

**Національна академія наук України
Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського**

ВАКАРОВ СЕРГІЙ ВАСИЛЬОВИЧ



УДК 546.722:[547.898+543.454]

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ НЕСИМЕТРИЧНО ДИЗАМІЩЕНИХ
КЛАТРОХЕЛАТНИХ КОМПЛЕКСІВ ФЕРУМУ(II)**

02.00.01 – неорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України.

Науковий керівник доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Варзацький Олег Анатолійович,
Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В.І. Вернадського НАН України.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Лампека Ярослав Дмитрович,
Інститут фізичної хімії
ім. Л. В. Писаржевського НАН України,
провідний науковий співробітник відділу фізико-
неорганічної хімії

кандидат хімічних наук
Плутенко Максим Олександрович,
молодший науковий співробітник хімічного факультету
Київського національного університету імені Тараса
Шевченка МОН України.

Захист дисертації відбудеться “17” грудня 2020 року о 10⁰⁰ на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України за адресою: 03142, м. Київ, пр. Палладіна, 32/34, конференц-зал.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України за адресою: 03142, м. Київ, пр. Палладіна, 32/34 або на сайті Інституту за посиланням <http://www.ionc.kar.net/ssc.html>.

Автореферат розісланий “13” листопада 2020р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат хімічних наук

Г.Г. Яремчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Клатрохелатні комплекси (К) – клас макроциклічних комплексних сполук, в яких центральний іон металу оточений макробіциклічним лігандом. Внаслідок екранування іону металу від дії хімічних реагентів клатрохелатам притаманна низка властивостей, таких як висока стійкість до кислот, окисників та відновників, а також стабілізація іону металу у нестандартних ступенях окиснення. Крім цього, для клатрохелатних комплексів з біорелевантними термінальними групами притаманна біологічна активність, що проявляється у взаємодії з біомолекулами, такими як глобулярні білки та у існуванні супрамолекулярних асоціатів клатрохелатів з РНК або ДНК.

Клатрохелатні комплекси знайшли своє використання як аналітичні реагенти для високоселективного визначення Феруму(II) в його наномолярних концентраціях, в радіодіагностиці та радіотерапії, як контрастні реагенти для МРТ досліджень біологічних об'єктів та інше.

Відомо, що хімічні та фізичні характеристики клатрохелатних комплексів 3d металів залежать, зокрема, від кількості, природи та ізомерії реберних замісників у їх молекулах. Дослідження залежності цих властивостей є перспективним, проте, на даний час не здійснено систематичного аналізу через складність, а в деяких випадках відсутність, методів синтезу клатрохелатних комплексів необхідних для такого дослідження.

Таким чином, розробка нових методів синтезу клатрохелатних комплексів (зокрема монореберно-заміщених) з заданими реберними замісниками та подальше дослідження хімічних та спектральних (зокрема оптичних) властивостей, а також біологічної активності синтезованих макрополіциклічних сполук з інкапсульованим іоном металу є актуальною науковою задачею не лише з теоретичної та фундаментальної, але і практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано у Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України відповідно до плану науково-дослідних робіт: «Фізико-неорганічна та координаційна хімія кластерних, макроциклічних, супрамолекулярних і композиційних функціональних сполук та речовин» (НДР 299) (Державний реєстраційний номер роботи 0113U001114. 2013 – 2017рр.); «Синтез фотоактивних речовин для створення високовпорядкованих мономолекулярних шарів з зовні керованими оптичними і сорбційними властивостями» (Науково-технічні (інноваційні) проекти НАН України, Договір № 43-14, 2014р.); «Розробка макроциклічних металокомплексів для фотоіндукованого руйнування нерозчинних білкових агрегатів, що утворюються при нейродегенеративних захворюваннях» (Спільний конкурс НАН України – УНТЦ, № держреєстрації 0114U002727, 2014-2016рр.); «Дизайн та розробка нових топологічних ліків на основі клітинних сполук» (Акція Марії Кюрі "Міжнародний обмін науковими кадрами", Проект № 295160 FP7-PEOPLE-2011-IRSES, 2012-2015рр.); «Координаційна, медична хімія моно-, бі-, гетерометалічних, різнолігандних комплексів «металів життя» - Fe, Co, Cu, Mo

та цитостатиків - Pd, Rh, Ru, Ga з модифікованими, біоспорідненими та біоактивними молекулами протипухлинної, противірусної, протирезорбційної дії.» (Державний реєстраційний номер роботи 0116U004025 (309E), 2016 – 2020pp.).

Мета і задачі дослідження. *Метою роботи* була розробка методів синтезу дизамічених клатрохелатів Феруму(II) з реберними замісниками різної природи (карбоксіфенілсульфідні групи та їх амідні та естерні похідні, R-фенілетиламінний замісник) на одному ребрі їх макробіциклічного ліганду, дослідження складу отриманих нових сполук, будови, фізико-хімічних властивостей та залежності їх оптичних властивостей від наявності в їх молекулі хіральної групи.

Для досягнення даної мети необхідно було вирішити наступні *завдання*:

- розробити методи постадійного нуклеофільного заміщення атомів галогену в галогеноклатрохелатних комплексах Феруму(II), як макробіциклічних прекурсорів з отриманням моногалогензамічених клатрохелатних комплексів;
- розробити методики модифікації карбоксигруп у складі реберних замісників клатрохелатних комплексів з отриманням їх естерних та амідних похідних;
- встановити склад та будову, а також дослідити спектроскопічні властивості одержаних координаційних сполук;
- дослідити хірооптичні властивості синтезованих сполук в залежності від природи та розташування хірального замісника;
- дослідити можливі шляхи індукції хіральності цих клатрохелатних комплексів (зокрема за допомогою квантово-хімічних розрахунків) та запропонувати теоретичну модель, що описує це явище;
- вивчити індукцію сигналів в спектрах кругового дихроїзму (КД) несиметрично замічених клатрохелатних комплексів в присутності глобулярних протеїнів.

Об'єкт дослідження: реакції постадійного нуклеофільного заміщення атомів галогену в галогензамічених клатрохелатних комплексах Феруму(II), склад, просторова та електронна будова, явище індукції хіральності отриманих комплексів.

Предмет дослідження: клатрохелатні комплекси Феруму(II), функціоналізовані ізомерними карбоксиарилсульфідними, карбоксиалкілсульфідними групами, їх амідні та естерні похідні.

Методи дослідження: тонкошарова хроматографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{19}F , мас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз (РСА), спектроскопія електронного поглинання та КД.

Оптимізація геометрії, розрахунків спектрів електронного поглинання та кругового дихроїзму досліджуваних комплексів проведено з використанням напівемпіричних (PM7) та *ab initio* (DFT/PBE, PBE0, wB97X) розрахункових квантово-хімічних методів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено методи

синтезу несиметричних монореберних функціоналізованих клатрохелатів Феруму(II), а також метод функціоналізації термінальної карбоксигрупи в молекулах таких комплексів. Синтезовано та охарактеризовано сукупністю сучасних фізико-хімічних методів 32 нові клатрохелатні комплекси Феруму(II), зокрема 7 комплексів з ковалентно зв'язаним оптично активним замісником. Виділено у стані монокристалів та отримано дані РСА для 4 координаційних сполук.

Показано можливість індукції оптичної активності клатрохелатних комплексів в хіральному середовищі (ковалентно- або супрамолекулярно- зв'язаними оптично активними замісниками, а також у супрамолекулярних ансамблях з глобулярними білками). Запропоновано та підтверджено квантово-хімічними розрахунками модель індукції їх оптичної активності. Порівнянням розрахованих спектрів КД з експериментальними, встановлено абсолютну конформацію клатрохелатного остову у розчинах хлороформу та толуену.

Проведено дослідження впливу структурної ізомерії термінальних реберних груп в несиметрично-заміщених клатрохелатах на інтенсивність та форму їх індукованих спектрів КД в присутності бета-лактоглобуліну.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методи синтезу моно- та несиметрично дизаміщених клатрохелатів Феруму(II) можуть бути використані для отримання аналогічних комплексів кобальту(II) з використанням широкого спектру S-нуклеофільних агентів.

Синтезовані в даній роботі клатрохелатні комплекси у присутності глобулярних білків у мікромолярному та вище концентраційному діапазоні дають різний (деколи цілком протилежний) оптичний відгук, що залежить від природи замісників. Смуги, що виникають в результаті такої взаємодії, у спектрах КД, не накладаються на власні смуги глобулярних білків, що може бути використано при створенні тест-систем для аналітичного визначення білків та дослідження їх структурних відхилень.

Запропонована модель індукції оптичної активності клатрохелатних комплексів може бути використана для інших сполук, що можуть існувати у двох або більше оптично-активних конформаціях, здатних переходити одна в одну.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи виконаний здобувачем особисто. Основні ідеї, реалізовані в дисертаційній роботі, постановка досліджень та інтерпретація одержаних результатів була проведена разом з науковим керівником д.х.н., Варзацьким О.А. Теоретична та синтетична робота проводилась в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України (м.Київ). Дослідження взаємодії клатрохелатних комплексів з глобулярними білками проводилися у лабораторії д.б.н. Ковальської В.Б. (Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м.Київ). Результати цих спільних робіт використані у дисертації к.б.н. Куперман М.В. У співробітництві з д.х.н., проф. Волошиним Я.З. (Інститут елемент-органічних сполук РАН, Росія) отримано дані рентгеноструктурного аналізу та проведено уточнення молекулярної та кристалічної структур. Запис спектрів кругового дихроїзму виконано у лабораторії проф. Е. Гумієнни-Контецької (Вроцлавський Університет, Польща). Спектри ЯМР, дані

елементного аналізу та мас-спектри були отримані в лабораторії проф. А.Мохіра (Університет Ерланген-Нюрнберга, Німеччина).

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження представлено на наступних конференціях: XX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних учених до 100-річчя заснування Національної академії наук України (Дніпро, 2018); XIV International Symposium on Inorganic Biochemistry Science must go on! (Польща, Вроцлав, 2018); XII Український біохімічний конгрес (Тернопіль, 2019); NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects (Київ, 2019); XII International Conference “Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials (Кам’янець-Подільський).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей в фахових вітчизняних та зарубіжних виданнях, тези 6 доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, 4 розділів, списку використаної літератури (143 найменування), висновків та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 135 сторінок друкованого тексту, вона містить 12 таблиць та 68 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів.

У першому розділі проведено детальний аналіз літературних даних щодо наявних методів синтезу монореберно-дизаміщених клатрохелатних комплексів Феруму(II) з різними функціональними замісниками, зокрема шляхом темплатного синтезу та нуклеофільного заміщення.

Відмічено, що в той час як синтез клатрохелатних комплексів Феруму(II) з двома еквівалентними замісниками на одному ребрі широко висвітлений в літературі, немає систематичних даних щодо отримання монозаміщених та несиметрично дизаміщених клатрохелатних комплексів.

На підставі критичного аналізу наукової літератури сформульовано мету та основні задачі роботи.

У другому розділі наведено використані в роботі реагенти, методики синтезу дифункціоналізованих клатрохелатних комплексів Феруму(II), а також фізико-хімічні методи, які були застосовані для дослідження властивостей та будови цих комплексів.

На першому етапі було проведено пошук умов синтезу монохлор-моносульфідних клатрохелатних комплексів Феруму(II) та запропоновано загальний метод їх синтезу. Показано, що цільовий продукт утворюється з високими виходами при взаємодії дигалогеноклатрохелатів Феруму(II) з S-нуклеофілами при понижених температурах в слабополярних апротонних розчинниках (рис. 1), та може бути виділений методом колоночної хроматографії.

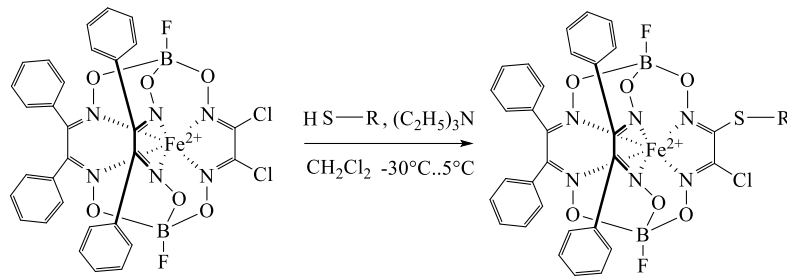


Рисунок 1 – Схема та умови проходження реакції синтезу монохлороклатрохелатів Феруму(II)

Важливість розробки такої реакції зумовлена можливістю використання монохлоромоносульфідних клатрохелатів, в якості макробіциклічних прекурсорів для подальшої функціоналізації.

Модифікація молекул була проведена в двох напрямках - отримання амідних та складноестерних похідних. Використання карбонілдімідазолу (КДІ) для активації цієї карбоксигрупи за рахунок утворення високореакційноздатного амиду (або імідазоліду) дає змогу отримати як естерні так і амідні похідні, проте з невисокими виходами (рис. 2, 3).

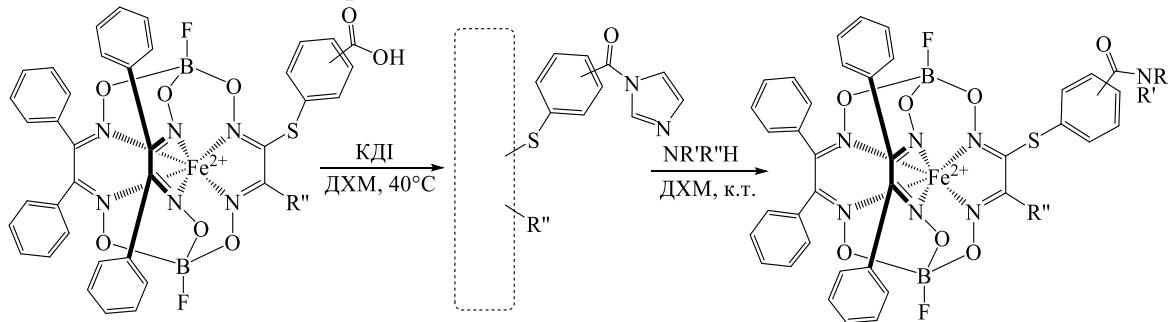


Рисунок 2 – Схема модифікації карбоксигрупи з утворенням амідних похідних.

Складноестерні клатрохелатні похідні можуть бути також отримані алкілюванням карбоксигрупи алкілгалогенідами (рис. 3).

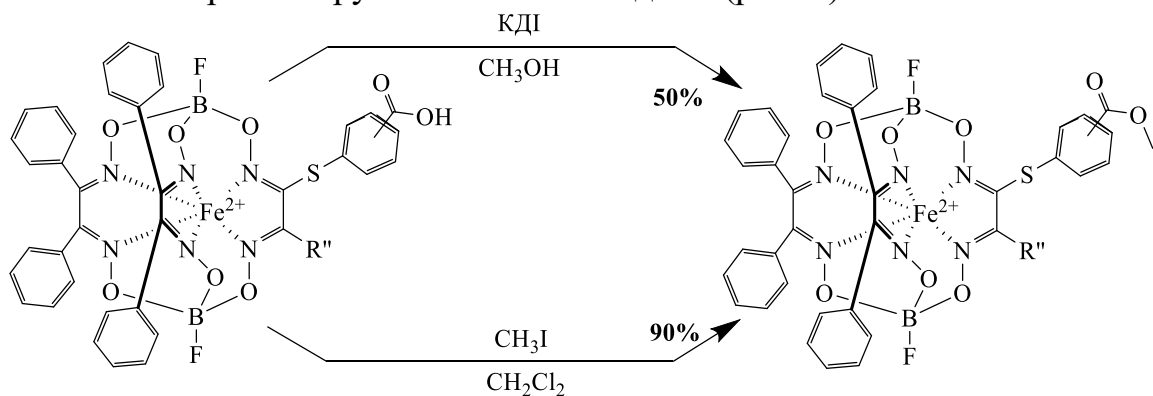


Рисунок 3 – Схема модифікації карбоксигрупи з утворенням естерних похідних.

Інертність атому хлору в їх α -діоксиматному хелатуючому фрагменті в реакціях модифікації термінальної карбоксигрупи дозволяє провести заміщення другого атому хлору клатрохелатного комплексу з модифікованою карбоксигрупою.

Запропоновано загальну стратегію синтезу дифункціоналізованих клатрохелатних комплексів (рис. 4), яка дає змогу отримати наступні типи клатрохелатів:

- комплекси з двома кінцевими карбоксигрупами;
- комплекси з карбокси і складноестерною групою;
- комплекси з карбокси і амідною групою;
- комплекси з двома амідними групами;
- комплекси з двома естерними групами.

Загалом, з використанням цієї стратегії, синтезовано 32 нових макробіциклічних комплекси Феруму(II) з представниками кожного вищевказаного типу.

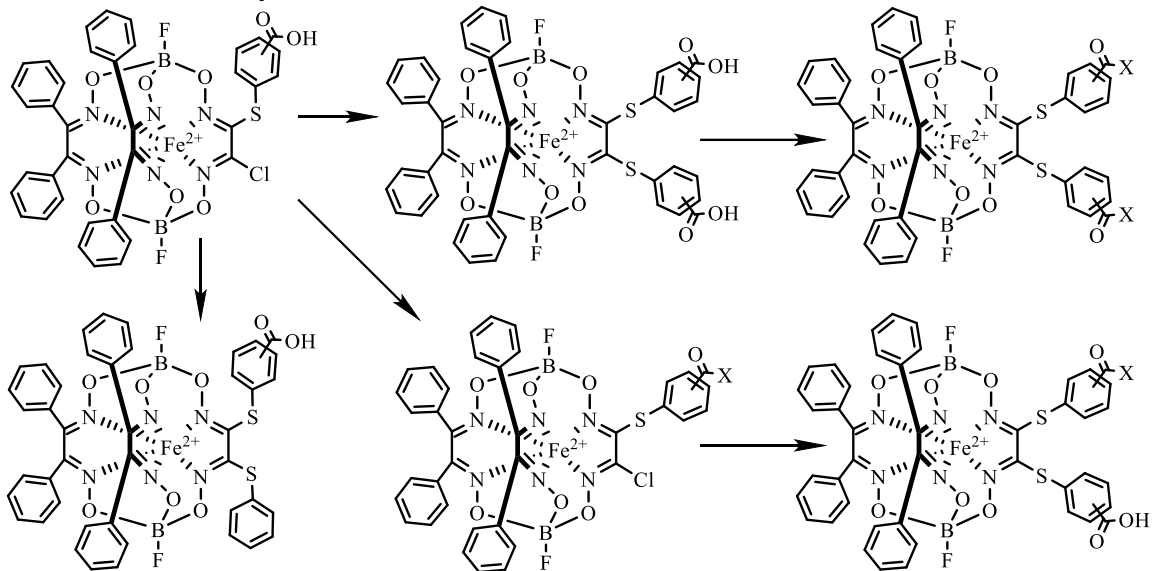


Рисунок 4 – Стратегія синтезу несиметричних монореберно-дифункціоналізованих клатрохелатних комплексів Феруму(II) з нееквівалентними замісниками в хелатному α -діоксиматному фрагменті.

Структурні формули 14 синтезованих клатрохелатних комплексів представлено у таблиці 1.

У третьому розділі наведено результати спектральної та структурної характеристики отриманих сполук.

Для всіх синтезованих сполук записані та охарактеризовані спектри ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , а для 8 з них записані також спектри на ядрах ^{11}B та ^{19}F . В усіх протонних спектрах спостерігається широкий мультиплетний пік фенільних замісників в діапазоні 7.25–7.45 м.д. Піки гідрогенів карбоксифенілсульфідних замісників зазвичай не накладаються на цей пік, окрім поодиноких випадків. Сигнали пара-, мета- та орто-карбоксифенільних замісників легко розрізняються. ^{13}C ЯМР спектри через велику кількість піків та їх близьке розташування були спочатку розшифровані за допомогою методів $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY та $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC ЯМР для комплексів K8 та K24. За допомогою отриманих даних, ідентифіковані піки у решті спектрів.

Для всіх сполук записано мас-спектри методами ESI-MS та APPI-MS. Вигляд спектрів залежить від розчинника, що використовувався. При використанні толуену в якості розчинника спостерігаються піки однозарядних молекулярних іонів цих сполук. При проведенні аналогічного дослідження з використанням ацетонітрилу спостерігається фрагментація комплексу.

Виконаний елементний аналіз отриманих сполук. У більшості випадків, клатрохелатні комплекси містять у своєму складі кристалізований розчинник – дихлорометан або гексан, у випадку клатрохелатних комплексів з термінальними карбоксигрупами воду.

Для комплексів K16 та K23, токсичність яких щодо клітин лейкемії досліджувалась окремо, методом тонкошарової хроматографії встановлені величини коефіцієнту розподілу між фазами октанол:вода, що виявились в межах від -1 до 3.

Кристалічні структури для чотирьох комплексів були встановлені методом РСА, охарактеризовано основні структурні параметри.

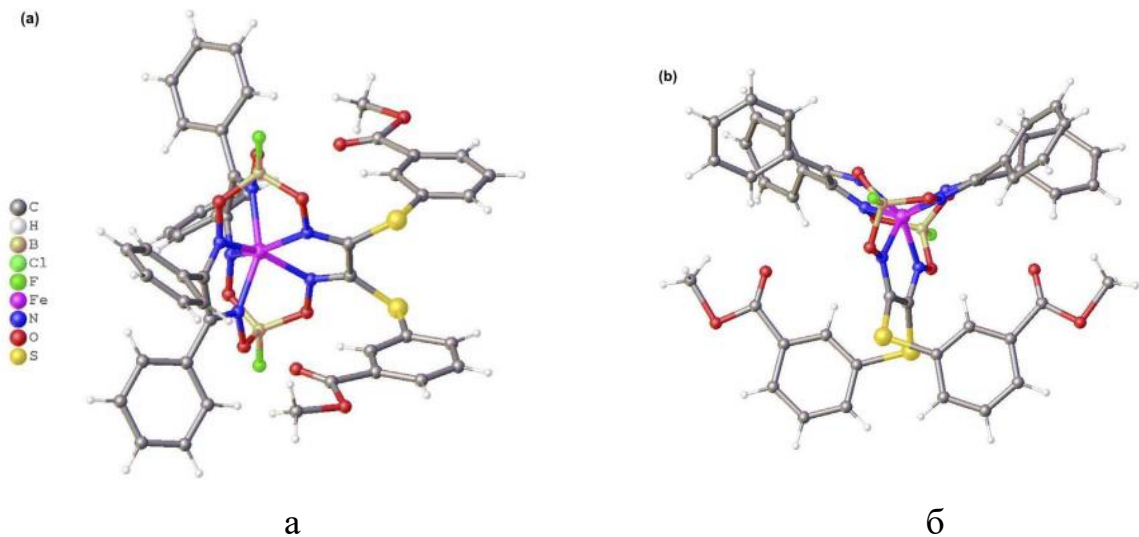


Рисунок 5 – Молекулярна структура K8, вигляд збоку (а) та зверху(б).

Клатрохелатні комплекси Феруму(II) кристалізуються переважно в моноклінній сингонії (табл. 2). В усіх молекулах, що досліджувалися, FeN_6 - полієдр має проміжну геометрію між тригональною призмою та тригональною антипризмою з середнім кутом $\varphi = 24.7\text{--}25.2^\circ$. Довжини зв'язків Fe-N знаходяться у інтервалі 1,89-1,94Å що характерно для всіх відомих клатрохелатних комплексів.

Таблиця 2 – Параметри кристалічної ґратки клатрохелатних комплексів K8, K11, K12 та K26.

Параметр	K8	K11	K12	K26
T (K)	120	120	120	120
Кристалічна ґратка	Моноклінна	Орторомбічна	Моноклінна	Моноклінна
Просторова група	<i>P2/c</i>	<i>Pbca</i>	<i>P2/c</i>	<i>P2/c</i>
Z	4	8	4	4
<i>a</i> (Å)	12.372(3)	16.0595(19)	16.7813(8)	12.372(3)
<i>b</i> (Å)	19.913(5)	24.297(3)	10.3255(5)	17.287(5)
<i>c</i> (Å)	21.685(5)	24.904(3)	28.8079(17)	19.345(5)
β (°)	91.690(5)	90	99.574(4)	91.690(5)
<i>V</i> (Å ³)	5340(2)	9718(2)	4922.2(4)	4756(2)
$d_{\text{розрах}}(\text{г см}^{-3})$	1.554	1.544	1.469	1.484

Таблиця 1 – Структурні формули синтезованих нових клатрохелатних комплексів Феруму(II).

	R1 =	K4 	K5 	K6
	R2 =		K11 	K12
R1 =		K23 	K24 	
R2 =	-H	-H	-H	
R1 =	K25 	K26 	K27 	K28
R2 =				-H

У четвертому розділі підсумовано дослідження ефекту індукції хіральності металополіедру клатрохелатів оптично активними молекулами та глобулярними білками у разі їх супрамолекулярної асоціації.

Клатрохелатні комплекси, які не містять у своєму складі оптично активних хіральних індукторів оптичну активність не проявляють. Проте, за наявності зовнішнього впливу хіральних груп відбувається індукція їх оптичної активності, що призводить до виникнення відгуку в спектрах кругового дихроїзму (КД) їх розчинів. Вперше це явище спостерігали при утворенні супрамолекулярного ансамблю клатрохелат-бичий сироватковий альбумін (БСА). Спектри КД розчину карбоксифенілсульфіддизаміщеного клатрохелату Феруму(II) у вільному стані та у присутності БСА показані на рис. 6, а.

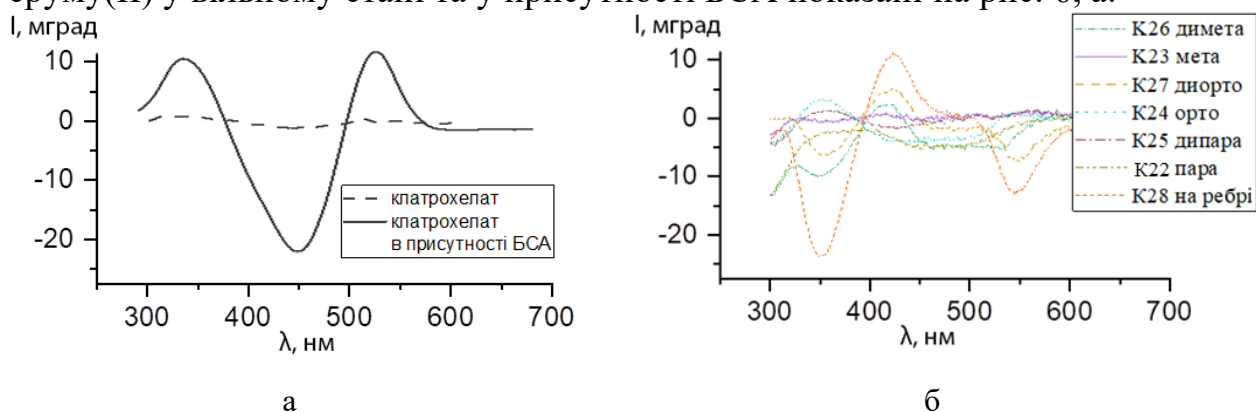


Рисунок 6 – Порівняння спектрів кругового дихроїзму клатрохелату К3 в присутності БСА і у вільному стані (а), та спектри КД хлороформових розчинів клатрохелатних комплексів з оптично активними термінальними групами.

Для вивчення природи цього явища були синтезовані клатрохелатні комплекси з ковалентно зв'язаними реберними замісниками в складі яких присутній хіральний центр та зареєстровано спектри електронного поглинання та КД.

Таблиця 3 – Максимуми отриманих Гаусових компонент спектрів клатрохелатних комплексів у різних розчинниках.

К28 (хлороформ)	К27 (хлороформ)	К28 (толуен)
Центр/Інтенсивність (нм/ум.од.)		
350/-22	356/-3.4	353/-24
417/8.6	424/5.82	425/10.8
546/-5.8	548/-4.2	543/-10
560/-6.3		568/-5

Після проведення розкладу вищенаведених спектрів на їх Гаусові компоненти (табл. 3), для всіх досліджуваних комплексів спостерігали смуги з максимумами в діапазонах 350-360 нм, 410-430 нм і 540-570 нм.

Це вказує на подібність всіх отриманих спектрів, незалежно від замісників, а отже на те, що в усіх вищенаведених комплексах хромофором виступає одна спільна структурна одиниця. Діапазон максимумів дозволяє віднести ці смуги до таких, що виникають внаслідок переносу заряду метал-ліганд

$Fe d \rightarrow L\pi^*$. Смуги поглинання в УФ області цих спектрів віднесені до $\pi-\pi^*$ переходів в α -бензилдіоксиматних хелатних фрагментах макробіциклічних лігандів, і до таких самих фрагментів в арилсульфідних реберних замісниках, а також в кінцевій R(+)-1-фенілетиламінівій групі.

Для більш детального вивчення можливих шляхів виникнення хірального відгуку цих комплексів було проведено серію квантовохімічних розрахунків, що полягали у дослідженні переходів між конформаціями клатрохелатних комплексів Феруму(II) та особливостей їх молекулярної структури і можливих шляхів впливу індукторів хіральності на конформацію металополіедру в молекулі клатрохелатного комплексу Феруму(II).

Металополіедр всіх клатрохелатних комплексів Феруму(II) знаходиться в проміжному стані між тригональною призмою (кут $\varphi = 0^\circ$) та тригональною антипризмою ($\varphi = 60^\circ$) з φ в діапазоні від $15-30^\circ$. Таким чином молекула клатрохелату хіральна і повинна проявляти оптичну активність. Відсутність оптичної активності можна пояснити тим, що металополіедр може існувати у двох енантіомерних конформаціях, в подальшому позначені Λ (набла) та Δ (дельта), і клатрохелатні комплекси у розчині за стандартних умов знаходяться у вигляді рацемічної суміші. Для досліджуваних клатрохелатів схематично зобразити конформаційні ізомери можна як вказано на рис. 7.

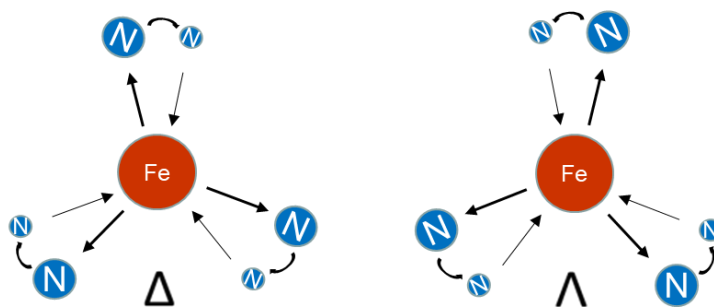


Рисунок 7 – Конформаційні ізомери металополіедру клатрохелатного комплексу.

Проведена комп'ютерна оптимізація геометрії досліджуваних макробіциклічних молекул. Розраховано молекулярні орбіталі (МО) в збудженому та основному станах та спектри КД комплексу K28 (рис. 8, а). Розраховані спектри КД Λ - та Δ - конформацій комплексу K28 однакові за формою, але протилежні за знаком. У відповідності до експериментальних знаходяться спектри КД Δ - конформації. Аналіз розрахованих МО показує, що за виникнення вищевказаних піків відповідає перехід спряженої системи клатрохелатного остову разом з центральним атомом та ароматичними реберними замісниками (рис. 8, б, в). В той самий час, МО, що локалізовані на оптично активному заміснику (R-фенілетиламіні) практично не приймають участі через відсутність спряження.

Таким чином, можна з достовірністю віднести максимуми у спектрах КД в діапазоні 350-600 нм до переходів $d-\pi^*$ (метал – квазіароматична система макробіциклічного каркасу), - тобто за форму та інтенсивність смуг у спектрах

КД відповідає конформація металополіедру клатрохелатного комплексу, а не наявність оптично активної термінальної групи. Це знаходиться у протиріччі з експериментальними даними, згідно яких за відсутності хірального впливу, клатрохелатні комплекси оптично неактивні.

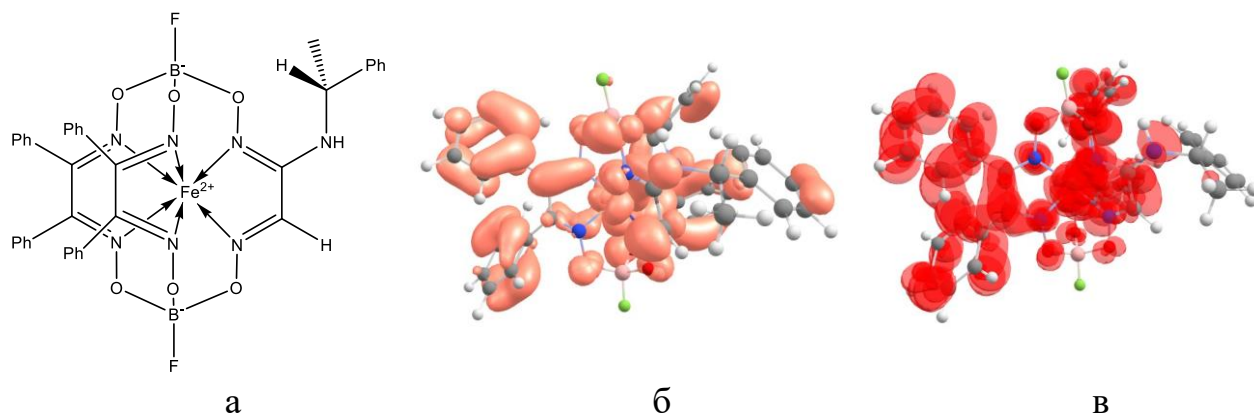


Рисунок 8 – Молекулярні орбіталі комплексу K28 (а) в незбудженому (б) та збудженому стані (в), що призводять до виникнення максимуму при 560 нм у спектрах КД та спектрі поглинання.

Розраховано енергію переходу між енантіомерами гексагідрогеноклатрохелату Феруму(II) K33, як найпростішої модельної сполуки (рис. 9, а). Графік залежності потенціальної енергії від кута викривлення металополіедру (φ) для гексагідрогензаміщеного комплексу повністю симетричний відносно осі ординат із двома мінімумами. Величина енергетичного бар'єру складає приблизно 5 ккал/моль (рис. 9, б), що дозволяє вільний перехід між конформаціями за кімнатної температури. Це підтверджує припущення, що в розчині клатрохелати перебувають у вигляді рацемату.

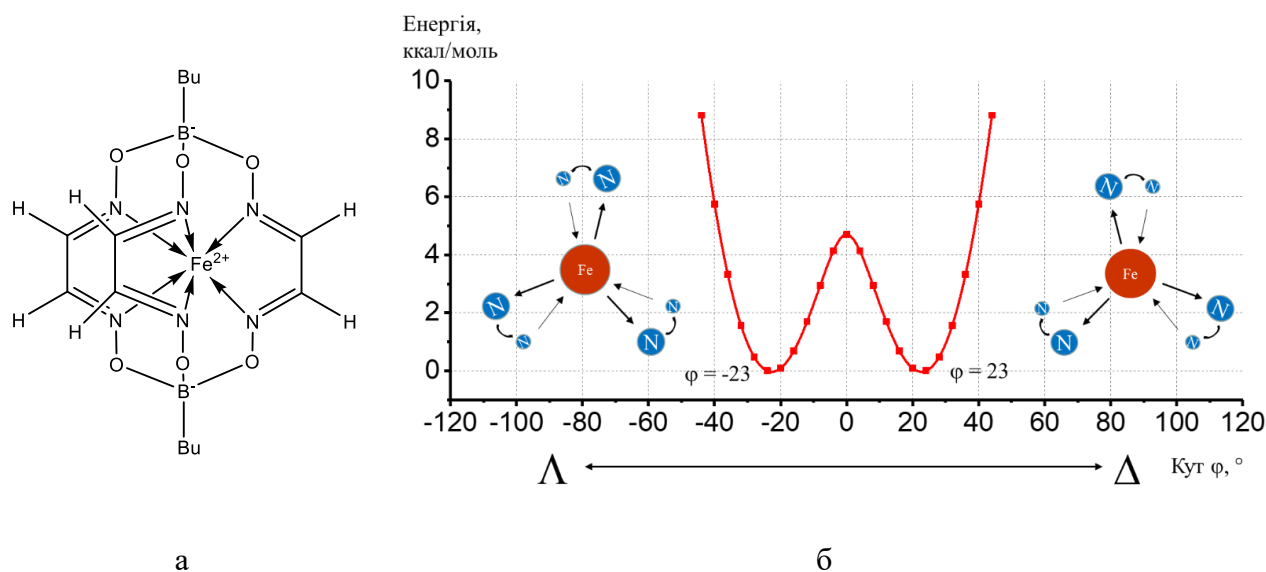


Рисунок 9 – Структурна формула комплексу K33 (а) та графік залежності потенціальної енергії переходу між його оптично активними енантіомерами (б).

У випадку гексафенілзаміщеного клатрохелату (рис. 10, а) графік потенціальної енергії ускладнюється наявністю спряження фенільних замісників

та клатрохелатного каркасу (рис. 10, б). Внаслідок цього, кожна пара ароматичних реберних замісників може перебувати в двох конформаціях відносно макробіциклічного каркасу (рис. 10, в).

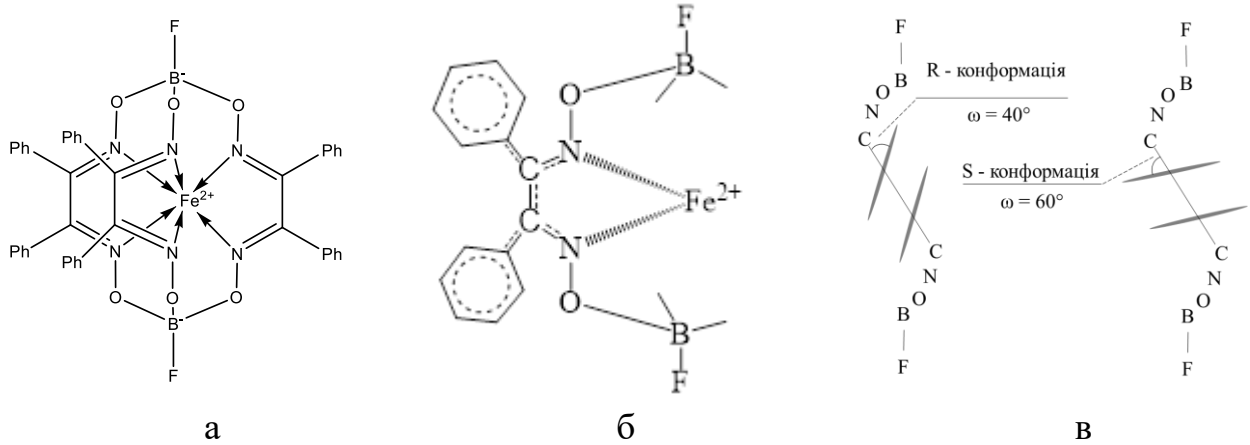


Рисунок 10 – Структурна формула клатрохелату К34 (а), спряження реберних замісників і квазіароматичної електронної системи (б) та можливі конформації ароматичних реберних замісників на прикладі цього комплексу (в).

Побудований трьохвимірний графік потенціальної енергії в залежності від кута викривлення металополіедру φ та кута повороту фенільних замісників (ω , одночасно для всіх трьох фенільних реберних замісників, рис. 11, а). Як показано на рис. 11, б, такий графік відповідає переходам між двома стабільними та двома метастабільними станами,

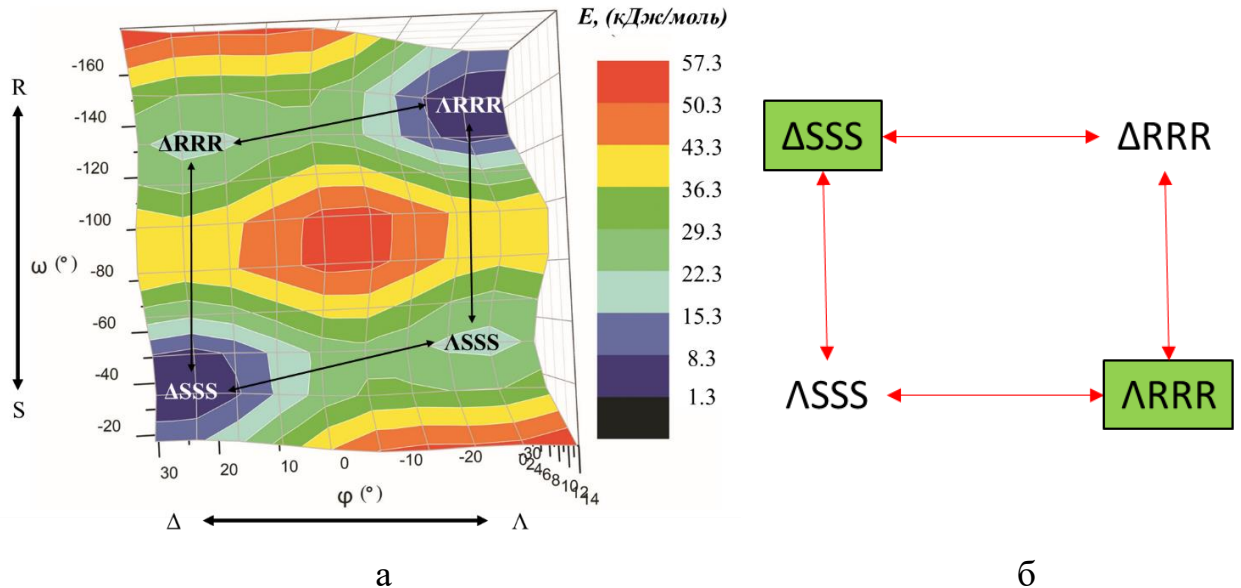


Рисунок 11 – Залежність енергії гексафенілзаміщеного клатрохелатного комплексу Феруму(II) від величини кутів φ і ω

Внаслідок того, що фенільні замісники через спряжені зв'язки пов'язані з макробіциклічним каркасом, існує чітка взаємозалежність між конформаціями таких реберних замісників та металополіедру. Оптично активний замісник не може безпосередньо взаємодіяти з металополіедром, проте його стеричний вплив на реберні замісники високоімовірний.

Виникнення відгуку в спектрах КД розчинів досліджуваних клатрохелатів, в такому випадку, може відбуватися внаслідок двох причин:

- зсув рівноваги між енантіомерними формами клатрохелатів;
- нерівнозначною зміною кутів ϕ енантіомерних форм при зв'язуванні з хіральним індуктором.

Для оцінки того, яка з наведених вище схем імовірніша, для кожної з них розраховано відношення енергії, що необхідно витратити, до інтенсивності піків в спектрах КД.

Показано, що з енергетичної точки зору, для того щоб досягти однакової інтенсивності піків (20% від максимально можливої) в спектрах КД, шляхом зміщення рівноваги між енантіомерними формами клатрохелатів потрібно витратити енергію 0.5кДж/моль, в той час як для отримання того ж ефекту викривленням металополіедру значення енергії, яку необхідно витратити складає 4кДж/моль. Таким чином, можна припустити, що індукція хіральності металополіедру оптично активними замісниками відбувається переважно першим шляхом.

Досліджені спектри КД дикарбоксизаміщених клатрохелатних комплексів за присутності білку бета-лактоглобуліну(рис. 12).

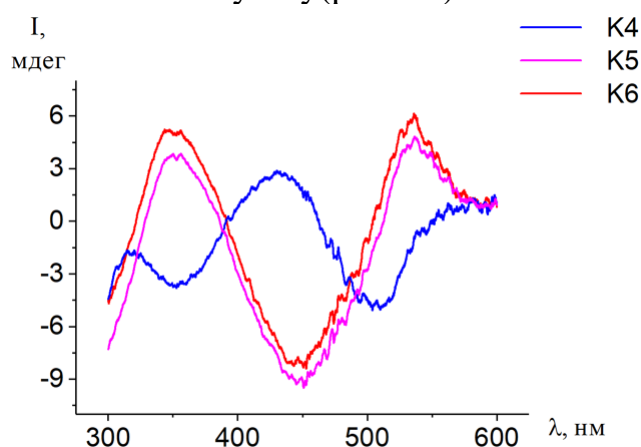


Рисунок 12 – Спектри КД клатрохелатів К4-6 в присутності БЛГ.

Наявність відгуку у спектрах КД вказує на те, що протеїн може виконувати роль хірального індуктора, внаслідок утворення супрамолекулярного комплексу «протеїн-клатрохелат». Максимуми смуг знаходяться в області, що не характерна для власних смуг білка і не інтерферує з ними. Інверсія максимуму, що спостерігається для спектру клатрохелату К4 вказує на те, що геометрія клатрохелатного комплексу, в якій він знаходиться у складі супрамолекулярного комплексу, залежить від ізомерії замісників. Отримані результати свідчать про можливість використання клатрохелатних комплексів в якості аналітичних реагентів ряду глобулярних альбумінів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання щодо розробки методу синтезу дизаміщених клатрохелатних комплексів з різними замісниками на одному ребрі. В ході проведення робіт виявлено та досліджено явище індукції хіральності клатрохелатного поліедру хіральним середовищем.

1. Вперше розроблено методи постадійного нуклеофільного заміщення атомів галогену дигалогензаміщених клатрохелатних комплексів Феруму (II) S-нуклеофілами, шляхом проведення реакції в слабополярному апротонному розчиннику за низьких температур. Встановлено, що при проведенні реакції заміщення при охолодженні у слабополярному апротонному розчиннику швидкість заміщення другого атому галогену знижується настільки, що вдається виділити проміжний монозаміщений продукт, з виходами до 70%. Температура проведення реакції залежить від сили нуклеофіла-замісника та коливається в межах від -40°C для алкілсульфідних замісників до 5°C для карбоксифенілсульфідних замісників.

2. Розширено відомі методи модифікації карбоксигруп у складі реберних замісників клатрохелатних комплексів, а саме активацію карбоксигрупи карбодімідом та алкілюванням галогеналканами, синтезовано ряд естерних та амідних похідних.

3. Комбінацією вищенаведених методів, синтезовано нові типи дизаміщених клатрохелатних комплексів (загалом 32 нові клатрохелатні комплекси): з двома різними кінцевими карбоксигрупами на одному ребрі; з карбокси і естерною групою; з карбокси і амідною групою; з двома амідними групами; з двома естерними групами.

4. Склад, будова та чистота всіх синтезованих клатрохелатних комплексів підтверджена рядом фізико-хімічних методів, зокрема: ТШХ, ^1H , ^{11}B , ^{13}C та ^{19}F ЯМР спектроскопія, мас-спектроскопія (методи MALDI, ESI-MS, APPI-MS), елементний аналіз. Методом PCA встановлено структури для 4 нових сполук. У всіх синтезованих комплексах геометрія FeN₆ координаційного поліедру проміжна між тригональною призмою та тригональною антипризмою. Величина кута викривлення ϕ знаходиться в межах $23.0\text{--}26.5^{\circ}$, довжини зв'язків Fe–N в діапазоні 1.902–1.917 Å.

5. В ході роботи виявлено явище індукції хіральності металополіедру замісником з оптично активним фрагментом. Досліджено хірооптичні властивості синтезованих сполук в залежності від геометрії хірального замісника. Встановлено, що інтенсивність максимумів в спектрах КД досліджених комплексів залежить від відстані оптично активного замісника від металополіедру, діелектричної проникності розчинника та наявності полярних груп в складі розчинника

6. Запропоновано модель індукції хіральності клатрохелатних комплексів оптично активним замісником. Доведено, що за виникнення смуг у видимій області спектрів кругового дихроїзму відповідає металополіедр клатрохелатного комплексу, який може перебувати у двох енантімерних конформаціях. Оптично активний замісник стерично впливає на ароматичні реберні замісники, які знаходяться в спряженні з металополіедром і це призводить до зняття виродження енергетичних рівнів конформацій клатрохелатного комплексу. Оскільки за н.у. ці конформації вільно переходять одна в одну, відбувається накопичення однієї з них і виникнення смуг у спектрах КД.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Вакаров С.В.** Синтез клатрохелата заліза (II) с оптичеськи активними карбоксаїдфенїлсульфїдними групами и индукция хїральности металлополиєдра удаленными оптичеськими центрами / **Вакаров С.В.**, Ковальська В.Б., Варзацький О.А. // Укр. хїм. журн. – 2017. – Т. 83, № 4 – С. 123-128 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
2. Varzatskii O. Synthesis and X-ray structure of methyl esters of the dicarboxyphenylsulfide iron(II) clathrochelates / Varzatskii O., **Vakarov S.**, Belov A., Lebed E., Vologzhanina A., Voloshin Y. // Journal of Coordination Chemistry. – 2017. – Т. 70, № 23. – P. 3931-3945 DOI: 10.1080/00958972.2017.1407923 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, інтерпретація спектральних та структурних даних, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
3. **Vakarov S.** Synthesis and X-Ray Structure of the Monofunctionalized Amide-Terminated Phenylsulfide Iron(II) Clathrochelates / **Vakarov S.**, Varzatskii O., Belov A., Pavlov A., Zubavichus Y., Vologzhanina A., Voloshin Y. // Macroheterocycles. – 2017. – Т. 10, № 4-5. – P. 552-559 DOI: 10.6060/mhc171147v (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, інтерпретація спектральних та структурних даних, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
4. Varzatskii O. Inhibition of DNA synthesis in the transcription system of Taq DNA polymerase by various iron and cobalt(II) tris-dioximate clathrochelates: In vitro study and X-ray structure of leader inhibitors, the carboxyl-terminated macrobicyclic complexes / Varzatskii O., Vologzhanina A., Novikov V., **Vakarov S.**, Oblap R., Voloshin Y. // Inorganica Chimica Acta. – 2018. – Т. 482.– P. 90-98 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
5. Kovalska V.B. Induced chirality of cage metal complexes switched by their supramolecular and covalent binding. / Kovalska V.B., **Vakarov S.V.**, Kuperman M.V., Losytskyu M.Y., Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y. Z., Varzatskii O. A. // Dalton Transactions. – 2018. – Т. 47,– P. 1036–1052 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).
6. Kovalska V. Dicarboxyl-terminated iron(II) clathrochelates as ICD-reporters for globular proteins / Kovalska V., **Vakarov S.**, Losytskyu M., Kuperman M.,

Chornenka N., Toporivska Y., Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y., Varzatskii O. // RSC Advances. – 2019. – Т. 9, – Р. 24218-24230 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Chornenka N. CD study of the supramolecular binding of dicarboxyl-terminated phenylsulfide iron (II) clathrochelates with proteins / Chornenka N., Kuperman M., Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y., Kovalska V., **Vakarov S.** // XX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних учених до 100-річчя заснування Національної академії наук України (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018р.). – Київ. – С.76
8. Kuperman M. Binding of the iron(II) clathrochelates to globular proteins: an effect of the constitutional isomerism of their ribbed substituents / Kuperman M., Chornenka N., **Vakarov S.**, Voloshin Y., Gumienna-Kontecka E., Kovalska V. // XIV International Symposium on Inorganic Biochemistry Science must go on! (Wrocław, Poland, 5-8 September 2018). – Wrocław. – 2018. – Р. 99-100.
9. Chornenka N. Carboxyalkyl terminated iron(II) clathrochelates as ICD reporters for globular proteins / Chornenka N., **Vakarov S.**, Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y., Kovalska V. // XII Український біохімічний конгрес (м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019р.). – Тернопіль. – 2019. – С. 54.
10. **Vakarov S.** Functionalized iron(II) clathrochelates with cytotoxicity against cancer cells / **Vakarov S.**, Kuperman M., Kovalska V., Varzatskii O., Mokhir A. // XII Український біохімічний конгрес (м. Тернопіль, 30 вересня – 4 жовтня 2019р.). – Тернопіль. – 2019. – С. 165.
11. Chornenka N. Alkylcarboxy derivatives of iron(II) clathrochelates as ICD reporters for proteins / Chornenka N., **Vakarov S.**, Losytskyu M., Meier-Menches S., Gerner C., Arion V., Gumienna-Kontecka E., Kovalska V., Voloshin Y. // NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects (м. Київ, 1-4 жовтня 2019р.). – Київ. – 2019. – Р. 27-28
12. Chornenka N. CD sensitivity of the mono-carboxyphenylsulfide iron(II) clathrochelates to globular proteins / Chornenka N., **Vakarov S.**, Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y., Kovalska V. // XII International Conference “Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials (м. Кам’янець-Подільський, 1-5 червня 2020р.). – Кам’янець-Подільський. – 2020. – Р. 1.
які додатково відображають наукові результати дисертації:
13. **Вакаров С.В.** Функционализация клатрохелатов Fe(II) и влияние модификации карбоксигруппы на взаимодействие с альбумином / **Вакаров С.В.**, Куперман М.В., Ковальская В.Б., Варзацкий О.А. // Укр. хим. журн. – 2015. – Т. 81, – № 12 – С. 116-120 (*Особистий внесок здобувача: синтез*

комплексів, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті).

АНОТАЦІЯ

Вакаров С.В. Синтез і властивості несиметрично дизаміщених клатрохелатних комплексів Феруму (II) – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 «Неорганічна хімія» (102 – хімія). – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, Київ, 2020

Дисертацію присвячено синтезу та дослідженню несиметричних дизаміщених клатрохелатних комплексів Феруму(II) та індукції хіральності отриманих комплексів в хіральному середовищі.

В дисертаційній роботі представлено нові методи синтезу клатрохелатних комплексів Феруму(II) з різними арил- та алкілсульфідними замісниками на одному ребрі як шляхом постадійного нуклеофільного заміщення відомих та відносно легкодоступних дигалогензаміщених клатрохелатних комплексів, так і функціоналізації карбоксигрупи в складі реберних замісників клатрохелатних комплексів. Запропоновано стратегію синтезу дизаміщених клатрохелатних комплексів з наступними замісниками на одному ребрі: з двома кінцевими карбоксигрупами; з карбокси і естерною групами; з карбокси і амідною групами; з двома амідними групами; з двома естерними групами.

Загалом, синтезовано та встановлено склад і будову 32 нових комплексів. Структури 4 з них встановлено методом рентгеноструктурного аналізу.

Вперше виявлено хіральні властивості клатрохелатних комплексів Феруму(II). Синтезовано модельні сполуки, в складі яких міститься ковалентно зв'язаний оптично активний індуктор (R-фенілетиламін). При наявності такого індуктора з'являється відгук у спектрах кругового дихроїзму (КД). На основі дослідження хірооптичних властивостей клатрохелатних комплексів Феруму(II) встановлено залежність інтенсивності відгуку в спектрах КД клатрохелатних комплексів від місця розташування та типу хірального індуктора.

За допомогою квантовохімічних методів розраховано спектри КД для обох енантіомерів клатрохелатного комплексу та порівняно з експериментальними. Визначено абсолютну конформацію клатрохелатнів у розчині хлороформу та толуені.

Показано, що конформація реберних замісників пов'язана з конформацією металополіедру внаслідок їх спряження з макробіциклічним каркасом. Запропоновано модель індукції хіральності, згідно якої основним методом передачі такої індукції є взаємодія оптичного індуктора з ароматичними реберними замісниками, що зміщує рівновагу переходу між конформаціями металополіедру та викликає виникнення спектрів КД.

В дисертації також представлено дослідження структурних особливостей клатрохелатних комплексів, що призводять до утворення стійкого супрамолекулярного ансамблю «клатрохелат-білок».

Ключові слова: клатрохелатні комплекси Феруму(II), синтез, оптична активність, координаційна ізомерія, індукція хіральності.

ANNOTATION

Vakarov S.V. Synthesis and properties of asymmetrically substituted iron(II) clathrochelate complexes. – Manuscript.

Thesis for a candidate degree in chemistry on a specialty 02.00.01 “Inorganic chemistry” (102 – chemistry) Institute of General and Inorganic Chemistry V.I. Vernadsky of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020. The dissertation is devoted to the synthesis and research of asymmetric disubstituted iron(II) clathrochelate complexes, induction of chirality of the obtained complexes in a chiral environment.

The dissertation presents new methods for the synthesis of iron(II) clathrochelate complexes with different aryl- and alkylsulfide substituents on one rib both by step-by-step nucleophilic substitution of known and relatively readily available dihalogenoclathrochelate complexes and functionalization of complexes with terminal carboxy groups. A strategy for the synthesis of disubstituted clathrochelate complexes with the following substituents on one rib is proposed: with two terminal carboxy groups; with carboxy and ester groups, with carboxy and amide groups; with two amide groups; with two ester groups.

In total, 32 new complexes were synthesized. Their composition and structure were established. The structures of four of the complexes were obtained by X-ray diffraction analysis of single crystals.

Optical activity of iron (II) clathrochelate complexes were discovered for the first time. Model compounds with covalently coupled optically active inductor (R-phenylethylamine) have been synthesized. In the presence of such inductor, a response appears in the spectra of circular dichroism (CD). Based on the study of the chiroptical properties of iron(II) clathrochelate complexes, the dependence of the intensity in the CD spectra of clathrochelate complexes on the location and type of chiral inductor was established.

Using quantum chemical methods, theoretical CD spectra for both enantiomers of clathrochelate complex were calculated and compared with the experimental ones. Based on this comparison the preferable conformation of the clathrochelate's polyhedra in solution was found.

A possible mechanism of chirality induction is proposed, according to which the main way of transmission of such induction is the interaction of an optical inductor with aromatic rib substituents. Due to their conjugation with the macrobicyclic framework, the conformation of the rib substituents influence the conformation of the metal polyhedron, which causes the formation of CD spectra.

The dissertation also presents a brief study of the structural features of clathrochelate complexes that lead to the formation of stable supramolecular complexes "clathrochelate - protein".

Key words: iron (II) clathrochelate complexes, synthesis, optical activity, coordination isomerism, induction of chirality.

АННОТАЦИЯ

Вакаров С.В. Синтез и свойства несимметрично дизамененных клатрохелатных комплексов железа(II) – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 «Неорганическая химия» (102 - химия). - Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2020

Диссертация посвящена синтезу и исследованию несимметричных дизамененных клатрохелатных комплексов железа (II) и индукции хиральности полученных комплексов в хиральной среде.

В диссертационной работе представлены новые методы синтеза клатрохелатных комплексов железа (II) с различными арил- и алкилсульфидными заместителями на одном ребре как путем постадийного нуклеофильного замещения известных и относительно легкодоступных дигалогензамещенных клатрохелатных комплексов, так и функционализацией карбоксигруппы в составе реберных заместителей клатрохелатных комплексов. Предложена стратегия синтеза дизамененных клатрохелатных комплексов со следующими заместителями на одном ребре: с двумя конечными карбоксигруппами; с карбокси- и сложноэфирными группами, с карбокси- и амидной группами; с двумя амидными группами; с двумя сложноэфирными группами.

Синтезировано 32 новых комплекса, установлены их состав и строение. Структуры 4 соединений установлены методом рентгеноструктурного анализа.

Впервые обнаружены хиральные свойства клатрохелатных комплексов железа (II). Синтезированы модельные соединения, в составе которых содержится ковалентно связанный оптически активный индуктор (R-фенилэтиламин). При наличии такого индуктора появляется отклик в спектрах кругового дихроизма (КД). На основе исследования хирооптических свойств клатрохелатных комплексов железа (II) установлена зависимость интенсивности отклика в спектрах КД клатрохелатных комплексов от места расположения и типа хирального индуктора.

Квантовохимическими методами были рассчитаны спектры КД для обоих энантиомеров и путём сравнения их с экспериментальными, определена абсолютная конформация металлополлиэдра в растворе хлороформа и толуола.

Подтверждено, что ароматические реберные заместители находятся в сопряжении с макробициклическим каркасом. Предложена модель индукции хиральности, согласно которой основным методом передачи индукции является взаимодействие оптического индуктора с реберными заместителями что сдвигает равновесие между конформациями металлополиэдра и вызывает возникновение спектров КД.

В диссертации также представлено исследование структурных особенностей клатрохелатных комплексов, приводящих к образованию устойчивых супрамолекулярных комплексов «клатрохелат белок».

Ключевые слова: клатрохелатные комплексы железа (II), синтез, оптическая активность, координационная изомерия, индукция хиральности.