

ВІДГУК

офіційного опонента Короткіх Миколи Івановича
на дисертацію Кікоть Леоніда Станіславовича “Молекулярні кліпси на основі
дифенілглікольурилу та бензо(добензо)краун-етерів: синтез, структура, властивості”,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність роботи. Робота Кікоть Л.С. присвячена синтезу молекулярних кліпсів (нінцетів) на основі дифенілглікольурилу та бензо- або добензокраун-етерів, дослідженню їх структури, основних властивостей, зокрема, комплексоутворення з катіонами лужних металів, аліфатичними амінами та діамінами, гексафлуорофосфатом параквату. Відомо, що краун-стери взаємодіють з катіонами лужних металів, з якими утворюють стійкі комплекси. В свою чергу, останні мають значення для двофазного каталізу органічних реакцій та вибіркового зв'язування лужних металів, особливо високовартісних, органічних катіонів та електрофільних органічних сполук. Об'єкти дослідження – нові т.зв. молекулярні кліпси - є новим класом комплексонів, які включають ширше коло зв'язуваних сполук, ніж стрижневі краун-стери. Специфічно відбувається також комплексування катіонів лужних металів, що пов'язано з іншими розмірами молекулярних порожнин. Тому робота безумовно актуальна і направлена на вирішення важливої наукової задачі – створення нових перспективних комплексонів.

Структура роботи. Дисертація складається зі вступу, огляду літературних джерел (розділ 1), обговорення результатів експериментів (розділи 2,3), експериментальної частини (розділ 4), висновків, списку цитованих літературних джерел (224 наймен.).

В першому розділі дисертації дається детальний аналіз літературних джерел з синтезу та властивостей U-образних рецепторів, окремим варіантом яких є молекулярні кліпси. Автор провів класифікацію U-образних рецепторів на 1) сполуки з гнучким спейсером, 2) сполуки зі спейсером, що структурно трансформується та 3) рецептори з жорстким спейсером (молекулярні кліпси). Літературний огляд виконано ретельно з врахуванням найсучасніших результатів за темою дисертації. Значну увагу приділено комплексуючій дії U-образних рецепторів.

Другий розділ присвячено обговоренню отриманих результатів з синтезу молекулярних кліпсів на основі системи глікольурилу та бензо- і добензокраун-етерів. У третьому розділі наведені результати досліджень з комплексоутворюючих властивостей синтезованих сполук. Експериментальні методики синтезу речовин, що дають можливість перевірки одержаних результатів, викладені у четвертому розділі дисертації.

Найважливіші результати і новизна роботи. В дисертаційній роботі синтезовано ряд нових похідних молекулярних кліпсів на основі системи глікольурилу, які дозволяють детальніше вивчити властивості цього класу сполук. В синтезі використовувався метод, оснований на реакції Черняка-Айнхорна між оксиметильними або етерними похідними глікольурилу та бензопохідними краун-етерів. При тому було показано, що реакція етерної похідної **2.4** перебігає легше, ніж з оксиметильними та хлорметильними похідними глікольурилу та дає кращі виходи молекулярних кліпсів. В разі перетворення дибензокраун-етеру домінуючою реакцією стає поліконденсація. Але у надлишку ДБ18К6 автору вдалося отримати похідну **2.30** з виходом 15 % поряд з продуктом [1+1] приєднання **2.40** (5 %).

В роботі розроблено також синтез подібних молекулярних кліпсів шляхом заміщення атомів водню в краун-етері в позиціях 4 і 5 на бром з наступним побудуванням молекулярних кліпсів **2.44**, **2.47** та видаленням броду з останніх відновленням на Pd/C з гарними виходами (90 % для сполуки **2.30** і 51 % для сполуки **2.41**). Таким чином вдалося запобігти процесу поліконденсації.

Синтезовано також цікаві тетрахло- та тетрафлуорозаміщені молекулярні кліпси шляхом реакції тетрахлопірокاتهїну та гексафлуоробензену з відповідними дитозилатом (в ДМФ в присутності карбонату калію) та дигідроксизаміщеним (дією гідриду натрію в ТГФ) етерами та наступною реакцією отриманих краун-етерів **2.48**, **2.51**, **2.52** з етером **2.4** в ПФК. Незважаючи на те, що краун-сполук отримано на сьогодні достатньо багато, вихідні краун-етери для цих галогенозаміщених кліпсів до цієї роботи також не були відомі.

Досліджено комплексоутворення синтезованих молекулярних кліпсів з катіонами лужних металів та солями діамінів. В якості похідних металів вивчалися їх пікрати. Методами FAB-мас-спектрометрії, екстракції та молярних співвідношень показано, що сполуки **2.23**, **2.25-2.28** утворюють стійкі комплекси 1:1. Комплекси 1:2 є менш стійкими, що зумовлено антикооперативним відштовхуванням катіонів (більш характерні для сполук **2.23**, **2.28**). Сполуки **2.27**, **2.28** дають достатньо стійкі комплекси з катіонами рубідію і цезію. Комплекси **2.26** з катіонами калію та рубідію на 2,5 порядки стійкіші, ніж з катіонами натрію та цезію, а стійкість комплексів **2.23** зростає зі зростанням розміру катіону і досягає максимуму для катіону цезію. Виявлено, що комплекси кліпсів з дибензокраун-етерами **2.30**, **2.41** з катіонами калію та рубідію стійкіші, ніж аналоги з бензокраун-етерами **2.23**, **2.28**.

Молекулярні кліпси **2.23**, **2.26** утворюють комплекси 1:1 з солями діамінів з числом атомів вуглецю від 2 до 6. Спектрофотометричним титруванням встановлено, що стійкість комплексів **2.26** падає в цьому ряду. Стійкість комплексів **2.26** 2:1 спочатку падає, потім зростає. Кліпса **2.23** утворює комплекси тільки 1:1. Для солей діамінів з 3-6 атомами вуглецю

стійкість комплексів падає, а для комплексу з сіллю етилендіаміну вона найменша. Сильні комплекси утворюються також для кліпсів **2.27**, **2.28** з солями біогенних діамінів (кадаверин, путресцин), але для сполуки **2.23** вони теж сильні, на відміну від комплексу **2.26**.

З бігексафлуорофосфатом параквату сполуки **2.23**, **2.25**, **2.26** дають комплекси 1:1, а **2.27**, **2.28** – 1:1 та 1:2. Стійкість комплексів зростає зі збільшенням розміру краун-етерного циклу.

Значне зростання стійкості комплексів відбувається для похідних параквату з гідроксивмісними замісниками. Автор пояснює це наявністю в комплексі водневих зв'язків за участю гідроксильних груп. Встановлено, що атоми бромю і хлору в ароматичному ядрі ведуть до зниження стійкості комплексів, але для флуорозаміщених спостерігається зростання стійкості майже до рівня кліпси **2.23**. Таке спостереження, на думку автора, пояснюється утворенням структури типу псевдокриптанід за рахунок флуороароматичних ядер.

З наведених результатів можна бачити, що автором синтезовано важливі типи похідних молекулярних кліпсів, виявлено особливості поведінки цих систем по відношенню до катіонів лужних металів та солей діамінів. Знайдено високу ефективність комплексоутворення синтезованими молекулярними кліпсами з катіонами вищих лужних металів (рубідію та цезію) та з електрондефіцитними молекулами – солями біогенних та інших діамінів, в т.ч. гетероциклічних (параквату).

Практичне значення роботи полягає в розробці препаративних методик одержання молекулярних кліпсів – бензо- та дибензокраун-похідних дифенілглікольурилу, у виявленні високої селективності молекулярних кліпсів на основі бензо-15-краун-5 з катіонами калію та рубідію, в порівнянні з катіонами натрію та цезію, по відношенню до солей діамінів, що, як і інші дані, можуть бути використані для екстракції комплексних сполук в органічний розчин.

Безумовно дані роботи можуть застосовуватися для викладання курсів органічної та гетероциклічної хімії в університетах, як важливий теоретичний і прикладний матеріал.

Достовірність отриманих результатів і ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Структура синтезованих сполук підтверджена сучасними фізико-хімічними методами досліджень, зокрема даними УФ, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії. В дисертації наведені найбільш характерні та важливі спектри ЯМР. Будову 14 сполук вивчено методом X-променевої дифрактометрії, для деяких сполук підтверджено методом комп'ютерного моделювання. Склад нових сполук доведено методом елементного аналізу, індивідуальність – методом ^1H ЯМР спектроскопії. Для очищення сполук використовували колонкову, для аналізу – газорідинну та тонкошарову хроматографію.

Отже, достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Повнота викладу основних результатів дисертації. Дисертація Кікоть Л.С. є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для розвитку хімії краунових комплексонів і молекулярних кліпсів зокрема. Зміст роботи повністю відповідає спеціальності 02.00.03 „органічна хімія”, в повній мірі відображено в опублікованих працях і відповідає змістові автореферату. Результати роботи опубліковані в п'ятих статтях, зроблено 6 доповідей на українських і міжнародних конференціях. Статті опубліковані в таких відомих журналах, як *Tetrahedron*, *Synlett*, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, *Макрогетероцикли*).

Зауваження та пропозиції щодо роботи. Як було показано вище, отримані результати різноманітні, синтезовані сполуки достатньо складні за структурою. Дисертант дуже логічно і точно викладає матеріал, але іноді допускає деякі помилки або неточності.

1) Автор часто пише про кристалічну структуру сполук (див. рисунки на с. 67,68 і далі). Але “кристалічна структура – це така сукупність атомів, в якій з кожною точкою кристалічної решітки пов'язана певна група атомів, що називається мотивною одиницею, причому всі такі групи однакові по своєму складу, будові, орієнтації відносно решітки”. Питання розташування атомів в решітці, параметри решітки і т. ін. автор не розглядає. В більшості випадків в роботі мається на увазі структура сполук за даними X-променевої дифрактометрії (X-ПД) (рентгеноструктурного аналізу, РСА) монокристалів. На жаль в деяких місцях дисертації немає чіткості у визначенні цього методу дослідження (на с. 66, 68 і далі).

2) В дисертації вказується окремі параметри молекул (зокрема, відстані між атомами в структурі), як характеристики молекулярних кліпсів, але, на жаль, не наводяться систематично основні параметри молекул в цілому (наприклад, в табличній формі). Це дещо обмежує уявлення про структуру сполук.

3) Автор іноді дотримується одних скорочень, наприклад, FАВ-мас-спектрометрія (с. 7 автореферату), іноді інших (мас-спектрометрія в умовах бомбардування швидкими атомами). До речі, чому це названо в авторефераті ББА (с. 11)? Список скорочень є тільки в дисертації, а застосовуються вони і в авторефераті, що утруднює сприймання матеріалу.

4) На с. 42 дисертації вказується, що синтез молекулярної кліпси з краун-етерними фрагментами описано лише в одній роботі, але в літературному огляді наводяться дані про декілька сполук (**1.41,1.42,1.43,1.46**).

5) На с. 67 йдеться про наявність взаємодій атомів в структурі молекулярної кліпси **2.26** з хлороформом, в т.ч. Cl(3)-O(14). Але навряд чи ця взаємодія веде до підвищення стійкості молекули (бо це повинно бути відштовхування).

6) В експериментальній частині в спектрах ЯМР ^{13}C сполук майже ніде не дається часткове віднесення сигналів (наприклад, с.153-160).

7) На мій погляд, в основу назв молекулярних кліпсів краще було б покласти не азупеноазупеновий остів, а бідіазепіноімідазоімідазолний. Це було б більш природньо і, до речі, нагадувало про побудову структури.

8) Дисертація в цілому добре оформлена. В ній лише іноді зустрічаються друкарські помилки, невдалі вирази та позначення. Деякі з них наведені нижче.

а) С. 51: «демсил-натрій» замість «димсил-натрій».

В авторефераті:

С. 6: «мостикові» замість «місткові»;

б) С.5: наводиться фрагмент, де повторюються тричі «отримані» в двох реченнях: «Таким чином, оптимальним способом отримання кліпс **7–11** є метод **Б**, тому що він дозволяє отримувати продукти з високими виходами з доступних реагентів. МК на основі ДБКЕ, ймовірно, можуть бути отримані...»;

в) за авторефератом: «Утворення Н-зв'язків у комплексах МК зі сполукою **42**·2PF₆ вдалося зафіксувати для МК **8** при проведенні моделювання...». Зафіксувати можна експериментальним шляхом, а моделюванням тільки підтвердити.

г) «У результаті виконання даної дисертації...». Не дуже вдало, бо дисертація – це документ. Краще «...виконання даної дисертаційної роботи».

Більшість вказаних зауважень відносяться до трактувань та оформлення отриманих даних, деякі з них носять дискусійний характер, але самі результати та зроблені висновки або узагальнення сумнівів не викликають. Робота виконана якісно, структура речовин доведена ретельно. До достоїнств дисертації слід віднести отримання структури багатьох сполук методом Х-променевої дифрактометрії.

Загальні висновки. Дисертація Кікоть Л.С. відноситься до кращих кандидатських робіт з органічної хімії. В ній зроблено певний внесок в розвиток хімії молекулярних кліпсів, вивчено властивості їх комплексів. Виконання дослідження дозволило зрозуміти важливі фактори впливу структури молекулярних кліпсів на їх комплексуючі властивості, що важливо для пошуку в майбутньому нових комплексонів цього ряду.

З врахуванням наведених вище фактів, вважаю, що за науковим рівнем та практичним значенням робота повністю відповідає встановленим вимогам до кандидатських дисертацій,

а її автор достойний присудження ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 „органічна хімія”.

Зав. лабораторії хімії стабільних карбенів
ІОХ НАН України,
доктор хімічних наук, професор

М.І.Короткіх

