

WHAT THE TEMPLATE SYNTHESIS IS

O. V. MIKHAILOV

What is known on template processes which enable to design extremely complex chemical products from more simple fragments? The synthesis of these compounds by means of traditional methods is very difficult or, sometimes, even impossible. Great significance of template synthesis was taken into account in the synthetic inorganic chemistry at last decades. Such processes are used for a synthesis of macrocyclic compounds.

В последние десятилетия исключительную важность в синтетической неорганической химии приобрели темплатные процессы, позволяющие конструировать сложные по составу продукты из более простых блоков, получение которых традиционными методами затруднено, а иногда и вовсе невозможно. Эти процессы лежат в основе синтеза макроциклических соединений.

ЧТО ТАКОЕ ТЕМПЛАТНЫЙ СИНТЕЗ

О. В. МИХАЙЛОВ

Казанский государственный технологический университет

ВВЕДЕНИЕ

Еще со времен Л.А. Чугаева, заложившего основы современной химии хелатных комплексов с органическими лигандами, синтез координационных соединений этого класса традиционно проводят по идущей от Рейзе, Пейроне, Рейнеке, Клеве, Вернера и ставшей классической в координационной химии схеме (ион металла + лиганды \rightarrow комплекс), при которой исходные органические соединения входят во внутреннюю сферу образующихся хелатов без изменения своего состава и строения. Этот путь синтеза хелатных комплексов универсален и более чем за сто лет своего существования позволил получить множество координационных соединений с самыми разнообразными би- и полидентатными органическими лигандами, и возможности его и по сей день далеко не исчерпаны. Правда, он наталкивается на значительные технические трудности в тех случаях, когда требуется синтезировать комплексы с органическими соединениями очень сложной структуры (к каковым, в частности, относятся такие хорошо известные пигменты растительного и животного мира, как хлорофилл, гем, гемоцианин), поскольку при использовании указанной выше традиционной схемы совершенно необходимо вначале синтезировать сами лиганды, входящие в состав поименованных выше веществ. Несмотря на это, традиционный путь синтеза остается доминирующим и по сей день. Между тем химики-органики давно уже научились получать структуры исключительной сложности за счет мощного синтетического инструмента, который можно назвать собирательным термином "реакции сочетания". Так нельзя ли использовать этот прием и для синтеза хелатных координационных соединений, осуществляя сборку нужного нам органического лиганда со сложной структурой прямо по ходу синтеза самого комплекса из каких-то более простых "строительных" блоков, в которых ион металла выступает не только как комплексообразователь, но и в качестве своеобразного путевода для формирования целевого лиганда из этих блоков, затрудненного или даже вовсе не протекающего при отсутствии этого иона?

Автор этих строк затрудняется дать ответ на вопрос, приходила ли вплоть до начала 60-х годов кому-либо в голову мысль о подобной возможности, во всяком случае в доступной ему литературе до отмеченного момента времени никаких указаний на этот счет обнаружить не удалось, хотя идея

подобного рода синтеза вряд ли несет на себе печать ярко выраженной оригинальности. Сам автор склонен считать: скорее нет, чем да, подтверждением чему служит хотя бы тот факт, что первый достоверный случай подобного рода явно был случайным, а не запланированным заранее событием.

КАК ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ

В начале 1960 года малоизвестный новозеландский химик Нейл Куртис произвел нехитрый эксперимент – попытался растворить в ацетоне перхлорат *трис*(1,2-этилендиамин)никеля(II). Удалившись

после этого на некоторое время из лаборатории (и соответственно оставив постоять получившийся раствор), он по возвращении с удивлением для себя отметил, что из него выпали красивые ярко-желтые кристаллы. Подобного развития событий он не ожидал, однако не оставил их без внимания и посчитал, что здесь происходит хорошо известная в органической химии реакция дегидратации по схеме 1. Вскоре, однако, он установил, что схема 1 ошибочна и на самом деле здесь наряду с дегидратацией наблюдается формирование двух новых металлохелатных циклов и тетрадентатных лигандов L^1 и L^2 по схеме 2.

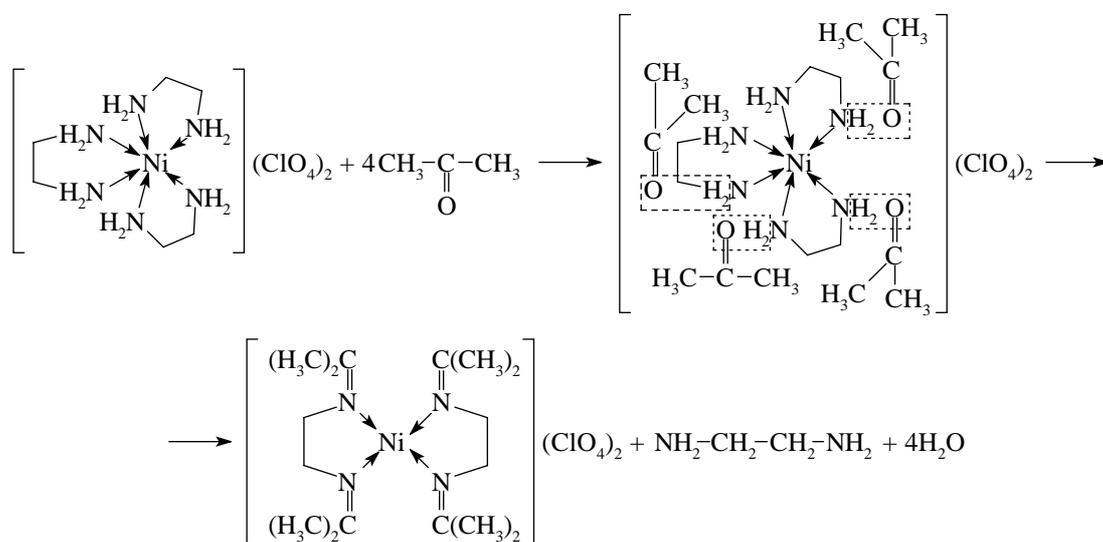


Схема 1

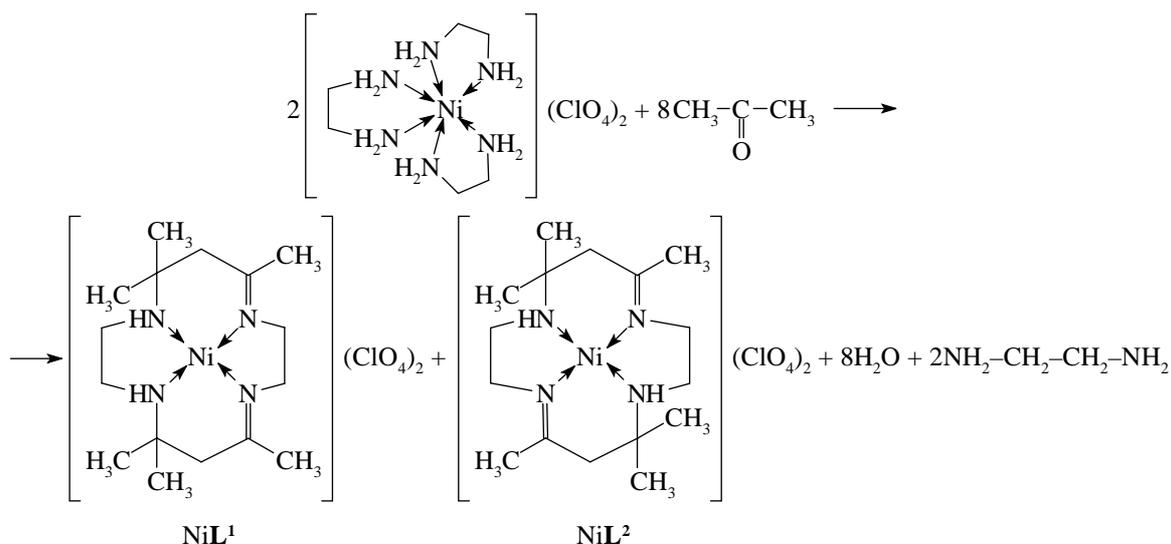


Схема 2

Спустя немного времени Дэрил Буш (США), занимаясь целенаправленным синтезом макроциклических органических соединений, обратил внимание на специфическое комплексообразование 2-аминобензальдегида с ионами ряда 3d-элементов. К тому времени уже довольно давно была известна выраженная способность указанного соединения к самоконденсации с образованием линейных и циклических полимеров. Изучавшие этот процесс незадолго до Д. Буша его соотечественники Г. Эйхорн и Р. Латиф высказали мнение, что ионы 3d-элементов вступают в комплексообразование именно с линейным тримером 2-аминобензальдегида. Однако Д. Буш показал, что в действительности ситуация гораздо сложнее и интереснее: в присутствии Fe(II), Co(II), Cu(II), Zn(II), Pd(II) или Pt(II) возникают координационные соединения указанных ионов металлов с циклическим тетрамером 2-аминобензальдегида L^3 (схема 3), в присутствии VO(II) с циклическим его тримером L^4 (схема 4), при наличии же Ni(II) и Co(III) образуется смесь комплексов обоих этих типов.

Следующим в этом списке стоит имя немецкого химика Эрнста Егера, сумевшего синтезировать хелаты Ni(II) и Cu(II) с тетрадентатным лигандом L^5 ,

образующимся в результате взаимодействия ряда замещенных *bis*-ацетилацетонэтилендиамин с 1,2-этилендиамином в присутствии солей указанных выше ионов металлов по схеме 5. Любопытно, что сам бисацетилацетонэтилендиамин в такую реакцию не вступает.

Во всех этих синтезах можно выделить одну примечательную деталь: того органического лиганда, который находится во внутренней координационной сфере сформировавшегося в его результате хелатного комплекса, среди исходных веществ не было — он образовался из более простых химических соединений, причем в присутствии конкретного иона металла. Синтез металлохелатов осуществлен не по указанной выше классической схеме ион металла + лиганды \rightarrow комплекс, а по схеме ион металла + “осколки” лигандов \rightarrow комплекс. Вскоре выяснилось, что природа присутствующего в этих системах ионов металла оказывает подчас решающее влияние не только на характер продуктов подобных синтезов, но и на саму возможность их реализации, что, естественно, внесло свою интригу в исследовательский процесс.

Ни один из упомянутых исследователей не знал кого-либо из двух других, но каждый из них, похоже,

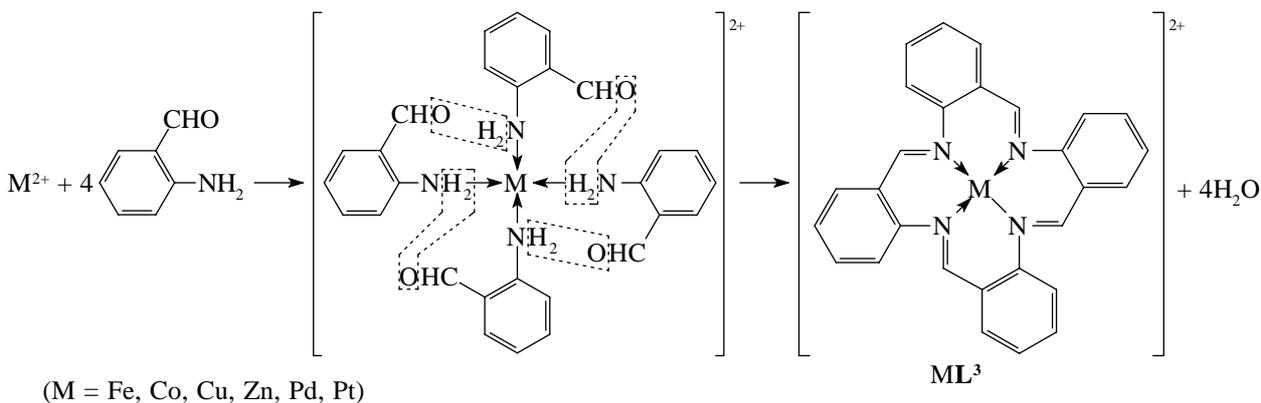


Схема 3

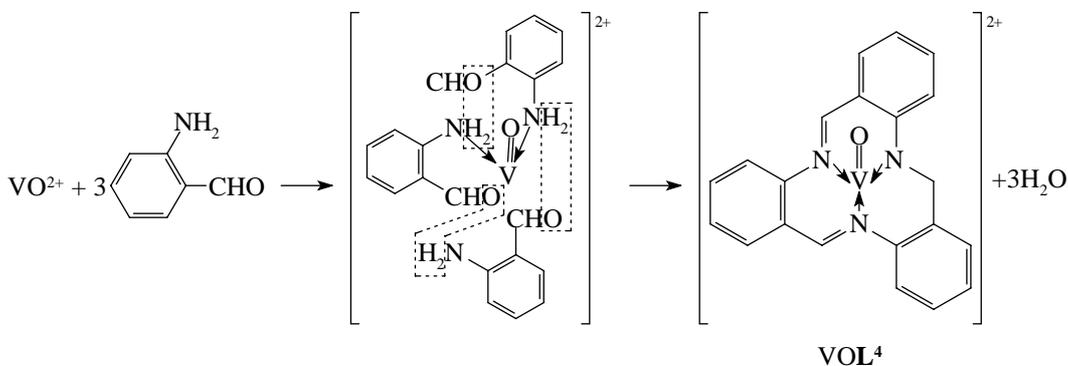


Схема 4

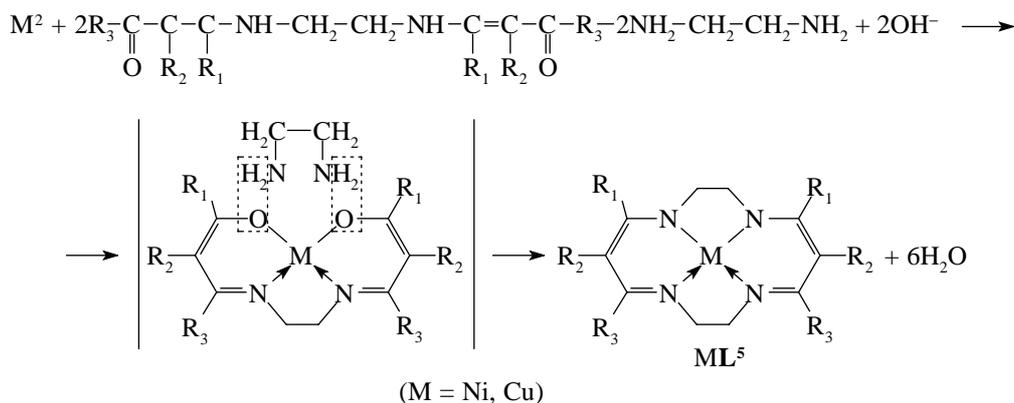


Схема 5

быстро уловил, что наткнулся (пусть и совершенно случайно) на настоящую золотую жилу. Неудивительно в этой связи, что они с удвоенной энергией продолжили исследования в этом сразу ставшим перспективным направлении химического синтеза и к настоящему времени опубликовали уже значительное количество работ.

Трудно, однако, говорить о том, у чего нет имени. Вспомним хотя бы историю с открытием и изучением витаминов, которое не двигалось вперед вплоть до того момента, пока кому-то из исследователей не пришла удачная мысль назвать интересующие их вещества указанным выше именем. Открытому Н. Куртисом, Д. Бушем и Э. Егером новому способу синтеза координационных соединений в этом отношении повезло несравненно больше — уже в 1963 году один из трех его первооткрывателей, а именно Д. Буш, предложил для него специальный термин — темплатный синтез (от англ. template — шаблон, лекало, форма), который быстро прижился в литературе и стал ныне общеупотребительным. В этой связи не приходится удивляться, что в 70–80-е годы исследования в данной области синтетической химии пошли семимильными шагами, а к настоящему моменту количество публикаций и разнообразие содержащегося в них материала таковы, что дать всеобъемлющую картину достижений в указанном научном направлении чрезвычайно трудно.

КОЕ-ЧТО ИЗ ПОНЯТИЙНОГО АППАРАТА

В литературе по темплатному синтезу имеется много понятий и терминов. Отметим лишь некоторые из них, которыми в дальнейшем будем пользоваться при изложении материала.

Темплатный синтез — это процесс комплексообразования, в котором ион металла с определенной стереохимией и электронным состоянием помимо своей основной функции (комплексообразователя) выступает еще и в качестве своеобразного лекала или шаблона для образования из соответствующих исходных веществ таких лигандов, синтез которых

при отсутствии иона металла либо затруднен, либо вообще не может быть реализован. Характерным его признаком является то, что в подавляющем большинстве случаев он приводит к появлению дополнительных металлоциклов, а при синтезе макроциклических координационных соединений — к сшиванию этих циклов в замкнутый контур.

Лигандный синтон (лигсон) — органическое соединение, выполняющее роль одного из фрагментов (своеобразный строительный блок) при формировании лиганда в процессе темплатного синтеза.

Темплатный центр (темплат) — ион металла или другая частица, способная ориентировать и подготавливать реакционноспособные лигсоны к последующему их взаимодействию.

Лигандный продукт (хелат) — органический лиганд, образующийся в результате взаимодействия лигсонов.

Макроциклическое соединение — соединение с замкнутым контуром, заключающее в себе девять или большее число атомов, минимум три из которых выполняют функцию донорных центров.

Согласно указанному выше определению темплатного синтеза, лиганд, входящий в состав возникающего в его ходе комплекса, не может быть получен при непосредственном взаимодействии лигсонов, принимающих участие в данном синтезе. В этой связи можно постулировать, что в темплатном процессе вообще и наиболее простом его варианте — в тройных системах (ион металла — лигсон А — лигсон В) в частности каких-либо реакций между данными органическими соединениями не происходит и вначале один из них с соответствующим набором донорных атомов, например А, ориентируется определенным образом вблизи иона металла, после чего в дело вступает лигсон В, выполняющий функцию некоего сшивающего агента. В результате этой сшивки образуется металлохелат с таким хелантом во внутренней сфере, в котором либо: а) сохраняются все те самые донорные атомы, через которые лигсон А координировался к иону металла,

б) сохраняется лишь часть их, в) происходит полная замена этих атомов на какие-либо другие. Соответственно этому все реакции темплатного синтеза в тройных (да и с большим числом исходных веществ) системах могут быть разделены на три категории. Такое отнесение носит весьма условный характер, однако является, на наш взгляд, полезным для систематизации подобных процессов. Данная систематика пригодна как в тех случаях, когда темплатный процесс протекает без изменения степени окисления темплата, так и в тех случаях, когда последняя меняется.

ТЕМПЛАТНЫЙ СИНТЕЗ НА БАЗЕ ШИФФОВОЙ КОНДЕНСАЦИИ

Подавляющее большинство изученных к настоящему времени реакций темплатного синтеза относятся к типу так называемой конденсации Шиффа, в результате которой в щелочной среде из альдегидов или кетонов и первичных аминов по общей схеме 6 образуются азометины

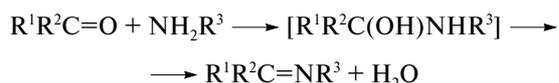


Схема 6

Первые в истории темплатные синтезы Н. Куртиса и Д. Буша являются, в сущности, типичными примерами такой конденсации и в рамках указанной выше систематики подпадают именно под пер-

вую категорию. Подобные примеры, однако, далеко не единичны. Некоторое время спустя тот же Д. Буш показал, что в системах Ni(II)-β-меркаптоэтиламин-α-дикетон происходит процесс (схема 7) с образованием (N, N, S, S)-донорноатомного тетраденатного лиганда L⁶ (R – алкил).

В данном случае один из лигандов, а именно β-меркаптоэтиламин, координируется к Ni(II) через два донорных центра. В другой реакции из той же категории (схема 8) один из лигандов, будучи тетраденатным лигандом, координируется к иону металла через четыре таких атома.

Наиболее ранним примером темплатного синтеза, относящимся в рамках нашей систематики ко второй категории, является уже упоминавшаяся выше реакция Егера (5). Классическим примером таких реакций является и взаимодействие в системе M(II) – салициловый альдегид – аммиак по схеме 9 (M = Ni, Cu, Zn).

В этой связи интересно отметить, что в рамках принятого определения темплатного синтеза взаимодействие в системах M(II) – салициловый альдегид – алкил(арил)-амин нельзя считать таковым, поскольку лиганды возникающих здесь координационных соединений – основания Шиффа сравнительно легко образуются при сочетании указанных органических соединений по схеме 10 (R – алкил, арил).

Реакции третьей категории более редки, к ним относится, в частности, процесс в системах Cu(II) – 3-нитро-2,4-пентандион-1,2-этилендиамин (схема 11).

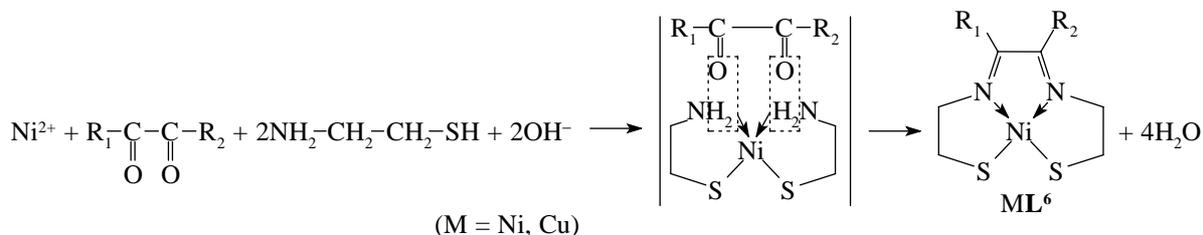


Схема 7

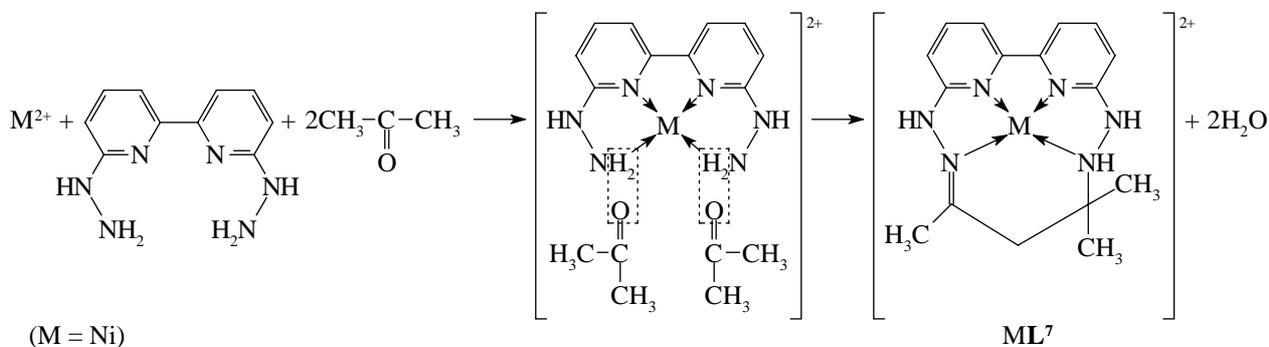


Схема 8

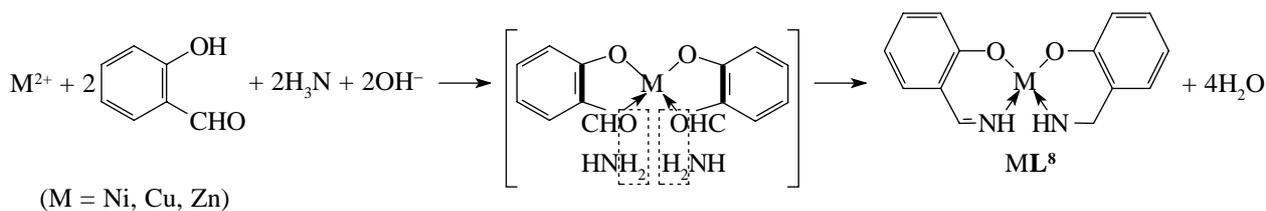


Схема 9

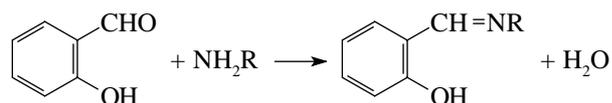


Схема 10

Во всех упомянутых выше процессах комплексообразования степень окисления иона металла оставалась неизменной. Существует, однако, немало и таких темплатных реакций, где она меняется. Так, в системе Ag(I)-этиленгликоль-1,3-диамид-2-азапропандиимид-1,3 при наличии сильного окислителя – персульфат-аниона в ходе темплатного синтеза образуется исключительно устойчивое макроциклическое соединение Ag(III) по схеме 12.

В системе же Co(II) – дитиооксамид – глиоксаль окисление Co(II) → Co(III) происходит с участием кислорода воздуха по схеме 13.

До сих пор речь шла о реакциях, в которых темплатный синтез осуществлялся с участием двух лигандов. Хотя подобные реакции и составляют абсолютное большинство из известных сегодня процессов комплексообразования этого типа, для строительства макроциклических соединений могут быть одновременно задействованы три и большее количество лигандов. Примером темплатного синтеза такого рода может служить взаимодействие (схема 14) в четверной системе Ni(II) – 1,2-этилендиамин-формальдегид-аммиак.

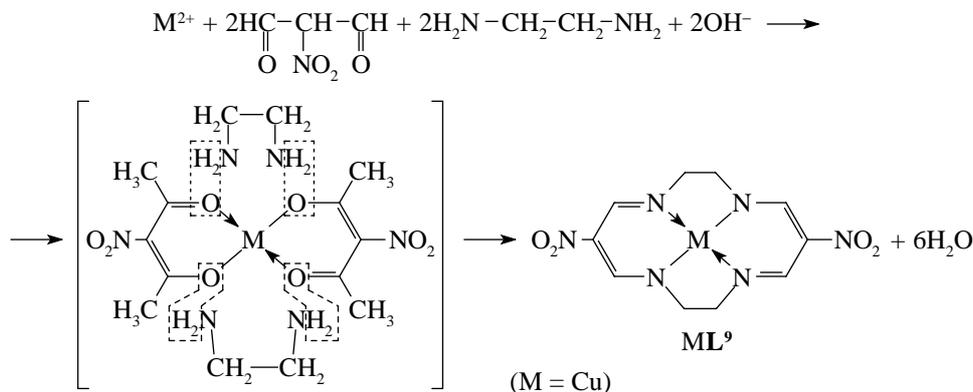


Схема 11

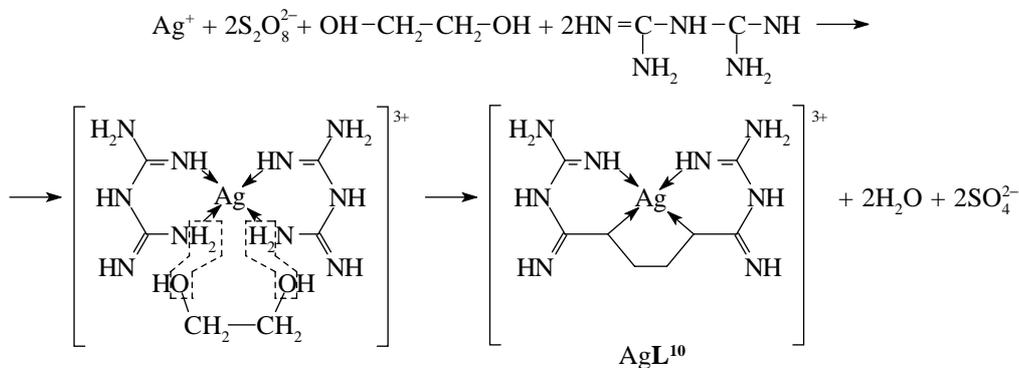


Схема 12

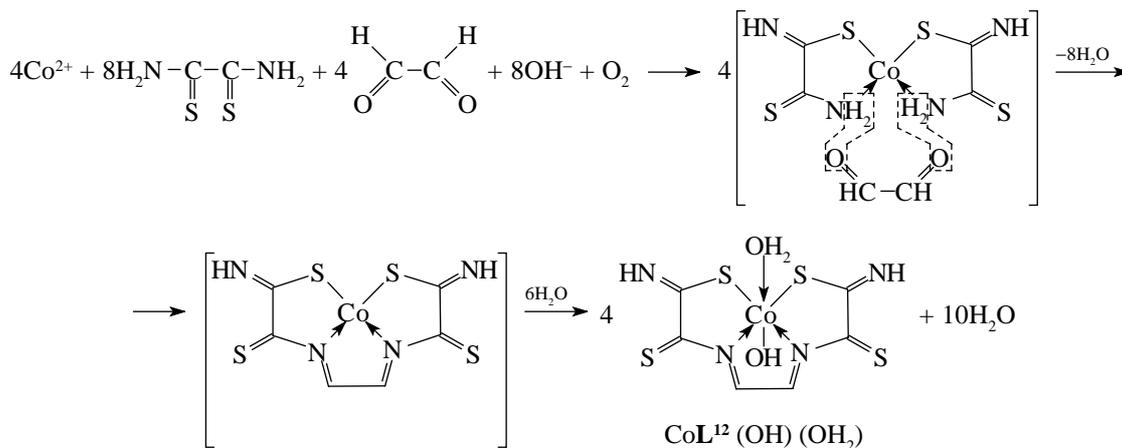


Схема 13

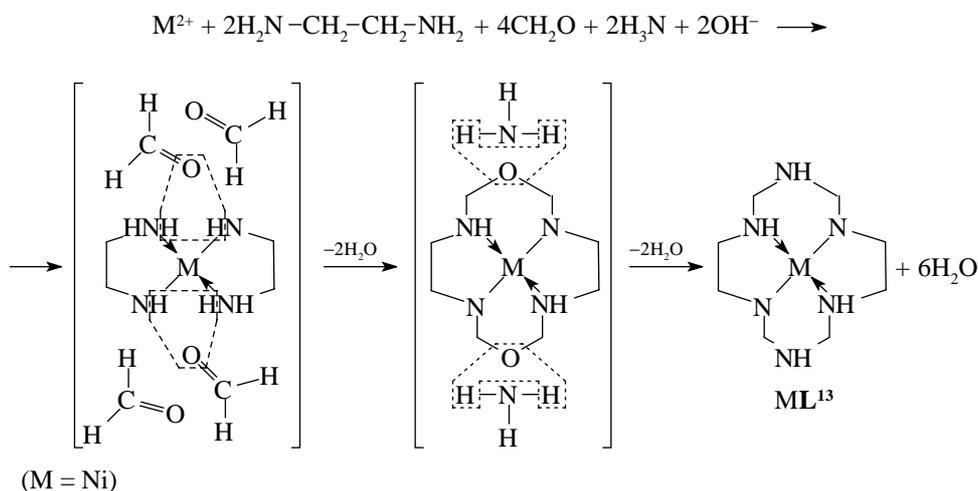


Схема 14

ТЕМПЛАТНЫЙ СИНТЕЗ БЕЗ ШИФФОВОЙ КОНДЕНСАЦИИ

Все описанные до сих пор темплатные реакции так или иначе были связаны с процессами дегидратации. Действительно, практически все известные вариации на тему темплатного синтеза обязаны своему проявлению именно им. К числу немногочисленных исключений можно отнести оригинальную реакцию Буша с участием NiL^6 и 1,2-дибром-1,2-диметилбензолом по схеме 15.

Нельзя не упомянуть интересную и с практической точки зрения важную реакцию получения фталоцианина $\text{Cu}(\text{II})$ из хлорида меди(II) и 1,2-дицианобензола (схема 16).

В этой связи следует отметить, что образование данного соединения было зафиксировано в качестве побочного продукта при синтезе 1,2-дицианобензола из 1,2-дибромбензола и цианида меди(I) в

пиридине при 200°C еще в 1927 году, когда о темплатном синтезе никто и не думал.

РОЛЬ ИОНА МЕТАЛЛА

Даже при беглом взгляде на реакции (1)–(16) бросается в глаза выраженная ограниченность ассортимента участвующих в них темплатов. Наиболее часто в подобной роли выступает $\text{Ni}(\text{II})$, реже – $\text{Cu}(\text{II})$, еще реже – $\text{Fe}(\text{II})$, а другие ионы металлов упоминаются лишь эпизодически. Это обстоятельство, однако, ни в коей мере не связано с каким-то особым предпочтением автором статьи именно этих ионов металлов всем остальным. Напротив, оно выступило бы еще более резко, будь у нас возможность существенно расширить перечень реакций темплатного синтеза. Дело в том, что имеется много факторов, наличие которых обязательно для претендентов на роль темплатного центра: соответствие радиуса

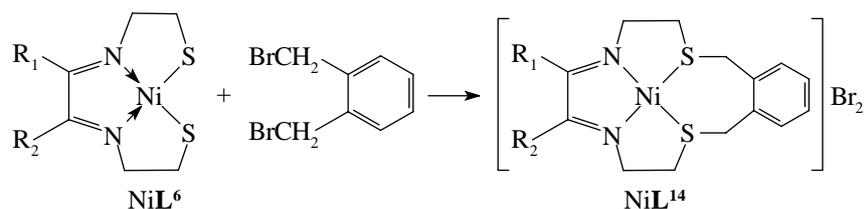


Схема 15

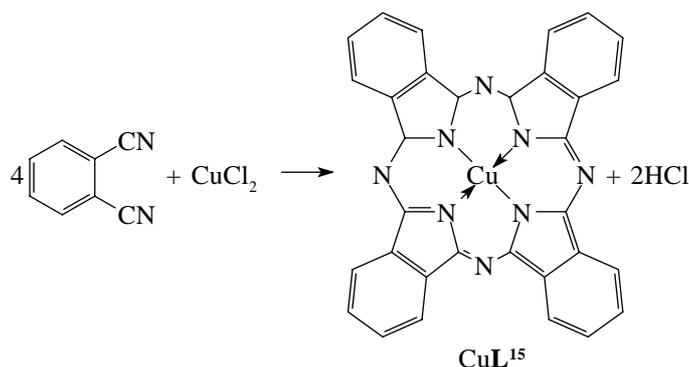


Схема 16

образующейся в ходе сборки хеланта внутренней полости радиусу иона металла-комплексобразователя; соответствие числа донорных атомов внутри этой полости тому координационному числу, которое характерно для данного иона металла; определенное геометрическое расположение донорных атомов в полости, соответствующее оптимальному координационному полиэдру для этого иона; конформационная гибкость, позволяющая донорным атомам хеланта при минимальной затрате энергии сориентироваться внутри полости так, чтобы могло выполняться предыдущее условие. Это, так сказать, “геометрические” ограничения, и расчеты по методу молекулярной механики показывают, что с данной точки зрения в описанных реакциях наиболее подходят на роль темплатных центров как раз ионы 3d-элементов, а среди них именно ионы перечисленных металлов.

Поскольку в большинстве случаев в полости хеланта имеются четыре донорных атома, причем как минимум два из них — атомы элементов с высокой электроотрицательностью, можно ожидать, что наиболее подходящими ионами металлов для выполнения функций темплата окажутся так называемые жесткие и умеренно жесткие кислоты Пирсона, для которых типичны либо плоская ромбическая, либо тетраэдрическая координация донорных центров лиганда относительно иона-комплексобразователя. В принципе не исключен и вариант октаэдрической координации, при которой “экваториальная плоскость” октаэдра занята донорными центрами хеланта, а “аксиальные” позиции — донорными

центрами каких-либо других лигандов. Немаловажное значение имеют, однако, и электронные характеристики центрального иона металла, в частности его способность к π -дативному взаимодействию, и эффективный заряд. Однако порой и близкие по геометрическим и электронным параметрам ионы, выполняя функции темплатного центра, приводят к весьма различным направлениям синтеза, а иногда случается даже так, что ион металла, исполнив роль темплатного центра, вдруг неожиданно покидает выстроенный им хордов лигандов.

Вообще же нужно сказать, что прогнозирование результатов темплатного синтеза даже с учетом всех поименованных выше факторов, касающихся ионов металла, и по сей день представляет собой непростую задачу, особенно в том случае, если неизвестны сколько-нибудь близкие аналоги подобного процесса.

ЗАЧЕМ НУЖЕН ТЕМПЛАТНЫЙ СИНТЕЗ

Полученные в результате темплатного синтеза металлмакроциклические соединения олицетворяют собой своеобразную пограничную зону между неорганической и органической химией, и потому вполне естественно ожидать, что таким темплатным комплексам будут присущи специфические свойства. Так, полиядерные макроциклические хелаты с вакантными полостями и гетероядерные комплексы оказались весьма перспективными для изготовления “молекулярных переключателей” и запоминающих устройств соответственно, что связано

с возможностью реализации в них своеобразного внутримолекулярного переноса ионов из полости в полость, изменения заряда центрального иона металла без разрушения структуры комплекса и использования этого иона в качестве медиатора внутримолекулярных редокс-процессов. Имобилизованные на поверхности макроциклические хелаты 4f-элементов обладают уникальными люминесцентными свойствами, открывающими возможности использования их в качестве биологических меток. Капсулирование ионов металлов и образование клеточной структуры во многих случаях резко повышают их термостабильность, что существенно увеличивает способность их к летучести без разложения. Благодаря этому обстоятельству открывается возможность использования металлмакроциклических координационных соединений для получения металлических и металлоксидных пленок. Металлмакроциклические хелаты с длинноцепочечными заместителями являются перспективными объектами для получения жидкокристаллических систем. Некоторые металлмакроциклические комплексы, прежде всего Со(II), оказались весьма эффективными переносчиками электронов в процессах фотокаталитического разложения воды с выделением водорода. Весьма перспективно использование макроциклических хелатов кобальта(II) и в качестве фотосенсибилизаторов в фотохимических процессах трансформации кислорода в пероксид водорода. Недавно были предложены радиотерапевтические препараты на основе макроциклических азотборсодержащих комплексов Тс(III), позволяющие эффективно транспортировать радиоактивный технеций в пораженные раковыми опухолями зоны организма. Темплатные комплексы ряда 3d-элементов могут быть использованы в качестве носителей фотографических изображений.

Перечень возможных применений соединений этого класса весьма разнообразен. Он без труда может быть продолжен и далее, но в этом нет необходимости, поскольку и только что сказанного вполне достаточно, чтобы однозначно утверждать об их перспективности. И кто знает, что еще сулит нам в практическом плане синтез новых, куда более сложных макроциклов, какими неизвестными свойствами будут обладать материалы, которые из них когда-нибудь будут получены.

ЧТО В БУДУЩЕМ

Мы обрисовали лишь основные контуры темплатного синтеза как одного из актуальных научных направлений современной координационной химии и при обсуждении данной темы ограничились лишь простыми примерами подобного синтеза, приводящими к образованию моноядерных и монолигандных комплексов. Однако темплатный синтез с успехом может быть применен и для синтеза гетероядерных и гетеролигандных кластерных,

“палубных”, катенановых и прочих так называемых супрамолекулярных координационных соединений. Достаточно хорошо эти возможности обсуждены в обзоре [7]. В некоторых из таких соединений ионы металлов фактически закапсулированы в полостях хелантов настолько, что извлечь их оттуда без полного разрушения этих соединений оказывается невозможным. При этом капсулированный ион металла не оказывает влияния на некоторые физические характеристики комплекса (в частности, на растворимость и летучесть) и может рассматриваться лишь как своего рода ядро, формирующее систему в целом.

Десять с небольшим лет назад Нобелевская премия по химии была присуждена Ч. Педерсену, Д. Крэмму и Ж.-М. Лему – видным специалистам в области химии макроциклов и темплатного синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гэрбэлзу Н.В.* Реакции на матрицах. Кишинев: ШТИИЦ, 1980.
2. *Кукушкин Ю.Н.* Химия координационных соединений. М.: Высш. шк., 1985.
3. *Яцимирский К.Б., Лампека Я.Д.* Физикохимия комплексов металлов с макроциклическими лигандами. Киев: Наук. думка, 1985.
4. *Давыдова С.Л.* Удивительные макроциклы. Л.: Химия, 1989.
5. *Гэрбэлзу Н.В., Арион В.Б.* Темплатный синтез макроциклических соединений. Кишинев: ШТИИЦ, 1990.
6. *Костромина Н.А., Волошин Я.З., Назаренко А.Ю.* Клатрохелаты: Синтез, строение, свойства. Киев: Наук. думка, 1992.
7. *Волошин Я.З.* Перспективы химии соединений с капсулированным ионом металла // Рос. хим. журн. 1998. Т. 42, № 1/2. С. 5–24.
8. *Кукушкин Ю.Н.* Кислоты и основания в координационной химии // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 1. С. 28–32.
9. *Улахович Н.А.* Комплексы металлов в живых организмах // Там же. 1997. № 8. С. 27–32.

* * *

Олег Васильевич Михайлов, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник и профессор кафедры аналитической химии Казанского государственного технологического университета. Область научных интересов – координационная химия, комплексобразование, химия фотопроцессов, физические методы исследования координационных соединений. Автор более 400 научных работ, в том числе 120 патентов на изобретения, 10 обзорных статей, более 40 научно-популярных статей.