

SUPRAMOLECULAR
CHEMISTRY.
Part I. MOLECULAR
RECOGNITION

A. F. POZHARSKII

Under consideration are compounds capable to interact reversibly with other chemical species by "host-guest" principle. Corresponding interactions are provided by non-valent forces being similar to those dominating in living organisms. They are called "molecular recognition".

Рассмотрены соединения, молекулы которых способны обратимо взаимодействовать с другими химическими частицами по принципу "гость-хозяин". Соответствующие взаимодействия, имитирующие те, которые доминируют в биохимических процессах, и относящиеся к невалентным взаимодействиям, называются молекулярным распознаванием.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ ХИМИЯ. Часть I. МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ

А. Ф. ПОЖАРСКИЙ

Ростовский государственный университет, Ростов-на-Дону

ВВЕДЕНИЕ

Многолетние исследования химиков по моделированию всевозможных биохимических процессов привели к множеству впечатляющих достижений. Однако до недавнего времени не удавалось перейти одну принципиальную грань, отделяющую вещества, с которыми ученые привыкли иметь дело в лаборатории, от соединений, обеспечивающих процессы жизнедеятельности. Речь идет о способности ключевых биомолекул к самоорганизации, а также об их способности распознавать другие частицы и молекулы. Классический пример самоорганизации — образование двойной спирали ДНК. Таким же ярким примером молекулярного распознавания являются иммунные реакции, когда в ответ на попадание в организм чужеродных веществ — антигенов в нем включается синтез специальных белков — антител, предназначенных для селективного связывания и нейтрализации антигенов. На протяжении длительного времени химики лишь мечтали о чем-то подобном. Однако с конца 60-х годов XX века ситуация стала быстро изменяться. Вначале были открыты искусственные молекулы, способные к распознаванию других химических частиц, а за последние 7–8 лет бурное развитие получил синтез соединений, способных к самоорганизации. Так, на рубеже 80–90-х годов сформировалась новая область знаний, получившая название "супрамолекулярная химия". У ее истоков стоят работы трех нобелевских лауреатов 1987 года — американцев Ч. Педерсена, Д. Крама и француза Ж.-М. Лена. Можно без преувеличения сказать, что становление супрамолекулярной химии — самое яркое и главное из того, что происходит сейчас в химии.

Что же такое супрамолекулярная химия? Лен определил ее как химию межмолекулярных связей, изучающую ассоциацию двух и более химических частиц, а также структуру подобных ассоциаций. Она лежит за пределами классической химии, исследующей структуру, свойства и превращения отдельных молекул. Если последняя имеет дело главным образом с реакциями, в которых происходят разрыв и образование валентных связей, то объектом изучения супрамолекулярной химии служат почти исключительно невалентные взаимодействия: водородная связь, электростатические взаимодействия, гидрофобные силы, структуры "без связи". Как

известно, энергия невалентных взаимодействий на 1–2 порядка ниже энергии валентных связей, однако, если их много, они приводят к образованию прочных и вместе с тем гибко изменяющих свою структуру ассоциатов. Именно сочетание прочности и способности к быстрым и обратимым изменениям — характерное свойство всех биологических молекулярных структур: нуклеиновых кислот, белков, ферментов, переносчиков частиц.

За короткий срок супрамолекулярная химия развилась в обширную область знаний, включающую несколько направлений.

КРАУН-ЭФИРЫ

В 1967–1968 годах в журнале Американского химического общества появилась серия статей химика Чарлза Педерсена из компании “Дюпон”. В них до толе малоизвестный ученый описал синтез нового типа гетероциклических соединений, относящихся к классу простых эфиров. Их особенностью было наличие нескольких атомов кислорода, связанных мостиками CH_2CH_2 (рис. 1). В общей сложности Ч. Педерсен получил более 60 полиэфиров с числом кислородных атомов от 4 до 20 и размером цикла от 12- до 60-членного.

Наиболее интересным, однако, оказался не столько синтез полиэфиров, сколько то обстоятельство, что они образовывали с ионами щелочных и щелочноземельных металлов необычайно прочные

комплексы, которые можно было выделить в кристаллическом виде. Сразу стало очевидным большое практическое значение данного наблюдения, поскольку в то время не существовало эффективных реагентов для экстракции и разделения этих ионов.

Прочность комплексов, состав которых обычно отвечает соотношению 1 : 1, определяется тем, что в них катион металла, попадая во внутреннюю полость цикла, удерживается в ней электростатическим притяжением кислородных атомов, электронные пары которых как раз и ориентированы внутрь. Ч. Педерсен усмотрел здесь аналогию между короной, венчающей голову монарха, и макроциклическим полиэфиром, как бы коронующим катион. Исходя из этого, а главным образом для упрощения довольно сложной номенклатуры подобных циклов он предложил называть их краун-эфирами (от англ. crown — корона). В названиях краун-эфиров содержатся также две цифры: первая обозначает общее число атомов в цикле, вторая — число кислородных атомов.

Прочность комплексов краун-эфиров сильно зависит от соответствия размера полости макроцикла радиусу катиона. Из табл. 1 видно, что с этой точки зрения 12-краун-4 больше всего подходит для комплексации иона Li^+ , 15-краун-5 — для Na^+ , 18-краун-6 — для ионов K^+ и NH_4^+ и т.д. Это не означает, что, когда такого соответствия нет, комплекс вообще не образуется. Если полость для катиона слишком мала, как, например, в случае иона K^+ и 12-краун-4, возможно образование комплекса состава 2 : 1 (рис. 1), в котором катион координируется с двумя молекулами краун-эфира. Когда же макроцикл слишком велик, внутрь его могут проскочить сразу два катиона, то есть комплекс будет иметь состав 1 : 2 (рис. 1). Кроме того, большой макроцикл может обернуться вокруг катиона, подобно тому как мы перегибаем ломтик хлеба вокруг небольшого ломтика колбасы или сыра, чтобы приготовить удобный бутерброд. Но в любом из этих случаев прочность комплексов будет существенно ниже, чем при оптимальном соответствии размеров катиона и краун-эфира.

Мерой устойчивости комплексов краун-эфиров является константа устойчивости K_s , выводимая

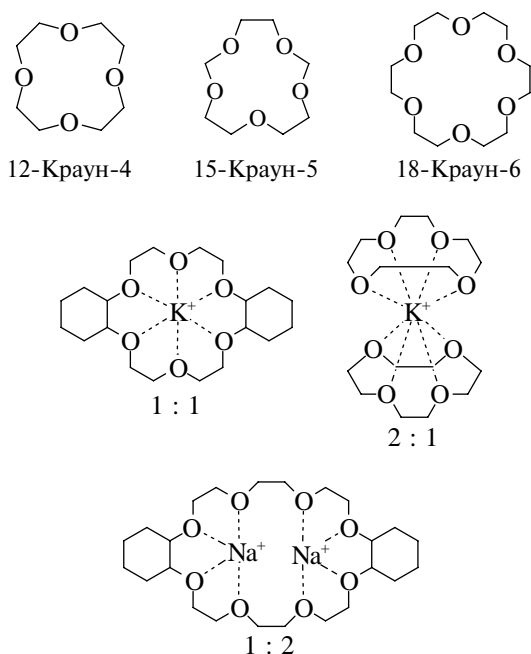
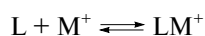


Рис. 1. Краун-эфиры и их комплексы различного состава

Таблица 1. Соответствие диаметров катиона и краун-эфира

Катион	Диаметр, Å	Краун-эфир	Диаметр полости, Å
Li^+	1,36	12-Краун-4	1,2–1,5
Na^+	1,90	15-Краун-5	1,7–2,2
K^+	2,66	18-Краун-6	2,6–3,2
NH_4^+	2,86	18-Краун-6	2,6–3,2
Rb^+	2,94	18-Краун-6	2,6–3,2
Cs^+	3,38	21-Краун-7	3,4–4,3

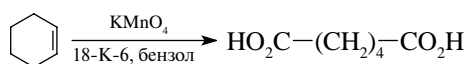
путем приложения закона действующих масс к соответствующему равновесию:



$$K_s = \frac{[LM^+]}{[L][M^+]}$$

где $[LM^+]$, $[L]$ и $[M^+]$ – концентрации комплекса, свободного лиганда и катиона соответственно. Например, значения $\log K_s$ для натриевого и калиевого комплексов дициклогексано-18-краун-6 равны соответственно 6,4 и 8,3. Их соотношение представляет собой меру селективности данного краун-эфиратора к ионам Na^+ и K^+ . При экстрагировании этим краун-эфиратором раствора, содержащего одинаковые концентрации ионов Na^+ и K^+ , на каждые 100 связываемых ионов калия будет приходиться только один ион натрия.

Краун-эфираторы нашли применение во многих сферах. Прежде всего с их помощью весьма эффективно разделяют ионы щелочных и щелочноземельных металлов, что имеет важное значение в аналитических исследованиях, а также в технологии их выделения и очистки. Благодаря хорошей растворимости краун-эфираторов в неводных средах они способны переводить соли щелочных металлов из водной фазы в органическую, то есть солюбилизовать их. Типичный пример – перманганат калия. Сам по себе этот распространенный окислитель практически нерастворим в органических растворителях. Однако в присутствии 18-краун-6 он легко растворяется в бензоле, образуя так называемый пурпурный бензол. Последний обладает исключительно высокой окислительной способностью, намного превосходящей таковую водных растворов $KMnO_4$. Это объясняется тем, что в воде ионы MnO_4^- находятся в плотной сольватной оболочке, тогда как в неполярном бензоле они как бы оголены. В отличие от водных растворов “пурпурный бензол” уже при комнатной температуре быстро окисляет олефины, спирты, альдегиды и даже алкильные группы в алкиларенах с образованием карбоновых кислот, причем выход их, как правило, близок к 100%. Например, окисление циклогексана в этих условиях дает адипиновую кислоту:



Краун-эфираторами серьезно интересуются медики. Представим себе, что имеется вещество, селективно связывающее ионы цезия и значительно хуже – ионы Na^+ и K^+ . Ясно, что это потенциальное средство для выведения из организма радиоактивного иона Cs^{137} – одного из опасных радионуклидов. Такая же проблема существует в отношении иона стронция Sr^{90} и других ионов.

Краун-эфираторы оказались первыми синтетическими аналогами природных веществ, осуществляющих перенос ионов щелочных металлов через клеточную мембрану. Эти переносчики, называемые ионофорами, действуют по тому же принципу, что и краун-эфираторы, хотя и имеют более сложную структуру. Природные переносчики катионов относятся к так называемым переключаемым ионофорам. Пройдя внутрь клетки, они под влиянием определенных воздействий сбрасывают катион и быстро возвращаются за следующим. Скорость таких челночных операций может достигать нескольких тысяч в секунду, причем нередко они происходят против концентрационного градиента.

Какие силы вызывают переключение ионофора? Это могут быть изменение рН среды, перепад окислительно-восстановительного потенциала, фотолучение. В этой связи химиками было смоделировано и получено много типов переключаемых краун-эфираторов, имитирующих природные ионофоры. Так, производное 18-краун-6 с длинной боковой цепью, на конце которой имеется группа NH_2 (рис. 2), является рН-откликающимся ионофором. В нейтральной или слабощелочной среде этот краун-эфиратор образует с ионом K^+ обычный комплекс (2). Однако при переходе в область с кислым рН аминогруппа протонируется и аммониевый ион с помощью цепочки, действующей наподобие руки, вытесняет катион калия из полости, образуя внутримолекулярный комплекс (3).

Ионы K^+ и NH_4^+ имеют примерно одинаковые размеры, но энтропийный фактор, обусловленный фиксацией алкиламмониевой группой, в кислой среде благоприятствует ее комплексации. Когда аммониевый комплекс (3) возвращается в нейтральную среду, содержащую избыток ионов калия, последний вновь занимает место аммониевой группы, которая при этом депротонируется. Таким образом, краун-эфиратор (1) можно уподобить челноку, снующему между внешней и внутренней стенками мембраны. При этом внутрь клетки доставляются ионы калия, а наружу выносятся протоны (рис. 2, структура (4)).

КРИПТАНДЫ, СФЕРАНДЫ, КАВИТАНДЫ

Открытие краун-эфираторов стимулировало постановку множества новых исследований. В частности, была проявлена немалая изобретательность, чтобы придать внутренней полости макроциклической молекулы большую емкость и организованность. Исследователи рассуждали: если уподобить краун-эфиратор тарелке, то почему бы не получить, образно говоря, молекулярные чаши, кувшины и прочие емкости, содержимое которых удерживалось бы в них намного лучше? Так постепенно стала формироваться и претворяться в жизнь идея того, что теперь называется “контейнерной химией” или химией “гость – хозяин”.

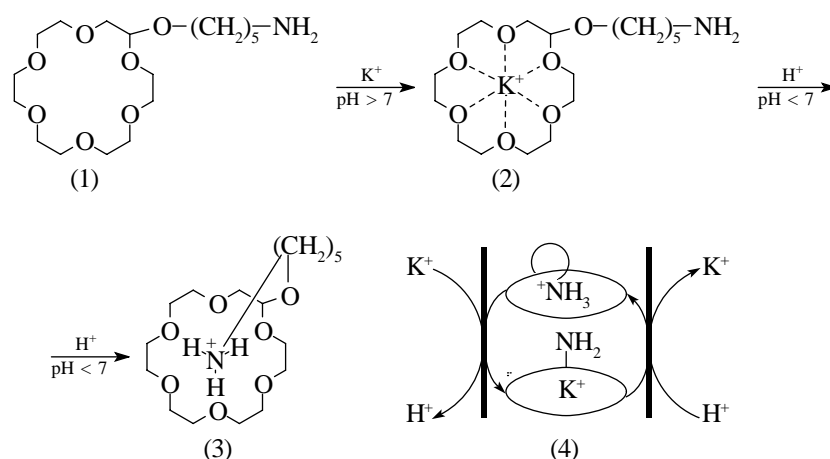


Рис. 2. Схема действия pH-откликающегося ионофора

Одними из тех, кто после Педерсена наиболее успешно стал работать в этом направлении, были Жан-Мари Лен и Дональд Крам. Лен начал свои исследования в 1968 году с получения трехмерных аминоэфиров (5) (рис. 3), которые он назвал криптандами. Внутренняя полость у них защищена с трех сторон атомами кислорода, соединенными между собой и с мостиковыми азотами группами CH_2CH_2 . Больше других изучен криптанд с $m = n = q = 2$ или [2.2.2]криптанд (6). Его полость хорошо подходит для размещения небольших катионов, в том числе протона, ионов Na^+ и K^+ . Они удерживаются внутри как стенками, то есть пространственно, так и электростатическим притяжением электронных пар шести атомов кислорода и двух атомов азота. Неудивительно, что прочность соответствующих комплексов на 4–5 порядков выше, чем у комплексов краун-эфиров.

Другой разновидностью криптандов является соединение (7), напоминающее по форме мяч. Объем его полости лучше всего приспособлен для размещения ионов Cs^+ и NH_4^+ . И действительно, соответствующий цезиевый комплекс – самый устойчивый из всех известных комплексов этого катиона. Прочность комплекса (8) возрастает за счет того, что водородные атомы тетраэдрического иона NH_4^+ направлены в сторону атомов азота криптанда, образуя с ними водородные связи.

Криптанды можно приспособить и для комплексации анионов, если окружить полость положительно заряженными центрами. Например, внутрь протонированного криптанда (7) хорошо входит анион хлора, образуя комплекс (9), где хлор удерживается и водородными связями, и электростатически. Поскольку бромид-анион размещается в той же полости с трудом, соединение (7) – подходящий реагент для разделения анионов Cl^- и Br^- .

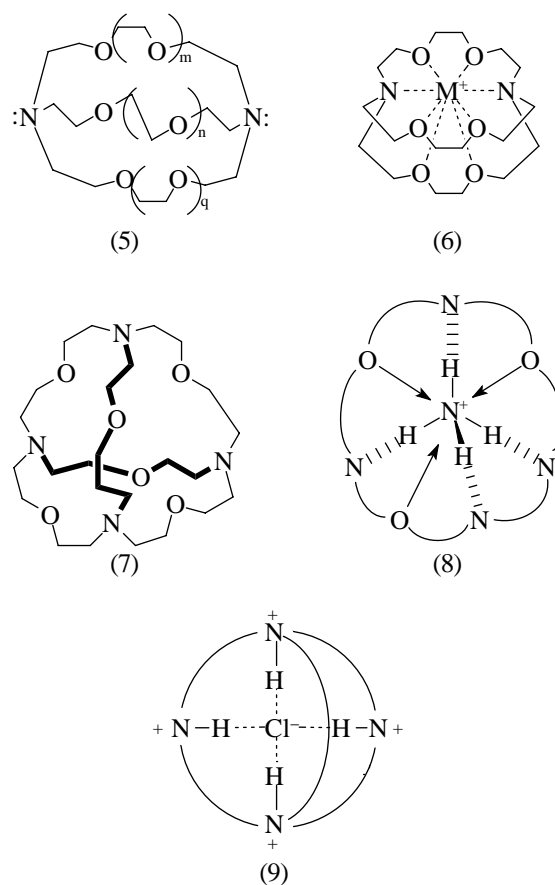


Рис. 3. Криптанды и их комплексы

Д. Крам обратил внимание на существенный недостаток краун-эфиров и криптандов. Дело в том, что как те, так и другие недостаточно хорошо организованы для приема гостевых ионов: их структура как бы сморщена, не расправлена (рис. 4, структу-

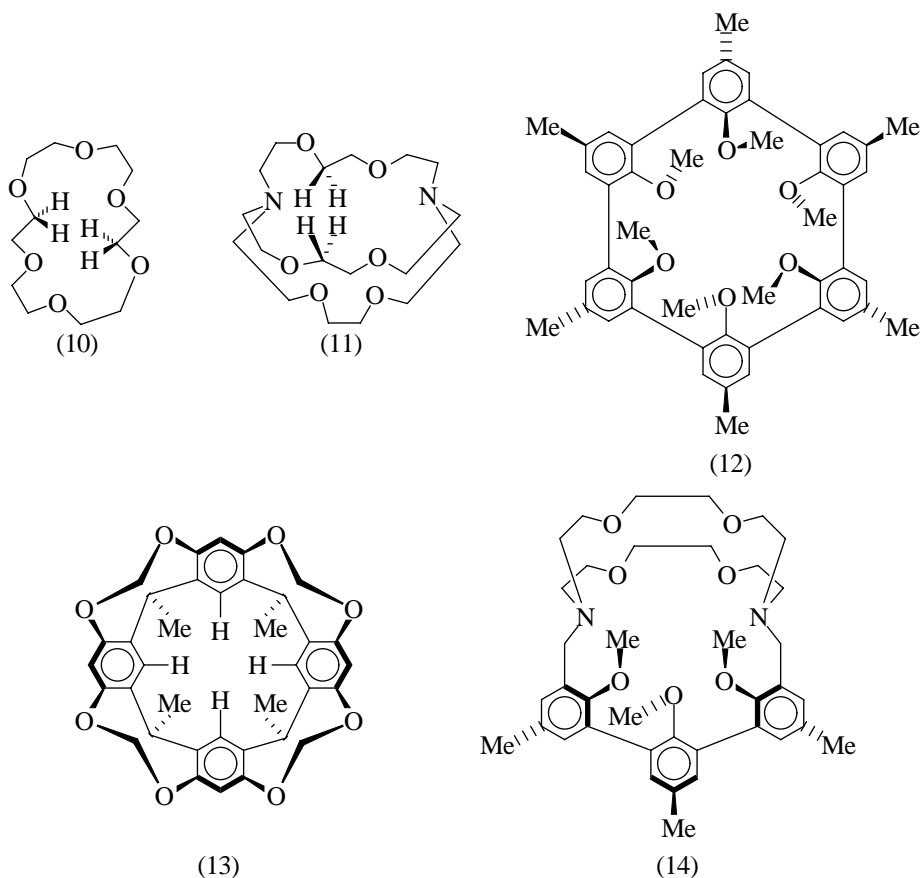


Рис. 4. Реальные (неорганизованные) структуры краун-эфира (10), криптанда (11) и предорганизованные структуры сферанда (12), кавитанда (13) и криптосферанда (14)

ры (10), (11)). Поэтому при вхождении катиона внутрь полости необходима затрата дополнительной энергии на ее выравнивание, организацию, а это сказывается на устойчивости комплекса. Д. Крам решил сконструировать молекулы-контейнеры, лишенные этого недостатка, то есть с заранее предорганизованной структурой. В результате сложных многостадийных синтезов были получены так называемые сферанды и кавитанды – ароматические простые эфиры типа (12) и (13).

Сферанды и кавитанды – своего рода молекулярные чаши, стенки которых выложены ароматическими ядрами, а углубления, куда попадает частица-гость, – кислородными атомами. У этих чаш имеются даже ножки – метильные группы, связанные с фенилами. Стратегия Д. Крама полностью себя оправдала. Сферанд (12), например, образует комплекс с катионом Na^+ , для которого $\log K_S = 14,1$, то есть он намного устойчивее аналогичных комплексов 18-краун-6 или [2.2.2]криптанда. Но самым замечательным свойством соединения (12) является его беспрецедентная селективность Na^+/K^+ , составляющая 10^{10} и превосходящая селективность

всех синтетических и природных ионофоров. Следует заметить, что, попадая внутрь сферандов и кавитандов, ионы щелочных металлов сильно экранируются метилами метоксильных групп. Они почти полностью защищают катион от сольватации, и последний находится как бы в вакууме.

В чашу кавитанда (13) могут попадать и прочно удерживаться и небольшие нейтральные молекулы, такие, как CH_2Cl_2 , CH_3CN , SO_2 . Синтезировано много других оригинальных молекул-контейнеров. Например, криптосферанд (14), являющийся гибридом криптанда и сферанда, характеризуется высокой селективностью K^+/Na^+ (табл. 2).

Недавно в лаборатории Д. Крама были синтезированы соединения, молекулярная структура которых похожа на две сдвинутые отверстия чаши. Их получали из двух различных кавитандов, один из которых имел на противоположных краях кромки чаши группы CH_2SH , а другой – CH_2Cl . При взаимодействии эквимольных количеств этих кавитандов в присутствии карбоната цезия (он необходим для ионизации тиольных групп) протекала

Таблица 2. Константы устойчивости ($\log K_s$) Na^+ - и K^+ -комплексов макроциклических соединений (анион – пикрат)

Соединение	Na^+	K^+
Дициклогексано-18-краун-6 (рис. 1)	6,4	8,3
6	10,6	13,2
14	9,9	13,9
12	14,1	4,4
19	14,7	14,3

обычная реакция нуклеофильного замещения атомов хлора, в результате чего молекулы с двух сторон сшивались (рис. 5). Хотя между краями чаш все же остается зазор, он слишком мал, чтобы оказавшиеся внутри молекулы могли выскочить оттуда; аналогично туда не могут проникнуть и молекулы извне. Учитывая сходство таких структур с клеткой или карцером, их назвали карцерандами.

Карцеранды – первые органические вещества с достаточно емкой внутренней полостью, совершенно изолированной от внешнего окружения. Такое замкнутое пространство фактически представляет собой разновидность вакуума. Это обстоятельство уже было использовано для решения сложных научных проблем, в частности для консервации молекул нестабильных соединений. Так, на протяжении многих десятилетий ученые безуспешно пытались получить циклобутadiен (16) – четырехчленный аналог бензола с сопряженными связями. Когда методы его синтеза были наконец разработаны, то оказалось, что циклобутadiен в высшей степени неустойчив: время его жизни не превышает сотые доли секунды. Один из главных путей распада циклобутadiена – его димеризация с образованием соединения (17). Очевидно, что если предотвратить столкновение двух молекул циклобутadiена, то появится шанс на его стабилизацию. Эта идея и была реализована Д. Крамом в 1991 году с помощью карцеранда. Если синтез карцеранда проводить в присутствии α -пирона (15), то внутрь каждой молекулы карцеранда попадает одна молекула α -пирона. При последующем фотооблучении такого инкапсулированного α -пирона он теряет молекулу CO_2 , в результате чего образуется циклобутadiен. Поскольку стенки карцеранда химически инертны, а других

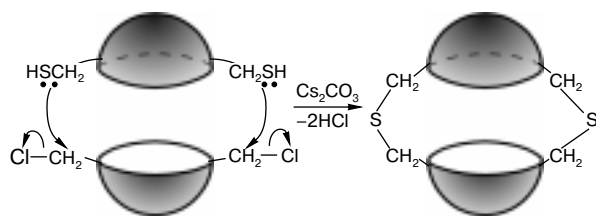
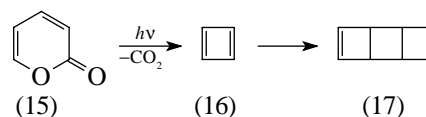


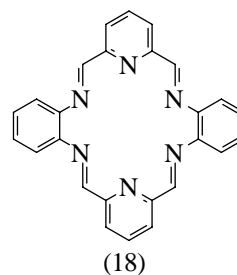
Рис. 5. Принцип сшивания двух молекул кавитанда, приводящий к образованию карцеранда

молекул, кроме также инертной молекулы углекислого газа, вблизи него нет, циклобутadiен в данных условиях сохраняется в течение десятков минут и может быть всесторонне исследован.

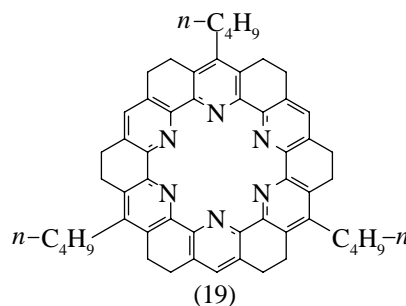


С середины 80-х годов внимание исследователей стало все больше переключаться на азааналоги краун-эфиров и криптанов. И это не случайно. Азагруппа $-\text{N}=\text{}$ имеет более жесткую, чем аминный азот или эфирный кислород, конфигурацию с четко ориентированной внутрь цикла неподеленной парой электронов, поэтому азамacroциклы лучше организованы для приема гостевых ионов (рис. 6). Действительно, азакраун-эфир (18) дает с катионом K^+ комплекс состава 1 : 1, который заметно прочнее подобного комплекса 18-краун-6. Рекордно высокой стабильностью отличаются комплексы соединения (19) с катионами Na^+ и K^+ . Их константы устойчивости даже выше, чем у кавитанов (см. табл. 2). К сожалению, плоская и несколько примитивная структура соединений типа (19) (их еще называют торандами) имеет свой недостаток: для них характерна низкая селективность Na^+/K^+ .

Интересными свойствами обладает торанд (20) (рис. 7). В неполярных растворителях типа хлористого метилена он существует в таутомерной форме (21) с двумя хелатированными NH -протонами, имеющей красную окраску. В полярных же средах, в частности в метаноле, преобладает бесцветный тау-



(18)



(19)

Рис. 6. Азакраун-эфиры (торанды)

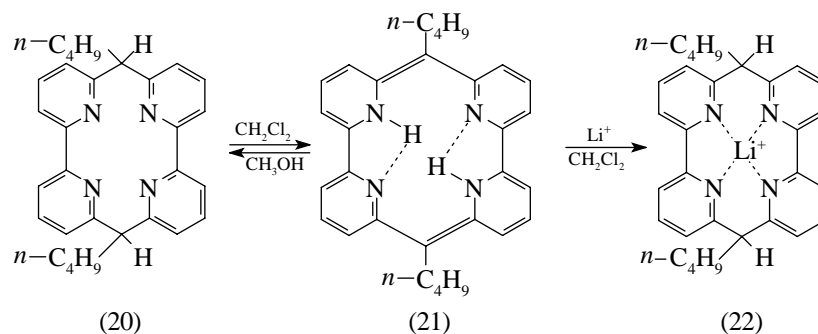


Рис. 7. Азакраун-эфир для определения ионов лития

томер (20). Когда к раствору этого соединения в метилхлориде добавляют соль лития, катионы Li^+ вытесняют из полости NH-протоны, в результате чего образуется комплекс (22). Поскольку последний, как и таутомер (20), бесцветен, за этим процессом можно легко следить спектрофотометрически, регистрируя количественное содержание в смеси иона Li^+ .

Значительное развитие получили работы по созданию так называемых каскадных лигандов. Последние обычно содержат два комплексообразующих узла с существенно различным окружением и свойствами. Типичным примером может служить соединение (23) (рис. 8), в котором есть черты одновременно краун-эфира, торанда и криптанда. Если подействовать на него карбонилем родия, то образуется комплекс (24) с участием атомов серы и азатруппы. При последующем добавлении какой-нибудь соли меди ион Cu^{2+} координируется с криптандовой частью молекулы, в результате он оказывается вблизи карбонильного кислорода и координируется также с ним (25). Именно это и является главным в работе каскадных лигандов: подобная координация активирует карбонильную группу к восстано-

лению и различным реакциям нуклеофильного присоединения, а это не что иное, как моделирование работы металлсодержащих ферментов.

Важнейшим направлением исследований последнего десятилетия стал синтез соединений, способных образовывать комплексы типа “гость–хозяин” с органическими молекулами. Это нужно для разделения и очистки органических веществ, их активации, для создания лекарственных препаратов нового поколения и решения множества других научных и прикладных задач.

Так, поиски селективного реагента для комплексации мочевины вызваны необходимостью разработать эффективные методы очистки крови в процессе диализа. Подобных лигандов получено уже немало. Например, очень прочные комплексы с мочевиной и ее производными образует соединение (26). Они имеют структуру (27) (рис. 9).

Проводятся работы по синтезу комплексантов для сульфаниламидов, катехоламинов, аминокислот, пептидов, пуриновых и пиримидиновых оснований. Так называемый расширенный порфирин дает комплексы с одной и двумя молекулами мета-

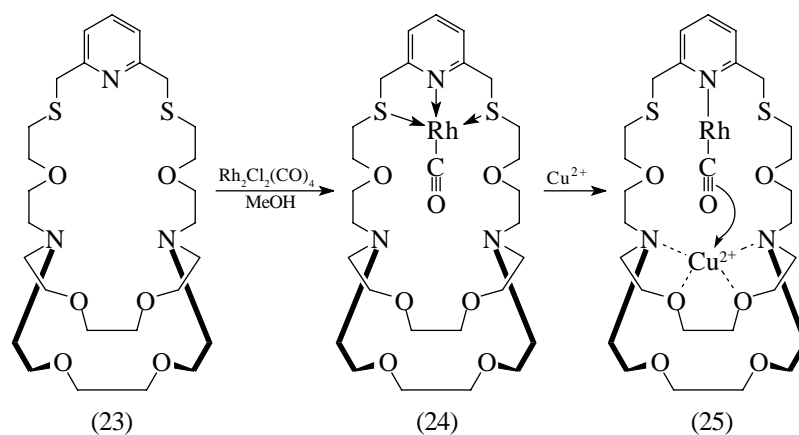


Рис. 8. Схема действия каскадного макроциклического лиганда

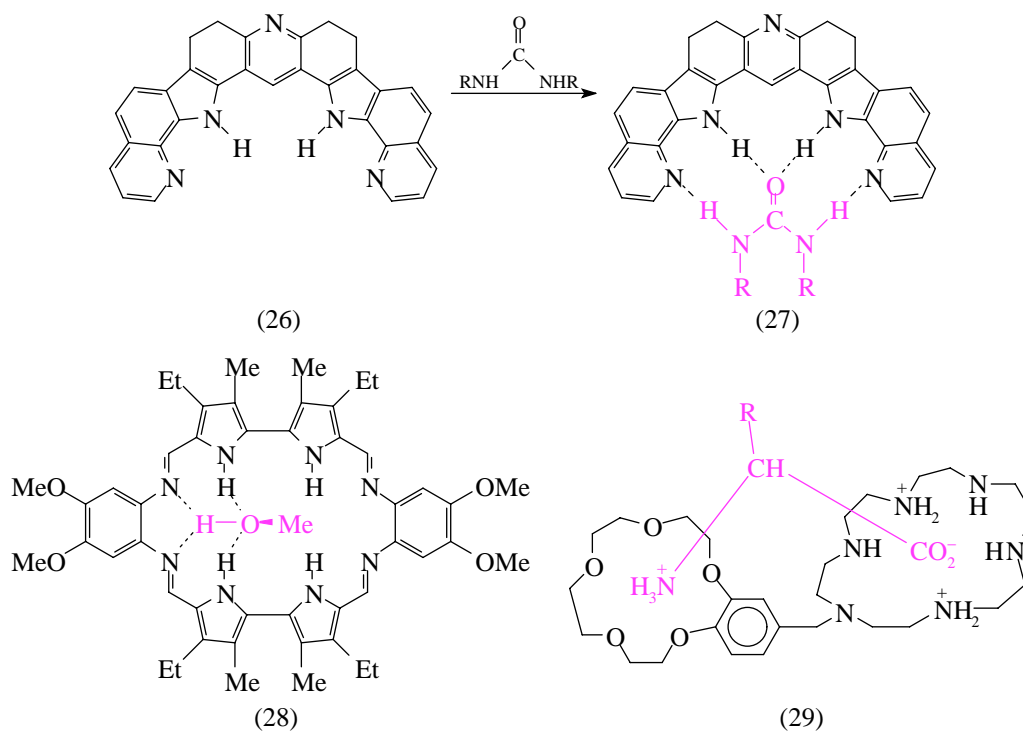


Рис. 9. Некоторые лиганды для связывания органических молекул

нола (28), а бициклический лиганд, состоящий из фрагментов краун-эфира и дипротонированного полиамина, образует комплексы состава 1 : 1 с аминокислотами и другими бетаинами. При этом остаток краун-эфира комплексуется аммониевую группу, тогда как положительно заряженный полиамин связывает карбоксилат-анион (рис. 9, структура (29)). Как видно, в комплексах (27) и (28) основной вклад в ассоциацию молекул хозяина и гостя вносят водородные связи, в случае же комплекса (29) — это электростатическое взаимодействие.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Педерсен Ч. Открытие краун-эфиров: (Нобелевская лекция) // Новое в жизни, науке и технике. Сер. Химия. М.: Знание, 1989. № 1. С. 3–13.
2. Крам Д. Получение комплексов “гость–хозяин”: (Нобелевская лекция) // Там же. С. 13–28.

3. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия — масштабы и перспективы: (Нобелевская лекция) // Там же. № 2. С. 3–36.
4. Хираока М. Краун-соединения. М.: Мир, 1986. 363 с.
5. Химия комплексов “гость–хозяин” / Под ред. Ф. Фегтле, Э. Вебера. М.: Мир, 1988. 511 с.
6. Давыдова С.П. Удивительные макроциклы. Л.: Химия, 1989. 69 с.

* * *

Александр Федорович Пожарский, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Ростовского государственного университета. Автор более 300 научных работ и пяти монографий.