

УДК 541.49+547.288

С.І.Орисик, Ю.Л.Зборовський, О.О.Жолоб, В.В.Орисик, Л.В.Гарманчук, В.В.Нікуліна, М.В.Кордубан, В.І.Пехньо, М.В.Вовк**СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА *син*- і *анти*-ІЗОМЕРНИХ 2-(2-АМІНОТІАЗОЛ-4-ІЛ)-2-ГІДРОКСИІМІНООЦТОВИХ КИСЛОТ І ЇХ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК З ІОНАМИ ПЕРЕХІДНИХ МЕТАЛІВ**

Досліджено реакції комплексоутворення *син*- і *анти*-ізомерів 2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-гідроксиімінооцтових кислот з іонами ряду перехідних металів. Розроблено методики синтезу та виділено в твердому стані 12 нових комплексних сполук Cu(II), Ru(III), Rh(III) і Pd(II) у співвідношенні компонентів M:L 1:1 та 1:2. Визначено, що *син*-ізомер координується до іонів металів бідентатноциклічно атомами азоту тіазольного ядра та оксимної групи. В комплексах за участю *анти*-ізомера координація здійснюється атомами кисню депротонованої карбоксильної групи та азоту гідроксиіміногрупи, при цьому тіазольне ядро не приймає участі в комплексоутворенні. Біологічний скринінг виявив антипроліферативну дію комплексів 1, 6, 8 і 12 на ендотеліальні клітини. Встановлено, що активність комплексів на основі *син*-ізомера перевищувала активність аналогічних комплексів з *анти*-ізомером.

ВСТУП. Оксими є представниками важливого класу органічних речовин, що схильні утворювати стійкі комплексні сполуки з іонами перехідних металів. У залежності від властивостей замісників в α -положенні до N-гідроксиімінної групи, а також природи центрального іона металу вони входять до складу комплексів як O- або N-донорні ліганди [1].

На особливу увагу заслуговують оксими, які, окрім гідроксиімінної групи, містять інші донорні реакційні центри. Ці полідентатні лігандні системи, що здатні з іонами перехідних металів утворювати стійкі комплекси хелатного типу, знаходять застосування як реагенти в аналітичній хімії [2] і екстрагенти в гідрометалургійних процесах [3]. Для комплексних сполук поліфункціональних оксимів характерна висока біологічна активність — протипухлинна [4–6], антимікробна [7], фунгіцидна [8]. Такі комплекси є перспективними об'єктами для розробки нових лікарських засобів. За своїми фармацевтичними властивостями вони часто перевершують вихідні компоненти, оскільки комплексоутворення запобігає гідролізу солей у фізіологічних середовищах, знижує токсичність і сприяє проникненню препаратів через мембрану клітин.

Серед полідентатних функціонально замі-

щених оксимів слід відзначити гідроксиімінооцтову кислоту та її похідні [4, 9–11], які можна вважати структурними аналогами амінокислот, в яких аміногрупа заміщена на гідроксиімінний фрагмент. Вони характеризуються високою біологічною активністю, що пов'язано головним чином з їх можливістю утворювати стійкі комплекси з іонами металів, які відіграють важливу роль у метаболічних процесах живих організмів. Заміщені похідні гідроксиімінооцтової кислоти, аналогічно іншим функціоналізованим оксимам, здатні координуватись з пептидними фрагментами біологічних структур та утворювати стійкі донорно-акцепторні зв'язки з іонами металів, що знаходяться в каталітичному центрі ензимів або входять до складу деяких білків. Тому вони можуть функціонувати як інгібітори металовмісних ензимів і протеїнів. Зокрема, похідні 2-гідроксиіміноалкілкарбонових кислот виявились інгібіторами цинковмісних ензимів гістондеацетилаз [12], а 2-гідроксиіміно-2-фенілоцтові кислоти в наномольних концентраціях інгібують фактор, індукований гіпоксією (HIF-1) [13]. 1,3,4-оксадіазоловмісні (*E*)-метилметоксиіміноацетати проявляють високу фунгіцидну активність [14]. Ряд напівсинтетичних антибіотиків було отримано введенням у структуру цефалоспоринів фрагмента

© С.І.Орисик, Ю.Л.Зборовський, О.О.Жолоб, В.В.Орисик, Л.В.Гарманчук, В.В.Нікуліна, М.В.Кордубан, В.І.Пехньо, М.В.Вовк, 2015

2-(2-амінотіазол-4-іл)-*сін*-2-гідроксіімінооцтової кислоти [15–17]. Наведені вище властивості гідроксіімінооцтових кислот дозволяють використовувати їх, а також комплексні сполуки на їх основі, для дизайну нових потенційних біологічно активних речовин.

У поданій роботі як полідентатні хелатоутворюючі реагенти використані *сін*/антиізомерні 2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-гідроксіімінооцтові кислоти (*сін*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК), що містять ряд нуклеофільних реакційних центрів, здатних утворювати донорно-акцепторні зв'язки з іонами перехідних металів, а тако:

логічно активних речовин — гідроксіімінооцтової кислоти та 2-амінотіазолу [18, 19]. Для отримання потенційних протипухлинних сполук у ролі металів-комплексоутворювачів ми застосували Cu(II), Ru(III), Rh(III) і Pd(II), для comple-

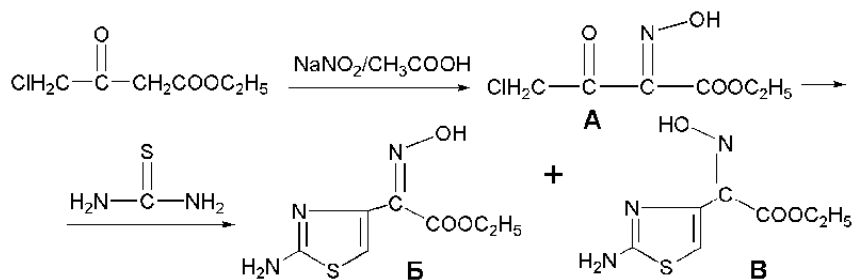


Схема 1.

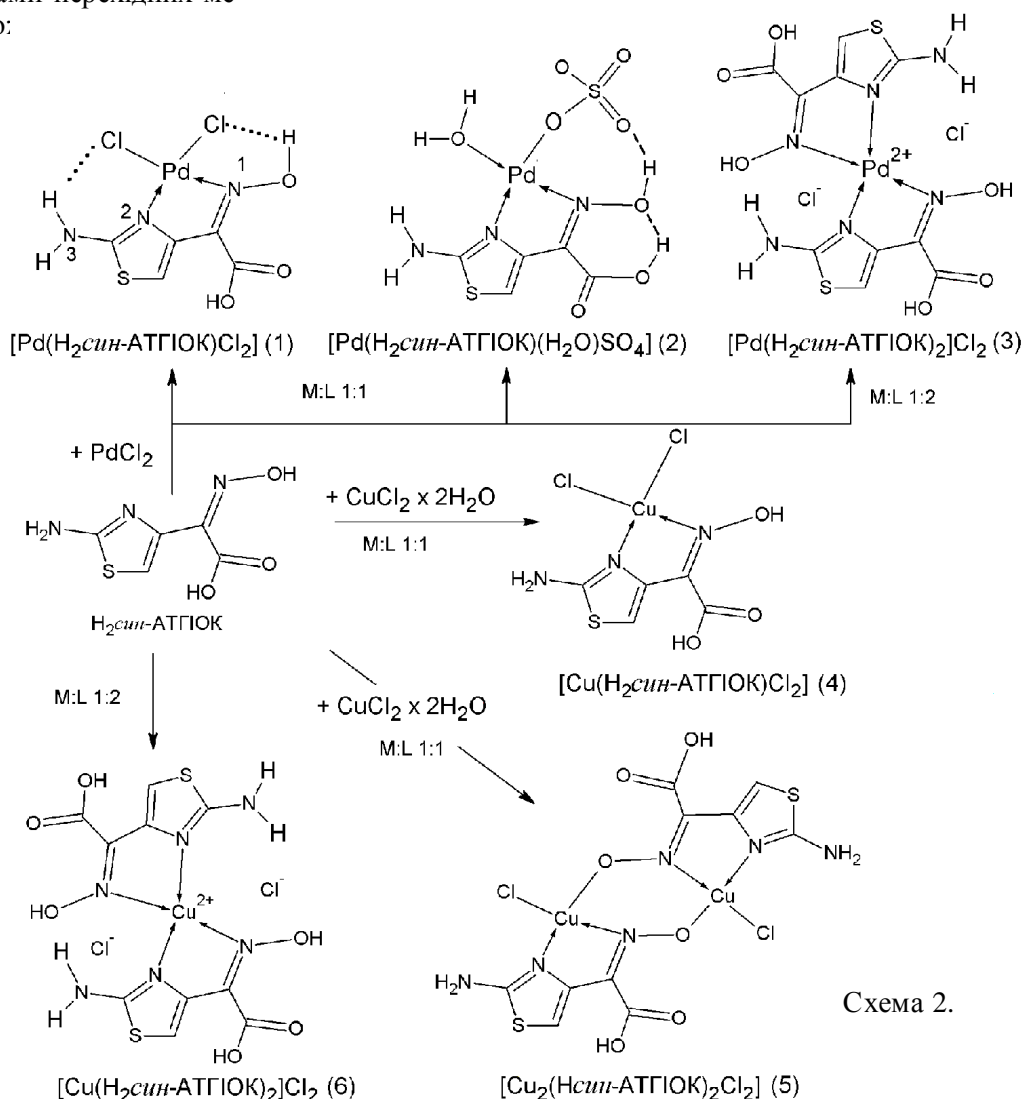


Схема 2.

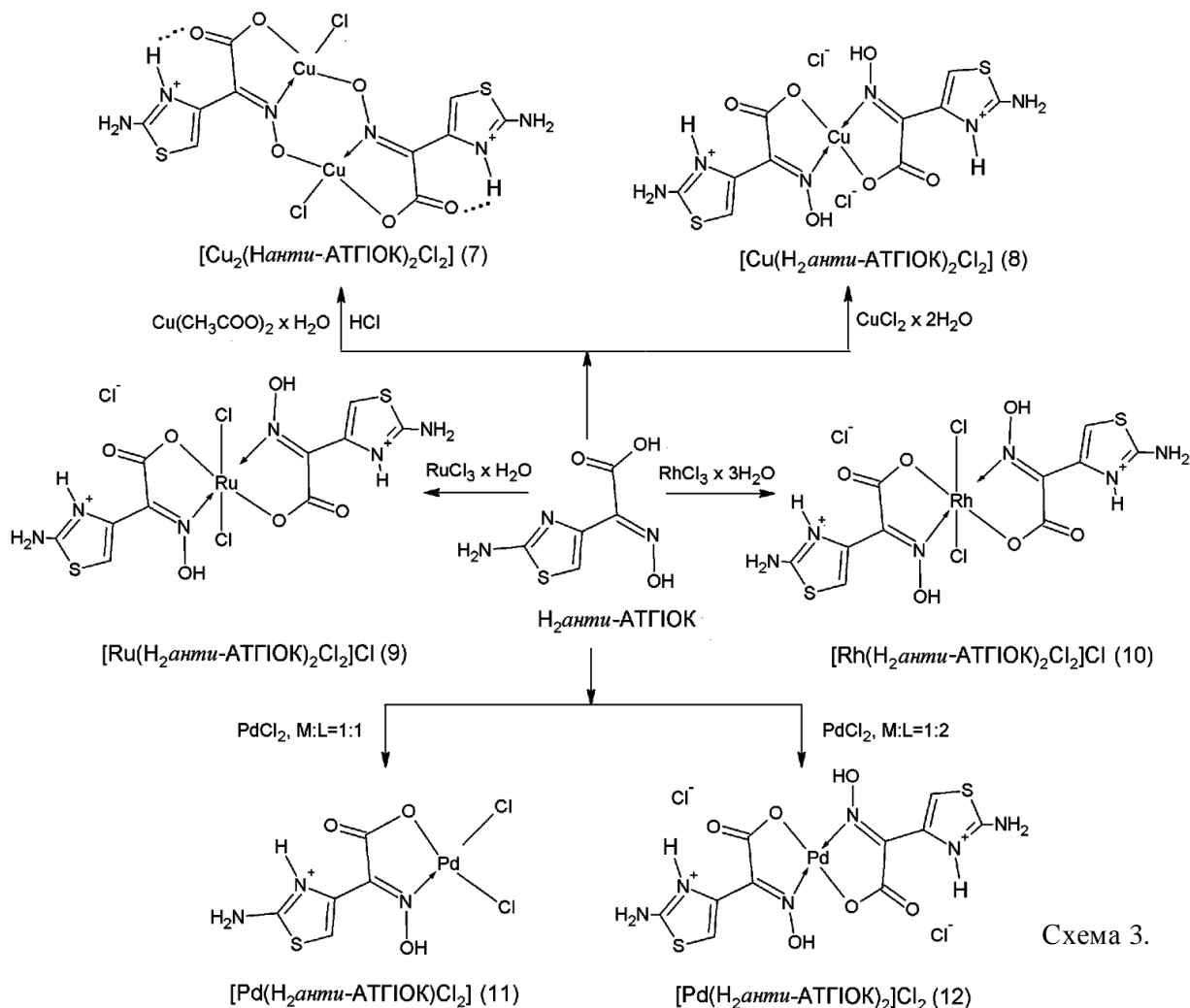


Схема 3.

квів яких характерна саме така активність [20–22].

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Для синтезу сполук *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК як вихідний реагент використали етил 4-хлоро-2-гідроксиіміно-3-оксобутират (А), одержаний нітрузуванням 4-хлорацетооцтового естеру під дією нітриту натрію в середовищі льодяної оцтової кислоти (схема 1). У подальшому конденсацією сполуки А з тіосечовиною, в залежності від умов проведення реакції, отримували етилові естери *син*- (Б) або *анти*-гідроксиіміноацетатів (В) [23, 24].

Лужним гідролізом естерів Б і В синтезовано цільові ізомерні продукти *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК (схеми 2, 3), склад і будову яких підтверджено елементним аналізом, ІЧ-, ЕСП, РФС та ЯМР ^1H спектроскопією [25].

Оскільки стан вихідних сполук *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК у розчинах суттєво впливає на перебіг реакцій комплексоутворення, ми дослідили фізико-хімічними методами поведінку цих лігандів в умовах проведення синтезу комплексів 1–12. Так, метод електронних спектрів поглинання (ЕСП) водних розчинів показав, що спектр *син*-АТГІОК представляє собою дві широкі смуги з максимумами поглинання при 44250 та 38300 cm^{-1} (рис. 1, а). При розкладі його на гаусові складові виявлено чотири компоненти з піками при 44250, 38300, 35000 та 32200 cm^{-1} , що відповідають внутрішньолігандним електронним переходам: $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N тіазольного кільця, $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N гідроксиіміногрупи та $\pi \rightarrow \pi^*/n \rightarrow \pi^*$ C=O карбонільного фрагменту.

Спектр ЕСП водного розчину *анти*-ізомера

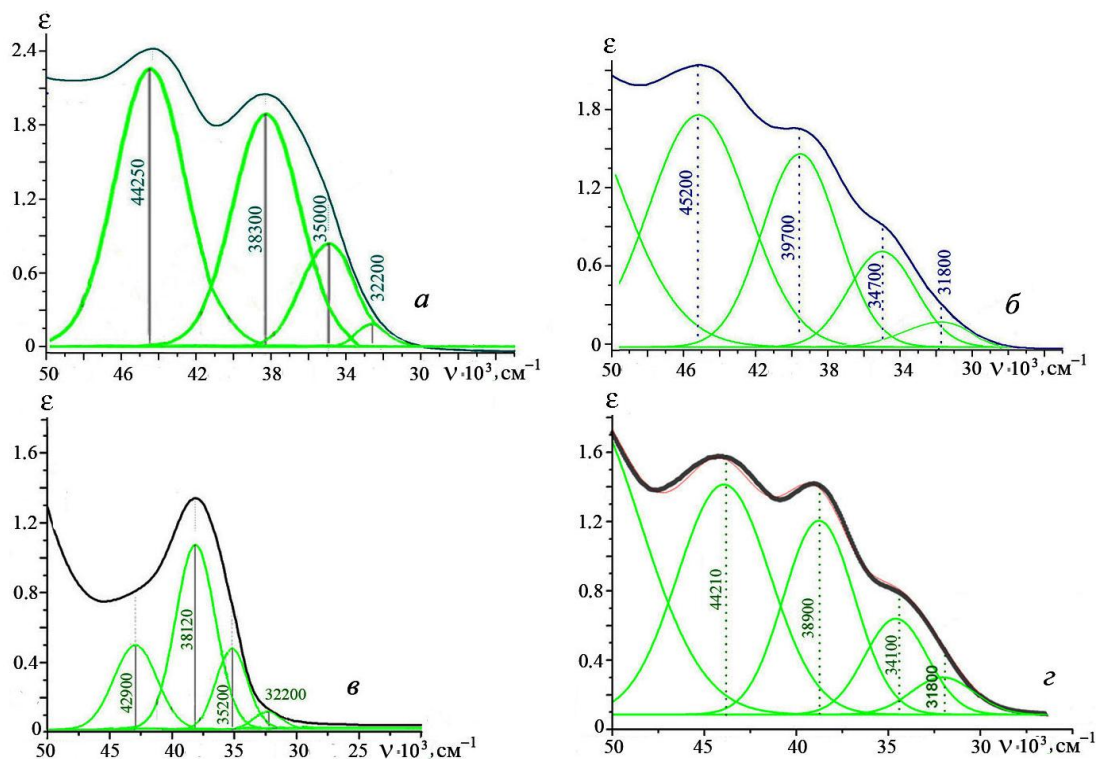


Рис. 1. Електронні спектри поглинання водних (а, б) і етанольних (в, з) розчинів *син*-АТГІОК (а, б) та *анти*-АТГІОК (в, з) (з розкладом на гаусові компоненти).

є набором широких смуг поглинання з піками інтенсивності при 45200, 39700 та 34700 cm^{-1} (рис. 1, б). При розкладі його на гаусіани виявлені чотири максимуми при 45200, 39700, 34700 та 31800 cm^{-1} , що відповідають кількості гаусіан *син*-ізомера та пов'язані з внутрішньомолекулярними електронними переходами $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N тіазольного кільця, $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N гідроксиміногрупи та $\pi \rightarrow \pi^*/n \rightarrow \pi^*$ C=O карбонільного фрагмента [26–28]. Однак вони відрізняються від *син*-ізомера величиною частоти ν , що пов'язано з різним розташуванням хромофора C=O відносно C=N гідроксиміногрупи та тіазольного кільця. Частоти внутрішньомолекулярних електронних переходів $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N тіазольного кільця та гідроксиміногрупи *анти*-ізомера зміщені, порівняно з *син*-ізомером, у височастотну область на $\Delta\nu = +950, +1400 \text{ cm}^{-1}$, а положення гаусіан електронних переходів $\pi \rightarrow \pi^*/n \rightarrow \pi^*$ C=O карбонільного фрагменту *анти*-ізомера — в низькочастотну область на $\Delta\nu = -300, -400 \text{ cm}^{-1}$. Слід зазначити, що, на відміну від *син*-ізомера, смуги поглинання всіх внутрішньомолекулярних $\pi \rightarrow \pi^*$

електронних переходів *анти*-ізомера візуалізовані, що пов'язано з їх структурними особливостями. В молекулі *анти*-ізомера карбонільна та гідроксиміногрупи розміщені в різних площинах, що і приводить до візуалізації відповідних електронних переходів та наведеної вище різниці їх частот.

Спектр ЕСП етанольного розчину *син*-АТГІОК відрізняється від спектру ЕСП водного розчину та представляє собою широкую смугу з максимумом поглинання при 38120 cm^{-1} (рис. 1, в). Розклад її на гаусові компоненти показав наявність чотирьох складових з максимумами при 42900, 38120, 35200 та 32200 cm^{-1} , що на 1350, 180, 200 cm^{-1} зазнають батохромного зсуву відносно водного розчину. Це пов'язано з природою розчинника, адже вода є більш полярним розчинником, ніж етанол, що приводить до пониження енергії основного стану і підвищення енергії збудженого. В результаті $\pi \rightarrow \pi^*$ переходи потребують більшої енергії, що і відображається на спектральних даних [28].

Те ж саме відбувається і в ЕСП етанольного

розчину *анти*-АТГІОК, який представляє собою набір широких смуг з максимумами поглинання при 44210, 38900 та 34100 см^{-1} (рис. 1, 2). Розклад їх на гаусіани виявив чотири піки при 44210, 38900, 34100 та 31800 см^{-1} , які на 990, 800, 600 см^{-1} зазнають батохромного зсуву відносно водного розчину. В подальшому ми вивчали водні розчини комплексних сполук.

ЯМР ^1H спектри *син*- та *анти*-ізомерів відрізняються положенням синглету СН тіазольного кільця на $\Delta\delta = 0.72$ м.ч. Інші сигнали протонів — NH_2 , оксимної $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ та карбоксильної COOH груп знаходяться в однаковому діапазоні хімічних зсувів при 7.30 та 12.43–12.91 м.ч. [25].

Для дослідження *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК у твердому стані застосовано методи інфрачервоної (ІЧ) та рентгенофотоелектронної (РФС) спектроскопії.

У високочастотній області ІЧ-спектру *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК присутні смуги поглинання, які відповідають внутрішньомолекулярному водневому зв'язку при 3620 см^{-1} та валентним коливанням $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{OH})$ і $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$ аміної, оксимної і карбоксильної груп та $\nu(\text{C}-\text{N})$ тіазольного ядра відповідно при 3300–3250 ν_{NH} , 3150–3180 $\nu_{\text{C}=\text{N}-\text{OH}}$, 2785–2780 $\nu_{\text{OH}}_{\text{COOH}}$, 3025–2935 $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ см^{-1} , що узгоджується з літературними даними [26–28].

Діапазон частот 1700–900 см^{-1} містить ряд характеристичних смуг поглинання, обумовлених коливаннями зв'язків: 1665(1654) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, 1615(1635) $\nu_{\text{C}=\text{N}}$, 1525(1575, 1530) $\nu_{\text{C}=\text{N}}, \delta(\text{NH})$, 1430(1435) $\nu_{\text{CH-S}}_{\text{thiazole}}$, 1350(1367) $\nu_{\text{C}=\text{C}}$, 1275 $\nu_{\text{C}-\text{N}}$, 1164(1190) $\nu_{\text{C}-\text{OH}}$, 1025(1021) $\nu_{\text{N}-\text{O}}$, зміна положення яких у комплексах свідчить про локалізацію координаційного зв'язку. Низькочастотна область ІЧ-спектрів (900–200 см^{-1}) представлена смугами поглинання: 888(913) $\delta_{\text{C}-\text{H}}$, 830(823) $\nu_{\text{C}-\text{C}}$, 785(773) $\delta_{\text{C}-\text{H}}$, 688 $\delta_{\text{N}-\text{O}}$, 567(556), 477(484), 428(423) $\delta_{\text{C}-\text{C}}$, 387(399), 335(336), однак зміна їх положення при комплексоутворенні є малоінформативною, тому в обговоренні увагу на них не акцентовано.

Рентгено-фотоелектронна спектроскопія (РФС) — один із основних методів дослідження хімічного зв'язку в сполуках, що дає змогу дослідити як валентні, так і внутрішні електронні рівні атомів та зробити висновок про їх рівноцінність, а також їх гомо- або гетерогенне оточення в координаційному вузлі [29–32]. Положення спект-

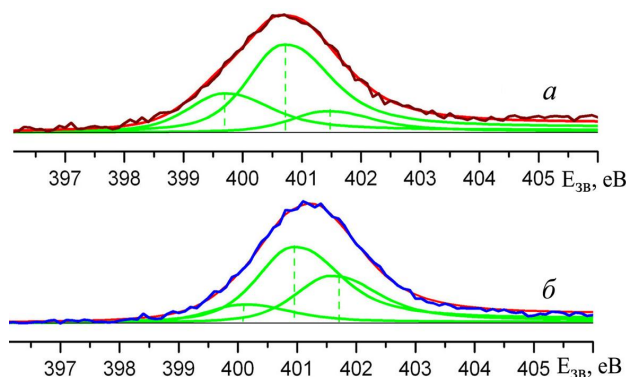


Рис. 2. Положення $\text{N } 1s$ -лінії в РФС *син*-АТГІОК (а) та *анти*-АТГІОК (б).

ральної лінії досліджуваного елемента дає змогу розрізнити не тільки його валентний стан, але і характер його координації. Тому для з'ясування в подальшому координації *син*- і *анти*-ізомерів до іонів металу ми вивчили положення $\text{N } 1s$ -лінії даних сполук у спектрах РФС (рис. 2), оскільки саме атоми азоту відіграють ключову роль у локалізації координаційного зв'язку. Встановлено, що $\text{N } 1s$ -лінія двох ізомерів складається з трьох гаусових компонент з $E_{\text{зв}} = 399.71/400.10, 400.60/400.95, 401.50/401.71$ eV, які відповідають трьом нееквівалентним атомам азоту NH_2 , $\text{C}=\text{N}_{\text{thiazole}}$ та $\text{C}=\text{N}_{\text{imine}}$ -груп. Сумарна $E_{\text{зв}}$ $\text{N } 1s$ -лінії двох ізомерів відрізняється на величину $\Delta E_{\text{зв}} = 0.5$ eV, що пов'язано з різним взаємним розташуванням вказаних груп у молекулах [29, 32].

Комплекси 1–12 (схеми 2, 3) синтезували взаємодією відповідного ізомера АТГІОК з солями металів (PdCl_2 , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{RhCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) при нагріванні в кислих водно-етанольних розчинах при рН 3–4, що запобігає гідролізу солей металів. Крім того, такі умови сприяють підвищенню розчинності *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК. Різне співвідношення вихідних компонентів застосовували для з'ясування здатності даних лігандів витіснити інші аніони з координаційної сфери центральних катіонів вихідних солей, а також впливу надлишку ліганду на склад комплексів. Ідентифікацію сполук проводили методами елементного хімічного аналізу, ІЧ-, ЕСП-, ЯМР ^1H - та РФС-спектроскопії.

При співвідношенні $\text{M:L} = 1:1$ у солянокислому середовищі утворюється комплекс 1, в якому плоскочватратний координаційний вузол центрального іона паладію сформовано атома-

ми азоту бідентатно координованої молекули *син*-АТГІОК та аніонами хлору вихідної солі металу. При цьому координація *син*-АТГІОК відбувається через атоми азоту оксимної групи та тіазольного ядра, що є очікуваним, оскільки азот є менш "жорстким" нуклеофільним центром, ніж кисень, тому паладій, як "м'яка кислота" за класифікацією Пірсона, зв'язується з "м'якою основою", тобто атомом азоту. В результаті такого комплексоутворення, за даними рентгеноструктурного аналізу, утворюється хелатний 5-членний металоцикл Pd–N²–C–N¹ з довжиною зв'язків Pd–N¹ і Pd–N² 2.004, 2.023 Å [25]. При цьому іон паладію формує плоскоквдратний координаційний вузол, два аніона хлору в якому координовані до металу в *цис*-положенні, що доповнює його плоско-квадратне оточення (схема 2). Окрім того, для комплексу 1 характерна наявність сильних внутрішньолігандних водневих зв'язків Cl...HN³, Cl...HO¹, які стабілізують його молекулу та утворюють так звані псевдогетероцикли Cl¹–H–N³–C–N²–Pd та Cl²–H–O–N¹–Pd.

Показовим для даного типу координації ліганда є положення N1s-лінії в спектрі РФС комплексу 1. Компоненти NH₂-, C=N_{thiazole}- та C=N_{imine}-груп з E_{зв} = 339.77, 400.90 та 402.27 eV, у порівнянні з їх положенням в спектрі некоординованого *син*-ізомеру, зазнають зсуву відповідно на ΔE 0.06, 0.30 та 0.77 eV, що наочно вказує на координацію ліганда бідентатно через атоми азоту саме C=N_{thiazole}- та C=N_{imine}-груп (рис. 3,а). Положення максимуму Pd3d_{5/2} лінії з E_{зв} = 339.7 eV характеризує двовалентний стан іона металу в комплексі. Розклад її на гаусіани показав наявність двох компонент з E_{зв} 338.67 та 339.60 eV, що відповідають зв'язкам Pd–Cl і Pd–N (рис. 3,б).

При взаємодії *син*-АТГІОК з PdCl₂ у присутності сірчаної кислоти утворюється комплекс 2, в якому плоскоквдратний координаційний вузол паладію (II) сформований двома атомами азоту *син*-АТГІОК, атомами кисню сульфат-аніона та молекули води.

У реакції двократного надлишку *син*-АТГІОК з хлоридом паладію отримано комплекс 3, до складу якого входять дві молекули досліджуваного ліганда. Координаційний вузол іона Pd²⁺ у даному комплексі сформовано чотирма атомами азоту двох молекул ліганда. Особливість будови 3 полягає в тому, що він відоситься до

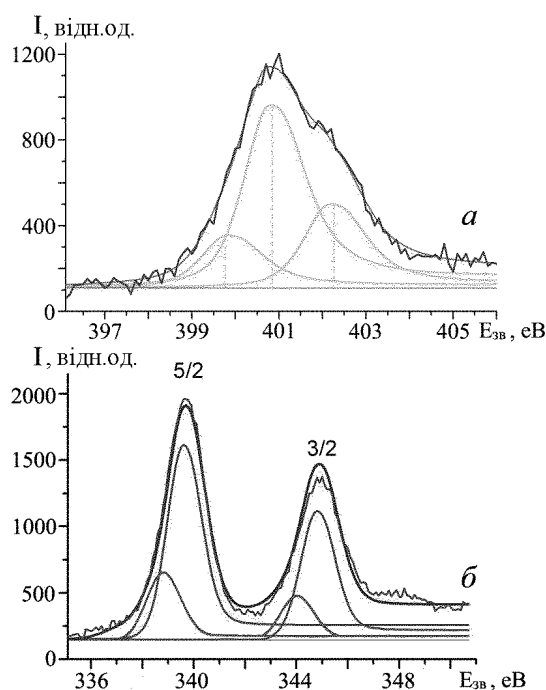


Рис. 3. Положення N1s- (а) та Pd3d_{5/2}-ліній (б) у РФС комплексу 1.

комплексів катіонного типу, оскільки його внутрішня координаційна сфера, за рахунок утворення чотирьох донорно-акцепторних зв'язків іона металу з атомами азоту, має заряд 2+, який компенсовано двома хлорид-аніонами, розташованими у зовнішній координаційній сфері, внаслідок чого даний комплекс у малих концентраціях розчинний у воді.

ЕСП водних розчинів комплексів 1–3 мають схожий характер та містять майже однаковий набір смуг поглинання — 44700, 39300, 36160 см⁻¹, зумовлених переходами π → π* C=N_{thiazole}, C=N_{imine}, C=O. При цьому для них спостерігається гіпсохромне зміщення відносно некоординованого *син*-АТГІОК відповідно на Δν +450, 1000, 1160 см⁻¹. Окрім того, в спектрах комплексів присутні смуги поглинання (СП), зумовлені переходами з переносом заряду з ліганда на метал (ППЗЛМ) при 28800 см⁻¹ та d-d-переходами в іоні Pd²⁺ при 25800, 24400 та 22000 см⁻¹. Розміщення СП d-d-переходів характеризує плоскоквдратну будову координаційного поліедра в комплексах, однак різні значення їх частот зумовлені різним оточенням центрального іона металу. Смуги поглинання d-d-переходів комплексу 1 мають найвищу частоту (25800 см⁻¹), що може бути зумовлено розміщенням у вер-

шинах плоскокватратного поліедра, крім атомів азоту *сін*-АТГІОК, ще й електронегативних аніонів хлору.

Оскільки ОН-група карбоксильного фрагмента не приймає участі у формуванні координаційного зв'язку, в ІЧ-спектрах комплексів 1, 3 смуга поглинання карбонільної групи зазнає незначного високочастотного зсуву на $\Delta\nu=2-6$ см^{-1} . Винятком є смуга валентних коливань С=О комплексу 2, яка зазнає зсуву у високочастотну область на 60 см^{-1} . Імовірно, це пов'язано зі зміною конформації карбоксильної групи, в результаті чого ОН приймає участь у формуванні водневого зв'язку та відповідного шестичленного псевдогетероциклу Н–О–С(О)–С=N–О (схема 2). Ще однією відмінністю в ІЧ-спектрах комплексу 2, порівняно з 1 та 3, є наявність валентних коливань $\nu_3(\text{F}_2)\text{SO}_4^{2-}$ при $1135, 1097$ см^{-1} . Частота валентних коливань зв'язку Н–О гідроксиіміногрупи, в порівнянні з некоординованим ізомером, у спектрах комплексів 1–3 збільшена на $\Delta\nu=25/30/40$ см^{-1} .

При взаємодії *сін*-АТГІОК з хлоридом міді в розбавлених солянокислих водно-спиртових розчинах при співвідношенні компонентів 1:1 утворюється моноядерний комплекс 4, а при збільшенні концентрації реагентів — біядерний 5. Взаємодія двократного надлишку *сін*-АТГІОК з хлоридом міді в аналогічних умовах приводить до утворення моноядерного комплексу 6, що містить дві молекули ліганду. Координація *сін*-ізомера в сполуках міді 4 і 6 є аналогічною комплексам паладію 1 і 3. Збільшення концентрації вихідної солі міді в реакційному середовищі зумовлює утворення біядерного комплексу 5, в координації якого приймає участь і атом кисню депротонованої гідроксиіміногрупи. В цьому випадку проявляється схильність сполук міді до полімеризації. В результаті утворення ковалентного Cu–O та донорно-акцепторного Cu←N зв'язків оксимна група Н–О виступає в ролі містка між двома атомами міді, що зумовлює формування шестичленного металоциклу Cu–O–N–Cu–O–N. Плоскокватратний координаційний вузол міді доповнюють іони хлору вихідної солі металу.

У спектрах ЕСП комплексів 4, 5, аналогічно комплексам 1–3, СП переходів $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N тіазольного ядра проявляється при 44720 см^{-1} . Однак, на відміну від 1–3, у комплексах 4, 5 СП

ППЗЛМ прописуються в більш високочастотній області при 30800 см^{-1} . СП *d-d*-переходів в іонах міді проявляються при 21300 та 23700 см^{-1} . Як і в комплексах 1–3, карбоксильна група не приймає участі у формуванні координаційного зв'язку, тому в ІЧ-спектрах комплексів 4–6 смуга поглинання карбонільної групи зазнає незначного високочастотного зсуву на $\Delta\nu=2-6$ см^{-1} . Частота валентних коливань зв'язку Н–О гідроксиіміногрупи збільшена на $\Delta\nu=40/91/40$ см^{-1} . Найбільшого високочастотного зсуву $\nu(\text{N}-\text{O})$ (на 91 см^{-1}) зазнає в біядерному комплексі 5, що зумовлено видовженням зв'язку внаслідок місткової координації одночасно двох атомів кисню та азоту до іонів металу (схема 2).

Для встановлення валентного стану іонів міді та їх координаційного оточення в досліджуваних сполуках вивчено положення $\text{Cu}2p_{3/2}$ лінії в РФС-спектрах комплексів 4–6 (рис. 4). Як виявилось, її максимум з E_{\dots} $932.5/933/933$ eV від-

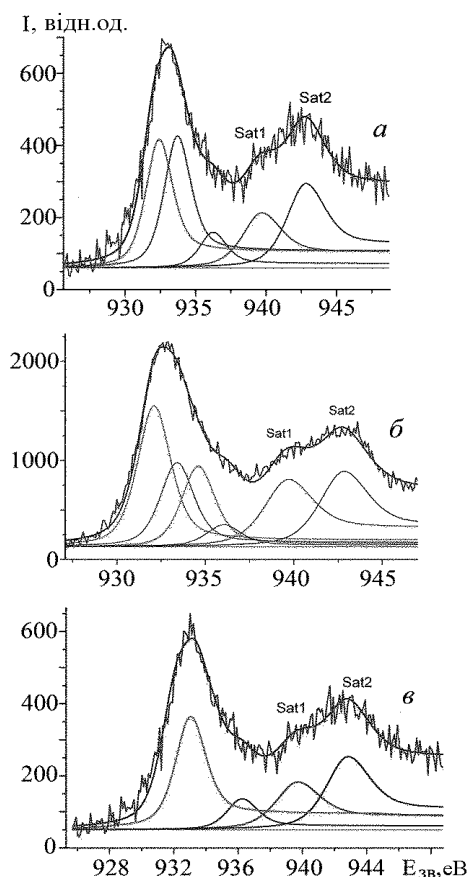


Рис. 4. Лінія $\text{Cu}2p_{3/2}$ у РФС-спектрах комплексів 4–6 (а–в).

повідас двовалентному стану іонів міді. Розклад на гаусові компоненти показав їх різну кількість, що пов'язано з відмінним координаційним оточенням центрального іона металу в синтезованих комплексах. Присутність двох компонент у спектрі комплексу 4 з $E_{зв}$ 932.1, 933.4 еВ з майже однаковою інтенсивністю вказує на наявність зв'язків Cu–N, Cu–Cl. Піки з $E_{зв}$ 939.72 та 942.85 еВ є сателітами, характерними для парамагнітного стану іонів міді. Компоненти в спектрі комплексу 5 з $E_{зв}$ 932.1, 933.4, 934.65 еВ характеризують наявність у сполуці зв'язків Cu–N, Cu–Cl, Cu–O. На відміну від комплексів 4, 5, у спектрі комплексу 6 домінує одна компонента 933.1 еВ зв'язку Cu–N.

При збільшенні концентрації реагентів взаємодія міді (II) з *анти*-АТГІОК, як і з *син*-ізомером, приводить до утворення біядерного комплексу 7 (схема 3). При цьому реалізується триденатна координація ліганду через атоми азоту та кисню депротонованих карбоксильної та оксимної груп. Зв'язок N–O оксимної групи виступає в ролі містка між двома атомами міді, що зумовлює формування шестичленного металоциклу Cu–O–N–Cu–O–N. Інші вакантні координаційні місця в оточенні металу займають хлорид-аніони. Слід відзначити, що ацетат-аніони вихідної солі металу повністю замінені в даному комплексі на молекули ліганду та іони хлору. При цьому, на відміну від *син*-ізомера, тіазольне ядро *анти*-АТГІОК не приймає участі в координації до центрального іона металу. В кислому середовищі відбувається протонування атома азоту тіазольного ядра, в результаті чого в молекулі комплексу утворюються водневі зв'язки, які забезпечують формування шестичленного псевдогетероциклу за участю тіазольного ядра та карбоксильної групи (схема 3) аналогічно комплексам Co(II) і Ni(II) [25]. Двократний надлишок *анти*-АТГІОК приводить до утворення моноядерного комплексу 8. На відміну від 7, координаційне оточення іона міді в комплексі 8 сформоване атомами азоту оксимної групи та кисню депротонованої карбоксильної групи. Аніони хлору знаходяться в зовнішній сфері.

В ІЧ-спектрах комплексів 7, 8 спільним є наявність у високочастотній області смуги поглинання, що відповідає валентним коливанням $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$ при 2706/2714 cm^{-1} . Відмінним є від-

сутність у даній області спектру комплексу 7 смуги поглинання $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$ гідроксиімної групи внаслідок її депротонування при утворенні ковалентного зв'язку з іоном Cu^{2+} . У спектрі комплексу 8 СП $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$ присутня при 3162 cm^{-1} . Окрім того, в ІЧ-спектрах комплексів 7, 8 відбувається пониження частоти валентних коливань зв'язків C=O та C=N_{imine} відповідно на $\Delta\nu=11/9$ та 26/15 cm^{-1} , а смуга поглинання $\nu(\text{N-O})$ у комплексах зазнає високочастотного зсуву на $\Delta\nu=91/39$ cm^{-1} . У низькочастотній області ІЧ-спектрів даних сполук присутні малоінтенсивні смуги поглинання валентних коливань зв'язків Cu–O, Cu–N_{imine} при 505/504, 424/423 cm^{-1} та Cu–Cl — для 7 при 315 cm^{-1} .

Положення максимуму основної Cu $2p_{3/2}$ лінії з $E_{зв}=932.65/932.72$ еВ відповідає двовалентному стану іонів міді в досліджуваних сполуках 7, 8. Гаусові компоненти в спектрі комплексу 7 з $E_{зв}$ 932.0, 933.37, 934.5 еВ характеризують наявність зв'язків Cu–N, Cu–Cl, Cu–O аналогічно комплексу 5. Як і в комплексі 4, в РФС комплексу 8 домінують дві компоненти з $E_{зв}$ 932.5 і 933.31 еВ, що відповідають зв'язкам Cu–N, Cu–O.

В ЕСП комплексу 7 відбувається гіпсохромне зміщення СП електронних переходів $\pi \rightarrow \pi^*$ C=N_{thiazole}, C=N_{imine}, C=O на $\Delta\nu = +2700, +2300, +1000$ cm^{-1} до 47900, 42000, 35700 cm^{-1} . Гіпсохромного зміщення зазнають також і СП електронних переходів $n \rightarrow \pi^*$ C=O, які можна виявити тільки після розкладання ЕСП на гаусові компоненти. В спектрі комплексу 7 присутні ще і ППЗЛМ при 28900 cm^{-1} .

Реакція трихлоридів рутенію (III) та родію (III) з *анти*-АТГІОК при співвідношенні компонентів M:L=1:2 приводить до утворення октаедричних ізоструктурних сполук 9, 10 (схема 3) з координацією до центральних іонів двох молекул *анти*-АТГІОК атомами кисню депротонованої карбоксильної групи та азоту гідроксиімної групи. Доповнюють октаедричний поліедр металів аніони хлору.

ІЧ-спектри даних комплексів є ідентичними. Високочастотна область їх містить смуги поглинання, обумовлені валентними коливаннями зв'язків NH_{NH2}, OH_{C=N-OH}, CH_{thiazole} при 3342/3341, 3154/3160, 2994/3005 та $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$ при 2714 cm^{-1} . Коливання зв'язків C=O та C=N зазнають незначного низькочастотного зсуву на $\Delta\nu$

14/15 та 23/20 cm^{-1} . В свою чергу, коливання зв'язку N–O в комплексах зазнає високочастотного зсуву на $\Delta\nu = 54/50 \text{ cm}^{-1}$. Як і у всіх попередніх випадках, у низькочастотній області ІЧ-спектрів присутні смуги поглинання зв'язків M–O, M–N і M–Cl при 530/515, 404/410, 315/310 cm^{-1} .

Комплекси рутенію (III) та родію (III) з *син*-АТГІОК у твердому стані виділити не вдалось.

У результаті взаємодії *анти*-АТГІОК з хлоридом паладію у співвідношенні компонентів M:L=1:1 і 1:2 утворюються комплекси 11, 12 (схема 3). Координація ліганду в них відбувається аналогічно вищеописаним комплексам 9, 10. ІЧ-спектри даних сполук є подібними, за винятком наявності у низькочастотній області комплексу 11 СП валентних коливань зв'язку Pd–Cl при 320 cm^{-1} .

ЕСП водних розчинів комплексів 11, 12 схожі між собою, що вказує на однаковий тип координації в них *анти*-АТГІОК до центрального іона металу та містять смуги з максимумами поглинання при 42800/44500, 35700 cm^{-1} , які відповідають переходам $\pi \rightarrow \pi^* \text{C}=\text{N}_{\text{thiazole}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{imine}}$ та $\text{C}=\text{O}$ -груп. Крім того, в спектрах присутні ППЗ-ЛМ при 28720 cm^{-1} та *d-d*-переходи при 23300/24700 cm^{-1} .

У спектрах ЯМР ^1H комплексів 11, 12, на відміну від комплексів 1–3, сигнали протонів СН тіазольного кільця та NH_2 -групи зазнають незначного слабопольного зсуву на $\Delta\delta + (0.11/0.01)$ та $+(0.12/0.23)$ м.ч., що вказує на відсутність координаційного зв'язку атома азоту тіазольного ядра з іоном металу. Ще однією відмінністю ЯМР ^1H спектрів комплексів 1–3 та 11, 12 є присутність уширеного синглету при 8.17 та 8.25 м.ч., який, вірогідно, відповідає протонуваному атому азоту NH^+ тіазольного фрагмента. Наявність його також підтверджують дані ІЧ-спектрів цих сполук та РСА комплексів кобальту і нікелю [25] з аналогічною координацією *анти*-АТГІОК. Одночасно з цим сигнали протонів оксимної групи $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, аналогічно спектрам ЯМР ^1H комплексів 1–3, зазнають значного зсуву в сильне поле на $\Delta\delta = 3.66/3.66$ м.ч., що зумовлено формуванням зв'язку іміногрупи з центральним іоном металу.

Положення максимуму основної $\text{Pd}3d_{5/2}$ -лінії в сполуках 11, 12 з $E_{\text{зв}} = 340.0/340.1$ еВ відповідає двовалентному стану іонів паладію. Компоненти в спектрі комплексу 11 з $E_{\text{зв}} \text{Pd}3d_{5/2}$ 338.45,

339.60, 340.24 еВ вказують на утворення зв'язків Pd–Cl, Pd–N, Pd–O. При цьому компонента з $E_{\text{зв}} \text{Pd}3d_{5/2}$ 338.45 еВ є домінуючою. На відміну від 11, у комплексі 12 переважаючими є компоненти з $E_{\text{зв}} \text{Pd}3d_{5/2}$ 339.65, 340.32 еВ, характерні для зв'язків Pd–N, Pd–O (рис. 5, б). Компоненти NH_2^- , $\text{C}=\text{N}_{\text{thiazole}}$ та $\text{C}=\text{N}_{\text{imine}}$ груп з $E_{\text{зв}}$ 400.11, 401.22 та 402.47 еВ, в порівнянні з їх положенням у спектрі некоординованого *анти*-АТГІОК, зазнають зсуву відповідно на ΔE 0.01, 0.27 та 0.76 еВ. На відміну від 1, у комплексі 12 зростання $E_{\text{зв}}$ компоненти $\text{C}=\text{N}_{\text{thiazole}}$ пов'язано з протонуванням атома азоту тіазольного ядра (рис. 5, а).

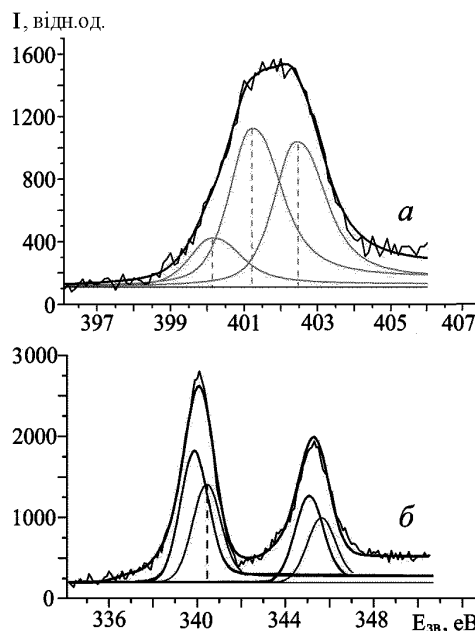


Рис. 5. Положення N1s- (а) та $\text{Pd}3d_{5/2}$ - (б) ліній в РФС комплексу 12.

При дослідженні фізіологічної активності *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК встановлено, що вони виявляють різноспрямований вплив на ендотеліальні клітини. *Син*-ізомер проявляє мітогенну активність, стимулюючи проліферацію клітин на $23.7 \pm 7.2\%$ у діапазоні концентрацій $8 \cdot 10^{-6}$ – $1.25 \cdot 10^{-4}$ М. Натомість, *анти*-ізомер пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин у всьому досліджуваному діапазоні концентрацій [25].

Щодо пухлинних клітин лінії Hela (трансформовані клітини епітеліального походження), був виявлений цитотоксичний вплив обох ізомерів (рис. 6, а). Згідно з наведеними на рисунку

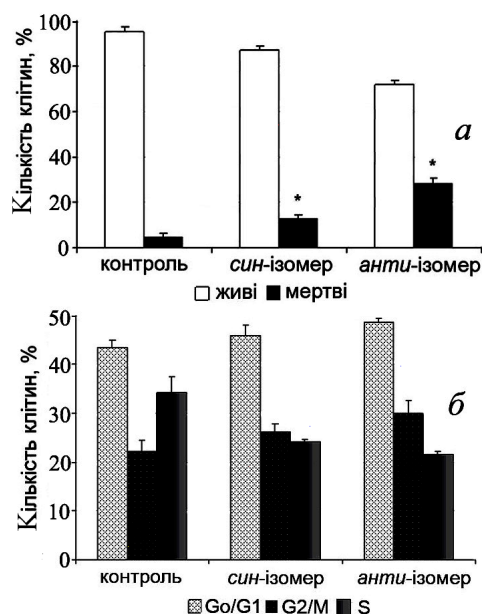


Рис. 6. Вплив *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК на показник виживаності (а) та параметри клітинного циклу (б) клітин HeLa.

даними, вміст мертвих клітин під впливом *син*-АТГІОК зріс у 2.5 рази, а під впливом *анти*-АТГІОК — більше ніж у 6 разів ($p < 0.01$), порівняно з контролем. Також для обох сполук зафіксовано незначну цитостатичну дію (рис. 6, б). Так, у контролі вміст клітин G0/G1 становив $43.45 \pm 1.6\%$, під дією *син*-АТГІОК — $46.02 \pm 2.1\%$, *анти*-АТГІОК — $48.59 \pm 0.9\%$. Окрім того, під впливом досліджуваних сполук відбувається перерозподіл клітин у проліферативному пулі. Якщо в контролі популяція клітин S-фази становила $34.26 \pm 3.3\%$, то *син*-АТГІОК приводив до зменшення цього показника в 1.4 рази ($p < 0.01$); а *анти*-АТГІОК — відповідно в 1.6 рази ($p < 0.01$).

Важливо зазначити і проапоптичну дію обох досліджуваних сполук на пухлинні клітини (рис. 7, а). За даними цитофлуориметричного аналізу виявлено, що *син*-АТГІОК збільшує популяцію клітин проліферативного пулу (G2/M+S) в 1.8 рази ($p > 0.05$) у порівнянні з контролем та *анти*-АТГІОК.

При дослідженні впливу комплексів 8 і 12 на ендотеліальні клітини в порівнянні з *анти*-АТГІОК було виявлено незначну стимуляцію проліферації під дією комплексу 8, на відміну від

12, що опосередковувалось 1.5-кратним зростанням відсотку клітин в G2/M-фазі. Разом з тим для обох комплексів перерозподіл клітин в G2/M та S-фазах, по відношенню до контролю, був подібним (34.91 ± 0.65 та $31.34 \pm 2.13\%$), що проявлялось у зменшенні відсотку клітин субпопуляції G2/M та збільшенні відсотку клітин у S-фазі. Рівень апоптотичних клітин при дії 12 не відрізнявся від контрольного показника, тоді як інкубація клітин із комплексом 8 приводила до зменшення вмісту апоптотичних клітин. Водночас при підрахунку клітин з трипановим синім та в МТТ-тесті для обох комплексів виявлено цитотоксичний вплив ($IC_{50} = 1.33 \cdot 10^{-4}$ М для 8 та $2.5 \cdot 10^{-5}$ М для 12).

Як зазначалось вище, при додаванні *син*-АТГІОК у середовище інкубації ендотеліальних клітин виявлено її мітогенний вплив, однак комплекси металів з даним ізомером проявляють протилежний ефект: 1 — не впливає на вміст клітин в G0/G1-фазі відносно контролю, однак перерозподіл їх в G2/M- та S-фазах є найбільш вираженим по відношенню як до контролю, так і до вихідного ізомера. Популяція клітин в S-фазі майже в 10 разів перевищує таку в контролі та в 1.2 рази — порівняно з *син*-АТГІОК. Подібну

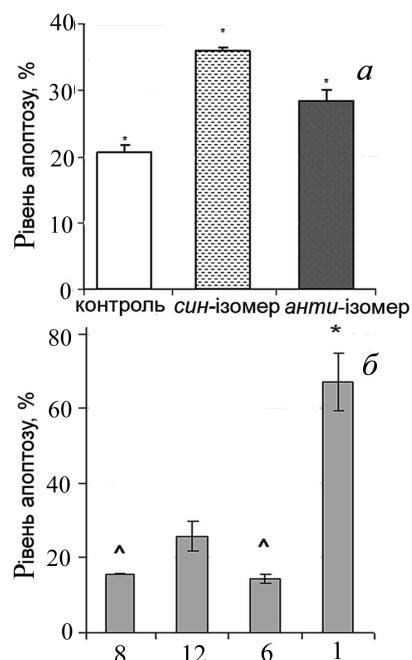


Рис. 7. Рівень апоптотичних клітин під дією *син*-АТГІОК, *анти*-АТГІОК (а) та комплексів 1, 6, 8, 12 (б).

дію можуть спричиняти сполуки, які модифікують активність білка р53, що викликає "арешт" переходу клітин в G2-фазу та ініціює їх апоптоз, про що свідчать дані рівня апоптотичних клітин під впливом комплексу 1: рівень апоптозу в клітинах, культивованих разом з 1, втричі більший, ніж в контролі та майже в 10 разів більший порівняно з впливом *син*-АТГІОК (рис. 7,б). Комплекс 6 проявляє незначний цитостатичний вплив, порівняно з контролем і комплексом 1, та в 1.8 рази ($p > 0.01$) — порівняно з *син*-АТГІОК.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено протипухлинну дію синтетованих сполук на малігнізовані клітини.

Спектри ЯМР ^1H записано на спектрометрах Varian VXR-300 (300 МГц) та Bruker Avance DRX-500 (500.00 МГц) у ДМСО- d_6 із стандартом ТМС. ІЧ-спектри — на спектрометрі Spereord M80 у діапазоні частот 4000—200 cm^{-1} у таблетках КВг. Електронні спектри поглинання — на спектрофотометрі Spereord M40 (в діапазоні 50000—11000 cm^{-1}).

Синтез вихідних *син*-АТГІОК та *анти*-АТГІОК здійснювали за методиками [23, 24].

$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{син-АТГІОК})\text{Cl}_2]$ (1) синтезували згідно з методом [25]. Вихід 55 %. $T_{\text{розкл}} = 250^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 16.29; Н 1.45; Cl 19.15; N 11.39; S 8.68. $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{PdS}$. Розраховано, %: С 16.48; Н 1.38; Cl 19.45; N 11.53; S 8.80.

Спектр ЯМР ^1H , δ , млн^{-1} : 7.36 с (1Н, $\text{CH}_{\text{thiazoly}}$); 8.64 уш.с (2Н, NH_2); 9.28 уш. м (2Н, ОН, COOH). Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3620 $\nu(\text{OH})$; 3389 $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$; 3200 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3149 $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$; 2980 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; / 1667 $\nu(\text{C=O})$; 1628 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1540 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1435 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1330 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1255, 1212 $\nu(\text{C-N})$; 1177 $\delta(\text{NH})$; 1050 $\nu(\text{N-O})$; 946; 845, 807, 747 $\delta(\text{NH})$; 395 $\nu(\text{Pd-N})$; 310 $\nu(\text{Pd-Cl})$.

$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{син-АТГІОК})(\text{H}_2\text{O})\text{SO}_4]$ (2). У круглодонній колбі місткістю 50 мл наважку хлориду паладію (0.0887 г PdCl_2 , 0.5 ммоль) розчиняли при нагріванні до 30—40 $^\circ\text{C}$ в 3 мл 2 н. HCl . До отриманого розчину при нагріванні та перемішуванні додавали 15 мл етанолу та розчин *син*-АТГІОК (0.0936 г, 0.5 ммоль) у 9 мл 2 М H_2SO_4 . З прозорої гарячої реакційної суміші почав виділятися жовто-оранжевий осад. Суспензію кип'ятили на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Після охолодження осад відфільтровували, промивали ета-

нолом, діетиловим етером і висушували в вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.17 г (85 %). $T_{\text{розкл}} \geq 250^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 14.65; Н 1.85; N 10.22; S 15.68. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_8\text{PdS}_2$. Розраховано, %: С 14.73; Н 1.73; N 10.31; S 15.73.

Спектр ЯМР ^1H , δ , млн^{-1} : 7.42 с (1Н, $\text{CH}_{\text{thiazoly}}$); 8.68 уш. с (2Н, NH_2); 9.39 уш. с (2Н, ОН, COOH). Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3620 $\nu(\text{OH})$; 3380 $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$; 3275, 3200 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3135 $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$; 3000 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; 2780 $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$ / 1725 $\nu(\text{C=O})$; 1610 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1525 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1420 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1375 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1318, 1250 $\nu(\text{C-N})$; 1190 $\delta(\text{NH})$; 1135, 1097 $\nu_3(\text{F}_2)\text{SO}_4^{2-}$; 1060 $\nu(\text{N-O})$; 1004, 883; 832, 788, 760, 728 $\delta(\text{NH})$; 595 $\nu_4(\text{F}_2)\text{SO}_4^{2-}$; 516 $\nu(\text{Pd-O})$, 445 $\nu(\text{Pd-N})$.

$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{син-АТГІОК})_2]\text{Cl}_2$ (3). У круглодонній колбі місткістю 50 мл наважку хлориду паладію (0.0355 г PdCl_2 , 0.2 ммоль) розчиняли при нагріванні до 30—40 $^\circ\text{C}$ у 4 мл 4 н. HCl . До отриманого розчину при нагріванні та перемішуванні додавали розчин *син*-АТГІОК (0.0748 г, 0.4 ммоль) у 5 мл 4 н. HCl та 5 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 75 хв. Через 10 хв почав виділятися осад помаранчевого кольору. Після охолодження осад відфільтровували, промивали етанолом, діетиловим етером і висушували в вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.13 г (70 %). $T_{\text{розкл}} \geq 270^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 21.50; Н 1.91; Cl 12.72; S 11.50. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{PdS}_2$. Розраховано, %: С 21.77; Н 1.83; Cl 12.85; S 11.62.

Спектр ЯМР ^1H , δ , млн^{-1} : 7.33 с (1Н, $\text{CH}_{\text{thiazoly}}$); 8.62 уш. с (2Н, NH_2); 9.26 уш. с (2Н, ОН, COOH). Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3620 $\nu(\text{OH})$; 3392 $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$; 3205 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3150 $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$; 2985 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; / 1669 $\nu(\text{C=O})$; 1629 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1541 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1435 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1334 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1212 $\nu(\text{C-N})$; 1183, $\delta(\text{NH})$; 1115 $\nu(\text{N-O})$; 936; 899, 846, 803, 746 $\delta(\text{NH})$; 395 $\nu(\text{Pd-N})$.

$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{син-АТГІОК})\text{Cl}_2]$ (4). У круглодонній колбі місткістю 50 мл розчиняли наважку хлориду міді (0.0428 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.25 ммоль) у суміші 20 мл етанолу та 5 мл 2 н. HCl . До отриманого зеленого розчину додавали наважку *син*-АТГІОК (0.0468 г, 0.25 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні та нагріванні на водяній бані впродовж 90 хв. Після охолодження з

прозорого розчину почав виділятися аморфний осад зеленого кольору, який відфільтровували, промивали етанолом, діетиловим етером і висушували в вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.072 г (90 %). $T_{\text{розкл}} \geq 250^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 18.75; Н 1.76; Сl 21.83; N 13.18; S 10.12. $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 18.67; Н 1.57; Сl 22.05; N 13.06; S 9.97.

Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3600 $\nu(\text{OH})$; 3342 $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$; 3226 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3170 $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$; 3070 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; / 1667 $\nu(\text{C=O})$; 1630 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1555 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1435 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1365, 1326 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1195 $\nu(\text{C-N})$; 1065 $\nu(\text{N-O})$; 974; 911, 871, 818, 791, 743 $\delta(\text{NH})$; 405 $\nu(\text{Cu-N})$; 315 $\nu(\text{Cu-Cl})$.

[$\text{Cu}_2(\text{Hsin-ATGIOK})_2\text{Cl}_2$] (5). У круглодонній колбі місткістю 100 мл наважку хлориду міді (0.171 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 ммоль) розчиняли при температурі 40–50 °С в 25 мл етанолу. До отриманого зеленого розчину додавали розчин *син*-АТГІОК (0.1872 г, 1 ммоль) у суміші 10 мл 4 н. НСl та 20 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні та нагріванні на водяній бані впродовж 90 хв. Після охолодження з прозорого розчину почав виділятися аморфний осад зеленого кольору, який відфільтровували, промивали етанолом, діетиловим етером і висушували в вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.26 г (90 %). $T_{\text{розкл}} \geq 270^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 21.21; Н 1.88; Сl 12.15; N 14.83; S 11.05. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С 21.06; Н 1.41; Сl 12.43; N 14.74; S 11.24.

Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3600 $\nu(\text{OH})$; 3348 $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$; 3285 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3070 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; / 1671 $\nu(\text{C=O})$; 1630 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1557 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1445 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1365, 1326 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1200 $\nu(\text{C-N})$; 1063 $\nu(\text{N-O})$; 968; 925; 872, 835, 793 $\delta(\text{NH})$; 506 $\nu(\text{Cu-O})$; 445 $\nu(\text{Cu-N})$; 311 $\nu(\text{Cu-Cl})$.

[$\text{Cu}(\text{H}_2\text{sin-ATGIOK})_2\text{Cl}_2$] (6) Синтезували за методом [25]. Вихід 90 %. $T_{\text{розкл}} \geq 260^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 23.45; Н 2.15; Сl 13.75; N 16.45; S 12.43. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С 23.61; Н 1.98; Сl 13.94; N 16.52; S 12.60.

Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3600 $\nu(\text{OH})$; 3321 $\nu(\text{OH})_{\text{COOH}}$; 3235 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3070 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; / 1671 $\nu(\text{C=O})$; 1625 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1553 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1440 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1371, 1326 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1200 $\nu(\text{C-N})$; 1065 $\nu(\text{N-O})$; 975; 915; 871, 793 $\delta(\text{NH})$; 404 $\nu(\text{Cu-N})$.

[$\text{Cu}_2(\text{Hanti-ATGIOK})_2\text{Cl}_2$] (7). У кругло-

донній колбі місткістю 100 мл наважку ацетату міді (0.0998 г $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.5 ммоль) розчиняли в 25 мл етанолу при нагріванні до 50–60 °С. До отриманого розчину при постійному перемішуванні та нагріванні додавали гарячий розчин (0.0936 г, 0.5 ммоль) *анти*-АТГІОК у 3 мл 2 н. НСl та 22 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Реакційну суміш темно-зеленого кольору нагрівали на водяній бані зі зворотним холодильником при температурі 50–60 °С впродовж 20 хв. Після охолодження утворився аморфний осад темно-зеленого кольору, який відфільтровували, промивали етанолом, діетиловим етером і висушували у вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.12 г (85 %). $T_{\text{розкл}} \geq 260^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 21.12; Н 1.58; Сl 12.15; N 14.82; S 11.22. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С 21.06; Н 1.41; Сl 12.43; N 14.74; S 11.24.

Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3620 $\nu(\text{OH})$; 3280 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3080 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; 2706 $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$; 1643 $\nu(\text{C=O})$; 1609 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1553 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; $\delta(\text{NH})$; 1360 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1297 $\nu(\text{C-N})$; 1112 $\nu(\text{N-O})$; 974 $\delta(\text{C-H})$; 854 $\nu(\text{C-C})$; 799 $\nu(\text{C=N-O})$; 675 $\delta(\text{C=N-O})$; 505 $\nu(\text{Cu-O})$; 424 $\nu(\text{Cu-N})$; 315 $\nu(\text{Cu-Cl})$.

[$\text{Cu}(\text{anti-ATGIOK})_2\text{Cl}_2$] (8). Синтезували за методом [25]. Вихід 45 %. $T_{\text{розкл}} \geq 240^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 23.52; Н 2.05; Сl 14.06; N 16.48; S 12.69. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С 23.61; Н 1.98; Сl 13.94; N 16.52; S 12.60.

Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3620 внутрішньомолекулярний водневий зв'язок; 3346 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3153 $\nu(\text{OH})_{\text{C=N-OH}}$; 3020 $\nu(\text{C-H})_{\text{thiazole}}$; 2680 $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$; 1651 $\nu(\text{C=O})$; 1610 $\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$; 1545 $\nu(\text{C=N})_{\text{thiazole}}$; 1400 $\nu(\text{CH-S})_{\text{thiazole}}$; 1358 $\nu(\text{C=C})_{\text{thiazole}}$; 1292, 1208 $\nu(\text{C-N})$; 1071 $\nu(\text{N-O})$; 980, 815 $\nu(\text{C-C})$; 787 $\delta(\text{C-H})$; 515 $\nu(\text{Cu-O})$; 410 $\nu(\text{Cu-N})$.

[$\text{Ru}(\text{H}_2\text{anti-ATGIOK})_2\text{Cl}_2\text{Cl}$] (9). У круглодонній колбі місткістю 50 мл наважку хлориду рутенію (0.0451 г $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.2 ммоль) розчиняли при перемішуванні та нагріванні до 30–40 °С у суміші 2 мл 2 н. НСl і 5 мл етанолу. В 2 мл 2 н. НСl та 10 мл етанолу при температурі 40–50 °С розчиняли *анти*-АТГІОК (0.0750 г, 0.4 ммоль) і отриманий розчин добавляли по краплях при перемішуванні до розчину солі рутенію. Реакційна суміш набувала червоно-коричневого кольору. Нагрівання продовжували на водяній бані (70–75 °С) зі зворотним холодильником упродовж 45 хв. Після охолодження утворився темно-коричневий осад, який відфіль-

трували, промивали етанолом, діетиловим етером і висушували у вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.067 г (58 %). $T_{\text{розкл}} \geq 265^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 20.81; Н 1.95; Сl 18.08; N 14.29; S 10.92. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{RuS}_2$. Розраховано, %: С 20.64; Н 1.73; Сl 18.28; N 14.45; S 11.02.

Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3620, 3346 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3153 $\nu(\text{OH})_{\text{C}=\text{N}-\text{OH}}$; 3020 $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{thiazole}}$; 2690 $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$ / 1640 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1610 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{imine}}$; 1545 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{thiazole}}$; 1400 $\nu(\text{CH}-\text{S})_{\text{thiazole}}$; 1358 $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{thiazole}}$; 1292, 1208 $\nu(\text{C}-\text{N})$; 1071 $\nu(\text{N}-\text{O})$; 980, 815 $\nu(\text{C}-\text{C})$; 787 $\delta(\text{C}-\text{H})$; 515 $\nu(\text{Ru}-\text{O})$; 410 $\nu(\text{Ru}-\text{N})$; 310 $\nu(\text{Ru}-\text{Cl})$.

$[\text{Rh}(\text{H}_2\text{анти-АТГІОК})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (10). Синтезували із $\text{RhCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ аналогічно комплексу 9. Вихід 65 %. $T_{\text{розкл}} \geq 280^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 20.49; Н 1.87; Сl 18.08; N 14.29; S 11.07. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{RhS}_2$. Розраховано, %: С 20.58; Н 1.73; Сl 18.22; N 14.40; S 10.99.

$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{анти-АТГІОК})\text{Cl}_2]$ (11). У круглодонній колбі місткістю 50 мл наважку хлориду паладію (0.0444 г PdCl_2 , 0.25 ммоль) розчиняли при температурі 40–50 $^\circ\text{C}$ та перемішуванні в 8 мл 2 н. HCl . До світло-коричневого прозорого розчину додавали 10 мл етанолу, після чого при перемішуванні і нагріванні (40–50 $^\circ\text{C}$) приливали по краплях гарячий розчин (0.0468 г, 0.25 ммоль) *анти-АТГІОК* в 2 мл 2 н. HCl та 10 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали протягом 50 хв. Після охолодження утворився темно-жовтий осад, який відфільтровували, промивали етанолом, діетиловим етером і висушували у вакуум-ексикаторі над CaCl_2 . Вихід 0.068 г (75 %). $T_{\text{розкл}} \geq 275^\circ\text{C}$.

Знайдено %: С 16.85; Н 1.75; Сl 19.15; N 11.67; S 8.91. $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{PdS}$. Розраховано, %: С 16.48; Н 1.38; Сl 19.45; N 11.53; S 8.80.

Спектр ЯМР ^1H , δ , млн^{-1} : 7.42 уш. с (2H, NH_2); 7.67 с (1H, $\text{CH}_{\text{thiazoly}}$); 8.17 уш. с (1H, NH^+); 9.25 уш. с (1H, OH). Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3620, 3347 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3157 $\nu(\text{OH})_{\text{C}=\text{N}-\text{OH}}$; 3040 $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{thiazole}}$; 2714 $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$ / 1640 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1612 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{imine}}$; 1540 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{thiazole}}$; 1404 $\nu(\text{CH}-\text{S})_{\text{thiazole}}$; 1355 $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{thiazole}}$, $\delta(\text{H}_2\text{O})$; 1292, 1207 $\nu(\text{C}-\text{N})$; 1071 $\nu(\text{N}-\text{O})$; 980, $\nu(\text{C}-\text{C})$; 805 $\delta(\text{C}-\text{H})$; 498 $\nu(\text{Pd}-\text{O})$; 425 $\nu(\text{Pd}-\text{N})$; 320 $\nu(\text{Pd}-\text{Cl})$.

$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{анти-АТГІОК})_2]\text{Cl}_2$ (12). Синтезували за методом [25]. Вихід 88 %. $T_{\text{розкл}} \geq 283^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: С 21.95; Н 1.88; Сl 12.05; N 15.11; S 11.23. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{PdS}_2$. Розраховано, %: С 21.77; Н 1.83; Сl 12.85; N 15.23; S 11.62.

Спектр ЯМР ^1H , δ , млн^{-1} : 7.42 уш. с (2H, NH_2); 7.67 с (1H, $\text{CH}_{\text{thiazoly}}$); 8.17 уш. с (1H, NH^+); 9.25 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , млн^{-1} : 116.05 С(5); 140.32 С(3); 142.41 С(1); 160.17 С(2); 172.62 С(4). Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3342 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$; 3154 $\nu(\text{OH})_{\text{C}=\text{N}-\text{OH}}$; 2994 $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{thiazole}}$; 2690 $\nu(\text{NH}^+)_{\text{thiazole}}$; 1645 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1615 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{imine}}$; 1580 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{thiazole}}$; 1404 $\nu(\text{CH}-\text{S})_{\text{thiazole}}$; 1355 $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{thiazole}}$; 1193 $\nu(\text{C}-\text{N})$; 1075 $\nu(\text{N}-\text{O})$; 823 $\nu(\text{C}-\text{C})$, 788 $\delta(\text{C}-\text{H})$, 530 $\nu(\text{Pd}-\text{O})$, 404 $\nu(\text{Pd}-\text{N})$.

Визначення цитотоксичного/цитостатичного впливу *син-АТГІОК* та *анти-АТГІОК* по відношенню до пухлинних клітин лінії HeLa проводили за наступними параметрами: виживаність, апоптичний індекс, параметри клітинного циклу. Виживаність клітинної культури встановлювали за рутинним підрахунком в камері Горяєва за співвідношенням живих та мертвих клітин, останні зафарбовували трипановим синім. Апoptичний індекс та параметри клітинного циклу при дії *син-АТГІОК* та *анти-АТГІОК* оцінювали, як описано раніше [25] загальноприйнятим цитофлуориметричним аналізом [34].

РЕЗЮМЕ. Исследованы реакции комплексообразования *син-* и *анти-*изомеров 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксииминоуксусных кислот с ионами ряда переходных металлов. Разработаны методики синтеза и получения в твердом состоянии 12 новых комплексных соединений Cu(II), Ru(III), Rh(III) и Pd(II) в соотношении компонентов M:L 1:1 и 1:2. Определено, что *син-*изомер координируется к ионам металлов бидентатноциклически через атомы азота тиазольного ядра и оксимной группы. В комплексах с участием *анти-*изомера координация осуществляется через атом кислорода депротонированной карбоксильной группы и атом азота гидроксиминогруппы, при этом тиазольное ядро не участвует в комплексообразовании. Биологический скрининг выявил антипролиферативное действие комплексов 1, 6, 8 и 12 на эндотелиальные клетки. Установлено, что активность комплексов на основе *син-*изомера превосходит активность аналогичных комплексов с *анти-*изомером.

SUMMARY. It was investigated the complexation reactions of *syn-* and *anti-*isomers of 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacetic acid with a number of transition metal ions. Synthesis methodology have been developed and 12 new Cu(II), Ru(III), Rh(III) and Pd(II) complex compounds was obtained. It was established that the *syn-*isomer is co-ordinated to the metal ions in by nitrogen atoms of the thiazole nucleus and the oxime group.

In complexes involving *anti*-isomer coordination occurs by the oxygen atom of the deprotonated carboxyl group and nitrogen atom of hydroxyimino group, while the thiazole nucleus is not involved in complexation. Biological screening revealed the antiproliferative effect of complexes 1, 6, 8 and 12 on endothelial cells. It was found that the activity of the complexes based on *syn*-isomer exceeds the activity of similar complexes with *anti*-isomer.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chakravorty A. // *Coord. Chem. Rev.* -1974. -**13**, № 1. -P. 1—46.
2. Keeney M.E., Asare O. // *Ibid.* -1984. -**59**. -P. 141—201.
3. Tasker P.A., Plioger P.G., West L.C. // *Comprehensive Coord. Chem. II.* -2004. -**9**. -P. 759—808.
4. Dodoff N.I., Kubiak M., Kuduk-Jaworska J. et al. // *Chemija.* -2009. -**20**, № 4. -P. 208—217.
5. Elo H. // *Chemotherapy.* -2004. -**50**, № 5. -P. 229—233.
6. Scaffidi-Domianello Yu.Yu., Legin A.A., Jakupec M.A. et al. // *Inorg. Chem.* -2011. -**50**, № 21. -P. 10673—10681.
7. Donde K.J., Patil V.R. // *J. Pharm. Res.* -2011. -**4**, № 1. -P. 206—209.
8. Kuwar A.S., Shimpi S.R., Mahulikar P.P., Bendre R.S. // *J. Sci. Ind. Res.* -2006. -**65**, № 8. -P. 665—669.
9. Georgieva I., Trendafilova N., Bauer G. // *Spectrochim. Acta. Pt A.* -2006. -**63**, № 2. -P. 403—415.
10. Malek K., Vala M., Swiatek-Kozłowska J., Proniewicz L.M. // *New J. Chem.* -2004. -**28**, № 4. -P. 477—483.
11. Onindo C.O., Sliva T.Yu., Kowalik-Jankowska T. et al. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* -1995. - № 23. -P. 3911—3915.
12. Botta C.B., Cabri W., Cini E. et al. // *J. Med. Chem.* -2011. -**54**, № 7. -P. 2165—2182.
13. Lin X., David C.A., Donnelly J.B. et al. // *PNAS.* -2008. -**105**, № 1. -P. 174—179.
14. Li Y., Liu J., Zhang H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2006. -**16**, № 8. -P. 2278—2282.
15. Gonzalez M., Rodriguez Z., Tolon B. et al. // *Il Farmaco.* -2003. -**58**, № 6. -P. 409—418.
16. Lee H.-W., Kang T.W., Cha K.H. et al. // *Syn. Commun.* -1998. -**28**, № 1. -P. 35—44.
17. Negi S., Yamanaka M., Sugiyama I. et al. // *J. Antibiot.(Tokyo).* -1994. -**47**, № 12. -P. 1507—1525.
18. Hemalatha K., Agarwal N., Buchappa G. // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* -2013. -**4**, № 2. -P. 829—835.
19. Sullivan J.D., Giles R.L., Looper R.E. // *Current Bioactive Comp.* -2009, -**5**, № 1. -P. 39—78.
20. Warad I., Eftaiha A.F., Al-Nuri M.A. et al. // *J. Mater. Environ. Sci.* -2013. -**4**, № 4. -P. 542—557.
21. Santini C., Pellei M., Gandin V. et al. // *Chem. Rev.* -2014. -**114**, № 1. -P. 815—862.
22. Katsaros N., Anagnostopoulou A. // *Critic. Rev. in Oncology/Hematology.* -2002. -**42**, № 3. -P. 297—308.
23. Pat. US 4503234 A. -Publ. 5.03.1985.
24. Hardy K.D., Harrington F.P., Stachulski A.V. // *J. Chem. Soc., Perkin Tr. 1.* -1984. -№ 6. -P. 1227—1235.
25. Orysyk S.I., Zholob O.O., Bon V.V. et al. // *Polyhedron.* -2015. -**85**. -P. 208—220.
26. Georgieva I., Trendafilova N., Bauer G. // *Spectrochim. Acta. Pt A.* -2006. -**63**, № 2. -P. 403—415.
27. Mokhir A.A., Gumienna-Kontecka E., Swiatek-Kozłowska J. et al. // *Inorg. Chim. Acta.* -2002. -**329**, № 1. -P. 113—121.
28. Казыцина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР- спектроскопии в органической химии. -М.: Высш. шк., 1971. -С. 61—95.
29. Нефедов В.И. // *Координац. химия.* -1975. -**1**, № 3. -С. 291—318.
30. Нефедов В.И. Рентгеноэлектронная спектроскопия химических соединений. -М.: Химия, 1984.
31. Орыськ С.І. // *Укр. хим. журн.* -2008. -**72**, № 10. -С. 65—77.
32. Орыськ С.І., Рыбачук Л. Н., Пехньо В.И. и др. // *Журн. неорган. химии.* -2010. -**55**, № 7. -С. 1145—1152.
33. Бородин Г.С., Бородин И.Г., Ураев А.И. и др. // *Рос. хим. журн. (Журн. рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева).* -2004. -**58**, № 1. С. 117—124.
34. Nicoletti I., Migliorati G., Pagliacci M.C. et al. // *J. Immunol. Methods.* -1991. -**139**, № 2. -P. 271—279.

Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В.І.Вернадського НАН України, Київ
Інститут органічної хімії НАН України, Київ
Навчально-науковий центр “Інститут біології”
Київського національного університету
ім. Тараса Шевченка
Інститут металофізики ім. Г.В.Курдюмова, Київ

Надійшла 20.11.2014