

Відгук офіційного опонента
на дисертаційну роботу Денисенко Ірини Миколаївни
"Функціоналізація клатрохелатів заліза(II) Cu– та Pd– промотованими
реакціями", представлену на здобуття наукового ступеня кандидата
хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Одним з наукових напрямів сучасної координаційної хімії, що активно розвивається останнім часом, є дослідження клатрохелатів перехідних металів, які завдяки особливостям будови проявляють порівняно високу хімічну та фотохімічну стійкість, низьку токсичність та здатність до зворотніх редокс–процесів, що обумовлює високий інтерес до цього класу сполук дослідників у області координаційної та супрамолекулярної хімії, біохімії, а також молекулярної біології. Дослідження реберно–функціоналізованих клатрохелатів показали, що такі координаційні сполуки можуть у перспективі розглядатися як ефективні медіатори переносу електрону в електрохімічних сенсорах, молекулярні перемикачі, електрокаталізатори отримання водню та ініціатори у реакціях радикальної полімеризації олефінів. Особливості електронної та просторової будови клатрохелатів дозволяють розглядати їх як топологічну альтернативу ряду природних макроциклічних сполук, що відкриває шляхи до їх використання при моделюванні процесів електронного переносу в біологічних системах. З огляду на це, дослідження направлені на вивчення реакційної здатності клатрохелатних комплексів та розробку нових методів їх модифікації, що дозволить проводити їх реберну функціоналізацію і отримувати клатрохелати з певними фармакоформними замісниками, є важливою і безумовно актуальною задачею сучасної неорганічної хімії.

Про актуальність теми дисертаційної роботи І.М. Денисенко свідчить також її зв'язок з планами науково–дослідних робіт Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України: “Синтез та будова нових координаційних і гібридних металовмісних прекурсорів для фото– і електроперетворювачів, оптоелектроніки, голографії та інш.”, № держ.реєстрації 0108U004604 (01.01.08 – 31.12.2012); “Стратегія і шляхи

хімічної гібридизації функціональних систем і речовин.”, № держ.реєстрації 0112U002295 (01.01.12 – 31.12.2016); “Фізико–неорганічна та координаційна хімія кластерних, макроциклічних, супрамолекулярних і композиційних функціональних сполук та речовин”, № держ.реєстрації 0113U001114 (01.01.13 – 31.12.2017); ”Синтез фотоактивних речовин для створення високовпорядкованих мономолекулярних шарів з зовні керованими оптичними і сорбційними властивостями”, № держ.реєстрації 0114U000718 (17.03.2014 – 31.12.2014); ”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.”, № держ.реєстрації 0116U004025 (2016 – 2020), а також з з престижними науковими програмами і грантами: ”Поліфункціональні та багатоцентрові клітинні комплекси з інкапсульованим іоном металу – прекурсори топологічних ліків, діагностичних і фармацевтичних препаратів” (Двосторонній договір між НАН України та РФФД, № держ.реєстрації 0112U004235 (4.04.12 – 31.12.2013); ”Дизайн та розробка нових топологічних ліків на основі клітинних сполук” (Акція Марії Кюрі "Міжнародний обмін науковими кадрами" FP7–PEOPLE–2011–IRSES, № 295160 (1.01.2012–31.12.2015); “Розробка макроциклічних металокомплексів для фото–індукованого руйнування нерозчинних білкових агрегатів, що утворюються при нейродегенеративних захворюваннях” (Спільна програма наукових проєктів НАН України та УНТЦ) № держ.реєстрації 0114U002727 (1.02.14 – 31.01.16).

Метою дисертаційної роботи І.М. Денисенко є розробка нових синтетичних методів та методик отримання несиметричних та функціоналізованих клатрохелатів заліза(II), встановлення особливостей будови отриманих комплексів, їх спектральних характеристик та фізико–хімічних властивостей.

Дисертаційна робота І.М. Денисенко охоплює великий обсяг експериментальних даних, а саме розробку методів синтезу різногалогенідних клатрохелатів заліза(II) та процесів трифлуорометилування

і перфлуороарилування галогенозаміщених клатрохелатів з використанням купрум-промотованих реакцій, дослідження можливості функціоналізації галогенозаміщених клатрохелатів заліза(II) з використанням паладій- та паладій/купрум-промотованих реакцій перехресного сполучення та синтезу клатрохелатів заліза(II) з нееквівалентними реберними фрагментами, а також дослідження хімічного складу, структури та спектральних характеристик синтезованих координаційних сполук.

Дисертаційна робота І.М. Денисенко є логічним завершеним науковим дослідженням, що складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (220 найменувань) на 25 сторінках, п'яти додатків. Загальний обсяг дисертації складає 195 сторінок друкованого тексту (з них 15 сторінок – додатки). Дисертація містить 21 таблицю та 75 рисунків.

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету та завдання дослідження, представлені наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, а також відображено особистий внесок здобувача.

В **першому розділі** на основі аналізу даних літератури наведено загальну характеристику і класифікацію макробіциклічних сполук, основні методи синтезу і модифікації клатрохелатів, а також особливості кристалічної будови клатрохелатів заліза(II) та спектроскопічні характеристики. На підставі критично проведеного огляду літератури здобувачем зроблено цілком слушні висновки про недоліки методу темплатного синтезу у синтезі апікально- і реберно-несиметричних клатрохелатів заліза(II) та необхідність розробки методів синтезу несиметричних клатрохелатів з використанням метал-промотованих реакцій.

Другий розділ характеризує вихідні речовини та методи дослідження синтезованих сполук. В цьому ж розділі наводяться методики синтезу клатрохелатів заліза(II), зокрема реберно-несиметричних комплексів з трифлуорометильними, перфлуорофенільними, гетероарильними замісниками.

В третьому розділі описано методи реберної функціоналізації галогенозаміщених клатрохелатів заліза(II) з використанням купрум–промотованих реакцій нуклеофільного трифлуорометилування та флуороарилування, а також досліджено вплив різних промотуючих агентів, розчинників та наявності додаткових лігандів на проходження купрум–промотованих реакцій. Було показано, що введення в реакційне середовище S,S–диметилетилендисульфиду дозволяє провести трифлуорометилування дийодозаміщеного клатрохелату заліза(II) з високими виходами без побічних продуктів за рахунок стабілізації низького ступеня окиснення йонів купруму(I) у Cu(I)–промотуючому агенті. Використання перфлуорофенілкупруму у реакціях нуклеофільного заміщення атомів йоду у галогеноклатрохелатах дозволило отримати нові моно–, біс– та гексазаміщені клатрохелати заліза(II) з перфлуорофенільними замісниками. Автором дисертаційної роботи показано, що використання у реакціях купрум–промотованого обміну галогенів системи CuI – N–метилпіролідон дозволяє отримувати змішаногалогенідні клатрохелати заліза(II), які є перспективними прекурсорами для вивчення можливостей подальшої модифікації макробіциклічних сполук.

Використання Cu-промотованих реакцій, дозволили автору дисертаційної роботи І.М. Денисенко синтезувати та ізолювати 8 нових клатрохелатів заліза(II). Синтезовані сполуки було досліджено за допомогою методів мас-спектрометрії, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{11}B та ^{19}F ЯМР-, ІЧ- та електронної спектроскопії, електрохімічні характеристики клатрохелатів заліза(II) були встановлені за допомогою методу циклічної вольтамперометрії. В розділі показано, що природа реберних функціоналізуючих замісників у клатрохелатах заліза(II) суттєво впливає на спектральні та електрохімічні характеристики синтезованих комплексів. Будову шести комплексів встановлено методом монокристалного рентгеноструктурного аналізу і показано, що хоча у більшості з синтезованих сполук реалізується координаційний вузол FeN_6 з геометрією проміжною між тригональною призмою та тригональною антипризмою, у гексайодозаміщеному комплексі

$\text{Fe}(\text{I}_2\text{Gm})_3(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2$ йон $\text{Fe}(\text{II})$ знаходиться у тригонально-призматичному координаційному оточенні.

В четвертому розділі описано синтетичні підходи до отримання несиметричних клатрохелатів заліза(II) з використанням паладій– та паладій/купрум–промотованих реакцій крос–сполучення. Показано, що *віц*–хлоро– та *віц*–бромозаміщені клатрохелати заліза(II) є неактивними в паладій– та паладій/купрум–промотованих реакціях крос–сполучення, тоді як при використанні *віц*–йодозаміщених клатрохелатів заліза(II) як реагентів утворюються переважно монозаміщені продукти взаємодії. При дослідженні реакційної здатності галогенозаміщених клатрохелатів заліза(II) у паладій–промотованих реакціях крос–сполучення типу Сузукі та паладій–купрум промотованих реакцій типу Соногашира автором роботи було перевірено ряд органоборних (4–карбоксіфенілборна кислота, діетиловий естер 4–(етоксикарбоніл)борної кислоти, 6–етокси– 2–нафталінборна кислота і (1–*орто*–карбораніл)триметоксиборат літію) і етинильних (триметилсилілацетилен і ацетиленкарбонова кислота) субстратів, відповідно. Для дослідження реакційної здатності атомів галогену, що відокремлені безпосередньо від остову клатрохелатного комплексу заліза(II) функціональною групою, автором дисертаційної роботи І.М. Денисенко було синтезовано несиметричний клатрохелатний комплекс з нееквівалентними ароматичними реберними замісниками $\text{FeBd}_2\text{Fd}(\text{BF})_2$, що містить фуранові замісники, з наступним його селективним бромованням у утворення цільового дибромозаміщеного прекурсору $\text{FeBd}_2(\text{Br}_2\text{Fd})(\text{BF})_2$. Дослідження реакційної здатності цього несиметричного клатрохелатного комплексу у паладій– та паладій/купрум–промотованих реакціях показало, що внаслідок взаємодії утворюються продукти дизаміщеного арилування та етинілування дибромозаміщеного прекурсору $\text{FeBd}_2(\text{Br}_2\text{Fd})(\text{BF})_2$.

Синтезовані сполуки було досліджено за допомогою методів мас–спектрометрії, ряду спектроскопічних методів, а їх будову встановлено методом монокристалного рентгеноструктурного аналізу.

В додатках дисертаційної роботи наведено список публікацій здобувача, результати елементного аналізу і мас-спектрометричних досліджень комплексних сполук, експериментальні деталі дослідження комплексів методом рентгеноструктурного аналізу та електронної спектроскопії.

В цілому, І.М. Денисенко виконана цікава і важлива з наукової та практичної точок зору робота. Дисертантом вперше розроблено методики направленої реберної функціоналізації галогенозаміщених клатрохелатів заліза(II) з використанням реакцій Сузукі і Соногашира, купрум–промотованих реакцій обміну атомів галогенів в реберному фрагменті клатрохелатів заліза(II), а також селективного бромовання α -фурилдіоксиматних клатрохелатів заліза(II). Синтезовано 17 нових координаційних сполук, склад, будову і електронні характеристики яких встановлено методами елементного аналізу, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{11}B та ^{19}F ЯМР, ІЧ-, електронної спектроскопії, мас-спектрометрії та циклічної вольтамперометрії. Методом рентгеноструктурного аналізу встановлено будову 12 комплексів. Вперше одержано *трис*-діоксимати заліза(II) з перфлуороарильними замісниками безпосередньо зв'язаними з клатрохелатним остовом, що реалізовано внаслідок раціонального вибору ефективного купратного металорганічного реагенту CuC_6F_5 у реакціях нуклеофільного заміщення атомів йоду у складі галогенклатрохелатних комплексів заліза(II). Показано, що використання у купрум–промотованих реакціях обміну атомів галогенів системи CuI – N–метилпіролідон дозволяє отримувати різногалогенідні клатрохелатні сполуки заліза(II).

Практична цінність дисертаційної роботи І.М. Денисенко полягає в першу чергу у створенні методик цілеспрямованої функціоналізації галогенозаміщених клатрохелатів заліза(II), що створює можливості до інкорпорації необхідних функціональних замісників у реберні фрагменти макробіциклічних каркасів комплексів. Отримані у роботі експериментальні результати розширюють відомості про реакційну здатність макробіциклічних *трис*-діоксиматних комплексів металів.

Дослідження представлені у дисертаційній роботі І.М. Денисенко проведені на сучасному світовому рівні із застосуванням широкого ряду взаємодоповнюючих фізичних методів дослідження, таких, як електронна, ІЧ- та ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{11}B і ^{19}F ЯМР спектроскопія, циклічна вольтамперометрія, рентгеноструктурний аналіз та їх достовірність не викликає сумнівів. Дисертаційна робота відзначається великим об'ємом синтетичного експерименту, що виконаний автором; надійною ідентифікацією сполук і проведеною ретельною систематизацією спостережень, а також інтенсивним використанням сучасних інструментальних методів дослідження, що вдало доповнюють один одного.

Дисертаційна робота І.М. Денисенко оформлена належним чином і пройшла переконливу апробацію: її результати опубліковані у провідних зарубіжних фахових виданнях у вигляді 6 статей і доповідались на 7 міжнародних та національних конференціях. Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають зміст дисертації.

Разом з тим, після ознайомлення з текстом дисертаційної роботи І.М. Денисенко виникає ряд запитань та зауважень:

1. На стор. 63 серед фізико-хімічних методів дослідження комплексів, що використовувалися у дисертаційному дослідженні, наводиться ESI мас-спектрометрія, хоча у тексті дисертаційної роботи наводяться лише дані MALDI-TOF мас-спектрометрії.

2. При наведенні даних MALDI-TOF мас-спектрометрії (додаток Д), автор приводить лише цілі значення m/z , хоча сучасні MALDI-TOF мас-спектрометри обладнані високочутливими детекторами, що дозволяють визначати m/z зі значно вищою точністю. Для підтвердження правильної ідентифікації складу зареєстрованих часток у мас-спектрах автору, на мою думку, було б варто також привести у дисертації експериментально зареєстровані та теоретично розраховані ізотопні патерни, а також теоретично розраховані значення m/z для зареєстрованих частинок.

3. Нумерація клатрохелатних комплексів, а також порядок їх наведення у дисертаційній роботі є, на мою думку, дещо не логічними. Так, у розділі 2 синтез комплексних сполук наведено у наступному порядку: 12, 7, 25, 26, 5 та 6, 8 та 9, 10, 20, 21 і т. д. Аналогічно, у розділі 3, при обговоренні синтетичних особливостей формування клатрохелатних сполук, їх спектральних характеристик та результатів рентгеноструктурного аналізу комплекси наводяться не у порядку їх нумерації, що ускладнює сприйняття тексту дисертації.

4. При дослідженні способів функціоналізації клатрохелатів заліза(II) було отримано ряд сполук відомих з літератури раніше, наприклад, 1*, димерного комплексу 2*, 4*, 11*, 12*, 13* та інші. З тексту дисертації не зрозуміло на основі яких даних автор підтвердив формування сполук наведеного складу і будови.

5. У розділах 3.2 та 4.3 автором наводиться інтерпретація даних електронних спектрів поглинання, що базується на використанні розкладу смуг поглинання на Гаусові компоненти. Так, при аналізі смуг переносу заряду автор, в залежності від комплексу, розкладає їх на 2, 3 або 4 Гаусові компоненти (Таблиця 3.2 і 4.7). Виникає запитання, на основі яких особливостей будови комплексів, автор проводив розділення смуг переносу заряду на різну кількість Гаусових компонент.

6. Автором дисертації досліджено будову 12 клатрохелатів заліза(II) методом рентгеноструктурного аналізу і показано, що у 11 з досліджуваних сполук будова координаційного вузла FeN_6 є проміжною між тригональною призмою і тригональною антипризмою. В той же час, у комплексі 7 вдалося реалізувати нетипову для клатрохелатів заліза(II) тригонально призматичну будову координаційного вузла FeN_6 . Виникає запитання, яким чином зміна симетрії координаційного вузла у комплексі 7 позначилася на спектральних і електрохімічних характеристиках комплексу у порівнянні з іншими досліджуваними у роботі сполуками.

7. Дисертація містить ряд невдало представлених результатів досліджень і неточностей, яких варто було б уникати в кваліфікаційній роботі. Серед них варто відзначити наступні:

- на рисунку 1.14 – «Синтез трифлуорофеніл купруму» наводиться схема взаємодії триметилтрифлуоросилану з основами Люїса;

- при наведенні рисунків з фрагментами молекулярної будови комплексів (наприклад, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19), автор не наводить нумерацію атомів;

- у Таблиці 3.6 – «Основні геометричні параметри клатрохелатів заліза(II)...» наводяться довжини зв'язку Fe–N, B–O, N–O проте з назви і оформлення таблиці не зрозуміло до яких саме зв'язків відносяться наведені дані, оскільки нумерація атомів відсутня. Можна припустити, що наведені дані є середніми довжинами відповідних зв'язків у комплексах;

- у Таблиці 3.6 – «Основні геометричні параметри галоген клатрохелатів заліза(II) (1), (2) та (3)» наводяться довжини зв'язку для комплексів (1), (12) та (11).

Зазначені зауваження не знижують високу наукову значимість результатів, отриманих дисертанткою і не відіграють принципового значення при загальній позитивній оцінці роботи. Об'єктивність і достовірність наукових результатів визначаються застосуванням широкого комплексу сучасних фізико-хімічних методів дослідження, а висновки представленого дисертаційного дослідження зроблено на основі великого масиву експериментальних даних і є повністю обґрунтованими.

Дисертаційна робота І.М. Денисенко є завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові наукові результати, що, на мою думку, в сукупності вирішують важливу задачу розробки нових синтетичних підходів до отримання несиметричних та функціоналізованих клатрохелатів заліза(II), встановленні особливостей введення необхідних функціональних груп у каркас макробіциклічних комплексів заліза(II), а також їх впливу на спектральні та електронні характеристики клатрохелатних комплексів заліза(II).

На основі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота "Функціоналізація клатрохелатів заліза(II) Cu- та Pd- промотованими реакціями" за актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом експериментального матеріалу, глибиною його аналізу, обґрунтованістю висновків, якістю оформлення відповідає вимогам п. 9, 11 – 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24 липня 2013 р. за № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а здобувач Денисенко Ірина Миколаївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Старший науковий співробітник
хімічного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
кандидат хімічних наук



А.В. Павліщук




Відгук надійшов: 18.09.2016

Вчений секретар:  (Г. Юрків)