

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАКАРОВ СЕРГІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 546.722:[547.898+543.454]

ДИСЕРТАЦІЯ

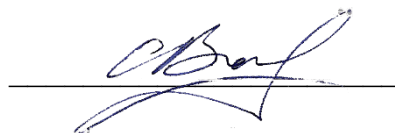
**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ НЕСИМЕТРИЧНО ДИЗАМІЩЕНИХ
КЛАТРОХЕЛАТНИХ КОМПЛЕКСІВ ФЕРУМУ (II)**

02.00.01 – неорганічна хімія

10 – природничі науки, 102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

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

 Вакаров С.В.

Науковий керівник:
доктор хімічних наук

Варзацький Олег Анатолійович

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Вакаров С.В. Синтез і властивості несиметрично дизаміщених клатрохелатних комплексів феруму(II) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Клатрохелатні комплекси – клас комплексних сполук, в яких центральний йон металу оточений макробіциклічним каркасом з трьох оксимних фрагментів, що з'єднані між собою двома зшиваючими групами (бор- та/або стибійвмісними групами).

Внаслідок цього, доступ до іону металу стерично затруднений і його взаємодія з зовнішнім середовищем є слабкою. Так, йон феруму у клатрохелатних комплексах може бути зафіксований у ступені окислення +2 і залишатися в цьому стані навіть при розчиненні клатрохелатного комплексу у концентрованому (50%) водному гідроген пероксиді. В той самий час, хімічні властивості клатрохелатних комплексів одного й того самого металу можуть значно відрізнятися і залежати від будови самого комплексу та від природи замісників.

Показано, що клатрохелатні комплекси проявляють біологічну активність, внаслідок формування супрамолекулярних комплексів типу клатрохелат-біомолекула. Біологічна активність клатрохелатних комплексів визначається, насамперед, кількістю та природою реберних замісників.

Клатрохелатні комплекси знайшли своє використання як аналітичні реагенти для визначення іонів феруму(II) та кобальту(II), в радіодіагностиці та радіотерапії, як контрастні реагенти для магнітно-резонансної терапії (МРТ) діагностики та інше.

Синтез та дослідження властивостей нових клатрохелатних комплексів різної симетрії та функціональності для отримання сполук з заданими властивостями залишаються одними з найважливіших завдань хімії клатрохелатів.

В дисертаційній роботі представлено нові методи синтезу клатрохелатних комплексів феруму(II) з різними арил- та алкілсульфідними замісниками на одному ребрі постадійним нуклеофільним заміщення хлору у відомих та відносно легкодоступних дихлорозаміщених клатрохелатних комплексів, 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.

Шляхом ретельного підбору розчинника та умов проходження реакції нуклеофільного заміщення було вперше синтезовано та охарактеризовано монохлорзаміщені клатрохелатні комплекси феруму(II). Розроблено методи модифікації карбоксигрупи з подальшим отриманням амідних та складноестерних похідних. 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.

Синтез таких сполук значно розширює коло відомих клатрохелатних комплексів.

У ході досліджень, синтезовано та встановлено склад і будову 32 нових комплексів. 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.

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.

Методом РСА встановлено структури для 4 нових сполук. В усіх молекулах, що досліджувалися, FeN₆ - поліедр 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.

Для комплексів, 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.

Відомо, що за відсутності хірального зовнішнього впливу, клатрохелатні комплекси не проявляють оптичної активності. Проте під час дослідження синтезованих комплексів у присутності хіральных індукторів – глобулярних білків, виявлено оптичну активність (а саме, відгук у спектрах кругового дихроїзму (КД)) клатрохелатних комплексів феруму(II).

Синтезовано модельні сполуки, в складі яких міститься ковалентно зв'язаний оптично активний індуктор (R-фенілетиламін). Спектри КД отриманих комплексів подібні один до одного, та містять смуги (з максимумами при 350 нм, 450 нм та 530 нм), що відповідають електронним переходам метал-ліганд. Подібність всіх отриманих спектрів, незалежно від замісників, вказує 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 $Fed \rightarrow L\pi^*$. Смуги поглинання в УФ області цих спектрів віднесені до $\pi\text{--}\pi^*$ переходів в α -бензилдиоксиматних хелатних фрагментах макробіциклічних лігандів, і до таких самих фрагментів в

арилсульфідних реберних замісниках, а також в кінцевій R(+)-1-фенилетиламіновій групі.

На основі дослідження хірооптичних властивостей клатрохелатних комплексів феруму(II) встановлено залежність інтенсивності відгуку в спектрах кругового дихроїзму клатрохелатних комплексів від місця розташування та типу хірального індуктора.

Проведена комп'ютерна оптимізація геометрії досліджуваних макробіциклічних молекул. Розраховано молекулярні орбіталі в збудженому та основному станах та спектри КД комплексу з ковалентно зв'язаною оптично активною групою. Аналіз розрахованих МО показує, що за виникнення вищевказаних піків відповідає перехід спряженої системи клатрохелатного остову разом з центральним атомом та ароматичними реберними замісниками. В той самий час, молекулярні орбіталі, 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- π^* (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.

Відомо, що металополіедр клатрохелатних комплексів може перебувати в двох енантімерних конформаціях. Для дослідження енергії та можливих шляхів переходу між цими конформаціями, проведені квантовомеханічні розрахунки такого переходу для двох модельних сполук.

Показано, що за відсутності хірального зовнішнього впливу, клатрохелатні комплекси не проявляють хіральних властивостей внаслідок незначної величини енергії переходу між конформаціями металополіедру (біля 20кДж/моль), через що за кімнатної температури клатрохелатні комплекси в розчинах являють собою рацемічну суміш.

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

Запропоновано модель індукції хіральності, згідно якою основним методом передачі такої індукції є взаємодія оптичного індуктора з фенільними реберними замісниками, що мають власну хіральність. Внаслідок свого спряження з макробіциклічним каркасом, конформація реберних замісників пов'язана з конформацією металополіедру. Тому зміна конформації фенільних замісників призводить до зміщення рівноваги переходу між конформаціями металополіедру і викликає виникнення спектрів КД.

Оскільки для клатрохелатних комплексів було знайдено біологічну активність в дисертації представлено коротке дослідження структурних особливостей клатрохелатних комплексів, що призводять до утворення стійких супрамолекулярних комплексів «клатрохелат-білок».

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

SUMMARY

Vakarov S.V. Development of methods for the synthesis and studies of asymmetrically disubstituted iron (II) clathrochelate. - Qualification research paper published as the manuscript.

Thesis for the academic degree of the candidate of chemical sciences, specialty 02.00.01 – inorganic chemistry (102 – chemistry) – V.I. Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020

Clathrochelate complexes present a class of complex compounds in which the central metal ion is surrounded by a macrobicyclic framework of three oxime fragments interconnected by two crosslinking groups (boron- and / or antimony-containing groups). As a result, access to the metal ion is difficult due to spacial factors and therefore, the interaction of the central ion with the environment is weak. Thus, the iron ion in clathrochelate complexes can be fixed in the oxidation state +2 and remain in this state even when the clathrochelate complex is dissolved in concentrated (50%) aqueous hydrogen peroxide. At the same time, the chemical properties of clathrochelate complexes of the same metal can differ significantly and depend on the structure of the complex itself and on the nature of the substituents.

It is shown that clathrochelate complexes have biological activity, in particular as the formation of supramolecular complexes such as clathrochelate-biomolecule. The biological activity of clathrochelate complexes is determined primarily by the number and nature of rib substitutes.

Clathrochelate complexes have found their use as analytical reagents for the determination of Iron (II) and Cobalt (II) ions, in radiodiagnostics and radiotherapy, as contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI) diagnostics and more. Synthesis and study of the properties of new clathrochelate complexes of different symmetry and functionality to obtain compounds with given properties remain one of the most important tasks in the chemistry of clathrochelates.

The dissertation presents new methods for the synthesis of clathrochelate complexes of iron (II) with different aryl- and alkylsulfide substituents on one rib by step-

by-step nucleophilic substitution of chlorine in known and relatively readily available dichloro-substituted clathrochelate complexes by low-polar reaction. It is found that during the substitution reaction in a polar aprotic solvent with cooling, the rate of substitution of the second halogen atom decreases so much that it is possible to isolate an intermediate monosubstituted product, with yields up to 70%. The reaction temperature depends on the strength of the substituted nucleophile and ranges from -40°C for alkyl sulfide substituents to 5°C for carboxyphenyl sulfide substituents.

Monochloro-substituted clathrochelate complexes of iron (II) were synthesized and characterized for the first time by careful selection of the solvent and the conditions of the nucleophilic substitution reaction. Methods of carboxy group modification with subsequent production of amide and ester derivatives have been developed. The strategy of synthesis of disubstituted clathrochelate complexes with the following substituents on one edge is offered:

- with two terminal carboxy groups;
- with carboxy and ester groups;
- with carboxy and amide groups;
- with two amide groups;
- with two ester groups.

The synthesis of such compounds significantly expands the range of known clathrochelate complexes.

In total, 32 new complexes were synthesized. The composition, structure and purity of all synthesized clathrochelate complexes were confirmed by a number of physicochemical methods, in particular: TLC, ^1H , ^{11}B , ^{13}C and ^{19}F NMR spectroscopy, mass spectroscopy (MALDI, ESI-MS, APPI-MS methods), elemental analysis.

Mass spectra were recorded for all compounds by ESI-MS and APPI-MS methods. The type of spectra depends on the solvent used. When using toluene as a solvent, peaks of single-charged molecular ions of these compounds are observed. When conducting a similar study using acetonitrile, fragmentation of the complex is observed.

Structures for 4 new compounds were established by X-ray diffraction. In all molecules studied, the FeN₆ polyhedron has an intermediate geometry between a trigonal prism and a trigonal antiprism with an average angle $\varphi = 24.7\text{--}25.2^\circ$. The lengths of Fe-N bonds are in the range of 1.89-1.94Å, which is typical for all known clathrochelate complexes.

For complexes, the toxicity of which against leukemia cells was studied separately, the values of the partition coefficient between the octanol: water phases, which were found in the range from -1 to 3, were established by thin layer chromatography.

It is known that in the absence of chiral external influence, clathrochelate complexes do not show chiral properties. However, during the study of the synthesized complexes in the presence of chiral inducers - globular proteins, optical activity was detected for the first time (namely, the response in the spectra of circular dichroism (CD)) of iron (II) clathrochelate complexes.

Model compounds containing a covalently coupled optically active inducer (R-phenylethylamine) were synthesized. The CD spectra of the obtained complexes are similar to each other and contain bands (with maxima at 350 nm, 450 nm and 530 nm) corresponding to the metal-ligand transitions.

The CD spectra of the obtained complexes are similar to each other and contain bands (with maxima at 350 nm, 450 nm and 530 nm) corresponding to the electronic metal-ligand transitions. The similarity of all the obtained spectra, regardless of the substituents, indicates that in all the above complexes the chromophore is one common structural unit. The range of maxima allows to attribute these bands to those that arise due to the charge transfer of the metal – ligand $Fed \rightarrow L\pi^*$. The absorption bands in the UV region of these spectra are attributed to $\pi - \pi^*$ transitions in α -benzyldioxymate chelate fragments of macrobicyclic ligands, and to the same fragments in arylsulfide rib substituents, as well as in the terminal R(+)-1-phenylethylamine group.

Based on the study of the chyro-optical properties of clathrochelate complexes of iron (II), the dependence of the response intensity in the spectra of circular dichroism of clathrochelate complexes on the location and type of chiral inductor was established.

Computer optimization of the geometry of the studied macrobicyclic molecules was performed. The molecular orbitals in the excited and ground states and the CD spectra of a complex with a covalently coupled optically active group are calculated. Analysis of the calculated MO shows that the transition of the conjugated system of the clathrochelate backbone together with the central atom and aromatic rib substituents is responsible for the occurrence of the above peaks. At the same time, molecular orbitals localized on the optically active substituent (*R*-phenylethylamine) are practically not involved due to the lack of conjugation.

Thus, it is possible to reliably attribute the maxima in the CD spectra in the range of 350-600 nm to the $d-\pi$ transitions (metal - quasi-aromatic system of the macrobicyclic framework), ie the conformation of the metal polyhedron of the clathrochelate complex is responsible for the shape and intensity of the bands the presence of an optically active terminal group.

It is known that the metal polyhedron of clathrochelate complexes can be in two enantiomeric conformations. To study the energy and possible paths of transition between these conformations, quantum mechanical calculations of such a transition for two model compounds were performed.

It is shown that in the absence of chiral external influence, clathrochelate complexes do not show chiral properties due to a small amount of transition energy between conformations of polyhedron (about 20 kJ/mol), due to which at room temperature clathrochelate complexes in solutions are a racemic mixture.

Using quantum chemical methods, CD spectra were calculated for both enantiomers of the clathrochelate complex and in comparison, with experimental ones. The absolute conformation of clathrochelates in chloroform and toluene solution was determined.

A mechanism of chirality induction is proposed, according to which the main method of transmission of such induction is the interaction of an optical inductor with aromatic rib substituents that have their own chirality. Due to their conjugation with the

macrobicyclic framework, the conformation of the rib substituents is related to the conformation of the metal polyhedron, which causes the CD spectra to appear.

Since biological activity was found for clathrochelate complexes, the dissertation presents a brief study of the structural features of clathrochelate complexes that lead to the formation of stable supramolecular "clathrochelate-protein" complexes.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Вакаров С.В.** Синтез клатрохелата заліза (II) з оптично активними карбоксамідфенілсульфідними групами і індукція хіральності металлополіедра удаленими оптичними центрами / **Вакаров С.В.**, Ковальська В.Б., Варзатський О.А. // Укр. хім. 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. – P. 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. – P. 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. – P. 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*).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1.....	26
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.	26
1.1 Відкриття клатрохелатних комплексів.....	26
1.2 Темплатний синтез, синтез дихлорзаміщених клатрохелатів.....	28
1.3 Клатрохелатні комплекси у реакціях нуклеофільного та радикального заміщення 31	26
1.3.1 О-нуклеофіли у реакціях заміщення.....	31
1.3.2 N-нуклеофіли у реакціях заміщення.....	32
1.3.3 Приклади отримання монозаміщених комплексів.....	39
1.3.4 Приклади реакцій радикального заміщення галогензаміщених клатрохелатних комплексів феруму(II).....	41
1.4 Біологічна активність клатрохелатних комплексів феруму(II).....	42
1.4.1 T7 РНК полімераза.....	42
1.4.2 Взаємодія клатрохелатних комплексів з глобулярними білками. ..	44
1.4.3 Токсичність клатрохелатних комплексів до клітин лейкемії.	44
1.4.4 Клатрохелатні комплекси, як перспективні прекурсори для створення алостеричних лікарських засобів.....	46
1.5 Квантовохімічні розрахунки.	48
1.6 Висновки до розділу.....	51
РОЗДІЛ 2.....	53
СИНТЕЗ КЛАТРОХЕЛАТНИХ КОМПЛЕКСІВ ФЕРУМУ(II) РЕАКЦІЯМИ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ.....	53
2.1 Вихідні речовини.....	53
2.2 Методики синтезу комплексів.....	53
2.3 Обговорення синтетичної частини.....	66
2.4 Методи аналізу.....	74

2.4.1	Тонкошарова хроматографія	74
2.5	Визначення коефіцієнту розподілу вода-октанол (logP) за допомогою методу тонкошарової хроматографії	74
2.5.1	ЯМР спектроскопія	75
2.5.2	Мас-спектрометрія.	75
2.5.3	Елементний аналіз.....	76
2.5.4	Електронна спектроскопія поглинання.....	76
2.5.5	Рентгеноструктурний аналіз.....	77
2.6	Круговий дихроїзм	78
2.7	Висновки до розділу	79
РОЗДІЛ 3.....		80
ОБГОВОРЕННЯ АНАЛІЗУ ТА ВЛАСТИВОСТЕЙ		80
3.1	Тонкошарова хроматографія.....	80
3.2	Визначення коефіцієнту розподілу вода-октанол (logP) за допомогою методу тонкошарової хроматографії	81
3.3	ЯМР спектроскопія.....	81
3.3.1	Мас спектрометрія.	87
3.3.2	Елементний аналіз.....	89
3.3.3	Електронна спектроскопія поглинання.....	89
3.3.1	Обговорення результатів рентгеноструктурного аналізу (РСА)	90
3.4	Висновки до розділу	96
РОЗДІЛ 4.....		98
ДОСЛІДЖЕННЯ ЯВИЩА ІНДУКЦІЇ ХІРАЛЬНОСТІ СПОЛУК К22-К28 ...		98
4.1	Виявлення ефекту індукції хіральності клатрохелатних комплексів феруму(II) за допомогою методу кругового дихроїзму.....	98
4.2	Індуціювання оптичної активності клатрохелатів феруму(II) низькомолекулярними хіральноними органічними молекулами.	99
4.2.1	Круговий дихроїзм	99
4.2.2	Віднесення піків в спектрах КД	103
4.2.3	Будова клатрохелатного комплексу	105

4.2.4 Дослідження переходів, розрахунок енергії переходу $[\text{FeVd3}](\text{BF})_2$	111
4.2.5 Спектри клатрохелатних комплексів з іонно зв'язаним хіральною індуктором.....	117
4.2.6 Спектри клатрохелатних комплексів в присутності бета-лактоглобуліну (БЛГ)	118
4.2.7 Дослідження місця зв'язування клатрохелатних комплексів феруму(II) з БЛГ.	120
4.3 Висновки до розділу	122
ВИСНОВКИ	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	126
ДОДАТОК А	143
ДОДАТОК Б.....	146
ДОДАТОК В.....	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Хімічні формули, реактиви

ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформаїд
ДХМ	дихлорометан
ІПС	ізопропанол
БЛГ	бета-лактоглобулін
БСА	бичий сиворотковий альбумін
ТЕА	триетиламін
КДІ	карбоксидиїмідазол
БЛГ	бета-лактоглобулін

Методи.

РСА	рентгеноструктурний аналіз
ТШХ	тонко-шарова хроматографія
ЯМР	спектроскопія ядерно-магнітного резонансу

ESI-MS, ESI	електроспреї мас-спектрометрія
ЕПС	електронна спектроскопія
КД	круговий дихроїзм

Символи

T	абсолютна температура (K)
λ	довжина хвилі
A	оптична густина

Інше

K, KK	клатрохелатні комплекси
ЦА	центральний атом
КС	координаційні сполуки

КЧ	координаційне число
СПЗ	смуга переносу заряду
ВЗМО	верхня заповнена молекулярна орбіталь
ВМВЗ	внутрішньомолекулярний водневий зв'язок
РВЕ0	гібридний функціонал Пердю–Бурке–Ернзергофа
РМ7	параметрична модель № 7
РНК	рибонуклеїнова кислота
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
МРТ	магнітно-резонансна томографія

ВСТУП

Актуальність теми. Клатрохелатні комплекси (К, КК¹) – 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.

¹ В тексті дисертації прийняті наступні позначення: К – клатрохелатні комплекси синтезовані автором, КК – клатрохелатні комплекси синтезовані іншими авторами.

Мета і задачі дослідження. *Метою роботи* була розробка методів синтезу дизаміщених 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 моногалогензаміщених 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 заміщених клатрохелатних комплексів в присутності глобулярних протеїнів.

Об'єкт дослідження: реакції постадійного нуклеофільного заміщення атомів галогену в галогензаміщених 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, розрахунок 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 індуктованих 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 мікромольному 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).

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 фото-індукованого 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, протівірусної, протирезорбційної дії.» (Державний реєстраційний номер роботи 0116U004025 (309E), 2016 – 2020рр.).

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

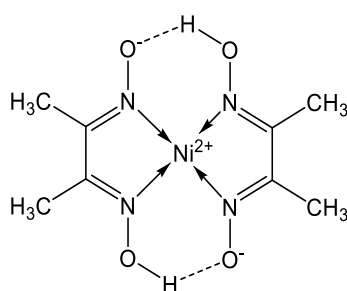
Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, 4 розділів, списку використаної літератури (142 найменування), висновків та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 170 сторінок друкованого тексту, вона містить 12 таблиць та 68 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1 Відкриття клатрохелатних комплексів.

В 1905р. Л.А. Чугаєвим була відкрита реакція диметилгліоксиму з катіонами нікеля(II), що призводила до утворення біс(диметилгліоксимату) нікелю(II) (рис. 1.1) [1, 2].

Дана реакція використовувалася для аналітичного визначення іонів нікелю (II) завдяки низькому значенню добутку розчинності отриманого комплексу.



KK1

Рисунок 1.1 – Структура біс(диметилгліоксимату) нікелю (II)

В пошуку аналітичних реагентів на йони феруму(II), проводились аналогічні дослідження у напрямку отримання оксиматних комплексів. При взаємодії іонів металів, що схильні проявляти координаційне число 6, можливе утворення комплексів, в яких катіон зв'язаний з трьома діоксимними фрагментами. Щоб отримані комплекси набули стійкості, діоксимні фрагменти зшивали борвмісними групами, що вперше здійснено в 70-х роках ХХ-го століття (рис. 1.2) [3, 4]. Цьому типу сполук було присвоєно назву клатрохелати (від лат. clatro – решітка). В 2002 році Волошиним Я.З. та колегами була видана монографія, що описує отримання та властивості клатрохелатних комплексів [5].

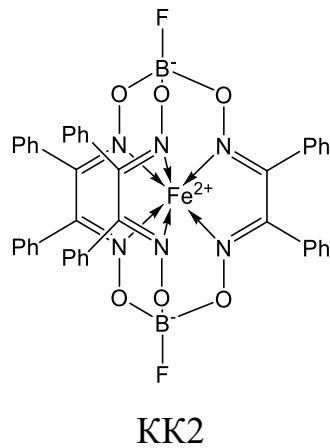


Рисунок 1.2 – Структура гексафенілзаміщеного клатрохелатного комплексу феруму(II)

Клатрохелатні комплекси відносяться до конформаційно-жорсткого типу макробіциклічних комплексів [6–10]. Клатрохелатам притаманна низка унікальних властивостей, зумовлених тим, що іон металу інкапсульований у макробіциклічному каркасі [11–15]. До таких властивостей відноситься наприклад, підвищена хімічна та термічна стійкість, стабілізація іону металу у нестандартних ступенях окислення (клатрохелати феруму(II) стійкі до окислення киснем повітря, також саме в клатрохелатних комплексах вперше стабілізовано іон феруму у ступені окислення (+4) [16]).

Це, разом із великою кількістю досліджень, значно розширило сферу їх застосування, і на даний момент дані комплекси використовуються як:

- аналітичні реагенти для визначення іонів феруму(II) та Кобальту(II) [4];
- інкапсулянти радіоактивного іону металу для радіодіагностики та радіотерапії[16–20];
- контрастні реагенти для МРТ діагностики[21–25];
- бор-збагачені сполуки для бор-нейтронно захоплюючої терапії[26–28];
- антигельмінтні та антипаразитні препарати[29];
- антиоксиданти[31];
- носії інкапсульованного іону металу в мембранному транспорті[32, 33].

Синтез клатрохелатних комплексів 3-d металів різної симетрії та функціональності – одне з найважливіших завдань хімії цих сполук. Головними синтетичними шляхами синтезу клатрохелатів є [4]:

- темплатний синтез-самозбірка комплексу на йоні металу, а саме конденсація макробіциклічного прекурсора з диоксимним, піразол- чи піридиноксимним лігандом та інші [34–38];
- координація підготовленого інкапсульованого ліганду довкола йону металу (для конформаційно лабільних поліамінових та поліімінових лігандів)[39–41];
- заміна апікальної групи [42–45];
- радикальні заміщення [46–52];
- нуклеофільне заміщення активними нуклеофілами (для галогензаміщених клатрохелатів)[26, 27, 53–65];
- модифікація термінальних функціональних груп [41, 53].

1.2 Темплатний синтез, синтез дихлорзаміщених клатрохелатів

Темплатний синтез є найвживанішим методом синтезу клатрохелатних комплексів. У випадку, коли ліганд є симетричним, тобто має у своєму складі два однакові замісники, утворюються симетричні гексазаміщені клатрохелати (рис 1.3) [65]. Клатрохелати d-металів з еквівалентними реберними та апікальними фрагментами синтезуються темплатною самозбіркою на іоні металу, що виступає в якості матриці, або функціоналізацією гекса- та дихлорзаміщених клатрохелатних комплексів високоактивними S-, N- та O- нуклеофілами. Реакції сприяє підвищення донорних властивостей ліганду і навпаки, у випадку, коли ліганд проявляє акцепторні властивості (як, наприклад, дихлоргліоксим) реакцію доводиться проводити в жорсткіших умовах [66–72].

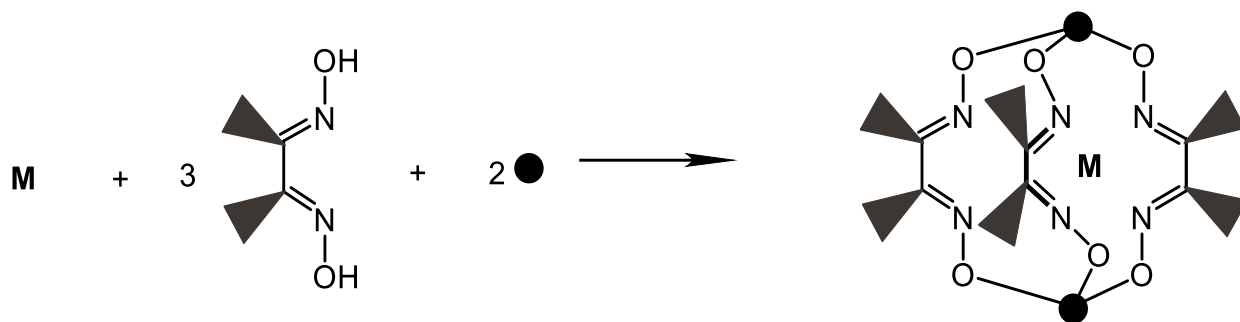
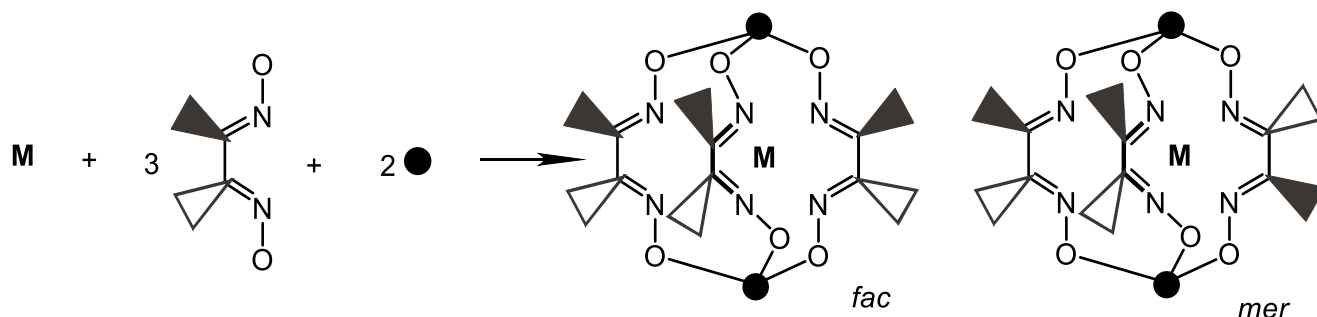


Рисунок 1.3 – Загальна схема синтезу клатрохелатних комплексів темплатною самозбіркою на іоні металу з симетричним діоксимом.

У випадку асиметричних α -діоксимів, утворюється суміш *fac*- та *mer*-ізомерів в їх статистичному співвідношенні 1:3 (рис. 1.4) [65].



M = Fe, Co, Ru

Рисунок 1.4 – Загальна схема синтезу клатрохелатних комплексів темплатною самозбіркою на іоні металу з несиметричним діоксимом з утворенням двох ізомерних форм клатрохелатного комплексу.

В більшості випадків, клатрохелатні комплекси з нееквівалентними реберними хелатними фрагментами були синтезовані постадійно, з утворенням плоского комплексу на зразок ККЗ з двома хелатними фрагментами та наступною конденсацією відповідного α -діоксиму чи піразолоксиму. У випадку моно- чи дигалогендіоксимів, отримані фторзшиті моно- та дигалогенклатрохелати вступають в реакції нуклеофільного, радикального заміщення та метал-протомовані реакції утворення С-С зв'язку [70, 73]. В кількох випадках, функціоналізація такого плоского комплексу проводилася вже функціоналізованим α -діоксимним фрагментом.

Вказаним шляхом були отримані дихлорклатрохелати феруму(II) КК4 та кобальту (II) (рис. 1.5) з помірними виходами (50-70%) [74].

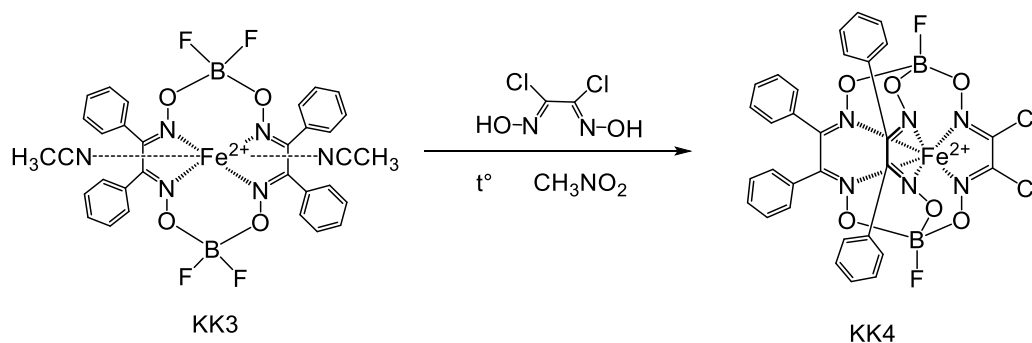


Рисунок 1.5 – Схема спрямованого темплатного синтезу дихлорглюксимного клатрохелату феруму(II) КК4

Варто зазначити, що за такою схемою також можуть бути отримані як монометилмонохлор заміщений клатрохелат феруму(II) КК6 [75] за допомогою конденсації бі-бензилдиоксимного комплексу феруму(II) з метилхлорглюксимом, так і моногідрогенмонохлор заміщений клатрохелат феруму(II) КК5 (рис. 1.6) [65].

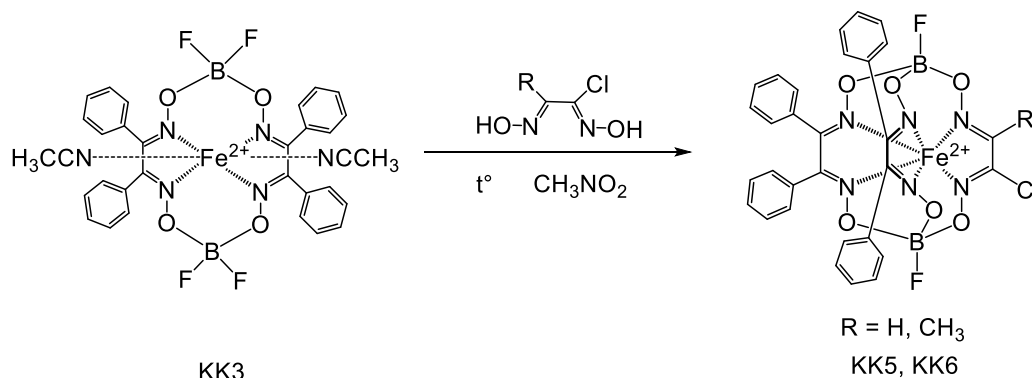


Рисунок 1.6 – Схема синтезу монозаміщених клатрохелатних комплексів за допомогою темплатного синтезу

Проте, цю реакцію не можна використовувати як загальний метод синтезу несиметричних клатрохелатних комплексів, зокрема через складність синтезу монофункціоналізованих монохлор- α -диоксимів. Тому таким методом було отримано лише найпростіші несиметричні клатрохелатні комплекси, з замісником, що не має функціоналізованих груп у своєму складі (гідроген, метил, феніл та декілька інших).

1.3 Клатрохелатні комплекси у реакціях нуклеофільного та радикального заміщення

Широке використання галогензаміщених клатрохелатних комплексів, як синтонів для подальшої їх функціоналізації, зумовлено, в першу чергу, легкістю проходження реакцій нуклеофільного заміщення атомів галогену в цих комплексах.

Швидкість проходження реакції залежить від сили нуклеофілу, та збільшується в ряду $O < N < S$ нуклеофілів, проте існують і додаткові відмінності.

1.3.1 O-нуклеофіли у реакціях заміщення

Реакції нуклеофільного заміщення для клатрохелатних комплексів проходять складно і широко не досліджені. Поодинокі приклади таких реакцій показують, що нуклеофільне заміщення O-нуклеофілами проходить лише в присутності сильної основи, і в більшості випадків відбувається реакція заміщення лише одного атому галогену.

Як приклад, монореберно-функціоналізовані моно- та диалкоксизаміщені клатрохелати КК7 та КК8 феруму(II) були одержані [63] за схемою наведеною на рис. 1.7. Автори не змогли отримати клатрохелати з алкоксильною групою, використовуючи алкоксиди лужних металів у спиртових середовищах в якості O-нуклеофілів через повне руйнування макробіциклічної структури комплексу КК4 високоосновними і низьконуклеофільними (у протоногенних середовищах) аніонами алкоксиду.

Для підвищення нуклеофільності цих аніонів і зменшення їх основності були використані неполярні та апротонні розчинники. Зокрема, запропоновано триетилортоформіат (ТОФ), який, як відомо, є стабільним в лужних середовищах, і піроліз якого є простим способом отримання вискоефективного диетоксикарбену. Дійсно, реакцією комплексу КК4 з ТОФ у присутності металевого натрію отримано комплекси КК7 і КК8 з етоксильним замісником/ами у їх реберних фрагментах (головним чином, дифункціоналізований комплекс КК8).

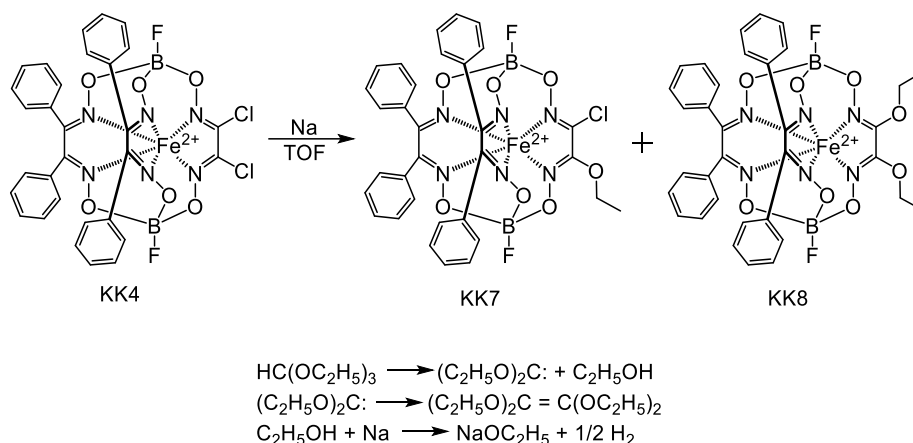


Рисунок 1.7 – Синтез моно- та диалкоксизаміщених клатрохелатних комплексів нуклеофільним заміщенням

1.3.2 N-нуклеофіли у реакціях заміщення

Первинні аміни здатні заміщувати обидва атоми галогену в дихлорклатрохелатах в апротонних полярних розчинниках (диметилсульфоксид (ДМСО) та диметилформамід (ДМФА)). В якості основи зазвичай використовували триетиламін (ТЕА) (рис. 1.8).

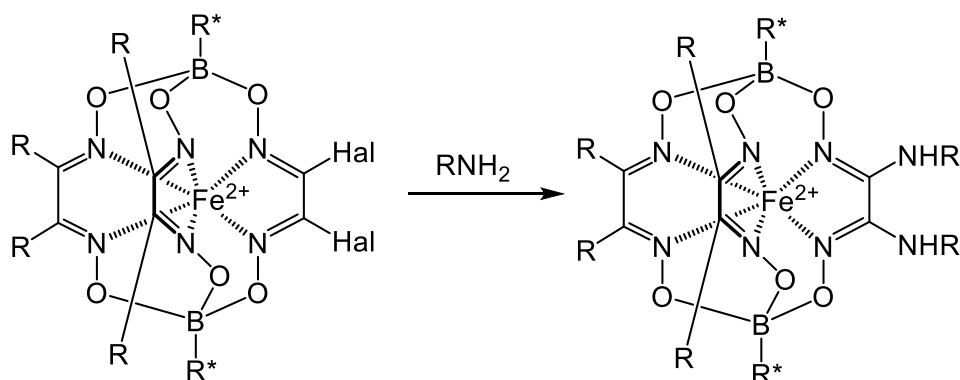


Рисунок 1.8 – Схема нуклеофільного заміщення дигалогенклатрохелатних комплексів первинними амінами

Нуклеофільне заміщення віц-дихлороклатрохелатів (клатрохелатних комплексів, в яких два атоми галогену знаходяться на одному ребрі) вторинними аліфатичними амінами призводить до утворення монозаміщених продуктів (рис. 1.9), в яких атом хлору може бути в подальшому нуклеофільно заміщений активнішим нуклеофілом, наприклад, первинним аліфатичним аміном або тіолят аніоном.

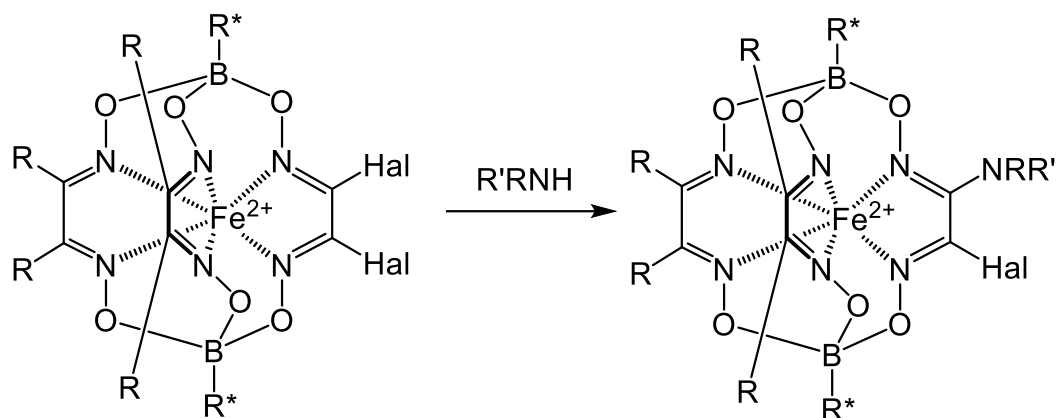


Рисунок 1.9 – Схема нуклеофільного заміщення дигалогенклатрохелатних комплексів феруму(II) вторинними амінами

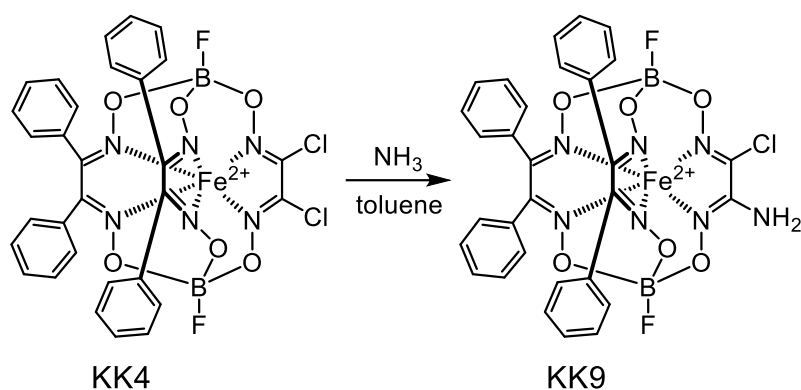


Рисунок 1.10 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу з аміаком

Окремим випадком виступає нуклеофільне заміщення аміаком. Неповне нуклеофільне заміщення дихлорклатрохелату КК4 з аміаком в толуені було використано для синтезу монохлорклатрохелату КК9 з одним реберним аміновим замісником в віс-позиції до атому хлору (рис. 1.10).

Наведені реакції чутливі до присутності домішок в розчинниках. Так, реакція макробіциклічного прекурсору з *N*-терт-бутилгідроксиламіном в ДМФА (рис. 1.11) несподівано призвела до утворення комплексу КК10 з одним диметиламіновим реберним замісником [59]. Такий результат був пояснений домішками диметиламіну в неочищеному ДМФА.

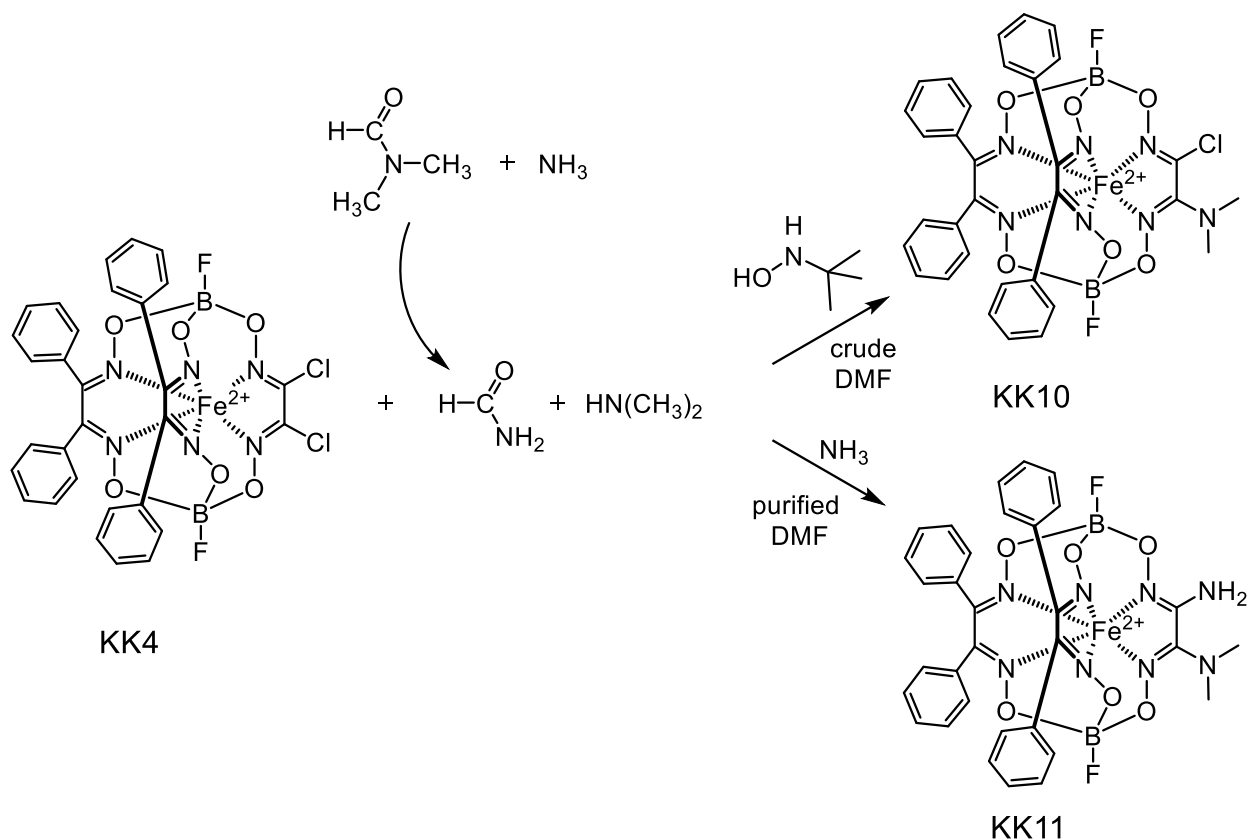


Рисунок 1.11 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу з N-терт-бутилгідроксиламіном в ДМФА

Моно- та бірадикальні макробіциклічні комплекси феруму (II) KK12 та KK13 були одержані [57] за допомогою нуклеофільного заміщення атомів галогену клатрохелатного комплексу KK4 з відповідним амінінїтрооксидом як N – нуклеофілом (рис. 1.12).

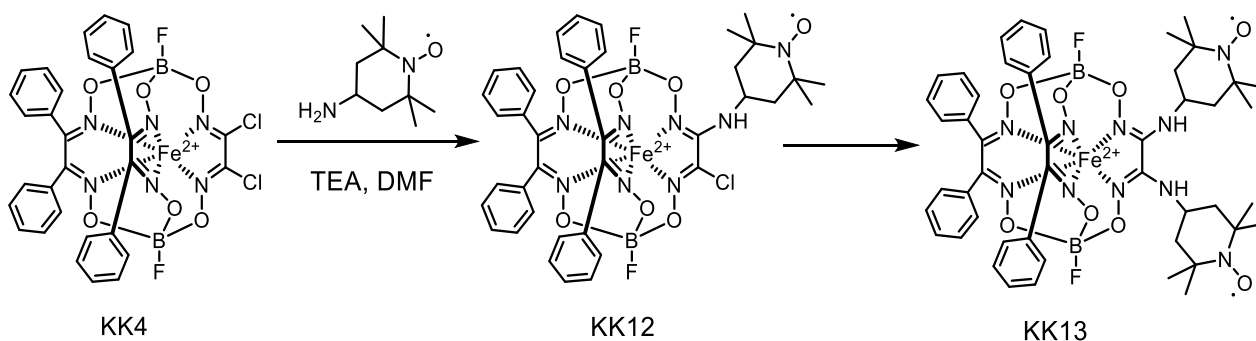


Рисунок 1.12 – Отримання радикалвмісних клатрохелатних комплексів нуклеофільною реакцією з амінінїтрооксидом

Макробіциклічний комплекс феруму (II) KK14 був отриманий [61] з високими виходами (рис. 1.13) взаємодією KK4 з надлишком пропаргіламіну. З цим

комплексом проведено клік-реакцію з купрум(І) з бензилазидом в дихлорметан-водно-двофазному середовищі.

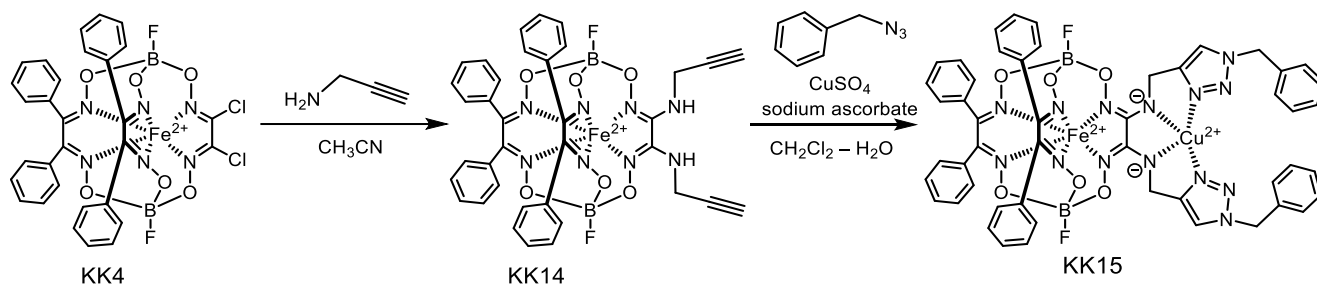


Рисунок 1.13 – Реакція дигалогенклатрохелатного комплексу з пропаргіламіном та утворення біядерного клатрохелатного комплексу KK15

Несподівано головним продуктом цієї реакції виявився біядерний комплекс Купруму(ІІ) та клатрохелату KK14 з донорними групами у реберних замісниках: центральний іон Cu^{2+} координує дві депротоновані аміногрупи та два азагетероциклічні фрагменти (KK15).

S-нуклеофіли у реакціях заміщення

Галогензаміщені клатрохелатні комплекси легко вступають в реакції заміщення з S-нуклеофілами. В середовищі хлористого метилену проходить заміщення такими нуклеофілами до чотирьох атомів Хлору в гексахлорзаміщеному клатрохелаті феруму(ІІ), а в середовищі ДМСО можливе заміщення всіх шести атомів галогену.

На даний момент відома велика кількість реакцій заміщення обох атомів галогену у дихлорклатрохелату феруму(ІІ). Так, реакція дихлорзаміщеного клатрохелату KK4 з хінолін-2,3-дитіолом у присутності триетиламіну як органічної основи (рис. 1.14) була використана для синтезу монореберно-функціоналізованого клатрохелату KK16 з анельованими дисульфідними хіноліновими замісниками [54].

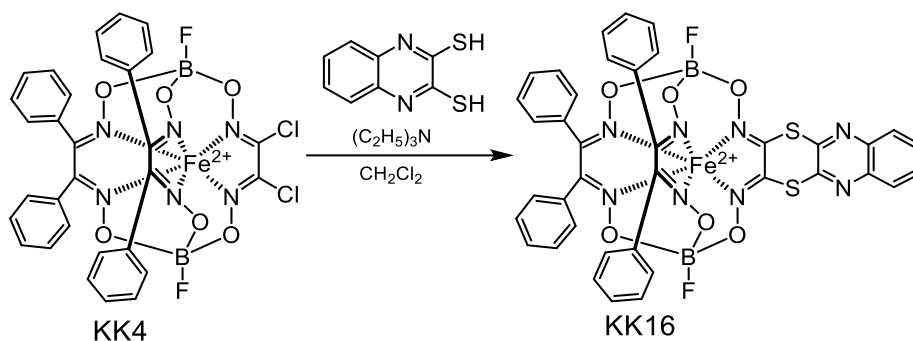


Рисунок 1.14 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу з хінолін-2,3-дитіолом

Його диалілсульфідний аналог KK17 був синтезований [55] за схемою, наведеною на рис. 1.15, за допомогою нуклеофільної реакції комплексу KK4 з проп-2-ентіолом.

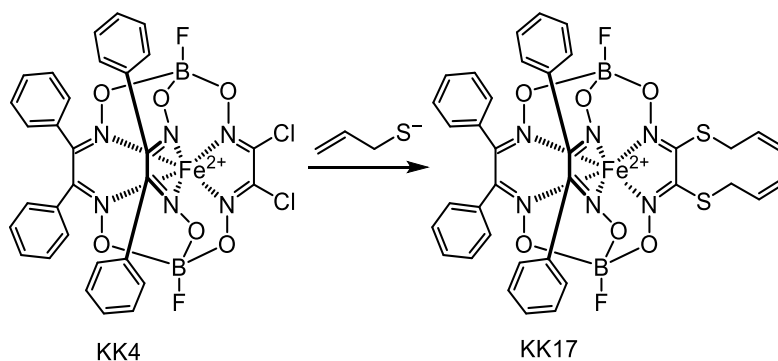


Рисунок 1.15 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу з проп-2-ентіолом

Аналогічний синтетичний підхід був застосований [77] для одержання функціоналізованого клатрохелату феруму (II) KK18 (Рис 1.16) із застосуванням надлишку трет-бутилтіолату натрію як S-нуклеофілом.

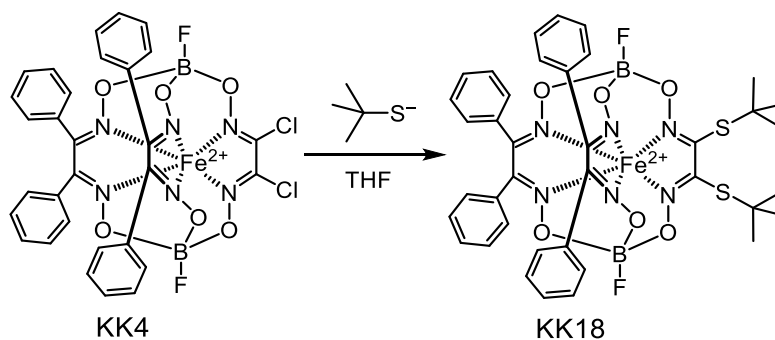


Рисунок 1.16 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу з трет-бутилтіолатом натрію

Нуклеофільне заміщення дихлорклатрохелату феруму (II) КК4, з отриманням диалкілсульфідних комплексів КК19-КК21 було виконане [78] за схемою, представленою на рис. 1.17 у системі трет-бутилтіол/триетиламін (ТЕА) в дихлорметані в якості розчинника. Використання поширеної на той момент системи алкогляту трет-бутилтіолу / лужних металів у донорних середовищах (ДМФА, ТГФ або 1,4- діоксан) в даних умовах призводить до значного зменшення виходу дитретбутилсульфід заміщеного комплексу внаслідок часткового руйнування клатрохелатного комплексу.

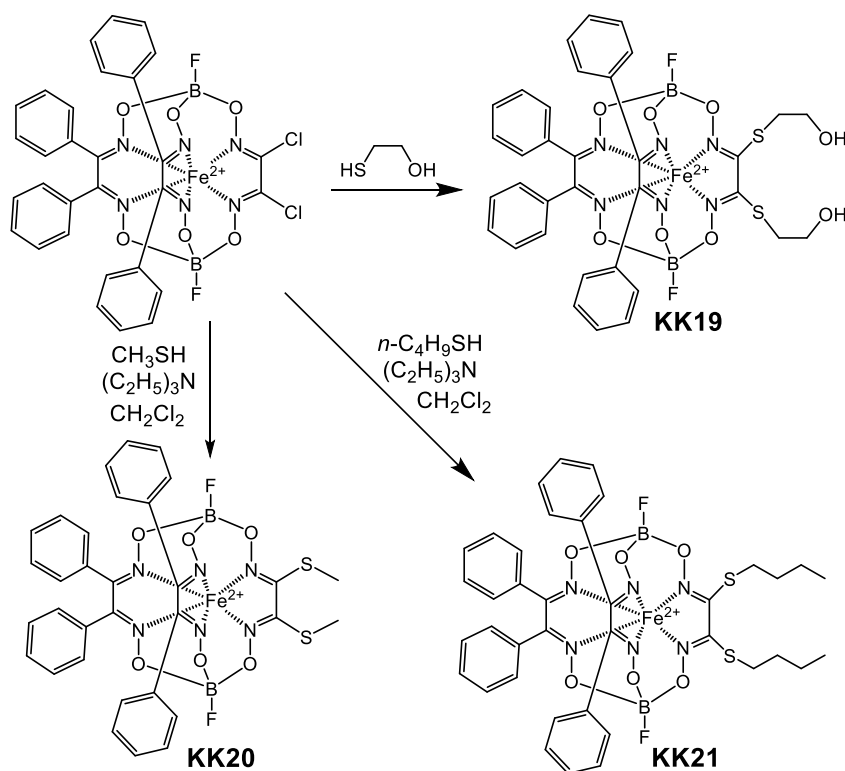


Рисунок 1.17 – Схеми реакцій нуклеофільного заміщення дигалогенклатрохелатного комплексу з метил- (а), бутилтіолом (б), меркаптоетанолом (в).

У випадку монотіолятних аніонів як S-нуклеофілів цільові продукти отримували з високими виходами у м'яких реакційних умовах (кімнатна температура). Використання системи трет-бутилтіол/ТЕА/дихлорметан у випадку S-нуклеофільних дитіолятів дозволило знизити утворення побічних продуктів, які

утворюються внаслідок реакції внутрішньої молекулярної самодеалкіляції типу "змії Уробороса" внаслідок зміщення тіолятно аніонно-тіольної рівноваги у напрямку протонованої тіолової форми.

У [79] повідомляється, що взаємодія дихлороклатрохелату КК4 з калієвою сіллю димеркаптомалеодинітрила, дає комплекс КК22 за схемою на рис. 1.18 з низькими виходами через утворення побічних продуктів побічних реакцій дихлорзаміщеного клатрохелату КК4 з транс-формою цього S2-динуклеофіла. Окрім того, високореактивний та тіофільний клатрохелатний продукт КК22 також вступає в побічні реакції за цих умов.

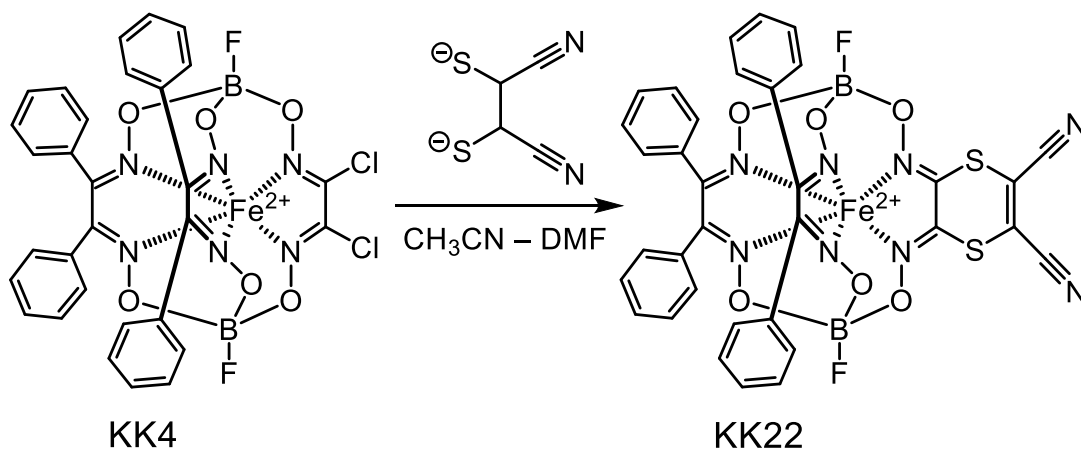


Рисунок 1.18 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу феруму(II) з димеркаптомалеодинітрилом

Дифенілсульфідзаміщений клатрохелат феруму(II) КК23 був отриманий за схемою, наведеною на рис. 1.19 методом нуклеофільного заміщення з високим (90%) виходом [80].

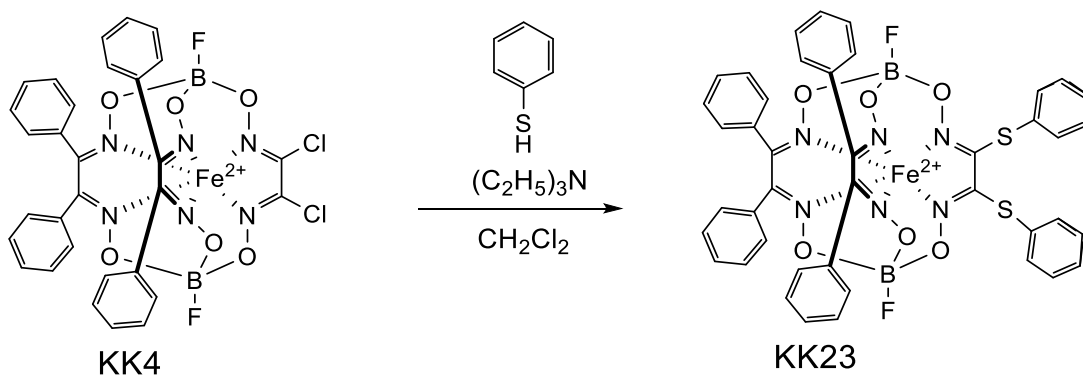


Рисунок 1.19 – Схема реакції дигалогенклатрохелатного комплексу з тіофенолом

1.3.3 Приклади отримання монозаміщених комплексів

Для синтезу монофункціоналізованих макробіциклічних комплексів КК24-КК27 використано реакцію нуклеофільного заміщення монометилмонохлорклатрохелату КК6 за схемою наведеною на рис. 1.20 [75].

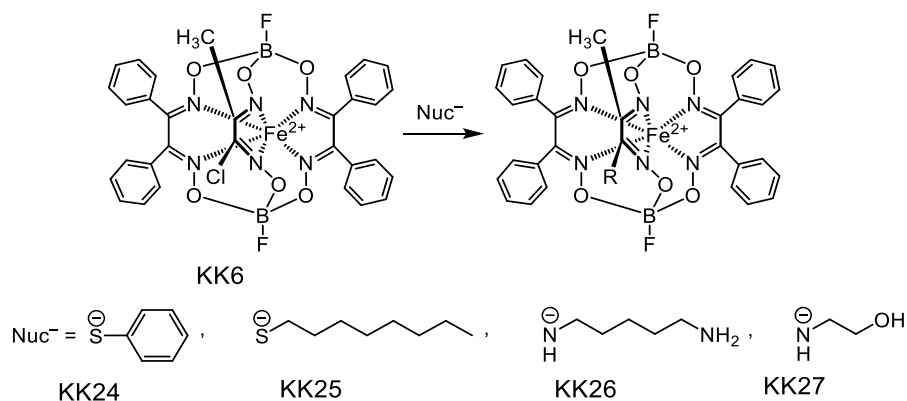


Рисунок 1.20 – Схема реакції монометилмонохлорклатрохелатного комплексу з S- та N-нуклеофілами

Клітинний комплекс феруму (II) КК28 з термінальною тіоловою групою синтезували за допомогою нуклеофільної заміни атому хлору монохлоромоногідроген клатрохелату КК5 з біс (2-меркаптоетил) сульфідом у присутності триетиламіну (рис. 1.21). Намагаючись запобігти утворенню димерного клатрохелатного побічного продукту, цей дитіол був використаний у його п'ятикратному надлишку, тоді як триетиламін додавали практично у стехіометричній кількості [23].

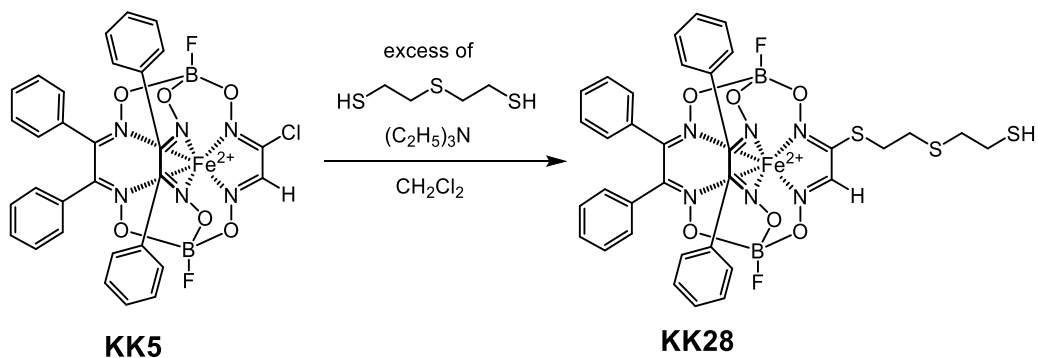


Рисунок 1.21 – Схема реакції монохлорзаміщеного клатрохелатного комплексу з біс (2-меркапроетил) сульфідом.

Монохлорморфоліновий комплекс КК29 був синтезований за реакцією дихлорзаміщеного клатрохелату КК4 з морфоліном (рис. 1.22), причому лише один із двох атомів хлору замінюється на морфоліновий замісник [62]. Клатрохелат КК29 був використаний як вихідна речовина для його подальшої функціоналізації за схемою, представленою на рис. 1.22, з більш активними нуклеофілами, такими як первинний 2-етаноламін в якості N-нуклеофілу та депротоновані форми 3- та 4-меркаптобензойних кислот у вигляді S- нуклеофілів що приводить до гетеродифункціоналізованих клатрохелатних комплексів КК30-КК32 з високими виходами при м'яких реакційних умовах.

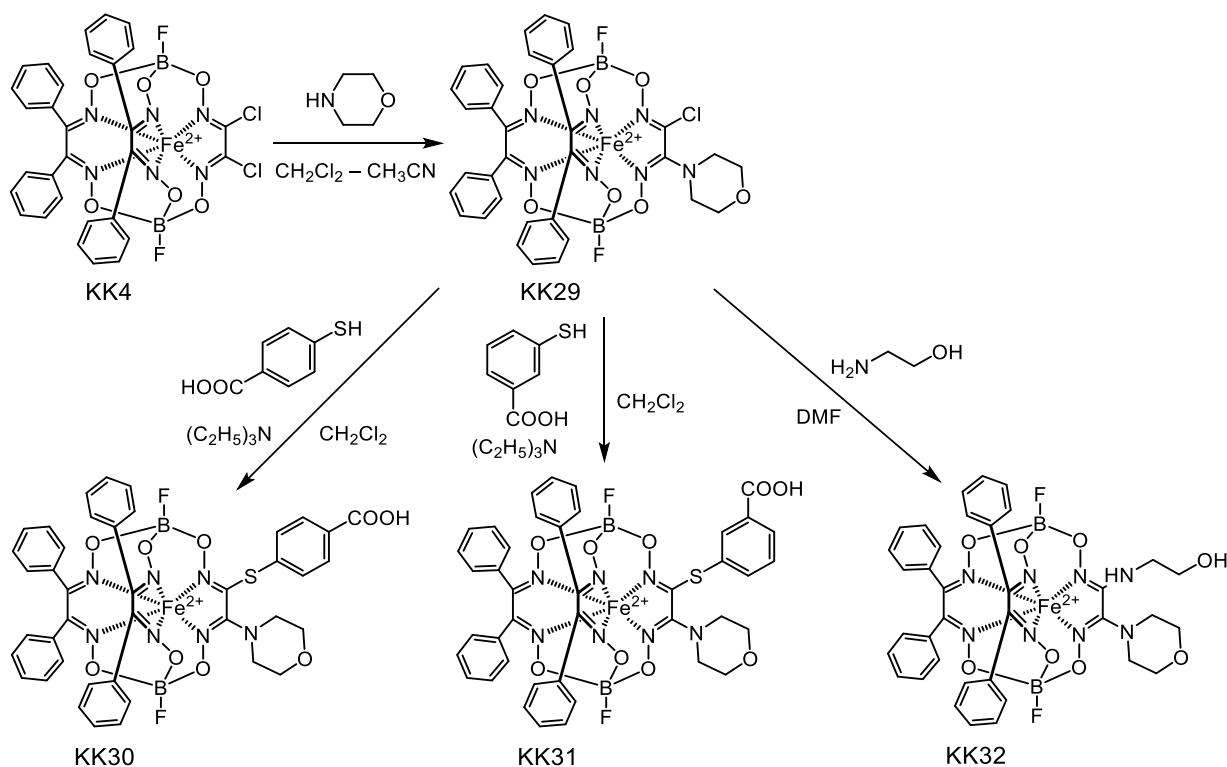


Рисунок 1.22 – Схема синтезу серії мономорфолінзаміщених клатрохелатних комплексів

1.3.4 Приклади реакцій радикального заміщення галогензаміщених клатрохелатних комплексів феруму(II)

Радикальне заміщення одного атома хлору у КК4 циклогексильним радикалом, використовуючи трет-бутил гідропероксид у якості вільнорадикального ініціатора, було виконано у [48] за схемою, наведеною на рис. 1.23, що дозволило отримати КК33 з помірними виходами.

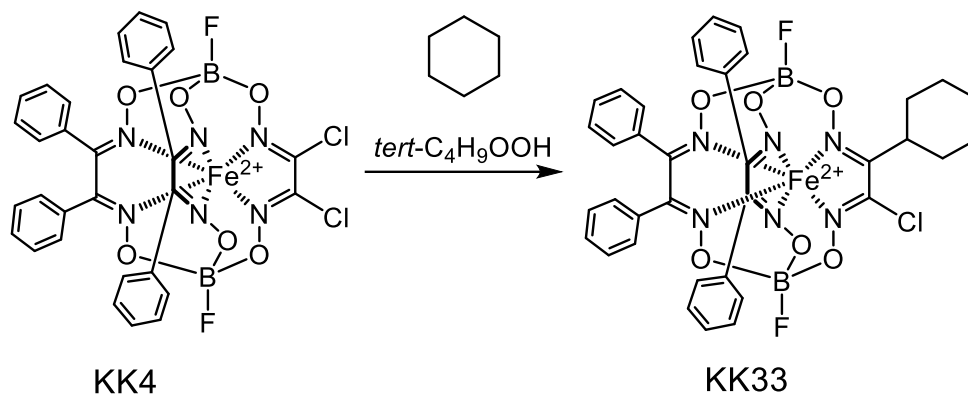


Рисунок 1.23 – Схема радикального заміщення атому Хлору в дихлорзаміщеному клатрохелаті феруму(II) циклогексаном

Монотетрагідрофурилфункціоналізований клатрохлат КК34 був синтезований [49] з високим виходом за схемою, наведеною на рис. 1.24, використовуючи зворотній процес КК4 в ТГФ у присутності трет-бутилгідропероксиду в якості радикального ініціатора; бензоїлпероксид та 1,1'-азобіс (циклогексан-1-карбонітрил) також можуть використовуватися як радикальні ініціатори.

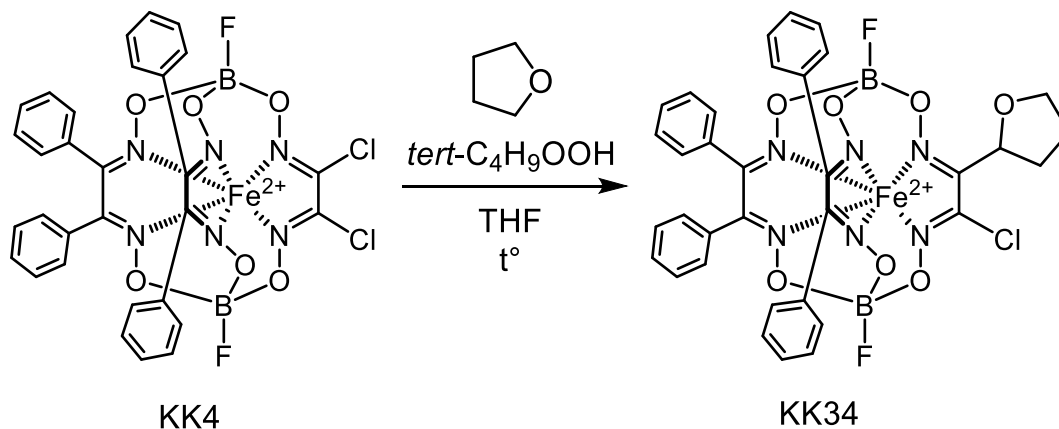


Рисунок 1.24 – Схема радикального заміщення атому Хлору в дихлорзаміщеному клатрохелаті феруму(II) тетрагідрофураном

Ця реакція протікала навіть за наявності повітряного кисню, що дозволяє припустити, що квазіароматичний клітинний комплекс КК4 успішно конкурує з киснем в якості поглинача радикалів. Експерименти в інертній атмосфері з субстехіометричними кількостями зазначених радикальних ініціаторів показали, що ця реакція носить ланцюговий характер, середня довжина ланцюга становить приблизно 2,5, і вона протікає через 2-С атом тетрагідрофурил-замісника з високою регіоселективністю через стабілізацію тетрагідрофур-2-ил радикалу через сусідній атом кисню [49].

Радикальне заміщення того самого дихлор-клатрохелату феруму(II) з 1,3-діоксоланом за схемою на рис. 1.25 дало відповідний монофункціоналізований клітинний комплекс КК35 з високим виходом. Ця реакція з 1,3-діоксаніл-радикалом протікала через атом 2-С з високою регіоселективністю через стабілізацію 1,3-діоксан-2-ил радикалів двома сусідніми атомами кисню [81].

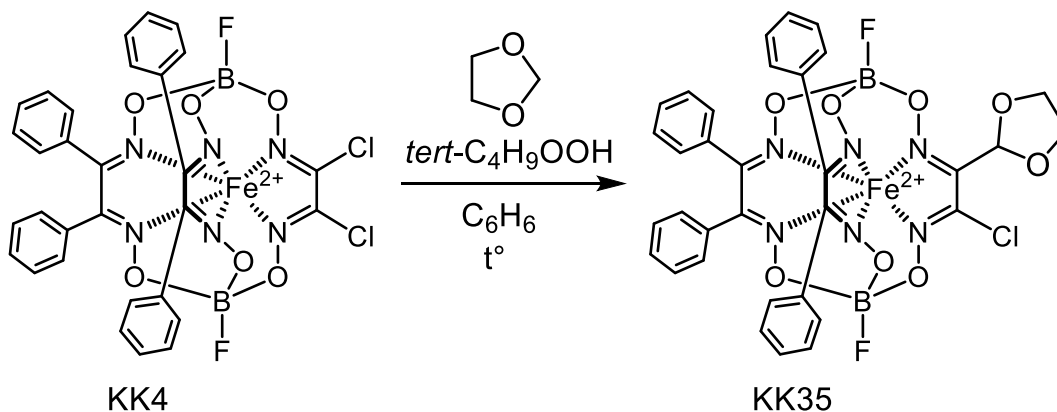


Рисунок 1.25 – Схема радикального заміщення атому Хлору в дихлорзаміщеному клатрохелаті феруму(II) 1,3-діоксоланом

1.4 Біологічна активність клатрохелатних комплексів феруму(II)

1.4.1 T7 РНК полімераза

T7 РНК полімераза – невелика одноюнітна полімераза з молекулярною масою біля 99 кДа, містить кінцеву матричну ДНК *Escherichia coli* та виконує провідну роль у синтезі РНК із нуклеотидних дифосфатів. Тестова система на

основі цієї полімерази використовується для скринінгу речовин в якості потенціальних фарм-препаратів на противірусну активність [83, 96]. Застосування такої системи дає можливість отримати інформацію про взаємодію досліджуваної молекули з білковою частиною ферменту, виявити, чи блокується матрична ДНК або РНК, що реплікується в клітині, при цьому виключивши з розгляду взаємодії з іншими системами реальної живої клітини. Дана тест система широко використовується для визначення біологічної активності органометалічних сполук [85–87]. В 2013 році було показано, що клатрохелатні комплекси, зокрема дикарбоксифенілсульфідзаміщені КК36–КК38 (рис. 1.26) інгібують транскрипцію Т7 РНК полімерази *in vitro* [88]. Значення IC_{50} окремих представників клатрохелатних комплексів (похідні мета- та парамеркаптобензойних кислот) досягали наномолярних концентрацій, на рівні з найбільш активними відомими металвмісними інгібіторами [83, 86, 87]. Внаслідок цього починають активно проводитись дослідження біологічної активності функціоналізованих клатрохелатних комплексів.

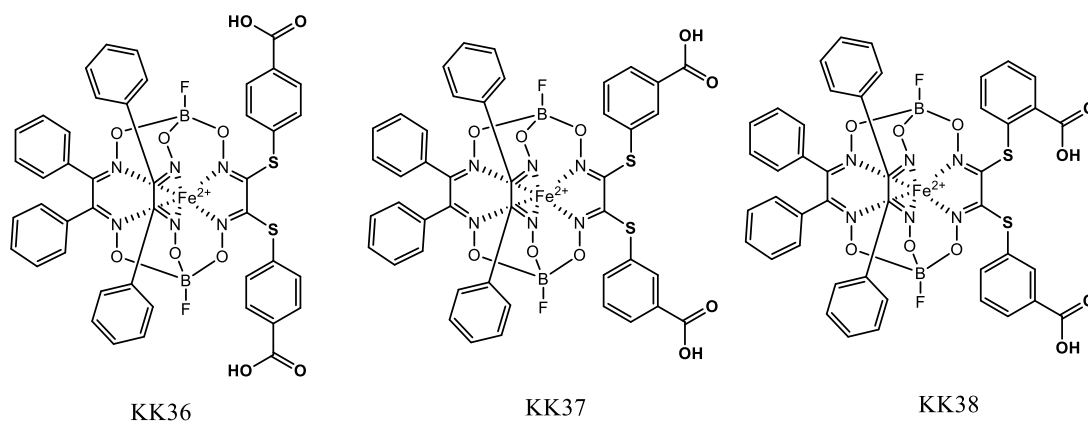


Рисунок 1.26 – Структурні формули дикарбоксифенілсульфідзаміщених клатрохелатних комплексів, що досліджувалися на інгібіторну активність до Т7 РНК полімерази

В 2014 році моно- і бісклатрохелати феруму(II) були вперше досліджені як потенційні антифібрилогенні агенти [89]. Було показано, що присутність клатрохелатів феруму(II) призводить до змін у кінетиці фібрилоутворення для інсуліну та знижує кількість утворених фібрил (до 70%). Природа реберного

замісника визначає активність клатрохелатної молекули – найбільший ефект інгібування виявлений у сполук з карбоксифенілсульфідними групами, при цьому розмір молекули слабо впливає на активність. Моно- і бісклатрохелатні комплекси феруму(II) з карбоксифенілсульфідними групами мають близькі значення IC_{50} (16 та 24 мкМ відповідно). Присутність клатрохелатних комплексів зменшує діаметр фібрил з 5-12 нм до 3-8 нм, а також запобігає наступній агрегації сформованих фібрил і утворення надфібрильних кластерів [89].

1.4.2 Взаємодія клатрохелатних комплексів з глобулярними білками.

Власна люмінесценція білків широко використовується для вивчення взаємодій білків з досліджуваними сполуками. Ці взаємодії можуть безпосередньо або опосередковано впливати на флуоресценцію триптофанових залишків, як зміни інтенсивності або зсув емісійного спектру, що дозволяє спостерігати формування супрамолекулярного комплексу білку з досліджуваними сполуками.

Показано, що в присутності моноклатрохелатних комплексів спостерігається значне (у 30-40 разів при 25 мкМ концентрацій для дикарбоксифенілсульфідзаміщених комплексів) тушіння власної флуоресценції бичого сировоткового альбуміну (БСА). В той самий час, бісклатрохелатні комплекси зв'язуються з білком лише одним з двох їх макроциклічних складових і тому не показують більш ефективного тушіння. [14]

Вищенаведені дослідження вказують, що біологічна активність клатрохелатних комплексів залежить від наявності та кількості функціональних груп у їх складі.

Через це синтез клатрохелатних комплексів різної симетрії та з різним функціоналом є одним з найважливіших завдань в хімії цих сполук.

1.4.3 Токсичність клатрохелатних комплексів до клітин лейкемії.

Алкілюючі агенти, незважаючи на те, що були першими знайденими антипухлинними препаратами, все ще залишаються найпоширенішими при проведенні хіміотерапії. Більшість з цих речовин є нуклеофілами, що реагують з геномною ДНК або глутатіоном (GSH) [90–93].

Гексахлорклатрохелатні комплекси феруму(II) легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення, а тому було припущено, якщо така реакційна здатність залишиться в клітинних умовах, клатрохелати будуть виявляти цитотоксичні властивості. Окрім цього, іони феруму в клатрохелатах потенційно можуть генерувати частинки реакційно-активного кисню (ROS), що може бути використано як додатковий фактор селективного дії до клітин лейкемії [94].

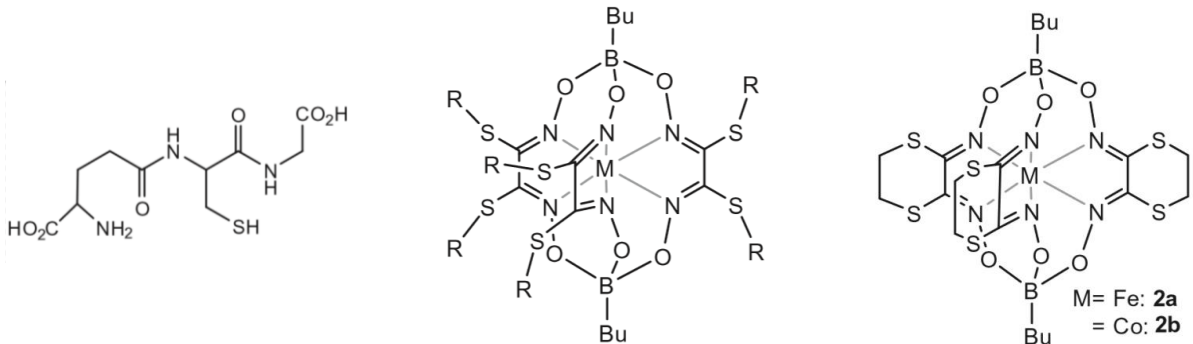


Рисунок 1.27 – Структури глутатіону і клатрохелатних комплексів, що досліджувались в [94].

Цими ж авторами зазначається стабілізація гексахлорзаміщених комплексів як феруму(II) так і кобальту (II) в присутності телячого сироваткового альбуміну (ТСА), в той час, як в присутності глутатіону комплекс кобальту дестабілізується. Автори пояснюють це утворенням супрамолекулярних комплексів клатрохелатів з БСА, з якого в основному складається ТСА.

Було знайдено, що *in vitro* гексахлорзаміщений клатрохелат феруму(II) та його неповністю заміщені похідні генерують ROS з інтенсивністю, близькою до інтенсивності позитивного контролю. В той самий час, комплекс в якому всі атоми хлору заміщені на S-R замісники, були практично неактивними в якості каталізаторів генерації ROS.

Для дослідження можливості генерації ROS в живих клітинах, клітини лейкемії було інкубовано з клатрохелатними комплексами впродовж 4 годин з подальшим знищенням клітинних мембран і вимірюванням флуоресценції в присутності DCFH-DA. Гексахлорзаміщений клатрохелат феруму(II) підвищив

вміст активних частинок Оксигену ROS в клітині в 17 разів в порівнянні з негативним контролем. Повністю заміщені клатрохелатні комплекси не підвищували вміст ROS в клітинах.

Проведені МТТ-дослідження виявили цитотоксичність гексахлорзаміщеного клатрохелату на рівні $6.5 \pm 4.6 \mu\text{M}$, що узгоджується з попередніми даними. Як і було очікувано, гексафенілсульфідзаміщені клатрохелати виявилися нетоксичними $\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$. Цитотоксичність гексахлорклатрохелату відносно здорових клітин (фібробластів) була на рівні $1 \mu\text{M}$, проте подальше підвищення концентрації не збільшувало летальність сполуки – при $50 \mu\text{M}$ ті самі 50% здорових клітин виживало, в той час як серед ракових виживало не більше 1%, що вказує на відносну селективність токсичності до ракових клітин. [94]

1.4.4 Клатрохелатні комплекси, як перспективні прекурсори для створення алостеричних лікарських засобів

Вище показано, що клатрохелатні комплекси інгібують транскрипцію Т7РНК полімерази, фібрилоутворення та проявляють селективну токсичність по відношенню до клітин культури лейкемії. Фактором, що об'єднує такі прояви активності є утворення зв'язків між клатрохелатним комплексом та біомолекулою.

Біологічна активність найбільш поширених фармацевтичних препаратів, таких як антибіотики, на основі низькомолекулярних органічних молекул у більшості випадків визначається їх взаємодією з біологічними мішенями через ковалентні або супрамолекулярні зв'язки. Селективність та специфічність цих взаємодій визначають потенціал таких хімічних сполук при медикаментозній терапії (наприклад, у випадках вірусних або нейродегенеративних захворювань). Сучасні тенденції в розробці ліків призвели до відкриття нових біологічних цілей, в тому числі прихованих алостеричних сайтів (в даному випадку, це зв'язування регулятора в якості гостя з алостеричним центром молекули-хазяїна, що викликає зміни в каталітичній активності хазяїна, незважаючи на віддаленість алостеричного центру від активного). Поняття «алостеричних ліків» має на увазі наявність таких прихованих об'єктів в багатьох існуючих білків, пропонуючи потенційну

можливість проводити дослідження по пошуку інгібіторів з принципом роботи, показаній на рис. 1.26 (а) [13]. Ці місця, як правило, невідомі, і їхній вибір залежить від здатності створювати молекули-ксенобіотики, тобто хімічні сполуки, не притаманні живим організмам, що топологічно доповнюють їх.

Даний підхід до медикаментозної терапії спрямований на білково-білкові взаємодії біологічних макромолекул і порівняно невеликі, але громіздкі молекули інгібітора відповідного розміру та форми, що можуть бути використані для модуляції таких взаємодій, як показано на рис. 1.26 (б) [12, 95, 96].

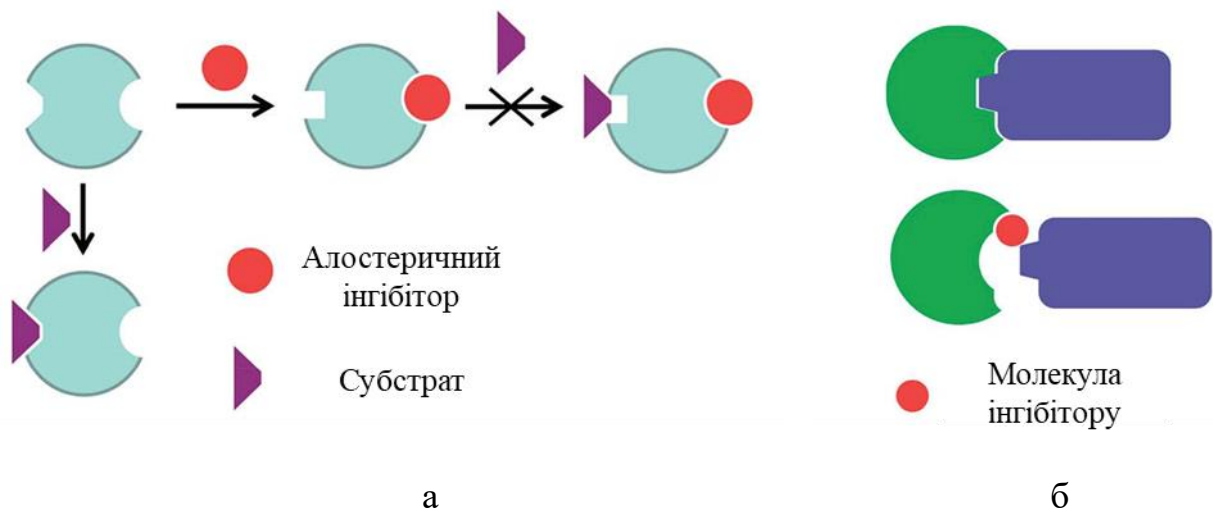


Рисунок 1.28 – Схематичне подання топологічних (аллостеричних) (а) та інгібіторів (б) макромолекулярних білків - білків.

Такі нові цілі вимагають гостевих молекул із строго контрольованою геометрією та досить великою поверхнею. Концепція так званих "топологічних лікарських засобів" передбачає застосування жорстких тривимірних молекул неорганічних, органічних чи гібридних сполук (як гостей), які утворюють мультицентровані супрамолекулярні взаємодії у вакантних порожнинах макромолекул білка.

Клатрохелатні комплекси завдяки можливості модифікації своєї структури, варіативності замісників, що входять до їх складу, а також підтверженій здатності утворення супрамолекулярних зв'язків з білками, є перспективними сполуками,

для подальшого дослідження їх біологічних властивостей та кандидатами на створення лікарських засобів за алостеричним типом дії на їх основі.

1.5 Квантовохімічні розрахунки.

Основним параметром, що розраховується квантовохімічними методами, є енергія досліджуваної системи, на основі якої можна розраховувати оптимальну геометрію, адсорбційні та ЯМР спектри, спектри кругового дихроїзму.

Більшість існуючих на сьогоднішній день методів квантових розрахунків ділиться на 2 великі групи – ті, що за основу приймають приблизний розв'язок рівняння Шредінгера і таким чином в кінці отримують рівняння хвильових функцій (такі методи в англійській літературі носять назву *wave functional theory functionals* – WFT функціонали) і ті, що розраховують розподіл електронної густини в молекулі (в англійській літературі часто використовується скорочення DFT). [97]

Загалом кожний функціонал можна охарактеризувати точністю з якою він обчислює енергію та залежністю часу від величини системи, що обчислюється.

Перевагою методів групи WFT є можливість поступового уточнення даних шляхом підвищуючи рівень функціоналів, якими розраховується молекула. Так, у ряду функціоналів HF-MP2-MP3-CCSD-CCSD(T) ми гарантовано отримуємо підвищення точності розрахунків, в той час як у випадку методів DFT більш ресурсоємкі функціонали можуть дати гірші результати. Проте через велику ресурсоємкість розрахунків методами WFT їх використовують коли необхідна висока точність, або як стандарти, відносно до яких порівнюються більш наближені методи.

Методи DFT представляють собою один з найбільш вживаних класів методів розрахунку речовин, включаючих в своєму складі атоми (іони) перехідних металів і кількість таких розрахунків особливо зросла за останні два десятиліття. Ці методи на даний момент широко застосовуються в вивченні структури, зв'язків, реактивної здатності і інших властивостей систем з перехідними металами і займають надзвичайно сильну позицію як джерело інформації механізмів реакцій, зокрема

каталітичних. Багато в чому DFT методи завдячують цьому тим, що вони являють собою найвищого рівня методи, розрахунки якими молекул, що складаються з 50-200 атомів (а саме молекули такої величини є одними з найбільш широко досліджуваних), ще можуть бути виконані за практично доцільний час.

Для оптимізації геометрії клатрохелатних комплексів з ароматичними замісниками найбільшим відомим недоліком є неврахування стандартними методами DFT дисперсійних сил, що вносять великий вплив при наявності в молекулі комплексу великих органічних лігандів. Грімме було введено поправки, що дозволяє враховувати таку поправку емпірично. [98]

Значний прогрес у розвитку практичної і розрахунково ефективною схеми включення дисперсійних ефектів був зроблений в останні роки. В одному підході проста і інтуїтивно зрозуміла емпірична поправка, що враховує взаємодії між всіма парами атомів, може бути додана до енергії DFT (даючи DFT -D). Врахування такої поправки різко знижує недоліки, що виникають унаслідок відсутності дисперсії в цих методах. Також, різні функціонали Міннесоти (M06*), розроблені Чжао та Трухларом [99] були розроблені для обліку нековалентних взаємодій шляхом широкої емпіричної параметризації, а результати дослідження підтверджують, що сімейство функціональних груп M06* пропонує відповідні альтернативи для вивчення широкого спектру елементів, сполук та реакцій, хоча вони, на відміну від функціоналів DFT-D, не відображають формально правильну поведінку дисперсійних сил від відстані між атомами (R^{-6}).

Можливість включати, в наближеному, але розрахунково ефективному вигляді, розрахунок нековалентних взаємодій та дисперсію, являє собою важливий етап і в значній мірі усуває найважливіший недолік стандартних функціоналів на основі GGA у ряді складних проблем хімії перехідних металів. Розроблено і інші підходи до включення дисперсійних ефектів у DFT, зокрема, VdW-DF, дисперсійно-корегуючих атомно-центрованих потенціалів (DCACP), та потенціалів, що корегують дисперсію (DCP) але вони менш широко використовуються.

Квантово-хімічні розрахунки властивостей клатрохелатних комплексів слабо досліджені. На даний момент в літературі існує лише одна згадка про розрахунок клатрохелатів методами квантової хімії. В [100] було проведено розрахунок адсорбційних спектрів та спектрів кругового дихроїзму для гібридних клатрохелат-фталоціанінових комплексів (рис. 1.28). Розраховані спектри методом TDDFT були порівняні з експериментальними, та показано, що при використанні стандартних чистого GGA BP86 та гібридного B3LYP функціоналів розрахунки передбачають інтенсивні полоси, що відсутні в експериментальних спектрах. В той самий час використання long-range скоригованого функціоналу CAM-B3LYP дозволило усунути цей недолік.

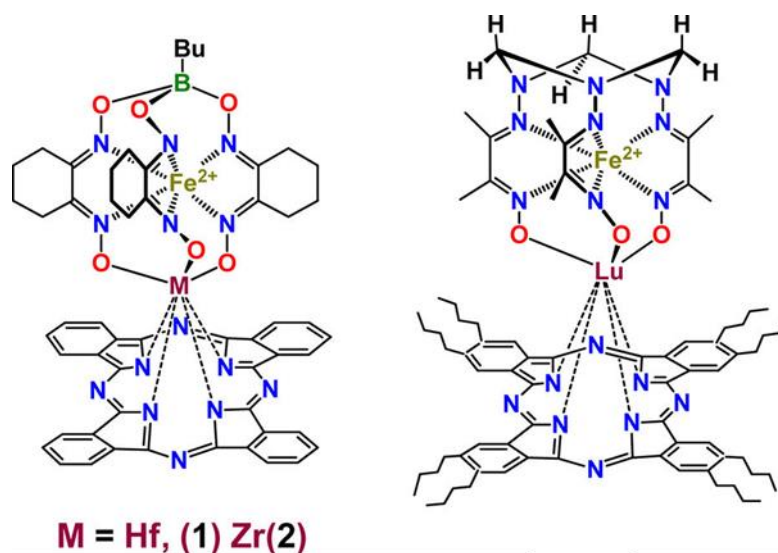


Рисунок 1.29 – Гібридні клатрохелат-фталоціанінові комплекси, для яких проводились квантовомеханічні розрахунки адсорбційних спектрів та спектрів КД.

На жаль в статті не вказаний функціонал, який використовувався при оптимізації геометрії досліджуваних комплексів, проте в літературі можна знайти велику кількість бенчмарків існуючих функціоналів, на основі яких можна зробити висновок, що особливу увагу при проведенні розрахунків потрібно звернути на функціонали PBE, PBE0 та wB97X (рис. 1.29) [101–109].

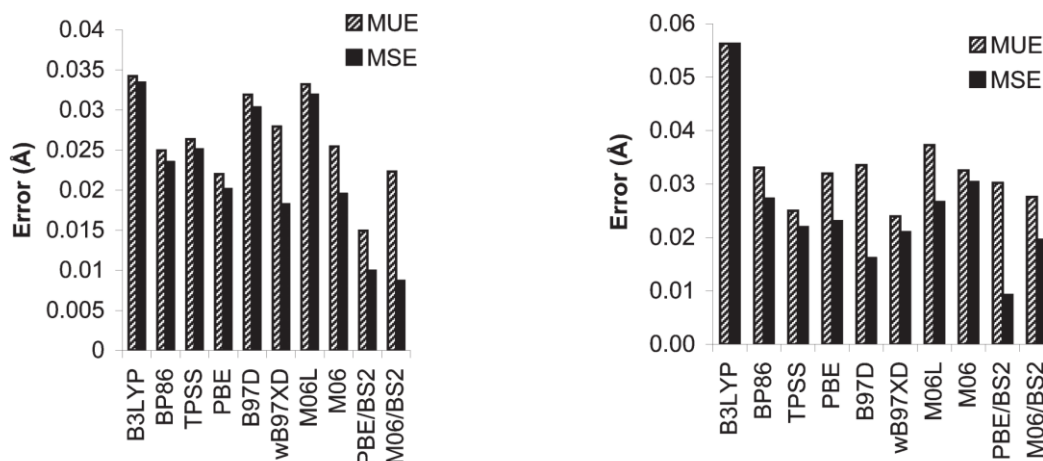


Рисунок 1.30 – Бенчмарк найбільш широко вживаних DFT функціоналів [101]

1.6 Висновки до розділу

Клатрохелатні комплекси – макробіциклічні сполуки в яких центральний йон металу зв’язаний з трьома оксимними фрагментами, що між собою зв’язані зшиваючими групами. Внаслідок підвищеної хімічної стійкості та високої варіативності можливих структур клатрохелатні комплекси є перспективними сполуками в якості аналітичних реагентів, контрастних реагентів для МРТ, біологічно активних сполук та інше.

Синтез клатрохелатних комплексів різної симетрії та функціональності – одне з найважливіших завдань хімії цих сполук. Двома головними шляхами синтезу є темплатний синтез та функціоналізація галогензаміщених клатрохелатних комплексів. Синтез клатрохелатних комплексів темплатним синтезом є обмеженим внаслідок складності отримання діоксиматних прекурсорів.

Функціоналізація галогензаміщених клатрохелатних комплексів може проводитися реакціями нуклеофільного та радикального заміщення. В той час як синтез клатрохелатних комплексів феруму(II) з двома однаковими замісниками на одному ребрі широко описаний в літературі, відомі на даний момент приклади отримання монозаміщених та несиметрично дизаміщених клатрохелатних комплексів носять несистематичний характер.

Основні методи отримання несиметрично дизаміщених клатрохелатних комплексів базуються на синтезі моногалогензаміщених клатрохелатних

комплексів взаємодією дигалогенклатрохелатних комплексів феруму(II) з вторинними амінами, темплатним синтезом, або радикальним заміщенням, з наступним заміщенням атому Хлору реакцією нуклеофільного заміщення. Висвітлені основні закономірності реакцій дигалогенклатрохелатів з різними типами нуклеофілів.

Клатрохелатні комплекси проявляють біологічну активність, внаслідок формування супрамолекулярних комплексів клатрохелатних комплексів з глобулярними білками та нуклеотидами. Біологічна активність клатрохелатних комплексів феруму(II) залежить, головним чином, від природи та геометрії реберних замісників. На основі наявних даних, зроблено припущення, що найперспективнішими клатрохелатними комплексами для синтезу є комплекси з термінальними карбоксигрупами та їх похідні.

РОЗДІЛ 2.

СИНТЕЗ КЛАТРОХЕЛАТНИХ КОМПЛЕКСІВ ФЕРУМУ(II) РЕАКЦІЯМИ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ

2.1 Вихідні речовини

В роботі використовували $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ марки «х.ч.», $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ «х.ч.», MgSO_4 , Na_2SO_4 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , HCl «х.ч.», H_2SO_4 «х.ч.», диетилетерат трьохфтористого бору $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, триметилдисилоксан $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{O}$ та нітрометан CH_3NO_2 кваліфікації «х.ч.», що є комерційно доступними, та були придбані у фірм Sigma-Aldrich (Німеччина), Alfa-Aesar (Німеччина), УкрОргСинтез (Україна) та використовувались без подальшої очистки.

Розчинники були отримані у фірми УкрОргСинтез (Україна), дихлорометан попередньо осушували над оксидом кальцію та переганяли над пентаоксидом фосфору, ДМСО та ДМФ просушували над молекулярними ситами. Інші розчинники були очищені та осушені за стандартними методиками[110, 111]. Для колоночної хроматографії було використано сорбент Silasorb SPH-300, для тонкошарової хроматографії – сілуфол.

Меркаптобензойні та меркаптопропіонова кислоти, меркаптоетанол чистоти не менше 97% закуповувались у фірми УкрОргСинтез та використовувались без подальшої доочистки.

R-(+)-фенилетиламін чистотою не менше 98% був придбаний у фірми Sigma-Aldrich (Німеччина).

2.2 Методики синтезу комплексів

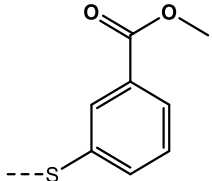
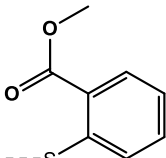
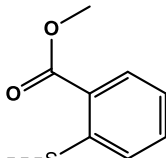
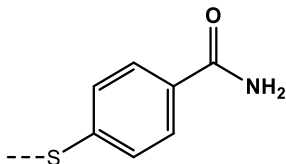
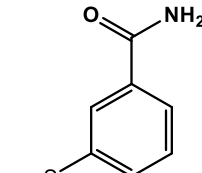
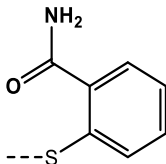
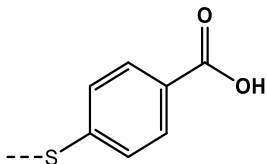
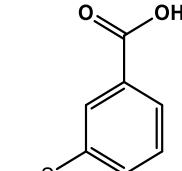
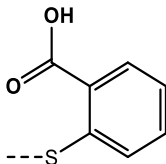
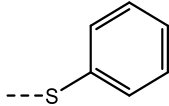
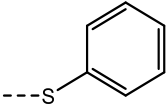
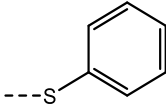
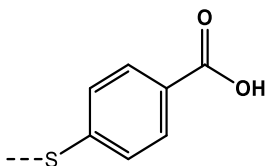
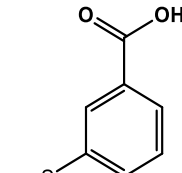
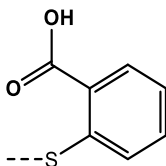
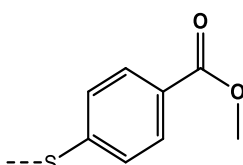
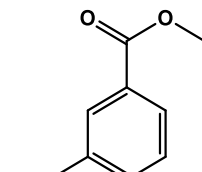
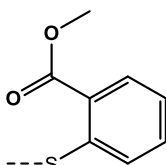
Під час виконання роботи було синтезовано 42 сполуки, серед яких 32 синтезовано вперше. Структурні формули сполук, що були синтезовані вперше (K1-K32) наведені в табл. 2.1.

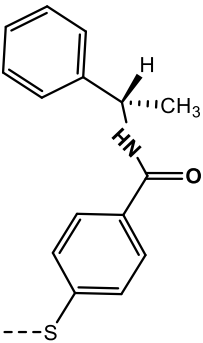
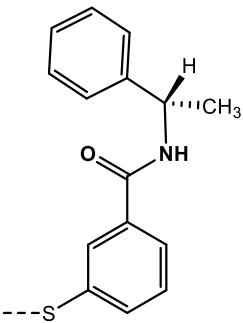
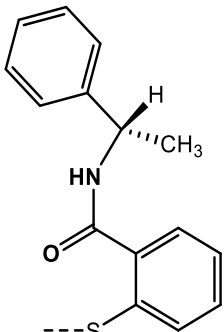
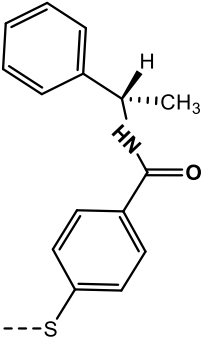
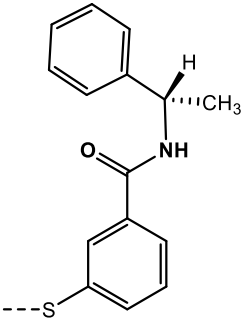
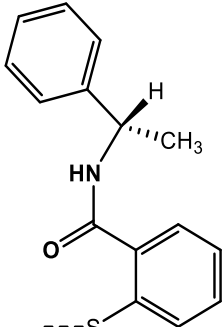
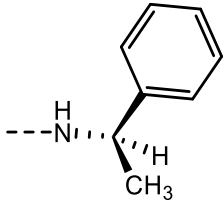
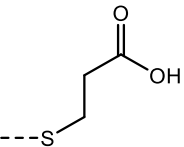
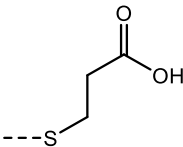
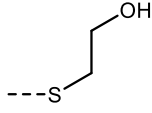
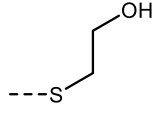
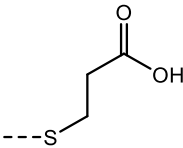
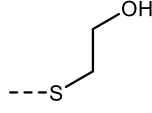
Усі отримані сполуки є дизаміщеними клатрохелатними комплексами феруму(II) і поділяються на наступні групи:

- комплекси, в яких один атом Хлору заміщений на ізомери меркаптобензойних кислот (табл. 2.1, а, К1-К3);
- комплекси, в яких обидва атоми Хлору заміщені на однакові ізомери меркаптобензойних кислот (синтезовані згідно [112], КК36-38);
- комплекси, в яких обидва атоми Хлору заміщені на різні ізомери меркаптобензойних кислот (табл. 2.1, б, К4-К6);
- комплекси, в яких обидва замісники - етери меркаптобензойних кислот (табл. 2.1, в, К7-К12);
- комплекси, в яких обидва замісники – амід одного ізомеру меркаптобензойної кислоти (табл. 2.1, г, К13-К15);
- комплекси, в яких один замісник – ізомер меркаптобензойної кислоти, а іншим замісником виступає тіофенольний залишок (табл. 2.1, д, К16-К18);
- комплекси, в яких один замісник – ізомер меркаптобензойної кислоти, а другий замісник – етер відповідного ізомеру меркаптобензойної кислоти (табл. 2.1, е, К19-К21);
- комплекси, в яких один замісник – R(+)фенілметил заміщений амід меркаптобензойної кислоти, а другий замісник – атом Гідрогену (табл. 2.1, є, К22-К24);
- комплекси, в яких обидва замісники R(+)фенілметил заміщені амід одного й того ж ізомеру меркаптобензойної кислоти (табл. 2.1, ж, К25-К27);
- комплекс, в якому один замісник - R(+)фенілметиламін, а другий замісник – атом Гідрогену (табл. 2.1, з, К28);
- комплекси з аліфатичними замісниками (табл. 2.1, і, К29-К32).

Таблиця 2.1 – Структурні формули синтезованих клатрохелатних комплексів феруму(II) K1-K32

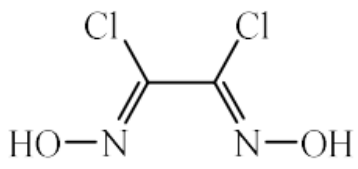
		K1	K2	K3
	R1 =	 пара-	 мета-	 орто-
	R2 =	-Cl	-Cl	-Cl
	a			
	K4	K5	K6	
R1 =	 пара-	 пара-	 орто-	
R2 =	 мета-	 орто-	 мета-	
б				
	K7	K8	K9	
R1 = R2 =	 пара-	 мета-	 орто-	
	K10	K11	K12	
R1 =	 пара-	 пара-	 мета-	

R2 =	 ---S мета-	 ---S орто-	 ---S орто-
B			
R1 = R2 =	K13  ---S пара-	K14  ---S мета-	K15  ---S орто-
Г			
R1 =	K16  ---S пара-	K17  ---S мета-	K18  ---S орто-
R2 =	 ---S	 ---S	 ---S
Д			
R1 =	K19  ---S пара-	K20  ---S мета-	K21  ---S орто-
R2 =	 ---S пара-	 ---S мета-	 ---S орто-
е			

	K22	K23	K24	
R1 =				
R2 =	-H	-H	-H	
ε				
	K25	K26	K27	
R1 = R2 =				
	ж			
	K28			
R1 =				
R2 =	-H			
	K29	K30	K31	K32
R1 =				
R2 =	-Cl		-Cl	
i				

Азометинові ліганди використані у роботі та їх умовні позначення подані в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – АзOMETинові ліганди та їх умовні позначення

Хімічна назва	Умовне позначення	Хімічна формула
дихлорогліоксим	Cl_2GmH_2	
α -бензилдіоксим	H_2Bd	

Загальний метод синтезу монохлормонокарбоксіфенілсульфід заміщених клатрохелатів феруму(II) (К1 – К3)

Комплекс КК4 $[\text{FeBd}_2\text{GmCl}_2](\text{BF})_2$ (0.75 г, 1 ммоль) розчиняли в 200 мл дихлорметану (ДХМ) в середовищі аргону, охолоджували до 0-5°C і додавали 0.15 г (1 ммоль) подрібненої 4-меркаптобензойної кислоти. Реакційну суміш перемішували 10 хв. і прикапували розчин 0,4 мл (3 ммоль) триетиламіну (ТЕА) в 20 мл ДХМ протягом 30 хв. Отриманий розчин перемішувався протягом 12 год., контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент ДХМ:ізопропанол (ІПС), 99:1, Сv:Сv). Після досягнення рівноваги, розчин випаровували до об'єму в 10 мл і розділяли на хроматографічній колонці. Першу фракцію вимивали ДХМ та повторно використовували, фракцію з монозаміщеним клатрохелатним комплексом вимивали етилацетатом випаровували і переосаджували 50 мл гексану з 10 мл дихлорметану. Отримували коричневаті-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
К1	0,53	59
К2	0,51	58

К3	0,52	59
----	------	----

Загальний метод синтезу X-карбоксіфенілсульфід Y-карбоксіфенілсульфід заміщених клатрохелатів феруму(II) (К4 – К6)

Комплекс $\text{FeBd}_2((X\text{-}(\text{HOOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{S})\text{ClGm})(\text{BF})_2)$ (0,85 г, 1 ммоль, X – пара (К1), мета (К2) або орто (К3)) розчиняли в 5 мл диметилсульфоксиду (ДМСО) в середовищі аргону і додавали 0,18 г (1,1 ммоль) відповідного ізомеру меркаптобензойної кислоти та 0,4 мл (3 ммоль) ТЕА. Отриманий розчин перемішували на протязі 2 год., контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент: ДХМ:ІПС, 95:5, $C_v:C_v$). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50 мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували коричнювато-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
К4	0,93	94
К5	0,89	91
К6	0,92	93

Загальний метод синтезу діестерів X-карбоксіфенілсульфід Y-карбоксіфенілсульфід заміщених клатрохелатів феруму(II) (К7 – К12)

В 3мл диметилформаміду (ДМФА) в середовищі аргону розчиняли 0,3 г (0,0265 ммоль) комплексу $\text{FeBd}_2((X\text{-}(\text{HOOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{S}))(Y\text{-}(\text{HOOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{S})\text{Gm})(\text{BF})_2)$, де

Комплекс	КК36	КК37	КК38	К4	К5	К6
X	пара	мета	орто	пара	пара	мета
Y	пара	мета	орто	мета	орто	орто

Отриманий розчин охолоджували до 0-5°C, додавали 0,52 мл (3 ммоль) діізопропілетиламіну, перемішували 5 хв. і додавали 0,4 мл (6 ммоль) метиліодиду. Отриманий розчин перемішувався на протязі 24 год., контроль

реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент: ДХМ). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50 мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували коричнювато-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
К7	0,28	90
К8	0,30	94
К9	0,30	94
К10	0,29	92
К11	0,28	90
К12	0,27	88

Загальний метод синтезу незаміщених амідів карбоксибенілсульфід дизаміщених клатрохелатів феруму(II) (К13 – К15)

Наважку 1 г (1 екв, 1 ммоль) вихідного клатрохелату $\text{FeVd}_2((X\text{-NOOCC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2$ (X – пара (КК36), мета (КК37) або орто (КК38)) розчиняли в 5 мл ДМФА в атмосфері інертного газу. При перемішуванні додавали 0.486 г (3 екв, 3 ммоль) карбоксидіміду (КДІ) і реакційну суміш підігрівали до 40°C. При цій температурі суміш перемішували до припинення виділення газу. Після охолодження до 20°C через реакційну суміш пропускали 0,22 л (10 екв, 10 ммоль) аміаку протягом 10 хв. і залишали при перемішуванні ще на 30 хв, після чого виливали в 25 мл 2% соляної кислоти. Осад фільтрували, переосаджували з ДМСО сумішшю ПС:циклогексан, (20% ПС, об'ємних). Отримували коричнювато-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
К13	0,46	45

K14	0,55	54
K15	0,45	44

Загальний метод синтезу фенілсульфід X-карбоксіфенілсульфід заміщених клатрохелатів феруму(II) (K16 – K18)

Комплекс $\text{FeBd}_2((X\text{-HOOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{ClGm})(\text{BF})_2$ (0,85 г, 1 ммоль, X – пара (K1), мета (K2) або орто (K3)) розчиняли в 10 мл ДМСО в середовищі аргону, охолоджували до 0-5°C і додавали 0,12 мл (1,2 ммоль) тіофенолу та 0,2 мл (1,5 ммоль) ТЕА. Отриманий розчин перемішувався на протязі 2 год., контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент - ДХМ:ІПС, 99:1, $C_v:C_v$). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50 мл гексану з 10 мл ДХМ.

Отримували коричнювато-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
K16	0,85	90
K17	0,87	92
K18	0,87	92

Загальний метод синтезу моноетерів X-карбоксіфенілсульфід Y-карбоксіфенілсульфід заміщених клатрохелатів феруму(II) (K19 – K21)

Комплекс $\text{FeBd}_2((X\text{-(CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{ClGm})(\text{BF})_2$ (0,87 г, 1 ммоль, X – пара (K), мета (K) або орто (K)) розчиняли в 5 мл ДМСО в середовищі аргону, і додавали 0,18 г (1,1 ммоль) пара-меркаптобензойної кислоти та 0,4 мл (3 ммоль) ТЕА. Отриманий розчин перемішувався на протязі 2 год., контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент – ДХМ:ІПС, 99:1, $C_v:C_v$). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували коричнювато-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
K19	0,85	85
K20	0,88	88
K21	0,84	84

Загальний метод синтезу R-етилфенілзаміщених амідів X-карбоксіфенілсульфід моногідроген заміщених клатрохелатів феруму(II) (K22 – K24)

Комплекс $\text{FeVd}_2((X-(\text{HOOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{HGm})(\text{BF})_2$ (0,98 г, 1 ммоль, X – пара-, мета- або орто-) розчиняли в сухому ДМСО (5 мл) в атмосфері аргону і додавали карбосидиимідазол (КДІ) (0,486 г, 3 ммоль) при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при 40 ° С до припинення виділення газу. Потім її охолоджували до 20 ° С і додавали R (+) 1-фенілетиламін (0,36 г, 3 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і осаджали за допомогою 2% -го водного розчину соляної кислоти (25 мл) . Осад відфільтровували, промивали водою і екстрагували ДХМ. Екстракт осаджали гексаном, отримували неочищений продукт. Цей продукт був підданий флеш-хроматографії на силікагелі (елюент - ДХМ : ІПС (99 : 1, об'ємних)). Три фракції збиралися, друга випаровувалася насухо. Твердий залишок екстрагували ДХМ і екстракт осаджали гексаном. Осад відфільтровували, промивали гексаном і висушували в вакуумі. Отримували коричневатого-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
K22	0,62	55
K23	0,60	53
K24	0,60	53

Загальний метод синтезу R-етилфенілзаміщених амідів карбоксифенілсульфід дизаміщених клатрохелатів феруму(II) (K25 – K27)

4-карбоксифенілсульфід дизаміщених клатрохелат (0,98 г, 1 ммоль) розчиняли в сухому ДМСО (5 мл) в атмосфері аргону і додавали КДІ (0,486 г, 3 ммоль) при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при 40°C до припинення виділення газу. Потім її охолоджували до 20°C і додавали R(+)-1-фенілетіламін (0,36 г, 3 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і осаджали за допомогою 2%-го водного розчину соляної кислоти (25 мл). Осад відфільтровували, промивали водою і екстрагували дихлорметаном. Екстракт осаджали гексаном, отримували неочищений продукт. Цей продукт був підданий флеш-хроматографії на силікагелі (елюент – ДХМ : ІПС (99: 1, об'ємних)). Три фракції були зібрані, друга випарується насухо. Твердий залишок екстрагували дихлорметаном і екстракт осаджали гексаном. Осад відфільтровували, промивали гексаном і висушували в вакуумі. Отримували коричнювато-червоні кристали продукту з наступними виходами:

Комплекс	Маса виділеної сполуки, г	Вихід, %
K25	0,55	45
K26	0,53	43
K27	0,55	45

Синтез комплексу K28 $FeBd_2((HOOC(CH_2)_2S)ClGm)(BF)_2$

Монохлор моногідрогензаміщених клатрохелат феруму(II) КК5 (0,98г, 1 ммоль) розчиняли в сухому ДМСО (5 мл) в атмосфері аргону і додавали R (+) 1-фенілетіламін (0,36 г, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год і осаджали за допомогою 2% -го водного розчину соляної кислоти (25 мл) . Осад відфільтровували, промивали водою, гексаном і висушували в вакуумі.

Синтез комплексу K29 $FeBd_2((HOOC(CH_2)_2S)ClGm)(BF)_2$

Комплекс $[FeBd_2GmCl_2](BF)_2$ (0.75 г, 1 ммоль) розчиняли в 200 мл ДХМ в середовищі аргону, охолоджували до $-30^\circ C$ (спиртова баня, охолодження сухим льодом) і додавали 0,09 мл (1 ммоль) меркаптопропіонової кислоти. Перемішували 10 хв. і прикапували розчин 0,4 мл (3 ммоль) ТЕА в 20 мл ДХМ на протязі 30 хв. Отриманий розчин перемішувався на протязі 12 год., контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент – ДХМ : ІПС (99:1, об'ємних)). Після досягнення рівноваги, розчин випарювали до об'єму в 10 мл і розділяли на хроматографічній колонці. Першу фракцію вимивали дихлорметаном та повторно використовували, фракцію з монозаміщеним клатрохелатним комплексом вимивали етил ацетатом випарювали і переосаджували 50 мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували 0,4 г (вихід 48%) коричнювато-червоних кристалів.

Синтез комплексу K30 $[FeBd_2((HOOC(CH_2)_2S)_2Gm)](BF)_2$

Комплекс $[FeBd_2Cl_2Gm](BF)_2$ (0.75 г, 1 ммоль) розчиняли в 5 мл ДМСО в середовищі аргону, охолоджували до $0-5^\circ C$ і додавали 0,19 мл (2,1 ммоль) меркаптопропіонової кислоти. Перемішували 5 хв. і додавали 0,7 мл (5 ммоль) триетиламіну. Отриманий розчин перемішувався на протязі 2 год, контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент – ДХМ : ІПС (95:5, об'ємних) $R_f=0,3$). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50 мл гексану з 10 мл дихлорметану. Отримували 0,85 г (вихід 96%) коричнювато-червоних кристалів.

Синтез комплексу K31 $FeBd_2((HO(CH_2)_2S)ClGm)(BF)_2$

Комплекс $[FeBd_2GmCl_2](BF)_2$ (0.75 г, 1 ммоль) розчиняли в 200 мл дихлорметану в середовищі аргону, охолоджували до $-30^\circ C$ (спиртова баня, охолодження сухим льодом) і додавали 0,09 мл (1 ммоль) меркаптопропіонової кислоти. Перемішували 10 хв і прикапували розчин 0,4 мл (3 ммоль) ТЕА в 20 мл дихлорметану на протязі 30 хв. Отриманий розчин перемішувався на протязі 12 год, контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент ДХМ : ІПС 99:1).

Після досягнення рівноваги, розчин випарювали до об'єму в 10 мл і розділяли на хроматографічній колонці. Першу фракцію вимивали ДХМ та повторно використовували, фракцію з монозаміщеним клатрохелатним комплексом вимивали етилацетатом випарювали і переосаджували 50 мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували 0,4 г (вихід 51%) коричнювато-червоних кристалів.

Синтез комплексу K32 [FeBd₂((HO(CH₂)₂S)₂Gm)](BF)₂

Комплекс [FeBd₂Cl₂Gm](BF)₂ (0.75 г, 1 ммоль) розчиняли в 5 мл ДМСО в середовищі аргону, охолоджували до 0-5°C і додавали 0,15 мл (2,1 ммоль) меркаптоетанолу. Перемішували 5 хв і додавали 0,4 мл (3 ммоль) ТЕА. Отриманий розчин перемішувався на протязі 2 год, контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент ДХМ : гексан 50:50). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували 0,8 г (вихід 96%) коричнювато-червоних кристалів.

Синтез комплексу KK23 FeBd₂((SPh)₂Gm)(BF)₂.

Комплекс [FeBd₂Cl₂Gm](BF)₂ (0.75г, 1ммоль) розчиняли в 5мл ДМСО в середовищі аргону, і додавали 0,22 мл (2,2 ммоль) тіофенолу та 0,4мл (3ммоль) ТЕА. Отриманий розчин перемішувався на протязі 2 год, контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент ДХМ : гексан 50:50 R_f=0,3). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл насиченого водного розчину хлориду калію фільтрували. Преципітат переосаджували 50 мл гексану з 10 мл ДХМ. Отримували 0,81 г (вихід 90%) коричнювато-червоних кристалів.

Синтез комплексу KK36 FeBd₂((para-(HOOC₆H₄S))(SPh)Gm)(BF)₂

Комплекс [FeBd₂Cl₂Gm](BF)₂ (0.75г, 1ммоль) розчиняли в 5мл ДМСО в середовищі аргону, і додавали 0,34 г (2,1 ммоль) пара-меркаптобензойної кислоти та 0,7мл (5ммоль) триетиламіну. Отриманий розчин перемішувався на протязі 2год, контроль реакції проводився за допомогою ТШХ (елюент ДХМ : ПС, 95:5). Після повного використання вихідного комплексу, розчин виливали в 50 мл 3% водного розчину хлоридної кислоти і фільтрували. Преципітат переосаджували 50 мл

гексану з 10 мл ДХМ. Отримували 0,9 г (вихід 92%) коричнювато-червоних кристалів.

2.3 Обговорення синтетичної частини.

Синтез клатрохелатних комплексів феруму(II) з різними замісниками на одному ребрі було вирішено проводити постадійним заміщенням атомів галогену в дигалогензаміщеному клатрохелатному комплексі. Головною перешкодою в отриманні монохлорзаміщених клатрохелатів феруму(II) виявилася висока швидкість проходження реакції заміщення другого атому хлору. Таким чином, постала задача, визначити умови в яких вдалося б знизити швидкість такої реакції та виділити проміжний продукт.

Для цього необхідно було проаналізувати залежність швидкості від умов проходження реакції. Як відомо [113], реакції аліфатичного нуклеофільного заміщення в цілому поділяються на 4 типи, що наведені у табл. 2.2:

Таблиця 2.2 – Вплив збільшення полярності розчинника на швидкість нуклеофільної реакції в залежності від її типу.

Тип реакції S_N2	Реагенти та перехідний стан *	Заряд в перехідному стані в порівнянні з вихідними сполуками	Вплив збільшення полярності розчинника на швидкість реакції
1	$RX + Y^- \rightarrow Y\delta^- \dots R \dots X\delta^-$	Розподілений	Невелике зменшення
2	$RX + Y \rightarrow Y\delta^+ \dots R \dots X\delta^-$	Підвищений	Велике збільшення
3	$RX^+ + Y^- \rightarrow Y\delta^- \dots R \dots X\delta^+$	Понижений	Велике зниження
4	$RX^+ + Y \rightarrow Y\delta^+ \dots R \dots X\delta^+$	Розподілений	Невелике зниження

* R – каркас, X – атом галогену, Y - нуклеофіл

Нуклеофіл Y може бути нейтральним або від'ємно зарядженим, тоді як молекула субстрату RX може бути або нейтральна або заряджена позитивно.

Вплив полярності розчинника на швидкість реакції S_N2 залежить від того, по якому з чотирьох наведених вище підтипів вона проходить. Оскільки меркаптобензойні кислоти при додаванні триетиламіну переходять в комплекс представлений на рис. 2.1, реакція нуклеофільного заміщення дигалогензаміщених клатрохелатних комплексів феруму(II) комплекси відноситься до реакцій типу 2, що характеризуються незарядженими вихідними реагентами, а заряд виникає в перехідному стані.

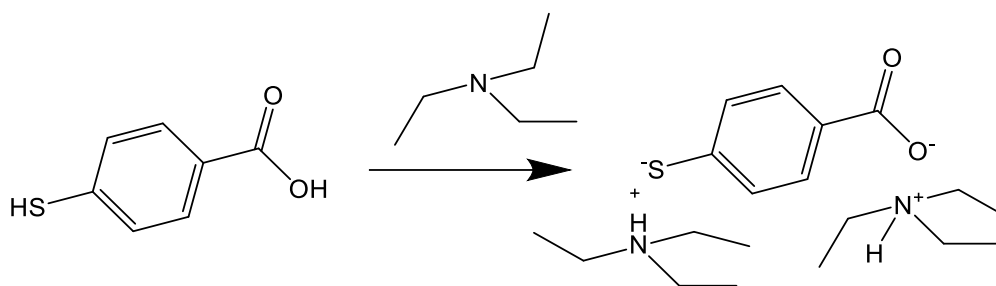


Рисунок 2.1 Утворення активованого комплексу при взаємодії триетиламіну з меркаптобензойними кислотами

Відомо, що реакції типу 2 прискорюються в полярних розчинниках. Також зміна швидкості при переході від протонного до апротонного розчинника пов'язана також з розміром нуклеофільної частинки. Невеликі іони краще сольватуються в протонних розчинниках, тоді як апротонні розчинники внаслідок розпушеності структури краще розміщують в собі великі за розміром аніони.

Виходячи з цього, було досліджено особливості синтезу дигалогензаміщених клатрохелатів в наступних розчинниках: ДХМ, тетрагідрофуран (ТГФ), ДМСО, диметилформамід (ДМФА). Клатрохелатні комплекси виявилися недостатньо розчинними в метанолі, толуолі, диетиловому естері та метилтретбутиловому етері (МТБЕ).

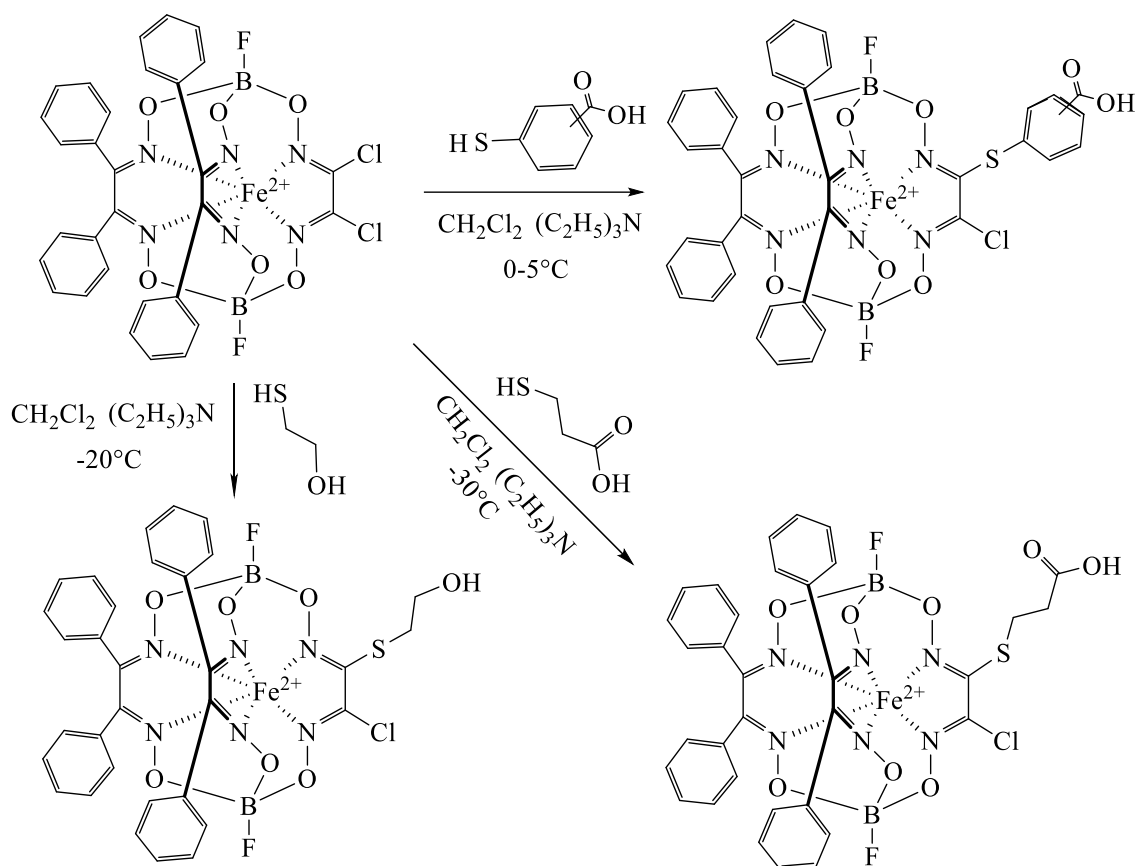


Рисунок 2.2 – Схема та умови проходження реакції отримання монохлорзаміщених клатрохелатів феруму(II)

Серед апробованих розчинників, реакція проходить найповільніше в дихлорметані. Були проведені заміщення атому хлору в дихлорзаміщеному клатрохелаті феруму(II) з тіофенолом, меркаптобензойними та меркаптоалкільними кислотами, меркаптоетанолом. Виявлено, що достатнє сповільнення реакції досягається для меркаптобензойних кислот при 0-5°C, для тіофенолу, меркаптопропіоної та меркаптооцтової кислоти при -30°C (рис. 2.2).

Серед недоліків методу - неповне використання вихідного дигалогензаміщеного клатрохелату, внаслідок чого для виділення кінцевої сполуки необхідно хроматографічно розділяти реакційну суміш. Моноарилсульфідно заміщений клатрохелат внаслідок близькості його R_f до вихідного комплексу не вдалося виділити цим методом.

В той самий час, при наявності в моногалогензаміщеному клатрохелаті полярної групи (амідної, карбокси- або гідроксигруп), розділення проходить набагато легше.

Для вивчення ефекту хіральної індукції клатрохелатних комплексів постала задача синтезу модельних сполук, в яких клатрохелат був би ковалентно зв'язаний з оптично активною молекулою.

Також, для вивчення залежності взаємодії клатрохелатних комплексів феруму(II) з глобулярним білком бета-лактоглобуліном (БЛГ) в залежності від іоногенності, просторового розташування та здатності утворювати водневі зв'язки термінальною функціональною групою, були синтезовані наступні серії клатрохелатних комплексів феруму(II):

- функціоналізованих ізомерними карбоксифенілсульфідними замісниками
- складноестерні похідні клатрохелатів з карбоксифенілсульфідними групами
- аміди клатрохелатів з карбоксифенілсульфідними групами.

Синтез цих сполук також представляє інтерес для визначення їх спектральних властивостей та подальшого вивчення їх біоактивності.

Функціоналізація карбоксигрупи проводилася в 2 стадії (рис. 2.3). Карбоксигрупа клатрохелатних комплексів активувалася N,N-карбоксиамідазолом (КДІ) з утворенням проміжного активного амиду і його подальшою взаємодією з відповідним аміном з перетворенням в амідні групи з 45-65% виходами кінцевих продуктів K13-K15 [114–117].

Взаємодія клатрохелатного остову з КДІ або утвореними ацилімідазолами не спостерігається, проте в результаті реакції утворюються побічні продукти, очищення від яких можна провести за допомогою хроматографічного розділення або переосадження. Ці побічні продукти були охарактеризовані як вихідний карбоксизаміщений клатрохелат, що утворюється при реакції ацилімідазолу з водою; у випадку реакції дикарбоксизаміщених клатрохелатів феруму(II) (КК36-КК38) в реакційній суміші спостерігалось утворення невеликої кількості моноамідмонокарбоксизаміщеного клатрохелату; при проведенні реакції у ДМФА

або ДМСО в реакційній суміші утворювалися домішки диметиламідзаміщеної комплексу.

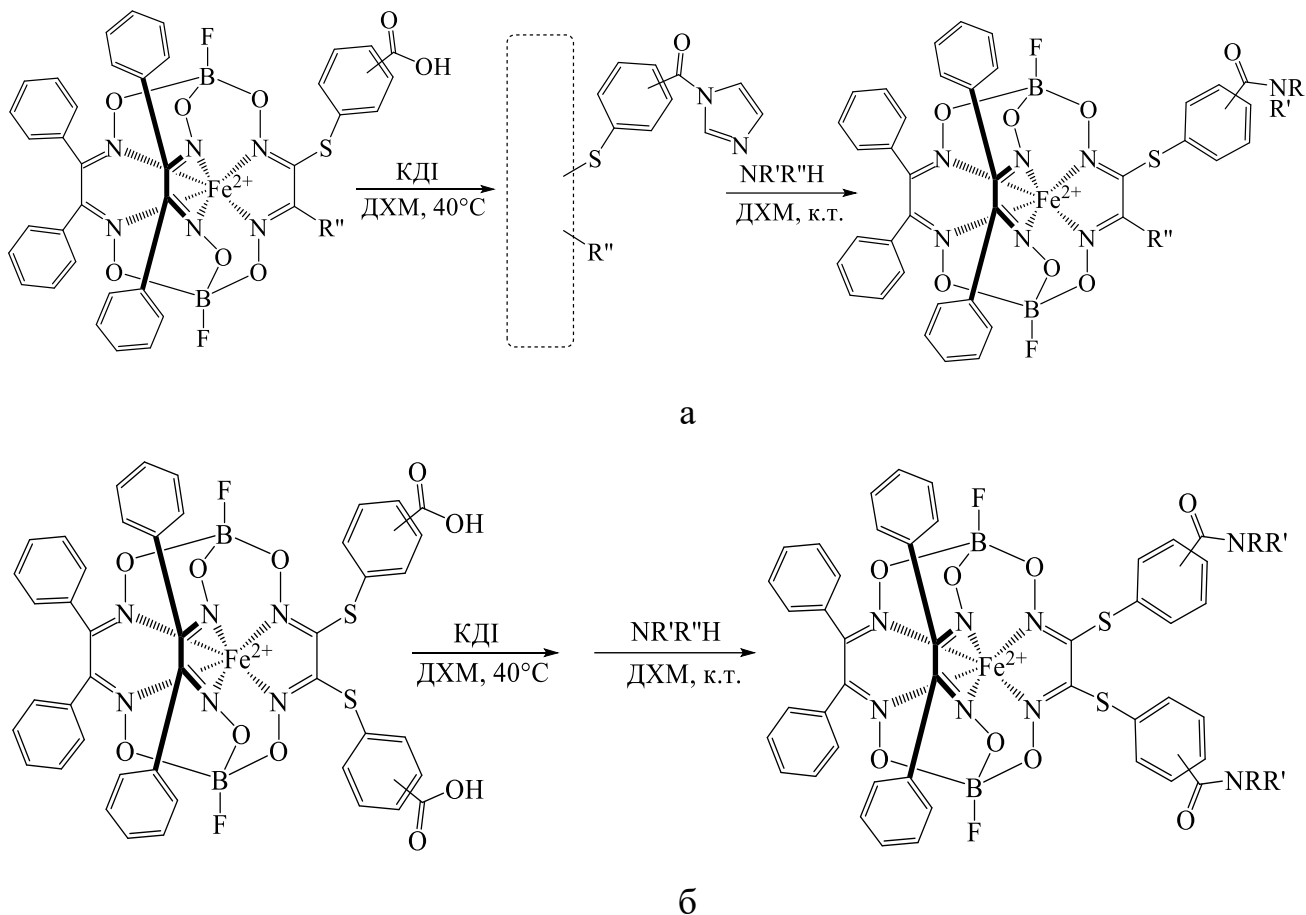


Рисунок 2.3 – Схема синтезу моно- (а) та ди- (б) амідних похідних клатрохелатних комплексів.

Представлений метод синтезу амідних похідних перевірено для моно (рис. 2.3, а) та дикарбоксизаміщених клатрохелатних комплексів (рис. 2.3, б). Отримані незаміщені амідні похідні серії ізомерних карбоксифенілсульфід заміщених клатрохелатних комплексів.

Реакцією з R (+) - фенілетиламіном, вперше отримано сполуки клатрохелати феруму (II) з кінцевою оптично активною амідною групою (-ами).

Проведено спроби естерифікації клатрохелатних комплексів з карбоксигрупами в реберних замісниках наступними методами:

- кип'ятіння в розчині спирту (метанолу та етанолу) в присутності сильної неорганічної кислоти (хлоридної або сульфатної)

- утворення галогенангідриду та його наступна реакція з спиртом (метанолом)
- активація карбоксигрупи (наприклад, за допомогою карбодіміду) та подальша реакція з спиртом
- алкілування карбоксигрупи алкілгалогенідами.

Була проведена спроба естерифікації при кип'ятінні клатрохелатних комплексів в спирті в присутності сульфатної кислоти. Недоліками проведення реакції таким способом були

- невелика розчинність клатрохелатних комплексів в спиртах (для розчинення 1 г дикарбоксиклатрохелатного комплексу необхідно використати 300 мл етанолу або 200 мл метанолу);
- часткове (а в деяких випадках повне) руйнування клатрохелатних комплексів феруму(II) в умовах проведення реакції.

При реакції клатрохелатних комплексів з сульфурил хлоридом спостерігається повне руйнування комплексу в умовах реакції.

При проведенні реакції карбоксизаміщених клатрохелатних комплексів з КДІ в ДМСО при 25°C спостерігається отримання активованого комплексу з домішками вихідної речовини. При подальшому додаванні спирту отримано диметилкарбоксизаміщений клатрохелат феруму(II) з домішками моно метилкарбокси моно карбокси заміщеного. Необхідно вказати, що реакція є дуже вибагливою до чистоти розчинника та реагентів і наявність навіть незначної вологи зсуває реакцію в протилежну сторону, зменшуючи вихід цільового аміду. Використання надлишку КДІ дозволяє підвищити вихід.

Найгірший вихід спостерігався при використанні КДІ внаслідок утворення значної (приблизно 20-30%) кількості побічних продуктів.

Естерифікацію карбоксизаміщених клатрохелатних комплексів також було проведено шляхом реакцією з алкілбромідами та йодидами. Аналогічно до них алкілування було проведено за допомогою диетилсульфату. Реакцію проводили в дихлорометані чи диметилсульфоксиді при температурах від 40 до 80°C. Зазвичай

реакція проходила за 12 год з високими виходами (більше 90%) кінцевих естерифікованих комплексів. [116–118]

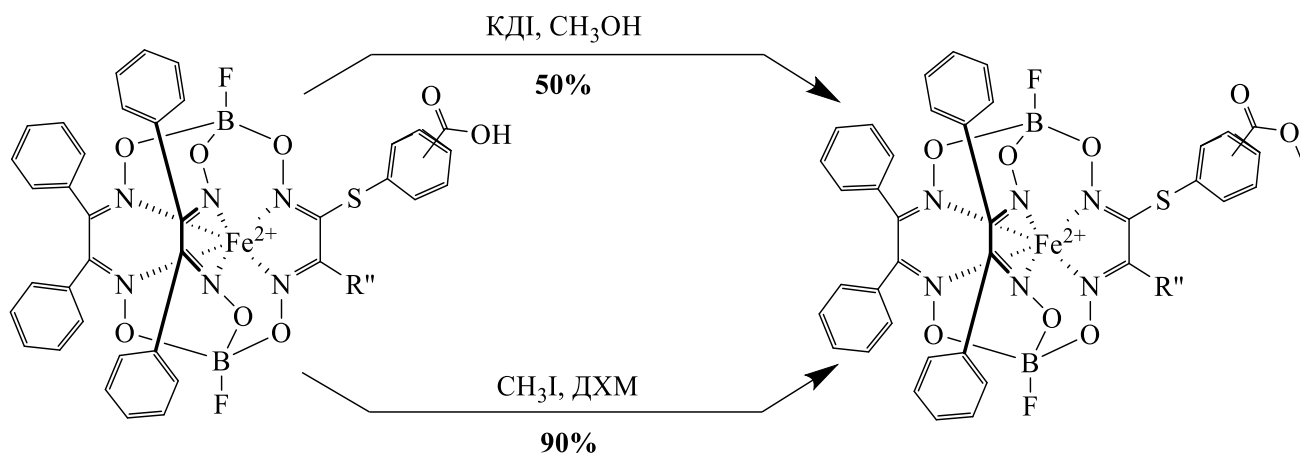


Рисунок 2.4 – Схема естерифікації карбоксифенілзаміщених клатрохелатних комплексів феруму(II).

Моно метилкарбоксі монокарбоксі заміщені клатрохелати феруму(II).

Всі шість геометричних ізомерів K7-K12 диметокси (кінцево) заміщених клатрохелатів $[\text{FeBd}_2((\text{CH}_3\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})](\text{BF})_2$ були отримані за схемою, представленою на рис. 2.4 в м'яких умовах – в дихлорометані за кімнатної температури реакцією нуклеофільного заміщення дихлорклатрохелатного прекурсору $[\text{FeBd}_2(\text{Cl}_2\text{Gm})](\text{BF})_2$ відповідним метиловим естером карбоксифенілтіолятного аніону, згенерованого *in situ* з метилового естеру меркаптобензойної кислоти триетиламіном, що в даному випадку виступав як органічна основа. Для трьох гомодифункціоналізованих клатрохелатних комплексів з еквівалентними орто-, мета чи пара заміщеними арилсульфідними реберними групами, брали 1,5 кратний надлишок метилового естеру відповідної меркаптобензойної кислоти. У випадку гетеродифункціоналізованого макробіциклічного комплексу $[\text{FeBd}_2(\text{X},\text{Y}-(\text{CH}_3\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})](\text{BF})_2$ (де X, Y – це орто-, мета-, пара- позиції кінцевих карбоксильних груп), використовувалось послідовне додавання нуклеофілів, а ізомерні продукти були розділені флеш-хроматографічно.

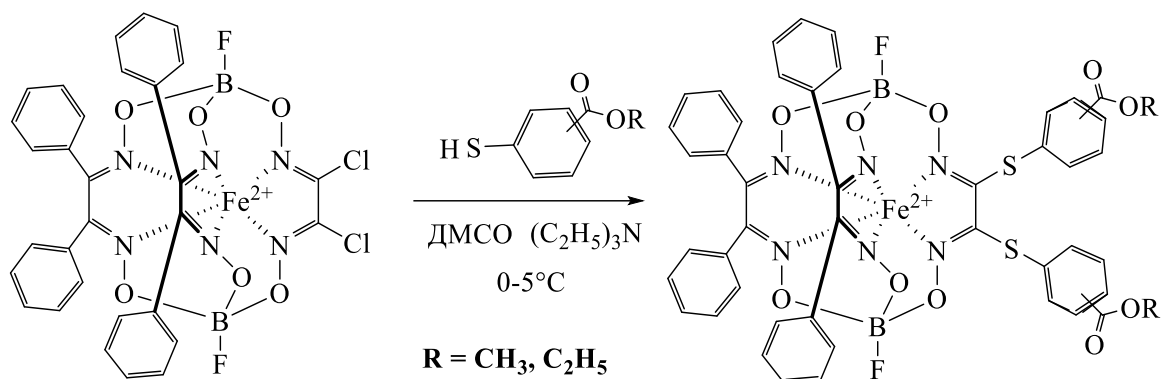


Рисунок 2.5 – Схема синтезу диестерів карбоксифенілсульфідзаміщених клатрохелатних комплексів К7-К12.

Підсумовуючи вищевказане, можна запропонувати наступну стратегію синтезу клатрохелатних комплексів феруму(II).

Синтез несиметричних дисульфід заміщених клатрохелатних комплексів феруму(II) доцільно проводити в 2 стадії, з поетапним нуклеофільним заміщенням атомів Хлору дигалогензаміщеного клатрохелату КК4.

Отриманий в ході першої стадії моноклорзаміщений клатрохелат феруму(II) є також вихідною сполукою для синтезу моноестермоноклор, моноамідмоноклор та несиметрично дисульфідзаміщених клатрохелатних комплексів (рис. 2.6), що в свою чергу можна використати для подальшої функціоналізації.

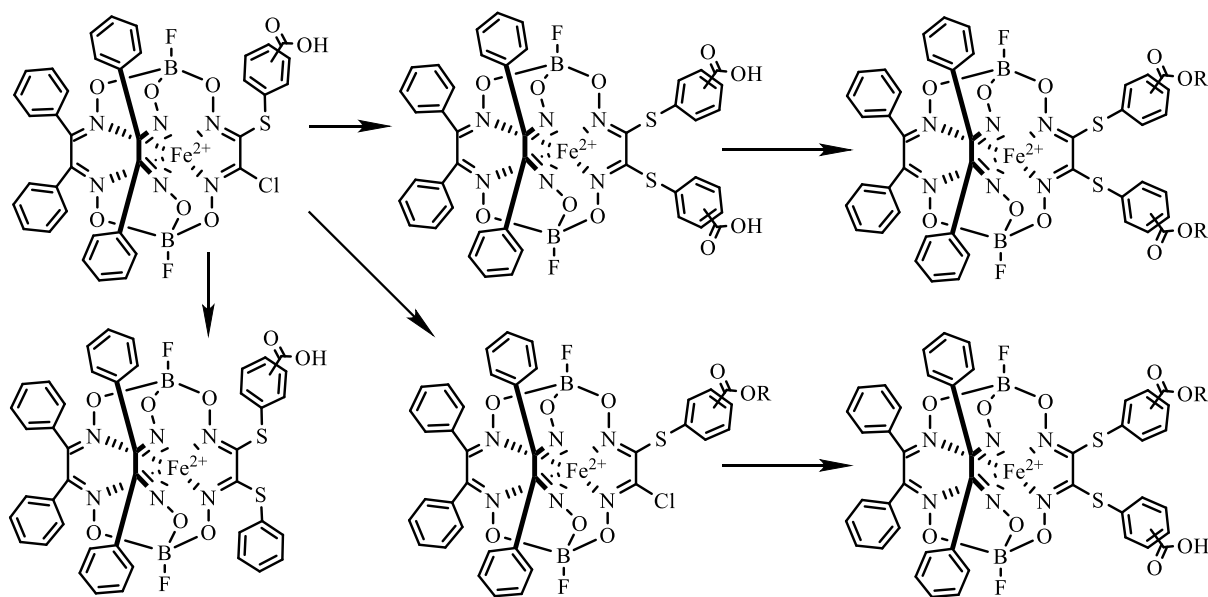


Рисунок 2.6 – Стратегія синтезу несиметричних клатрохелатних комплексів феруму(II) з різними замісниками на одному ребрі.

2.4 Методи аналізу

Підтвердження ідентичності отриманих речовин проводили за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), ІЧ- та ЯМР-спектроскопії, елементного аналізу, ESI та APPI мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу.

2.4.1 Тонкошарова хроматографія

Тонкошарову хроматографію проводили на комерційно доступних пластинках покритих SiO_2 . Аналіз проводили наносячи 5 мкл досліджуваного розчину мікропіпеткою на пластинку на відстані не менше 0,5 см від країв для запобігання крайового ефекту.

Тонкошарова хроматографія виявилася надзвичайно корисною для попереднього аналізу отриманих сполук та контролю проходження досліджуваних реакцій. Цьому сприяє як яскраве забарвлення клатрохелатних комплексів феруму(II), що дозволяє візуально спостерігати положення плям на пластинці без необхідності використовувати УФ-лампу, так і зміна R_f речовин в залежності від кількості полярних функціональних груп в їх складі та природи цих функціональних груп.

В якості елюентів використовувалися системи з наступних розчинників: дихлорметан, гексан, ізопропанол, етилацетат та оцтова кислота.

2.5 Визначення коефіцієнту розподілу вода-октанол ($\log P$) за допомогою методу тонкошарової хроматографії

За допомогою методу ТШХ для комплексів КК23, КК36 та К16 було розраховано значення коефіцієнту розподілу в системі вода : октан ($\log P$).

Розчини еталонів та клатрохелатних комплексів концентраціями 0.3-0.5 мг/мл готували розчиняючи речовини в суміші метанолу та дихлорметану (1:1, об'ємних). Для проведення аналізу використовувались комерційно доступні пластинки нормальної фази для ТШХ марки Polygram Sil G/UV254 (Німеччина, товщина стаціонарної фази: 0.2 мм). Щойно приготовані розчини були вручну нанесені на пластинки (біля 2 мкл на току), на відстані 10мм від країв пластинки.

В якості елюентів, використовувалися наступні розчинники: суміш ДХМ:гексан (1:1, $C_v:C_v$) для КК23 та суміш ІПС:ДХМ (5% ІПС) для К16 та (15% ІПС) для КК36. В якості еталонних сполук були використані: аденозин(-1.05), 4-амінофенол (0,04) та бензилалкоголь (1,1). Після аналізу, пластинки були візуально досліджені під УФ лампою (254 нм), координати точок та відстані їх проходження зафіксовані. Всі експерименти були повторені тричі.

2.5.1 ЯМР спектроскопія

^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F - ЯМР спектри розчинів в ДМСО- d_6 , CDCl_3 , CD_3CN , CD_2Cl_2 отримані на Bruker Avance 600 та Avance 400 FT-спектрометрах. В якості еталону використовували ТМС (^1H , ^{13}C). Вимірювання робили при використанні залишкових сигналів дейтерованих розчинників.

Дослідження переважної більшості клатрохелатних комплексів проводилося в ДМСО- d_6 , оскільки піки ДМСО знаходяться у віддаленні до піків в спектрах ЯМР досліджуваних клатрохелатних комплексів. Лише у випадку гідроксиетилсульфідзаміщених клатрохелатних комплексів або при наявності у складі клатрохелатного комплексу естерної групи використовували CDCl_3 або CD_2Cl_2 . Варто зауважити, що хоча пік CDHCl_2 в спектрі ПМР, на відміну від CHCl_3 , не накладається на пік фенільних замісників досліджуваних клатрохелатів, вартість не дозволяє використовувати його для рутинної зйомки.

Використання в якості розчинника ДМСО- d_6 також має своє недоліки, а саме повільний розклад макроциклічного остову, через що необхідно знімати щойно приготовані розчини, а також протонний обмін, що розмиває піки карбоксильних протонів.

Отримані спектри були проаналізовані, всі піки проідентифіковані і наведені в додатку Б. Кількість, положення та інтегральна інтенсивність сигналів в ^1H ЯМР спектрах не суперечать складу досліджуваних комплексів.

2.5.2 Мас-спектрометрія.

Мас-спектрометричні вимірювання методами MALDI и LDI проводили на приладі Autoflex II Bruker Daltonics, обладнанного азотним лазером ($\lambda = 337$ нм),

программне забезпечення Flexcontrol 2.2 (Bruker Daltonics, Німеччина). Калібровку приладу проводили з використанням фулерену C_{60} ($M^+ = 720,0$ Да, «Merck», США) в якості стандарту. Обробку спектрів проводили з використанням програмного забезпечення mMass і Bruker DataAnalysis.

Проби були нанесені на нікелеву пластину, 2,5-дигідроксибензойна кислота використовувалася як матриця. Точність вимірів становила 0.1%.

Мас-спектрометричні вимірювання методом ESI проводили на приладі Bruker MicrOTOF-Q, оснащеного електроспрей джерелом іонізації Apollo II (BrukerDaltonics). Область сканування 200-2200 Да, сухий газ – азот, температура 200°C, швидкість введення розчину зразку 3 мкл/хв. Перед кожним запуском інструмент був відкалібрований з використання суміші Tunemix™ (Bruker Daltonics, Німеччина), в квадратичному режимі регресії. Точність калібровки приладу складала не менше 5 м.д., що дозволило встановити елементний склад сигналів в спектрах.

Мас-спектрометричні вимірювання методом APPI проводили на приладі Bruker MicrOTOF-Q.

2.5.3 Елементний аналіз

Для ідентифікації отриманих лігандів та координаційних сполук проводили аналіз на вміст вуглецю, азоту та водню з використанням аналізатора Carlo Erba 1106. Елементний аналіз було проведено в мікроаналітичній лабораторії в інституті Фрідріха-Александра, Ерланген, Німеччина.

2.5.4 Електронна спектроскопія поглинання

Електронні спектри поглинання були виміряні на Specord M-40 (Carl Zeiss, Germany) або Cary 5000 UV-Vis-NIR або Cary 100 UV-Vis спектрофотометрі (Agilent Technologies) в кварцових кюветах на 1-3 мл. Клатрохелати розчинялись в дихлорметані чи хлороформі, для біологічних досліджень клатрохелати розчинялись в ДМСО чи ДМФ з подальшим додаванням фосфатного чи трис-буферів.

2.5.5 Рентгеноструктурний аналіз

Кристали комплексів $[(\text{FeBd}_2((\text{мета-CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot 2\text{CHCl}_3)$ (K8·2CHCl₃), $[\text{FeBd}_2(\text{мета, пара-}(\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot \text{CHCl}_3$ (K11·CHCl₃), $[\text{FeBd}_2(\text{мета, орто-}(\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (K12·C₆H₆) були вирощені у хлороформно-гептановій та бензен-ізооктановій суміші відповідно за кімнатної температури. Інтенсивність відбиттів було виміряно на Bruker Apex II DUO CCD дифрактометрі за допомогою Mo-K α випромінювання з графітовим монохроматором (для K8 і K11, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) або Cu-K α випромінювання з мультифоровою оптикою (для K12, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

Монокристали комплексу K23 $([\text{FeBd}_2((\text{мета-R(+)-PhCH}(\text{CH}_3)\text{NHOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{GmH})(\text{BF})_2)$ були вирощені з дихлорметан-бензенової суміші при кімнатній температурі. Інтенсивності 25419 відбиттів reflections були виміряні у BELOK радіаційному промені на Курчатівському синхротронному радіаційному джерелі (Москва, Росія) при довжині хвилі 0.9699 \AA використовуючи Rayonix SX-165 CCD детектор і об'єднані за допомогою програмного комплексу SCALA.[124]

Всі вищевказані структури були оброблені (розв'язані) прямим методом і уточнені повноматричним методом найменших квадратів відносно F^2 . Координати всіх атомів, окрім атомів Гідрогену, атому Нітрогену і двох атомів Карбону, були покращені методом анізотропної апроксимації. Атоми амідної групи PhCH(CH₃)NH однаково розвпорядковані по обидві сторони і атоми групи CH(CH₃)NH були покращені ізотропно. Всі атоми гідрогену були включені в обробку використовуючи жорстку модель $U_{\text{iso}}(\text{H})=nU_{\text{eq}}(\text{X})$, де $n = 1.5$ для метильних груп і 1.2 для інших атомів. Для структури K23 обробка даних з метою покращення зійшлося до $R1=0.1316$ для 6726 відбиттів, що спостерігалися з $I > 2\sigma(I)$; $wR2$ і GOF складали відповідно 0.3373 і 1.04 для 9918 незалежних відбиттів. Погана відбивна здатність кристалів речовини не дозволила розрахувати структуру з даних, отриманих з лабораторних джерел, або отримати клашу сходимість з даних,

отриманих синхротронним випромінюванням. Всі обчислення були зроблені за допомогою SHELXL-2015[125] і OLEX2[126] програм.

Залишкова електронна густина молекули високорозпорядженого розчинника була розрахована за допомогою програми SQUEEZE/PLATON .[127] Отримані дані знаходяться у CCDC під номерами 1469777–1469779, 1587426 та можуть безкоштовно бути отриманими по лінку <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>.

2.6 Круговий дихроїзм

Круговий дихроїзм визначається як різниця

$$CD = A^{\ell} - A^r$$

де A^{ℓ} , A^r - поглинання відповідно лівого та правого циркулярно поляризованого світла. З історичних причин показники інструментів кругового дихроїзму зазвичай вимірюються як еліптичність h (в mdeg), пов'язаних з CD через h (mdeg) = 33000 CD. За аналогією до закону Ламберта - Бера можна визначити молярний коефіцієнт екстинкції:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon^{\ell} - \varepsilon^r = \frac{CD}{c \cdot b}$$

яка не залежить від концентрації c , вираженої в моль/л, а довжина шляху b , виражена в см. Аналіз рівняння (1) говорить нам, що CD може бути виміряно лише у відповідності до абсорпційних смуг; дихроїчний пік також називається ефектом Коттона, на честь першовідкривача явища. Варто зауважити, що для CD важливим є знак, тому що ε , може бути меншою або більшою, ніж ε^r (і отже, A , і A^r); і легко показується, що для двох енантіомерів спектри завжди являються відображеннями один одного по осі абсцисс. Корисною похідною величиною є g -фактор, іноді також називається анізотропія чи фактор несиметрії, визначається як

$$g = \frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon} = \frac{A^\ell - A^r}{A}$$

де A являє собою звичайне поглинання неполяризованого світла (або еквівалентно середньому значенню A і A^r). Слід підкреслити, що g не залежить від концентрації і довжини шляху (до тих пір, як CD і поглинання вимірювання виконуються на одному зразку).

2.7 Висновки до розділу

Проведений пошук умов проходження реакції та розчинника дозволив вперше синтезувати монохлорзаміщені клатрохелатні комплекси феруму(II) шляхом нуклеофільного заміщення дигалогеноклатрохелату S-нуклеофілами в апротонному розчиннику за пониженої температури з виходами до 60%.

Розроблено методи модифікації карбоксигрупи з подальшим отриманням амідних та естерних похідних. Активацією карбоксигрупи шляхом взаємодії з карбоксидиімідазолом отримано обидва вищевказаних типи комплексів з виходами до 70%. Пряме алкілювання карбоксигрупи клатрохелатного комплексу алкілгалогенами дозволило отримати естерні похідні з виходами до 95%.

Запропоновано стратегію синтезу дизаміщених клатрохелатних комплексів, що дозволяє отримати наступні типи клатрохелатних комплексів: з двома кінцевими карбоксигрупами, з карбокси і складноестерною групою, з карбокси і амідною групою, з двома амідними групами, з двома естерними групами.

Отримана і охарактеризована серія монохлорзаміщених клатрохелатних комплексів з меркаптобензойними кислотами, меркаптопропіонової кислоти та меркаптоетанолом, їх складноестерні та амідні похідні. Загалом, синтезовано 32 нові сполуки та наведено методики їх синтезу.

РОЗДІЛ 3.

ОБГОВОРЕННЯ АНАЛІЗУ ТА ВЛАСТИВОСТЕЙ

3.1 Тонкошарова хроматографія

Клатрохелатні комплекси К1-К32 можна уявно розділити на 3 групи по складу елюенту, що використовувався для їх аналізу на пластині, покритій SiO_2 . До першої групи входять клатрохелатні комплекси, що не містять у своєму складі кінцевих гідроксильних чи амідних груп. Це дихлорзаміщений вихідний комплекс КК2, дифенілсульфідзаміщений комплекс КК23 та дисетери дикарбоксифенілсульфідзаміщених клатрохелатів феруму(II) К16-К18. Клатрохелатні комплекси цієї групи є найбільш рухливими і їх R_f знаходиться в межах 0.2-0.6 в елюенті дихлорметан:гексан (2:1). (рис. 3.1, а)

До другої групи відносяться клатрохелати, в складі яких знаходиться одна карбокси, гідрокси чи амідна група. Для таких клатрохелатних комплексів використовувався елюент ДХМ:ПС (3-5% ДХМ, об'ємних). (рис. 3.1, б)

До третьої групи відносяться клатрохелатні комплекси, в складі яких знаходиться дві наведені вище групи. Для забезпечення їх рухливості вміст дихлорметану в ізопропанолі підвищували до 10%. (рис. 3.1, в)

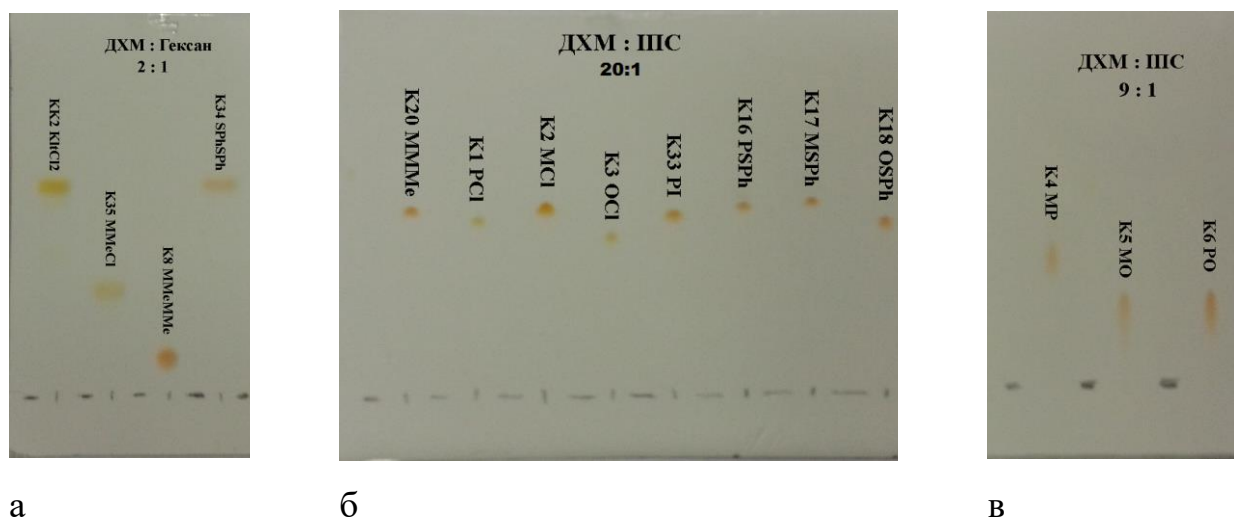


Рисунок 3.1 – Фотографії пластинок для ТШХ трьох груп клатрохелатних комплексів: без полярних груп (а), з однією (б) та двома (в) полярними групами.

3.2 Визначення коефіцієнту розподілу вода-октанол ($\log P$) за допомогою методу тонкошарової хроматографії

Згідно отриманих даних були побудовані графіки залежності R_f від $\log P$ звідки апроксимовано значення $\log P$ для досліджуваних речовин (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Коефіцієнти розподілу вода-октанол ($\log P$) досліджуваних комплексів.

Сполука	KK23	K16	KK36
Коротка назва	SPhSPh	PSPH	PP
$\log P$	2.4	0.7	-0.55

Як і очікувалося, збільшення кількості введених карбоксигруп в клатрохелатній молекулі підвищує гідрофільність сполуки. Коефіцієнт розподілу вода-октанол важливий при розробці компонентів лікарських засобів, оскільки вказує на тенденцію речовини до солюбілізації в тканинах з водного середовища. Відомо, що статистично сполуки - потенційні лікарські засоби, мають значення $\log P$ від 2 до 5, проте відомі випадки, коли знаходили лікарське застосування сполуки з значенням $\log P$ від 0 до 2.

3.3 ЯМР спектроскопія

В усіх отриманих спектрах спостерігається широкий мультиплетний пік фенільних замісників в діапазоні 7.25–7.45 м.д. (рис. 3.3, а, б). Піки Гідрогенів карбоксифенілсульфідних замісників зазвичай не накладаються на цей пік, проте в деяких випадках сигнали деяких з них входять до нього, що можна побачити по інтегральній величині піку. Сигнали пара-, мета- та орто-карбоксифенільних замісників легко розрізняються, окрім того, при переході від монозаміщених до дизаміщених клатрохелатних комплексів (наприклад від монопарамонохлор заміщеного до дипаразаміщеного клатрохелату, мал) піки зміщуються. Такі зміни можуть бути використані для контролю проходження реакції.

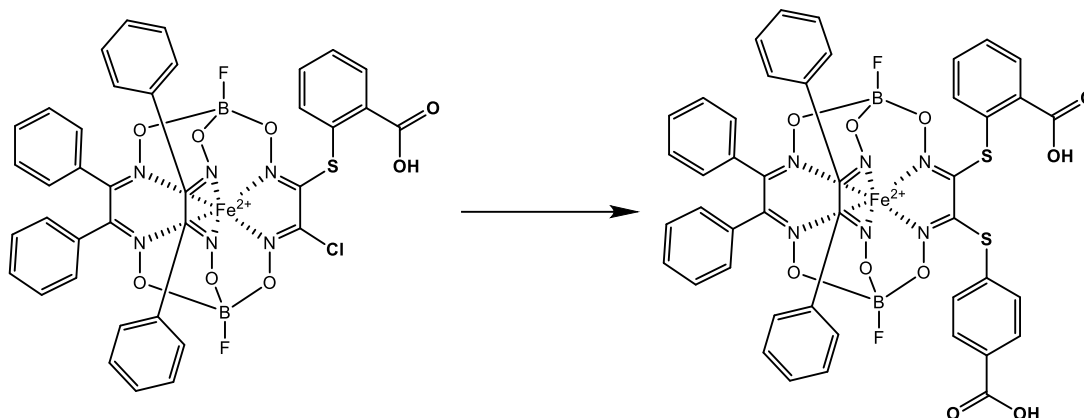
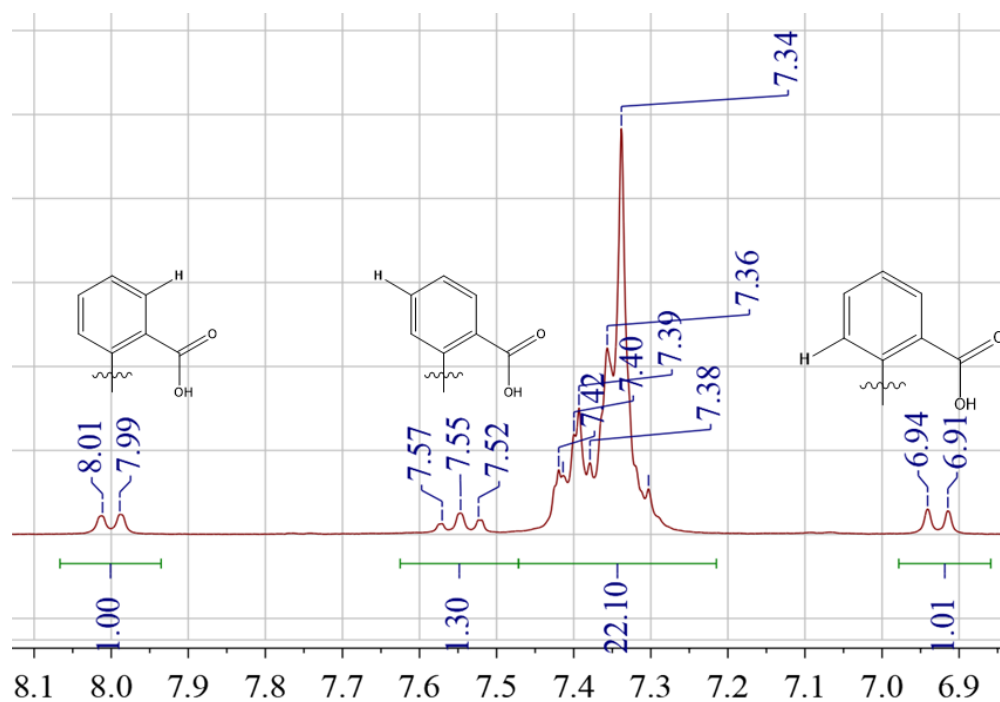


Рисунок 3.2 – Схема реакції синтезу клатрохелатного комплексу K5 з клатрохелатного комплексу K3.

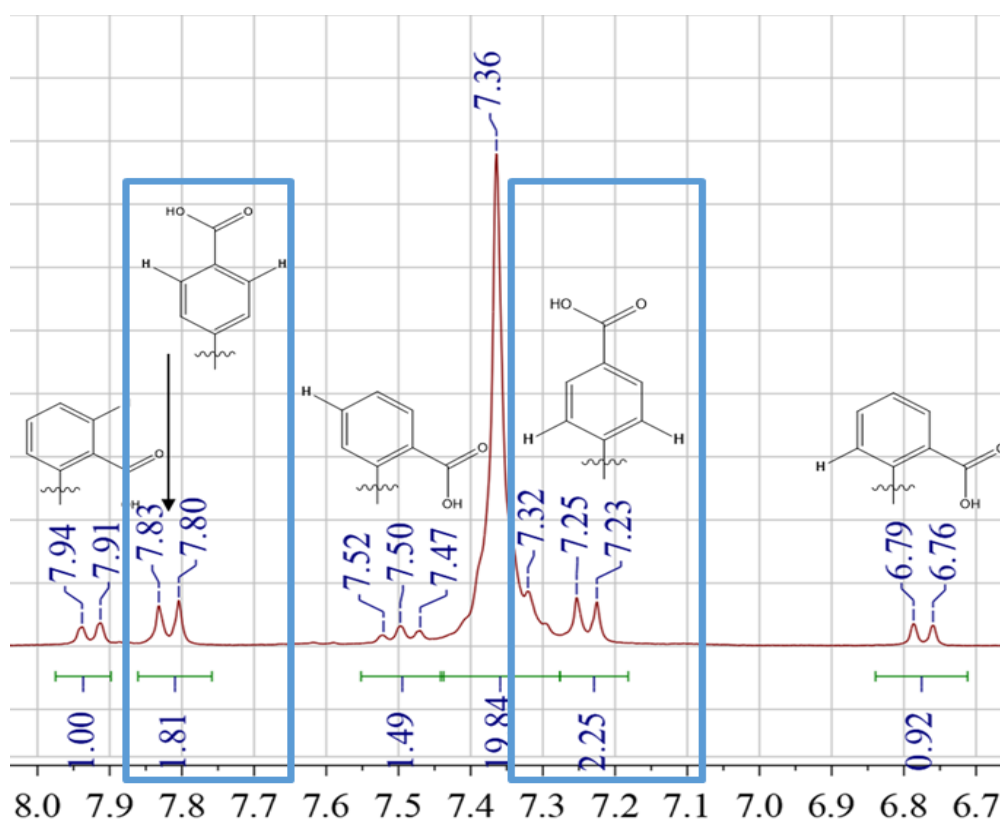
Так, наприклад, у випадку синтезу (рис. 3.2) комплексу K5 (з орто- та пара-карбоксифенілсульфідними замісниками) з комплексу K3 (моно-хлор моно-орто-карбоксифенілзаміщений клатрохелатний комплекс) у вихідному комплексі ми спостерігаємо 2 дублети при 8,00 м.ч. ($J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, атом Гідрогену у положенні 3) і 6,93 м.ч. ($J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H, атом Гідрогену у положенні 6), 1 триплет при 7,55 м.ч. ($J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, 4-Ph), а також широкий мультиплетний сигнал від 7,27 м.ч. до 7,45 м.ч. в якому також знаходиться триплет атому Гідрогену в положенні 5 (рис. 3.3, а).

Під час проходження реакції утворюється комплекс K5, в якому піки орто-карбоксисульфідного замісника зміщуються (не більше ніж на 0.2 м.ч), та з'являється 2 дублети (при 7,81 м.ч. та 7,24 м.ч.) Гідрогенів пара-карбоксифенілсульфідного замісника з інтегральною інтенсивністю в 2 протони кожний (рис. 3.3, б).

В ^{13}C ЯМР спектрах переважна більшість піків знаходиться в діапазоні 120-170 м.д. З них можна виділити пік карбоксильного Карбону при 160-170 м.д. та піки Карбонів азометинового фрагменту (145 – 160 м.д.). Велика кількість подібних піків в діапазоні 120-140 не дозволяє з високою точністю віднести ці піки, проте аналіз кількості цих сигналів свідчить про відсутність осі симетрії C_2 , що проходить через середини хелатних С-С зв'язків і площини симетрії, що проходить через ці точки і інкапсульований йон феруму(II).

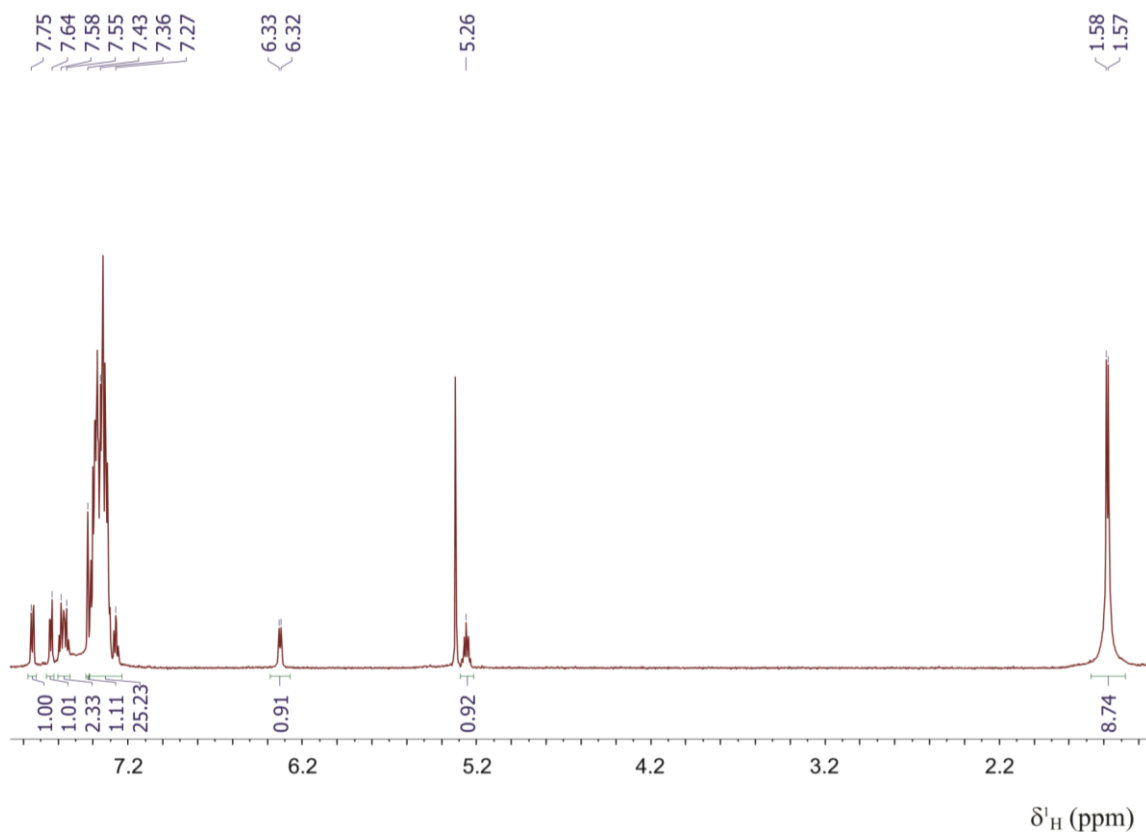


a

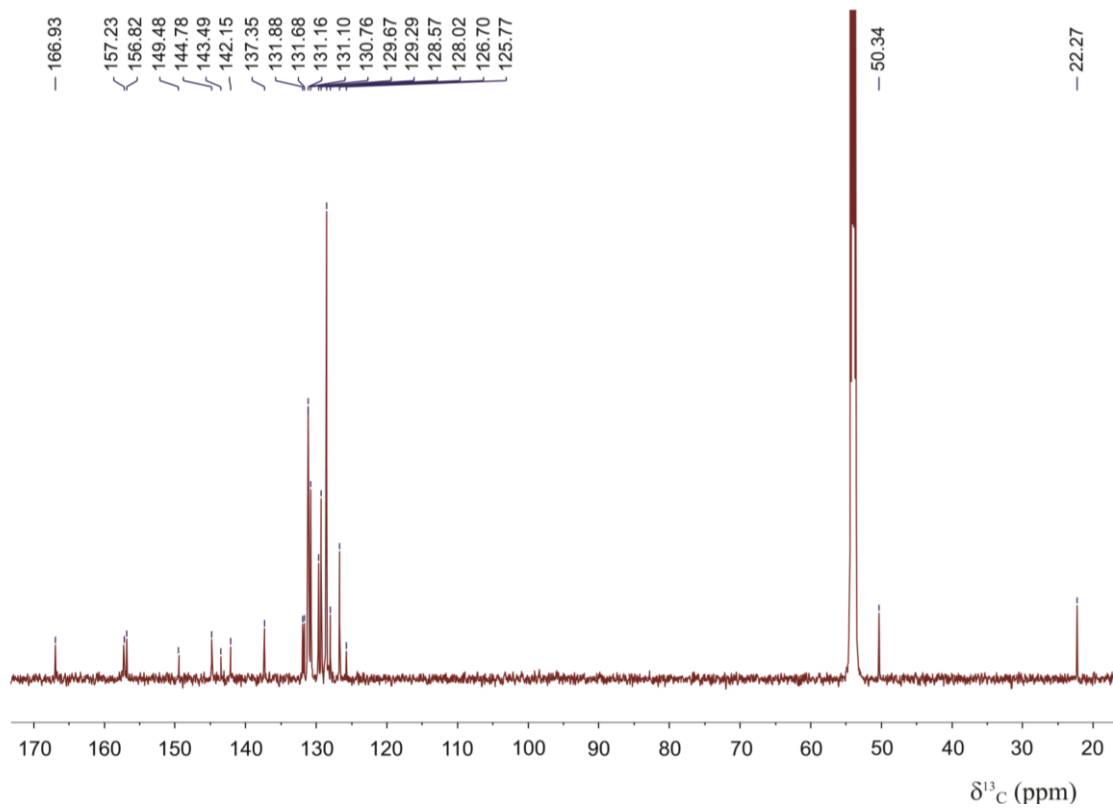


б

Рисунок 3.3 – Загальний вигляд ^1H ЯМР спектру клатрохелатного комплексу К3 (а) та комплексу К5(б). Синьою рамкою виділено піки, що з'являються під час проходження реакції.

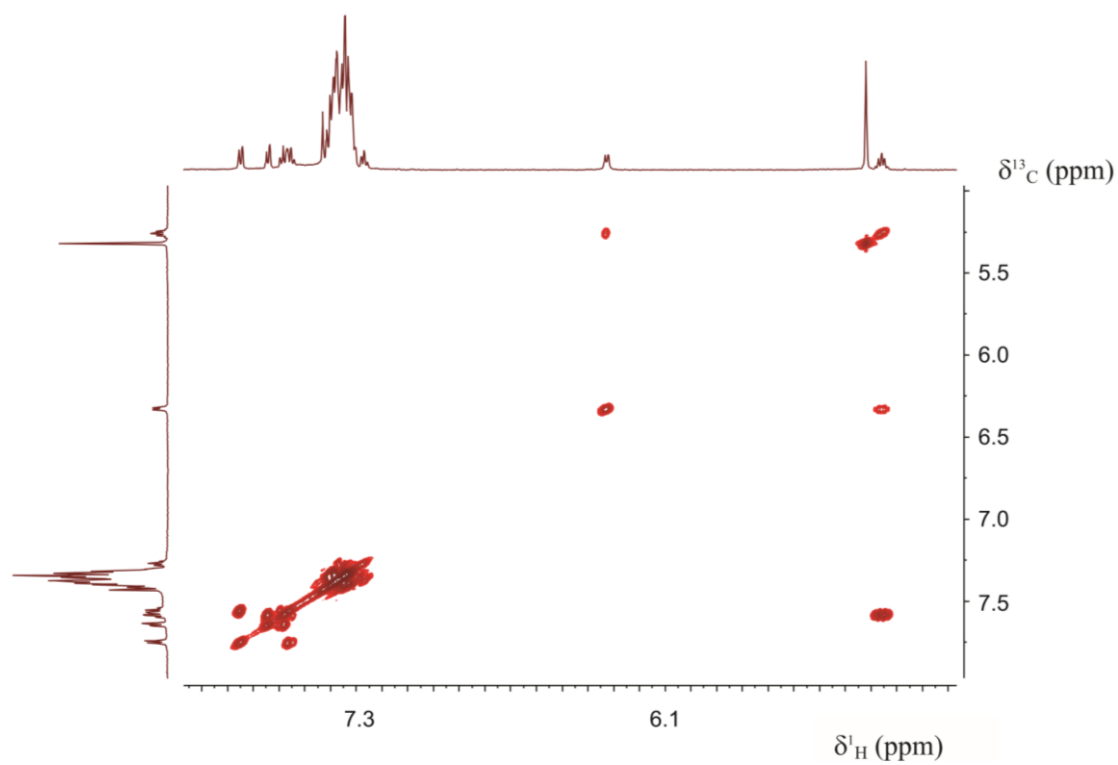


а

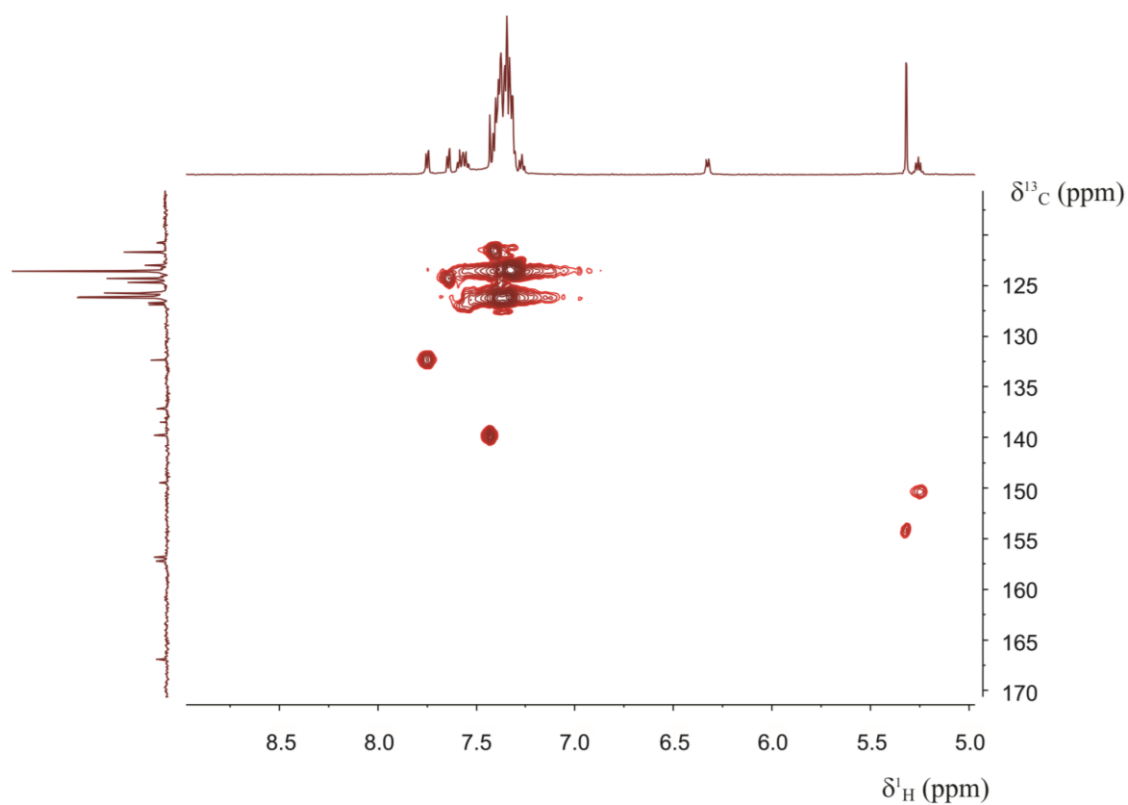


б

Рисунок 3.4 – ^1H (а) та $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (б) ЯМР спектри комплексу К24.



а



б

Рисунок 3.5 – ^1H – ^1H COSY та ^1H – ^{13}C HMQC ЯМР спектри комплексу $\text{FeBd}_2(\text{орто-R(+)-PhCH}(\text{CH}_3)\text{NHOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{GmH}(\text{BF})_2$ (K24).

На рис. 3.4 представлено ^1H (а) та ^{13}C (б) ЯМР спектри комплексу К24. Піки в протонному спектрі були розшифровані. Проте ^{13}C ЯМР спектр через велику кількість піків, та їх близьке розташування був розшифрований лише за допомогою методів $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY та $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC ЯМР. Через довготривалість та складність проведення таких досліджень, цими методами було досліджено лише 2 клатрохелатні комплекси, а саме К8 та К24.

Аналізуючи спектр $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY комплексу К24 (рис. 3.5) можна зробити наступні твердження щодо піків, віднесення яких не було можливим або потребувало уточнень:

- пік при 5,30 м.д. не розглядається – це монодейтерований ДХМ, що використовувався як розчинник. Він не має перекликання з жодним іншим піком;
- квінтет при 5,26 м.д. перекликається з піками при 6,32 м.д., 7,55 м.д.. Цей пік відповідає Гідрогену у групі $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})-\text{Ph}$ фенілетильного залишку. Можно стверджувати, що пік при 6,32 м.д., що пов'язаний лише з піком при 5,26 м.д. відповідає амідному Гідрогену $\text{C}(\text{O})-\underline{\text{N}}\text{H}-\text{C}$;
- піки при 7,75 та 7,55 м.д. пов'язані між собою. Враховуючи те, що пік при 7,55 м.д. пов'язаний з Гідрогеном у групі $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})-\text{Ph}$, встановлюємо, що пік при 7,55 м.д. належить Гідрогенам фенільної групи фенілетиламіду у орто- та пара-положенні, а пік при 7,75 м.д. Гідрогенам фенільної групи у мета-положенні;
- піки при 7,58 та 7,64 м.д. пов'язані лише між собою і належать Гідрогенам меркаптобензойного залишку.

Аналогічний аналіз проводиться і для $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC ЯМР спектру комплексу К24:

- пік при 149,48 м.д. корелює з піком $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})-\text{Ph}$ і таким чином належить карбону $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})-\text{Ph}$;

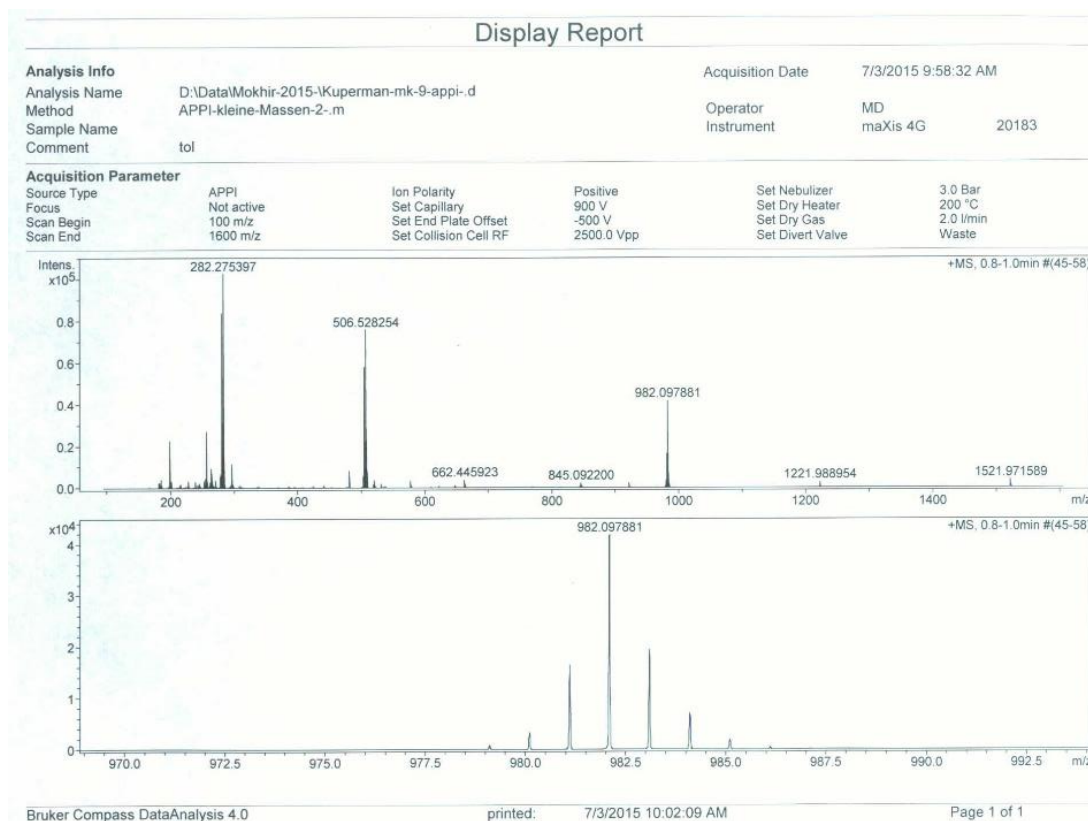
- пік при 144,78 м.д. корелює з піком 7,43 м.д. у протонному спектрі і належить Карбону у складі фенільних замісників;
- пік при 129,67 м.д. корелює з піком 7,64 м.д. і належить Карбонам меркаптобензойного залишку.

3.3.1 Мас спектрометрія.

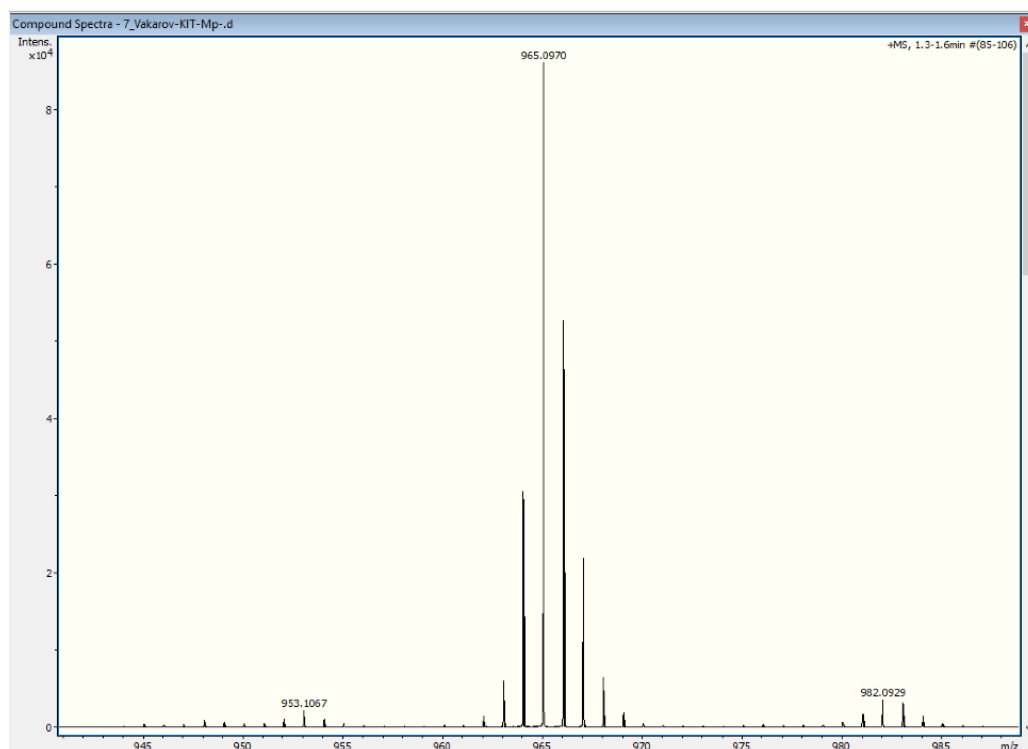
Результати досліджень методом мас-спектрометрії отриманих комплексів залежать від розчинника, що використовувався. Так, при використанні толуену в якості розчинника, в спектрах дикарбоксизаміщених клатрохелатних комплексів К4-К7 спостерігається інтенсивний пік з відношенням молекулярної маси до заряду 982M/z, що повністю збігається з молекулярною масою однозарядних молекулярних іонів цих сполук (рис. 3.6, а).

При проведенні аналогічного дослідження з використанням ацетонітрилу, головним сигналом в спектрі є пік молекулярного іону 965M/z, що вказує на відщеплення однієї з карбоксигруп (рис. 3.6, б). Також інтенсивними стають піки, що відповідають молекулярному іону клатрохелатного комплексу з захопленими іонами Натрію або Калію (відповідно на 1005M/z та 1022M/z). Аналогічна ситуація спостерігається з більшістю досліджуваних комплексів.

Таким чином, за можливості та за достатньої розчинності клатрохелатного комплексу, рекомендується проведення аналізу мас-спектрометричними методами з АРРІ методом іонізації та використанням толуену в якості розчинника.



а



б

Рисунок 3.6 – Мас-спектр дикарбоксизаміщеного клатрохелатного комплексу K4 в толуені (а) та ацетонітрилі (б)

3.3.2 Елементний аналіз

У більшості випадків, клатрохелатні комплекси після кристалізації і висушування при 70°C при тиску 10 мм.рт.ст. впродовж 30 хв все ще містять у своєму складі кристалізований розчинник – дихлорометан або гексан, у випадку клатрохелатних комплексів з термінальними карбоксигрупами воду. Це підтверджується і елементним аналізом.

Так, наприклад, комплекс K16, що містить карбоксигрупу згідно результатів елементного аналізу існує у вигляді дигідрату.

Комплекс	Брутто формула		C, %	H, %	N, %	S, %
K16	C ₄₃ H ₃₀ B ₂ F ₂ FeN ₆ O ₈ S ₂	теор.	55,04	3,22	8,96	6,83
K16*2H ₂ O	C ₄₃ H ₃₄ B ₂ F ₂ FeN ₆ O ₉ S ₂	теор.	52,52	3,59	8,55	6,52
K16*2H ₂ O	C ₄₃ H ₃₄ B ₂ F ₂ FeN ₆ O ₉ S ₂	експ.	52,38	3,55	8,40	6,54

Від кристалізаційних сольвентів вдається позбутися витримуючи клатрохелатні комплекси при тиску 0,01 мм.рт.ст за температури 100°C впродовж 3 год. Експериментальні дані аналізу комплексів K1-K32 (Додаток В) порівняно з теоретичними. В усіх випадках, розходження з експериментальними не перевищувало 0,4% (абсолютних).

3.3.3 Електронна спектроскопія поглинання

Оскільки хромофорні FeN₆ центри отриманих макробіциклічних трис-диоксиматів феруму(II) майже однакові, електронні спектри поглинання їх розчинів у видимому діапазоні дуже схожі.

Їх розклад на гаусові компоненти дає більш інтенсивну ($\epsilon \sim 2 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$) полосу з максимумом приблизно 475 нм, та менш інтенсивну ($\epsilon \sim (5-9) \cdot 10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$) полосу з максимумом при 450 нм, віднесену до переносу заряду метал-ліганд $\text{Fed} \rightarrow \text{Lp}^*$. Полоси в УФ області цих спектрів віднесені до $p \rightarrow p^*$ переходів в α -бензильдиоксиматних хелатних фрагментів макробіциклічних лігандів, і до таких самих фрагментів в арилсульфідних реберних замісниках, а також в кінцевій R(+)-1-фенилетиламіновій групі.

3.3.1 Обговорення результатів рентгеноструктурного аналізу (РСА)

3.3.1.1 РСА комплексів К8, К11 та К12 (складноестерних похідних карбоксизаміщених клатрохелатних комплексів)

Загальний вигляд отриманих методом РСА молекулярних структур комплексів $\text{FeBd}_2((\text{мета-CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2$ (К8), $\text{FeBd}_2(\text{орто,пара}(\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2$ (К11), та $\text{FeBd}_2(\text{орто,мета}(\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2$ показані на рисунках 3.7 та 3.8.

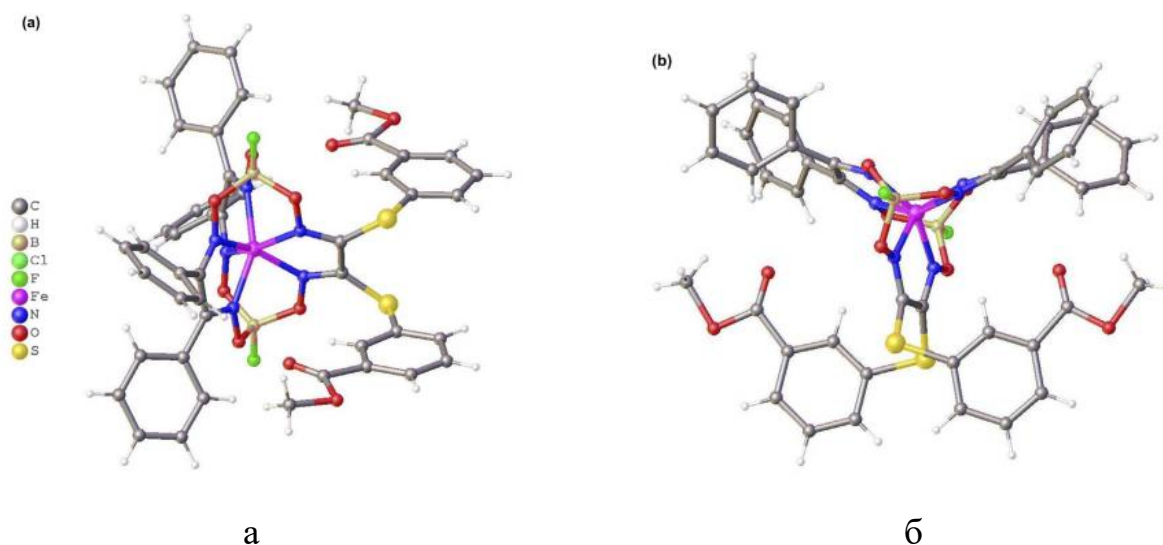


Рисунок 3.7 – Загальний вигляд молекули К8 збоку (а) та зверху(б).

Основні геометричні параметри їх клатрохелатних металополіедрів, так само як і деяких аналогічних клатрохелатних комплексів з відомою структурою [128,129] представлені в табл. 3.2.

В усіх молекулах, що досліджувалися, інкапсульований Ферум (II) іон знаходиться в центрі його FeN_6 - поліедру та займає проміжну геометрію між тригональною призмою та тригональною антипризмою з середнім кутом $\varphi = 24.7\text{--}25.2^\circ$. Ці значення дуже близькі до значень в моноребернозаміщених клатрохелатних аналогах, в яких він знаходиться в діапазоні $23,9$ to 25.2° . Інші геометричні параметри клатрохелатних каркасів також характерні для борзшитих клатрохелатів феруму(II). [48,130, 131]

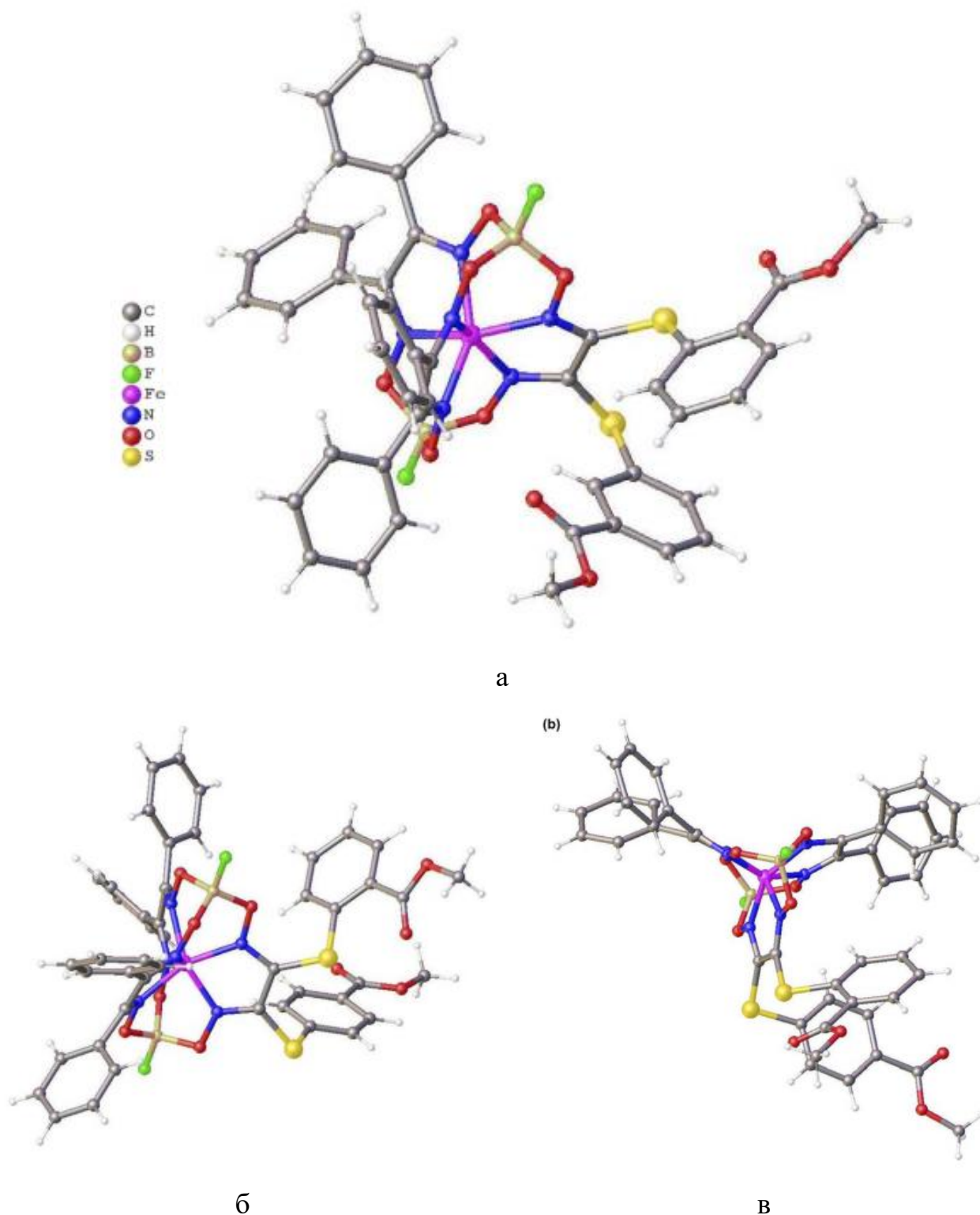


Рисунок 3.8 – Загальний вигляд молекул К11 зі сторони(а) та К12 зі сторони (б) та зверху(в).

Отримані кристалічні структури були порівняні з відомою структурою дикарбоксизаміщеного клатрохелатного комплексу FeBd_2 ((мета-

HOCC₆H₄S)₂Gm)(BF)₂ (KК36). Відсутність сильних внутрішньомолекулярних взаємодій і стеричних утруднень, а також можливість повороту навколо одинарного С–S зв'язку у метоксизаміщених клатрохелатах, призводить до іншої орієнтації реберних замісників. Дійсно, якщо у [FeBd₂((мета-CH₃ООСС₆H₄S)₂Gm)](BF)₂ (K8) два метилкарбоксіфенілсульфідні замісники у віці положенні до функціоналізованого реберного фрагменту розташовані на протилежних сторонах площини хелатного циклу, замісники у FeBd₂(орто,пара-(CH₃ООСС₆H₄S)₂Gm)(BF)₂ (K11) і FeBd₂(орто,мета-(CH₃ООСС₆H₄S)₂Gm)(BF)₂ (K12) знаходяться по один бік.

Таблиця 3.2 – Параметри кристалічної ґратки комплексів K8, K11 та K12

Параметр	K8	K11	K12
Fw	1249.12	1129.75	1088.49
T (K)	120	120	120
Кристалічна ґратка	Моноклінна	Орторомбічна	Моноклінна
Просторова група	P 2/c	Pbca	P 2/c
Z	4	8	4
a (Å)	12.372(3)	16.0595(19)	16.7813(8)
b (Å)	19.913(5)	24.297(3)	10.3255(5)
c (Å)	21.685(5)	24.904(3)	28.8079(17)
β(°)	91.690(5)	90	99.574(4)
V (Å ³)	5340(2)	9718(2)	4922.2(4)
d _{розр} (г см ⁻³)	1.554	1.544	1.469
2θ _{max} (°)	60.78	61.06	143.90
Вимірних відбиттів	26,254	105,851	47,314
Незалежних відбиттів (R _{im})	7959 (0.056)	14,815(0.240)	9314 (0.159)

Площини ароматичних фрагментів замісників у FeBd₂((мета-CH₃ООСС₆H₄S)₂Gm)(BF)₂ (K8) майже паралельні один одному (дігедральний кут між ними становить 3,3°, тоді як у FeBd₂(орто,пара-(CH₃ООСС₆H₄S)₂Gm)(BF)₂ (K11) і FeBd₂(орто,мета-(CH₃ООСС₆H₄S)₂Gm)(BF)₂ (K12) вони становлять 48.4(4) і 51.7(2)° відповідно. Дігедральні кути між площинами їхніх фенільних замісників у α-бензилдиоксимному хелатному фрагменті варіюється у вузькому діапазоні від 53.5(5) до 60.9(2)°. На відміну від

цього, кристали симетрично заміщеного макробіциклічного аналогу $\text{FeBd}_2((\text{мета-НООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2$ (K5) містить 2 типи клатрохелатних молекул, які володіють більш копланарною орієнтацією їх віц-мета $\text{НООСС}_6\text{H}_4\text{S}$ замісників з дигедральними кутами між їх ароматичними площинами - 22.4(2)–35.2(2). Це може бути пояснено утворенням сильних водневих зв'язків між кінцевими карбоксильними групами, що призводить до утворення клатрохелатного димеру. Оскільки у метилкарбоксизаміщених клатрохелатах, формування таких зв'язків неможливе, у кристалах $\text{FeBd}_2((\text{мета-CH}_3\text{ООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$ (K8·2CHCl₃), $\text{FeBd}_2(\text{орто,пара}(\text{CH}_3\text{ООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot \text{CHCl}_3$ (K11·CHCl₃), і $\text{FeBd}_2(\text{орто,мета}-(\text{CH}_3\text{ООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (K12·C₆H₆) така копланарна орієнтація ароматичних фрагментів не спостерігається; знайдені тільки слабкі водневі зв'язки з безкінечними ланцюгами $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}-$ і $\text{C}-\text{H}\cdots\text{S}$, паралельні до кристалографічної осі *c*, у $\text{FeBd}_2((\text{мета-CH}_3\text{ООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$ (K8·2CHCl₃, рис. 3.9, а).

У $\text{FeBd}_2(\text{орто,мета}-(\text{CH}_3\text{ООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (K12·C₆H₆), $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ -з'єднані клатрохелатні димери додатково стабілізовані інtermолекулярними клатрохелат-клатрохелат $\text{S}\cdots\text{S}$ взаємодіями у цих супрамолекулярних ансамблях. (рис. 3.9, в). $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ з'єднані клатрохелатні ланцюги, паралельні до кристалографічної осі *a*, були знайдені у $\text{FeBd}_2(\text{орто,пара}-(\text{CH}_3\text{ООСС}_6\text{H}_4\text{S})_2\text{Gm})(\text{BF})_2 \cdot \text{CHCl}_3$ (K11·CHCl₃, рис 3.9, б). У цих кристалах спостерігались також інші типи слабких інtermолекулярних взаємодій, таких як $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Cl}$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ і $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$.

3.3.1.2 Клатрохелатний комплекс K26 $[\text{FeBd}_2((\text{мета-} \text{R}(+)\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{NHОСС}_6\text{H}_4\text{S})\text{GmH})(\text{BF})_2$

Кристалічна комірка монокристалу $\text{C}_{46}\text{H}_{37}\text{B}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{FeN}_7\text{O}_7\text{S}$ (M=1018.25) належить до триклінної сингонії; при 100.0(1) К: $a=12.023(2)$, $b=12.929(3)$, $c=17.428(4)$ Å, $\alpha=89.02(3)$, $\beta=83.34(3)$, $\gamma=65.18(3)^\circ$, $V=2440.8(10)$ Å³; просторова група P-1, Z=2, $D_{\text{порп}}=1.386$ g·cm⁻³, $\mu=1.266$ mm⁻¹.

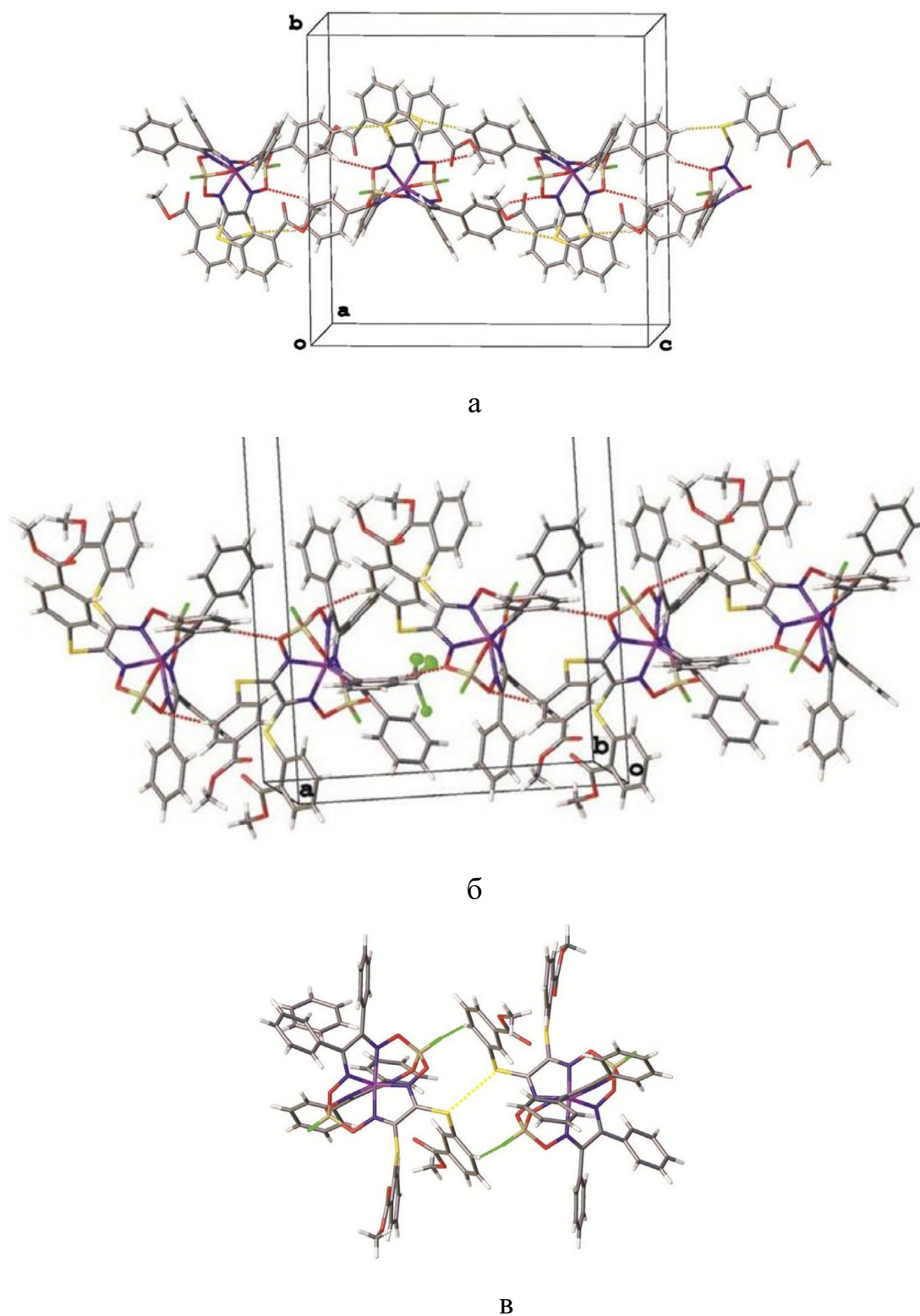
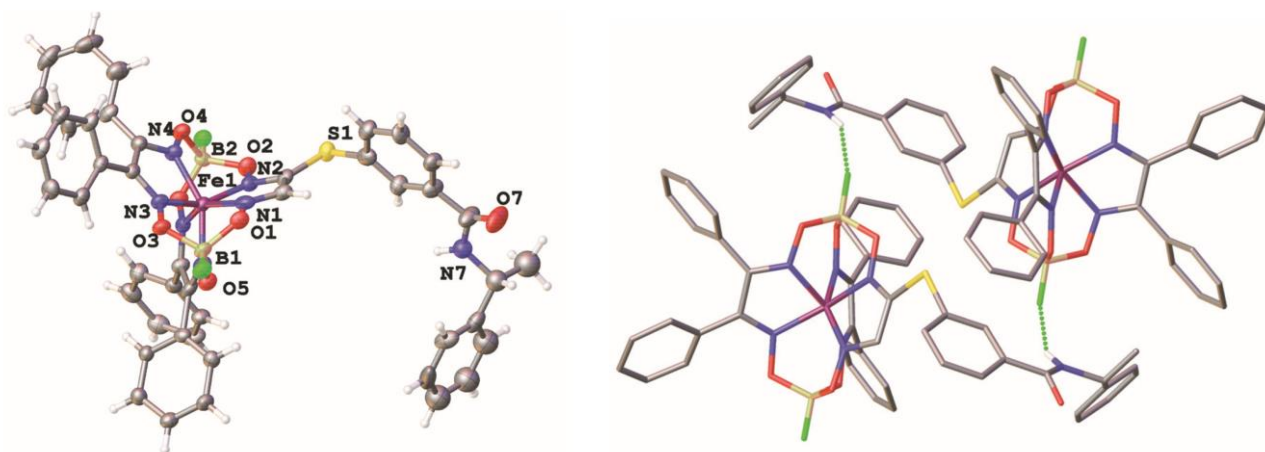


Рисунок 3.9 – Формування нескінченних зв'язків $C-H \cdots S$ та $C-H \cdots O$ у кристалі комплексу K8 (а), $C-H \cdots O$ у кристалі комплексу K11 (б), димерів клатрохелатного комплексу K12 за допомогою зв'язків $S \cdots S$ та $C-H \cdots F$ (в).



а

б

Рисунок 3.10 – Загальний вигляд молекули K26 $\text{FeVd}_2((\text{мета-R}(+)\text{-PhCH}(\text{CH}_3)\text{NHOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{GmH})(\text{BF})_2$ (а) та формування водневого зв'язку в димері у кристалі $\text{FeVd}_2((\text{мета-R}(+)\text{-PhCH}(\text{CH}_3)\text{NHOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{GmH})(\text{BF})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$; відповідні водневі зв'язки вказані штриховими лініями. Атоми Гідрогену (карбонові) не вказані для уникнення перевантаження малюнку.

Структура комплексу K26 $[\text{FeVd}_2((\text{мета-R}(+)\text{-PhCH}(\text{CH}_3)\text{NHOC}_6\text{H}_4\text{S})\text{GmH})(\text{BF})_2]$ показана на рис. 3.10; основні геометричні параметри його клатрохелатного металополіедру, так само як і трьох інших, представлені в табл. 3.3. В усіх цих молекулах, інкапсульований Ферум (II) іон знаходиться в центрі його FeN_6 - поліедру з Fe-N відстанями в діапазоні 1.8904(4)–1.9404(7) Å. Такий металополіедр комплексу займає проміжну геометрію між тригональною призмою та тригональною антипризмою з середнім кутом ϕ of 24.2°. Це значення дуже близьке до значень в монофункціоналізованих клатрохелатних аналогах, де він знаходиться в діапазоні 23.6 to 25.8°. Інші геометричні параметри клатрохелатних каркасів також дуже подібні: висоти h FeN_6 металополіедру (2.33–2.40 Å) і хелатні кути α (78.2–78.8°) є характеристичними для флуороборзв'язаних клатрохелатів феруму(II). [130, 131]

Таблиця 3.3 – Основні параметри кристалічної ґратки монореберно функціоналізованих клатрохелатів феруму(II)

Параметр	[FeBd ₂ ((мета-R(+)-PhCH(CH ₃)NHOC ₆ H ₄ S)GmH)](BF) ₂ K26	FeBd ₂ ((PhS) ₂ Gm)(BF) ₂ [130]
Fe – N (Å)	1.8904(4) – 1.9404(7) 1.926	1.905(3) – 1.920(3)
B – O (Å)	1.4789(4) – 1.5115(5) 1.494	1.468(6) – 1.503(5) <i>сер.</i> 1.489
N – O (Å)	1.3697(3) – 1.4121(4) 1.383	1.355(4) – 1.373(4) <i>сер.</i> 1.365
C=N (Å)	1.3078(4) – 1.3268(6) 1.315	1.320(5) – 1.332(5) <i>сер.</i> 1.327
C – C (Å)	1.4410(4) – 1.4773(4) 1.457	1.417(5) – 1.448(6) <i>сер.</i> 1.432
N=C – C=N (°)	8.022(4) – 9.786(5) 8.9	<i>сер.</i> 13.1
φ (°)	24.2	25.1
α (°)	78.2	79
h (Å)	2.34	2.34

Кінцева PhCH(CH₃)NH група молекули [FeBd₂((мета-R(+)-PhCH(CH₃)NHOC₆H₄S)GmH)](BF)₂ в наведеній вище кристалічній структурі є рівномірно розвпорядкована по двом сторонам з протилежними орієнтаціями їх метил та феніл груп. В незалежності від цього, це розвпорядження не запобігає утворення відповідних N–H...F- зв'язаних димерів за допомогою водневих зв'язків між кінцевими амідними групами монофункціоналізованого реберного замісника однієї з цих макробіциклічних молекул і Флуора іншої молекули з утворенням зв'язку довжиною $r(\text{N...F})=3.0421(8)$ Å з кутом $\angle\text{N...H... F}=150.4^\circ$. Інші міжмолекулярні взаємодії в цьому кристалі включають галогенові зв'язки і слабкі водневі зв'язки C–H...O and C–H...F.

3.4 Висновки до розділу

Для всіх синтезованих сполук записані та охарактеризовані спектри ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, а для 8 з них записані також спектри на ядрах ¹¹B та ¹⁹F. 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.

У всіх синтезованих комплексах геометрія FeN₆ координаційного поліедру проміжна між тригональною призмою та тригональною антипризмою. Величина кута викривлення ϕ знаходиться в межах 23.0–26.5°, довжини зв'язків Fe–N в діапазоні 1.902-1.917 Å.

РОЗДІЛ 4.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯВИЩА ІНДУКЦІЇ ХІРАЛЬНОСТІ СПОЛУК K22-K28

Квантовомеханічні розрахунки «ab initio» проводились на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакету ORCA 3.1.2 та ORCA 4.0.1. [133] Для розрахунків методом молекулярної механіки використовувався програмний пакет Chem3d 18.0. Напівемпіричні розрахунки методами PM6 та PM7 здійснювались за допомогою програми MOPAC 2016 [134]. Графіки побудовані за допомогою програм ChemCraft[135] та Origin Pro 9[136].

4.1 Виявлення ефекту індукції хіральності клатрохелатних комплексів феруму(II) за допомогою методу кругового дихроїзму

В останні роки широко досліджувались зв'язки клатрохелатів з біомолекулами. Показано, що інгібування транскрипції T7 РНК полімерази клатрохелатними комплексами відбувається внаслідок утворення супрамолекулярних зв'язків клатрохелатного комплексу з вилкою РНК під час проходження процесу реплікації. Антифібрилогенну активність клатрохелатних комплексів пояснюють утворення супрамолекулярних комплексів клатрохелат – полімераза. Нарешті, методом гасіння власної люмінесценції показано утворення супрамолекулярних комплексів дикарбоксизаміщених клатрохелатів з глобулярними білками. Це все свідчить про наявність взаємодії між клатрохелатними комплексами з біомолекулами.

Одним з найвживаніших методів дослідження змін в структурі білків є спектроскопія кругового дихроїзму (КД) – метод, що базується на ефекті оптичної анізотропії (різному значенні коефіцієнтів абсорбції світла, поляризованому в протилежних напрямках, при його проходженні через зразок (або його розчин)). Для встановлення вторинної структури білків використовується ультрафіолетовий діапазон.

При запису спектрів кругового дихроїзму БСА в присутності дикарбоксизаміщених клатрохелатів виявлені не лише смуги, що належать протеїну, а й виявлені смуги в діапазоні 300-600нм, що не властиві для нього (рис.

4.1). Ці максимуми при попередньому розгляді було віднесено до власне максимумів самих клатрохелатних комплексів, спектри КД яких, однак, за відсутності зовнішнього впливу, знаходяться на рівні базової лінії.

Висловлено припущення, що виникнення відгуку в спектрах КД самого клатрохелатного комплексу в видимій області пов'язано з можливістю металополіедру клатрохелатного комплексу перебувати в двох енантімерних конформаціях.

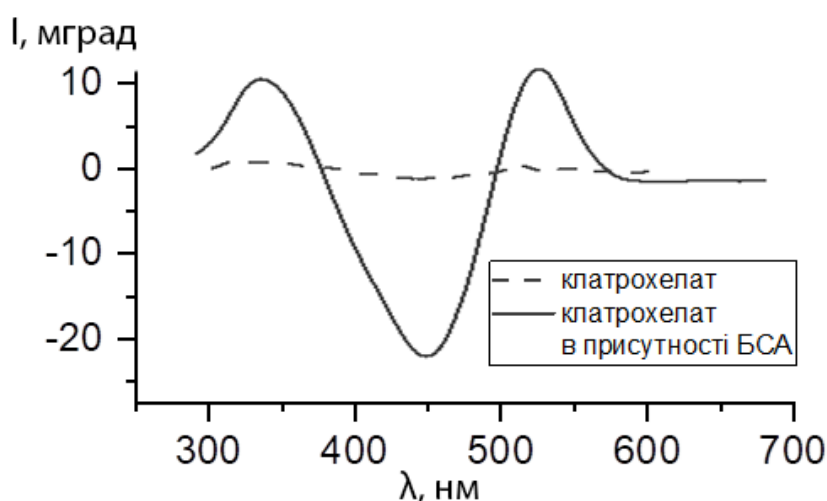


Рисунок 4.1 – Порівняння спектрів кругового дихроїзму клатрохелату КЗ в присутності БСА і у вільному стані.

Для вивчення явища індукції хіральності клатрохелатних комплексів хіральними молекулами були синтезовані клатрохелатні комплекси з ковалентно зв'язаними замісниками з хіральним оптичним центром та досліджено варіанти такого замісника на хіральність клатрохелатного комплексу.

4.2 Індуціювання оптичної активності клатрохелатів феруму(II) низькомолекулярними хіральними органічними молекулами.

4.2.1 Круговий дихроїзм

Проведена серія досліджень ефекту супрамолекулярного зв'язування низькомолекулярної оптично активної молекули (R)-(+)-1-фенілетиламіну, з дикарбоксифенілсульфідзаміщеними клатрохелатами феруму(II), як шляхом прямого зв'язку її з макробіциклічним каркасом, так і за допомогою утворення заміщених амідів реберних замісників. [116, 119–123]

Спектри кругового дихроїзму знімались у діапазоні 300-600нм при кімнатній температурі на Jasco – J-715 спектрополяриметри в 1 см кварцовій кюветі. В якості розчинника використовувався Tris–HCl водний буфер з рН = 7.55, відношення молярних концентрацій БСА:клатрохелат 2 до 1.

Характеризація інтенсивності спектрів проводиться за допомогою величини ΔCD яка розраховується як сума модулів позитивного та негативного максимумів піків у діапазоні 300-600нм.

Записано спектри КД синтезованих клатрохелатних комплексів феруму(II) (K22–K28) в різних розчинниках з ковалентно зв'язаним хіральним індуктором.

Спектри кругового дихроїзму серії оптично активних амідів були записані у розчинах різної полярності (ацетон, ацетонітрил, толуен, хлороформ, ДМФА, діетиловий етер, метанол, водний буфер).

Спостерігалось, що на інтенсивність спектру впливають наступні чинники:

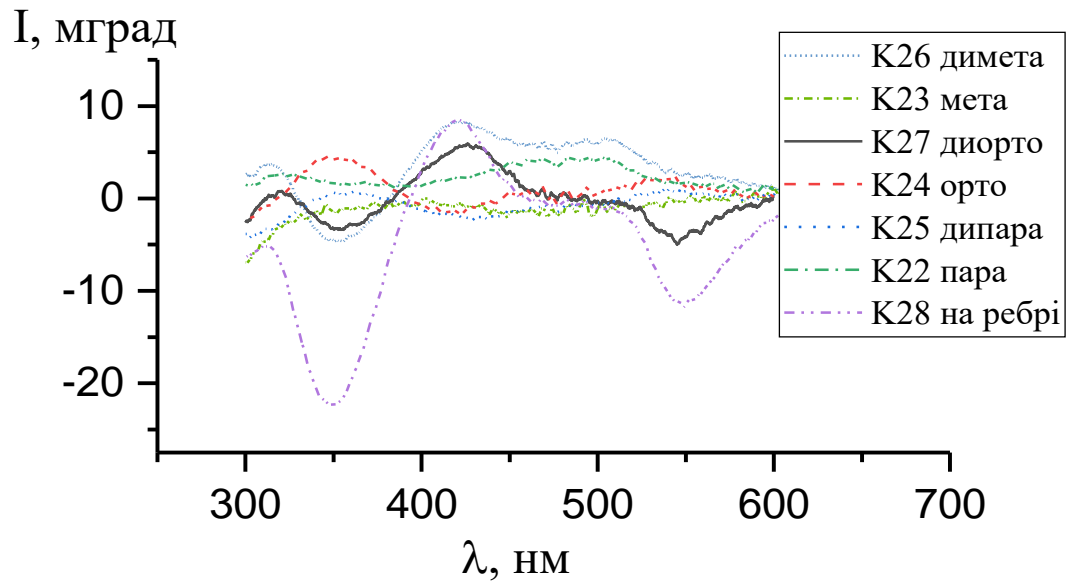
- відстань хірального індуктора від макроциклічного каркасу;
- ізомерія реберного замісника;
- природа сольвенту (діелектрична проникність).

У водному буфері, метанолі, ДМФА та ацетоні піки в спектрах КД були низької інтенсивності для всіх клатрохелатів, тоді як у неполярних розчинниках (хлороформ, толуен, рис 4.2, а, б) спостерігаються піки високої інтенсивності. Інтенсивність спектрів залежить від ізомерії реберного замісника, але ця залежність носить нерегулярний характер.

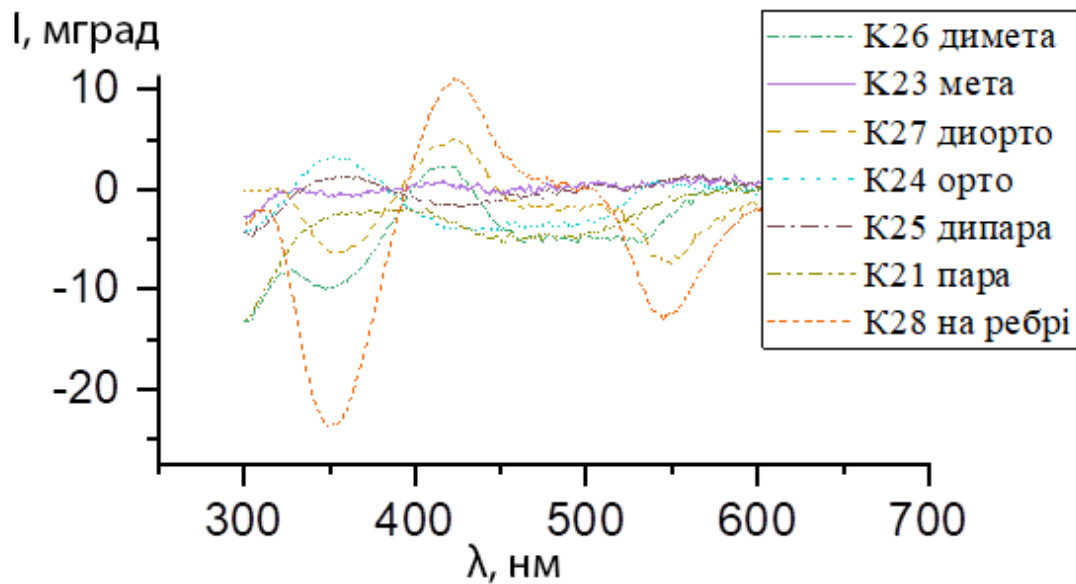
Залежність впливу ізомерії реберного замісника на інтенсивність спектрів носить нерегулярний характер. Так, в межах одного розчинника спектри одного клатрохелату можуть мати інвертовані знаки смуг у спектрах КД (рис. 3.3), що вказує на фіксацію в таких випадках різних конформерів.

Приведені результати дозволяють припустити, що інтенсивність спектрів знаходиться у відповідності з діелектричною проникністю розчинника (Табл 4.1), що, в свою чергу, веде до гіпотези, що основним механізмом індукції хіральності у досліджуваних сполуках виступають дисперсійні сили та водневі

зв'язки між оптично активною групою (R)-(+)-1-фенілетиламіну та клатрохелатним каркасом або ароматичними реберними замісниками (Ван-дер-Вальсові та ароматико-ароматичні зв'язки).



а



б

Рисунок 4.2 – Спектри КД клатрохелатних комплексів феруму(II) у хлороформі (а) та толуені (б).

Таблиця 4.1 – Інтенсивність піків в спектрах КД клатрохелатів феруму(II) К26 та К27 в різних розчинниках

Розчинник	Діелектрична проникненість	Інтенсивність спектру ΔCD , мдег	
		К26	К27
Вода	81	<3	<3
Метанол	32,6	5	<3
Ацетонітрил	38	<3	4
Ацетон	18	5	5
Діетиловий етер	4,3	5	7
Хлороформ	4,7	12	11
Толуен	2,4	13	13

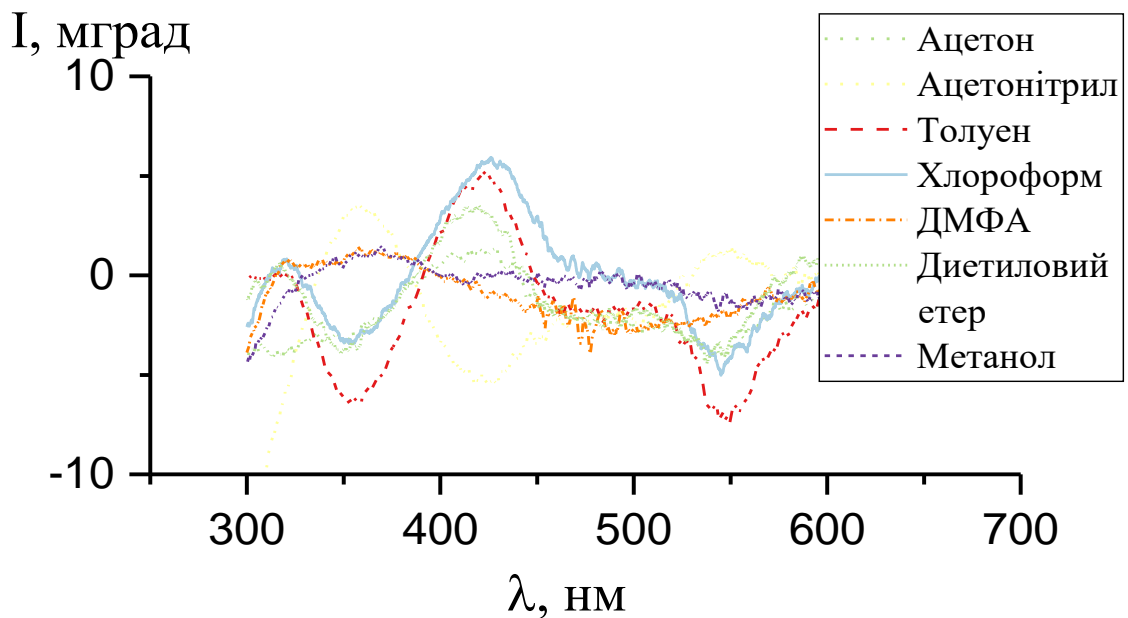


Рисунок 4.3 – Спектри КД клатрохелату К27 у різних розчинниках.

Для детального пояснення механізму виникнення хірального відгуку було проведено серію квантовохімічних розрахунків, що полягали у дослідженні переходів між конформаціями клатрохелатних комплексів феруму(II), дослідження особливостей внутрішньої структури та можливі шляхи впливу індукторів хіральності на конформацію металополіедру в клатрохелатному комплексі феруму(II).

4.2.2 Віднесення піків в спектрах КД

Записані спектри КД клатрохелатних комплексів K22-K28 були розкладені на Гаусові компоненти (рис. 4.4) за допомогою програми Fityk [137] та Origin 9.1 і рівнянням: $y = \sum [A_i \times \exp(-0.5 \times ((v - v_i) / \Delta v_i)^2)]$ де $i = 3$; значення A_i , v_i та Δv_i були отримані як підібрані параметри, ці параметри – це амплітуда піка, максимальна довжина хвилі і параметр, що характеризує ширину піку на напіввисоті і рівний $2.35 \times \Delta v_i$.

Отримані дані (табл. 4.2) вказують на подібність всіх спектрів незалежно від замісників, а отже на те, що в усіх вищевказаних комплексах джерелом цих піків виступає одна спільна структурна одиниця.

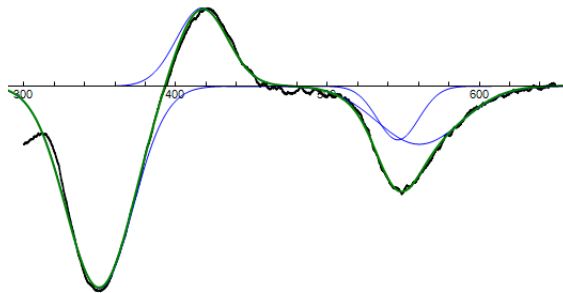


Рисунок 4.4 – Розклад на Гаусові компоненти спектру КД комплексу K28 в хлороформі

Так, для всіх клатрохелатних комплексів ми спостерігаємо смугу з максимумами при 350-360 нм, а також в інтервалі 410-430 нм і 540-570 нм.

Для віднесення цих смуг, для клатрохелату K28 були розраховані переходи між основним та збудженими станами, та побудований спектр КД на основі отриманих даних.

Таблиця 4.2 – Гаусові компоненти спектрів КД клатрохелатних комплексів у різних розчинниках.

К28 у хлороформі	К27 у хлороформі	К28 у толуені
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

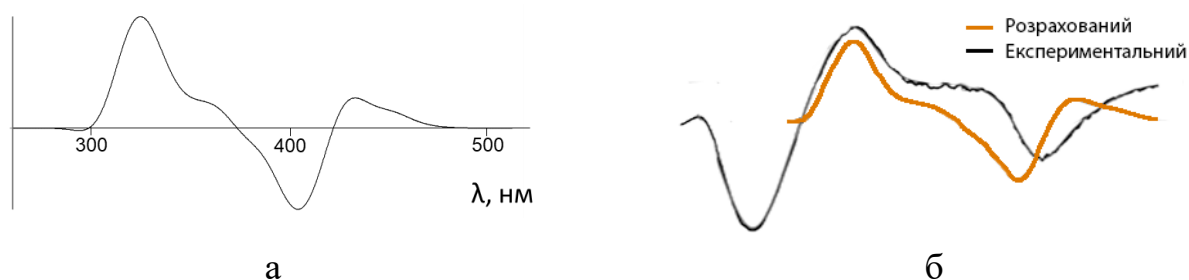


Рисунок 4.5 – Розрахований спектр клатрохелатного комплексу К28 (а) та порівняння форми розрахованого спектру з експериментальним (б).

Отримані в результаті такого розрахунку молекулярні орбіталі охоплюють загалом всю спряжену систему клатрохелатного остову разом з центральним атомом та ароматичними реберними замісниками (рис. 4.6, а, б). В той самий час, молекулярні орбіталі, що належать до оптично активного замісника (R-фенілетиламіну) практично не приймають участі у таких переходах через відсутність спряження.

Таким чином, можна з достовірністю віднести піки в діапазоні 350-600 нм до переходів $d-\pi^*$ метал – спряжена система макробіциклічного каркасу, і що саме конформація і природа реберних замісників макробіциклічного каркасу відповідає за форму та інтенсивність спектрів КД, в той самий час як вплив хірального індуктора мінімальний.

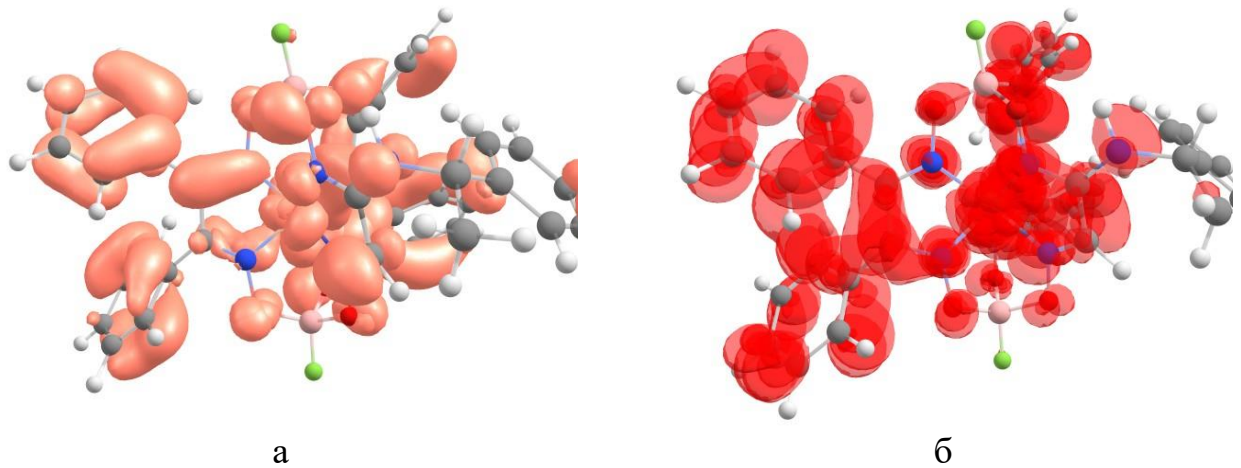


Рисунок 4.6 – Молекулярні орбіталі комплексу K28 в незбудженому (а) та збудженому стані (б), що призводять до виникнення піку при 560 нм.

4.2.3 Будова клатрохелатного комплексу

Причиною відсутності хірального відгуку в розчинах клатрохелатів, молекули яких є хіральними є те, що в розчині вони знаходяться у вигляді рацемічної суміші.

Так, металополіедр у клатрохелатних комплексах, незалежно від конформації, має перекручену призматичну конфігурацію з кутом викривлення координаційного металополіедру φ , (рис. 4.7, а) проміжним між призмою (0°) і антипризмою (60°). Величина цього кута залежить від центрального металу і природи реберних замісників. Наприклад, для комплексів Рутенія (II) цей кут складає $10-15^\circ$, для комплексів феруму(II) – $20-40^\circ$, а кобальту(II) – до 60° . Слід відмітити, що залежність значення величини кута від природи замісників досліджена недостатньо.

У досліджуваних клатрохелатних комплексах феруму(II) (K1-K36) кут викривлення координаційного металополіедру φ займає проміжне значення і можна припустити, що в розчині сполуки K1-K32 знаходяться в динамічній рівновазі і не можуть бути розділені на енантіомери при кімнатній температурі. Така ізомерія комплексів вперше була досліджена Вернером і по його класифікації конформації таких комплексів позначають літерами Λ (набла) та Δ (дельта). Для досліджуваних клатрохелатів схематично зобразити конформаційні ізомери можна наступним чином (рис. 4.8).

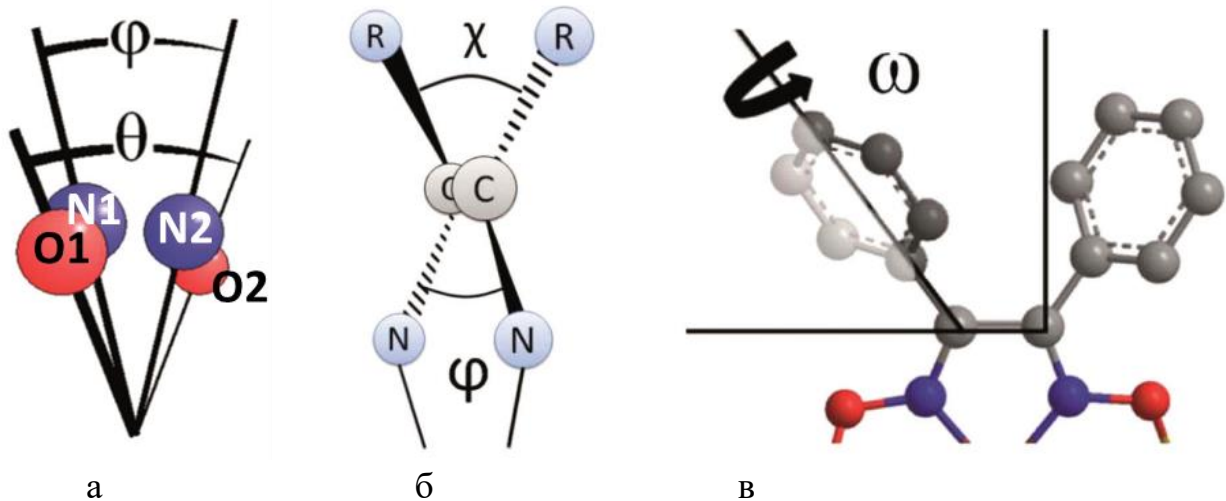


Рисунок 4.7 – Дигедральні кути в клатрохелатних комплексах: викривлення MN6 координаційного металополідру ϕ і викривлення макробіциклічного каркасу θ (а), кут між однореберними замісниками χ (б) та кут повороту арильного замісника відносно зв'язку C-C азометинового фрагменту (в)

Виникнення відгуку в спектрах КД розчинів клатрохелатів можна пояснити двома основними причинами:

- зсувом рівноваги між енантімерними формами клатрохелатів
- різним викривленням кута ϕ енантімерних форм при зв'язуванні з хіральною індуктором.

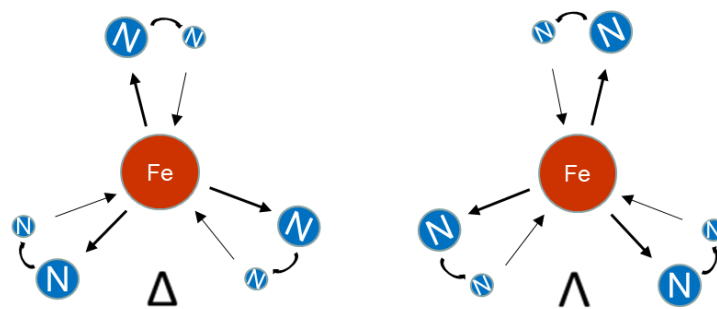


Рисунок 4.8 – Конформаційні ізомери металополідру клатрохелатного комплексу.

Який з цих шляхів реалізується можна оцінити по енергії, що необхідна для проходження кожного з наведених вище процесів. Для того, щоб простежити вплив зміни кута ϕ на інтенсивність відгуку, було оптимізовано ряд структур гексагідрогенклатрохелату феруму(II) $[\text{FeGm}_3](\text{BBu})_2$ (CltH_6 , рис. 4.9).

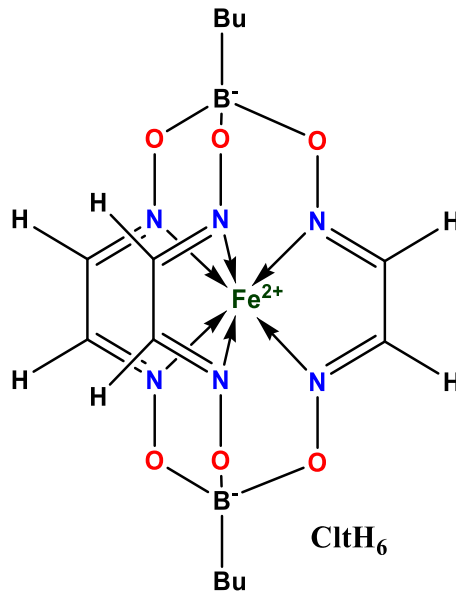


Рисунок 4.9 – Структура гексагідроклатрохелатного комплексу феруму(II)

Цей клатрохелат був обраний у якості модельної сполуки для розрахунків та аналізу конформацій металополіедру завдяки своїй простоті і відсутності ароматичних замісників, що мають власну хіральність та ускладнюють аналіз.

Використання обчислювальної квантової хімії для допомоги спектроскопічним та кінетичним дослідженням сполук та процесів, що включають перехідні метали вимагає, щоб для таких комплексів могли бути отримані точні геометрії. Тому розрахунок молекулярної геометрії з достатньою точністю є основою для достовірних подальших квантово-механічних обчислень.

Оскільки оптимізація геометрії відбувається шляхом покрокового розрахунку та порівняння абсолютної енергії конформацій молекули, точність і надійність розрахунків залежить від методу та функціоналу, що використовується. Так, при використанні функціоналів теорії електронної густини (DFT) не враховуються диполь-дипольні взаємодії і, таким чином, в оптимізованій геометрії не будуть враховані. Наприклад, π - π взаємодії, що може суттєво позначитися на кінцевому результаті.

В той самий час, хоча похибка обчислення абсолютної енергії молекули на етапі оптимізації геометрії для комплексів перехідних металів швидко досягає

декількох десятків кДж*моль⁻¹, для відносних енергій між стаціонарними точками тієї ж сполуки ця похибка, внаслідок взаємокомпенсації однотипних похибок, зазвичай набагато менше, у багатьох випадках навіть нижче 5 кДж*моль⁻¹. Однак, іноді вплив геометрії на відносні енергії може бути значно більшим. У [104] показано, що деякі комбінації функціоналів густини для оптимізації геометрії та розрахунків енергії стаціонарного стану можуть призвести до відмінностей більше 40 кДж*моль⁻¹.

Для оцінки точності розрахунку різними квантовохімічними методами геометрії клатрохелатних комплексів феруму(II) нами було проведено порівняння розрахованої геометрії гексагідрогеноклатрохелатного комплексу феруму(II) з даними отриманими за допомогою РСА. Оптимізацію геометрії проведено наступними методами:

- метод молекулярної механіки MM2
- напівемпіричні методи PM6-D3H4, PM7
- ab initio методи основані на розрахунку хвильової функції HF, MP2
- ab initio методи основані на розрахунку електронної густини: BP86, PBE та гібридні B3LYP, PBE0 та wB97X-D.

При порівнянні методів в таблиці 4.3 повинно бути враховано, що оптимізація геометрії 4 молекул клатрохелату, що представляють собою наближення до умов в яких молекули знаходяться в кристалічній решітці може бути виконана в термін менше тижня на вказаному на початку розділа комп'ютерному обладнанні лише для емпіричних та напівемпіричних методів.

Таким чином, серед приведених вище функціоналів, найкращу відповідність проявив функціонал wB97X-D3. У подальшому всі оптимізації геометрії проводились цим функціоналом, або коли такий розрахунок виявлявся недоступним внаслідок нестачі процесорогодин, функціоналом PBE0 (def2-SVP).

Для оцінки енергії переходу між конформаціями Λ та Δ металополіедру було побудовано графіки залежності енергії клатрохелатного комплексу від значення основних кутів (ϕ та ψ). Варіюючи ці кути, були розраховано енергії основних та

перехідних станів. Розрахунки проводились за допомогою функціоналів GGA PBE, гібридних B3LYP, PBE0 та wB97X-D3. В усіх випадках застосовувалася поправка Грімме та базисний сет def2-TZVP. Розраховані дані наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.3 – Дані по оптимізації геометрії клатрохелатного комплексу CltH₆

Функціонал	Параметр		
	Fe-N	N-Fe-N	θ
РСА (у кристалічній ґратці)	1,91	78	14
Методи молекулярної механіки			
ММ2	1,92	79.2	26
ММ2 (у кристалічній ґратці)	1,92	79.6	70
Напівемпіричні методи			
PM6-D3H4	1,92	79	19
PM6-D3H4 (в кристалічній ґратці)	1,92	79	18
PM7	1,92	79	23
PM7 (в кристалічній ґратці)	1,92	79	24
Методи ab initio			
WFT			
HF	1,92	79	
MP2	1,92	79	
DFT			
BP86 (def2-TZVP)	1,91	79	19
PBE (def2-TZVP)	1,92	79	18
B3LYP (def2-TZVP)	1,93	80	23
PBE0 (def2-TZVP)	1,92	80	24
wB97X-D3 (def2-TZVP)	1,92	80	25

Таблиця 4.4 – Дані розрахунків енергії переходу між конформаціями клатрохелату CltH₆

Функціонал	PBE	B3LYP	PBE0	wB97X-D3
Енергія переходу, кДж/моль	15	36	35	39

Графік залежності потенціальної енергії від кута ϕ для гексагідрогензаміщеного комплексу є повністю симетричним відносно осі ординат

із двома мінімумами. Величина енергетичного бар'єру складає приблизно 5 ккал/моль (рис. 4.10).

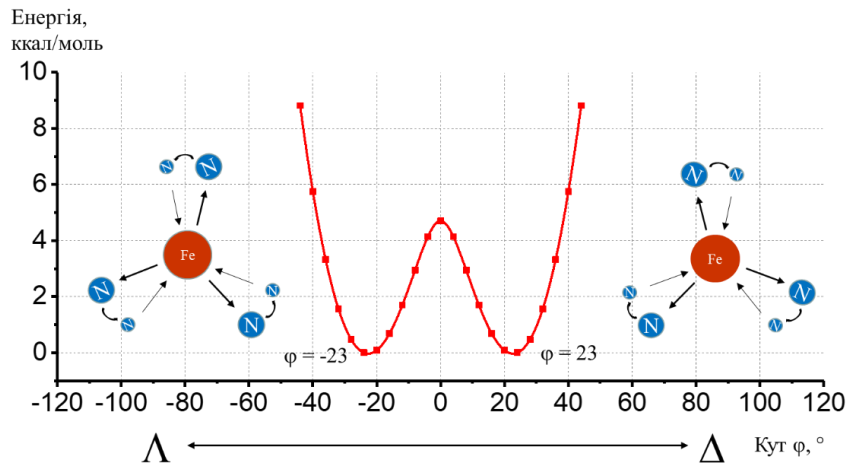


Рисунок 4.10 – Розрахунковий енергетичний бар'єр між енантіомерами незаміщеного клатрохелату феруму(II) CltH_6

У той самий час залежність конформації металополіедру від кута ψ має один мінімум, що вказує на однозначну залежність між конформаціями макробіциклічного каркасу та металополіедру (рис. 4.11).

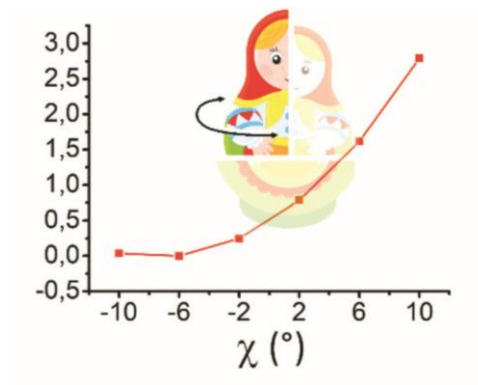


Рисунок 4.11 – Графік залежності енергії клатрохелатного комплексу CltH_6 від кута ψ

Відомо, що для того, щоб за кімнатної температури суміш енантіомерів можна було розділити з відсутністю їх подальшого переходу в протилежну конформацію, енергія такого переходу має бути вищою за $80\text{-}120\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$.

Отримані вище дані (енергія переходу в 30-40кДж*моль⁻¹) підтверджують нашу гіпотезу, що у розчині спостерігається динамічна рівновага між Δ та Λ конформаціями за кімнатної температури.

4.2.4 Дослідження переходів, розрахунок енергії переходу [FeVd3](BF)₂

Інкапсульований металоцентр клатрохелату ізольований від зовнішніх факторів трьохмірним поліазометиновим лігандом, і, таким чином, не може прямо взаємодіяти з хіральною індукцією. В той самий час, спостерігається значний хірооптичний відгук від слабких нековалентних зв'язків між клатрохелатним комплексом та глобулярними білками, а також під впливом дистанційно віддалених оптично активних замісників. Такі ефекти можуть бути пояснені структурними особливостями клатрохелів, а саме впливом конформації реберних замісників на конформацію металополіедру.

Для дослідження цього впливу нами був досліджений гексафенілзаміщений клатрохелат феруму(II) в якості модельної сполуки.

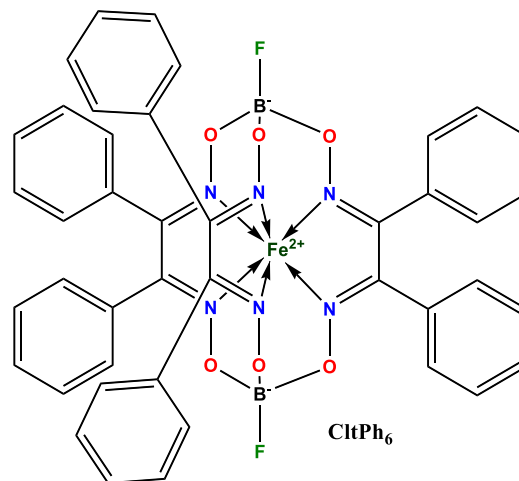


Рисунок 4.12 – Структура гексафенілзаміщеного клатрохелатного комплексу CltPh₆

Гексафенілзаміщений клатрохелат феруму(II) має в своєму складі 3 пари фенільних реберних замісників. Очевидно, що замісники, що знаходяться на одному ребрі безпосередньо впливають один на одного через своє близьке розташування. Внаслідок того, що зв'язок N=C-C=N не проходить чітко вздовж осі

B---B, а є направлений по спіралі, фенільна пара може утворювати 2 конформації, які позначено як R та S (рис. 4.13, а).

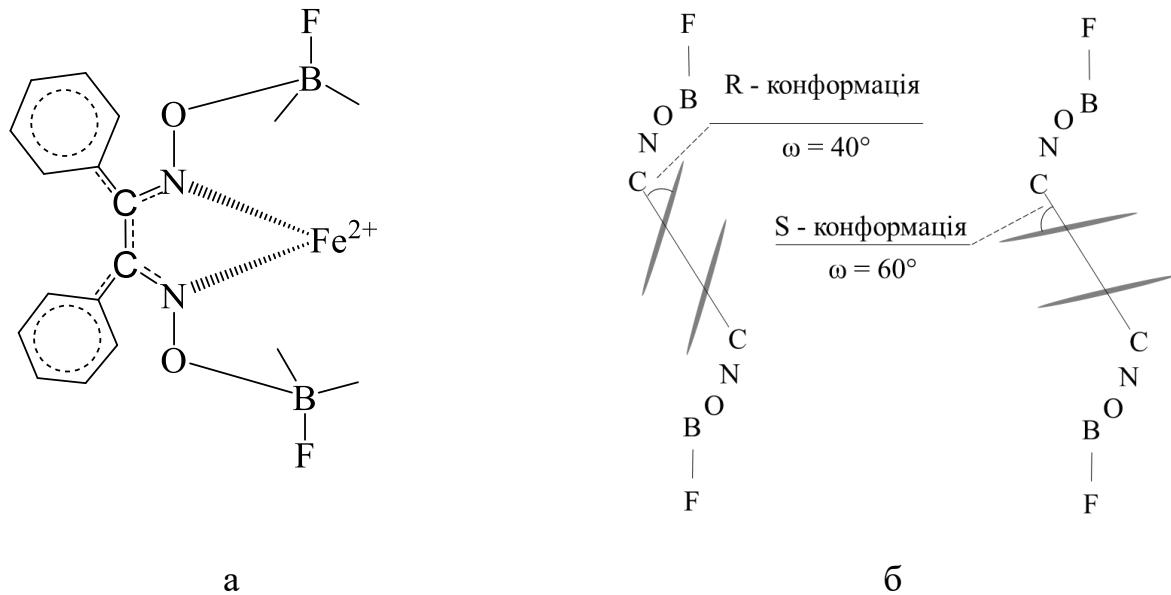


Рисунок 4.13 – Спряження реберних замісників та квазіароматичної електронної системи клатрохелатного комплексу (а) та можливі конформації ароматичних реберних замісників клатрохелатного комплексу (б)

Ароматичні замісники знаходяться у спряженні з макробіциклічним каркасом, тому енергія стабілізації буде залежати від кута ω – кутом між ароматичним замісником та ребром клатрохелатного комплексу (рис. 3.14, б).

Молекула клатрохелату може бути уявно розділена на три асиметричні структурні частини, що знаходяться одна всередині іншої за принципом матрьошок. Такими частинами є:

- металополіедр (Δ - та Λ - конформації);
- макробіциклічний каркас (зміна кута N-C-C-N);
- реберні ароматичні замісники (R та S конфігурації).

Такий розклад на компоненти дозволяє пояснити конформаційні зміни, що є відповідальними за індукцію хіральності. Молекула клатрохелату може розглядатися як система взаємопов'язаних структур, включених одна в одну. Зміна конформації в одній із цих структур впливає на енергетичну вигідність станів інших підструктур.

Було розраховано та побудовано графіки залежності енергії гексафенілзаміщеного клатрохелату від кутів φ та ψ (рис. 4.14, а, б).

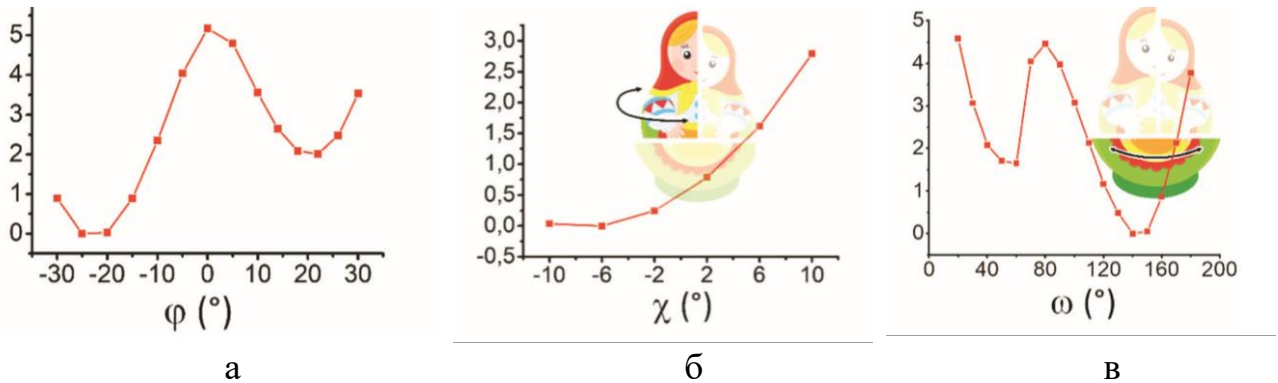


Рисунок 4.14 – Графіки залежності енергії гексафенілзаміщеного клатрохелату феруму(II) від кутів φ (а), ψ (б) та ω (в).

В той час як графік залежності потенціальної енергії від кута φ для гексагідрогензаміщеного комплексу CltH_6 є повністю симетричним (рис. 4.10), графік залежності потенціальної енергії гексафенілзаміщеного клатрохелату CltPh_6 від кута φ втрачає симетричність, хоча кількість мінімумів зберігається (рис. 4.15, а).

Кожне ребро макробіциклічного каркасу клатрохелату також має теоретичну можливість існувати в 2 конформаціях, але згідно розрахункам, ці конформації повністю визначаються конформацією металополіедру і тому варто розглядати їх як складову внутрішньої сфери.

В той самий час чітко простежується нееквівалентність конформацій клатрохелатного комплексу з різними конформаціями металополіедру, при незмінній конформації реберних замісників (рис. 4.15, в). Це вказує на те, що існує взаємозв'язок між конформаціями реберних замісників та металополіедру.

На основі проведених розрахунків можна скласти енергетичну діаграму енергії переходів між вісьмома можливими ізомерами. Для гексафенілзаміщеного клатрохелату феруму(II) було знайдено 2 основних та 6 метастабільних станів (рис. 4.15).

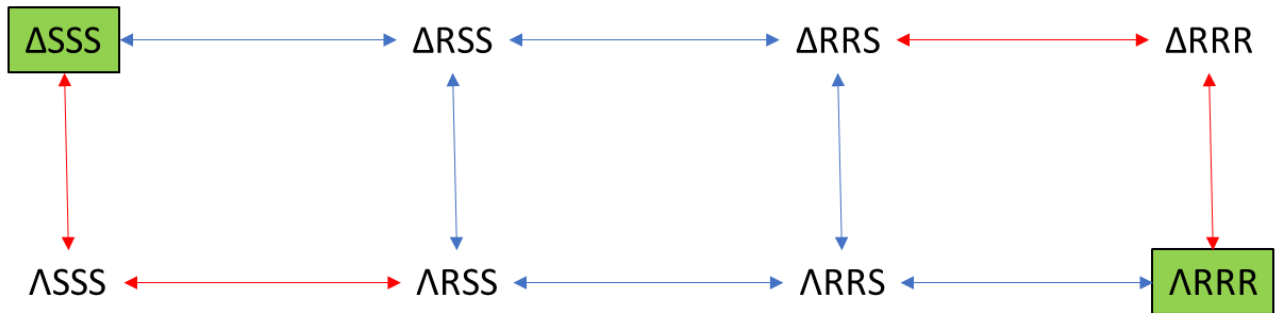


Рисунок 4.15 – Можливі переходи між метастабільними станами гексафенілсульфідного клатрохелату феруму(II).

Проведено оптимізацію геометрій всіх 8 станів та обчислено їх заселеність. Заселеність рівнів була розрахована згідно рівняння Арреніуса:

$$k = A e^{\frac{-E_a}{k_B T}}$$

Де k – константа швидкості реакції. E_a – енергія активації, k_B – константа Больцмана, T – температура, K , A – стала, що характеризує частоту зіткнень в правильній орієнтації.

При застосуванні цього рівняння до випадку переходу між конформаціями клатрохелатного комплексу, отримуємо:

Конформація₁ \Leftrightarrow Конформація₂

$$k_1 = A_1 e^{\frac{-(E_t - E_1)}{k_B T}}$$

і

$$k_2 = A_2 e^{\frac{-(E_t - E_2)}{k_B T}}$$

Де:

E_t – енергія перехідного комплексу (енергетичний бар'єр),

E_i – енергія конформації i .

Константа рівноваги даної реакції:

$$v_i = k_i c_i$$

При рівновазі маємо:

$$v_1 = v_2$$

$$k_1 c_1 = k_2 c_2$$

$$\frac{c_2}{c_1} = \frac{k_1}{k_2} = \frac{A_1}{A_2} e^{\frac{E_2 - E_1}{k_B T}}$$

Для реакцій нульового порядку коефіцієнт А кількісно відображає вірогідність прийняття молекулою сприятливої геометричної форми. Зважаючи на подібність клатрохелатних конформацій, ми можемо припустити, що значення А будуть подібні для всіх конформацій і будемо вважати $A_1=A_2=A_3=\dots=A_n$.

Можна довести, що

$$c_1 : c_2 : \dots : c_i = e^{\frac{-E_1}{k_B T}} : e^{\frac{-E_2}{k_B T}} : \dots : e^{\frac{-E_i}{k_B T}}$$

Отримані дані зібрані в табл. 4.5, їх аналіз дозволяє припустити, що перехід між конформаціями гексазаміщеного клатрохелату проходить, насамперед, зміною конформації однієї пари реберних замісників. Існує 2 близьких шляхи переходу клатрохелатного комплексу у протилежну стабільну конформацію:

- зміна конформації ще однієї пари реберних замісників, з швидкою наступною зміною конформації металополіедру з послідовною за нею зміною конформації останньої реберної пари;
- зміна конформації металополіедру з швидкою наступною зміною конформації 2 пар реберних замісників.

Таблиця 4.5 – Відносні енергії стабільних та метастабільних конформацій гексазаміщеного клатрохелату феруму(II) та розраховані заселеності цих конформацій

Конформація металополіедру		Конформація реберних замісників			
		RRR	RRS	RSS	SSS
Δ	Відносна енергія, кДж/моль	31.7	8.4	6.5	0
	Заселеність, %	$4 \cdot 10^{-7}$	1	2.5	46
Λ	Відносна енергія, кДж/моль	0	6.5	8.4	31.7
	Заселеність, %	46	2.5	1	$4 \cdot 10^{-7}$

Був побудований трьохвимірний графік потенціальної енергії гексафенілзаміщеного клатрохелату в залежності до кутів φ та ω (одночасно для всіх трьох фенільних реберних замісників, рис. 4.16, а).

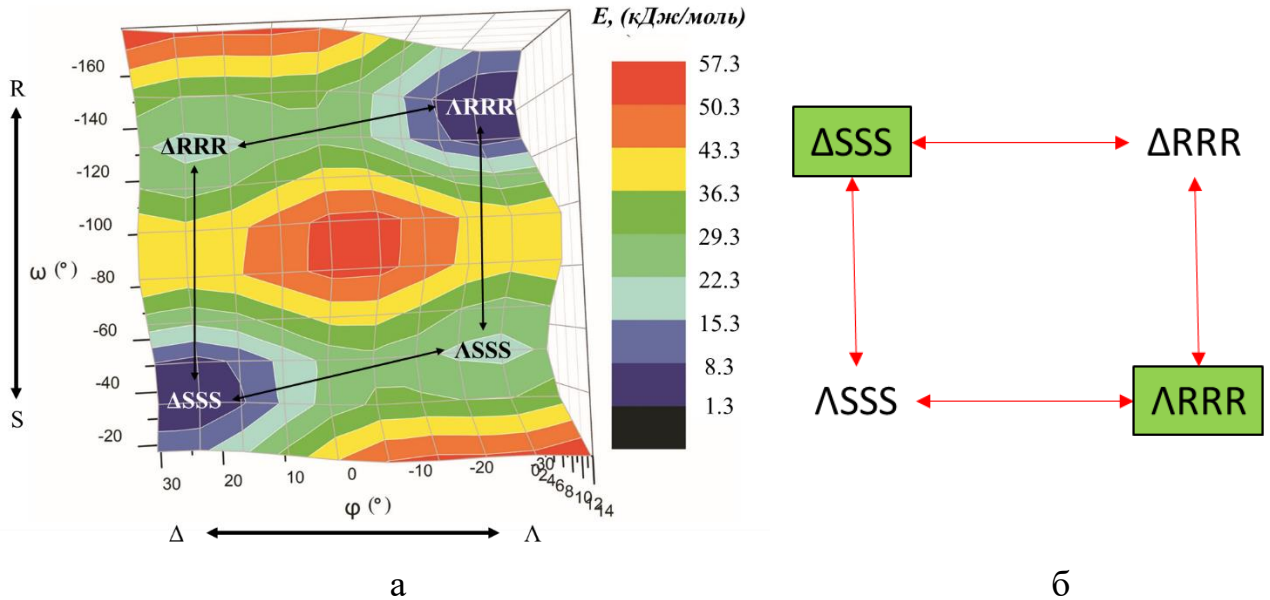


Рис 4.16 – Залежність енергії гексафенілзаміщеного клатрохелатного комплексу феруму(II) від повороту кутів φ і ω

Такий графік відповідає переходам між 2 стабільними та 2 метастабільними станами, як показано на рис. 4.16, б.

Таким чином, індукція хіральності пояснюється слабкими асиметричними взаємодіями хіральних груп та ароматичними реберними замісниками клатрохелатних молекул, що внаслідок спряження впливає на конформацію металополіедру, з появою відповідних смуг у спектрах КД.

Побудовано залежність інтенсивності піків в спектрах КД від викривлення металополіедру, шляхом розрахунку спектрів КД для ряду структур з кутами повороту φ від 0° до 30° (рис. 4.17).

З графіку видно, що інтенсивність спектрів близька до лінійної залежності яка виходить на плато при $20+$ градусів. З енергетичної точки зору, для того щоб досягти 20% інтенсивності спектру від максимально можливої, шляхом викривлення металополіедру, потрібно витратити енергію в $0.2 \cdot \text{енергія переходу} = 4 \text{ кДж/моль}$, в той час як для отримання того ж ефекту зміщенням рівноваги

потрібно здійснити перехід 10% молекул з однієї конформації в іншу і згідно розрахунків складає 0.5кДж/моль.

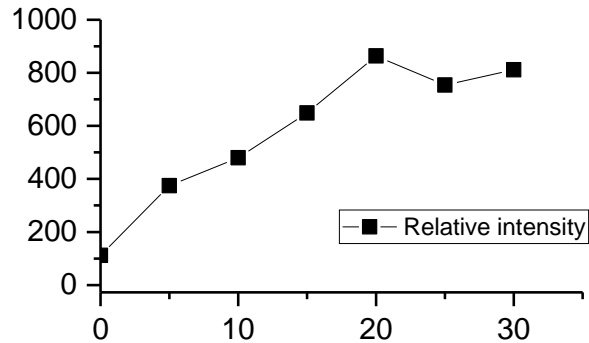


Рисунок 4.17 – Залежність інтенсивності піків в спектрах КД гексафенілзаміщеного клатрохелатного комплексу феруму(II) від кута ϕ

4.2.5 Спектри клатрохелатних комплексів з іонно зв'язаним хіральним індуктором.

Сигнали в спектрах кругового дихроїзму, індукційовані взаємодією з (R)-(+)-1-фенілетиламіном у дикарбоксизаміщених клатрохелатах феруму(II) були значно слабші за сигнали комплексів K22-K28, в яких амін ковалентно зв'язаний клатрохелатним остовом. Відповідні оптичні відгуки (рис. 4.18) залежали від ізомерії замісників. Димета карбоксифенілсульфідний клатрохелат проявляв дуже слабкий сигнал (2 мдег). Спектр кругового дихроїзму, індукційовані утворення самовпорядкованого комплексу дипара заміщеного клатрохелата з хіральним аміном також характеризується інтенсивністю ΔCD менше 4мдег. З іншої сторони, супрамолекулярна взаємодія (R)-(+)-1-фенілетиламіну з ортозаміщеним комплексом призводить до виникнення смуг у спектрі, форма і максимуми яких (340, 500 і 550 нм) значно відрізняються від тих, що спостерігались при ковалентному зв'язку (R)-(+)-1-фенілетиламіну з клатрохелатом (350, 450 і 520 нм). Скоріше за все, амін формує містковий зв'язок між віц-карбоксифенілсульфідною групою і найближчим реберним фенільним замісником за допомогою електростатичних полярних взаємодій між амінною групою (R)-(+)-1-

фенілетиламіну та кінцевою карбоксигрупою клатрохелату, а також ароматичними зв'язками між фенільною групою аміну та ароматичними групами α -бензилдиоксимного фрагменту. Завдяки хіральності аміну, такі супрамолекулярні взаємодії призводять до вибіркової стабілізації однієї з конформацій клатрохелату.

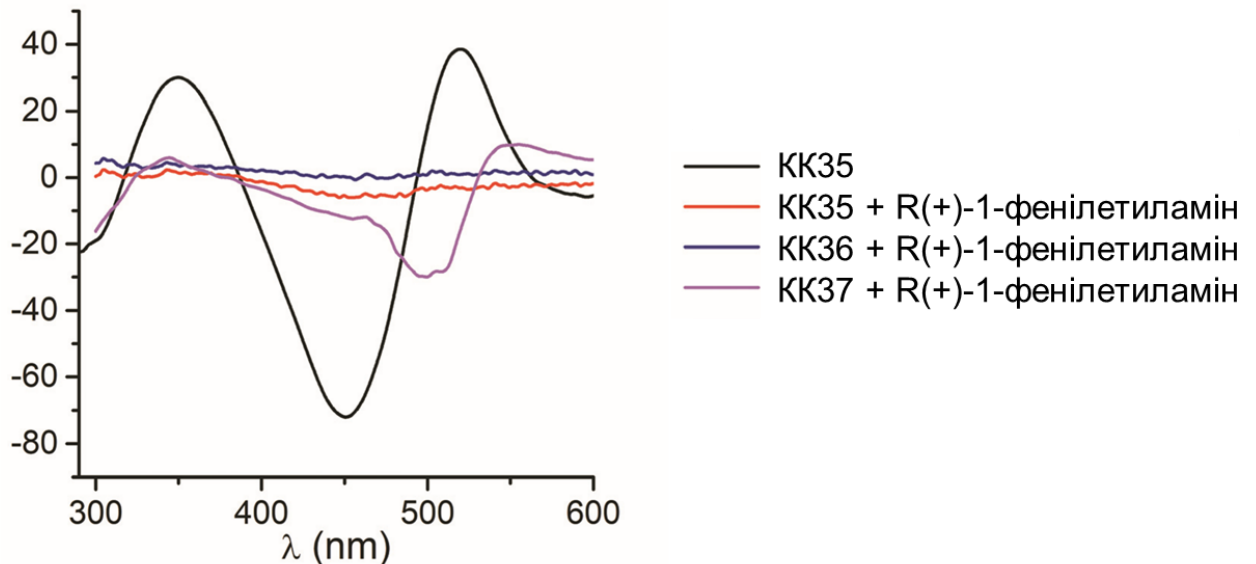


Рис 4.18 – Спектри КД карбоксифенілсульфіддизаміщених комплексів в присутності (R)-(+)-1-фенілетиламіну.

4.2.6 Спектри клатрохелатних комплексів в присутності бета-лактоглобуліну (БЛГ)

Піки в спектрах кругового дихроїзму клатрохелатних комплексів в присутності БЛГ подібні один до одного. Тому розклад на Гаусові компоненти було проведено тільки для клатрохелатних комплексів К4 та К5 (рис. 4.19, а та б відповідно).

Такий розклад дає гаусові компоненти з максимумами при приблизно 350. 450 та 510 нм. Компоненти даних спектрів є позитивними при 350 та 510нм, та негативними при 450 нм (табл. 4.6).

Використовуючи отримані Гаусові компоненти КД спектрів ми також провели розклад на компоненти елетронний видимий спектр та порівняли з розрахованим. (рис. 4.20, а, б) Три компоненти з їхніми фіксованими максимумами і напіввисотами але змінними інтенсивностями були включені в розрахунок, і отримано дві

додаткові лінії у діапазоні 300-600 нм з максимумами при 385 нм і 472 нм, а також одну більш короткохвильову з максимумом при 290 нм. Таким чином, розклад на гаусові компоненти вказує на існування трьох електронних переходів у діапазоні 300-600 нм, що узгоджується з КД-спектрами.

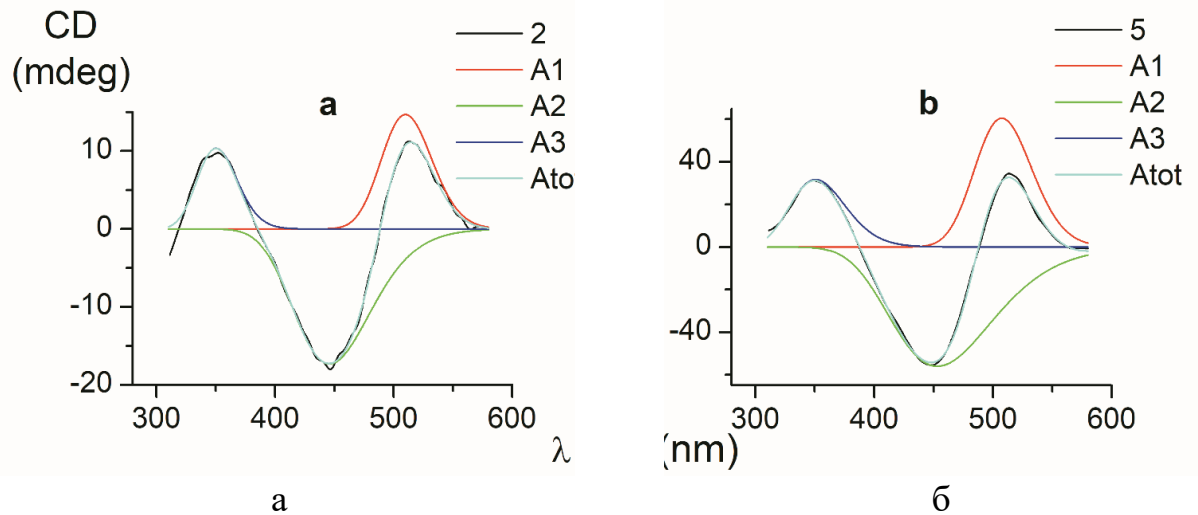


Рисунок 4.19 – Розклад спектру КД на гаусові компоненти комплексу К4 (а) та К5 (б).

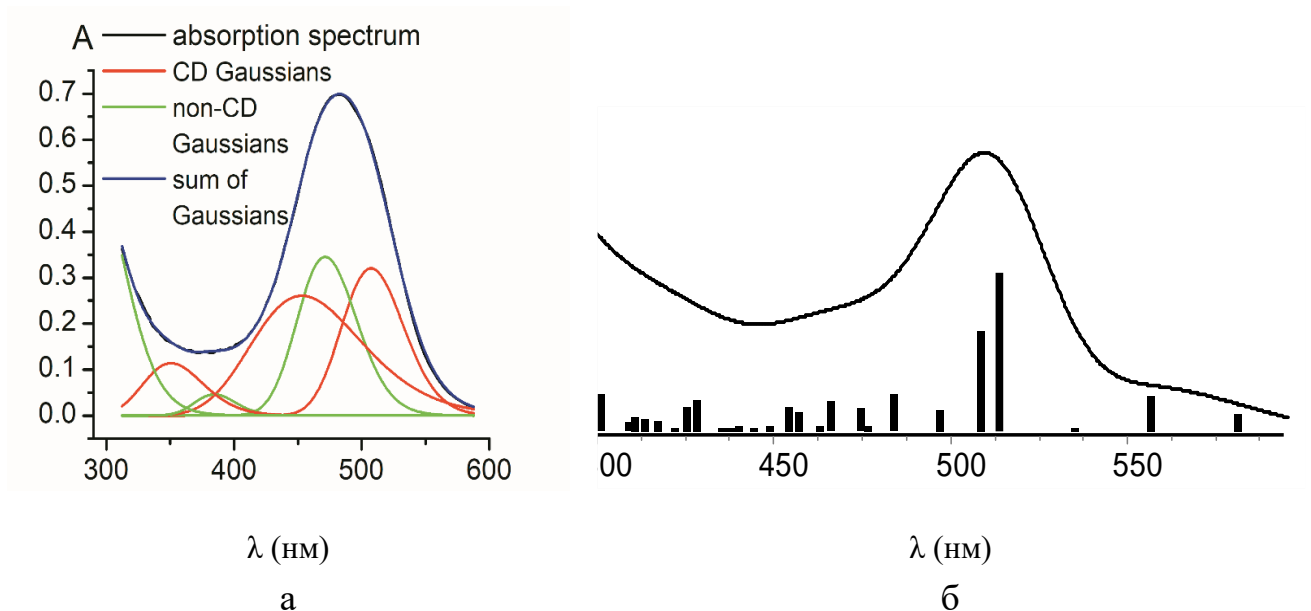


Рисунок 4.20 – Розклад спектрів адсорбції клатрохелата К7 на його Гаусові компоненти (а) та розрахований спектр (б).

4.2.7 Дослідження місця зв'язування клатрохелатних комплексів феруму(II) з БЛГ.

Дослідження гасіння власної флуоресценції були проведені для отримання інформації щодо утворення супрамолекулярних ансамблів між БЛГ та клатрохелатними комплексами – ці комплекси не володіють власною флуоресценцією в цьому хвильовому діапазоні. Раніше, цей метод був успішно використаний для вивчення взаємодії глобулярних білків з дифункціоналізованими клатрохелатами феруму(II). БЛГ проявляє інтенсивну емісію з максимумом при 348 нм ($\lambda_{ex} = 280 \text{ nm}$), відповідальними за яку суть два триптофанові флуорофори (Trp 19 і Trp 61). Trp-61 відкритий і може взаємодіяти з молекулами розчинника чи близькими зв'язками з різноманітними молекулами-гостями, тоді як Trp-213 фрагмент схований всередині глобули білка, і є набагато менш доступний.

Всі виміри флуоресценції були виконані Куперман М.В. (ІМБіГ НАНУ, Київ). Докінг був проведений за допомогою програми AutoDock Vina [138] та MGLTools [139].

РСА структура клатрохелату K4 та структура клатрохелату K5, що була отримана ручним редагуванням першої структури, були оптимізовані за допомогою методу wB97X-D3(def2-TZVP базовий сет) за допомогою ORCA 4.0.1, неполярні Гідрогени були об'єднані.

Мономер БЛГ складається з 162 залишків (18.3кДа). Головний сайт зв'язування знаходиться на вході до порожнини, що відкривається ланцюгом (амінокислоти від I84 до N90) при рН більше 7. Внаслідок великого розміру клатрохелатних молекул відносно цієї порожнини наступним амінокислотам було розфіксовано - LEU46, LEU54, ILE56, ILE71, ILE84, PHE105, MET107, LYS60, LYS69.

Результати докінгу показують, що геометрія клатрохелатних комплексів, що досліджувались, є комплементарною до головного сайту зв'язування, де вони формують супрамолекулярні зв'язки в основному за допомогою дисперсійних взаємодій [140]. Хоча програма не знайшла формування іонних зв'язків між

карбоксигрупами клатрохелатного комплексу та аміногрупами лізинових залишків, візуально підтверджується просторова можливість їх формування.

Розраховані енергії стабілізації відрізняються для різних конформерів навіть за відсутності полярних зв'язків (табл. 4.7). Можна припустити, що відповідальними за хіральної взаємодію з клатрохелатною молекулою виступають саме дисперсійні сили, а полярні зв'язки будуть виступати якорями, що фіксують клатрохелат у заданому положенні.

Таблиця 4.7 – Розраховані енергії стабілізації конформацій клатрохелатів K4 і K5 з БЛГ

K4(Δ)	K4(Λ)	K5(Δ)	K5(Λ)
-9.5	-9.2	-9.8	-8.8
K4(Δ) депротонований	K4(Λ) депротонований	K5(Δ) депротонований	K5(Λ) депротонований
-9.7	-9.4	-10.4	-8.9

Місце зв'язування знаходиться в 3А від амінокислотного залишку TRP61, що є відповідальним за флуоресценцію. Окрім цього можливий прямий вплив через залишки ALA34-TYR42 (рис. 4.21).

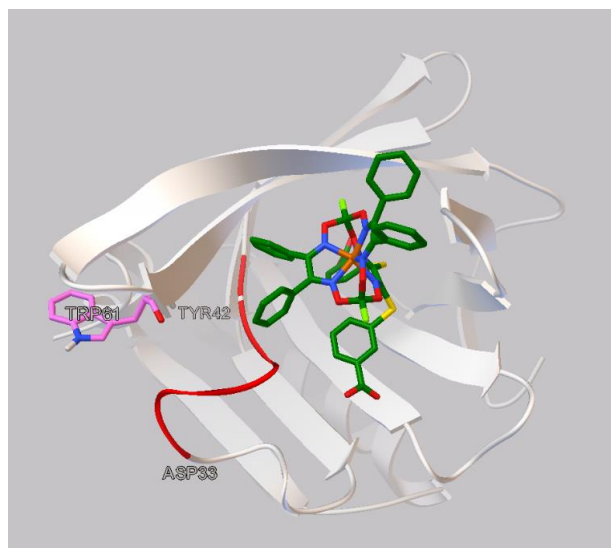


Рисунок 4.21 – Отримана конформація клатрохелатного комплексу K5, та близькість місця зв'язування до залишку TRP61

4.3 Висновки до розділу

Металополієдр 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 $15-30^\circ$.

Клатрохелатні комплекси в складі яких немає оптично активних хіральних індукторів не дають відгук в спектрах кругового дихроїзму, оскільки в розчині перебувають у вигляді рацемату внаслідок вільного, за кімнатної температури, переходу між конформаціями. За наявності зовнішнього хірального впливу клатрохелатні комплекси проявляють власну оптичну активність.

Відзнято спектри КД для клатрохелатних комплексів ковалентно зв'язаних з оптично активним індуктором та серії функціоналізованих клатрохелатних комплексів в присутності глобулярних білків. Піки, що спостерігаються у діапазоні 300-600нм виникають як переходи між молекулярними орбіталями феруму та спряженої системи діоксимних фрагментів і ароматичних замісників.

Кожна пара ароматичних реберних замісників може перебувати в двох конформаціях відносно макробіциклічного каркасу. Внаслідок того, що фенільні замісники через спряжені зв'язки пов'язані з макробіциклічним каркасом, існує чітка взаємозалежність між конформаціями таких реберних замісників та металополієдру.

Для клатрохелатних комплексів з ковалентно зв'язаним оптично активним індуктором показано, що необхідною умовою виникнення оптичної активності є геометрична можливість утворення вандервальсових зв'язків між макробіциклічним каркасом або реберними замісниками з оптично активним індуктором. Інтенсивність піків в спектрах КД для досліджених комплексів залежить від трьох факторів:

- різниця в енергії ван-дер-Вальсових зв'язків для всіх можливих конформацій;
- діелектрична проникність розчинника;
- наявність полярних груп в складі розчинника.

Досліджено вплив природи реберного замісника на стійкість супрамолекулярного комплексу клатрохелат – БЛГ шляхом дослідження відгуку в спектрах КД та гасіння флуоресценції.

Проаналізовано спектри КД ряду ізомерних карбоксифенілсульфідзаміщених клатрохелатів, а також їх складноестерних і амідних похідних в присутності БЛГ.

Клатрохелатні комплекси з вільними карбоксигрупами показали найвищу інтенсивність відгуку, а складноестерні найнижчу.

Таким чином, показано, що просторове положення та іоногенність заступників має істотне значення, що вказує на наявність специфічних супрамолекулярних взаємодій в утворюються комплексах гість - господар, імовірно слабких, таких до як пі-стеккінг, ван-дер-ваальсові і гідрофобні взаємодії, водневій зв'язку.

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 карбодіімідом 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 РСА 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 $1.902\text{--}1.917 \text{ \AA}$.

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 енантіомерних 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tschugaeff L. Ueber ein neues, empfindliches Reagens auf Nickel. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1905;38:2520-2. doi:[10.1002/cber.19050380317](https://doi.org/10.1002/cber.19050380317)
2. Чугаев ЛА. О металлических соединениях α -диоксимов. Журнал Русского физико-химического общества. 1905;37(2):243-5.
3. Jackels SC, Zektzer J, Rose NJ, Goeoken VL, Chapman R. Iron(II) and Cobalt(III) Clathrochelates Derived from Dioximes. In Inorganic Syntheses, A.G. MacDiarmid (Ed.). 2007; 17 doi:[10.1002/9780470132487.ch38](https://doi.org/10.1002/9780470132487.ch38)
4. Harrowfield JM, Herlt AJ, Sargeson AM, Donno TD. Caged Metal Ions: Cobalt Sepulchrates. In Inorganic Syntheses, D.H. Busch (Ed.). 2007; 20 doi:[10.1002/9780470132517.ch24](https://doi.org/10.1002/9780470132517.ch24)
5. Voloshin YZ, Kostromina NA, Krämer R. Clathrochelates: synthesis, structure, and properties. Elsevier, Amsterdam 2002. ISBN 0-444-51223-3.
6. Gerbeleu NV, Arion VB, Burgess JP. Template Synthesis of Macrocyclic Compounds. Wiley. New York. 1999.
7. Donnelly PS. The role of coordination chemistry in the development of copper and rhenium radiopharmaceuticals. Dalton. Trans. 2011;40:999-1010.
8. Islamova RM. Iron compounds in controlled radical polymerization: Ferrocenes, (clathro)chelates, and porphyrins. Russ. J. Gen. Chem. 2016;86:125-43.
9. Busch DH. Structural definition of chemical templates and the prediction of new and unusual materials. J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem. 1992;12:389-95.
10. Umland F, Fedder W, Schnering HG. Polynuclear chelates of α -dioximes. Proc. International Conf. on Coord. Chem. XII. Sydney. Australia. 1969:46-7.
11. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Bubnov YN. Cage complexes of transition metals in biochemistry and medicine. Russ. Chem. Bull Int. Ed. 2007;56:577-605.
12. Varzatskii O, Shul'ga S, Novikov V, Belov A, Makarenko I, Dubey I, et al. Clathrochelate complexes as promising molecular scaffolds for new biomimetic systems and (radio)pharmaceuticals. In: Kessissoglou D, Salifoglou T (eds)

- Proceedings of 10th European biological inorganic chemistry conference, EUROBIC 10, April, 30, Thessaloniki, Greece, 2010.
13. Voloshin YZ, Novikov VV, Nelyubina YV. Recent advances in biological applications of cage metal complexes. *RSC. Adv.* 2015;5:72621-37.
 14. Losytskyy MY, Kovalska VB, Varzatskii OA, Sergeev AM, Yarmoluk SM, Voloshin YZ. Interaction of the iron(II) cage complexes with proteins: protein fluorescence quenching study. *J. Fluoresc.* 2013;23:889-95.
 15. Dolganov AV, Belov AS, Novikov VV, Vologzhanina AV, Romanenko GV, Budnikova YG, et al. First iron and cobalt(II) hexabromoclatrochelates: structural, magnetic, redox and electrocatalytic behavior. *Dalton. Trans.* 2015;44:2476-87.
 16. Tomyn S, Shylin SI, Bykov D, Ksenofontov V, Gumienna-Kontecka E, Bon V, et al. Indefinitely stable iron(IV) cage complexes formed in water by air oxidation. *Nat Commun.* 2017;8:14099.
 17. Linder KE, Nowotnik DP, Malley MF, Gougoutas JZ, Nunn AD. An unexpected by-product obtained during the preparation of technetium(III) boronic acid adducts of dioximes. The single crystal structure of $TcCl(DMG)_2(BDI)BEt$ (DMG=dimethylglyoxime, BDI=butane-2, 3-dione imine-oxime). *Inorganica Chimica Acta.* 1991;190(2):249-55
 18. Linder KE, Chan YW, Cyr JE, Nowotnik DP, Eckelman WC, Nunn AD. Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of nitroimidazole-BATO complexes: New technetium compounds designed for imaging hypoxic tissue. *Bioconjugate Chemistry.* 1993;4(5):326-33
 19. Linder KE, Wen MD, Nowotnik DP, Ramalingam K, Sharkey RM, Yost F, et al. Technetium-labeling of monoclonal antibodies with functionalized BATOs: 2. $TcCl(DMG)_3CPITC$ (CPITC=carboxyphenylisothiocyanate) labeling of B72.3 and NP-4 whole antibodies and NP-4 F(ab')₂. *Bioconjugate Chemistry.* 1991;2(6):407-14.

20. Linder KE, Wen MD, Nowotnik DP, et al. Technetium labeling of monoclonal antibodies with functionalized BATOs. 1. $\text{TcCl}(\text{DMG})_3\text{PITC}$. *Bioconjug Chem.* 1991;2(3):160-70. doi:10.1021/bc00009a005
21. Szczepaniak LS, Sargeson A, Creasey II, Geue RJ, Tweedle M, Bryant RG. Nuclear magnetic spin-lattice relaxation of water protons caused by metal cage compounds. *Bioconjugate Chemistry.* 1992;3(1):27-31.
22. Bothner-By AA, Domaille PJ, Gayathri C. Ultra-high field NMR spectroscopy: observation of proton-proton dipolar coupling in paramagnetic bis[tolyltris(pyrazolyl)borato]cobalt(II). *Journal of the American Chemical Society.* 1981;103(18):5602-3.
23. Voloshin YZ, Belov AS, Varzatskii OA, Vologzhanina AV, Viswanathan S, Radecki J, Bubnov YN. Synthesis, structure and electron-mediator properties of the mono- and difunctionalized macrobicyclic iron(II) tris-dioximates with thiol terminated ribbed spacer substituents. *Inorg Chim Acta.* 2009;362:2982–8
24. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Novikov VV, Strizhakova NG, Vorontsov II, Vologzhanina AV, Lyssenko KA, Romanenko GV, Fedin MV, Ovcharenko VI, Bubnov YN. Tris-dioximate cobalt(I, II, and III) clathrochelates: stabilization of different oxidation and spin states of an encapsulated metal ion by ribbed functionalization. *Eur J Inorg Chem.* 2010;34:5401–15
25. Varzatskii OA, Penkova LV, Kats (Menkach) SV, Dolganov AV, Vologzhanina AV, Pavlov AA, Novikov VV, Bogomyakov AS, Nemykin VN, Voloshin YZ. Chloride ion-aided self-assembly of the pseudo-clathrochelate metal tris-pyrazoloximates. *Inorg Chem.* 2014;53:3062–71
26. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Zhizhin KY, Kuznetsov NT, Bubnov YN. Cage complexes as a molecular scaffold for polyfunctional and polytopic systems: Synthesis of the first closo-borate iron(II) clathrochelate. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2006;55:22–5
27. Kuznetsov NT, Belaya Makarenko IG, Dolganov AV, Zelinskii GE, Matveev EY, Zhizhin KY, Voloshin YZ, Bubnov YN. First example of the ribbed-functionalized

- iron(ii) clathrochelate with six pendant closo-borate substituents. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2011;60:2518–21
28. Voloshin YZ, Erdyakov SY, Makarenko IG, Lebed' EG, Potapova TV, Svidlov SV, Starikova ZA, Pol'shin EV, Gurskii ME, Bubnov YN. Macrocyclization of the semiclathrochelate o-carboranylboronate and n-butylboronate iron(II) oximehydrazonates: synthesis and structure of clathrochelate products and unexpected allosteric effect of the apical substituent. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2007;56:1787–94
29. Yang LN, Xu F, Sun LX, Zhao ZB. A microcalorimetric study of the toxicity of two cobalt compounds on *Escherichia coli* DH5 α growth, *J Therm Anal Cal.* 2008;93:583-8
30. Walker GW, Geue RJ, Sargeson AM, Behm CA. Surface-active cobalt cage complexes: synthesis, surface chemistry, biological activity, and redox properties. *Dalton Trans* 2003;15:2992–3001
31. Shpakovskii DB., Milaeva ER., Fionov AV. et al. Abstrs. Int. Conf. "KLAISTRY2006"
32. Estabrook RW, Shet MS, Fisher CW, Jenkins CM, Waterman MR. The interaction of NADPH-P450 reductase with P450: an electrochemical study of the role of the flavin mononucleotide-binding domain. *Arch Biochem Biophys.* 1996;333:308–15
33. Nazor J, Dannenmann S, Adjei RO, Fordjour YB, Ghampson IT, Blanus M, Roccatano D, Schwaneberg U. Laboratory evolution of P450 BM3 for mediated electron transfer yielding an activity-improved and reductase-independent variant. *Protein Eng.* 2008;21:29–35
34. Костромина НА, Волошин ЯЗ, Назаренко АЮ. Клатрохелаты: синтез, строение, свойства. Наукова думка. Киев. 1992.
35. Dietrich B, Lehn JM, Sauvage JP. Diaza-Polyoxa-Macrocycles and Macrobicycles. *Tetrahedron Lett.* 1969;34:2885-8.

36. Peng SM, Gordon GC, Goedken UL. Template Condensations: Metal Ion Directed Syntheses of Macrocyclic Complexes from 2,3-Butanedione Dihydrazone and Aldehydes or Ketones. *Inorg. Chem.* 1978;17:119-26.
37. Belinski JA, Squires ME, Kuchna JM, Bennett BA, Grzybowski JJ. The Synthesis and Characterization of Mononuclear and Binuclear Iron(II) Clathrochelate Complexes Derived from 2,3-Butanedione Oxime Hydrazone. *J. Coord. Chem.* 1988;19:159-69.
38. Voloshin Y, Belaya I, Krämer R. The encapsulation phenomenon: synthesis, reactivity and applications of caged Ions and molecules. Springer: Heidelberg, 2016.
39. Izzat RM, Christenson JJ. Synthesis of Macrocycles. The Design of Selective Complexing. John Wiley & sons. New York. 1987.
40. Яцимирский КБ, Кольчинский АГ, Павлищук ВВ, Таланова ГГ. Синтез макроциклических соединений. Наукова Думка. Киев. 1987.
41. Варзацкий ОА. Клатрохелатные комплексы d-металлов различной природы, симметрии и функциональности: стратегия синтеза, строение и реакционная способность. Автореф. дисс. ... канд. хим. наук, ИОНХ им. В.И. Вернадского НАН Украины. Иваново. 2016.
42. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Belov AS, Starikova ZA, Dolganov AV, Magdesieva TV. New antimony-capped iron(II) and cobalt(III) clathrochelate precursors of the polytopic hybrid cage complexes: Synthesis, X-ray structures and electrochemistry. *Polyhedron.* 2008;27:325-34.
43. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Korobko SV, Antipin MY, Vorontsov II, Lyssenko KA, et al. Pathways of directed synthesis of C₂-unsymmetric iron(II) clathrochelates and polyclathrochelates starting from antimony- and germanium-containing precursors. *Inorg. Chim. Acta.* 2004;357:3187-204.
44. Voloshin YZ, Korobko SV, Dolganov AV, Novikov VV, Vologzhanina AV, Bubnov YN. New types of the germanium-capped clathrochelate iron(II) and

- cobalt(III) tris-dioximates: the synthesis, structure and electrochemical properties. *Inorg. Chem. Commun.* 2011;14:1043-7.
45. Belaya IG, Svidlov SV, Dolganov AV, Zelinskii GE, Potapova TV, Vologzhanina AV, et al. Apically linked iron(II) α -dioximate and α -oximehydrazonate bisclathrochelates: synthesis, structure and electrocatalytic properties. *Dalton. Trans.* 2013;42:13667-78.
46. Vershinin MA, Burdukov AB, Eltsov IV, Reznikov VA, Boguslavsky EG, Voloshin YZ. Unexpected radical substitution of the dichlorine-containing iron(II) clathrochelate with 1,4-dioxane derivatives: Novel approach to functionalization of its macrobicyclic framework. *Polyhedron.* 2011;30:1233-7.
47. Vershinin MA, Burdukov AB, Starikova ZA, Novikov VV, Voloshin YZ. Reactions of dichloro-substituted iron (II) clathrochelate with 1,4-dioxane radical derivatives: synthesis, structure, and spectral characteristics of the dioxane ring opening product in the ribbed fragment of the macrobicyclic ligand. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2011;60:2510-7.
48. Burdukov AB, Vershinin MA, Pervukhina NV, Kozlova SG, Eltsov IV, Voloshin YZ. Free-radical reactions of the tris-dioximate clathrochelates: synthesis and X-ray structure of the first cyclohexyl-substituted monoribbed-functionalized macrobicyclic iron(II) complex. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2011;60:2504-9
49. Vershinin MA, Burdukov AB, Pervukhina NV, Eltsov IV, Voloshin YZ. Free-radical reaction of the iron(II) dichloroclathrochelate with tetrahydrofuran radical derivatives: synthesis and structure of the monotetrahydrofuryl-containing cage complex. *Macroheterocycles.* 2012;5:11-16
50. Vershinin MA, Burdukov AB, Pervukhina NV, Eltsov IV, Voloshin YZ. Free-radical reaction of iron(II) dichloroclathrochelate with 1,3-dioxolane radical derivative: synthesis and structure of macrobicyclic trisdioximate bearing 1,3-dioxolan-2-yl ribbed substituent. *Macroheterocycles.* 2015;8:71-4.

51. Vershinin MA, Burdukov AB, Pervukhina NV, Eltsov IV, Voloshin YZ. Stereoselective C-alkylation of an iron(II) dichloroclathrochelate 165 via free-radical reactions with alcohols. *Inorg. Chem. Commun.* 2013;30:159-62.
52. Vershinin MA, Burdukov AB, Pervukhina NV, Eltsov IV. Structure of the product of free-radical substitution of chlorine atoms in iron(II) clathrochelate with two ethanol fragments. *J. Struct. Chem.* 2015;56:379-81.
53. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Vorontsov II, Antipin MY, Lebedev AY, Belov AS, Strizhakova NG. Ribbed-functionalized iron(II) tris-dioximate clathrochelates with pendant fragments of various types: synthetic pathways, structures, and properties. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2004;53:92-8.
54. Voloshin YZ, Belov AS, Lebedev AY, Varzatskii OA, Antipin MY, Starikova ZA, Kron TE. Synthesis and structure of the first ribbed-functionalized quinoxaline clathrochelate: design of cage complexes for efficient intercalation into DNA structure. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2004;53:1218-20
55. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Starikova ZA, Antipin MY, Lebedev AY, Belov AS. Supramolecular organization of the crystals of allylsulfide clathrochelate: influence of the nature of solvate molecules. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2004;53:1496-502
56. Belaya IG, Belov AS, Platonov VE, Maksimov AM, Vologzhanina AV, Starikova ZA, et al. Formation of the second superhydrophobic shell around an encapsulated metal ion: synthesis, X-ray structure and electrochemical study of the clathrochelate and bis-clathrochelate iron(II) and cobalt(II, III) dioximates with ribbed perfluoroarylsulfide substituents. *Dalton. Trans.* 2012;41:737-46.
57. Burdukov AB, Boguslavsky EG, Reznikov VA, Pervukhina NV, Vershinin MA, Voloshin YZ, Varzatskii OA, Bubnov YN. Cage complexes as a molecular scaffold for assembling of polyfunctional and multicentered systems: Synthesis and structures of the first nitroxide clathrochelates. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2005;54:1125-30

58. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Belov AS, Bubnov YN. Cage complexes as a molecular “scaffold” for assembling of polyfunctional and multicentered systems: Synthesis of ribbed-functionalized dopamine-containing iron(II) clathrochelate and its properties as a receptor for boric acid. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2006;55:1119-25.
59. Burdukov AB, Vershinin MA, Pervukhina NV, Voloshin YZ, Varzatskii OA. Reactivity of iron(II) dichloride clathrochelate: Synthesis and properties of mono- and disubstituted amino clathrochelates. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2006;55:1982-8
60. Vershinin MA, Burdukov AB, Boguslavskii EG, Pervukhina NV, Kuratieva NV, Eltsov IV, et al. The first monoribbed-functionalized tris-dioximate iron(II) clathrochelate with two inherent NH₂-substituents, its reactivity, acid-base and coordination-chemical properties. *Inorg. Chim. Acta.* 2011, 366, 91-97.
61. Belov AS, Prikhod'ko AI, Novikov VV, Vologzhanina AV, Bubnov YN, Voloshin YZ. First “click” synthesis of the ribbed-functionalized metal clathrochelates: cycloaddition of benzyl azide to propargylamine iron(II) macrobicycle and the unexpected transformations of the resulting cage complex. *Eur J Inorg Chem* 2012;2012:4507-14
62. Belov AS, Vologzhanina AV, Novikov VV, Negrutska VV, Dubey IY, Mikhailova ZA, Lebed EG, Voloshin YZ. Synthesis of the first morpholine-containing iron (II) clathrochelates: A new class of efficient functionalized transcription inhibitors. *Inorg Chim Acta* 2014;421:300-6
63. Vershinin MA, Burdukov AB, Pervukhina NV, Eltsov IV, Varzatskii OA, Voloshin YZ. The first example of the alkoxy-containing iron(ii) tris-dioximate clathrochelate: synthesis, structure, and properties. *Russ Chem Bull Int Ed* 2008;57:1309–13
64. Belov AS, Zelinskii GE, Lebed EG, Vologzhanina AV, Voloshin YZ. Novel N₂–, S₂– and O₂–alicyclic iron(ii) di– and tetrachloroclathrochelates and supramolecular architecture of their crystals. Paper presented at the VIIIth

- international symposium «Design and synthesis of supramolecular architectures». Kazan. Russia. 2016.
65. Varzatskii OA, Palchik AV, Starikova ZA, Antipin MY, Lebed EG, Bubnov YN. Mono- and trichloride clathrochelate iron(II) chloroglyoximates and their functionalization: the effect of the substituents in the clathrochelate framework on the reactivity of the chlorine-containing fragments in nucleophilic substitution reactions. *Inorg Chim Acta*. 2006;359:553–569
66. Voloshin YZ, Lebedev AY, Novikov VV, Dolganov AV, Vologzhanina AV, Lebed EG, et al. Template synthesis, X-ray structure, spectral and redox properties of the paramagnetic alkylboron-capped cobalt(II) clathrochelates and their diamagnetic iron(II)-containing analogs. *Inorg. Chim. Acta*. 2013;399:67-78.
67. Jansze S, Cecot G, Wise MD, Zhurov KO, Ronson TK, Castilla AM, et al. Ligand aspect ratio as a decisive factor for the self-assembly of coordination cages. *J. Am. Chem. Soc*. 2016;138:2046-54.
68. Wise MD, Ruggi A, Pascu M, Scopelliti R, Severin K. Clathrochelate-based bipyridyl ligands of nanoscale dimensions: easy-to-access building blocks for supramolecular chemistry. *Chem. Sci*. 2013;4:1658-62.
69. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Belov AS, Lebedev AY, Makarov IS, Gurskii ME, et al. Cage iron(II) complexes with apical and ribbed adamantyl substituents: The creation of second (hydrophobic) shell of an encapsulated metal ion. *Inorg. Chim. Acta*. 2007;360:1543-54
70. Varzatskii OA, Denisenko IN, Volkov SV, Belov AS, Dolganov AV, Vologzhanina AV, et al. Perfluoroarylation of iron(II) di- and hexaiodoclathrochelates: synthesis, X-ray structure and properties of the first cage complexes with inherent pentafluorophenyl substituent(s). *Eur J Inorg Chem*. 2013;3178-84
71. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Vorontsov II, Antipin MY, Lebedev AY, Belov AS, Palchik AV. Template synthesis and structures of apically functionalized iron(II) clathrochelates. *Russ. Chem. Bul.l Int. Ed*. 2003;52:1552-61.

72. Belov AS, Zelinskii GE, Varzatskii OA, Belaya IG, Vologzhanina AV, Dolganov AV, et al. Molecular design of cage iron(II) and cobalt(II, III) complexes with a second fluorine-enriched superhydrophobic shell. *Dalton Trans.* 2015, 44, 3773-3784.
73. Varzatskii OA, Novikov VV, Shulga SV, Belov AS, Vologzhanina AV, Negrutcka VV, et al. Copper-promoted reductive homocoupling of quasi-aromatic iron(ii) clathrochelates: boosting the inhibitory activity in a transcription assay. *Chemical Communications.* 2014;50(24):3166-8.
74. Voloshin YZ, Belov AS, Vologzhanina AV, Aleksandrov GG, Dolganov AV, Novikov VV, et al. Synthesis, structure, properties and immobilization on a gold surface of the monoribbed-functionalized tris-dioximate cobalt(ii) clathrochelates and an electrocatalytic hydrogen production from H⁺ ions. *Dalton Transactions.* 2012;41(20):6078-93.
75. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Palchik AV, Vorontsov II, Antipin MY, Lebed EG. Template synthesis and structure of mono- and trisubstituted ribbed-functionalized iron(II) clathrochelates. *Inorg Chim Acta.* 2005;358:131-46
76. Burdukov AB, Vershinin MA, Pervukhina NV, Voloshin YZ, Varzatskii OA. Reactivity of iron(II) dichloride clathrochelate: Synthesis and properties of mono- and disubstituted amino clathrochelates. *Russ Chem Bull Int Ed.* 2006;55:1982-8
77. Petrov PA, Virovets AV, Plyusnin PE, Filatov EY, Eltsov IV, Voloshin YZ, Konchenko SN. Ribbed-monofunctionalized iron(II) clathrochelate with tert-butyl sulfide substituents: Synthesis, structure, and thermochemical transformations. *Russ J Inorg Chem.* 2014;59:1162-7
78. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Kochubey DI, Vorontsov II, Bubnov YN. Synthesis and structure of monoribbed-functionalized disulfide iron(II) clathrochelates and their coordination as the ligands toward platinum(II) and platinum(IV) ions. *Inorg Chim Acta* 2009;362:149-58
79. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Belov AS, Starikova ZA, Suponitsky KY, Novikov VV, Bubnov YN. Interaction of dichloride iron(II) clathrochelate with

- dimercaptomaleodinitrile: synthesis of the precursor of monoribbed-functionalized phthalocyaninoclathrochelates and the unexpected formation of a new thiophene-containing heterocyclic system in the ribbed chelate fragment of the clathrochelate framework. *Inorg Chem* 2008;47:2155-61
80. Belov AS, Belaya IG, Novikov VV, Starikova ZA, Polshin EV, Dolganov AV, Lebed EG. Structure, spectral and electrochemical properties of the 2,6-di-tert-butylphenol-functionalized iron and cobalt(II) clathrochelates and their phenylsulfide analogs. *Inorg Chim Acta* 2013;394:269–81
81. Vershinin MA, Burdukov AB, Pervukhina NV, Eltsov IV, Voloshin YZ. Free-radical reaction of iron(II) dichloroclathrochelate with 1,3-dioxolane radical derivative: synthesis and structure of macrobicyclic tris-dioximate bearing 1,3-dioxolan-2-yl ribbed substituent. *Macroheterocycles* 2015;8:71–74
82. Puvvada MS, Forrow SA, Hartley JA, Stephenson P, Gibson I, Jenkins TC, et al. Inhibition of Bacteriophage T7 RNA Polymerase in Vitro Transcription by DNA-Binding Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines. *Biochemistry*. 1997;36(9):2478-84.
83. Piestrzeniewicz M, Studzian K, Wilmańska D, Płucienniczak G, Gniazdowski M. Effect of DNA-interacting drugs on phage T7 RNA polymerase. *Acta biochimica Polonica*. 1998;45(1):127-32.
84. Chifotides HT, Fu PK, Dunbar KR, Turro C. Effect of equatorial ligands of dirhodium(II,II) complexes on the efficiency and mechanism of transcription inhibition in vitro. *Inorganic Chemistry*. 2004;43(3):1175-83. DOI: 10.1021/ic034438m.
85. Aguirre JD, Chifotides HT, Angeles-Boza AM, Chouai A, Turro C, Dunbar KR. *Inorg. Chem*. 2009;48:4435–44.
86. Gao F, Chen X, Wang JQ, Chen Y, Chao H. *Inorg. Chem*. 2009;48:5599–601.
87. Chen X, Gao F, Zhou ZX, Yang WY, Guo LT, Ji LN. *J. Inorg. Biochem. Elsevier Inc*. 2010;104:576–82.
88. Novikov VV, Varzatskii OA, Negrutska VV, Bubnov YN, Palchykovska LG, Dubey IY, et al. Size matters, so does shape: Inhibition of transcription of T7 RNA

- polymerase by iron(II) clathrochelates. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2013;124:42-5.
89. Kovalska VB, Losytskyy MY, Varzatskii OA, Cherepanov VV, Voloshin YZ, Mokhir AA, et al. Study of anti-fibrillogenic activity of iron(II) clathrochelates. 2014;22(6):1883-8 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.048>
90. Francisco AP, Perry MJ, Moreira R, Mendes E. Alkylating Agents in Anticancer Therapeutics In Missailidis, S., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd. 2008;133–58.
91. Jamieson ER, Lippard SJ. *Chem. Rev.* 1999;99:2467
92. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. *Dalton Trans.* 2010;39:8113.
93. Hulseman N, Medema JP, Bos C, Jongejan A, Leurs R, Smit MJ, et al. *J. Med. Chem.* 2007;50:2424
94. Blechinger J, Varzackii O, Kovalska V. Cytotoxicity of electrophilic iron(II)-clathrochelates in human promyelocytic leukemia cell line. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(2):626-29. doi:10.1016/j.bmcl.2015.11.060
95. Wagner CE, Mohler ML, Kang GS, Miller DD, Geisert EE, Chang YA, Fleischer EB, Shea KJ. Synthesis of 1-boraadamantaneamine derivatives with selective astrocyte vs C6 Glioma antiproliferative activity. A novel class of anti-hepatitis C agents with potential to bind CD81. *J Med Chem.* 2003;46:2823–33
96. Papanastasiou I, Tsoinis A, Kolocouris N, Prathalingam SR, Kelly JM. Design, synthesis, and trypanocidal activity of new aminoadamantane derivatives. *J Med Chem.* 2008;51:1496-500
97. Flurry RL. *Quantum Chemistry: An Introduction*. Prentice-Hall. 1983. ISBN 0-13-747832-1, ISBN 978-0-13-747832-3 LCCN: 82-7715
98. Grimme S, Antony J, Ehrlich S, Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *Chem. Phys.* 2010;132:15410 DOI:10.1063/1.3382344
99. Zhao Y, Truhlar DG. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four

- M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*. 2008;120(1):215-41.
100. Sabin JR, Varzatskii OA, Voloshin YZ, Starikova ZA, Novikov VV, Nemykin VN. Insight into the Electronic Structure, Optical Properties, And Redox Behavior of the Hybrid Phthalocyaninoclathrochelates from Experimental and Density Functional Theory Approaches. *Inorganic Chemistry*. 2012;51(15):8362-72.
101. Mardirossian N, Head-Gordon M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Molecular Physics*. 2017;115(19):2315-72.
102. Jacquemin D, Wathelet V, Perpète EA, Adamo C. Extensive TD-DFT Benchmark: Singlet-Excited States of Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput*. 2009;5(9):2420-35
103. Theodoor G, Geerke DP, Diefenbach A, Bickelhaupt MF. DFT benchmark study for the oxidative addition of CH₄ to Pd. Performance of various density functionals. *Chemical Physics*. 2005;313(1-3):261-270
104. Quintal M, Karton A, Iron M, Boese D, Martin J. Benchmark Study of DFT Functionals for Late-Transition-Metal Reactions. *J. Phys. Chem. A* 2006;110(2):709-16
105. Latouche C, Skouteris D, Palazzetti F, Barone V. TD-DFT Benchmark on Inorganic Pt(II) and Ir(III). Complexes *J. Chem. Theory Comput*. 2015;11(7):3281-9
106. Karton A, Gruzman D, Martin J. Benchmark Thermochemistry of the C_nH_{2n+2} Alkane Isomers (n = 2–8) and Performance of DFT and Composite Ab Initio Methods for Dispersion-Driven Isomeric Equilibria. *J. Phys. Chem. A* 2009;113(29):8434-47
107. Perpète E, Jacquemin D. TD-DFT benchmark for indigoïd dyes. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 2009;914(1-3):100-5

108. Zani L, Calamante M, Reginato G, Mordini A, Taddei M, Basosi R, Sinicropi A. Excited State Geometries and Vertical Emission Energies of Solvated Dyes for DSSC: A PCM/TD-DFT Benchmark Study *J. Chem. Theory Comput.* 2014;10(9):3925-33
109. Theodoor G, Bickelhaupt M. Oxidative Addition of the Chloromethane C–Cl Bond to Pd, an ab Initio Benchmark and DFT Validation Study. *J. Chem. Theory Comput.* 2006;2(2):322-35
110. Брауэр Г. Руководство по неорганическому синтезу. Мир. Москва. 1986.
111. Гордон А, Форд Р. Спутник химика. Мир. Москва 1976.
112. Belaya IG, Zelinskii GE, Belov AS, Varzatskii OA, Novikov VV, Dolganov AV, et al. Synthesis, spectra and properties of the first protono- and ionogenic tris-dioximate iron(II) clathrochelates. *Polyhedron.* 2012;40:32-9.
113. Smith MB, March J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Sixth Edition* John Wiley & Sons, Inc. 2007
114. Вакаров СВ, Ковальская ВБ, Варзацкий ОА. Синтез клатрохелата железа (II) с оптически активными карбоксамидфенилсульфидными группами и индукция хиральности металлополиэдра удаленными оптическими центрами *Укр. хім. журн.* 2017;83(4):123-8
115. Vakarov S, Varzatskii O, Belov A, Pavlov A, Zubavichus Y, Vologzhanina A, Voloshin Y. Synthesis and X-Ray Structure of the Monofunctionalized Amide-Terminated Phenylsulfide Iron(II) Clathrochelates. *Macroheterocycles.* 2017;10(4-5):552-9
116. Kovalska VB, Vakarov SV, Kuperman MV, Losytskyu MY, Gumienna-Kontecka E, Voloshin YZ, Varzatskii OA. Induced chirality of cage metal complexes switched by their supramolecular and covalent binding. *Dalton Transactions* 2018;47:1036-52
117. Вакаров СВ, Куперман МВ, Ковальская ВБ, Варзацкий ОА. Функционализация клатрохелатов Fe(II) и влияние модификации

- карбоксихгрупи на взаємодіє з альбуміном. Укр. хім. журн. 2015;81(12):116-20
118. Varzatskii O, Vakarov S, Belov A, Lebed E, Vologzhanina A, Voloshin Y. Synthesis and X-ray structure of methyl esters of the dicarboxyphenylsulfide iron(II) clathrochelates. *Journal of Coordination Chemistry*. 2017;70(23):3931-45
119. Kuperman M., Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y., Kovalska V., Vakarov S. CD study of the supramolecular binding of dicarboxyl-terminated phenylsulfide iron (II) clathrochelates with proteins. 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. 2018:76
120. Kuperman M, Chornenka N, Vakarov S, Voloshin Y, Gumienna-Kontecka E, Kovalska V. Binding of the iron(II) clathrochelates to globular proteins: an effect of the constitutional isomerism of their ribbed. XIV International Symposium on Inorganic Biochemistry Science must go on! (Wrocław, Poland, 5-8 September 2018). Wrocław. 2018:99-100.
121. Chornenka N, Vakarov S, Gumienna-Kontecka E, Voloshin Y, Kovalska V. Carboxyalkyl terminated iron(II) clathrochelates as ICD reporters for globular . XII Український біохімічний конгрес (м. Тернопіль, 30 вересня-4 жовтня 2019р.). Тернопіль. 2019;54.
122. Chornenka N, Vakarov S, Losytskyu M, Meier-Menches S, Gerner C, Arion V, et al. Alkylcarboxy derivatives of iron(II) clathrochelates as ICD reporters for proteins. NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects (м. Київ, 1-4 жовтня 2019р.). Київ. 2019;27-28
123. Chornenka N, Vakarov S, Gumienna-Kontecka E, Voloshin Y, Kovalska V. CD sensitivity of the mono-carboxyphenylsulfide iron(II) clathrochelates to globular proteins. XII International Conference “Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials (м. Кам’янець-Подільський, 1-5 червня 2020р.). Кам’янець-Подільський. 2020;1.

124. Evans P. Scaling and assessment of data quality. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 2006;62(1):72–82. <https://doi.org/10.1107/S0907444905036693>
125. Sheldrick G. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C*. 2015;71(1):3-8.
126. Dolomanov OV, Bourhis LJ, Gildea RJ, Howard JAK, Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*. 2009;42(2):339-41.
127. Spek A. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D*. 2009;65(2):148-55.
128. Varzatskii OA, Vakarov SV, Vologzhanina AV, Voloshin YZ. Book of abstr. VIIIth International Symposium “Design and synthesis of supramolecular architectures”. Kazan. Russia, 2016;192
129. Belov AS, Belaya IG, Novikov VV, Starikova ZA, Polshin EV, Dolganov AV, et al. Structure, spectral and electrochemical properties of the 2,6-di-tert-butylphenol-functionalized iron and cobalt(II) clathrochelates and their phenylsulfide analogs. *Inorganica Chimica Acta*. 2013;394:269-81.
130. Voloshin YZ, Varzatskii OA, Belov AS, Starikova ZA, Strizhakova NG, Dolganov AV, Kochubey DI, Bubnov YN Synthesis, X-ray structure and redox properties of the macrobicyclic iron(II) N₂- and S₂-containing vic-dioximates. *Inorg Chim Acta* 2010;363:134–46
131. Varzatskii OA, Voloshin YZ, Stuzhin PA, Shul'ga SV, Volkov SV, Vologzhanina AV, Lebed EG, Bubnov YN New cadmium-promoted reaction of a C-nucleophile: Synthesis and X-ray structure of the first dicyanopyrazine iron(II) clathrochelate. *Inorg Chem Commun* 2011;14:1504–7
132. Belov AS, Belaya IG, Novikov VV, Starikova ZA, Polshin EV, Dolganov AV, Lebed EG. Structure, spectral and electrochemical properties of the 2,6-di-tert-butylphenol-functionalized iron and cobalt(II) clathrochelates and their phenylsulfide analogs. *Inorg. Chim. Acta*. 2013;394:269-81.

133. Neese F. The ORCA program system Wiley interdisciplinary Reviews - Computational Molecular Science 2012;2(1):73–8
134. Stewart JJP. MOPAC2016, Stewart Computational Chemistry. Colorado Springs, CO. USA
135. Zhurko G. A. Chemcraft - graphical program for visualization of quantum chemistry computations. Ivanovo, Russia, 2005. <https://chemcraftprog.com>
136. Origin(Pro), Version 9.1. OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA
137. Wojdyr M. Fityk: a general-purpose peak fitting program J. Appl. Cryst. 2010;43:1126-8
138. Trott O., Olson A.J., J. Comput. Chem. 2010;31:455-61.
139. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK,. Goodsell DS, Olson AJ. J. Comput. Chem. 2009;30:2785-91.
140. Kovalska VB, Vakarov SV, Losytskyy MY, Kuperman MV, Chornenka NV, Toporivska Y, et al. Dicarboxyl-terminated iron(II) clathrochelates as ICD-reporters for globular proteins. RSC Advances. 2019;9:24218-30
141. Vakarov S, Kuperman M, Kovalska V, Varzatskii O, Mokhir A. Functionalized iron(II) clathrochelates with cytotoxicity against cancer cells. XII Український біохімічний конгрес (м. Тернопіль, 30 вересня-4 жовтня 2019р.). Тернопіль. 2019:165.
142. Varzatskii O, Vologzhanina A, Novikov V, Vakarov S, Oblap R, Voloshin Y. 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. Inorganica Chimica Acta. 2018;482:90-8.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Вакаров С.В.** Синтез клатрохелата заліза (II) з оптично активними карбоксамідфенілсульфідними групами і індукція хіральності металлополіедра удаленими оптичними центрами / **Вакаров С.В.**, Ковальська В.Б., Варзатський О.А. // Укр. хім. 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. – *стендова доповідь*
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.-P. 99-100. – *стендова доповідь*
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. – *стендова доповідь*
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. – *стендова доповідь*
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.-С. 27-28. – *стендова доповідь*
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

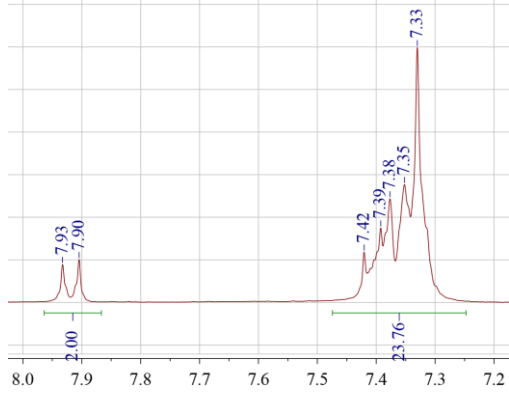
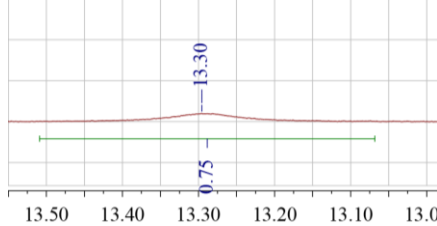
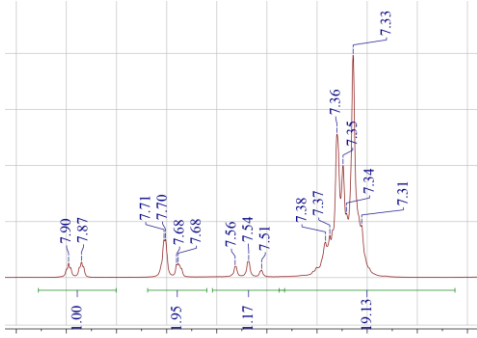
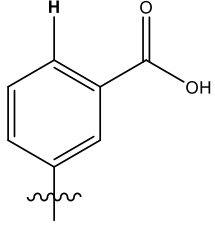
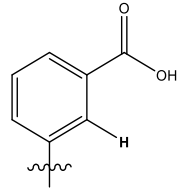
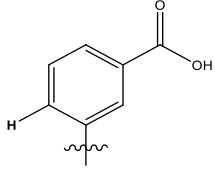
Processes in Organic and Inorganic Materials (м. Кам'янець-Подільський, 1-5 червня 2020р.). –Кам'янець-Подільський.-2020.-С. 1. – *стендова доповідь*

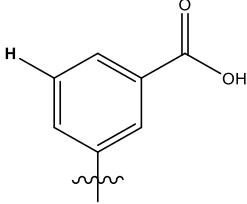
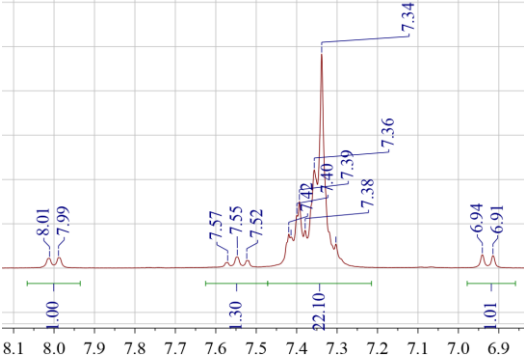
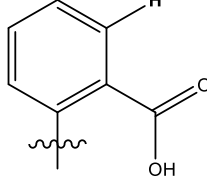
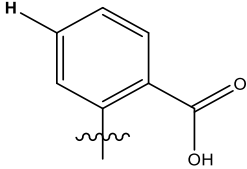
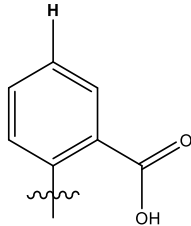
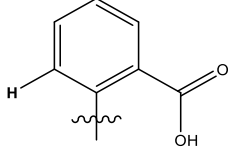
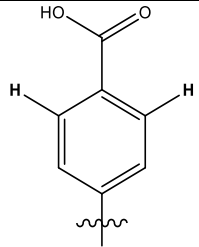
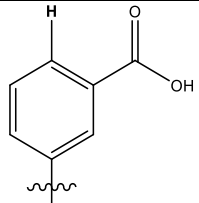
які додатково відображають наукові результати дисертації:

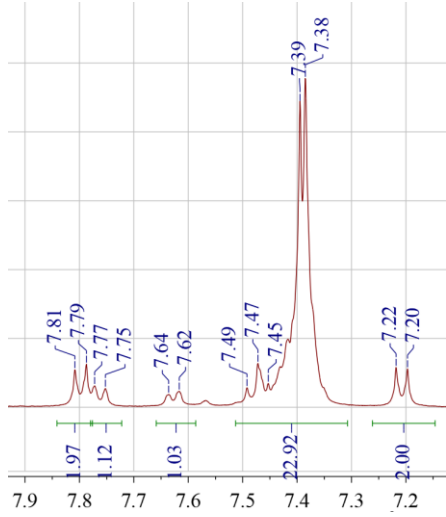
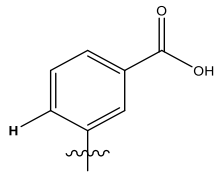
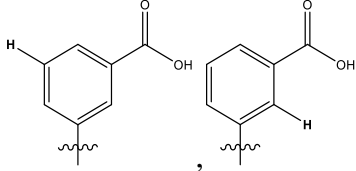
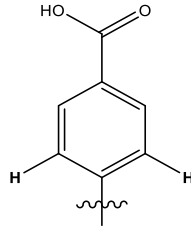
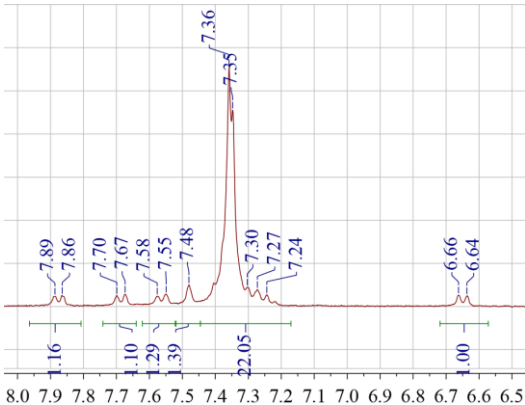
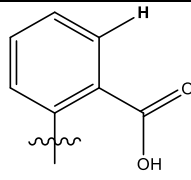
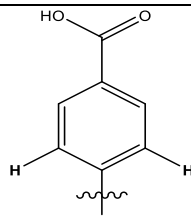
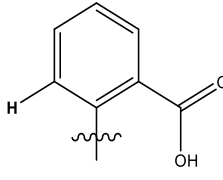
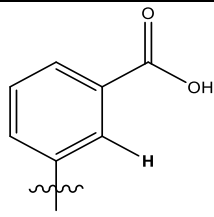
13. **Вакаров С.В.** Функционализация клатрохелатов Fe(II) и влияние модификации карбоксигруппы на взаимодействие с альбумином / **Вакаров С.В.**, Куперман М.В., Ковальская В.Б., Варзацкий О.А. // Укр. хим. журн.- 2015.-Т. 81,-№ 12-С. 116-120 (*Особистий внесок здобувача: синтез комплексів, участь в обробці результатів експерименту, участь у підготовці рукопису статті*).

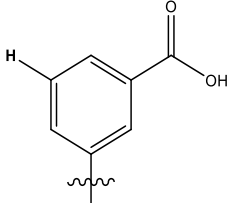
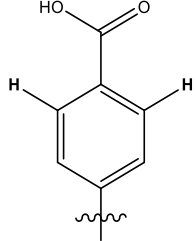
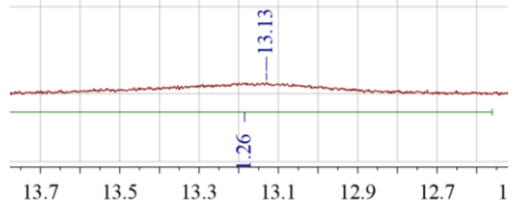
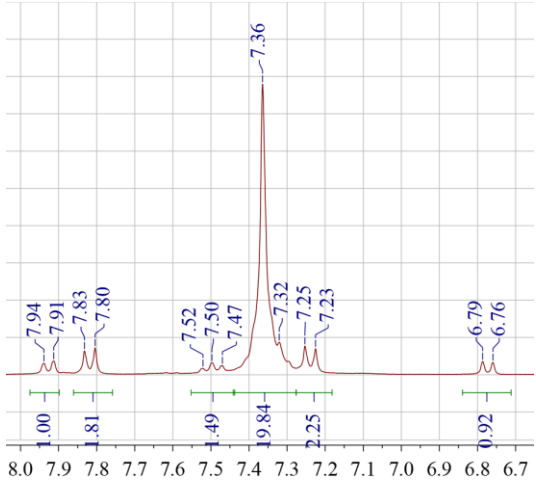
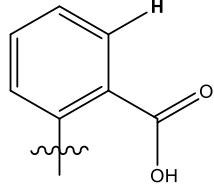
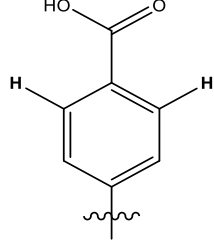
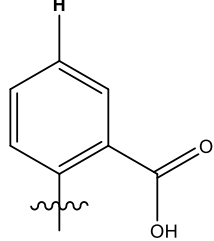
ДОДАТОК Б.

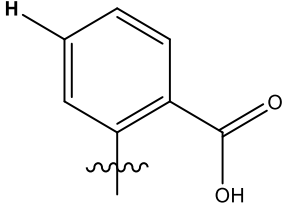
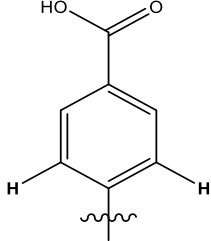
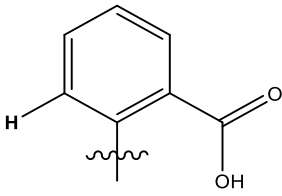
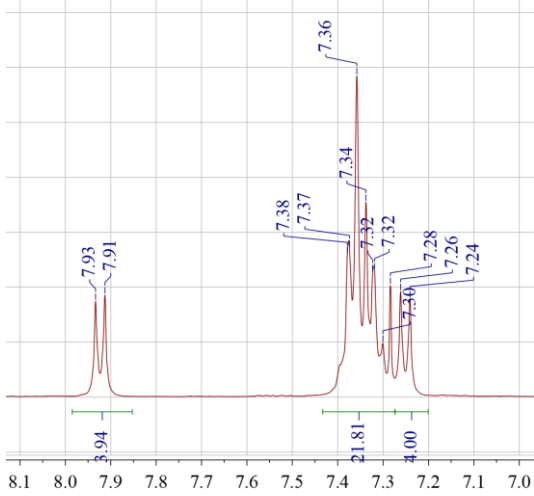
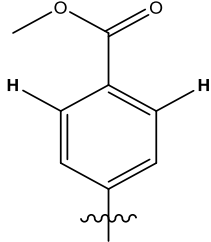
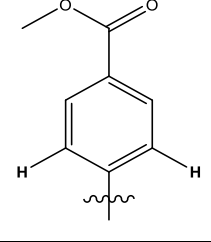
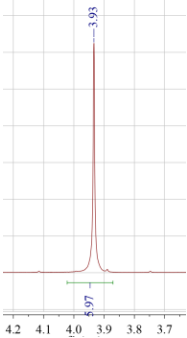
Таблиця Б. Розшифровка ^1H ЯМР спектрів для клатрохелатних комплексів К1-К32

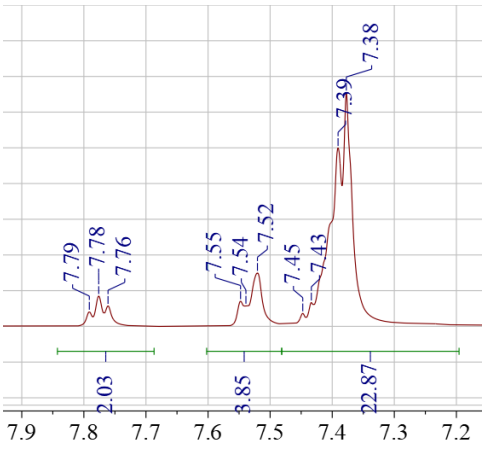
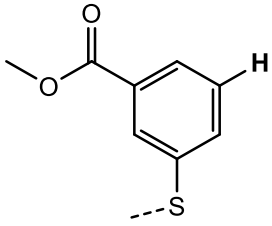
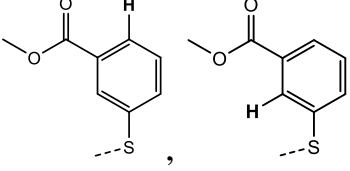
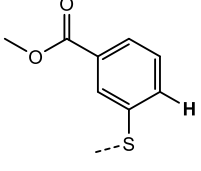
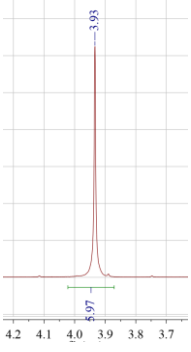
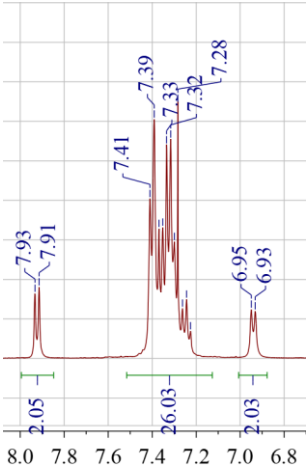
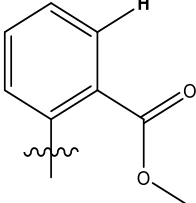
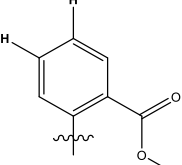
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення	
К1		7.92 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H)	Гідрогени меркаптобензойного замісника в <i>орто</i> -положенні до карбоксильної групи	
		7.41 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H)	Гідрогени меркаптобензойного замісника в <i>мета</i> -положенні до карбоксильної групи	
		7.39-7.24 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп	
К2		13.30 (с, 1H)	Гідроген у складі карбоксильної групи	
			7.88 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 4-Ph)	
			7.71 (с, 1H, 2-Ph)	
			7.69 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6-Ph)	

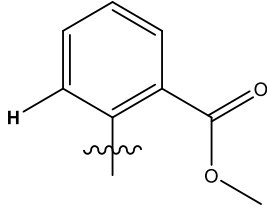
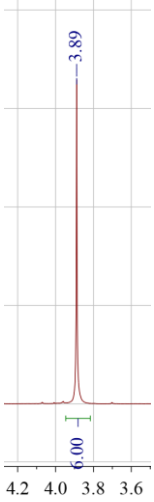
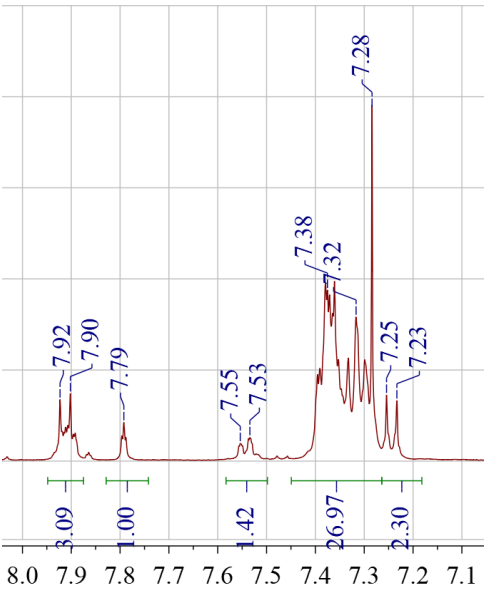
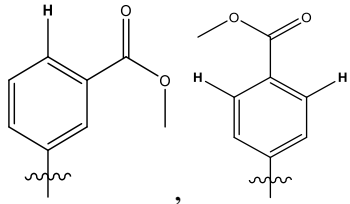
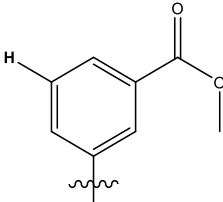
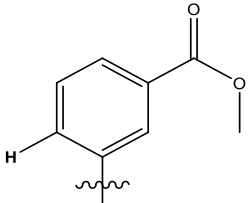
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.54 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, 5-Ph)	
		7.42-7.28 (м, 20H, Ph in Вд2)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
К3		8.00 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, 3-Ph)	
7.55 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, 4-Ph)			
7.48-7.22 (м, 23H, Ph in Вд2 + 5-Ph)		 та гідрогени бензилдіоксиматних груп	
6.93 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 6-Ph)			
К4		7.80 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, 3,5-Ph in пара)	
7.76 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 4-Ph in мета)			

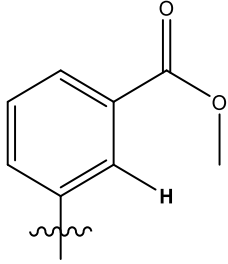
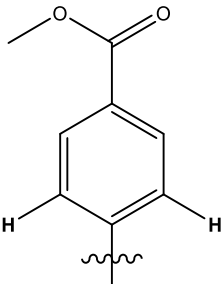
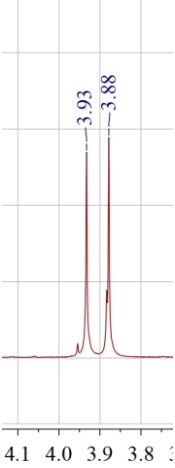
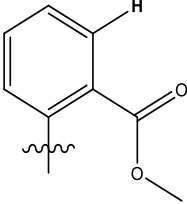
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 6-Ph in мета)	
7.47 (т + с, $J = 7.8$ Гц, 1+1H, 2,5-Ph in мета)			
7.39 (м, 20H, Ph in Вд2)		Гідрогени бензильдиоксиматних груп	
7.21 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, 2,6-Ph)			
K5		7.88 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H)	
7.69 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H)			
7.56 (д, 6.6 Гц, 1H)			
7.48 (с, 1H, 2-Ph in мета)			

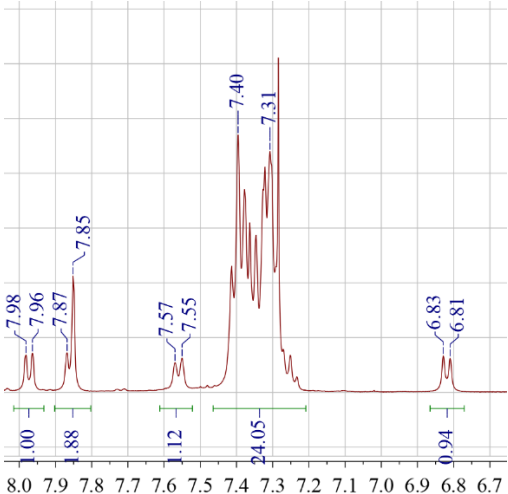
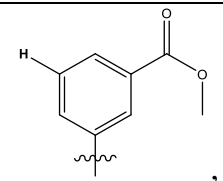
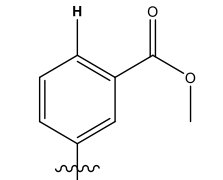
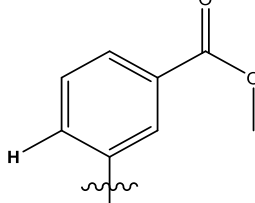
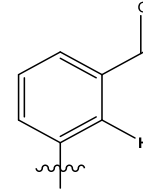
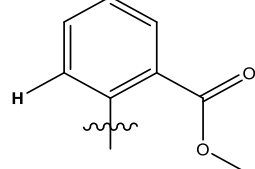
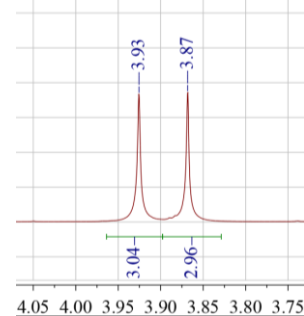
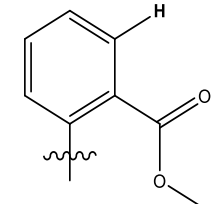
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.35 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
		7.26 (т, 1H, 5-Ph in мета)	
		6.65 (д, J = 7.7 Гц, 1H)	
К6		13,13 (широкий синглет, 2H)	Гідрогени карбоксильних груп
		7.93 (д, J = 7.6 Гц, 1H, 6-Ph in орто)	
		7.82 (д, J = 8.3 Гц, 2H, 2,6-Ph in пара)	
		7.50 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 5-Ph in орто)	
		7.34 (м, 20H, Ph in Вд2)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп

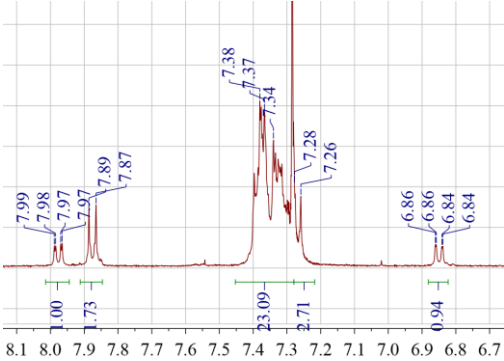
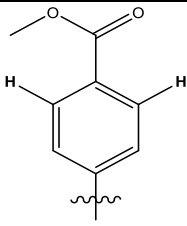
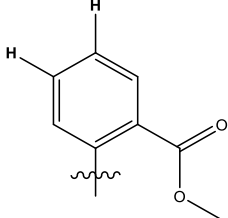
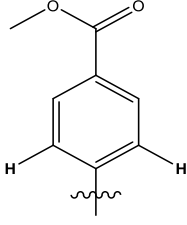
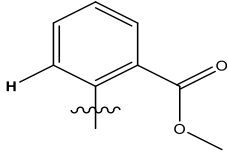
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.32(с, 2-Ph in орто)	
		7.24 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, 3,5-Ph in пара)	
		6.77 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, 4-Ph in орто)	
К7		7.92 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H)	
		7.45-7.28 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
		7.25 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H)	
		3.93 (с, 1H)	Гідрогени метильної групи

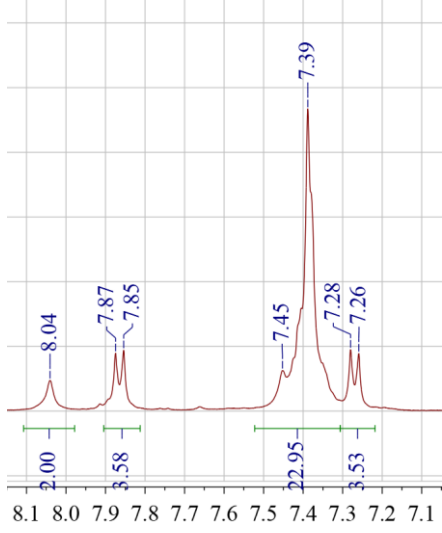
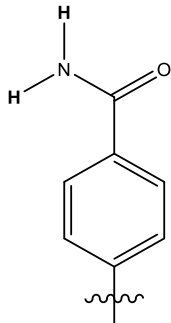
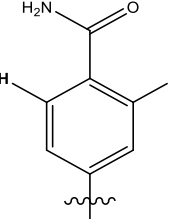
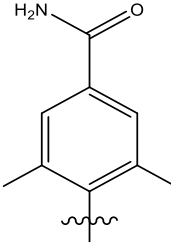
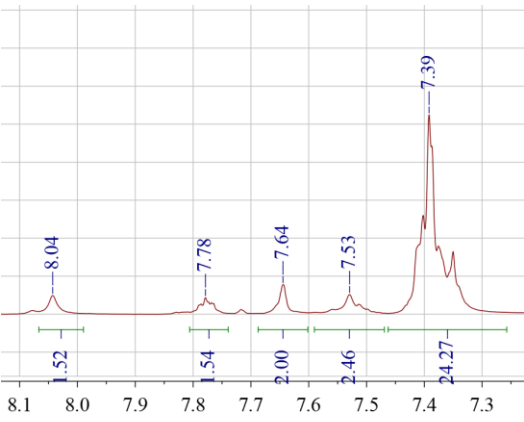
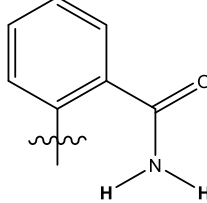
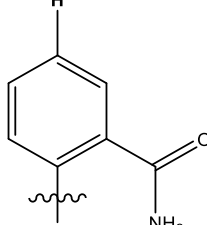
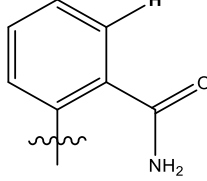
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
К8		7.78 (т, 2H)	
		7.53 (д + с, 4H, Ar)	
		7.32 (м, 22H, Ph+Ar)	 <p>та</p> <p>Гідрогени бензилдіоксиматних груп</p>
		3.86 (с, 6H, OCH ₃)	Гідрогени метильної групи
К9		7.90 (д, 2H, Ar)	
		7.31 (м, 24H, Ph+Ar)	 <p>та гідрогени бензилдіоксиматних груп</p>

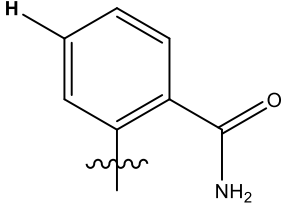
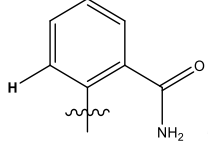
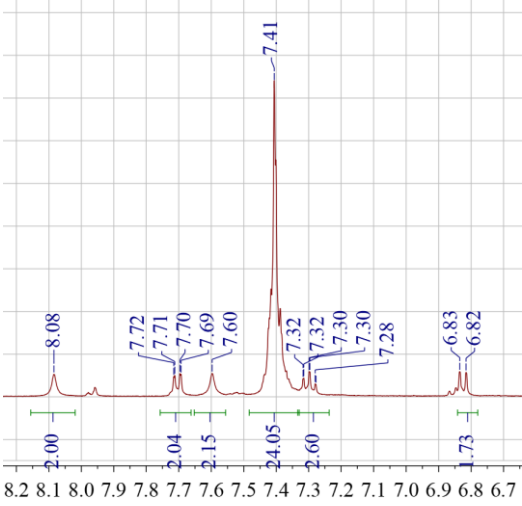
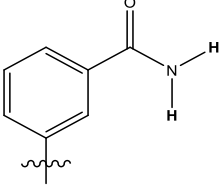
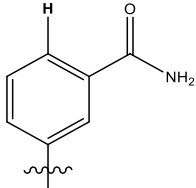
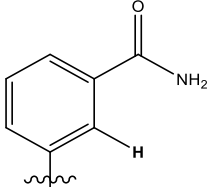
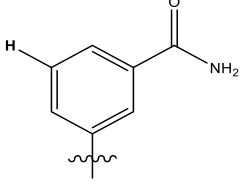
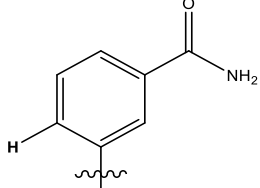
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		6.92 (д, 2H, Ar)	
		3.87 (с, 6H, OCH ₃)	Гідрогени метильної групи
K10		7.90 (м, 2H, Ar)	
		7.77 (т, 1H, Ar)	
		7.53 (м, 1H, Ar)	

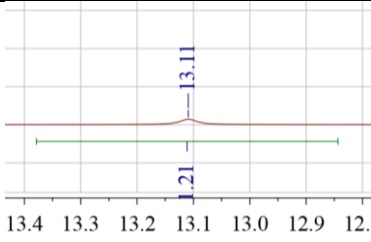
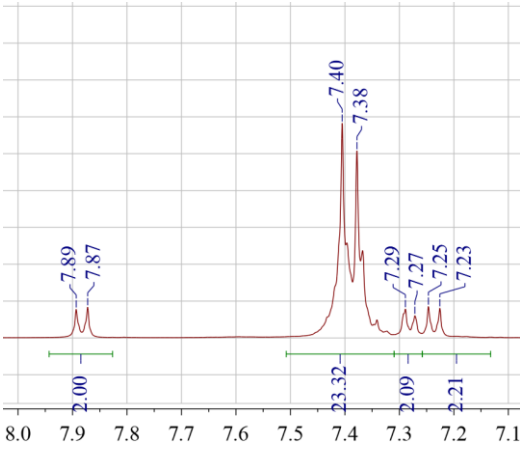
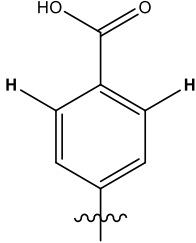
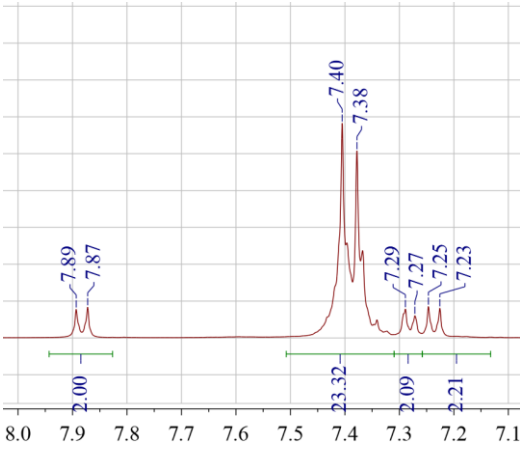
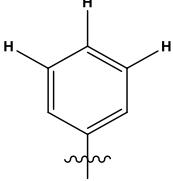
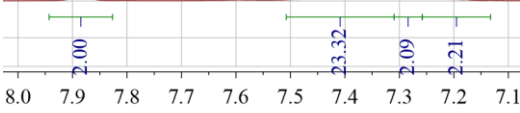
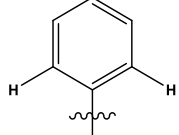

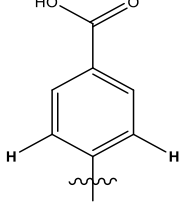

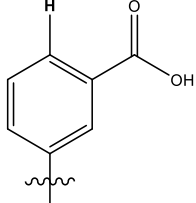

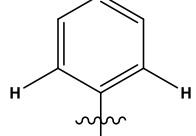
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.37(м, 22H, Ph+Ar)	Гідроцени бензилдиоксиматних груп  та Пік на 7,28- CD_2HCl .
		7.24 (м, 2H, Ar)	
		3.93 (с, 3H, OCH_3)	Гідроцени метильної групи мета-ізомерного замісника
		3.88 (с, 3H, OCH_3)	Гідроцени метильної групи пара-ізомерного замісника
K11		7.99 (м, 1H, Ar)	

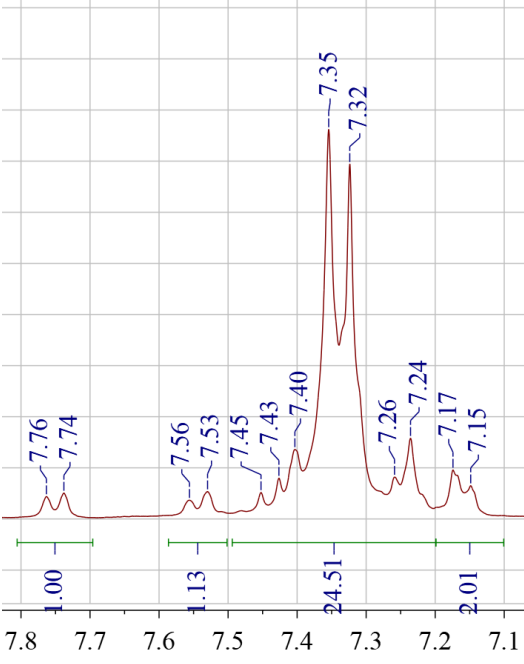
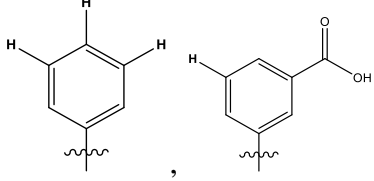
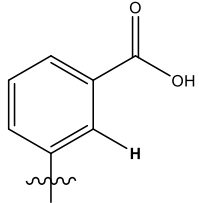
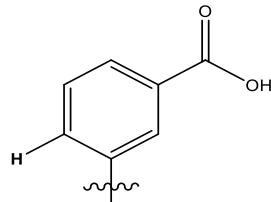
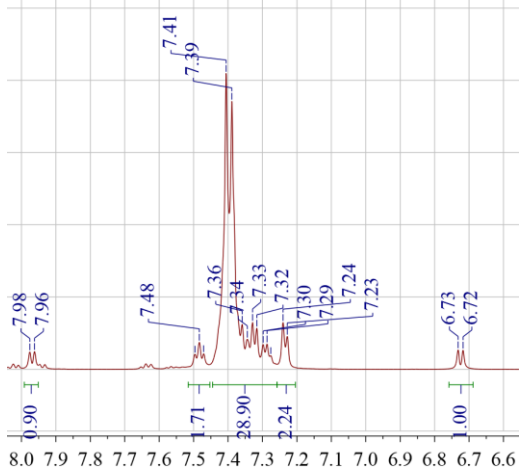
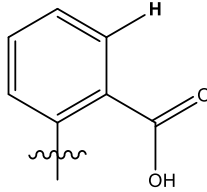
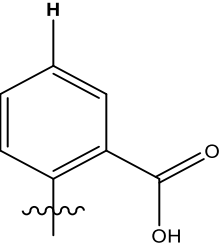
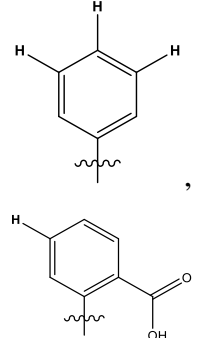
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.84 (м, 2H, Ar)	 
		7.53 (м, 1H, Ar)	
		7.39 (м, 23H, Ph+Ar)	 , та гідрогени бензильдіоксиматних груп
		6.79 (м, 1H, Ar)	
		3.93 (both с, 3H, OCH ₃)	Гідрогени метильної групи мета-ізомерного замісника
3.87 (both с, 3H, OCH ₃)	Гідрогени метильної групи орто-ізомерного замісника		
K12		7.97 (д, 1H, Ar)	

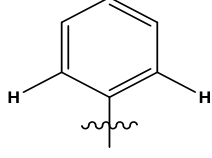
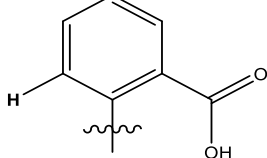
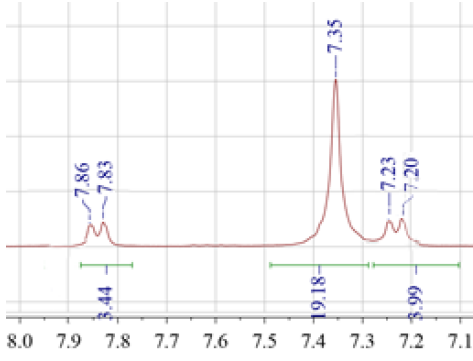
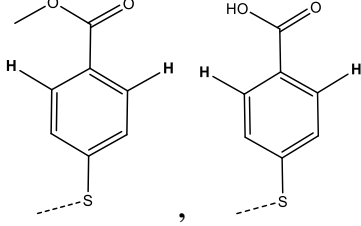
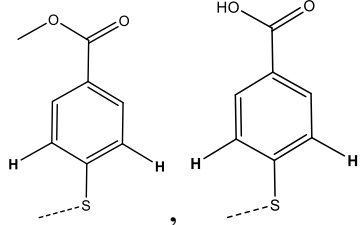
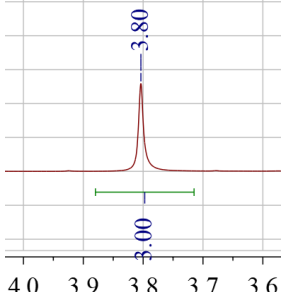
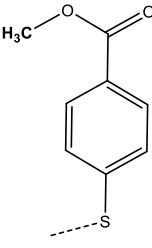
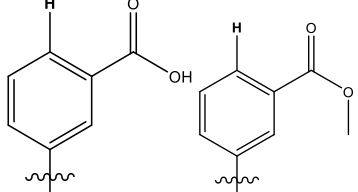
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.87 (д, 2H, Ar)	
		7.37 (м, 22H, Ph+Ar)	 та гідрогени бензильдиоксиматних груп
		7.27 (д, 2H, Ar)	
		6.84 (д, 1H, Ar)	
		3.93 (both с, 3H, OCH ₃)	Гідрогени метильної групи мета-ізомерного замісника
3.92 (both с, 3H, OCH ₃)	Гідрогени метильної групи пара-ізомерного замісника		

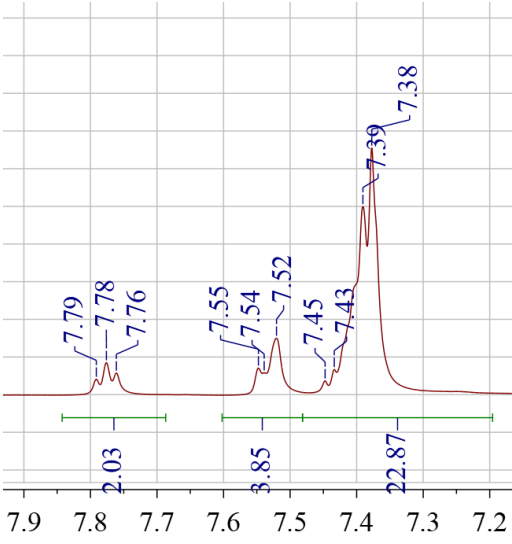
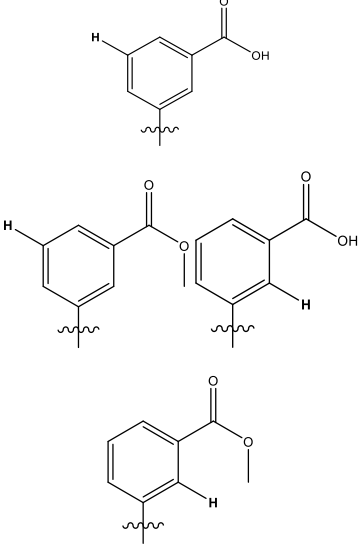
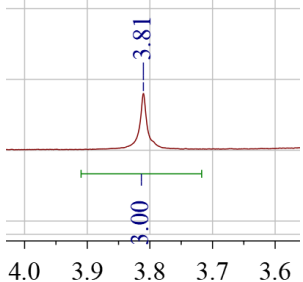
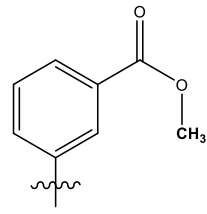
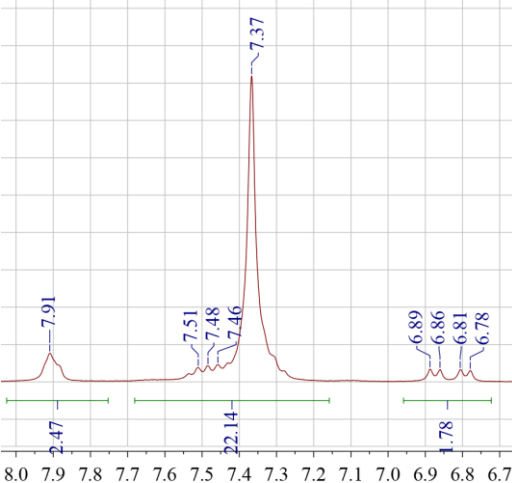
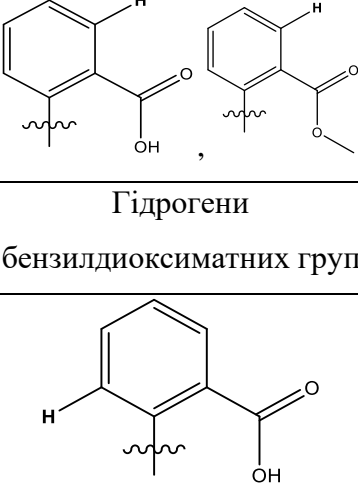
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
K13		8.04 (с, 2H)	
		7.85–7.87 (д, $J = 8.3$ Гц 4H)	
		7.39 (м, 20H)	Гідрогени бензилдиоксиматних груп
		7.27 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H).	
K14		8,04 (с, 2H)	
		7.78 (т, 2H)	
		7.64 (с, 1H)	

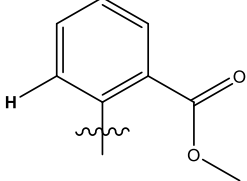
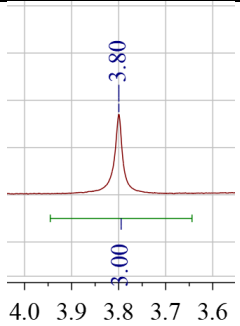
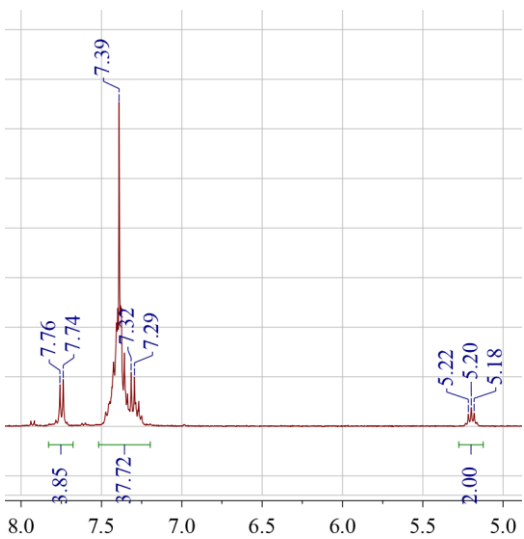
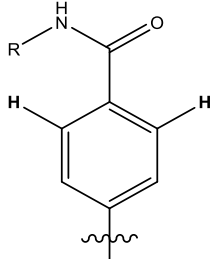
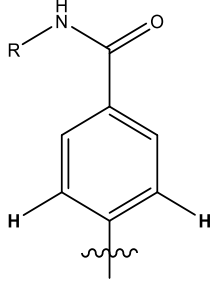
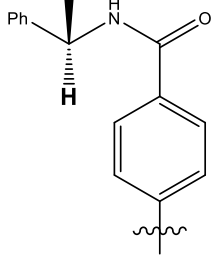
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.53 (2H)	
		7.34 (м, 22H)	 та гідрогени бензилдіоксиматних груп
K15		8.08 (с, 2H)	
		7.70-7.71 (д, 2H)	
		7.60 (с, 2H)	
		7.41 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
		7.28–7.30–7.32 (т, 2H)	
		6.82–6.83 (д, 2H)	

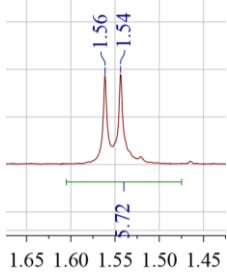
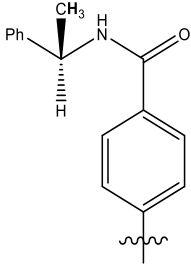
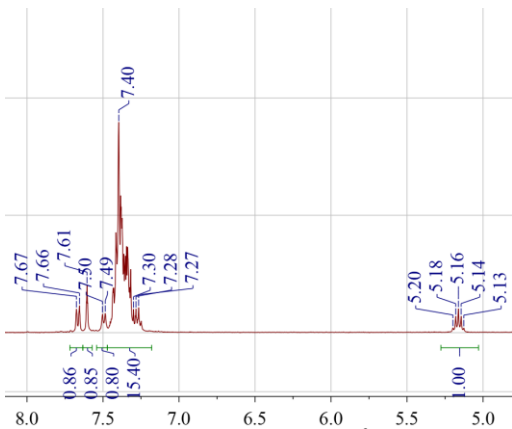
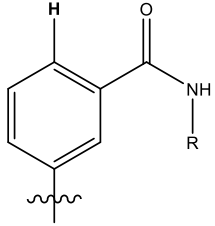
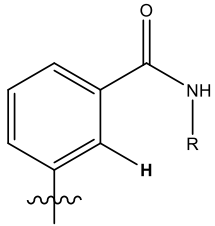
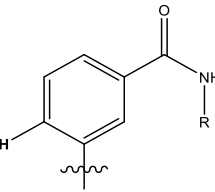
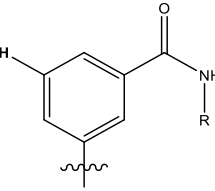
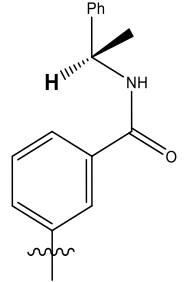
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
К16		13.11 (с, 1H, COOH)	Гідрогени карбоксильних груп
		7.88 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, (29,31, H in орто то COOH))	
		7.39 (м, 23H)	 та гідрогени бензилдіоксиматних груп
		7.28 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H)	
		7.24 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H (33,37))	
К17		7.75 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H)	
		7.54 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H)	

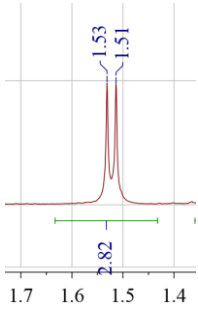
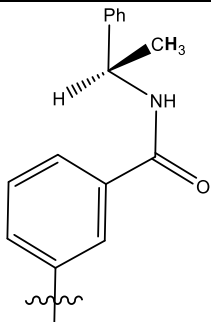
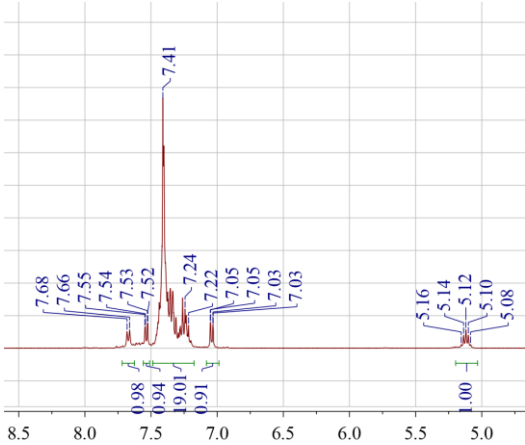
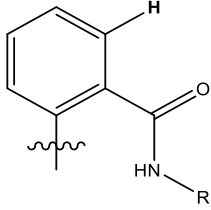
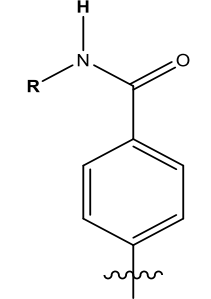
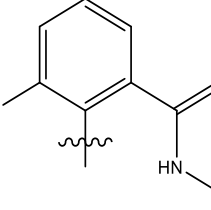
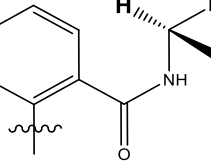
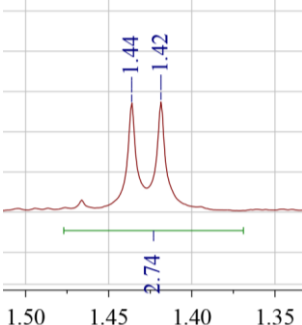
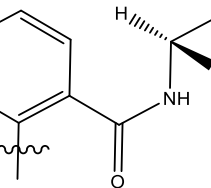
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.48-7.29 (м, 25H)	 та гідроцени бензилдіоксиматних груп
		7.24 (с, 1H)	
		7.16 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H)	
K18		7.97 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H)	
		7.48 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H)	
		7.45-7.26 (м, 25H)	 та гідроцени бензилдіоксиматних груп

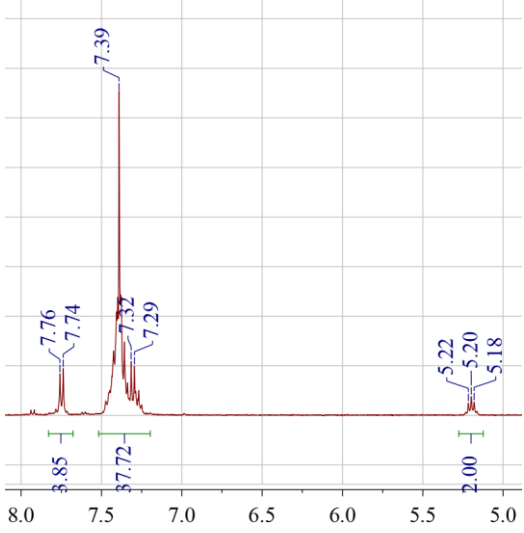
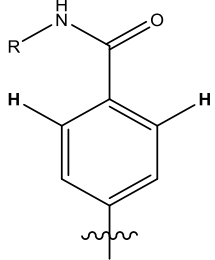
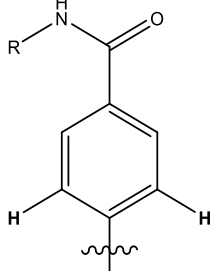
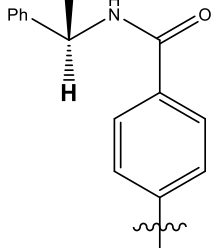
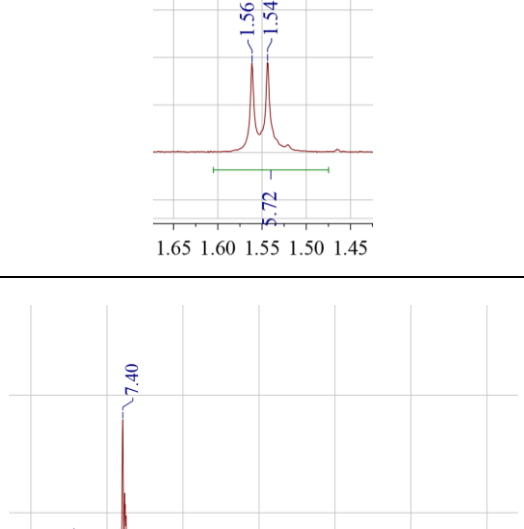
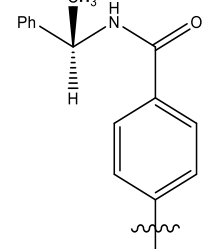
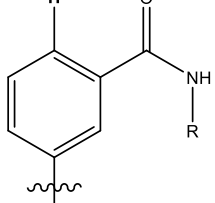
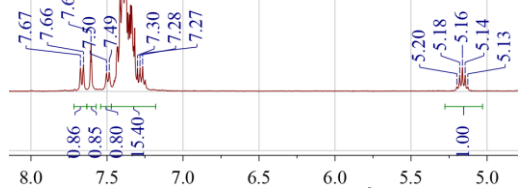
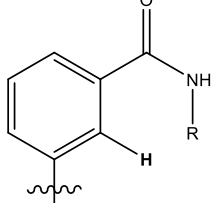
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7.23 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H)	
		6.72 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H)	
K19		7,85 (д, 4H)	
		7,35 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
		7,21 (д, 4H)	
		3,80 (с, 3H)	
K20		7.78 (т, $J = 9.0$ Гц, 2H)	

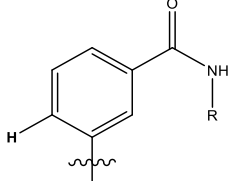
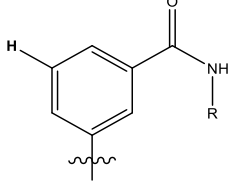
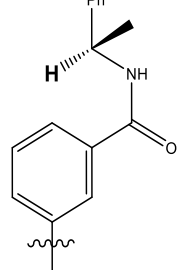
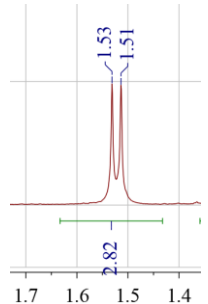
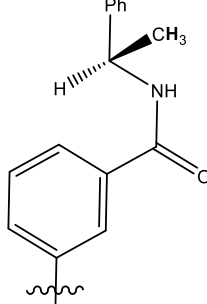
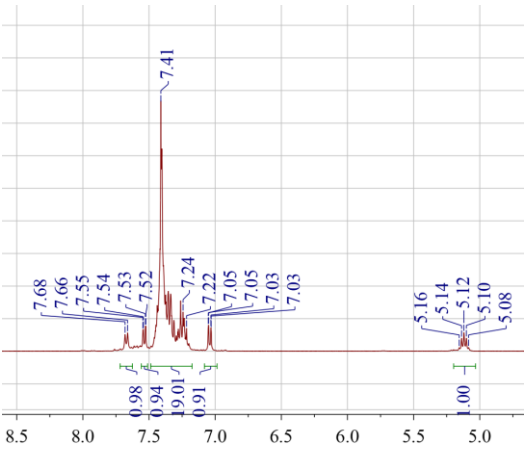
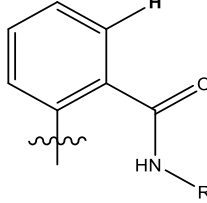
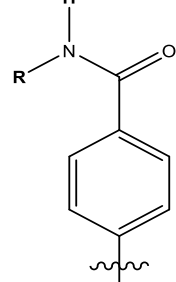
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		<p>7.59-7.49 (м, 2H)</p> <p>7.44 (д, J = 34.0, 8.1 Гц, 2H)</p> <p>7.38 (м, 20H)</p>	
		3.80 (с, 3H)	
K21		<p>7.92 (м, 2H)</p> <p>7.52-7.13 (м, 20H)</p> <p>6.87 (д, 1H)</p>	

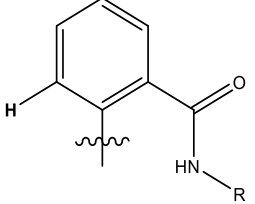
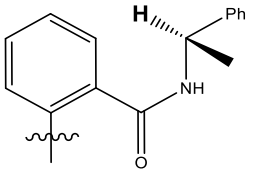
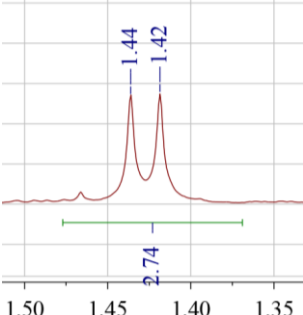
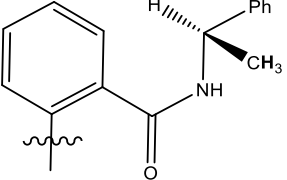
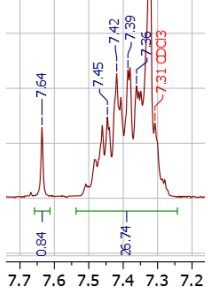
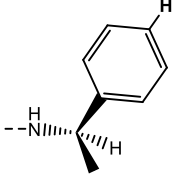
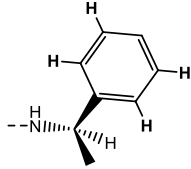
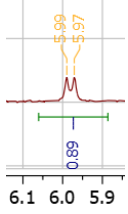
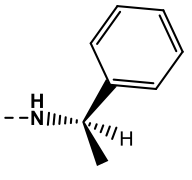
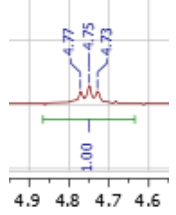
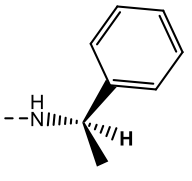
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		6.80 (д, 1H)	
		3.89 (с, 3H)	Гідрогени метильної групи
K22		7,75 (д, 4H)	
		7,39 (м, 32H)	Гідрогени фенільних замісників
		7,29 (д, 2H)	
		5,20 (т, 2H)	

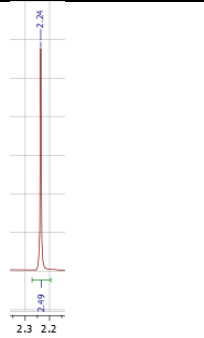
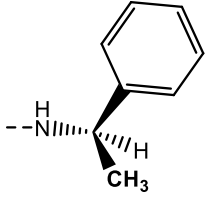
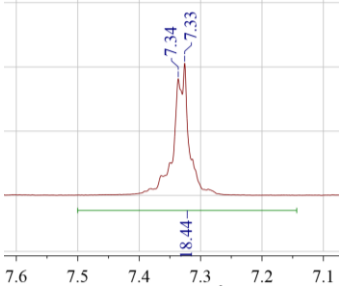
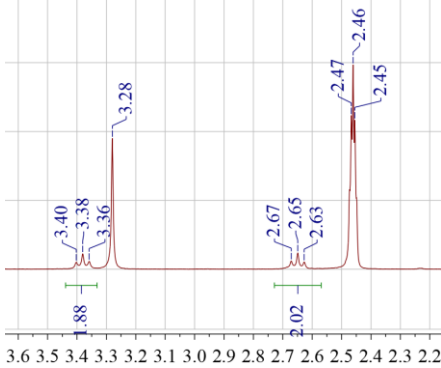
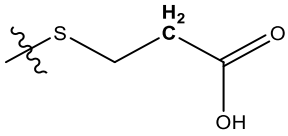
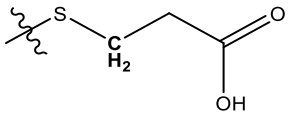
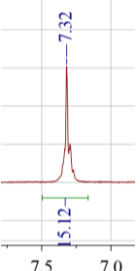
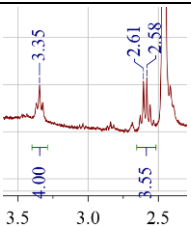
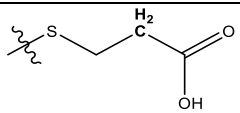
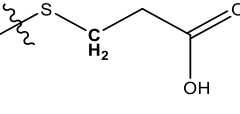
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		1,55 (д, 6H)	
K23		7,66 (д, 2H)	
		7,61 (с, 2H)	
		7,49 (д, 2H)	
		7,40 (м, 32H)	Гідрогени фенільних груп
		7,28 (т, 2H)	
		5,16 (п, 2H)	

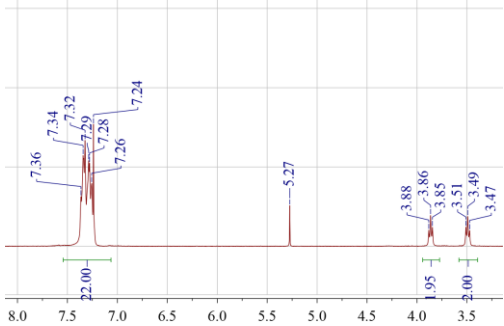
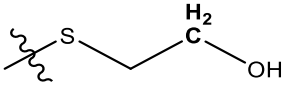
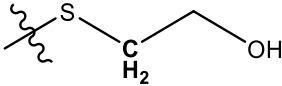

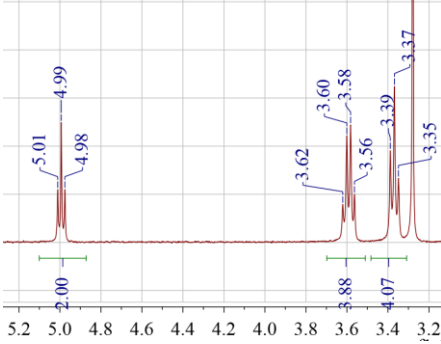

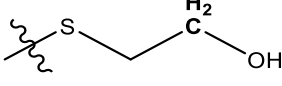
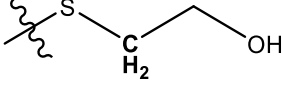
Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		1,52 (д, 6H)	
K24		7,66 (д, 2H)	
		7,53 (д, 2H)	
		7,41 (м, 20H)	Гідрогени бензидиоксиматних груп
		7,03 (д, 2H)	
		5,12 (п, 2H)	
		1,43 (д, 6H)	

Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
K25		7,75 (д, 4H)	
		7,39 (м, 32H)	Гідрогени фенільних замісників
		7,29 (д, 2H)	
		5,20 (т, 2H)	
K26		1,55 (д, 6H)	
		7,66 (д, 2H)	
K26		7,61 (с, 2H)	

Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7,49 (д, 2H)	
		7,40 (м, 32H)	Гідрогени фенільних груп
		7,28 (т, 2H)	
		5,16 (п, 2H)	
		1,52 (д, 6H)	
K27		7,66 (д, 2H)	
		7,53 (д, 2H)	

Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		7,03 (д, 2H)	
		5,12 (п, 2H)	
		1,43 (д, 6H)	
K28		7,64 (с, 1H)	
		7,3-7,5 (м, 24H)	 <p>та гідрогени бензидіоксиматних груп</p>
		5,98 (д, 1H)	
		4,75 (т, 1H)	

Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		2,24 (с, 3H)	
K29		7,33 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
		3,38 (т, 2H)	
		2,65 (т, 2H)	
K30		7,32 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп
		3,35 (т, 4H)	
		2,59 (к, 4H)	
K31		7,32 (м, 20H)	Гідрогени бензилдіоксиматних груп

Комплекс	Фрагмент ^1H ЯМР спектр	Пік, м.ч.	Віднесення
		3,86 (т, 2H)	
		3,49 (т, 2H)	
K32		7,32 (м, 20H)	Гідрогени бензильдиоксиматних груп
		4,99 (т, 2H)	
		3,58 (к, 4H)	
		3,37 (т, 4H)	

ДОДАТОК В.

Таблиця В. Дані елементного аналізу клатрохелатних комплексів К1-К32.

Комплекс	Брутто формула		С, %	Н, %	Н, %	С, %
К1 – К3	C37H25B2ClF2FeN6O8C	теор.	51.40	2.91	9.72	3.71
К1		експ.	51.37	2.87	9.35	4.03
К2		експ.	51.31	2.92	9.62	3.69
К3		експ.	51.14	2.58	9.47	3.65
К4 – К6	C44H30B2F2FeN6O10C2	теор.	53.80	3.08	8.56	
К4		експ.	53.55	3.02	8.41	
К5		експ.	53.87	3.25	8.22	
К6		експ.	53.43	2.70	8.42	
К7 – К12	C46H34B2F2FeN6O10C2	теор.	54.68	3.39	8.32	
К7		експ.	55.01	3.26	8.15	
К8		експ.	54.52	3.13	8.21	
К9		експ.	54.85	3.74	8.08	
К10		експ.	54.84	3.75	8.67	
К11		експ.	54.65	3.26	8.63	
К12		експ.	54.35	3.62	8.50	
К13 – К15	C44H32B2F2FeN8O8C2	теор.	53.91	3.29	11.43	
К13		експ.	53.96	3.01	11.64	
К14		експ.	53.72	2.99	11.68	
К15		експ.	54.07	3.25	11.43	
К16 – К18	C43H30B2F2FeN6O8C2	теор.	55.04	3.22	8.96	6.83
К16			54.97	2.88	9.13	6.66
К17		експ.	55.15	2.93	9.07	6.83
К18		експ.	55.24	2.86	8.98	7.14
К19 – К21	C45H32B2F2FeN6O10C2	теор.	54.25	3.24	8.43	
К19		експ.	54.41	3.02	8.23	
К20		експ.	54.15	2.89	8.27	
К21		експ.	53.96	2.88	8.76	
К22 – К24	C45H35B2F2FeN7O7C	теор.	57.91	3.78	10.51	
К22		експ.	58.30	3.87	10.18	
К23		експ.	58.10	3.92	10.69	
К24		експ.	57.76	3.88	10.26	
К25 – К27	C60H48B2F2FeN8O8C2	теор.	60.63	4.07	9.43	
К25		експ.	61.01	4.24	9.52	
К26		експ.	60.79	3.69	9.29	
К27		експ.	60.80	4.30	9.21	
К28	C38H31B2F2FeN7O6	теор.	57.25	3.92	12.30	
		експ.	57.01	3.82	12.62	

Комплекс	Брутто формула		C, %	H, %	N, %	C, %
K29	C ₃₃ H ₂₅ B ₂ ClF ₂ FeN ₆ O ₈ C	теор.	48.54	3.09	10.29	3.93
		експ.	48.58	3.40	10.31	4.19
K30	C ₃₆ H ₃₀ B ₂ F ₂ FeN ₆ O ₁₀ C ₂	теор.	48.79	3.41	9.48	7.23
		експ.	48.82	3.54	9.08	6.90
K31	C ₃₂ H ₂₅ B ₂ ClF ₂ FeN ₆ O ₇ C	теор.	48.74	3.20	10.66	4.07
		експ.	48.37	3.48	10.88	4.40
K32	C ₃₄ H ₃₀ B ₂ F ₂ FeN ₆ O ₈ C ₂	теор.	49.19	3.64	10.12	7.72
		експ.	49.19	3.64	10.12	7.72