

ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ
ХИМИИ



С. Л. Давыдова

УДИВИТЕЛЬНЫЕ МАКРОЦИКЛЫ

ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ
ХИМИИ



С. Л. Давыдова

УДИВИТЕЛЬНЫЕ МАКРОЦИКЛЫ



ЛЕНИНГРАД
«ХИМИЯ»
Ленинградское
отделение
1989

Рецензент: д-р хим. наук проф. Ю. Н. Кукушкин

Давыдова С. Л.

Д138 Удивительные макроциклы.— Л.: Химия, 1989.—
72 с.: ил. (Вопросы современной химии).

ISBN 5—7245—0348—4

Химия макроциклических соединений — одна из интересных и перспективных областей химических наук — возникла на границе органической, координационной и бионеорганической химии. В книге в популярной форме изложены современные представления об этих удивительных соединениях, приведены свойства макроциклических лигандов и их комплексов. Показаны возможности их применения в различных областях науки и техники: для разделения и выделения металлов и органических соединений; катализа разнообразных органических реакций; создания новых лекарственных препаратов и др.

Для широкого круга читателей.

Д 1705000000—072 72—89
050(01) — 89

ББК 547

ISBN 5—7245—0348—4

© Издательство «Химия», 1989

В конце ноября 1987 года стало известно, что удостоены чести быть лауреатами Нобелевской Премии 1987 года в области химии трое ученых — Чарльз Педерсен (США), Жан-Мария Лен (Франция) и Дональд Крам (США). Из этих трех выдающихся химиков первый является человеком, «чьи ранние работы по полиэфирным лигандам заложили основу для всех работ в области макроциклов; он сам служил как бы катализатором для продолжения исследований в области многих из нас» (Р. Изэрт, Дж. Кристенсен. Из посвящения к III тому «Прогресс в химии макроциклов»).

Можно сказать, что химия макроциклических соединений родилась в тот день 1967 года, когда Ч. Педерсен (в ту пору — один из ведущих научных сотрудников фирмы «Дюпон Де Немур») сделал свой доклад на X Международной Конференции по координационной химии в г. Никко (Япония). Доклад был посвящен краун-компаундам (у нас их называют коронами). Докладчик показал возможные интересные, даже неожиданные пути использования корон; на нас, присутствующих, доклад произвел необычайно сильное впечатление. Шли годы, макроциклы разнообразного строения стали доступными соединениями, их можно было изучать и применять во многих реакциях — вот тогда-то и открылись необычайные свойства макроциклов!

В течение последующих двадцати лет о макроциклических соединениях и их удивительных свойствах написаны монографии, обзоры, сделано множество докладов на международных и союзных конференциях. Словом, много серьезной научной литературы посвящено данной области, лежащей на стыке сразу нескольких наук — химии органической и координационной, экстракции и катализа, фармакологии и медицины.

Предлагаемая читателю наша небольшая книга по макроциклам — попытка популярно рассказать об этих удивительных соединениях, охватив по возможности разные стороны их необычных свойств и широчайшего применения. Очень трудно кратко рассказать о многогранной области макроциклов. Поэтому наша книга не свободна от недостатков, придирчивый читатель сам их обнаружит. Так, глава о полимерных макроциклах написана слишком уж схематично (по этой теме давно бы следовало написать монографию, материала тут предостаточно). Впрочем, иному читателю как раз этот раздел по макромолекулам — макроциклам

покажется наиболее интересным, ведь именно здесь речь идет о «нанесенных макроциклах», проявляющих выдающиеся свойства в катализе химических реакций, при моделировании биохимических процессов и создании активных мембран. Другой недостаток — обилие громоздких формул. Но здесь это необходимо! Макроциклы нельзя представлять брутто-формулами, их можно показывать только в пространственном изображении.

Надеемся, что читатели согласятся с нами: макроциклы, действительно, удивительный класс органических соединений. Использование их весьма перспективно, даже необходимо для дальнейшего развития советской химической науки, современной фармакологии, передовой техники.

«Не гонитесь за количеством преподанного материала. Возбудите только любопытство! Откройте своим слушателям глаза, но не перегружайте их; зароните искру. Огонь сам разгорится там, где для него найдется пища».

Анатолий Франс

ОБЩЕЕ О МАКРОЦИКЛАХ

Новое в науке часто рождается на стыке различных дисциплин, как бы на ее перекрестках. Развитие какой-то новой области начинает становиться бумом; за короткий промежуток времени она успевает заявить о себе и занять подобающее ей место среди других научных направлений, далее темпы развития становятся все более спокойными. Так обстояло дело и с молекулярной биофизикой и молекулярной биологией, с биоорганической и био-неорганической химией. Химия макроциклических соединений тоже не исключение!

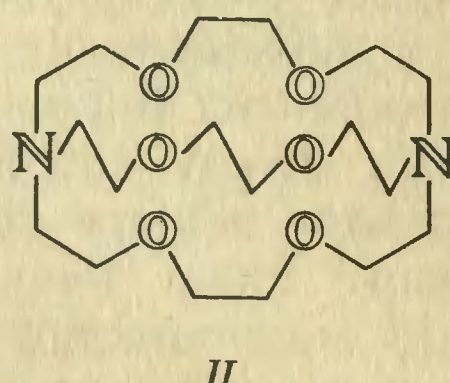
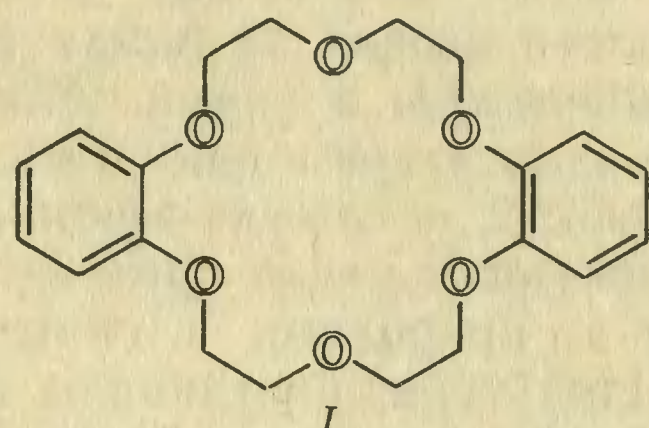
Открытие нового антибиотика — валиномицина (в 1955 г.) и расшифровка его структуры спустя восемь лет (в 1963 г.), как оказалось впоследствии, далеко вышли за рамки обычного открытия и произвели целую революцию в химии. Этот циклический депсипептид (он построен из остатков amino- и оксикислот, соединенных между собой амидными и сложно-эфирными связями) оказался первым среди большого числа органических веществ нового типа. Речь идет о природных и синтетических соединениях макроциклической структуры, получивших название *мембрано-активных комплексонов или ионофоров*. Такие названия отражают способность этих веществ давать комплексные соединения со щелочными катионами в растворах и переносить связанный катион через биологические мембраны. С открытием ионофоров стала реальной возможностью целенаправленного регулирования ионных потоков в живых системах. Был сделан новый, принципиально важный шаг в развитии молекулярной биологии и биологической химии. Самые сложные вопросы физико-химической биологии, в том числе и механизм действия биомембран, впервые удалось рассмотреть на молекулярном уровне.

Отечественная химическая школа является основательницей этого нового направления в науке, именно ей принадлежит честь расшифровки структуры нового ионофора *валиномицина*. За работы в области мембрано-активных комплексонов академику Ю. А. Овчинникову с сотрудниками в 1978 г. была присуждена Ленинская премия.

В последние годы работы по химии макроциклов и их разнообразному использованию ведутся во многих лабораториях и

институтах нашей страны и за рубежом. Синтезируются все новые и новые макроциклические соединения, для которых находится применение в самых различных сферах науки и техники. В Одессе под руководством ныне покойного академика АН УССР А. В. Богатского был создан один из таких центров исследований. Работы академика АН УССР К. Б. Яцимирского в Киеве и его сотрудников вскрыли тесную связь химии макроциклических соединений с бионеорганической химией, обнаружили ведущую роль металлов в возникновении и развитии нормальных и патологических процессов в живом организме.

Работы Чарльза Педерсена в США, сообщившего в 1967 г. о синтезе и комплексообразующих свойствах большого числа циклических полиэфиров, названных им краун-эфирами (I), с различными размерами колец (корон), различным числом эфирных кислородных атомов и разными заместителями, дали толчок бурному развитию этой области. Спустя два года Жан-Мария Лен во Франции получил интересную серию бициклических соединений с атомами азота в головах моста. Это так называемые криптанды (II) (в их макроциклической структуре имеется внутримолекулярная полость — крипта). Эти открытия имели международный резонанс — ученый мир в начале 70-х годов переживает настоящий макроциклический бум!



Химия щелочных металлов, многие годы игнорировавшаяся учеными, была возрождена химией макроциклов. Возникали большие сомнения: может ли такая химия существовать? Ведь было известно, что щелочные катионы в растворах довольно инертны, они стойки к реакциям сольволиза, окисления — восстановления и комплексообразования, поэтому многие комплексы переходных металлов исследовались в растворах щелочных солей значительных концентраций для создания так называемой постоянной ионной силы: мысль о возможности конкурентного образования комплексов щелочных металлов просто не допускалась! С открытием макроциклов «незаметные члены» периодической таблицы — щелочные металлы — превратились в серьезных конкурентов переходных металлов.

Отметим тот интересный факт, что именно в 1967 г., то есть когда Ч. Педерсен впервые сообщил о синтезированных им краун-эфирах, стало известно, что этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУК, трилон-Б) — традиционный и хорошо, как каза-

лось, изученный комплексообразователь — тоже способна давать комплексы со щелочными катионами.

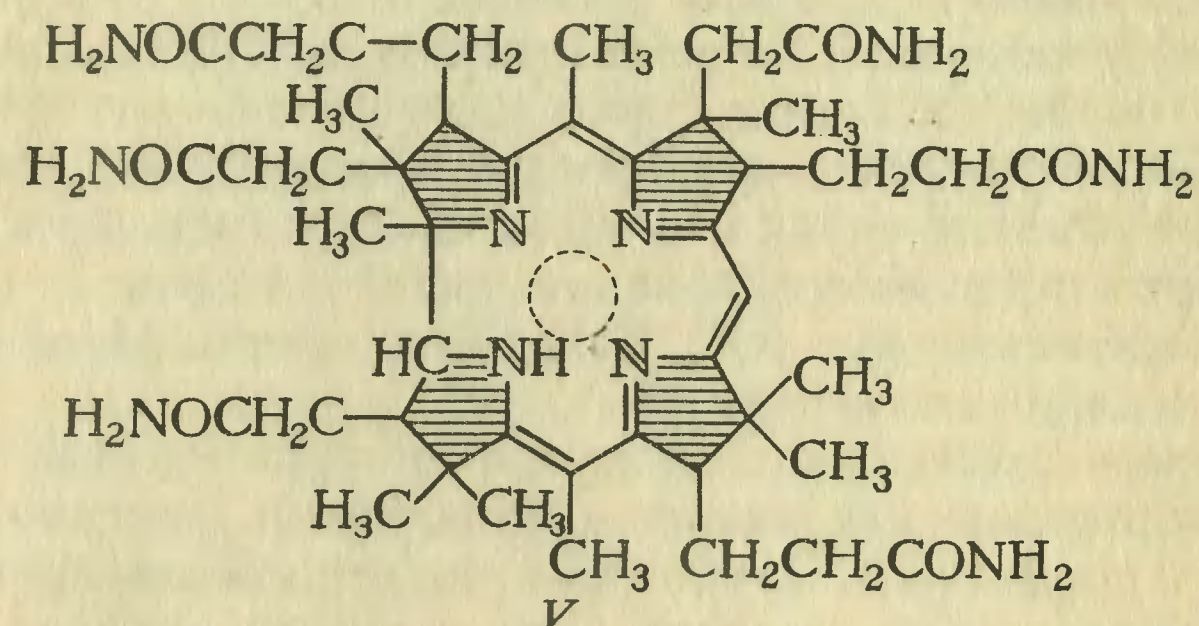
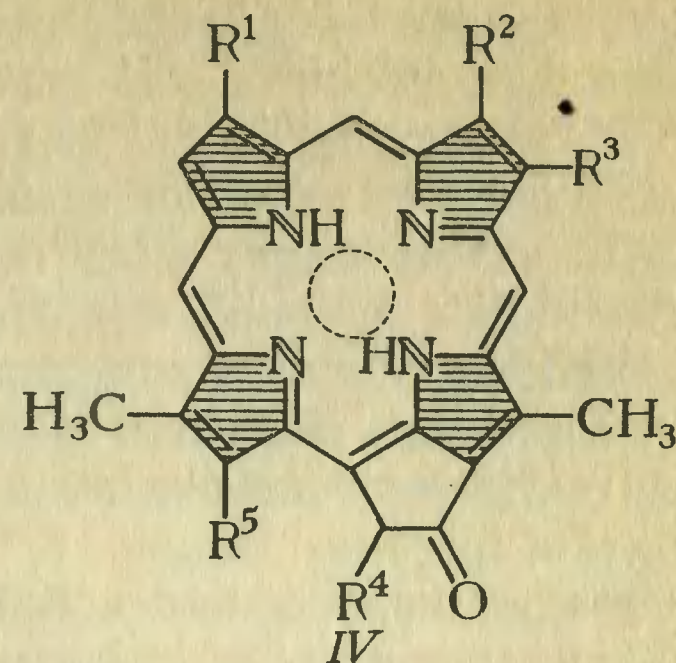
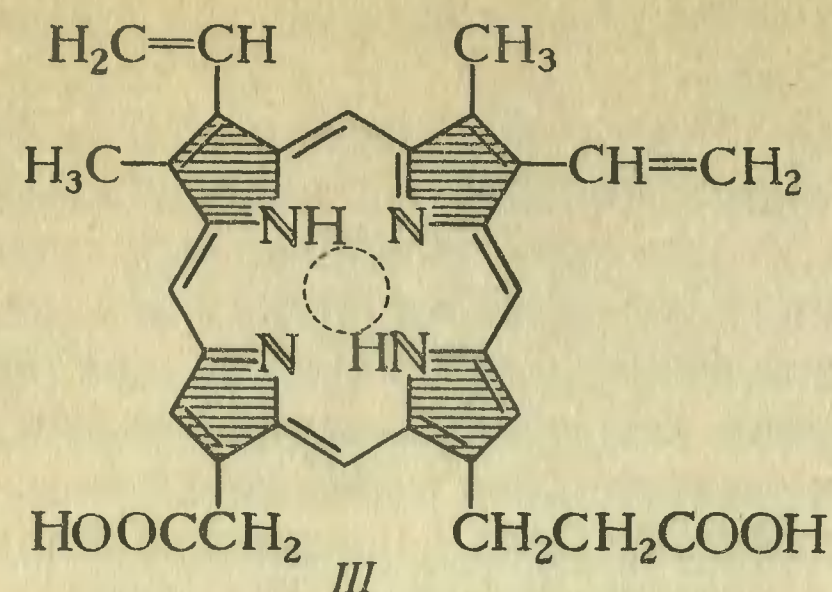
Открытие макроциклов вызвало огромный интерес к выяснению биологической активности щелочных катионов: оказалось возможным лечение расстройств психики макроциклическими производными лития, понятнее стал механизм натриево-калиевого баланса. Уникальные свойства макроциклов пробудили у химиков желание синтезировать подобные соединения, а затем проверять полученные синтетические аналоги в схемах ионного транспорта и разделения разных ионов. К настоящему времени синтезировано огромное число самых разнообразных макроциклических соединений с различными донорными атомами — O, N, S и др.; полученные макроциклы обладают селективностью в отношении широкого круга катионов, анионов и даже нейтральных молекул.

Химия макроциклов за короткое время успела проникнуть в различные отрасли науки и техники. Впечатляет нас и их участие в различных уровнях организации живой материи: от связывания ионов и малых молекул (CO, CO₂, O₂) до формирования сложных надмолекулярных структур.

В новом свете представляются теперь и такие природные макроциклические соединения с донорными атомами азота как коррины и порфирины. Давно известно, что комплексы именно этих макроциклов играют важную роль в живой природе. Так, комплексы порфирина с железом(III) — геммы — выполняют такие биологические функции как обратимое присоединение молекулярного кислорода, его активирование, участие в электронно-транспортных системах. Лиганд хлорофилла (IV), обуславливающий зеленый цвет растений и участвующий в фотосинтезе, содержит внутри порфиринового кольца магний. Лиганд витамина B₁₂ (V) относится к сложным макроциклическим природным соединениям. Он содержит атом кобальта в корриновом цикле.

Из структур (III, IV, V) видно, что перечисленные макроциклические системы, используемые природой для связи, соответственно, с Fe, Mg, Co (на структурных формулах места для металлов обозначены пунктиром), довольно сложны; понятно, что возможность использования при исследовательской работе более простых синтетических моделей, было бы весьма желательно.

Итак, вышеупомянутые макроциклы (III, IV, V) все природного происхождения. Они и их синтетические аналоги — краун-эфиры (I), криптанды (II) и подобные вещества — являются нейтральными макроциклическими соединениями, способными связывать ионы и малые молекулы, включая их во внутреннюю полость и удерживая там за счет взаимодействия с несколькими гетероатомами макроцикла. Все макроциклы имеют внутримолекулярную полость, но поверхности внутри этой полости и на периферии макроцикла могут быть различными — либо липофильными (жирорастворимыми), либо гидрофильными (взаимодействующими с водой). Наличие такой внутримолекулярной полости



с размером и формой, обеспечивающими узнавание других молекул и ионов — это свойство только макроциклических соединений!

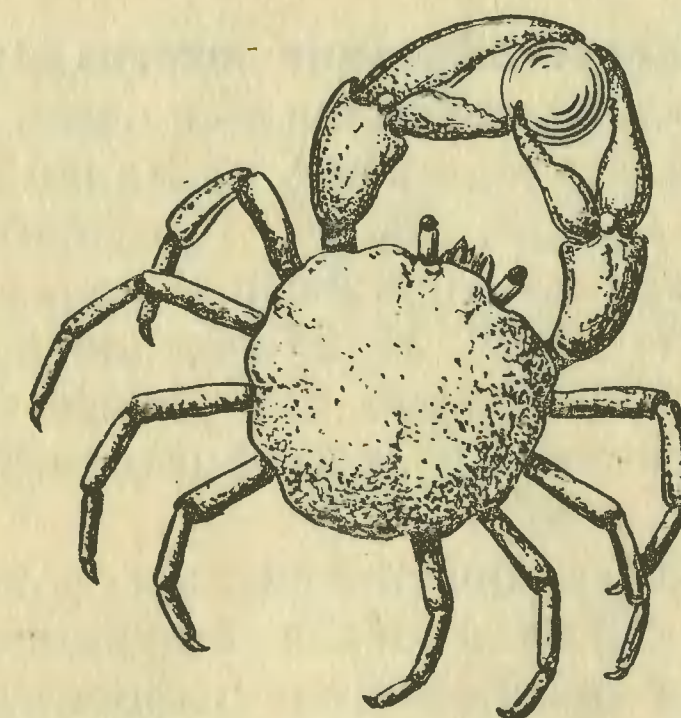
Взаимодействия «хозяин — гость». Было замечено сходство в строении катионных комплексов макроциклов и молекулярных соединений включения: в обоих случаях «гость» размещен во внутримолекулярной полости «хозяина» и в какой-то мере изолирован от внешней среды. Существует явная аналогия и между макроциклическими соединениями, имеющими внутримолекулярную полость для связывания ионов и молекул, и активным центром фермента, специфически узнающим свой субстрат. А это особенно актуально для биологии и медицины. Вот почему макроциклы стали объектом пристального внимания при моделировании сложных природных систем, например, ферментов. Именно появление краун-эфиров и криптанов привело к бурному развитию химии комплексов типа «хозяин — гость».

Предмет химии макроциклических соединений. После того, как для химии макроциклов было очерчено место среди других химических дисциплин, вскрыта актуальность и перспективность вызванных ею к жизни новых направлений, попытались дать определение макроциклам. Макроциклическим принято считать сегодня циклическое соединение с девятью или более членами кольца (включая все атомы) и с тремя или более связывающими (донорными) атомами — O, N, S, P или другими.

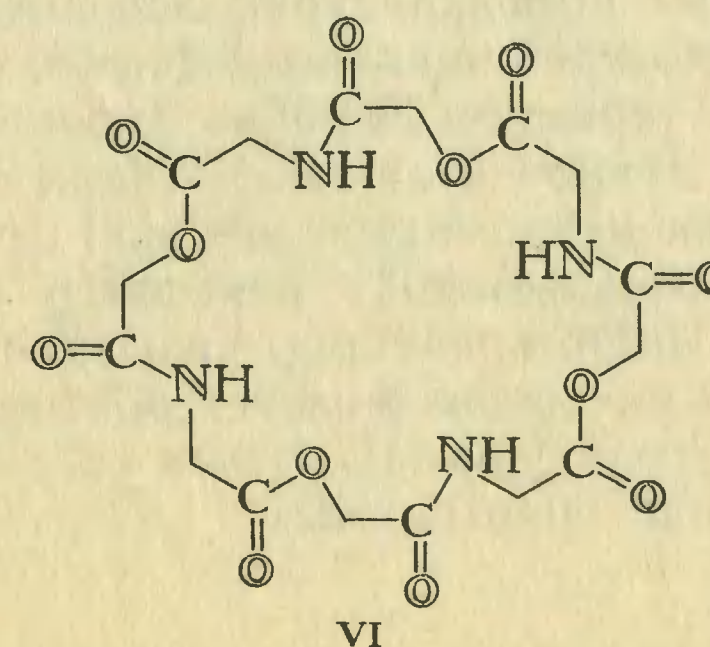
Существует однако большая группа природных и синтетических соединений с открытой цепью (формально не макроциклов!) —

производные этиленгликоля, классические глимы, некоторые антибиотики, — которые тем не менее формируют макроциклическую систему — так называемую псевдополость при взаимодействиях с металлами. Их тоже следует рассматривать как макроциклические соединения, а это чрезвычайно расширяет круг интересных нас соединений.

Принцип макроциклического связывания катионов широко реализуется в природе; это, в первую очередь, уже упомянутые природные комплексные соединения, в основе которых лежит порфириновая или родственная корриновая системы (III, IV, V). Доказательство строения и синтез этих трех природных соединений — блестящая страница в «биографии» биоорганической химии; многие открытия в этой области отмечены Нобелевскими премиями. Однако, несмотря на успешное развитие этого направления, сам принцип макроциклического связывания металла долго не получал широкого распространения в химии комплексных соединений, где всегда господствовали хелатообразующие лиганды, захватывающие металл не в кольцо, а лишь в «клешни»:



И только в пятидесятых — шестидесятых годах интенсивное исследование макроциклических антибиотиков полипептидного типа, содержащих сложноэфирные группировки, например, валиномицина (VI), а также других макроциклов эфирной — сложноэфирной природы, подтолкнуло на мысль исследовать комплексообразование с макроциклами.



К настоящему времени синтезировано и изучено громадное число макроциклических соединений и их открытоцепных аналогов. Оно неуклонно растет, затрудняя систематизацию и обзор достижений в этой области. Ведь и серьезная монография может устареть пока выйдет в свет. Задача авторов обзоров по макроциклическим соединениям до некоторой степени облегчается тем, что в работах рассматриваются лишь отдельные их типы (короны, криптанды или поданды и т. п.) или разбирается узкий круг определенных их свойств.

Попытаемся все же в этой небольшой книге охватить разные классы макроциклов, подчеркнуть основные их свойства и, по мере возможности, заглянуть в будущее интереснейшего направления органической и координационной химии.

КАК ЖЕ НАЗЫВАТЬ МАКРОЦИКЛЫ?

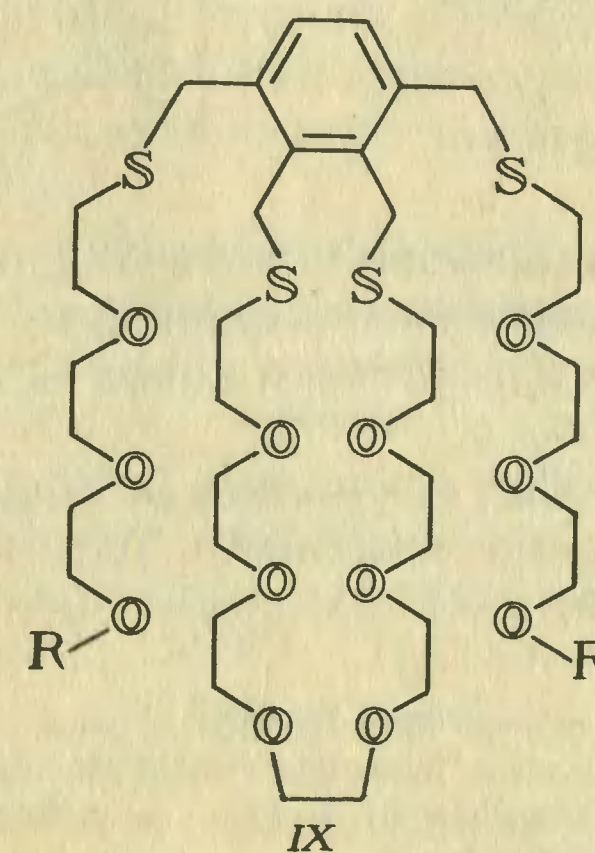
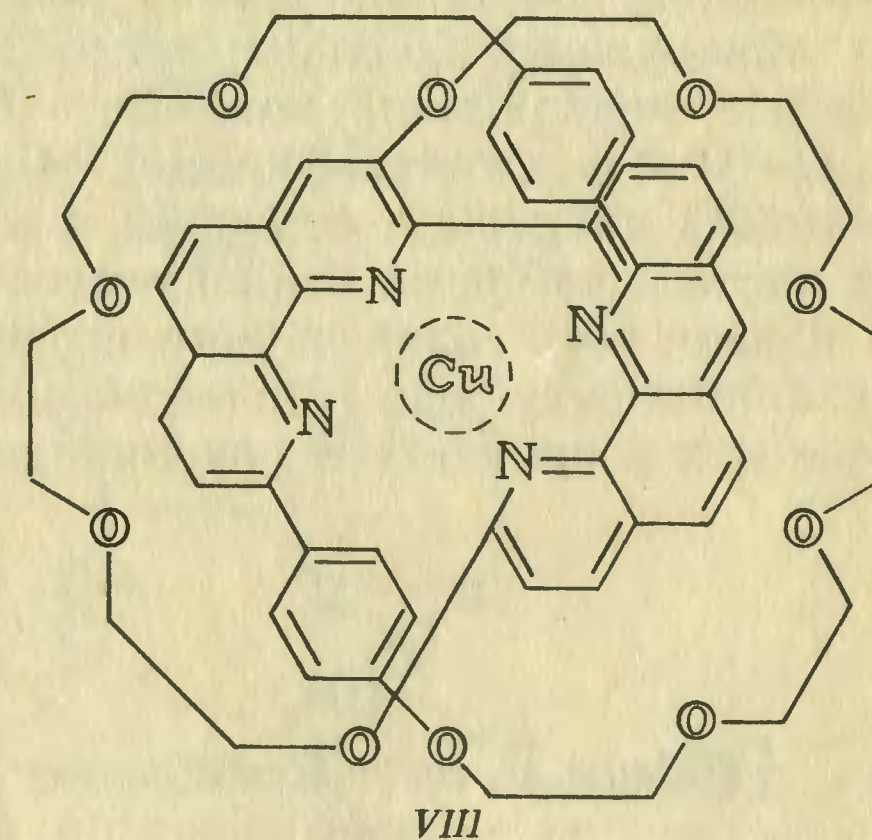
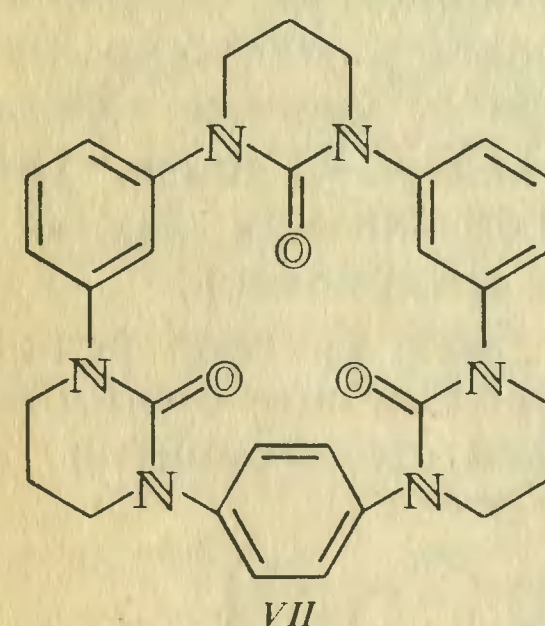
Принятая в органической химии номенклатура ИЮПАК для макроциклических соединений оказалась очень сложной и неудобной. По этой номенклатуре полное название краун-эфира (I) — 2, 3, 11, 12-дibenзо-1, 4, 7, 10, 13, 16-гексаоксациклооктадека-2, 11-диен, не уступает по сложности и название криптанда (II) ($m=n=p=1$) — 4, 7, 13, 16, 21, 24-гексаокса-1,10-дiazобицикло (8, 5, 8) гексакозан. Естественно, что ученые-химики, биохимики, биологи почти не используют эти кошмарные «многоэтажные» названия!

Постепенно, по мере увеличения числа и сложности получаемых и исследуемых макроциклов стала ощущаться необходимость разработки системы их наименования. Было предложено несколько схем, но ни одна из них не получила широкого распространения. И действительно, по одной из предложенных схем, краун-эфир (I) обозначается несколько короче, но тоже непросто — 2, 3, 11, 12-бензо-2, 18-2, 11-диен — 1, 4, 7, 10, 13, 16-О₆.

Химики обычно используют **несистематические названия** для макроциклов. Поскольку полиэфирные макроциклы впервые синтезированы и изучены Ч. Педерсеном, для них применяется предложенная им простая номенклатура. Основываясь на внешнем виде молекулярных моделей циклополиэфиров, ученый предложил называть их общим термином «краун» (корона), указывая при этом на количество атомов в цикле, а также на число простых эфирных группировок и ароматических или других циклических заместителей. Так, соединение (I) называют, по Ч. Педерсену, дибензо-18-краун-6. Часто криптанды называют по числу циклов, а также количеству и распределению гетероатомов в каждой углеводородной цепи. Соединение (II) ($m=n=p=1$) описывается просто: 2-криптанд или криптанд-222.

Классификация Ф. Фегтле. Интересную классификацию для макроциклов предложил один из основоположников химии макроциклических соединений Ф. Фегтле из ФРГ: коронанды он считает миди- и макромоноциклами; криптанды — би- и полициклами с любыми гетероатомами; поданды — нециклическими аналогами коронандов и криптандов. Обозначение краун-эфир им используется для коронандов, содержащих в качестве гетероатомов исключительно атомы кислорода. Сферандами (VII) он называет макроциклы жесткого скелета, несущего донорные заместители во внутреннем пространстве макроцикла; катенандами (VIII) — производные фенантролина, сцепленные оксиэтиленовыми мостиками, и т. д.

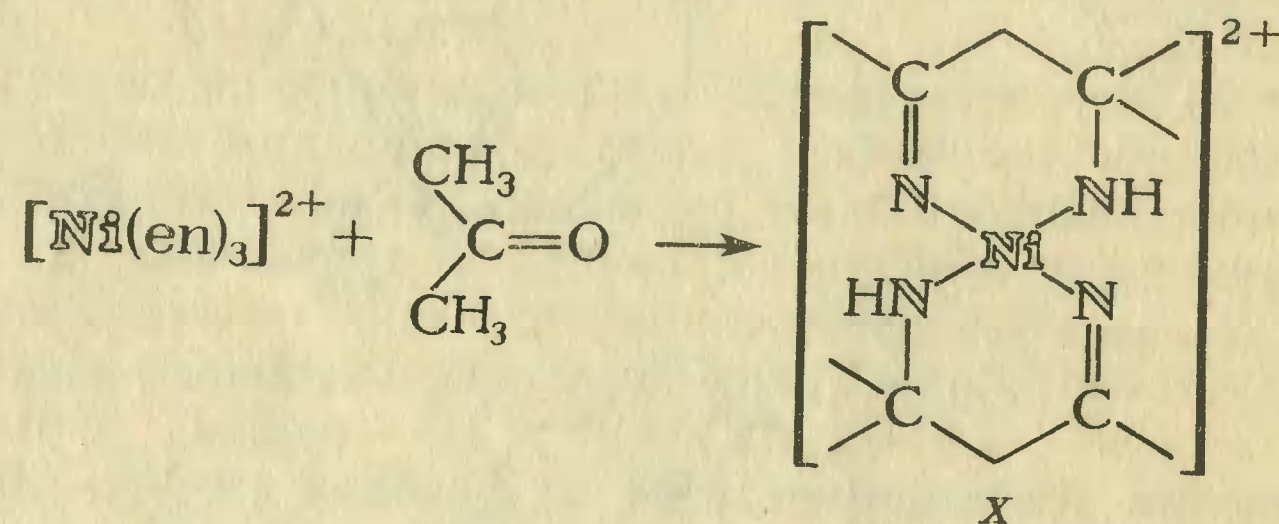
В научной литературе встречаются даже «зоологические» названия (осьминог, бабочка, страус и др.), «бытовые» (чаша, частокол, корзина) для макроциклов сложной структуры; и эти названия, тоже привились в химической литературе!



КАК ПОЛУЧАТЬ МАКРОЦИКЛЫ!

Синтез макроциклов до 1960 г. осуществлялся время от времени с целью изучения каких-то их конкретных свойств; учеными разных стран был получен и исследован целый ряд макроциклов самой разной структуры. Некоторые из них являлись потенциальными три- и тетрадентными лигандами* и имели отношение к порфиринам и фталоцианинам. Были получены и комплексные соединения последних с медью, кобальтом, никелем и другими переходными металлами. Иногда между синтезом макроцикла и получением его комплексов в твердом виде проходило много лет, известны случаи, когда лиганд синтезировался в одной стране, а его комплексы — в другой. Значительным событием в жизни химиков в 60-х годах было выделение Г. Брокманом (ФРГ) первого мембраноактивного комплексона природного происхождения — валиномицина (VI); параллельно его получили и идентифицировали советские химики. С открытия валиномицина, можно считать, и начинается собственно химия макроциклических соединений. Было обнаружено большое число природных макроциклов — ионофоров, содержащих амидные $-\text{CONH}-$, простые эфирные $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ и сложноэфирные $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}-$ связи. Такие макроциклы найдены в основном в микроорганизмах, многие из них в настоящее время используются как антибиотики.

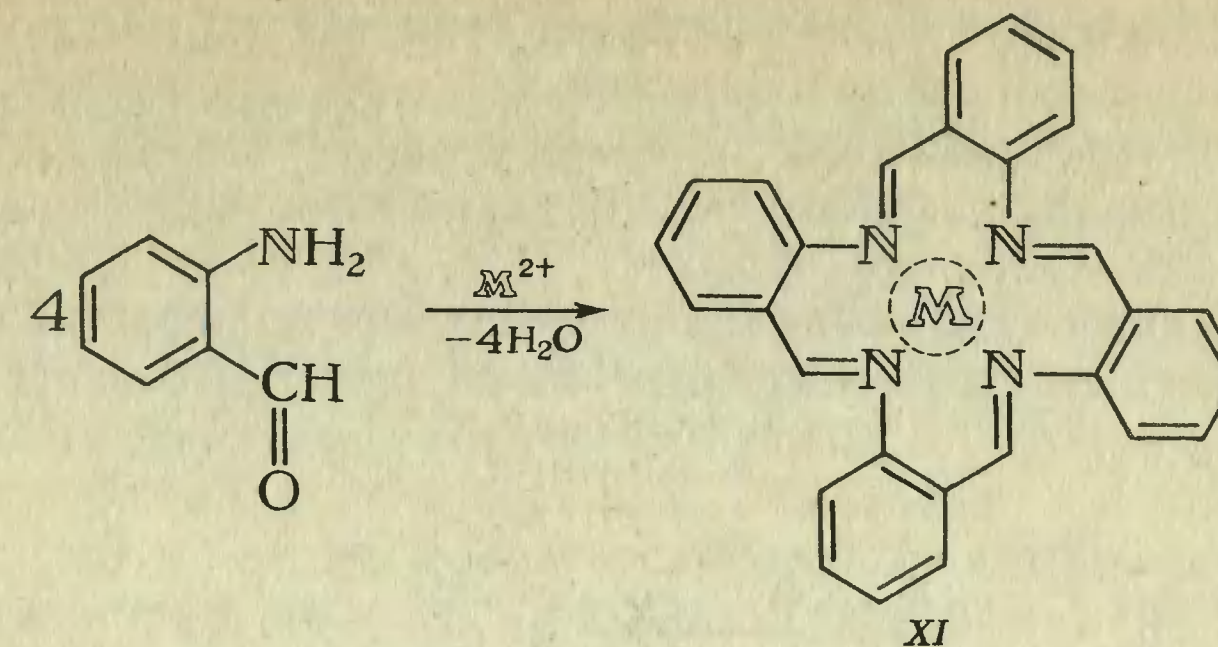
В начале 60-х годов нашего столетия была описана реакция циклизации между трис-(этилендиамин) никель-ионом и ацетоном, приводящая к продукту с макроциклической структурой (X):



Реакцию циклизации широко использовали затем для синтеза новых серий макроциклических соединений. Так, конденсацией *o*-аминобензальдегида в присутствии ионов металлов был получен тетраазамакроцикл (XI).

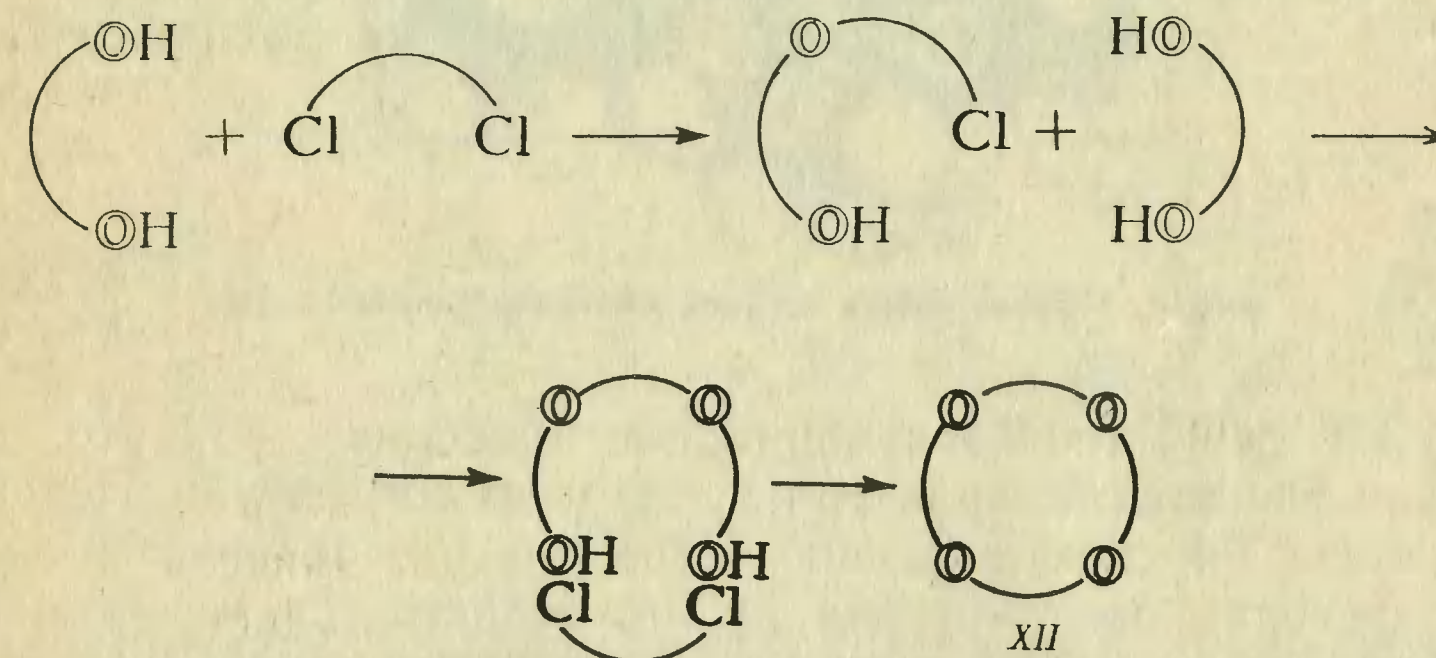
В начале 70-х годов был опубликован обзор Дэрила Буша из США по синтезу этих новых макроциклических комплексов; автор обращал серьезное внимание на связь многих из полученных

* Лигандами называют атомы или группы атомов, окружающие центральный атом металла в комплексе; лиганды бывают монодентными (однозубыми), бидентными (двухзубыми) и т. д. в зависимости от числа мест связывания лигандом иона металла.



макроциклов с природными объектами. Он и ввел понятие о темплатном (регулируемом ионом металла) синтезе макроциклических соединений.

Циклические полиэфиры, называемые для простоты *краун-эфирами*, были получены Ч. Педерсеном в 1967 году по общей схеме:



Позднее Ч. Педерсен рассказывал, как им был найден новый тип комплексообразователей, которые, подобно короне, венчают связываемый ими катион металла. Отсюда и название. Термин привился, хотя пространственная структура комплексов оказалась несколько иной (это было показано значительно позже рентгеноструктурным анализом).

Педерсен изучал стабилизаторы нефтяных масел и резин, в частности соединения, которые предотвращали бы критическое действие следов металлов на автоокисление нефтяных продуктов и распад антиоксидантов. Такими дезактиваторами металлов (например, меди, ванадия) оказались некоторые комплексообразующие вещества, которые, связывая катион металла, подавляли его каталитическую активность. Пытаясь подобрать дезактиватор для катиона ванадила VO^{2+} (катализатор полимеризации, нередко остающийся в составе резины), Ч. Педерсен предпринял синтез полиэфирного бис-фенола конденсацией ди- β -хлорэтилового эфира с натриевым производным моноалкилированного пирокатехина. Если бы в этом синтезе Педерсен не нарушил ка-

ноны органического эксперимента и использовал чистое исходное соединение, в то время открытие бы и не состоялось. Однако его моноалкилированный пирокатехин содержал примерно 10 %-ную примесь свободного пирокатехина, каковой с выходом 0,4 % и дал побочный продукт — как оказалось впоследствии, макроциклическое производное пирокатехина (по утвердившейся вскоре номенклатуре — дибензо-18-краун-6) (рис. 1).

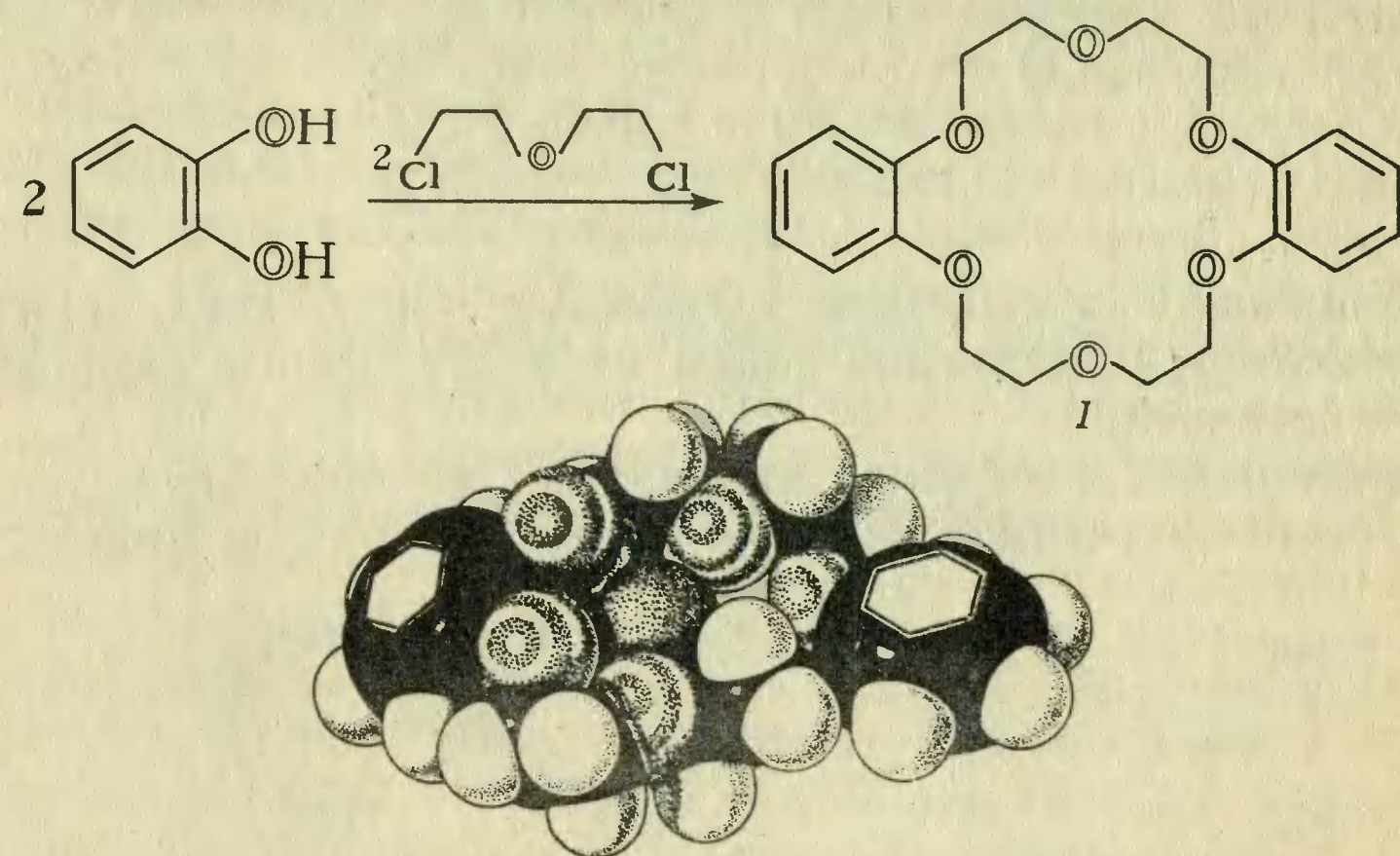


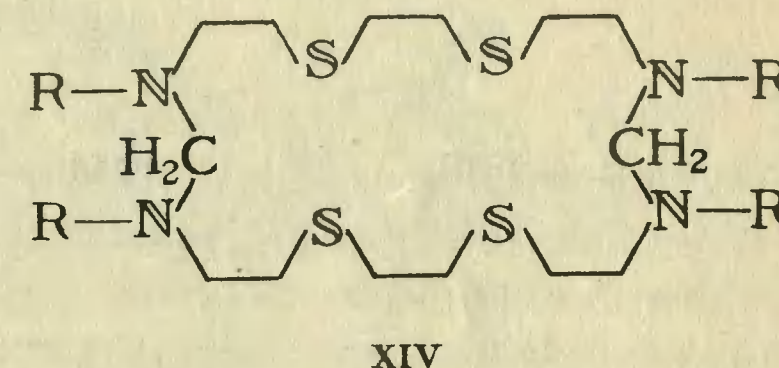
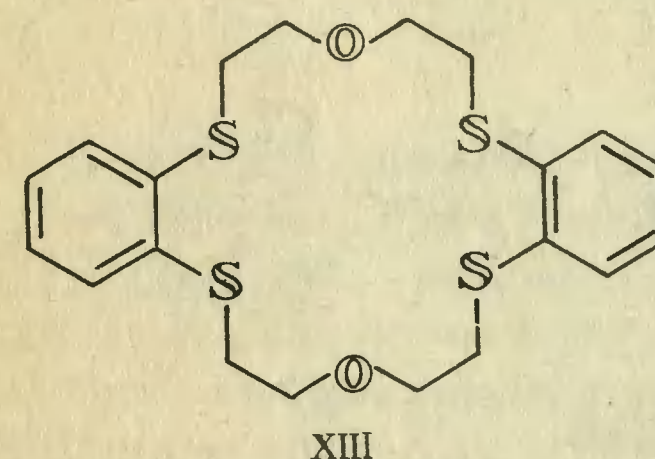
Рис. 1. Молекулярная модель дибензо-18-краун-6 (I)

Другой счастливой случайностью оказалось то, что, подтверждая фенольный характер исследуемых соединений, Педерсен использовал УФ-спектроскопию. Известно, что полоса УФ-поглощения фенолов при действии щелочи сдвигается в длинноволновую область, так как образуется фенолят-анион. Добавление щелочи к полученному побочному продукту увеличивало его растворимость в метаноле, что, казалось бы, свидетельствовало о его фенольной природе. Однако УФ-спектр менялся незначительно, и растворимость, следовательно, не была связана с образованием фенолята. Более того, она возрастала при добавлении не только щелочи, но и любой растворимой в метаноле соли натрия, то есть отвечал за нее не гидроксид-анион RO^- , а катион M^+ . Так, случайно, была открыта комплексообразующая способность полиэфирного макроцикла!

Следует отдать должное Педерсену: он сумел сделать правильные выводы из этих фактов; наметил и реализовал обширную программу синтеза и изучения примерно шестидесяти макроциклических полиэфиров. Они-то и стали первыми синтетическими комплексообразователями — коронами — для катионов щелочных металлов. Это открытие получило широкий резонанс, вызвало мощную волну синтеза новых макроциклических полиэфиров и их аналогов, применения их в самых разнообразных областях химической науки и технологии.

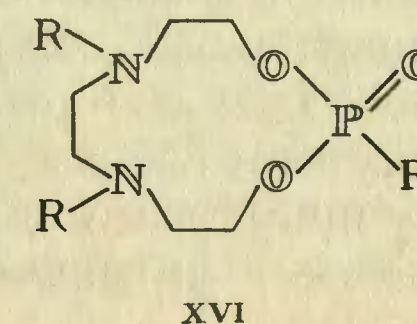
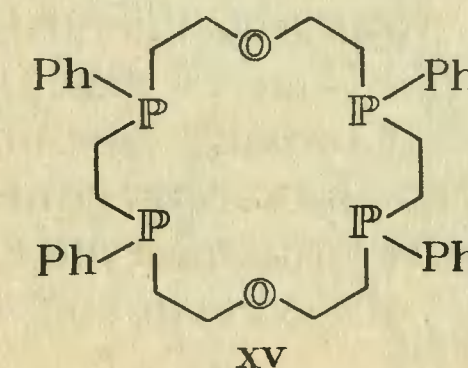
В последующих работах были описаны позже группы макроциклических полиэфиров с 9—60 атомами в цикле (в том числе с 3—20 эфирными атомами кислорода). Впоследствии в такие макроциклы были введены и другие донорные атомы, например, азот, фосфор.

Серу- и фосфорсодержащие макроциклы. Если высокие выходы ($> 60\%$) при получении только кислородсодержащих краун-эфиров объясняются темплатным эффектом, то есть координацией щелочного металла с донорными О-атомами при циклизации лиганда, то в аналогичных условиях S-содержащие краун-соединения образуются лишь с незначительным ($< 2\%$) выходом. Это объясняется отсутствием темплатного влияния металла в реакции из-за слабого сродства серы к ионам щелочных металлов. Макроциклические полисульфиды можно получать осернением (действием гидросульфида натрия, хлоридов серы или других реагентов) кислородных аналогов или окислением дитиолов. Получено большое число моно-, би-, трициклических серусодержащих корон, способных к комплексообразованию с Li, Na, K, Rb, Cs, Fe, Ag, Ca, Sr, Ba, Pb и другими металлами.



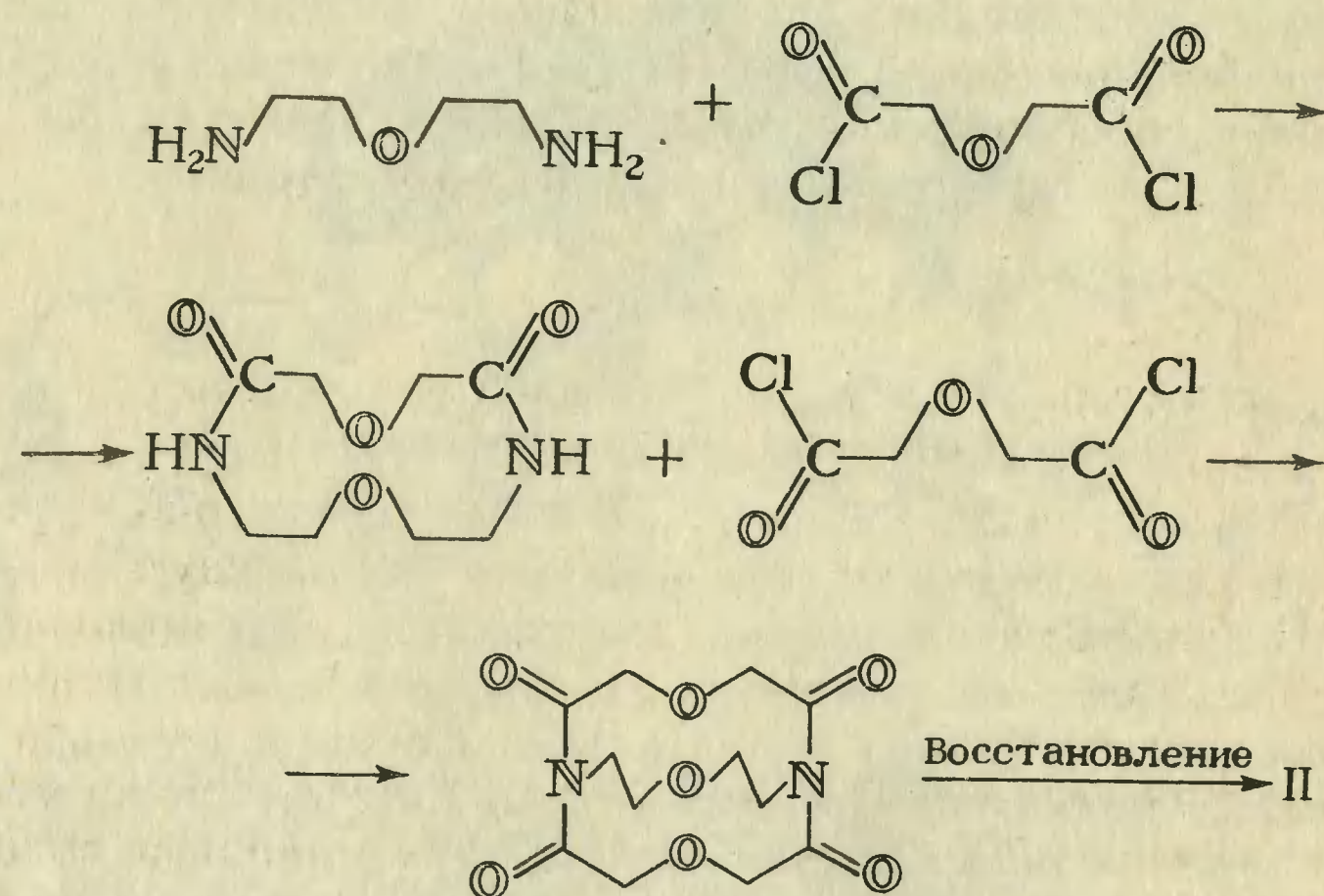
Интенсивное развитие химии S-содержащих краун-соединений вызвано, конечно, образованием ими очень устойчивых комплексов с переходными, редкими и редкоземельными металлами, с которыми не реагируют (или слабо реагируют) кислородсодержащие полиэфирные макроциклы; такие S-короны (XIII, XIV) нашли себе применение при разделении и определении металлов.

Фосфорсодержащие макроциклы. В макроциклах вместо атомов кислорода может содержаться фосфор; атомы Р могут находиться либо в трехвалентном состоянии с неподеленной парой электронов, которая и служит центром комплексообразования с металлом, либо в пятивалентном. Как правило, макроциклы такого типа содержат, наряду с фосфором, различные комбинации других донорных атомов:



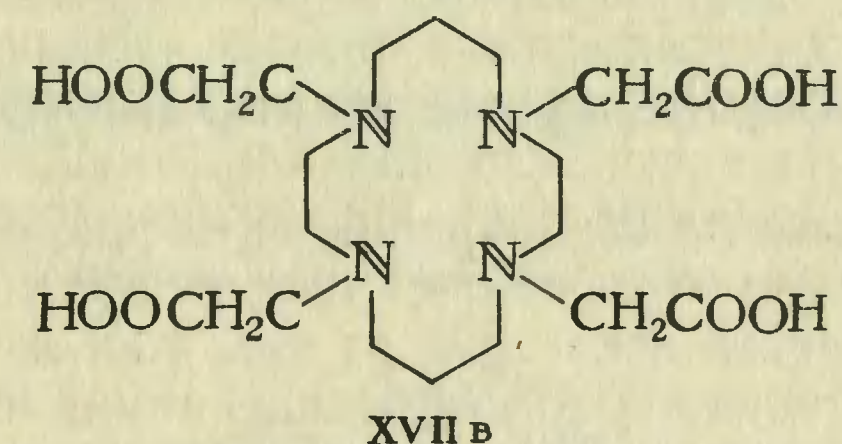
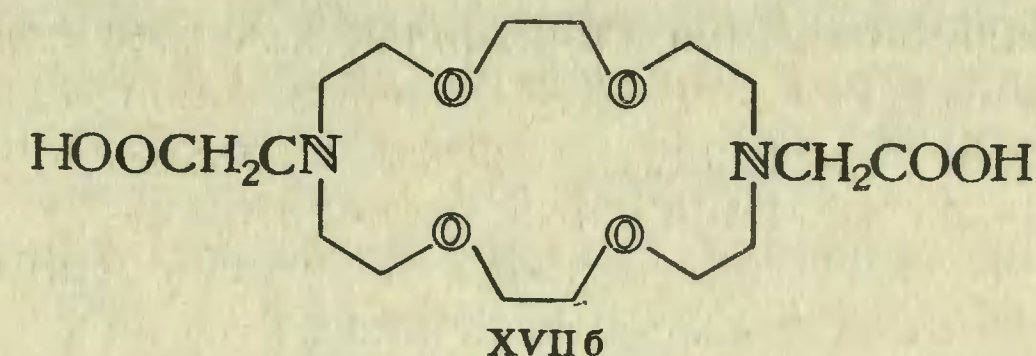
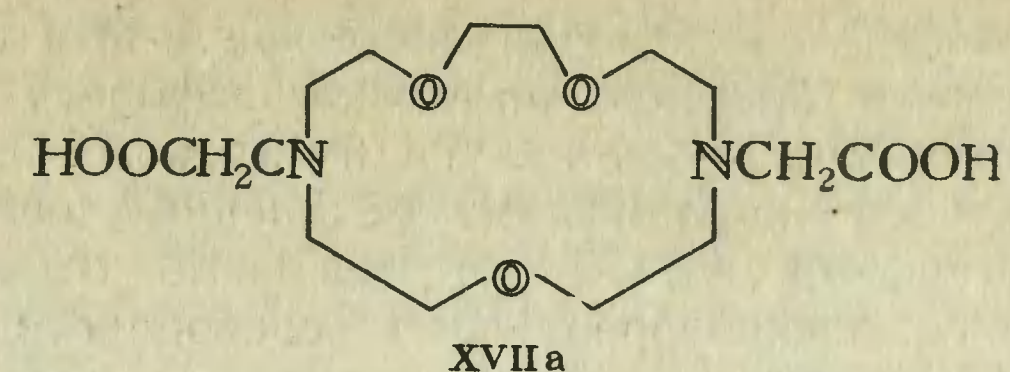
Соединение (XV) — это аналог 18-краун-6, в котором 4 из 6 атомов кислорода замещены на атомы фосфора; соединение (XVI) имеет уже три типа координирующих атомов (O, N, P). Изучение комплексообразования таких соединений с щелочными и переходными металлами (Ni, Co и др.) показало, что они превосходят по своей комплексообразующей способности ациклические лиганды.

Макрополициклы или криптанды, как уже говорилось, были синтезированы и описаны Ж.-М. Леном. Сначала были получены бициклические криптанды, а затем и соединения с тремя или даже четырьмя макроциклами; донорами здесь могут быть не только атомы кислорода и азота, но и серы. Синтез криптандов протекает по сложной многоступенчатой схеме:



Уже с начала 60-х годов стало ясно, что ионы металлов активно участвуют в синтезе многих макроциклических соединений; катионы в качестве «штампующей матрицы» часто используются в органической химии при синтезе сложных соединений. Пример темплатного действия Ni^{2+} приведен на схеме (см. стр. 11).

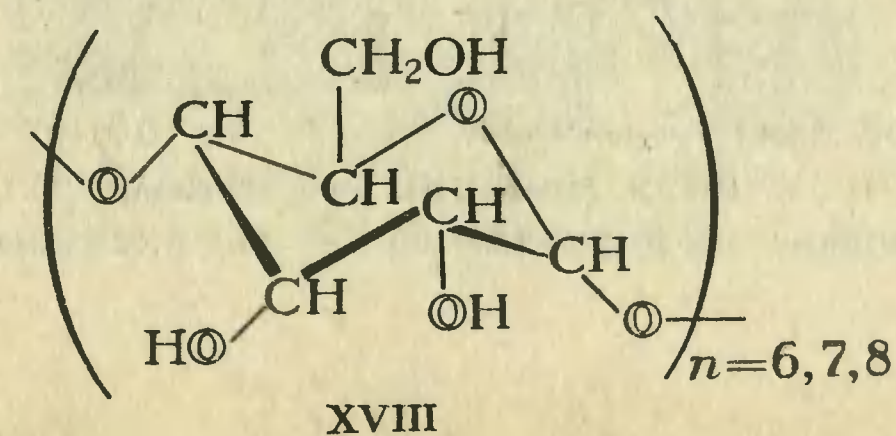
Макроциклы нового типа, имеющие функциональные активные группы не в ароматическом, а в полиэфирном кольце, были получены совсем недавно, пять лет тому назад. Это серия XVII а, б, в — удивительных гибридов N, O и N-содержащих собственно макроциклов и аминополикарбоновых кислот (называемых комплексонами). Аллен Чан в своей лаборатории с помощью темплатного управления реакции металлом получил такие 14- и 18-членные циклы, имеющие по 2—4 уксуснокислых остатка:



Циклодекстрины — природные вещества иного типа. Это олигосахариды, они занимают особое место среди лигандов, выступающих в качестве «хозяина» в комплексах типа «хозяин — гость». В отличие от краун-эфиров, которые образуют комплексы за счет донорно-акцепторных взаимодействий, циклодекстрины связывают молекулу «гостя» путем так называемых гидрофобных взаимодействий. Если краун-эфиры способны к специфическому комплексообразованию преимущественно с неорганическими и органическими ионами или молекулами, образующими водородные связи, то для циклодекстринов наиболее характерна способность связывать незаряженные малополярные молекулы: такое комплексообразование очень напоминает специфическое связывание в фермент-субстратном комплексе, поэтому циклодекстрины широко используются для моделирования биохимических реакций.

В США, Японии и ФРГ циклодекстрины выпускаются промышленностью, в Венгрии освоено промышленное производство β -циклодекстринов на основе собственной технологии. В последние годы работы в этой перспективной области начаты и у нас.

Молекулы циклодекстринов построены из n числа D (+ γ)-глюкопиранозных звеньев, связанных между собой α -1,4-гликозидной связью (XVIII).



Циклодекстрины получают при расщеплении крахмала ферментом амилазой, или при его криолизе (многократном замораживании и оттаивании).

Молекулы циклодекстринов имеют форму усеченного конуса (ведрышка), полого внутри, по окружности вершины которого расположено 6—8 первичных ОН-групп, а по окружности основания 12—16 вторичных ОН-групп. α -, β -, γ -Циклодекстрины образуют своеобразный гомологический ряд полостей (n — число звеньев, d — диаметр, h — высота полости):

Циклодекстрины	n	d	h
α -	6	4,5	6,7
β -	7	7,0	7,0
γ -	8	8,5	7,1

КОМПЛЕКСЫ ИЗ МАКРОЦИКЛОВ

Практически все типы макроциклов образуют прочные комплексы с катионами и обладают специфической способностью селективно связывать некоторые из них. Как же катион взаимодействует с макроциклическими соединениями? Рассмотрим параметры, определяющие, на наш взгляд, селективность по отношению к катиону и устойчивость образующихся комплексов:

относительные размеры катиона и полости макроцикла;
характер мест связывания в последнем;
тип и заряд катионов;
тип донорных атомов (О, N, S или др.);
вид заместителя в макроцикле;
характер растворителя.

Есть еще и другие параметры связывания катионов, но их можно опустить.

Относительные размеры катиона и полости макроцикла — очень важный параметр. Макроциклические соединения образуют наиболее прочные комплексы с теми катионами, ионный радиус

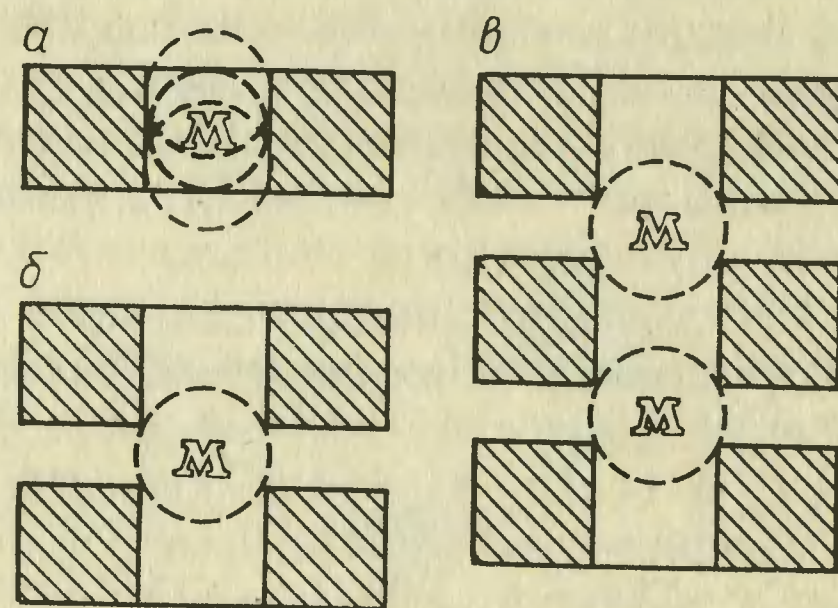


Рис. 2. Комплексы макроциклов

а — 1 : 1; б — 1 : 2 (сэндвичевые); в — 2 : 3 (клуб-сэндвичевые)

которых наилучшим образом соответствует радиусу полости кольца (по завершении комплексообразования). Энергия связи между катионом и лигандом, конечно, будет наибольшей в том случае, если все донорные группы примут участие в формировании комплекса. При несоответствии размеров кольца и иона катион либо «проваливается» сквозь макроциклическую полость, либо «оседлывает» ее (рис. 2, а). В последнем случае катион захватывает еще одно макроциклическое кольцо и образует комплекс в виде сэндвича (рис. 2, б); могут получаться еще и клуб-сэндвичи (двойные сэндвичи) (рис. 2, в), как оказалось, вполне «съедобные» и для человека и для животных.

Так, макроцикл 18-краун-6 образует наиболее прочные комплексы с K^+ и Ba^{2+} , размеры которых наилучшим образом соответствуют размерам внутримолекулярной полости макроцикла. Размер полости можно точно определить с помощью рентгеновских лучей и кристаллографическими исследованиями и в незакомплексированной, и в закомплексированной форме лиганда.

Для предварительной оценки пригодны и молекулярные модели, например Стюарта — Бриглебба (рис. 3). Для щелочных

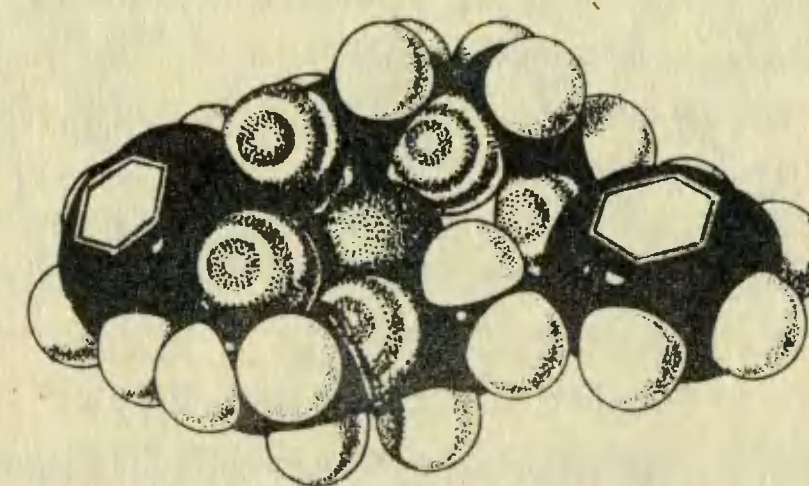
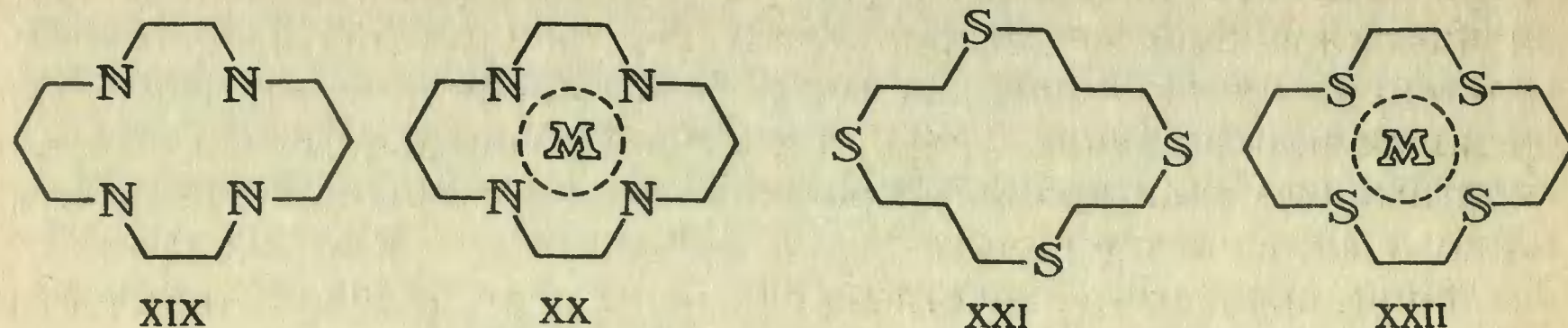
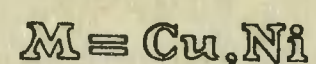


Рис. 3. Молекулярная модель комплекса дибензо-18-краун-6 со щелочным металлом

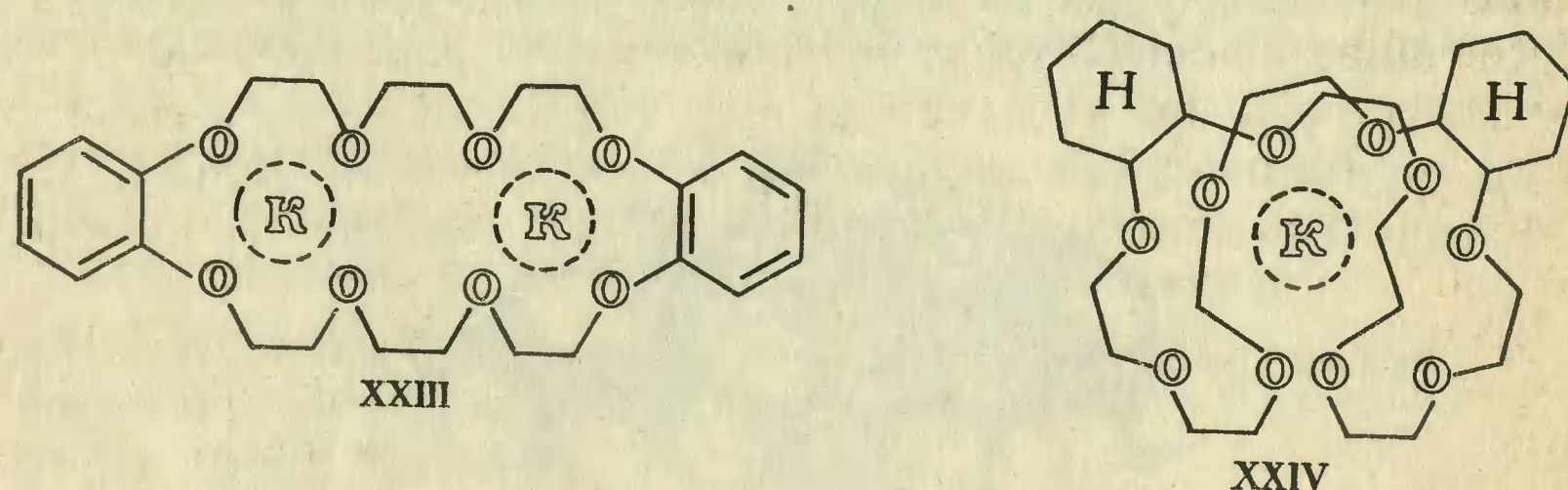
катионов предложена простая зависимость между ионным радиусом и числом атомов кислорода в макроцикле; например, в краун-эфире обеспечивается наилучшая «посадка»: для Li — при четырех атомах кислорода; для Na^+ — при пяти; для K^+ — при шести; для Cs^+ — при восьми атомах кислорода. Еще более явно выражена связь между размером полости макроцикла и устойчивостью комплексов для криптанов типа (II) и др.

Расположение мест связывания тоже играет свою роль. Макроциклические соединения, как и многие органические молекулы, не являются жесткими образованиями и даже небольшие кольца краун-эфиров достаточно гибки при ориентации донорных кислородсодержащих групп макроцикла в пространстве. Показательным примером может служить тетраамин циклам (XIX). В депротонированной форме (XIX) он существует в той же конформации, что и в комплексах с ионами меди и никеля (XX). В серном же аналоге циклама (XXI) все донорные группы направлены наружу, тогда как в его комплексах с ионами металлов (XXII) все четыре атома серы уже обращены внутрь кольца, то есть при

взаимодействии с металлом атомы серы вынуждены изменять свое пространственное расположение:



Влияние гибкости кольца краун-эфиров на комплексообразование хорошо видно на примере структур различных комплексов с ионами калия. Более гибкие макроциклы могут включать в свою полость более одного иона калия как, например, в структуре (XXIII), или даже обволакивать катион, «подгоняя» размер полости в структуре (XXIV) под размер иона.



Макроциклические соединения, конечно, имеют более жесткую структуру, чем ациклические полиэфиры, но и для них возможно различное расположение фрагментов макроцикла относительно полости молекулы. По мере уменьшения радиуса катиона ($Li < Na < K < Rb < Cs$) молекула трициклического макроцикла (II) конформационно несколько перестраивается, подгоняя размер внутренней полости к размеру катиона; при этом она как бы скручивается вокруг оси, проходящей через атомы азота, в результате чего уменьшается расстояние между плоскостями уже и кислородных атомов (рис. 4).

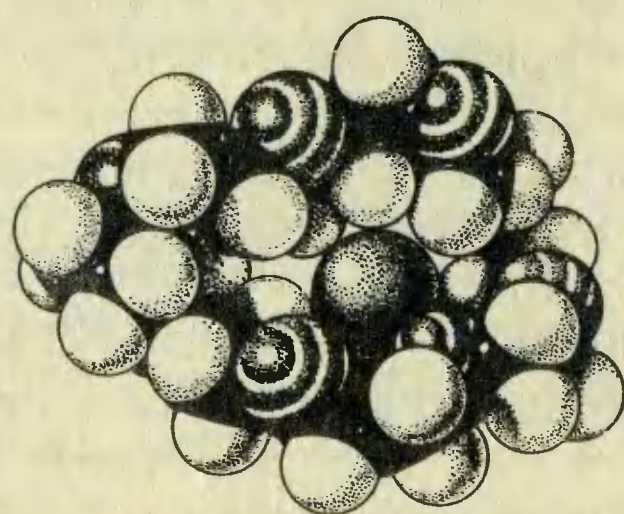


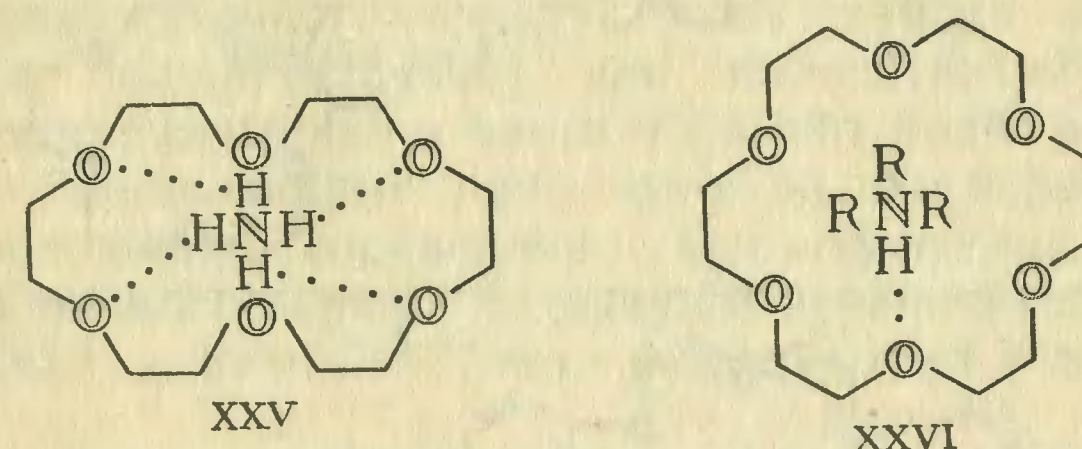
Рис. 4. Молекулярная модель комплекса крипанда-222 (II)

Ж.-М. Лен обнаружил, что жесткие лиганды крипанды проявляют «пик селективности», они способны различать катионы, размеры которых либо меньше, либо больше размера их полости. Вот для более гибких лигандов типа краун-эфиров характерно «плато селективности», они не всегда отличают катионы, соседние в ряду. Макроциклы, которые не являются гибкими, но слишком малы для катиона, могут давать сэндвичевые комплексы состава 2:1, что сильно искажает истинную картину селективности (см. рис. 2, б).

Валиномицин, представленный структурой (VI), тоже проявляет пик селективности, несмотря на свой размер. Валиномицин «складывается», образуя (за счет внутримолекулярных связей) почти октаэдрическую координационную сферу, к которой легко подходят ионы калия или рубидия. Его координирующие карбонильные кислородные атомы располагаются при этом в уже готовом для комплексообразования положении; такая конформация (VI) характерна для комплекса с калием и в твердой фазе, и в растворе.

Если размеры катиона меньше, то любой макроцикл оказывается не в состоянии *сжаться* до необходимой степени; устойчивость комплексов в этом случае сильно уменьшается, поскольку катион уже не может удерживаться макроциклом вплотную. Поэтому гибкость кольца — это решающий фактор, влияющий на связывание валиномицина и других макроциклов с катионами.

Ионы аммония NH_4^+ и катионы органических аминов RNH_3^+ тоже дают комплексы с краун-эфирами, вероятно, за счет водородной связи с эфирными кислородными атомами лиганда. Так, при изучении взаимодействия различных аминов с макроциклом 18-краун-6 было обнаружено, что прочность образующихся комплексов падает в ряду: NH_4^+ и $RNH_3^+ > R_2NH_2^+ > R_3NH^+$; принимаем во внимание число водородных атомов органического амина, доступных для образования водородной связи с кислородными атомами: в (XXV) мест связывания больше, чем в (XXVI).

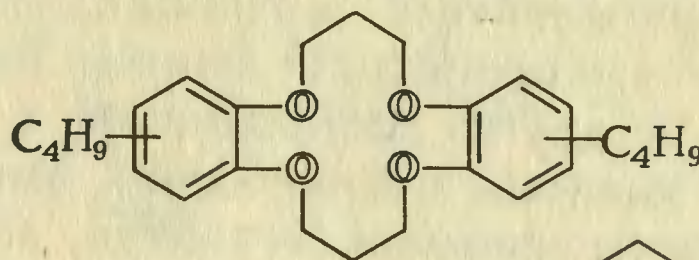
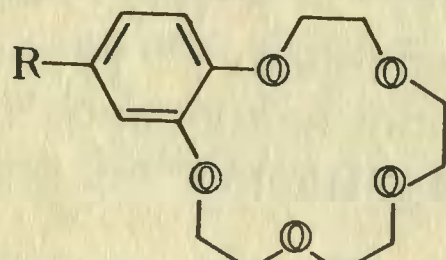
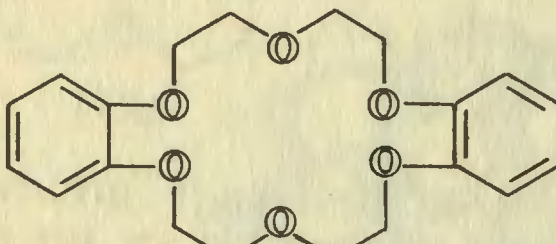


Тип и заряд катиона. Связь щелочных и щелочно-земельных катионов с макроциклами электростатическая по своей природе. Атомы O, N, S стремятся равномерно расположиться на поверхности сферы с положительным зарядом; таким образом варьируются и координационные числа и геометрия комплекса. Например, ион калия может быть десятикоординационным (в комплексе

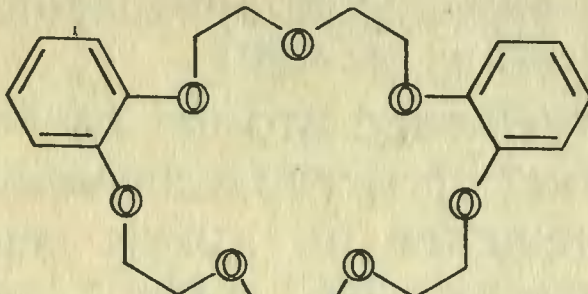
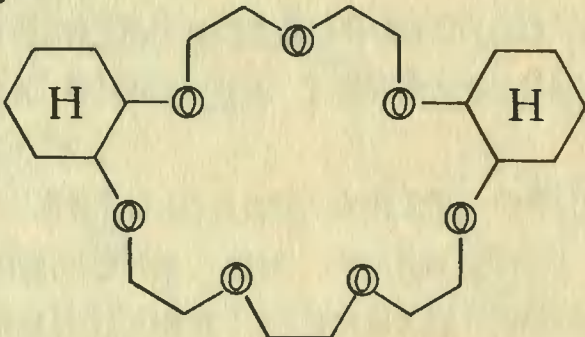
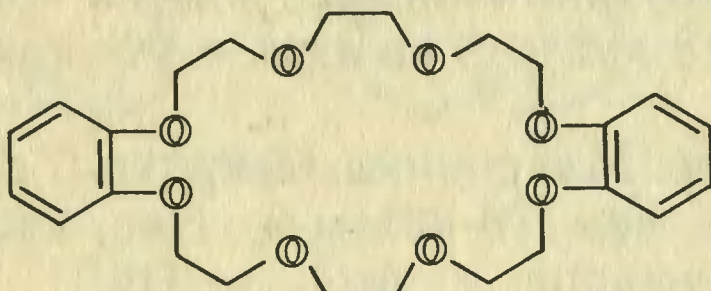
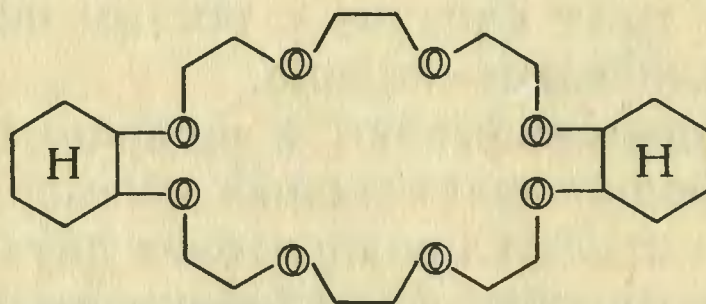
с бис-бензо-15-краун-5 и с дибензо-30-краун-10), *девятикоординационным* (в комплексе с дибензо-27-краун-9), *восьмикоординационным* (в комплексе с дибензо-24-краун-8), *шестикоординационным* (в плоском комплексе с 18-краун-6 или в октаэдрическом комплексе с валиномицином).

Для щелочных и щелочно-земельных катионов нет строгих стереохимических требований; макроцикл компенсирует электронное окружение при вытеснении части (или всей) сольватной оболочки катиона. У этих двух групп катионов за комплексообразующие свойства «отвечают», в первую очередь, их размеры (табл. 1). Небольшие ионы лития сольватированы так сильно, что их десольватация требует значительной энергии, и часто энергия десольватации не компенсируется энергией комплексообразования. С другой стороны, большие катионы не способны притягивать и

Таблица 1. Ионные диаметры щелочных и щелочно-земельных катионов и диаметры полостей в краун-эфирах

Катион	Ф, Å	Лиганд	Ф, Å
I группа			
Li	1,20		1,2 ÷ 1,5
Na	1,90		
Cu (I)	1,92		
K	2,66		
II группа			
Rb	2,96		1,7 ÷ 2,2
Ag (I)	2,52		
Cs	3,34		
III группа			
Au (I)	2,88		2,6 ÷ 3,2
Fr	3,52		

Продолжение табл. 1

Катион	Ф, Å	Лиганд	Ф, Å
II группа			
Be	0,62		3,4 ÷ 4,0
Mg	1,30		
Ca	1,98		
Zn	1,48		
			
III группа			
Sr	2,26		> 4
Cd	1,94		
Ba	2,70		> 4
Hg (II)	2,20		

организовывать макроцикл в такой же высокой степени как маленькие катионы. Селективность для K^+ и Ba^{2+} , то есть по катионам промежуточного между Li и Cs размера, обычно выше таковой для большого (цезий) или малого (литий) катионов. Большие двухзарядные ионы часто образуют более прочные комплексы, чем однозарядные ионы того же размера, тогда как обратное положение справедливо при сравнении небольших катионов различного заряда: 18-краун-6 предпочитает координироваться с Na^+ , а не с Ca^{2+} , хотя размеры этих ионов довольно близки.

Другие катионы изучены значительно хуже. Некоторые из них обладают сродством к иным, чем кислород донорам; так, Ag^+ и Hg^{2+} предпочитают серу как донор. Ионы Tl^+ и Rb^{2+} по своим свойствам подобны щелочным и щелочно-земельным катионам и образуют даже более прочные комплексы, чем другие катионы подобного размера. Для комплексов Ni^{2+} характерна стереохимия плоского квадрата; это делает циклические тетраамины типа цик-

лама (XIX) идеальными для него лигандами. Комплексами Ni^{2+} и Cu^{2+} ограничиваются примеры с азотными и с серными макроциклами. Взаимодействие макроциклов с лантанидными и актинидными катионами изучено мало; исключение составляют новейшие макроциклы типа (XVII), которые дают комплексы с La^{3+} , Ga^{3+} , Yb^{3+} ; это очень важно для разделения смесей солей редкоземельных элементов (см. с. 38—39).

Тип донорного атома. Замещение атомов кислорода в краун-эфирах на атомы азота снижает сродство к щелочным и щелочно-земельным катионам, а замещение на атомы серы приводит к увеличению прочности комплексов с Ag^+ и Hg^{2+} , тогда как устойчивость комплексов с другими катионами, включая Tl^+ и Pb^{2+} , падает.

Замещение даже одного из четырех атомов азота в тетра-аминовых лигандах на кислород заметно снижает сродство к ионам меди. Влияние введения разных донорных атомов изучено и для иона трет-бутиламмония: замена одного атома кислорода в макроцикле 18-краун-6 на азот почти вдвое повышает прочность комплекса.

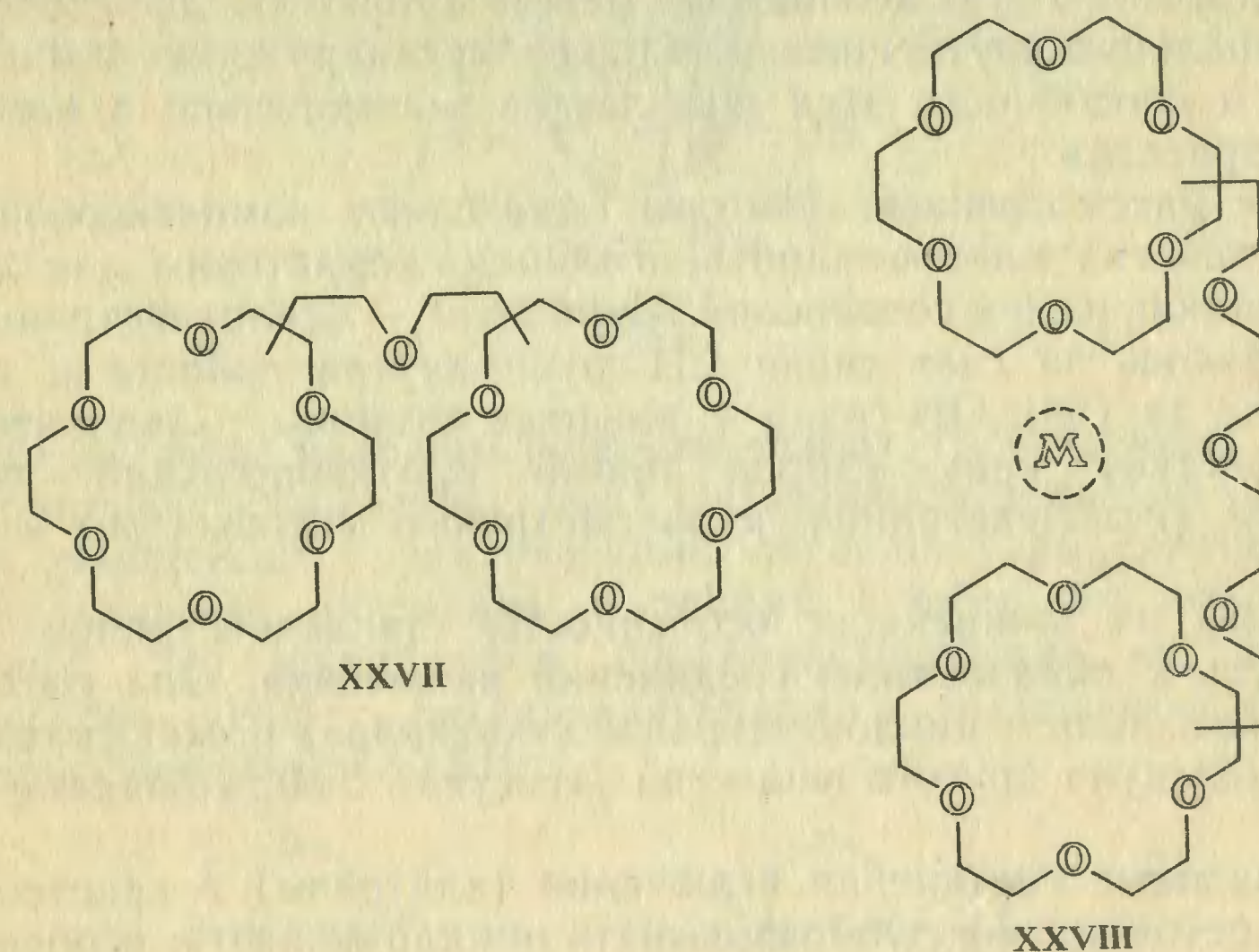
Число донорных атомов. Макроцикл 18-краун-5 связывает ион трет-бутиламмония хуже, чем 18-краун-6. При взаимодействии серных аналогов краун-эфиров с Ag^+ и Hg^{2+} устойчивость комплексов тоже связана с ростом числа донорных атомов серы в макроциклическом кольце.

Криптан-ды связывают и щелочные, и щелочно-земельные катионы, имеющие одинаковый размер (например, K^+ и Ba^{2+}). Обычно они отдают предпочтение двухвалентным катионам, но на эту склонность можно повлиять, заменив донорные атомы кислорода CH_2 -группами. Так, у криптанда-222 и криптанда, у которого два атома кислорода в одной цепи заменены CH_2 -группами, отношения констант связывания Ba^{2+} и K^+ отличаются на шесть порядков! Таким образом, более высокий заряд катионов щелочно-земельных металлов делает их более чувствительными к снижению числа донорных центров. Возникновение такой необычной селективности обусловлено экранированием комплекса от растворителя за счет гидрофобных звеньев CH_2-CH_2 ; при этом нет полной компенсации энергии, затраченной на десольватацию катиона при его взаимодействии с макроциклом.

Заместители в макроциклическом кольце. Введение бензольных колец в краун-эфиры (I) и криптан-ды (II) существенно изменяет их свойства. Громоздкий макроцикл как бы изолирует катион от растворителя; к тому же ароматическое кольцо, вероятно, придает макроциклу жесткость. Оно оттягивает электроны от донорных атомов, ослабляя тем самым взаимодействие иона металла с лигандом. Наличие гидрофобных группировок благоприятствует связыванию M^+ по сравнению с M^{2+} , так как двухвалентный катион, будучи лучшим поляризующим агентом, с трудом отдает молекулы воды; благодаря этому можно различать

катионы одинакового размера, но разного заряда (например, Na^+ и Ca^{2+}).

Интересен пример бис-краун-эфиров, когда два макроцикла связаны цепочками различной длины, но похожей структуры (XXVII и XXVIII):



При увеличении длины соединительной цепочки (от двух до восьми оксиэтиленовых групп) устойчивость комплексов с ионом калия проходит через максимум, отвечающий параллельному расположению двух плоскостей макроциклов с находящимся между ними катионом (комплекс (XXVIII) в виде сэндвича). Наличие кислородных атомов в соединительной цепочке еще и упрочняет комплекс (XXVIII), вероятно за счет придания бис-краун-эфиру дополнительной гибкости.

Растворитель вступает в конкуренцию за обладание катионами, поэтому изменение характера растворителя может приводить к значительному изменению комплексообразующих свойств макроцикла. Растворители с низкой диэлектрической проницаемостью и низкой сольватирующей способностью обуславливают большую прочность комплексов, чем растворители, обладающие склонностью к сильной сольватации катионов (например, вода).

На примере криптан-дов было обнаружено, что скорость реакции образования комплексного соединения обратно пропорциональна радиусу катиона. Это показывает, что потеря координационной воды является главной стадией образования комплекса или предшествует ей. Вероятно, реакции замещения сольватной

оболочки катиона донорными атомами макроциклических соединений предшествуют конформационные изменения в последних, то есть когда донорные атомы окружают катион. Изучение структуры целого ряда комплексов щелочных и щелочно-земельных катионов с краун-эфирами и криптандами показало, что дегидратированный катион со всех сторон окружен гетероатомами макроцикла. В этих комплексах можно наблюдать две стороны — гидрофильную внутреннюю и гидрофобную наружную, чем и объясняется способность этих комплексов растворяться в неводных растворителях.

Все рассмотренные факторы определяют комплексообразующие свойства макроциклов и, в общем, характерны для любых макроциклических соединений. Иное дело — циклодекстрины: они гидрофобны за счет своих СН-групп внутри полости и гидрофильны за счет ОН-групп с внешней стороны. Следовательно, «устройство» краун-эфиров прямо противоположно таковому для циклодекстринов, к рассмотрению которых мы и перейдем.

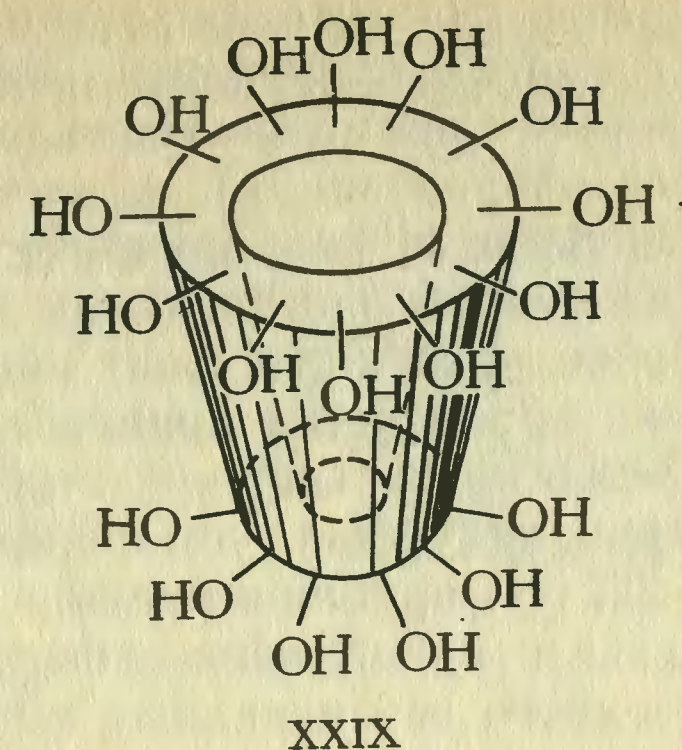
Одна из важнейших особенностей циклодекстринов — **способность к образованию соединений включения**. Она состоит в том, что в полость циклодекстринов («хозяина») может быть включена молекула другого вещества («гостя») с образованием ассоциата.

Подобные соединения включения (клатраты) в кристаллическом состоянии могут образовывать немало веществ; особенность циклодекстринов заключается в том, что их соединения включения устойчивы и в растворе.

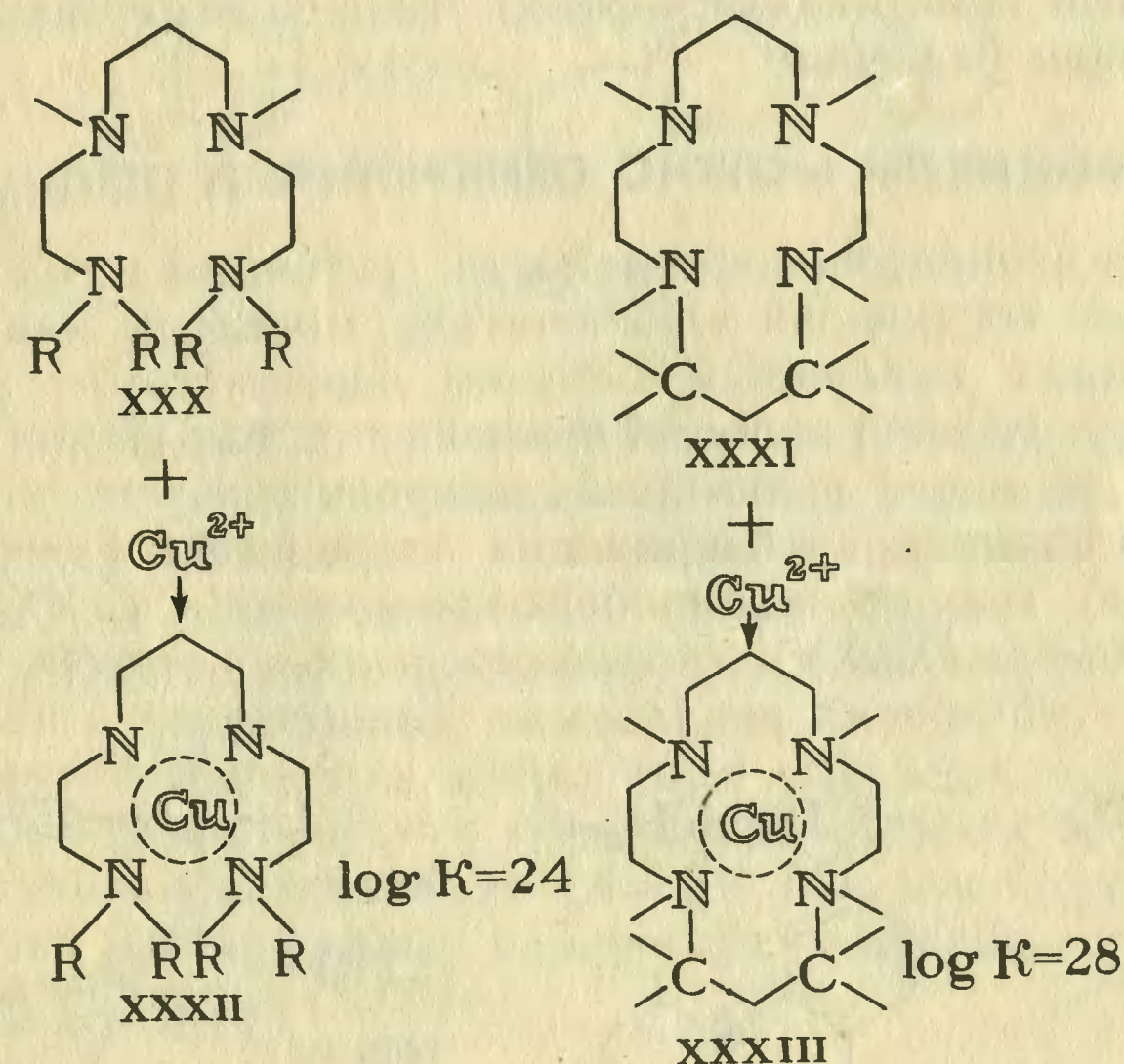
Образование таких соединений циклодекстринов происходит почти исключительно в воде и следует простой стехиометрии гость : хозяин — 1 : 1, 1 : 2, 2 : 1, 2 : 2 и т. д. В других сильно полярных растворителях (ДМФ, ДМСО) связывание происходит значительно слабее, а в малополярных растворителях не наблюдается вовсе.

Диапазон включаемых соединений очень широк: от неполярных алканов нормального, изостроения, циклоалканов и ароматических углеводородов или гетероциклов до сильно полярных их производных, включая ионные соединения. От малых молекул инертных газов и галогенов — до громадных молекул органических красителей и стероидов!

Как же происходят такие включения? Для эффективного образования комплексов необходимо, чтобы молекула «гостя» (или некоторая часть ее) была комплементарна полости циклодекстринов. Включенные молекулы ориентируются так, чтобы обеспечить максимальный контакт между гидрофобной частью «гостя» и малополярной внутренней полостью «хозяина». Гидрофильная часть молекулы «гостя», насколько это возможно, остается вне полости, обеспечивая максимальный контакт с растворителем и гидроксильными группами «хозяина».



Что же такое макроциклический эффект, свойственный только макроциклическим соединениям? Он отражает большую устойчивость комплексов с циклическими лигандами по сравнению с открытоцепными лигандами с одними и теми же донорными атомами. Это может быть продемонстрировано на примере комплексов меди с тетраазалигандами — открытыми (XXX) и макроциклическими (XXXI):



Появление замкнутого цикла (XXXIII) с одними и теми же донорными атомами, что и у раскрытого цикла (XXXII) приводит к повышению устойчивости комплекса с медью на четыре порядка!

Интересно, что скорость входа катиона в макроцикл почти не отличается от скорости взаимодействия его с нециклическим

лигандом похожего типа; скорость же выхода катиона из макроцикла оказывается значительно меньшей. Это изменение отношения констант скоростей прямого (комплексобразования) и обратного (декомплексобразования) процессов и объясняет резкое увеличение устойчивости макроциклических комплексов по сравнению с нециклическими комплексами похожей структуры.

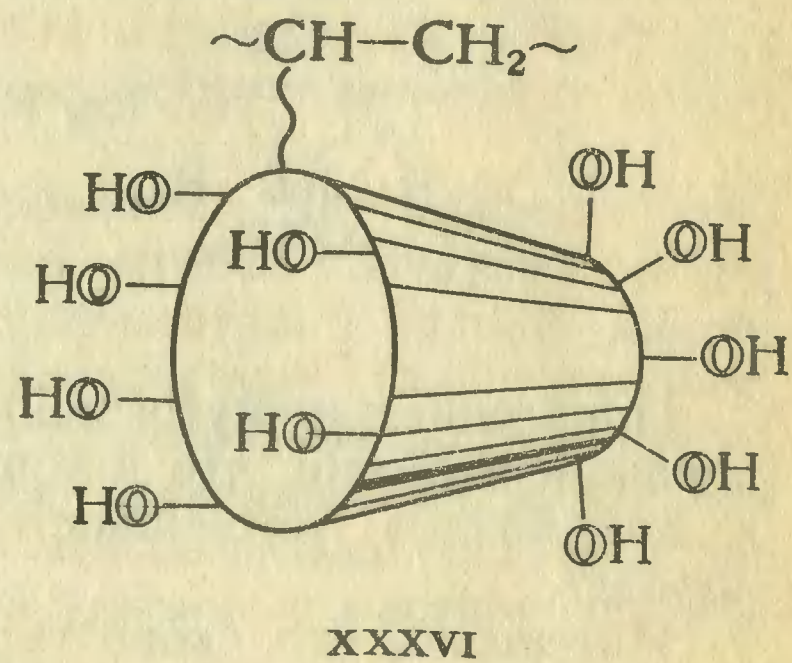
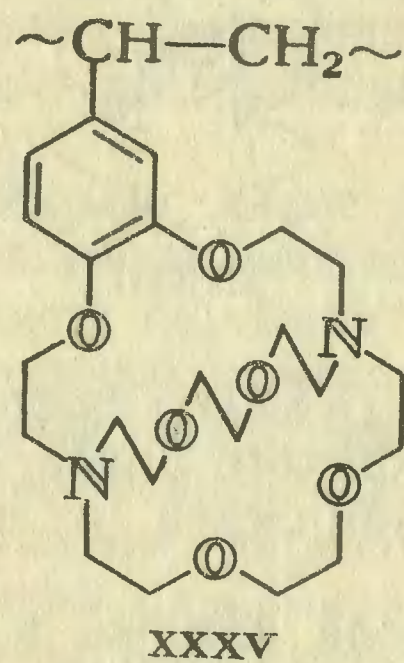
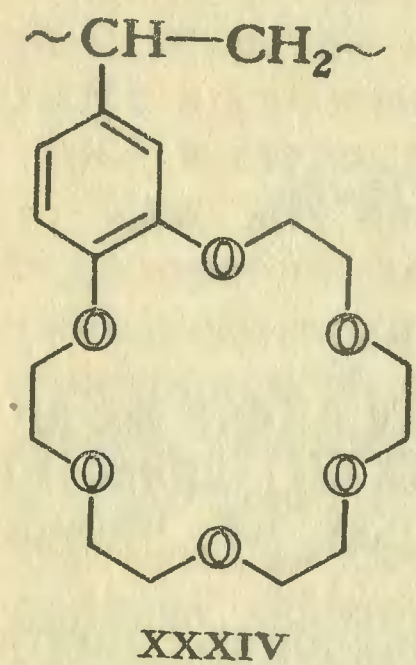
Макробициклические криптанды дают еще более устойчивые комплексы. Здесь уже проявляется **криптантный эффект**; устойчивость комплекса резко возрастает при переходе от моноциклического лиганда к криптанду. Так, устойчивость комплекса иона калия с криптандом-222 (II) приблизительно в 100 тысяч раз выше устойчивости комплекса с моноциклическим лигандом (получающимся при разрыве одного из лигандных мостиков в этом криптанде).

В отношении проявления двух этих эффектов в макроциклических соединениях к настоящему времени считается, что: макроциклы, содержащие лишь один тип донорных атомов (O, или N, или S), обнаруживают макроциклический эффект, а макроциклические соединения с двумя типами донорных атомов (O и S или O и N) не проявляют такого четкого эффекта; макроциклы, включающие два типа донорных атомов (O и N), в бициклическом соединении обнаруживают ярко выраженный криптантный эффект. Вопрос этот находится, увы, еще в стадии изучения.

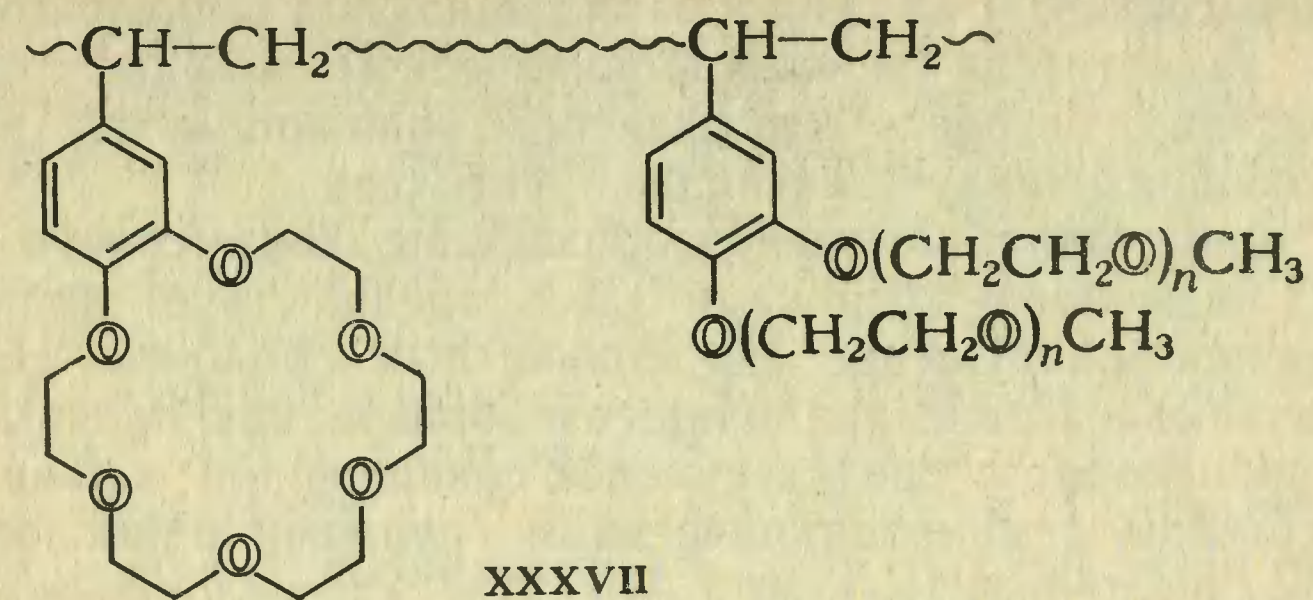
МАКРОЦИКЛЫ МОЖНО ПРИКРЕПИТЬ К ПОЛИМЕРАМ

Эффект избирательности полости, состоящий в том, что макроциклические соединения предпочитают молекулы или ионы, размеры которых наилучшим образом соответствуют размеру их внутримолекулярной полости, применим не только для низкомолекулярных, но и для полимерных макроциклов.

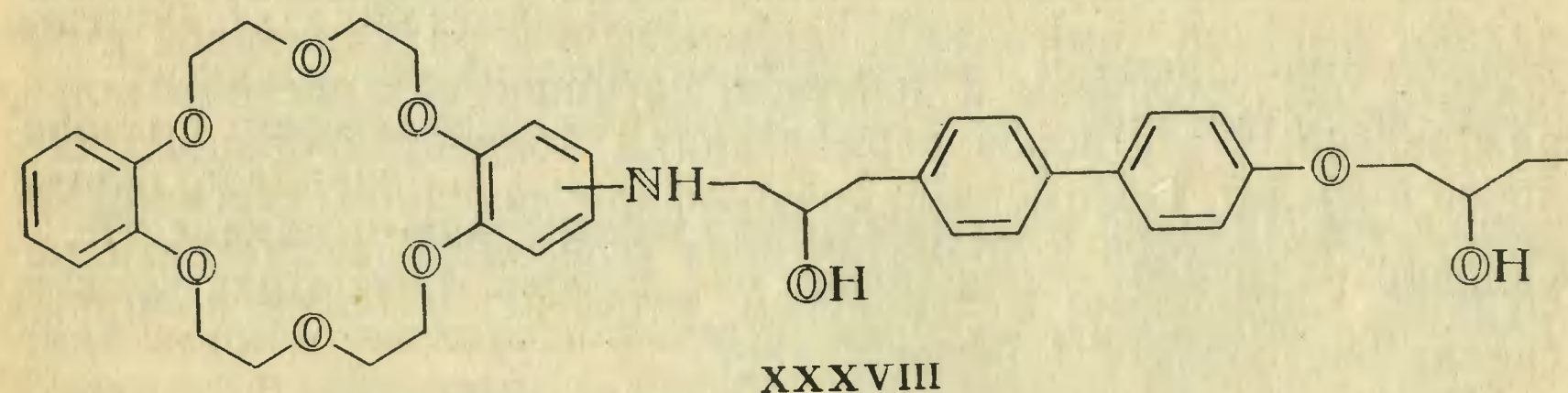
Синтез полимеров, содержащих макроциклы, дал такие новые соединения как поливинилбензо-18-краун-6 (XXXIV); поливинилкриптанды (XXXV), полициклодекстрины (XXXVI); их сополимеры с обычными виниловыми мономерами:



Были получены и сополимеры винилбензо-18-краун-6 со стиролом, имеющим олигоэтиленгликолевые цепочки в боковой цепи (XXXVII):

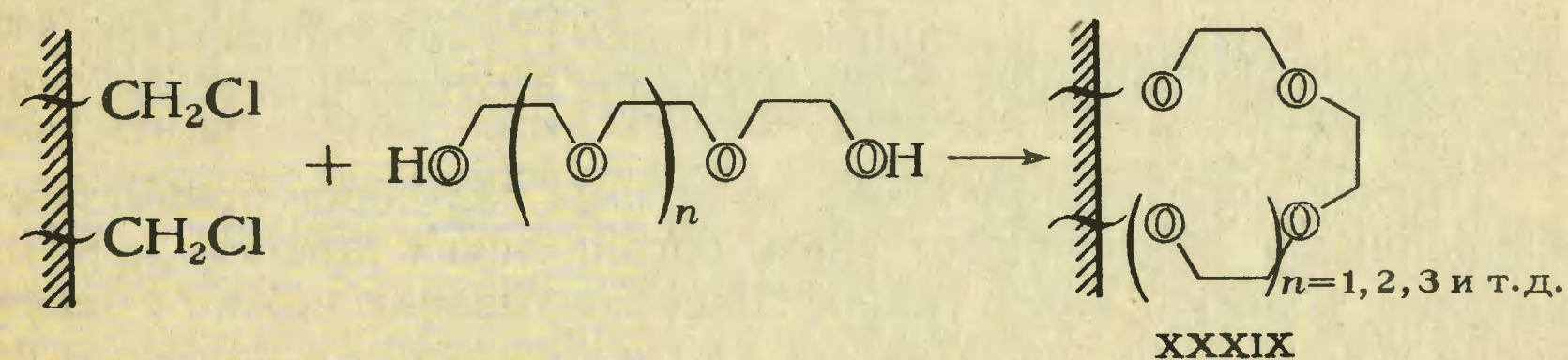


Большое число полезных полимеров с группировками краун-эфиров и криптандов получено и описано Е. Блазиусом (ФРГ). Используя в качестве отвердителя эпоксидных смол содержащие аминогруппы краун-эфиры, он вводил в эти смолы краун-звенья:



Известно много работ по иммобилизации (то есть прикреплению) макроциклических соединений на окиси алюминия, кизельгуре, стекловате, диатомите, силихроме, силикагеле и т. п.; отошлем читателя к специальным научным обзорам и монографиям о получении и использовании таких «нанесенных» (для целей катализа) макроциклов.

Полимерные псевдокраун-эфиры были получены при взаимодействии хлорметилированного сополимера стирола и дивинилбензола с полиалкиленгликолями ($n = 3 \div 14$); эти полимеры содержат в своем составе целый набор «краун-эфиров» с разными по величине полостями (XXXIX):



При соответствии размеров полости макроциклического звена полимера и иона металла образуются **комплексы состава 1 : 1**; если металл не помещается в одной полости, то образуются **комплексы состава 1 : 2**. Тип и заряд иона, вид и число донорных атомов, заместители в макроциклическом кольце, характер растворителя — и здесь это факторы, влияющие на реакцию комплексообразования с катионами металлов.

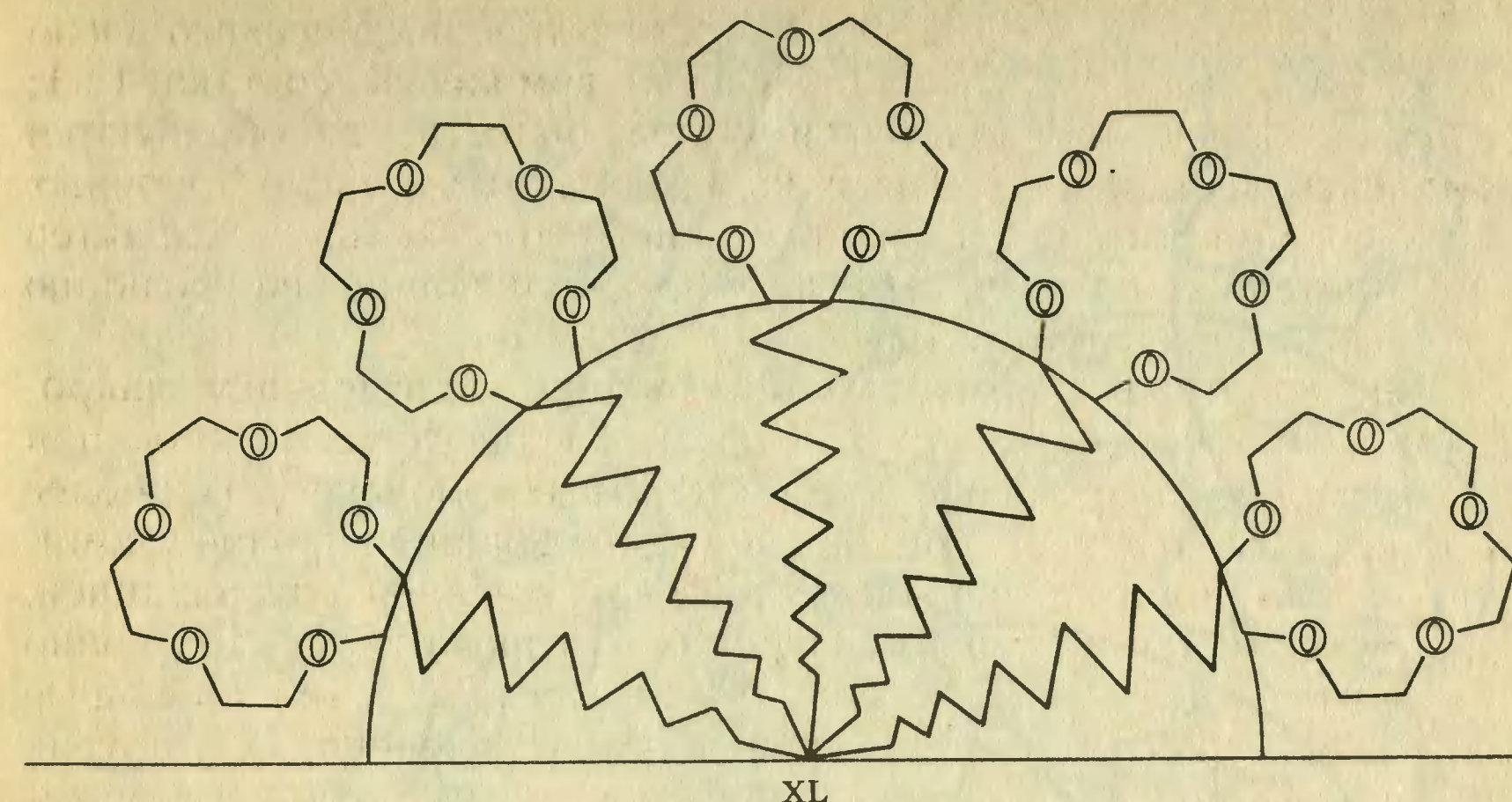
Как происходит комплексообразование полимерного макроцикла? Связыванию катиона и здесь предшествует полное или существенное разрушение его сольватных оболочек. Наиболее полное взаимодействие, приводящее к образованию прочных комплексов происходит в средах с менее совершенной сольватацией. Так, полимеры с макроциклическими группами наиболее полно связывают щелочные (K^+ , Na^+ , Rb^+ , Cs^+) и щелочно-земельные (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}) катионы в метаноле, углеводородах и других неполярных средах, максимальная емкость достигается в метаноле, в воде она вдвое меньше. Это объясняется медленным разрушением гидратных оболочек в воде и плохим смачиванием из-за гидрофобных свойств полимеров.

Такие модифицированные макроциклы — макромолекулы обладают высокой химической, термической и радиационной стойкостью; они устойчивы к действию органических растворителей, разбавленных растворов перманганата, концентрированных щелочей и кислот. Полимерные краун-эфиры линейного строения хорошо растворяются в ароматических углеводородах, тетрагидрофуране, хлороформе и хлористом метиле; в более полярных средах растворимость резко падает.

Некоторые макромолекулы с макроциклическими и псевдомакроциклическими функциональными группами, например, поливинилбензо-18-краун-6 (XXXIII, XXXIV), полициклодекстрины (XXXVI) и поливинилбензоглимы (XXVII), заметно растворимы в воде. Характеристические вязкости в воде этих полимеров даже меньше величин характеристической вязкости глобулярных белков (0,039 дл/г); скорее всего такие макромолекулы имеют конформацию компактного клубка, непроницаемого для молекул воды.

Гидрофильные макроциклические звенья располагаются по периферии клубка, что облегчает образование водородных связей с молекулами воды. Таким образом, в растворе образуются типичные мицеллы, в которых углеводородные «хвосты» макромолекул (углеводородная основная полимерная цепочка) собраны вместе в клубок, а полярные «головы» (макроциклические и псевдомакроциклические группы) как бы выходят в окружающий раствор (XL).

Именно мицеллярные свойства водных растворов полимерных макроциклов обеспечивают связь органических анионов и нейтральных молекул. Такое гидрофобное связывание можно существенно усилить электростатически за счет введения в макроцикли-



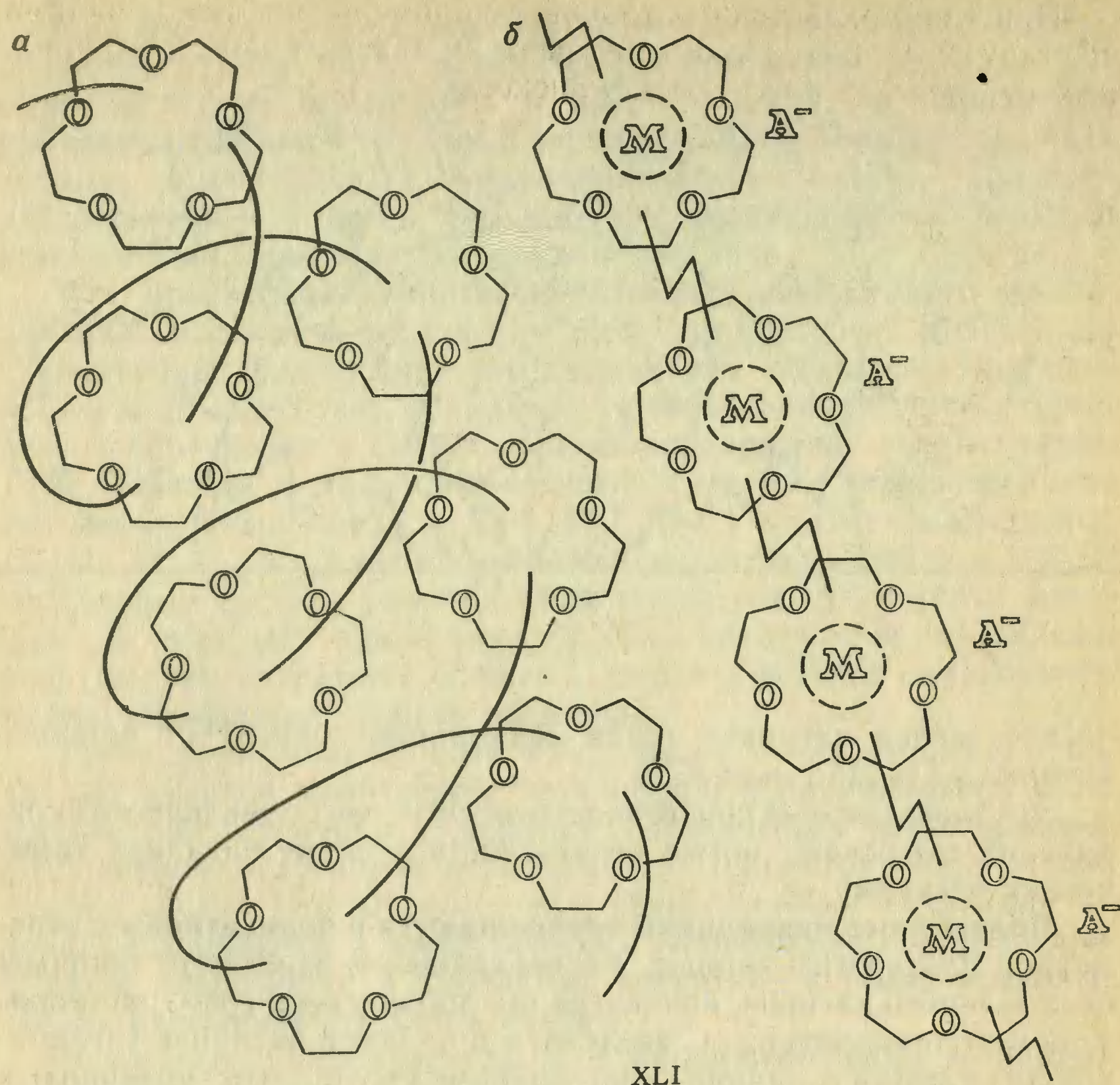
ческие звенья катионов (сила связывания зависит от природы катиона Li^+ , Na^+ или K^+).

Эти мицеллярные свойства полимерных макроциклических соединений открывают новые возможности в плане катализа химических реакций.

Полимерные макроциклы превращаются в поликатионы с переменной плотностью заряда; это превращение зависит от природы связываемого катиона, концентрации добавленной соли, растворителя и от температуры. С введением в полимер катионов увеличивается плотность заряда на макромолекуле, что приводит к электростатическому отталкиванию звеньев. Клубок (XLIa) полимера при этом раскручивается и стремится принять конформацию вытянутой цепи (XLIб) при экранирующем влиянии противоионов A^- .

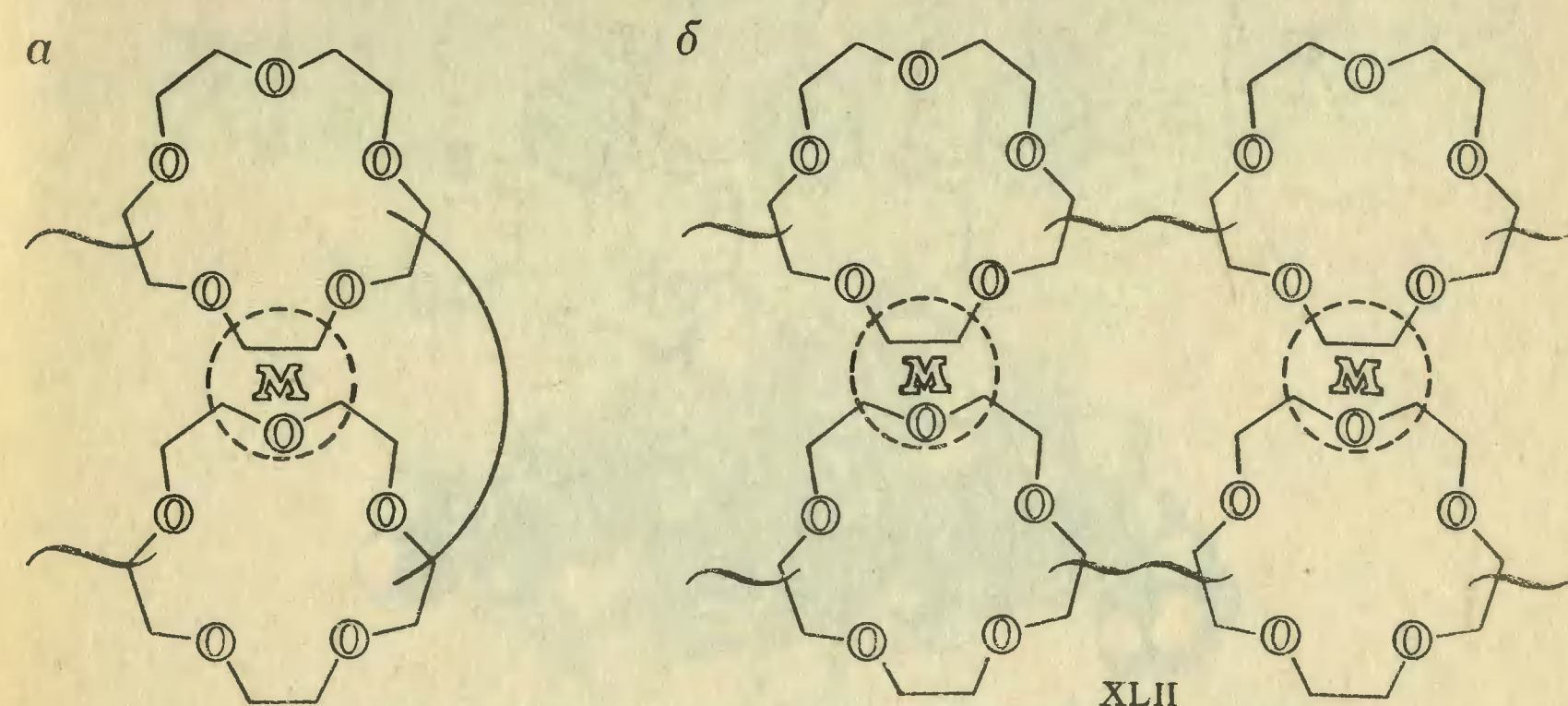
Интересно еще одно взаимное влияние — полимерный макроцикл — катион металла. Введение макроциклов в полимерную цепь позволяет изменять связывающую способность по отношению к катиону, а наличие в одной и той же цепи переменного количества уже образованного комплекса может влиять, в свою очередь, на конформацию макромолекулы и ее структуру. Если ввести макроциклы в полимерную цепь, то это может существенно повлиять на прочность связывания катиона с каждой полиэфирной полостью макроцикла.

Ослабление комплексообразующей способности макроцикла при его фиксации на полимерной цепочке при образовании комплексных соединений состава 1 : 1 со щелочными, щелочно-земельными и другими металлами происходит потому, что жесткая полимерная цепь не позволяет макроциклическому кольцу принять необходимую конформацию для образования прочных комплексов (с данным металлом).



Большая устойчивость полимерных комплексов состава 2 : 1 и одностадийное связывание — это **проявление кооперативного эффекта** при взаимодействии иона металла с двумя макроциклическими звеньями макромолекулы. Действительно, если лигандом служит полимер, реакция комплексообразования может протекать в одну стадию, поскольку в любой момент в непосредственной близости от металла, связанного первой макроциклической группой, находится и вторая — свободная. Таким образом, проявлению кооперативного эффекта соседних макроциклических звеньев способствует высокая локальная концентрация таких групп в макромолекуле; для высокомолекулярного соединения в растворе она может достигать величины порядка 1—2 моль/л. Еще большей величины достигает локальная концентрация таких групп на поверхности нерастворимого зерна ионообменника, приблизительно до 6 моль/л. С увеличением интервала между соседними макроциклическими звеньями по цепи полимера это нивелируется и поведение макромолекулы приближается к поведению низкомолекулярного макроциклического аналога.

При взаимодействии катионов с полимерными макроциклами по типу 2 : 1 возможно конкурентное образование внутрицепных (а) и междцепных (б) комплексов (XLII):



Вероятность *междцепного* комплексообразования (сшивания цепей металлом) увеличивается с ростом содержания макроциклических звеньев в цепи, а при одном и том же содержании таких звеньев вероятность сшивания растет по мере увеличения расстояния между ними. Оказалось, что *внутрицепные* комплексы формируются только при разделении макроциклических звеньев в среднем менее, чем четырьмя, инертными для комплексообразования (например, стирольными звеньями).

В последнее время большое внимание уделяется **макроциклам с псевдополостью**. Такие нециклические соединения допускают более разнообразное варьирование и гидрофильных и гидрофобных фрагментов цепи, от чего зависит и прочность комплексов и ионная их селективность. Взаимодействия в таких системах протекают обычно быстрее, по той причине, что нециклическая молекула гибче, чем соответствующий макроцикл.

Псевдомacroциклические соединения можно условно разделить на две группы: макромолекулы с оксоалкановыми звеньями в основной цепи или в боковых цепочках (XLIII) (рис. 5).

Получено большое число комплексов полимеров с оксоалкановыми звеньями в основной цепи с молекулярной массой от 2 до 40 тысяч с ионами металлов и нейтральными молекулами.

Академик Н. А. Платэ и его сотрудники в 1970 г. обратили внимание на аналогию в комплексообразующих свойствах макроциклических соединений и их открытоцепных аналогов при изучении связывания ионов калия, натрия, аммония с полиэтиленгликолем и полипропиленгликолем. Сейчас накопилось уже достаточно много экспериментальных доказательств справедли-

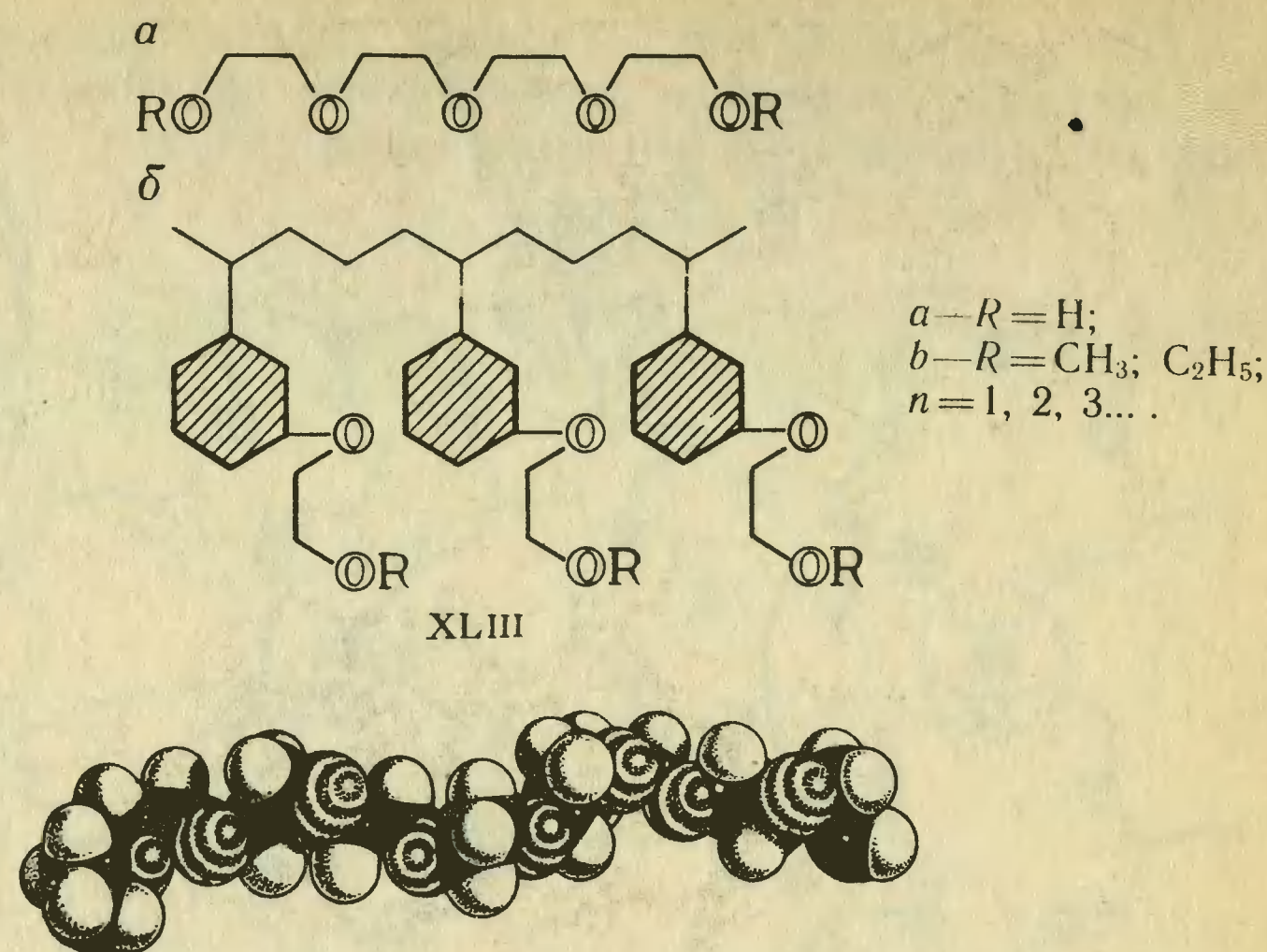


Рис. 5. Молекулярная модель полиэтиленоксида [XLIII]

ности аналогии в свойствах истинных макроциклических и псевдоциклических соединений.

Полимеры с оксоалкановыми звеньями в основной или боковой цепи по своим свойствам близки краун-эфирам и являются реакционноспособными соединениями.

Изучение связывания щелочных катионов с полиэтиленоксидами показало, что при этом имеет место взаимодействие сольватированного щелочного катиона с кислородсодержащими фрагментами полимера. Катионы выступают как бы в качестве матрицы, вызывая псевдоциклизацию открытоцепных аналогов и приводя к образованию кристаллических спиральных комплексов (XLIV) (рис. 6).

Взаимодействие полимеров с катионами сильно изменяет свойства псевдомакроциклического лиганда. Если сам полиэтиленоксид плавится при температуре $\sim 65^\circ\text{C}$, то образующиеся из метанольного раствора NaI и полимера сферолиты имеют температуру плавления около 200°C , то есть повышение температуры составило 135°C , для полипропиленоксида и CoCl_2 эта температура тоже повышалась на 140°C . Комплексообразование полиэтиленоксида с мочевиной и тиомочевиной повышает растворимость оксида и такие комплексные соединения растворяются в 3—4 раза быстрее, чем исходный полимер.

Реакции глимов (см. рис. 5, б) изучены химиками-органиками довольно подробно. Известно, что простые диметилловые эфиры этиленгликоля — классические глимы, например, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ с солями щелочных и щелочно-земельных металлов обычно не образуют кристаллические комплексы, а вот полимерные аналоги этого класса уже дают такие кристалли-

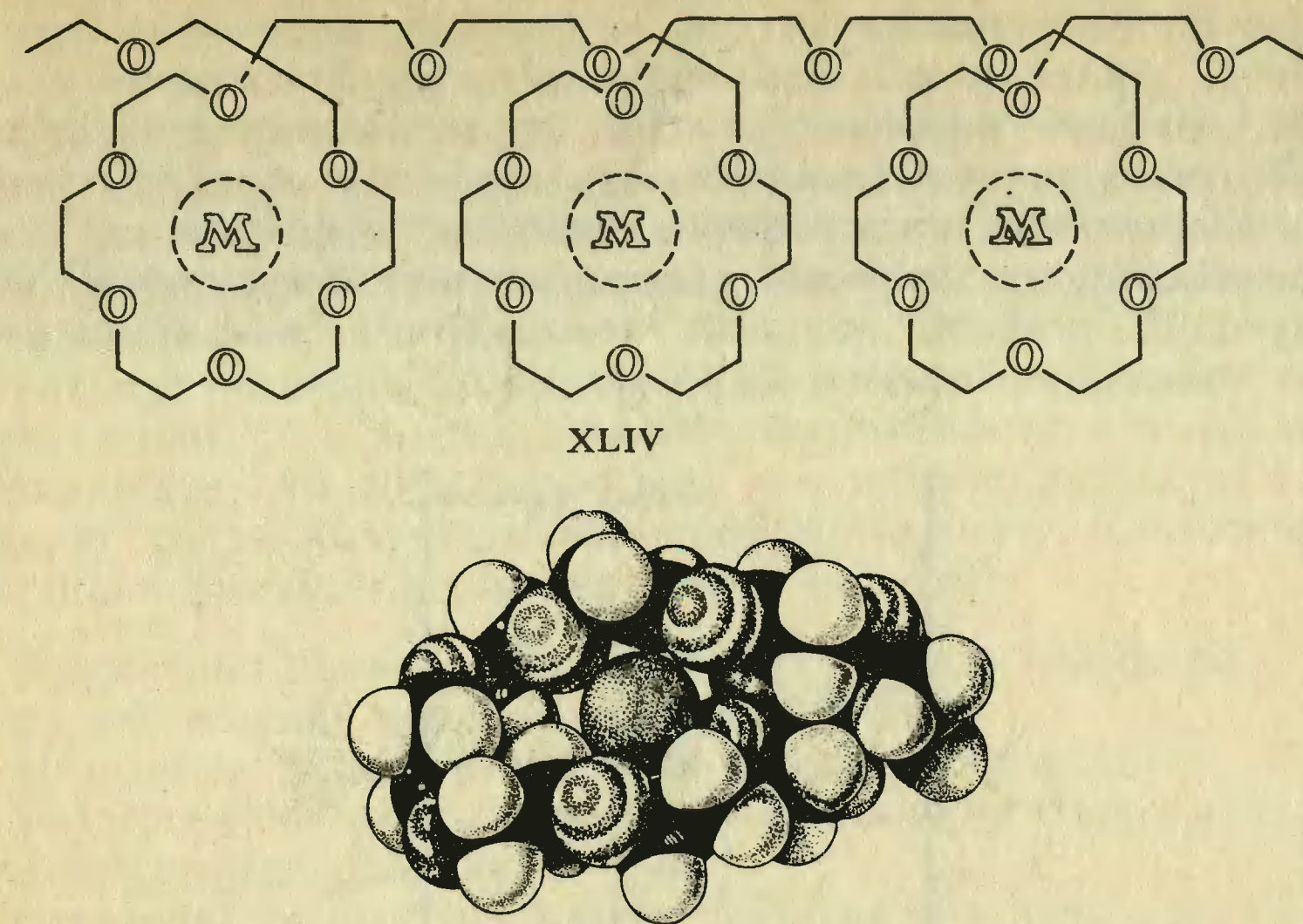


Рис. 6. Молекулярная модель комплекса полиэтиленоксида со щелочным металлом [XLIV]

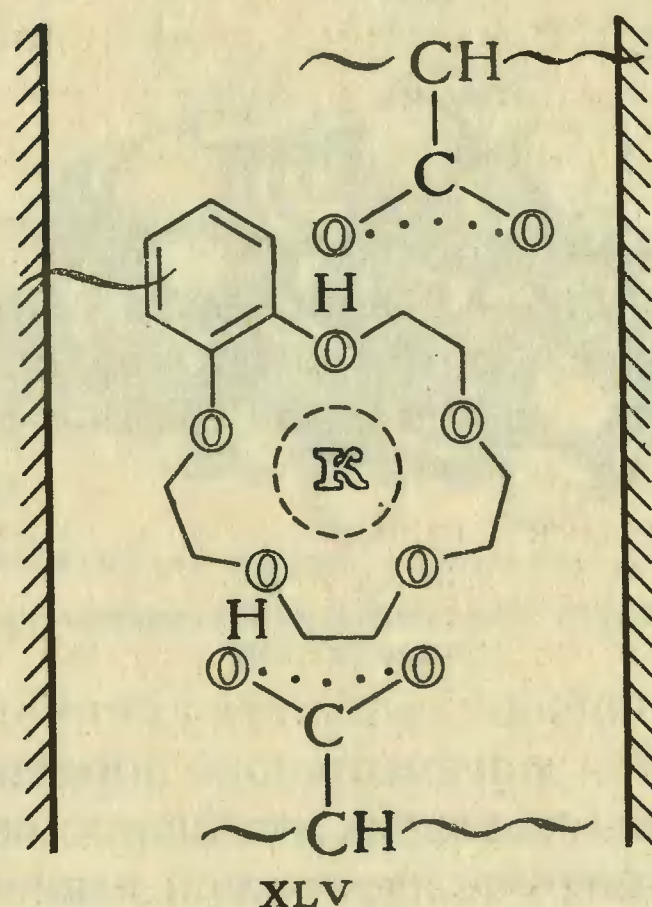
ческие комплексы. При рассмотрении образования комплексных соединений полиподандов возникает вопрос: какова минимальная протяженность олигомерной цепочки и, какие нужны для этого концевые группы? Для формирования кристаллических комплексов с солями щелочных и щелочно-земельных металлов необходимо, по крайней мере, пять — шесть эфирных кислородных атомов в цепочке. Если же оксоалкановую цепочку «укоротить» до четырех атомов кислорода никаких кристаллических комплексов не получится.

Есть в области полимерных макроциклов новинка — это **интерполимерные комплексы**, которые в последнее время все больше привлекают к себе внимание как в научном, так и прикладном аспектах. Созванная академиком Кабановым В. А. в 1984 г. в Москве I Всесоюзная конференция «Интерполимерные комплексы» продемонстрировала все многообразие их свойств и возможностей практического применения.

Полимерные краун-эфиры и полиподанды (и полиэтиленгликоли, и полиэтиленоксиды) дают интерполимерные комплексы с макромолекулярными кислотами: полиакриловой, полиметакриловой, полирибоадениловой и другими. Такое комплексообразование протекает за счет водородных связей и зависит и от условий среды, и от молекулярной массы, и от свойств партнеров.

В присутствии комплексообразующих катионов — K^+ , Na^+ , Rb^+ , Cs^+ — полимерные краун-эфиры соосаждаются в виде полисолевых комплексов с натрийкарбоксиметилцеллюлозой, полистиролсульфонатом, полиакрилатами и другими макромолекулами — это тоже интерполимерные комплексы. На образование

таких комплексов влияют не только длина полимерной цепи, но и плотность заряда на ней, конформация и гибкость макромолекул. Все же наиболее важным условием формирования полисолевых комплексов является эквивалентность зарядов на обоих партнерах. Среди полимерных краун-эфиров наиболее эффективным комплексообразователем является поливинилбензо-18-краун-6 (XXXIV), образующий тройной комплекс (полимерный макроцикл + металл + полимерная поликислота) (XLV)



Что же вызвало к жизни такое обилие макроциклических соединений и их комплексов? Продиктовано это широкими возможностями их применения, о которых будет рассказано в следующей главе.

МАКРОЦИКЛЫ ЗАВОЕВЫВАЮТ МЕСТО В НАУКЕ И ТЕХНИКЕ

Интенсивные исследования в области химии макроциклических соединений и использования ее достижений ведутся во всем мире. С конца 70-х годов многие фирмы США, ФРГ, Японии, Франции, Швейцарии, ВНР освоили промышленный выпуск ряда синтетических макроциклов, а в последние годы номенклатура выпускаемых продуктов увеличилась в несколько раз. В СССР тоже освоено производство наиболее широко применяемых макроциклических полиэфиров.

Доступность получения стимулировала использование макроциклических соединений не только для решения чисто научных вопросов, но и для практических целей. Так, на базе макроциклов, используя идею регулирования обмена ионов, стало возможным создание в животноводстве высокоэффективных добавок для

корма скота; такие добавки позволяют экономить до 20 % кормов, без снижения их калорийности, поскольку добавки улучшают усвоение корма животными. Некоторые макроциклические соединения оказались мощными пестицидами. Недавно было обнаружено, что природный макроцикл тетраактин обладает специфической активностью против клеща, но безопасен для теплокровных животных и т. д.

По мере развития химии макроциклических соединений начали вырисовываться и новые, перспективные области использования макроциклов, это вызвало к ним пристальное внимание специалистов различных отраслей промышленности. Синтетические макроциклические соединения применяют для:

- разделения ионов металлов (в том числе и изотопов);
- солюбилизации труднорастворимых солей;
- выделения ценных веществ из отходов производства;
- разделения стереоизомеров и воздействия на стереоспецифические химические реакции;
- создания высокоселективных ион-чувствительных датчиков и различных ионообменных материалов;
- использования в качестве специфических и высокоэффективных катализаторов, позволяющих на много порядков снижать энергоемкость химических производств;
- для осуществления многих реакций в оптимальных условиях;
- в качестве новых высокоэффективных реагентов и т. д.

Даже этот небольшой перечень возможных сфер приложения достижений химии макроциклических соединений поражает воображение. Разнообразные применения макроциклических соединений в науке и технике с перспективой дальнейшего развития этого направления будут способствовать и созданию принципиально новых технологических процессов.

Выявление и разделение металлов экстракцией — одно из самых важных областей использования макроциклов; широко известны работы школы академика Ю. А. Золотова.

Экстракция — один из наиболее распространенных методов разделения смесей элементов и концентрирования их перед определением; для ее проведения необходимы высокоизбирательные соединения для извлечения элементов. В этом отношении особенно перспективны макроциклические соединения, тем более, что избирательность реакций ионов при экстракции с ними повышается.

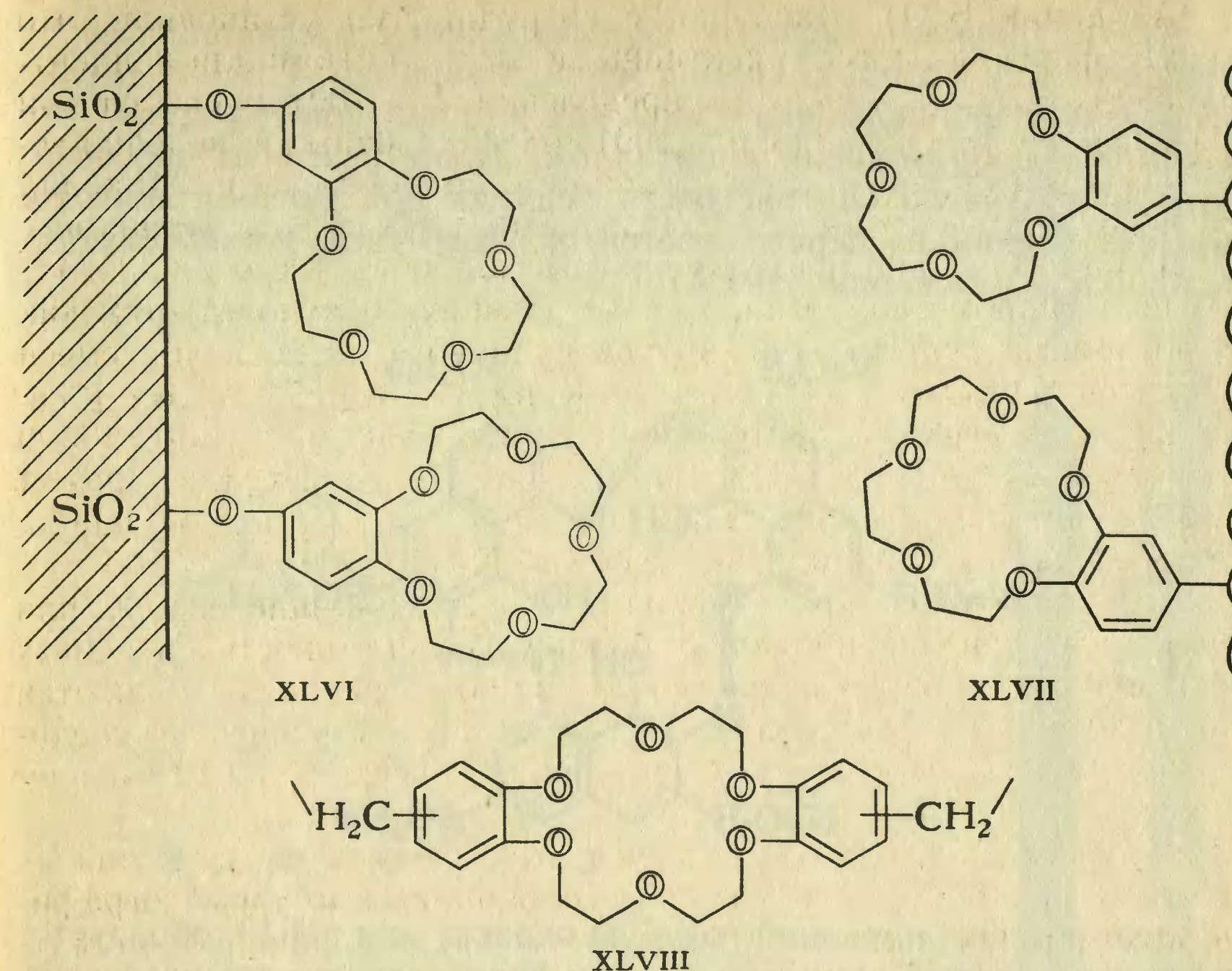
Многие комплексы металлов с макроциклами, как и сами реагенты, в воде растворяются плохо, но хорошо растворяются в органических растворителях; вот почему эти соединения оказываются удобными экстрагентами еще и с этой точки зрения. В настоящее время экстракция приобрела большое значение как метод исследования реакции комплексообразования макроциклов с ионами металлов в растворах.

Академик Б. Н. Ласкорин с сотрудниками установили, что краун-эфиры являются селективными экстрагентами для концентрирования (коэффициент распределения $D > 100$) и разделения (коэффициент разделения $\beta > 100$) солей щелочных и щелочно-земельных металлов. Хотя до настоящего времени еще не до конца изучена экстракция краун-эфирами солей щелочных металлов с разными неорганическими анионами, наиболее часто используемыми в гидрометаллургии, все же 18-краун-6 используется как селективный реагент для внутригруппового разделения смеси нитратов $M(NO_3)_x$, где $M = Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr, Ba$. К сожалению, эффект экстракции краун-эфирами лантанидов $M(NO_3)_x$, где $M = La, Ce, Pr, Nd, Eu, Gd, Dy, Er, Tm, Lu$ выражен слабее, чем для щелочных и щелочно-земельных металлов (наиболее высокая экстракция показана для $Nd(NO_3)_3$).

По сравнению с краун-эфирами серусодержащие короны или криптанды, конечно, проявляют большую селективность и в водных и в водно-органических растворах, однако криптанды являются дорогостоящими реагентами. В целом, макроциклические соединения представляют собой перспективные экстрагенты для извлечения и разделения близких по свойствам элементов.

Макроциклические соединения используют в качестве активных центров различных сорбентов в **сорбционных и хроматографических методах** анализа. Краун-эфиры часто прививают на матрицу из органического полимера или на силикагелевую основу (XLVI, XLVII, XLVIII). Приготавливают сорбенты и из осажденных солей, образованных краун-эфирами с молибдофосфорной или вольфрамофосфорной кислотами. Сорбенты указанных типов можно использовать для выделения и разделения ионов металлов в статических методах. Их часто стараются применять в динамических методах, например, в высокоэффективной жидкостной хроматографии.

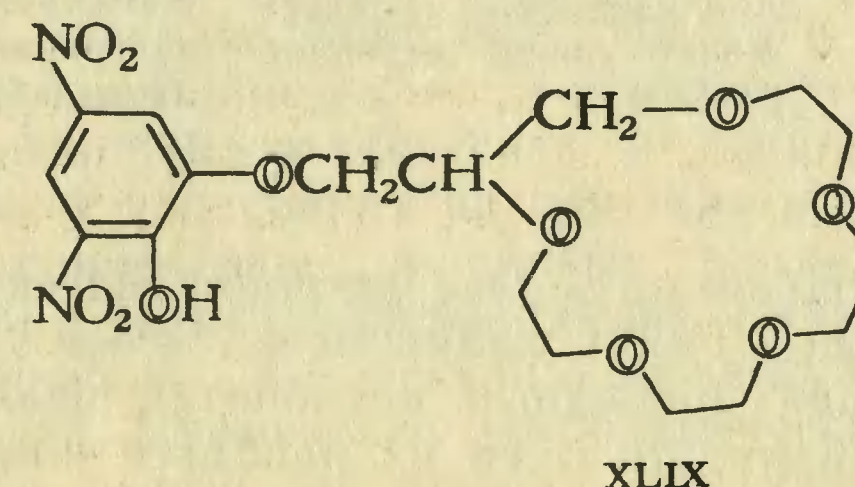
Перспективно и разнообразно применение макроциклических соединений для хроматографического разделения и определения ионов. Так, разработан метод разделения ионов Na^+ , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} с помощью экстракционной хроматографии на колонке, заполненной сорбентом из силикокизельгура, содержащим в качестве экстрагента 10 % дибензо-18-краун-6. Для разделения щелочных элементов с невысоким порядковым номером (Li, Na, K) можно использовать полимер с привитыми группами дибензо-18-краун-6, для разделения щелочных элементов с более высоким порядковым номером (K, Rb, Cs) применяется полимер с большим размером макроциклической полости. Эти полимеры годятся и для разделения замещенных солей аммония, щелочно-земельных элементов (Mg, Ca, Sr, Ba, Ba-133 и Sr-226), для отделения следовых количеств Gd и Hg из цинксодержащих растворов, для определения воды (кристаллизационная и связанная вода может быть определена в солях и органических соединениях вплоть до содержания 1 : 1 000 000) и солей. Полимер, содержащий в своем



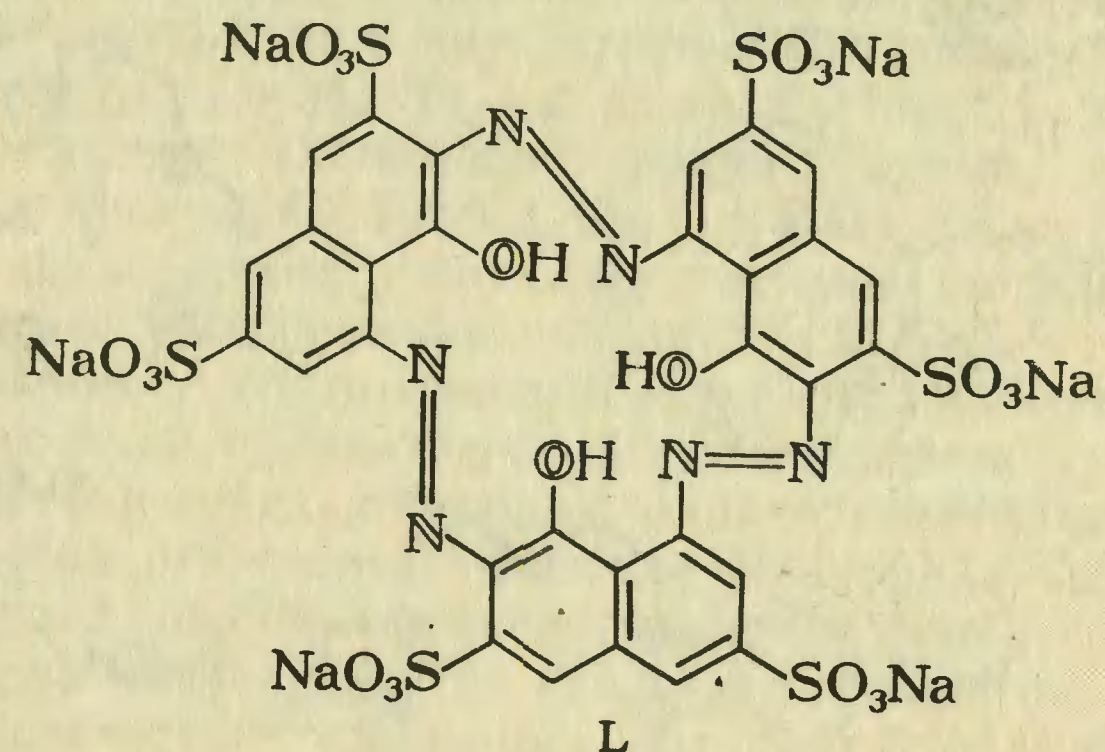
составе дибензо-30-краун-10, можно использовать для разделения больших органических молекул, причем решающим фактором здесь служит полярность последних, например, при разделении мочевины и тиомочевины.

Фотометрическое и флуориметрическое определение металлов основано на образовании при экстракции ионных ассоциатов между катионными комплексами металлов с макроциклами и окрашенными анионами. Классический пример применения — это определение концентрации калия в экстракте в виде ионного ассоциата с окрашенным в желтый цвет анионом пикриновой кислоты.

Другой вариант основан на использовании макроциклов, молекула которых включает хромофорную группировку в цикле, не участвующую непосредственно в комплексообразовании; ее влияние может быть особенно заметным при сопряжении хромофора с хелатным узлом или при участии хромофора например, NO_2 -группы в комплексообразовании с металлом (XLIX).



Третий вариант связан с использованием макроциклических соединений, у которых хромофорная, например — N=N-группа непосредственно включена в цикл так, что она может участвовать в комплексообразовании с металлом. Такие реагенты обеспечивают наибольшую контрастность реакции при фотометрическом анализе. Одним из первых реагентов этого типа можно считать кальцихром (кальцион ИРЕА) (L).



Этот реагент, имеющий голубую окраску при pH 13, образует с кальцием красный комплекс, причем определению кальция не мешает присутствие больших количеств стронция и бария. Хорошими фотометрическими реагентами являются макроциклические формазаны, позволяющие определять литий в водоорганических щелочных средах, когда розовая окраска реагента переходит в фиолетовую (LI). Для фотометрического определения калия в растворах и других жидких средах применяются и криптанды, например (LII).

Ион-селективные электроды. Применение макроциклических соединений в ионометрии, а именно в мембранах ионселективных электродов, обусловлено их способностью при погружении в анализируемый раствор обратимо связывать и переносить катионы через органическую жидкую или квазижидкую мембрану (рис. 7).

Электрохимическая цепь составляется по схеме:

Электрод сравнения	Анализируемый на содержание ионов металлов раствор	Мембрана состоит из 32 % поливинилхлорида (инертная матрица), 65 % пластификатора, 1—3 % макроцикла
--------------------	--	---

Первым электродом на основе макроциклического переносчика был предложенный в 1966 г. калий-селективный электрод с мембраной, содержащей природный антибиотик валиномицин (VI), и в настоящее время это один из наиболее широко используе-

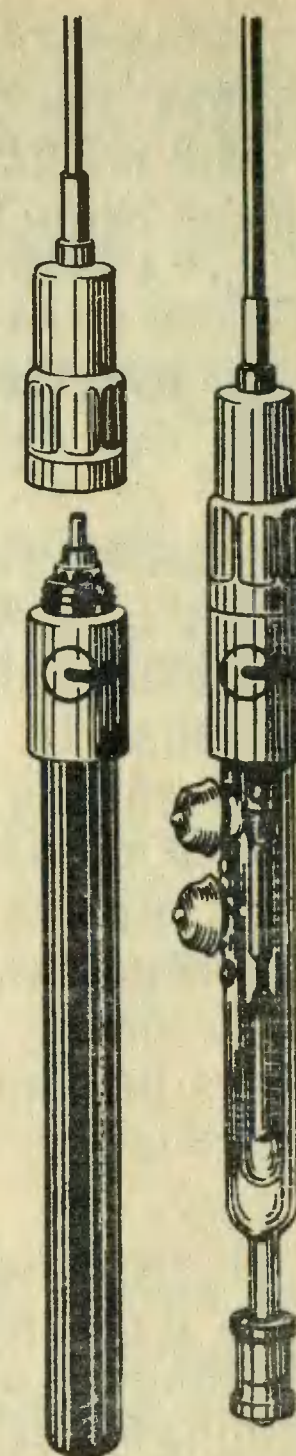
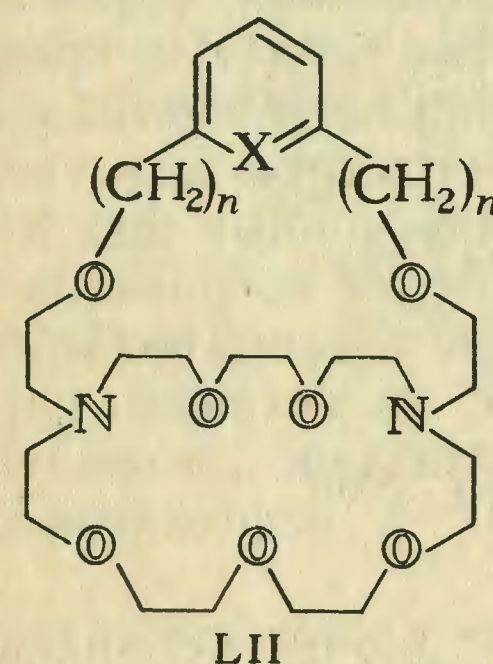
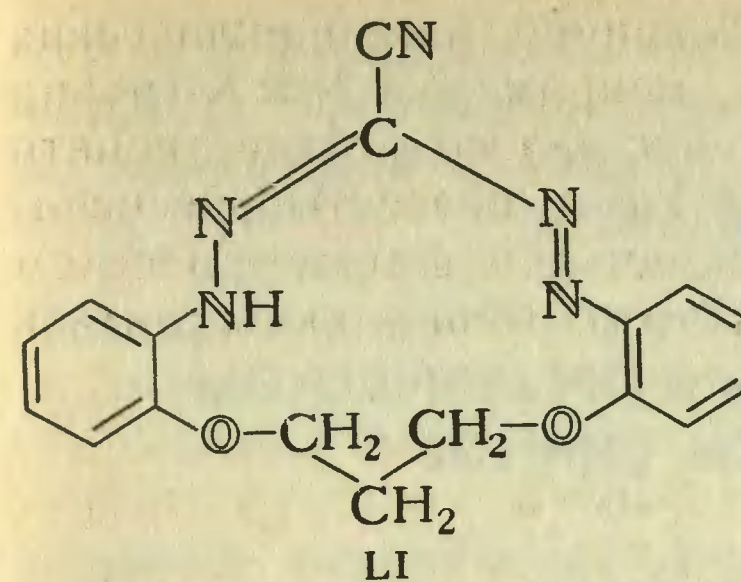


Рис. 7. Ион-селективные электроды

мых в аналитической практике ион-селективных электродов. В последние годы предпринимались попытки применять в мембранах ион-селективных электродов не только краун-эфиры, но и макроциклические соединения, содержащие в кольце атомы азота и серы, например (XIV). Так, японские исследователи сообщили об использовании макроциклического тиаэфира в мембране ион-селективного электрода на Cu^{2+} . Это — одна из первых попыток расширить область использования макроциклов в мембранах электродов и на ионы тяжелых металлов.

Иониты, содержащие в своем составе макроциклические соединения, могут широко использоваться для опреснения воды, добычи ценных металлов (например, золота и урана), удаления сернистых соединений при добыче и переработке нефти, аналитического разделения неорганических и органических молекул. Макроциклические соединения находят самое широкое применение и в гальванотехнике, аппретуре текстиля, в травлении металлов, солей и оптики в органических растворителях (микропроцессорная техника), в молекулярном капсулировании органических соединений. Применение макроциклических добавок к моторному маслу и нефтяному топливу уже сейчас позволяет ней-

трализовать продукты их окисления и тем самым продлевать срок службы двигателей и улучшать их эксплуатационные свойства.

Мы наблюдаем небывалые темпы внедрения макроциклов во многие отрасли науки и промышленности.

КРАУН-ЭФИРЫ И КРИПТАНДЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ И НЕФТЕХИМИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

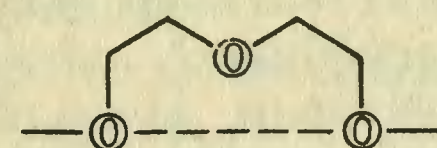
Многие химические реакции, которые традиционно считались трудно осуществимыми или вообще невозможными, стали легко доступными при использовании краун-эфиров типа (I) и криптандов типа (II). Объяснить это можно их уникальной способностью осуществлять перенос ионных реагентов из водной или твердой фазы в органическую и изменять состояние ионных пар в растворе. Можно с уверенностью утверждать, что с появлением этих соединений химики получили инструмент для тонкого воздействия на состояние ионных пар, а следовательно, на механизм органических реакций. Наиболее плодотворным оказалось, пожалуй, их практическое применение в органическом и нефтехимическом синтезе.

Применение краун-эфиров и криптандов в качестве катализаторов и модификаторов в органическом синтезе основано на их способности образовывать устойчивые липофильные комплексы с катионами металлов и некоторыми органическими соединениями. При комплексообразовании катион включается во внутреннюю полость макроцикла и удерживается там в результате взаимодействия с его атомами (см. рис. 2). Растворимость катиона, окруженного гидрофобной оболочкой макроцикла, возрастает, это позволяет солюбилизовать соли щелочных и щелочно-земельных металлов в малополярных органических растворителях. В растворе катион металла связан, фактически сольватирован макроциклом; анион частично или полностью блокирован, что ограничивает его взаимодействие с катионом и приводит к росту его собственной реакционной способности.

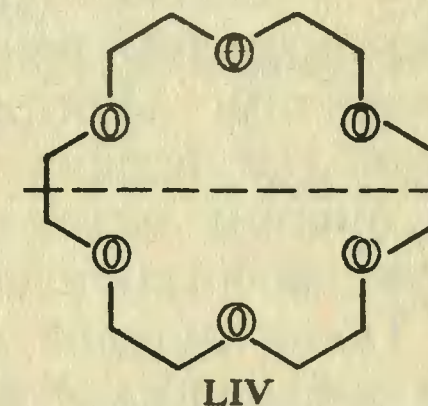
Таким образом, основной эффект краун-эфиров и криптандов заключается в активации анионов в результате образования комплексов с солями металлов и их солюбилизации в малополярных средах. Степень активации зависит, конечно, от природы аниона, растворителя и макроциклического лиганда. Очевидно, что в наибольшей степени активирующее действие краун-эфиров и криптандов проявляется по отношению к малым слабополяризуемым анионам, которые в обычных условиях сильно сольватированы. Химики-органики, наверняка, помнят, какой эффект произвел 25—30 лет назад новый растворитель — тетрагидрофуран, и какие широкие возможности он открыл в области металлорганического синтеза. Именно тогда появилось понятие *сольватирующие растворители*: растворитель — не просто среда

(или разбавитель), но и активный участник процесса, оказывающий влияние на его скорость и направление как своей полярностью, так и способностью сольватировать молекулы, промежуточные частицы или переходные состояния.

Из растворителей, способных сольватировать катионы, особую популярность приобрели вещества двух типов: простые полиэфиры (в первую очередь эфиры этиленгликоля и его олигомеров, так называемые глимы) и апротонные биполярные растворители, содержащие в молекуле группировки $C=O$, $S=O$, $P=O$. Наиболее интересны для нас глимы типа (LIII), которые можно рассматривать как фрагменты краун-эфиров. Широкое распространение получил диглим, в сущности, половинка 18-краун-6 (LIV), содержащий шесть атомов кислорода:



LIII



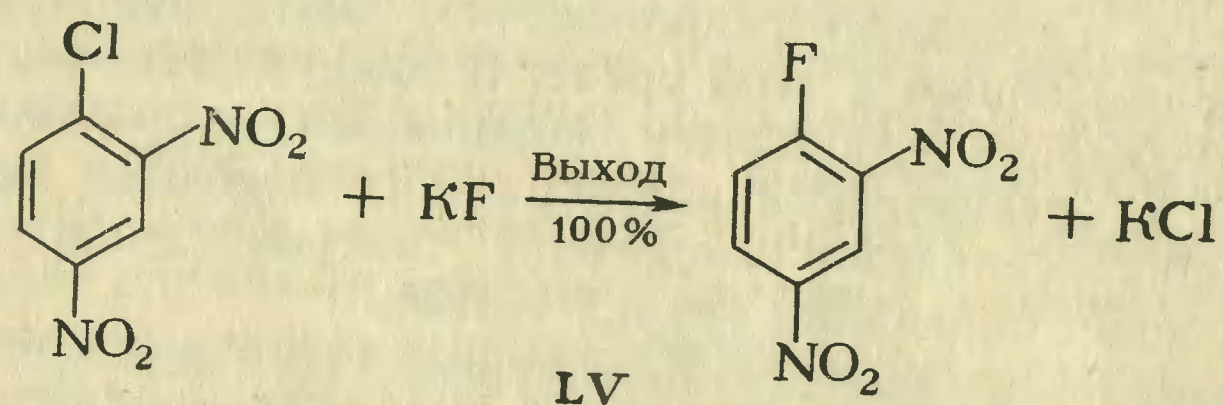
LIV

Приведем примеры повышенной растворимости реагентов в присутствии макроциклических соединений. Так, перманганат калия может быть растворен в бензоле при добавлении макроцикла (I). Криптан-222 (II) способен растворять сульфат бария до концентрации 50 г/л (растворимость возрастает более, чем в 10 000 раз). В присутствии дициклогексил-18-краун-6 возможна солюбилизация КОН в бензоле до концентрации выше 0,15 моль/л; свободный гидроксид-ион OH^- является весьма реакционноспособным в этой среде. В присутствии макроциклических соединений становится возможным использовать для окисления в органических растворителях пероксид калия KO_2 (содержащий сильный окислитель гипероксид-ион), а для восстановления боргидрид натрия $NaBH_4$.

При комплексообразовании щелочных катионов с криптандами возникают **новые катионы** значительно большего размера, обладающие более низкой плотностью поверхностного заряда и взаимодействующие с анионами и молекулами растворителя намного слабее самого большого щелочного катиона Cs^+ (диаметр их по отношению к Cs^+ возрастает на 0,6...0,7 нм). Криптантный комплекс K^+ можно рассматривать (условно) как «сверхтяжелый» катион щелочного металла. Если бы связанный анион был электроном, то полученное соединение можно было бы считать очень большим «щелочным металлом» с низким потенциалом ионизации (менее 1 эВ). Такой «металл» должен был бы обладать сильными окислительными свойствами и иметь свободный электрон!

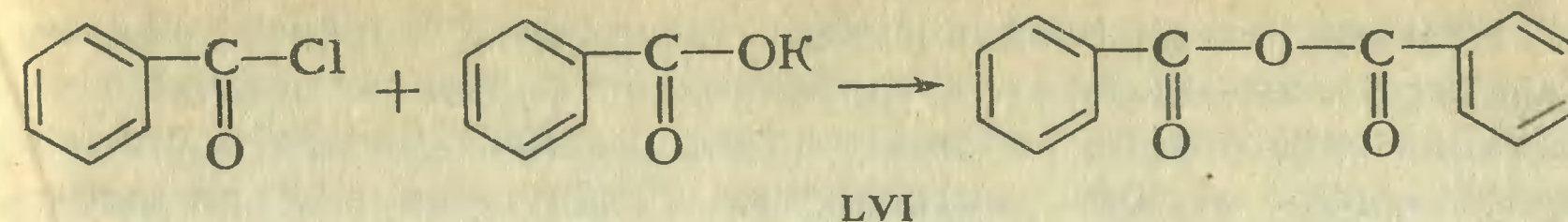
Действительно, криптанд-222(II) сильно увеличивает растворимость щелочных металлов во многих органических растворителях, включая бензол и толуол; при растворении металлического натрия в этиламинe растворимость достигает даже 0,4 моль/л. При охлаждении такого раствора сухим льдом образуется осадок золотистых кристаллов гексагональной формы. После промывания петролейным эфиром и сушки кристаллы стабильны в вакууме при комнатной температуре в течение нескольких дней. Как показали исследования, это соединение $\text{Na}^+(\text{криптанд II})^+ \text{Na}^-$, обладает металлическим блеском и является полупроводником с большим сопротивлением. Получены также кристаллическая соль $\text{K}^+(\text{криптанд II})^+ \text{K}^-$ и электрид $\text{Na}^+(\text{криптанд II}) \text{e}^-$, последний — в виде твердого синего парамагнитного вещества. При низкой исходной концентрации металла, образующиеся растворы содержат катионы криптанда и сольватированные электроны, а также свободные лиганды. При дальнейшем растворении металла электроны исчезают и появляются анионы металла M^- , которые можно рассматривать как продукт восстановления металла «сольватированным электроном». Такие анионы являются сильными восстановителями. Какие же органические и нефтехимические реакции могут быть реализованы в присутствии макроциклических соединений?

Галогенирование, поскольку применение краун-эфиров и криптандов позволяет сольбилизовать фторид калия в неполярных или полярных растворителях, в которых анион фтора слабо сольватирован. Благодаря этому фторид-ион легко замещает другие галогены у насыщенного или ненасыщенного атома углерода, а также в ароматических галогензамещенных соединениях:

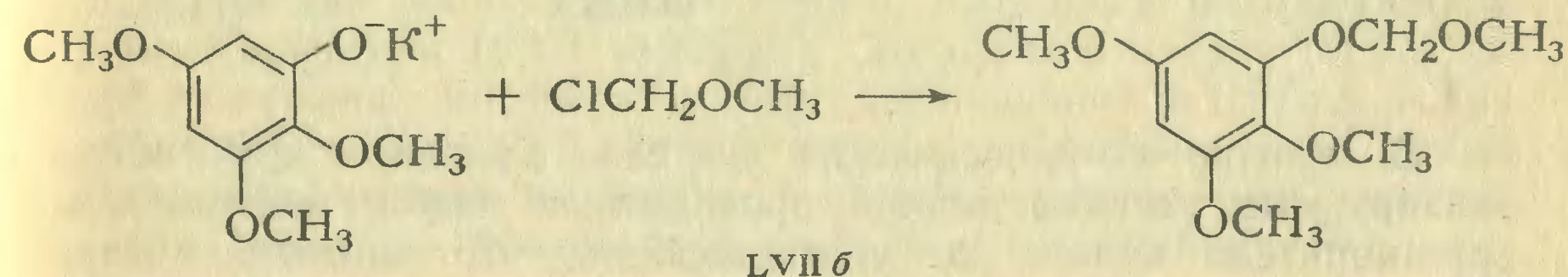
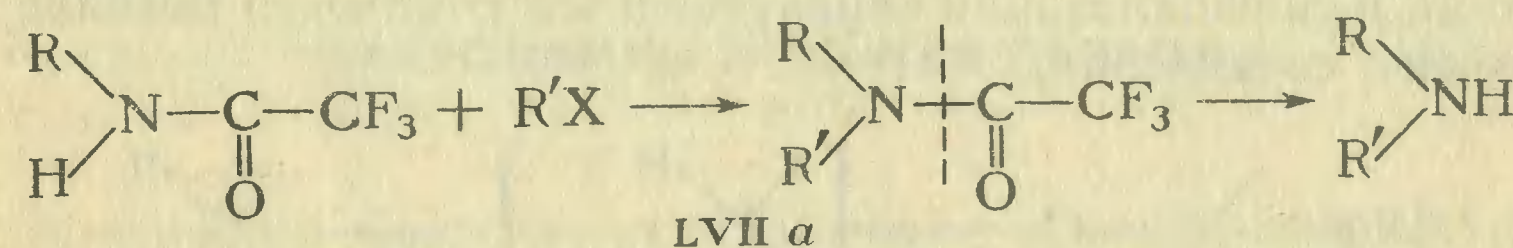


Реакционная способность других галогенов также возрастает в присутствии краун-эфиров и криптандов.

Применение краун-эфиров и криптандов эффективно и для активирования цианид-иона. Как правило, реакция осуществляется очень просто: в твердый цианид калия или натрия (взятый в избытке) вводят субстрат и краун-эфир и перемешивают реакционную смесь при комнатной или повышенной температуре. При взаимодействии активированных карбоксилатов и галогенпроизводных в присутствии краун-эфиров легко и с высоким выходом (~85 %) образуются ангидриды и смешанные ангидриды.

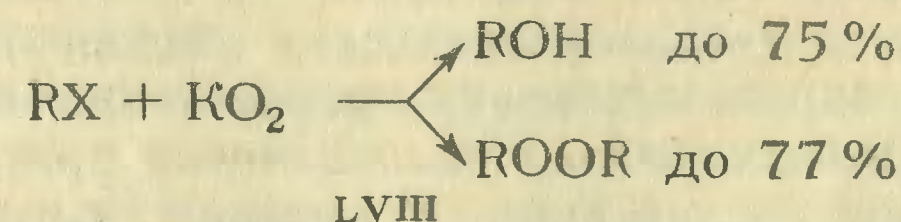


Хорошие результаты достигаются при использовании краун-эфиров и криптандов в реакциях *N*- и *O*-алкилирования (LVII, а, б)

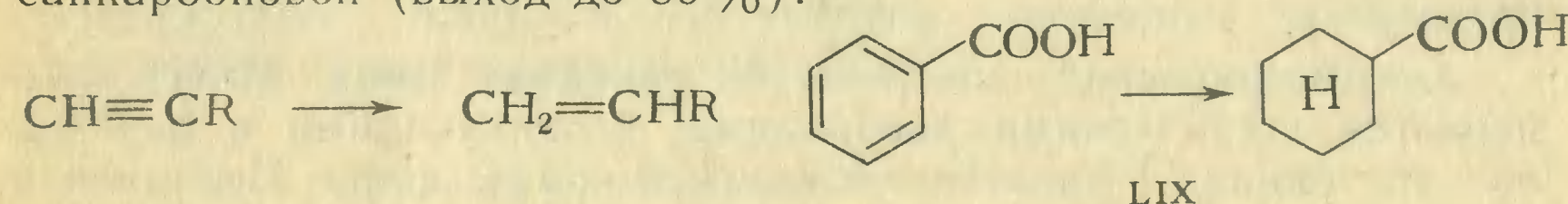


Окисление. В присутствии краун-эфиров в большинстве малополярных и неполярных растворителей, например, в бензоле может быть растворен перманганат калия. Образующийся при этом раствор, так называемый «пурпурный бензол», обладает очень сильными окислительными свойствами; окисление проходит быстро, мягко, с высокой селективностью.

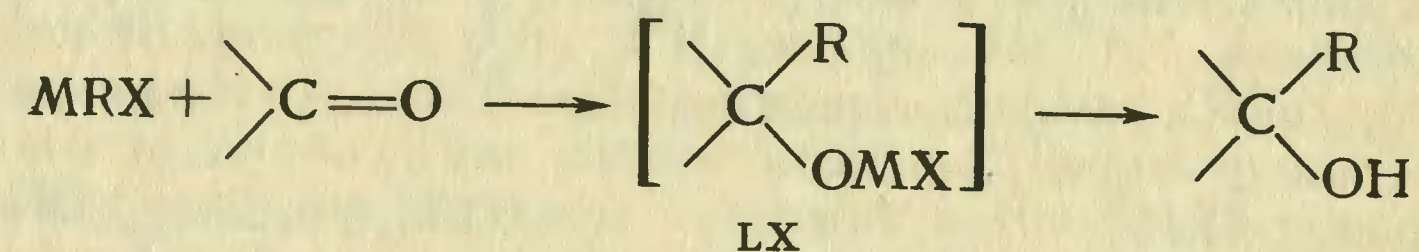
При взаимодействии алкилгалогенидов с пероксидом калия в присутствии краун-эфиров в качестве основного продукта образуются спирты или диалкилпероксиды:



Восстановление. Как уже отмечалось, благодаря способности краун-эфиров и криптандов резко увеличивать растворимость щелочных металлов в органических растворителях, открываются большие возможности использования этих металлов. Более сильные комплексообразователи — криптанды, как правило, генерируют при растворении металлов сольватированные электроны, в то время как комплексы краун-эфиров в качестве противоиона обычно сохраняют анионы металлов. Такие несольватированные анионы металлов способны восстанавливать ацетилены до олефинов, бензойную кислоту — до циклогексанкарбоновой (выход до 86 %):

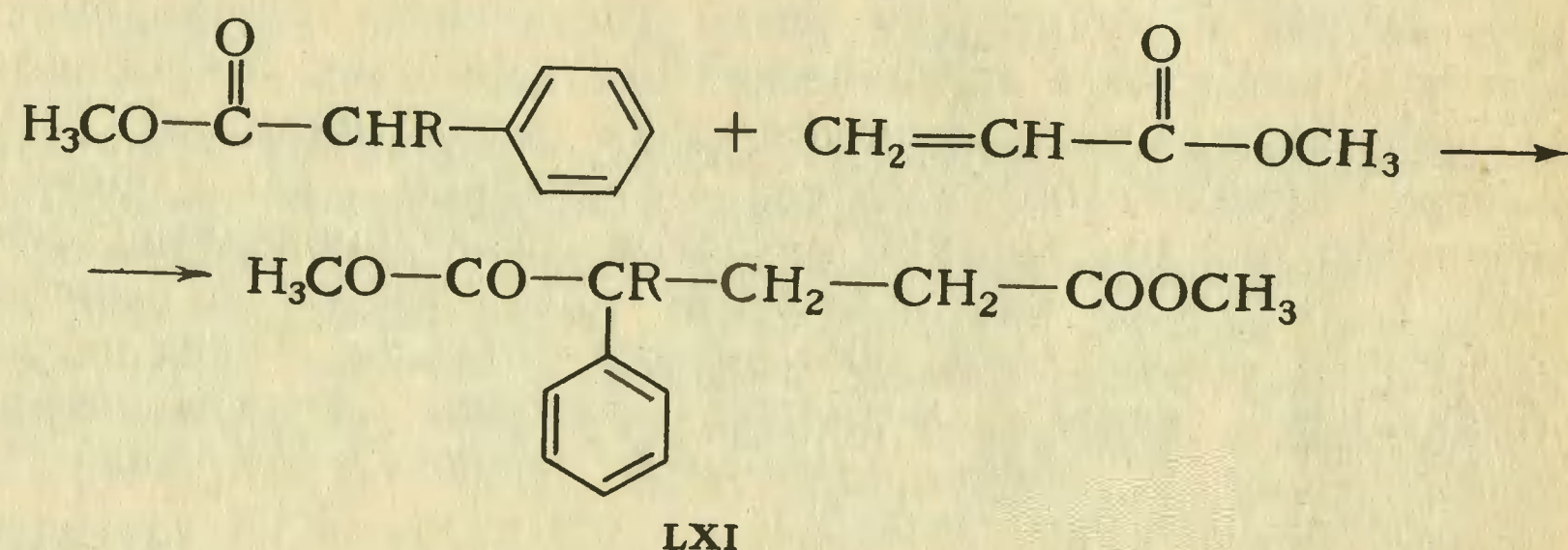


Реакции металлоорганических соединений. Удивительные результаты наблюдаются в реакциях с участием магний- или кальций-галогенидов: в присутствии каталитических количеств краун-эфира металл растворяется с образованием комплекса краун-эфира и металлоорганического соединения, комплекс взаимодействует с карбонильным компонентом, а освобождающийся краун-эфир возвращается в начало цикла. Основное действие краун-эфира проявляется в активировании поверхности металла и сольubilизации образующегося комплекса металлоорганического соединения:



В отличие от классических синтезов Гриньяра краун-катализируемые реакции можно проводить в любом нейтральном растворителе вплоть до углеводов, что снимает многие ограничения, связанные с необходимостью применения эфира или тетрагидрофурана. Реакция проходит легко, без заметного экзотермического эффекта и практически со 100 %-ной селективностью относительно любого органического компонента. Так, выход спирта по реакции (LX), как правило, на 10—15 % выше чем при обычных условиях. Более того, комплексы, содержащие магний и кальций, могут быть выделены в свободном состоянии! Это устойчивые порошкообразные соединения, способные к длительному хранению и последующему использованию в синтезах; фактически такие комплексы — это новый и весьма перспективный класс металлоорганических соединений.

Комплексы хиральных краун-эфиров с трет-бутилатом калия вызывают *асимметрическое присоединение* органических кислот к непредельным соединениям с высоким выходом (до 99 %) оптически активного изомера.



Асимметрический контроль в реакциях типа (LXI) объясняется стерическими различиями, возникающими в переходных состояниях с участием комплекса краун-эфира. Несомненно,

что хиральные краун-эфиры найдут широкое применение как асимметрические катализаторы для многих органических реакций. В целом можно без преувеличения сказать, что нет такой области органического или нефтехимического синтеза, где уже не нашли бы или не смогут найти в ближайшем будущем применение макроциклические соединения обсуждаемых нами типов!

МАКРОЦИКЛЫ И ЖИВАЯ ПРИРОДА

В изучении биологической активности краун-эфиров можно выделить два этапа: первый начался сразу после опубликования работ Педерсена (1967—1968 гг.), второй — в начале 1980-х годов. Снижение интереса к этим соединениям в 1970-х годах объясняется, пожалуй, отсутствием у известных в то время краун-эфиров ярко выраженных катионо-транспортных свойств, необходимых для биологических и модельных мембран. Расширение ассортимента и применение новых приемов изучения механизма биологического действия краун-эфиров и криптантов послужило толчком для исследования их фармакологической активности на втором этапе.

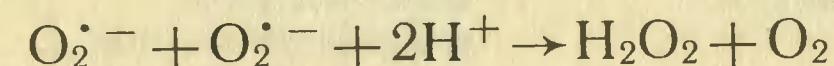
Поиск биологической активности краун-эфиров и криптантов идет в таких направлениях: изучаются механизмы действия и создания кардио- и психотропных препаратов и средств, влияющих на вегетативную нервную систему;

изучаются катионотранспортные свойства с целью разработки новых антимикробных, противопаразитарных, противоопухолевых препаратов;

исследуются биокаталитические свойства комплексов с переходными металлами и влияние их на ферментативные процессы.

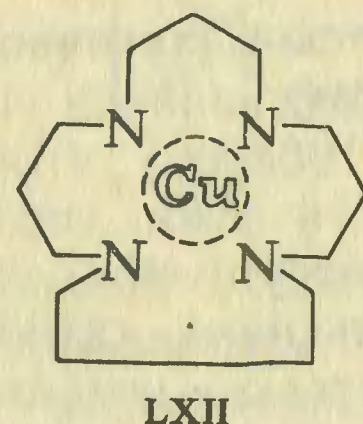
Макроциклы и ферменты. В некоторых случаях краун-эфиры могут давать комплексы с органическими анионами. Так, образуются стабильные комплексы с карбоксилатами (цитратом, сукцинатом, *о*-фталатом и др.), неорганическими и органическими фосфатами (АМФ, АДФ, АТФ), карбонатами. Предполагается, что комплексообразование в водных растворах осуществляется благодаря водородным связям $\text{O} \cdots \text{H}$.

В биохимических процессах макроциклы проявляют так называемую супероксиддисмутазную активность. Супероксидные радикалы, также как гидроксильный $\text{OH}^\bullet$ и пергидроксильный $\text{HO}_2^\bullet$ радикалы, весьма реакционноспособны и могут представлять опасность для живых организмов. Для защиты организмов от супероксидного радикала существуют ферменты *супероксиддисмутазы*, катализирующие реакцию:



Супероксиддисмутаза обнаружены во многих аэробных и анаэробных бактериях; они относятся к металлоферментам, и их каталитический цикл включает восстановление и окисление меди или других металлов.

В настоящее время ведется поиск веществ, обладающих супероксиддисмутазной активностью. Японские исследователи синтезировали более 50 комплексов макроциклических полиаминов с Cu^{2+} , изучили их структуру, а также зависимость их свойств от супероксиддисмутазной активности. Сравнительный анализ 13—17-членных тетрааминовых комплексов показал наибольшую активность для 17-членного макроцикла, имеющего низкий редокс-потенциал (LXII):



При изучении опосредованного (через M^{n+}) влияния краун-эфиров и криптанов на ферментные системы клетки, сделан вывод, что некоторые из этих соединений могут прямо взаимодействовать с ферментами; причиной ингибирования АТФ-азной реакции, например, является не только уменьшение концентрации Na^+ и K^+ за счет координации макроциклом, но и непосредственное взаимодействие макроцикл — фермент.

Ускоряя реакции, циклодекстрины при этом не расходуются — это истинные катализаторы. Их каталитическое действие во многом напоминает каталитическое действие ферментов. Чтобы проявился каталитический эффект циклодекстринов, химическому превращению должно предшествовать включение реагирующих молекул в полость циклодекстринов по типу «хозяин — гость».

При оценке скоростей реакций, достигаемых с помощью циклодекстринов и при сравнении их с ферментным катализом, необходимо иметь в виду, что каждый фермент в ходе эволюции специализировался на «своей» реакции, тогда как любые макроциклы, в том числе циклодекстрины, способны ускорять многие реакции:

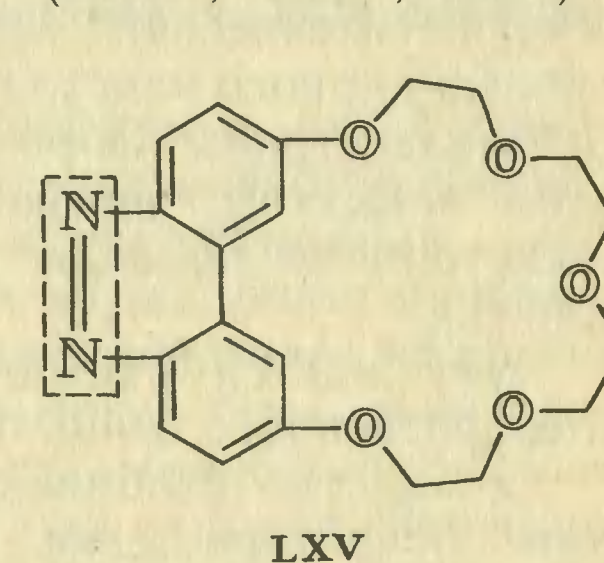
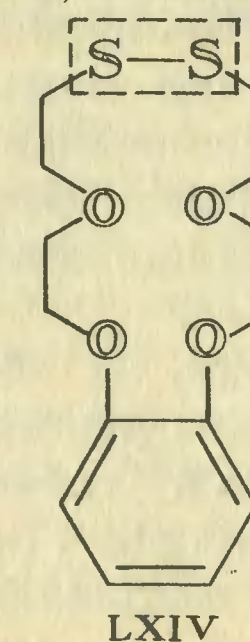
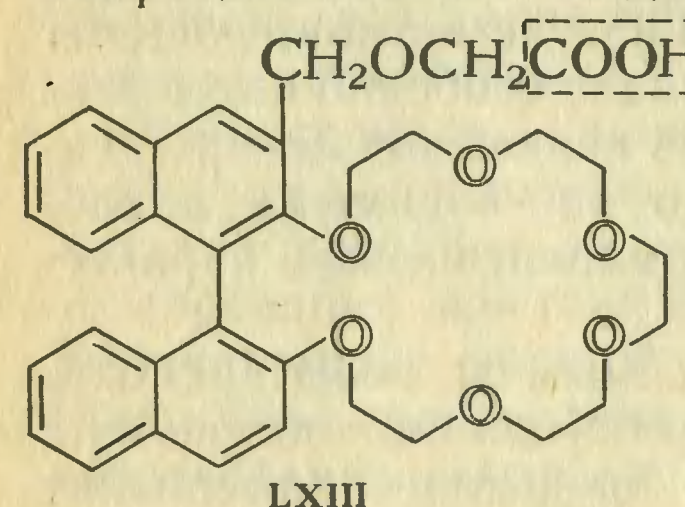
Реакция	Что реагирует	Ускорение (число)
Гидролиз эфиров	Фениловые эфиры	300
Гидролиз амидов	Пенициллины	89
	Ацетанилиды	16
Расщепление фосфатов	Диарилметилфосфонаты	66
	Пирофосфаты	200
Расщепление карбонатов	Арилкарбонаты	19
Декарбоксилирование	Цианоацетаты	44
Окисление	α -Гидроксикетоны	3

Следовательно, мягкие условия, высокая скорость и селективность ферментативных реакций могут быть достигнуты и в простых гомогенных системах с использованием в качестве моделей ферментов веществ небелковой природы и значительно меньшей молекулярной массы. Оказалось, что в отдельных случаях циклодекстрины могут даже успешно конкурировать с ферментами по каталитическому и селективному действию.

Переключаемые краун-эфиры. Первостепенное значение в биологических процессах имеют так называемые сопряженные реакции (реакции взаимно влияющие друг на друга). Такие взаимодействия в живых системах протекают при присоединении к одной стороне молекулы, вызывающем изменение реакционной способности молекулы на ее удаленной стороне. Чтобы сконструировать систему таких сопряженных реакций, нужно скомбинировать в одной молекуле «молекулу-антенну» способную воспринимать сигнал извне, с функциональной группой, обеспечивающей последующее превращение. Внешними воздействиями (сигналами) могут служить изменения pH, окислительно-восстановительного потенциала, электрохимической энергии, интенсивности света или магнитного поля, температуры и т. п.

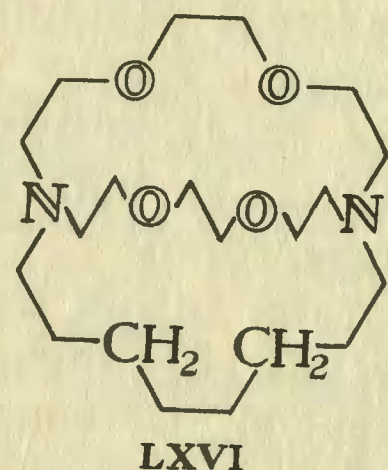
Краун-эфиры, содержащие переключаемую функцию и вследствие этого способные функционировать подобно природным антибиотикам, представляют собой интереснейший класс соединений. Сегодня известны краун-эфиры, откликающиеся на изменение pH, — редокс-переключаемые краун-эфиры (чувствительные к окислительно-восстановительной реакции), краун-эфиры с электрохимическим переключением и другие. Создание краун-эфирных систем с электрохимически переключаемыми функциями — одна из наиболее привлекательных, но еще мало развитых областей, интенсивно изучаемая профессором С. Синкаем (Япония).

И если на начальном этапе химии макроциклов главным считали синтез макроциклических соединений и определение свойств образованных ими комплексов, то современная задача ученых заключается в том, чтобы заставить макроциклы, например краун-эфиры, «работать». То есть на сегодня важен синтез и исследование функциональных, способных к переключению макроциклических соединений, таких как (LXIII, LXIV, LXV).



Медицина и фармакология. В последние годы к соединениям, широко используемым в хелатотерапии (этилендиаминтетрауксусная кислота, диэтилентриаминпентауксусная кислота и др.), добавились и макроциклы. Хелатотерапия — это использование хелатирующих агентов с целью образования и быстрого выведения из организма растворимых стабильных и нетоксичных комплексов при отравлениях металлами. Термин *хелатотерапия* можно трактовать и в более широком смысле. Помимо вредных или избыточных количеств ионов металлов, в организме присутствуют в том или ином количестве так называемые патологические лиганды, подлежащие выведению; макроциклы и здесь могут помочь. Хелатирующий агент должен достаточно прочно связывать металл, чтобы быть в состоянии конкурировать с биолигандами и обладать селективностью. Недостаточная селективность или ее отсутствие, увы, могут вызвать вредные побочные эффекты — выделение других металлов, в частности, кальция и цинка. Разумеется, что сам макроцикл должен быть нетоксичным.

Например, радиоактивный изотоп стронций-85 может быть удален с помощью краун-эфиров. Криптан-222 эффективно выводит свинец, а также стронций-85 и радий-224, не затрагивая ионы кальция. Если в криптане-222 в одной из трех полиэфирных цепочек заменить кислородные атомы на CH_2 -группы, то получим макроцикл (LXVI), способный в присутствии ионов цинка и кальция с очень высокой избирательностью связывать в комплекс сильно ядовитый кадмий.



С помощью макроциклических соединений можно перевести в растворенное состояние или доставить целенаправленно в определенное место организма молекулу лекарственного вещества за счет нетоксического (или активирующего или дезактивирующего) молекулярного капсулирования. В этом плане особенно интересны циклодекстрины. Образование комплексов включения лекарственных веществ с нетоксичными и хорошо растворимыми циклодекстринами приводит к улучшению фармацевтических характеристик:

улучшается растворимость, а тем самым и всасываемость лекарственного вещества, т. е. увеличивается его биодоступность; лекарство стабилизируется, то есть, происходит замедление или предотвращение гидролиза, окисления, фоторазложения, дегидратации, испарения и гемолиза;

уменьшается раздражение стенок желудочно-кишечного тракта;

улучшаются запах и вкус фармацевтических препаратов.

Все сказанное особенно ценно, когда речь идет о плохо растворимых лекарственных препаратах или лекарствах, применяемых в низкой дозировке.

Макроциклическим соединениям также доступна **модификация свойств лекарственных веществ**: последние могут быть доставлены в клетку и «на спине» макроцикла. Так, введенные в ароматические ядра макроциклического полиэфира дибензо-18-краун-6 (I) биологически активные функциональные группировки (тиомочевинные, азометиновые или другие) легко проникают в клетку, а макроцикл является как бы проводником этих группировок.

В терапии инфекционных заболеваний краун-эфиры могут использоваться совместно с известными антимикробными агентами. Доказано, что введение внутрь животным комплекса сульфамометоксина в смеси с краун-эфиром в несколько раз увеличивает уровень свободного сульфаниламида в крови (по сравнению с его индивидуальным введением); различие в уровне сульфамометоксина особенно выражено в течение первого часа после его введения. Причина значительного повышения биодоступности сульфаниламида заключается, вероятно, в облегчении его транспорта через стенки желудочно-кишечного тракта комплексом [макроцикл + сульфамометоксин].

Физиологическое действие криптана-222 (II) проявляется в ускорении выведения ионов цинка из организма животных. Учитывая важную роль ионов цинка и кальция в механизме канцерогенеза, можно предположить, что криптан-222 может влиять на развитие опухолей. Этот факт возможно открывает перспективу поиска противоопухолевых препаратов в ряду краун-эфиров и криптанов.

Макроциклические соединения могут найти применение и в другом перспективном направлении медицины — в специфическом растворении камнеобразований в различных органах (карбонатные, оксалатные, фосфатные, уратные, цистиновые и другие камни) и в выведении из организма различных шлаков. Возможно, что макроциклы составят конкуренцию комплексонам — производным этилендиаминтетрауксусной кислоты и при лечении глазной катаракты.

Нетоксичность циклодекстринов в сочетании с их особыми свойствами определяют их широкое **применение в фармакологии**: для стабилизации и улучшения усвояемости витаминов, пролонгирования действия лекарств, создания новых, более удобных лекарственных форм и снижения побочного действия лекарств. Некоторые производные циклодекстринов могут быть антисклеротическими лекарствами, они снижают содержание холестерина в крови до нормы. Циклодекстрины используются и для фиксации летучих эфирных масел, ароматических веществ и специй в лечеб-

ных композициях, для уменьшения потерь при хранении последних, для стабилизации различных фармакоэмульсий. Большой энтузиаст химии циклодекстринов венгерский ученый профессор Й. Сейтли, считает, что только около 5 % возможного использования циклодекстринов известно на сегодня точно, тогда как по меньшей мере 60 % остаются совершенно неизвестными! Микроциклические соединения можно широко использовать в диагностических исследованиях.

Ион-селективные электроды, изготовленные из валиномицина, увывы, недолговечны. Но крайне высокая K^+/Na^+ -селективность валиномицинового электрода может найти широкое применение для предупреждения сердечных кризов или диабетической комы — с помощью электрода осуществляется контроль за концентрацией ионов калия при высоких содержаниях ионов натрия в крови, моче или сыворотке крови. Заманчива идея создания стационарной искусственной почки со сменным элементом на полимерах с макроциклическими группировками.

Понятна важность баланса между гидрофильными и гидрофобными свойствами макроцикла при использовании его в качестве хелатотерапевтического агента. Если лиганд достаточно гидрофобен, чтобы проникать сквозь мембраны к депо металла, то образовавшийся гидрофобный комплекс не сможет быть выведен, но зато разойдется по всему организму; это только усугубит токсическое действие комплекса, поэтому для лечения нужно подбирать такие макроциклы, гидрофильно-гидрофобная природа которых допускает выведение комплекса из организма.

Одна из важных условий фармакологического применения физиологически активных веществ — отсутствие токсических свойств при условии их длительного употребления в дозах, близких к терапевтическим. Токсичность краун-эфиров возрастает при увеличении размеров цикла и уменьшается при введении сложно-эфирных или других функциональных групп. Понятно, что вопрос о нетоксичных макроциклических реагентах для фармацевтической промышленности должен быть все время в центре научного поиска.

Макроциклические соединения можно с успехом применять и для **охраны окружающей среды**. С их помощью обезвреживают сточные воды заводов, выделяя содержащиеся в них металлы и задерживая токсические примеси. Особенно перспективны в этом плане макроциклы — макромолекулы, способные улавливать из водных растворов, газовой и паровой фазы вредные и токсичные вещества (метилртуть, бензол, фенол, пара-крезол и т. д.).

Перечислим наиболее интересные примеры практического применения макроциклических соединений в ядерной химии: отделение малых количеств стронция-90 от большой массы кальция; выделение цезия из полученных упариванием концентратов; разделение дочерних радионуклидов; выделение из сточных вод цветных и редких металлов. Макроциклические сое-

динения при обработке кислых высокоактивных ядерных отходов экстрагируют 99,9 % цезия и стронция: это снижает токсичность отходов наполовину.

В сельском хозяйстве ациклические лиганды уже давно применяются в качестве ретардантов и средств для борьбы с хлорозом растений; их действие сказывается в основном в оптимизации режима минерального питания растений. Уникальные ионотранспортные свойства краун-эфиров открывают широкие перспективы такого же использования.

Применение их в качестве средств для повышения урожайности сельскохозяйственных культур основано на способности изменять ионный гомеостаз клеток растений; это продемонстрировано на примере клеток корней проростков пшеницы.

Полевые испытания показали, что гербицидная активность смеси, содержащей гербицид эптам и макроцикл, превышает активность эптама более чем в два раза (краун-эфиры значительно увеличивают проницаемость эптама через клеточные мембраны растений): селективность смеси на 28—50 % выше, она обеспечивает гибель 85—90 % однолетних сорных растений и полностью уничтожает многолетние растения. По-видимому, селективность по отношению к культурным и сорным растениям определяется различием их функционального состояния в момент введения гербицидной смеси в почву.

Широкое применение в сельском хозяйстве находят также циклодекстрины, используемые для оптимизации прорастания семян, для стабилизации неустойчивых или уж очень летучих фунгицидов, инсектицидов, гербицидов. Однако, есть вопросы, ничуть не менее важные чем практическое использование макроциклических соединений в медицинской или сельскохозяйственной практике. Это — принципиальная проблема использования макроциклов разных типов для целей моделирования природных систем.

МАКРОЦИКЛЫ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ СИСТЕМ

Самая увлекательная проблема развития химии макроциклических соединений на сегодня — это моделирование важных в биологическом отношении природных систем. Природные системы изучать трудно и сложно, поэтому для их понимания создают и изучают более простые модели. Такие модели позволяют рассматривать как бы изолированно друг от друга все характерные особенности природного объекта.

Биологические системы характеризуются крайне сложной структурой и организацией, познать их можно лишь путем конструирования наиболее существенных узлов и химического моделирования наиболее интересных и важных биохимических реакций. Вопросам моделирования уделяют самое большое внима-

ние в бионеорганической и биоорганической химии. В своей книге «Металлы жизни» Д. Уильямс пишет: «Модельная система — система, характерные особенности строения и поведения которой напоминают особенности живой системы. Модельную систему легче и удобнее изучать, чем саму живую систему».

Сопоставление природных и модельных систем может осуществляться самыми разнообразными путями. Так, К. Б. Яцимирский предлагает два крайних подхода: структурный и функциональный. В первом случае модель должна иметь структуру, напоминающую структуру биоконплекса или его наиболее существенного фрагмента (такая модель может и не функционировать). При функциональном подходе, наоборот — требуется выполнение одних и тех же или почти одних и тех же биологических функций (структура модели в этом случае может быть совершенно непохожей на природную). Моделями первого типа могут служить комплексы с макроциклическими лигандами, обладающие транспортными или каталитическими свойствами. Ко второму типу моделей можно отнести так называемые колебательные химические реакции; например, окисление малоновой кислоты бромат-ионом в присутствии ионов $\text{Ce}^{4+} \rightarrow \text{Ce}^{3+}$, $\text{Mn}^{3+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$ или $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$. Такие колебательные реакции представляют интерес в плане моделирования биологических ритмов, распространения биосигналов в организмах и т. п.

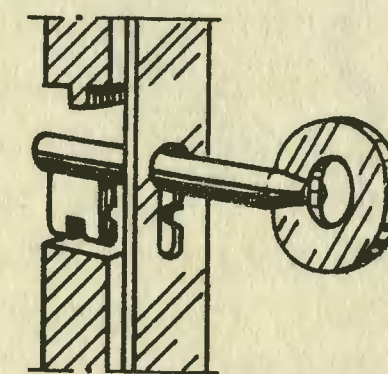
Сложившись два традиционных подхода к модельным системам: биохимический и неорганический. Подход биохимиков к выяснению структуры и функции природных систем основан на изменениях природного материала и изучении связанных с ними характеристик (например, спектральных, кинетических и т. п.). Этими изменениями могут быть модификация самого лиганда, замещение одного металла на другой. Опыты проводятся до тех пор, пока не идентифицированы и не охарактеризованы активные участки или места функций системы.

Химики-неорганики концентрируют свое внимание на ионах металлов и конструируют лиганды и комплексы, имитирующие реальное окружение ионов металлов активных участков, и изучают реакционную способность этих систем. При таком подходе обычно вводят в лиганд соответствующее количество донорных атомов определенного типа с учетом конкретных геометрических и стерических требований.

Некоторые модели в том или ином отношении даже превосходят моделируемые природные системы! Природа, создавая в процессе эволюции сложнейшие биологические структуры, оперировала ограниченным набором химических соединений, тогда как современный исследователь может привлечь весь современный арсенал органических, элементоорганических и неорганических реактивов. Кроме того, природные соединения синтезируются в организме при вполне определенной температуре, давлении, строго ограниченной кислотности и т. д. Модели же можно полу-

чать в лабораторных условиях, используя все возможности современной синтетической химии. Исследователям открывается широкое поле деятельности для химической бионики при моделировании биологических процессов и их воспроизведения в технических целях.

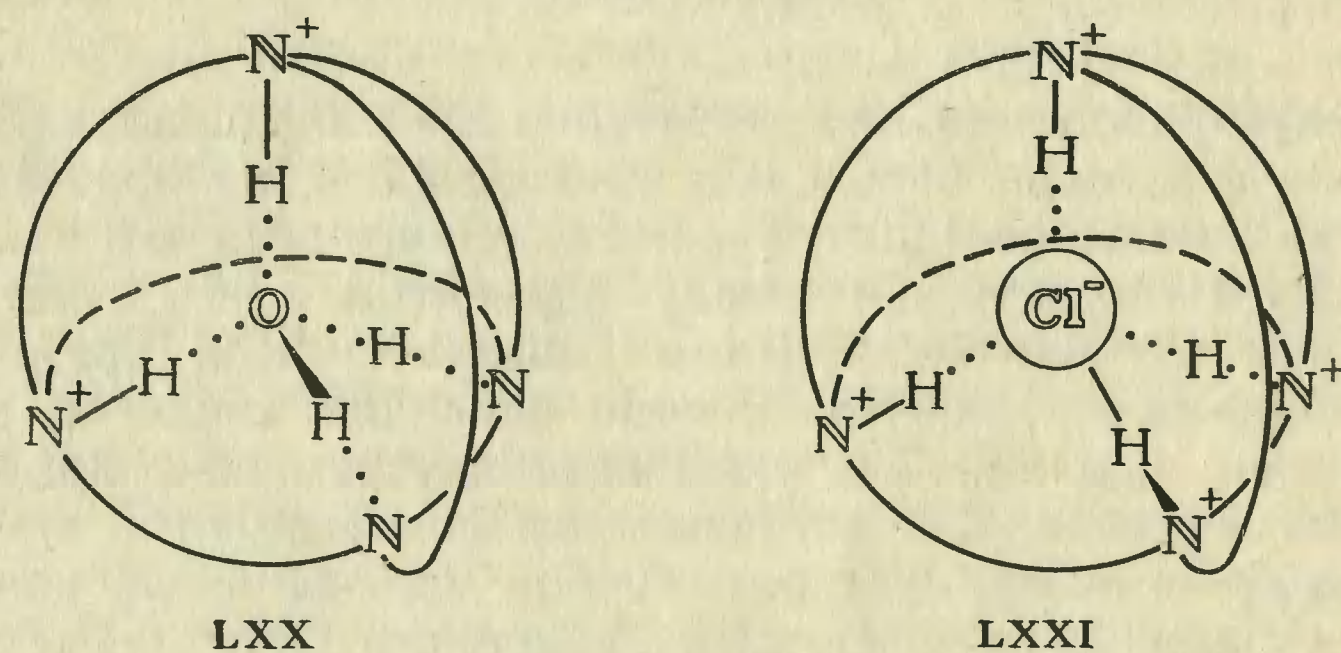
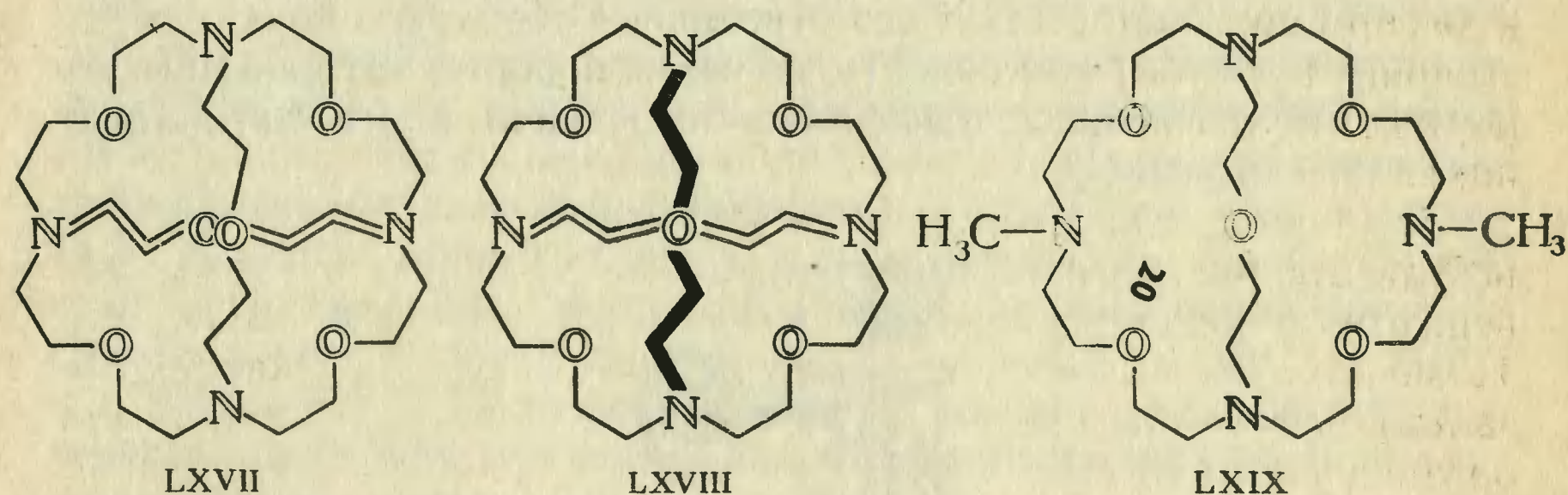
Конечно корректность модели существенно зависит от понимания структуры и функции природной системы. Известно, что ионы металлов входят в состав только 30 % всех ферментов, а детальная структура раскрыта лишь для небольшой части металлоферментов. Высокая реакционная способность и специфичность ферментов — это результат совместного проявления большого числа благоприятных факторов, среди которых особенно интересна одна — соответствующая третичная структура белка, образующая молекулярную полость, размеры и форма которой обеспечивают «молекулярное узнавание» субстрата и его активацию (как ключ в замке!).



Молекулярное узнавание характерно для макроциклов, так как именно их структура определяет стабильность, избирательность и свойства комплексов. Еще в конце прошлого века для описания структурного соответствия между ферментом и его субстратом в активном фермент-субстратном комплексе была предложена гипотеза «замка и ключа». Весьма очевидна аналогия между комплексами макроциклов, имеющими внутримолекулярную полость для связывания, и активным центром фермента, специфически узнающим свой субстрат. Любой молекулярный комплекс состоит по крайней мере из одного донорного («гостя») и одного акцепторного компонента («хозяина»). Среди природных акцепторов металлов мы уже упоминали антибиотики (VI), циклодекстрины (XVIII), группы гема (III), хлорофилла (IV), витамина B_{12} (V); к синтетическим акцепторам можно отнести и краун-эфиры (I) и криптанды (II). При искусственном создании акцептора главная задача — это учет влияния взаимного расположения центров связывания на их связывающую способность; другая задача заключается в правильном введении заместителей в такие положения, которые направлены к связывающим металл центрам. Образующиеся при взаимодействии макроцикла и металла донорно-акцепторные комплексы высоко структурированы; различия между ними служат основой молекулярного узнавания. Например, связывание донора с акцептором может осуществляться за счет

четырёх водородных связей между NH_4^+ группой и эфирными кислородными атомами краун-эфира (см. стр. 21).

Было получено **большое число разнообразных рецепторов** — макроциклов для различных молекул. Ж.-М. Лен (Франция) синтезировал макротрициклические лиганды (LXVII) и (LXVIII), содержащие сферическую полость, образованную десятью связывающими атомами (четыре атома азота и шесть атомов кислорода расположены соответственно в углах тетраэдра и октаэдра). Центры обоих многогранников совпадают, и все десять вершин лежат на одной сфере. Для сравнения был получен макробициклический аналог (LXIX).

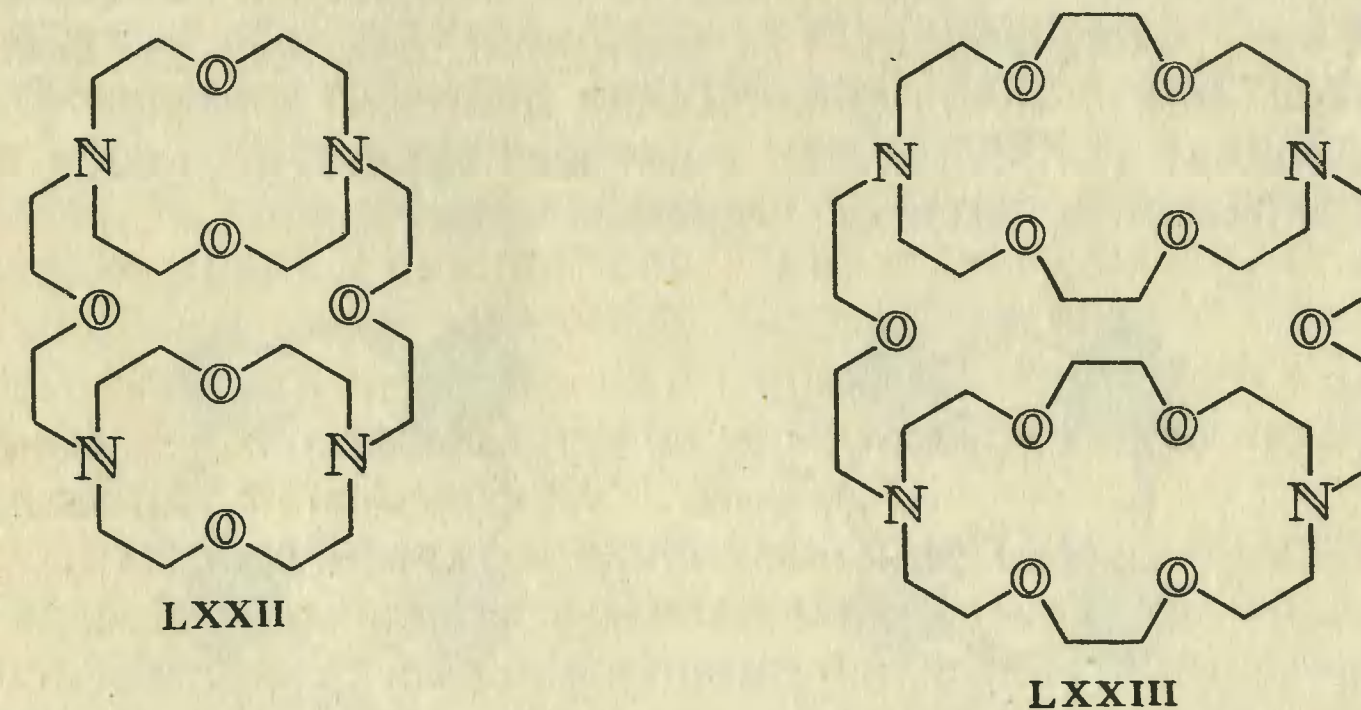


Лиганд (LXVII) является оптимальным рецептором для воды. Вода удерживается во внутримолекулярной полости идеальной системой водородных связей, имеющих, как и в структуре льда, тетраэдрическое расположение; образовавшийся комплекс (LXX) довольно устойчив. Связанная вода с одной стороны — акцептор двух протонов из двух NH^+ , а с другой — донор двух протонов для взаимодействия с двумя азотами. Таким образом, сферические макротрициклические криптанды можно считать молекулярными рецепторами, способными к «тетраэдрическому узнаванию» малых неорганических молекул. Вот бициклическое соединение (LXIX), в котором нарушена целостность структуры, ведет себя как обычный тетрааминовый макроцикл.

Было обнаружено, что макроциклы могут образовывать и анионные комплексы. Галоидные комплексы включения с такими макроциклами являются макротрициклическими анионными криптандами, в которых сферический ион Cl^- удерживается тетраэдрической системой водородных связей $\text{N}^+ - \text{H} \dots \text{Cl}^-$ внутри молекулярной полости (LXV). Макроцикл (LXXI) образует весьма прочные комплексы с ионом хлора и имеет высокую Cl^-/Br^- избирательность.

Соединение (LXIX) вовсе не дает высокой прочности и избирательности для связывания ионов хлора, которая наблюдается для сферического макротрициклического (LXXI); этот эффект, по-видимому, объясняется присутствием замкнутой, устойчивой к деформации полости, строго отвечающей размерам иона хлора. Анионы I^- , NO_3^- и SO_4^{2-} комплексы не формируют! [Но это не значит, что нельзя сконструировать рецепторы и для последних].

Заманчиво выглядит получение комплексов, образующихся в результате включения между катионами металла органического вещества в предварительно полученных полиядерных комплексах. Такие комплексные соединения могли бы осуществлять **каскадный захват**, что очень важно как для биомоделирования, так и для органического катализа. И возможности макроциклов как рецепторов значительно расширились после получения (опять же Ж.-М. Леном) цилиндрических макротрициклических криптандов. Такие криптанды (LXXII) и (LXXIII) построены из двух макроциклов, связанных двумя мостиками. В них можно выделить три полости: две боковые внутри макроциклов и центральную полость.



Размеры полостей можно варьировать, изменяя величины макроциклов и длину соединительных мостиков. Такие макроциклы взаимодействуют с катионами своими двумя боковыми полостями (катионное узнавание), а затем включают молекулу органического соединения субстрата — в центральную полость (субстратное

узнавание), образуя так называемые «каскадные комплексы» (рис. 8).

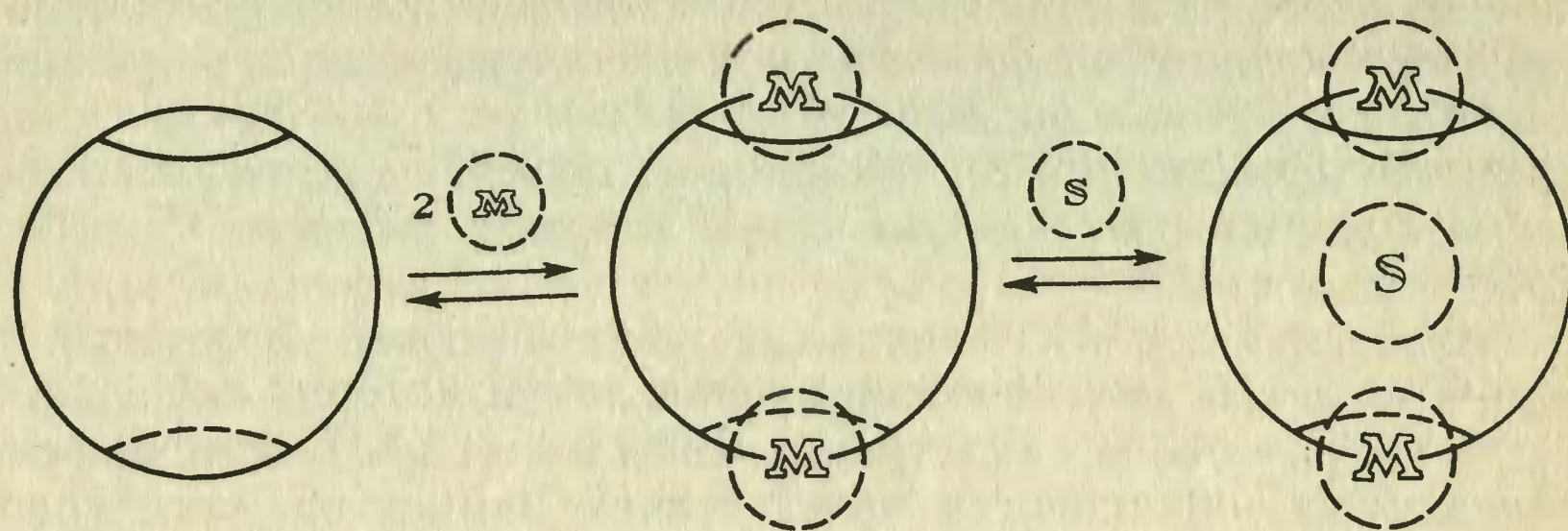
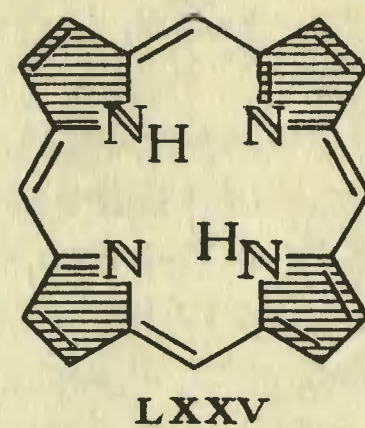
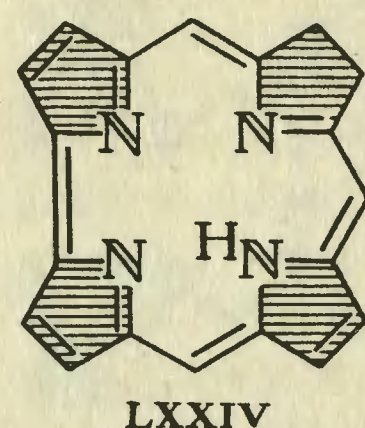


Рис. 8. Схема образования каскадных комплексов с макроциклами

Циклодекстрины — тоже акцепторные соединения, образующие кристаллические комплексы с самыми разнообразными органическими молекулами. При формировании их комплексов существенную роль играют гидрофобные взаимодействия, но нельзя забывать и о водородных связях, вандерваальсовых, дисперсионных силах.

Создавая модели природных макроциклических соединений, следует учитывать стадии последовательных приближений. *Структурное соответствие* — получение комплексного соединения с соответствующим типом донорных атомов, зафиксированных в координационной сфере таким образом, чтобы воспроизводить характерные для природной системы расстояния металл — внутренние углы связей.

В основе всех хорошо известных гема (III) в гемоглобине и миоглобине, хлорофилла (IV), витамина B_{12} (V) и некоторых ферментов лежат макроциклические системы коррина (LXXIV) и порфирина (LXXV); обе системы характеризуются интенсивной окраской и высокой степенью сопряжения:



Молекулы таких природных макроциклов тетрадентатны с четырьмя пиррольными азотами, окружающими центральную полость, в которую и входит металл. При координации отщепляются два NH-протона в случае порфирина и один NH-протон в случае коррина.

Известно, что гемы — это железосодержащие комплексы порфиринов. В зависимости от структуры белка в гемопротейне и природы заместителей в порфирине, в живых организмах они функционируют как:

гемоглобины и *миоглобины*, в которых Fe^{2+} — гемопротейн обратимо связывается с кислородом без окисления железа до Fe^{3+} ;

пероксидазы, которые катализируют окисление субстратов пероксидом водорода;

каталазы, которые катализируют распад пероксида водорода.

Если в центре порфиринового ядра содержится ион магния — получаются хлорофиллы (IV). В том же случае, когда центральным атомом корриновой циклической системы является кобальт, получается витамин B_{12} или другие кобальтсодержащие коферменты (V). Можно утверждать, что в первом приближении незамещенные тетраазамакроциклические лиганды (LXXIV и LXXV) отвечают минимуму требований, необходимых для создания моделей колец гемопротейнов и хлорофиллов.

Следующая стадия моделирования заключается в *грубой настройке* путем подбора донорно-акцепторных групп для достижения соответствующего электронного окружения металла; здесь могут помочь и подбор величины макроциклического кольца и варьирование степени его насыщенности. *Тонкая настройка* модели включает подгонку окислительно-восстановительных потенциалов и других характеристик как в основном, так и в возбужденном состоянии молекулы (достигается это помещением соответствующих функциональных групп по периферии макроциклического кольца).

Заключительная и наиболее трудная стадия моделирования — это *обеспечение подходящего окружения*, способного определенным образом поддерживать функционирование модели. Важность роли третичной структуры (окружения) лучше всего иллюстрируется приведенным примером с гемоглобином и миоглобином. Как известно, связывание кислорода гемоглобином и миоглобином происходит лишь в присутствии глобулярного белка; белку принадлежат следующие функции: растворение обычно водонерастворимых гемов, помещение их в гидрофобные оболочки (гемовые карманы) и изолирование гемов друг от друга (это препятствует необратимому окислению Fe^{2+} до Fe^{3+}).

Открытие антибиотика валиномицина (VI), обнаружившего щелочную специфичность в митохондриях (см. стр. 6), и наблюдения Ч. Педерсена об образовании синтетическими макроциклическими полиэфирами прочных комплексов со щелочными и щелочно-земельными катионами и были первым толчком для создания целого ряда транспортных модельных систем.

Транспорт ионов — одна из центральных глав в биохимии и биологии. Ионный транспорт играет важнейшую роль в механизмах функционирования биоэнергетических и рецепторных систем, в передаче нервного импульса и т. п.

Ионофоры — природные вещества микробного происхождения со сравнительно небольшой молекулярной массой: они способны селективно увеличивать ионную проницаемость искусственных биологических мембран за счет образования липофильного комплекса с соответствующим ионом; такой комплекс с достаточно высокой скоростью проходит через мембрану (рис. 9):

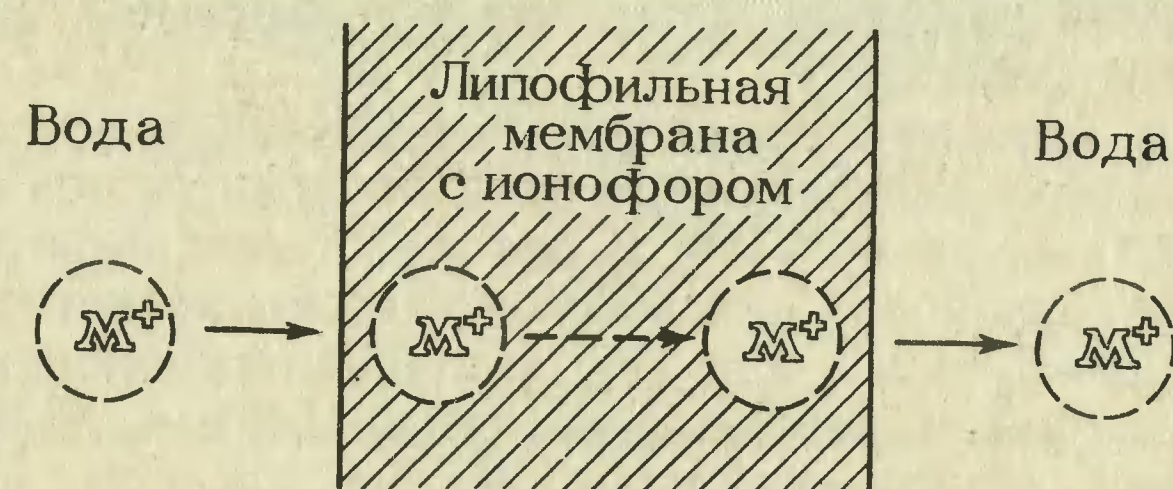


Рис. 9. Транспорт ионов через липофильную мембрану с ионофором

Согласно академику Ю. А. Овчинникову, «есть определенные основания рассматривать ионофоры в качестве эволюционных предшественников более сложных и более совершенных систем обеспечения ионной селективности, оперирующих сейчас в живой клетке».

Макроциклические и псевдомacroциклические соединения рассматриваются сегодня как модели систем, способных к селективному связыванию, так и модели транспортных систем.

При образовании комплекса щелочной или щелочно-земельный катион включается в циклическую или псевдоциклическую внутреннюю сферу макроцикла; часто высокая избирательность связывания иона обеспечивается за счет образования сэндвичевых или подобных структур с соотношением лиганд: металл — 2 : 1, 3 : 2 (см. стр. 18). Конечно, селективность связывания ионов во многом определяется и энергией их гидратации — дегидратации, поскольку ион в момент комплексообразования частично или даже полностью десольватируется.

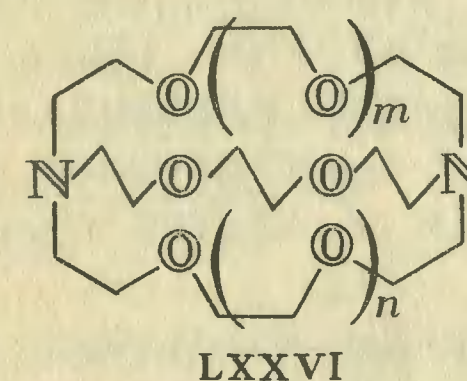
Как модели транспортных систем макроциклические и псевдомacroциклические соединения кроме внутренней полости, в которой с различной селективностью может быть связан тот или иной ион; имеют гидрофобную внешнюю поверхность, благодаря которой образующийся комплекс способен проникать сквозь липофильные мембраны (см. рис. 9). Так, одним из самых эффективных переносчиков ионов оказался ди-*трет*-бутилдибензо-30-краун-10, так как он полностью «укутывает» одновалентный катион, подставляя липидной среде исключительно свою гидрофобную поверхность.

Эффективными ионофорами являются и производные 15-краун-5 (по отношению к катиону калия), в которых зажатый

в сэндвичевый комплекс катион оказывается захваченным надежно. Производные дибензо-18-краун-6, несмотря на свою способность к селективному связыванию катионов калия, являются, увы, неэффективными, поскольку к действию гидрофобной мембраны, естественно, чувствительны обе стороны комплекса.

Криптанты, как подчеркивалось, обладают сильными комплексообразующими свойствами. Такие макроциклы проявляют высокую селективность, они хорошо захватывают катионы, размеры которых меньше или больше размеров предпочитаемого катиона, то есть криптанты — это прекрасные модели селективного связывания.

Однако, несмотря на высокую селективность комплексообразования, криптанты все же не могут функционировать в мембранах в качестве ионофоров ввиду слишком прочного связывания катиона; такие макроциклы можно превратить в ионофоры химической модификацией их структуры. Например, введением неактивных фрагментов $\sim (CH_2)_n \sim$ вместо оксиэтиленовой цепочки:

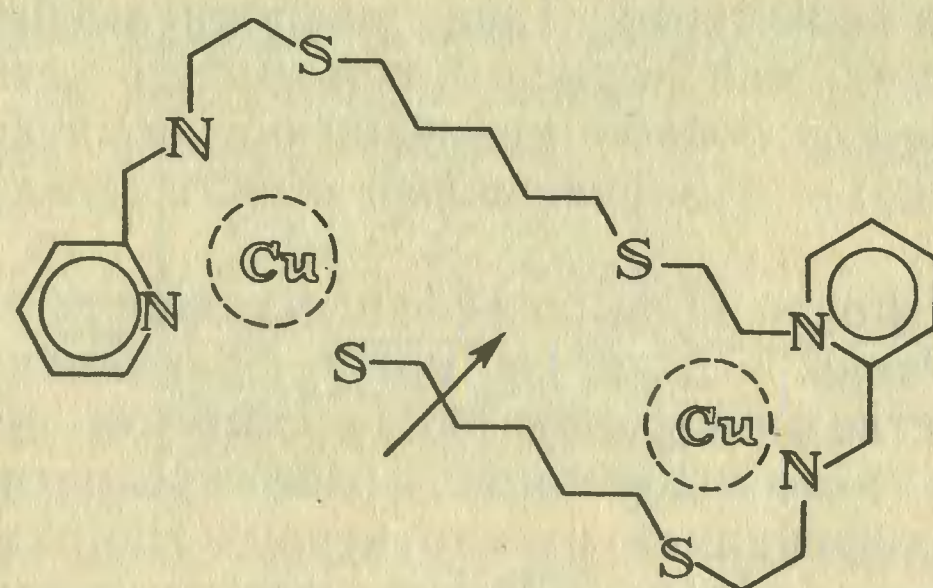


$$\begin{aligned} \text{а-} m &= n = 1 \\ \text{б-} m &= 1, n = 2 \\ \text{в-} m &= n = 2 \\ \text{г-} m &= 1, n = (CH_2)_8 \end{aligned}$$

Эти работы Ж.-М. Лена позволяют создавать и **лиганды-рецепторы**, и **лиганды-переносчики**. Для (LXXVI, *г*) как переносчика эффективность увеличивается в ряду $K^+ < Na^+ \ll Cs^+$, тогда как прочность комплексов меняется в обратном порядке: $Cs^+ \ll Na^+ < K^+$. Ряды селективности комплексообразования $Na^+ < (K^+ \text{ и } Cs^+)$ и переноса $(Cs^+ \text{ и } K^+) < Na^+$ обратны друг другу и для (LXXVI, *а*). Для (LXXVI, *в*) и при комплексообразовании, и при переносе имеется один ряд: $Na^+ < (K^+ \text{ и } Cs^+)$. Различия в поведении данных соединений (как рецепторов и как переносчиков) объясняются тем, что наиболее устойчивые криптанты (LXXVI, *а*) имеют низкие скорости диссоциации катионов. Вот так простейшие структурные изменения превращают рецепторы в переносчики катионов и, наоборот!

Если природные ионофоры — краун-эфиры и криптанты — имитируют селективное связывание и транспорт в природных системах, то **серусодержащие макроциклы** и их комплексы с медью используются как модели медьсодержащих «голубых белков» с интенсивной полосой поглощения около 600 нм, отсутствующей у низкомолекулярных комплексов меди. Было обнаружено наличие нескольких связей $Cu^{2+} - S$. Синтезировано большое число комплексов меди с макроциклическими серусодержащими

лигандами (от 12-членного соединения с тремя донорными атомами серы до 21-членного макроцикла с шестью такими донорами) и изучены их окислительно-восстановительные свойства. Для моделирования медных центров «голубых оксидаз» более подошли макроциклические соединения, содержащие два иона меди (LXXVII); они способны связывать ионы Cu^+ и Cu^{2+} .



LXXVII

Доказана возможность включения в комплекс (LXXVII) линейных двух- и трехатомных молекул-субстратов, таких как CO , NO , O_2 или N_3 ; ионы металла находятся внутри макроциклического лиганда, причем каждый из них связан с несколькими атомами лиганда, а также и с расположенным в центре макроцикла субстратом.

Уже упоминаемые **тетраазамакроциклы** послужили основой для конструирования целого ряда моделей гемовых, хлорофилловых и корриноидных лигандов. Модельные и природные системы такого типа имеют много общего: по четыре донорных атома азота, более или менее жестко связанных в плоскости; доступность двух аксиальных мест (над и под координационной плоскостью) для взаимодействия с O_2 или CO ; возможность систематического варьирования заместителей, степени насыщения и сопряжения. В эти макроциклы вводились и периферийные функциональные группы для модификации окислительно-восстановительных или других свойств комплексов.

Основное внимание уделялось 13—16-членным тетраазамакроциклам: меньшие размеры полости приводят к складчатым конформациям, а большие — к ослаблению взаимодействия металл-азот. Многолетние исследования Д. Буша (США) позволили количественно оценить влияние различных факторов на свойства этих комплексов, такие как комплексообразующая способность лигандов, спектроскопические и магнитные свойства, стабильность комплексов. В качестве примеров тетраазамакроциклических моделей природных соединений могут служить (LXXVIII) и LXXIX).

Комплекс кобальта (LXXVIII) — как модель корриновой системы, комплекс железа (LXXIX) — как модель гемсодержащего

фермента каталазы (сравните с LXVIII и LXIX). Гемоглобин и миоглобин — вообще наиболее подходящие соединения для модельного изучения: их функция относится к числу наиболее изученных, а структура гема известна (формула III).

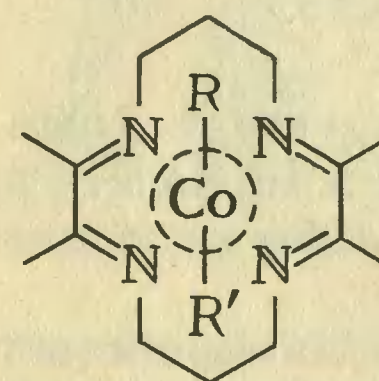
В гемоглобине и миоглобине макроциклический гем прочно связан с помощью большого числа гидрофобных взаимодействий с белковой частью (глобином) и одной координационной связью с имидазолом гистидинового остатка (пятикоординационный комплекс); шестое положение занято слабо связанными лигандами.

Одно из наиболее замечательных свойств гемоглобина — его способность кооперативно связывать кислород, то есть сродство биополимера к кислороду возрастает по мере насыщения кислородом. Кооперативность необходима для переноса кислорода от носителя гемоглобина к акцептору миоглобину, а также для выполнения иных физиологических функций.

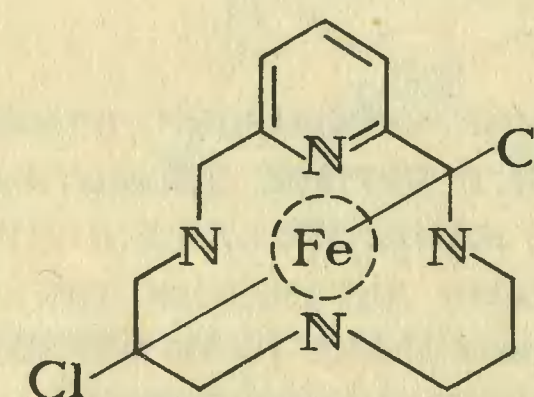
Обратимо связывать кислород — эта способность гема проявляется лишь при его включении в большую белковую макромолекулу. Если же гем извлечь из белка и поместить в раствор при комнатной температуре, увы, молекулярный кислород необратимо окислит железо Fe^{2+} до Fe^{3+} ; при этом образуются неактивные гемыны — железопротопорфирины. Проблема необратимого окисления комплексов Fe^{2+} до комплексов Fe^{3+} затрудняет изучение таких систем и заставляет обратиться к более простым моделям.

Можно использовать иные ионы металлов, например, Co^{2+} , или исследовать координацию других малых молекул, например, CO . Введение других металлов позволяет получать как бы метку, а это дает возможность выяснить структурные аспекты связывания кислорода и кооперативности. Так, были получены *кобоглобины*, содержащие *Со-протопорфирин* и обратимо поглощающие кислород.

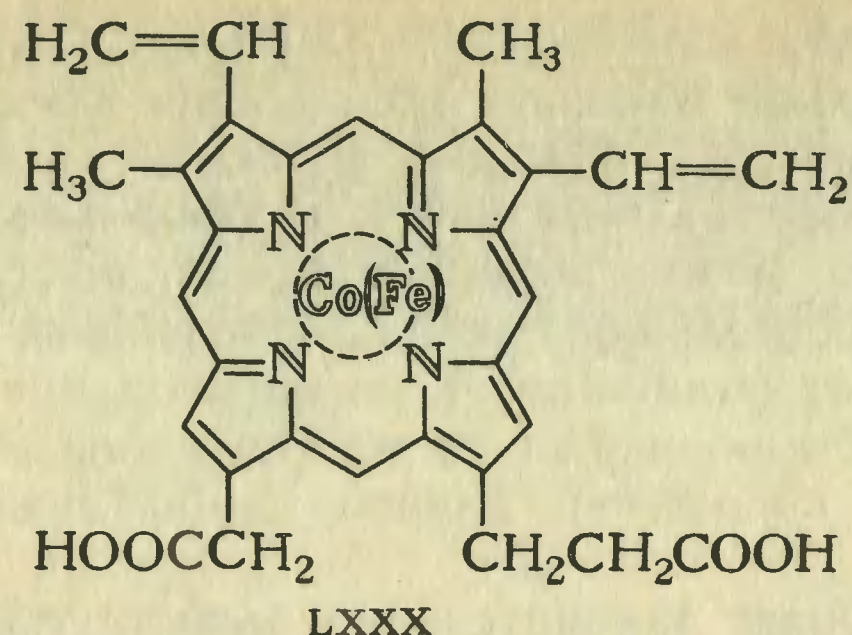
Кобоглобины позволили предположить, что белок, по-видимому, не оказывает заметного влияния на электронную структуру гема, хотя и определяет степень связывания кислорода. А синтез и исследование смешанных (железо + кобальт) — гемоглобинов (таких как LXXX) — позволили выяснить взаимодействие между субъединицами гемоглобина.



LXXVIII

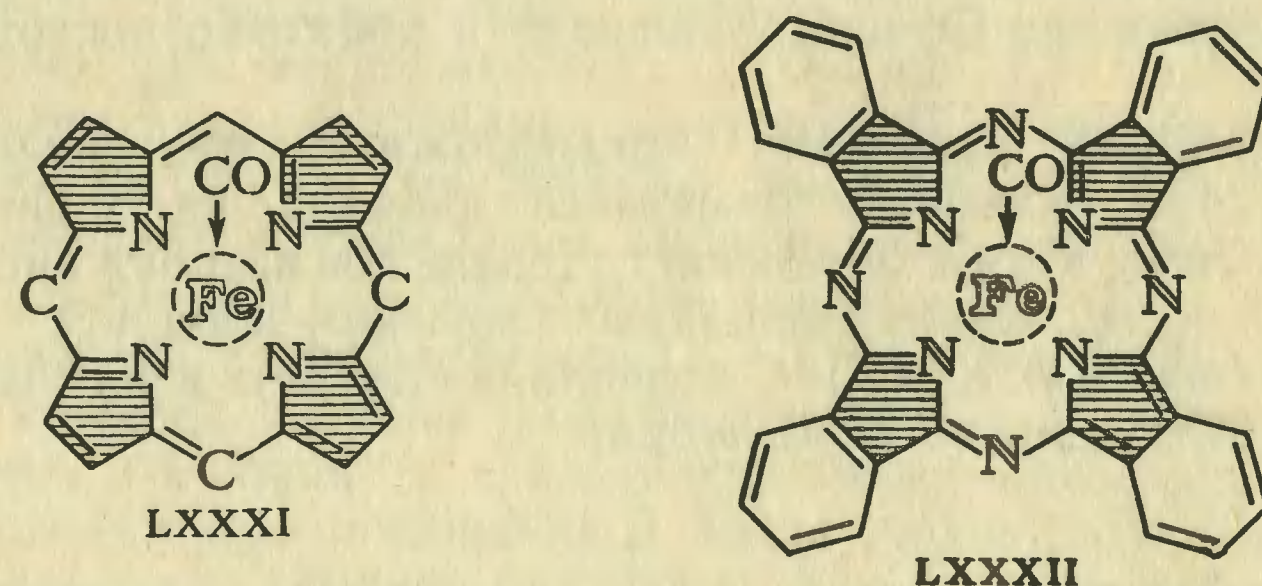


LXXIX



Связывание монооксида углерода и его моделирование объясняется высоким сродством многих из природных гемопротеинов и выделенных гемов к CO, а также известной аналогией в связывании кислорода и монооксида углерода для целого ряда макроциклических комплексов железа. Исследование взаимодействий $\text{Fe}^{2+} \leftarrow \text{CO}$ позволило оценить взаимное влияние различных макроциклических и аксиальных лигандов. На связывание монооксида углерода (как и других малых молекул) влияют многие факторы: природа макроцикла в плоскости, количество и тип аксиальных лигандов, стерические взаимодействия, растворитель.

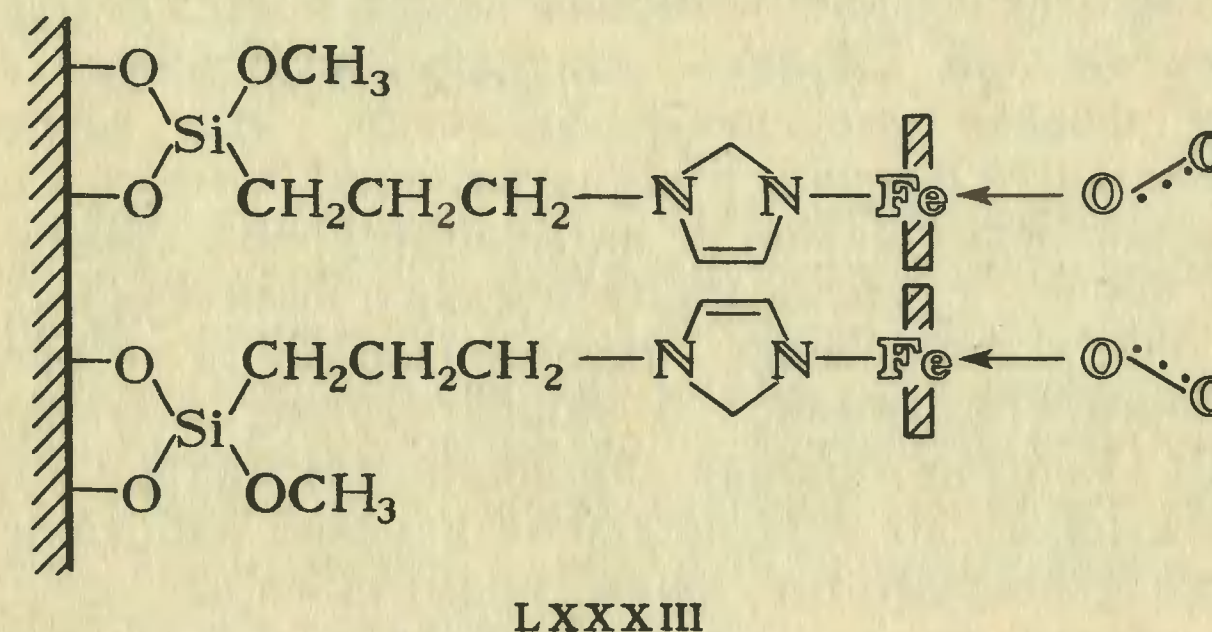
Взаимодействие монооксида углерода с Fe^{2+} -комплексами сильно зависит от природы макроцикла. Так, комплекс порфирина (LXXXI) связывает CO почти в 10^7 раз сильнее, чем аналогичный комплекс фталоцианина (LXXXII). Колоссальная разница в сродстве определяется тонким структурным различием этих двух макроциклических соединений, хотя формально они могут быть описаны как 16-членные кольца с четырьмя пиррольными фрагментами.



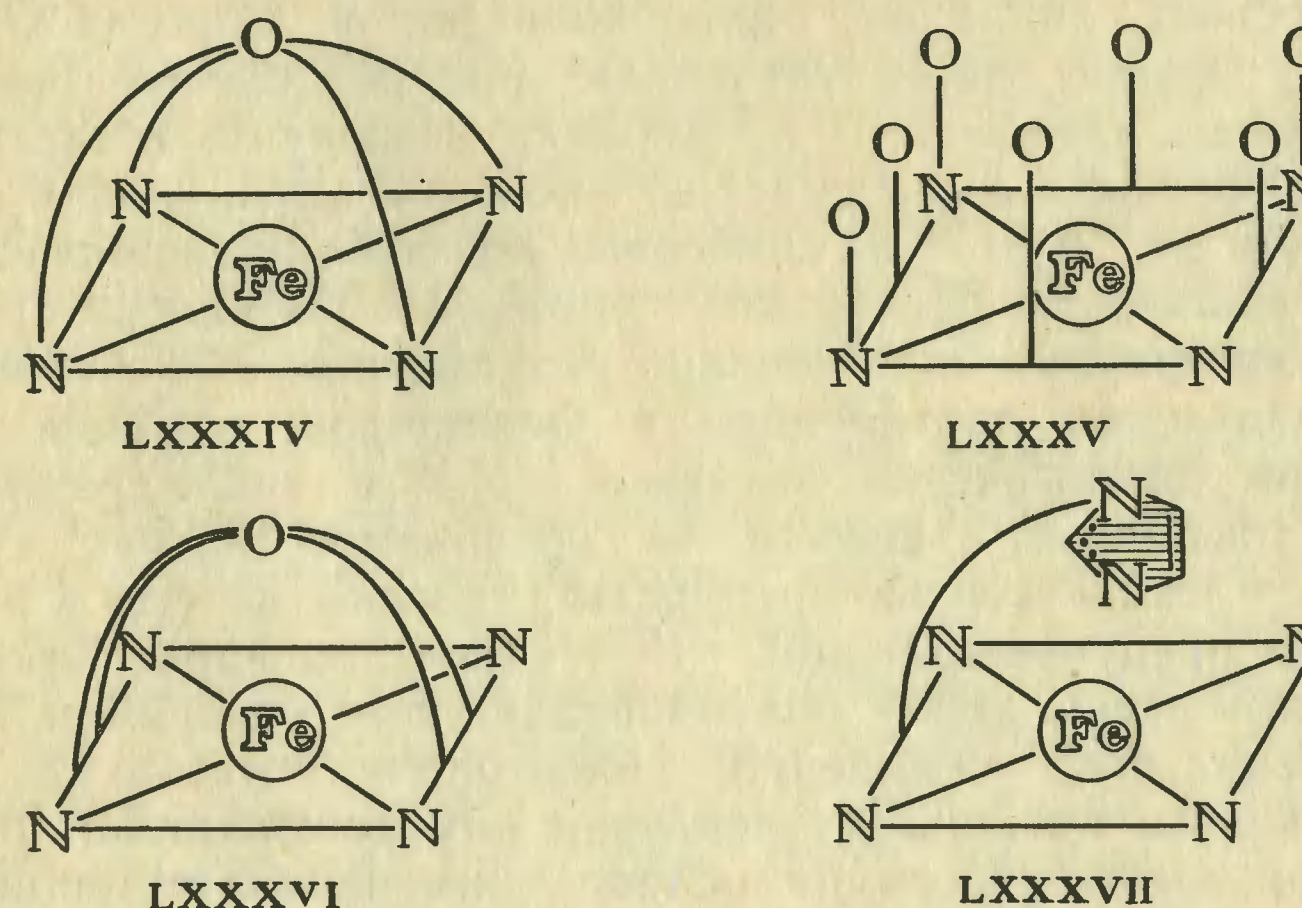
Сравнительно небольшие изменения в структуре (еще четыре атома азота и четыре ароматических ядра в LXXXIII) приводят к тому, что железофталоцианины весьма слабо взаимодействуют с аксиальными лигандами типа CO.

Предупреждение (или ингибирование) взаимодействия железных центров с координируемой молекулой кислорода, приводящего к необратимому окислению Fe^{2+} до Fe^{3+} , стараются решать раз-

ными путями: например, использованием низких температур, иммобилизацией Fe^{2+} -порфиринов на носителе (LXXXIII), размещением по периферии лиганда громоздких заместителей. Например, в нанесенном на полимер макроцикле вот так предотвращается сближение двух металлических центров (малому лиганду, такому как кислород, доступ к железу остается открытым):



По такому же принципу получены железопорфириновые комплексы с необычными структурными особенностями, при этом предупреждается (или вовсе затрудняется) связывание по шестому координационному положению, а также обеспечивается защитное окружение для успешного взаимодействия с кислородом. Так, были получены комплексы Fe^{2+} с некоторыми синтетическими порфиринами «крышечного», «частокольного», «мостикового», «хвостатого» типов:



Некоторые из полученных синтетических гемов, находясь в полистирольной пленке или в органическом растворе, могут активно и обратимо связывать и транспортировать кислород!

НЕСКОЛЬКО СЛОВ О ПЕРСПЕКТИВАХ МАКРОЦИКЛОВ

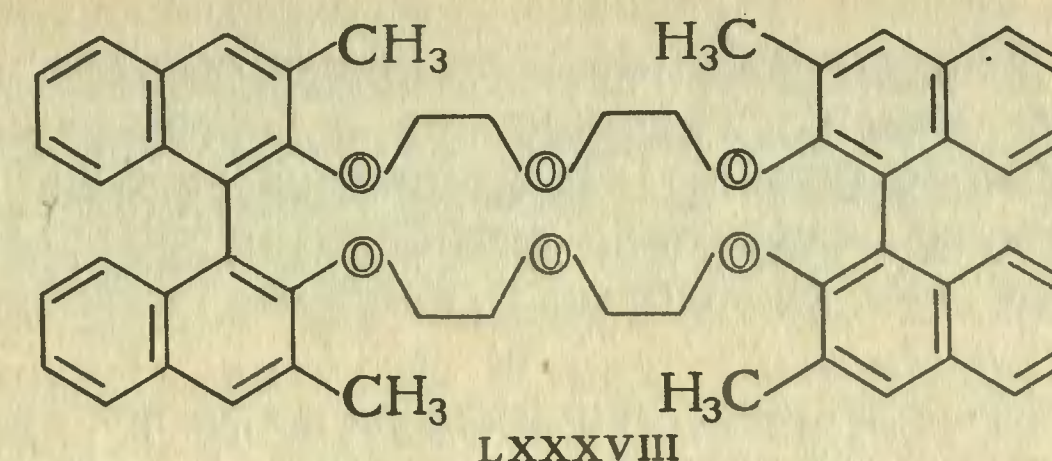
Советская школа химиков-биооргаников всегда занимала ведущее место в мире в деле изучения природных мембрано-активных макроциклов. Открытие природных ионофоров, исследование их свойств, раскрытие механизмов транспорта ионов через биологические мембраны вошли в число выдающихся научных достижений XX века, вписали новую яркую страницу в историю физико-химической биологии; эти исследования успешно проводятся и сейчас и занимают важное место в познании механизмов жизнедеятельности на молекулярном уровне.

Что же касается химии синтетических полиэфирных макроциклов, то она, к сожалению, сравнительно долго не привлекала должного внимания химиков в нашей стране, в то время как в США, ФРГ, Венгрии, Японии, Франции, Швейцарии и в некоторых других странах по этой проблеме активно работали и работают десятки университетов, фирм, промышленных объединений. Уже более десяти лет на многих фирмах налажен промышленный выпуск довольно большого ассортимента макроциклических соединений, это расширило возможности их практического использования.

Правда, и у нас некоторые предприятия (например, в г. Черкасске) и институты (ИОХ СО АН СССР в г. Новосибирске) выпускают макроциклы полиэфирного типа (короны). Начаты и ведутся интенсивные и успешные работы по применению макроциклов для разделения изотопов лития, натрия, кальция, урана и ряда других элементов.

На основе хиральных циклополиэфиров типа (LXXXVIII) в США созданы даже установки для разделения рацематов аминокислот, аминов и т. д. Добавки 24-краун-8 к экстрагенту (трибутилфосфату в керосине) во много раз увеличивают степень экстракции Cs^+ и Sr^{2+} из сбросовых вод атомных производств — удается извлечь до 99,9 % этих элементов. На основе использования полиэфирных макроциклов разработаны эффективные методы разделения лантаноидов и актиноидов, созданы методы выделения биологически активных (в том числе радиоактивных и токсичных) веществ из организмов живых существ, создаются лекарственные препараты (биостимуляторы и биорегуляторы), предупреждающие и лечащие инфаркт миокарда. Весьма интересны новые полупроводниковые материалы на базе экзотических пока соединений — электридов, которые состоят из супертяжелого катиона и электрона как противоположности. В химической промышленности на основе применения макроциклов в качестве катализаторов в реакциях межфазного катализа, разделителей ионных пар, сольватирующих агентов и т. п. разработаны и внедрены принципиально новые технологические процессы для ряда органических производств; макроциклы весьма эффек-

тивно используются для ускорения процессов анионной полимеризации.



Трудно точно определить, в каком именно направлении пойдет развитие использования макроциклических соединений. Возможно, особое внимание будет обращено на разработку направленных методов синтеза специфических макроциклов, в том числе с центрами биоузнавания различной геометрии; это станет возможным при глубоком изучении зависимости между структурой и свойствами макроциклов и широким использованием найденных стереометрических закономерностей.

Весьма желательно было бы получить макроциклы, обладающие способностью связываться с несколькими катионами (в том числе не только со щелочными и щелочно-земельными, но и переходными), а также и со специфическими анионами или нейтральными молекулами, с целью дальнейшего использования циклических лигандов и их комплексов для принципиально новых методов синтеза и анализа в органической и неорганической химии. Намечено получение специфических макроциклических полиэдрических комплексообразователей, могущих давать не только моно- и биядерные, но и полиядерные комплексы, для создания новых типов металлокомплексных катализаторов. На основе макроциклов с *малыми полостями* могут быть получены высокоселективные нейтральные и протонодонорные лиганды для определения катионов, анионов и нейтральных молекул. Такие лиганды могут быть использованы, например, для экстракции металлов из бедных руд или уранил-иона из морской воды равно как и для выделения радиоактивных соединений из организма.

Макроциклы с *большими молекулярными полостями* могут быть использованы для захвата (инкапсулирования) молекул или частиц, по размерам превышающих катионы металлов. Исследования взаимодействий типа «хозяин — гость» в молекулярных полостях будут способствовать развитию представлений о нековалентных внутримолекулярных взаимодействиях и связывании посредством слабых многократных сил (диполь-дипольные взаимодействия, водородные мостиковые связи, энтропийные эффекты и т. п.). Рецепторные модели на основе молекул с крупными полостями могут использоваться для изучения пространственного соответствия полости ее «гостей»; и для исследования таких процессов, как «индуцированное согласование», «насыщение рецепто-

ров». Эти сведения можно будет применять для компьютерного конструирования взаимодействия рецептор — субстрат, для маскирования свойств (например, растворимость, летучесть) в производстве лекарственных веществ, инсектицидов и душистых веществ путем инкапсулирования их в нетоксичные полости (например, циклодекстрины). Экономически выгодно извлечение мочевины, глюкозы, фенолов и метаболитов лекарственных веществ из крови или сыворотки с помощью макроциклических соединений.

Одним из перспективных направлений развития химии макроциклических соединений является введение функциональных групп в циклодекстрины. Модифицированные циклодекстрины, снабженные активными боковыми цепями, могут моделировать ферменты еще более специфично (с прохождением реакций в мягких условиях и со стереохимической направленностью). А способность циклодекстриновых соединений включения растворяться в воде позволит использовать воду в качестве реакционной среды для многих органических реакций.

При сочетании малых и больших полостей (если боковые цепи молекулы входят в большую полость или приближаются к внутренней ее части) большая полость фактически превращается в малую, пригодную для связывания малых молекул и катионов; это открывает возможности создания новых специфических лигандов для всех типов катионов.

Можно сконструировать молекулы с полостями, которые могут открываться или закрываться, захватывать «гостя» и снова освобождать его по конформационному или переключающему механизму. Ковалентно связывая различные по характеру большие и малые полости, можно даже получить «мультиферментный» комплекс, моделирующий реакционную среду живого организма. Дальнейшее направленное использование макроциклов следует ожидать и в стереохимических процессах, в том числе для высокоэффективных способов разделения рацематов, регулирования стереонаправленности реакций, создания хиральных катализаторов для промышленного получения стереорегулярных полимеров.

Перед химиками открываются широкие возможности применения в биологии, медицине и ряде отраслей новой и новейшей техники макроциклов и их комплексов. Это удивительно интересные молекулярные конструкции, известные и неизвестные в природе. Исследователи только в самом начале большого пути, на котором их ожидают новые научные свершения. Пожелаем им счастливого пути!

КАКУЮ ЛИТЕРАТУРУ ЧИТАТЬ ПО МАКРОЦИКЛАМ

Тем, кто познакомясь с этой брошюрой об удивительных свойствах макроциклических соединений, заинтересуется более подробно, как получают, исследуют и применяют эти необычные вещества, мы рекомендуем почитать о них в научно-популярных журналах последних лет «Химия и жизнь» и «Наука и жизнь» или просмотреть научный Журнал Всесоюзного Химического Общества им. Д. И. Менделеева (выпуск № 5 за 1985 год).

Приведен также список научной литературы последних 10 лет по химии органической, физико-химической, координационной макроциклов разного типа (по годам):

1. Morf W. E., Simon W. Ion-selective Electrodes in analytical Chemistry, Vol. 1. N. Y., L.: Plenum Press, 1978.
2. Bender M. L., Komiyama M. Cyclodextrin Chemistry. Berlin: Springer Verlag, 1978.
3. De Long F., Reinholdt D. N. Stability and Reactivity of Crown Ether Complexes. N. Y.: Academic Press, 1981.
4. Morf W. E. The principles of Ion-selective Electrodes and of Membrane Transport. Budapest: Akademiai Kiado; N. Y.: Elsevier, 1981.
5. Gokel G. W., Korzeniowski S. H. Macrocyclic Polyether Synthesis. Berlin; Heidelberg; N. Y.: Springer Verlag, 1982.
6. Szejtli I. Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes. Budapest: Akademiai Kiado, 1982.
7. Hiraoka M. Crown Compounds. Their Characteristics and Applications. Amsterdam — Oxford — N. Y.: Elsevier, 1982.
8. Topics in Current Chemistry. Vol 101. Host-Guest Complex Chemistry/Ed. F. Vögtle. Berlin, N. Y: Springer Verlag, 1982.
9. Полимеры специального назначения/Под ред. Н. Исэ, И. Табуси. М.: Мир, 1983.
10. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983.
11. Дюга Г., Пенни К. Биоорганическая химия. М.: Мир, 1983.
12. Ласкорин Б. Н. // В кн.: Всесоюзная конференция по применению экстракционных и сорбционных методов для выделения и разделения актинидов и лантанидов: М.: Наука, 1984.
13. Яцимирский К. Б., Лампека Я. Д. Физико-химия комплексов металлов с макроциклическими лигандами. Киев: Наукова Думка, 1985.
14. Кагава Я. Биомембраны. М.: Высшая школа, 1985.
15. Progress in Macrocyclic Chemistry/Ed. R. M. Izatt, J. J. Christensen, N. Y: Wiley-Interscience. Vol. 1, 1979; Vol. 2, 1981; Vol. 3, 1987.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ХИМИЯ»

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Одновременно с этой книгой в той же серии выходит и другая:

Кузнецов М. А., Мильман Б. Л., Шевченко С. М.
Облик молекулы. Очерк современной стереохимии.

В этой небольшой (128 страниц) книге в доступной и занимательной форме, с многочисленными примерами и иллюстрациями рассказывается о фундаментальных идеях, понятиях и приложениях стереохимии. Современная стереохимия — это химия молекул в пространстве, и авторы стремились, не чересчур утомляя читателя, дать ему верное представление о «жизни» молекул в трех измерениях, их облике, характере и судьбе.

Книга предназначена для широкого круга читателей. Стоит она 35 копеек и продается в магазинах, распространяющих научно-техническую литературу.



Макроциклические органические соединения обладают многими ценными химическими и биологическими свойствами. В настоящее время к ним привлечено внимание ученых многих лабораторий в различных странах. Разнообразие использования макроциклов — в химии и химической технологии, технике, биологии, медицине — связано, главным образом, со способностью давать координационные соединения различных ионов металлов. В этих соединениях макроциклы выполняют роль лигандов. Можно сказать, что химия макроциклических соединений является пограничной областью между органической, координационной и бионеорганической химией.

Цель данной книги — в популярной форме изложить современные представления об этих удивительных соединениях, познакомить читателя со свойствами и применением макроциклов.