup>16</sup>), 34.2 (C<sup>13</sup>), 40.3 (C<sup>12</sup>), 62.0 (C<sup>14</sup>), 126.5 (C<sup>11</sup>), 129.3 (C<sup>9</sup>), 141.5 (C<sup>10</sup>), 145.7 (C<sup>6</sup>), 150.8 (C<sup>8</sup>), 156.9 (C<sup>3</sup>), 158.2 (C<sup>5</sup>), 169.4 (C<sup>14</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -214.4 (N<sup>4</sup>), -177.7 (N<sup>7</sup>), -173.7 (N<sup>1</sup>), -73.3 (N<sup>2</sup>). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-d<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -2214.0.

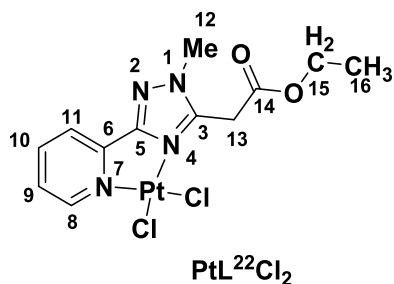


Рисунок 2.21: Нумерація атомів PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>

**PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.21):** Отримано за загальною процедурою. Жовтий порошок; вихід: 73.0 мг (73.0 %). Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %: C, 28.14; H, 2.75; N, 10.94. Знайдено, %: C, 28.15; H, 2.77; N, 10.98. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено

(розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 512.8 (512.2); R<sub>t</sub> = 1.084 хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3444, 3106, 2983, 1731, 1623, 1494, 1451, 1321, 1192, 1105, 1019, 875, 774, 695. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 4.18 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.95 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 7.88 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, 5.9, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.18 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.7 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.44 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.7, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.54 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 5.9, <sup>4</sup>*J* = 1.5, <sup>5</sup>*J* = 0.7 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.75 (C<sup>16</sup>), 32.18 (C<sup>13</sup>), 38.36 (C<sup>12</sup>), 62.74 (C<sup>15</sup>), 123.65 (C<sup>11</sup>), 128.68 (C<sup>9</sup>), 141.92 (C<sup>10</sup>), 148.51 (C<sup>6</sup>), 149.79 (C<sup>8</sup>), 154.67 (C<sup>5</sup>), 163.28 (C<sup>3</sup>), 167.74 (C<sup>14</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -214.2 (N<sup>4</sup>), -178.0 (N<sup>7</sup>), -165.7 (N<sup>1</sup>), -84.9 (N<sup>2</sup>). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -2184.1.

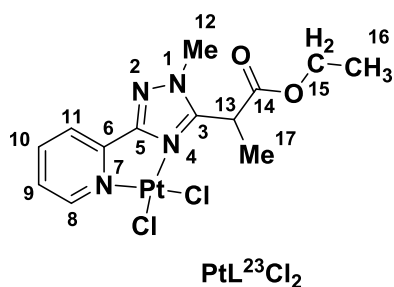
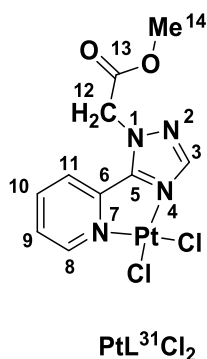


Рисунок 2.22: Нумерація атомів PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

**PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.22):** Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 80.0 мг (80.0 %). Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %: C, 29.67; H, 3.06; N, 10.65. Знайдено, %: C, 29.69; H, 3.10; N, 10.66. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено

(розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 525.0 (525.2); R<sub>t</sub> = 1.093 хв. ІЧ (таблетка

**KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3465, 3084, 3001, 2889, 1738, 1623, 1493, 1371, 1307, 1213, 1069, 1026, 846, 789, 687, 558.  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 1.26 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 1.66 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, H<sup>17</sup>), 4.08 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.27 (m, 2H, H<sup>15</sup>), 6.0 (bq,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H<sup>13</sup>), 7.88 (ddd,  $^3J = 7.7, 5.8, ^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.21 (ddd,  $^3J = 7.7, ^4J = 1.5$  Hz,  $^5J = 0.7$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.4 (td,  $^3J = 7.7, ^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.19 (ddd,  $^3J = 5.8, ^4J = 1.5, ^5J = 0.7$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 14.51 (C<sup>17</sup>), 14.67 (C<sup>16</sup>), 37.24 (C<sup>13</sup>), 39.06 (C<sup>12</sup>), 63.17 (C<sup>15</sup>), 123.54 (C<sup>11</sup>), 128.28 (C<sup>9</sup>), 142.71 (C<sup>10</sup>), 148.61 (C<sup>6</sup>), 150.85 (C<sup>8</sup>), 158.04 (C<sup>5</sup>), 163.13 (C<sup>3</sup>), 170.33 (C<sup>14</sup>).  **$^{15}\text{N}$  ЯМР (60.81 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) -200.2 (N<sup>4</sup>), -164.9 (N<sup>7</sup>), -168.9 (N<sup>1</sup>), -82.4 (N<sup>2</sup>).  **$^{195}\text{Pt}$  ЯМР (107.51 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) -2184.1.



**Рисунок 2.23:** Нумерація атомів PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>

**PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.23):** Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 85.0 мг (85.0 %). **Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt,** %: C, 24.81; H, 2.08; N, 11.57. **Знайдено, %:** C, 24.86; H, 2.11; N, 11.60. **ГЧ (таблетка KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3460, 2975, 1763, 1595, 1491, 1382,

1225, 1152, 998, 802, 720, 690.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 3.84 (s, 3H, H<sup>14</sup>), 5.99 (s, 2H, H<sup>12</sup>), 8.0 (ddd,  $^3J = 8.1, 5.7, ^4J = 1.8$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.50 (dd,  $^3J = 8.1, ^4J = 1.8$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.53 (td,  $^3J = 8.1, ^4J = 1.6$  Hz, H<sup>10</sup>), 8.76 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 9.6 (bd,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.76 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$  (м.ч.) 54.08 (C<sup>12</sup>), 54.12 (C<sup>14</sup>), 126.8 (C<sup>11</sup>), 130.2 (C<sup>9</sup>), 141.8 (C<sup>10</sup>), 145.0 (C<sup>6</sup>), 147.0 (C<sup>3</sup>), 151.4 (C<sup>8</sup>), 158.5 (C<sup>5</sup>), 167.8 (C<sup>13</sup>).  **$^{15}\text{N}$  ЯМР (50.68 МГц, ДМФ- $d_7$ ):**  $\delta$

(м.ч.) -207.8 (N<sup>4</sup>), -173.9 (N<sup>1</sup>), -175.6 (N<sup>7</sup>), -71.8 (N<sup>2</sup>). <sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -2299.2.

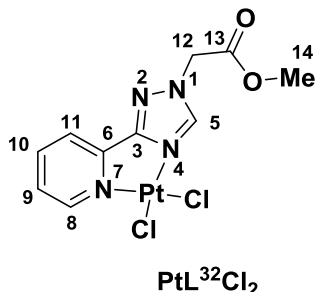


Рисунок 2.24: Нумерація атомів PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

**PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.24):** Отримано за загальною процедурою. Жовті кристали; вихід: 83.0 мг (83.0 %).

**Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt, %:** C, 24.81; H, 2.08; N, 11.57.

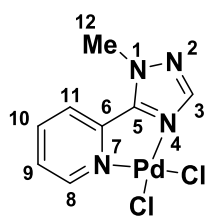
**Знайдено, %:** C, 24.90; H, 2.11; N, 11.60. **ГЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>):**

3479, 2981, 1763, 1599, 1531, 1410, 1336, 1231, 989, 798, 751, 690. **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 3.83 (s, 3H, H<sup>14</sup>), 5.66 (s, 2H, H<sup>12</sup>), 7.93 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.8, 5.8, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.26 (bd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.48 (td, <sup>3</sup>J = 7.8, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H<sup>10</sup>), 9.48 (bd, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 9.58 (s, 1H, H<sup>5</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 53.5 (C<sup>12</sup>), 53.8 (C<sup>14</sup>), 124.0 (C<sup>11</sup>), 129.2 (C<sup>9</sup>), 142.0 (C<sup>10</sup>), 146.1 (C<sup>5</sup>), 148.0 (C<sup>6</sup>), 151.4 (C<sup>8</sup>), 164.1 (C<sup>3</sup>), 168.1 (C<sup>13</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) -210.2 (N<sup>4</sup>), -175.7 (N<sup>7</sup>), -167.1 (N<sup>1</sup>), -84.7 (N<sup>2</sup>). **<sup>195</sup>Pt ЯМР (107.51 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) -2258.1.

## 2.2.2. Методики синтезу координаційних сполук Паладію (II)

**Загальна методика синтезу координаційних сполук Паладію (II):**

Розчин ліганду (1.0 ммоль) в 5.0 мл CH<sub>3</sub>CN приливали до розчину PdCl<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>CN (0.259 г, 1.0 ммоль) в 5.0 мл CH<sub>3</sub>CN. Одержаний темно жовтий розчин залишали при кімнатній температурі на одну добу. Оранжевий осад, що утворився відфільтрували та сушили на повітрі.



**PdL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>**

**Рисунок 2.25:** Нумерація атомів PdL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.25):** Отримано

за загальною процедурою.

Оранжевий порошок; вихід: 0.63 г (63.0 %). Розраховано для

**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Pd**, %: C, 28.30; H, 2.97;

N, 16.50. Знайдено, %: C, 23.35, H,

2.99, N, 16.49. ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ ,

$\text{cm}^{-1}$ ): 3438, 3120, 1615, 1525, 1462, 1350, 1268, 1212, 1143, 1080, 1004, 873,

782, 747, 699, 610, 519, 394. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (м.ч.)  $\delta$  4.32 (s,

3H, H<sup>12</sup>), 7.89 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, 5.7, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.34 (bd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H,

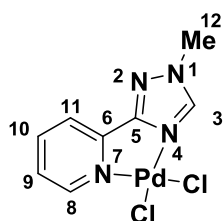
H<sup>11</sup>), 8.38 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 8.4 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.6, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.08 (bd, <sup>3</sup>*J* = 5.7

Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (м.ч.) (C<sup>12</sup> накладається на

сигнал розчинника), 125.1 (C<sup>11</sup>), 128.0 (C<sup>9</sup>), 141.3 (C<sup>10</sup>), 144.1 (C<sup>6</sup>), 146.1 (C<sup>3</sup>),

150.6 (C<sup>8</sup>), 153.2 (C<sup>5</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (м.ч.) -72.1 (N<sup>2</sup>), -

171.4 (N<sup>1</sup>), -199.4 (N<sup>4</sup>).



**PdL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub>**

**Рисунок 2.26:** Нумерація атомів PdL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.26):** Отримано

за загальною процедурою.

Оранжевий порошок; вихід: 0.57 г (57.0 %). Розраховано для

**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Pd**, %: C, 28.30; H, 2.97;

N, 16.50. Знайдено, %: C, 28.33, H,

2.99; N, 16.51. ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ ,

$\text{cm}^{-1}$ ): 3439, 3106, 1615, 1538, 1475, 1420, 1365, 1282, 1191, 1143, 1087, 990,

879, 775, 761, 692, 602, 546, 393. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (м.ч.)

4.24 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.90 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7, 5.7, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.25 (bd, <sup>3</sup>*J* = 7.7

Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.42 (td, <sup>3</sup>J = 7.7, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.12 (bd, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 9.23 (s, 1H, H<sup>3</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ (м.ч.) (C<sup>12</sup> накладається на сигнал розчинника), 123.5 (C<sup>11</sup>), 128.4 (C<sup>9</sup>), 142.6 (C<sup>10</sup>), 145.9 (C<sup>5</sup>), 151.1 (C<sup>8</sup>), (C<sup>3</sup> та C<sup>6</sup> не вдалося встановити). <sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ (м.ч.) -52.5 (N<sup>2</sup>), -165.8 (N<sup>1</sup>), кореляції, за інтенсивністю наближаються до сигналів шуму.

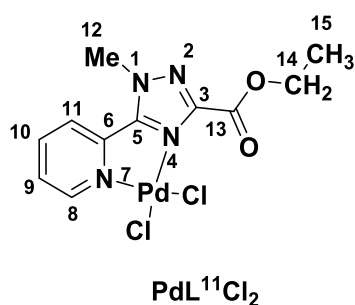


Рисунок 2.27: Нумерація атомів PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.27):** Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 78.0 мг (78.0 %). Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd, %: C, 32.23; H, 2.95; N, 13.68. Знайдено, %: C, 32.22; H, 2.94; N, 13.69. LCMS [ESI<sup>+</sup>]

знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 382.2 (382.0); R<sub>t</sub> = 0.925 хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3451, 2977, 1746, 1617, 1487, 1292, 1220, 1069, 1026, 853, 738. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 4.55 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 8.01 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.7, 5.7, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.53 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.0, 7.7, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.59 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>4</sup>J = 1.4, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 9.28 (ddd, <sup>3</sup>J = 5.7, <sup>4</sup>J = 1.6, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 14.36 (C<sup>15</sup>), 40.72 (C<sup>12</sup>), 64.07 (C<sup>14</sup>), 126.64 (C<sup>11</sup>), 129.36 (C<sup>9</sup>), 142.49 (C<sup>10</sup>), 145.22 (C<sup>6</sup>), 152.06 (C<sup>8</sup>), 152.43 (C<sup>3</sup>), 155.17 (C<sup>5</sup>), 159.78 (C<sup>13</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 207.6 (N<sup>1</sup>), 216.8 (N<sup>7</sup>), 306.5 (N<sup>2</sup>).

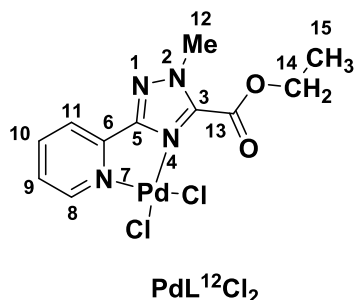


Рисунок 2.28: Нумерація атомів PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.28):** Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 81.0 мг (81.0 %). Розраховано для **C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd**, %: С, 32.26; Н, 2.95; N, 13.68. Знайдено, %: С, 32.27; Н, 2.96; N, 13.66. LCMS

[ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 382.2 (382.2); R<sub>t</sub> = 0.873 хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>) 3480, 3106, 2977, 1746, 1623, 1479, 1292, 1228, 1077, 1019, 853, 736. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ (м.ч.) 1.32 (t, 3H, H<sup>15</sup>), 4.33 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.36 (q, 2H, H<sup>14</sup>), 7.58 (ddd, 1H, H<sup>9</sup>), 8.03 (ddd, 1H, H<sup>10</sup>), 8.16 (dd, 1H, H<sup>11</sup>), 8.77 (dd, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (600.13 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sup>15</sup>), 4.24 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 7.92 (bdd, <sup>3</sup>*J* = 7.8, 5.5 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.28 (bd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.44 (bt, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.13 (bd, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1H, H<sup>8</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) 13.9 (C<sup>15</sup>), 38.8 (C<sup>12</sup>), 65.1 (C<sup>14</sup>), 123.8 (C<sup>11</sup>), 128.5 (C<sup>9</sup>), 142.6 (C<sup>10</sup>), 147.7 (C<sup>6</sup>), 147.8 (C<sup>5</sup>), 150.7 (C<sup>8</sup>), 156.9 (C<sup>13</sup>), 161.1 (C<sup>3</sup>). <sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>): δ (м.ч.) -83.9 (N<sup>2</sup>), -162.5 (N<sup>7</sup>), -166.5 (N<sup>1</sup>).

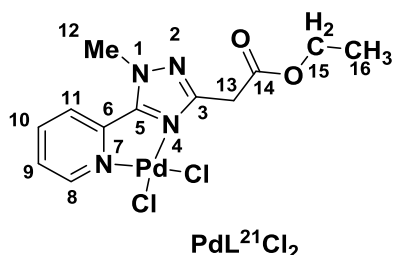
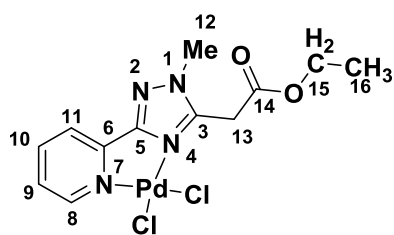


Рисунок 2.29: Нумерація атомів PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.29):** Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 81.0 мг (81.0 %). Розраховано для **C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd**, %: С, 34.03; Н, 3.33; N, 13.23. Знайдено, %: С,

34.04; Н, 3.34; N, 13.24. LCMS [ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M-Et]<sup>+</sup>: *m/z* 396.0 (396.0); R<sub>t</sub> = 0.884 хв. ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3451, 3070, 2983,

1746, 1515, 1472, 1328, 1206, 1181, 1026, 789, 695.  $^1\text{H}$  ЯМР (600.13 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.35 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.50 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 7.97 (ddd,  $^3J = 7.4, 5.7, ^4J = 1.8$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.49 (ddd,  $^3J = 8.1, 7.4, ^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.51 (ddd,  $^3J = 8.1, ^4J = 1.8, ^5J = 0.8$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 9.3 (m, 1H, H<sup>8</sup>).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ТГФ- $d_8$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 3.9 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.01 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 7.23 (ddd,  $^3J = 7.5$  та  $4.7, ^4J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.73 (ddd,  $^3J = 7.5$  та  $7.9, ^4J = 1.8$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.04 (dt,  $^3J = 7.9, ^4J = 1.1, ^5J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.58 (ddd,  $^3J = 4.7, ^4J = 1.8, ^5J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150.9 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$  (м.ч.) 14.8 (C<sup>16</sup>), 34.1 (C<sup>13</sup>), 40.3 (C<sup>12</sup>), 62.0 (C<sup>14</sup>), 126.3 (C<sup>11</sup>), 128.9 (C<sup>9</sup>), 142.4 (C<sup>10</sup>), 145.5 (C<sup>6</sup>), 151.9 (C<sup>8</sup>), 157.2 (C<sup>3</sup>), 155.1 (C<sup>5</sup>), 169.6 (C<sup>14</sup>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ТГФ- $d_8$ ):  $\delta$  (м.ч.) 14.5 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>13</sup>), 36.2 (C<sup>12</sup>), 62.0 (C<sup>15</sup>), 122.3 (C<sup>11</sup>), 124.0 (C<sup>9</sup>), 136.9 (C<sup>10</sup>), 150.5 (C<sup>8</sup>), 151.3 (C<sup>5</sup>), 151.9 (C<sup>6</sup>), 161.4 (C<sup>3</sup>), 168.7 (C<sup>14</sup>).  $^{15}\text{N}$  ЯМР (60.81 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$  (м.ч.) -72.6 (N<sup>2</sup>), -164.8 (N<sup>7</sup>), -173.7 (N<sup>1</sup>), -198.5 (N<sup>4</sup>).  $^{15}\text{N}$  ЯМР (60.81 МГц, ТГФ- $d_8$ ):  $\delta$  (м.ч.) -67.8 (N<sup>7</sup>), -79.8 (N<sup>2</sup>), -125.3 (N<sup>4</sup>), -172.8 (N<sup>1</sup>).



$\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$

Рисунок 2.30: Нумерація атомів  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$

$\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$  (Рисунок 2.30): Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 80.0 мг (80.0 %). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$ , %: С, 34.03; Н, 3.33; N, 13.23. Знайдено, %: С, 34.04; Н, 3.34; N, 13.24. LCMS

[ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  422.0 (422.2);  $R_t = 0.865$  хв. ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3459, 3084, 2977, 1739, 1623, 1501, 1447, 1328, 1206, 1098, 1012, 882, 781, 681.  $^1\text{H}$  ЯМР (600.13 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$

(м.ч.) 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 4.17 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.88 (s, 2H, H<sup>13</sup>), 7.87 (ddd,  $^3J = 7.7, 5.8, ^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.18 (ddd,  $^3J = 7.7, ^4J = 1.5$  Hz,  $^5J = 0.7$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.39 (td,  $^3J = 7.7, ^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.15 (ddd,  $^3J = 5.8, ^4J = 1.5, ^5J = 0.7$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 1.18 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 1.61 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>17</sup>), 3.92 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.12 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H, H<sup>15</sup>), 4.25 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, H<sup>13</sup>), 7.25 (ddd,  $^3J = 7.6$  та  $4.8, ^4J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 7.75 (ddd,  $^3J = 7.6$  та  $7.9, ^4J = 1.8$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 8.07 (dt,  $^3J = 7.9, ^4J = 1.1, ^5J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.58 (ddd,  $^3J = 4.8, ^4J = 1.8, ^5J = 1.1$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (150.9 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 14.8 (C<sup>16</sup>), 32.1 (C<sup>13</sup>), 38.1 (C<sup>12</sup>), 62.7 (C<sup>15</sup>), 123.5 (C<sup>11</sup>), 128.3 (C<sup>9</sup>), 142.6 (C<sup>10</sup>), 148.6 (C<sup>6</sup>), 150.8 (C<sup>8</sup>), 154.4 (C<sup>5</sup>), 161.2 (C<sup>3</sup>), 168.0 (C<sup>14</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 14.57 (C<sup>16</sup>), 15.45 (C<sup>17</sup>), 36.11 (C<sup>12</sup>), 38.1 (C<sup>13</sup>), 62.08 (C<sup>15</sup>), 122.04 (C<sup>11</sup>), 124.15 (C<sup>9</sup>), 137.02 (C<sup>10</sup>), 150.45 (C<sup>8</sup>), 151.82 (C<sup>6</sup>), 155.82 (C<sup>5</sup>), 161.19 (C<sup>3</sup>), 171.42 (C<sup>14</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) -84.6 (N<sup>2</sup>), -165.2 (N<sup>1</sup>), -164.4 (N<sup>7</sup>), -199.8 (N<sup>4</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ТГФ-*d*<sub>8</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) -174.4 (N<sup>1</sup>), -130.6 (N<sup>4</sup>), -80.7 (N<sup>2</sup>), -68.5 (N<sup>7</sup>).

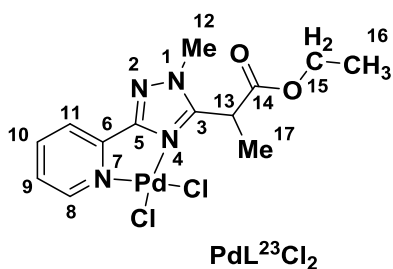
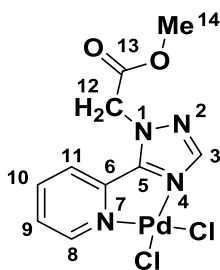


Рисунок 2.31: Нумерація атомів PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.31):** Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 91.0 мг (91.0 %). Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd, %: C, 35.68; H, 3.69; N, 12.80. Знайдено, %: C, 35.67; H, 3.68; N, 12.82. LCMS

[ESI<sup>+</sup>] знайдено (розраховано) для [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  436.0 (435.8); R<sub>t</sub> = 0.829 хв. ІЧ (таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3459, 2998, 2889, 1738, 1609, 1487, 1385, 1307, 1213, 1076, 1026, 846, 753. **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):**  $\delta$  (м.ч.) 1.26

(t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, H<sup>16</sup>), 1.66 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, H<sup>17</sup>), 4.08 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 4.27 (m, 2H, H<sup>15</sup>), 6.0 (bq,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H<sup>13</sup>), 7.88 (ddd,  $^3J = 7.7$ , 5.8,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.21 (ddd,  $^3J = 7.7$ ,  $^4J = 1.5$  Hz,  $^5J = 0.7$  Hz, 1H, H<sup>11</sup>), 8.4 (td,  $^3J = 7.7$ ,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 9.19 (ddd,  $^3J = 5.8$ ,  $^4J = 1.5$ ,  $^5J = 0.7$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 14.51 (C<sup>17</sup>), 14.67 (C<sup>16</sup>), 37.24 (C<sup>13</sup>), 39.06 (C<sup>12</sup>), 63.17 (C<sup>15</sup>), 123.54 (C<sup>11</sup>), 128.28 (C<sup>9</sup>), 142.71 (C<sup>10</sup>), 148.61 (C<sup>6</sup>), 150.85 (C<sup>8</sup>), 158.04 (C<sup>5</sup>), 163.13 (C<sup>3</sup>), 170.33 (C<sup>14</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (60.81 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) -82.4 (N<sup>2</sup>), -164.9 (N<sup>7</sup>), -168.9 (N<sup>1</sup>), -200.2 (N<sup>4</sup>).



**PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>**

**Рисунок 2.32:** Нумерація атомів PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>

**PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> (Рисунок 2.32):** Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 82.0 мг (82.0 %). **Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd, %:** С, 30.37; Н, 2.55; N, 14.17. **Знайдено, %:** С, 30.36; Н, 2.53; N, 14.15. **ІЧ (таблетка KBr, ν, см<sup>-1</sup>):** 3460, 3065,

2832, 1743, 1612, 1498, 1391, 1230, 1161, 999, 801, 717, 660. **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 3.84 (s, 3H, H<sup>14</sup>), 5.97 (s, 2H, H<sup>12</sup>), 8.02 (ddd,  $^3J = 8.6$ , 5.9,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 8.48 (m, 1H, H<sup>10</sup>), 8.49 (m, 1H, H<sup>11</sup>), 8.59 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 9.27 (bd,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>). **<sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) 54.0 (C<sup>12</sup>), 54.1 (C<sup>14</sup>), 126.3 (C<sup>11</sup>), 129.7 (C<sup>9</sup>), 142.7 (C<sup>10</sup>), 144.7 (C<sup>6</sup>), 148.1 (C<sup>3</sup>), 152.4 (C<sup>8</sup>), 155.6 (C<sup>5</sup>), 167.8 (C<sup>13</sup>). **<sup>15</sup>N ЯМР (50.68 МГц, ДМФ-*d*<sub>7</sub>):** δ (м.ч.) -71.3 (N<sup>2</sup>), -161.9 (N<sup>7</sup>), -173.9 (N<sup>1</sup>), -196.2 (N<sup>4</sup>).

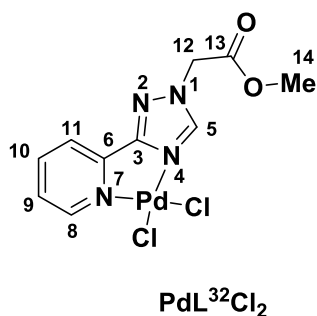


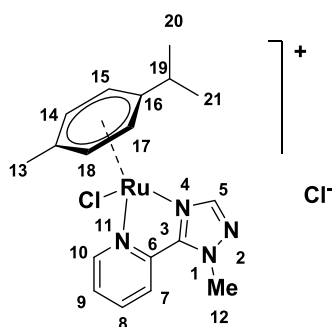
Рисунок 2.33: Нумерація атомів  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$

$\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$  (Рисунок 2.33): Отримано за загальною процедурою. Оранжеві кристали; вихід: 82.0 мг (82.0 %). Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$ , %: С, 30.37; Н, 2.55; N, 14.17. Знайдено, %: С, 30.38; Н, 2.53; N, 14.20. ІЧ

(таблетка  $\text{KBr}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3469, 3162, 2986, 1744, 1595, 1521, 1230, 990, 806, 744, 721.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$  (м.ч.) 3.83 (s, 3H,  $\text{H}^{14}$ ), 5.64 (s, 2H,  $\text{H}^{12}$ ), 7.92 (ddd,  $^3J = 7.8$ , 5.7,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^9$ ), 8.25 (ddd,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 1.4$ ,  $^5J = 0.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^{11}$ ), 8.43 (td,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 1.4$  Hz,  $\text{H}^{10}$ ), 9.13 (ddd,  $^3J = 5.8$  Hz,  $^4J = 1.4$ ,  $^5J = 0.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^8$ ), 9.38 (s, 1H,  $\text{H}^5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125.76 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$  (м.ч.) 53.2 ( $\text{C}^{12}$ ), 53.7 ( $\text{C}^{14}$ ), 123.7 ( $\text{C}^{11}$ ), 128.7 ( $\text{C}^9$ ), 142.7 ( $\text{C}^{10}$ ), 147.1 ( $\text{C}^5$ ), 148.1 ( $\text{C}^6$ ), 151.2 ( $\text{C}^8$ ), 162.3 ( $\text{C}^3$ ), 168.3 ( $\text{C}^{13}$ ).  $^{15}\text{N}$  ЯМР (50.68 МГц, ДМФ- $d_7$ ):  $\delta$  (м.ч.) -84.3 ( $\text{N}^2$ ), -161.7 ( $\text{N}^7$ ), -166.3 ( $\text{N}^1$ ), -197.3 ( $\text{N}^4$ ).

### 2.2.3. Методики синтезу координаційних сполук Рутенію (II)

Загальна методика синтезу координаційних сполук Рутенію (II): Ліганд (0.128 г, 0.8 ммоль) додавали до розчину  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})_2]$  (0.245 г, 0.4 ммоль) в метанолі (10.0 мл). Реакційну суміш перемішували протягом чотирьох годин при кімнатній температурі. Металон випарювали в вакуумі та осад вимішували в суміші метанол:метил-*трет*-бутиловий ефір (1:9) два дні. Осад відфільтрували та сушили на повітрі.



[(*p*-cymene)Ru(L<sup>01</sup>)Cl]Cl

Рисунок 2.34: Нумерація атомів [(*p*-cymene)Ru(L<sup>01</sup>)Cl]Cl

**[(*p*-cymene)Ru(L<sup>01</sup>)Cl]Cl (Рисунок**

**2.34):** Отримано за загальною процедурою. Жовтий порошок; вихід: 65.0 мг (65.0 %).  $T_{пл.}$  95 °С.

**Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Ru, %:**

**С, 46.36; Н, 4.75; N, 12.01. Знайдено,**

**%: С, 46.04; Н, 4.59; N, 12.27. ІЧ**

**(таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3410, 3060,**

**2970, 2880, 2386, 1620, 1509, 1466,**

**1389, 1302, 1230, 1012, 886, 797, 748, 705. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$**

**(м.ч.) 1.02 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H<sup>21</sup>), 1.05 (,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H<sup>20</sup>), 2.12 (s, 3H, H<sup>13</sup>),**

**2.68 (m, 1H, H<sup>19</sup>), 4.37 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 6.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H, H<sup>15</sup>, H<sup>17</sup>), 6.25 (d,  $J$**

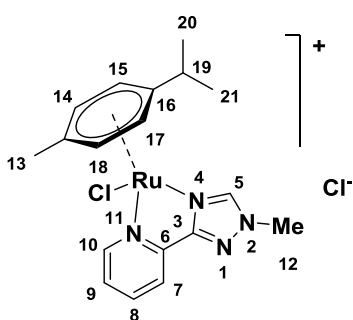
**= 5.1 Hz, 2H, H<sup>16</sup>, H<sup>18</sup>), 7.84 (m, 1H, H<sup>9</sup>), 8.33 (m, 1H, H<sup>8</sup>), 8.40 (m, 1H, H<sup>7</sup>), 9.3**

**(s, 1H, H<sup>5</sup>), 9.68 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$**

**(м.ч.) 18.63 (C<sup>19</sup>), 22.16, 22.41 (C<sup>20</sup>, C<sup>21</sup>), 30.91 (C<sup>12</sup>), 40.48 (C<sup>13</sup>), 84.94, 84.37,**

**84.18, 82.20 (C<sup>14</sup>, C<sup>15</sup>, C<sup>17</sup>, C<sup>18</sup>), 101.53 (C<sup>16</sup>), 104.73 (C<sup>3</sup>), 125.43 (C<sup>4</sup>), 128.39**

**(C<sup>9</sup>), 140.65 (C<sup>8</sup>), 143.34 (C<sup>7</sup>), 151.74 (C<sup>6</sup>), 151.97 (C<sup>5</sup>), 157.48 (C<sup>10</sup>).**



[(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl

Рисунок 2.35: Нумерація атомів [(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl

**[(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl (Рисунок**

**2.35):** Отримано за загальною процедурою. Жовтий порошок; вихід:

71.0 мг (71.0 %).  $T_{пл.}$  197 °С.

**Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Ru, %:**

**С, 46.36; Н, 4.75; N, 12.01. Знайдено,**

**%: С, 45.97; Н, 4.44; N, 12.13. ІЧ**

**(таблетка KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3424, 3035,**

**2964, 2924, 2870, 1868, 1622, 1518, 1452, 1359, 1288, 1228, 1145, 1014, 893,**

806, 756, 713. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ (м.ч.) 1.00 (m, 6H, H<sup>20</sup>, H<sup>21</sup>), 2.09 (s, 3H, H<sup>13</sup>), 2.65 (m, 1H, H<sup>19</sup>), 4.11 (s, 3H, H<sup>12</sup>), 5.99 (m, 2H, H<sup>15</sup>, H<sup>17</sup>), 6.19 (m, 2H, H<sup>16</sup>, H<sup>18</sup>), 7.75 (t, 1H, H<sup>9</sup>), 8.13 (m, 1H, H<sup>7</sup>), 8.22 (m, 1H, H<sup>8</sup>), 9.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 10.12 (s, 1H, H<sup>5</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ (м.ч.) 18.63 (C<sup>19</sup>), 22.37, 21.99 (C<sup>20</sup>, C<sup>21</sup>), 30.81 (C<sup>12</sup>), 38.69 (C<sup>13</sup>), 84.81, 84.15, 83.57, 82.36 (C<sup>14</sup>, C<sup>15</sup>, C<sup>17</sup>, C<sup>18</sup>), 101.31 (C<sup>16</sup>), 104.16 (C<sup>3</sup>), 122.48 (C<sup>4</sup>), 128.03 (C<sup>9</sup>), 141.01 (C<sup>8</sup>), 146.28 (C<sup>7</sup>), 149.18 (C<sup>6</sup>), 156.56 (C<sup>10</sup>), 160.10 (C<sup>5</sup>).

### 2.3. Інструментальна частина.

**ІЧ-спектроскопічні дослідження** синтезованих сполук проводилося на приладі “Spektrum BX Perkin Elmer” в діапазоні 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$  з використанням таблеток KBr.

**ЯМР-спектроскопічне дослідження.** ЯМР-спектри отриманих сполук були записані на Bruker Avance III HD 300 MHz (7.04 T), 500 MHz (11.7 T) та 600 MHz (14.0 T) ЯМР спектрометрах обладнаних з BBFO probe (300 and 500 MHz) and QCI-P CryoProbe™ (600 MHz). Використовували такі робочі частоти: 300.13/400/500.13/600.13 MHz для  $^1\text{H}$ , 125.7/150.9 MHz для  $^{13}\text{C}$ , 50.68/60.81 MHz для  $^{15}\text{N}$  та 107.5 MHz для  $^{195}\text{Pt}$ . Як розчинники були використані ДМСО- $d_6$ , ДМФ- $d_7$ ,  $\text{CDCl}_3$  та ТГФ- $d_8$ . Зразки для ЯМР досліджень були приготовлені шляхом розчинення 15 мг досліджуваного ліганду в 0.6 мл в відповідному дейтерованому розчиннику. Еталоном для віднесення сигналів лігандів для  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  був TMS. Рідкий аміак при 25 °C використовувався в якості зовнішнього стандарту для  $^{15}\text{N}$  спектрів. Еталоном для спектрів  $^{195}\text{Pt}$  був розчин  $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6]$  в  $\text{D}_2\text{O}$ .  $^{15}\text{N}$  ЯМР дані були отримані через послідовність чотирьох імпульсів  $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$  HMQC оптимізовану для  $^nJ(^{15}\text{N}, ^1\text{H}) = 15$  або 10 Hz без  $^1\text{H}$  декаплінгу використовуючи компресійне вимірювання (25% NUS). Стандартне програмне забезпечення (Topspin 3.5 pl 6 та MestReNova<sup>98</sup>) було використано для отримання та обробки 1D та 2D ЯМР спектрів. Хімічні зсуви ( $\delta$ ) подані у мільйонних частинках (м.ч., ppm). Піки описані, як синглети (s), уширений синглет (bs), дублети (d), триплети (t), квартети (q), уширений квартет (bq), квінтети (quin) та мультиплети (m).

**Елементний аналіз.** Елементний аналіз синтезованих сполук був виконаний на CHN-аналізаторі фірми “CarloErba”.

**Рентгеноструктурний аналіз.** Рентгеноструктурне дослідження монокристалів проведено при температурі 293 К на дифрактометрі BrukerApex II CCD. При зйомці структури комплексів використовували МоК $\alpha$ -лінії (довжина хвилі 0,71073 Å). Структура сполук вирішена прямим методом і уточнена повноматричним МНК в анізотропному наближенні для всіх неводневих атомів з використанням програмного забезпечення CRYSTALS. Близько 50% атомів водню локалізовані з різницевого синтезу Фур'є, решта задавалися геометрично.

**LC-MS спектри** були записані на Agilent 1200 Series LC/MSD системі з DAD\ELSD Alltech 3300 або Agilent LC\MSD G6130A, G6120B мас-спектрометрі або Agilent Technologies 1260 Infinity LC/MSD системі з DAD\ELSD Alltech 3300 або Agilent LC\MSD G6120B мас-спектрометр. Температура колонки 60 °C, UV скани: 207 – 223 nM, 246 – 262 nM, 272 – 288 nM. Рухома фаза: 0.1%ТФК в воді або 0.1%ТФК в ацетонітрилі.

**High Resolution Mass Spectra (HRMS) спектри** були записані на Agilent 1260 Series high-performance liquid chromatograph обладнаний Multiple Wavelength Detector та Agilent G6224A TOF LC\MS мас-селективним детектором. Метод іонізації: електроспрей при атмосферному тиску (AP-ES).

**Тонкошарову хроматографію (TLC)** виконували використовуючи TLC сілікагелеві пластинки (SiliaPlate TLC Plates, Aluminum-Backed, Silica, 200  $\mu$ m, 20 x 20 cm, F254 (TLA-R10011B-323)), візуалізацію проводили використовуючи ультрафіолетову лампу.

**Колоночну хроматографію** проводили з використанням сілікагелю Silica Gel C18 Preparative Chromatography Grade Spherical 100 angstroms 99.99% SiO<sub>2</sub> та колонку Column, Chromatography, 24/40 Outer Joint, 500mL Reservoir, 1 1/2in ID X 12in E.L., 2mm Stpk.

**Обчислення:** Обчислення проводилися на Alhambra supercomputer of the IT and Communications Centre (CSIRC) за допомогою набору програм Gaussian 09<sup>99</sup>

Оптимізацію геометрії та розрахунки частоти коливань проводили за допомогою функціоналу M06-2X<sup>100</sup>. Усі розташовані стаціонарні точки були охарактеризовані шляхом виконання розрахунків частоти гармонік. Розрахунки внутрішньої координати реакції (IRC) були виконані для встановлення зв'язку між основним станом, перехідним станом і продуктами.<sup>101</sup> Одноточкові розрахунки енергії проводилися з використанням функціонального та базисного набору M06-2X 6-311+G(d,p). SMD<sup>102</sup> модель сольволізу використовувалася для оптимізації геометрії та одноточкових розрахунків енергії для врахування ефектів розчинника. Термічні поправки до вільних енергій Гіббса та ентальпій були розраховані з використанням наближення гармонічного осцилятора при 298.15 К. Аналіз QTAIM оптимізованих комплексів проводили за допомогою Multiwfn program.<sup>103</sup> Результати візуалізували за допомогою програми молекулярної графіки VMD.<sup>104</sup> Вихідні файли wfn для такого аналізу були створені за допомогою Gaussian 09 через одноточкові розрахунки оптимізованих комплексів за тією ж методикою (M062X) як для оптимізації. Для передбачення хімічних зсувів ЯМР обчислення були виконані на B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(ДМФ) рівень теорії. Усі розрахунки ЯМР<sup>105</sup> були виконані на тому ж рівні теорії, для якого була оптимізована геометрія сполуки.

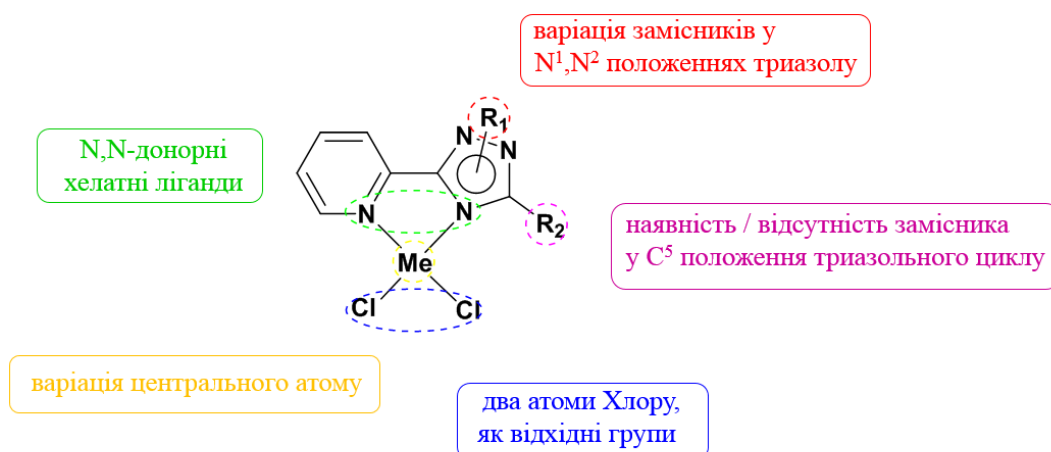
## **РОЗДІЛ 3: ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ 2-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПІРИДИНУ ТА КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ ПЛАТИНИ (II), ПАЛАДІЮ (II) ТА РУТЕНІЮ (II) НА ЇХ ОСНОВІ. БУДОВА ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **3.1. Підходи до конструювання досліджуваних координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину**

Основною концепцією дизайну досліджуваних комплексів було отримання «me-too» препаратів до, «first-in-class», цисплатини. Першою введеною мінорною зміною структури цисплатини стала заміна двох амінних лігандів на хелатний ліганд. Другим підходом до модифікації стала варіація центрального атома.

Новими лігандами для синтезу похідних цисплатини стали функціоналізовані похідні 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину, що поєднують у структурі природовмісний та синтетичний фрагмент. 1,2,4-Триазол є одним з ключових скафолдів у великій вибірці нових біологічно активних сполук, які демонструють антибактеріальну, протигрибкову, протитуберкульозну, антиоксидантну, протипухлинну, знеболюючу, протизапальну або пестицидну дію. Можливість введення різних замісників на всіх атомах Карбону та Нітрогену кільця має вирішальне значення для модуляції активності та сприяє використанню триазолів в широкому спектрі конструювання нових активних молекул. 1,2,4-Триазол є синтетичною сполукою. В той час, піридиновий цикл міститься в багатьох

природних сполуках: вітамінах (PP та B<sub>6</sub>), коензимах (NAD, NADP), алкалоїдах (тригонелін, luperezine A, раесіломін), антибіотиках (нікоміцин, коліміцин).<sup>106</sup> Піридин є ізостером бензену та його присутність в молекулі підвищує біоефективність, покращує проникність і метаболічну стійкість, а також вирішує проблеми зв'язування білків.<sup>107</sup> Також піридин активно використовується в координаційній хімії, як ліганд. За даними Кембриджської бази структур структур (CSD, Conquest Version V5.41, Aug2020)<sup>108</sup> відомо про 150 тисяч координаційних структур металів з піридиновим лігандом. Серед яких 5313 комплексів містять у своїй структурі піридиновий ліганд та Pt(II), а також 5757 комплексів містять піридин та Pd(II).<sup>109</sup>



**Рисунок 3.1:** Основні підходи до конструювання нових молекул на прикладі комплексів з КЧ = 4

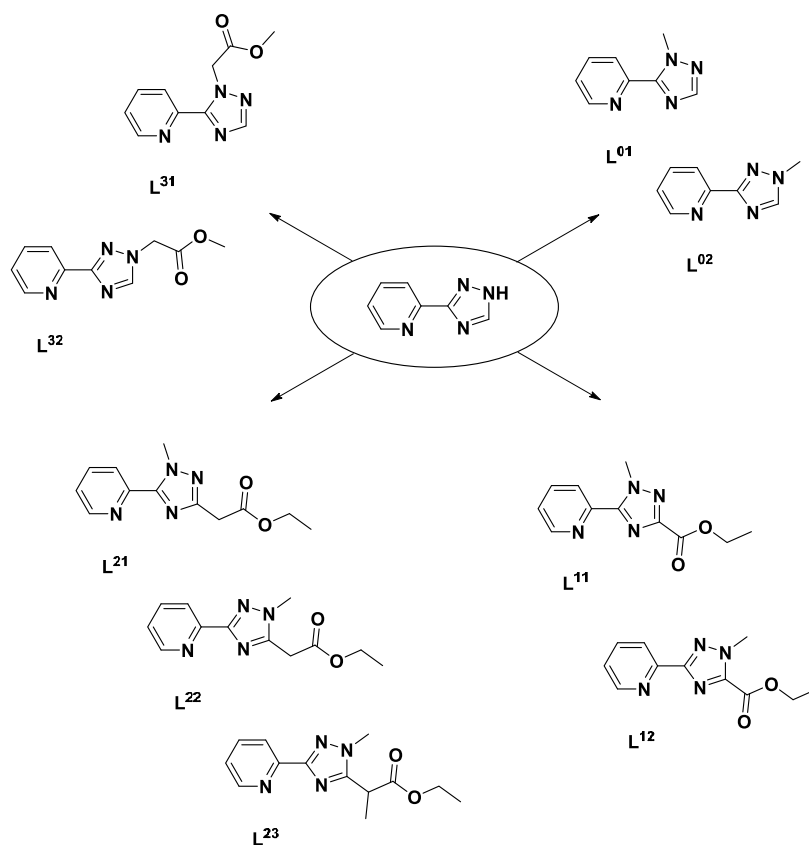
Загальні підходи до конструювання координаційних сполук схематично зображено на рисунку 3.1. Синтез нових активних координаційних сполук проводили шляхом поєднання *N,N*-донорних хелатних лігандів (*N,C*-функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину) та трьох металів Платинової групи (Pt, Pd, Ru), як

центральных атомів. Використовувані метали обирали з міркувань схожості до цисплатини та активності досліджень комплексів на їх основі в якості нових цитостатиків. За аналогією до цисплатини синтезові структури мають плоскоквдратну геометрію, а також відхідні групи атомів Хлору. Різноманітність вибірки сполук досягається шляхом варіювання замісників біля атомів Карбону та Нітрогену триазольного циклу, також наявність цих варіацій замісників допоможе нам спостерігати зміну *in vitro* активності досліджуваних комплексів.

### 3.2 Особливості синтезу функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та їх спектральні характеристики

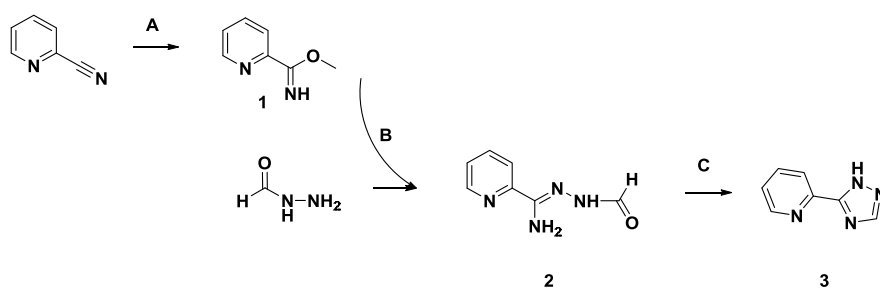
1,2,4-Триазоли – п'ятичленні гетероцикли, що містять три атоми Нітрогену та два атоми Карбону. 1,2,4-Триазол може формувати водневі зв'язки, впливати на ліпофільність та полярність молекули, до складу якої він входить, що в свою чергу призводить до зміни токсикологічних, фармакологічних, фізіохімічних та фармакокінетичних властивостей сполук. Всі три атоми Азоту можуть координуватися йонами металів. Похідні 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину координуються, зазвичай, бідентатно-хелатним способом, що підвищує стабільність комплексної сполуки. Йон металу ділить його позитивний заряд з *N*-донорними атомами 1,2,4-триазолу створюючи делокалізовану  $\pi$ -електронну хмарину хелатованого кільця, що підвищує ліпофільність сполуки та можливість проникнення через ліпідний шар клітини, що в свою чергу підвищує біологічну активність. Отже, як «вихідне ядро» в роботі використовували 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин. Початковою ідеєю було дослідити активність саме *N*-алкільованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. Подальша варіативність лігандів досягали двома способами: зміною замісників атомів Азоту 1,2,4-триазольного циклу (Рис. 3.2:  $L^{01}$ ,  $L^{02}$ ,  $L^{31}$  та  $L^{32}$ ), а також додатковою модифікацією гетероциклу шляхом введення замісника у п'яте положення 1,2,4-триазольного кільця (Рис. 3.2:  $L^{11}$ ,  $L^{12}$ ,  $L^{21}$ ,  $L^{22}$  та  $L^{23}$ ).

Ліганди були синтезовані за схемами, в основу яких покладена властивість іміноестерів ацилювати гідразиди карбонових кислот із подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією в триазол, а також за властивістю триазолів алкілюватися в  $N^1$  або  $N^2$  положення азолу.



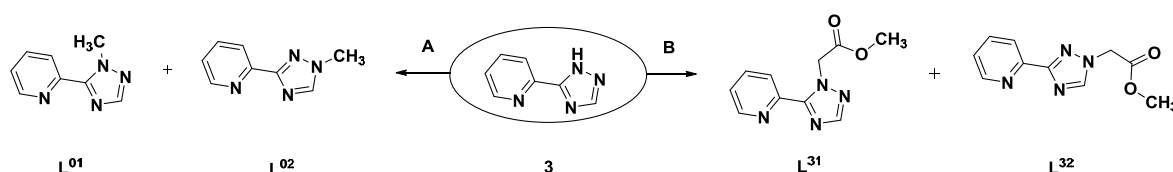
**Рисунок 3.2:** Синтезовані монофункціоналізовані ( $L^{01}$ ,  $L^{02}$ ,  $L^{31}$  та  $L^{32}$ ) та біфункціоналізовані ( $L^{11}$ ,  $L^{12}$ ,  $L^{21}$ ,  $L^{22}$ ,  $L^{23}$ ) ліганди з зазначенням їх маркування

Для синтезу 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину було використано 2-ціанопіридин та формілгідразид (Рис. 3.3). Циклізацію проводили термічним шляхом.



**Рисунок 3.3:** Схема синтезу 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину.  
Умови та реагенти: А – Na,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , к.т., 3 год; В –  $\text{CH}_3\text{OH}$ , к.т., 12 год; С –  $110^\circ\text{C}$ , 2 год.

2-(1*H*-1,2,4-Триазол-3-іл)піридин (**3**) став вихідною речовиною для синтезу чотирьох лігандів. Два ліганди було отримано алкілюванням метилйодидом та ще два – метилхлорацетатом. Таким чином було отримано чотири ліганди з різними замісниками біля атомів Азоту триазольного кільця (Рис. 3.4).



**Рисунок 3.4:** Схема алкілювання 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

**Умови та реагенти:** А – CH<sub>3</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФ, к.т., 12 год; В – хлорометил ацетат, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФ, к.т., 12 год;

В обох випадках в умовах реакції утворювалися по два ізомери – продукти алкілювання триазолу по N<sup>1</sup> або N<sup>2</sup> атому. Співвідношення N<sup>1</sup> та N<sup>2</sup> алкільованих продуктів у випадку метилйодиду становить 1:1, а співвідношення ізомерів, що утворилися при алкілюванні метил хлорацетатом – 1:3, відповідно. Таке співвідношення ізомерів можна пояснити впливом стеричних факторів. У першому випадку до триазольного циклу вводиться метильна група, а у другому випадку – метилацетатний залишок. Більший за розміром замісник у випадку N<sup>1</sup> ізомеру знаходиться близько до піридинового циклу і створює стеричні труднощі та сприяє утворенню більшої кількості N<sup>2</sup> ізомеру. Розділення ізомерів проводили використовуючи колоночну хроматографію.

<sup>1</sup>H ЯМР спектри лігандів **L<sup>01</sup>** та **L<sup>02</sup>** демонструють характеристичні сигнали в проміжку від 7.46 до 8.79 м.ч., що відповідають сигналам піридинового кільця. Найбільша різниця положення сигналів для ізомерів

спостерігалася для триазольного протону та складала  $\Delta\delta$  0.59 м.ч. Основні кореляції знайдені в 2М спектрах зображено на рисунку 3.5. Положення метильної групи для пари ізомерів  $L^{01}$  та  $L^{02}$  встановлювали використовуючи 2М-матриці  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  НМВС.

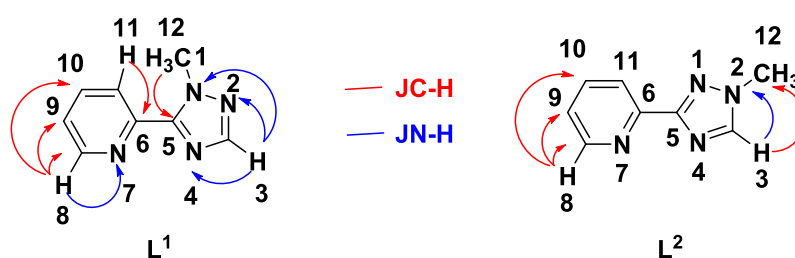


Рисунок 3.5: Основні ЯМР кореляції та нумерація атомів для  $L^1$  та  $L^2$

З отриманих даних для  $L^{01}$  спостерігався кросс-пік протонуметильної групи ( $\text{H}^{12}$ ) та  $\text{C}^5$  ( $4.39 \leftrightarrow 151.5$  м.ч.) показуючи  $\text{N}^1$ -положення метильної групи (Рис. 3.6). Для іншого ізомеру  $L^{02}$  такого піку не спостерігалася, проте кросс-пік при  $4.07 \leftrightarrow 145.8$  м.ч. ( $\text{C}^3$ - $\text{H}^{12}$ ) показував  $\text{N}^2$ -положення метильної групи. Сигнали протонів метильної групи спостерігалися при 4.07 м.ч. для  $L^{01}$  та 4.39 м.ч. для  $L^{02}$ . Всі очікувані сигнали Карбону ( $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^9$ ,  $\text{C}^{10}$  та  $\text{C}^{11}$ ) піридинового кільця та  $\text{C}^3$  триазолу визначали використовуючи  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  HSQC. Четвертинні атоми Карбону  $\text{C}^5$  та  $\text{C}^6$  були визначені за допомогою  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  НМВС. Сигнал  $\text{C}^5$  для  $L^{01}$  було визначено за двома кросс-піками при  $8.23 \leftrightarrow 151.5$  м.ч. ( $\text{H}^{11}$ - $\text{C}^5$ ) та  $8.06 \leftrightarrow 151.5$  м.ч. ( $\text{H}^3$ - $\text{C}^5$ ). Для  $L^{02}$  схожих кореляцій не спостерігалася, проте детальніший аналіз  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  НМВС спектру показав наявність двох кросс-піків при  $8.14 \leftrightarrow 161.8$  м.ч. ( $\text{H}^{11}$ - $\text{C}^5$ ) та  $8.65 \leftrightarrow 161.8$  ( $\text{H}^3$ - $\text{C}^5$ ) м.ч., що допомогло визначити наявність низькоінтенсивного піку при 161.8 м.ч., який частково перекривається з сигналами ДМФ. Положення сигналу атому Карбону  $\text{C}^6$  в

$^{13}\text{C}$  ЯМР був встановлений як негативний сигнал при 148.1 м.ч. для  $\text{L}^{01}$  та 150.5 м.ч. для  $\text{L}^{02}$ .

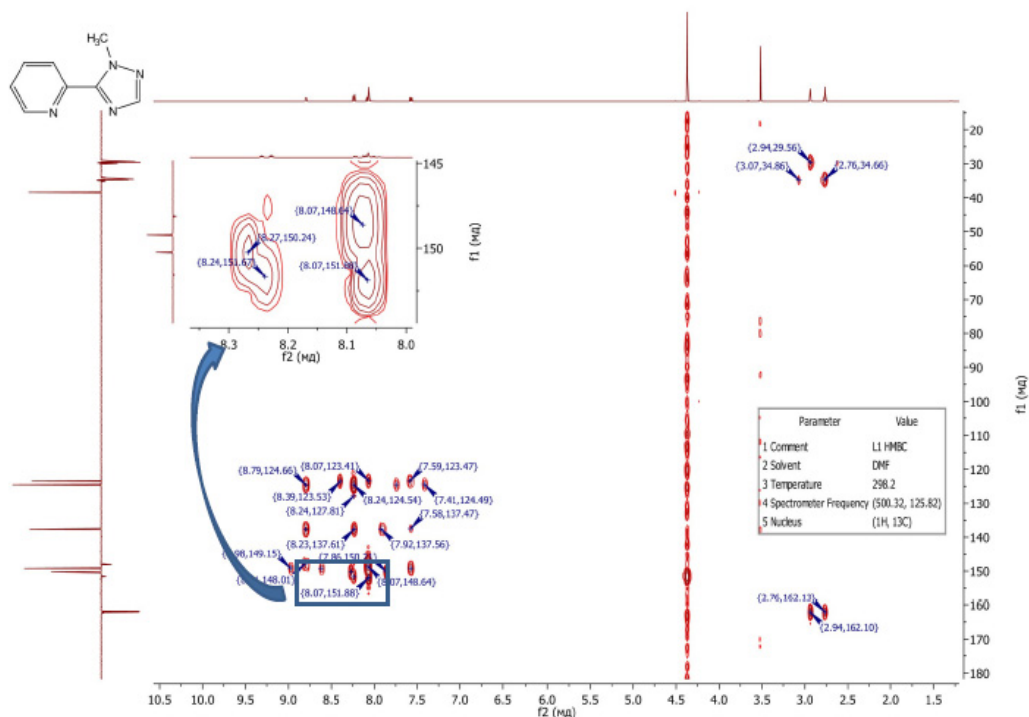


Рисунок 3.6:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC-ЯМР спектр  $\text{L}^{01}$

Досліджуючи  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектри сполук  $\text{L}^{01}$  та  $\text{L}^{02}$  можна зробити висновок, що значення хімічних зсувів ядер Азоту зменшуються в ряду  $\text{N}^7 \approx \text{N}^2 > \text{N}^4 > \text{N}^1$ . Отримані дані корелюють з літературними даними щодо положення піків 1,2,4-триазолів<sup>110</sup> та 2-заміщених піридинів,<sup>111</sup> проте в літературі описано лише три приклади опису  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектрів 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів<sup>112</sup>. Вплив замісників на положення сигналів атомів азоту триазолу досить малий і не може бути використаним як показник для однозначного структурного визначення структури ізомерів.

ІЧ спектри пари сполук  $L^{01}$  і  $L^{02}$  можна описати загальними рисами через їх структурну схожість. Для обох сполук спостерігаються смуги валентних С-Н коливань ароматичних кілець при  $3094\text{ cm}^{-1}$  для  $L^{01}$  та  $3064\text{ cm}^{-1}$  для  $L^{02}$ .  $\nu(\text{N}=\text{N})$  та  $\nu(\text{C}=\text{N})$  спостерігаються в області  $1590 - 1500\text{ cm}^{-1}$ , а смуги  $\nu(\text{C}=\text{C})$  – при  $1420 - 1460\text{ cm}^{-1}$ . Отримані результати корелюють з літературними даними для комплексів з похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину.<sup>113</sup>

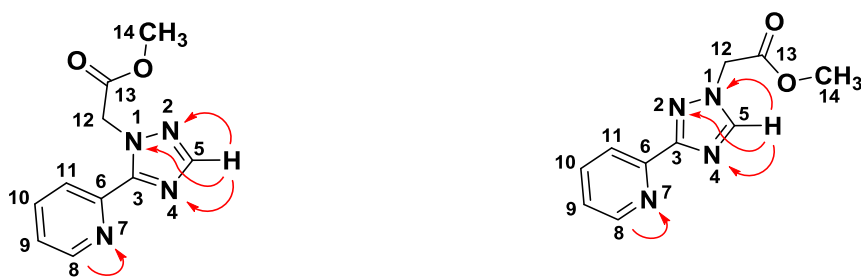
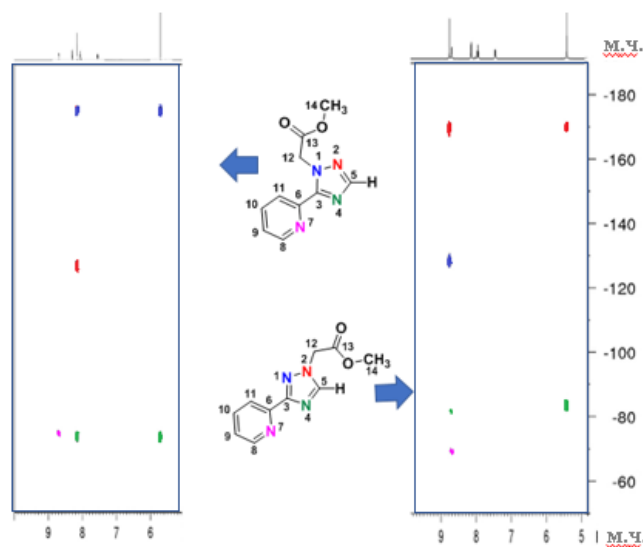


Рисунок 3.7: Кореляції в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС та нумерація атомів для  $L^{31}$  та  $L^{32}$

Для пари лігандів  $L^{31}$  та  $L^{32}$  в ЯМР спектрах також спостерігається очікуваний набір сигналів протонів піридинового кільця в проміжку 7.46 – 8.70 м.ч. Синглет для  $-\text{CH}_3$  естерної групи знаходиться при 3.74 м.ч. для  $L^{31}$  та 3.78 м.ч. для  $L^{32}$ , синглет протонів  $-\text{CH}_2-$  естерної групи знаходиться при 5.71 м.ч. та 5.43 м.ч. відповідно. Найбільша різниця положення сигналів для ізомерів спостерігалася для триазольного протону та складала  $\Delta\delta$  0.61 м.ч. (8.16 м.ч. для  $L^{31}$  та 8.77 м.ч. для  $L^{32}$ ). Спектри  $^{13}\text{C}$  пари лігандів,  $L^{31}$  та  $L^{32}$ , показують очікуваний набір піків: в області ароматики спостерігалася 122.8 – 163.0 м.ч., сигнали  $\text{C}^5$  та  $\text{C}^6$  спостерігалися, як негативні піки при 152.9 м.ч. ( $\text{C}^5 - L^{31}$ ), 150.8 м.ч. ( $\text{C}^5 - L^{32}$ ), 148.5 м.ч. ( $\text{C}^6 - L^{31}$ ) та 151.2 м.ч. ( $\text{C}^6 - L^{32}$ ). В найслабшому полі спостерігалися сигнали Карбонів естерної групи 169.5 м.ч. ( $L^{31}$ ) та 169.3 м.ч. ( $L^{32}$ ). В сильному полі для обох лігандів

спостерігалось два сигнали: позитивний (53.1 м.ч.( $L^{31}$ ) та 51.4 м.ч.( $L^{32}$ )) для метильної групи складноєфірної групи та негативний (54.0 м.ч. ( $L^{31}$ ) та 53.3 м.ч. ( $L^{32}$ )) для метиленової групи. Доказ структури проводили за допомогою інтерпретації спектрів NOE, які для  $L^{31}$  показували взаємодію  $H^{11}$  та  $H^{14}$ , а для  $L^{32}$  – взаємодію  $H^{12}$  та  $H^5$ .



**Рисунок 3.8:** Фрагменти спектру  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМҚС для  $L^{31}$  (праворуч) та  $L^{32}$  (ліворуч) в розчині ДМФ- $d_7$

Положення сигналів атомів Азоту визначали за використанням спектрів  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМҚС (Рис. 3.8). Слід зауважити, що значення сигналів Азоту для  $L^{31}$  та  $L^{32}$  спадає у послідовності  $N^7 \approx N^2(N^1) > N^4 > N^1$ , що корелює з даними отриманими для  $L^{01}$  та  $L^{02}$ .

ІЧ спектри  $L^{31}$  та  $L^{32}$ , крім присутніх смуг валентних коливань піридину та триазолу ( $\nu(\text{C}=\text{N})$  при  $1595 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C}=\text{C})$  при  $1407\text{--}1487 \text{ см}^{-1}$ , що спостерігалися для пари  $L^{01}$  та  $L^{02}$ ), показують ще присутність  $\nu(\text{C}=\text{O})$  при  $1753 \text{ см}^{-1}$  та  $\nu(\text{C}-\text{O})$  при  $1220 \text{ см}^{-1}$ , щовказує на наявність складноєфірної групи у складі досліджуваних сполук (Рис. 3.9).

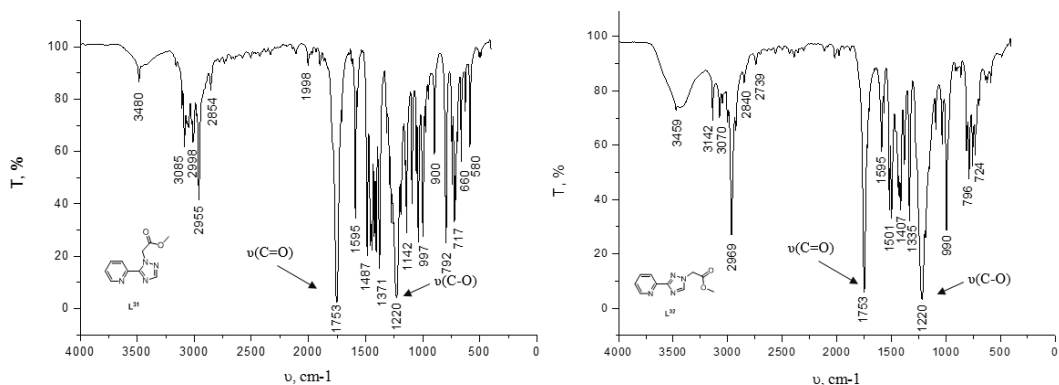


Рисунок 3.9: ІЧ спектри для  $L^{31}$  та  $L^{32}$ ; записані в таблетці КВг.

Синтезовані сполуки є гарнорозчинними в багатьох розчинниках (ДМСО, ДМФ, спирти, ацетонітрил, хлороформ та інші), теоретичні значення  $\log P$  становлять 0.59 для  $L^{31}$  та 1.1 для  $L^{32}$ .

Наступну пару лігандів отримували з етил-3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазолкарбоксилату (**5**), який в свою чергу отримували з гідразидпіколінової кислоти та етил-2-етокси-2-іміноацетату (Рис. 3.10). Циклізацію проводили кип'ятінням в розчині ксилолу.

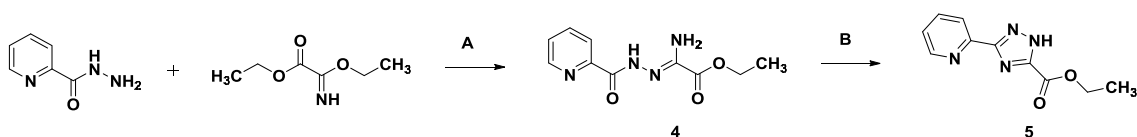
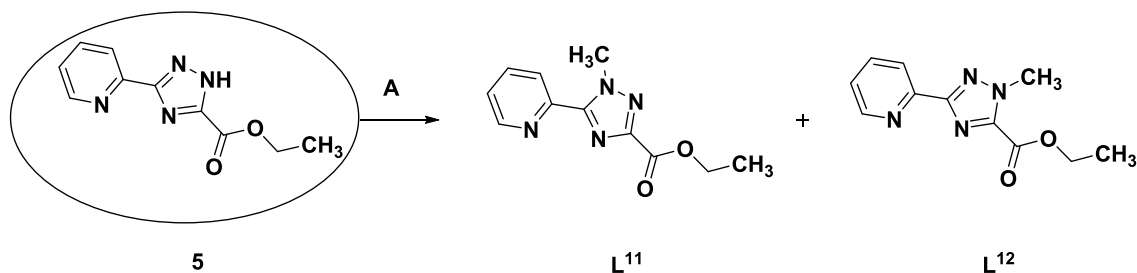


Рисунок 3.10: Схема синтезу етил-3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазолкарбоксилату (**5**).

Умови та реагенти: А –  $NEt_3$ , EtOH, к.т.; В – ксилол, 130°C

Алкілювання етилового естеру 5-(2-піридил)-1,2,4-триазолілоцтової кислоти метилйодидом (Рис. 3.11) дозволило отримати продукти реакції алкілювання по атому Азоту триазольного циклу.

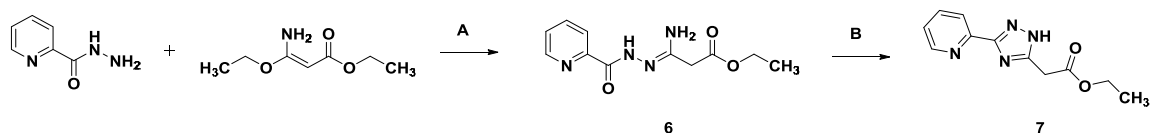


**Рисунок 3.11:** Схема алкілювання етил-3-(піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазолкарбоксилату (**5**).  
**Умови та реагенти:** А – CH<sub>3</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, к.т., 12 год.

Результатом реакції алкілювання є утворення суміші двох ізомерів (Рис. 3.11: **L<sup>11</sup>** та **L<sup>12</sup>**). Співвідношення ізомерів складало 1:1, розділення здійснювали також шляхом колоночної хроматографії.

<sup>1</sup>H ЯМР спектри **L<sup>11</sup>** та **L<sup>12</sup>** покажуть очікуваний набір сигналів піридинового фрагменту в проміжку 7.50 – 8.81 м.ч., при цьому найбільш слабкопольними є сигнали α-протонів піридину (8.81 м.ч. для **L<sup>11</sup>** та 8.73 м.ч. для **L<sup>12</sup>**). Положення сигналів складнофірного залишку мають невелику різницю в положеннях (Δδ 0.03...0.05 м.ч.), що говорить про слабкий вплив метиленової групи. Положення синглету метильної групи триазольного циклу знаходиться при 4.44 м.ч. для **L<sup>11</sup>** і 4.32 м.ч. для **L<sup>12</sup>** та корелює з літературними даними для раніше досліджених сполук.<sup>114</sup> Значення сигналів в <sup>15</sup>N ЯМР спадає в ряду N<sup>7</sup> > N<sup>2</sup> > N<sup>4</sup>. Сполуки **L<sup>11</sup>** та **L<sup>12</sup>** є добре розчинними в багатьох розчинниках: спирти, ацетонітрил, етилацетат, MtBE, ДМФ, ДМСО та інші. Теоретичні значення logP становлять 2.11 для **L<sup>11</sup>** та 2.38 для **L<sup>12</sup>**.

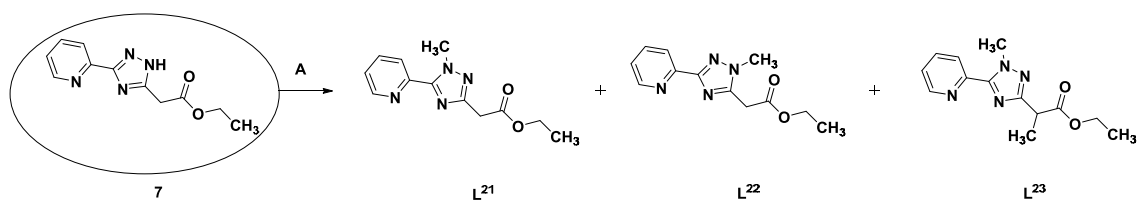
Для синтезу етилового ефіру 5-(2-піридил)-1,2,4-триазолу (**7**) було використано гідрозидпіколінової кислоти та моноімідоефірмалонової кислоти (Рис. 3.12). Внутрішньомолекулярну циклізацію амідразону в триазол проводили кип'ятінням в розчині етанолу.



**Рисунок 3.12:** Схема синтезу етилового ефіру 5-(2-піридил)-1,2,4-триазолу (7)

**Умови та реагенти:** А –  $\text{NEt}_3$ , EtOH, к.т., 12 год; В – EtOH, 78°C, 12 год.

Алкілювання етилового естеру 5-(2-піридил)-1,2,4-триазолілоцтової кислоти проводили з використанням надлишку метилйодиду (Рис. 3.13).



**Рисунок 3.13:** Схема алкілювання етилового ефіру 5-(2-піридил)-1,2,4-триазолу (7)

**Умови та реагенти:** А –  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ , ДМФ, к.т., 12 год.

Продуктами реакції алкілювання стали три сполуки:  $\text{L}^{21}$ ,  $\text{L}^{22}$  та  $\text{L}^{23}$ . Окрім  $\text{N}^1$  та  $\text{N}^2$  алкільованих продуктів утворюється ще і третій продукт алкілювання по метиленовій групі  $\text{N}^2$ -ізомеру. Появу третього продукту внаслідок алкілювання можна пояснити надлишком йодистого метилу при проходженні реакції та наявністю в структурі ліганду метиленової групи, яка здатна алкілюватися. Співвідношення продуктів складає 1:1:0.1.

Ідентифікацію ізомерів проводили сукупним вивченням спектрів  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOE, [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] НМВС, [ $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ] НМВС. В протонних спектрах  $\text{L}^{21}$ ,  $\text{L}^{22}$  та  $\text{L}^{23}$  спостерігаються очікувані набори сигналів в області ароматичних зв'язків (7.43 – 8.77 м.ч.) та аліфатики (1.24 – 4.42 м.ч.). В найслабшому полі знаходяться *орто*-протони піридину, сигнали метильної групи знаходяться при 4.32 м.ч. для  $\text{L}^{21}$ , 4.01 м.ч. для  $\text{L}^{22}$  та 4.03 м.ч. для  $\text{L}^{23}$ , які проявляються у вигляді синглетів з відповідною інтегральною

інтенсивністю. Для  $L^{21}$ , при селективному опроміненні  $H^{11}$ -протону піридинового циклу (8.17 м.ч.) спостерігається підсилення сигналів метильної групи триазольного циклу (4.32 м.ч.), що свідчить про їх близьке просторове розташування. Кореляції, що спостерігалися в спектрах  $[^1H-^{13}C]$  НМВС між  $H^{11}$  та  $H^{12}$  з  $C^5$ -триазолу підтвердили раніше висловлене твердження.  $[^1H-^{15}N]$  НМВС кореляції для  $L^{23}$  дозволили встановити розташування сигналів всіх атомів Азоту в молекулі, а також виявити, що метильна група триазолу та пропіонатна частина є суміжними через кореляції протонів  $H^{12}$  та  $H^{13}$  з  $N^1$ -атомом Азоту при  $4.03 \leftrightarrow -173.6$  м.ч. та  $4.42 \leftrightarrow -173.6$  м.ч. відповідно. Крім того, ці протони демонструють кореляцію з  $C^5$  ( $4.03 \leftrightarrow 156.3$  м.ч. та  $4.42 \leftrightarrow 156.3$  м.ч.) у спектрах  $[^1H-^{13}C]$  НМВС, а також дипольну крос-реакцію про що свідчить NOE, що спостерігається на  $H^{13}$  (4.42 м.ч. після селективного опромінення  $H^{12}$  (4.03 м.ч.) (Рис. 3.14).

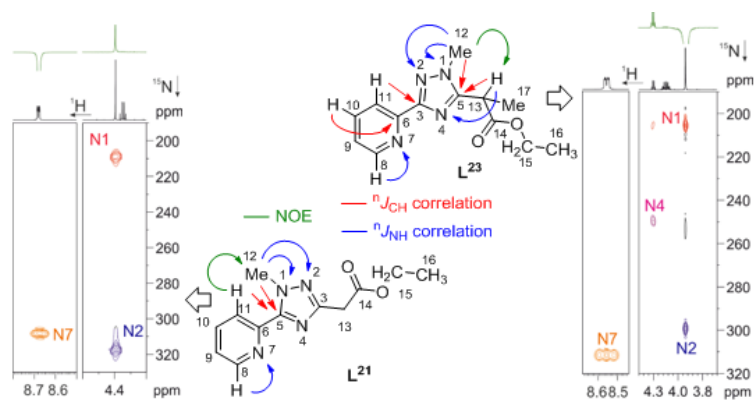
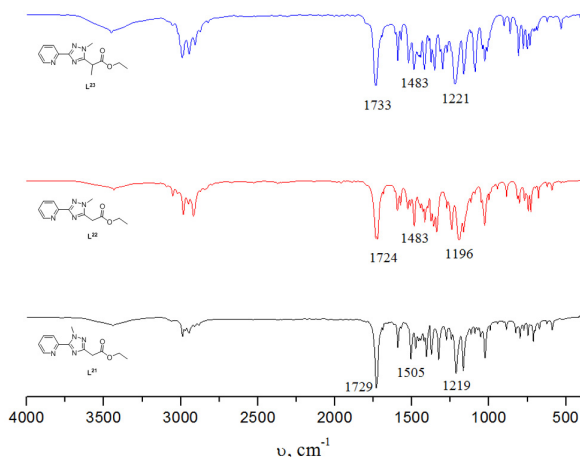


Рисунок 3.14: Основні кореляції, знайдені у  $[^1H-^{13}C]$  НМВС та  $[^1H-^{15}N]$  НМВС для  $L^{21}$  та  $L^{23}$

Для всіх сполук ( $L^{21}$ ,  $L^{22}$  та  $L^{23}$ ) піридиновий азот ( $N^7$ ) показав сильну кореляцію з *ortho*-протоном  $H^8$  в спектрах  $[^1H-^{15}N]$  НМВС.

ІЧ спектри лігандів  $L^{21}$ ,  $L^{22}$  та  $L^{23}$  характеризуються наявністю смуг коливань C-H в області  $2990 - 2880 \text{ cm}^{-1}$ , коливань C=N при  $1505-1483 \text{ cm}^{-1}$ ,

та коливань естерної групи  $1724 - 1733 \text{ cm}^{-1}$  для  $\nu(\text{C}=\text{O})$  та  $1196 - 1221 \text{ cm}^{-1}$  для  $\nu(\text{C}-\text{O})$  (Рис. 3.15).



**Рисунок 3.15:** Порівняння ІЧ спектрів для ряду  $\text{L}^{21}$ ,  $\text{L}^{22}$  та  $\text{L}^{23}$  записаних в таблетці КВr

Слід зауважити, що ІЧ спектри для  $\text{L}^{22}$  та  $\text{L}^{23}$  є майже ідентичними та різняться лише в області  $1200 \text{ cm}^{-1}$ , що свідчить про появу пропіонової групи замість метиленової.

Було отримано дев'ять лігандів на основі 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину функціоналізованих по атомах Азоту та Карбону триазольного кільця. Синтезовані сполуки є бідентатними хелатуючими лігандами та вписуються в задані параметри отримання нових координаційних сполук з ймовірною наявністю цитотоксичності. Моно- та дифункціоналізація триазольного циклу дозволить синтезувати значну кількість координаційних сполук та встановити відповідні фізико-хімічні кореляції.

### 3.3. Координаційні сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) на основі функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

Триазоли являють собою клас *N*-донорних лігандів, які можуть координуватися через будь який атом азольного циклу. Неалкільовані піридин-триазоли здатні утворювати координаційні сполуки різного складу, залежно від природи центрального атома. Цільовими сполуками стали  $\text{MeLCl}_2$ , тому була проведена модифікація лігандних систем шляхами описаними в розділі 3.2.

Координаційні сполуки двовалентної Платини та двовалентного Паладію з лігандами амінного типу в переважній більшості мають координаційне число чотири та плоскочватратне оточення центрального атома. У випадку двовалентних Рутенієвих комплексів найчастіше досліджуються сполуки з геометрією напівсендвічу.

Координаційні сполуки амінного типу Платини широко вивчаються науковцями внаслідок їх можливого використання в медицині, подібно до цисплатину. Слід зазначити, що комплекси складу  $\text{M:L} = 1:1$  відносно довго досягають стану кінетичної рівноваги та в водному розчині можуть ізомеризуватися. Незважаючи на широке використання сполук Платини в терапії певних видів раку, ці сполуки мають низку побічних дій та обмежень в використанні, тому дослідження варіацій сполук такого типу продовжують зберігати актуальність і в наш час<sup>115</sup>.

Комплекси  $\text{Pd(II)}$  можуть використовуватися в якості моделей для дослідження кінетичної стабільності та біологічних властивостей аналогічних комплексів  $\text{Pt(II)}$ . По-перше, комплекси на основі  $\text{Pd(II)}$  зазвичай ізоструктурні з комплексами подібного складу на основі  $\text{Pt(II)}$ . По-друге,  $\text{Pd(II)}$  комплекси досягають кінетичної рівноваги набагато швидше

ніж аналогічні системи на основі Pt(II) ( $\sim 10^4 - 10^5$  швидше). По-третє, системи на основі Pd(II) не зазнають сольволізу у розчині ДМСО. Проте, не зважаючи на токсичність Паладію, в останні роки були синтезовані сполуки, які зараз проходять доклінічні та клінічні дослідження (наприклад, WSTII, TOOKAD та ряд інших, про що більш детально говорилося у розділі 1 (огляд літератури)).<sup>116</sup>

Комплекси двовалентного Рутенію(II) позиціонуються як шлях до зменшення токсичності Платинових препаратів. Слід зауважити, що сполуки Рутенію можуть мати різноманітний склад (включаючи M:L = 1:1), а також Рутеній може приймати принаймні два ступені окислення, які є стабільними у фізіологічних умовах. Деякі класи сполук Рутенію вже мають досліджені протипухлинні та/або антиметастатичні властивості як *in vitro*, так і *in vivo*, які іноді супроводжувалися низькою системною токсичністю (Розділ 1). Ці сполуки також продемонстрували механізми цитотоксичної дії, які відрізнялися від механізмів дії препаратів на основі платини.<sup>117</sup>

### **3.3.1. Координаційні сполуки Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) на основі L<sup>01</sup> та L<sup>02</sup>**

Комплекси Платини, Паладію та Рутенію на основі 2-(1-Метил-1,2,4-триазол-5-іл)піридину (L<sup>01</sup>) та 2-(1-Метил-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (L<sup>02</sup>) в роботі є найпростішими прикладами N-функціоналізації триазольного циклу. Саме їх вибрали як «еталонні сполуки» для проведення модифікації і відслідковування властивостей, так як незаміщені NH-піридин-триазоли були описані та досліджені раніше.<sup>118</sup> Слід зауважити, що сполуки на основі NH-піридин-триазолів показали активність *in vitro* на лініях клітин

CCRF-СЕМ (клітини гострої Т-лейкемії людини) та HeLa (ракові клітини шийки матки),<sup>123a</sup> тому модифікації ліганду та дослідження активності відповідних координаційних сполук стало цікавою задачею. Отримані комплекси очікувано є поганорозчинними в воді, проте цей фактор й задає подальший напрямок модифікації триазольного циклу.

### 3.3.1.1. Координаційні сполуки Платини (II) з $L^{01}$ та $L^{02}$

Два нових комплекси з загальною формулою  $PtL^{01,02}Cl_2$  на основі двох ізомерних 1,2,4-триазольмісних лігандів було отримано та досліджено. Синтез координаційних сполук проводили шляхом нагрівання  $L^{01,02}$  з еквівалентною кількістю  $PtCl_2 \cdot 2DMCO$  в розчині ДМФ (Рис. 3.16). Отримані координаційні сполуки – це кристали жовтого кольору з температурами плавлення 245 °С для  $PtL^{01}Cl_2$  та 246 °С для  $PtL^{02}Cl_2$ .

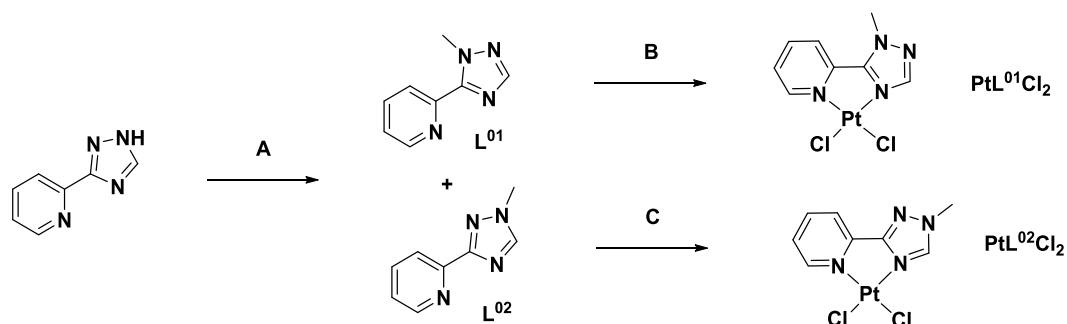


Рисунок 3.16: Схема синтезу  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$ .

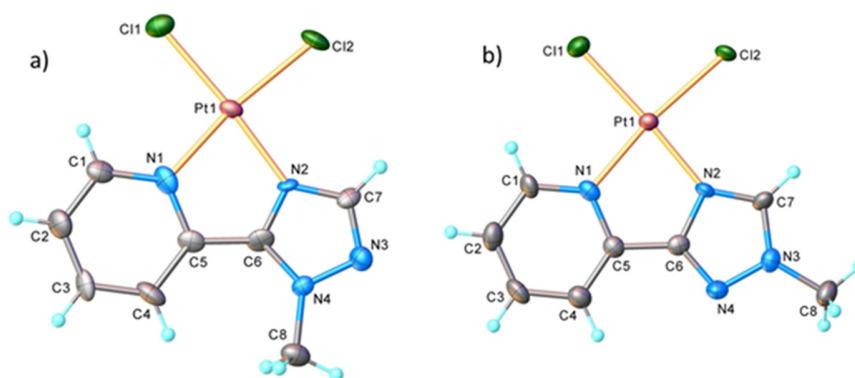
Умови та реагенти: А –  $CH_3I$ ,  $K_2CO_3$ , ДМФ, к.т., 12 г; В та С:  $PtCl_2 \cdot 2DMCO$ , ДМФ, к.т., 12 г.

Сполуки є важкорозчинними в спиртах, воді та ацетонітрилі та добре розчинними в ДМФ та ТГФ.

Монокристали, що придатні для рентгеноструктурного аналізу було отримано безпосередньо з реакційної суміші. Їх молекулярні структури

зображено на Рисунку 3.17, а вибрані довжини зв'язків та кути наведено в таблицях 3.1 та 3.2.

В обох випадках атоми Платини координовані двома атомами Хлору та двома атомами Нітрогену ліганда. Центральний атом знаходиться в плоско-квадратній  $PtN_2Cl_2$ -координаційній геометрії. Зміщення іона платини(II) з площини  $N_2Cl_2$  становить 0.027(4) для  $PtL^{01}Cl_2$  та 0.003(2) Å для  $PtL^{02}Cl_2$ . Структури  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$  комплексів, так само як і довжини зв'язків та кути є співставними з даними ізоструктурних комплексів 2-(2'-піридил)бензмідазолу<sup>119</sup> та 1-октил-3,5-біс(2-піридил)піразолу<sup>124</sup>.  $L^{01}$  та  $L^{02}$  координовані, як нейтральні бідентатні ліганди формуючи п'ятичленний металоцикл.



**Рисунок 3.17:** Молекулярні структури з маркуванням атомів для  $PtL^{01}Cl_2$  (a) та  $PtL^{02}Cl_2$  (b).  
Вибрані довжини зв'язків (Å) та значення кутів (°) зазначено в таблицях 1 та 2

**Таблиця 3.1.** Вибрані довжини зв'язків (Å) в структурах комплексів  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$

Довжина зв'язку	$PtL^{01}Cl_2$	$PtL^{02}Cl_2$ :
Pt1-Cl1	2.304(5)	2.3046(18)
Pt1-Cl2	2.285(4)	2.3163(16)
Pt1-N1	2.030(7)	2.040(6)
Pt1-N2	1.998(13)	1.985(5)

Таблиця 3.2. Вибрані значення кутів ( $^{\circ}$ ) в структурах комплексів  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$

Валентний кут	$PtL^{01}Cl_2$	$PtL^{02}Cl_2$
$\Theta_{Cl1-Pt1-Cl2}$	91.17(17)	91.45(6)
$\Theta_{N1-Pt1-Cl1}$	97.0(3)	96.33(17)
$\Theta_{N1-Pt1-Cl2}$	171.5(3)	172.11(17)
$\Theta_{N2-Pt1-Cl1}$	175.8(4)	176.16(16)
$\Theta_{N2-Pt1-Cl2}$	92.9(4)	92.00(16)
$\Theta_{N2-Pt1-N1}$	78.9(5)	80.3(2)

Для обох комплексів, координовані ліганди є планарними з піридин-піразольним двогранним кутом  $1.7(5)$  та  $2.8(3)^{\circ}$ , відповідно.

Таблиця 3.3. Параметри водневих зв'язків для  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$ .

D-H...A	Відстань, Å			Кут, $^{\circ}$ D-H...A	Код симетрії
	D-H	H...A	D...A		
<b><math>PtL^{01}Cl_2</math></b>					
C8-H...Cl2	0.96	2.94	3.75(2)	143.4	1 - x, 1 - y, 1 - z
C8-H...Cl2	0.96	2.61	3.37(2)	136.7	x - 0.5, 1.5 - y, z - 0.5
C2-H...Cl1	0.93	2.87	3.37(2)	136.7	2 - x, 2 - y, 1 - z
<b><math>PtL^{02}Cl_2</math></b>					
C2-H...Cl1	0.95	2.85	3.744(7)	156.3	2 - x, 2 - y, 1 - z
C7-H...Cl1	0.95	2.94	3.396(7)	110.7	1.5 - x, y - 0.5, 0.5 - z
C8-H...Cl2	0.98	2.96	3.508(7)	116.3	0.5 - x, y - 0.5, 0.5 - z

Мотиви кристалічної упаковки для  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$  також схожі. Нейтральні молекули взаємодіють між собою через C-H...Cl водневі зв'язки утворюючи щільну та складну тривімірну супрамолекулярну структуру (Додатки: Рис. Д156).

Інфрачервоні спектри синтезованих координаційних сполук характеризуються появою нових смуг валентних коливань Pt-N в області 427-435  $\text{cm}^{-1}$ , що свідчить про координацію сполук атомами Платини. В порівнянні з вільними лігандами, в спектрах комплексів смуги зазнають зміщення на 13-50  $\text{cm}^{-1}$  в область менших значень (Додатки: Рис. Д130 та Д131).

Рентгенографічні дослідження підтвердили координацію йону металу через  $\text{N}^4$  та  $\text{N}^7$  атоми, що також корелює з даними  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії. Для обох комплексів сигнали всіх протонів зазнають значного слабкопольного зсуву в порівнянні з вільними лігандами. Максимального зсуву при координації зазнають сигнали *орто*-піридинового ( $\text{H}^8$ ) ( $\Delta\delta$  +0.84 м.ч. для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\Delta\delta$  +0.81 м.ч. для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ ) та триазольного ( $\text{H}^3$ ) ( $\Delta\delta$  +0.54 м.ч. для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\Delta\delta$  +0.78 м.ч. для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ ) протонів.

Віднесення сигналів у  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах для  $\text{PtL}^{01,02}\text{Cl}_2$  виконували за підходами, які використовувалися при аналізі спектрів вихідних лігандів. Слід зазначити, що всі протони ліганду тою чи іншою мірою зазнають зсуву. Сигнали Карбону, що розташовані у безпосередній близькості до координаційного центру, зазнають зсуву в сильне поле, це пояснюється перерозподілом електронної густини в ліганді після комплексоутворення та є типовим для  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів протонованих азогетероциклів чи відповідних координаційних сполук з ними.<sup>120</sup>

Спектри  $^{195}\text{Pt}$  в ДМФ- $d_7$  для отриманих сполук показують по одному сигналу при -669.70 м.ч. ( $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$ ) та -636.07 м.ч. ( $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ ), що корелює з літературними даними для сполук схожої структури.<sup>121</sup>

Наявність йонів  $[\text{PtLCl}_2 + \text{H}]^+$  при  $m/z$  426.9826 для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та 426.9828 для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  підтверджує існування  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в розчині

ДМФ (Рис. 3.18). Для обох комплексів було ідентифіковано ряд патернів з  $m/z$  ~400–550, що відповідають присутності моно-платиनावмісних частинок ( $[\text{PtLCl} + \text{CO}]^+$ ,  $[\text{PtLCl}_2 + \text{H}]^+$ ,  $[\text{PtLCl}_2 + \text{NH}_4]^+$  та  $[\text{PtLCl}_2 + \text{DMF} + \text{H}]^+$ ), а також з  $m/z$  більше 800, що відповідає присутності димерних платинових йонів ( $[\text{Pt}_2\text{L}_2\text{Cl}_3]^+$  та  $[\text{Pt}_2\text{L}_2\text{Cl}_4 + \text{NH}_4]^+$ ).

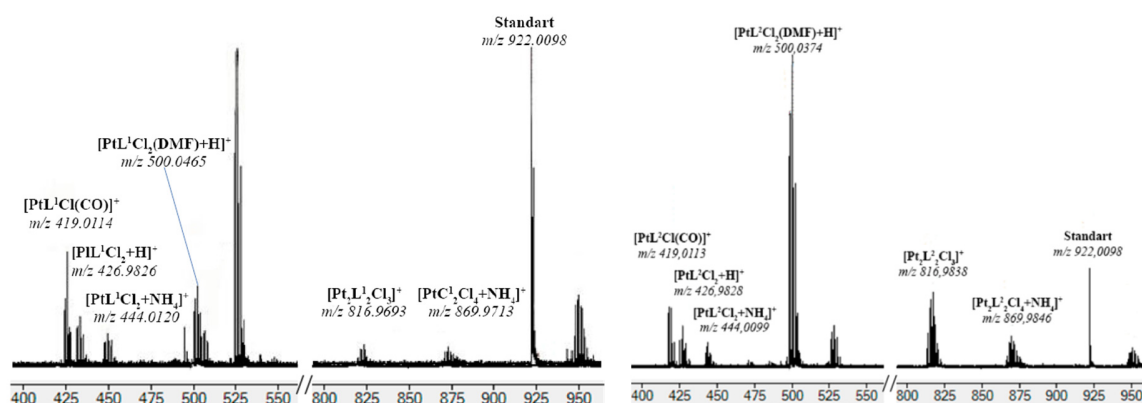
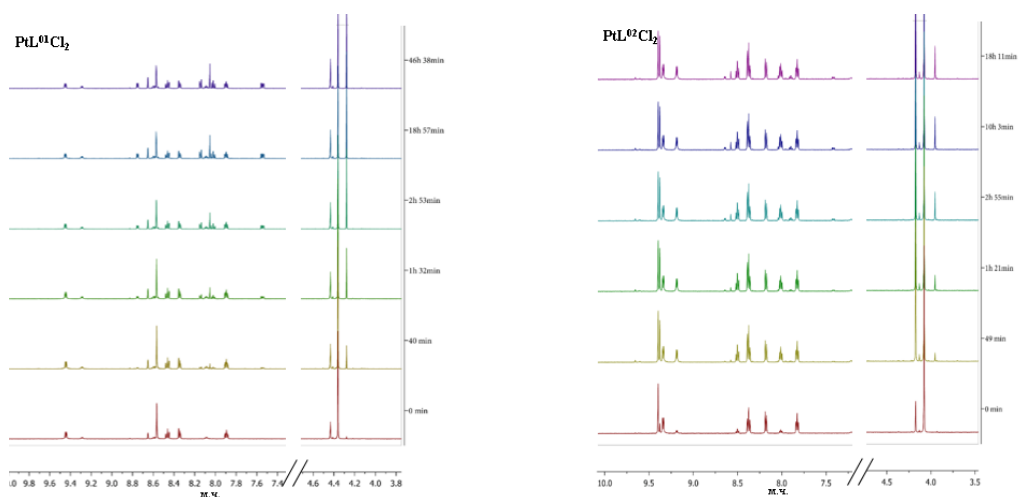


Рисунок 3.18: HRMS спектр для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  (ліворуч) та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  (праворуч)

Присутність таких біядерних частинок є типовим для платинових комплексів зі стекінг-взаємодіями.<sup>122</sup> Слід зауважити, що хроматограми та мас-спектри лишаються незмінними протягом 24 годин, що підтверджує стабільність сполук протягом цього часу в розчині диметилформаміду.

Поведінку  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в розчині ДМСО досліджували за допомогою ЯМР спектроскопії та HRMS.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри розчинів сполук в ДМСО- $d_6$  показали присутність кількох сетів сигналів, що говорить про проходження процесу сольволізу (Рис. 3.19 для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ ). Сигнали протонів піридинового та триазольного кільця з'являються в вигляді мультикомпонентного сету в проміжку 7.5 – 9.5 м.ч. Схожа ситуація і з сигналами метильних груп, які з'являються в межах 3.9 – 4.5 м.ч.

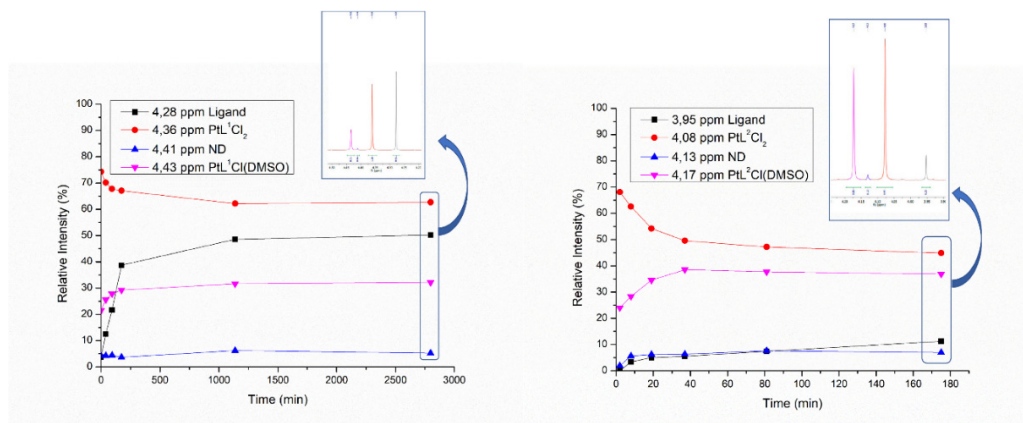


**Рисунок 3.19:**  $^1\text{H}$  ЯМР спектри для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  (ліворуч) та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  (праворуч) в  $\text{DMSO-}d_6$  розчині після різних періодів інкубації.

Сигнали протонів метиленової групи було вибрано для моніторингу процесу сольволізу в часі. Для обох ЯМР спектрів розчинів комплексів в  $\text{DMSO-}d_6$   $\text{CH}_3$  група  $\text{PtLCl}_2$  дає по чотири сигнали (4.28, 4.36, 4.41, 4.43 м.ч. для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та 3.95, 4.08, 4.13, 4.17 м.ч. для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ ). Отже, з метою кількісного моніторингу процесу сольволізу, інтегральна інтенсивність всіх частинок сигналів метильної групи була оцінена у відсотковому відношенні та на основі отриманих даних було побудовано графіки співвідношення зміни інтенсивності піку в часі (Рис. 3.20).

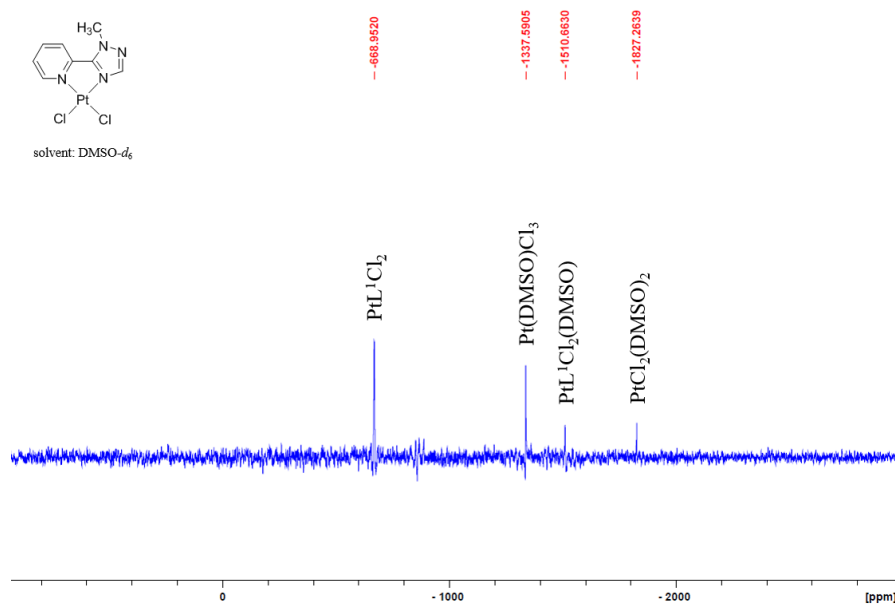
Отримані результати показують, що інтегральні інтенсивності сигналів усіх чотирьох частинок змінюються в часі та встановлюється рівновага через 20 та 4 години після початку експерименту для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  відповідно. Для обох сполук концентрація лише одного компонента спадає з часом (сигнал при 4.08 м.ч. для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  та 4.36 м.ч. для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$ ), що відповідає сигналу вихідного комплексу, який зазнає процесу сольволізу. HRMS також показав наявність частинки  $\text{PtLCl}_2$  в суміші. Сигнали вільних лігандів (3.95 м.ч. для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  та 4.28 м.ч. для

$\text{PtL}^{\text{O1}}\text{Cl}_2$ ) було встановлено способом співставлення ЯМР спектрів вільних лігандів з отриманими спектрами суміші.



**Рисунок 3.20:** Дослідження сольволізу в часі за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії для  $\text{PtL}^{\text{O1}}\text{Cl}_2$  (ліворуч) та  $\text{PtL}^{\text{O2}}\text{Cl}_2$  (праворуч) в розчині  $\text{DMSO-}d_6$ .

Склад сполуки, що відповідає третьому по інтенсивності піку (4.17 м.ч. для  $\text{PtL}^{\text{O2}}\text{Cl}_2$  та 4.43 м.ч. для  $\text{PtL}^{\text{O1}}\text{Cl}_2$ ), було встановлено за присутності  $[\text{PtLCl} + \text{DMSO}]^+$  частки в HRMS та віднесено до  $[\text{PtLCl}(\text{DMSO})]^+$  йону.



**Рисунок 3.21:**  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР спектр для  $\text{PtL}^{\text{O1}}\text{Cl}_2$  в розчині  $\text{DMSO-}d_6$

$^{195}\text{Pt}$  ЯМР спектри розчинів  $\text{PtL}^{01,02}\text{Cl}_2$  в диметилсульфоксиді також показує присутність чотирьох піків.  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР спектри містять сигнали продуктів, що утворюються при взаємодії досліджуваних речовин з розчинником, тобто  $[\text{PtCl}_3(\text{DMSO})]^-$  при -1337 м.ч. та  $[\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2]$  при -1827 м.ч.<sup>123</sup> (Рис. 3.21). Піки  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР спектрах розчинів комплексів в  $\text{DMSO-}d_6$  з'являються при -668 м.ч. та -635 м.ч., що добре корелює з  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР спектрами в  $\text{DMF-}d_7$ . Інші наявні сигнали при -1510 м.ч. та -1503 м.ч. відносяться до продуктів часткового сольволізу  $[\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2(\text{DMSO})]$  та  $[\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2(\text{DMSO})]$  відповідно.<sup>124</sup>

Стан рівноваги розчину  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  характеризується в чотири рази більшою кількістю вільного ліганду порівняно з  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ . Вищу стабільність  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  можна пояснити стеричними факторами, а саме відсутністю ефектів відштовхування між піридиновим кільцем та метильною групою.

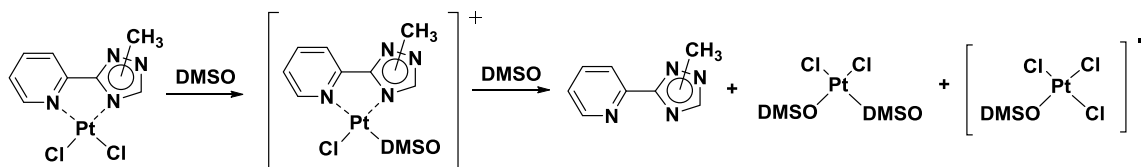


Рисунок 3.22: Запропонована схема сольволізу для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$

Досягнення стану рівноваги відбувається швидше для  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ . Оскільки основним продуктом сольволізу є  $[\text{PtLCl}(\text{DMSO})]^+$ , що виникає внаслідок елімінування Хлоридного йону, то різницю в часі досягнення стану рівноваги можна пояснити сильнішим транс-ефектом  $\text{L}^{02}$  в порівнянні з ізомерним  $\text{L}^{01}$ , що і призводить до швидшого заміщення лігандів в  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ . Таким чином, підсумовуючи отримані факти, можна запропонувати

загальну схему сольволізу  $\text{PtLCl}_2$ , що веде до утворення чотирьох продуктів (Рис. 3.22).

### 3.3.1.2. Координаційні сполуки Паладію (II) на $\text{L}^{01}$ та $\text{L}^{02}$

На основі 2-(1-Метил-1,2,4-триазол-5-іл)піридину ( $\text{L}^{01}$ ) та 2-(1-Метил-1,2,4-триазол-3-іл)піридину ( $\text{L}^{02}$ ) було отримано дві координаційні сполуки складу  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$ . Синтез проводили заміщенням молекул ацетонітрилу в координаційній сфері  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  на відповідні ліганди (Рис. 3.23). Отримували комплекси оранжевого кольору з температурами плавлення  $237^\circ\text{C}$  для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $234^\circ\text{C}$  для  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$ . Синтезовані сполуки важкорозчинні в воді, спиртах, ТГФ, ДМФ та ацетонітрилі, добре розчиняються в ДМСО.

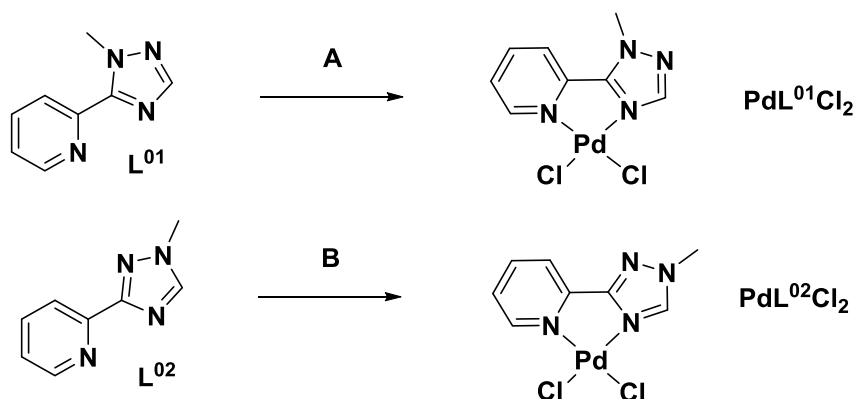


Рисунок 3.23: Схеми синтезу  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$   
Умови та реагенти: А, В –  $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , к.т., 12 год

Так як координаційні сполуки є важкорозчинними в ДМФ та ТГФ, ЯМР спектри записували виключно в розчині  $\text{DMSO-}d_6$ . В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах, для обох сполук, спостерігаються схожі набори піків: чотири сигнали піридинового циклу в області 7.89 – 9.12 м.ч., протони

триазольного циклу (8.38 м.ч. для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та 9.23 м.ч. для  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$ ) та сигнали метильної групи триазольного циклу (4.32 м.ч. для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та 4.24 м.ч. для  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$ ). При координації сигнали всіх протонів ліганду в тій чи іншій мірі зазнають слабкопольного зсуву. Координація лігандів відбувається через атоми Азоту піридинового циклу та  $\text{N}^4$ -триазолу про що свідчить суттєве зміщення сигналів *орто*-протону піридинового циклу та триазольного С-Н. В порівнянні з некоординованими лігандами положення сигналів протонів метильних груп в комплексах змінилося по-різному: відбувається слабкопольний зсув на  $\Delta\delta$  0.07 м.ч. для  $\text{L}^{01}\text{-PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та сильнопольний зсув на  $\Delta\delta$  0.77 м.ч. для  $\text{L}^{02}\text{-PdL}^{02}\text{Cl}_2$ .



Рисунок 3.24: Кореляції знайдені в  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC спектрах та нумерація атомів для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$ .

Сигнали карбонів у  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах проявляються у області 123.5 – 153.1 м.ч. Положення резонансів карбонів метильної групи точно встановити не вдалося, так як вони перекриваються з сигналами розчинника ( $\text{DMSO-}d_6$ ).

За допомогою  $[^1\text{H-}^{15}\text{N}]$  HMBC спектрів вдалося провести віднесення сигналів атомів Азоту у комплексних сполуках. Для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  спостерігаються два кросс-піки при  $4.32 \leftrightarrow -174.4$  м.ч. та  $4.32 \leftrightarrow -72.1$  м.ч., що вказує на кореляції між метильними протонами ( $\text{H}^{12}$ ) та  $\text{N}^1/\text{N}^2$ -атомами. Також вдалося ідентифікувати кросс-пік при  $8.38 \leftrightarrow -199.4$  м.ч. між

триазольним протоном та атомом Азоту триазолу, що бере участь в координації (Рис. 3.24). Для  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$  також спостерігалася пара кореляцій між  $\text{N}^1/\text{N}^2$ -атомами та  $\text{H}^{12}$  ( $4.24 \leftrightarrow -165.8$  м.ч.,  $4.24 \leftrightarrow -52.5$  м.ч.), було також ідентифіковано кросс-пік  $\text{H}^3\text{-N}^1$  ( $9.23 \leftrightarrow -165.8$  м.ч.) (Рис. 3.24). Слід зауважити, що, на відміну від  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ , появи нових сигналів в спектрах розчинів  $\text{DMCO-}d_6$  для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$  не спостерігалось, що говорить про відсутність процесів сольволізу та руйнації сполук.

ІЧ спектри  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$  є очікувано схожими до відповідних спектрів  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  та показують характеристичну вузьку інтенсивну смугу  $\nu(\text{C-H})$  в області  $3050\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ . У спектрах присутні також смуги валентних та деформаційних коливань в'язків  $\text{CH}$  піридинового фрагменту в області  $1600\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$  та смуги коливань зв'язку  $\text{C-N}$  в області  $1230\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$ . Поява валентних коливань новоутворених зв'язків метал-ліганд спостерігається в області  $450\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ .

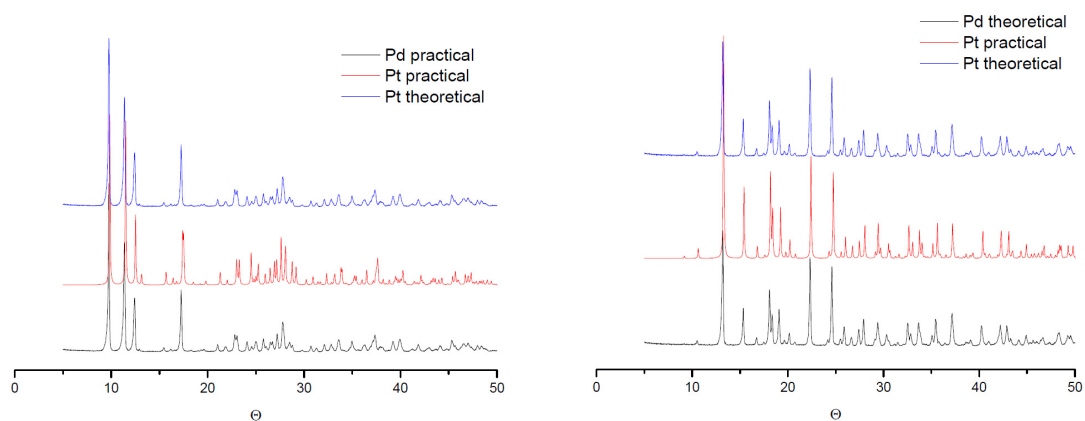


Рисунок 3.25: Порівняння порошкових дифрактограм для  $(\text{Pd/Pt})\text{L}^{01}\text{Cl}_2$  та  $(\text{Pd/Pt})\text{L}^{02}\text{Cl}_2$

$\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$  мають плоскочватратну геометрію, координуються з лігандами через атоми Азотів піридину та триазольного циклу. Ці сполуки є стійкими в  $\text{DMCO}$ , що доведено за допомогою ЯМР

досліджень. За своєю хімічною природою атоми Паладію та Платини мають дещо схожі властивості, отже такі сполуки можна використовувати, як моделі для передбачення активності схожих комплексів Платини, тому ізоструктурність цих комплексів перевіряли методом порошкової дифракції (Рис. 3.25). З отриманих результатів помітно, що залежності інтенсивності дифрагованого випромінювання від кута відбиття є схожими для  $\text{PdL}^{01}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  і, відповідно, для  $\text{PdL}^{02}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ , що може свідчити про їх схожу структуру.

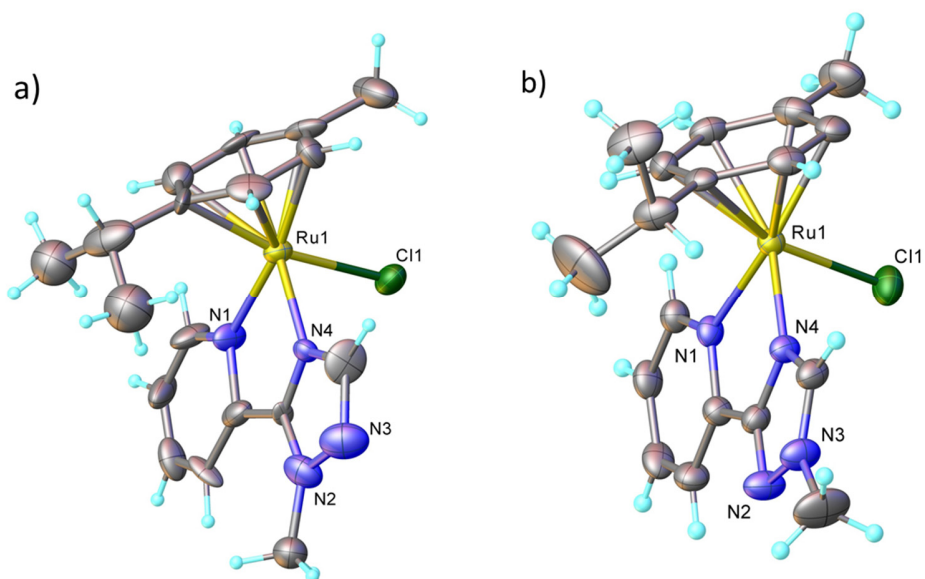
### 3.3.1.3. Координаційні сполуки Рутенію (II) на основі $\text{L}^{01}$ та $\text{L}^{02}$

Комплекси  $\text{RuL}^{01}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  та  $\text{RuL}^{02}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  синтезували з  $[(\eta^6\text{-}\textit{p}\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$  та відповідних лігандів використовуючи стандартну процедуру (Рис. 3.26).<sup>125</sup> Комплекси отримували у вигляді твердих речовин жовтого кольору розчинних в спиртах, ацетонітрилі, ДМФ та ДМСО та нерозчинних в гексані та ефірі.

Результати рентгеноструктурного аналізу ізоструктурних комплексів наведені на рисунку 3.27. Обидві речовини кристалізуються в нецентросиметричній просторовій групі  $Pna2_1$  з одним комплексним катіоном і одним хлоридним протианіоном в асиметричній частині елементарної комірки.  $\text{RuL}^{02}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  кристалізується без співкристалізації молекул розчинника, а  $\text{RuL}^{01}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  кристалізується з 1,75 молекулою води на металоорганічну одиницю. Обидва комплекси мають очікувану напівсендвіч-псевдооктаедричну «three-legged piano-stool» геометрію ( $\eta^6\text{-}\textit{p}\text{-цимену}$  виступає в якості центральної поверхні та піридил-триазол та Хлоридний іон, як три ніжки).

**Рисунок 3.26:** Схема синтезу координаційних сполук  $\text{RuL}^{01}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  та  $\text{RuL}^{02}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$

Умови та реагенти: А, В -  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymene})]_2$ , MeOH, к.т., 4 год



**Рисунок 3.27:** Зображення X-гау молекулярної структури для  $\text{RuL}^{01}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  та  $\text{RuL}^{02}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2$  зазначеним маркуванням.

Довжини зв'язків Ru-N (таблиця 3.4) є співставними з літературними даними для схожих комплексів Рутенію з піридил-тразольними лігандами.<sup>126</sup> Відстань між Рутенієм та центром η<sup>6</sup>-*p*-цимену – 1.6762(5) Å для **RuL<sup>01</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>** та 1,6678(5) Å **RuL<sup>02</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>**, що також узгоджується з попередніми результатами для раніше зареєстрованих комплексів із спорідненими лігандами.<sup>127</sup>

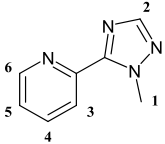
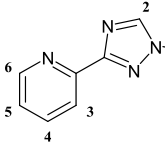
**Таблиця 3.4:** Вибрані значення довжин зв'язків (Å) та кутів (°) для **RuL<sup>01</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>** та **RuL<sup>02</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>**

нумерація	<b>RuL<sup>01</sup>(<i>p</i>-cymene)Cl<sub>2</sub></b>	<b>RuL<sup>02</sup>(<i>p</i>-cymene)Cl<sub>2</sub></b>
Ru-N1	2.086(12)	2.128(4)
Ru-N2	2.101(10)	2.074(5)
Ru-C11	2.4003(17)	2.3986(15)
N2-Ru1-C11	84.1(4)	82.11(12)
N1-Ru1-C11	85.7(4)	82.11(12)
N1-Ru1-N2	75.74(19)	76.40(16)

Кристалічна упаковка характеризується розширеною системою міжмолекулярних водневих зв'язків включаючи O-H···Cl, O-H···O, O-H···N та C-H···Cl. Це визначає наявність щільної та складної тривимірної супрамолекулярної архітектури, де утворені порожнини заповнені протианіонами хлориду та сольватними молекулами води.

<sup>1</sup>H ЯМР спектри комплексів характеризуються наявністю гострих сигналів, що свідчить про відсутність динамічних процесів в розчині. Координація лігандів Рутенієм (II) призводить до зсуву майже всіх сигналів в <sup>1</sup>H ЯМР спектрі. Віднесення протонних сигналів в <sup>1</sup>H ЯМР спектрі виконували використовуючи дані [<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H] COSY експерименту.

**Таблиця 3.5:** Хімічні зсуви протонів для  $L^{01}$ ,  $L^{02}$ ,  $RuL^{01}(p\text{-cymene})Cl_2$ ,  $RuL^{02}(p\text{-cymene})Cl_2$  для спектрів в ДМСО- $d_6$  (м.ч.)

Нумерація протонів	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>	H <sup>6</sup>
	4.26	8.03	8.12	7.99	7.51	8.72
<b>RuL<sup>01</sup>(<i>p</i>-cymene)Cl<sub>2</sub></b>	4.38	9.30	8.40	8.33	7.84	9.68
$\Delta\delta$	0.12	1.27	0.27	0.34	0.33	0.96
	3.94	8.57	8.02	7.88	7.40	8.63
<b>RuL<sup>02</sup>(<i>p</i>-cymene)Cl<sub>2</sub></b>	4.12	10.12	8.13	8.22	7.75	9.51
$\Delta\delta$	0.18	1.55	0.11	0.34	0.25	0.88

Очікувано, що найбільші слабкопольні зсуви спостерігаються для триазольного (H<sup>2</sup>) та *орто*-піридинового (H<sup>6</sup>) протонів. (Табл. 3.5). Варто зазначити, що  $L^{01}$  може утворювати металохелати лише за допомогою піридинового атому N та триазольного N<sup>4</sup>, в той час  $L^{02}$  може координуватися ще за допомогою триазольного N<sup>2</sup>. Проте присутність значного слабкопольного зсуву H<sup>2</sup> підтверджує координацію ліганду через триазольний N<sup>4</sup> для  $RuL^{01}(p\text{-cymene})Cl_2$  та  $RuL^{02}(p\text{-cymene})Cl_2$ . Цей висновок також був підтверджений [<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H] NOESY спектрами, у яких була зафіксована відсутність кросс-піку між протонами *p*-цимену та метильної групи триазольного циклу  $L^{02}$  (Рис. 3.29).

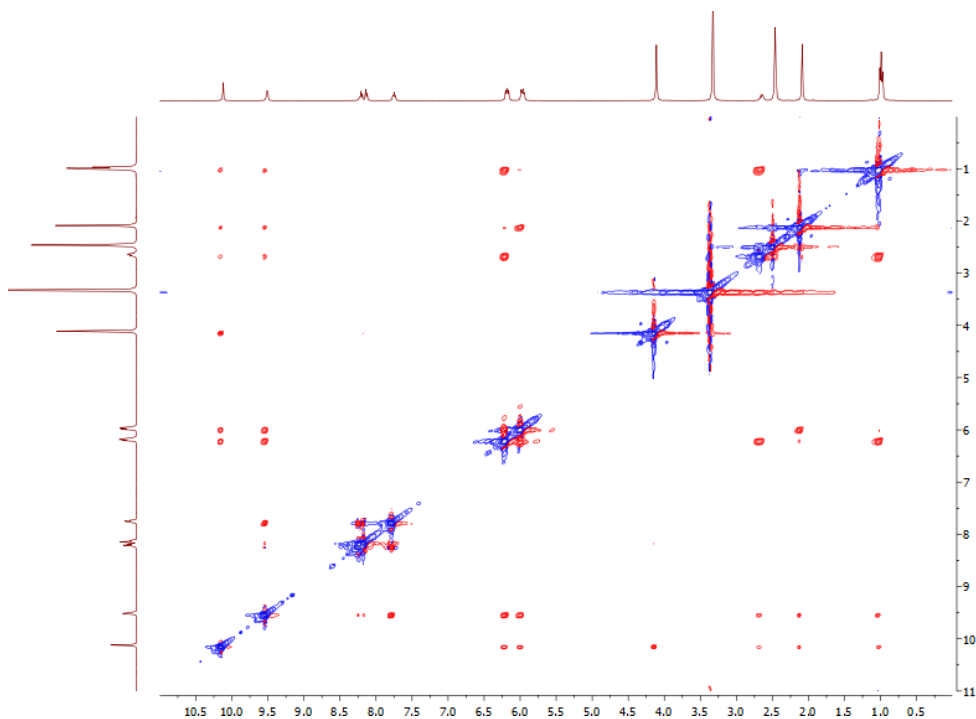


Рисунок 3.29.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр для  $\text{RuL}^{02}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2$  в розчині ДМСО- $d_6$

### 3.3.2. Координаційні сполуки Платини (II) та Паладію (II) на основі $\text{L}^{31}$ та $\text{L}^{32}$

Метил-2-(5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)ацетат ( $\text{L}^{31}$ ) та Метил 2-(3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)ацетат ( $\text{L}^{32}$ ) в наведеній схемі класифікації лігандів є представниками *N*-функціоналізації 1,2,4-триазольного циклу. Так як кожна функціональна група має притаманний їй електронний ефект, ефект розчинності та стеричний ефект, то їх необхідно враховувати при оцінці загальних фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей у складі будь-якої молекули. В нашому випадку введення складноєфірної групи до  $\text{N}^1/\text{N}^2$ -атомів триазолу має підвищити розчинність сполук, так як естери можуть брати участь в утворенні водневих зв'язків. Також, естери більш полярні, ніж прості ефіри, але менш полярні, ніж спирти.<sup>128</sup>

### 3.3.2.1. Координаційні сполуки Платини (II) на основі $L^{31}$ та $L^{32}$

Сполуки  $PtL^{31}Cl_2$  та  $PtL^{32}Cl_2$  отримували у вигляді кристалів жовтого кольору з еквімолярних розчинів  $PtCl_2 \cdot 2DMCO$  в диметформаміді та відповідного ліганду в диметформаміді (Рис. 3.30). Сполуки показали кращу розчинність, в порівнянні з  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$ , розчиняючись у спиртах, ДМФ та ДМСО.

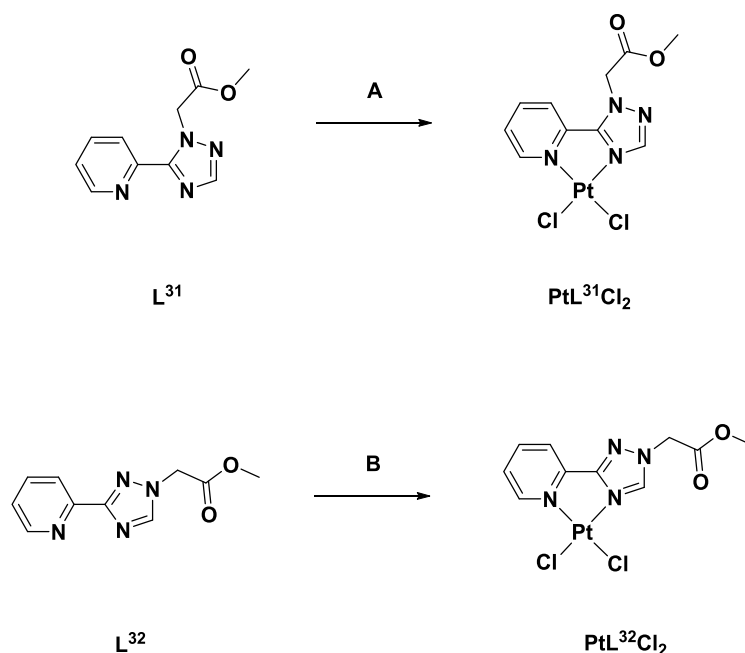
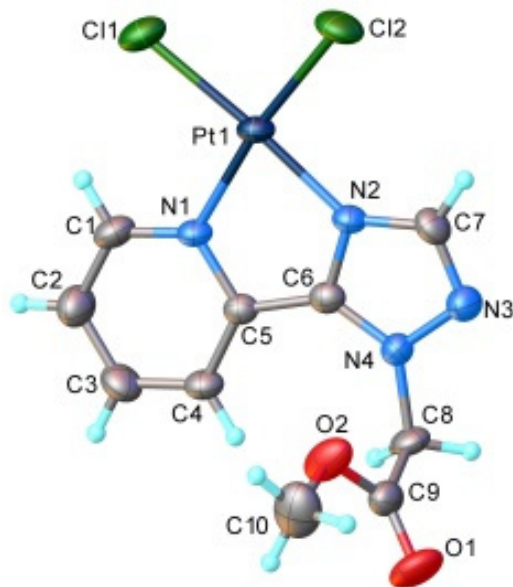


Рисунок 3.30: Схема синтезу  $PtL^{31}Cl_2$  та  $PtL^{32}Cl_2$   
Умови та реагенти: А, В –  $PtCl_2 \cdot 2DMCO$ , ДМФ, к.т., 12 год

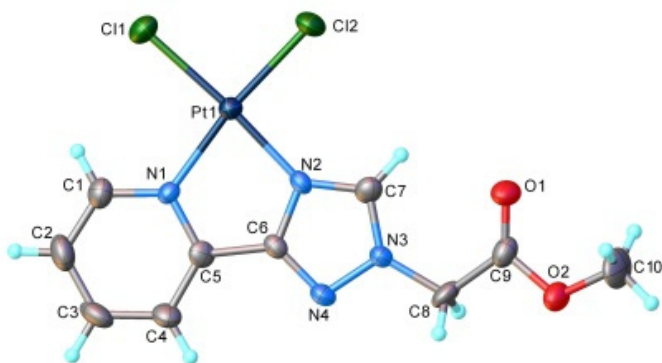
Кристали придатні для рентгеноструктурного аналізу отримували перекристалізацією сполуки з розчину ацетонітрилу. Отримана молекулярна структура зображена на рисунку 3.31.

$PtL^{31}Cl_2$  та  $PtL^{32}Cl_2$  кристалізуються в моноклінній сингонії з центросиметричною  $P2_1/c$  просторовою групою. Платиновий атом знаходиться

в плоскоквадратній координаційній геометрії і координований двома Хлору та двома атомами Нітрогену ліганду.



Довжина зв'язку, кут між атомами	PtL <sup>32</sup> Cl <sub>2</sub>
Pt-Cl1	2.2868(11)
Pt-Cl2	2.2871(11)
Pt-N1	2.032(3)
Pt-N2	1.991(3)
∠ <sub>Cl1-Pt-Cl2</sub>	91.94(4)
∠ <sub>N1-Pt-Cl1</sub>	96.08(10)
∠ <sub>N1-Pt-Cl2</sub>	171.77(10)
∠ <sub>N2-Pt-Cl1</sub>	175.73(10)
∠ <sub>N2-Pt-Cl2</sub>	92.33(10)
∠ <sub>N2-Pt-N1</sub>	79.66(13)



Довжина зв'язку, кут між атомами	PtL <sup>32</sup> Cl <sub>2</sub>
Pt-Cl1	2.2933(17)
Pt-Cl2	2.277(2)
Pt-N1	2.043(6)
Pt-N2	1.986(5)
∠ <sub>Cl1-Pt-Cl2</sub>	91.87(7)
∠ <sub>N1-Pt-Cl1</sub>	95.56(14)
∠ <sub>N1-Pt-Cl2</sub>	172.46(14)
∠ <sub>N2-Pt-Cl1</sub>	175.54(18)
∠ <sub>N2-Pt-Cl2</sub>	92.55(17)
∠ <sub>N2-Pt-N1</sub>	80.0(2)

**Рисунок 3.31:** Молекулярні структури з маркуванням атомів для PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> (зверху) та PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> (внизу) з зазначенням вибраних довжини зв'язків (Å) та значення кутів (°).

В кристалі міжмолекулярні контракти реалізуються через водневі зв'язки. У випадку  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  спостерігається формування двовимірного супрамолекулярного шару (Рис. 3.31А)

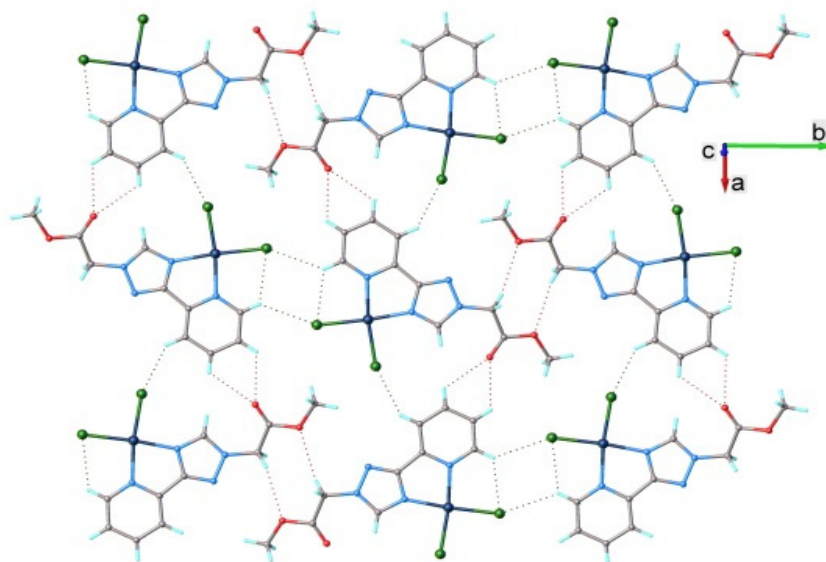


Рисунок 3.31А: Кристалічна структура для  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$

$\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  досліджували методом ЯМР у розчині ДМФ- $d_7$  та  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Варто зазначити, що суттєвої різниці в положення сигналів в різних розчинниках не відбувалося, що вказує на відсутність взаємодій з розчинником. Сигнали протонів піридинового циклу знаходяться в очікуваній області ароматичних зв'язків, найбільш слабкопольним для  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  є сигнал *орто*-протону піридинового кільця при 9.6 м.ч., а для  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  синглет триазольного циклу при 9.58 м.ч., що очікувано, бо у випадку  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  складноєфірна група знаходиться ближче до протону триазолу. Протони складноєфірної групи з'являються у вигляді синглетів з очікуваною інтегральною інтенсивністю для метиленової групи (3.84 м.ч.

для  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  та 3.83 м.ч. для  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$ ) та для метильної групи (5.99 м.ч. для  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  та 5.66 м.ч. для  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$ ). Внаслідок координації всі сигнали протонів ліганду зазнають слабкопольного зсуву. Найбільше зміщення сигналів зазнали *ortho*-протони піридинового циклу ( $\text{H}^8$ :  $\Delta\delta$  0.91 м.ч. для  $\text{L}^{31} - \text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\Delta\delta$  0.78 м.ч. для  $\text{L}^{32} - \text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$ ) та триазольний протон ( $\text{H}^5$ :  $\Delta\delta$  0.60 м.ч. для  $\text{L}^{31} - \text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\Delta\delta$  0.81 м.ч. для  $\text{L}^{32} - \text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$ ). Слід зазначити, що в останньому випадку на положення сигналу протону має вплив положення *N*-замісника у триазольному кільці.

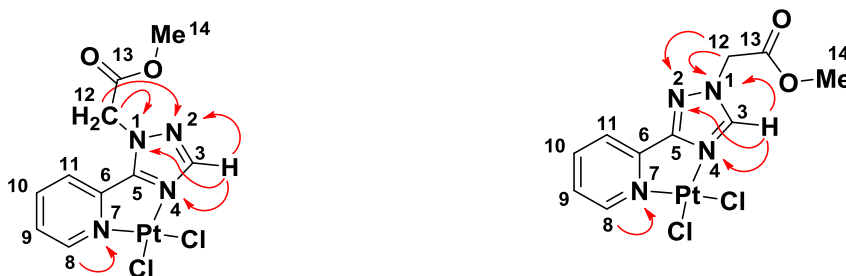


Рисунок 3.32: Кореляції знайдені в  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС спектрах та нумерація атомів для  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$

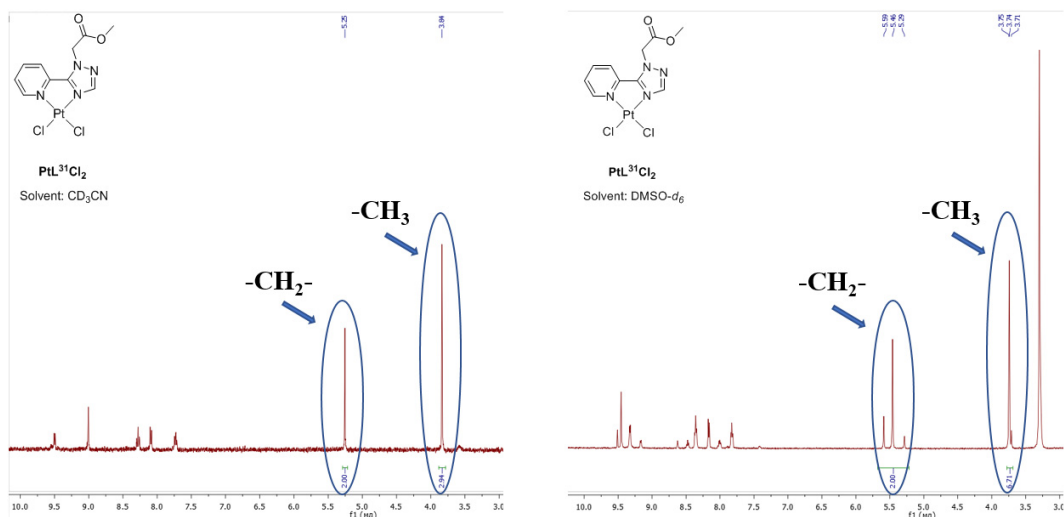
В одновимірному експерименті проявився ефект Оверхаузера між протоном  $\text{H}^{12}$  (5.99 м.ч.) та  $\text{H}^{11}$  (8.50 м.ч.) для  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$ , у випадку  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  спостерігали залежність  $\text{H}^{12}$  (5.66 м.ч.) та  $\text{H}^3$  (9.58 м.ч.). Кореляції знайдені в  $[\text{}^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМВС спектрах показано на рисунку 3.32, за їх допомогою вдалося встановити положення піків для всіх атомів Азоту в координаційних сполуках (таблиця 3.6). Порівняння положення відповідних сигналів Азоту для лігандів та комплексів також підтверджує координацію обох лігандів через атоми  $\text{N}^4$ -триазолу та  $\text{N}^7$ -піридину. Саме ці атоми піддаються найбільшому слабкопольному зсуву, що викликане перенесенням електронної густини.

**Таблиця 3.6:** Хімічні зсуви атомів Азоту для  $L^{31}$ ,  $L^{32}$ ,  $PtL^{31}Cl_2$ ,  $PtL^{32}Cl_2$  для спектрів в ДМФ- $d_7$  (м.ч.)

нумерація Азотів	N <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	N <sup>4</sup>	N <sup>7</sup>
$L^{31}$	-175.4	-73.5	-126.8	-74.5
$PtL^{31}Cl_2$	-173.9	-71.8	-207.8	-175.6
$\Delta\delta$	1.5	1.7	81.0	-101.1
$L^{32}$	-170.0	-69.2	-128.1	-83.3
$PtL^{32}Cl_2$	-167.1	-84.7	-210.2	-175.7
$\Delta\delta$	2.9	15.5	82.1	-92,4

В ЯМР спектрах  $^{195}Pt$  в диметилформаміді спостерігається по одному сигналу при -2299.2 м.ч. для  $PtL^{31}Cl_2$  та -2258.1 м.ч. для  $PtL^{32}Cl_2$ .

Так як сполуки  $PtL^{31}Cl_2$  та  $PtL^{32}Cl_2$  є структурно схожими до  $PtL^{01}Cl_2$  та  $PtL^{02}Cl_2$  то очікувалося, що  $PtL^{31}Cl_2$  та  $PtL^{32}Cl_2$  також зазнаватимуть сольволізу в розчині ДМСО.<sup>129</sup> Для підтвердження цього припущення порівнювали спектри сполук в  $CD_3CN$  та ДМСО- $d_6$  (Рис. 3.33 для  $PtL^{31}Cl_2$  та 3.34 для  $PtL^{32}Cl_2$ ).



**Рисунок 3.33:** Спектри  $PtL^{31}Cl_2$  в розчинах  $CD_3CN$  та ДМСО- $d_6$  (м.ч., 500 МГц)

В розчині ацетонітрилу спостерігався один набір сигналів для  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$ , тоді як в розчині ДМСО всі сигнали потроювалися. Найпростішим способом інтерпретації отриманих даних стало співвідношення сигналів замісника в 1,2,4-триазольному циклі. При цьому вдалося зафіксувати та ідентифікувати сигнали вихідного комплексу  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  ( $\text{CH}_2$ -група при 5.46 м.ч. та  $\text{CH}_3$ -група при 3.74 м.ч.) та появу сигналів метиленової та метильної групи вільного ліганду при 5.59 м.ч. та 3.75 м.ч., відповідно. Третя пара сигналів належить новоутвореному продукту сольволізу, яким є, найімовірніше, продукт монодентатної координації ліганду та диметилсульфоксиду:  $\text{PtL}(\text{ДМСО})\text{Cl}_2$ .

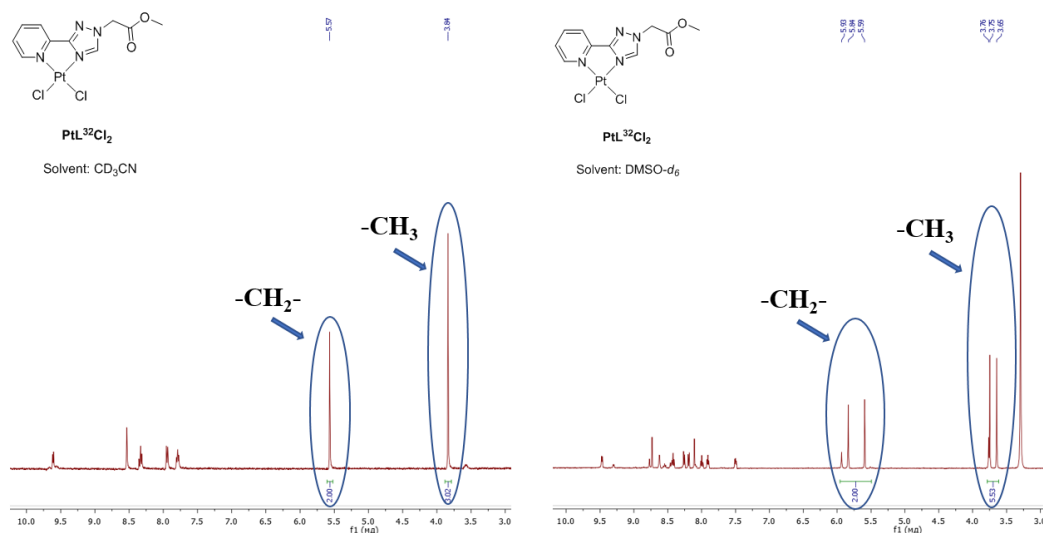


Рисунок 3.34: Спектри  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  в розчинах  $\text{CD}_3\text{CN}$  та  $\text{ДМСО-}d_6$  (м.ч., 500 MHz)

Схожа картина спостерігається і для розчину  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$  в ДМСО (Рис. 3.34).

Синтезовані комплекси піддаються сольволізу в розчинах ДМСО, проте є стабільними в розчинах ДМФ та ацетонітрилу, що пов'язано з більшою спорідненістю Платини до Сірки в порівнянні з Азотом. Синтезована пара сполук є розчинною в багатьох розчинниках та, навіть, у

воді. Стерично великий замісник у триазольному циклі, можливо, зробить позитивний внесок у процес взаємодії комплексу з ДНК, так як може утворювати водневі зв'язки.

### 3.3.2.2. Координаційні сполуки Паладію (II) на основі L<sup>31</sup> та L<sup>32</sup>

PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>, та PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> отримували змішуванням еквімолярних розчинів PdCl<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>CN в ацетонітрилі (Рис. 3.35). Сполуки кристалізувалися у вигляді оранжевих порошоків; безпосередньо з реакційної суміші вдалося також отримати кристали придатні для рентгеноструктурного аналізу у випадку PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>.

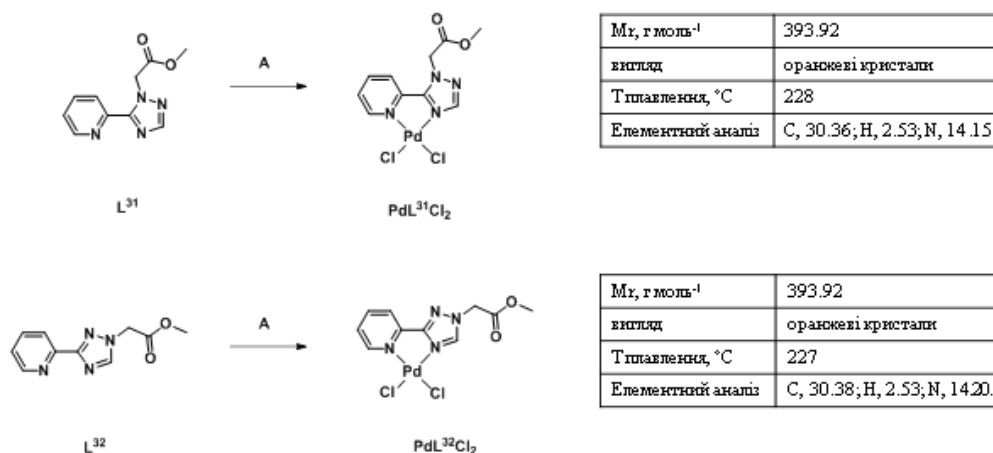
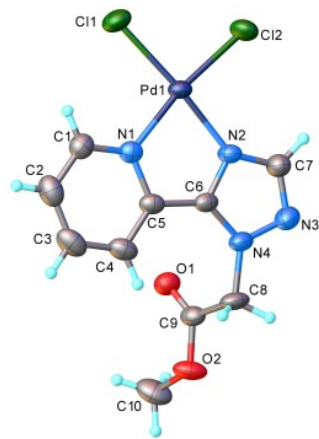


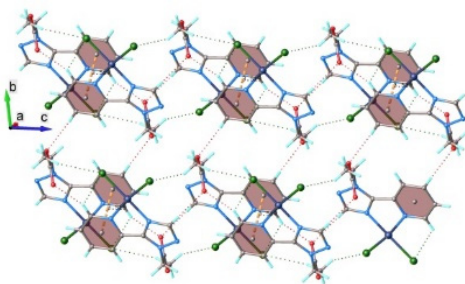
Рисунок 3.35: Схема синтезу PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> та PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> та деякі вибрані параметри сполук

Молекулярна структура і вибрані довжини зв'язків та кути для PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> та PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> наведені на рисунку 3.36. PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> кристалізується в триклінній сингонії в просторовій групі *P-1*, центральний атом знаходиться в плоскочватратному оточенні двох атомів Хлору, атому Азоту триазолу та

атому Азоту піридину. Кристалічна структура характеризується формуванням двовимірної сітки, яка стабілізується міжмолекулярними водневими зв'язками C-H...O-C, а також через  $\pi$ - $\pi$  взаємодії піридинових кілець. В той час  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$  кристалізується в тригональній сингонії та мають просторову групу  $R\text{-}\bar{3}$ . Координаційне оточення центрального атому, як і для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$ , має плоскочватратну геометрію та реалізується через два атоми Хлору та два атоми Азоту (піридинового та триазольного циклу). Основний мотив кристалічної структури може бути описаний, як одновимірний стрій, формування якого відбувається за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків (Рис. 3.36).

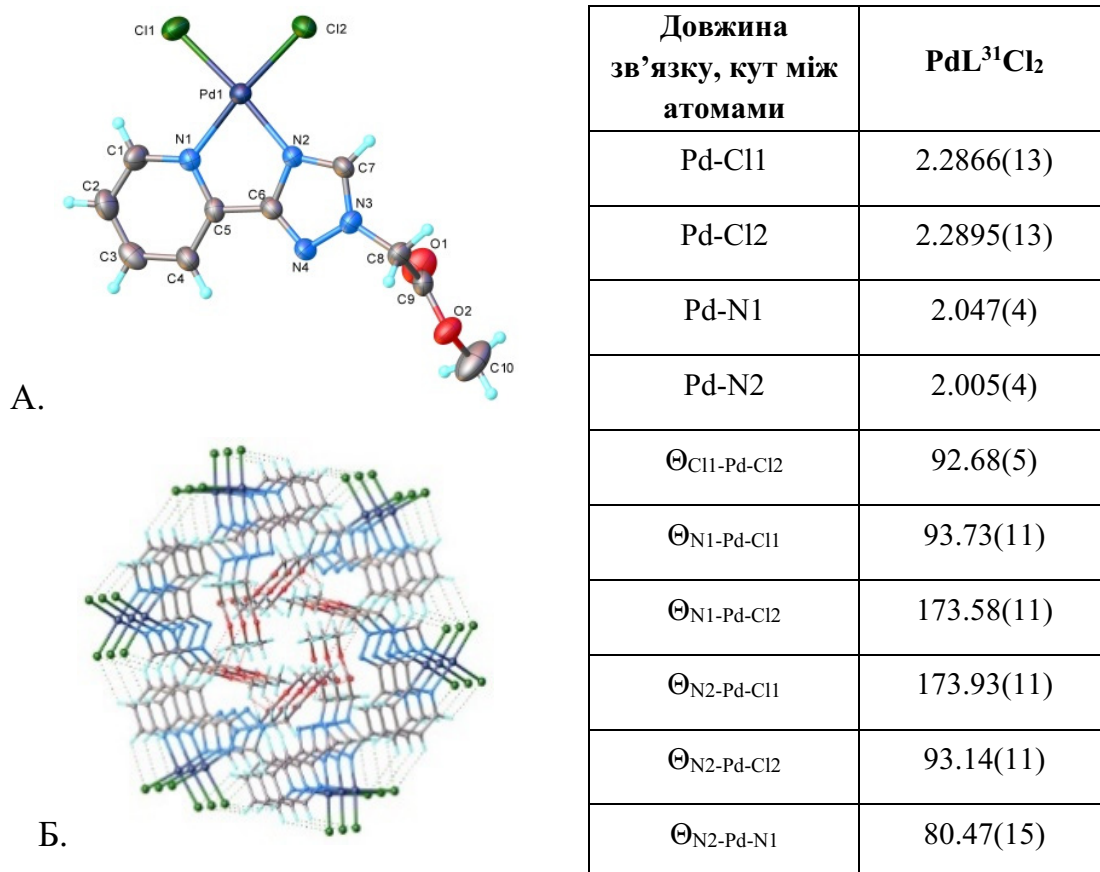


А.



Б.

Довжина зв'язку, кут між атомами	$\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$
Pd-Cl1	2.2888(8)
Pd-Cl2	2.2699(8)
Pd-N1	2.058(2)
Pd-N2	1.999(2)
$\angle_{\text{Cl1-Pd-Cl2}}$	91.98(3)
$\angle_{\text{N1-Pd-Cl1}}$	96.45(7)
$\angle_{\text{N1-Pd-Cl2}}$	171.55(7)
$\angle_{\text{N2-Pd-Cl1}}$	174.62(7)
$\angle_{\text{N2-Pd-Cl2}}$	91.71(7)
$\angle_{\text{N2-Pd-N1}}$	79.91(10)



**Рисунок 3.36:** Молекулярна (А) та кристалічна (Б) структури з маркуванням атомів для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$  з зазначенням вибраних довжини зв'язків (Å) та значення кутів (°).

В ЯМР спектрах комплексів  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$ , в порівнянні з відповідними некоординованими лігандами, всі піки зазнають слабкопольного зсуву. Найбільший зсув сигналів спостерігається для орто-протонів піридинового циклу ( $\Delta\delta$  0.58 м.ч. для  $\text{L}^{31} - \text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  і  $\Delta\delta$  0.58 м.ч. для  $\text{L}^{32} - \text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$ ) та триазольного протону ( $\Delta\delta$  0.43 м.ч.), що обумовлено просторовою близькістю до центрального атому та дезекрануванням атомами хлору.

Сигнали  $^{13}\text{C}$  відносили за допомогою одновимірних спектрів та [ $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ ] НМВС. Положення сигналів у спектрі  $^{13}\text{C}$  узгоджується з літературними даними та корелює з даними для попередньо отриманих сполук (Табл. 3.7).

**Таблиця 3.7:** Хімічні зсуви карбонів для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$  для  $^{13}\text{C}$  спектрів в  $\text{DMCO-}d_6$  (м.ч.)

Сполука	C <sup>3</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>9</sup>	C <sup>10</sup>	C <sup>11</sup>	C <sup>12</sup>	C <sup>13</sup>	C <sup>14</sup>
$\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$	155.6	148.1	144.7	152.4	129.7	142.7	126.3	54.0	167.8	54.1
$\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$	162.3	147.1	148.1	151.2	128.7	142.7	123.7	53.2	168.3	53.7

Сигнали триазольного замісника виникають у вигляді сигналу метильної групи при 54.1 м.ч. для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та 53.7 м.ч. для  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$  та сигналу при 54.0 м.ч. для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та 53.2 м.ч. для  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$ .



**Рисунок 3.37:** Кореляції знайдені в  $[^1\text{H-}^{15}\text{N}]$  НМВС спектрах та нумерація атомів для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$

В  $^{13}\text{C}$  та  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектрах всі піки також зазнають слабкопольних зсувів. Для обох сполук за допомогою  $[^1\text{H-}^{15}\text{N}]$  НМВС спектрів (Рис. 3.37) вдалося ідентифікувати положення всіх атомів Азоту ( $\delta\text{N}^2 < \delta\text{N}^7 < \delta\text{N}^4 < \delta\text{N}^1$ ). Найбільшого зсуву зазнають атоми Азоту, що безпосередньо беруть участь в координації,  $\text{N}^7$  та  $\text{N}^4$ . Для  $\text{N}^7$ :  $\Delta\delta$  87.4 м.ч. ( $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$ ) та  $\Delta\delta$  87.4 м.ч. ( $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$ ) і для  $\text{N}^4$ :  $\Delta\delta$  69.4 м.ч. ( $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$ ) та  $\Delta\delta$  69.2 м.ч. ( $\text{PdL}^{32}\text{Cl}_2$ )

Сполуки не зазнають сольволізу в розчині ДМСО, на що вказує один набір сигналів в спектрі.

### 3.3.3. Координаційні сполуки Платини (II) та Паладію (II) на основі $L^{11}$ , $L^{12}$ , $L^{21}$ , $L^{22}$ та $L^{23}$

Етил-1-метил-5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилату ( $L^{11}$ ), етил-1-метил-3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилату ( $L^{12}$ ), етил-2-(1-метил-5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)ацетату ( $L^{21}$ ), етил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)ацетату ( $L^{22}$ ) та етил-2-(1-метил-3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)пропаноату ( $L^{23}$ ) за наведеними вище міркуваннями є представниками *C,N*-біфункціоналізації піридин-триазольної системи. Синтез координаційних сполук допоможе поіпвняти вплив заміщення СН протону триазольного циклу відносно незаміщеного при досягненні заданих цілей.

#### 3.3.3.1. Координаційні сполуки Платини (II) на основі $L^{11}$ , $L^{12}$ , $L^{21}$ , $L^{22}$ та $L^{23}$

Комплексні сполуки отримували змішуванням еквімолярних кількостей  $PtCl_2 \cdot 2DMCO$  та відповідного ліганду в розчині ДМФ при кімнатній температурі. Сполуки утворювалися у вигляді кристалів жовтого кольору через 10-12 годин після початку реакції (Рис. 3.38).

Кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу, отримували безпосередньо з реакційної маси. Результати РСтА наведені на рисунку 3.39. Для всіх зазначених комплексів координаційне оточення центрального атому – плоскоквадратне, координаційне число – чотири. Платина координується двома атомами Хлору, атомом Азоту піридинового циклу та триазольним Азотом.

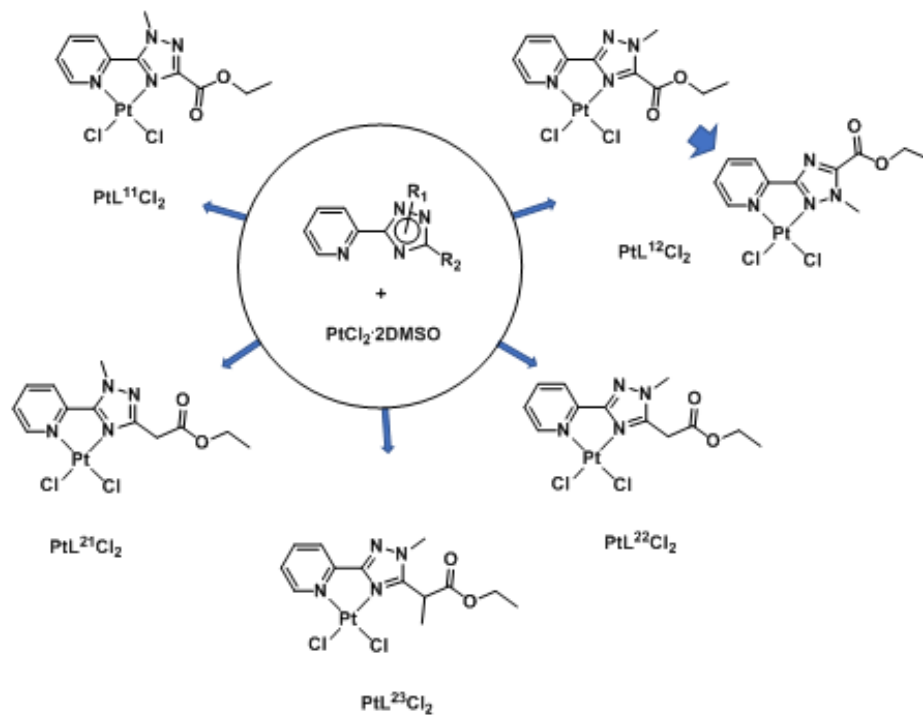
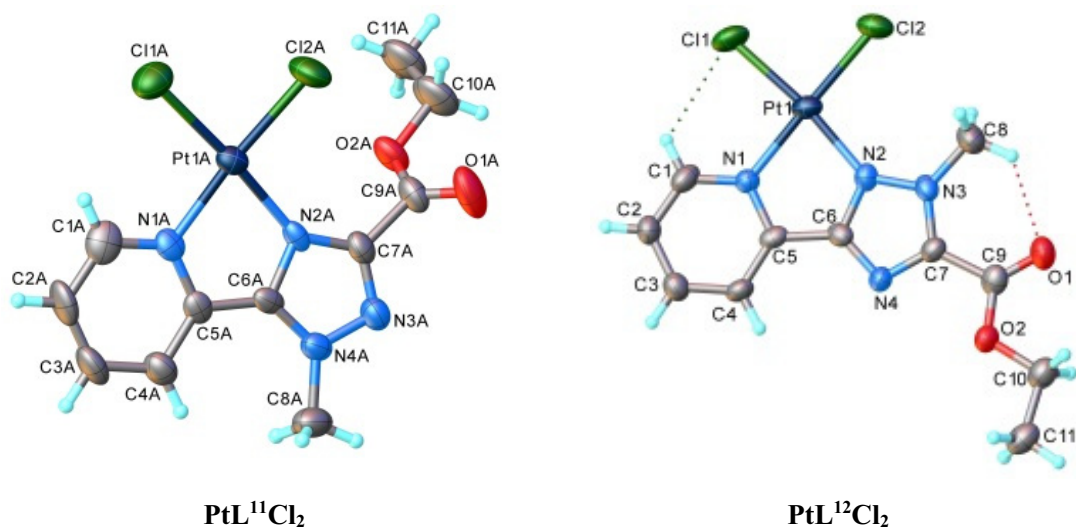
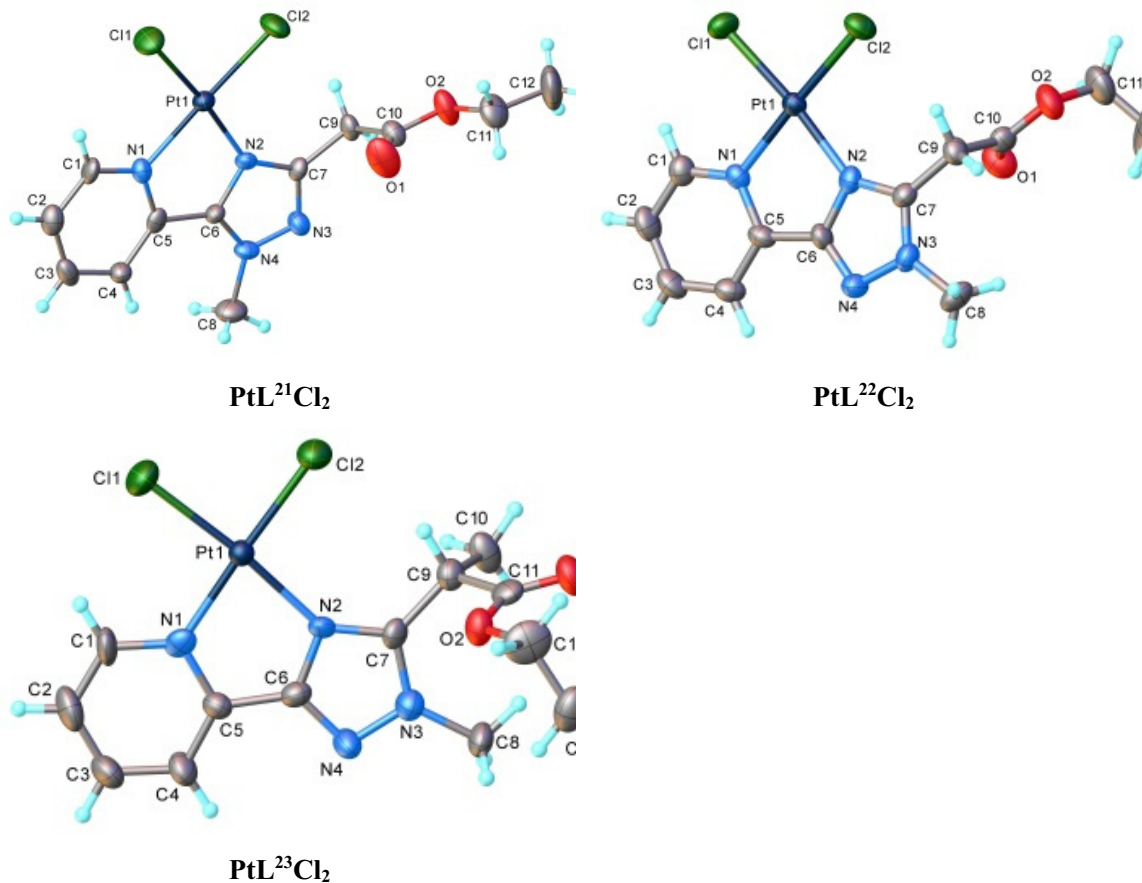


Рисунок 3.38: Схематичне зображення синтезу зазначених сполук  
Умови та реагенти: ДМФ, к.т., 10-12 год

Ліганди, для ряду  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$ , є планарними та координуються двома атомами Азоту.





**Рисунок 3.39:** Молекулярні структури з маркуванням атомів для **PtL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>**

N<sup>1</sup>-Метил піридин-триазоли можуть координуватися виключно через N<sup>4</sup>-атоми, в той час N<sup>2</sup>-Метил піридин-триазоли можуть координуватися ще через N<sup>1</sup>-атом. Під час виділення кристалів для **PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>** в розчині спостерігалось два типи частинок, проте для рентгеноструктурних досліджень підходящими виявився лише один з них (більші за розміром та голчасті кристали). Отримані РСтА дані свідчать про координацію ліганду через N<sup>1</sup>-атом триазольного кільця та піридиновий атом Азоту. Основний мотив кристалічної структури може бути описаний, як одновимірний супрамолекулярний ланцюг, сформований за рахунок С-Н...О-С міжмолекулярних водневих зв'язків. (Рис 3.40)

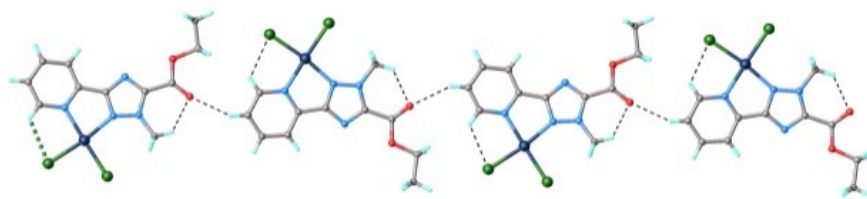


Рисунок 3.40: Зображення супрамолекулярної архітектури в  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$

Цікавим, є те, що для  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  такого способу координації не спостерігалось, що найімовірніше пояснюється стеричними факторами. У випадку  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  досить значних розмірів складноєфіна група приєднана безпосередньо до атому Карбону триазольного циклу, що створює просторові труднощі для координації через  $\text{N}^4$ -атом. В той же час  $\text{N}^1$ -атом не має настільки великих замісників, а близько розташована метильна група, що приєднана до  $\text{N}^2$ , спричиняє менший стеричний вплив та сприяє координації через  $\text{N}^1$ -атом. Для  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  складноєфірна група приєднана до триазольного Карбону через метиленову групу, що створює значно менші просторові утруднення. Пакування кристалічної структури  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  зумовлене наявністю міжмолекулярних водневих зв'язків, що формують двовимірну супрамолекулярну архітектуру. (Рис. 3.41)

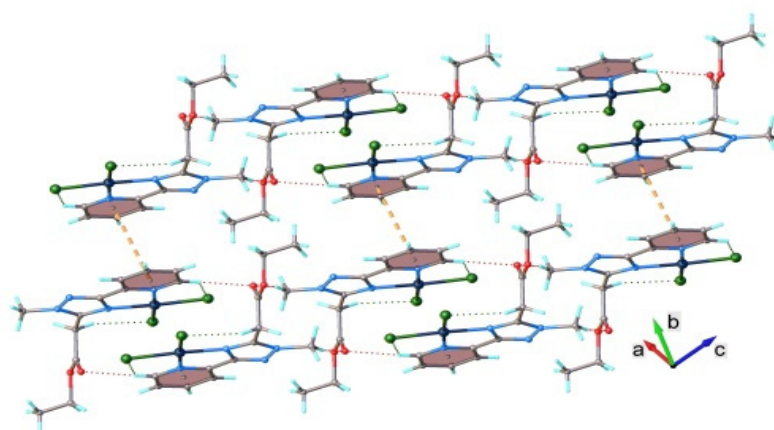


Рисунок 3.41: Зображення супрамолекулярної архітектури в  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$

Довжини зв'язків є співставними з літературними даними для Платинових комплексів з біпіридилними лігандами<sup>130</sup> та наведені в таблиці 3.8.

**Таблиця 3.8:** Вибрані довжини зв'язків (Å) та значення кутів (°) для зазначених Pt-комплексів

Довжина зв'язку, кут між атомами	PtL <sup>11</sup> Cl <sub>2</sub>	PtL <sup>12</sup> Cl <sub>2</sub>	PtL <sup>21</sup> Cl <sub>2</sub>	PtL <sup>22</sup> Cl <sub>2</sub>	PtL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub>
Pt-Cl1	2.283(2)	2.287	2.285(2)	2.295(2)	2.2877(19)
Pt-Cl2	2.280(2)	2.279	2.286(2)	2.291(2)	2.280(2)
Pt-N1	2.036(6)	2.028	2.045(7)	2.037(6)	2.025(6)
Pt-N2	2.016(6)	2.045	2.003(7)	2.023(7)	2.029(5)
∠Cl1-Pt-Cl2	88.66(9)	88.17	89.15(9)	88.58(8)	88.30(8)
∠N1-Pt-Cl1	95.80(19)	99.35	94.1(2)	94.21(19)	94.08(17)
∠N1-Pt-Cl2	174.92(18)	172.46	176.6(2)	176.87(18)	177.60(16)
∠N2-Pt-Cl1	175.52(15)	178.02	174.2(2)	174.34(19)	173.75(18)
∠N2-Pt-Cl2	95.62(16)	93.39	96.5(2)	97.0(2)	97.64(17)
∠N2-Pt-N1	80.0(2)	79.10	80.3(3)	80.2(3)	80.0(2)

Координаційні сполуки було досліджено методом інфрачервоної спектроскопії. Внаслідок координації відбувається перерозподіл електронної густини в молекулах лігандів, що веде до зсуву характеристичних смуг поглинання. Суттєва зміна положення смуг поглинання в області  $\sim 1400 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu(\text{C}=\text{N})$ ) підтверджує координацію Платини через атоми Азоту піридинового та триазольного циклу (Рис. 3.42). Поява нових смуг в області  $450\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$  відповідає коливанням новоутворених зв'язків Pt-N. У випадку PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> для естерної групи

спостерігається зсув смуги лише  $\nu(\text{C}=\text{O})$  на  $6 \text{ cm}^{-1}$ , в той час як положення  $\nu(\text{C}-\text{O})$  залишається практично незмінним.

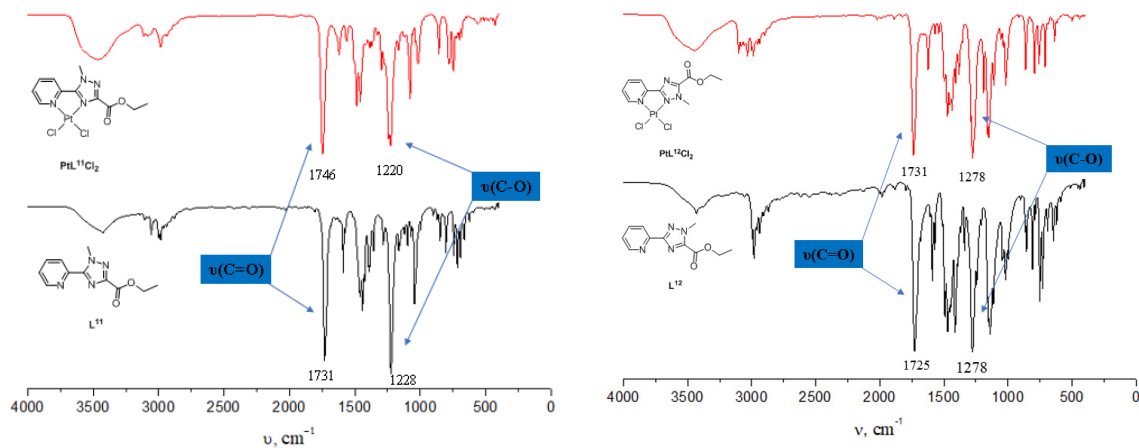


Рисунок 3.42: ІЧ спектри для пар  $\text{L}^{11}/\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  (праворуч) та  $\text{L}^{12}/\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  (ліворуч) записані в таблетці KBr

Для  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  спостерігається дещо схожа картина в спектрах ІЧ (Додатки, Рис. Д134, Д135 та Д136).

Дослідження комплексів методом ЯМР проводили в розчині ДМФ- $d_7$ . Основні кореляції знайдені в 1М та 2М ЯМР спектрах для  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  зображено на рисунку 3.43.

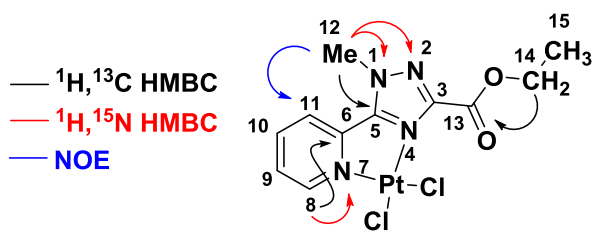


Рисунок 3.43: Знайдені кореляції для  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$

Для  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  протони  $\text{H}^{10}$  і  $\text{H}^{11}$  частково перекриваються (Рис. 3.44). Сигнал протону  $\text{H}^{11}$  було ідентифіковано за допомогою кореляції  $[\text{H}^{11}\text{-}^{13}\text{C}]$  НМВС  $\text{H}^{12}$  з  $\text{C}^{11}$  при  $4.58 \leftrightarrow 126.98$  м.ч.

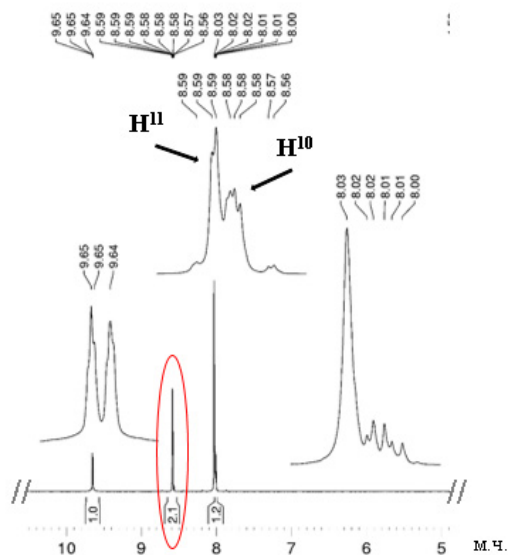


Рисунок 3.44: Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР спектру для  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$  (м.ч.)

$[\text{H}^{11}\text{-}^{13}\text{C}]$  HSQC містить крос-пік при  $8.59 \leftrightarrow 126.98$  м.ч., що відповідає  $\text{C}^{11}\text{-H}^{11}$  та забезпечує їх однозначну ідентифікацію.  $\text{C}^{10}$  і  $\text{H}^{10}$  ідентифікуються за замовчуванням.  $\text{C}^6$  визначали на основі кореляції з  $\text{H}^8$  у спектрі  $[\text{H}^{11}\text{-}^{13}\text{C}]$  НМВС. Спектр  $[\text{H}^{11}\text{-}^{15}\text{N}]$  НМВС містить три крос-піки для кореляцій протонів метильної групи з  $\text{N}^1/\text{N}^2$  атомами триазолу та *орто*-протону піридинового циклу з сусіднім атомом Азоту. Внаслідок координації всі сигнали лігандів в тій чи іншій мірі зазнають слабкопольного зсуву. Протони метильної групи при координації зазнають слабкопольного зсуву  $\Delta\delta$  0.14 м.ч. Досить значного зсуву зазнають  $\text{H}^8$  ( $\Delta\delta$  0.84 м.ч.),  $\text{H}^9$  ( $\Delta\delta$  0.39 м.ч.) та  $\text{H}^{10}$  ( $\Delta\delta$  0.49 м.ч.) протони піридинового циклу. Сигнали в спектрі

$^{13}\text{C}$  також зміщуються в слабке поле, наприклад  $\text{C}^9 - \Delta\delta$  3.70 м.ч.,  $\text{C}^3 - \Delta\delta$  2.58 м.ч. та  $\text{C}^5 - \Delta\delta$  4.31 м.ч.

**Таблиця 3.9:** Значення хімічних зсувів в спектрах  $^{15}\text{N}$  ЯМР для  $\text{L}^{11}/\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$ .

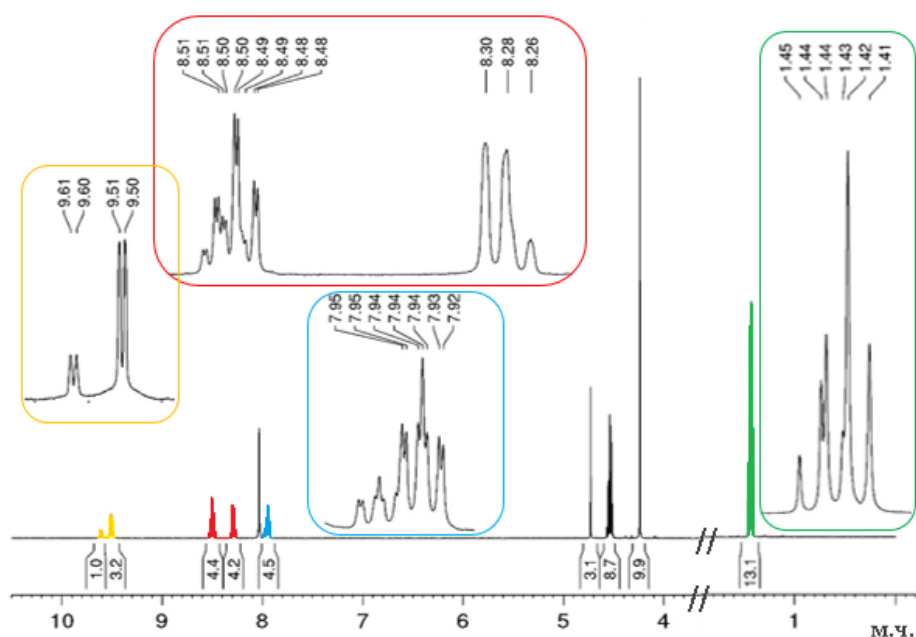
\* $\text{N}^4$ -Атом детектувати не вдалося.

Атоми азоту	$\text{N}^1$	$\text{N}^2$	$\text{N}^7$
$\text{L}^{11}$	-170.4	-62.4	-71.2
$\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$	-173.0	-74.2	-176.2
$\Delta\delta$	<b>2.6</b>	<b>11.8</b>	<b>105</b>

Порівняння сигналів, що спостерігаються в спектрах  $^{15}\text{N}$  наведено в таблиці 3.9. Хімічні зсуви ядер  $^{15}\text{N}$  зазнають екранування при комплексоутворенні. Найбільшого зсуву зазнає  $\text{N}^7$ -атом, що безпосередньо бере участь в комплексоутворенні.  $\text{N}^4$ -Атом детектувати не вдалося.

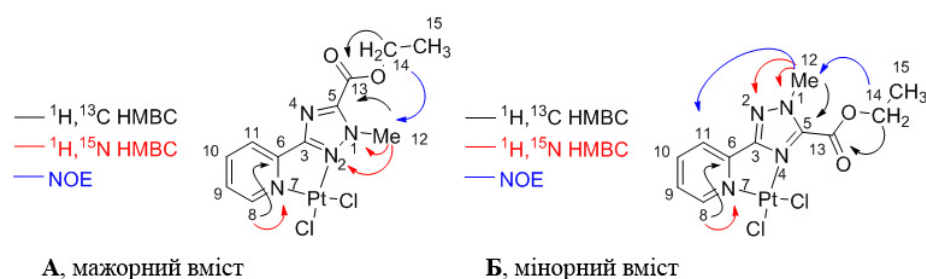
Спектр  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР в розчині ДМФ- $d_7$  для  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  показує пік при - 2251.5 м.ч., що корелює з даними отриманими для вище описаних рядів сполук.

В спектрах ЯМР свіжоприготовлених розчинів у ДМФ- $d_7$  для  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  спостерігається присутність двох наборів сигналів, що говорить про присутності двох ізомерів А та Б у співвідношенні 82:18 (Рис. 3.45 та 3.46). З часом співвідношення наборів сигналів змінюється. Протягом часу вимірювання 1М і 2М спектрів, структурний тип А трансформувався у структурний тип Б, що призвело до кінцевого співвідношення ізомерів в розчині 25:75.



**Рисунок 3.45:** Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР спектру  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  в розчині  $\text{DMF-}d_7$  (м.ч.), 6 днів після розчинення

Експеримент  $[^1\text{H-}^{13}\text{C}]$  НМВС для обох складових частин розчину показав кореляції між  $\text{H}^8$  та  $\text{C}^6$  ( $9.61 \leftrightarrow 147.95$  м.ч. для А-ізомеру і  $9.51 \leftrightarrow 147.93$  м.ч. Б-ізомеру) та між  $\text{H}^{12}$  та  $\text{C}^5$  ( $4.73 \leftrightarrow 148.75$  м.ч. для А-ізомеру і  $4.23 \leftrightarrow 147.69$  м.ч. Б-ізомеру).



**Рисунок 3.46:** Знайдені кореляції для  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  та запропоновані структури ізомерів.

Протони складнофірного залишку обумовлюють наявність кросс-піків  $H^{14}-C^{13}$  при  $4.55 \leftrightarrow 157.64$  м.ч. (для частки А) та  $4.53 \leftrightarrow 157.15$  м.ч. (для частки Б). В  $[^1H-^{13}C]$  НМВС спектрах спостерігається три пари кросс-піків: дві для протонів метильної групи з атомами Азоту триазольного циклу ( $H^{12}-N^1$  та  $H^{12}-N^2$ ) і для  $\alpha$ -протону та атому Азоту піридинової частини ( $H^{12}-N^1$ ). Таким чином, структури А і В визначаються, як показано на рисунку 3.46 (Примітка: NOE вимірювали, коли ізомер А є другорядним компонентом. Співвідношення сигнал/шум було занадто низьким для чіткого спостереження всіх NOE, створених селективною інверсією N-Me. Незважаючи на це, можна вважати, що дуже малий NOE між протонами N-Me і протонами  $H^{11}$  також присутній).

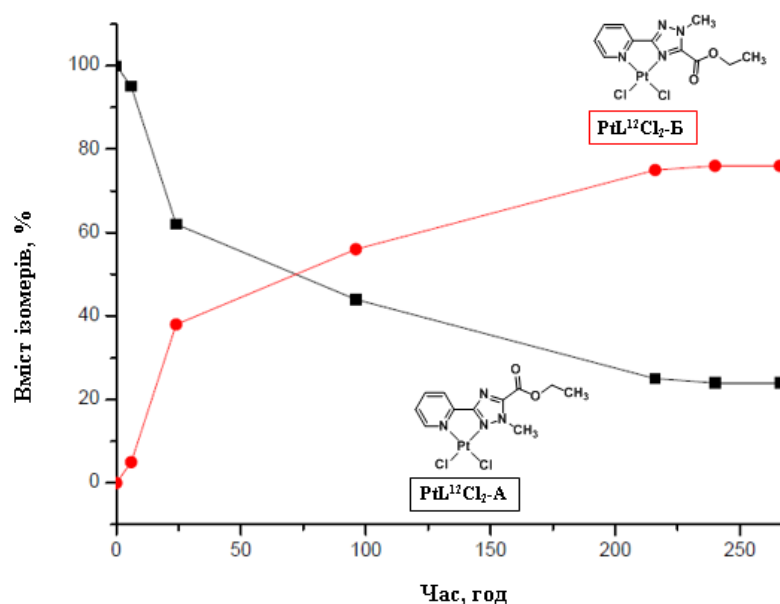


Рисунок 3.47: Залежність зміни вмісту ізомерів в розчині ДМФ- $d_7$  від часу

За отриманими  $^1H$  ЯМР спектральними даними вдалося побудувати залежність зміни вмісту ізомерів в розчині ДМФ від часу (Рис. 3.47). Протягом десяти днів ізомер А поступово перетворюється в ізомер Б,

відносна рівновага встановлюється на восьмий день та зберігається, коливаючись в відносно невеликих межах (~5% вмісту).

**Таблиця 3.10:** Положення сигналів в спектрі  $^{15}\text{N}$  ЯМР для  $\text{L}^{12}/\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  в розчині ДМФ- $d_7$   
\* $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$ - А,  $\text{N}^2$  не виявлено, ймовірно, через швидку релаксацію, викликану  $^{195}\text{Pt}$

Атоми Азоту	$\text{N}^1$	$\text{N}^2$	$\text{N}^4$	$\text{N}^7$
$\text{L}^{12}$	-163.2	-70.5	-	-68.8
$\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$ - А	-161.6	-	-	-179.2
$\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$ - Б	-168.0	-84.9	-225.0	-176.6

Положення піків атомів Азоту в  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектрі визначали за допомогою  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМВС спектрів, отримані результати наведені в таблиці 3.10.

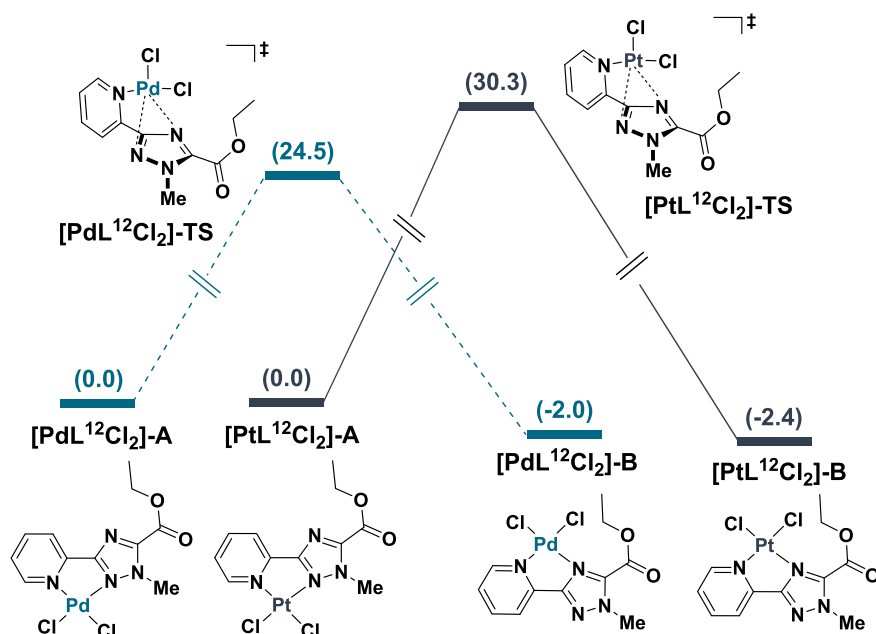
Ізомеризація  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]$ -А в  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]$ -Б включає термічно індуковане перегрупування  $\text{N}^2$ -координованого комплексу в  $\text{N}^4$ -координоване похідне. Стан рівноваги  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]$ -А: $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]$ -Б означає, що процес є термодинамічно вигідним, а комплекс  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]$ -Б – більш стійким продуктом. Цікаво, що ця ізомеризація не спостерігалася для жодного іншого дослідженого комплексу. В літературі не вдалося знайти інформацію про подібну ізомеризацію комплексів 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів з перехідними металами, проте з огляду літератури відомо, що комплекси  $\text{Ru}(\text{bpy})$  ( $\text{bpy}$  = біпіридин) з 2-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридином зазнають необоротної фотоізомеризації  $\text{N}^2$ - $\text{N}^4$ .<sup>131</sup> У цьому випадку,  $\text{N}$ -метильні протони комплексу  $\text{N}^2$  резонують із значно меншими значеннями хімічних зсувів порівнянно з вільним лігандом. Екранування, яке спостерігалася, приписували стеричним взаємодіям ліганду з  $\text{bpy}$ .<sup>132</sup>

Ізомеризація  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  в розчині диметилформаміду також підтвердилася наявністю двох піків при -2233.4 та -2211.5 м.ч. в спектрах  $^{195}\text{Pt}$  (суміш, 12 год після приготування зразку). Слід зауважити, що  $\Delta\delta(^{195}\text{Pt}) = 21.9$  м.ч., що ілюструє чутливість  $\delta(^{195}\text{Pt})$  до невеликих змін координаційної сфери.

DFT обчислення на рівні теорії M06-2X/6-311+G(d,p)/SMD(ДМСО) були виконані, щоб отримати уявлення про ізомеризацію комплексів ліганду  $\text{L}^{12}$  з  $\text{MCl}_2$  ( $\text{M} = \text{Pt}, \text{Pd}$ ), що спостерігається за допомогою спектроскопії ЯМР. Геометричні параметри розрахункової структури комплексу  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  чудово узгоджуються з даними, отримані в рентгенівській структурі (Рис. 3.39 та табл. 3.8). Для обох комплексів ліганд і фрагмент  $\text{PtCl}_2$  лежать в одній площині (торсійний кут  $\text{N}^4\text{-C}^3\text{-C}^6\text{-N}^7$  - -  $179.9^\circ/179.7^\circ$  для  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}/[\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  та  $2.0^\circ/3.6^\circ$  для  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-B}/[\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-B}$ ) та метал знаходиться в плоскоквадратному геометричному оточенні (кути зв'язків  $\text{Cl}^1\text{-M-Cl}^2$ :  $88.4^\circ$  для  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  та  $92.0^\circ$  для  $[\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-B}$ ). Обрахунки показують, що ізомер  $[\text{ML}^{12}\text{Cl}_2]\text{-B}$  більш термодинамічно стабільний порівняно з  $[\text{ML}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  маючи різницю в енергії  $2.0/2.4$  ккал·моль $^{-1}$  для Pd/Pt комплексів (Рис. 3.48).

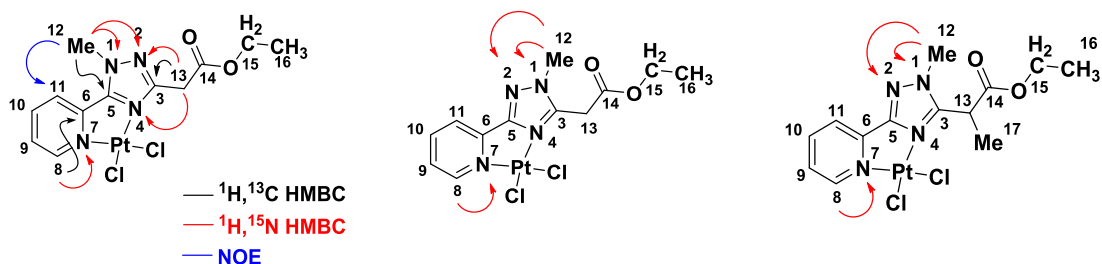
Ізомеризація відбувається через перехідний стан  $[\text{ML}^{12}\text{Cl}_2]\text{-TS}$  з енергетичним бар'єром  $24.5$  ккал·моль $^{-1}$  та  $30.3$  ккал·моль $^{-1}$  для паладієвих та платинових комплексів відповідно. У перехідному стані піридиновий азот залишається координуваним до групи  $\text{MCl}_2$  і цей молекулярний фрагмент розташований майже перпендикулярно до площини триазольного кільця (торсійний кут  $\text{N}^4\text{-C}^3\text{-C}^6\text{-N}^7$ :  $-86.6^\circ/-86.8^\circ$  для Pd/Pt комплексів). Відносно велика енергія активації, необхідна для ізомеризації  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  до  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-B}$  свідчить про те, що  $[\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  є продуктом кінетичного контролю, який з часом перетворюється на термодинамічно стійкіший

**[PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-Б.** Повільна швидкість ізомеризації робить можливим виявлення обох сполук у розчині, що і було встановлено за допомогою досліджень ЯМР.



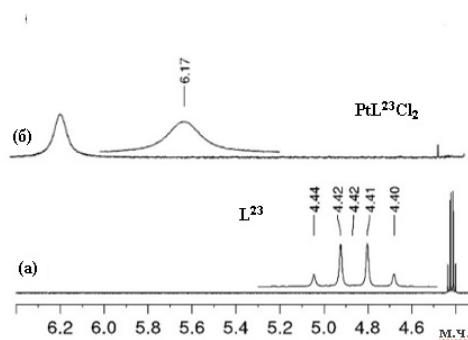
**Рисунок 3.48:** Розрахований енергетичний бар'єр для термічної ізомеризації  $[ML^{12}Cl_2]-A$  в  $[ML^{12}Cl_2]-B$ . Енергія вказана в дужках у ккал·моль<sup>-1</sup>. \* $[ML^{12}Cl_2]-TS$  – перехідний стан

Слід зауважити, що ізомеризація  $[PdL^{12}Cl_2]-A$  набагато вигідніша, так як енергетичний бар'єр на 5.8 ккал·моль<sup>-1</sup> менший ніж для платинового комплексу. Набагато швидша ізомеризація  $[PdL^{12}Cl_2]-A$  дозволяє припустити, що продуктом реакції між  $L^{12}$  та сіллю паладію буде  $[PdL^{12}Cl_2]-B$ . Що і буде визначено за допомогою ЯМР у розділі 3.3.3.2.



**Рисунок 3.49:** Знайдені кореляції для  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$  (праворуч),  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  (центр) та  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  (ліворуч) та схеми нумерації атомів.

Положення сигналів у спектрах  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  визначали на основі отриманих 1М та 2М спектрів та порівнюючи з спектрами відповідних  $\text{L}^{21}$ ,  $\text{L}^{22}$  та  $\text{L}^{23}$ . Основні знайдені кореляції зазначено на рисунку 3.49. В протонних спектрах спостерігається слабкопольний зсув сигналів  $^1\text{H}$  в межах  $\Delta\delta$  0.1 - 1.75 м.ч. в порівнянні з відповідними некоординованими лігандами. Для  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$  найбільшого зсуву зазнають  $\text{H}^{13}$  ( $\Delta\delta$  0.53 м.ч.  $\text{L}^{21}/\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.76м.ч.  $\text{L}^{22}/\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  1.75 м.ч.  $\text{L}^{23}/\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$ ),  $\text{H}^{10}$  ( $\Delta\delta$  0.45 м.ч.  $\text{L}^{21}/\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.52 м.ч.  $\text{L}^{22}/\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.54 м.ч.  $\text{L}^{23}/\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$ ),  $\text{H}^9$  ( $\Delta\delta$  0.40 м.ч.  $\text{L}^{21}/\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.45 м.ч.  $\text{L}^{22}/\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.46 м.ч.  $\text{L}^{23}/\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$ ) та  $\text{H}^8$  ( $\Delta\delta$  0.53 м.ч.  $\text{L}^{21}/\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.86 м.ч.  $\text{L}^{22}/\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\Delta\delta$  0.89 м.ч.  $\text{L}^{23}/\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$ ), що пояснюється дезекрануванням Платиною внаслідок комплексоутворення.



**Рисунок 3.50:** Збільшене зображення сигналу  $\text{H}^{13}$  в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі для  $\text{L}^{23}$  (а) та  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  (б)

Окремо слід розглянути великий координаційний зсув, що спостерігався для  $H^{13}$  комплексу  $PtL^{23}Cl_2$  ( $\Delta\delta_{H^{13}} = 1.75$  м.ч.) (Рис. 3.50) та з'являється, як дуже широкий синглет при 6.17 м.ч. При цьому сусідня метильна група ( $H^{17}$ ) спостерігається у вигляді чіткого дублету. Отримана ситуація вказує на те, що уширення сигналу  $H^{13}$  не є наслідком динамічного процесу, а скоріше свідчить про існування сильного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку  $C-H\cdots Cl$ . Визначальними параметрами для водневих зв'язків  $C-H\cdots Cl-Pt$  є два значення: відстань  $H\cdots Cl$ , менша за суму радіусів Ван-дер-Ваальса та кут  $C-H\cdots Cl$  більше  $90^\circ$ . Припускаємо, що у розчині ДФМ,  $C^3$ -триазольного кільця приймає ту саму ступінчасту конформацію навколо зв'язку  $C^5-C^{13}$ , що спостерігається в рентгенівських структурах, щоб мінімізувати стеричний ефект із суміжною N-метильною групою. Таким чином  $H^{13}$  вирівнюється з атомом хлору. Нормована відстань  $R_{HCl} = d_{H\cdots Cl} / (r_H + r_{Cl})$ ,  $^{133}PtL^{23}Cl_2$ , становить 0.831, що помітно менше, ніж середнє значення  $R_{HCl}$  0.975 для міжмолекулярних взаємодій  $C-H\cdots Cl-M$ . Кут  $\alpha_{C-H\cdots Cl}$   $154.21^\circ$ . Отже, для  $PtL^{23}Cl_2$  обидва визначальні параметри знаходяться у допустимому діапазоні для сильного водневого зв'язку  $C-H\cdots Cl$ . Наявність водневих зв'язків  $H^{13}\cdots Cl$  пояснює велике дезекранування сигналу протону  $H^{13}$  та його уширення, викликане швидкою релаксацією квадруполярних ядер  $^{35/37}Cl$ . Загалом, спектри характеризуються наявністю кросс-пиків  $[^1H-^{13}C]$  НМВС між  $H^{12}-C^5$ ,  $H^8-C^6$  та  $H^{13}-C^3$  та  $[^1H-^{15}N]$  НМВС:  $H^8-N^7$ ,  $H^{13}-N^4$ ,  $H^{13}-N^2$ ,  $H^{12}-N^2$  дана залежність зберігається для ряду  $PtL^{21}Cl_2$ ,  $PtL^{22}Cl_2$  та  $PtL^{23}Cl_2$ . Використовуючи ефекту Оверхаузера вдалося знайти кореляцію між  $H^{12}$  та  $H^{11}$  для  $PtL^{21}Cl_2$ , що підтверджує  $N^1$ -розташування метильної групи в триазольному циклі.

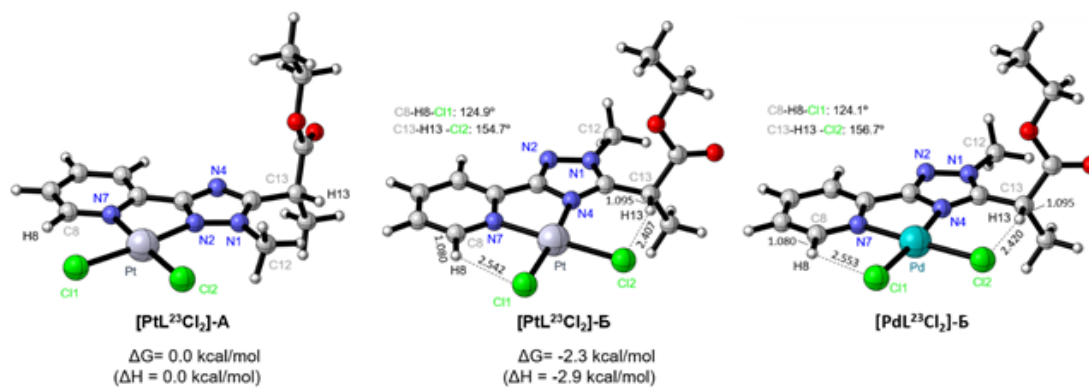
**Таблиця 3.11:** Положення сигналів в спектрі  $^{15}\text{N}$  та  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР для розчину ДМФ- $d_7$  (м.ч.)

\*для  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  сигнал  $\text{H}^{13}$  був занадто широким при кімнатній температурі, і ніякої кореляції з  $\text{N}^4$  виявити не вдалося

Атоми	$\text{N}^1$	$\text{N}^4$	$\text{N}^2$	$\text{N}^7$	$^{195}\text{Pt}$
$\text{L}^{21}$	-175.3	-126.1	-76.9	-71.9	-
$\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$	-173.7	-214.4	-73.3	-177.7	-2214
$\text{L}^{22}$	-171.9	-126.8	-80.1	-68.8	-
$\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$	-165.7	-214.2	-84.9	-178.0	-2184.1
$\text{L}^{23}$	-173.6	-131.0	-81.1	-69.2	-
$\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$	-168.6	-	-82.5	-178.4	-2172.9

В спектрах  $^{15}\text{N}$  ЯМР внаслідок координації всі сигнали зазнають зміщень. Суттєвих слабкопольних зсувів зазнають атоми Азоту, що безпосередньо беруть участь в координації:  $\text{N}^4$  та  $\text{N}^7$  (таблиця 3.11). Піки, що реєструються в спектрах  $^{195}\text{Pt}$  наведені в таблиці 3.11. Для ряду  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  та  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  в спектрах  $^{195}\text{Pt}$  в розчинах ДМФ- $d_7$  спостерігається по одному піку, що свідчить про відсутність ізомеризації, сольволізу та інших процесів зміни координаційного оточення в згаданому розчиннику.

Для підтвердження способу координації лігандів, обчислювальне дослідження було застосоване і на обох можливих (А та Б) ізомерах комплексу  $\text{ML}^{23}\text{Cl}_2$  ( $\text{M} = \text{Pd}, \text{Pt}$ ).



**Рисунок 3.51:** Комп'ютерно змодельовані структури та їх термодинамічні параметри **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-А**, **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-Б** та змодельована структура **[PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-Б** на M06-2X/6-311+G(d,p)/SMD(DMF) рівні теорії

Розрахункова структура Б ізомеру дуже добре збігається з експериментально отриманою у твердому стані за допомогою рентгенівської дифракції. Як і у випадку **ML<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>** (M = Pt/Pd), ізомер Б є більш термодинамічно вигідним, так **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-Б** стабільніший на 2.3 ккал·моль<sup>-1</sup> в порівнянні з **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-А** (Рис. 3.51). Геометричні параметри, отримані для взаємодій Н···Сl (нормовані відстані  $R_{\text{НСl}}$  і валентні кути С-Н···Сl), чудово узгоджуються з експериментально отриманими. Слід зауважити, що відстані Н···Сl виявилися трошки довшими для **[PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-Б** ніж для його платинового аналогу.

З метою отримання інформації про природу внутрішньомолекулярних взаємодій С-Н···Сl в комплексах **[ML<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]** QТАІМ (квантова теорія атомів у молекулах)<sup>134</sup> була застосована. У рамках методу Бадера, водневі зв'язки описуються властивостями електронної густини  $\rho(r)$  на Н···Y. Внутрішньомолекулярний водневий зв'язок Н···Y характеризується існуванням критичної точки зв'язку (BCP), тобто області, де густина електронів  $\rho_{\text{Н} \cdots \text{Y}}$  розподіляється між атомами досягаючи мінімуму і супроводжується появою кільцевого критичного зв'язку (RCP),

що виникає з утвореного контакту Н<sup>8</sup>…У. Топологічний аналіз  $\rho_{\text{H}\dots\text{U}}$  в комплексі  $[\text{ML}^{23}\text{Cl}_2]$  (M = Pd, Pt) показує для Н<sup>8</sup> та Н<sup>13</sup> присутність двох ВСРs та відповідних RCPs, які демонструють участь обох атомів водню у внутрішньомолекулярних водневих зв'язках з атомом хлору, С-Н<sup>8</sup>…Cl-Pt (Додатки: Рис. Д153-Д155). Силу цієї взаємодії можна оцінити кількома способами.<sup>135</sup> Два найбільш використовувані підходи до оцінки внутрішньомолекулярної енергії водневого зв'язку ( $E_{\text{HB}}$ ) базуються на лінійних співвідношеннях з топологічними параметрами QТАІМ  $\rho_{\text{H}\dots\text{U}}$  та  $V_{\text{H}\dots\text{U}}$  (потенціальна енергія, в ккал·моль<sup>-1</sup>) в ВСР водневого зв'язку.<sup>136</sup>

**Таблиця 3.12:** Рівняння, що використовувалися для оцінки енергії водневого зв'язку ( $E_{\text{HB}}$ )

- (1)  $E_{\text{HB}}(\rho) = 191.4\rho_{\text{H}\dots\text{Cl}} - 1.78$
- (2)  $E_{\text{HB}}(V) = 0.277|V| - 0.45$
- (3)  $E_{\text{HB}}(\delta_{\text{H}}) = \Delta\delta_{\text{HB}} + 0.4$

Використано рівняння (1) і (2) для оцінки  $E_{\text{HB}}$  (табл. 3.12). Вони були отримані шляхом підгонки розрахованих параметрів  $\rho_{\text{H}\dots\text{U}}$  та  $V_{\text{H}\dots\text{U}}$  для внутрішньомолекулярних водневих зв'язків у похідних фенолу, включаючи взаємодії О-Н<sup>8</sup>…Х (Х = F, Cl, Br) до емпіричних даних.

**Таблиця 3.13:** Вибрані топологічні параметри ( $\rho_{\text{H}\dots\text{U}}$  в а.у.;  $V_{\text{H}\dots\text{U}}$  в ккал·моль<sup>-1</sup>) С-Н…Cl водневого зв'язку  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  та енергії зв'язування  $E_{\text{HB}}$  (в ккал·моль<sup>-1</sup>).

сполука	зв'язок	критична точка	$\rho_{\text{H}\dots\text{U}}$	$V_{\text{H}\dots\text{U}}$	$E_{\text{HB}}(\rho)$	$E_{\text{HB}}(V)$	$E_{\text{HB}}(\delta_{\text{H}})$
[PtL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub> ]-Б	C <sup>8</sup> -H <sup>8</sup> …Cl	ВСР	0.014628	-5.304965	1.02	1.02	1.29
	C <sup>13</sup> -H <sup>13</sup> …Cl	ВСР	0.015888	-5.550322	1.26	1.09	2.15
	H <sup>8</sup> …Cl-Pt	RCP	0.011316	-5.389052			
	H <sup>13</sup> …Cl-Pt	RCP	0.007594	-3.162020			

$^1\text{H}$  ЯМР<sup>137</sup> енергію водневих зв'язків також оцінювали на основі її залежності від величини слабкопольного зсуву  $\Delta\delta_{\text{HВ}}$  (м.ч.) протонів, пов'язаних водневими зв'язками, у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  фенольних систем (рівняння 3, табл. 3.12).<sup>138</sup> Отримані показники міцності водневого зв'язку знаходяться в діапазоні від 0.84 до 2.15 ккал·моль<sup>-1</sup>. Значення  $E_{\text{HВ}}(\delta\text{H})$  здаються дещо завищеними щодо енергій водневих зв'язків, отриманих із топологічних параметрів  $\rho_{\text{H}\cdots\text{Y}}$  та  $V_{\text{H}\cdots\text{Y}}$ . Ця розбіжність може бути пов'язана з відмінностями у відповіді взаємодій  $\text{O-H}\cdots\text{X}$  проти  $\text{C-H}\cdots\text{X}$ , що впливають на хімічний зсув в спектрах  $^1\text{H}$ . Використовуючи постулати  $E_{\text{HВ}}$  від групи Емаміама,<sup>139</sup> варто зауважити, що всі досліджувані водневі зв'язки вважаються дуже слабкими ( $E_{\text{HВ}} < 2.5$  ккал·моль<sup>-1</sup>). На малюнку 3.52 показано візуалізацію зв'язків  $\text{H}^{8/13}\cdots\text{Cl}^{1/2}$ , обчислених для  $[\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$  і  $[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$  через ізоповерхні нековалентних взаємодій (NCI). Рисунки забарвлені на основі знака другого власного значення Гессе помножена на електронну густину ( $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ ).<sup>140</sup>

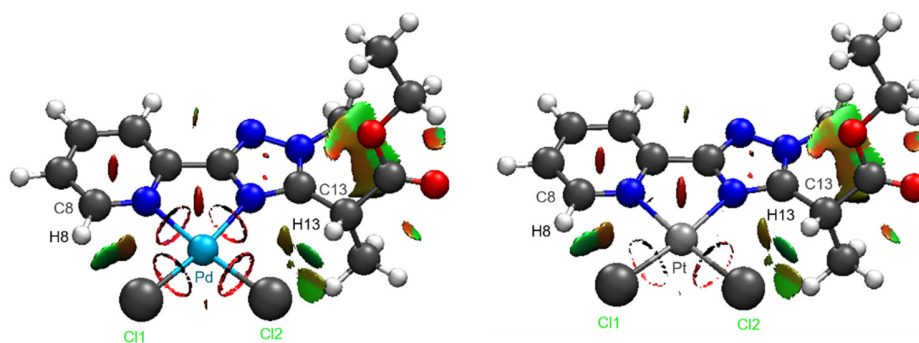


Рисунок 3.52: NCI ізоповерхні  $[\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$  (ліворуч) та  $[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$  (праворуч) зображені з зменшенням густини градієнту.

Зв'язувальні взаємодії характеризуються областями великих від'ємних значень  $\text{sign}(\lambda_2)_p$  синього кольору. Синіша область NCI зв'язку  $\text{H}^{13}\cdots\text{Cl}^2$  порівняно з ділянкою  $\text{H}^8\cdots\text{Cl}^1$  вказує на сильнішу взаємодію Н-зв'язку.

На завершення цього розділу, ЯМР-хімічні зсуви протонів  $\text{H}^8$  і  $\text{H}^{13}$  і атомів азоту ліганду  $\text{L}^{23}$  і комплексів  $[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-А/Б}$  та  $[\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-А/Б}$  були обчислені на B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(ДМФ) теорії рівнів (табл. 3.14).

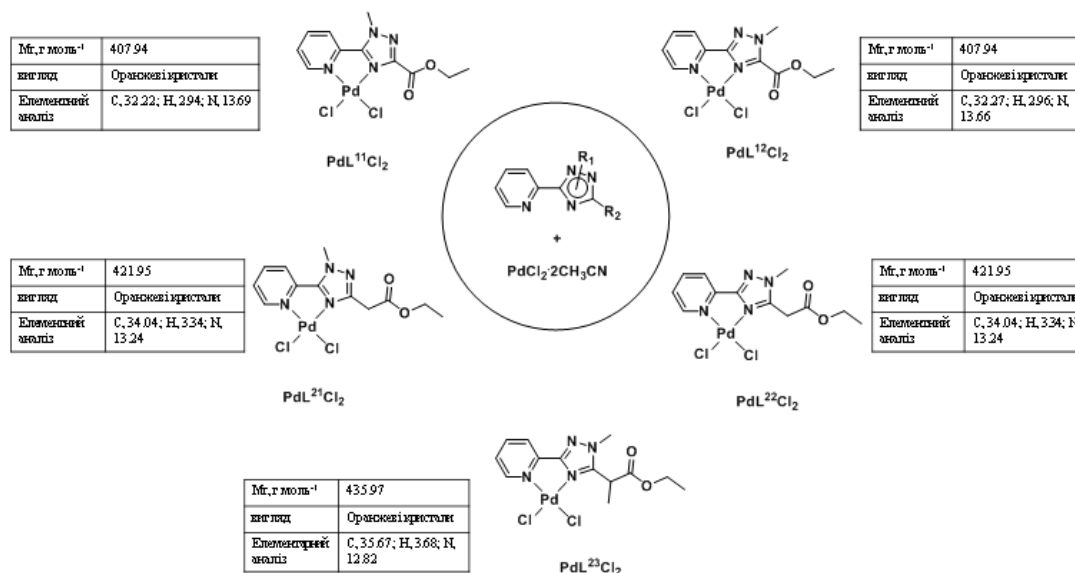
**Таблиця 3.14:** Комп'ютерно обраховані хімічні зсуви протонів ( $\delta$ , м.ч.) для  $[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-А}$ ,  $[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$  та  $[\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$  на B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(ДМФ) теорії рівнів

Сполука	$\text{H}^8$	$\text{H}^{13}$	$\text{N}^1$	$\text{N}^2$	$\text{N}^4$	$\text{N}^7$
$\text{L}^{23}$			(-173.5)	(-81.2)	(-130.9)	(-69.2)
$[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-А}$	9.47	4.37	-173.1	-147.0	-144.8	-154.9
$[\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$	9.45 (9.57)	6.25 (6.17)	-165.7 (-168.9)	-92.2 (-82.5)	-186.8	-152.2 (-164.9)
$[\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2]\text{-Б}$	9.41 (9.18)	6.19 (6.0)	-169.2 (-168.9)	-88.4 (-82.4)	-185.8 (-200.2)	-150.5 (-164.9)

Прогнозований  $\delta_{\text{H}}$  для  $\text{H}^8$  і  $\text{H}^{13}$  чудово узгоджується з попередньоотриманими експериментальними значеннями. Що стосується хімічних зсувів  $^{15}\text{N}$ , обчислені значення якісно відтворювали експериментальні данні. Було передбачено велике екранування атомів азоту, залучених до координації з металами, відповідно до експериментальних і обчислювальних результатів, повідомлених для комплексів Pd(II) і Pt(II) різних гетероциклів азоту.<sup>141</sup>

### 3.3.3.2. Координаційні сполуки Паладію (II) на основі L<sup>11</sup>, L<sup>12</sup>, L<sup>21</sup>, L<sup>22</sup> та L<sup>23</sup>

За аналогією до сполук Платини було синтезовано ряд комплексів Паладію (Рис. 3.53).



**Рисунок 3.53:** Схематичне зображення синтезу зазначених сполук

Умови та реагенти: ДМФ, к.т., 10-12 год

Синтез, як і для попередніх сполук, проводили змішуванням еквімолярних сполук ліганду та **PdCl<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>CN** в розчинах ДМФ або ацетонітрилу. Комплекси отримували у вигляді порошків оранжевого кольору.

Кристали, придатні для рентгеноструктурного дослідження, отримували повільною кристалізацією з ацетонітрилу. Результати РСтА показана на рисунку 3.54. Для всієї вибірки комплексів Паладієвий атом має плоскочватратну геометрію. Піридин-триазольні ліганди координуються бідентатно через атом Азоту піридинового циклу та триазольний атом Азоту. Так як і у випадку **PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>**, для **PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>** координація відбувається через N<sup>4</sup>-атом п'ятичленного циклу, що є більш

термодинамічно вигідно порівняно з координацією через N<sup>1</sup>-атом 1,2,4-триазолу.

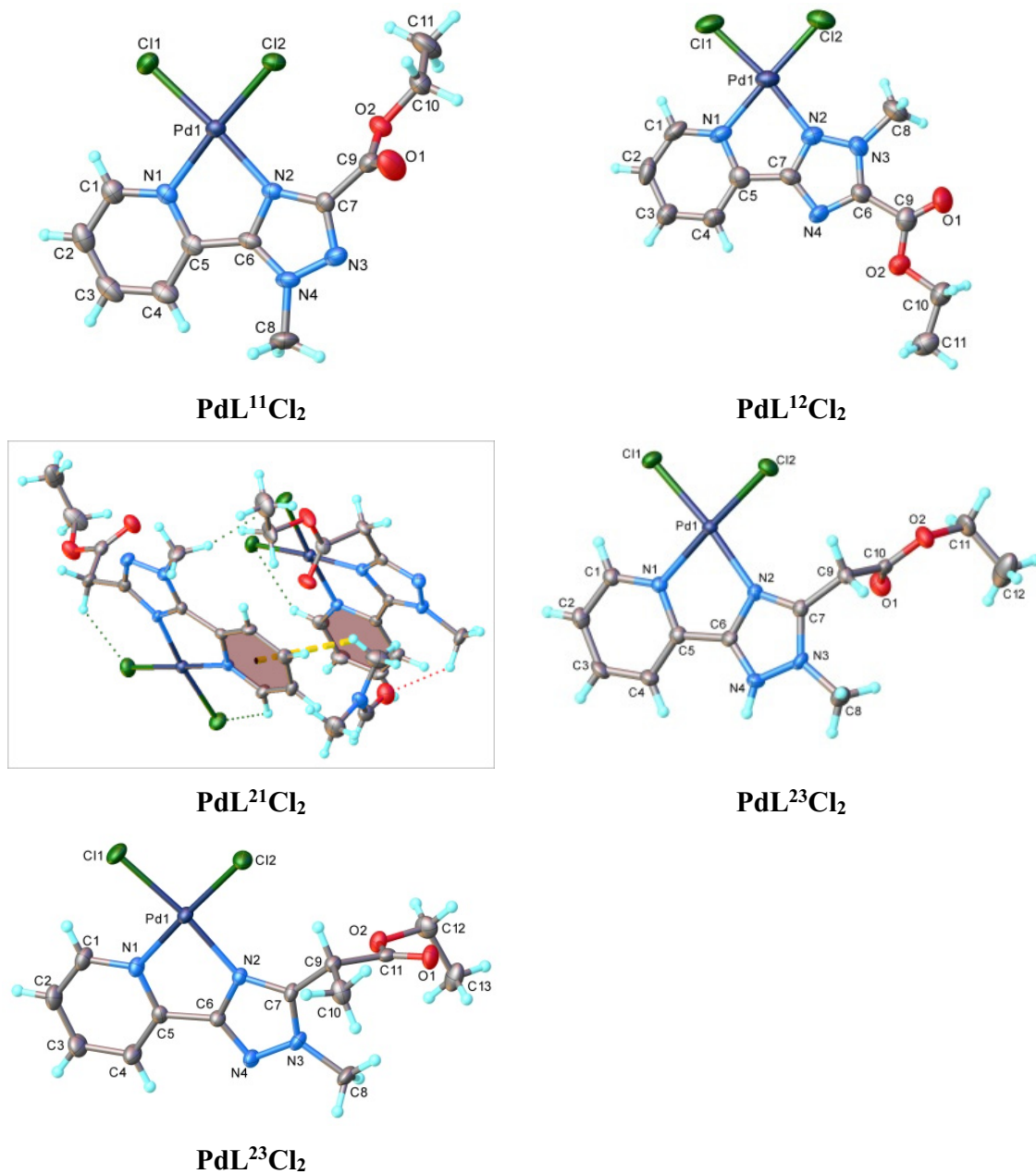


Рисунок 3.54: Молекулярні структури з маркуванням атомів для PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>, PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>, PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>, PdL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>, PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

Для решти сполук участь в координації бере N<sup>4</sup>-атом триазолу (Рис. 3.54). Довжини зв'язків та величини кутів зазначено в таблиці 3.15.

**Таблиця 3.15:** Вибрані довжини зв'язків (Å) та значення кутів (°) для зазначених Pd-комплексів

Довжина зв'язку, кут між атомами	PdL <sup>11</sup> Cl <sub>2</sub>	PdL <sup>12</sup> Cl <sub>2</sub>	PdL <sup>21</sup> Cl <sub>2</sub>	PdL <sup>22</sup> Cl <sub>2</sub>	PdL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub>
Pd-Cl1	2.2858(8)	2.274(2)	2.2844(13)	2.2863(15)	2.2777(10)
Pd-Cl2	2.2755(8)	2.280(2)	2.2789(12)	2.2891(15)	2.2776(10)
Pd-N1	2.054(3)	2.061(6)	2.046(3)	2.052(5)	2.053(3)
Pd-N2	2.032(2)	2.062(5)	2.029(4)	2.027(5)	2.039(3)
∠ <sub>Cl1-Pd-Cl2</sub>	90.26(3)	89.10(8)	89.56(5)	89.50(6)	89.15(4)
∠ <sub>N1-Pd-Cl1</sub>	94.36(8)	92.70(15)	94.57(12)	93.70(13)	93.45(9)
∠ <sub>N1-Pd-Cl2</sub>	174.39(7)	178.02(15)	175.67(12)	176.16(13)	177.40(9)
∠ <sub>N2-Pd-Cl1</sub>	174.30(7)	171.81(17)	175.00(11)	173.97(14)	173.47(9)
∠ <sub>N2-Pd-Cl2</sub>	94.98(8)	99.09(17)	95.44(11)	96.45(14)	96.80(9)
∠ <sub>N2-Pd-N1</sub>	80.54(10)	79.1(2)	80.43(15)	80.31(19)	80.60(12)

Порошкові дифрактограми для ряду координаційних сполук Pd (II) з біфункціоналізованими 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинами було записано та порівняно з теоретично отриманими дифрактограмами з монокристалічної структури. Порошкові дифрактограми, записані при кімнатній температурі, показали схожі набори патернів для ряду PdL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>/PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>, що свідчить про ізоструктурність отриманих комплексів до відповідних комплексів Платини (Рис. 3.55). Порошкові

дифрактограми для решти досліджуваних сполук наведено в Додатках (Рис. Д147, Д148 та Д149).

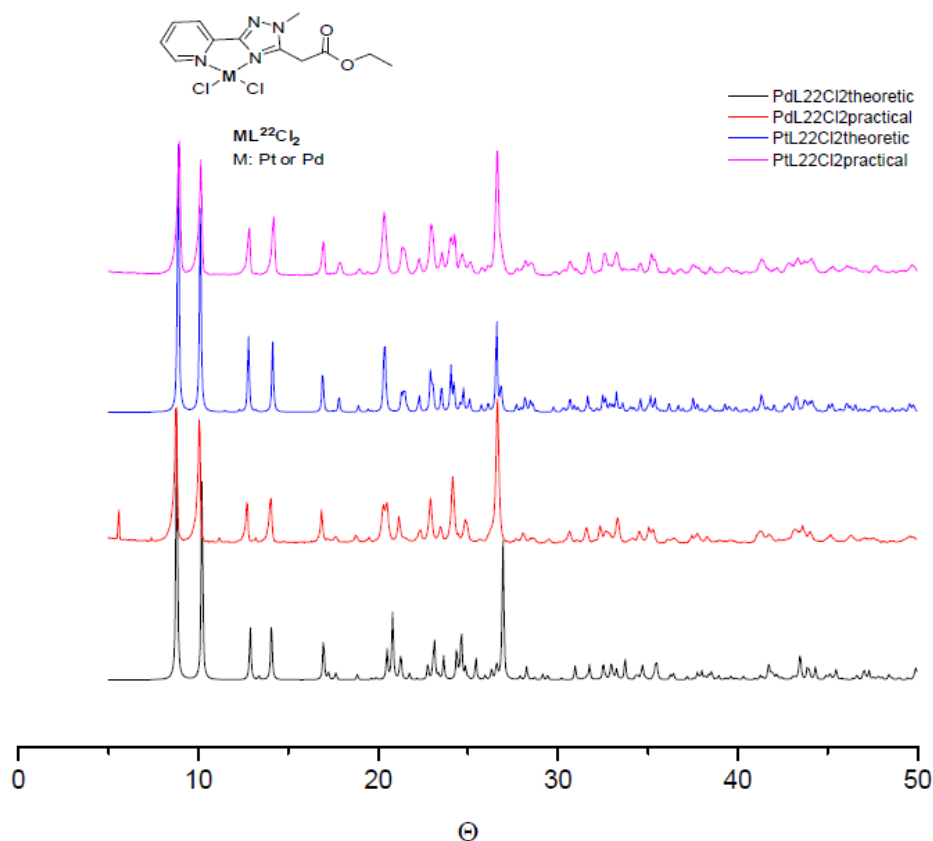
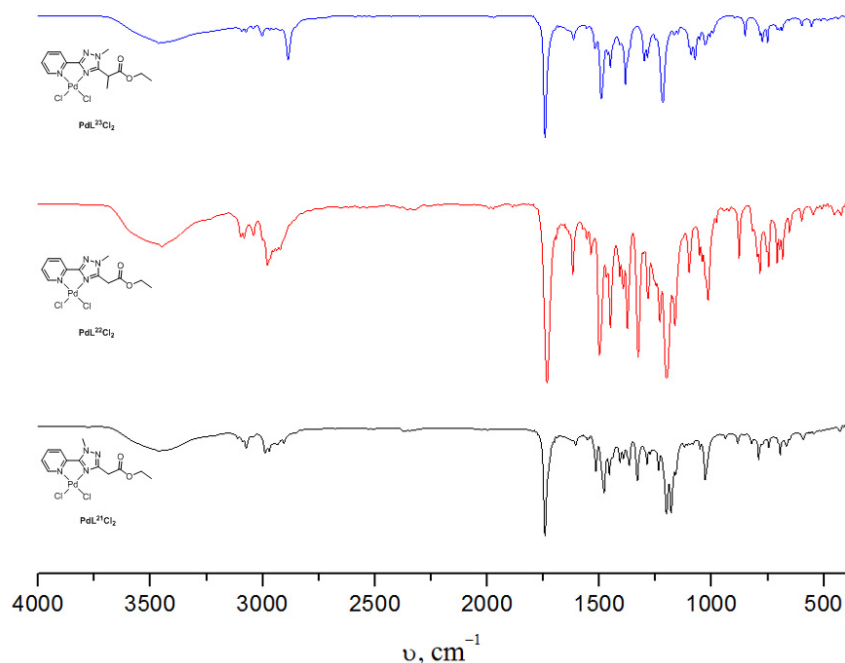


Рисунок 3.55: Порошкові дифрактограми для пари  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2/\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$

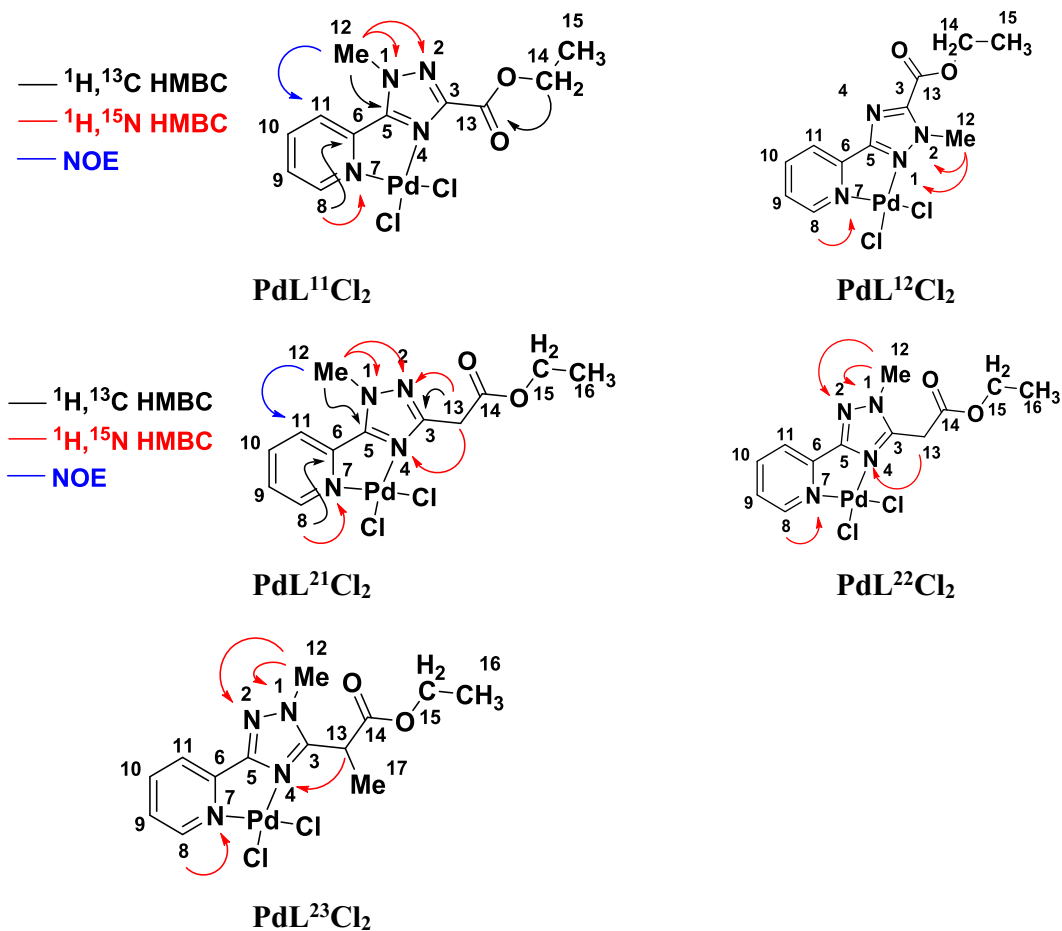
В ІЧ спектрах для ряду  $\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$ , спостерігаються характеристичні смуги валентних коливань С-Н ароматичних фрагментів в області  $3000 - 3100 \text{ cm}^{-1}$ , а також смуги С-С коливань при  $1600, 1580, 1500$  та  $1450 \text{ cm}^{-1}$ . Смуги валентних коливань складноєфірної групи не суттєво змістилися в порівнянні з даними для вільних лігандів і  $\nu(\text{C}=\text{O})$  спостерігалось при  $1746, 1733$  та  $1736 \text{ cm}^{-1}$ , що підтвержує дані рентгеноструктурного аналізу та відсутність участі складноєфірної групи в координації (Рис. 3.56). Для пари  $\text{PdL}^{11}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2$  спостерігається

схожа картина (Додатки, Рис. Д137 та Д138). Слід зауважити, що внаслідок координації відбувається відповідний зсув ряду смуг.



**Рисунок 3.56:** ІЧ спектри для  $\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$  записаних в таблетці КВг

Синтезовані комплекси досліджували також за допомогою ЯМР спектроскопії, а саме для підтвердження положення замісника біля атома Азоту в 1,2,4-триазольному циклі та способу координацію ліганда до металу, використовували одновимірні методики ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOE) та двовимірні методики ( $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  НМВС та  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМВС). Схеми нумерації атомів сполук та знайдені кореляції зазначено на рисунку 3.57. Внаслідок координації лігандів йоном Паладію (II) всі сигнали протонів зазнали слабкопольних зсувів, що пояснюється їх дезекрануванням позитивно зарядженим йоном металу. Найбільшого впливу зазнають протони піридинового циклу та метиленової групи.



**Рисунок 3.57:** Схематичне зображення знайдених кореляцій в ЯМР спектрах та нумерація атомів для зазначених сполук

Для **PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>** метильна група триазольного циклу проявляється у вигляді синглету при 4.50 м.ч. Віднесення цих протонів підтверджувалося наявністю кросс-піків в спектрі [ $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ ] НМВС при 4.50  $\leftrightarrow$  -173.7 м.ч. ( $\text{H}^{12}-\text{N}^1$ ) та 4.50  $\leftrightarrow$  -72.6 м.ч. ( $\text{H}^{12}-\text{N}^2$ ). Також за допомогою ЯМР експерименту з використанням методики NOE вдалося встановити кореляцію між  $\text{H}^{12}$  та  $\text{H}^{11}$ , що говорить про їх близьке просторове розташування. В спектрах [ $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ ] НМВС було зафіксовано кросс-піки між  $\text{H}^{13}$  (4.35 м.ч.) та  $\text{N}^4$  (-198.5 м.ч.), а також, характерний для досліджуваного ряду сполук, кросс-пік між *орто*-протонами піридину ( $\text{H}^8$ , 9.3 м.ч.) та  $\text{N}^7$  (-164.8 м.ч.), що дозволило

встановити положення всіх атомів Азоту в  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектрі. За допомогою  $[\text{}^1\text{H}-^{13}\text{C}]$  НМВС вдалося встановити положення четвертинних атомів Карбону триазолу: кросс-піки між  $\text{H}^{12}\text{-C}^5$  (4.50  $\leftrightarrow$  155.08 м.ч.) та  $\text{H}^{13}\text{-C}^3$  (4.35  $\leftrightarrow$  157.15 м.ч.); а також четвертинного атому піридину:  $\text{H}^8\text{-C}^6$  (9.3  $\leftrightarrow$  145.5 м.ч.).

Для  $\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2$  метильна група азолу має вигляд синглету при 4.24 м.ч. та дає два кросс-піки у спектрі  $[\text{}^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМҚС з  $\text{N}^1$  та  $\text{N}^2$ . Як було сказано в розділі 3.3.3.1. розрахунки теорії функціоналу густини для  $\text{ML}^{12}\text{Cl}_2\text{-A/ML}^{12}\text{Cl}_2\text{-B}$  ( $\text{M} = \text{Pt, Pd}$ ), ізомеризація  $[\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-A}$  набагато вигідніша, так як енергетичний бар'єр на 5.8 ккал·моль $^{-1}$  менший ніж для платинового комплексу і це говорить про ймовірність утворення лише  $[\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2]\text{-B}$  внаслідок реакції між  $\text{L}^{12}$  та сіллю паладію. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР спостерігається лише один набір сигналів, що підтверджує попередні розрахунки (Рис. 3.58).

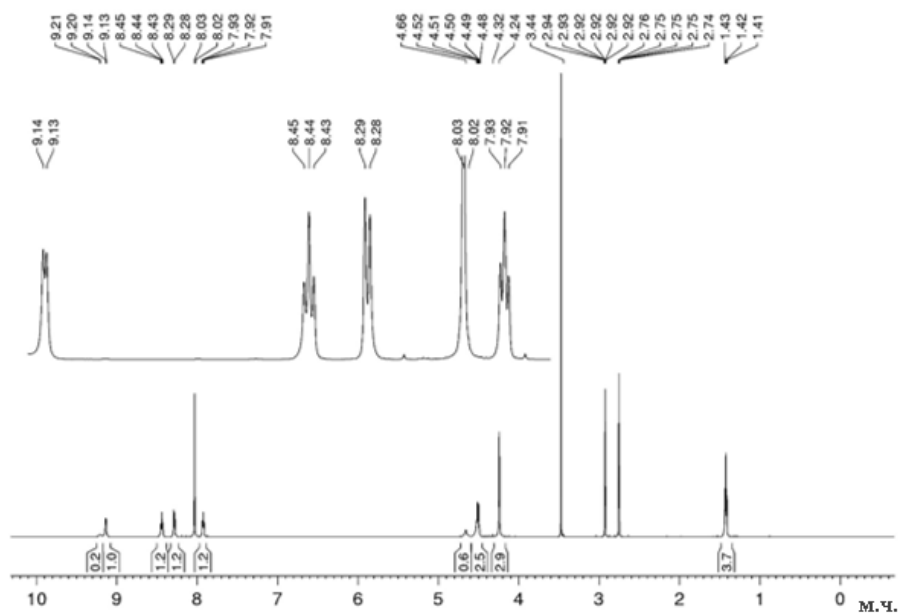


Рисунок 3.58:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр зображення  $\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$  (м.ч.)

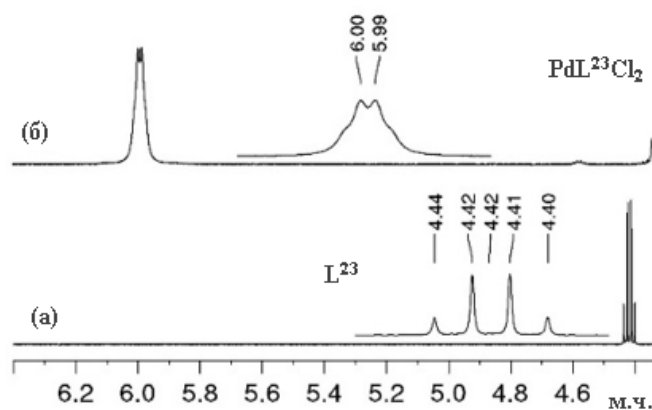
Для  $L^{2X}/PdL^{2X}Cl_2$  в протонних ЯМР спектрах всі сигнали зазнають слабкопольних зсувів (Табл. 3.16). У випадку  $L^{23}/PdL^{23}Cl_2$ , протон -  $CH(CH_3)$ - групи зазнає суттєвого зміщення на 1.58 м.ч., в той час як сигнал метильної групи зміщується лише на 0.03 м.ч.

Таблиця 3.16: Хімічні зсуви протонів для  $PdL^{21}Cl_2$ ,  $PdL^{22}Cl_2$ ,  $PdL^{23}Cl_2$  в розчинах ДМФ- $d_7$  (м.ч.)

Нумерація протонів	H <sup>8</sup>	H <sup>9</sup>	H <sup>10</sup>	H <sup>11</sup>	H <sup>12</sup>	H <sup>13</sup>	H <sup>15</sup>	H <sup>16</sup>	H <sup>17</sup>
$L^{21}$	8.77	7.56	8.04	8.17	4.32	3.82	4.17	1.24	
$PdL^{21}Cl_2$	9.3	7.96	8.49	8.52	4.50	4.35	4.18	1.26	
$\Delta\delta$	<b>0.53</b>	<b>0.40</b>	<b>0.45</b>	<b>0.35</b>	<b>0.18</b>	<b>0.53</b>	<b>0.01</b>	<b>0.02</b>	
$L^{22}$	8.68	7.43	7.92	8.08	4.01	4.19	4.20	1.26	
$PdL^{22}Cl_2$	9.15	7.87	8.39	8.19	4.17	4.88	4.22	1.27	
$\Delta\delta$	<b>0.47</b>	<b>0.44</b>	<b>0.47</b>	<b>0.11</b>	<b>0.16</b>	<b>0.69</b>	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>	
$L^{23}$	8.68	7.43	7.92	8.08	4.03	4.42	4.20	1.21	1.63
$PdL^{23}Cl_2$	9.19	7.88	8.40	8.21	4.08	6.0	4.27	1.26	1.66
$\Delta\delta$	<b>0.51</b>	<b>0.45</b>	<b>0.48</b>	<b>0.13</b>	<b>0.05</b>	<b>1.58</b>	<b>0.07</b>	<b>0.05</b>	<b>0.03</b>

Для  $PdL^{21}Cl_2$  в одновимірному експерименті різницевого NOE, проявився ефект Оверхаузера між протоном при 8.17 м.ч. (H<sup>11</sup>) та протоном при 4.32 м.ч. (H<sup>12</sup>) також у [<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C] НМВС спектрі знайдено кросс-пик між протонам при 4.32 м.ч. (H<sup>12</sup>) та карбоном при 155.08 м.ч. (C<sup>5</sup>), що свідчить

про близькість розташування метильної групи до піридинового циклу. Також,  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМВС спектри показують присутність двох кросс-піків при  $4.32 (\text{H}^{12}) \leftrightarrow -173.7 (\text{N}^1)$  м.ч. та  $4.32 (\text{H}^{12}) \leftrightarrow -72.6 (\text{N}^2)$  м.ч., в той час як у  $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$  НМВС присутній лише один пік  $4.32 (\text{H}^{12}) \leftrightarrow -173.7 (\text{N}^1)$  м.ч. Отримані дані корелюють з даними попередніх експериментів та доводять  $\text{N}^1$ -заміщення триазольного циклу та відповідне просторове його розміщення у комплексі. Схожі підходи застосовували і для  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$  та  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$ . Найбільша координаційне зміщення сигналу, як і у випадку  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  спостерігається для  $\text{H}^{13}$  (табл. 3.16).



**Рисунок 3.59:** Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР спектру  $\text{L}^{23}$  (а) та  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$  (б) в розчині  $\text{DMF}-d_7$  (м.ч.)

Крім того,  $\text{H}^{13}$  у протонному спектрі з'являється у вигляді уширеного дублету (Рис. 3.59). Такі особливості  $\text{H}^{13}$  пов'язані з наявністю внутрішньомолекулярних водневих зв'язків  $\text{C}-\text{H}\dots\text{Cl}$ , що корелює з обрахунками описаними в розділі **3.3.3.1**.

ЯМР спектри на ядрах Азоту також зазнають змін внаслідок процесів координації. Найсуттєвіше зміщення відбувається для  $\text{N}^4$  та  $\text{N}^7$  атомів, що беруть участь в координації (табл. 3.17). При цьому очікувано змінюється

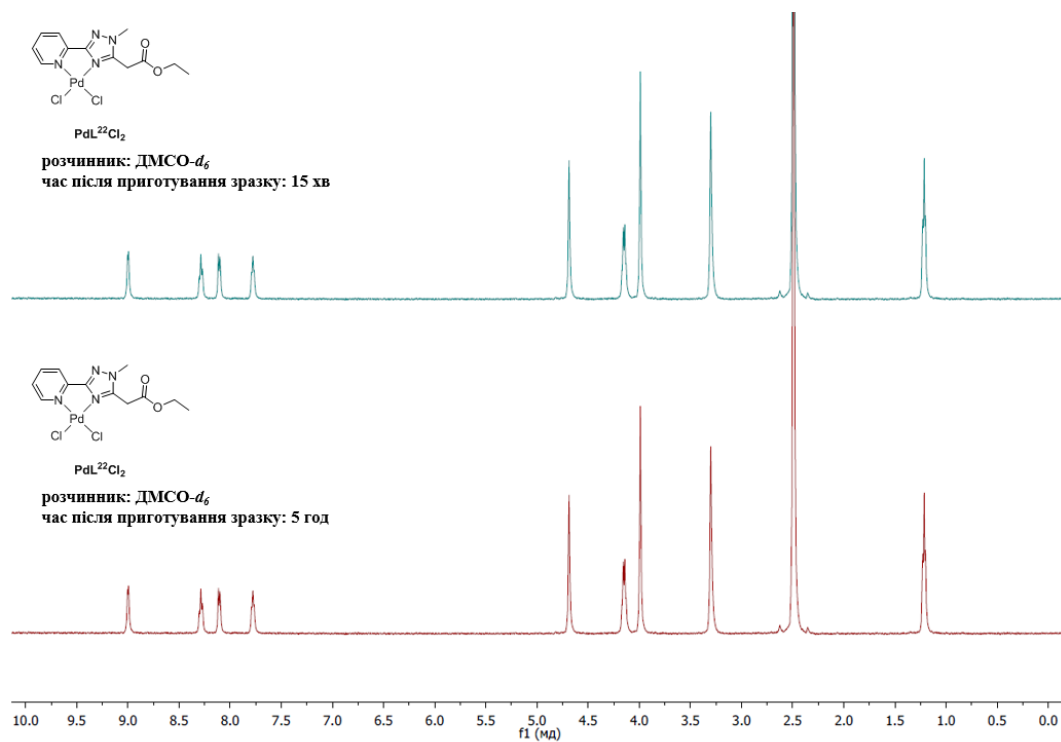
послідовність положення піків в спектрі, яка набуває вигляду  $N^2 > N^7 \approx N^1 > N^4$ .

**Таблиця 3.17:** Хімічні зсуви  $^{15}\text{N}$  ЯМР для  $\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$  в розчинах ДМФ- $d_7$  (м.ч.)

Нумерація Азотів	$N^1$	$N^2$	$N^4$	$N^7$
$L^{21}$	-175.3	-76.9	-126.1	-71.9
$\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$	-173.7	-72.6	-198.5	-164.8
$\Delta\delta$	<b>1.6</b>	<b>4.3</b>	<b>72.4</b>	<b>93.0</b>
$L^{22}$	-171.9	-80.1	-126.8	-68.8
$\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$	-165.2	-84.6	-199.8	-164.4
$\Delta\delta$	<b>6.7</b>	<b>4.5</b>	<b>73.0</b>	<b>95.6</b>
$L^{23}$	-173.6	-81.1	-131.0	-69.2
$\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$	-168.9	-82.4	-200.2	-167.9
$\Delta\delta$	<b>4.7</b>	<b>1.3</b>	<b>69.2</b>	<b>98.7</b>

Слід зауважити, що методом ЯМР спектроскопії сполуки досліджували в трьох розчинниках: ТГФ- $d_8$ , ДМФ- $d_7$  та ДМСО- $d_6$ . В спектрах не було зафіксовано процесів сольволізу та не помічено ніяких змін при повторному записі спектрів протягом різних проміжків часу. Особливо важливим є відсутність процесів розпаду сполуки в ДМСО- $d_6$ , так як саме цей розчинник використовується (за стандартних методик) при проведенні досліджень активності *in vitro*. Нижче наведено спектри для

сполуки  $\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$  в ДМСО- $d_6$  відразу після розчинення та через 5 годин після розчинення. (Рис. 3.60)



**Рисунок 3.60:** Порівняння  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів розчинів  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$  в ДМСО- $d_6$  записаних в різних проміжках часу після розчинення (м.ч.)

### 3.4. Висновки до розділу 3

1. Описано загальні підходи та особливості синтезу моно- та біфункціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину. Внаслідок алкілювання триазольного циклу утворюється суміш ізомерів різного співвідношення.
2. Наведено повну спектральну характеристику лігандних систем. Положення замісника в 1,2,4-триазольному кільці (N<sup>1</sup> чи N<sup>2</sup>) визначали за допомогою ЯМР спектроскопії, зокрема за допомогою одно- та двовимірних експериментів ЯМР (NOE та НМВС). В спектрах NOE для N<sup>1</sup>-заміщених триазолів спостерігається взаємодія протонів замісника з H<sup>11</sup>-піридинового циклу, а для N<sup>2</sup>-заміщеного триазолу – кореляція між протонами алкільної групи та замісника біля 5-положення триазолу.
3. Описано методики синтезу та спектральні характеристики координаційних сполук Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) на основі отриманих лігандів. Всі сполуки можна отримати за простими процедурами з хорошими виходами.
4. Для вісімнадцяти сполук вдалося отримати монокристали та описати їх молекулярну та кристалічну структури. Встановлено плоскоквадратну геометрію центрального атому комплексу, яка досягається шляхом координації двома атомами Хлору, атомами Азоту піридинового та триазольного циклу. Для комплексів з етил-1-метил-5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилатом в розчинах утворюється суміш продуктів, що є наслідком участі N<sup>1</sup>- та N<sup>4</sup>- атому триазолу в координації. Рентгеноструктурні дослідження для комплексів Платини (II) та Паладію(II) із зазначеними лігандами

показав N<sup>4</sup>-координацію, що можна пояснено більш термодинамічно вигідними процесами, а також утворенням водневих зв'язків у розчині. Для решти комплексів координація відбувається за участі N<sup>4</sup>-атому 1,2,4-триазолу.

5. Особливостями комплексів Платини (II) з моно- та/або біфункціоналізованими похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину є їх частковий розпад в розчині диметилсульфоксиду. Встановлено, що сполуки зазнають сольволізу з утворенням часток [PtCl<sub>3</sub>(ДМСО)]<sup>-</sup>, [PtCl<sub>2</sub>(ДМСО)<sub>2</sub>] та [PtLCl<sub>2</sub>(ДМСО)], які вдалося ідентифікувати не лише HRMS або <sup>1</sup>H ЯМР, а і за ЯМР спектрами на ядрах <sup>195</sup>Pt. Координаційні сполуки Паладію (II) та Рутенію (II) є стійкими в розчині диметилсульфоксиду, що також було встановлено за допомогою ЯМР спектроскопії.

# РОЗДІЛ 4: ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ КОМПЛЕКСІВ ПЛАТИНИ (II), ПАЛАДІЮ (II) ТА РУТЕНІЮ (II) З ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИМИ ПОХІДНИМИ 2-(1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПРИДИНУ НА ЛІНІЯХ КЛІТИН ССАВЦІВ

## 4.1. Короткий опис особливостей МТТ та ресазуринового тесту

На початкових етапах доклінічного дослідження дуже важливо отримати точні, достовірні результати аналізів цитотоксичності *in vitro*, оскільки ці дані можуть впливати на успіх препарату-кандидату під час переходу до процесу розробки. Для визначення *in vitro* впливу хімічної речовини на клітини, що розмножуються, використовуються різні підходи. Вони включають прості аналізи встановлення життєздатності клітин після внесення препарату, а також аналізи вимірювання життєздатності клітин опосередковано шляхом оцінки спроможності клітини відновлювати сполуки, такі як 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-2H-тетразоліум бромід (МТТ), 2,3-біс-(2-метокси-4-нітро-5-сульфофеніл)-5-[(феніламіно)карбоніл]-2H-тетразоліум гідроксид (ХТТ), 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-5-(3-карбоксиметоксифеніл)-2-(4-сульфофеніл)-2H-тетразоліум (МТS), сульфонамід В тест (SRB) та ресазуринові тести.

В роботі для визначення кількості живих клітин у зразку та для моніторингу життєздатності клітин (цитотоксичності) використовували два тести: **МТТ** та **ресазуриновий**.

**МТТ-тест** – колориметричний аналіз для вимірювання клітинної метаболічної активності. Тест базується на можливості нікотинамідаденін динуклеотидфосфат(НАДФН)-залежних клітинних оксидоредуктазних ферментів відновлювати тетразолійний барвник МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразоліум бромід) до нерозчинного формазану, який має фіолетовий колір (Рис. 4.1).<sup>142</sup>

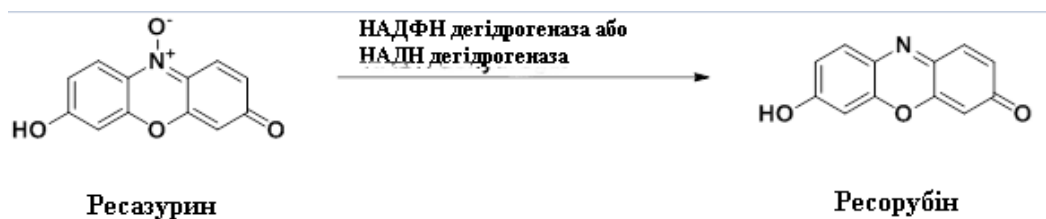


**Рисунок 4.1:** Схема ензиматичного відновлення МТТ до формаза́ну

Цей аналіз вимірює життєздатність клітин з точки зору відновної активності, як ензиматичного перетворення сполуки тетразолію у водонерозчинні кристали формаза́ну за допомогою дегідрогеназ, що відбуваються в мітохондріях живих клітин (також слід зауважити, що в процесі беруть участь і відновники та ферменти, розташовані в інших органелах, таких як ендоплазматичний ретикулум).<sup>143</sup> У аналізі МТТ додають «розчин для розчинення» (ДМСО, або підкислений розчин етанолу, або розчин додецилсульфату натрію в розведеній соляній кислоті), щоб отримати фіолетовий розчин важкорозчинного у воді формаза́ну. Поглинання цього забарвленого розчину кількісно оцінюється за допомогою спектрофотометру при встановленій довжині хвилі (зазвичай 500 та 600 нм). МТТ-тест є одним з найшироковживаніших для аналізу

життєздатності клітин. МТТ поглинається шляхом ендоцитозу і відновлюється мітохондріальними ферментами і ендосомальними/лізосомальними компартментами, а потім транспортується до клітинних поверхонь з утворенням голчастих формазанів. Було встановлено, що ендоцитоз МТТ не спричиняє явного ураження та не спричиняє апоптозу, проте метаболізм та екзоцитоз МТТ може суттєво зруйнувати клітини. МТТ може активувати процеси, що пов'язані з апоптозом, наприклад каспазу-8, каспазу-3 чи пришвидшити витік вмісту клітин після появи кристалів формазану. Саме тому МТТ-тест потрібно вибирати та проводити акуратно, в іншому випадку результати тесту будуть переоціненними та не придатними для порівняння. Основною перевагою вищезгаданого тесту є те, що він вважається «золотим стандартом» визначення цитотоксичності, а основним недоліком те, що перетворення в кристали формазану залежить від рівня метаболізму та кількості мітохондрій.<sup>143</sup>

**Резариновий тест** (Аламар Блу тест) – простий, швидкий та точний тест щодо життєздатності клітин ссавців і бактерій. Живі клітини є метаболічно активними та здатні відновлювати за участю мітохондріальної редуктази, нефлуоресцентний барвник ресазурин до барвника ресору фіну, який проявляє сильну флуоресценцію (Рис. 4.2).



**Рисунок 4.2:** Схема ензиматичного відновлення ресазурину до ресорубіну

Флуоресцентний вихід реакції є пропорційним до кількості життєздатних клітин у широкому діапазоні концентрацій. Так як аламар блу є нетоксичним, то клітини після проведення тесту можна повернути в культуру або використати для інших цілей. Вимірювання проліферації з аламар блу можна моніторити використовуючи стандартний спектрофлуорометр або спектрофотометричний пристрій для зчитування мікротитраційних планшетів. Основний плюс ресазуринового тесту – його відносна дешевизна, гомогенна система та більша чутливість в порівнянні з тетразолійними тестами. Мінусом є те, що перетворення ресазурину до ресорурфіну залежить від ензиматичних перетворень.<sup>143</sup>

Загалом використання цих високоточних тестів може дати хороше уявлення про цитотоксичну активність сполук в клітинах та можливість їх застосування в процесах лікування раку.

## **4.2. Дослідження цитотоксичності комплексів Платини (II) та Рутенію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину за допомогою МТТ-тесту**

### **4.2.1. Клітинні лінії та умови культивування**

Людські лінії клітин раку яєчників A2780 (цисплатин-чутливі) та A2780cis (цисплатин-резистентні) були придбані в АТСС (American Type Culture Collection). Клітини вирощували в 25 см<sup>2</sup> колбах (GreinerBio-One) при 37 °С в зволоженій атмосфері суміші 95% повітря та 5% CO<sub>2</sub>. Всі використовувані розчини були приготовлені в ДМСО з врахуванням того, що фінальні концентрації ДМСО в середовищі не перевищують 1% (об'ємна частка), що не впливає на життєздатність клітин. Вміст Платинових сполук в приготованих розчинах визначали за допомогою ICP-OES (inductively coupled plasma optical emission spectroscopy).

Цисплатин використовували як позитивний контроль.

### **4.2.2. Принцип аналізу та методики культивування**

Цитотоксичність сполук визначали за допомогою колориметричного мікрокультурного аналізу (МТТ-тест). Клітини були вирощені з культуральних колб шляхом трипсинізації та посіву в Cellstar 96-well (GreinerBio-One) пластинах для мікрокультур з посівною густиною  $6 \times 10^4$  клітин на одне місце. Після експоненціального росту клітин протягом 24 годин їх обробляли досліджуваними препаратами у різних концентраціях у середовищі протягом 72 годин. Досліджувані сполуки розчиняли в чистому ДМСО (середовищі) до заданої концентрації, після чого 100 μл розчину сполуки додавали до кожної лунки. Після експозиції протягом 72 годин розчини препарату замінювали на 100 мкл МТТ у середовищі (ДМСО, 5

мг·мл<sup>-1</sup>) та інкубували додатково 75 хвилин. Згодом середовище відфільтровували. Утворені фіолетові кристали формагану (у життєздатних клітинах) розчиняли в 100 мкл ДМСО для кожної лунки. Оптичну густину вимірювали при 570 нм за допомогою пристрою для зчитування мікропланшетів. Кількість життєздатних клітин виражали через значення оброблених/контрольних (Т/С) значень шляхом порівняння з необробленими контрольними клітинами. Концентрацію напівмаксимального інгібування (IC<sub>50</sub>) розраховували з кривих концентрація-ефект шляхом інтерполяції за допомогою програмного забезпечення GraphPadPrism (версія 5.01). Оцінка базувалася на середніх значеннях принаймні трьох незалежних експериментів, кожен з яких включав три повтори для одного значення концентрації.

#### 4.2.3. Оцінка *in vitro* активності комплексів PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>, PtL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub>, RuL<sup>01</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub> та RuL<sup>02</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>

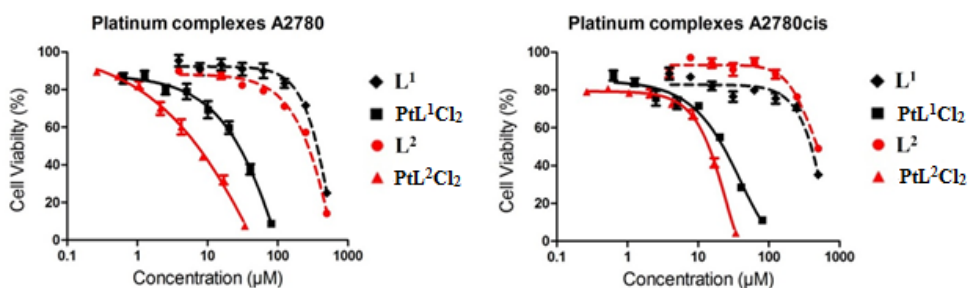
Перш ніж перейти до біологічної характеристики, розчини в ДМСО обох комплексів були охарактеризовані за допомогою HRMS. Отримані хроматограми показали по чотири піки для PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub> та PtL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub> (описано детальніше в розділі 3.3.1.1).

Протиракову активність нових лігандів та комплексів Pt(II) на їх основі оцінювали на цисплатин-чутливих лініях клітин раку яєчників (A2780) та цисплатин-резистентних аналогічних лініях клітин (A2780cis) за допомогою колориметричного МТТ-тесту з 72-годинною експозицією. Результати наведено в таблиці 4.1, а криві концентрація-ефект на рисунках 4.3 та 4.4.

**Таблиця 4.1:** Отриманні значення  $IC_{50}$  для  $L^{01}$  та  $L^{02}$  та відповідних Pt(II) та Ru(II) в порівнянні з цисплатиною для A2780 та A2780cis ліній клітин. Фактор резистентності (RF) визначали, як  $IC_{50}(A2780cisR)/IC_{50}(A2780)$ .

Сполука	A2780	A2780cis	RF
$L^{01}$	$345 \pm 43$	$445 \pm 50$	1.3
$PtL^{01}Cl_2$	$26 \pm 5$	$24 \pm 2$	0.9
$RuL^{01}(p\text{-cymene})Cl_2$	$86 \pm 19$	$125 \pm 47$	1.5
$L^{02}$	$330 \pm 48$	$486 \pm 17$	1.5
$PtL^{02}Cl_2$	$6.1 \pm 0.6$	$20 \pm 3$	3.3
$RuL^{02}(p\text{-cymene})Cl_2$	$34 \pm 10$	$77 \pm 12$	2.3
<b>Cisplatin</b>	$0.22 \pm 0.03$	$4.3 \pm 0.8$	19.5

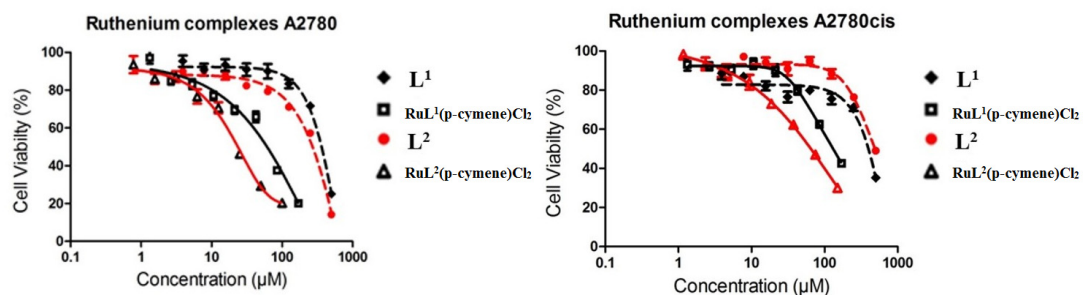
Цисплатин очікувано показав відмінну цитотоксичність на цисплатин-чутливих лініях клітин та в  $\approx 20$  разів меншу активність на цисплатин-резистентних лініях клітин.



**Рисунок 4.3:** Криві концентрація-ефект для лігандів  $L^{01}$  та  $L^{02}$  та відповідних сполук Pt(II) в лінії клітин раку яєчників людини A2780 та A2780cis(дані отримані внаслідок МТТ-тестування та значення  $\pm$  стандартні відхилення від трьох незалежних експериментів з часом експозиції 72 год)

В той же час, досліджувані сполуки показали приблизно однакову ативність на обох досліджуваних лініях клітин, з суттєво нижчим фактором

резистентності (RF) ніж для цисплатину. Ліганди  $L^1$  та  $L^2$  очікувано не проявили протиракової активності.



**Рисунок 4.4:** Криві концентрація-ефект для лігандів  $L^{01}$  та  $L^{02}$  та відповідних сполук Ru(II) в лінії клітин раку яєчників людини A2780 та A2780cis (дані отримані внаслідок МТТ-тестування та значення  $\pm$  стандартні відхилення від трьох незалежних експериментів з часом експозиції 72 год)

$PtL^{01}Cl_2$  показав однакову активність між лініями клітин раку яєчників ( $RF = 0.9$ ), проте порівняно з лігандами активність виросла у 13–18 разів.  $PtL^{01}Cl_2$  показав дещо більшу чутливість до цисплатин-чутливих клітин ( $RF = 3.3$ ), а в порівнянні з відповідними лігандами цитотоксичність виросла у 50 та 24 рази.  $RuL^{01}(p\text{-cymene})Cl_2$  та  $RuL^{02}(p\text{-cymene})Cl_2$  показали 4–10-ти кратне збільшення активності в порівнянні з вільними лігандами. Отриманні значення  $IC_{50}$  показують, що сполуки є перспективними для подальшого удосконалення молекулярної структури з метою отримання більш перспективних сполук для боротьби з раковими клітинами.

### **4.3. Дослідження цитотоксичності комплексів Платини (II) та Паладію (II) з функціоналізованими похідними 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину за допомогою резазуринового тесту**

#### **4.3.1. Клітинні лінії та умови культивування. Референтні цитостатики**

Лінії клітин карциноми легенів людини A549 (ATCC, CCL-185), нейробластоми SK-N-DZ (ATCC, CRL-2149) та гострого Т-клітинного лейкозу людини Jurkat, Clone E6-1 (ATCC TIB-152) використовувалися з колекції компанії Promega, USA. A549 культивували в DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12) доповненому 10% фетальної бичачої сироватки (Sigma-Aldrich), 100 ОД/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину. SK-N-DZ культивували в DMEM/F12 доповненому 10% фетальної бичачої сироватки (Gibco), 100 ОД/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину. Клітини Jurkat культивували в RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) доповненому 10% фетальної бичачої сироватки (Sigma-Aldrich), 100 ОД/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину. Клітини підтримували в логарифмічній фазі росту при 37 °C у зволоженій атмосфері, яка завждимістила 5% CO<sub>2</sub>.

Цисплатин і доксорубіцин використовували як позитивний контроль. Цисплатин має антипроліферативну дію через створення внутрішньоланцюгових та міжланцюгових перехресних зв'язків з ДНК, які блокують реплікацію ДНК. Доксорубіцин проникає в ДНК і перешкоджає синтезу нуклеїнових кислот, тому є токсичним для широкого діапазону типів клітин.

### 4.3.2. Принцип аналізу та методики виконання

Резазуриновий біоаналіз — це гомогенний флуорометричний аналіз, який використовує барвник-індикатор резазурин для вимірювання метаболічної здатності клітин. Нежиттєздатні клітини не здатні відновлювати резазурин і тому не показують флуоресцентного сигналу. Відновлення резазурину до ресорурфіну також включає зміщення максимуму поглинання з 605 нм до 573 нм, тому життєздатність також можна оцінити за допомогою спектроскопії поглинання. Однак зазвичай перевагу надають вимірюванню флуоресценції, оскільки вона є більш чутливою і вимагає менше обчислень.<sup>144</sup>

Перед посівом клітини спочатку промивали фосфатно-сольовим буфером, а потім трипсинізували розчином трипсину в фосфатно-сольовому буфері Дульбекко. Відповідний об'єм культурального середовища поміщали в колбу, щоб зупинити трипсинізацію, і клітини підраховували за допомогою лічильної камери після фарбування трипановим синім. Відповідний об'єм клітинної суспензії поміщали в пробірку Falcon, що містить середовище посіву DMEM/F12 з 1% фетальною бичачою сироваткою (Sigma-Aldrich), 100 одиниць/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину для A549; DMEM/F12 з 1% фетальною бичачою сироваткою (Gibco), 100 одиниць/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину для SK-N-DZ; RPMI-1640 з 1% фетальною бичачою сироваткою (Sigma-Aldrich), 100 одиниць/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину для Jurkat.

Клітини з густиною  $125 \times 10^3$  клітин/мл для A549,  $175 \times 10^3$  клітин/мл для SK-N-DZ і  $700 \times 10^3$  клітин/мл для Jurkat висівали в стерильні 384-

лункові планшети (Falcon, Cat# 353962) в об'ємі 20 мкл/лунку (2500 клітин/лунку, 3500 клітин/лунку та 14000 клітин/лунку відповідно) і закривали стерильними прозорими пломбами. Плати залишали на ніч у зволоженій атмосфері при 37 °С і 5% CO<sub>2</sub> для адаптації та зчеплення. Концентрації клітин відповідають 20-40% конфлюентності перед інкубацією з препаратами.

Цитотоксичність досліджуваних сполук оцінювали в кінцевих концентраціях в діапазоні від 0,005 мкМ до 100,0 мкМ (10 точок, 3-кратні серійні розведення). Референтний цисплатин і доксорубіцин оцінювали в кінцевих концентраціях від 0,005 мкМ до 100,0 мкМ (10 точок, 3-кратні серійні розведення). Інкубацію проводили протягом 48 годин у зволоженій атмосфері при 37 °С і 5% CO<sub>2</sub>. Кінцева концентрація ДМСО в аналізі становила 0,5 %. Після інкубації додавали ресазурин (кінцева концентрація 50 мкМ) та проводили подальшу інкубацію протягом 3 годин у зволоженій атмосфері при 37 °С і 5% CO<sub>2</sub>. Наявність ресорурфіну кількісно визначали шляхом вимірювання флуоресценції E<sub>x</sub> – 555 нм, E<sub>m</sub> – 585 нм, нижнєзначення 570.

#### **4.3.3. Оцінка *in vitro* активності комплексів Платини (II) та Паладію (II) з 2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридиновими лігандами**

Для оцінки потенційної протиракової активності новосинтезованих комплексів Pt(II) та Pd(II) було порівняно їх *in vitro* цитотоксичність з такою для цисплатини на панелі клітин карциномилегенів людини (A549), нейробластоми (SK-N-DZ) та гострого T-клітинного лейкозу людини (Jurkat), використовуючи ресазуриновий тест з часом експозиції 48 годин.

Результати тесту для 18 досліджуваних комплексів та референтних цисплатини та доксорубіцину наведено в таблиці 4.2. IC<sub>50</sub> дані референтних та досліджуваних сполук (таблиця 4.2) визначали шляхом конструювання кривих доза-відповідь в програмі GraphPad PRISM (версія 8.1).

**Таблиця 4.2:** Отриманні значення IC<sub>50</sub> для комплексівPt(II) та Pd(II) та референтних сполук (цисплатина та доксорубіцин) для A549, SK-N-DZ та Jurkat ліній клітин.

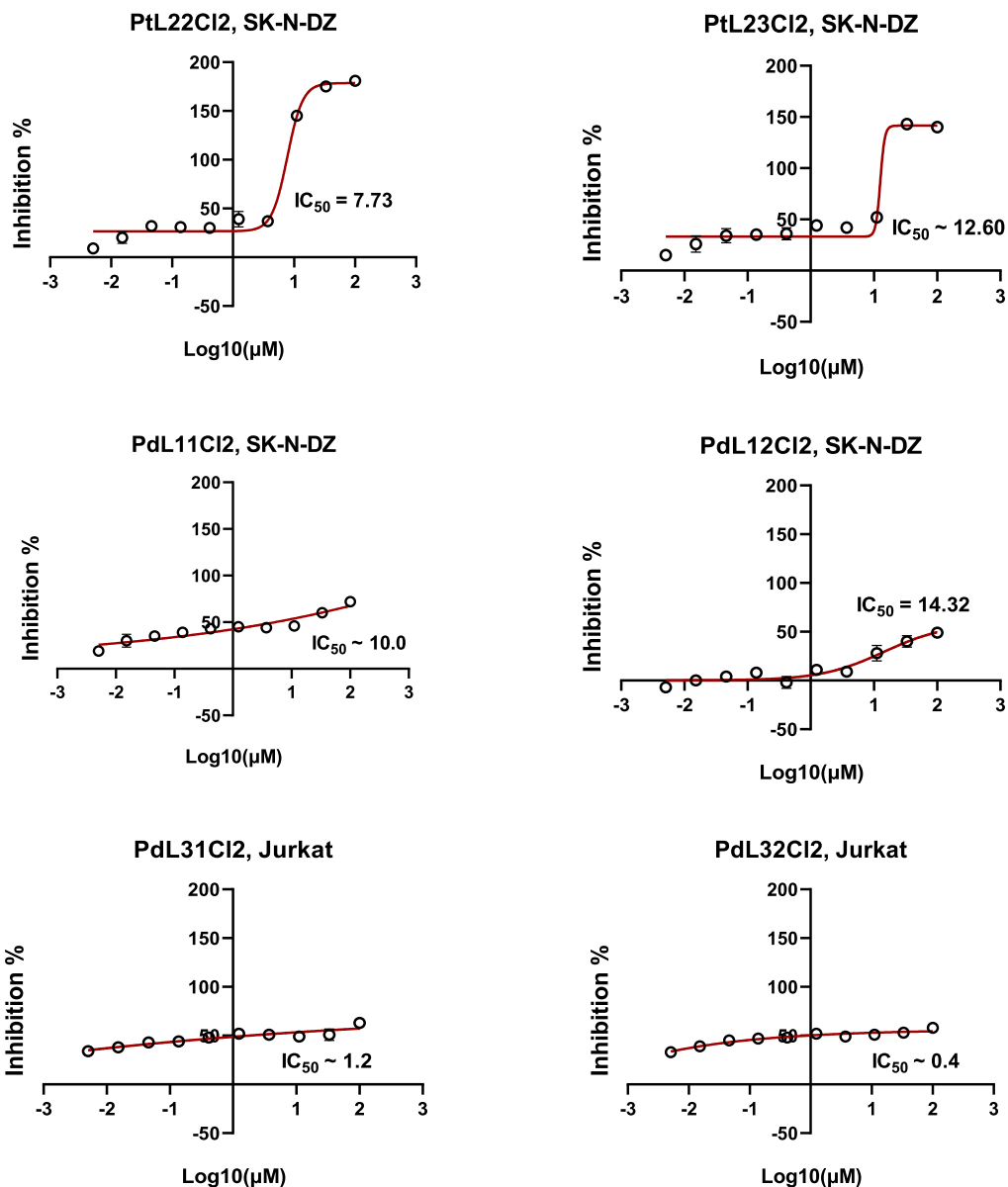
\*N/A активності не виявлено.

Сполука	A549	SK-N-DZ	Jurkat
<b>Цисплатина</b>	<b>56.02</b>	<b>22.0*</b>	<b>6.31</b>
<b>Доксорубіцин</b>	<b>0.85</b>	<b>1.25</b>	<b>0.018</b>
PtL <sup>01</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	>100.0
PtL <sup>02</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	N/A
PdL <sup>01</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	N/A
PdL <sup>02</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	N/A
PtL <sup>11</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	100.0	N/A
PtL <sup>12</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	33.3	N/A
PdL <sup>11</sup> Cl <sub>2</sub>	60.0	10.0	N/A
PdL <sup>12</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	14.32	N/A
PtL <sup>21</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	40.0	34.48
PtL <sup>22</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	7.73	10.82
PtL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	12.60	11.47
PdL <sup>21</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	57.5	>100.0
PdL <sup>22</sup> Cl <sub>2</sub>	40.4	46.0	80.0
PdL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	52.5	N/A
PtL <sup>31</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	>100.0
PtL <sup>32</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	>100.0
PdL <sup>31</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	>100.0	1.2
PdL <sup>32</sup> Cl <sub>2</sub>	N/A	N/A	0.4

Отриманні значення для цисплатини та доксорубіцину співпадають з літературними даними.<sup>145</sup> Для ліній клітин A549 досліджувана сполука **PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>** показує слабшу цитотоксичність в порівнянні з цисплатиною, в той же час **PdL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>** проявляє помірну активність. Решта сполук не є цитотоксичними для A549 лінії клітин. Слід зазначити, що **PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PdL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PdL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub>** є поганорозчинними в межах досліджуваної концентрації 1 мМ (зазначені сполуки були розчиними в ДМСО в концентрації 20 мМ, але на наступному етапі розведення комплекси утворювали осад протягом 5 хвилин після введення в середовище).

**PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>** (криві доза-відповідь наведено на Рис. 4.6) показують високу цитотоксичність на лініях клітин Jurkat, але ці сполуки не досягають 100% інгібування при найвищих використаних концентраціях. Цей феномен можна пояснити різними величинами  $E_{\max}$  (максимального інгібування), що отримані для цих сполук в порівнянні з еталонними сполуками. Примітно, що **PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>** не показали ніякої відчутної цитотоксичності для ліній клітин Jurkat, що можна обґрунтувати протіканням процесів сольволізу для комплексів Pt(II) в присутності ДМСО. В той же час високу цитотоксичність проявляють **PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>** та помірну активність показує **PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>** для ліній клітин Jurkat. Решта досліджуваних сполук показують або дуже слабку або зовсім не показують активності для досліджуваної лінії клітин.

Для лінії клітин SK-N-DZ високі значення цитотоксичності отримали для **PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>**, (криві доза-відповідь наведено на Рис. 4.6), помірні для **PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PdL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>**. Комплекс **PtL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>** показав слабку цитотоксичність для цієї лінії клітин.



**Рисунок 4.6:** Криві доза-відповідь для комплексів з найвищими отриманими значеннями  $IC_{50}$ ; (назва комплексу, лінія клітин зазначені над графіком); час експозиції 48 годин з використанням ресазуринового тесту

Встановлення загальних кореляцій між структурою сполуки та її цитостатичною активністю, на основі отриманих значень  $IC_{50}$ , було ускладнене процесами сольволізу для Платинових похідних, проте саме ці

сполуки показали досить широкий спектр активності в порівнянні з Паладієвими та Рутенієвими похідними піридин-триазолу. Ліганди, а відповідно і отримані на їх основі комплекси, можна умовно поділити на N-монофункціоналізовані ( $L^{01}$ ,  $L^{02}$ ,  $L^{31}$  та  $L^{32}$ ) та *N,C*-біфункціоналізовані ( $L^{11}$ ,  $L^{12}$ ,  $L^{21}$ ,  $L^{22}$  та  $L^{23}$ ). Порівнюючи цитоактивність, на основі отриманих значень  $IC_{50}$ , цих двох груп, можна передбачити, що більшою активністю володіють *N,C*-біфункціоналізовані сполуки. Однак найвища активність, на основі отриманих значень  $IC_{50}$ ,  $PdL^{31}Cl_2$  та  $PdL^{32}Cl_2$  серед досліджуваних сполук дає можливість говорити про позитивний вплив на активність естерних груп в триазольному циклі. Також, слід зауважити, що  $N^2$ -положення замісників в триазольному циклі порівняно з  $N^1$ -заміщенням покращує *in vitro* активність, оскільки в порівнянні з цисплатиною значення  $IC_{50}$  виросло у 15 разів для  $PdL^{32}Cl_2$  та всього у 5 разів для  $PdL^{31}Cl_2$ .

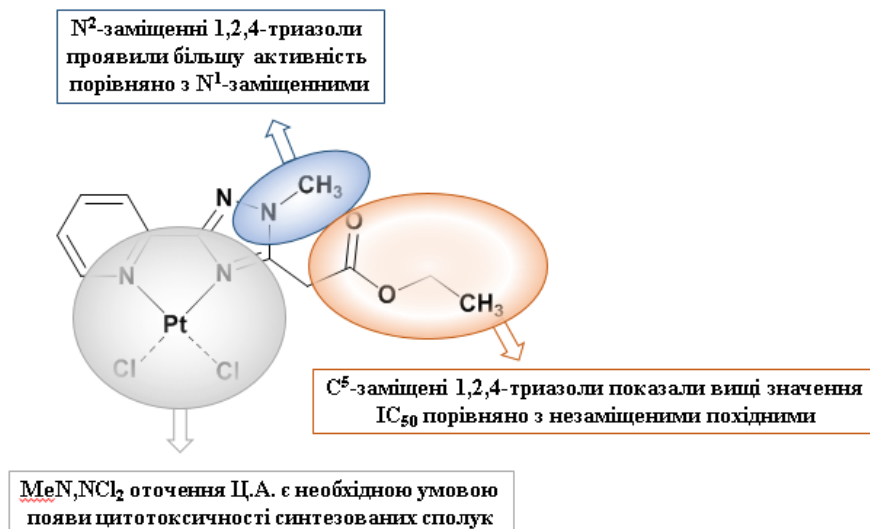


Рисунок 4.7: Загальні постулати структурних особливостей активності сполук

Для групи *N,C*-біфункціоналізованих сполук така залежність зберігається причому додаткова *C*-функціоналізація також дає позитивний вплив на значення  $IC_{50}$ . Загалом комбінація обох факторів демонструє хорошу активність комплексів відносно двох ліній клітин, що відображається у активності  $PtL^{22}Cl_2$  який дає найкращі, серед отриманих, результати. Загалом отримані на основі значень  $IC_{50}$  структурні залежності від активності *in vitro* можна зобразити як наведено на рисунку 4.7. Проте, не зважаючи на найкращі отриманні значення  $IC_{50}$  для Платинових комплексів слід зауважити, що саме ці величини потребують уточнення через можливі процеси сольволізу в ДМСО, який використовується, як стандарне середовище для розчинення сполук при проведенні досліджень.

#### 4.4. Висновки до розділу 4

1. Для двадцяти координаційних сполук було досліджено їх потенціал в якості протиракових агентів.
2. За допомогою колориметричного МТТ-тесту з 72 годинами експозиції досліджено потенційну протиракову активність *in vitro* на цисплатин-чутливих лініях клітин раку яєчників (A2780) та цисплатин-резистентних лініях клітин раку яєчників (A2780cis) для **PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub>**, **RuL<sup>01</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>** та **RuL<sup>02</sup>(*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>**. Сполуки Pt(II) показали кращу цитотоксичність в порівнянні з комплексами Ru(II), проте їх активність суттєво нижче ніж активність еталону (цисплатини).
3. Для всіх синтезованих координаційних сполук Платини (II) та Паладію (II) оцінено протиракову *in vitro* активність на лініях клітин карциномилегенів людини (A549), нейробластоми (SK-N-DZ), та гострого Т-клітинного лейкозу людини (Jurkat) використовуючи ресазуриновий тест з часом експозиції 48 годин. **PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>** показують високу цитотоксичність на лініях клітин Jurkat та є цікавими для подальших *in vivo* досліджень. Крім того, сполуки **PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>**, **PdL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>** та **PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>** показали хороші значення IC<sub>50</sub> на двох лініях клітин SK-N-DZ та Jurkat, що також дозволяє продовжувати проводити подвльші біологічні дослідження.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено синтез та систематичне дослідження координаційно-хімічних властивостей 9 функціоналізованих похідних 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину, **7 з яких отримано вперше**. Різноманітність лігандних систем досягнуто шляхом введення замісників біля атомів Карбону та Азоту 1,2,4-триазольного кільця. Будова лігандів у розчинах була встановлена за допомогою одно- та двовимірної  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектроскопії. Використовуючи синтезовані ліганди отримано 20 нових координаційних сполук – Платини (II) (9), Паладію (II) (9) та Рутенію (II) (2), встановлено їх будову та вивчено фізико-хімічні характеристики. Для всіх комплексних сполук досліджено їх цитотоксичну активність *in vitro*.
2. Шляхом реакції еквімолярних розчинів ліганду та відповідної солі металу отримано двадцять нових координаційних сполук, для вісімнадцяти було проведено рентгеноструктурні дослідження. Встановлено, що
  - координаційні сполуки Платини (II) та Паладію (II) мають плоскочватратну геометрію яка досягається за рахунок координації двох іонів Хлору та атомів  $\text{N}^4$  триазольного циклу та атома Азоту піридинового циклу відповідних лігандних систем.
  - комплекси Рутенію (II) кристалізуються в напівсендвічній псевдооктаедричній «three-legged piano-stool» геометрії, де  $\eta^6$ -p-цимен виступає в якості  $\pi$ -ліганду, а похідні 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину та Хлоридний іон доповнюють координаційне число Рутенію(II) до 4.
3. Проведено аналіз поведінки координаційних сполук в розчинах за допомогою одновимірної та двовимірної ЯМР спектроскопії на ядрах

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  та  $^{195}\text{Pt}$ . Показано, що хімічні зсуви ядер  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{15}\text{N}$  зміщуються внаслідок координації в слабке поле. Зокрема, в протонних спектрах найбільшого зсуву зазнають близькорозташовані до центру координації *орто*-протони піридину та триазольний С-Н протон. Для  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектрів, порівняно з лігандами, встановлено наступний порядок величин  $\Delta\delta$  в спектрах  $\text{N}^2 > \text{N}^1 \approx \text{N}^7 > \text{N}^4$ , що пояснюється перенесенням електронної густини по ланцюгу новоутворених зв'язків внаслідок комплексоутворення.

4. Виявлено, що координаційні сполуки Платини (II) з моно- та біфункціоналізованими 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинами взаємодіють з диметилсульфоксидом. За допомогою  $^{195}\text{Pt}$  ЯМР та мас-спектроскопії ідентифіковано продукти сольволізу, зокрема  $[\text{PtCl}_2(\text{DMCO})_2]$ ,  $[\text{PtCl}_3(\text{DMCO})]^-$  та  $[\text{PtLCl}_2(\text{DMCO})]$  та час досягнення рівноваги в розчині. Для аналогічних комплексів Паладію (II) та Рутенію (II) процесів сольволізу не було виявлено.
5. Комплекси Платини (II) та Паладію (II) з етил 1-метил-5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилатом ( $\text{L}^{12}$ ) в диметилформаміді ізомеризуються шляхом перегрупування  $\text{N}^1$ -координованого в  $\text{N}^4$ -координоване похідне. При цьому, в розчині спостерігається суміш комплексів співвідношенням 77:23 –  $\text{N}^1_{\text{піридин}}, \text{N}^4_{\text{триазол}}$  та  $\text{N}^1_{\text{піридин}}, \text{N}^1_{\text{триазол}}$  координованими лігандами, концентрація досягає стану рівноваги протягом 7 днів.
6. Досліджено протираковий потенціал для 20 комплексів Платини (II), Паладію (II) та Рутенію (II) з похідними 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (МТТ- та резазуриновий тест) на 5 лініях клітин раку ссавців. Встановлено:

- для ліній нейробластоми (SK-N-DZ) комплекси показали помірну цитотоксичність. Для 4 комплексів отримано кращі значення  $IC_{50}$  ніж для цисплатини, зокрема у випадку  $PtL^{22}Cl_2$  воно в 3 рази нижче, ніж для еталону.
  - для лінії гострого Т-клітинного лейкозу (Jurkat) також було отримано помірні значення  $IC_{50}$ . Найкращу цитотоксичність проявили  $PdL^{31}Cl_2$  та  $PdL^{32}Cl_2$ , значення  $IC_{50}$  для яких у 5 та 15 разів нижчі від значень цисплатини.
7. Отримані в роботі попередні результати біологічної активності синтезованих координаційних сполук (величини  $IC_{50}$ ), свідчать про перспективність продовження досліджень цитостатичних властивостей такого класу сполук.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

- <sup>1</sup>Potts, K.T. The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. *Chem. Rev.* **1961**, *61*(2), 87–127. <https://doi.org/10.1021/cr60210a001>
- <sup>2</sup> Vishnu, J. R.; Sethi, A.; Nath, V.; Pratap R. Five-Membered Heterocycles. *The Chemistry of Heterocycles.* **2019**, 149–478. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101033-4.00005-X>
- <sup>3</sup> Aggarwal, R.; Sumran, G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, 112652. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
- <sup>4</sup>Shafiei, V.; Peyton, L.; Hashemzadeh, M.; Foroumadi, A. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104240. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104240>
- <sup>5</sup> (a) Wilson, J.J.; Lippard, S.J. Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4470–4495. (b) Choi, S.; Filotto, C.; Bisanzo, M.; Delaney, S.; Lagasee, D.; Whitworth, J.L.; Jusko, A.; Li, C.; Wood, N.A.; Willingham, J.; Schwenker, A.; Spaulding, K. Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2500–2504. (c) Siddik, Z.H.; Al-Baker, S.; Thai, G.; Khokhar, A.R. Antitumor activity of isomeric 1,2-diaminocyclohexane platinum(IV) complexes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1994**, *120*, 409–414. (d) Pouryasin, Z.; Yousefi, R.; Nabavizadeh, S.M.; Rashidi, M.; Hamidizadeh, P.; Alavianmehr, M.M.; Moosavi-Movahedi, A.A. Anticancer and DNA binding activities of platinum (IV) complexes; importance of leaving group departure rate. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2014**, *172*, 2604–2617.
- <sup>6</sup>Cox, J.R.; Woodcock, S.; Hillier I.H.; Vincent, M.A. Tautomerism of 1,2,3- and 1,2,4-triazole in the gas phase and in aqueous solution: a combined ab initio quantum mechanics and free energy perturbation study. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*(14), 5499–5501. <https://doi.org/10.1021/j100377a016>.
- <sup>7</sup>Einhorn, A. *et al.*, *Ann.* **1905**, *343*, 229.
- <sup>8</sup>Pellizzari, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1911**, *20*(II), 41.
- <sup>9</sup>Kashyap, A.; Silakari, O. Triazoles: Multidimensional 5-Membered Nucleus for Designing Multitargeting Agents. *Key Heterocycle Cores for Designing*

---

*Multitargeting Molecules*, Elsevier Ltd., **2018**. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102083-8.00009-1>

<sup>10</sup>Хоменко, Д.М.; Дорошук, Р.О.; Лампека, Р.Д. Дослідження координаційних сполук Аргентуму(I) з похідними 3-(2-піридил)-1,2,4-триазолу. *Доповіди Національної академії наук України*. **2012**, 7, 139-143. УДК 546.571+547,792.

<sup>11</sup>Abdelli, A.; Azzouni, S.; Plais, R.; Gaucher, A.; Efrif, M.L.; Prim, D. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 86, 153518. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518>

<sup>12</sup>Li, W.; Li, C-H.; Yang, Y-Q.; Li, H-F. Crystal structure, magnetic, fluorescent, electrochemical properties and thermal stability of a new copper(II) coordination polymer [Cu<sub>2</sub>(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCOO)<sub>2</sub>(C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>. *Z. Naturforsch.* **2015**; 70(4)b, 215–219.

<sup>13</sup>Slangen, P.M.; Van Koningsbruggen, P.J.; Haasnoot, J.G.; Jansen, J.; Gorter, S.; Reedijk, J. Synthesis, characterization, crystal structures and magnetic properties of di- and polynuclear bis(p-3-pyridin-2-yl-1,2,4-triazolato) copper(II) compounds containing N-methylimidazole, pyrazole or 4,4'-bipyridine as co-ligands. *Inorganica Chim. Acta.* **1993**, 212, 289-301. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)92336-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)92336-3)

<sup>14</sup>Petrenko, Y.P.; Khomenko, D.M.; Doroschuk, R.O.; Shova, S.; Novitchi, G.; Piasta, K.; Gumienna-Konteckad, E.; Lampeka, R.D. Synthesis, crystal structure and magnetic properties of new copper(II) complexes based on 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole. *Inorganica Chim. Acta.* **2020**, 500, 119216. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119216>

<sup>15</sup>Hong, Z.G.; Zheng, C.; Luo, B.; You, X.; Bian, H.D.; Liang, H.; Chen Z.F.; Huang, F.P. Two groups of copperII pyridine–triazole complexes with “open or close” pepper rings and their *in vitro* antitumor activities. *RSC Advances*. **2020**, 10(11), 6297–6305. <https://doi.org/10.1039/c9ra10677d>

<sup>16</sup>Chen, J.-L.; Cao, X.-F.; Wang, J.-Y.; He, L.-H.; Liu, Z.-Y.; Wen, H.-R.; Chen, Z.-N. Synthesis, Characterization, and Photophysical Properties of Heteroleptic Copper(I) Complexes with Functionalized 3-(2-Pyridyl)-1,2,4-triazole Chelating Ligands. *Inorganica Chim. Acta.* **2013**, 242, 239-242. <https://doi.org/10.1021/ic4002829>

<sup>17</sup>Chen, J.-L.; Zeng, X.-H.; Ganesan, P.; He, L.-H.; Liao, J.-S.; Liu, S.-J.; Wen, H.-R.; Zhao, F.; Chi, Y. Heterobimetallic copper(I) complexes bearing both 1,1'-

---

bis(diphenylphosphino)ferrocene and functionalized 3-(2'-pyridyl)-1,2,4-triazole. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 4261-4273. <https://doi.org/10.1039/C8NJ05924A>

<sup>18</sup>Gutlich, P.; Garcia, Y.; Goodwin, H.A. Spin crossover phenomena in Fe(II) complexes. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29(6)*, 419-427. <https://doi.org/10.1039/B003504L>

<sup>19</sup>Klinge, M.H.; Brooker, S. From N-Substituted Thioamides to Symmetrical and Unsymmetrical 3,4,5-Trisubstituted 4H-1,2,4-Triazoles: Synthesis and Characterisation of New Chelating Ligands. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004(6)*, 3422-3434. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400184>

<sup>20</sup>Kahn, O.; Martinez, C.J.; Spin-Transition Polymers: From Molecular Materials Toward Memory Devices. *Science*. **1998**, *279(5347)*, 44-48. <https://doi.org/10.1126/science.279.5347.44>

<sup>21</sup>Klinge, M.H.; Moubaraki, B.; Murray, K.S.; Brooker, S. Synthesis and Some First-Row Transition-Metal Complexes of the 1,2,4-Triazole-Based Bis(terdentate) Ligands TsPMAT and PMAT. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11(23)*, 6962-6973. <https://doi.org/10.1002/chem.200500387>

<sup>22</sup>Хоменко, Д.М.; Дорошук, Р.О.; Лампека, Р.Д. ЯМР-спектроскопічне та рентгеноструктурне дослідження координаційних сполук Аргентуму(І) з похідними 3-(2-піридил)-1,2,4-триазола. *Доповіді НАН України*. **2013**, *10*, 147-151. УДК 546.571+547,792.

<sup>23</sup>Shakir, M.; Parveen, S.; Begun, N.; Azim, Y. Mononuclear complexes of 4-amino-3,5-bis(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazole containing tripodaltris(3-aminopropyl)amine: crystal structure of [Ni(trpn)(abpt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. *Polyhedron*. **2003**, *22(24)*, 3181-3186. <https://doi.org/10.1016/J.POLY.2003.07.009>

<sup>24</sup>Eleanor, M. R.; Wang, R.; Vos J.G. The effect of the nature of the polypyridyl ligand on the physical properties of ruthenium polypyridyl compounds containing pyridyl triazoles. *Inorganica Chim. Acta.* **1993**, *208*, 49-58. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)82883-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)82883-2)

<sup>25</sup>Juris, A.; Balzani, V.; Bariggetti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; vonZelewsky, A. Ru(II) polypyridine complexes: photophysics, photochemistry, electrochemistry, and chemiluminescence. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85-277. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(88\)80032-8](https://doi.org/10.1016/0010-8545(88)80032-8)

<sup>26</sup>Mulhern, D.; YanhuaLan, SallyBrooker, John F. Gallagher, HelmarGoërls, SvenRau, Vos, J.G. Synthesis and characterisation of a series of mononuclear

---

ruthenium(II) carbonyl complexes of heterocycle-based asymmetric bidentate ligands. *Inorganica Chim. Acta.***2006**, *359*, 736-744. <https://doi.org/10.1016/J.ICA.2005.03.050>

<sup>27</sup>O'Brien, L.; Duati, M.; Rau, S.; Guckian, A.L.; Keyes, T.E.; O'Boyle, N.M.; Serr, A.; Gorls, H.; Vos, J.G. Synthesis and characterisation of ruthenium complexes containing a pendent catechol ring. *Dalton Trans.* **2004**, *4*, 514-522. <https://doi.org/10.1039/B311989K>

<sup>28</sup>Hage, R.; Haasnoot, J.G.; Reedijk, J.; Wang, R.; Vos, J.G. Mononuclear and dinuclear ruthenium complexes with triazole containing ligands; fine-tuning of the spectroscopic properties. *Inorg. Chem.***1991**, *30(17)*, 3263-3269. <https://doi.org/10.1021/ic00017a009>

<sup>29</sup>Fanni, S.; Murphy, S.; Killeen, J.S.; Vos, J.G. Site-Specific Methylation of Coordinated 1,2,4-Triazoles: A Novel Route to Sterically Hindered Ru(bpy)<sub>2</sub> Complexes. *Inorg. Chem.***2000**, *39*, 1320-1321. <https://doi.org/10.1021/ic991103p>

<sup>30</sup>Weldon, F.; Hammarstrom, L.; Mukhtar, E.; Hage, R.; Gunneweg, E.; Haasnoot, J.G.; Reedijk, J.; Browne, W.R.; Guckian, A.L.; Vos, J.G. Energy Transfer Pathways in Dinuclear Heteroleptic Polypyridyl Complexes: Through-Space vs Through-Bond Interaction Mechanisms. *Inorg. Chem.***2004**, *43*, 4471-4481. <https://doi.org/10.1021/ic049896p>

<sup>31</sup> (a) Zhang, P.; Chen, J.; Liang, Y. DNA binding, cytotoxicity, and apoptotic-inducing activity of ruthenium(II) polypyridyl complex. *Acta Biochim Biophys Sin.***2010**, *42(7)*, 440-449. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmq040>. (b) Cole, H.D.; Roque, J.A.; Shi, G.; Lifshits, L.M.; Ramasamy, E.; Barrett, P.C.; Hodges, R.O.; Cameron, C.G.; McFarland, S.A. Anticancer Agent with Inexplicable Potency in Extreme Hypoxia: Characterizing a Light-Triggered Ruthenium Ubertoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144(22)*, 9543-9547. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c09010>

<sup>32</sup>Fayad, C.; Audi, H.; Khnayzer, R.S.; Daher, C.F. The anti-cancer effect of series of strained photoactivatable Ru(II) polypyridyl complexes on non-small-cell lung cancer and triple negative breast cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2020**. <https://doi.org/10.1007/s00775-020-01835-7>

<sup>33</sup>Poldme, N.; O'Reilly, L.; Fletcher, I.; Portoles, J.; Sazanovich, I.V.; Towrie, M.; Long, C.; Vos, J.G.; Pryceand, M.T.; Gibson, E.A. Photoelectrocatalytic H<sub>2</sub>

---

evolution from integrated photocatalysts adsorbed on NiO. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 99-112. <https://doi.org/10.1039/c8sc02575d>

<sup>34</sup>Khomenko, D.M.; Doroschuk, R.O.; Lampeka, R.D. Synthesis, characterization and luminescent properties of palladium complexes with 3-(2-pyridyl)-1H-1,2,4-triazole-5-acetic acid ethyl ester. *Polyhedron*. **2016**, *100*, 82-88.

<sup>35</sup> (a) Choi, C.-H.; Cha, Y.-J.; An, C.-S. Molecular mechanisms of heptaplatin effective against cisplatin-resistant cancer cell lines: less involvement of metallothionein. *Cancer Cell Int.* **2004**, *4*, 6-18. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-4-6>. (b) Wheate, N.J.; Walker, S.; Craig, G.E.; Oun, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113–8127. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>. (c) Scott, R.B.; Cancer Chemotherapy - The First Twenty-five Years. *Br Med J.* **1970**, *4(5730)*, 259–265. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5730.259>

<sup>36</sup>Rubino, S.; Alduina, R.; Cancemi, P.; Girasolo, M.A.; Stefano, V.D.; Orecchio, S.; Buscemi, S.; Pibiri, I. Mononuclear Perfluoroalkyl-Heterocyclic Complexes of Pd(II): Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activity. *Molecules*. **2020**, *25*, 4487. <https://doi.org/10.3390/molecules25194487>

<sup>37</sup>Garcia, M.P.; Martin, M.; Oro, L.A. Mono- and dinuclear rhodium(I) complexes containing the ligand 3,5-bis(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazole. *Inorganica Chim. Acta*, **1992**, *191*, 221-225. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)93464-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)93464-9)

<sup>38</sup>Calogero, G.; Giuffrida, G.; Serroni, S.; Ricevuto, V.; Campagna, S. Absorption Spectra, Luminescence Properties, and Electrochemical Behavior of Cyclometalated Iridium(III) and Rhodium(III) Complexes with a Bis(pyridyl)triazole Ligand. *Inorg. Chem.* **1995**, *34(3)*, 541-545. <https://doi.org/10.1021/ic00107a004>

<sup>39</sup> (a) Connell, T.U.; Ackermann, U.A.; White, J.; Hayne, D.J.; Tochon-Danguy, H.J.; Donnelly, P.S. Rhenium and technetium tricarbonyl complexes of 1,4-Substituted pyridyl-1,2,3-triazole bidentate ‘click’ ligands conjugated to a targeting RGD peptide. *J Labelled Comp Radiopharm J LABELLED COMPD RAD.* **2014**, *57(4)*. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3169>. (b) Burke, H.M.; Gallagher, J.F.; Indelli, M.T.; Vos, J.G. The synthesis and characterisation of Rh(III) complexes with pyridyl triazole ligands. *Inorganica Chim. Acta.* **2004**, *357(10)*, 2989-3000. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.03.003>

- <sup>40</sup> (a) Yang, C.-H.; Li, S.-W.; Chi, Y.; Cheng, Y.-M.; Yeh, Y.-S.; Chou, P.-T.; Lee, G.-H.; Wang, C.-H.; Shu, C.-F. Heteroleptic Cyclometalated Iridium(III) Complexes Displaying Blue Phosphorescence in Solution and Solid State at Room Temperature. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*(22), 7770-7780. <https://doi.org/10.1021/ic050311g>. (b) Mak C.S.K.; Hayer, Pascu, S.I.; Watkins, S.E.; Holmes, A.B.; Kohler, A.; Friend, R.H.; Blue-to-green electro phosphorescence of iridium-based cyclometallated materials. *Chem. Commun.* **2005**, *37*, 4708-4710. <http://dx.doi.org/10.1039/b508695g>
- <sup>41</sup>Li, G.; Yang, T.; Shao, K.; Gao, Y.; Shan, G.; Su, Z.; Wang, X.; Zhu, D. Understanding Mechanochromic Luminescence on Account of Molecular Level Based on Phosphorescent Iridium(III) Complex Isomers. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 3741–3748. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03515>
- <sup>42</sup>Keefe, M. H.; Benkstein, K.D.; Hupp, J.T. Luminescent sensor molecules based on coordinated metals: a review of recent developments. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 201–228. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00240-X).
- <sup>43</sup>Prasad, V.; Mailankody, S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med.* **2017**, *177*(11), 1569–1575. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
- <sup>44</sup>Chemotherapy. *American Cancer Society*. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>
- <sup>45</sup>What Are Alkylating Agents and How Are They Used to Treat Cancers? *Healthline*. <https://www.healthline.com/health/alkylating-agents#types-of-alkylating-drugs>. Accessed October 27, 2021
- <sup>46</sup> (a) Цисплатин (Cisplatinum). *Компедіум. Лікарські препарати*. <https://compendium.com.ua/akt/67/2624/cisplatinum/>. (b) Cisplatin. *Drugbank*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00515>. Accessed January 18, 2023
- <sup>47</sup>Навельбин в лечении больных со злокачественными опухолями. *Онкология*. **2006**, *8*(2), 203-205.
- <sup>48</sup> (a) Захаричев, В.Д.; Совенко, В.М. Ефективність комбінації гемцитабіна з цисплатином в лікуванні хворих на розповсюджений недрібноклітинний рак легень. *УХЖ*. **2003**, *18*, 3 – 4. (b) Narayan, V.; Mamtani, R.; Keefe, S.; Guzzo, T.; Malkowicz, S.B.; Vaughn, D.J. Cisplatin, Gemcitabine, and Lapatinibas Neo adjuvant Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Res Treat.* **2016**, *48*(3), 1084–1091. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.405>

- 
- <sup>49</sup>Florea A.-M.; Busselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers*. **2011**, *3*, 1351-1371. <https://doi.org/10.3390/cancers3011351>
- <sup>50</sup>Singh, L.; Aldosary, S.; Saeedan, A. S.; Ansari, M. N.; Kaithwas, G. Prolyl hydroxylase 2: a promising target to inhibit hypoxia-induced cellular metabolism in cancer cells. *Drug Discov Today*. **2018**, *23(11)*, 1873-1882. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.016>
- <sup>51</sup>Siddik, Z. H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. **2003**, *22(47)*, 7265-79. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206933>
- <sup>52</sup>Aldossary. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomed. & Pharmacol. J.* **2019**, *12(1)*, 7-15. <https://doi.org/10.13005/bpj/1608>
- <sup>53</sup>Sarin, N.; Engel, F.; Rothweiler, F.; Cinatl J.; Michaelis, M.; Roland Frotschl, R.; Frohlich H.; Kalayda, G.V. Key Players of Cisplatin Resistance: Towards a Systems Pharmacology Approach. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19(3)*, 767-785. <https://doi.org/10.3390/ijms19030767>
- <sup>54</sup>Hartmann, S.; Zwick, L.; Scheurer, M.J.; Fuchs, A.R.; Brands, R.C.; Seher, A.; Bohm, H.; Kubler, A.C.; Muller-Richte, D.A. MAGE-A11 expression contributes to cisplatin resistance in head and neck cancer. *Clin. Oral Investig.* **2018**, *22(3)*, 1477-1486. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2242-8>
- <sup>55</sup>Galanski, M.; Jakupec, M.A.; Keppler, B.K.; Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2075-2094. <https://doi.org/10.2174/0929867054637626>
- <sup>56</sup>Canetta, R.; Rozencweig, M.; Carter, S.K. Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treat. Rev.* **1985**, *12*, 125-136. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(85\)90027-1](https://doi.org/10.1016/0305-7372(85)90027-1)
- <sup>57</sup>Ehrsson, H.; Wallin, I.; Yachnin, J. Pharmacokinetics of Oxaliplatin in Humans. *Med. Oncol.* **2002**, *19(4)*, 261-265. <https://doi.org/10.1385/MO:19:4:261>
- <sup>58</sup>Apps, M.G.; Choi, E.H.Y.; Wheate, N.J. The state-of-play and future of platinum drugs. *Endocr. Relat. Cancer.* **2005**, *22(4)*, R219-R233. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0237>

- 
- <sup>59</sup>Wiedemann, G.J.; Robins, H.I.; Gutsche, S.; Mentzel, M.; Deeken, M.; Katschinski, D.M.; Eleftheriadis, S.; Crahe, R.; Weiss, C.; Storer, B.; Wagner, T.; Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia in patients with refractory sarcoma. *Eur. J. Cancer*.**1996**, *32A(5)*, 888–92. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00622-2](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00622-2)
- <sup>60</sup>McKeage, M.J.; Lobaplatin: a new antitumour platinum drug. *Expert Opin Investig Drugs*.**2001**, *10(1)*, 119-28. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.1.119>
- <sup>61</sup>Choi, C.-H.; Cha, Y.-J.; An, C.-S. Molecular mechanisms of heptaplatin effective against cisplatin-resistant cancer cell lines: less involvement of metallothionein. *Cancer Cell Int*.**2004**, *4*, 6-18. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-4-6>
- <sup>62</sup>Wheate, N.J.; Walker, S.; Craig, G.E.; Oun, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans*. **2010**, *39*, 8113–8127. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>
- <sup>63</sup>Scott, R.B.; Cancer Chemotherapy-The First Twenty-five Years. *Br. Med. J*. **1970**, *4*, 259-265. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5730.259>
- <sup>64</sup>Jungwirth, U.; Xanthos, D.N.; Gojo, J.; Bytzek, A.K.; Korner, W.; Heffeter, P.; Abramkin, S.A.; Jakupec, M.A.; Hartinger, C.G.; Windberger, U.; Galanski, M.; Keppler, B.K.; Berger, W. Anticancer activity of methyl-substituted oxaliplatin analogs. *Mol. Pharmacol*.**2012**, *81*, 719–728. <https://doi.org/10.1124/mol.111.077321>
- <sup>65</sup>Barnes, K.R.; Kutikov, A.; Lippard, S.J.; Synthesis, characterization, and cytotoxicity of a series of estrogen-tethered platinum(IV) complexes. *Chem. Biol*.**2004**, *11*, 557–564. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.03.024>
- <sup>66</sup>Saha, P.; Descoteaux, C.; Brasseur, K.; Fortin, S.; Leblanc, V.; Parent, S.; Asselin, E.; Berube, G. Synthesis, antiproliferative activity and estrogen receptor  $\alpha$ affinity of novel estradiol-linked platinum(II) complex analogs to carboplatin and oxaliplatin. Potential vector complexes to target estrogen-dependent tissues. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *48*, 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.017>
- <sup>67</sup>Brasseur, K.; Leblanc, V.; Fabi, F.; Parent, S.; Descoteaux, C.; Berube, G.; Asselin, E. ER $\alpha$ -Targeted Therapy in Ovarian Cancer Cells by a Novel Estradiol-Platinum(II) Hybrid. *Endocrinology*. **2013**, *154(7)*, 2281–2295.

- 
- <sup>68</sup>Suryadi, J.; Bierbach, U. DNA Metalating-Intercalating Hybrid Agents for the Treatment of Chemoresistant Cancers. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(41), 12926–12934. <https://doi.org/10.1002/chem.201202050>
- <sup>69</sup>Dilruba, S.; Kalayda, G.V. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2016**, *77*(6), 1103-1124. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>
- <sup>70</sup>Gourley, C.; Cassidy, J.; Edwards, C.; Samuel, L.; Bisset, D.; Camboni, G. A phase I study of the trinuclear platinum compound, BBR-3464, in combination with protracted venous infusional 5-fluorouracil in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2004**, *53*(2), 95–101. <https://doi.org/10.1007/s00280-003-0721-x>
- <sup>71</sup>Wilson, J.J.; Lippard, S.J.; Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4470-4495. <https://doi.org/10.1021/cr4004314>
- <sup>72</sup>Choi, S.; Filotto, C.; Bisanzo, M.; Delaney, S.; Lagasee, D.; Whitworth, J.L.; Jusko, A.; Li, C.; Wood, N.A.; Willingham, J.; Schwenker, A.; Spaulding, K. Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2500-2504. <https://doi.org/10.1021/ic971047x>
- <sup>73</sup>Siddik, Z.H.; Al-Baker, S.; Thai, G.; Khokhar, A.R. Antitumor activity of isomeric 1,2-diaminocyclohexane platinum(IV) complexes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1994**, *120*, 409-414. <https://doi.org/10.1007/BF01240140>
- <sup>74</sup>Pouryasın, Z.; Yousefi, R.; Nabavizadeh, S.M.; Rashidi, M.; Hamidizadeh, P.; Alavianmehr, M.M.; Moosavi-Movahedi, A.A. Anticancer and DNA binding activities of platinum (IV) complexes; importance of leaving group departure rate. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2014**, *172*, 2604-2617. <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0700-6>
- <sup>75</sup>Doshi, G.; Sonpavde, G.; Sternberg, C.N. Clinical and pharmacokinetic evaluation of satraplatin. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2012**, *8*, 103-111. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.636352>
- <sup>76</sup>Jahromi, E. Z.; Divsalar, A.; Saboury, A. A.; Khaleghizadeh, S.; Mansouri-Torshizi, H.; Kostova, I. Palladium complexes: new candidates for anti-cancer drugs. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*(5), 967–989. <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0804-8>
- <sup>77</sup>Lazarevi, T.; Rilak, A.; Bugarci, Z.D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and

---

future perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *142*, 8-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.007>

<sup>78</sup>Gao, E.; Liu, C.; Zhu, M.; Lin, H.; Wu, Q.; Liu, L. Current Development of Pd (II) Complexes as Potential Antitumor Agents. *Anticancer Agents Med Chem.* **2009**, *9*, 356–368. <https://doi.org/10.2174/1871520610909030356>

<sup>79</sup>Aliwaini, S.; Swarts, A.J.; Blanckenberg, A.; Mapolie, S.F.; Prince, S. (2013) A novel binuclear palladacycle complex inhibits melanoma growth in vitro and in vivo through apoptosis and autophagy. *Biochem Pharmacol.* **2013**, *86*, 1650–1663. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.020>

<sup>80</sup>Bleloch, J.S.; Toit, A.; Gibhard, L.; Kimani, S.; Ballim, R.D.; Lee, M.; Blanckenberg, A.; Mapolie, S.; Wiesner, L.; Loos, B.; Prince, S. The palladacycle complex AJ-5 induces apoptotic cell death while reducing autophagic flux in rhabdomyosarcoma cells. *Cell Death Discov.* **2019**, *5*, 60-76. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0139-9>

<sup>81</sup>Mazor, O.; Brandis, A.; Plaks, V.; Neumark, E.; Rosenbach-Belkin, V.; Salomon, Y.; Scherz, A. WST11, A Novel Water-soluble Bacteriochlorophyll Derivative; Cellular Uptake, Pharmacokinetics, Biodistribution and Vascular-targeted Photodynamic Activity Using Melanoma Tumorsasa Model. *J. Photochem. Photobiol. A.* **2005**, *81*, 342–351. <https://doi.org/10.1562/2004-06-14-RA-199>

<sup>82</sup>Tookad EPAR. *European Medicines Agency (EMA)*. 29 November 2017.

<sup>83</sup>Tookad: Withdrawal of the application to change the marketing authorization. *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/tookad>. Accessed December 14, 2021

<sup>84</sup>Kawczyk-Krupka, A.; Wawrzyniec, K.; Musiol, S.K.; Potempa, M.; Bugaj, A.M.; Sieron, A. Treatment of localized prostate cancer using WST-09 and WST-11 mediated vascular targeted photodynamic therapy—A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* **2015**, *12(4)*, 567–574. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.10.001>

<sup>85</sup>Prince, S.; Mapolie, S.; Blanckenberg, A. Palladium-Based Anti-Cancer Therapeutics. *Encyclopedia of Cancer.* **2015**, 1–9. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9\\_7085-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9_7085-1)

<sup>86</sup>Debidda, M.; Sanna, B.; Cossu, A.; Posadino, A.M.; Tadolini, B.; Ventura, C.; Pintus, G. *Int. J. Oncol.* **2003**, *23*, 477–482. <https://doi.org/10.1039/C4DT01356E>

- 
- <sup>87</sup>Gu, L.; Li, X.; Ran, Q.; Kang, C.; Lee, C.; Shen, J. Ruthenium Complexes as Promising Candidates against Lung Cancer. *Cancer Med.* **2016**, *5*, 2850–2860. <https://doi.org/10.3390/molecules26154389>
- <sup>88</sup>Hartinger, C.G.; Jakupec, M.A.; Zorbas-Seifried, S.; Groessel, M.; Egger, A.; Berger, W.; Zorbas, H.; Dyson, P.J.; Keppler, B. K. KP1019, a new redox-active anticancer agent--preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 2140–2155. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890195>
- <sup>89</sup>Alessio, E.; Messori, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. *Molecules.* **2019**, *24*, 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>
- <sup>90</sup>Fan, W.; Huang, P.; Chen, X. Overcoming the Achilles heel of photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6488–6519. <https://doi.org/10.1039/C6CS00616G>
- <sup>91</sup>Smithen, D.A.; Yin, H.; Beh, M.H.R.; Hetu, M.; Cameron, T.S.; McFarland, S.A.; Thompson, A. Synthesis and Photobiological Activity of Ru(II) Dyads Derived from Pyrrole-2-carboxylate Thionoesters. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 4121–4132. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00072>
- <sup>92</sup> (a) Santi, M.; Mapanao, A.K.; Biancalana, L.; Marchetti, F.; Voliani, V. Ruthenium arene complexes in the treatment of 3D models of head and neck squamous cell carcinomas. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *212*, 113143. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113143>. (b) Montani, M.; Pazmay, G.V.B.; Hysi, A.; Lupidi, G.; Pettinari, R.; Gambini, V.; Tilio, M.; Marchetti, F.; Pettinari, C.; Ferraro, S.; Iezzi, M.; Marchini, C.; Amici, A. The water soluble ruthenium(II) organometallic compound [Ru(p-cymene)(bis(3,5 dimethylpyrazol-1-yl)methane)Cl]Cl suppresses triple negative breast cancer growth by inhibiting tumor infiltration of regulatory T cells. *Pharmacol. Res.* **2016**, *107*, 282–290. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.032>
- <sup>93</sup>De Carvalho, N.C.; Neves, S.P.; Dias, R.B.; Valverde, L.F.; Sales, C.B.S.; Rocha, C.A.G. (2018). A novel ruthenium complex with xanthoxylin induces S-phase arrest and causes ERK1/2-mediated apoptosis in HepG2 cells through a p53-independent pathway. *Cell Death Dis.* **2018**, *9*, 79-103. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0104-6>

- 
- <sup>94</sup>Ambrus, A.; Chen, D.; Dai, J.; Bialis, T.; Jones, R. A.; Yang, D. Human telomeric sequence forms a hybrid-type intramolecular G-quadruplex structure with mixed parallel/antiparallel strands in potassium solution. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 2723–2735. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl348>
- <sup>95</sup>Wan, D.; Tang, B.; Wang, Y.J.; Guo, B.H.; Yin, H.; Yi, Q.Y. Synthesis and anticancer properties of ruthenium (II) complexes as potent apoptosis inducers through mitochondrial disruption. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.066>
- <sup>96</sup>Lin, K.; Zhao, Z.-Z.; Bo, H.-B.; Hao, X.-J.; Wang, J.-Q. Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 1323. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01323>
- <sup>97</sup>Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J.G.; Reedijk, J.; Vos, J.G. Synthesis, Spectroscopic, and Electrochemical Properties of Bis(2,Z'-bipyridyl)-ruthenium Compounds of some Pyridyl-1,2,4-triazoles. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, *6*, 1389 – 1396
- <sup>98</sup>Peng, C. A Tutorial for Chemists: Using Mnova to Process, Analyze and Report 1D and 2D NMR on Your Desktop. **2012**, Mestrelab Research SL.
- <sup>99</sup>Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
- <sup>100</sup>(a) Rassolov, V. A.; Ratner, M. A.; Pople, J. A.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A. 6-31G\* basis set for third-row atoms. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 976-984. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A new local density functional for main-group

---

thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 194101.

<sup>101</sup> (a) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. An improved algorithm for reaction path following. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2154-2161. (b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* 1990, 94, 5523.

<sup>102</sup> Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378-6396.

<sup>103</sup> Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comput. Chem.* **2012**, 33, 580-592.

<sup>104</sup> Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. VMD: Visual Molecular Dynamics. *J. Mol. Graphics* **1996**, 14, 33-38.

<sup>105</sup> Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J. A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 5497-5509.

<sup>106</sup> Naushad, E.; Thangaraj, S. Naturally Isolated Pyridine Compounds Having Pharmaceutical Applications *Chemistry with Pyridine Derivatives*, **2022**. <https://doi.org/10.5772/intechopen.106663>

<sup>107</sup> Pennington L. D.; Moustakas D. T. The necessary nitrogen atom: A versatile high-impact design element for multiparameter optimization. *J. Med. Chem.* **2017**, 60(9), 3552-3579. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01807>

<sup>108</sup> Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2002**, 58, 389–397.

<sup>109</sup> Gutierrez-Tarrino, S.; Espino, J.; Luna-Giles, F.; Rodriguez, A. B.; Pariente, J. A.; Vinuelas-Zahinos, E. Synthesis, Characterization and Antiproliferative Evaluation of Pt(II) and Pd(II) Complexes with a Thiazine-Pyridine Derivative Ligand. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14(5), 395. [https://doi.org/10.3390/ph14050395\\_pd\\_pt\\_activity](https://doi.org/10.3390/ph14050395_pd_pt_activity)

<sup>110</sup> (a) Schmidpeter, A.; Wrackmeyer, B. *Z. Naturforsch.* **1986**, 41b, 553-559. (b) Orendt, A. M.; Michl, J.; Reiter, J. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, 27, 1-3.

<sup>111</sup> Stadel, W.; von Philipsborn, W. *Org. Magn. Reson.* **1981**, 15, 106-109.

- 
- <sup>112</sup> (a) Bednarek, E.; Modzelewska-Banachiewicz, B.; Cyranski, M. K.; Sitkowski, J.; Wawer, I.; *J. Mol. Struct.* **2001**, *562*, 167-175. (b) Muller, K.; Heimermann, Y. S. A.; Menges, F.; Niedner-Schatteburg, G.; van Wüllen, C.; Thiel, W. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7825-7834.
- <sup>113</sup> (a) Katsuhiko, N.; Atsushi, T. *Heterocycles.* **1982**, *19(9)*, 1565 – 1569. (b) Petrenko, Y. P.; Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Shova, S.; Novitchi, G.; Piasta, K.; Gumienna-Kontecka, E.; Lampeka, R. D. *Inorganica Chim. Acta.* **2020**, *500*, 119216. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119216>
- <sup>114</sup> Belengue, H. G. L.; Evans, D. J.; Eya'ane Meva, F.; Llinas, M.; Mang, R. E.; Munro, J.; Prior, T. J.; Qahash, T.; Shah, S.; Tamngwa, C. F. *Res. Chem. Intermed.* **2022**, *48(2)*, 885 - 898. <https://doi.org/10.1007/s11164-021-04607-3>
- <sup>115</sup> Paprocka, R.; Wiese-Szadkowska, M.; Janciauskiene, S.; Kosmalski, T.; Kulik, M.; Helmin-Basa, A. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *452*, 214307. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214307>
- <sup>116</sup> Mbugua, S. N.; Sibuyi, N. R. S.; Njenga, L. W.; Odhiambo, R. A.; Wandiga, S. O.; Meyer, N.; Lalancette, R. A.; Onani, M. O. New palladium (II) and platinum (II) complexes based on pyrrole Schiff bases: synthesis, characterization, X-ray structure, and anticancer activity. *ACS OMEGA.* **2020**, *5*, 14942–14954. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00360>
- <sup>117</sup> Moumita, M.; Acharya, S.; Bhattacharya, I.; Gupta, A.; Mukherjee, A. Effect of an Imidazole-Containing Schiff Base of an Aromatic Sulfonamide on the Cytotoxic Efficacy of N,N-Coordinated Half-Sandwich Ruthenium(II) p-Cymene Complexes. *Inorg. Chem.* **2021**, *60(7)*, 4744-4754. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03706>
- <sup>118</sup> (a) Zakharchenko, B. V.; Khomenko, D.; Doroshchuk, R.; Raspertova, I.; Shova, S.; Grebinyk, A.; Grynyuk, I.; Prylutska, S.; Matyshevskaya, O.; Slobodyanik, M.; Frohme, M.; Lampeka R. D. Cis-Palladium(II) complex incorporating 3-(2-pyridyl)-5-methyl-1,2,4-triazole: structure and cytotoxic activity. *Chem. Pap.* **2021**, *75*, 4899-4906. <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01699-4> (b) Zakharchenko, B. V.; Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Lampeka, R. D. Synthesis and study of the structure of a palladium (II) complex based on 3-(2-pyridyl)-5-propyl-1,2,4-triazole. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.* **2015**, *5*, 125-129. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2015.05.125>

- 
- <sup>119</sup> Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H.; *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- <sup>120</sup> (a) Tsipis, A. C. Trans ligand effects on <sup>195</sup>Pt NMR shielding constants of square planar Pt (II) complexes. *Theor. Chem. Acc.* **2020**, *139*, 151. <https://doi.org/10.1007/s00214-020-02663-3>. (b) Kangara, E. F.; Peega, T.; Harmse, L.; van Wyk, J. L.; Levendis D. C.; Kotze, I. A. Conformational analysis and potential anticancer activity of [Pt(phen)(L1-kS)2] studied by single crystal X-ray diffraction and variable temperature <sup>1</sup>H and <sup>195</sup>Pt NMR spectroscopy. *NJC.* **2019**, *43*, 3665-3672. <https://doi.org/10.1039/C8NJ06010J>
- <sup>121</sup> Gabano, E.; Gama, S.; Mendes, F.; Fregonese, F.; Paulo, A.; Ravera, M. *Inorganica Chim. Acta.* **2015**, *437*, 16 – 19. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.07.042>
- <sup>122</sup> Zhaoa, J.; Wang, D.; Xua, G.; Goua, S. Improve the anticancer potency of the platinum (II) complexes through functionalized leaving group. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *175*, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.06.016>
- <sup>123</sup> Marzilli, L. G.; Hayden, Y.; Reily, M. D. First Definitive Demonstration of Ortho Shielding Effects on <sup>195</sup>Pt NMR Signals. Dependence of Shift on Heterocyclic Ligand Basicity and Ortho Substituents in Four Series of Complexes with Chloro, Dimethyl Sulfoxide, and Pyridine Ligands. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*(7), 974-978. <https://doi.org/10.1021/ic00227a018>
- <sup>124</sup> deOliveira, L. P.; deSouza, I. P.; Paixao, D. A.; Sousa, L. M.; Lima, M. F.; Pereira, C. S.; Heveline S.; Pereira-Maia, E. C.; Guerra, W. Pt(II) complexes of the type trans-[PtCl<sub>2</sub>(DMSO) (hydrazide)] and cis-[PtCl<sub>2</sub>(hydrazide)<sub>2</sub>]: Solvolysis and cytotoxic activity. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1192*, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.134>.
- <sup>125</sup> Martinez-Alonso, M.; Busto, N.; Jalon, F. A.; Manzano, B. R.; Leal, J. M.; Rodriguez, A. M.; Garcia, B.; Espino, G. Derivation of Structure–Activity Relationships from the Anticancer Properties of Ruthenium(II) Arene Complexes with 2-Aryldiazole Ligands. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*(20), 11274-11288. <https://doi.org/10.1021/ic501865h>
- <sup>126</sup> (a) Fanni, S.; Murphy, S.; Killeen, J. S.; Vos, J. G. Site-Specific Methylation of Coordinated 1,2,4-Triazoles: A Novel Route to Sterically Hindered Ru(bpy)<sub>2</sub>Complexes. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1320-1321. <https://doi.org/10.1021/ic991103p> (b) Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J. G.;

---

Reedijk, J.; Vos, J. G. Synthesis, spectroscopic, and electrochemical properties of bis(2,2'-bipyridyl)-ruthenium compounds of some pyridyl-1,2,4-triazoles. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, *6*, 1389-1395. <https://doi.org/10.1039/DT9870001389>.

<sup>127</sup> (a) Singh, S. K.; Trivedi, M.; Chandra, M.; Sahay, A. N.; Pandey, D. S. Luminescent Piano-Stool Complexes Incorporating 1-(4-Cyanophenyl)imidazole: Synthesis, Spectral, and Structural Studies. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*(26), 8600-8608. <https://doi.org/10.1021/ic049256m> (b) Chen, Y.; Lei, W.; Jiang, G.; Zhou, Q.; Hou, Y.; Li, C.; Zhang, B.; Wang, X. A ruthenium(II) arene complex showing emission enhancement and photocleavage activity towards DNA from singlet and triplet excited states respectively. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 5924-5931. <https://doi.org/10.1039/C3DT33090G>

<sup>128</sup> Harrold, M. W.; Zavod, R. M. *Basic Concepts in Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.37573/9781585286027.002>

<sup>129</sup> Hall, M. D.; Telma, K. A.; Chang, K.-E.; Lee, T. D.; Madigan, J. P.; Lloyd, J. R.; Goldlust, I. S.; Hoeschele, J. D.; Gottesman, M. M. Say No to DMSO: Dimethylsulfoxide Inactivates Cisplatin, Carboplatin and Other Platinum Complexes. *Cancer Res.* **2014**, *74*(14), 3913–3922. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.

<sup>130</sup> (a) Jawad, J. K.; Adams, H.; Morris, M. J. Synthesis and kinetic studies of new bipyridyl platinum(II) phenoxide complexes by phase transfer catalysis: Crystal structure of [(bipy)Pt(OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe)<sub>2</sub>]. *Inorganica Chim. Acta.* **2010**, *363*(4), 685 – 690. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2009.11.023>. (b) Summa, N.; Schiessl, W.; Puchta, R.; VanEikemaHommes, N.; VanEldik, R. Thermodynamic and Kinetic Studies on Reactions of Pt(II) Complexes with Biologically Relevant Nucleophiles. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*(7), 2948 – 2959. <https://doi.org/10.1021/ic051955r>.

<sup>131</sup> Fanni, S.; Weldon, F. M.; Hammarström, L.; Mukhtar, E.; Browne, W. R.; Keyes, T. E.; Vos, J. G. Photochemically Induced Isomerisation of Ruthenium Polypyridyl Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 529-534.

<sup>132</sup> Fanni, S.; Murphy, S.; Killeen, J. S.; Vos, J. G. Site-Specific Methylation of Coordinated 1,2,4-Triazoles: A Novel Route to Sterically Hindered Ru(bpy)<sub>2</sub> Complexes. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1320-1321.

<sup>133</sup> Brammer, L.; Bruton, E. A.; Sherwood, P. Understanding the Behavior of Halogens as Hydrogen Bond Acceptors. *Cryst. Growth Des.* **2001**, *1*, 277-290

- 
- <sup>134</sup> (a) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*; Oxford University Press: London, 1990. (b) Jablonski, M. A. Critical Overview of Current Theoretical Methods of Estimating the Energy of Intramolecular Interactions. *Molecules* **2020**, *25*, 5512.
- <sup>135</sup> (a) Jablonski, M. A Critical Overview of Current Theoretical Methods of Estimating the Energy of Intramolecular Interactions. *Molecules* **2020**, *25*, 5512. (b) Grabowski, S. J. Intramolecular Hydrogen Bond Energy and Its Decomposition—O–H···O Interactions. *Crystals* **2021**, *11*, 5.
- <sup>136</sup> (a) Mata, I.; Alkorta, I.; Espinosa, E.; Molins, E. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *507*, 185-189. (b) Afonin, A. V.; Vashchenko, A. V. Benchmark calculations of intramolecular hydrogen bond energy based on molecular tailoring and function-based approaches: Developing hybrid approach. *Int. J. Quantum Chem.* **2019**, *119*, e26001.
- <sup>137</sup> Afonin, A. V.; Vashchenko, A. V.; Sigalov, M. V. Estimating the energy of intramolecular hydrogen bonds from <sup>1</sup>H NMR and QTAIM calculations. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11199-11211.
- <sup>138</sup> Schaefer, T. Relation between hydroxyl proton chemical shifts and torsional frequencies in some *ortho*-substituted phenol derivatives. *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1888-1890.
- <sup>139</sup> Emamian, S.; Lu, T.; Kruse, H.; Emamian, H. Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. *J. Comput. Chem.* **2019**, *40*, 2868-2881.
- <sup>140</sup> (a) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing Non-Covalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506. (b) Pastorczak, E.; Corminboeuf, C. Perspective: Found in translation: Quantum chemical tools for grasping non-covalent interactions. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 120901.
- <sup>141</sup> (a) Pazderski, L.; Toušek, J.; Sitkowski, J.; Kozerski, L.; Szlyk, E. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N nuclear magnetic resonance coordination shifts in Au(III), Pd(II) and Pt(II) chloride complexes with phenylpyridines. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 658-665. (b) Krivdin, L. B. Calculation of <sup>15</sup>N NMR chemical shifts: Recent advances and perspectives. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2017**, *102-103*, 98-119.

- 
- <sup>142</sup> Kuete, V., Karaosmanoglu, O., H. Sivas H. Chapter 10 - Anticancer Activities of African Medicinal Spices and Vegetables. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*. **2017**, 271-297. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00010-8>
- <sup>143</sup> Lu, L.; Zhang, L.; Wai, M.S.; Yew, D.T.; Xu, J. Exocytosis of MTT formazan could exacerbate cell injury. *Toxicology in Vitro*. **2022**, *26(4)*, 636-44.
- <sup>144</sup> (a) Riss T. L.; Moravec R. A.; Niles A.L.; Duellman S.; Benink H.A.; Worzella T. J.; Minor L. Cell Viability Assays. *Assay Guidance Manual [Internet]*. **2013**. (b) Lancaster M. V.; Fields R. D. Antibiotic and cytotoxic drug susceptibility assays using resazurin and poisoning agents. *Alamar Biosciences Laboratory, Inc.* – US 5501959 A. – **1996**. (b) O'Brien J.; Wilson I.; Orton T.; Pognan F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. *Eur J Biochem*. **2000**, *267(17)*, 5421-6.
- <sup>145</sup> (a) Gao, Y.; Dorn, P.; Liu, S.; Deng, H.; Hall, S.R.R.; Peng, R.-W.; Schmid, R.A.; Marti, T.M. *Cancer Cell International*. **2019**, *19*, 317. <http://dx.doi.org/10.1186/s12935-019-1037-1>. (b) Panchuk, R.; Skorokhyd, N.; Chumak, V.; Lehka, L.; Omelyanchik, S.; Gurinovich, V.; Moiseenok, A.; Heffeter, P.; Berger, W.; Stoika, R. *Croat Med J*. **2014**, *55(3)*, 206–217. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2014.55.206>. (b) Meco, D.; Lasorella, A.; Riccardi, A.; Servidei, T.; Mastrangelo, R.; Riccardi, R. *Eur J Cancer*. **1999**, *35(8)*, 1227-34. [http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00078-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00078-7).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ  
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ohorodnik, Y. M.; Sikalov, A. A.; Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Raspertova, I. V.; Shova, S.; Babak, M. V.; Lampeka, R. D. Synthesis, structural characterization and anticancer properties of p-cymene Ru(II) complexes with 2-(N-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridines. *Transit. Met. Chem.* **2022**, 47(6), 213–221. <https://doi.org/10.1007/s11243-022-00503-w> (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)
2. Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Ohorodnik, Y. M.; Ivanova, H.V.; Borys V. Zakharchenko, B. V.; Ilona V. Raspertova, I. V.; Oleksandr V. Vaschenko, O. V.; Alexey V. Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O.; Lampeka, R. D. Expanding the chemical space of 3(5)-functionalized 1,2,4-triazoles. *Chem. heterocycl.* **2022**, 58(2/3), 116–128. <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03064-z> (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)
3. Khomenko, D.M.; Ohorodnik, Y. M.; Doroshchuk, R. O.; Raspertova, I. V.; Shova, S.; Babak, M. V.; Milunovic, M. N. M.; Lampeka, R. D., Synthesis, Characterization and Antiproliferative Activity of Platinum (II) Complexes with 3-(2-Pyridyl)-N1,2-Methyl-1,2,4-Triazoles. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4409777> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4409777> Готується до друку.

---

*(Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)*

4. Огороднік, Ю.; студ., Хоменко, Д.; Дорощук, Р.; Лампека, Р. Синтез етилових естерів 3-(2-піридил)-N-метил-1,2,4-триазол-5-іл оцтової кислоти та координаційних сполук Pd(II) на їх основі. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. ХІМІЯ. 2017, 2(54), 40-42. (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)*
5. Огороднік, Ю.; Захарченко, Б.В.; Хоменко, Д.М.; Дорощук, Р.О.; Лампека Р.Д., Дослідження будови комплексу паладію (II) на основі 3-(2-піридил)-5-циклопропіл-1,2,4-триазолу. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія 2016, 1(51), 21-23. (Особистий внесок здобувача: синтез сполук, обробка експериментальних даних та написання частини статті)*
6. Огороднік Ю. М., Хоменко Д. М., Дорощук Р. О, Лампека Р. Д. Синтез комплексів Pd(II) з функціоналізованими N-алкіл-1,2,4-триазолами. *Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії" Збірка тез доповідей. – Київ, Україна. – 2017, 62. (Усний виступ, написання тез)*
7. Ohorodnik, Y. M.; Khomenko, D. M.; Doroshchuk, R. O.; Lampeka, R. D. Synthesis of Pd(II) complexes with functionalized N-alkyl-1,2,4-triazoles. *IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ISKT-9). – Kyiv, Ukraine. – 2017, 95. (Усний виступ, написання тез)*

- 
8. Огороднік Ю. М. Synthesis of Pt (II) complexes with functionalized n-alkyl-1,2,4-triazoles. V науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «НАУКА ТА СУЧАСНЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО». – Київ, Україна. – 2017. (Усний виступ, написання тез)

# ДОДАТКИ

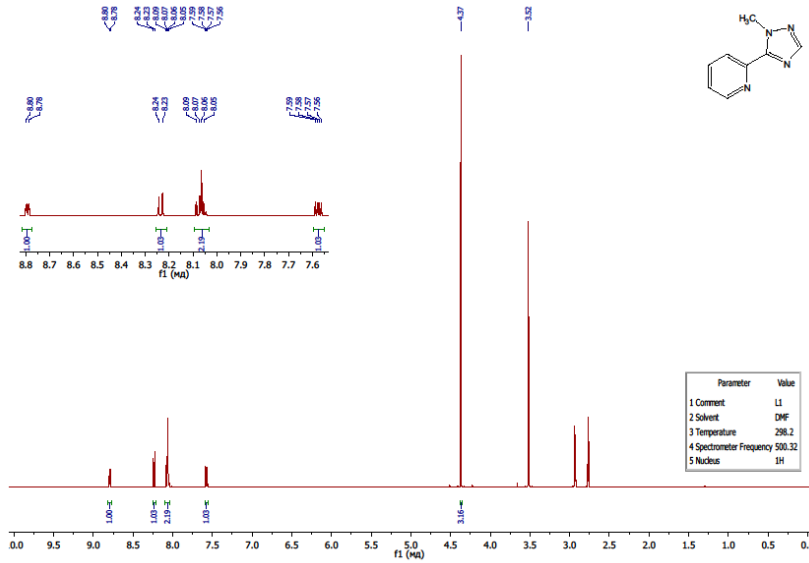


Рисунок Д1: <sup>1</sup>H ЯМР спектр L<sup>01</sup> в ДМФ-d<sub>7</sub>

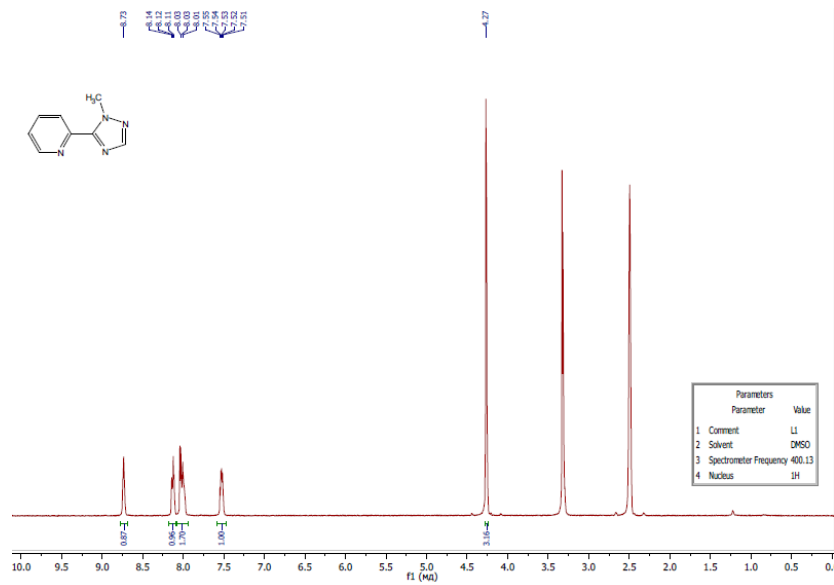


Рисунок Д2: <sup>1</sup>H ЯМР спектр L<sup>01</sup> в ДМСО-d<sub>6</sub>

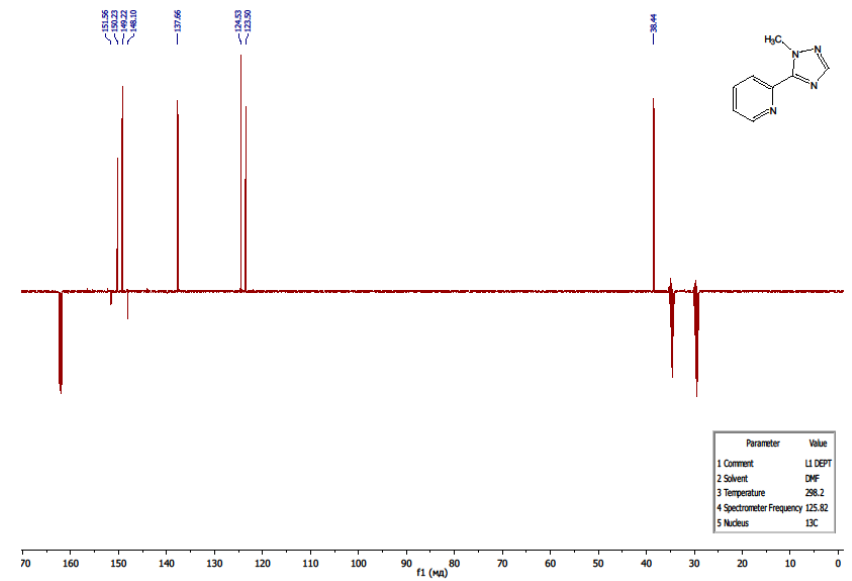


Рисунок Д3: <sup>13</sup>C ЯМР спектр L<sup>01</sup> в ДМФ-d<sub>7</sub>

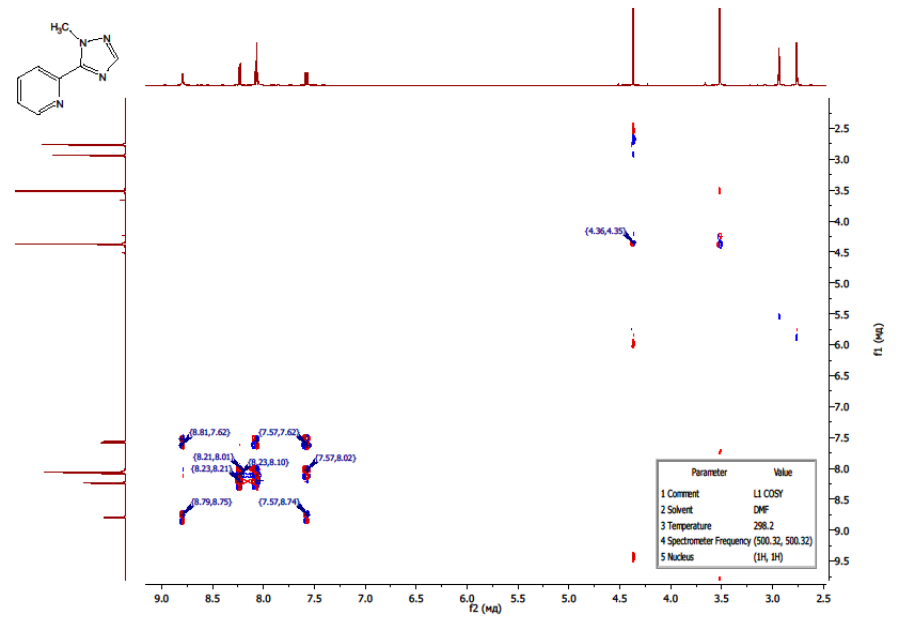


Рисунок Д4: <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY ЯМР спектр L<sup>01</sup> в ДМФ-d<sub>7</sub>

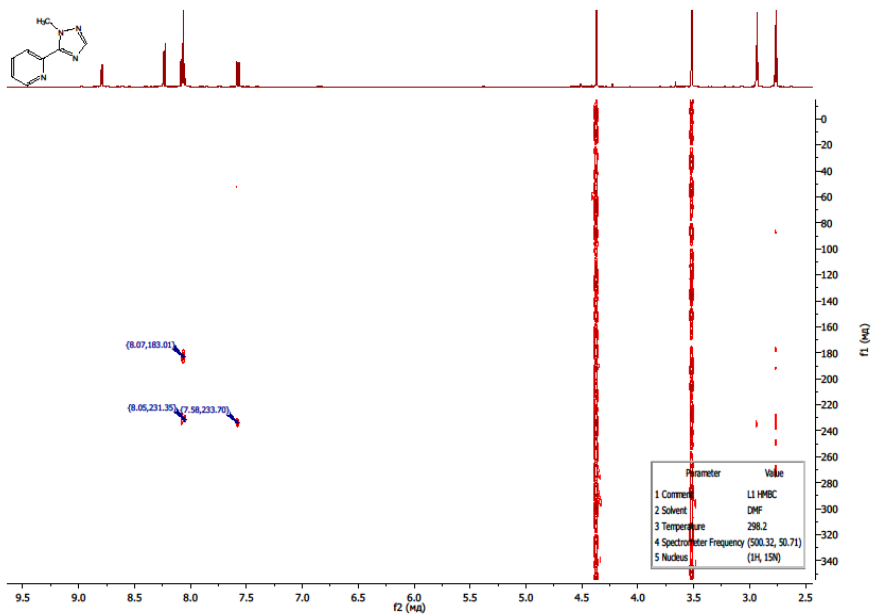


Рисунок Д5:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC ЯМР спектр  $\text{L}^{01}$  в ДМФ- $d_7$

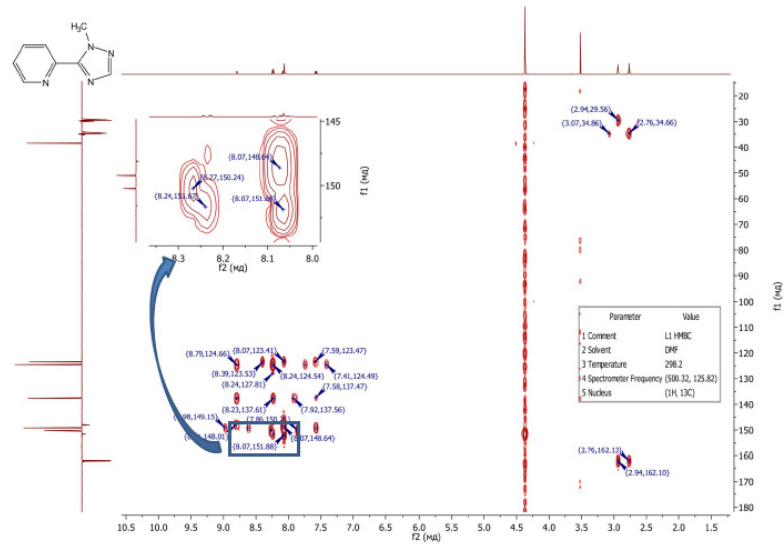


Рисунок Д7:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC ЯМР спектр  $\text{L}^{01}$  в ДМФ- $d_7$

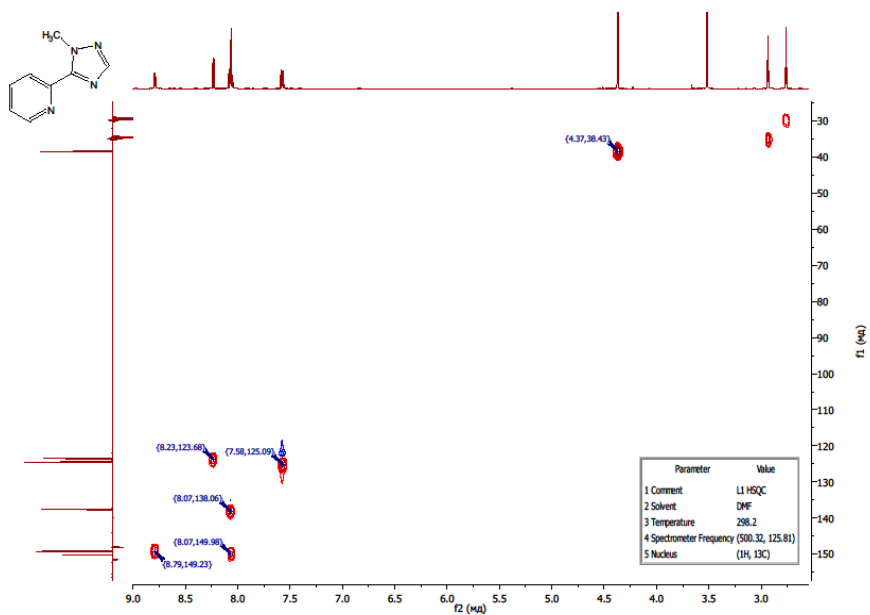


Рисунок Д6:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр  $\text{L}^{01}$  в ДМФ- $d_7$

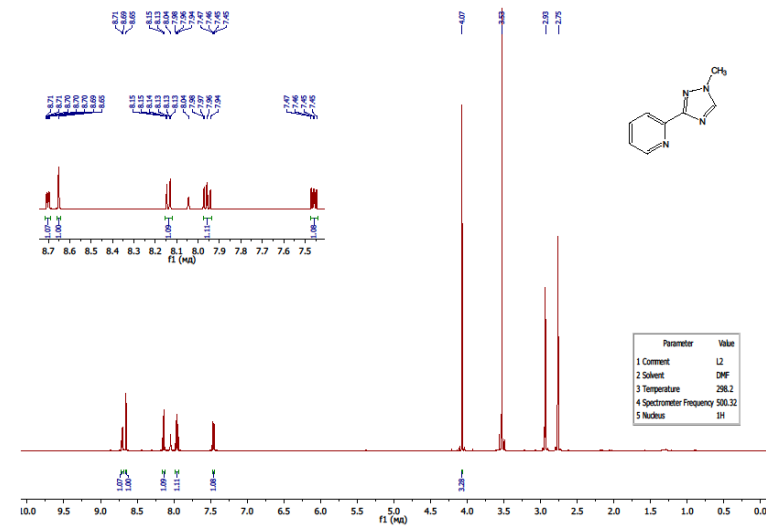


Рисунок Д8:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{02}$  в ДМФ- $d_7$

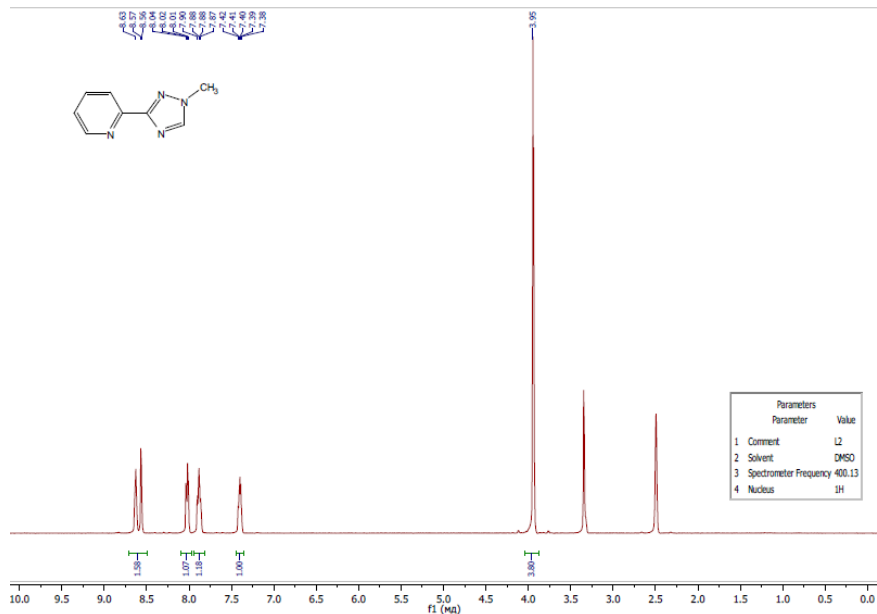


Рисунок Д9:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{02}$  в  $\text{DMF}-d_7$

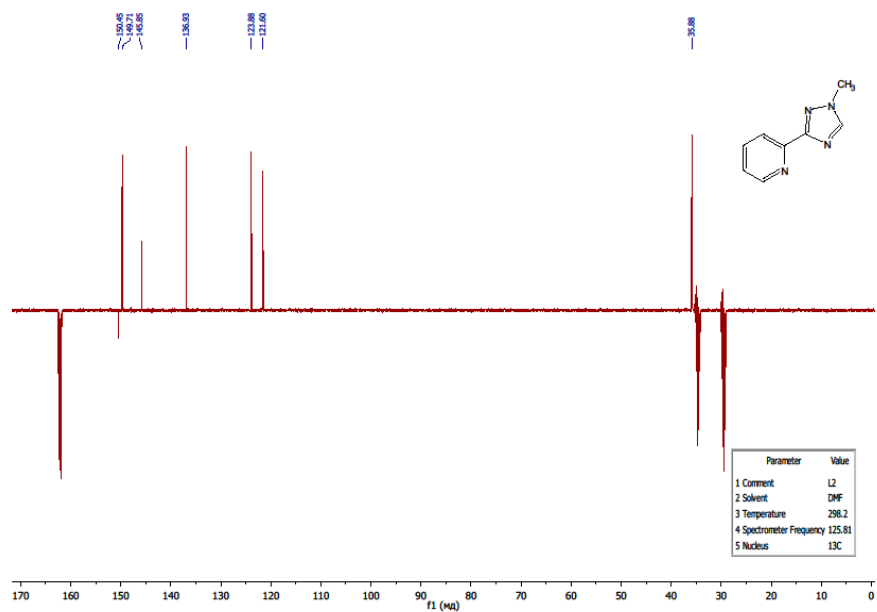


Рисунок Д10:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{02}$  в  $\text{DMF}-d_7$

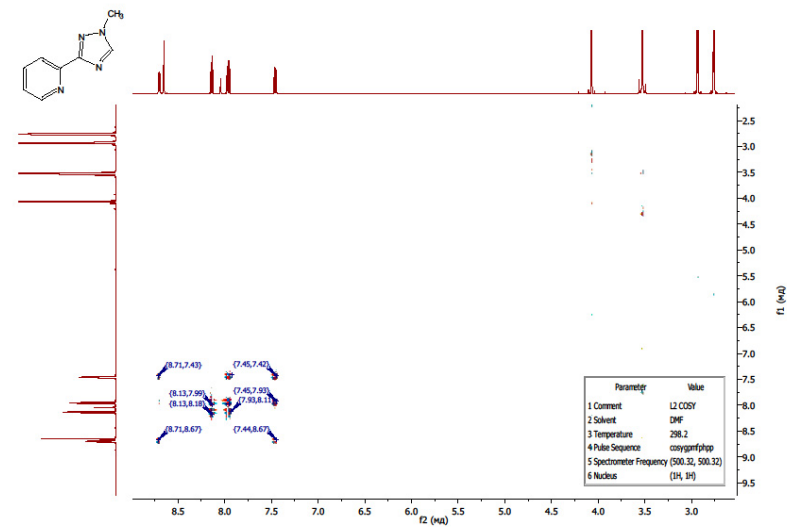


Рисунок Д11:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр  $\text{L}^{02}$  в  $\text{DMF}-d_7$

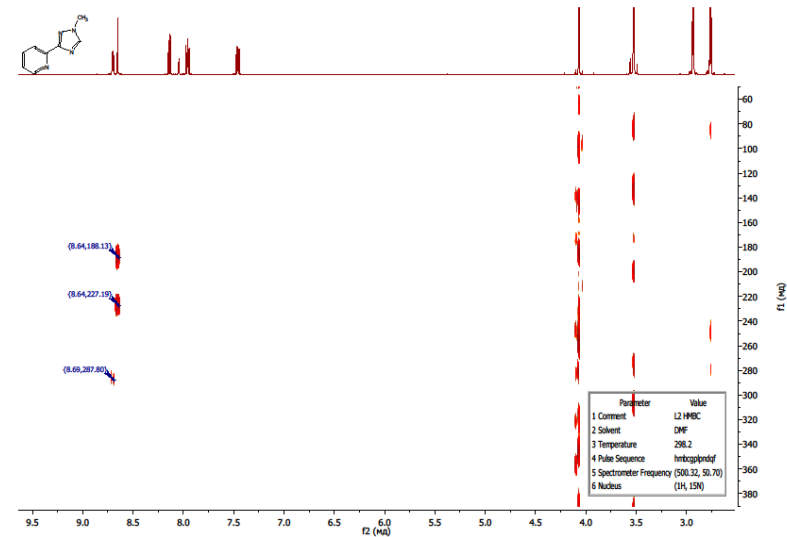


Рисунок Д12:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{L}^{02}$  в  $\text{DMF}-d_7$

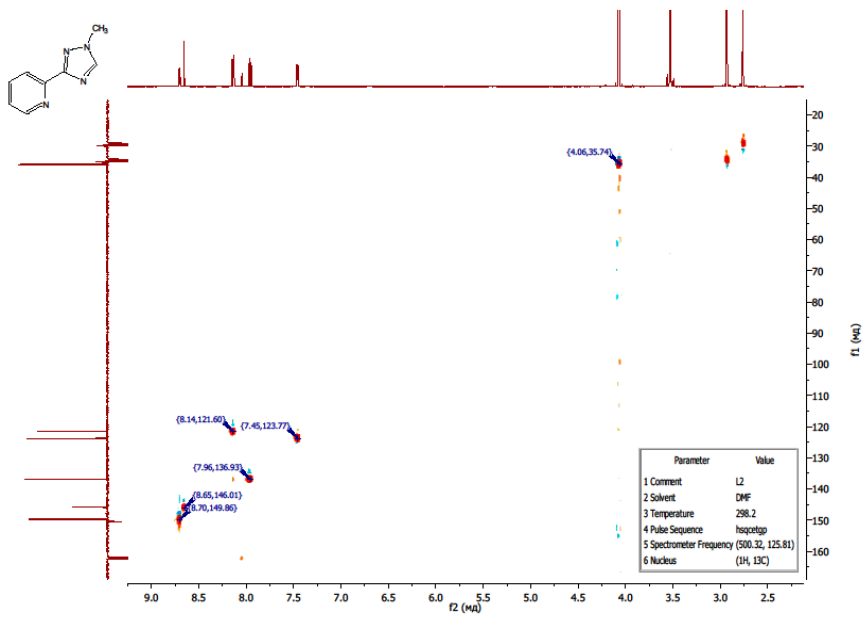


Рисунок Д13:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр  $\text{L}^{02}$  в ДМФ- $d_7$

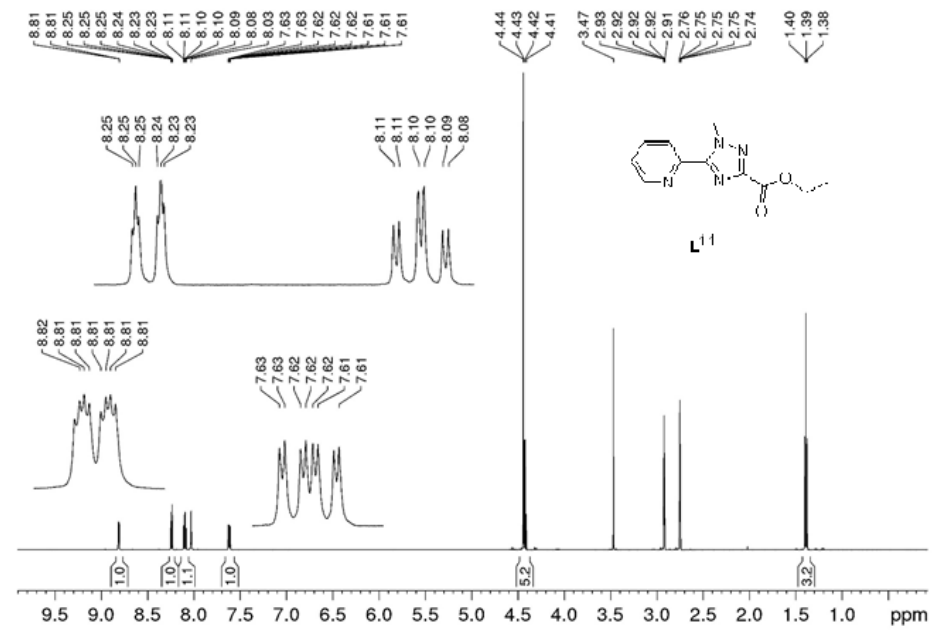


Рисунок Д15:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{11}$  в ДМФ- $d_7$

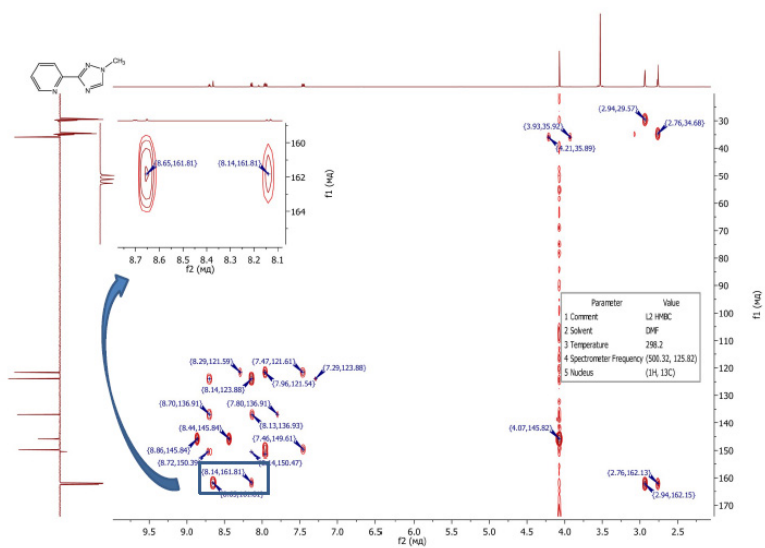


Рисунок Д14:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR спектр  $\text{L}^{02}$  в ДМФ- $d_7$

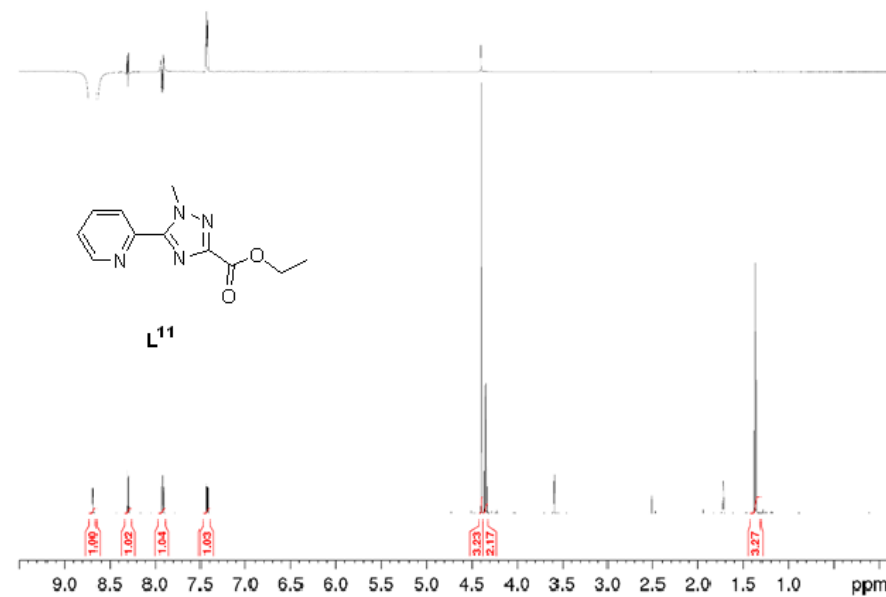


Рисунок Д16:  $^1\text{H}$  1D NOE ЯМР спектр  $\text{L}^{11}$  в ДМФ- $d_7$



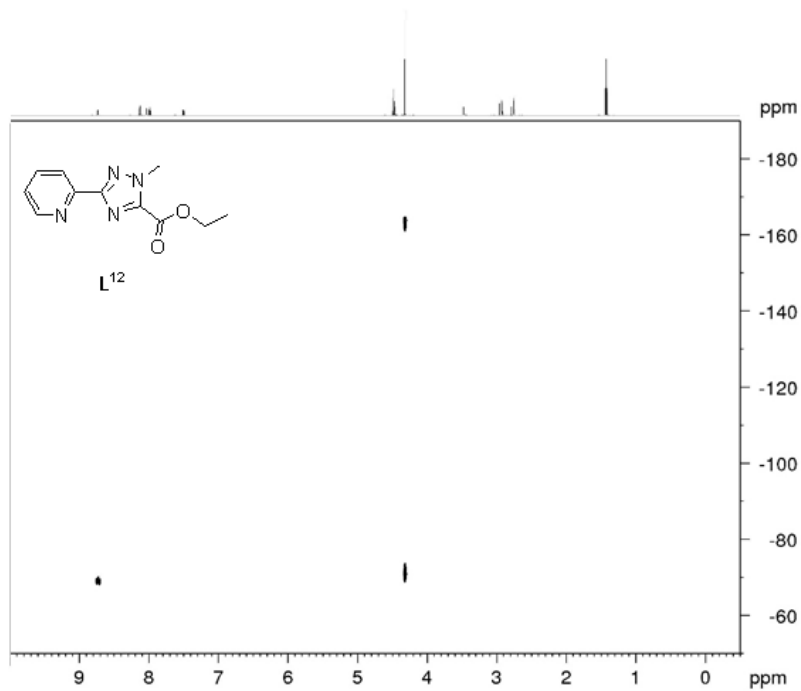


Рисунок Д21: <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC ЯМР спектр **L<sup>12</sup>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

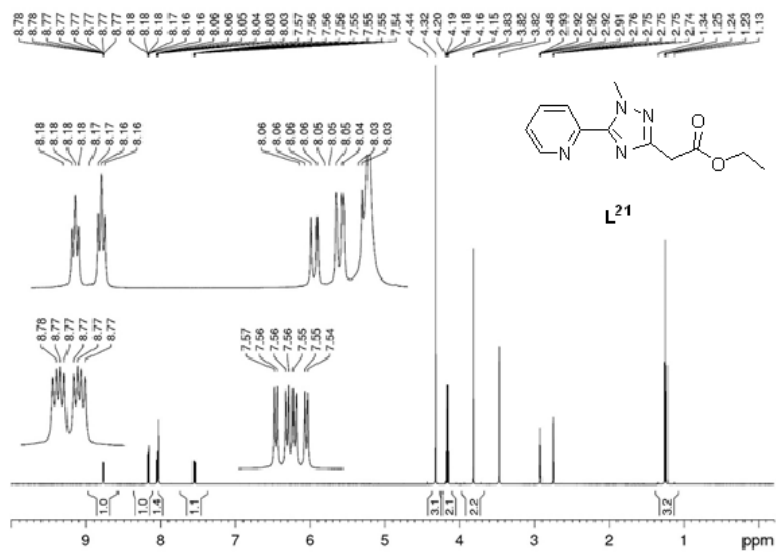


Рисунок Д22: <sup>1</sup>H ЯМР спектр **L<sup>21</sup>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

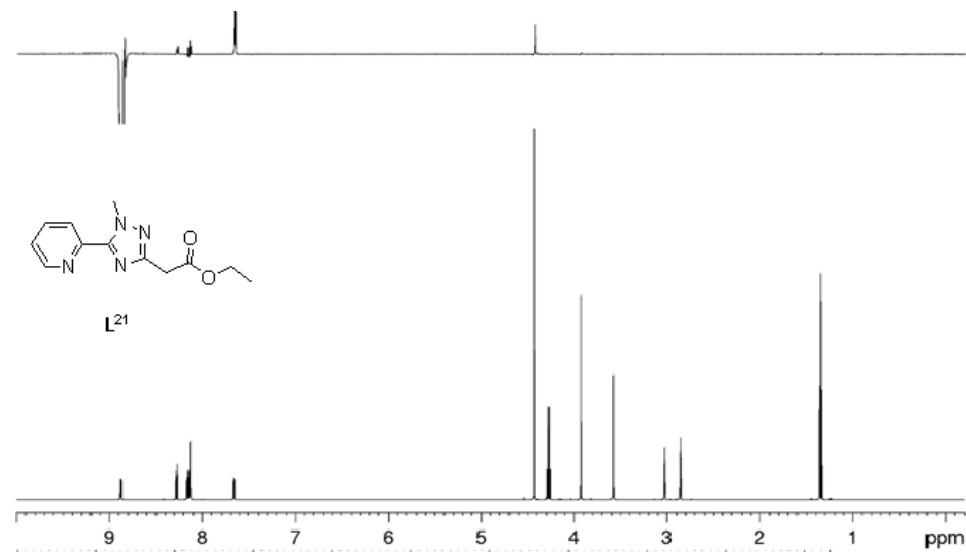


Рисунок Д23: <sup>1</sup>H 1D NOE ЯМР спектр **L<sup>21</sup>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

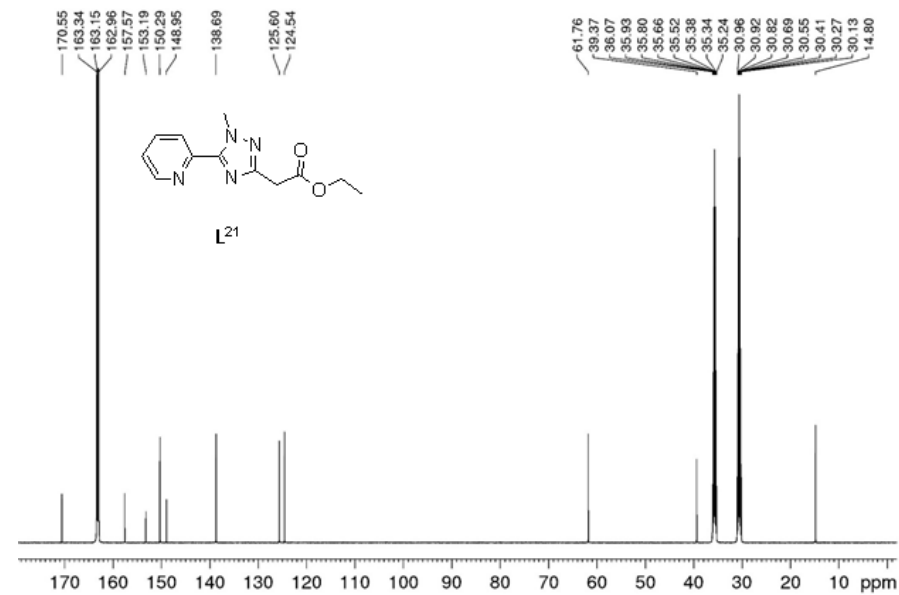


Рисунок Д24: <sup>13</sup>C ЯМР спектр **L<sup>21</sup>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

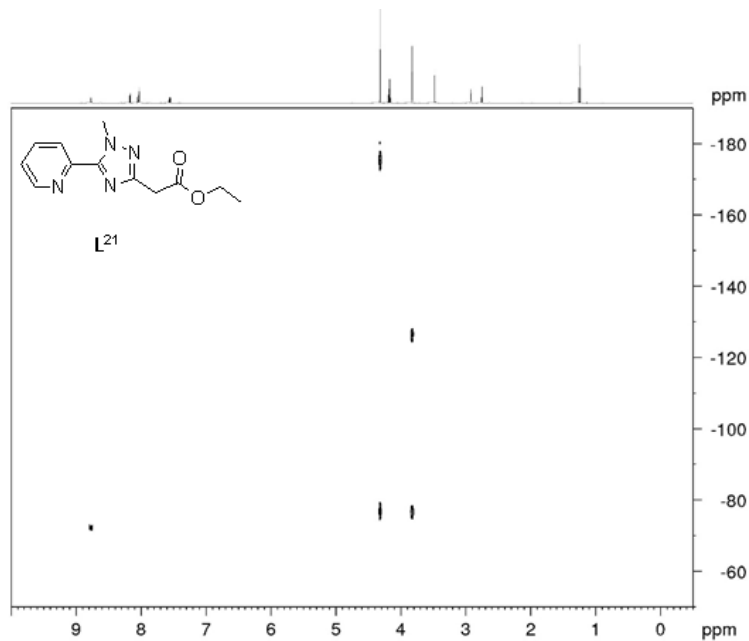


Рисунок Д25:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{L}^{21}$  в ДМФ- $d_7$

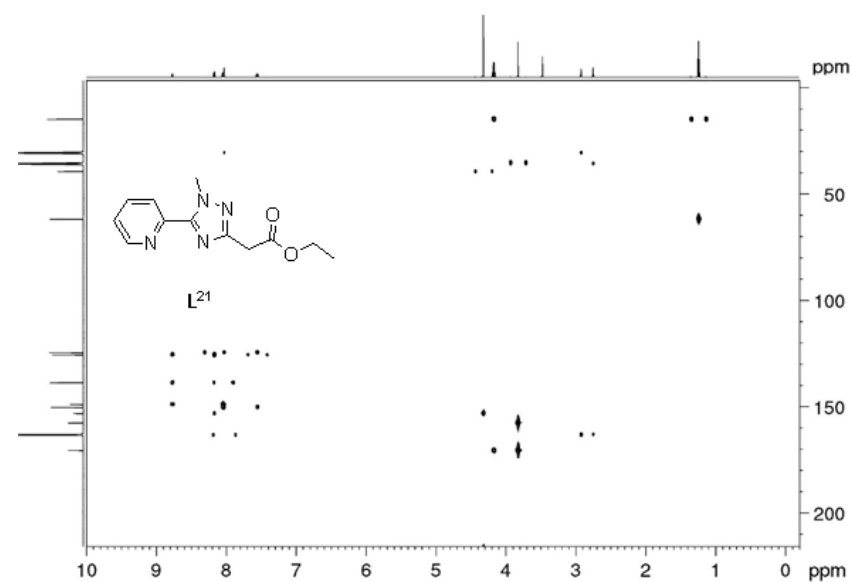


Рисунок Д27:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{L}^{21}$  в ДМФ- $d_7$

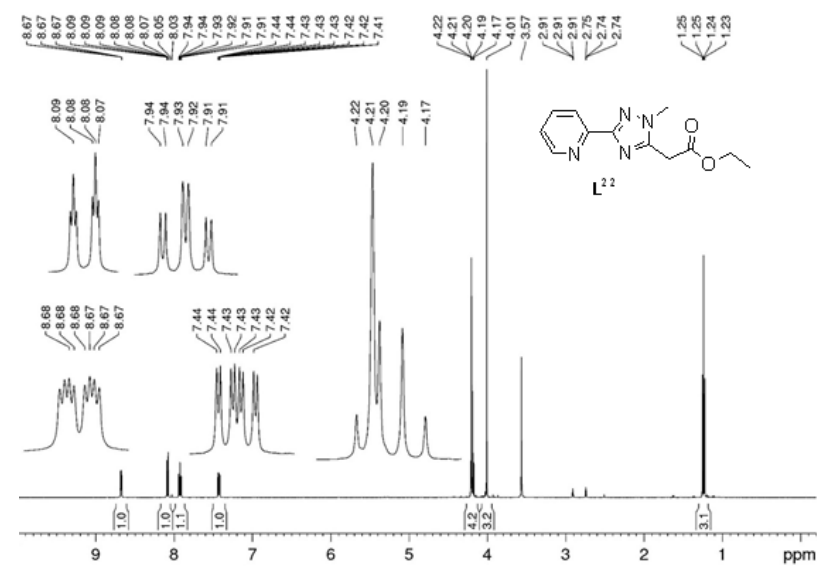


Рисунок Д28:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{22}$  в ДМФ- $d_7$

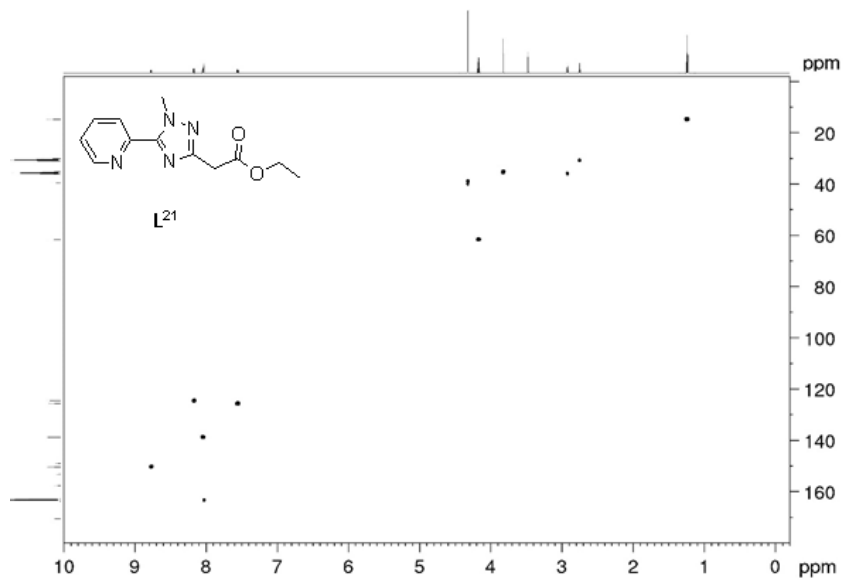


Рисунок Д26:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр  $\text{L}^{21}$  в ДМФ- $d_7$

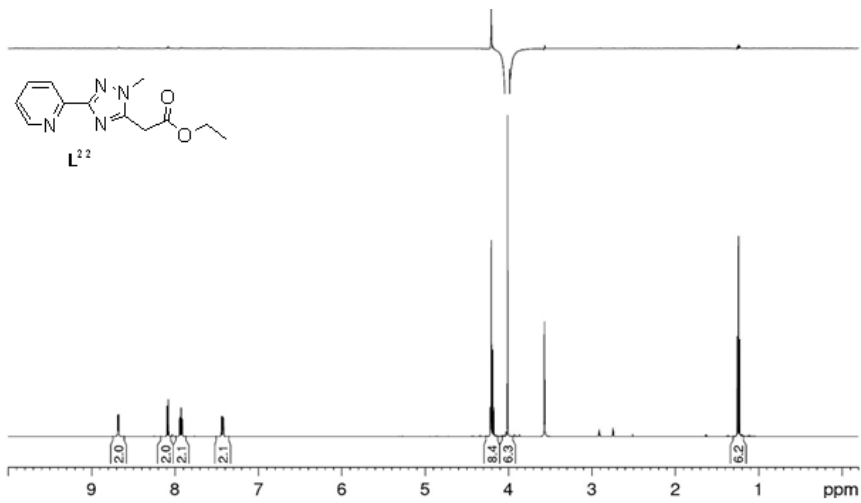


Рисунок Д29:  $^1\text{H}$  1D gNOESY ЯМР спектр  $\text{L}^{22}$  в ДМФ- $d_7$

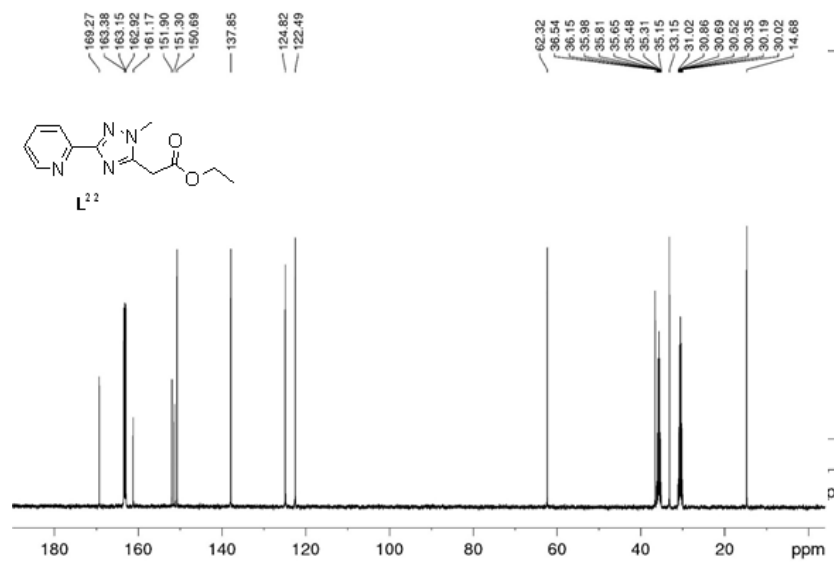


Рисунок Д30:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{22}$  в ДМФ- $d_7$

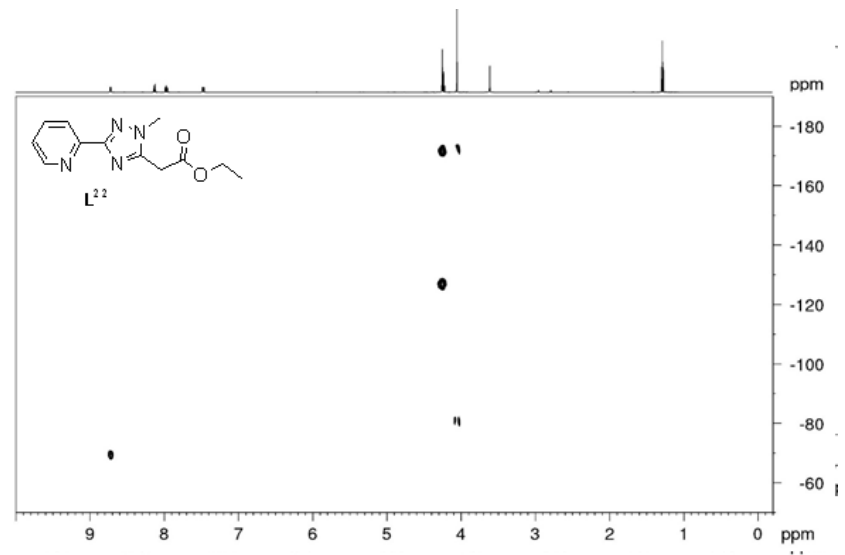


Рисунок Д31:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{L}^{22}$  в ДМФ- $d_7$

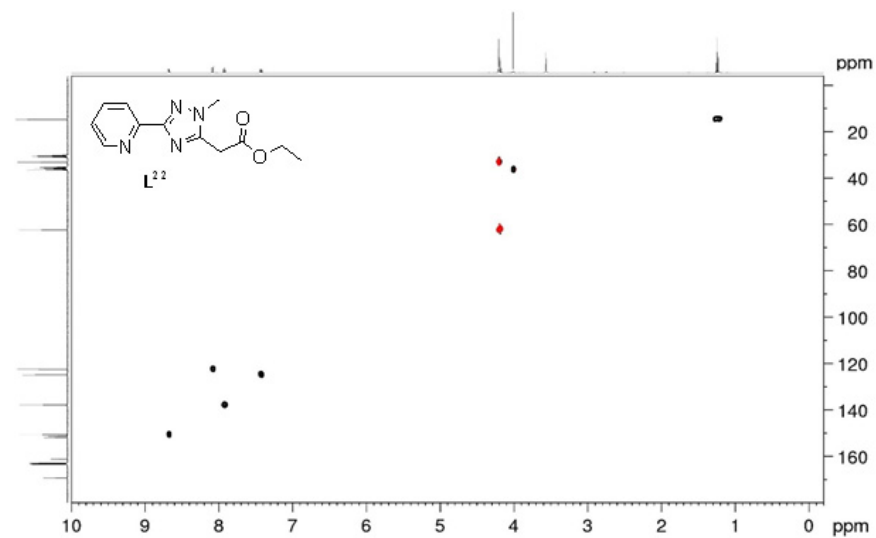


Рисунок Д32:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр  $\text{L}^{22}$  в ДМФ- $d_7$

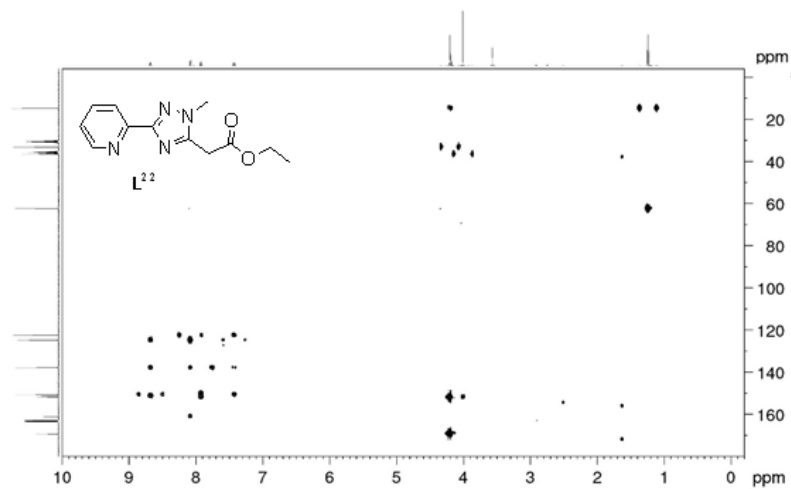


Рисунок Д33:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр  $\text{L}^{22}$  в  $\text{DMF-d}_7$

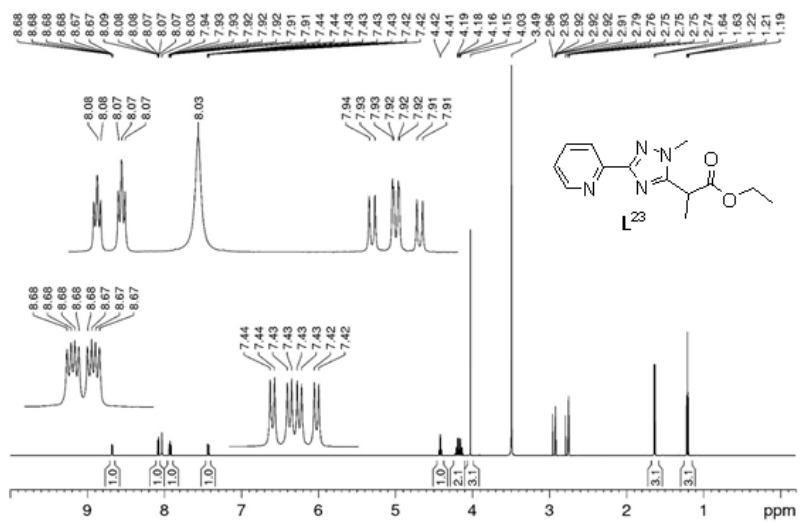


Рисунок Д34:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{23}$  в  $\text{DMF-d}_7$

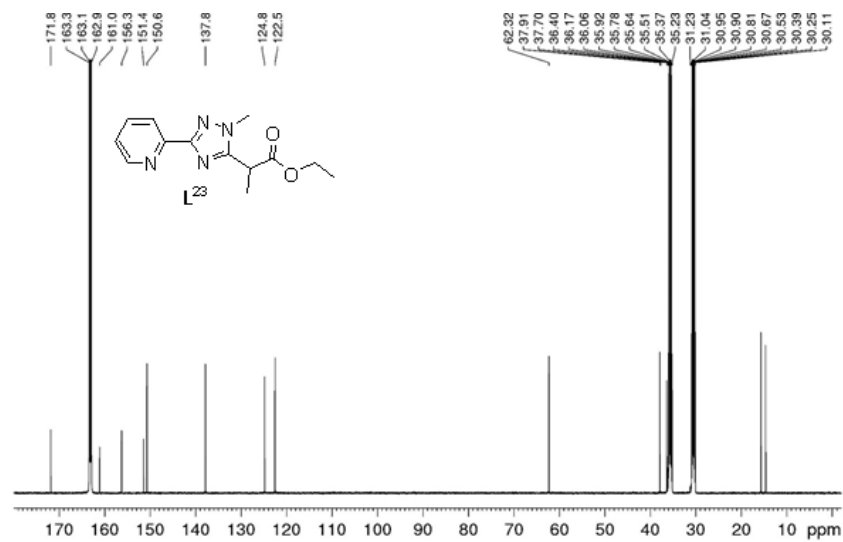


Рисунок Д35:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{23}$  в  $\text{DMF-d}_7$

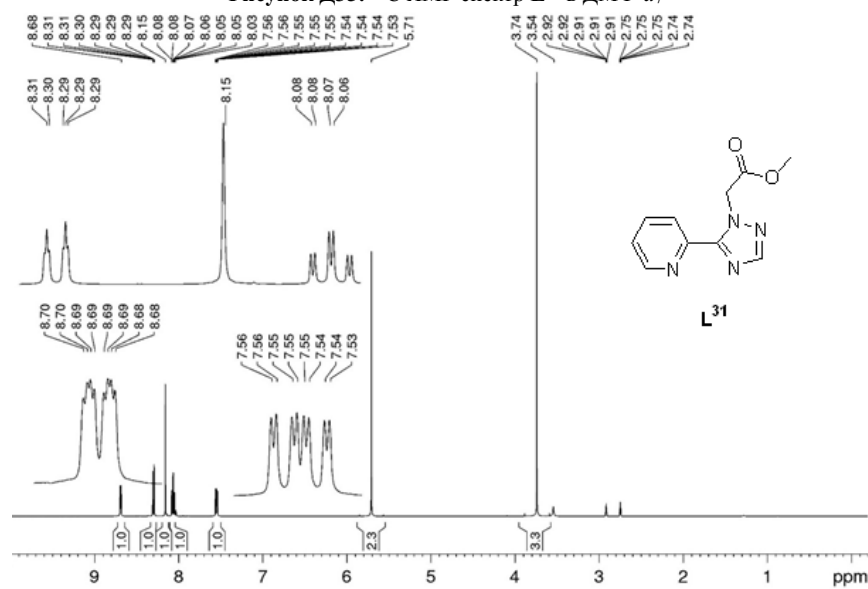


Рисунок Д36:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{L}^{31}$  в  $\text{DMF-d}_7$



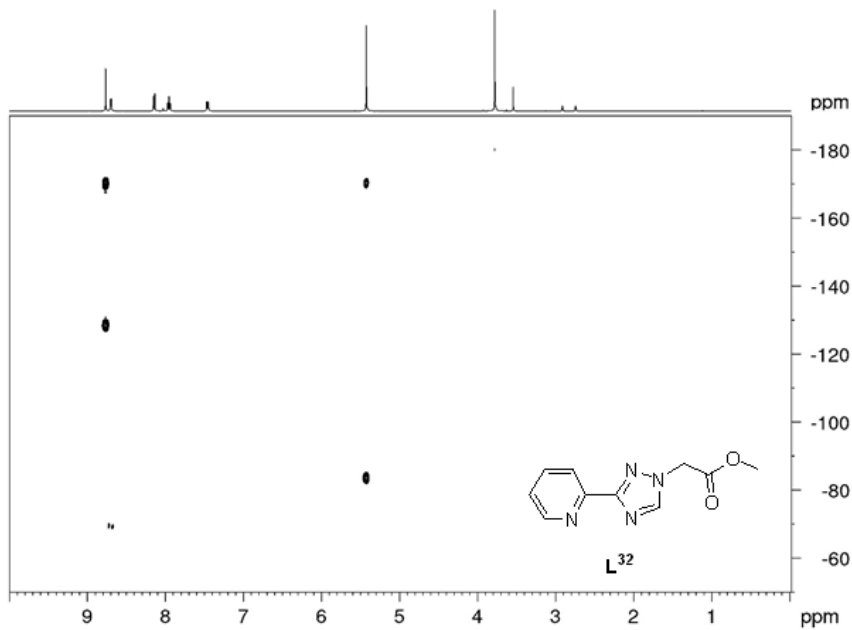


Рисунок Д41:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМҚС ЯМР спектр **L<sup>32</sup>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

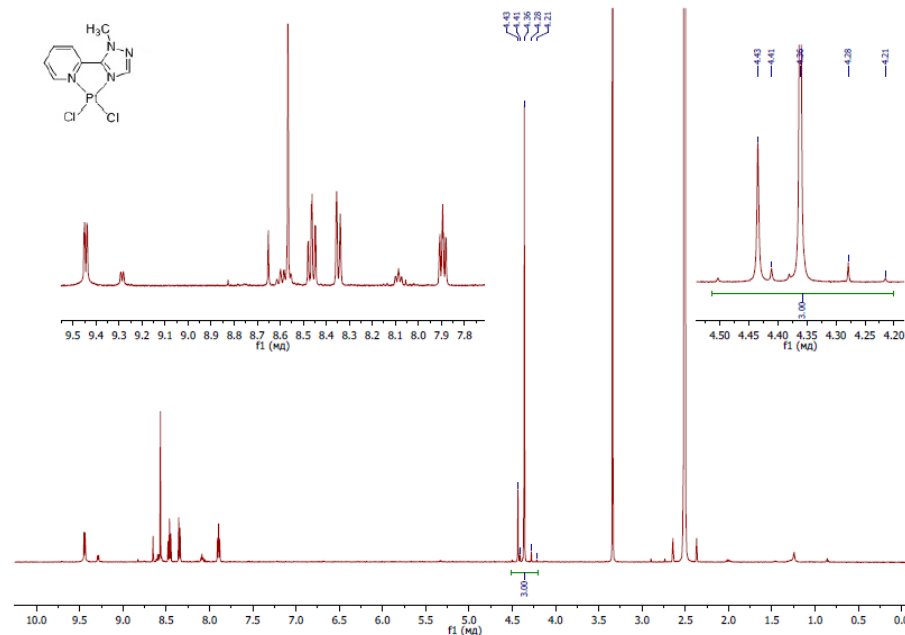


Рисунок Д43:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>** в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

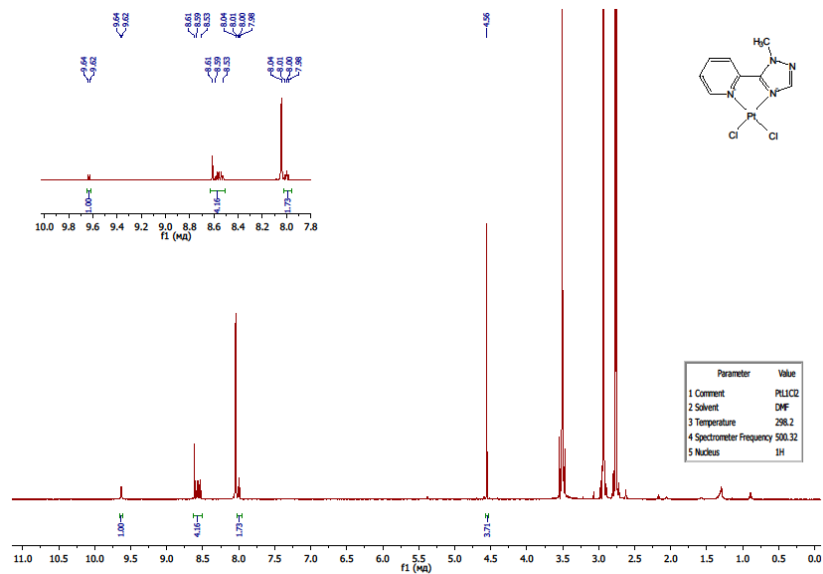


Рисунок Д42:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

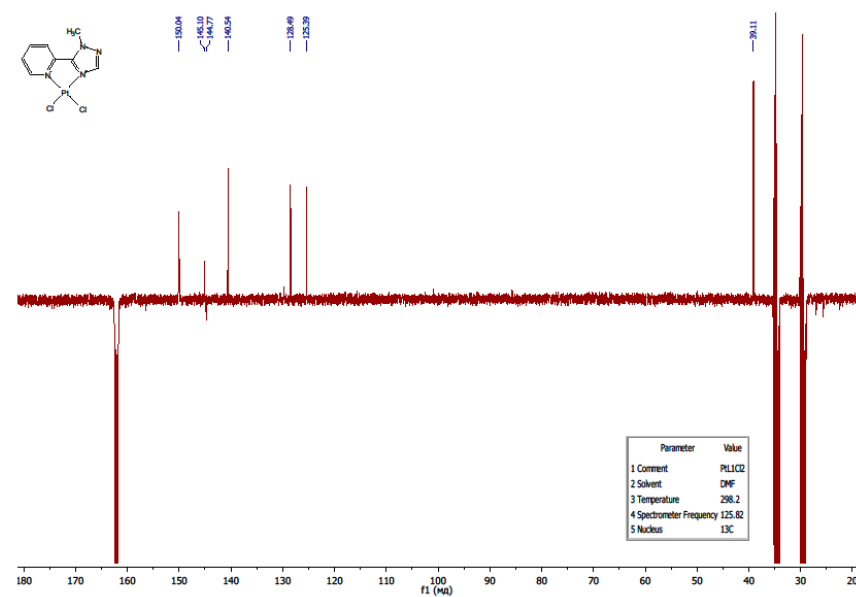


Рисунок Д44:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **PtL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub>** в ДМФ-*d*<sub>7</sub>

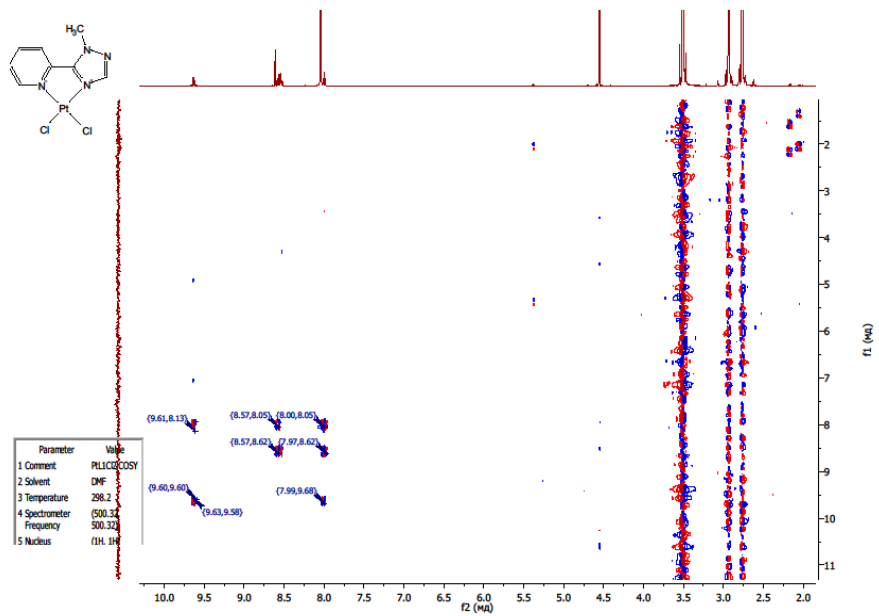


Рисунок Д45:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

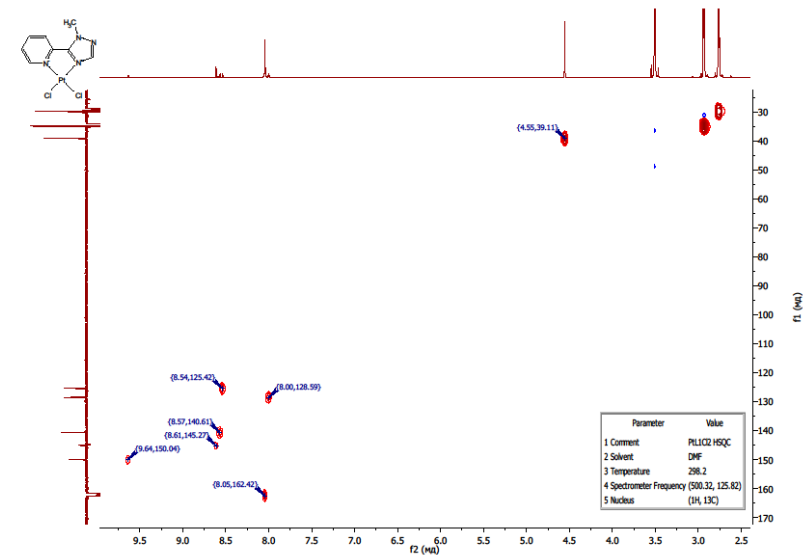


Рисунок Д47:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

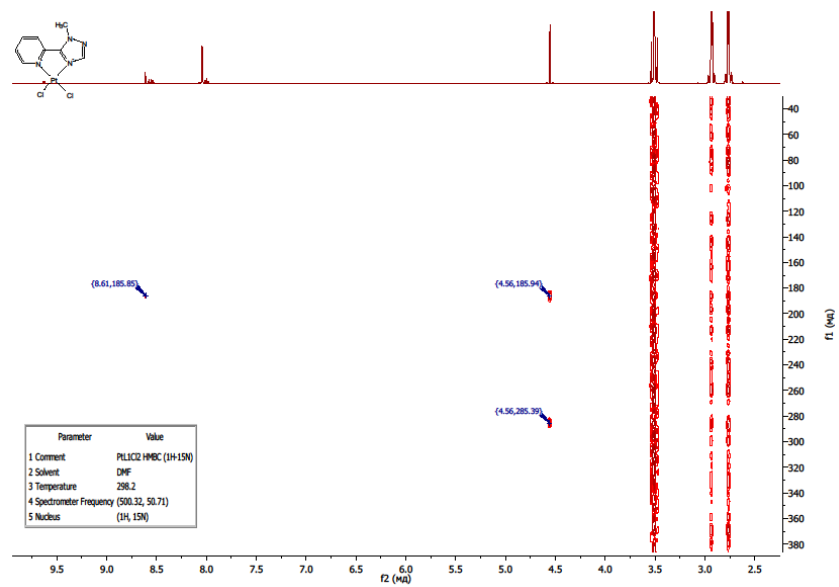


Рисунок Д46:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBSC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

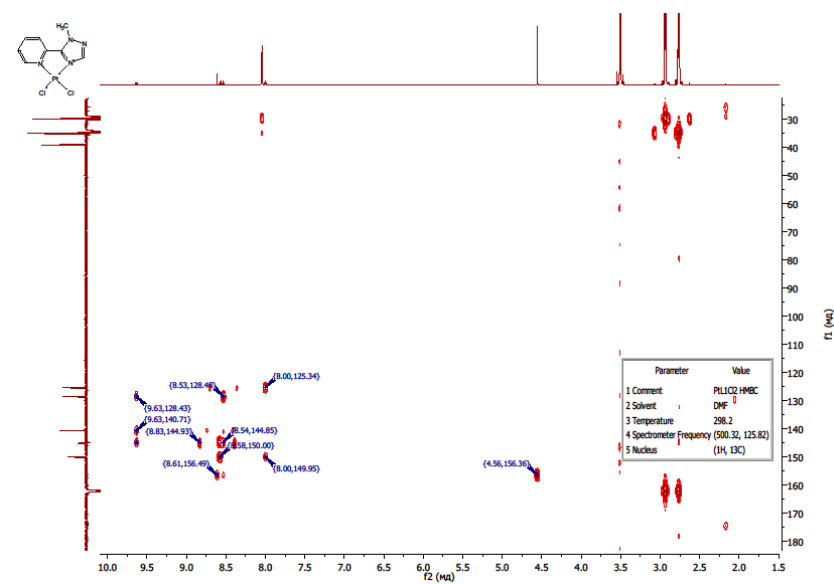


Рисунок Д48:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBSC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

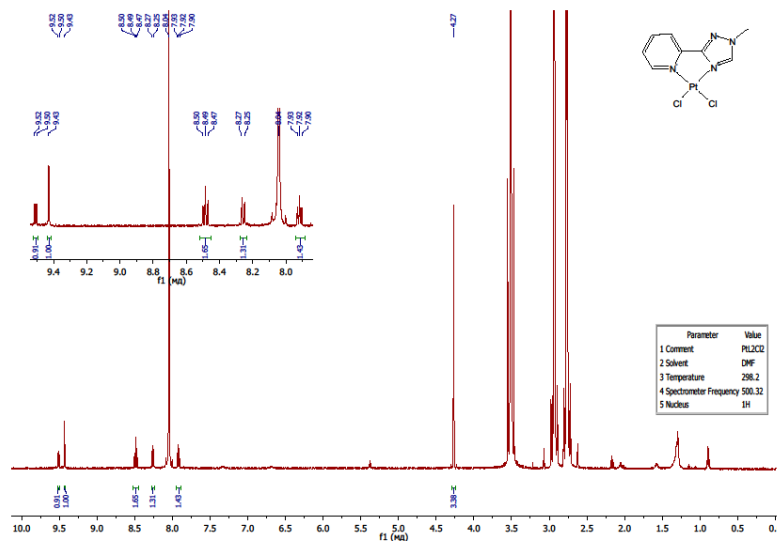


Рисунок Д49:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

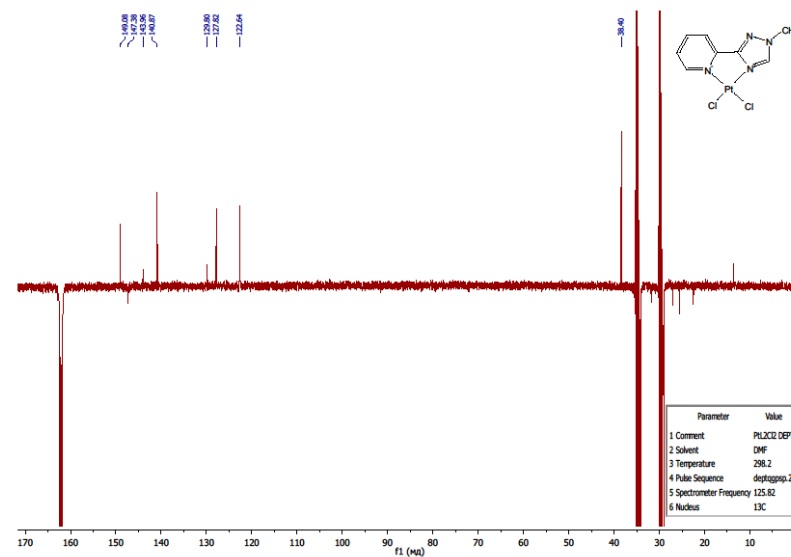


Рисунок Д51:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

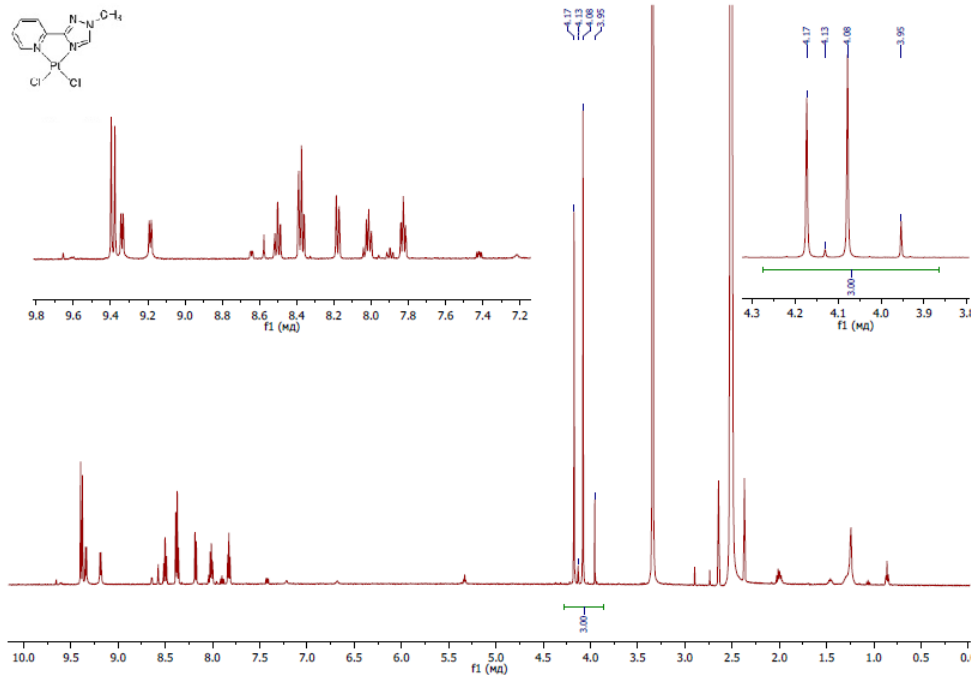


Рисунок Д50:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMSO-}d_6$

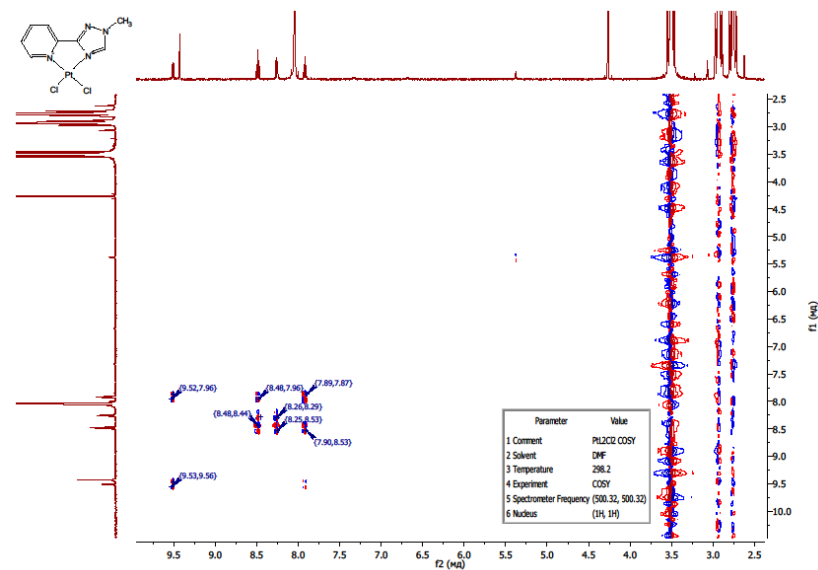


Рисунок Д52:  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-}d_7$

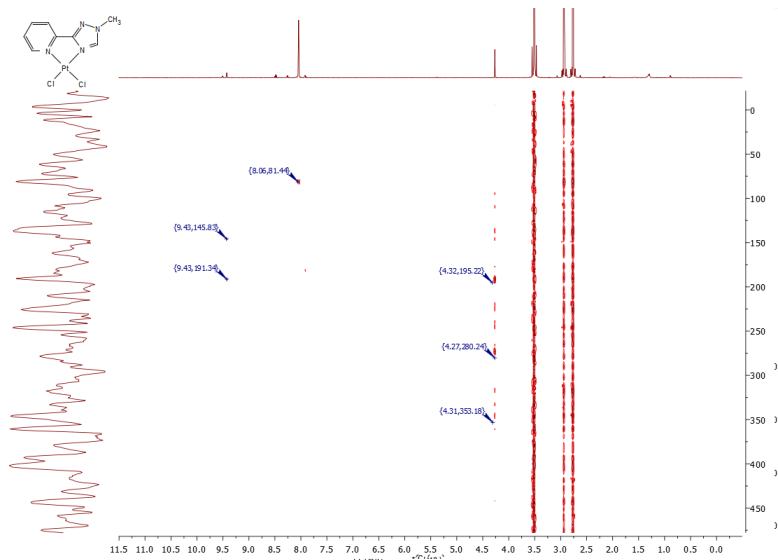


Рисунок Д53:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-d}_7$

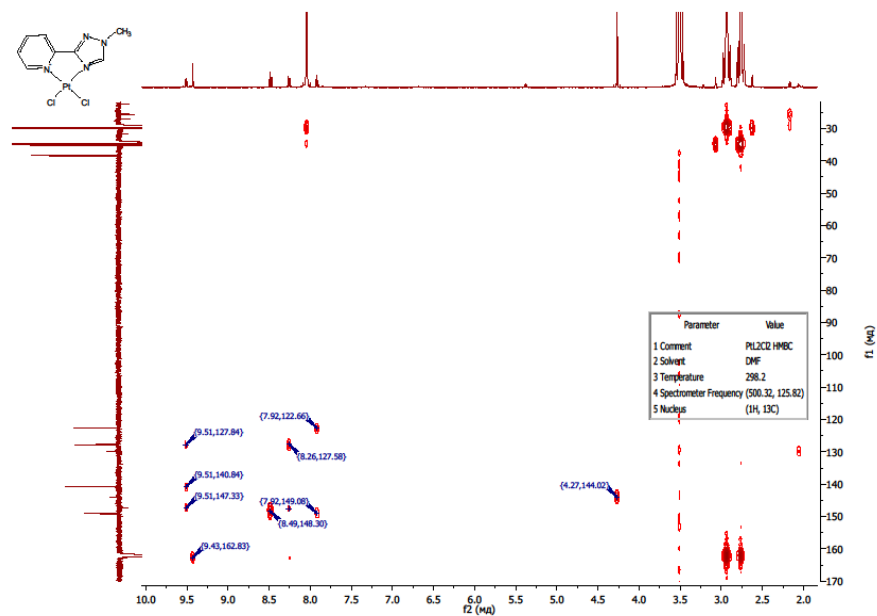


Рисунок Д55:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-d}_7$

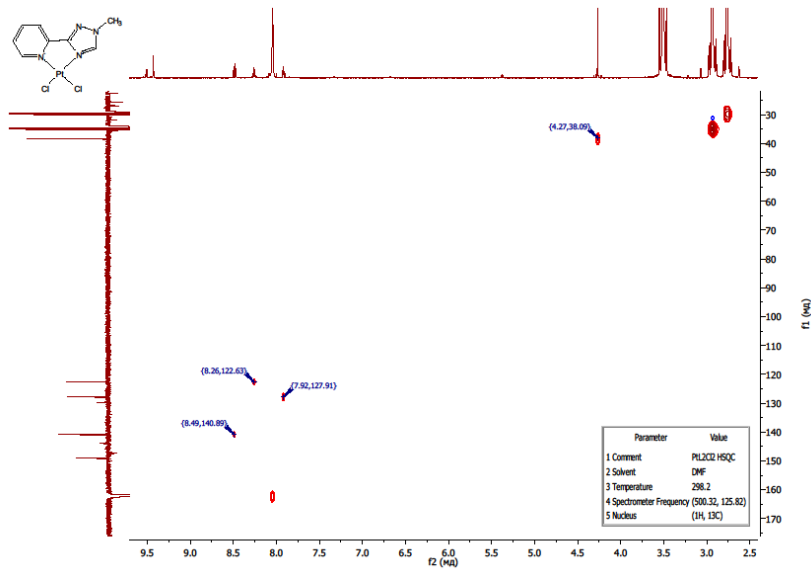


Рисунок Д54:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-d}_7$

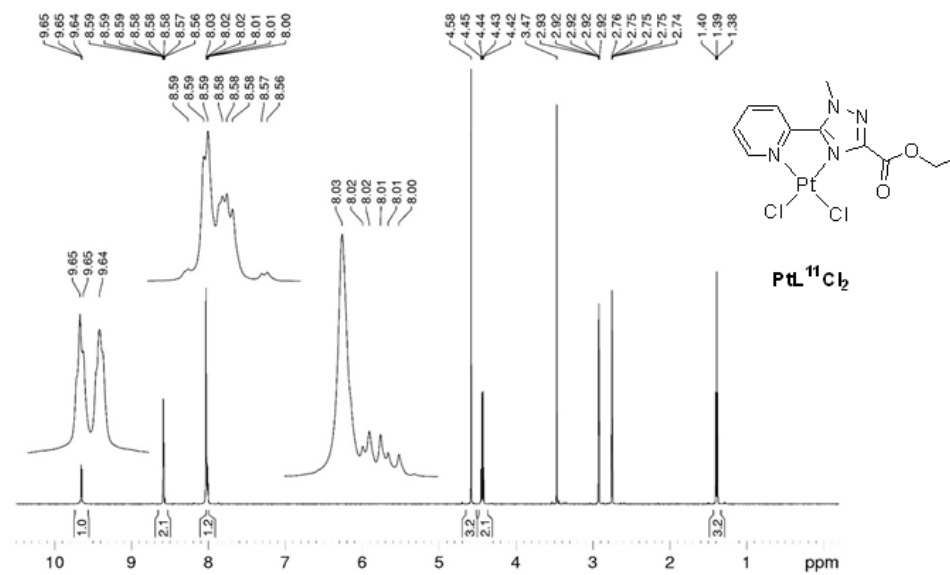


Рисунок Д56:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF-d}_7$

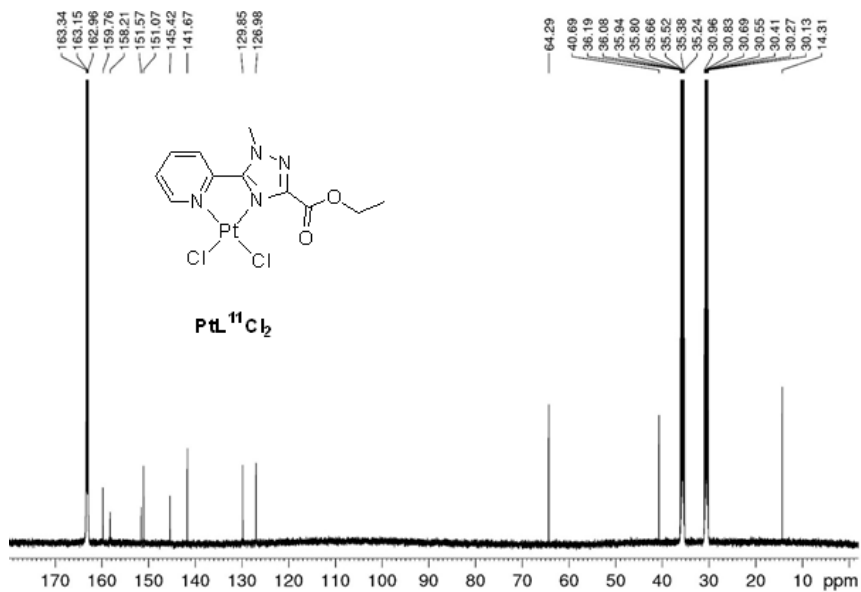


Рисунок Д57:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$

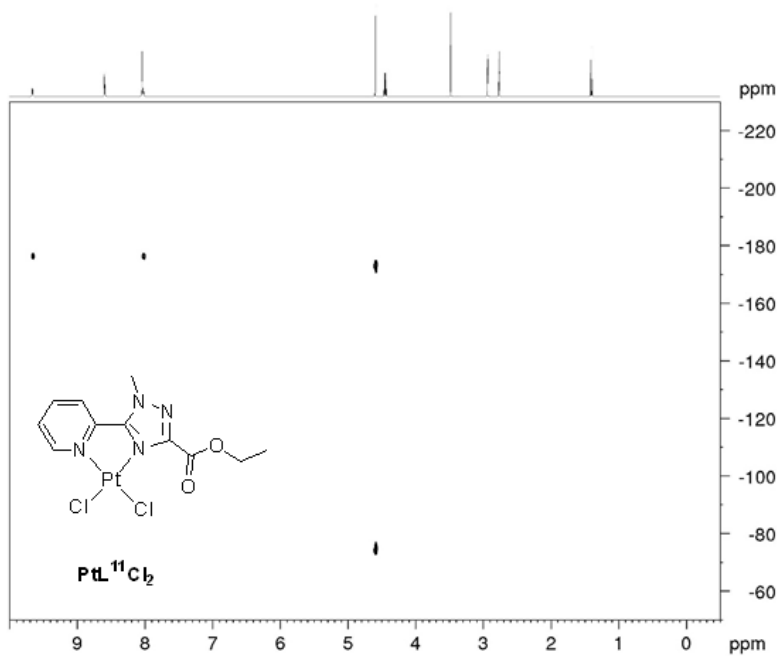


Рисунок Д58:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$

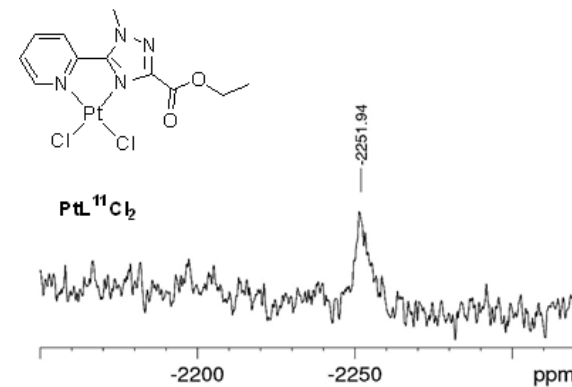


Рисунок Д59:  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (107.5 МГц)

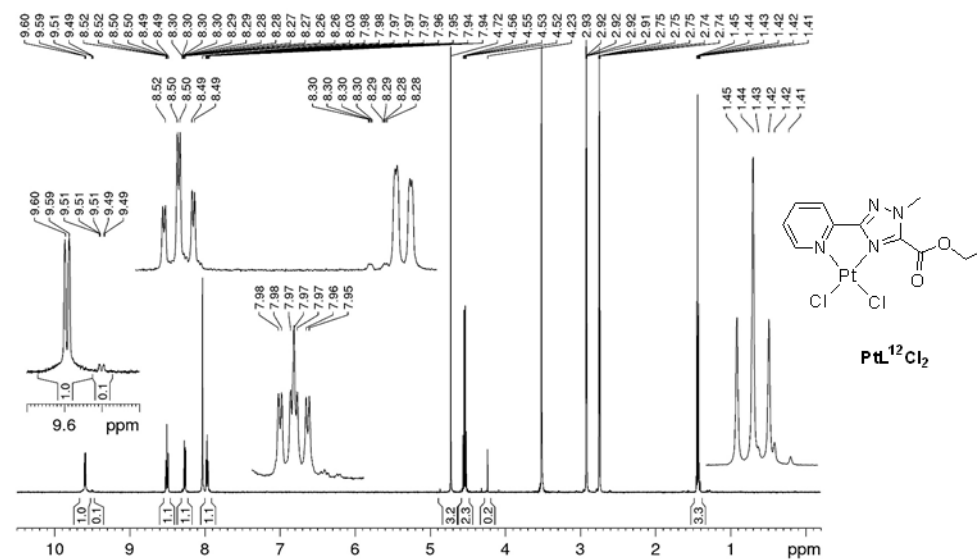


Рисунок Д60:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц) (свіжоприготовлений зразок)

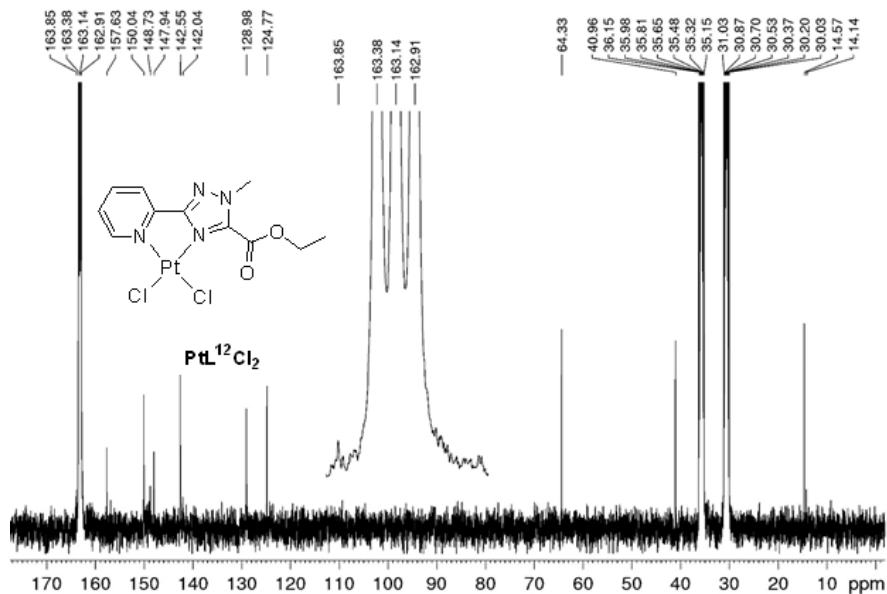


Рисунок Дб1:  $^{13}C$  ЯМР спектр  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (125.75 МГц) (свіжоприготовлений зразок)

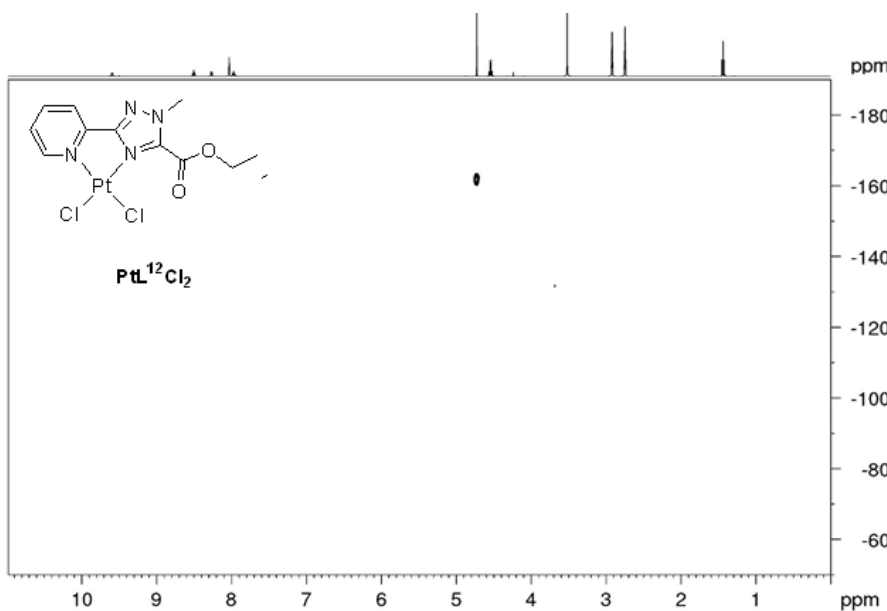


Рисунок Дб2:  $^1H$ - $^{15}N$  NMR спектр  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц) (свіжоприготовлений зразок)

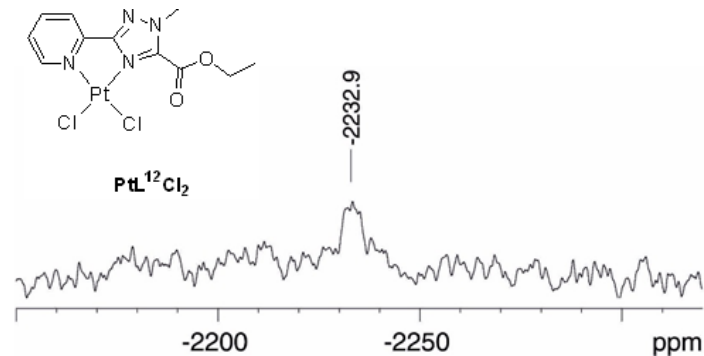


Рисунок Дб3:  $^{195}Pt\{^1H\}$  ЯМР спектр  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц) (свіжоприготовлений зразок)

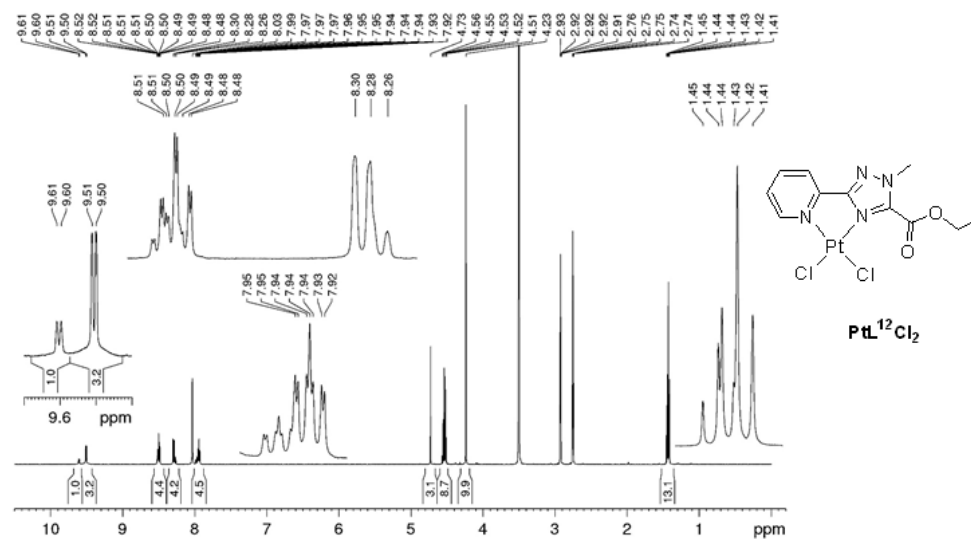


Рисунок Дб4:  $^1H$  ЯМР спектр  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц) (6.5 днів після приготування зразку)

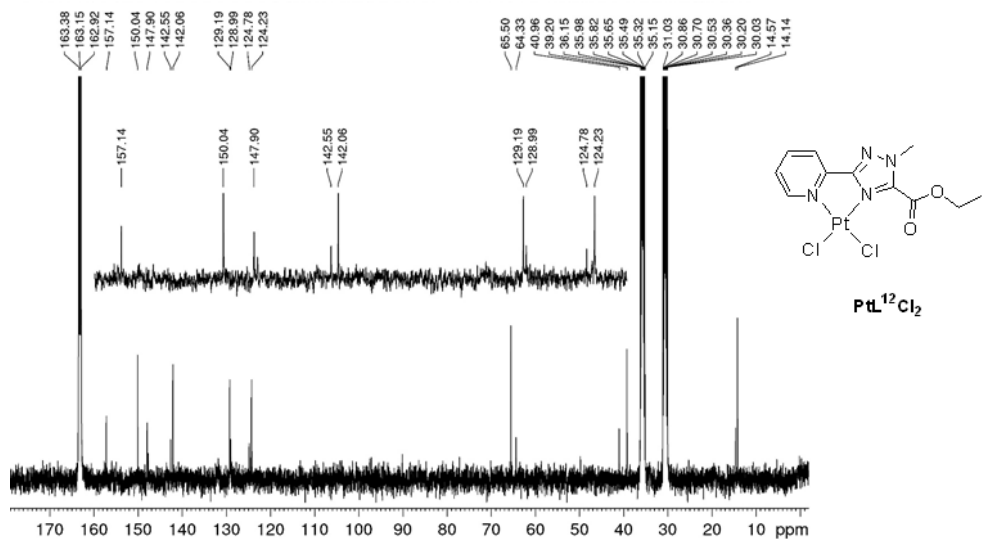


Рисунок Д65:  $^{13}C$  ЯМР спектр  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (125.75 МГц) (6.5 днів після приготування зразку)

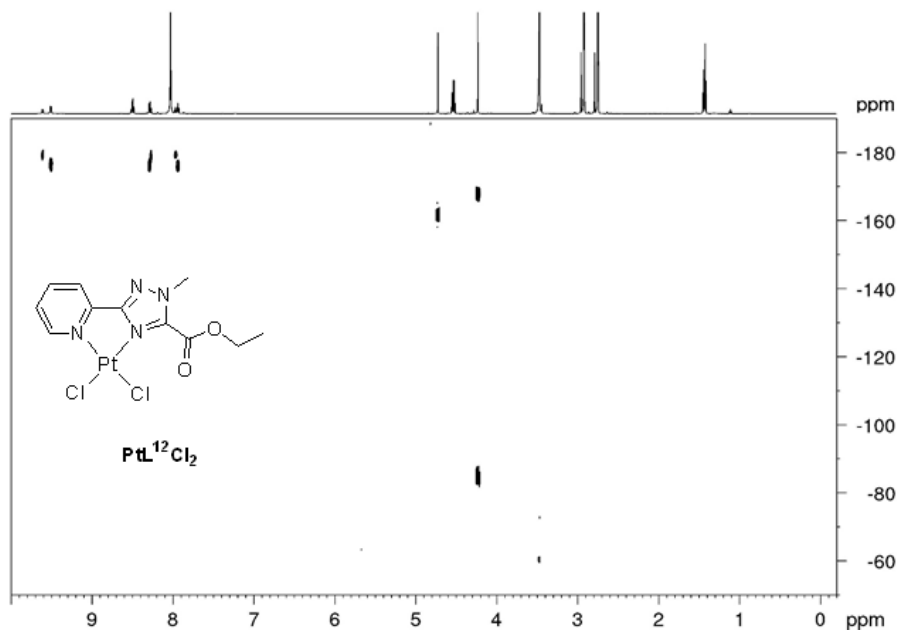


Рисунок Д66:  $^1H$ - $^{15}N$  HMQC ЯМР спектр  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц) (2 дні після приготування зразку)

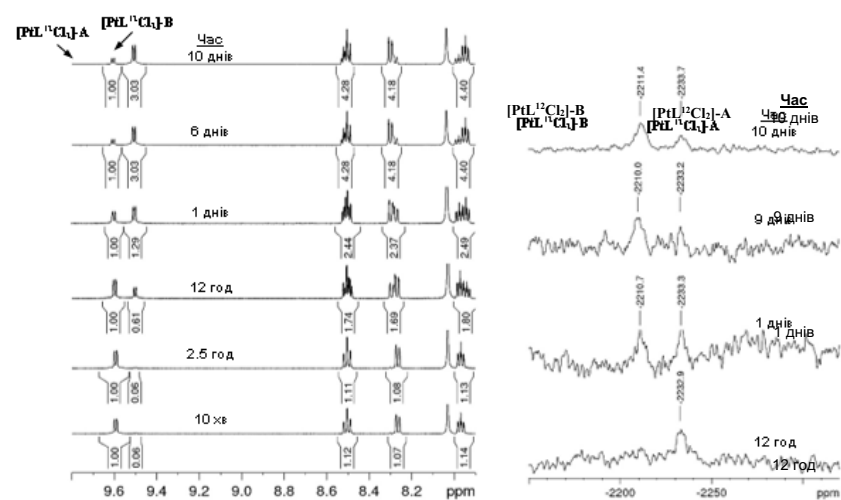


Рисунок Д67: (ліворуч)  $^1H$  ЯМР (500.13 МГц) та (праворуч)  $^{195}Pt\{^1H\}$  (107.5 МГц) спектри  $PtL^{12}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (виміряні в різних проміжках часу після розчинення)

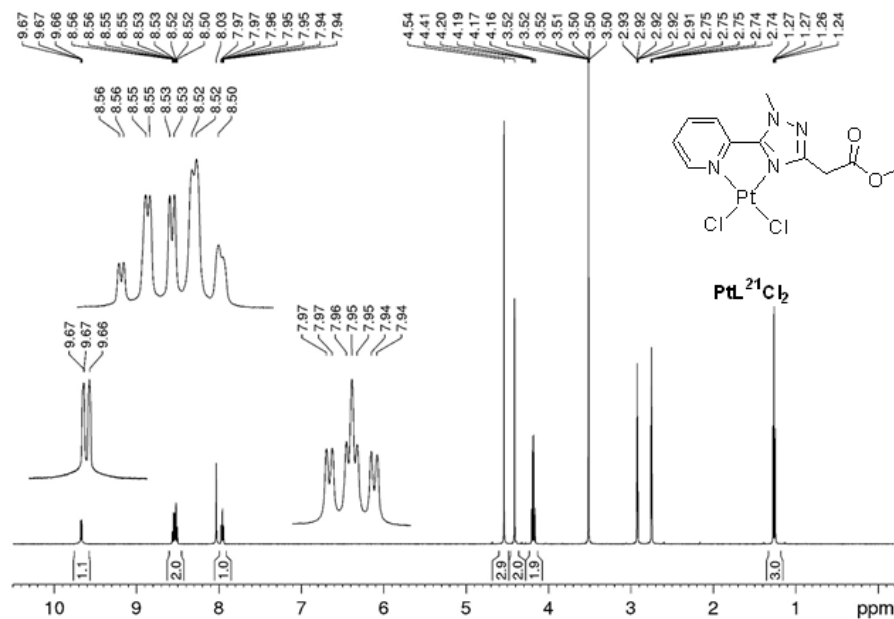


Рисунок Д68:  $^1H$  ЯМР спектр  $PtL^{21}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

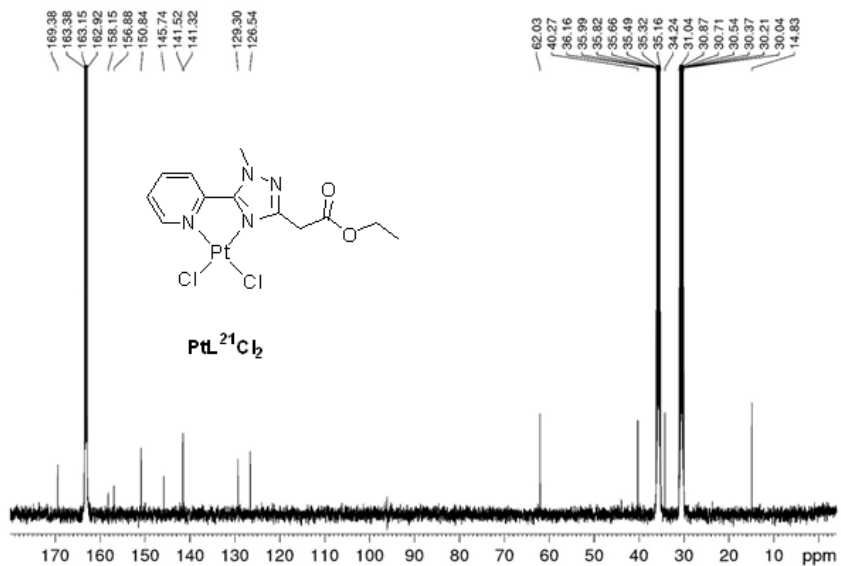


Рисунок Д69:  $^{13}C$  ЯМР спектр  $PtL^{21}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (125.75 МГц)

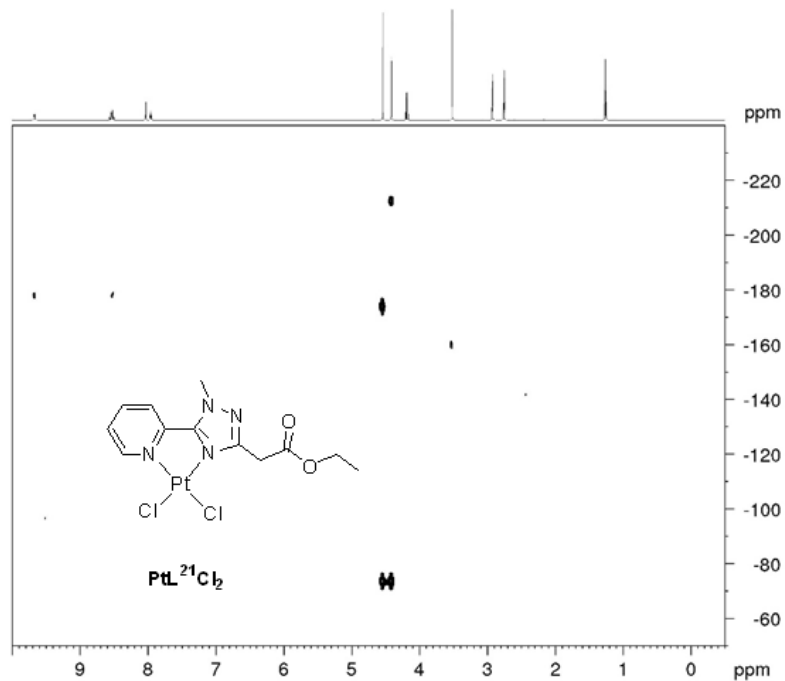


Рисунок Д70:  $^1H$ - $^{15}N$ -HMQC ЯМР спектр  $PtL^{21}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

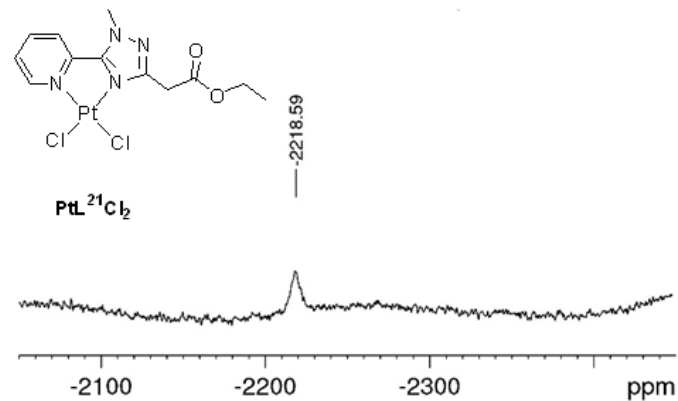


Рисунок Д71:  $^{195}Pt\{^1H\}$  ЯМР спектр  $PtL^{21}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (107.5 МГц)

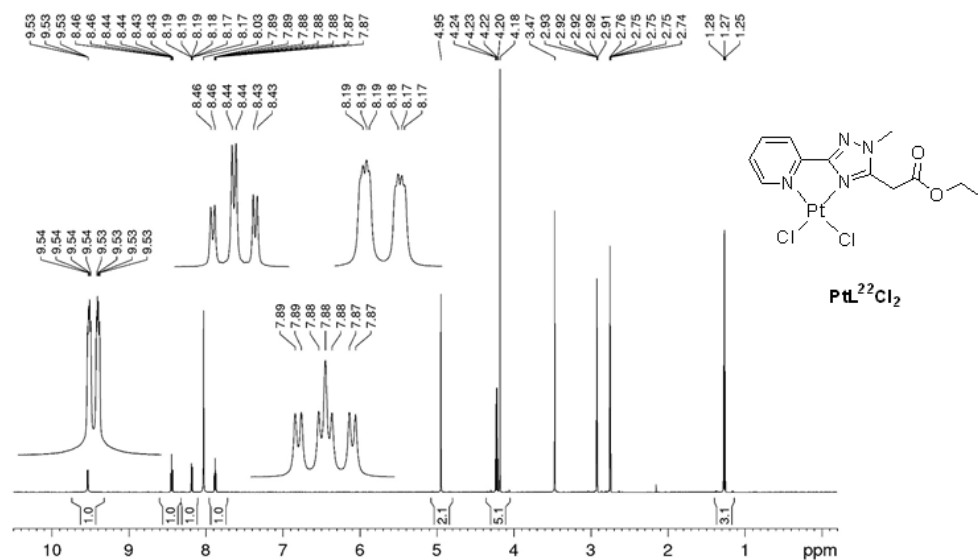


Рисунок Д72:  $^1H$  ЯМР спектр  $PtL^{22}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

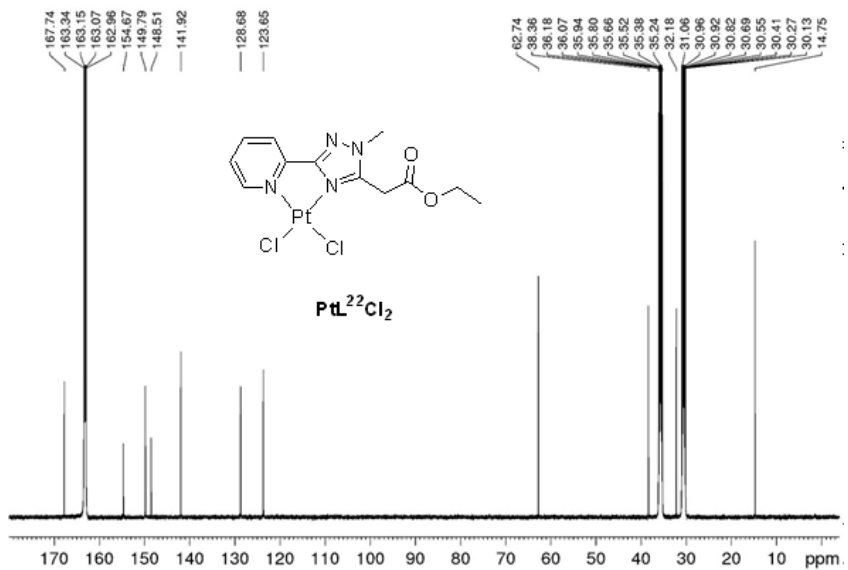


Рисунок Д73:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (125.75 МГц)

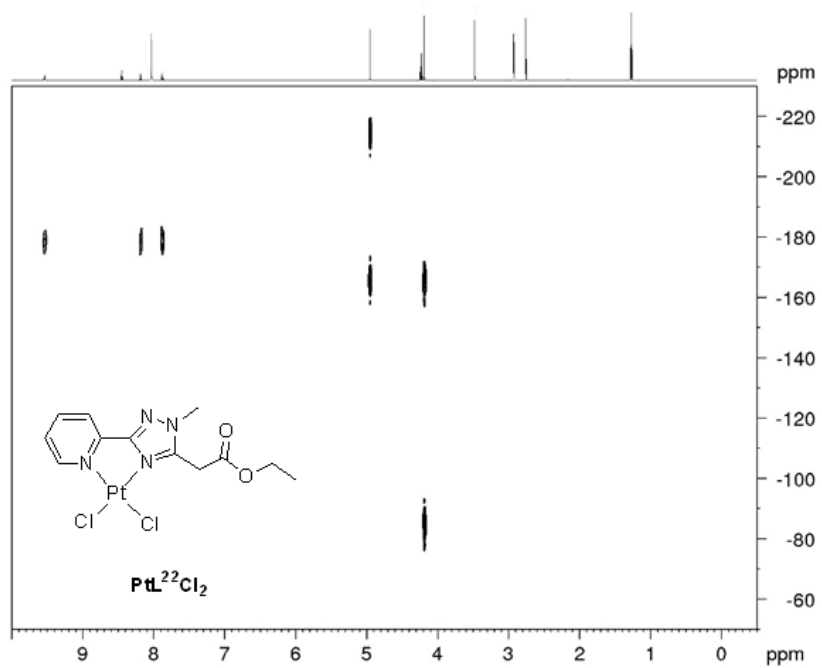


Рисунок Д74:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

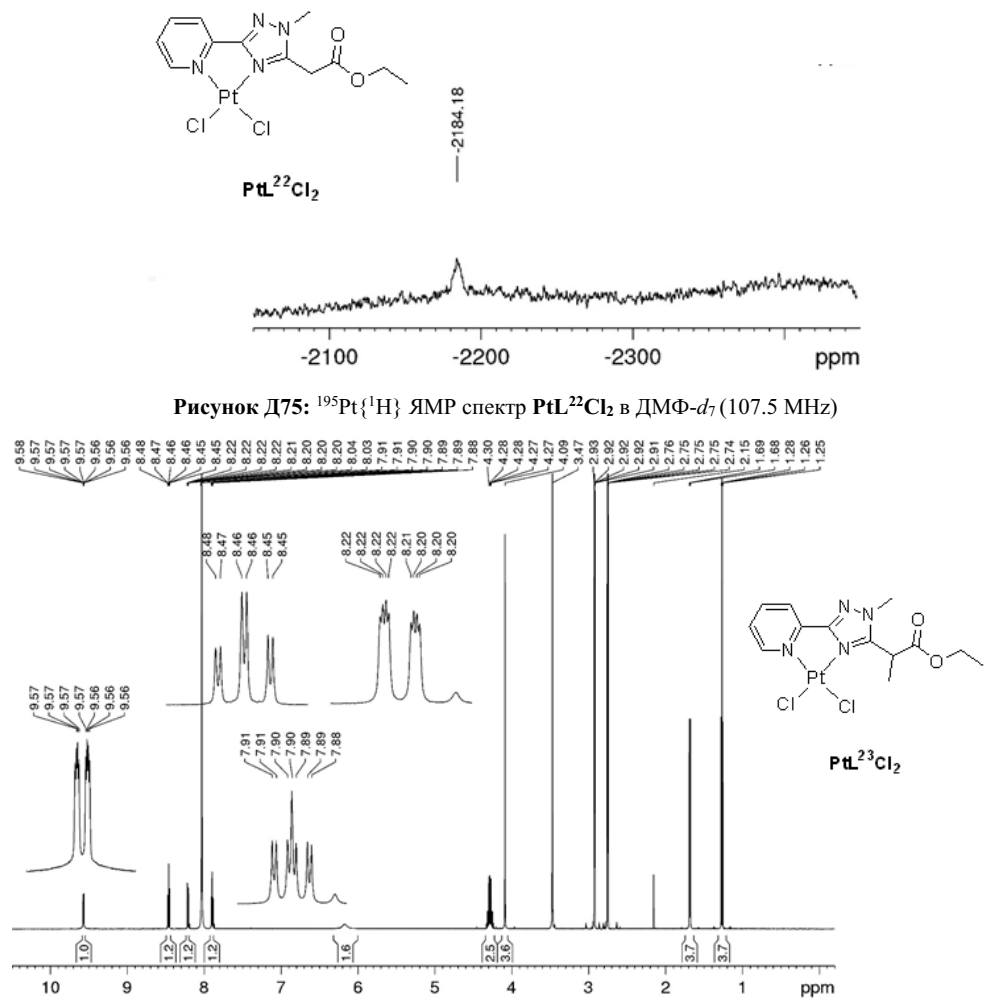


Рисунок Д75:  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{22}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (107.5 МГц)

Рисунок Д76:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{23}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

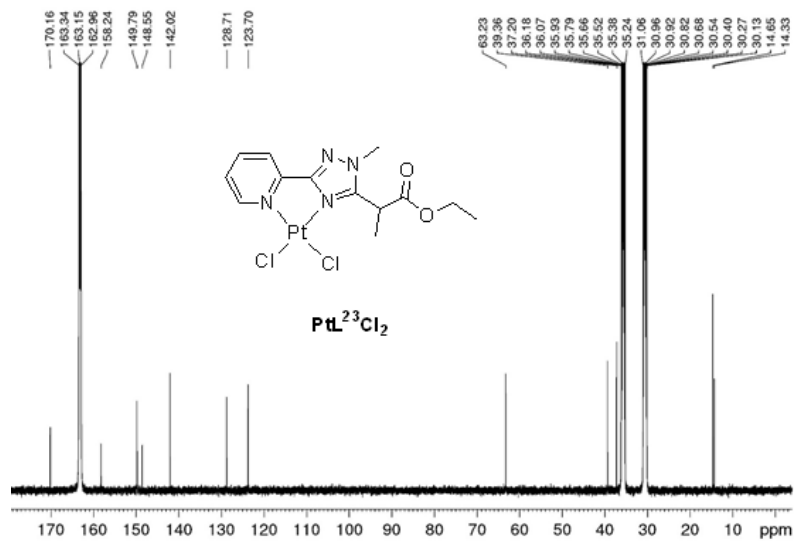


Рисунок Д77:  $^{13}C$  ЯМР спектр  $PtL^{23}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (125.75 МГц)

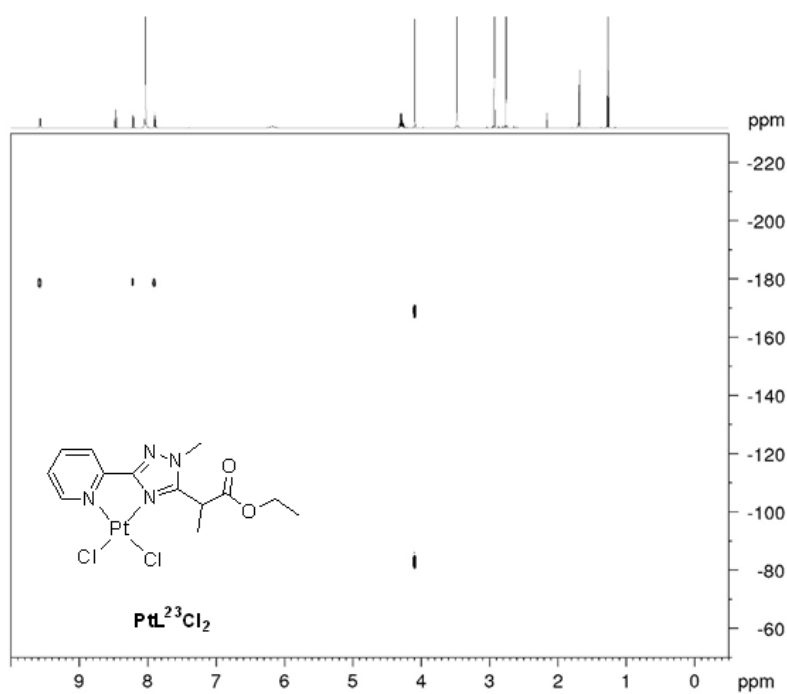


Рисунок Д78:  $^1H$ - $^{15}N$  HMQC ЯМР спектр  $PtL^{23}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

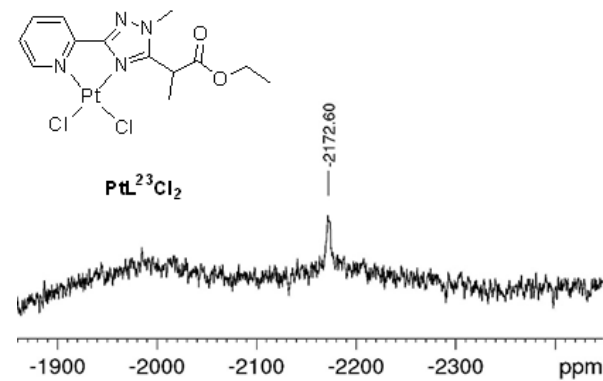


Рисунок Д79:  $^{195}Pt\{^1H\}$  ЯМР спектр  $PtL^{23}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (107.5 МГц)

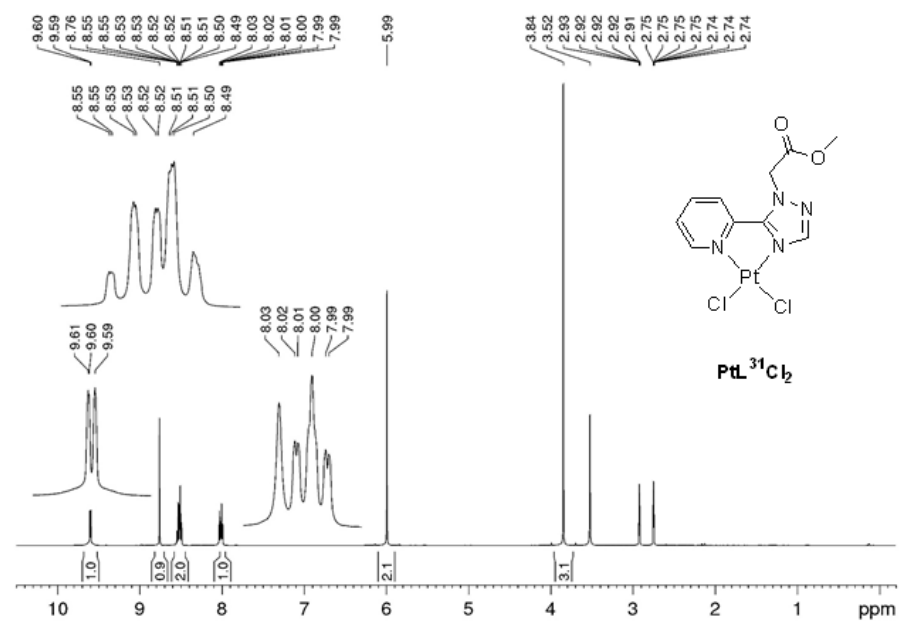


Рисунок Д80:  $^1H$  ЯМР спектр  $PtL^{31}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

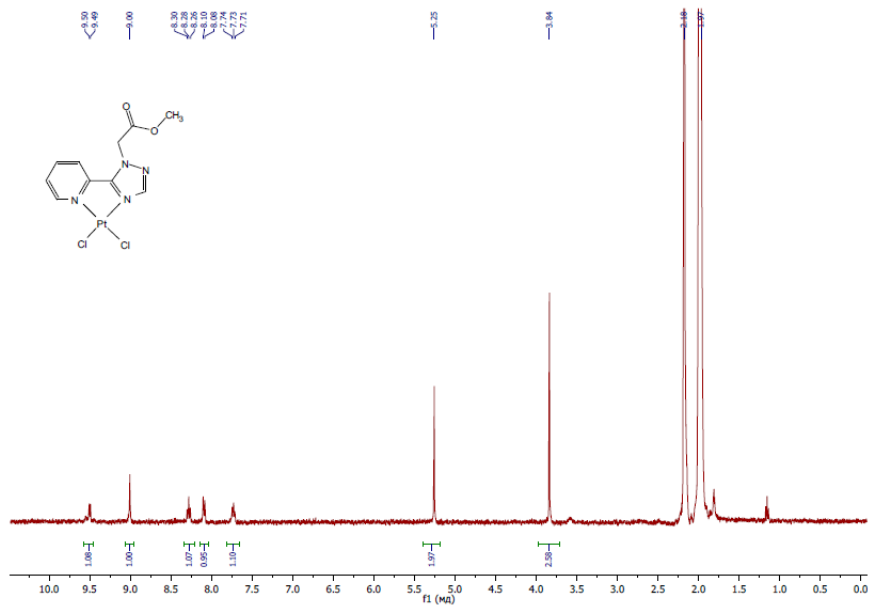


Рисунок Д81:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  в  $\text{CD}_3\text{CN}$  (500.13 MHz)

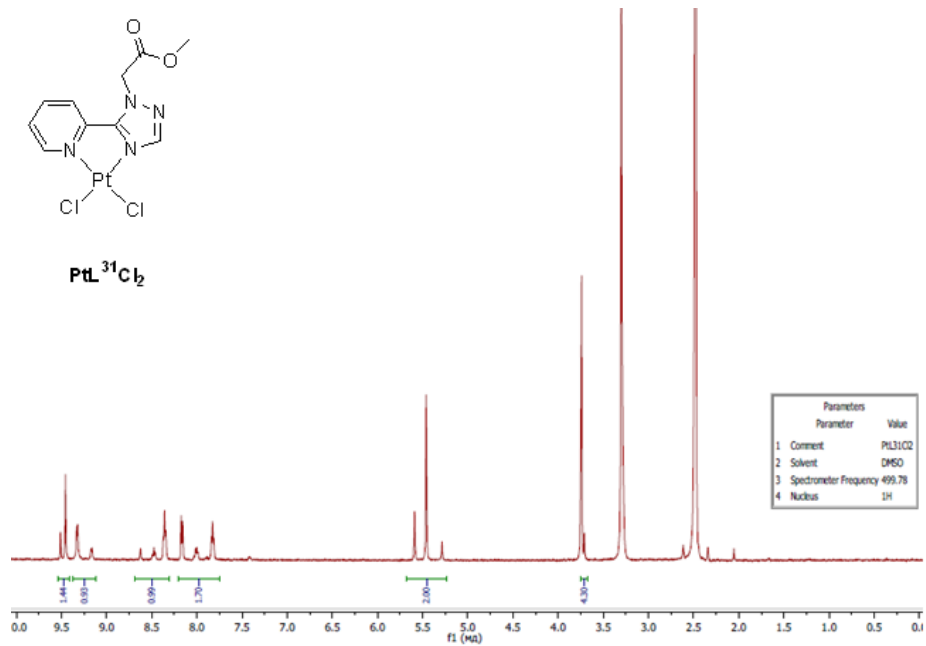


Рисунок Д82:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMSO}-d_6$  (499.78 MHz)

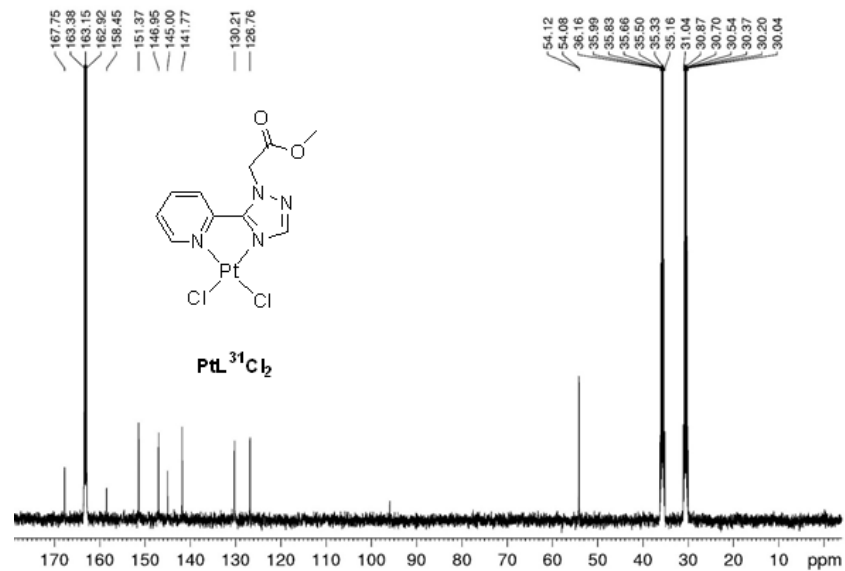


Рисунок Д83:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF}-d_7$  (125.75 MHz)

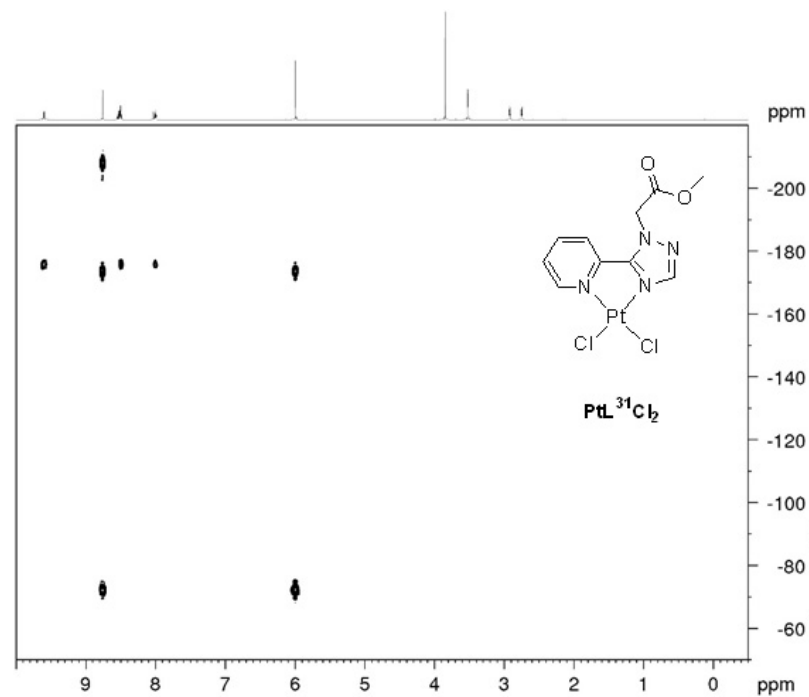


Рисунок Д84:  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{PtL}^{31}\text{Cl}_2$  в  $\text{DMF}-d_7$  (500.13 MHz)

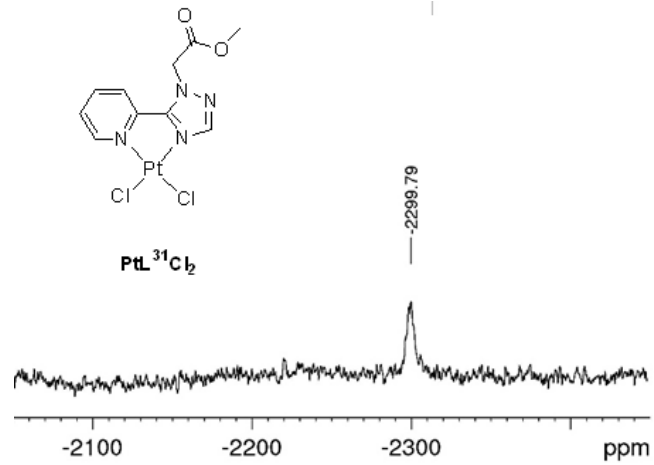


Рисунок Д85: <sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (107.5 МГц)

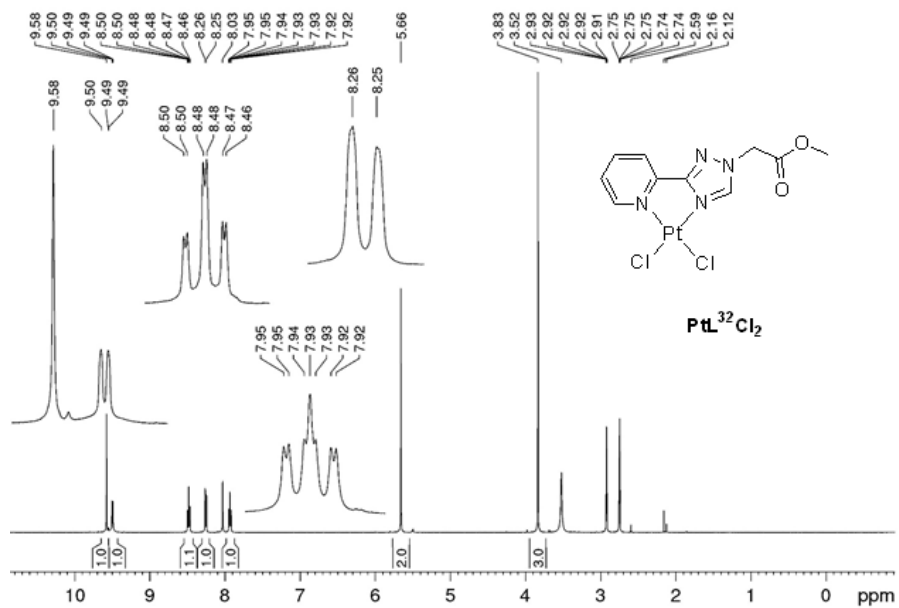


Рисунок Д86: <sup>1</sup>H ЯМР спектр PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (500.13 МГц)

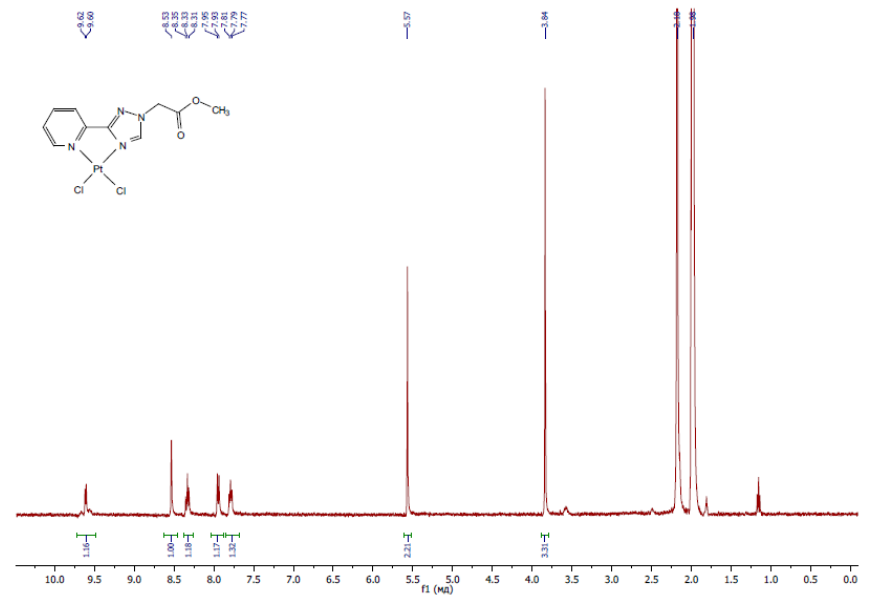


Рисунок Д87: <sup>1</sup>H ЯМР спектр PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> в CD<sub>3</sub>CN (500.13 МГц)

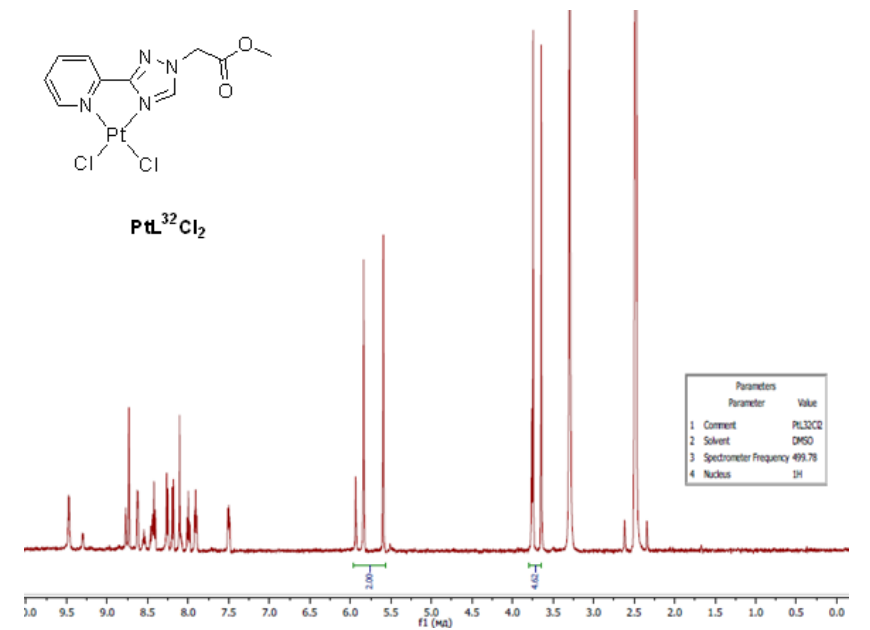


Рисунок Д88: <sup>1</sup>H ЯМР спектр PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (500.13 МГц)

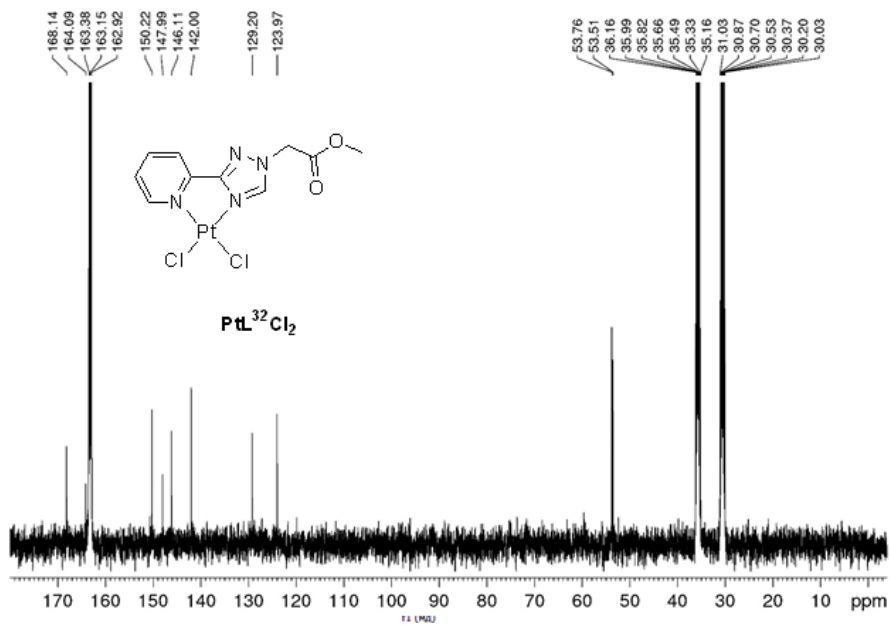


Рисунок Д89:  $^{13}C$  ЯМР спектр  $PtL^{32}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (125.75 МГц)

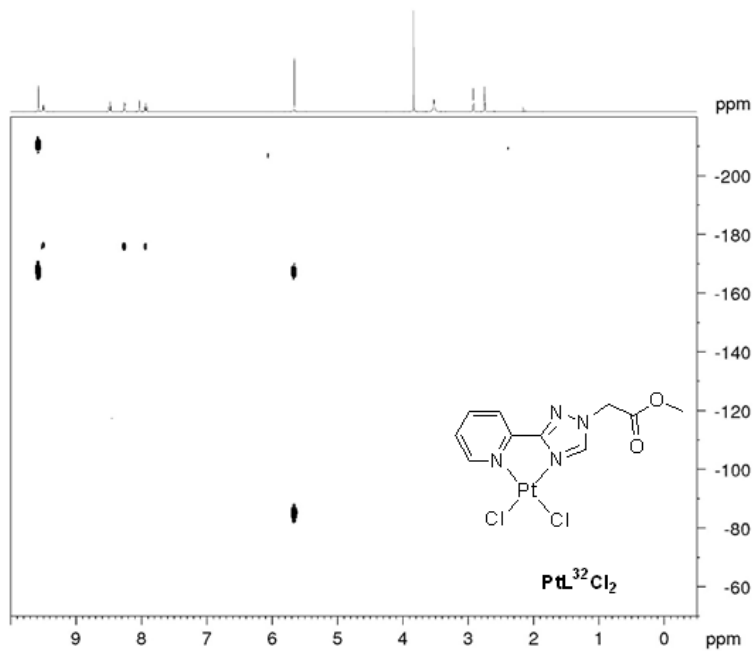


Рисунок Д90:  $^1H$ - $^{15}N$  HMQC ЯМР спектр  $PtL^{32}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (500.13 МГц)

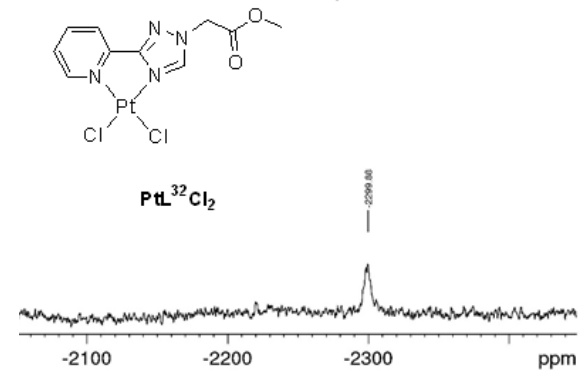


Рисунок Д91:  $^{195}Pt\{^1H\}$  ЯМР спектр  $PtL^{32}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (107.5 МГц).

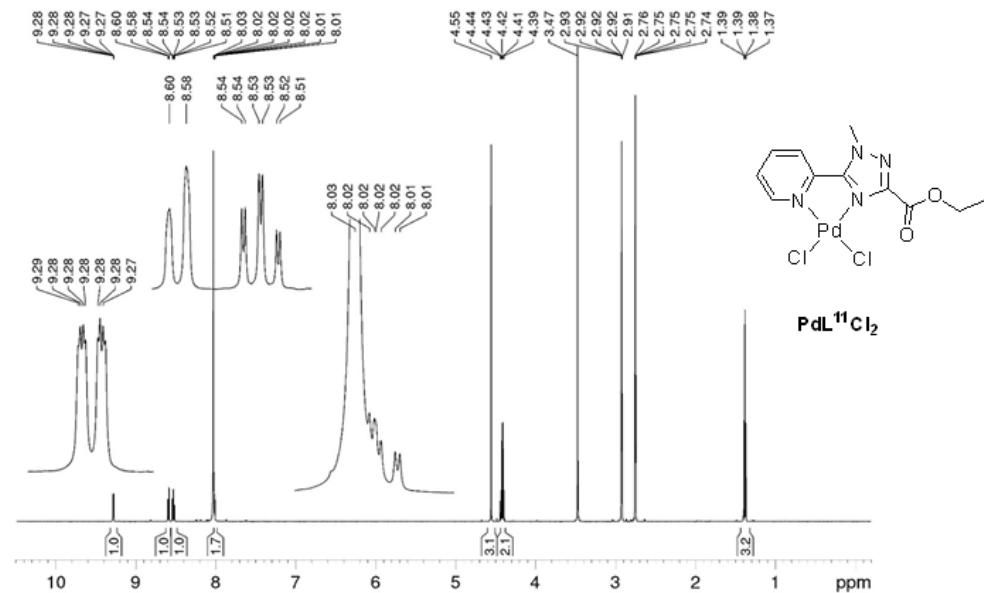


Рисунок Д96:  $^1H$  ЯМР спектр  $PdL^{11}Cl_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц).

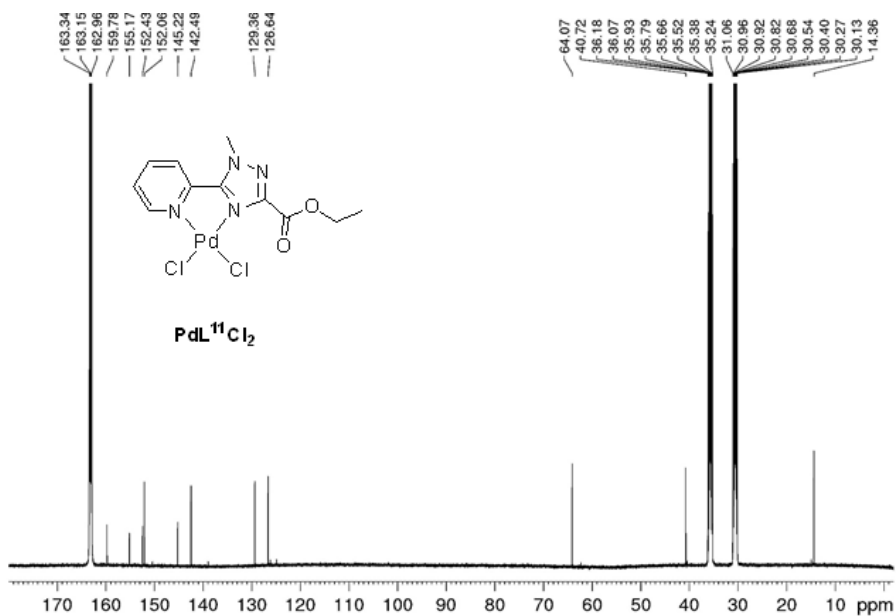


Рисунок Д97: <sup>13</sup>C ЯМР спектр PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (150.9 МГц).

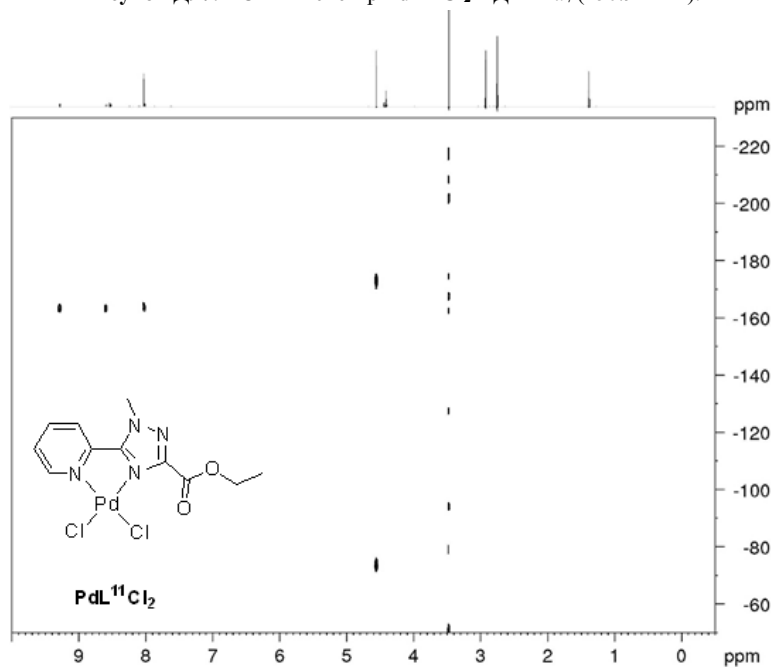


Рисунок Д98: <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMQC ЯМР спектр PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

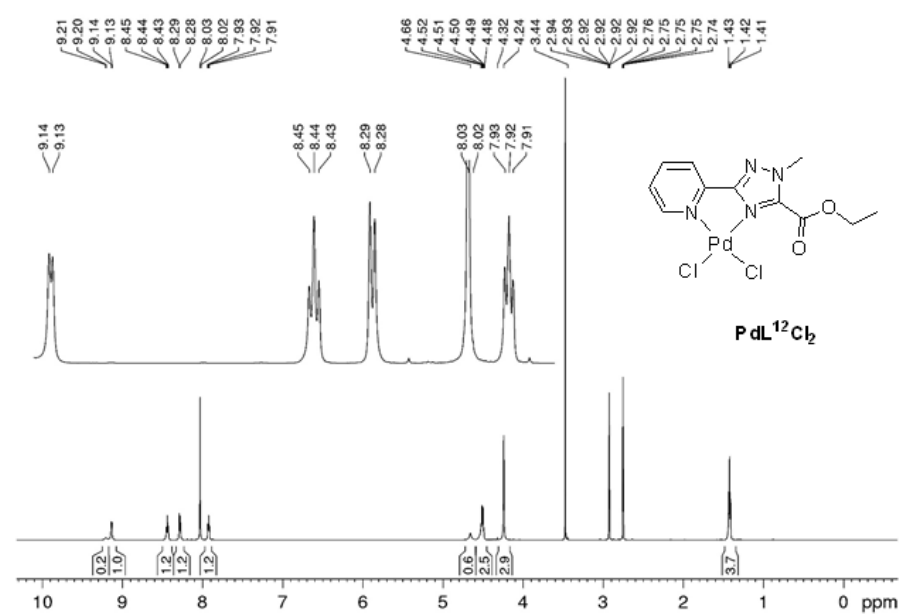


Рисунок Д99: <sup>1</sup>H ЯМР спектр PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

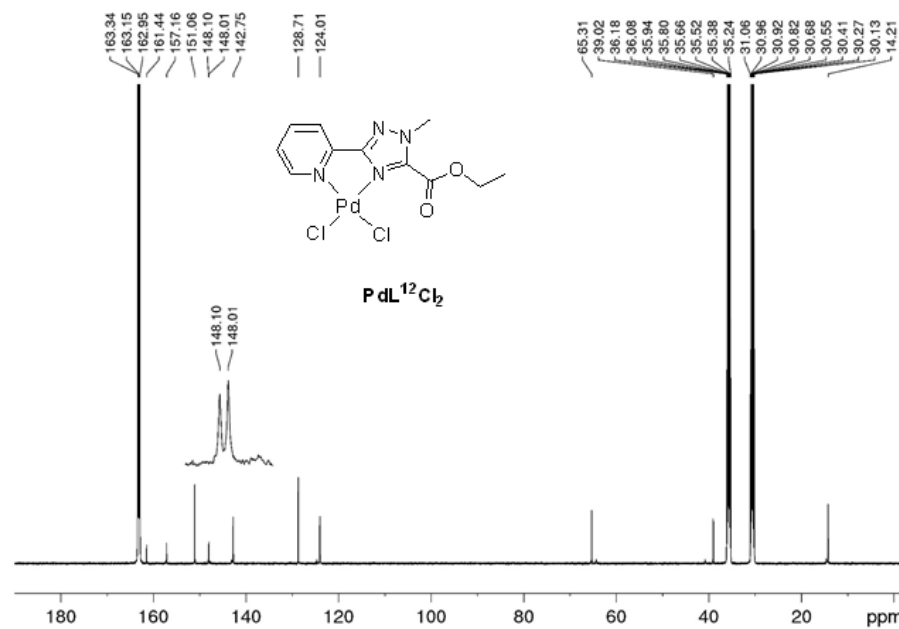


Рисунок Д100: <sup>13</sup>C ЯМР спектр PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (125.76 МГц).

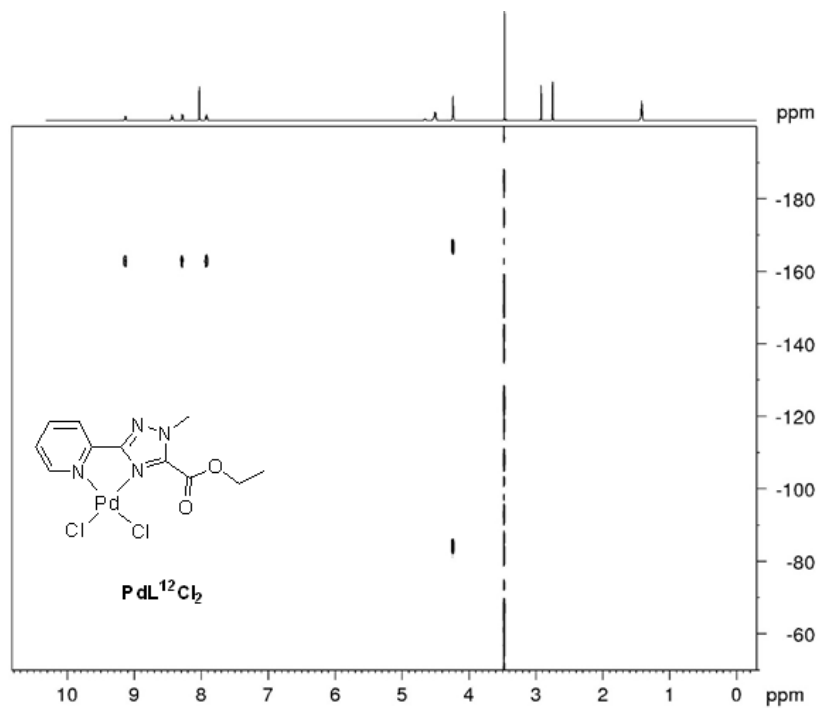


Рисунок Д101: <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC ЯМР спектр PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

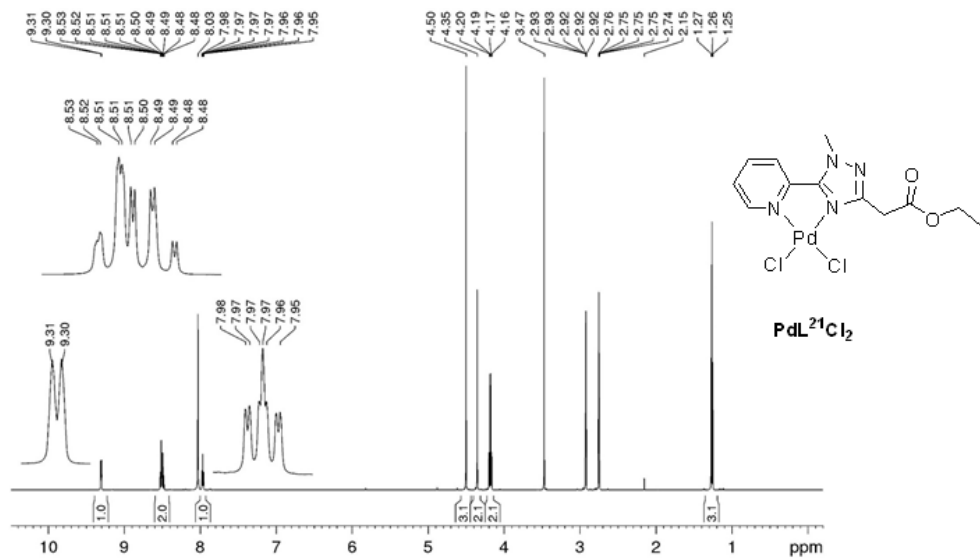


Рисунок Д102: <sup>1</sup>H ЯМР спектр PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

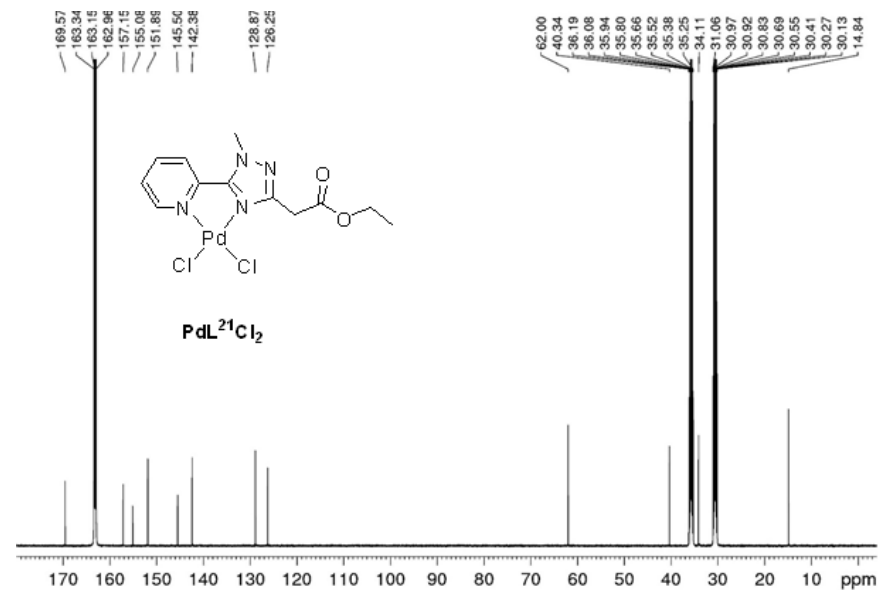


Рисунок Д103: <sup>13</sup>C ЯМР спектр PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (150.9 МГц).

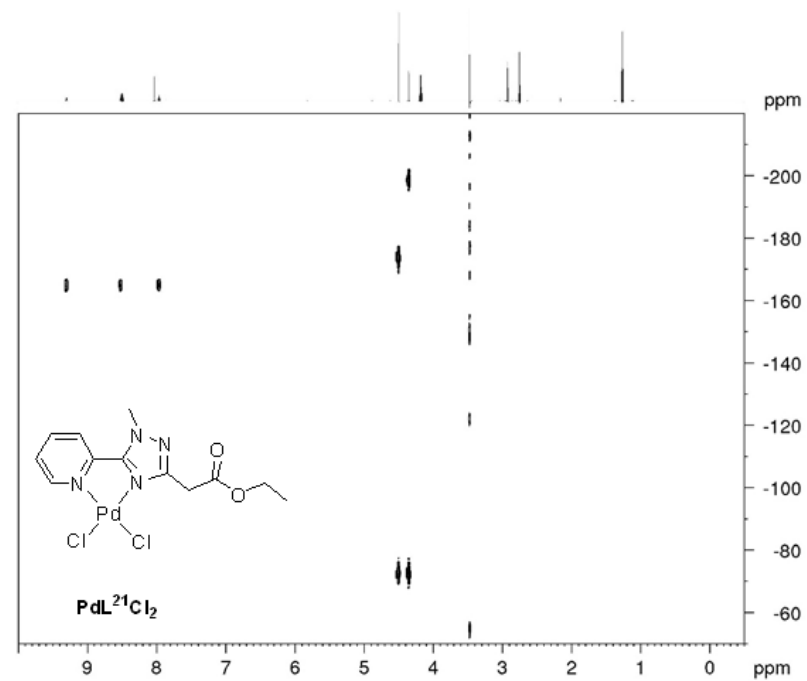


Рисунок Д104: <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC ЯМР спектр PdL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).



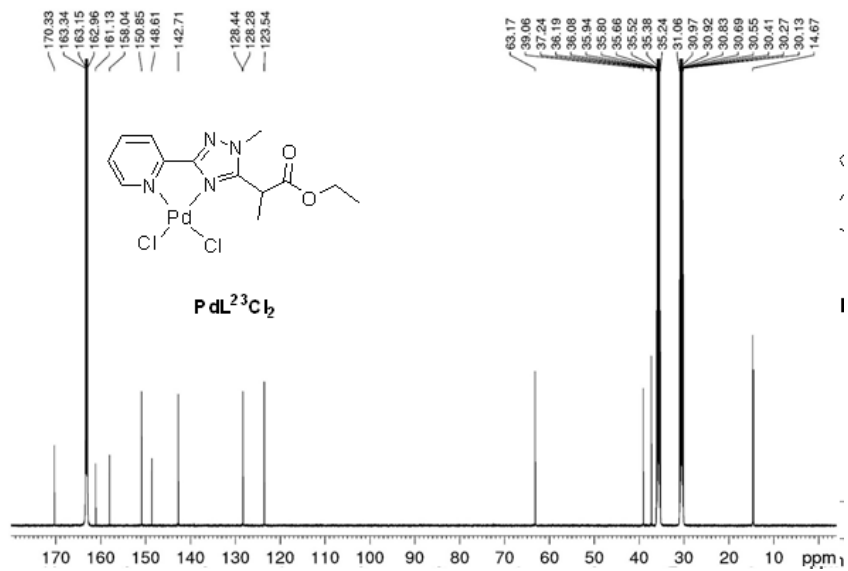


Рисунок Д109:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (150.9 МГц).

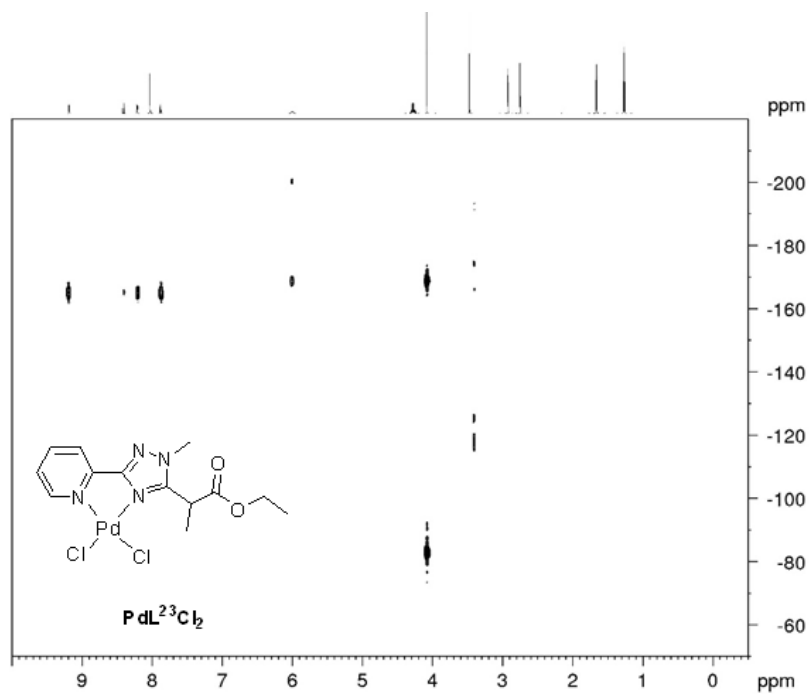


Рисунок Д110:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC ЯМР спектр  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц).

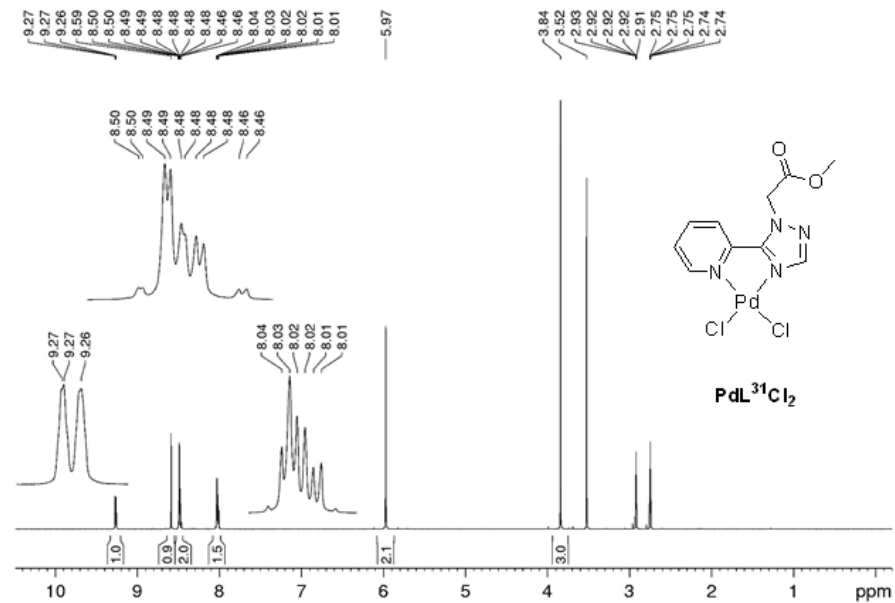


Рисунок Д111:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (600.13 МГц).

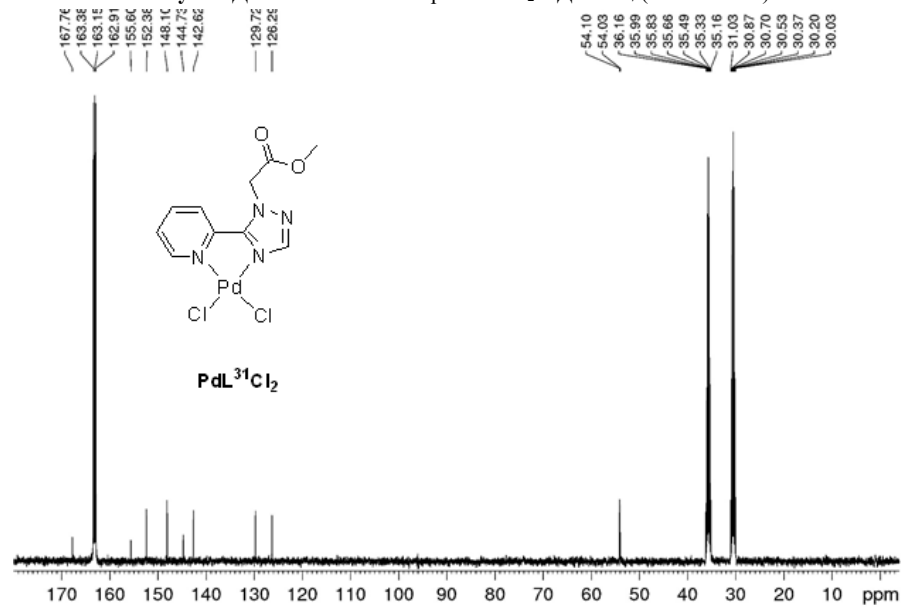


Рисунок Д112:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$  в ДМФ- $d_7$  (150.9 МГц).

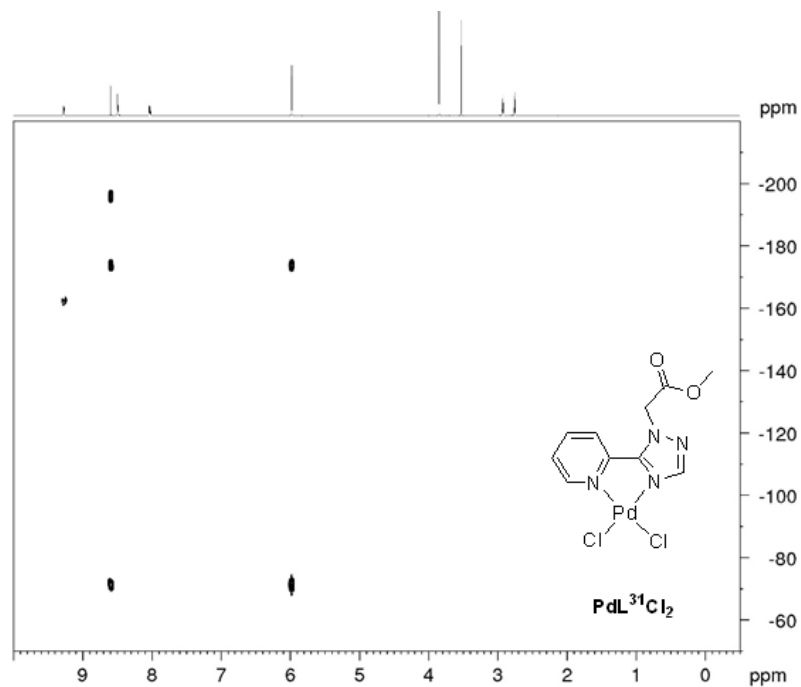


Рисунок Д113: <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC ЯМР спектр PdL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

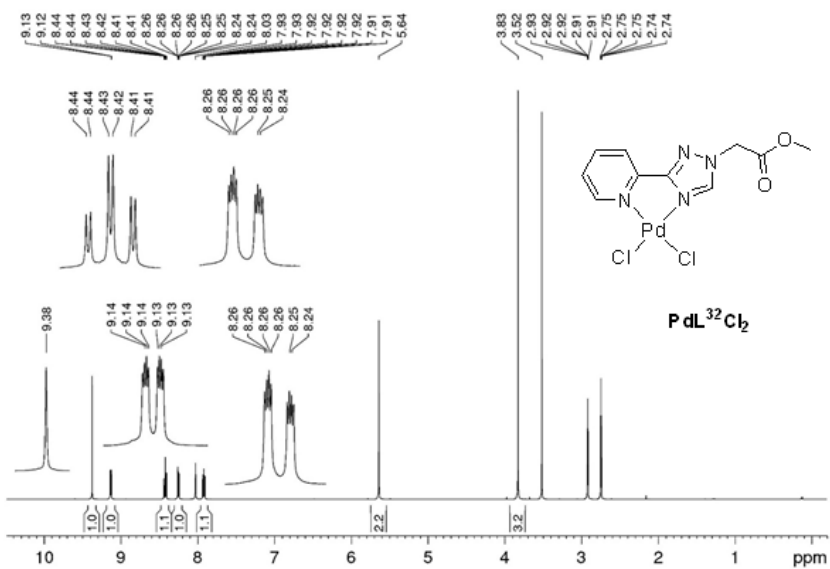


Рисунок Д114: <sup>1</sup>H ЯМР спектр PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

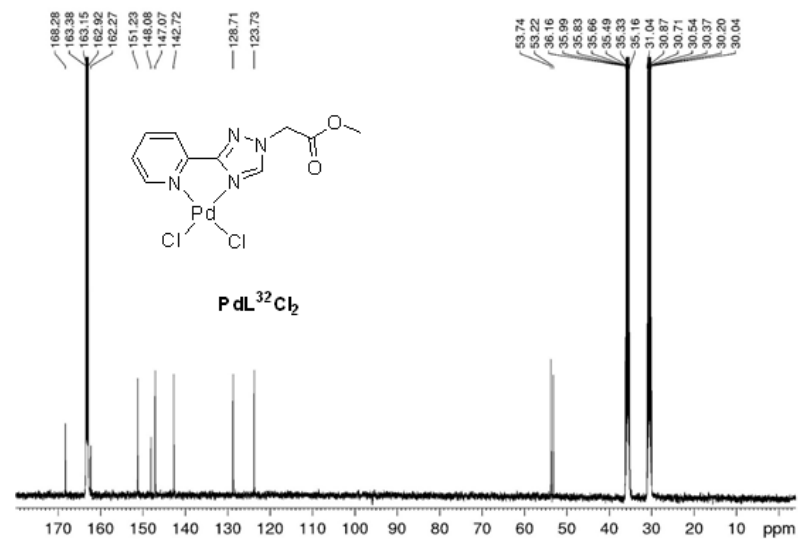


Рисунок Д115: <sup>13</sup>C ЯМР спектр PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (150.9 МГц).

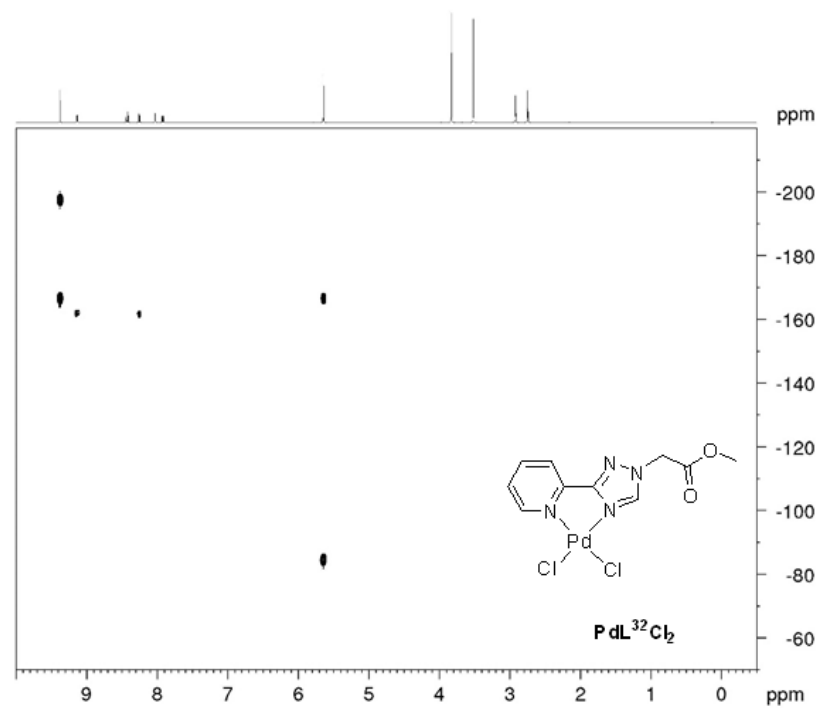


Рисунок Д116: <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC ЯМР спектр PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub> в ДМФ-*d*<sub>7</sub> (600.13 МГц).

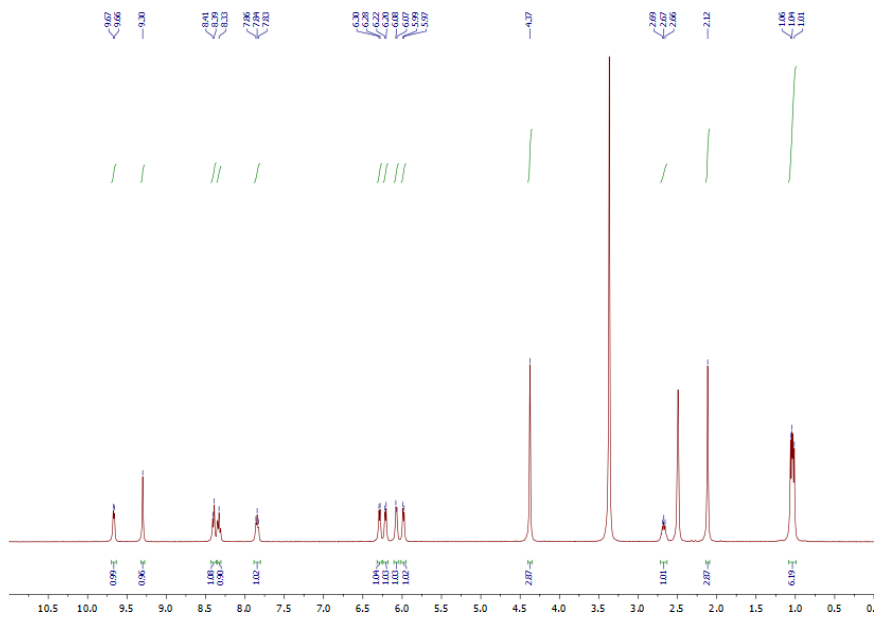


Рисунок Д117:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $[(p\text{-сyмeнe})\text{Ru}(\text{L}^{\text{O}1})\text{Cl}]\text{Cl}$  в  $\text{DMCO-}d_6$  (600.13 MHz).

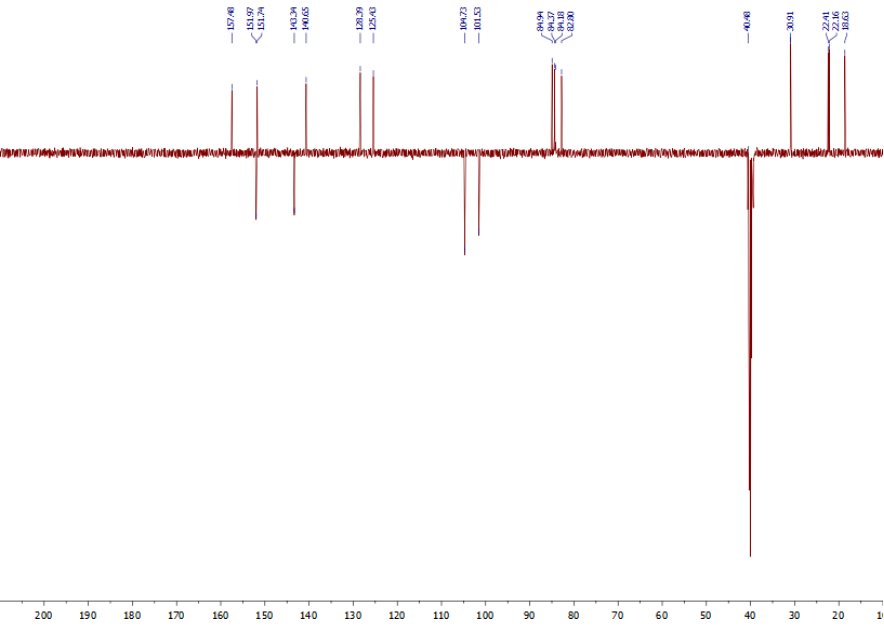


Рисунок Д118:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $[(p\text{-сyмeнe})\text{Ru}(\text{L}^{\text{O}1})\text{Cl}]\text{Cl}$  в  $\text{DMCO-}d_6$  (125.17 MHz).

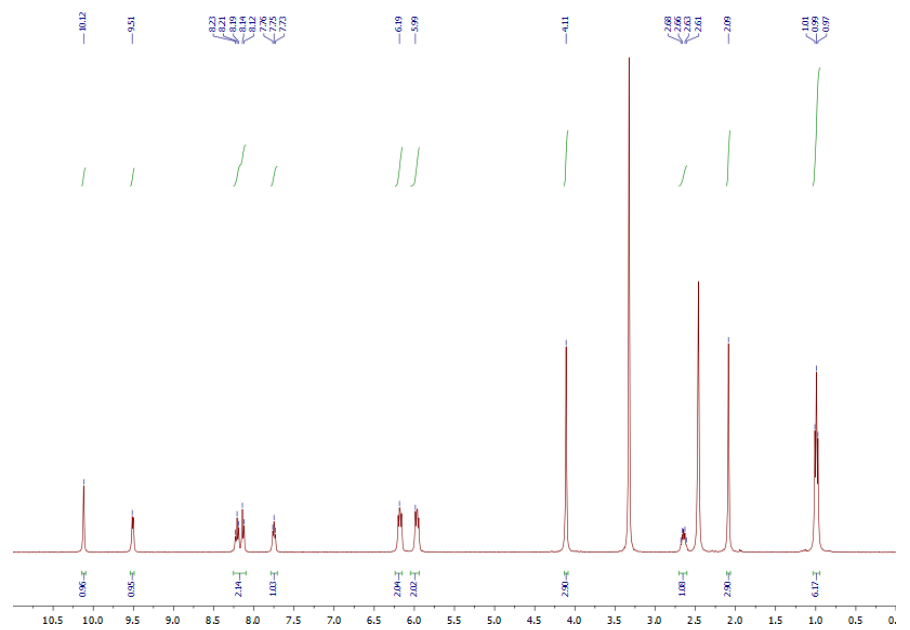


Рисунок Д119:  $^1\text{H}$  ЯМР спектр  $[(p\text{-сyмeнe})\text{Ru}(\text{L}^{\text{O}2})\text{Cl}]\text{Cl}$  в  $\text{DMCO-}d_6$  (500.13 MHz).

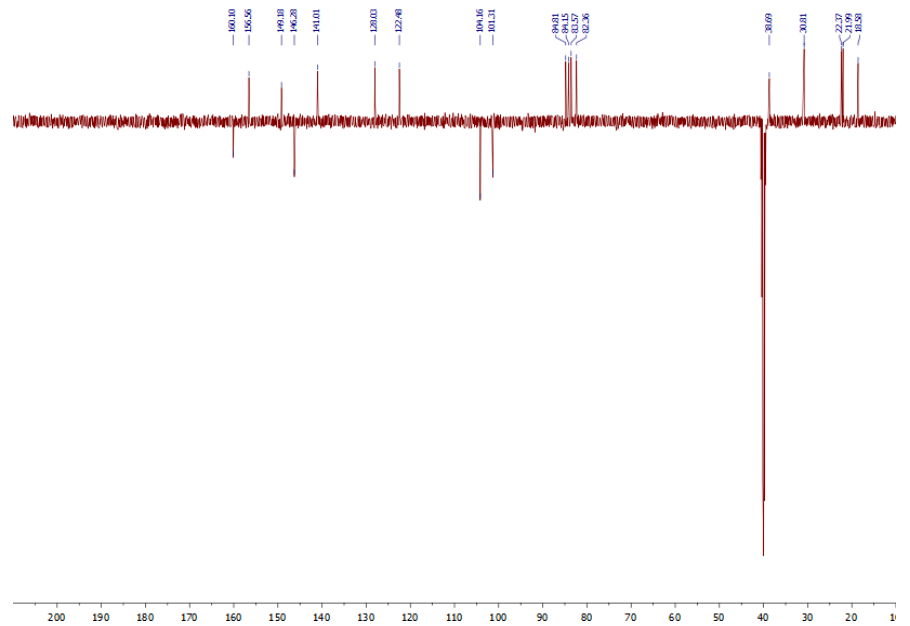


Рисунок Д120:  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр  $[(p\text{-сyмeнe})\text{Ru}(\text{L}^{\text{O}2})\text{Cl}]\text{Cl}$  в  $\text{DMCO-}d_6$  (125.17 MHz).

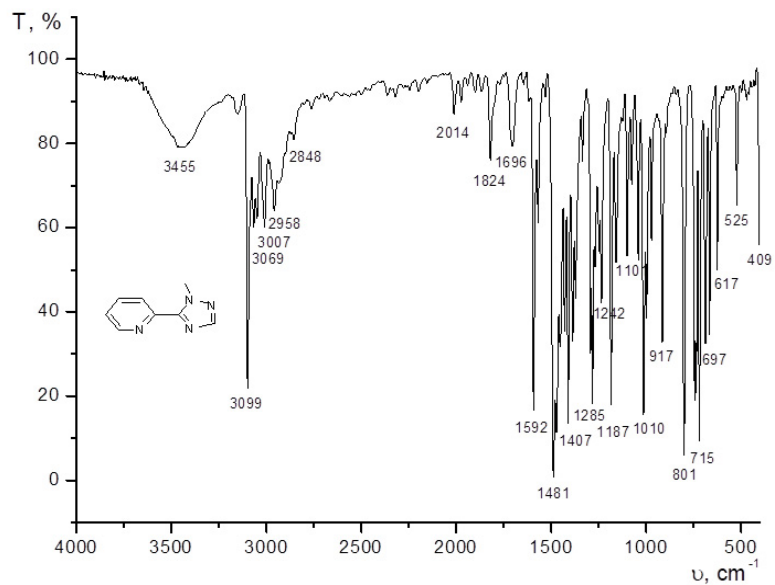


Рисунок Д121: ІЧ спектр  $L^{01}$  записаний в таблетці KBr

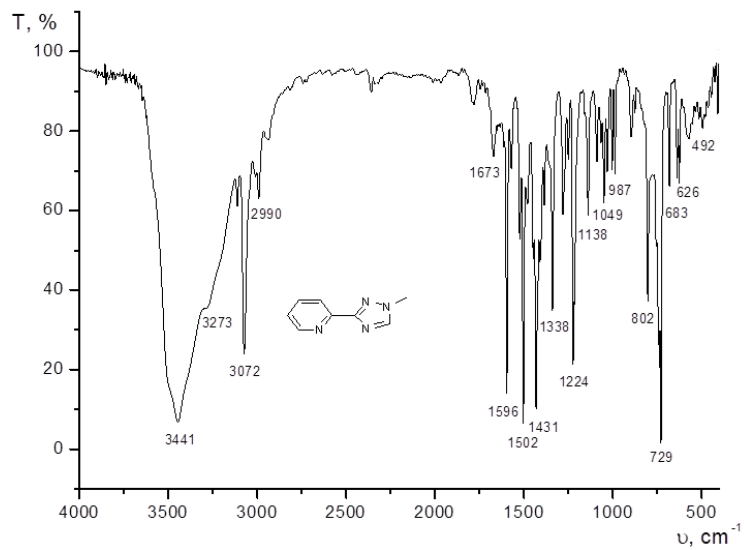


Рисунок Д122: ІЧ спектр  $L^{02}$  записаний в таблетці KBr

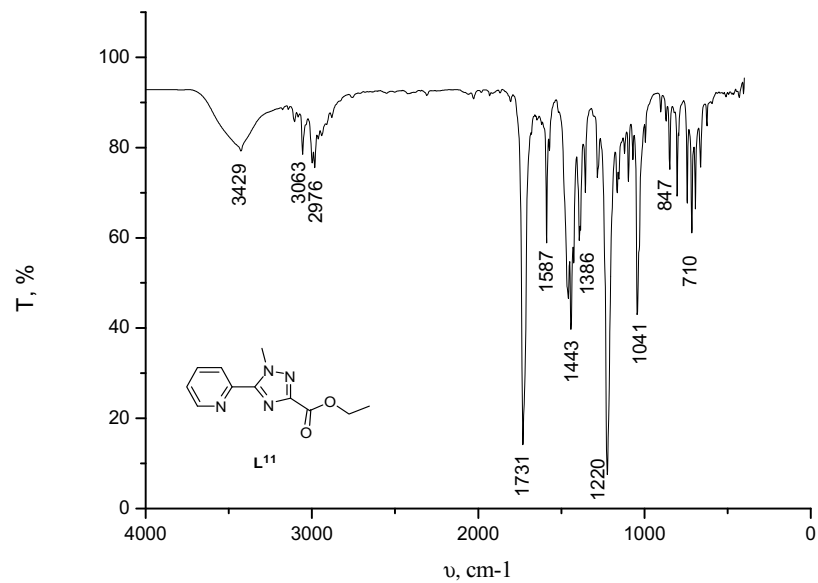


Рисунок Д123: ІЧ спектр  $L^{11}$  записаний в таблетці KBr

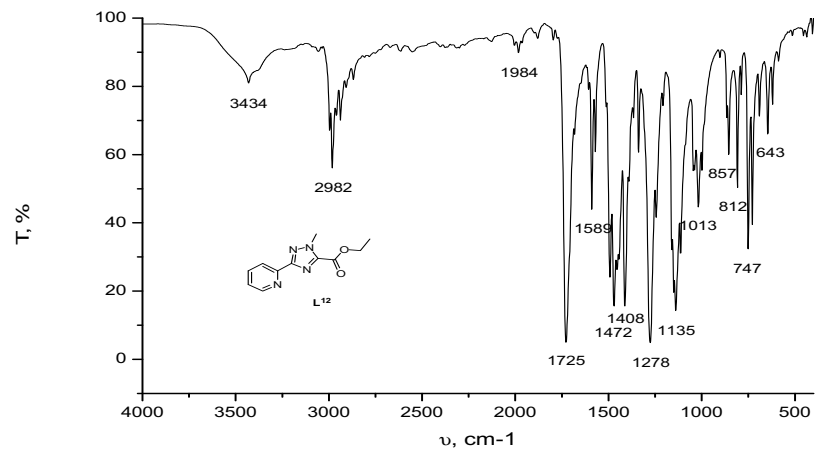


Рисунок Д124: ІЧ спектр  $L^{12}$  записаний в таблетці KBr

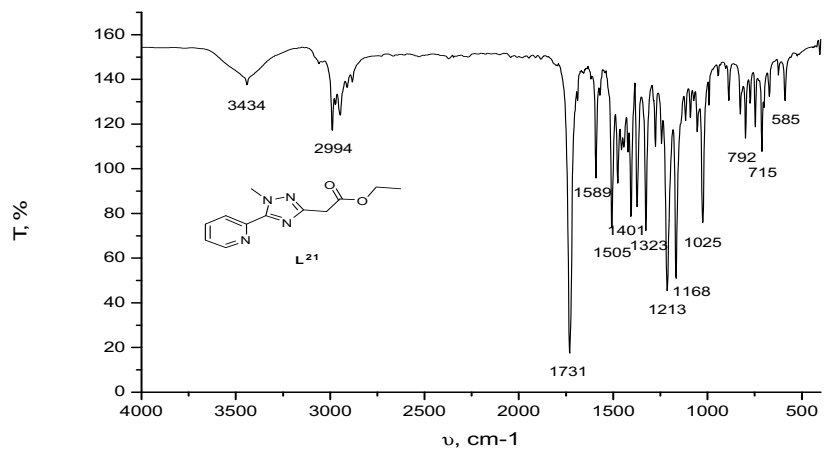


Рисунок Д125: ІЧ спектр L<sup>21</sup> записаний в таблетці КВr

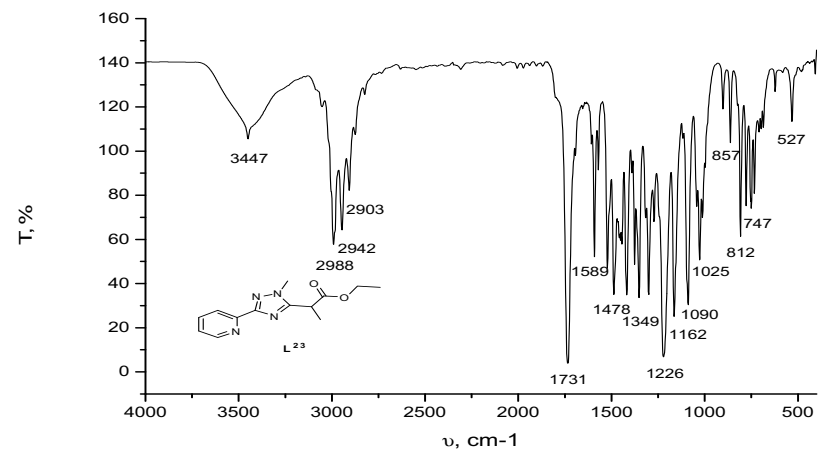


Рисунок Д127: ІЧ спектр L<sup>23</sup> записаний в таблетці КВr

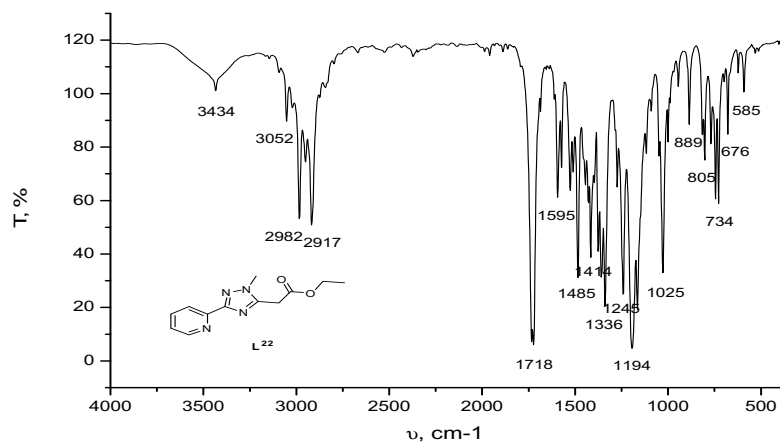


Рисунок Д126: ІЧ спектр L<sup>22</sup> записаний в таблетці КВr

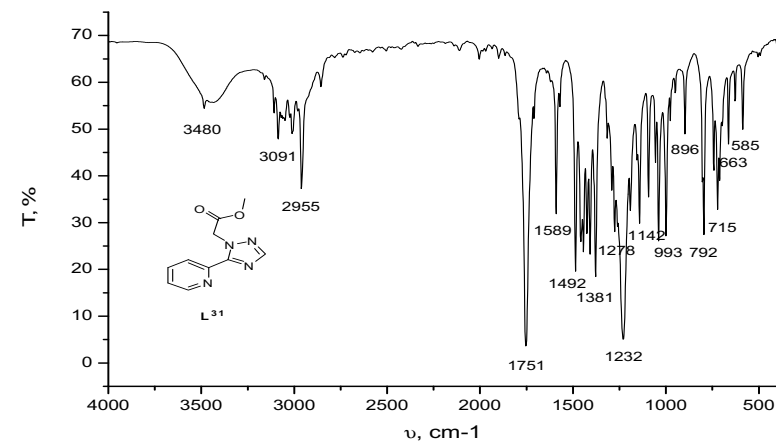


Рисунок Д128: ІЧ спектр L<sup>31</sup> записаний в таблетці КВr

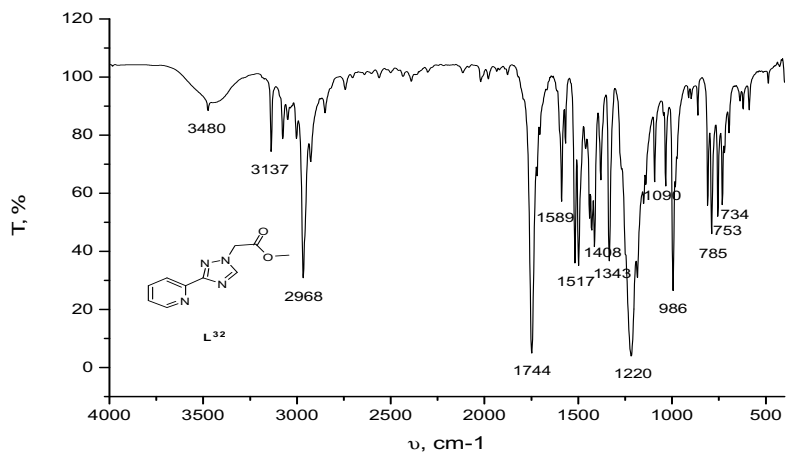


Рисунок Д129: ІЧ спектр  $L^{32}$  записаний в таблетці КВr

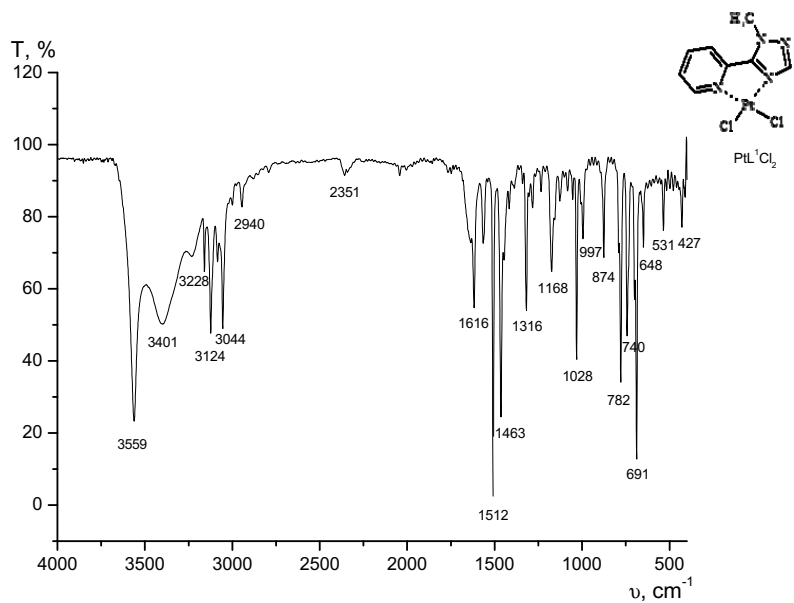


Рисунок Д130: ІЧ спектр  $PtL^{01}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

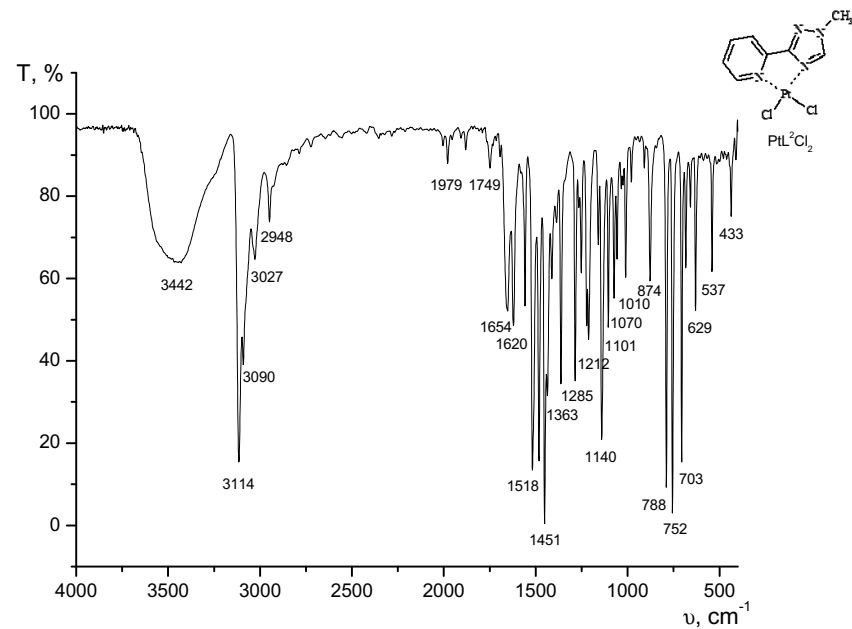


Рисунок Д131: ІЧ спектр  $PtL^{02}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

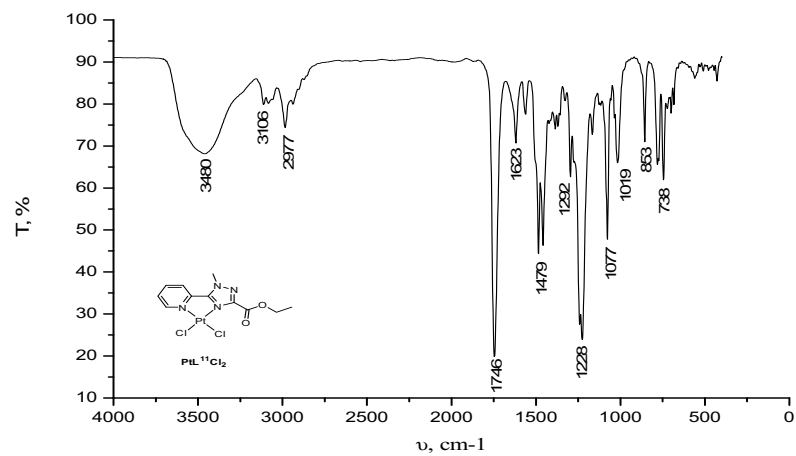


Рисунок Д132: ІЧ спектр  $PtL^{11}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

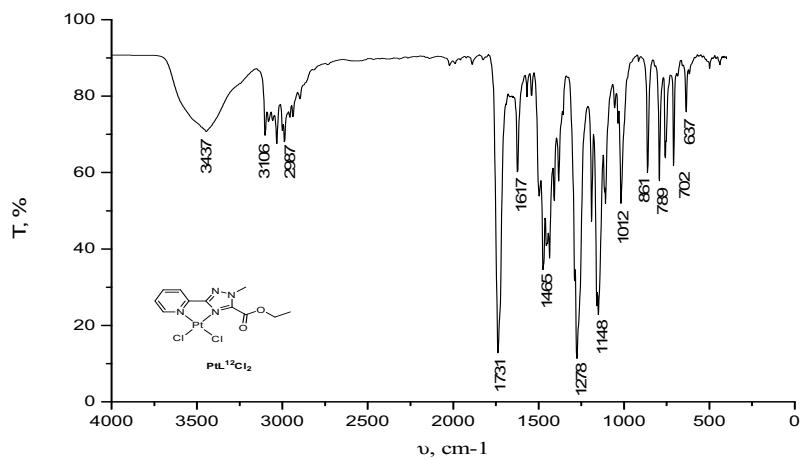


Рисунок Д133: ІЧ спектр  $PtL^{12}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

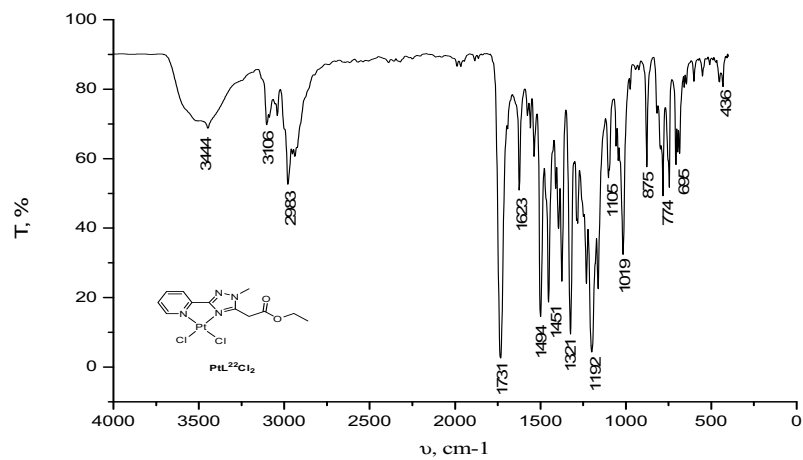


Рисунок Д135: ІЧ спектр  $PtL^{22}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

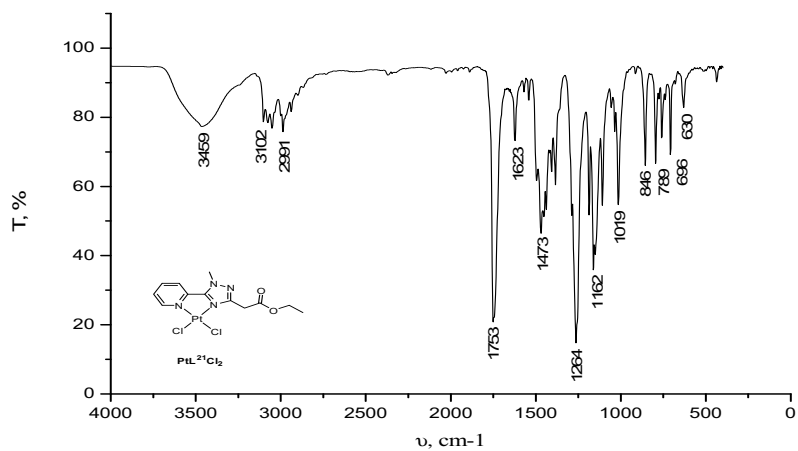


Рисунок Д134: ІЧ спектр  $PtL^{21}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

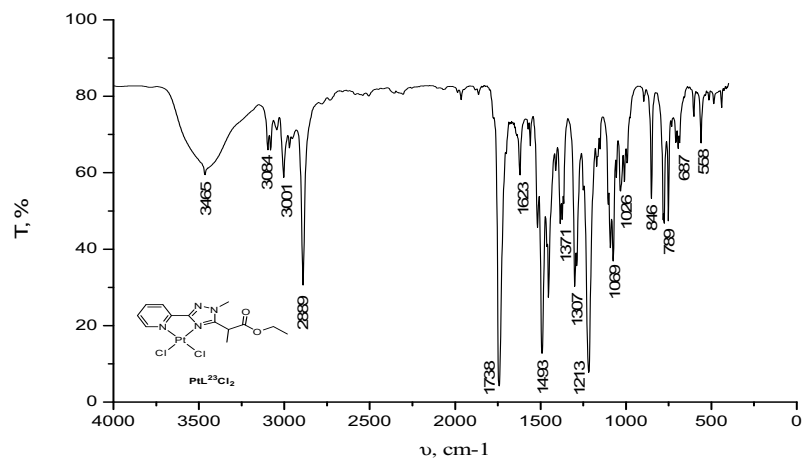


Рисунок Д136: ІЧ спектр  $PtL^{23}Cl_2$  записаний в таблетці КВr

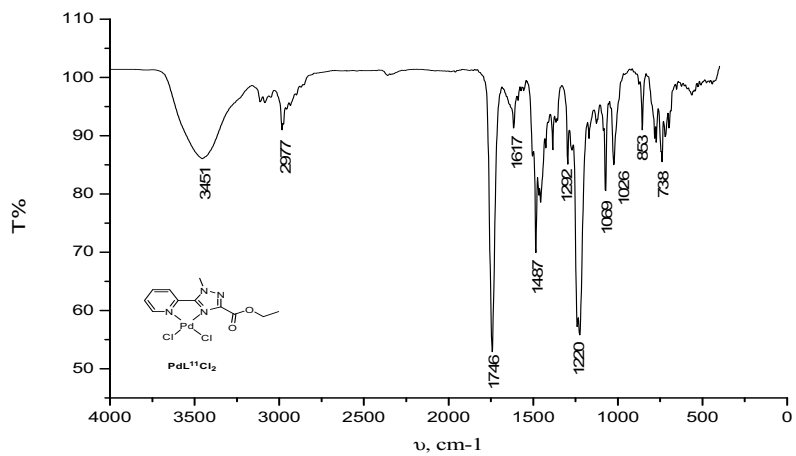


Рисунок Д137: ІЧ спектр  $\text{PdL}^{11}\text{Cl}_2$  записаний в таблетці KBr

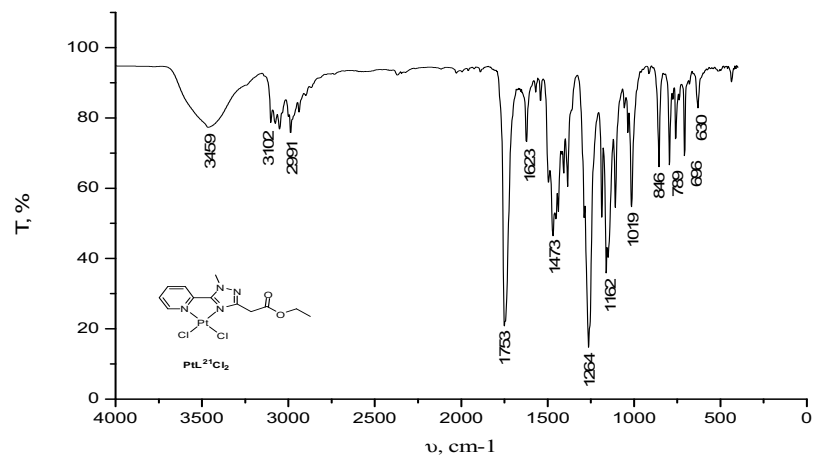


Рисунок Д139: ІЧ спектр  $\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$  записаний в таблетці KBr

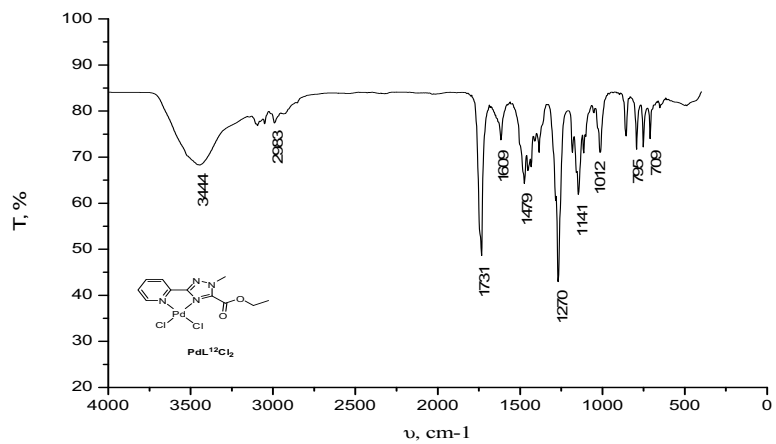


Рисунок Д138: ІЧ спектр  $\text{PdL}^{12}\text{Cl}_2$  записаний в таблетці KBr

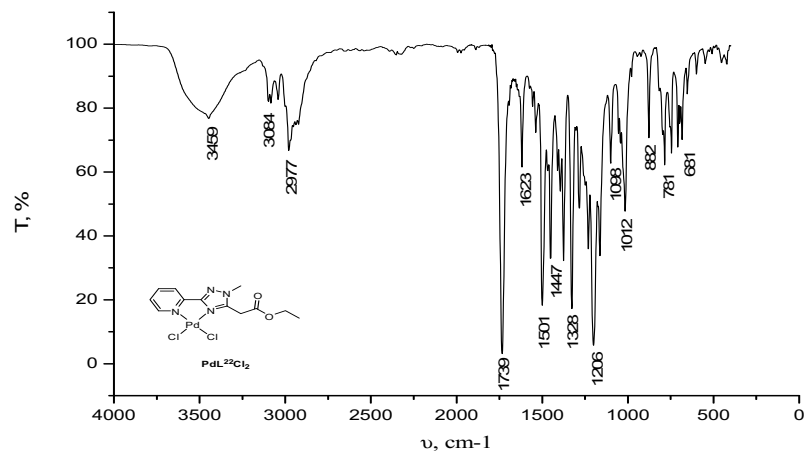


Рисунок Д140: ІЧ спектр  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$  записаний в таблетці KBr

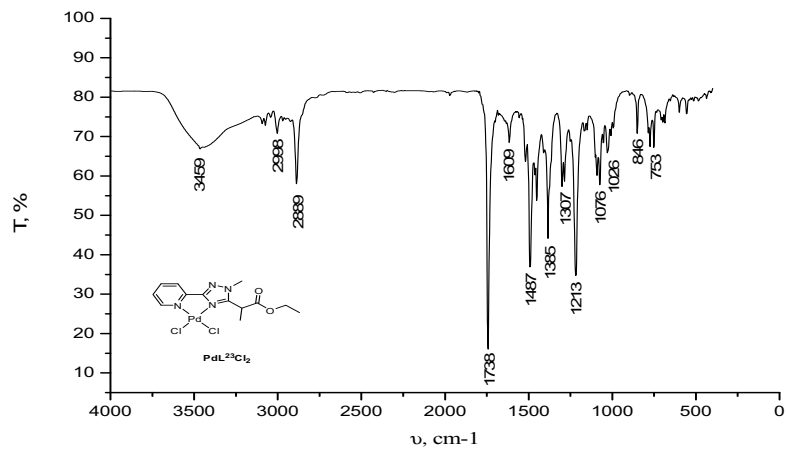


Рисунок Д141: ІЧ спектр  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$  записаний в таблетці КВr

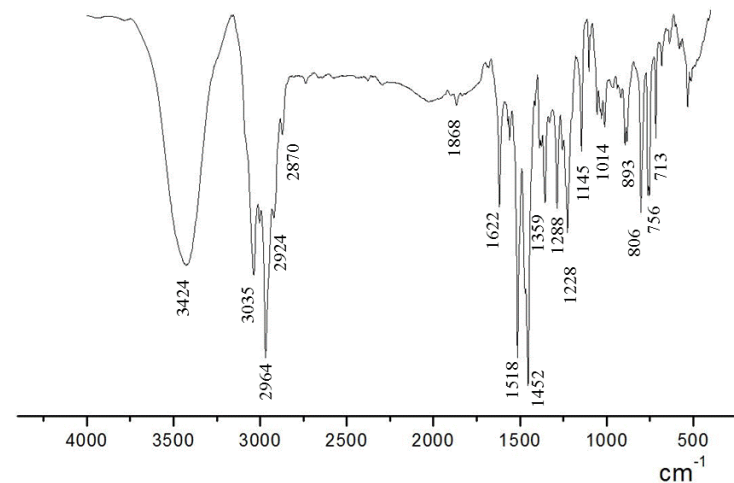


Рисунок Д143: ІЧ спектр  $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L}^{02})\text{Cl}]\text{Cl}$  записаний в таблетці КВr

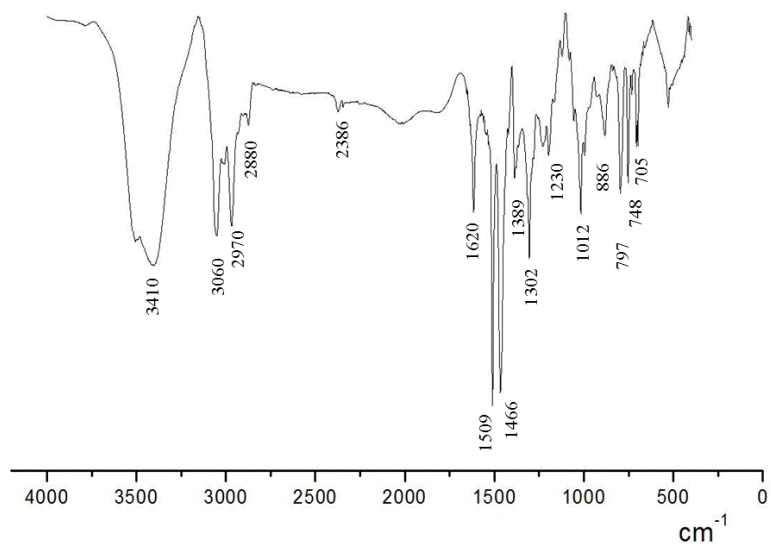


Рисунок Д142: ІЧ спектр  $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L}^{01})\text{Cl}]\text{Cl}$  записаний в таблетці КВr

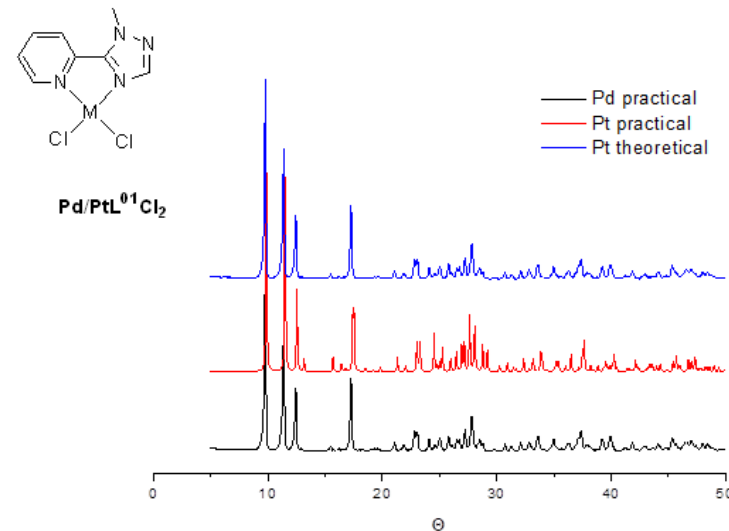


Рисунок Д144: Порівняння порошкових дифрактограм для  $\text{Pd-PtL}^{01}\text{Cl}_2$

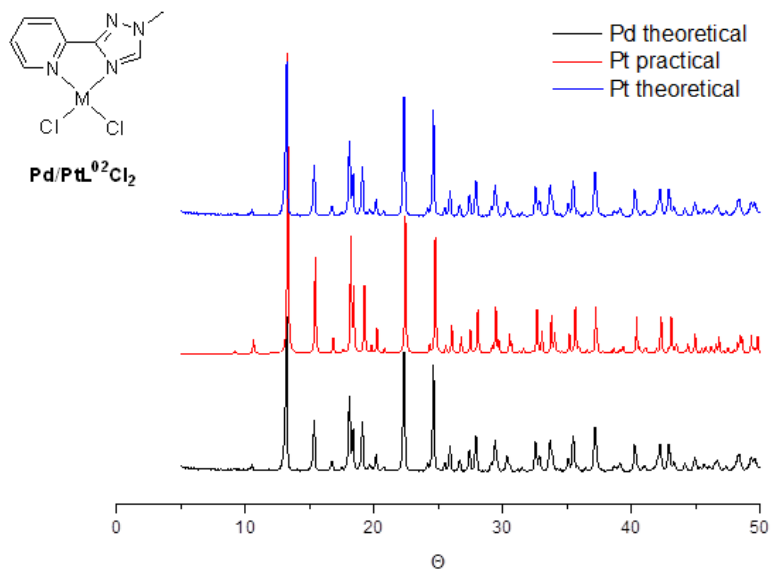


Рисунок Д145: Порівняння порошкових дифрактограм для  $\text{Pd-PtL}^{02}\text{Cl}_2$

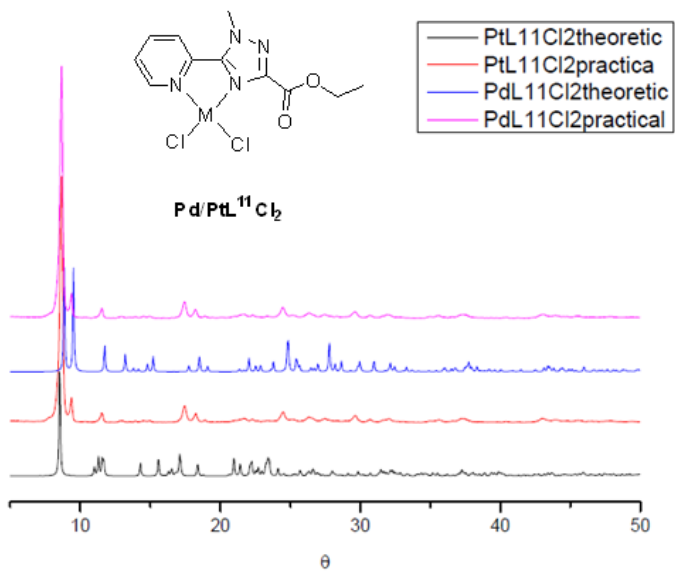


Рисунок Д146: Порівняння порошкових дифрактограм для  $\text{Pd-PtL}^{11}\text{Cl}_2$

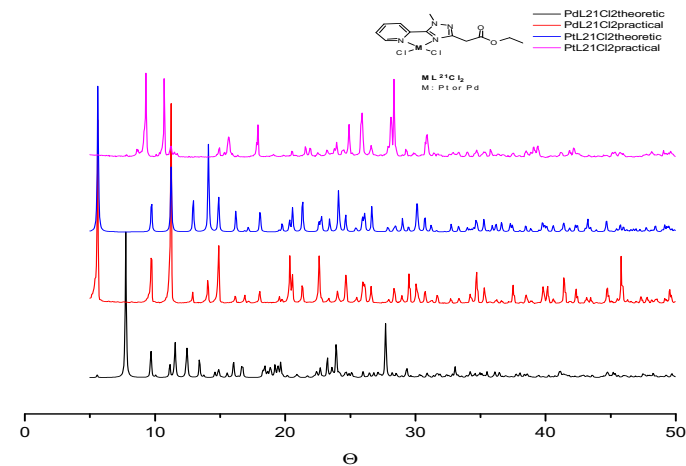


Рисунок Д147: Порівняння порошкових дифрактограм для  $\text{Pd-PtL}^{21}\text{Cl}_2$

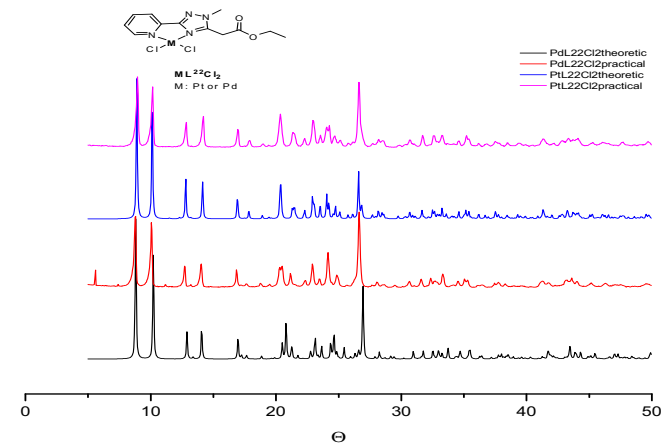


Рисунок Д148: Порівняння порошкових дифрактограм для  $\text{Pd-PtL}^{22}\text{Cl}_2$

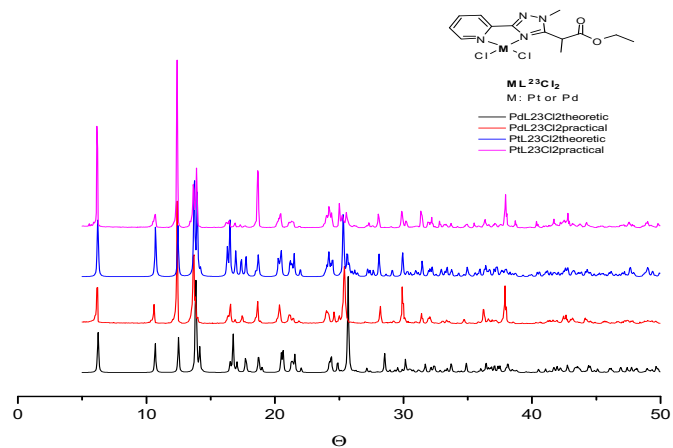
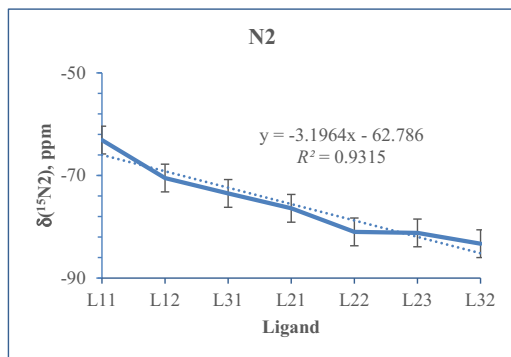


Рисунок Д149: Порівняння порошкових дифрактограм для Pd-PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

Ligand	δN2, ppm
L <sup>11</sup>	-63.1
L <sup>12</sup>	-70.5
L <sup>21</sup>	-73.5
L <sup>22</sup>	-81.0
L <sup>23</sup>	-81.2
L <sup>32</sup>	-83.3



Ligand	δN7, ppm
L <sup>12</sup>	-68.8
L <sup>23</sup>	-69.2
L <sup>32</sup>	-69.2
L <sup>22</sup>	-69.5
L <sup>11</sup>	-71.8
L <sup>21</sup>	-72.0
L <sup>31</sup>	-74.6

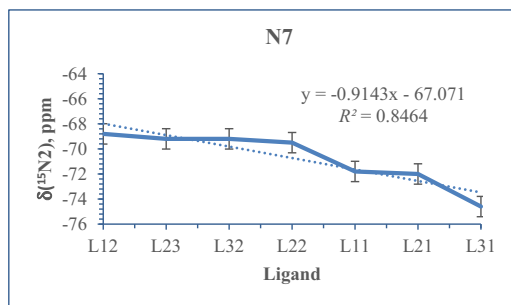


Рисунок Д150: Зміна δ(<sup>15</sup>N2) та δ(<sup>15</sup>N7) для ліганд L<sup>x1</sup> та L<sup>x2</sup>.

Ligand	<sup>195</sup> Pt, ppm
L <sup>31</sup>	-2257.9
L <sup>11</sup>	-2251.9
L <sup>21</sup>	-2218.6
L <sup>12B</sup>	-2211.4
L <sup>22</sup>	-2184.2
L <sup>23</sup>	-2172.6

Δδ = 85.3 ppm

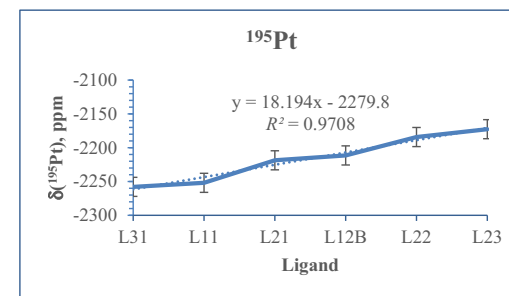


Рисунок Д151: Зміна δ(<sup>195</sup>Pt) комплексів PtL<sup>x1</sup>Cl<sub>2</sub> та PtL<sup>x2</sup>Cl<sub>2</sub>, як функція ліганду.

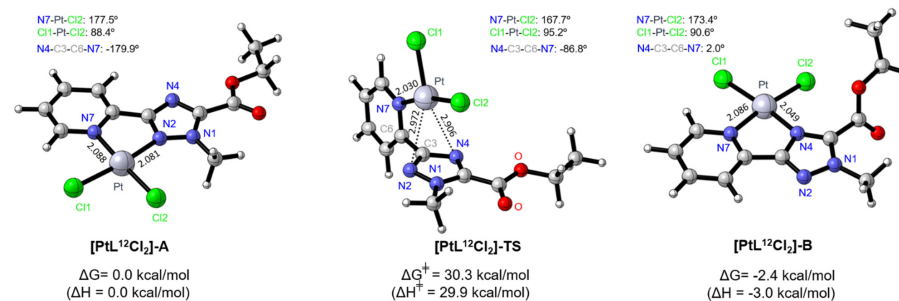


Рисунок Д152: Розраховані структури та термодинамічні параметри ізомеризації [PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-A в [PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-B.

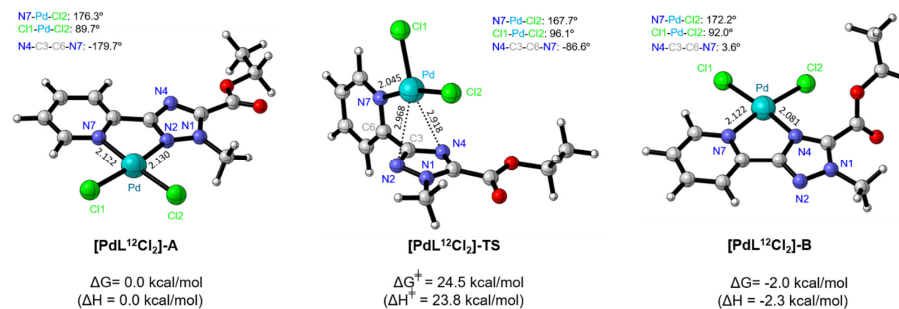
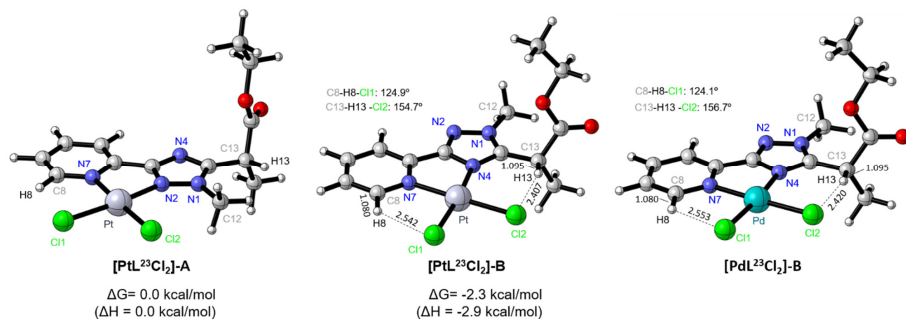


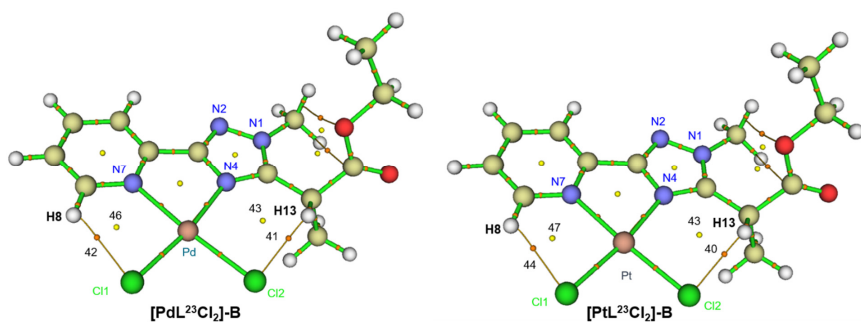
Рисунок Д153: Розраховані структури та термодинамічні параметри ізомеризації [PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-A в [PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-B.



**Рисунок Д154:** Розраховані структури та термодинамічні параметри ізомеризації **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-A**, **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-B** та розраховані структури **[PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-B** на M06-2X/6-311+G(d,p)/SMD(DMF) рівні теорії

**Таблиця Д1:** Обчислені хімічні зсуви <sup>1</sup>H ( $\delta_H$  у м.ч.) вибраних протонів і <sup>15</sup>N хімічні зсуви ( $\delta_N$  у м.ч.) комплексів **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-A**, **[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-B** та **[PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]** на V3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(DMF) рівні теорії

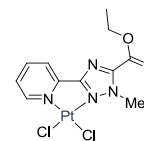
	L <sup>23</sup>		[PtL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub> ]-A		[PtL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub> ]-B		[PdL <sup>23</sup> Cl <sub>2</sub> ]-B	
	$\delta_H$	$\delta_N$	$\delta_H$	$\delta_N$	$\delta_H$	$\delta_N$	$\delta_H$	$\delta_N$
<b>H8</b>			9.47		9.45		9.41	
<b>H13</b>			4.37		<b>6.25</b>		<b>6.19</b>	
<b>H12</b>			4.28		3.73		3.96	
			4.15		3.79		3.87	
			3.93		3.96		3.75	
<b>N1</b>				-173.1		-165.7		-169.2
<b>N2</b>				-147.0		-92.2		-88.4
<b>N4</b>				-144.8		-186.8		-185.8
<b>N7</b>				-154.9		-152.2		-150.5



**Рисунок Д155:** Розраховані критичні точки зв'язку (помаранчевий) і кільцевий (жовтий) для **[ML<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-B** (M = Pd, Pt).

**Таблиця Д2:** Декартові координати та повні енергії (хартрі), енергії нульової точки (хартрі/частинка), ентальпії (хартрі) та ентропії (кал К моль<sup>-1</sup>) оптимізованих стаціонарних точок.

**[PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-A**

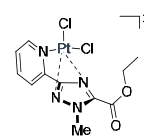


M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	-2.57803200	-0.32460600	0.00122200
C	-0.88946200	0.89650900	-0.00455800
N	-0.41765300	-0.34661900	0.02503000
N	-1.50008600	-1.13112700	0.03133500
N	-2.22119200	0.95225100	-0.01892400
C	0.06957700	1.99697300	-0.00974500
C	-0.30460300	3.32708400	-0.02280700
C	0.69486900	4.29309900	-0.01808300
H	-1.35612500	3.58434400	-0.03599900
C	2.32056100	2.53154000	0.01218100
C	2.02067600	3.88781900	0.00050500
H	0.43798200	5.34514400	-0.02810100
H	3.34099400	2.17483800	0.02550400
H	2.83146400	4.60430000	0.00585300
N	1.36211100	1.60008400	0.00675700
C	-3.99753300	-0.80634400	-0.03655300
O	-4.30838900	-1.96394500	-0.14368700
O	-4.82902300	0.20883800	0.04861400
C	-6.24324000	-0.11768900	-0.00713700
H	-6.42764400	-0.67256100	-0.92822300
H	-6.47589700	-0.75923200	0.84451900
Pt	1.66011500	-0.46681000	0.00684400
Cl	1.89805500	-2.80754600	-0.02257400
Cl	3.99399600	-0.29527900	-0.02043600
C	-7.00514500	1.18162500	0.03537400
H	-8.07465100	0.96487400	0.00098400
H	-6.79385200	1.72931800	0.95547400
H	-6.75249800	1.81004800	-0.82050200
C	-1.38453800	-2.58729300	0.09757500
H	-0.93750600	-2.94354900	-0.82845900
H	-0.74820100	-2.83586100	0.94324100
H	-2.37963600	-2.99605400	0.22642800

**[PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-TS**



M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

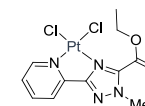
Imaginary frequency: -67.80 cm<sup>-1</sup>

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	-1.96845800	1.02827000	0.50373000

C	0.07327400	1.50371800	0.44146400
N	-0.19768700	1.35261700	1.74366200
N	-1.48858000	1.06238600	1.76645100
N	-1.00635900	1.30032100	-0.35938000
C	1.43801100	1.86141100	-0.06249800
C	1.94677300	3.13327600	-0.21156500
C	3.24565700	3.25851500	-0.70476400
H	1.34641700	3.99533800	0.04813400
C	3.39788800	0.87036200	-0.84610300
C	3.97421900	2.12237500	-1.02348300
H	3.68082200	4.24168400	-0.83622700
H	3.91564700	-0.05268200	-1.07305900
H	4.98381800	2.18981100	-1.40650900
N	2.15629500	0.76609400	-0.37552000
C	-3.36804900	0.63243600	0.17606500
O	-4.20789400	0.45718700	1.02071000
O	-3.5327400	0.50459500	-1.12328600
C	-4.85719300	0.10903900	-1.56707900
H	-5.09372400	-0.85495100	-1.11360400
H	-5.57251600	0.85219200	-1.21123100
Pt	0.94964500	-0.80839100	0.05568500
Cl	-0.76786500	-2.27214000	0.69584300
Cl	2.43021200	-2.46288300	-0.52213000
C	-4.81754900	0.03396500	-3.07220700
H	-5.80149300	-0.26268900	-3.44053700
H	-4.56493100	1.00424200	-3.50326500
H	-4.08731600	-0.70514100	-3.40618500
C	-2.15550500	0.77330800	3.03675100
H	-1.39633500	0.85751300	3.80986000
H	-2.95157300	1.49582000	3.20117600
H	-2.56173600	-0.23551400	3.00716500

**[PtL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-B**

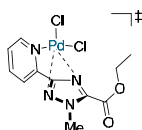


M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	-1.51323400	1.54621800	-0.21429600
C	0.55415200	1.98400700	0.00063800
N	-0.01804200	3.15893000	-0.08302000
N	-1.32153400	2.86669000	-0.22218100
N	-0.33342000	0.95651200	-0.08080600
C	1.96557500	1.65438700	0.19105800
C	2.96296000	2.59761000	0.35408100
C	4.26392000	2.15425200	0.56021400
H	2.71370200	3.65065200	0.32165500
C	3.46180300	-0.09937400	0.42213400
C	4.51315400	0.79045400	0.59796900
H	5.06833900	2.86740400	0.69165700
H	3.61093500	-1.17042700	0.43855100
H	5.50975000	0.40192700	0.76041200
N	2.21003000	0.32290600	0.21964800
C	-2.85455900	0.87698300	-0.34224600
O	-3.53222000	0.99115100	-1.32618500
O	-3.14331500	0.21825400	0.75405300

C -4.34399900 -0.59875200 0.71508800  
H -5.20415700 0.06859700 0.63848500  
H -4.29187800 -1.22057600 -0.17955300  
Pt 0.55187300 -0.89003700 -0.13932800  
Cl -1.42475700 -2.05009100 -0.68214800  
Cl 1.77387800 -2.89946800 -0.19532700  
C -4.36674900 -1.42110900 1.97722600  
H -5.25620300 -2.05437900 1.97190500  
H -3.48453100 -2.06111000 2.03427500  
H -4.40403300 -0.78318100 2.86214700  
C -2.30659700 3.93128600 -0.38719800  
H -2.33387300 4.23275100 -1.43345800  
H -3.28086000 3.56467800 -0.07139500  
H -2.00186300 4.76278800 0.24359600



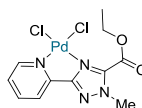
M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Imaginary frequency: -54.54 cm<sup>-1</sup>

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	1.78550700	-0.96774700	0.50390200
C	-0.26636100	-1.38500300	0.44039600
N	0.00399400	-1.23879600	1.73992100
N	1.30602400	-0.98626100	1.76458500
N	0.81531700	-1.21283200	-0.36032800
C	-1.64720100	-1.67112800	-0.06292900
C	-2.19331400	-2.92862600	-0.22157600
C	-3.49762400	-3.01368700	-0.70632500
H	-1.61390300	-3.80846500	0.02656500
C	-3.58284400	-0.62209200	-0.82187200
C	-4.19744100	-1.85436800	-1.00836300
H	-3.96118100	-3.98300100	-0.84446100
H	-4.07629000	0.31769100	-1.03581700
H	-5.21127800	-1.88975400	-1.38454100
N	-2.33621100	-0.55669200	-0.36001400
C	3.19587200	-0.61085000	0.17735900
O	4.03669300	-0.44583300	1.02322400
O	3.36988900	-0.50038600	-1.12277000
C	4.70320800	-0.13617700	-1.56442200
H	4.95810800	0.82640500	-1.11799200
H	5.40200300	-0.89074900	-1.19981000
Cl	0.70939000	2.36470100	0.71210800
Cl	-2.50999000	2.68997100	-0.51629100
C	4.67044600	-0.07308000	-3.07029700
H	5.66141300	0.20008900	-3.43786600
H	4.39911200	-1.04163000	-3.49386600
H	3.95658700	0.67794100	-3.41302700
C	1.97825600	-0.71889700	3.03625000
H	1.21474000	-0.78010800	3.80730900
H	2.75122400	-1.46551100	3.20383100
H	2.41556500	0.27682300	3.00930900
Pd	-1.05985800	0.97940400	0.07926000

[PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-B

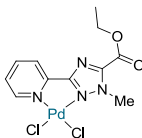


M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	-1.39199400	1.45594300	-0.21038800
C	0.68780700	1.80508400	-0.00221500
N	0.16909300	3.00368600	-0.11937400
N	-1.14657300	2.76666300	-0.25343700
N	-0.24342800	0.81588900	-0.05333500
C	2.09458600	1.44319800	0.18710100
C	3.10634400	2.37422900	0.34541300

[PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-A



M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

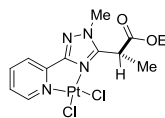
Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	-2.34053100	-0.31794100	-0.01686600
C	-0.59804500	0.82492100	-0.01794500
N	-0.18221600	-0.43589500	0.05095300
N	-1.30025100	-1.16657800	0.05732000
N	-1.92868500	0.94103500	-0.05870000
C	0.38899100	1.90595500	-0.02880600
C	0.02639900	3.24033300	-0.06859600
C	1.03453900	4.19761700	-0.06270700
H	-1.02202400	3.50801200	-0.10267700
C	2.64076900	2.42243900	0.01984900
C	2.35671200	3.78272900	-0.01664800
H	0.78638300	5.25154400	-0.09300300
H	3.65791700	2.05590500	0.05333900
H	3.17312600	4.49285800	-0.00924300
N	1.67527500	1.50138600	0.01394800
C	-3.76606500	-0.76410800	-0.11483400
O	-4.08235900	-1.89345200	-0.38496200
O	-4.58738600	0.24003100	0.10345300
C	-6.00449400	-0.05453000	-0.01443700
H	-6.18187000	-0.47852700	-1.00377400
H	-6.25992300	-0.79969400	0.74059500
Cl	2.09985600	-2.94509600	-0.03225100
Cl	4.27388800	-0.45547400	-0.00445000
C	-6.75060600	1.23918800	0.18839400
H	-7.82185100	1.04627300	0.10386800
H	-6.55268100	1.65465300	1.17794500
H	-6.47095100	1.97286000	-0.56953200
C	-1.26515100	-2.62298100	0.18580500
H	-1.08586300	-3.06576900	-0.79322200
H	-0.45776200	-2.87247700	0.86768400
H	-2.22015600	-2.95142000	0.58154700
Pd	1.94078200	-0.60388100	0.02518600

[PdL<sup>12</sup>Cl<sub>2</sub>]-TS

C	4.40107000	1.91194200	0.54989100
H	2.87345700	3.43103800	0.31135400
C	3.56513300	-0.32805300	0.41596200
C	4.63212300	0.54475300	0.59018300
H	5.21571700	2.61404600	0.67889900
H	3.69888500	-1.40178000	0.43150500
H	5.62366300	0.14322300	0.75243200
N	2.32105900	0.11214600	0.21678500
C	-2.75833500	0.84033100	-0.33413400
O	-3.44203900	0.99475600	-1.30897700
O	-3.06124500	0.17290500	0.75335600
C	-4.29275600	-0.59532700	0.71461900
H	-5.12641100	0.10550000	0.64370900
H	-4.26866500	-1.21552200	-0.18246500
Cl	-1.40976800	-2.14562900	-0.73320300
Cl	1.80528300	-3.09658700	-0.28893500
C	-4.34488300	-1.42087100	1.97415000
H	-5.26280800	-2.01206000	1.97336700
H	-3.49315500	-2.10159600	2.02303700
H	-4.34639900	-0.78471000	2.86117900
C	-2.08638400	3.86697600	-0.44718700
H	-2.13877600	4.11064400	-1.50760100
H	-3.06411000	3.56743900	-0.07596100
H	-1.71879500	4.71674000	0.12264700
Pd	0.60723000	-1.07988000	-0.16186100

[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-B



B3LYP/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	1.57650600	0.61753900	-0.78054100
C	-0.16578500	1.81936400	-0.41239400
N	0.77128800	2.69282000	-0.68777000
N	1.86154000	1.92520400	-0.92195000
N	0.27829900	0.52888200	-0.45792600
C	-1.55483000	2.06811600	-0.07607700
C	-2.12767000	3.32770500	-0.00261500
C	-3.47035000	3.43424600	0.32837000
H	-1.52138900	4.20021000	-0.20590000
C	-3.56351000	1.04513300	0.48406500
C	-4.19419700	2.27552900	0.57504400
H	-3.94268100	4.40620000	0.39168000
H	-4.08974600	0.12007500	0.66600900
H	-5.24332900	2.30941400	0.83650900
N	-2.26598900	0.93709100	0.16383500
Cl	0.06191400	-2.80942000	-0.27911400
Cl	-3.05555700	-2.19717300	0.51016200
C	3.12291400	2.59200000	-1.22342100
H	3.45917200	3.13637800	-0.34163400
H	3.87343600	1.86562800	-1.51709000
H	2.95733500	3.28474600	-2.04647100
C	2.51656200	-0.52596800	-1.00002100
H	1.98693400	-1.40391100	-0.61594300
C	3.78434400	-0.45314000	-0.14757200
O	4.85714900	-0.88126300	-0.50102800

O	3.53842200	0.07034700	1.05693300
C	2.81033600	-0.77794300	-2.48556400
H	3.34849700	0.05323800	-2.94313400
H	3.41371500	-1.67907600	-2.58827300
H	1.87491900	-0.92633500	-3.02640900
C	4.64724200	0.09979100	2.00758400
H	5.42698900	0.74453500	1.60033100
H	5.04230300	-0.91205300	2.09980600
C	4.11495600	0.61855700	3.32054800
H	4.92964900	0.64348400	4.04846600
H	3.71909300	1.63133100	3.21892800
H	3.32870200	-0.02990700	3.71285700
Pt	-1.20937600	-0.83689900	-0.02387900

B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	1.56579300	0.65636700	-0.76917500
C	-0.18021000	1.83606100	-0.37402700
N	0.74568900	2.73092500	-0.63526700
N	1.84058000	1.97484500	-0.88952900
N	0.27660700	0.54974900	-0.44552500
C	-1.57387300	2.05981200	-0.03402000
C	-2.16151700	3.31189800	0.07237400
C	-3.50515700	3.39312300	0.40621800
H	-1.56050100	4.19306900	-0.10695800
C	-3.57021700	0.99696600	0.49956000
C	-4.21492200	2.21805400	0.62228000
H	-3.98984700	4.35712200	0.49608500
H	-4.06789800	0.04814200	0.65341500
H	-5.26427500	2.23469500	0.88490800
N	-2.27113200	0.91417900	0.17695100
Cl	0.11518400	-2.75596700	-0.33263400
Cl	-3.02553600	-2.20137400	0.44724300
C	3.10206700	2.63532100	-1.18630900
H	3.45297300	3.16805500	-0.30266700
H	3.84032000	1.89652500	-1.48397100
H	2.94671200	3.34273200	-1.99911100
C	2.51623300	-0.47174200	-1.00887600
H	1.98818300	-1.36051800	-0.63610100
C	3.78453200	-0.37035600	-0.16526400
O	4.89278600	-0.62324900	-0.56503900
O	3.49977000	-0.00697200	1.09533900
C	2.81155500	-0.69547000	-2.49844100
H	3.29866800	0.16407300	-2.96213100
H	3.47306100	-1.55296300	-2.60973600
H	1.88165700	-0.90324400	-3.02798200
C	4.60753600	-0.00695300	2.03658500
H	5.36441400	0.69314900	1.67907100
H	5.04789000	-1.00461400	2.04137800
C	4.05739400	0.38095200	3.39034100
H	4.86538800	0.38069400	4.12517300
H	3.61756400	1.37974000	3.36701500
H	3.29417700	-0.32587900	3.71880900
Pt	-1.19782600	-0.84931200	-0.04387000

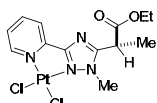
M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	1.59015000	0.35863800	-0.67644100
C	-0.03919800	1.72415400	-0.47399500
N	0.96917600	2.48432800	-0.80755000

N	1.98502200	1.61167200	-0.94162600
N	0.28979400	0.40600400	-0.38629700
C	-1.41756300	2.12070100	-0.20237900
C	-1.86689200	3.42839200	-0.24795200
C	-3.20325300	3.67908800	0.03500700
H	-1.17531800	4.22210500	-0.49973000
C	-3.51525800	1.32882500	0.37859500
C	-4.03508300	2.61513600	0.35292900
H	-3.58616100	4.69178300	0.00762200
H	-4.12798200	0.47114500	0.61883500
H	-5.08207200	2.76384100	0.58145900
N	-2.22895300	1.08341800	0.10520100
Cl	-0.20985200	-2.86938200	-0.04835000
Cl	-3.30867400	-1.95117600	0.60840400
C	3.31171100	2.10010200	-1.29838300
C	3.84411600	2.41204600	-0.39979700
H	3.85864700	1.31664800	-1.81998900
H	3.17781400	2.94529300	-1.96973500
C	2.43906000	-0.86725200	-0.75672700
H	1.94604800	-1.61141300	-0.12427900
C	3.81606600	-0.67248100	-0.13949300
O	4.81987400	-1.18529800	-0.55886900
C	3.76254500	0.09164100	0.94225500
C	2.50800000	-1.40526400	-2.18654500
H	3.00224700	-0.69277700	-2.85065800
H	3.06388500	-2.34245000	-2.19887800
H	1.49748100	-1.59027500	-2.55359000
C	5.01675800	0.33540400	1.62911600
H	5.72225700	0.75223300	0.90759000
H	5.40579500	-0.62025600	1.98459900
C	4.74114300	1.28932500	2.76441500
H	5.67314800	1.48771200	3.299760500
H	4.34869200	2.23759300	2.39152500
H	4.02586000	0.86211300	3.46965700
Pt	-1.32843600	-0.79375800	0.07252300

[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-A



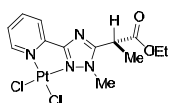
B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	2.27829200	-0.27486800	-0.88541800
C	0.58897200	0.922264700	-0.50717300
N	0.14416900	-0.32907200	-0.40541000
N	1.23583600	-1.10161400	-0.65289700
N	1.89307000	0.99656600	-0.79975100
C	-0.36744800	1.99482100	-0.30763700
C	-0.05071700	3.34052600	-0.39085500
C	-1.05123700	4.27824000	-0.17734400
H	0.96605800	3.63221800	-0.61653100
C	-2.58661900	2.47327000	0.18146900
C	-2.33397400	3.83493600	0.11268300
H	-0.83041600	5.33650300	-0.23492800
H	-3.56967100	2.08753100	0.40619000
H	-3.14533600	4.52852200	0.28793300
N	-1.62423200	1.56441100	-0.02518300
Cl	-2.02913400	-2.84653300	0.16518400

Cl	-4.14743400	-0.38848800	0.56720100
C	1.17669700	-2.55772800	-0.66274300
H	0.97478000	-2.92356800	0.34138500
H	0.38928100	-2.87711800	-1.33959100
H	2.13248500	-2.93730800	-1.01010800
C	3.67695900	-0.69057200	-1.23196600
H	3.78604600	-1.75872700	-1.03909400
C	4.66721800	0.00177400	-0.28710000
O	5.58058900	0.70358100	-0.64800800
O	4.40415600	-0.30426100	0.98591400
C	3.99309100	-0.40829500	-2.70435300
H	3.91236700	0.65542000	-2.92902500
H	5.00603700	-0.73655000	-2.93778300
H	3.29854400	-0.95458800	-3.34446400
C	5.27909700	0.27007900	2.00264800
H	5.28207900	1.35336700	1.87827800
H	6.28936600	-0.10411000	1.83213800
C	4.74629500	-0.14075900	3.35369600
H	5.39059200	0.27535300	4.13200400
H	3.73393300	0.23707100	3.51198400
H	4.73805600	-1.22726100	3.46438400
Pt	-1.85733600	-0.49951800	0.05962400

[PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-A'



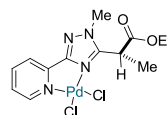
B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	-2.22942100	0.96710500	-0.72999400
C	-0.23910400	1.48502200	-0.27193100
N	-0.22056700	0.15979900	-0.40033700
N	-1.50298700	-0.17207900	-0.70275600
N	-1.45385300	2.01638200	-0.46540100
C	1.00949100	2.14912700	0.04854300
C	1.14292500	3.51901500	0.20294800
C	2.39273900	4.03941700	0.50841500
H	0.27514600	4.15332900	0.08342700
C	3.26633100	1.80803200	0.47940200
C	3.46549800	3.16999200	0.64687600
H	2.52478300	5.10633000	0.63573900
H	4.07372600	1.09816500	0.57891200
H	4.45775000	3.52983900	0.88372600
N	2.06145500	1.30084600	0.18665000
Cl	1.02768900	-2.97440900	-0.374497500
Cl	3.81517800	-1.42592500	0.34532700
C	-1.92463800	-1.54938900	-0.91741400
H	-1.81982200	-2.11299900	0.00685600
H	-2.96191400	-1.54805400	-1.23603200
H	-1.31185000	-1.99537300	-1.69598100
C	-3.68612800	1.08639500	-1.07159200
H	-3.94388800	2.11068200	-0.78224000
C	-4.60983700	0.21304100	-0.21665100
O	-5.64907000	-0.25718300	-0.61419800
O	-4.15643700	0.09475000	1.03397000
C	-3.95862800	0.93812400	-2.57474300
H	-3.72206900	-0.06463800	-2.93333700
H	-5.00952300	1.13923200	-2.77922900

H	-3.35541300	1.65696100	-3.13069000
C	-4.98100200	-0.66373900	1.97143800
H	-5.06831000	-1.68408700	1.59626700
H	-5.97249200	-0.21364900	1.99459400
C	-4.30715900	-0.61514000	3.32046400
H	-4.90346500	-1.18758400	4.03513400
H	-3.30819900	-1.05458800	3.28183500
H	-4.22731400	0.41017200	3.68799000
Pt	1.61736500	-0.71352900	-0.07413800

[PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>]-B



B3LYP/6-311+G(2d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	1.38509600	0.58579500	-0.77795800
C	-0.41894900	1.67255100	-0.37591400
N	0.47006200	2.60770000	-0.61139100
N	1.60317800	1.91065800	-0.86586900
N	0.09472400	0.41196600	-0.46570700
C	-1.82384600	1.85425500	-0.05048400
C	-2.44215600	3.09257600	0.03841200
C	-3.79341800	3.14364500	0.34779700
H	-1.86573400	3.99102600	-0.13683400
C	-3.80153200	0.75130600	0.45208900
C	-4.48088600	1.95585900	0.55716300
H	-4.30095900	4.09704300	0.42276200
H	-4.29617400	-0.19659100	0.60639000
H	-5.53512100	1.94781900	0.79970800
N	-2.49795200	0.69813500	0.15458700
Cl	0.03033000	-2.91709500	-0.30309600
Cl	-3.12169900	-2.45993200	0.48702500
C	2.82534900	2.65669700	-1.14095600
H	3.08778600	3.24303100	-0.26116800
H	3.63583800	1.97739100	-1.38244700
H	2.64776600	3.31654500	-1.98855900
Pd	-1.34503400	-1.03561300	-0.04554200
C	2.38137300	-0.49902500	-1.04459900
H	1.88503800	-1.42108500	-0.72335600
C	3.63115100	-0.42282300	-0.16662600
O	4.72004300	-0.81405800	-0.51451800
O	3.35388500	0.05583300	1.04975500
C	2.71263900	-0.64587600	-2.53680500
H	3.22176700	0.23413300	-2.93230700
H	3.35742100	-1.51155800	-2.68283900
H	1.79497500	-0.80091500	-3.10558900
C	4.44886400	0.08122500	2.01634700
H	5.23292600	0.73029700	1.62478200
H	4.84510000	-0.93050400	2.10636900
C	3.89699900	0.58881500	3.32563200
H	4.70077600	0.60768300	4.06575400
H	3.50279000	1.60247300	3.22637800
H	3.10501200	-0.06252400	3.70128300

M06-2X/6-311+G(d,p)-SDD/SMD(DMF)

Cartesian coordinates

ATOM	X	Y	Z
C	1.40598100	0.24618400	-0.67804800
C	-0.26650000	1.55573800	-0.50325300
N	0.71249200	2.34172500	-0.86961900
N	1.75821800	1.50224200	-0.98633600
N	0.10927700	0.25413400	-0.37561500
C	-1.65090800	1.94054300	-0.22812300
C	-2.10544500	3.24689000	-0.30178400
C	-3.43863200	3.50002000	-0.00609900
H	-1.42108500	4.03717900	-0.58258000
C	-3.73555500	1.15947700	0.40067500
C	-4.26327400	2.44290600	0.35169600
H	-3.82492000	4.51087000	-0.05342200
H	-4.34173300	0.30515800	0.67064900
H	-5.30699800	2.59552200	0.59258600
N	-2.45414800	0.91245600	0.11565300
Cl	-0.34047300	-3.02590900	-0.01209000
Cl	-3.49219500	-2.13988400	0.63340500
C	3.06441900	2.02978400	-1.36036100
H	3.57054300	2.42042300	-0.47741500
H	3.65584800	1.24381000	-1.82644900
H	2.90190900	2.82603300	-2.08347800
Pd	-1.51388100	-0.98473700	0.10350400
C	2.29954300	-0.95152600	-0.71292800
H	1.81900900	-1.69610900	-0.07089700
C	3.65614900	-0.68574000	-0.07654400
O	4.68465500	-1.18443600	-0.45092900
O	3.55604600	0.13032100	0.97039800
C	2.42306500	-1.52806000	-2.12383400
H	2.90100700	-0.81581400	-2.79986000
H	3.01884700	-2.44010700	-2.09540600
H	1.43073900	-1.76952400	-2.50684000
C	4.78813100	0.47424500	1.64684100
H	5.48662400	0.86865300	0.90601100
H	5.21244500	-0.43478400	2.07650000
C	4.44996200	1.49628500	2.70323900
H	5.36262900	1.78691100	3.22735700
H	4.01199100	2.38990300	2.25368400
H	3.74893600	1.08679000	3.43284200

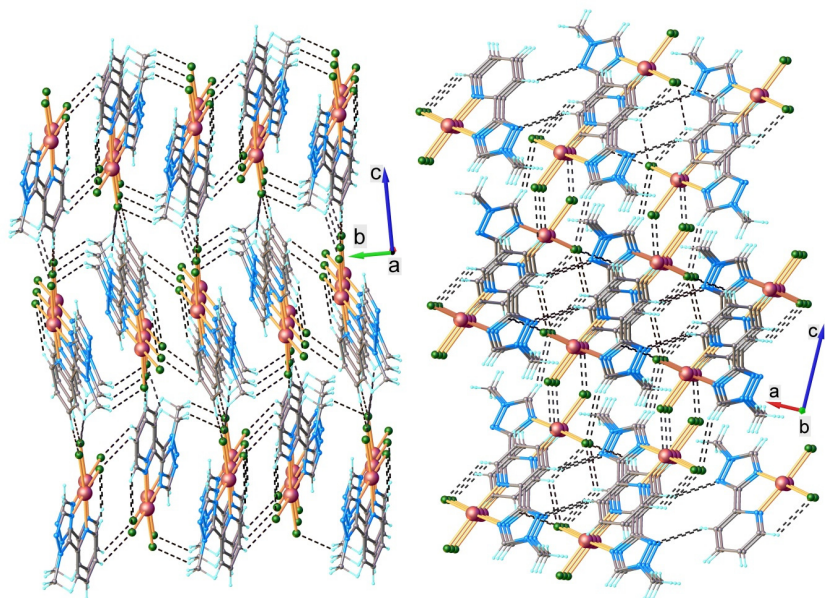


Рисунок Д156: Упаковка кристалічної структури вздовж осі *c* для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  (ліворуч) і  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$  (праворуч).

Таблиця Д3: Параметри водневих зв'язків для  $\text{PtL}^{01}\text{Cl}_2$  and  $\text{PtL}^{02}\text{Cl}_2$ .

D-H...A	Distance, Å			Angle D-H...A, deg	Symmetry code
	D-H	H...A	D...A		

**PtL<sup>1</sup>Cl<sub>2</sub>**

C8-H...Cl2	0.96	2.94	3.75(2)	143.4	1 - x, 1 - y, 1 - z
C8-H...Cl2	0.96	2.61	3.37(2)	136.7	x - 0.5, 1.5 - y, z - 0.5
C2-H...Cl1	0.93	2.87	3.37(2)	136.7	2 - x, 2 - y, 1 - z

**PtL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>**

C2-H...Cl1	0.95	2.85	3.744(7)	156.3	2 - x, 2 - y, 1 - z
C7-H...Cl1	0.95	2.94	3.396(7)	110.7	1.5 - x, y - 0.5, 0.5 - z
C8-H...Cl2	0.98	2.96	3.508(7)	116.3	0.5 - x, y - 0.5, 0.5 - z

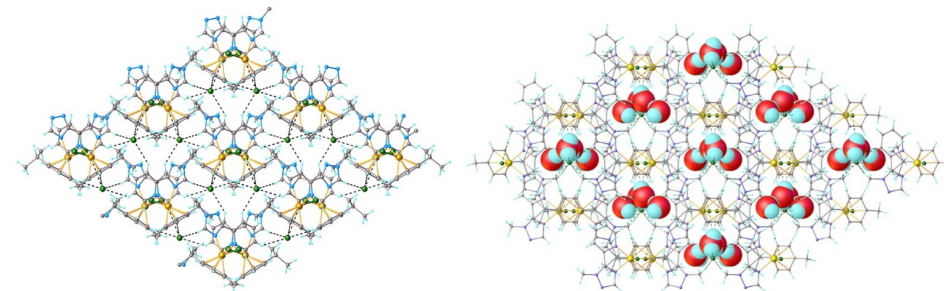


Рисунок Д157: Упаковка кристалічної структури вздовж осі *c* для  $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L}^{01})\text{Cl}]\text{Cl}$  (праворуч) та  $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L}^{02})\text{Cl}]\text{Cl}$  (ліворуч)

Таблиця Д4: Довжина зв'язків [Å] та значення кутів [°]

Сполука  $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L}^{01})\text{Cl}]\text{Cl}$

Зв'язок	Довжина/Å	Кут	°	Кут	°
Ru1-Cl1	2.4015(16)	N1-Ru1-Cl1	84.8(4)	C7-N4-Ru1	134.1(10)
Ru1-N1	2.086(11)	N1-Ru1-N4	76.00(17)	C2-C1-N1	127.1(16)
Ru1-N4	2.099(10)	N1-Ru1-C13	171.4(5)	C3-C2-C1	121.2(14)
Ru1-C13	2.172(13)	N1-Ru1-C14	136.6(6)	C2-C3-C4	117.8(11)
Ru1-C14	2.149(15)	N1-Ru1-C9	103.9(5)	C3-C4-C5	122.2(12)
Ru1-C9	2.205(7)	N1-Ru1-C10	92.4(6)	N1-C5-C6	110.1(14)
Ru1-C10	2.162(16)	N1-Ru1-C11	106.8(5)	C4-C5-N1	118.3(12)
Ru1-C11	2.204(14)	N1-Ru1-C12	139.9(6)	C4-C5-C6	131.6(15)
Ru1-C12	2.226(6)	N4-Ru1-Cl1	85.0(3)	N2-C6-C5	128.6(16)
N1-C1	1.342(17)	N4-Ru1-C13	109.1(5)	N4-C6-N2	111.7(12)
N1-C5	1.397(16)	N4-Ru1-C14	92.5(6)	N4-C6-C5	119.8(14)
N2-N3	1.435(17)	N4-Ru1-C9	103.9(5)	N4-C7-N3	108.4(13)
N2-C6	1.315(17)	N4-Ru1-C10	136.3(5)	C14-C13-Ru1	70.0(8)
N2-C8	1.437(12)	N4-Ru1-C11	172.3(6)	C12-C13-Ru1	73.5(6)
N3-C7	1.373(18)	N4-Ru1-C12	142.6(5)	C12-C13-C14	4 120.6(12)
N4-C6	1.289(16)	C13-Ru1-Cl1	102.3(4)	C13-C14-Ru1	1 71.8(8)
N4-C7	1.328(15)	C13-Ru1-C9	68.4(4)	C9-C14-Ru1	73.3(6)
C1-C2	1.316(19)	C13-Ru1-C11	67.3(3)	C9-C14-C13	121.4(13)
C2-C3	1.261(17)	C13-Ru1-C12	37.3(2)	C14-C9-Ru1	69.0(7)
C3-C4	1.355(17)	C14-Ru1-Cl1	136.5(5)	C14-C9-C16B	127.5(16)
C4-C5	1.392(17)	C14-Ru1-C13	38.2(3)	C14-C9-C16A	128(2)
C5-C6	1.448(8)	C14-Ru1-C9	37.7(3)	C10-C9-Ru1	69.6(8)
C13-C14	1.413(8)	C14-Ru1-C10	67.1(3)	C10-C9-C14	115.9(6)
C13-C12	1.407(8)	C14-Ru1-C11	80.5(7)	C10-C9-C16B	116.4(15)
C14-C9	1.407(9)	C14-Ru1-C12	68.1(4)	C10-C9-C16A	116(2)
C9-C10	1.406(9)	C9-Ru1-Cl1	168.73(18)	C16B-C9-Ru1	128.7(12)
C9-C16B	1.537(12)	C9-Ru1-C12	80.5(3)	C16A-C9-Ru1	137(2)
C9-C16A	1.537(15)	C10-Ru1-Cl1	136.7(5)	C9-C10-Ru1	72.9(7)
C10-C11	1.404(9)	C10-Ru1-C13	79.1(6)	C11-C10-Ru1	72.8(8)
C11-C12	1.402(9)	C10-Ru1-C9	37.5(3)	C11-C10-C9	124.2(14)
C12-C15	1.507(9)	C10-Ru1-C11	37.5(3)	C10-C11-Ru1	69.6(9)
C16B-C17X	1.554(13)	C10-Ru1-C12	66.6(5)	C12-C11-Ru1	72.4(6)
C16B-C18X	1.544(13)	C11-Ru1-Cl1	102.4(5)	C12-C11-C10	118.5(14)

C18-C16A	1.546(14)	C11-Ru1-C9	68.6(5)	C13-C12-Ru1	69.2(6)
C17-C16A	1.554(15)	C11-Ru1-C12	36.9(3)	C13-C12-C15	118.6(17)
		C12-Ru1-C11	88.22(19)	C11-C12-Ru1	70.7(7)
		C1-N1-Ru1	129.2(11)	C11-C12-C13	119.2(7)
		C1-N1-C5	112.9(13)	C11-C12-C15	122.0(17)
		C5-N1-Ru1	117.8(8)	C15-C12-Ru1	128.6(5)
		N3-N2-C8	118.6(11)	C9-C16B-C17X	106.3(15)
		C6-N2-N3	105.9(10)	C9-C16B-C18X	118.0(19)
		C6-N2-C8	135.1(12)	C18X-C16B-C17X	120(2)
		C7-N3-N2	104.5(11)	C9-C16A-C18	113(3)
		C6-N4-Ru1	116.2(8)	C9-C16A-C17	110(3)
		C6-N4-C7	109.6(12)	C18-C16A-C17	106(4)

Солюка [(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl

Зв'язок	Довжина/Å	Кут	°	Кут	°
Ru1-Cl1	2.3986(14)	N1-Ru1-Cl1	82.11(12)	C5-N1-Ru1	117.1(3)
Ru1-N1	2.129(4)	N1-Ru1-C12	118.51(18)	N2-C6-C5	128.2(5)
Ru1-C12	2.191(5)	N1-Ru1-C14	99.03(19)	N2-C6-N4	114.3(5)
Ru1-C14	2.193(6)	N1-Ru1-C11	155.16(19)	N4-C6-C5	117.5(5)
Ru1-C11	2.178(5)	N1-Ru1-C10	162.4(2)	C16-C12-Ru1	130.5(4)
Ru1-C10	2.175(5)	N1-Ru1-C13	95.79(18)	C11-C12-Ru1	70.5(3)
Ru1-C13	2.159(5)	N1-Ru1-C9	124.9(2)	C11-C12-C16	118.2(5)
Ru1-C9	2.222(7)	C12-Ru1-Cl1	159.03(15)	C13-C12-Ru1	69.9(3)
Ru1-N4	2.072(5)	C12-Ru1-C14	68.0(2)	C13-C12-C16	123.5(5)
C3-C4	1.363(8)	C12-Ru1-C9	80.8(2)	C13-C12-C11	118.3(5)
C3-C2	1.369(9)	C14-Ru1-Cl1	115.00(16)	N1-C1-C2	121.3(6)
C16-C12	1.521(8)	C14-Ru1-C9	37.2(2)	N1-C5-C6	112.1(5)
C16-C17	1.517(9)	C11-Ru1-Cl1	121.10(16)	N1-C5-C4	123.3(5)
C16-C18	1.507(10)	C11-Ru1-C12	37.9(2)	C4-C5-C6	124.6(5)
N1-C1	1.334(6)	C11-Ru1-C14	79.9(2)	C13-C14-Ru1	69.7(3)
N1-C5	1.350(6)	C11-Ru1-C9	67.9(2)	C9-C14-Ru1	72.5(4)
C6-C5	1.463(7)	C10-Ru1-Cl1	93.11(16)	C9-C14-C13	120.9(5)
C6-N2	1.307(8)	C10-Ru1-C12	68.3(2)	C12-C11-Ru1	71.5(3)
C6-N4	1.354(7)	C10-Ru1-C14	67.5(2)	C10-C11-Ru1	71.1(3)
C12-C11	1.420(8)	C10-Ru1-C11	37.5(2)	C10-C11-C12	120.8(5)
C12-C13	1.404(7)	C10-Ru1-C9	37.8(2)	C3-C4-C5	118.5(6)
C1-C2	1.386(7)	C13-Ru1-Cl1	152.40(15)	C3-C2-C1	119.9(5)
C5-C4	1.370(8)	C13-Ru1-C12	37.6(2)	C11-C10-Ru1	71.4(3)
C14-C13	1.413(8)	C13-Ru1-C14	37.9(2)	C11-C10-C9	121.0(5)
C14-C9	1.410(9)	C13-Ru1-C11	68.0(2)	C9-C10-Ru1	72.9(3)
C11-C10	1.400(8)	C13-Ru1-C10	80.6(2)	C12-C13-Ru1	72.4(3)
C10-C9	1.424(9)	C13-Ru1-C9	68.2(2)	C12-C13-C14	121.0(5)
C9-C15	1.501(9)	C9-Ru1-Cl1	90.38(18)	C14-C13-Ru1	72.4(3)
C7-N3	1.321(8)	N4-Ru1-Cl1	87.33(14)	C14-C9-Ru1	70.3(3)
C7-N4	1.327(7)	N4-Ru1-N1	76.39(16)	C14-C9-C10	117.9(6)
N3-N2	1.367(7)	N4-Ru1-C12	93.76(19)	C14-C9-C15	121.2(6)
N3-C8	1.446(9)	N4-Ru1-C14	156.7(2)	C10-C9-Ru1	69.3(3)
		N4-Ru1-C11	94.7(2)	C10-C9-C15	120.8(6)
		N4-Ru1-C10	120.5(2)	C15-C9-Ru1	129.6(5)
		N4-Ru1-C13	119.09(19)	N3-C7-N4	108.7(5)
		N4-Ru1-C9	158.0(2)	C7-N3-N2	110.9(5)
		C4-C3-C2	119.1(5)	C7-N3-C8	127.9(6)
		C17-C16-C12	108.5(6)	N2-N3-C8	121.1(6)
		C18-C16-C12	113.1(5)	C6-N2-N3	102.1(4)

		C18-C16-C17	113.1(6)	C6-N4-Ru1	116.2(3)
		C1-N1-Ru1	124.4(4)	C7-N4-Ru1	139.8(4)
		C1-N1-C5	117.8(5)	C7-N4-C6	104.0(5)

Таблиця Д5: Параметри водневих зв'язків для [(*p*-cymene)Ru(L<sup>01</sup>)Cl]Cl та [(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl  
Сполука [(*p*-cymene)Ru(L<sup>01</sup>)Cl]Cl

D-H...A	d(D-H)/Å	d(H...A)/Å	d(D-A)/Å	D-H...A/°	Symmetry code
O1w-H...C11	0.85	2.63	3.445(10)	161.0	1-x, 1-y, -1/2-z
O1w-H...C12	0.85	2.39	3.215(9)	165.2	-
O2w-H...O1w	0.86	2.03	2.878(12)	167.7	-
O2w-H...C12	0.85	2.40	3.184(10)	154.0	-1/2+x, 1/2-y, z
C2-H...N3	0.93	2.54	3.440(17)	162.0	x,y,-1+z
C4-H...O1w	0.93	2.61	3.401(15)	143.8	-
C7-H...C12	0.93	2.73	3.659(19)	173.1	1-x, 1-y, 1/2+z

Сполука [(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl

D-H...A	d(D-H)/Å	d(H...A)/Å	d(D-A)/Å	D-H...A/°	Symmetry code
C1-H...C12	0.93	2.94	3.846(6)	164.1	3/2-x, 1/2+y, 1/2+z
C4-H...C12	0.93	2.80	3.574(6)	141.4	3/2-x, 1/2+y, -1/2+z
C2-H...C12	0.93	2.80	3.522(5)	135.0	-1/2+x, 1/2-y, z
C7-H...C12	0.93	2.46	3.381(6)	170.7	-

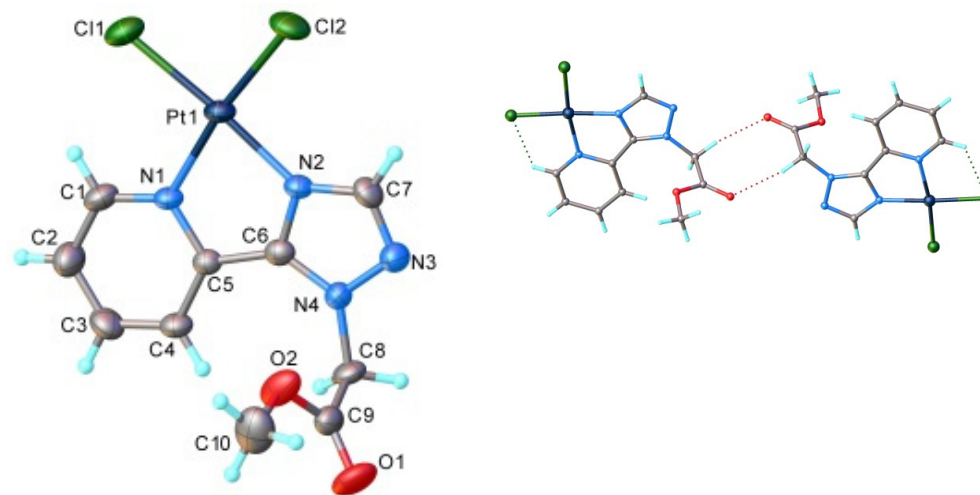


Рисунок Д158: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д6: Довжина зв'язків [Å] для PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pt1-Cl1	2.2868(11)	N3-N4	1.370(5)
Pt1-Cl2	2.2871(11)	N3-C7	1.289(5)

Pt1-N1	2.032(3)	N4-C6	1.342(5)
Pt1-N2	1.991(3)	N4-C8	1.446(5)
O1-C9	1.184(5)	C1-C2	1.378(6)
O2-C9	1.320(5)	C2-C3	1.364(6)
O2-C10	1.458(5)	C3-C4	1.364(6)
N1-C1	1.331(6)	C4-C5	1.382(6)
N1-C5	1.365(5)	C5-C6	1.438(6)
N2-C6	1.333(5)	C8-C9	1.506(6)
N2-C7	1.346(5)		

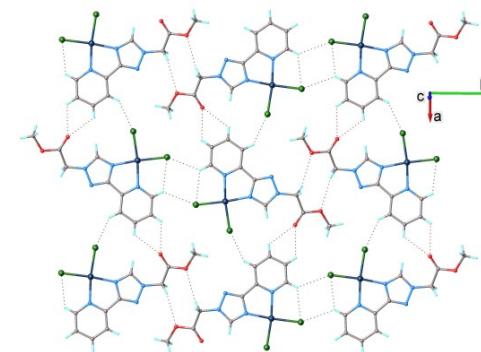
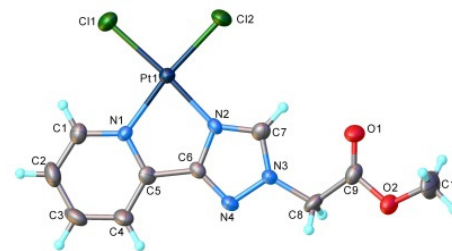


Рисунок Д159: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д7: Значення кутів [°] для PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
C11-Pt1-Cl2	91.94(4)	C6-N4-C8	131.8(4)
N1-Pt1-Cl1	96.08(10)	N1-C1-C2	121.7(4)
N1-Pt1-Cl2	171.77(10)	C3-C2-C1	119.5(5)
N2-Pt1-Cl1	175.73(10)	C2C3-C4	119.5(4)
N2-Pt1-Cl2	92.33(10)	C3-C4-C5	119.6(4)
N2-Pt1-N1	79.66(13)	N1-C5-C4	120.5(4)
C9-O2-C10	116.4(4)	N1-C5-C6	111.7(3)
C1-N1-Pt1	125.3(3)	C4C5-C6	127.8(4)
C1-N1-C5	119.1(3)	N2-C6-N4	106.8(4)
C5-N1-Pt1	115.6(3)	N2-C6-C5	118.4(4)
C6-N2-Pt1	114.6(3)	N4-C6-C5	134.9(4)
C6-N2-C7	106.0(3)	N3-C7-N2	113.3(4)
C7-N2-Pt1	139.4(3)	N4-C8-C9	113.3(3)
C7-N3-N4	103.7(4)	O1-C9-O2	125.6(4)
N3-N4-C8	117.9(3)	O1-C9-C8	123.0(4)
C6-N4-N3	110.2(3)	O2-C9-C8	111.4(4)

Таблиця Д8: Параметри водневих зв'язків для PtL<sup>31</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	C11	0.93	2.67	3.267(4)	122.9	
C4	H4	Cl2 <sup>1</sup>	0.93	2.71	3.592(5)	158.9	+X,-1+Y,+Z
C7	H7	N3 <sup>2</sup>	0.93	2.64	3.265(6)	125.4	1-X,-1-Y,-2-Z
C8	H8A	O1 <sup>3</sup>	0.97	2.45	3.396(6)	165.7	1-X,-1-Y,-2-Z
C8	H8B	Cl2 <sup>1</sup>	0.97	2.78	3.541(4)	135.9	+X,-1+Y,+Z

Таблиця Д9: Довжина зв'язків [Å] для PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

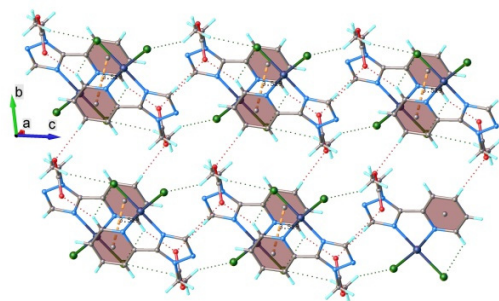
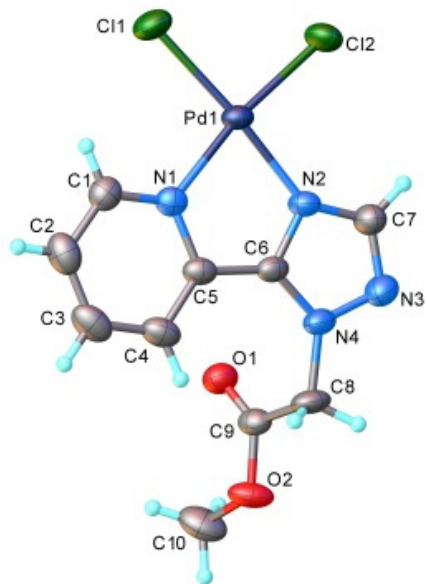
Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pt1-Cl1	2.2933(17)	N3-N4	1.361(8)
Pt1-Cl2	2.277(2)	N3-C7	1.318(8)
Pt1-N1	2.043(6)	N3C8	1.465(8)
Pt1-N2	1.986(5)	N4-C6	1.323(8)
O1-C9	1.168(9)	C1-C2	1.374(11)
O2-C9	1.348(8)	C2-C3	1.377(10)
O2-C10	1.431(9)	C3-C4	1.373(10)
N1-C1	1.340(8)	C4-C5	1.376(10)
N1-C5	1.362(8)	C5-C6	1.452(9)
N2-C6	1.346(8)	C8-C9	1.514(10)
N2-C7	1.335(8)		

Таблиця Д10: Значення кутів [°] для PtL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
Cl2-Pt1-Cl1	91.87(7)	C6-N4-N3	101.3(6)
N1-Pt1-Cl1	95.56(14)	N1-C1-C2	122.7(7)
N1-Pt1-Cl2	172.46(14)	C1-C2-C3	118.6(7)
N2-Pt1-Cl1	175.54(18)	C4-C3-C2	119.8(8)
N2-Pt1-Cl2	92.55(17)	C3-C4-C5	118.9(7)
N2-Pt1-N1	80.0(2)	N1-C5-C4	121.9(7)
C9-O2-C10	115.9(7)	N1-C5-C6	112.4(7)
C1-N1-Pt1	126.8(5)	C4-C5-C6	125.7(7)
C1-N1-C5	118.0(6)	N2-C6-C5	117.4(6)
C5-N1-Pt1	115.1(5)	N4-C6-N2	113.9(6)
C6-N2-Pt1	114.9(4)	N4-C6-C5	128.6(7)
C7-N2-Pt1	140.2(5)	N3-C7-N2	107.5(7)
C7-N2-C6	104.8(6)	N3-C8-C9	114.2(6)
N4-N3-C8	116.5(6)	O1-C9-O2	126.4(8)
C7-N3-N4	112.4(5)	O1-C9-C8	127.3(6)
C7-N3-C8	131.1(7)	O2-C9-C8	106.4(7)

**Таблиця Д11:** Параметри водневих зв'язків для  $\text{PtL}^{32}\text{Cl}_2$

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	C11	0.93	2.71	3.299(8)	122.1	
C1	H1	C11 <sup>1</sup>	0.93	2.91	3.585(7)	130.2	<sup>1</sup> 1-X,-Y,1-Z
C2	H2	O1 <sup>2</sup>	0.93	2.65	3.228(10)	120.8	<sup>2</sup> 1+X,1/2-Y,1/2+Z
C4	H4	Cl2 <sup>2</sup>	0.93	2.83	3.555(8)	135.6	<sup>2</sup> 1+X,1/2-Y,1/2+Z
C7	H7	O1	0.93	2.34	2.824(9)	112.3	
C8	H8A	C11 <sup>3</sup>	0.97	2.89	3.588(8)	129.3	+X,1/2-Y,-1/2+Z
C10	H10B	Cl2 <sup>4</sup>	0.96	2.90	3.463(8)	118.6	-X,1/2+Y,1/2-Z



**Рисунок Д160:** Кристалічна структура з маркуванням атомів для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$

**Таблиця Д12:** Довжина зв'язків [Å] для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pd1-Cl1	2.2888(8)	N3-N4	1.366(4)
Pd1-Cl2	2.2699(8)	N3-C7	1.305(4)
Pd1-N1	2.058(2)	N4-C6	1.341(4)
Pd1-N2	1.999(2)	N4-C8	1.458(4)

O1-C9	1.190(4)	C1-C2	1.381(4)
O2-C9	1.327(3)	C2-C3	1.359(5)
O2-C10	1.451(4)	C3-C4	1.385(5)
N1-C1	1.332(4)	C4-C5	1.366(4)
N1-C5	1.368(4)	C5-C6	1.458(4)
N2-C6	1.335(4)	C8-C9	1.516(4)
N2-C7	1.347(4)		

**Таблиця Д13:** Значення кутів [°] для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$

Зв'язок	Кут/°	Зв'язок	Кут/°
Cl2-Pd1-Cl1	91.98(3)	C6-N4-C8	130.9(3)
N1-Pd1-Cl1	96.45(7)	N1-C1-C2	121.9(3)
N1-Pd1-Cl2	171.55(7)	C3-C2-C1	119.5(3)
N2-Pd1-Cl1	174.62(7)	C2-C3-C4	119.4(3)
N2-Pd1-Cl2	91.71(7)	C5-C4-C3	119.1(3)
N2-Pd1-N1	79.91(10)	N1-C5-C6	111.1(2)
C9-O2-C10	115.7(3)	C4C5-N1	121.4(3)
C1-N1-Pd1	126.0(2)	C4-C5-C6	127.5(3)
C1-N1-C5	118.7(3)	N2C6-N4	107.4(3)
C5-N1-Pd1	115.33(19)	N2C6-C5	119.2(3)
C6-N2-Pd1	113.9(2)	N4-C6-C5	133.3(3)
C6-N2-C7	105.6(2)	N3-C7-N2	113.2(3)
C7-N2-Pd1	139.6(2)	N4-C8-C9	110.6(3)
C7-N3-N4	103.5(2)	O1-C9-O2	126.5(3)
N3-N4-C8	118.5(2)	O1-C9-C8	125.0(3)
C6-N4-N3	110.3(2)	O2-C9-C8	108.5(3)

**Таблиця Д14:** Параметри водневих зв'язків для  $\text{PdL}^{31}\text{Cl}_2$

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	Cl1	0.93	2.75	3.328(3)	121.5	-
C1	H1	O1 <sup>1</sup>	0.93	2.46	3.162(4)	132.0	1-X,1-Y,1-Z
C7	H7	O1 <sup>2</sup>	0.93	2.47	3.316(4)	152.1	1-X,1-Y,2-Z
C8	H8A	Cl2 <sup>3</sup>	0.97	2.94	3.456(3)	114.6	+X,-1+Y,+Z
C10	H10A	C11 <sup>1</sup>	0.96	2.92	3.828(4)	158.1	1-X,1-Y,1-Z
C10	H10B	Cl2 <sup>4</sup>	0.96	2.83	3.752(4)	160.6	1+X,-1+Y,+Z
C10	H10C	Cl2 <sup>2</sup>	0.96	2.87	3.550(4)	128.5	1-X,1-Y,2-Z

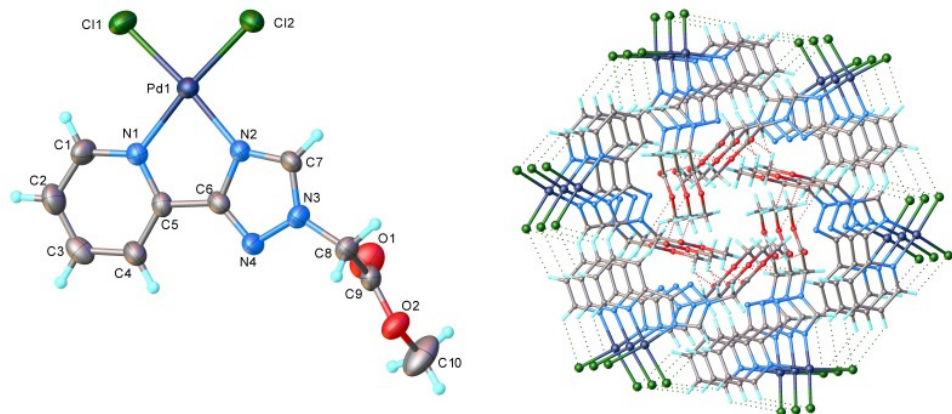


Рисунок Д161: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д15: Довжина зв'язків [Å] для PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pd1-Cl1	2.2866(13)	N3-N4	1.361(5)
Pd1-Cl2	2.2895(13)	N3-C7	1.323(5)
Pd1-N1	2.047(4)	N3-C8	1.445(5)
Pd1-N2	2.005(4)	N4-C6	1.307(5)
O1-C9	1.181(5)	C1-C2	1.376(6)
O2-C9	1.330(5)	C2-C3	1.372(6)
O2-C10	1.449(5)	C3-C4	1.376(6)
N1-C1	1.336(5)	C4-C5	1.376(6)
N1-C5	1.349(5)	C5-C6	1.453(6)
N2-C6	1.371(5)	C8-C9	1.519(6)
N2-C7	1.333(5)		

Таблиця Д16: Значення кутів [°] для PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/°	Зв'язок	Кут/°
C11-Pd1-Cl2	92.68(5)	C6-N4-N3-	102.2(4)
N1-Pd1-Cl1	93.73(11)	N1-C1-C2	122.2(5)
N1-Pd1-Cl2	173.58(11)	C3-C2-C1	119.2(5)
N2-Pd1-Cl1	173.93(11)	C2-C3-C4	119.4(5)
N2-Pd1-Cl2	93.14(11)	C5-C4-C3	118.4(5)
N2-Pd1-N1	80.47(15)	N1-C5-C4	122.6(4)
C9-O2-C10	114.4(4)	N1-C5-C6	113.9(4)
C1-N1-Pd1	127.1(3)	C4-C5-C6	123.5(5)
C1-N1-C5	118.1(4)	N2-C6-C5	116.8(4)
C5-N1-Pd1	114.7(3)	N4-C6-N2	113.9(4)
C6-N2-Pd1	113.7(3)	N4-C6-C5	129.3(5)
C7-N2-Pd1	142.3(3)	N3-C7-N2	108.2(4)
C7-N2-C6	104.0(4)	N3-C8-C9	109.4(4)

N4-N3-C8	118.9(4)	O1-C9-O2	125.5(5)
C7-N3-N4	111.8(4)	O1-C9-C8	124.2(5)
C7-N3-C8	129.3(4)	O2-C9-C8	110.3(4)

Таблиця Д17: Параметри водневих зв'язків для PdL<sup>32</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A°	Код симетрії
C1	H1	C11	0.93	2.66	3.243(5)	121.1	
C2	H2	Cl2 <sup>1</sup>	0.93	2.92	3.581(5)	129.5	1/3-Y+X,-1/3+X,2/3-Z
C7	H7	Cl2 <sup>2</sup>	0.93	2.81	3.603(5)	144.3	2/3-Y,1/3+X-Y,1/3+Z
C8	H8A	O2 <sup>3</sup>	0.97	2.61	3.518(6)	155.2	1/3-Y+X,-1/3+X,5/3-Z
C8	H8B	Cl1 <sup>2</sup>	0.97	2.95	3.622(5)	127.7	2/3-Y,1/3+X-Y,1/3+Z
C8	H8B	Cl2 <sup>2</sup>	0.97	2.85	3.748(5)	154.7	2/3-Y,1/3+X-Y,1/3+Z
C10	H10A	O1 <sup>4</sup>	0.96	2.48	3.196(6)	131.4	1/3+Y,2/3-X+Y,2/3-Z

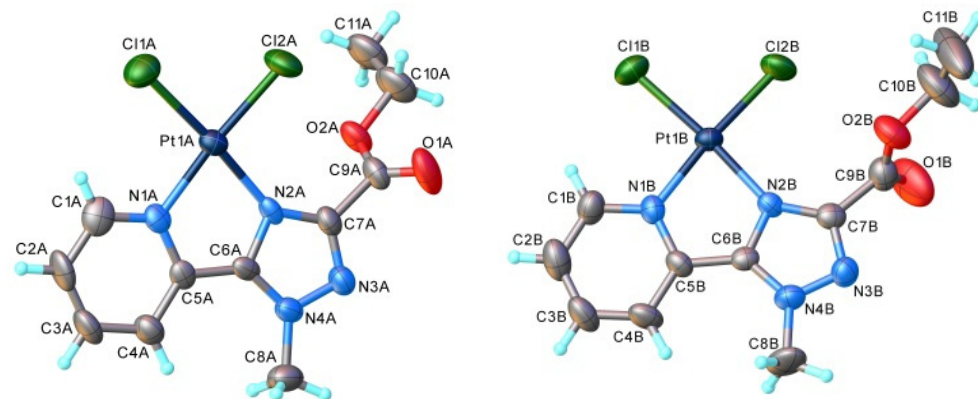


Рисунок Д162: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PtL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д18: Довжина зв'язків [Å] для PtL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pt1A-Cl1A	2.283(2)	Pt1B-Cl1B	2.289(2)
Pt1A-Cl2A	2.280(2)	Pt1B-Cl2B	2.2801(19)
Pt1A-N1A	2.036(6)	Pt1B-N1B	2.018(6)
Pt1A-N2A	2.016(6)	Pt1B-N2B	2.001(6)
O1A-C9A	1.191(9)	O1B-C9B	1.186(10)
O2A-C9A	1.312(9)	O2B-C9B	1.286(10)
O2A-C10A	1.464(9)	O2B-C10B	1.498(11)
N1A-C1A	1.353(10)	N1B-C1B	1.348(10)
N1A-C5A	1.358(9)	N1B-C5B	1.354(9)
N2A-C6A	1.359(8)	N2B-C6B	1.349(8)

N2A-C7A	1.352(9)	N2B-C7B	1.353(9)
N3A-N4A	1.359(8)	N3B-N4B	1.346(8)
N3A-C7A	1.307(9)	N3B-C7B	1.310(9)
N4A-C6A	1.330(9)	N4B-C6B	1.330(10)
N4A-C8A	1.457(9)	N4B-C8B	1.482(9)
C1A-C2A	1.394(11)	C1B-C2B	1.396(11)
C2A-C3A	1.352(12)	C2B-C3B	1.347(13)
C3A-C4A	1.379(11)	C3B-C4B	1.360(12)
C4A-C5A	1.388(9)	C4B-C5B	1.391(9)
C5A-C6A	1.439(10)	C5B-C6B	1.441(10)
C7A-C9A	1.493(10)	C7B-C9B	1.509(10)
C10A-C11A	1.440(10)	C10B-C11B	1.423(12)

C11A-C10A-O2A	108.8(7)	C11B-C10B-O2B	104.8(9)
---------------	----------	---------------	----------

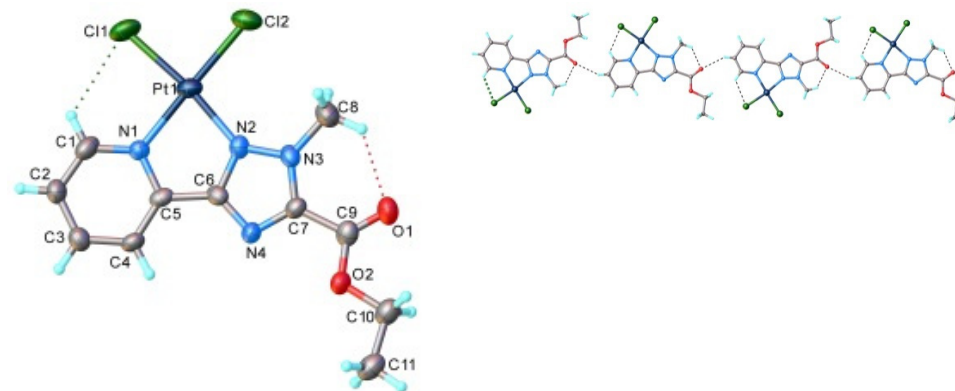


Рисунок Д163: Кристалічна структура з маркуванням атомів для  $\text{PtL}^{12}\text{Cl}_2$

Таблиця Д19: Значення кутів [°] для  $\text{PtL}^{11}\text{Cl}_2$

Зв'язок	Кут/°	Зв'язок	Кут/°
C12A-Pt1A-C11A	88.66(9)	C12B-Pt1B-C11B	90.08(8)
N1A-Pt1A-C11A	95.80(19)	N1B-Pt1B-C11B	94.58(19)
N1A-Pt1A-Cl2A	174.92(18)	N1B-Pt1B-Cl2B	174.06(18)
N2A-Pt1A-C11A	175.52(15)	N2B-Pt1B-C11B	174.02(16)
N2A-Pt1A-Cl2A	95.62(16)	N2B-Pt1B-Cl2B	95.46(16)
N2A-Pt1A-N1A	80.0(2)	N2B-Pt1B-N1B	80.0(2)
C9A-O2A-C10A	117.1(6)	C9B-O2B-C10B	113.3(8)
C1A-N1A-Pt1A	125.0(6)	C1B-N1B-Pt1B	125.7(6)
C1A-N1A-C5A	118.6(7)	C1B-N1B-C5B	117.7(6)
C5A-N1A-Pt1A	116.4(5)	C5B-N1B-Pt1B	116.6(5)
C6A-N2A-Pt1A	112.6(5)	C6B-N2B-Pt1B	113.1(5)
C7A-N2A-Pt1A	142.8(5)	C6B-N2B-C7B	103.8(6)
C7A-N2A-C6A	104.3(6)	C7B-N2B-Pt1B	143.1(5)
C7A-N3A-N4A	104.1(6)	C7B-N3B-N4B	103.1(6)
N3A-N4A-C8A	119.9(7)	N3B-N4B-C8B	119.4(7)
C6A-N4A-N3A	110.4(6)	C6B-N4B-N3B	111.2(6)
C6A-N4A-C8A	129.6(7)	C6B-N4B-C8B	129.3(7)
N1A-C1A-C2A	121.1(8)	N1B-C1B-C2B	120.5(8)
C3A-C2A-C1A	119.8(8)	C3B-C2B-C1B	121.8(9)
C2A-C3A-C4A	120.0(8)	C2B-C3B-C4B	118.0(8)
C3A-C4A-C5A	118.8(8)	C3B-C4B-C5B	119.8(8)
N1A-C5A-C4A	121.7(7)	N1B-C5B-C4B	122.2(7)
N1A-C5A-C6A	111.5(6)	N1B-C5B-C6B	111.2(6)
C4A-C5A-C6A	126.8(7)	C4B-C5B-C6B	126.6(7)
N2A-C6A-C5A	119.3(6)	N2B-C6B-C5B	118.9(7)
N4A-C6A-N2A	107.9(6)	N4B-C6B-N2B	107.9(6)
N4A-C6A-C5A	132.8(6)	N4B-C6B-C5B	133.2(6)
N2A-C7A-C9A	126.9(7)	N2B-C7B-C9B	128.4(7)
N3A-C7A-N2A	113.3(6)	N3B-C7B-N2B	114.0(6)
N3A-C7A-C9A	119.7(7)	N3B-C7B-C9B	117.6(7)
O1A-C9A-O2A	125.6(7)	O1B-C9B-O2B	126.8(9)
O1A-C9A-C7A	122.5(7)	O1B-C9B-C7B	119.9(8)
O2A-C9A-C7A	111.8(6)	O2B-C9B-C7B	113.3(7)

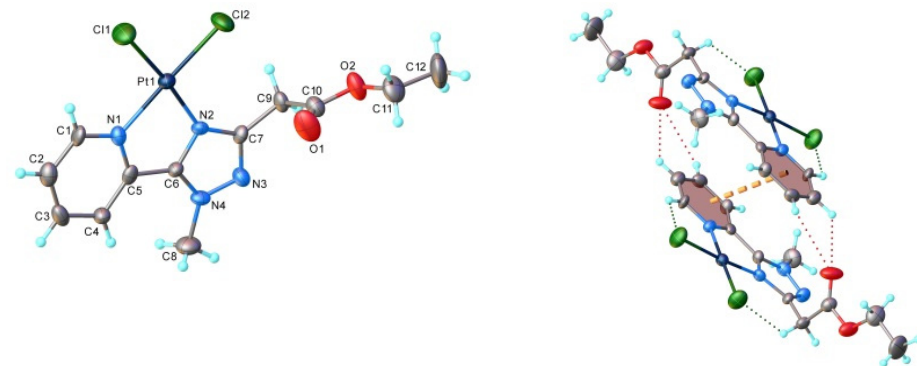


Рисунок Д164: Кристалічна структура з маркуванням атомів для  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$

Таблиця Д20: Довжина зв'язків [Å] для  $\text{PtL}^{21}\text{Cl}_2$

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pt1-Cl1	2.285(2)	N3-C7	1.339(10)
Pt1-Cl2	2.286(2)	N4-C6	1.329(10)
Pt1-N1	2.045(7)	N4-C8	1.460(10)
Pt1-N2	2.003(7)	C1-C2	1.369(12)
O1-C10	1.176(11)	C2-C3	1.380(12)

O2-C10	1.327(10)	C3-C4	1.383(12)
O2-C11	1.444(11)	C4-C5	1.389(11)
N1-C1	1.321(10)	C5-C6	1.464(11)
N1-C5	1.341(10)	C7-C9	1.461(11)
N2-C6	1.353(10)	C9-C10	1.510(12)
N2-C7	1.368(10)	C11-C12	1.506(14)
N3-N4	1.338(9)		

Таблиця Д21: Значення кутів [°] для PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
C11-Pt1-Cl2	89.15(9)	C1-C2-C3	119.3(9)
N1-Pt1-Cl1	94.1(2)	C2-C3-C4	119.0(9)
N1-Pt1-Cl2	176.6(2)	C3-C4-C5	118.0(8)
N2-Pt1-Cl1	174.2(2)	N1-C5-C4	122.3(8)
N2-Pt1-Cl2	96.5(2)	N1-C5-C6	112.1(8)
N2-Pt1-N1	80.3(3)	C4-C5-C6	125.5(8)
C1-O2-C11	116.0(8)	N2-C6-C5	118.2(8)
C1-N1-Pt1	125.3(6)	N4-C6-N2	108.7(7)
C1-N1-C5	118.7(8)	N4-C6-C5	133.1(8)
C5-N1-Pt1	115.9(6)	N2-C7-C9	127.5(8)
C6-N2-Pt1	113.4(6)	N3-C7-N2	111.6(7)
C6-N2-C7	104.2(7)	N3-C7-C9	120.8(7)
C7-N2-Pt1	142.3(6)	C7-C9-C10	112.5(8)
N4-N3-C7	104.5(7)	O1-C10-O2	125.1(9)
N3-N4-C8	120.4(7)	O1-C10-C9	125.4(9)
C6-N4-N3	110.9(7)	O2-C10-C9	109.5(8)
C6-N4-C8	128.7(8)	O2-C11-C12	107.1(9)
N1-C1-C2	122.7(9)		

Таблиця Д22: Параметри водневих зв'язків для PtL<sup>21</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A°	Код симетрії
C1	H1	Cl1	0.93	2.59	3.205(10)	123.9	
C8	H8C	Cl1 <sup>1</sup>	0.96	2.90	3.731(9)	145.3	-1/3+Y,1/3-X+Y,4/3-Z
C9	H9A	Cl2	0.97	2.67	3.345(9)	127.3	
C9	H9B	Cl2 <sup>2</sup>	0.97	2.94	3.858(9)	158.1	1/3-Y+X,-1/3+X,2/3-Z

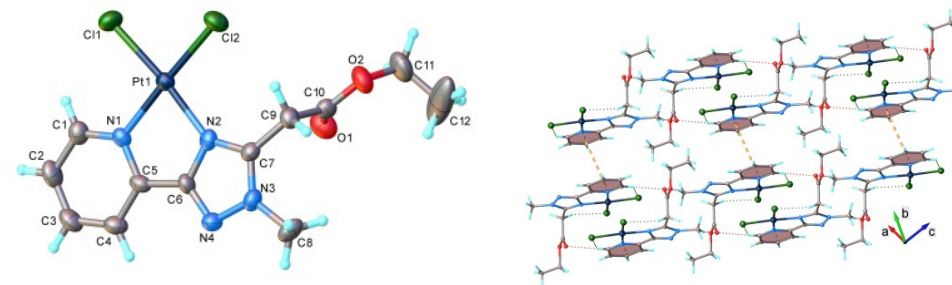


Рисунок Д165: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д23: Довжина зв'язків [Å] для PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pt1-Cl1	2.295(2)	N3-C7	1.309(11)
Pt1-Cl2	2.291(2)	N3-C8	1.479(10)
Pt1-N1	2.037(6)	N4-C6	1.309(10)
Pt1-N2	2.023(7)	C1-C2	1.398(13)
O1C-10	1.188(10)	C2-C3	1.356(13)
O2-C10	1.330(10)	C3-C4	1.379(12)
O2-C11	1.481(12)	C4-C5	1.385(11)
N1-C1	1.334(11)	C5-C6	1.440(11)
N1-C5	1.353(10)	C7-C9	1.473(11)
N2-C6	1.356(10)	C9-C10	1.492(12)
N2-C7	1.346(10)	C11-C12	1.421(18)
N3-N4	1.369(10)		

Таблиця Д24: Значення кутів [°] для PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
Cl2-Pt1-Cl1	88.58(8)	C3-C2-C1	120.3(8)
N1-Pt1-Cl1	94.21(19)	C2-C3-C4	118.6(8)
N1-Pt1-Cl2	176.87(18)	C3-C4-C5	119.4(8)
N2-Pt1-Cl1	174.34(19)	N1-C5-C4	122.0(7)
N2-Pt1-Cl2	97.0(2)	N1-C5-C6	113.1(7)
N2-Pt1-N1	80.2(3)	C4-C5-C6	124.9(7)
C10-O2-C11	117.1(8)	N2-C6-C5	118.2(7)
C1-N1-Pt1	126.2(6)	N4-C6-N2	113.5(7)
C1-N1-C5	118.4(7)	N4-C6-C5	128.4(7)
C5-N1-Pt1	115.4(5)	N2-C7-C9	126.8(7)
C6-N2-Pt1	112.8(5)	N3-C7-N2	107.8(7)
C7-N2-Pt1	142.1(6)	N3-C7-C9	125.2(7)
C7-N2-C6	104.5(6)	C7-C9-C10	111.7(7)
N4-N3-C8	120.5(7)	O1-C10-O2	124.2(8)
C7-N3-N4	111.9(6)	O1-C10-C9	124.8(8)
C7-N3-C8	127.5(8)	O2-C10-C9	111.0(8)
C6-N4-N3	102.3(6)	C12-C11-O2	109.0(11)

N1-C1-C2	121.4(8)		
----------	----------	--	--

Таблиця Д25: Параметри водневих зв'язків для PtL<sup>22</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	C11	0.93	2.64	3.231(10)	122.4	
C8	H8A	C11 <sup>1</sup>	0.96	2.87	3.763(10)	154.6	1-X,1-Y,1-Z
C8	H8C	O1 <sup>2</sup>	0.96	2.48	3.427(12)	168.1	1-X,1-Y,2-Z
C9	H9B	Cl2	0.97	2.57	3.362(9)	138.4	

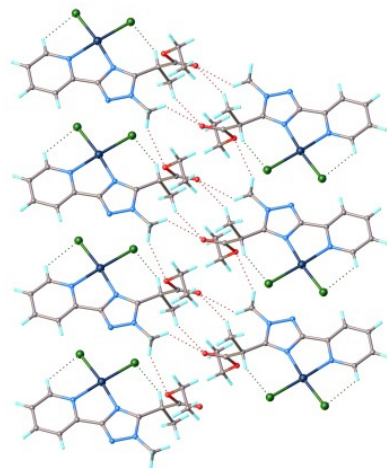
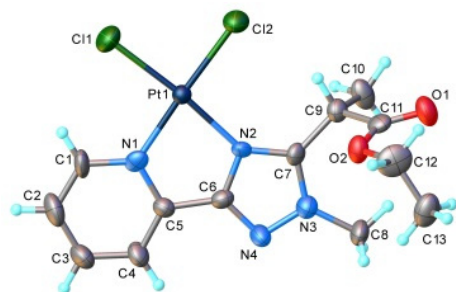


Рисунок Д166: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д26: Довжина зв'язків [Å] для PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pt1-Cl1	2.2877(19)	N3-C7	1.363(8)
Pt1-Cl2	2.280(2)	N3-C8	1.455(8)
Pt1-N1	2.025(6)	N4-C6	1.316(8)
Pt1-N2	2.029(5)	C1-C2	1.362(11)
O1-Cl1	1.204(9)	C2-C3	1.379(10)
O2-Cl1	1.336(8)	C3-C4	1.382(10)
O2-Cl2	1.464(9)	C4-C5	1.360(9)
N1-C1	1.347(9)	C5-C6	1.457(10)
N1-C5	1.361(8)	C7-C9	1.490(10)
N2-C6	1.344(8)	C9-C10	1.523(9)
N2-C7	1.341(8)	C9-C11	1.508(11)
N3-N4	1.355(8)	C12-C13	1.475(10)

Таблиця Д27: Значення кутів [°] для PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/°	Зв'язок	Кут/°
Cl2-Pt1-Cl1	88.30(8)	C2-C3-C4	117.8(8)
N1-Pt1-Cl1	94.08(17)	C5-C4-C3	119.9(7)
N1-Pt1-Cl2	177.60(16)	N1-C5-C6	111.1(6)
N1-Pt1-N2	80.0(2)	C4-C5-N1	122.7(7)
N2-Pt1-Cl1	173.75(18)	C4-C5-C6	126.1(6)
N2-Pt1-Cl2	97.64(17)	N2-C6-C5	119.2(6)
C11-O2-Cl2	117.7(7)	N4-C6-N2	114.1(7)
C1-N1-Pt1	126.4(5)	N4-C6-C5	126.7(7)
C1-N1-C5	116.8(7)	N2-C7-N3	106.6(6)
C5-N1-Pt1	116.8(5)	N2-C7-C9	127.9(6)
C6-N2-Pt1	112.9(5)	N3-C7-C9	125.4(7)
C7-N2-Pt1	141.7(5)	C7-C9-C10	112.5(6)
C7-N2-C6	105.4(5)	C7-C9-C11	112.8(6)
N4-N3-C7	111.0(6)	C11-C9-C10	111.8(6)
N4-N3-C8	120.8(6)	O1-C11-O2	123.4(8)
C7-N3-C8	128.2(7)	O1-C11-C9	124.3(7)
C6-N4-N3	102.8(6)	O2-C11-C9	112.3(7)
N1-C1-C2	123.0(7)	O2-C12-C13	111.5(7)
C1-C2-C3	120.0(9)		

Таблиця Д28: Параметри водневих зв'язків для PtL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	C11	0.93	2.62	3.218(8)	122.8	
C1	H1	C11 <sup>1</sup>	0.93	2.94	3.612(8)	130.5	2-X,-Y,1-Z
C8	H8B	O1 <sup>2</sup>	0.96	2.61	3.350(9)	134.1	-X,1-Y,2-Z
C9	H9	Cl2	0.98	2.47	3.381(7)	154.1	-X,1-Y,2-Z

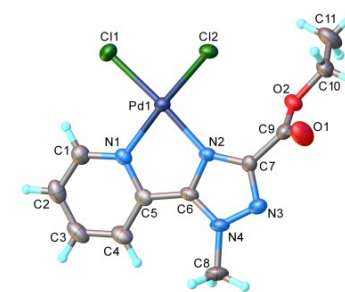


Рисунок Д167: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>

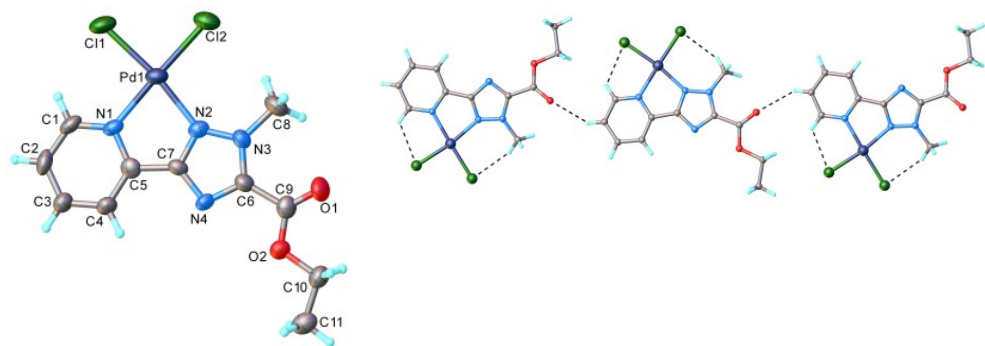
Таблиця Д29: Довжина зв'язків [Å] для PdL<sup>11</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
---------	-----------	---------	-----------

Pd1-C11	2.2858(8)	N3-N4	1.355(4)
Pd1-Cl2	2.2755(8)	N3-C7	1.313(4)
Pd1-N1	2.054(3)	N4-C6	1.332(4)
Pd1-N2	2.032(2)	N4-C8	1.461(4)
O1-C9	1.196(4)	C1-C2	1.375(5)
O2-C9	1.325(4)	C2-C3	1.375(5)
O2-C10	1.458(4)	C3-C4	1.377(5)
N1-C1	1.337(4)	C4-C5	1.373(4)
N1-C5	1.365(4)	C5-C6	1.459(4)
N2-C6	1.339(4)	C7-C9	1.499(5)
N2-C7	1.352(4)	C10-C11	1.484(5)

**Таблиця Д30:** Значення кутів [°] для PdL<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
Cl2-Pd1-C11	90.26(3)	N1-C1-C2	122.2(3)
N1-Pd1-C11	94.36(8)	C3-C2-C1	119.5(3)
N1-Pd1-Cl2	174.39(7)	C2-C3-C4	118.9(3)
N2-Pd1-C11	174.30(7)	C5-C4-C3	119.5(3)
N2-Pd1-Cl2	94.98(8)	N1-C5-C4	121.5(3)
N2-Pd1-N1	80.54(10)	N1-C5-C6	111.3(3)
C9-O2-C10	115.1(3)	C4-C5-C6	127.2(3)
C1-N1-Pd1	126.3(2)	N2-C6-C5	120.6(3)
C1-N1-C5	118.3(3)	N4-C6-N2	108.2(3)
C5-N1-Pd1	115.4(2)	N4-C6-C5	131.2(3)
C6-N2-Pd1	111.9(2)	N2-C7-C9	127.6(3)
C6-N2-C7	104.7(3)	N3-C7-N2	113.0(3)
C7-N2-Pd1	143.0(2)	N3-C7-C9	119.4(3)
C7-N3-N4	103.7(3)	O1-C9-O2	126.0(3)
N3-N4-C8	118.9(3)	O1-C9-C7	122.4(3)
C6-N4-N3	110.4(3)	O2-C9-C7	111.6(3)
C6-N4-C8	130.7(3)	O2-C10-C11	107.7(3)



**Рисунок Д168:** Кристалічна структура з маркуванням атомів для PdL<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>

**Таблиця Д31:** Довжина зв'язків [Å] для PdL<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pd1-Cl1	2.274(2)	N3-C6	1.335(8)
Pd1-Cl2	2.280(2)	N3-C8	1.457(8)
Pd1-N1	2.061(6)	N4-C6	1.337(8)
Pd1-N2	2.062(5)	N4-C7	1.344(8)
O1-C9	1.197(8)	C1-C2	1.399(10)
O2-C9	1.310(8)	C2-C3	1.362(10)
O2-C10	1.460(8)	C3-C4	1.373(10)
N1-C1	1.332(8)	C4-C5	1.368(9)
N1-C5	1.352(8)	C5-C7	1.460(9)
N2-N3	1.356(7)	C6-C9	1.499(9)
N2-C7	1.317(8)	C10-C11	1.498(10)

**Таблиця Д32:** Значення кутів [°] для PdL<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
Cl1-Pd1-Cl2	89.10(8)	N1-C1-C2	121.8(6)
N1-Pd1-C11	92.70(15)	C3-C2-C1	118.9(7)
N1-Pd1-Cl2	178.02(15)	C2-C3-C4	119.7(7)
N1-Pd1-N2	79.1(2)	C5-C4-C3	118.7(7)
N2-Pd1-C11	171.81(17)	N1-C5-C4	122.8(6)
N2-Pd1-Cl2	99.09(17)	N1-C5-C7	113.3(6)
C9-O2-C10	115.1(6)	C4-C5-C7	123.8(6)
C1-N1-Pd1	126.8(5)	N3-C6-N4	112.0(6)
C1-N1-C5	118.0(6)	N3-C6-C9	123.9(6)
C5-N1-Pd1	115.2(4)	N4-C6-C9	124.1(7)
N3-N2-Pd1	141.2(4)	N2-C7-N4	113.9(6)
C7-N2-Pd1	113.5(4)	N2-C7-C5	118.4(6)
C7-N2-N3	105.1(5)	N4-C7-C5	127.5(6)
N2-N3-C8	122.7(6)	O1-C9-O2	126.9(7)
C6-N3-N2	106.9(5)	O1-C9-C6	122.8(7)
C6-N3-C8	130.3(6)	O2-C9-C6	110.2(6)
C6-N4-C7	102.2(5)	O2-C10-C11	105.8(6)

**Таблиця Д33:** Параметри водневих зв'язків для PdL<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	Cl1	0.93	2.62	3.207(8)	121.6	
C2	H2	O1 <sup>1</sup>	0.93	2.51	3.259(9)	137.9	1+X,1/2-Y,1/2+Z
C4	H4	Cl2 <sup>2</sup>	0.93	2.83	3.745(7)	167.4	+X,1+Y,+Z
C8	H8A	Cl2	0.96	2.57	3.340(9)	137.0	

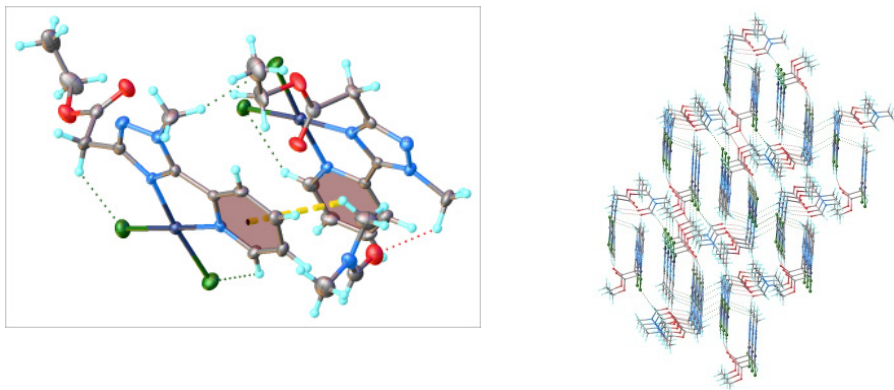


Рисунок Д169: Кристалічна структура з маркуванням атомів для PdL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>

Таблиця Д34: Довжина зв'язків [Å] для PdL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pd1A-C11A	2.2844(13)	Pd1B-N1B	2.049(4)
Pd1A-C12A	2.2789(12)	Pd1B-N2B	2.035(4)
Pd1A-N1A	2.046(3)	O1B-C10B	1.195(5)
Pd1A-N2A	2.029(4)	O2B-C10B	1.338(6)
O1A-C10A	1.201(5)	O2B-C11B	1.443(6)
O2A-C10A	1.330(5)	N1B-C1B	1.337(5)
O2A-C11A	1.460(5)	N1B-C5B	1.368(5)
N1A-C1A	1.339(6)	N2B-C6B	1.336(6)
N1A-C5A	1.375(5)	N2B-C7B	1.375(5)
N2A-C6A	1.345(5)	N3B-N4B	1.368(5)
N2A-C7A	1.347(6)	N3B-C7B	1.310(6)
N3AN4A	1.370(5)	N4B-C6B	1.339(5)
N3A-C7A	1.336(5)	N4B-C8B	1.459(6)
N4A-C6A	1.320(6)	C1B-C2B	1.372(7)
N4A-C8A	1.462(5)	C2B-C3B	1.394(6)
C1A-C2A	1.377(6)	C3B-C4B	1.374(6)
C2A-C3A	1.369(7)	C4B-C5B	1.369(6)
C3A-C4A	1.369(7)	C5B-C6B	1.458(6)
C4A-C5A	1.394(6)	C7B-C9B	1.484(7)
C5A-C6A	1.456(7)	C9B-C10B	1.507(7)
C7A-C9A	1.491(6)	C11B-C12B	1.490(7)
C9A-C10A	1.510(6)	O1-C1	1.213(7)
C11A-C12A	1.459(7)	N1-C1	1.319(7)
Pd1B-C11B	2.2826(12)	N1-C2	1.464(6)
Pd1B-C12B	2.2776(14)	N1-C3	1.446(6)

Таблиця Д35: Значення кутів [°] для PdL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/°	Зв'язок	Кут/°
C12A-Pd1A-C11A	89.56(5)	N1B-Pd1B-C12B	176.27(11)

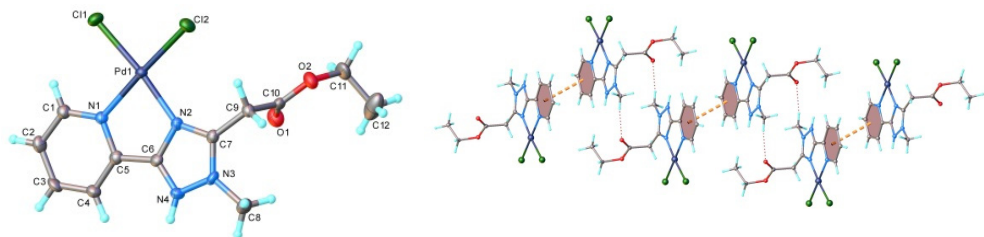
N1A-Pd1A-C11A	94.57(12)	N2B-Pd1B-C11B	173.14(12)
N1A-Pd1A-C12A	175.67(12)	N2B-Pd1B-C12B	96.77(12)
N2A-Pd1A-C11A	175.00(11)	N2B-Pd1B-N1B	80.23(15)
N2A-Pd1A-C12A	95.44(11)	C10B-O2B-C11B	116.6(4)
N2A-Pd1A-N1A	80.43(15)	C1B-N1B-Pd1B	126.3(3)
C10A-O2A-C11A	116.5(4)	C1B-N1B-C5B	117.8(4)
C1A-N1A-Pd1A	126.9(3)	C5B-N1B-Pd1B	115.8(3)
C1A-N1A-C5A	118.3(4)	C6B-N2B-Pd1B	112.3(3)
C5A-N1A-Pd1A	114.8(3)	C6B-N2B-C7B	104.6(4)
C6A-N2A-Pd1A	113.4(3)	C7B-N2B-Pd1B	143.1(4)
C6A-N2A-C7A	104.5(4)	C7B-N3B-N4B	104.7(4)
C7A-N2A-Pd1A	142.1(3)	N3B-N4B-C8B	119.7(4)
C7A-N3A-N4A	102.7(4)	C6B-N4B-N3B	109.3(4)
N3A-N4A-C8A	118.3(4)	C6B-N4B-C8B	130.9(4)
C6A-N4A-N3A	110.5(4)	N1B-C1B-C2B	122.7(5)
C6A-N4A-C8A	131.1(4)	C1B-C2B-C3B	119.3(5)
N1A-C1A-C2A	123.0(5)	C4B-C3B-C2B	118.1(5)
C3A-C2A-C1A	119.2(5)	C5B-C4B-C3B	120.1(5)
C2A-C3A-C4A	118.9(5)	N1B-C5B-C4B	121.8(4)
C3A-C4A-C5A	120.7(5)	N1B-C5B-C6B	111.1(4)
N1A-C5A-C4A	119.8(5)	C4B-C5B-C6B	127.1(4)
N1A-C5A-C6A	112.8(4)	N2B-C6B-N4B	109.1(4)
C4A-C5A-C6A	127.3(5)	N2B-C6B-C5B	120.5(4)
N2A-C6A-C5A	118.5(4)	N4B-C6B-C5B	130.3(5)
N4A-C6A-N2A	109.1(4)	N2B-C7B-C9B	125.1(5)
N4A-C6A-C5A	132.4(4)	N3B-C7B-N2B	112.3(5)
N2A-C7A-C9A	126.6(4)	N3B-C7B-C9B	122.6(4)
N3A-C7A-N2A	113.2(4)	C7B-C9B-C10B	113.2(4)
N3A-C7A-C9A	120.2(5)	O1B-C10B-O2B	125.1(5)
C7A-C9A-C10A	111.6(4)	O1B-C10B-C9B	125.2(5)
O1A-C10A-O2A	123.7(5)	O2B-C10B-C9B	109.7(4)
O1A-C10A-C9A	125.1(4)	O2B-C11B-C12B	111.1(5)
O2A-C10A-C9A	111.2(4)	C1-N1-C2	121.8(5)
C12A-C11A-O2A	109.5(4)	C1-N1-C3	121.2(5)
C12B-Pd1B-C11B	89.55(5)	C3-N1-C2	117.0(5)
N1B-Pd1B-C11B	93.56(11)	O1-C1-N1	128.1(6)

Таблиця Д36: Параметри водневих зв'язків для PdL<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1A	H1A	C11A	0.95	2.66	3.264(5)	122.0	
C2A	H2A	O1B <sup>1</sup>	0.95	2.61	3.291(6)	128.8	+X,-1+Y,+Z
C4A	H4A	C12A <sup>1</sup>	0.95	2.76	3.661(5)	159.3	+X,-1+Y,+Z
C8A	H8AB	C12A <sup>2</sup>	0.98	2.91	3.788(6)	150.0	-X,-1-Y,-Z
C8A	H8AC	O1	0.98	2.44	3.106(6)	124.8	
C9A	H9AA	C12A	0.99	2.73	3.286(5)	115.8	
C1B	H1B	C11B	0.95	2.60	3.216(6)	122.5	
C4B	H4B	O1A	0.95	2.60	3.172(6)	119.4	
C8B	H8BB	C12A	0.98	2.83	3.745(5)	156.3	
C9B	H9BA	C11B <sup>3</sup>	0.99	2.74	3.605(5)	146.2	+X,1+Y,+Z

**Таблиця Д36:** Параметри водневих зв'язків для  $\text{PdL}^{21}\text{Cl}_2$

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C9B	H9BB	Cl2B	0.99	2.57	3.359(5)	136.1	
C11B	H11C	Cl1B <sup>4</sup>	0.99	2.85	3.833(6)	171.6	
C12B	H12F	O2B <sup>5</sup>	0.98	2.59	3.483(6)	151.3	-1/2-X, 1/2-Y, -1-Z
C1	H1	Cl2B <sup>6</sup>	0.95	2.79	3.672(6)	154.3	-1/2-X, -1/2+Y, -1/2-Z
C2	H2C	Cl2B <sup>7</sup>	0.98	2.91	3.465(6)	117.2	+X, -1-Y, 1/2+Z



**Рисунок Д170:** Кристалічна структура з маркуванням атомів для  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$

**Таблиця Д37:** Довжина зв'язків [Å] для  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pd1-C11	2.2863(15)	N3-C7	1.324(7)
Pd1-Cl2	2.2891(15)	N3-C8	1.469(7)
Pd1-N1	2.052(5)	N4-C6	1.305(7)
Pd1-N2	2.027(5)	C1-C2	1.383(8)
O1-C10	1.201(7)	C2-C3	1.382(9)
O2-C10	1.326(7)	C3-C4	1.371(9)
O2-C11	1.470(7)	C4-C5	1.380(8)
N1-C1	1.347(7)	C5-C6	1.446(8)
N1-C5	1.359(7)	C7-C9	1.487(8)
N2-C6	1.363(7)	C9-C10	1.512(8)
N2-C7	1.344(7)	C11-C12	1.489(10)
N3-N4	1.351(7)		

**Таблиця Д38:** Значення кутів [°] для  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$

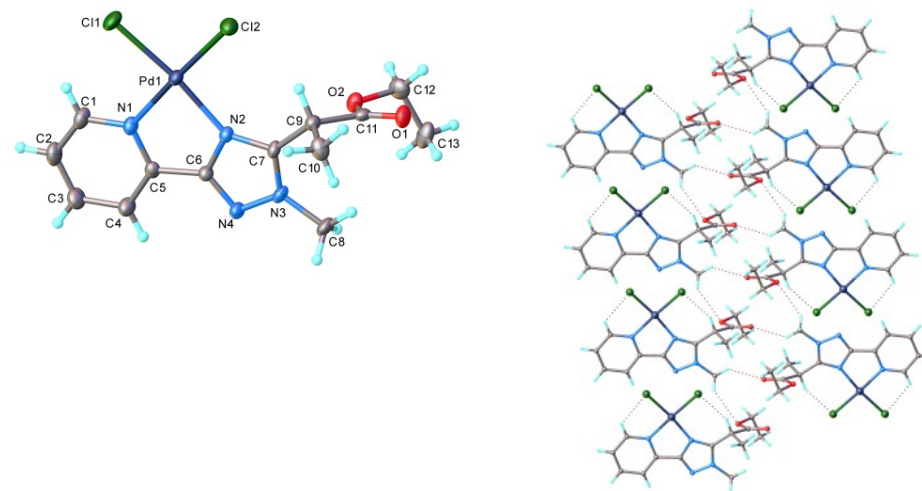
Зв'язок	Кут/°	Зв'язок	Кут/°
C11-Pd1-Cl2	89.50(6)	C3-C2-C1	119.3(6)
N1-Pd1-Cl1	93.70(13)	C4-C3-C2	119.3(6)
N1-Pd1-Cl2	176.16(13)	C3-C4-C5	119.2(6)
N2-Pd1-Cl1	173.97(14)	N1-C5-C4	122.1(5)
N2-Pd1-Cl2	96.45(14)	N1-C5-C6	113.0(5)
N2-Pd1-N1	80.31(19)	C4-C5-C6	124.9(5)
C10-O2-C11	116.7(5)	N2-C6-C5	118.5(5)
C1-N1-Pd1	126.5(4)	N4-C6-N2	113.2(5)

Д101

C1-N1-C5	118.3(5)	N4-C6-C5	128.3(5)
C5-N1-Pd1	115.1(4)	N2-C7-C9	127.4(5)
C6-N2-Pd1	112.7(4)	N3-C7-N2	108.0(5)
C7-N2-Pd1	142.5(4)	N3-C7-C9	124.4(5)
C7-N2-C6	104.1(5)	C7-C9-C10	111.1(5)
N4-N3-C8	120.4(5)	O1-C10-O2	125.1(5)
C7-N3-N4	111.2(5)	O1-C10-C9	124.7(5)
C7-N3-C8	128.4(5)	O2-C10-C9	110.1(5)
C6-N4-N3	103.5(5)	O2-C11-C12	109.9(6)
N1-C1-C2	121.8(6)		

**Таблиця Д39:** Параметри водневих зв'язків для  $\text{PdL}^{22}\text{Cl}_2$

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	Cl1	0.95	2.63	3.234(6)	121.6	
C1	H1	O1 <sup>1</sup>	0.95	2.63	3.265(8)	125.0	2-X, 1-Y, 1-Z
C8	H8A	Cl1 <sup>2</sup>	0.98	2.88	3.773(7)	151.5	1-X, 1-Y, 1-Z
C8	H8C	O1 <sup>3</sup>	0.98	2.41	3.378(8)	170.1	1-X, 1-Y, 2-Z
C9	H9B	Cl2	0.99	2.56	3.377(6)	140.0	



**Рисунок Д171:** Кристалічна структура з маркуванням атомів для  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$

**Таблиця Д40:** Довжина зв'язків [Å] для  $\text{PdL}^{23}\text{Cl}_2$

Зв'язок	Довжина/Å	Зв'язок	Довжина/Å
Pd1-C11	2.2777(10)	N3-C7	1.338(5)
Pd1-Cl2	2.2776(10)	N3-C8	1.457(4)
Pd1-N1	2.053(3)	N4-C6	1.307(4)

Д102

Pd1-N2	2.039(3)	C1-C2	1.377(6)
O1-C11	1.191(4)	C2-C3	1.365(6)
O2-C11	1.346(4)	C3-C4	1.389(5)
O2-C12	1.461(5)	C4-C5	1.375(5)
N1-C1	1.343(4)	C5-C6	1.469(5)
N1-C5	1.349(5)	C7-C9	1.496(5)
N2-C6	1.372(4)	C9-C1-	1.534(5)
N2-C7	1.331(4)	C9-C11	1.509(5)
N3-N4	1.364(4)	C12-C13	1.496(6)

Таблиця Д41: Значення кутів [°] для PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

Зв'язок	Кут/□	Зв'язок	Кут/□
C12-Pd1-C11	89.15(4)	C2-C3-C4	119.4(4)
N1-Pd1-C11	93.45(9)	C5-C4-C3	117.8(4)
N1-Pd1-C12	177.40(9)	N1-C5-C4	123.2(3)
N2-Pd1-C11	173.47(9)	N1-C5-C6	113.0(3)
N2-Pd1-C12	96.80(9)	C4-C5-C6	123.8(4)
N2-Pd1-N1	80.60(12)	N2-C6-C5	118.3(3)
C11-O2-C12	116.7(3)	N4-C6-N2	114.3(3)
C1-N1-Pd1	126.2(3)	N4-C6-C5	127.4(3)
C1-N1-C5	118.1(3)	N2-C7-N3	108.0(3)
C5-N1-Pd1	115.7(2)	N2-C7-C9	126.7(3)
C6-N2-Pd1	112.3(2)	N3-C7-C9	125.1(3)
C7-N2-Pd1	143.7(3)	C7-C9-C10	111.8(3)
C7-N2-C6	104.0(3)	C7-C9-C11	113.7(3)
N4-N3-C8	118.8(3)	C11-C9-C10	111.4(3)
C7-N3-N4	111.6(3)	O1-C11-O2	124.5(3)
C7-N3-C8	129.6(3)	O1-C11-C9	125.0(3)
C6-N4-N3	102.1(3)	O2-C11-C9	110.4(3)
N1-C1-C2	121.6(4)	O2-C12-C13	110.8(3)
C3-C2-C1	119.9(4)		

Таблиця Д42: Параметри водневих зв'язків для PdL<sup>23</sup>Cl<sub>2</sub>

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°	Код симетрії
C1	H1	C11	0.95	2.61	3.211(4)	121.6	
C1	H1	C11 <sup>1</sup>	0.95	2.90	3.592(4)	130.2	-X,-Y,1-Z
C8	H8A	O2 <sup>2</sup>	0.98	2.59	3.296(5)	129.0	1+X,+Y,+Z
C8	H8B	O1 <sup>3</sup>	0.98	2.54	3.345(4)	138.7	2-X,2-Y,2-Z
C9	H9	C12	1.00	2.47	3.397(4)	153.3	

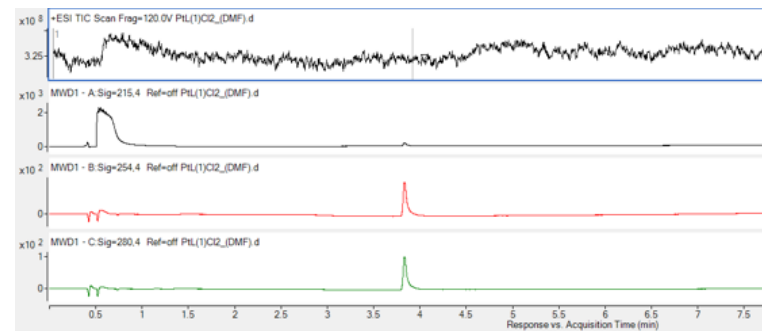


Рисунок Д172: Хроматограма PdL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub> в розчині ДМФ

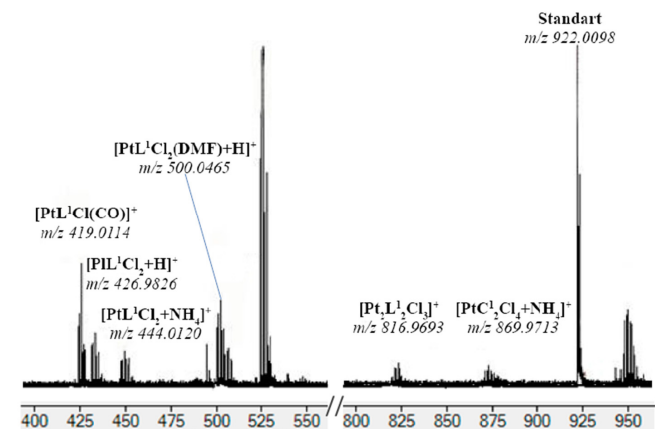


Рисунок Д173: HRMS спект PdL<sup>01</sup>Cl<sub>2</sub> в розчині ДМФ

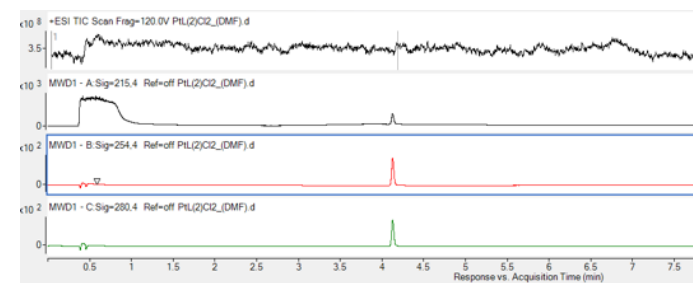


Рисунок Д174: Хроматограма PdL<sup>02</sup>Cl<sub>2</sub> в розчині ДМФ

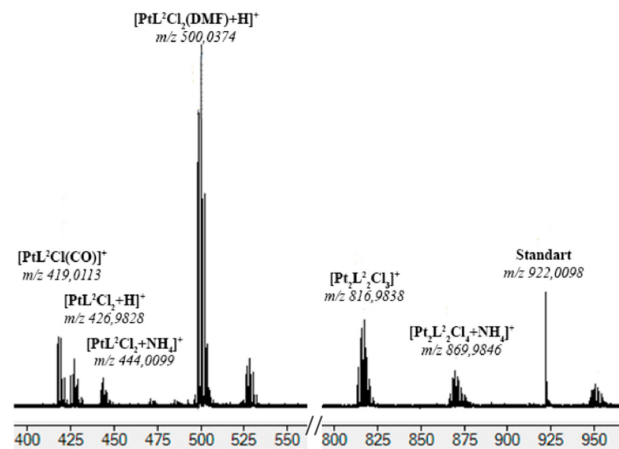


Рисунок Д175: HRMS спектр  $PtL_2Cl_2$  в розчині ДМФ

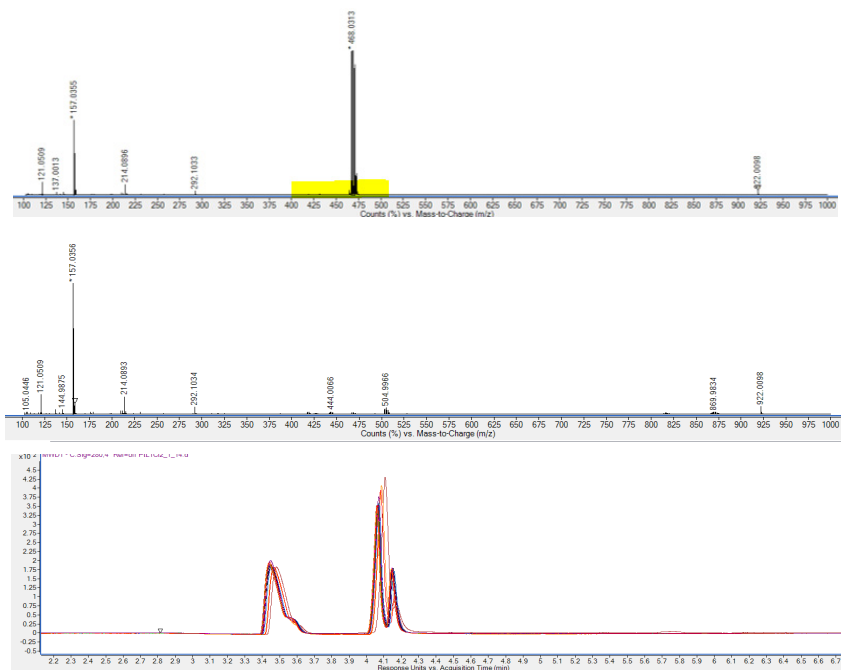


Рисунок Д176: Хроматограма розчину  $PtL_2Cl_2$  в ДМСО, виміряних після різних періодів після розчинення а); Rt 3.83 хв (b); Rt 4.35 хв).

MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.918 min



Mol Wt 160.07

Exact Mass

#	Time	Area%
1	0.918	100.00

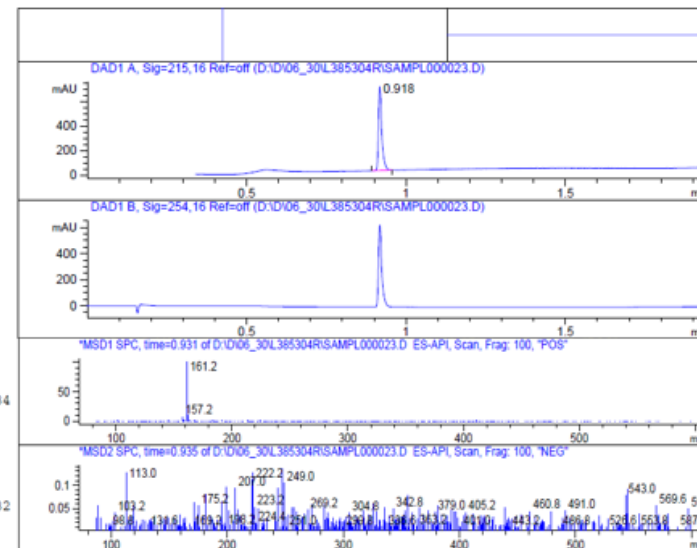


Рисунок Д177: LC-MS дані для  $L^{01}$

MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.674 min



Mol Wt 160.07

Exact Mass

#	Time	Area%
1	0.674	100.00

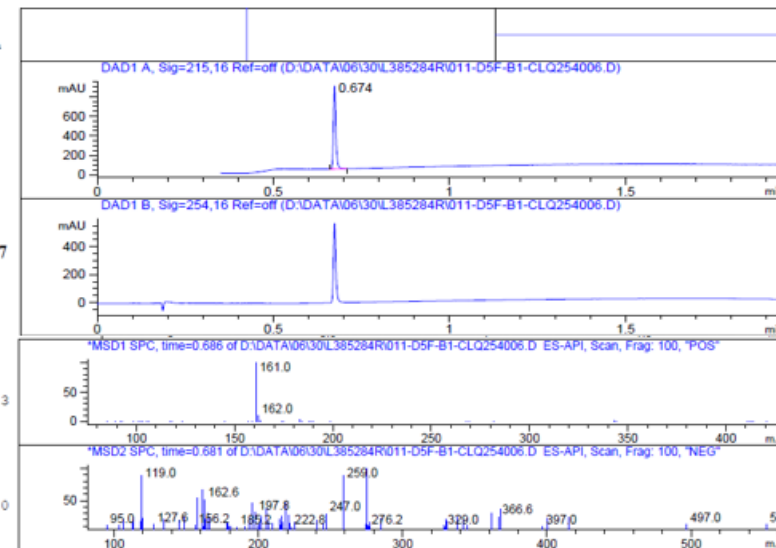
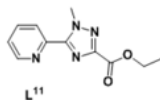


Рисунок Д178: LC-MS дані для  $L^{02}$

MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.965 min



Mol Wt 232.10  
Exact Mass  
# Time Area%

#	Time	Area%
1	0.965	100.00

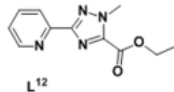
RT 0.976

RT 0.977



Рисунок Д179: LC-MS дані для L<sup>11</sup>

MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.873 min



Mol Wt 232.10  
Exact Mass  
# Time Area%

#	Time	Area%
1	0.873	100.00

RT 0.885

RT 0.890

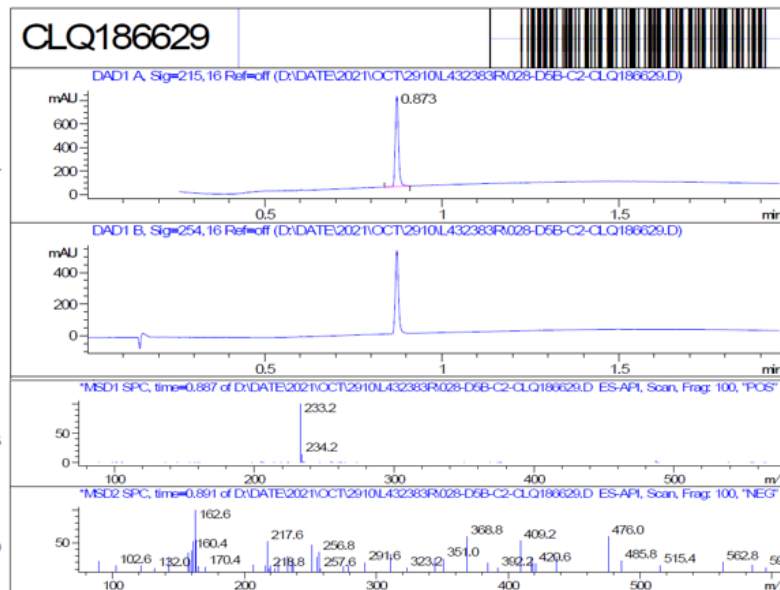
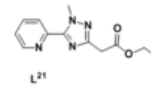


Рисунок Д180: LC-MS дані для L<sup>12</sup>

MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.987 min



Mol Wt 246.10  
Exact Mass  
# Time Area%

#	Time	Area%
1	0.987	100.00

RT 0.997

RT 0.999

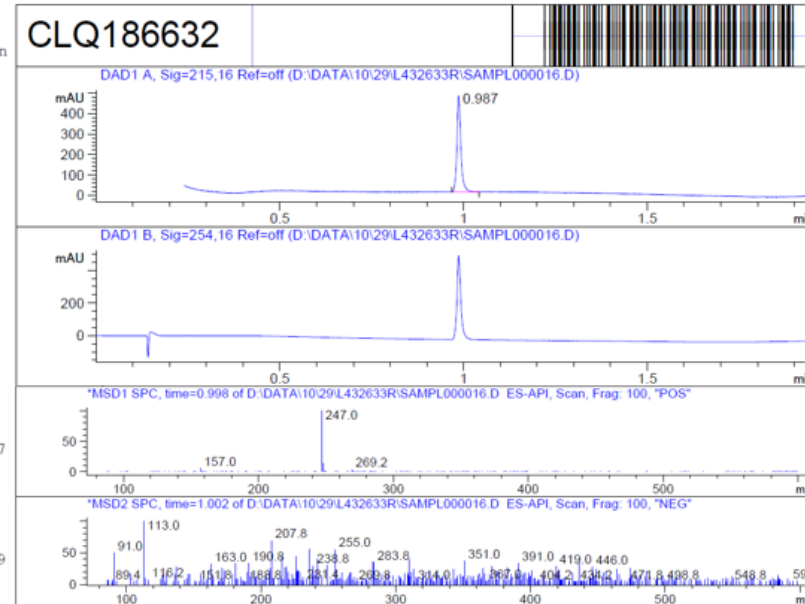
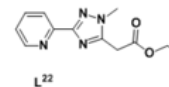


Рисунок Д181: LC-MS дані для L<sup>21</sup>

MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.843 min



Mol Wt 246.10  
Exact Mass  
# Time Area%

#	Time	Area%
1	0.843	100.00

RT 0.860

RT 0.857

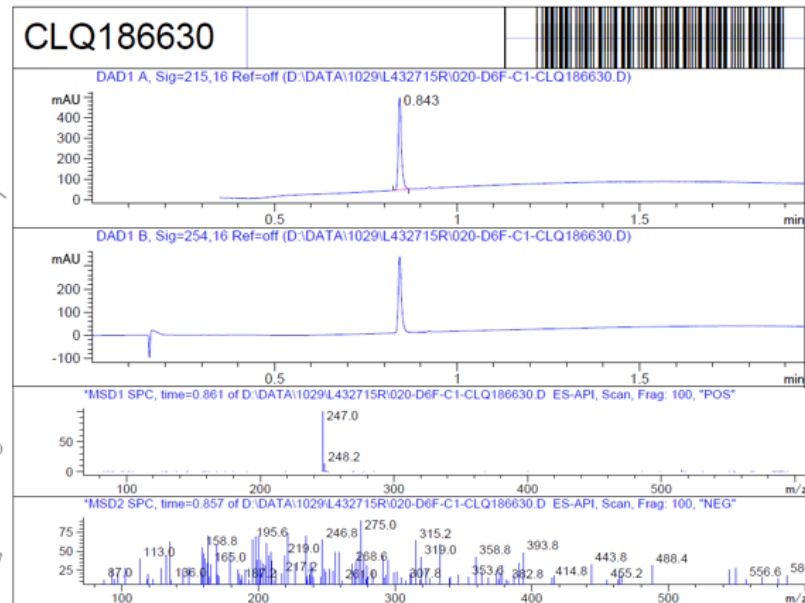


Рисунок Д182: LC-MS дані для L<sup>22</sup>

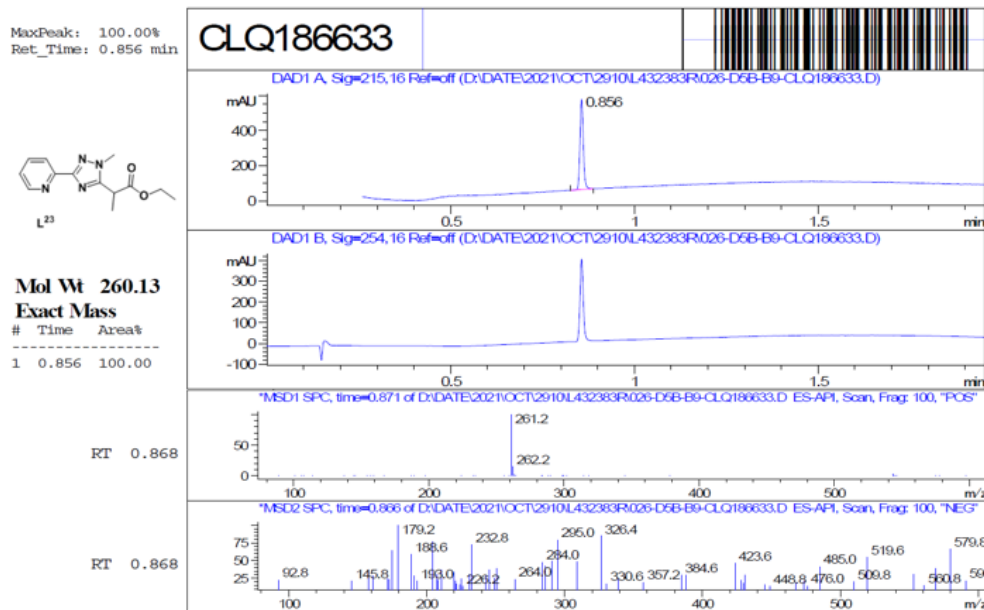


Рисунок Д183: LC-MS дані для L<sup>23</sup>

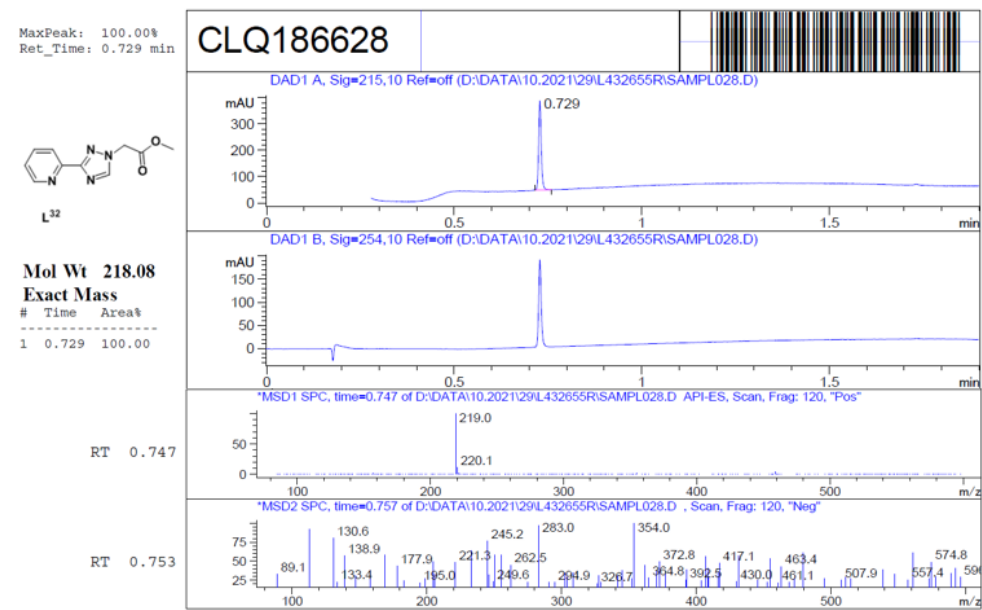


Рисунок Д185: LC-MS дані для L<sup>32</sup>

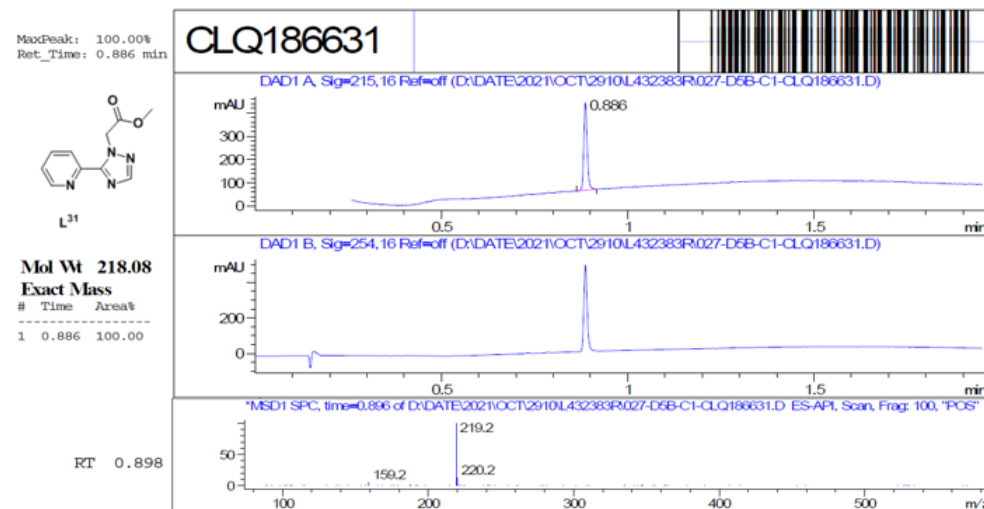


Рисунок Д184: LC-MS дані для L<sup>31</sup>

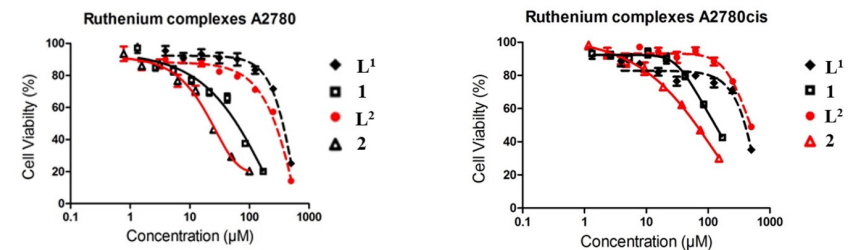
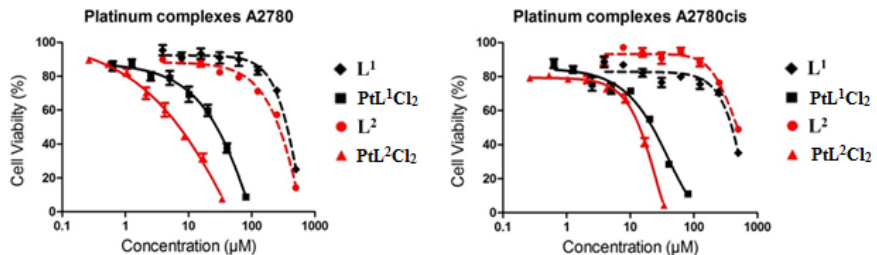
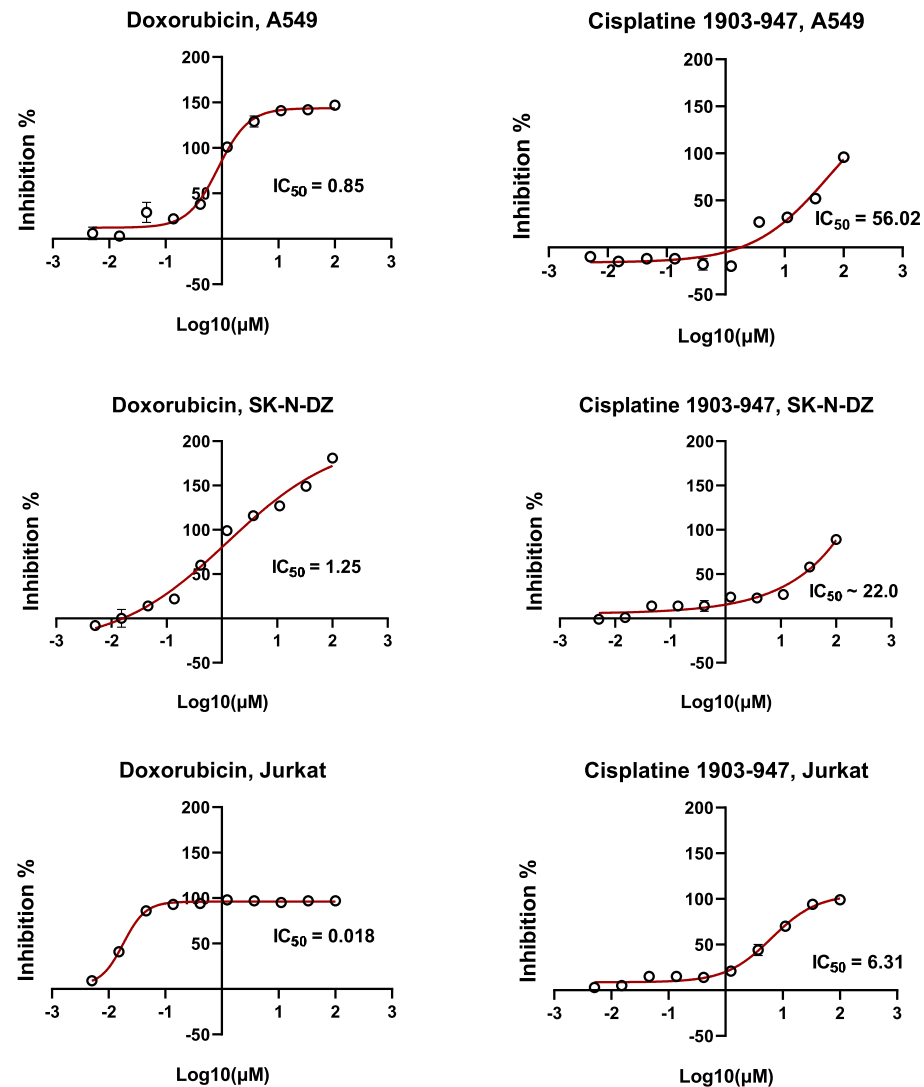


Рисунок Д186: Криві доза-ефект лігандів L<sup>01</sup> і L<sup>02</sup> і відповідних комплексів Ru(II): [(*p*-cymene)Ru(L<sup>01</sup>)Cl]Cl і [(*p*-cymene)Ru(L<sup>02</sup>)Cl]Cl в клітинних лініях раку яєчників людини A2780 і A2780cis. Значення були отримані за допомогою аналізу МТТ і являють собою середнє значення ± стандартне відхилення принаймні трьох незалежних експериментів із використанням часу експозиції 72 години.



**Рисунок Д187:** Криві доза-ефект лігандів  $L^{01}$  і  $L^{02}$  і відповідних комплексів  $PtL^{01}Cl_2$  і  $PtL^{02}Cl_2$  в клітинних лініях раку яєчників людини A2780 і A2780cis. Значення були отримані за допомогою аналізу МТТ і являють собою середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення принаймні трьох незалежних експериментів із використанням часу експозиції 72 години.

Плата # 1



**Рисунок Д188:** Криві доза-ефект. A549, SK-N-DZ, та Jurkat клітини піддавали впливу цисплатину та доксорубіцину протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення

Плата # 1

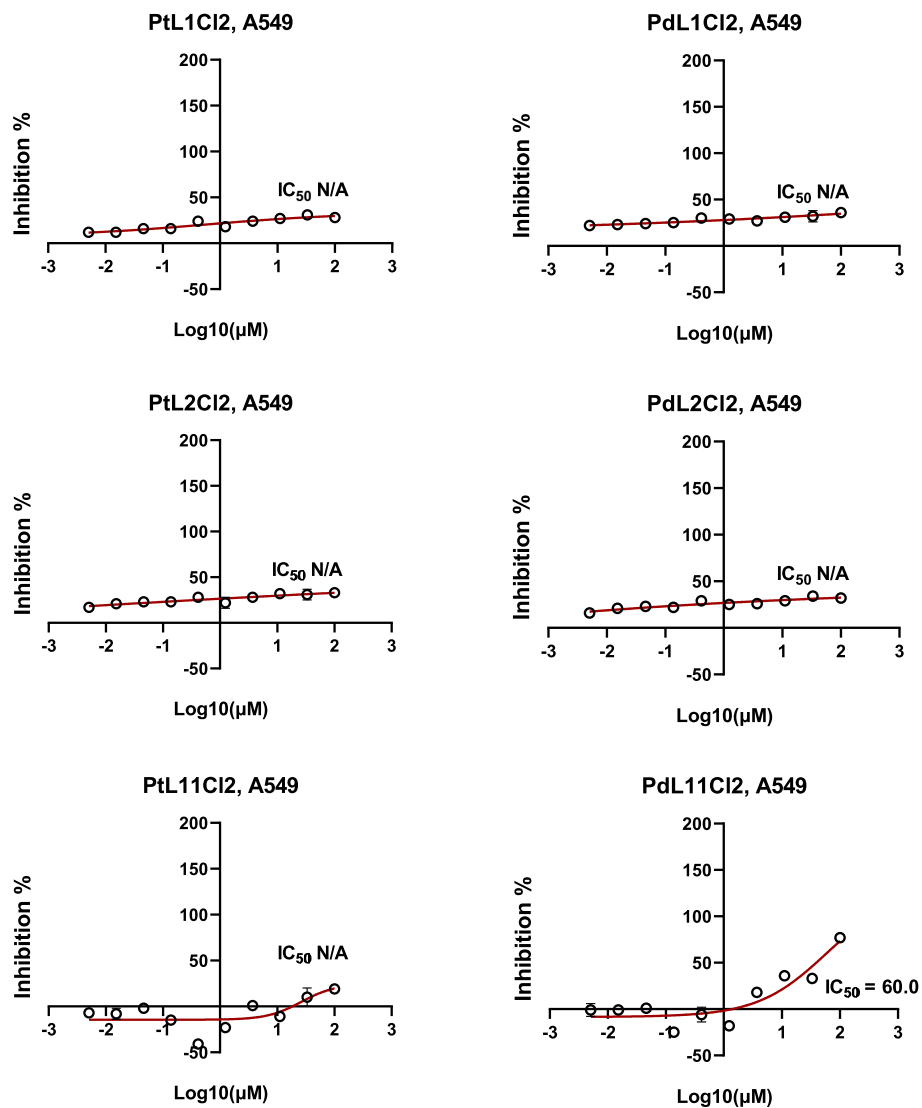


Рисунок Д189: Криві доза-ефект. Клітини A549 піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення  $\pm$  SD, n = 4). Плата # 2

Плата # 2

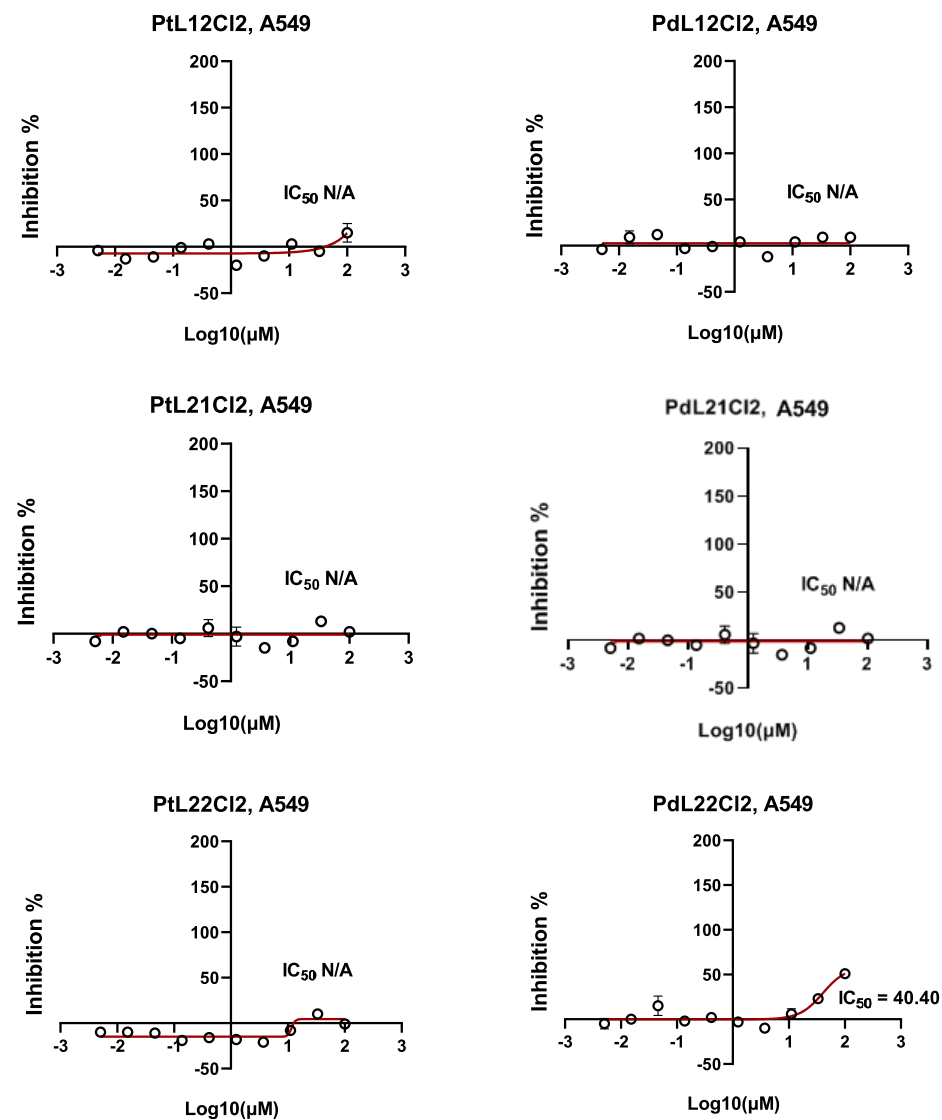
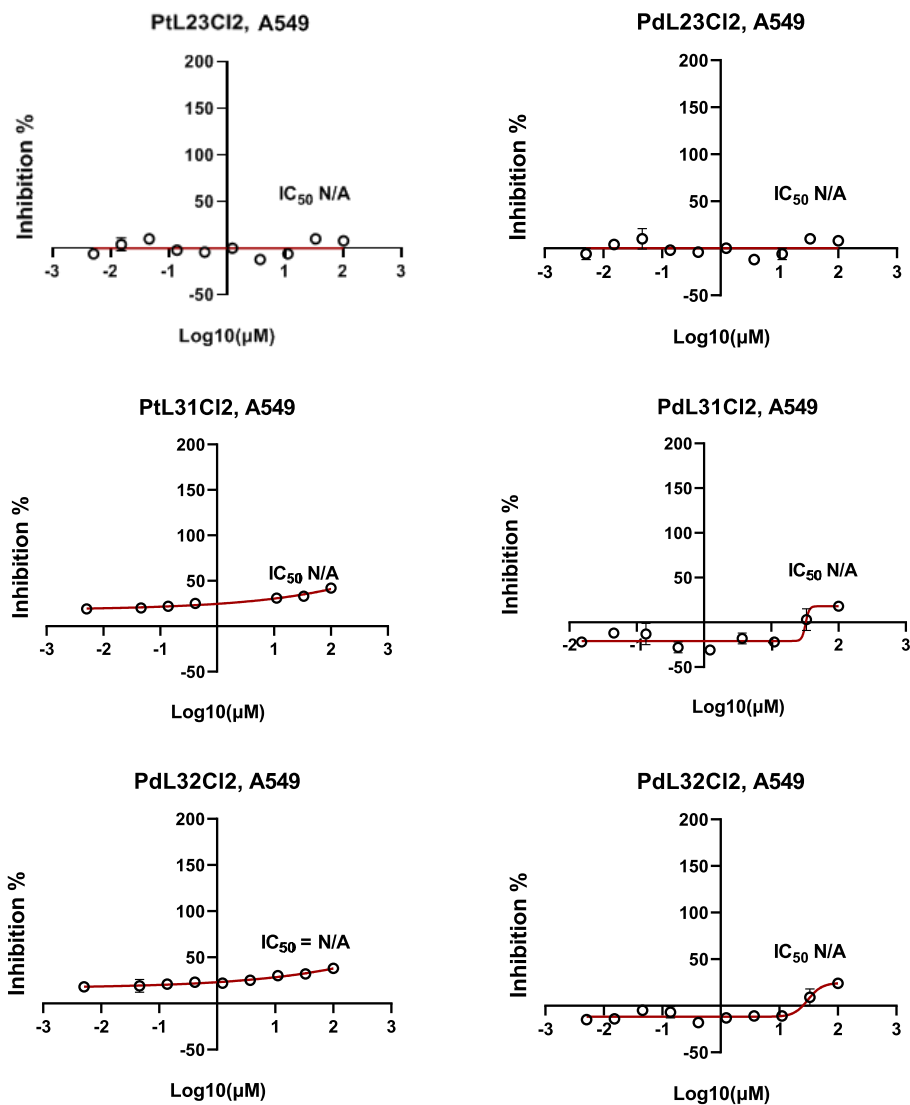


Рисунок Д190: Криві доза-ефект. Клітини A549 піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення  $\pm$  SD, n = 4). Плата # 2

Плата # 3



Плата # 1

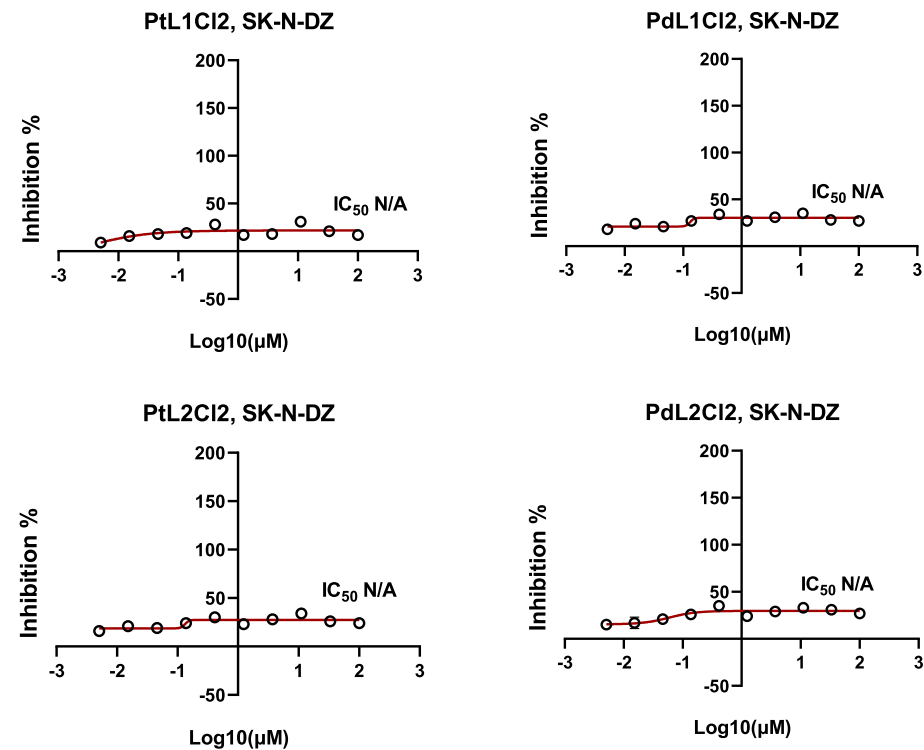


Рисунок Д191: Криві доза-ефект. Клітини A549 піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин,

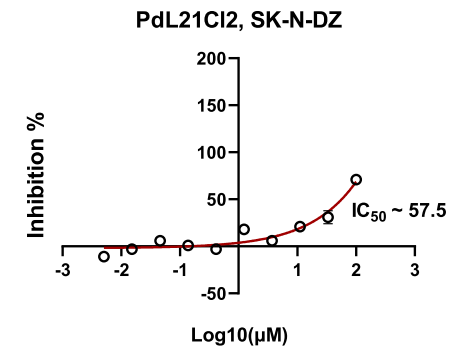
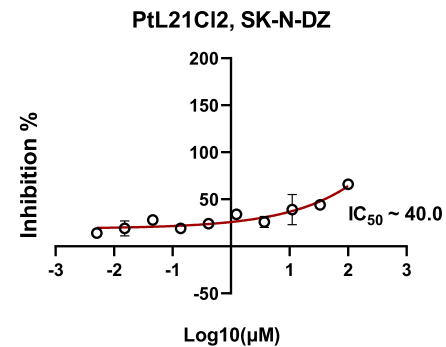
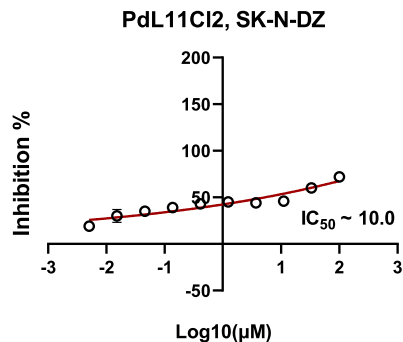
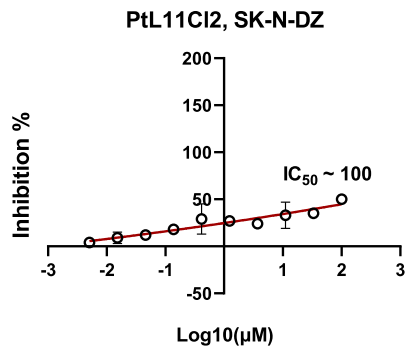


Рисунок Д193: Криві доза-ефект. Клітини SK-N-DZ піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення  $\pm$  SD, n = 4). Плата # 1

Плата # 2

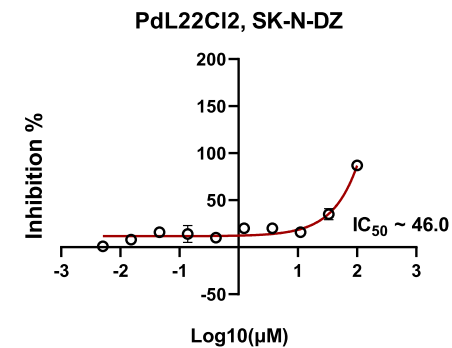
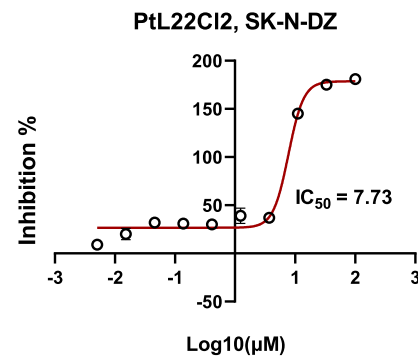
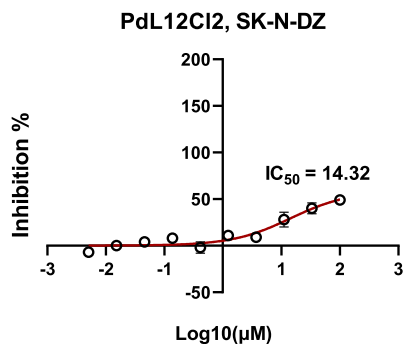
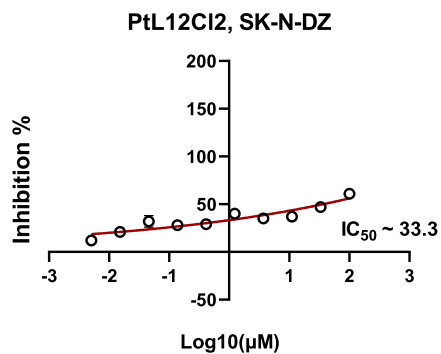


Рисунок Д194: Криві доза-ефект. Клітини SK-N-DZ піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення  $\pm$  SD, n = 4). Плата # 2

Плата # 3

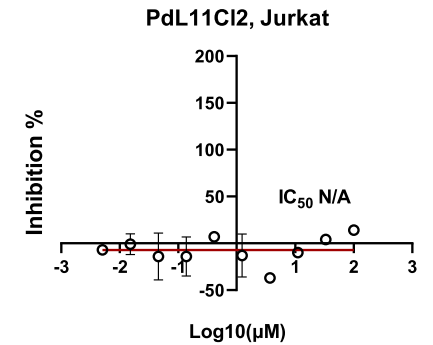
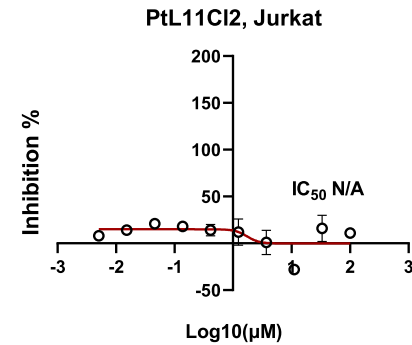
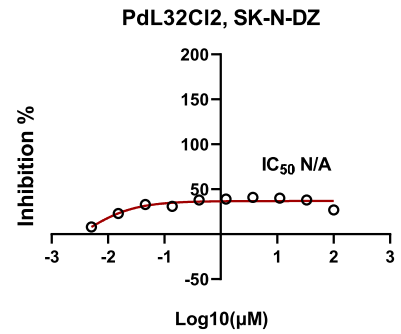
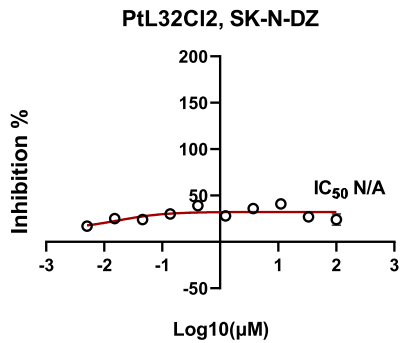
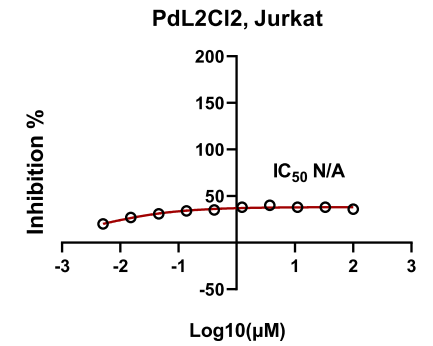
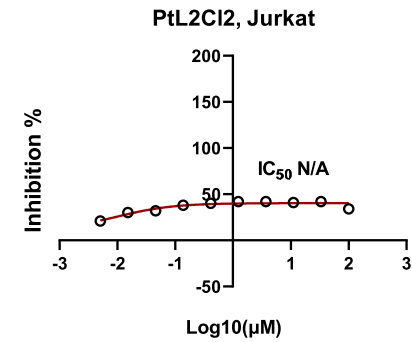
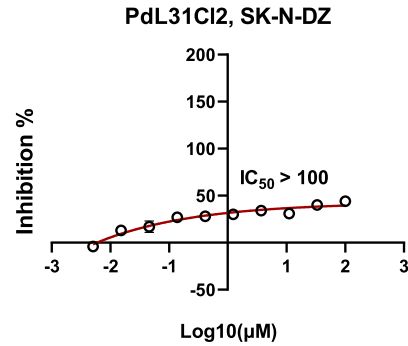
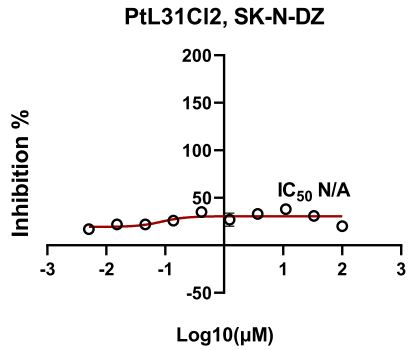
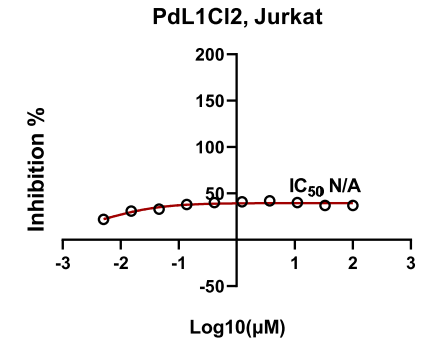
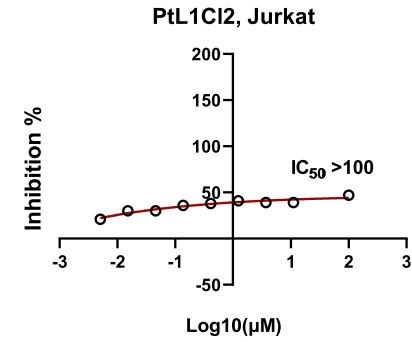
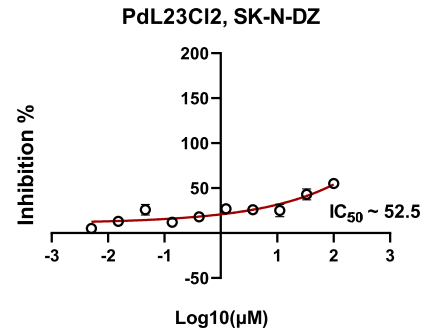
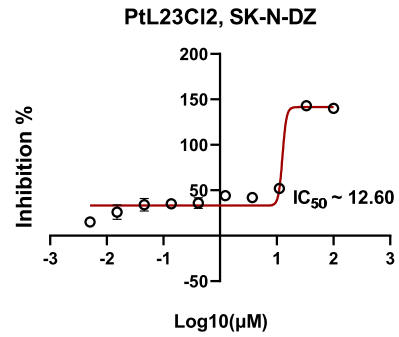
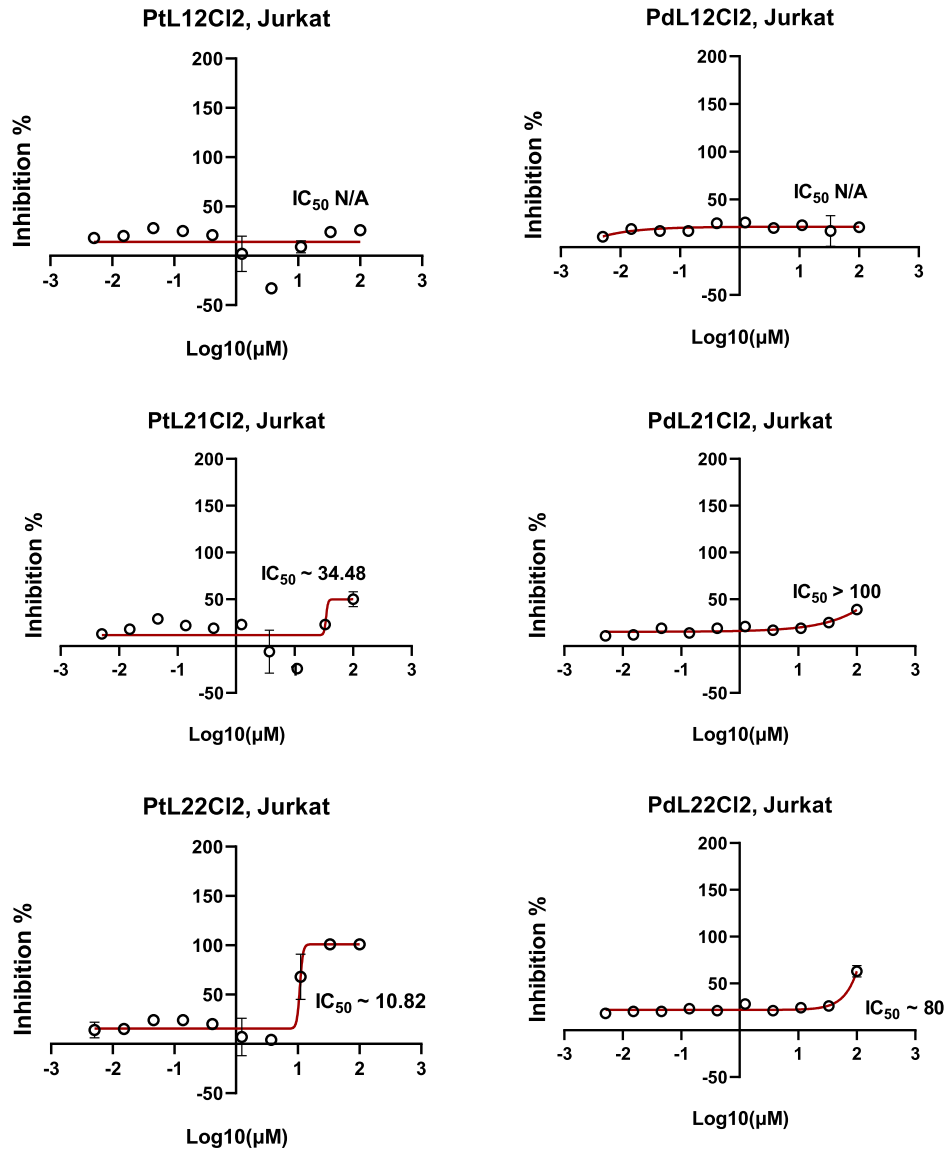
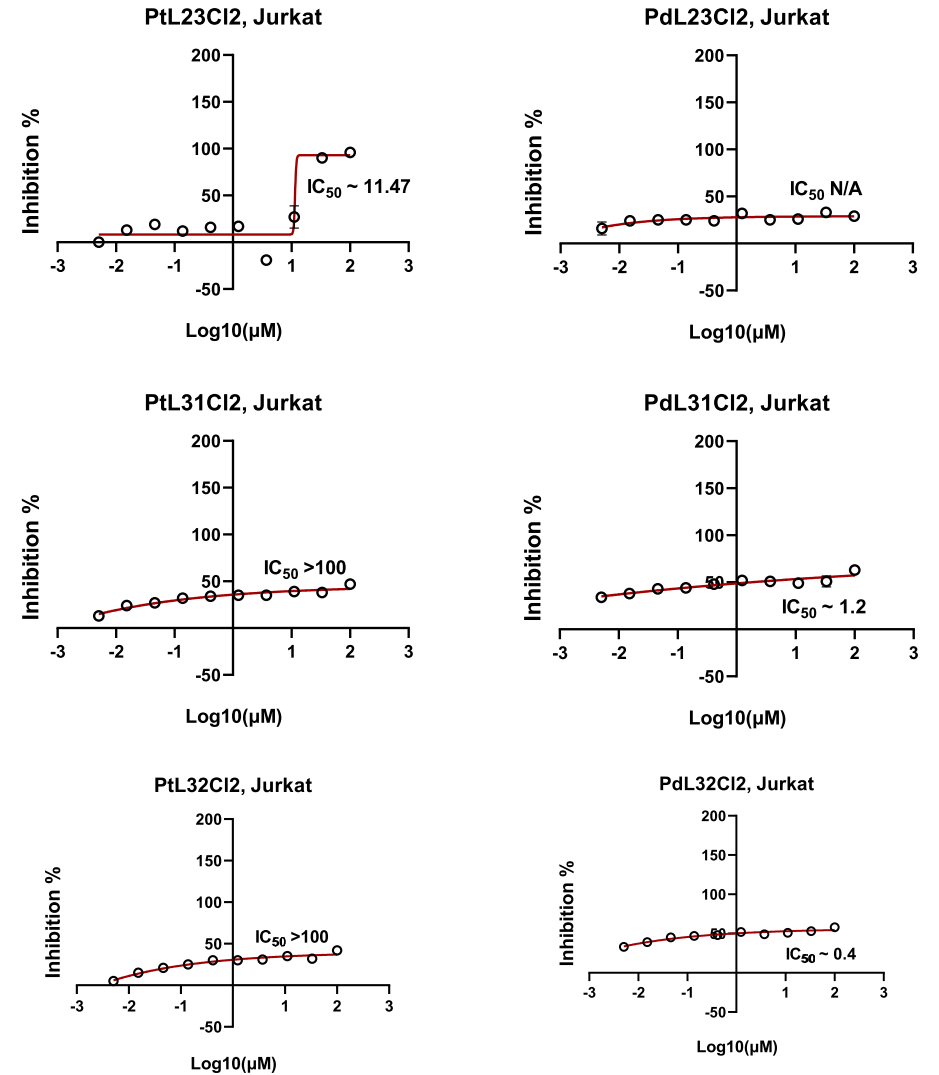


Рисунок Д195: Криві доза-ефект. Клітини **SK-N-DZ** піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення  $\pm$  SD, n = 4). Плата # 1

Рисунок Д196: Криві доза-ефект. Клітини **Jurkat** піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення  $\pm$  SD, n = 4). Плата # 1



**Рисунок Д197: Криві доза-ефект.** Клітини **Jurkat** піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення ± SD, n = 4). Плата # 2



**Рисунок Д198: Криві доза-ефект.** Клітини **Jurkat** піддавали впливу 18 сполук протягом 48 годин, після чого проводили резазуриновий тест для визначення життєздатності клітин (значення ± SD, n = 4). Плата # 3