

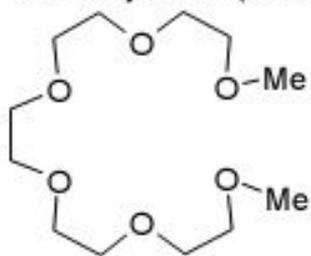
**«Контейнерная химия»:
комплексоны,
комплексобразование,
применение**

Жесткость лиганда

increasing preorganisation



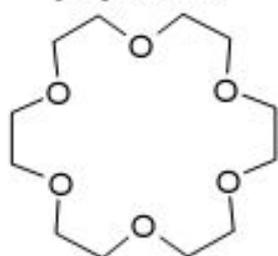
pentaethyleneglycol dimethylether (EG5)



log K (K^+)
MeOH
25°C

2.3

[18]crown-6



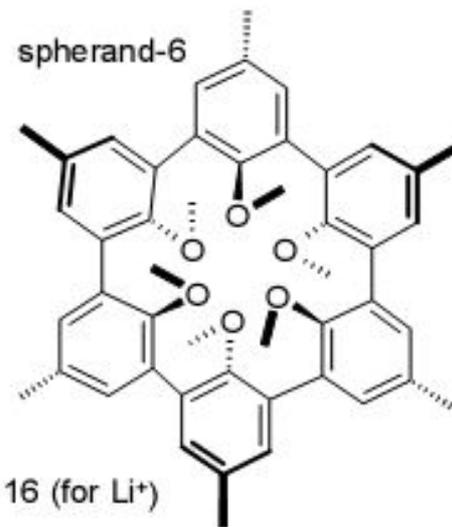
6.08

[2.2.2]cryptand



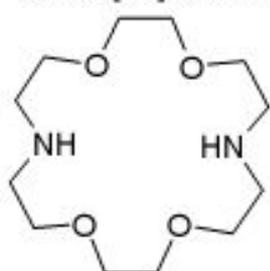
10.0

spherand-6



16 (for Li^+)

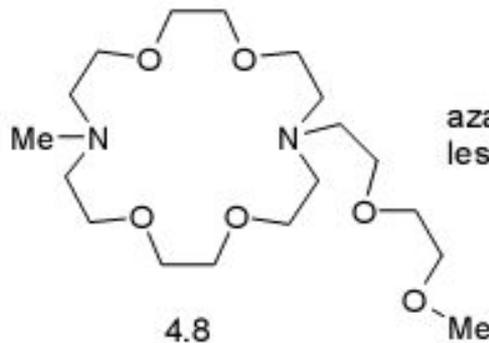
diaza[18]crown-6



log K (K^+)
MeOH
25°C

2.04

lariat ether



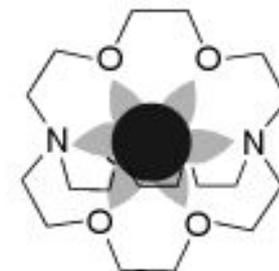
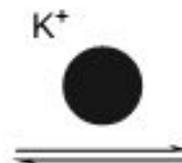
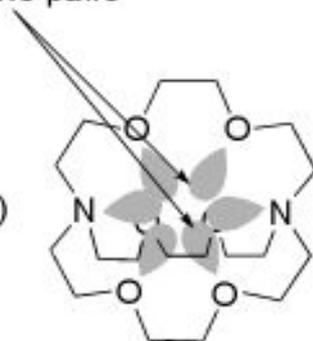
4.8

azamacrocycles are less complementary for K^+

Предорганизация лиганда

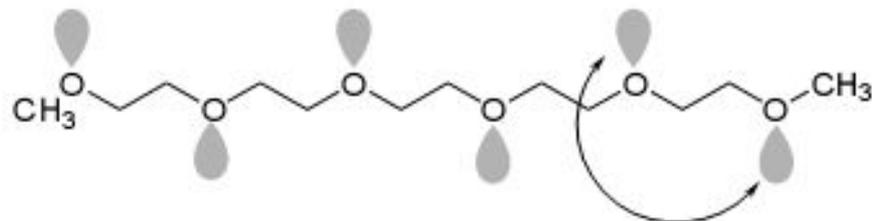
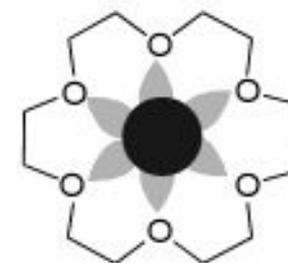
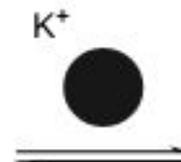
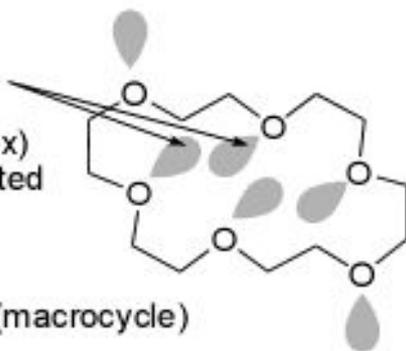
lone pair - lone pair repulsive interaction (retained in complex)
limited solvation of intra-cavity lone pairs

Cryptand (macrobicyclic)



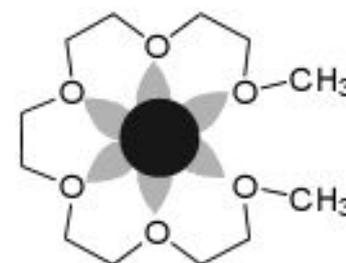
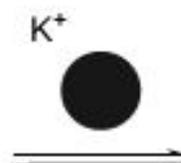
some lone pair - lone pair
repulsive interaction
(becomes worse in complex)
lone pairs somewhat solvated

Crown ether (macrocyclic)

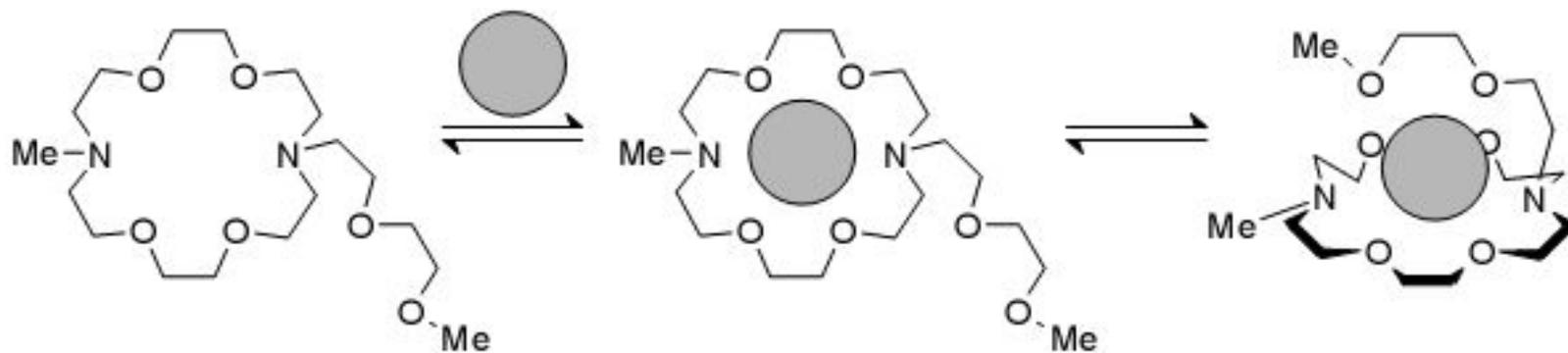
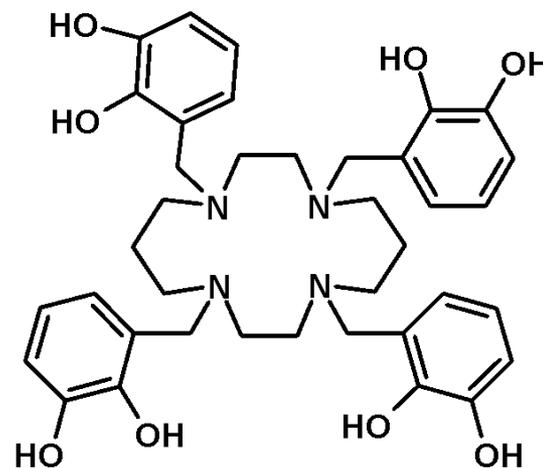
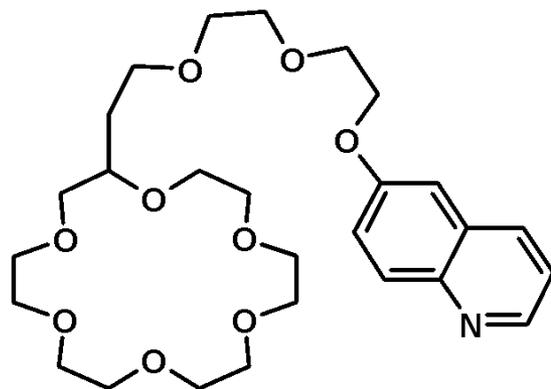
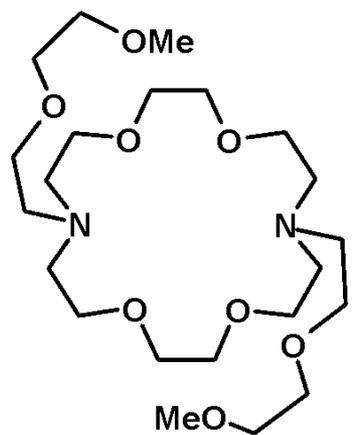


Podand (non-macrocyclic)

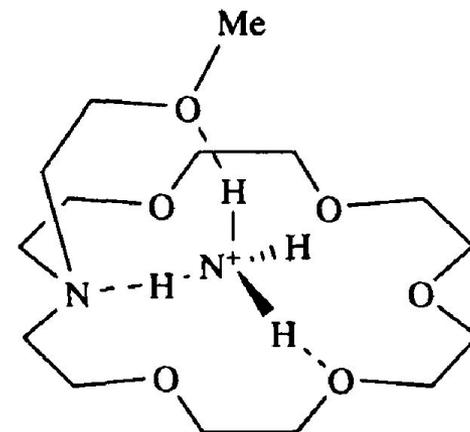
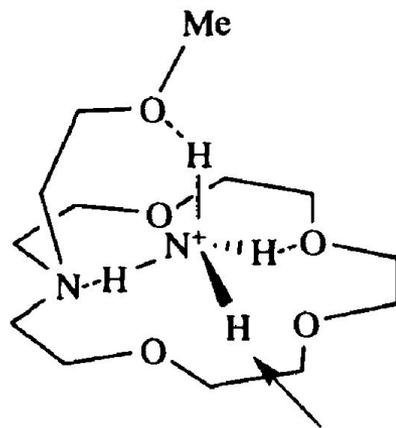
very little repulsion
lone pairs highly solvated



Подандокоронанды (лариат-эфиры)

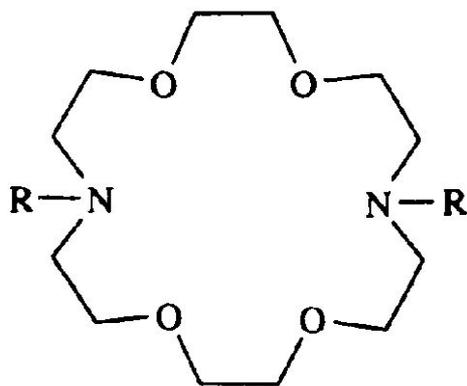


Лариат - эфиры



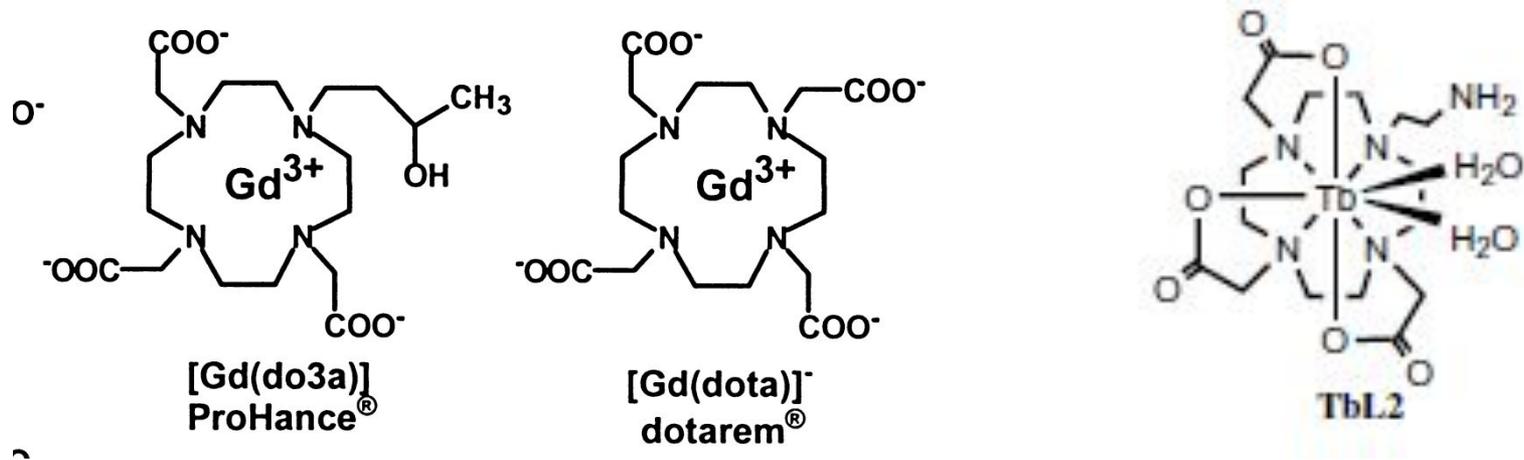
Стерическое несоответствие

R в хозяине	lg K_{11}			
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺	Ca ²⁺

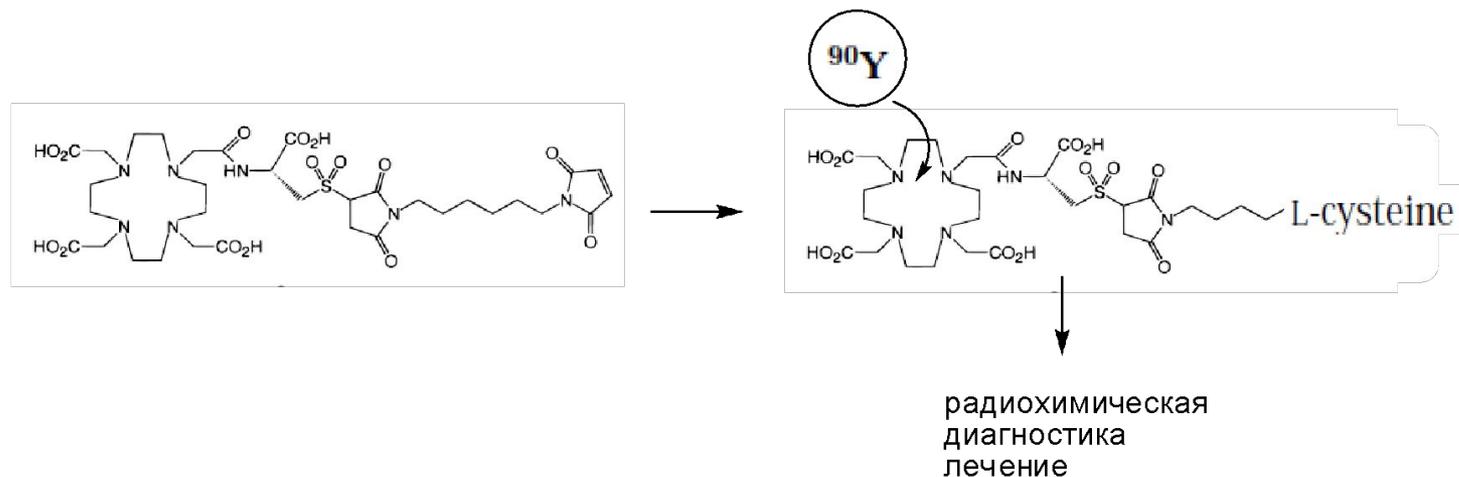


H	1.5	1.8	—	—
CH ₂ CH ₂ OMe	4.75	5.46	—	4.48
CH ₂ CO ₂ Et	5.51	5.78	—	6.78

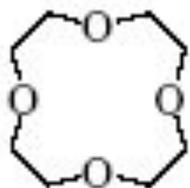
Реагенты для магнитно-резонансной томографии



Реагенты для получения радиофармакологических препаратов



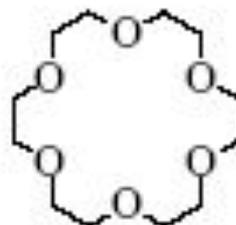
Геометрическое соответствие



12-Краун-4



15-Краун-5

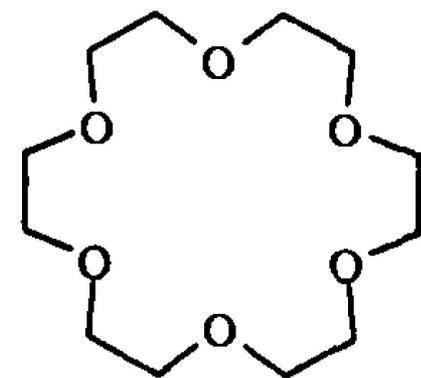
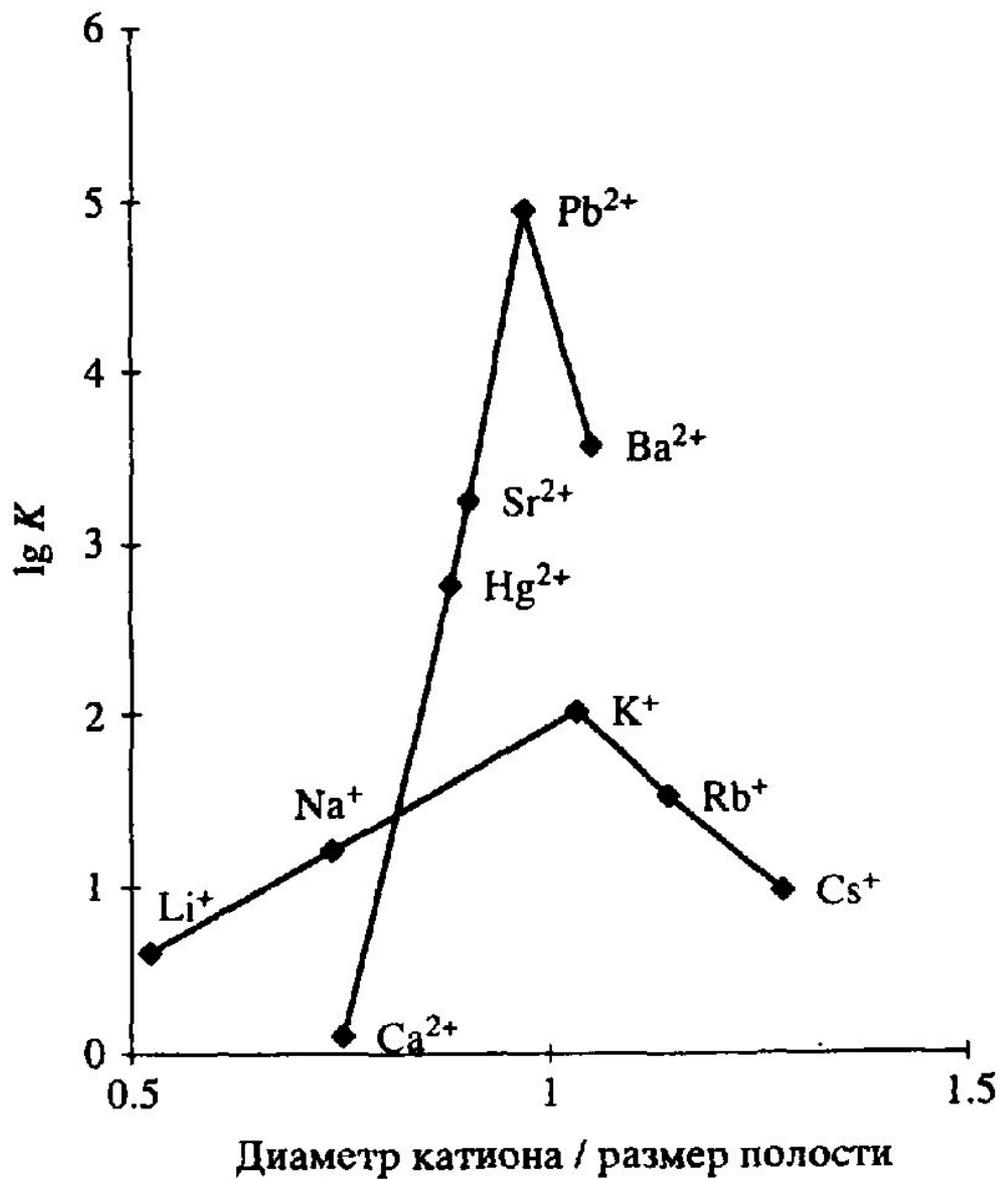


18-Краун-6

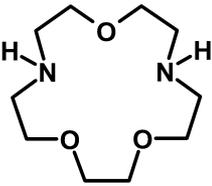
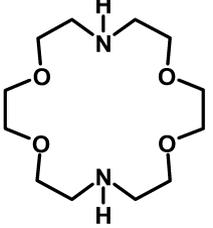
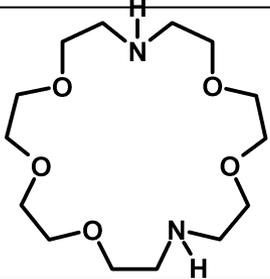
Таблица 1. Соответствие диаметров катиона и краун-эфира

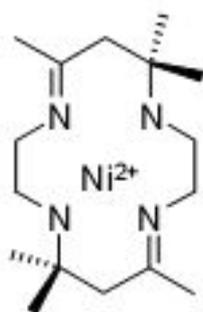
Катион	Диаметр, А	Краун-эфир	Диаметр полости, А
Li^+	1,36	12-Краун-4	1,2–1,5
Na^+	1,90	15-Краун-5	1,7–2,2
K^+	2,66	18-Краун-6	2,6–3,2
NH_4^+	2,86	18-Краун-6	2,6–3,2
Rb^+	2,94	18-Краун-6	2,6–3,2
Cs^+	3,38	21-Краун-7	3,4–4,3

Плотность заряда катиона



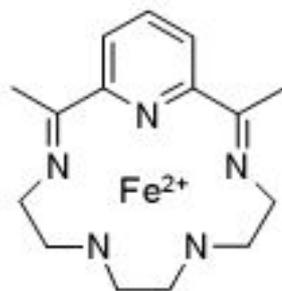
Константы устойчивости комплексов с катионами серебра в различных неводных полярных растворителях

Растворитель			
метанол	7.5	10.0	9.4
этанол	7.4	9.4	9.3
ДМСО	5.7	7.4	6.7
ацетонитрил	6.4	7.9	7.9
пропилен карбонат	13.2	15.6	14.9
нитрометан	10.3	13.0	12.7



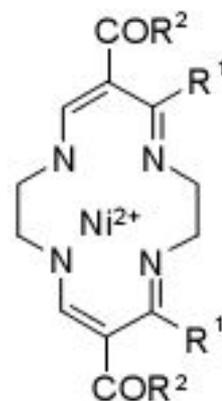
Curtis 1961

Aldol condensation of acetone and $[\text{Ni}(\text{en})_3]^{2+}$



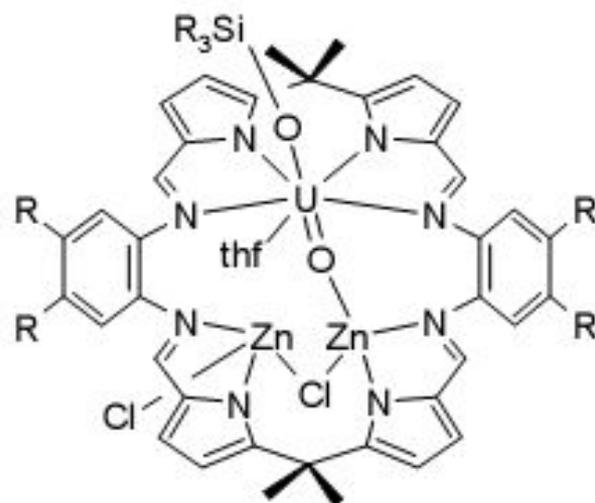
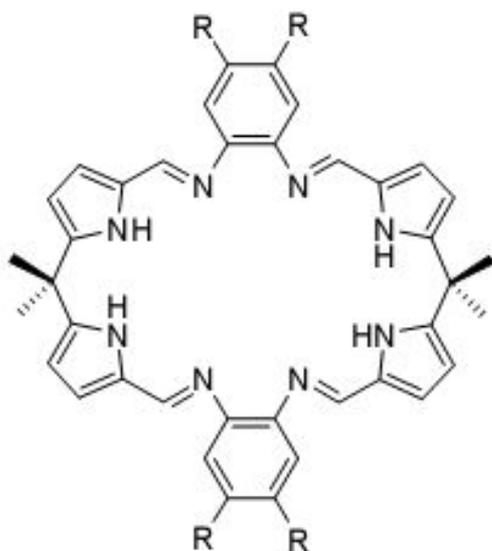
Busch 1964

Fe(II) templated condensation of 2,6-diacetylpyridine with diethylene tetramine.

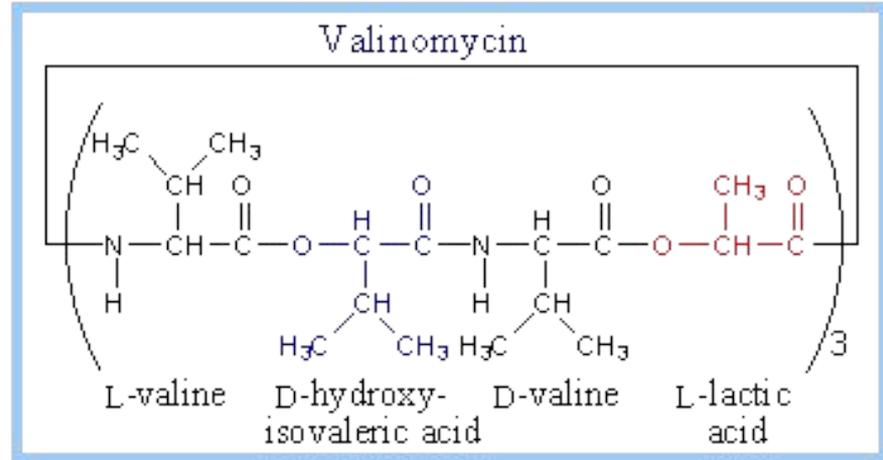
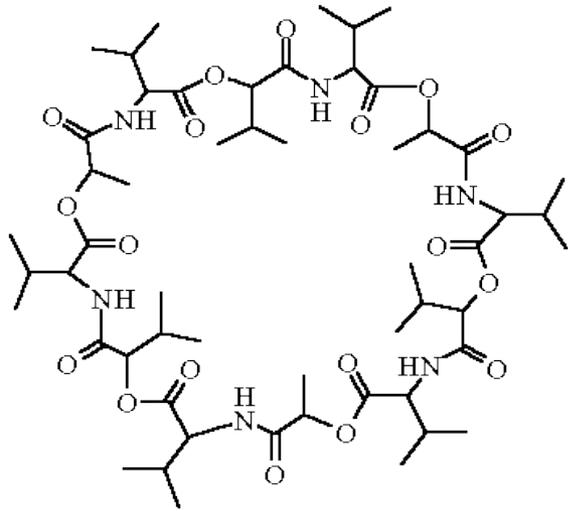


Jäger 1964

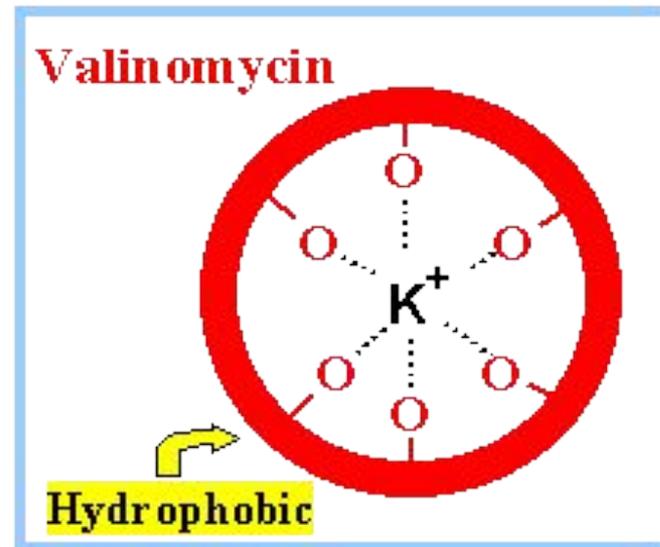
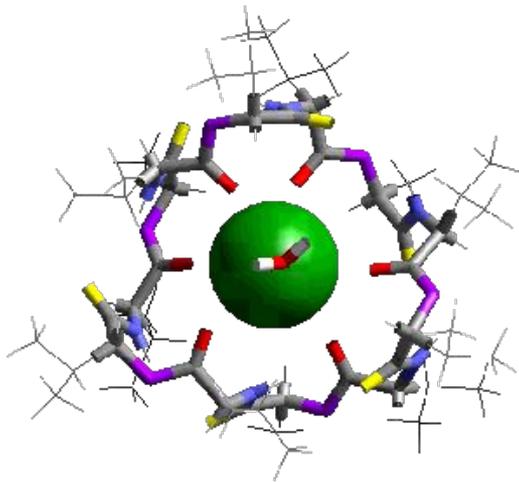
Metal templated reaction of β -ketoiminato complexes with 1,2-diaminoethane (en)



Валиномицин

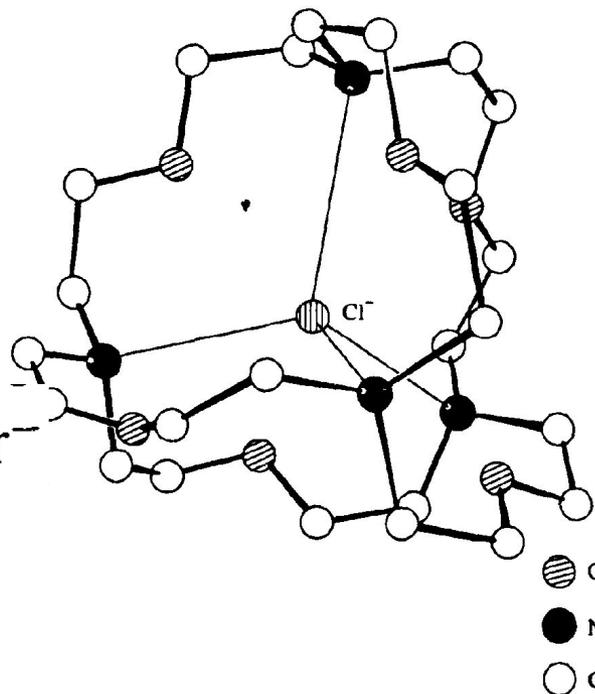
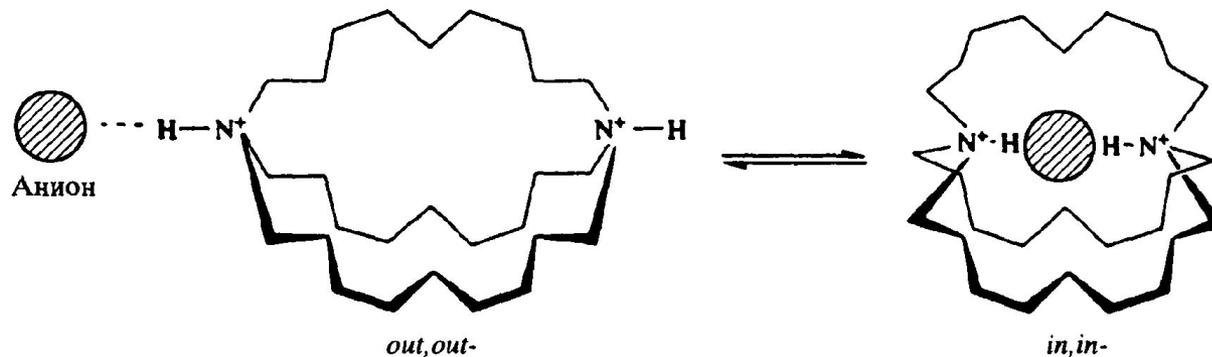


12 фрагментов окси- и аминокислот;
водородные связи **RNH--O=COR**



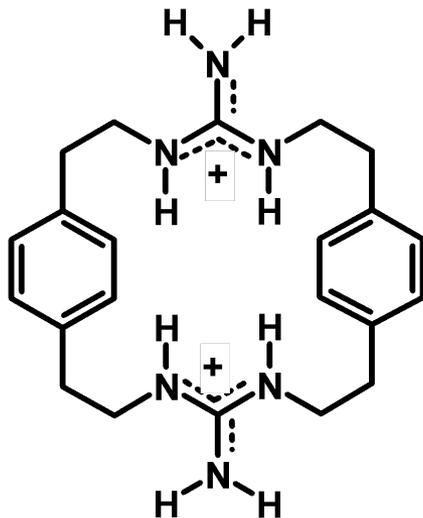
природа растворителя влияет на структуру валиномицина: в неполярных растворителях она овальная, а в полярных растворителях становится пропеллером.

Образование комплексов с анионами

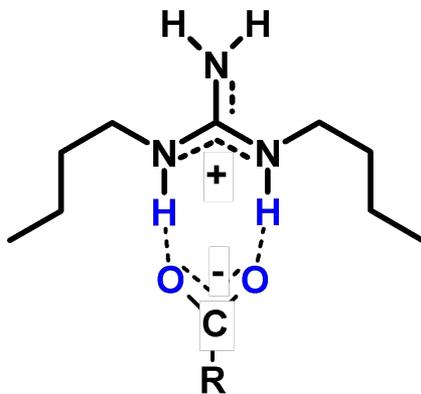


Cl^- в 50 раз выше, чем к Br^-

Образование комплексов с анионами



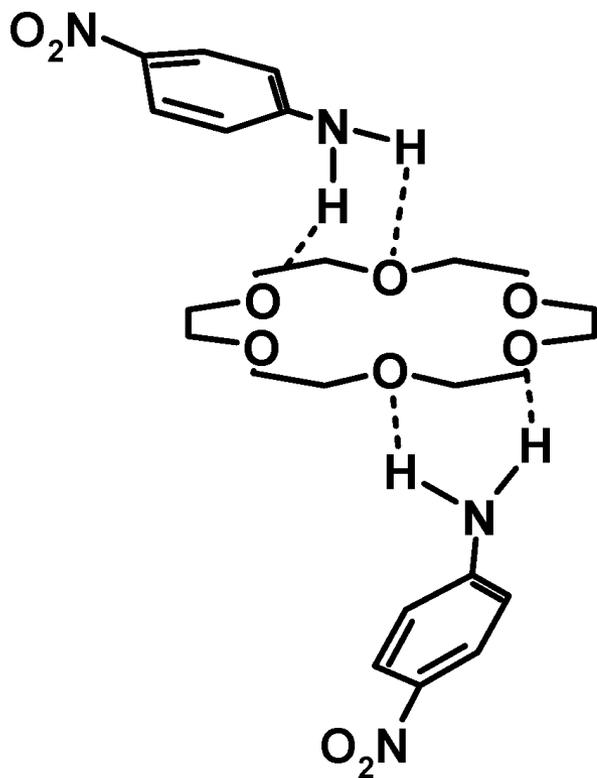
Cl^- , RCOO^- , $\text{H}_x\text{P}_2\text{O}_7^{n-}$



$\text{P}_2\text{O}_7^{-4}$, $\text{HP}_2\text{O}_7^{-3}$, $\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{-2}$

Образование комплексов с нейтральными молекулами

Молекулы-гости: фенолы и анилины



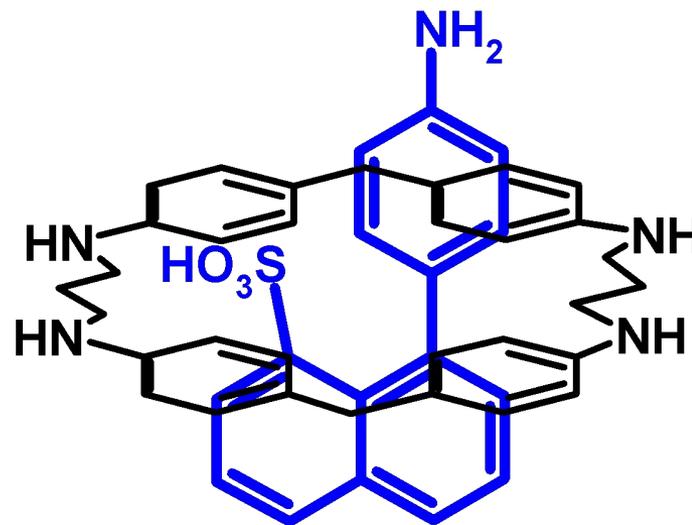
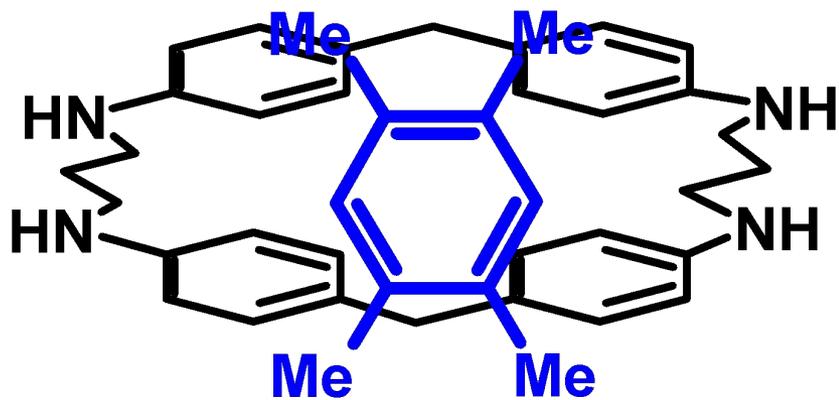
Нитроанилин (1:2)

Нитрофенол (1:2)

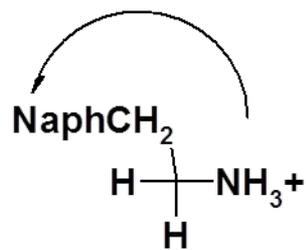
2-Нитрорезорцин (1:1)

2.6-Диаминопиридин (1:2)

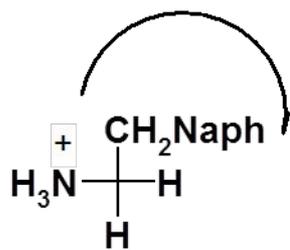
Циклофаны и нейтральные молекулы



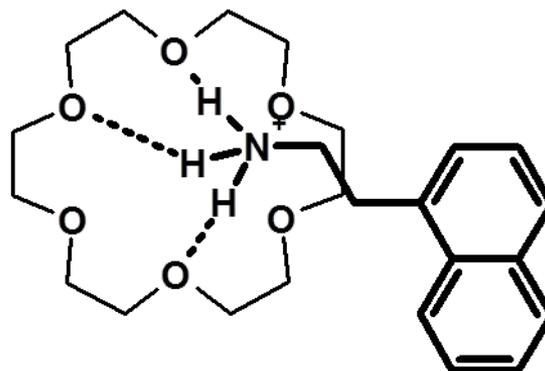
ЯМР-анализ стереоизомеров



S- (L-)



R- (D-)

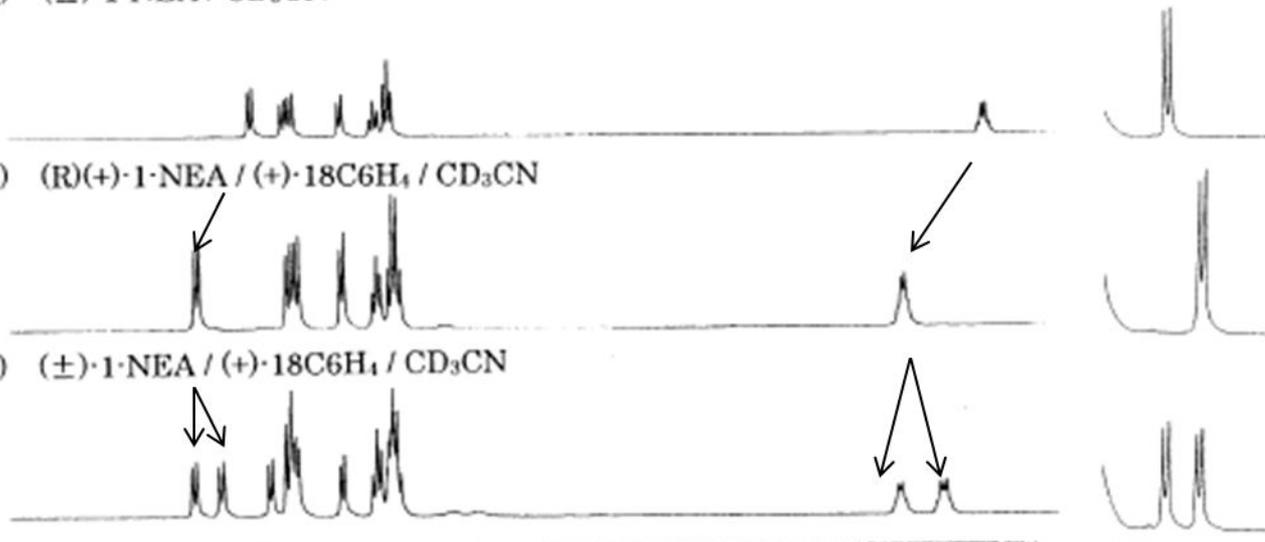


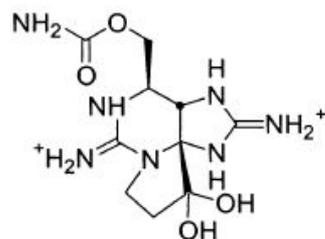
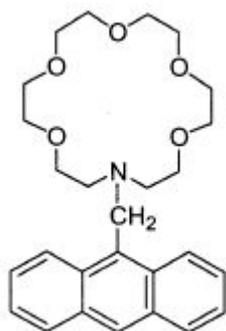
(g) (±)-1-NEA / CD₃CN

(h) (R)(+)-1-NEA / (+)-18C6H₄ / CD₃CN

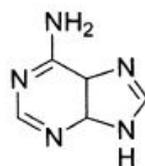
(i) (±)-1-NEA / (+)-18C6H₄ / CD₃CN

ppm 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 1.8 1.6

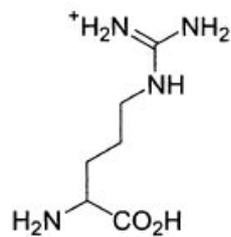




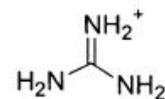
saxitoxin, STX



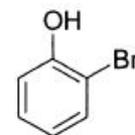
adenine



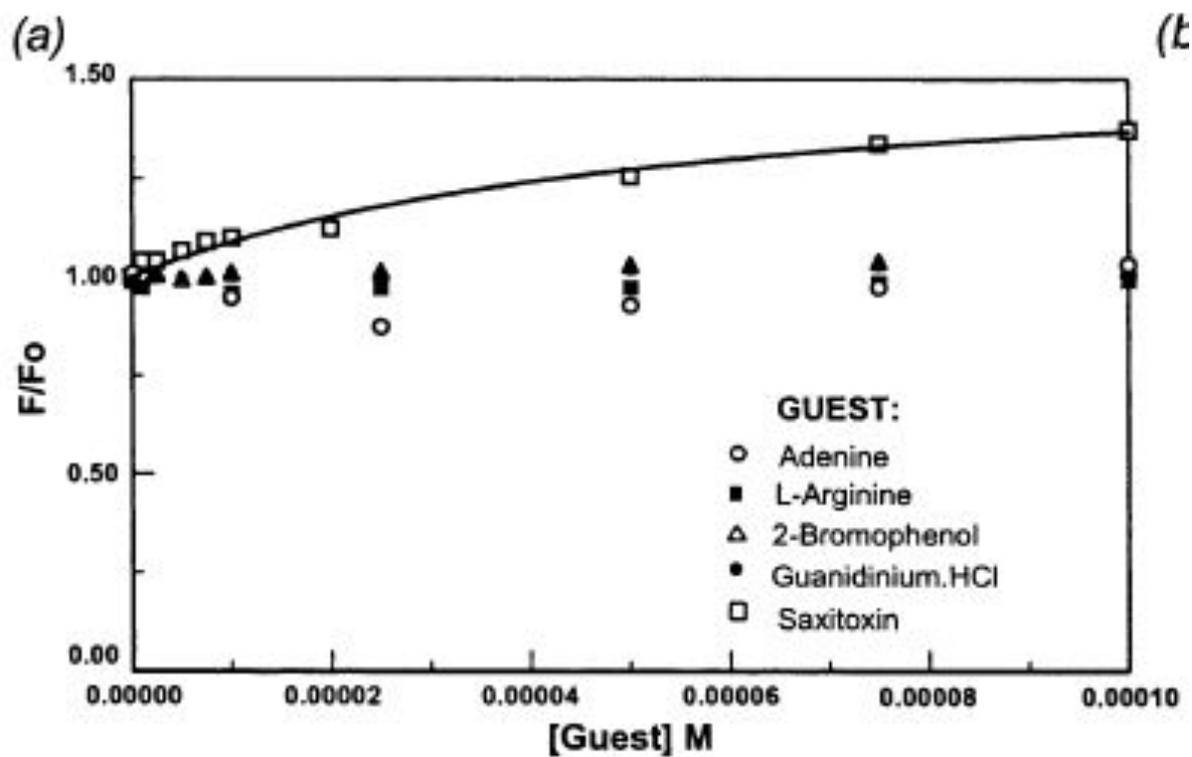
arginine



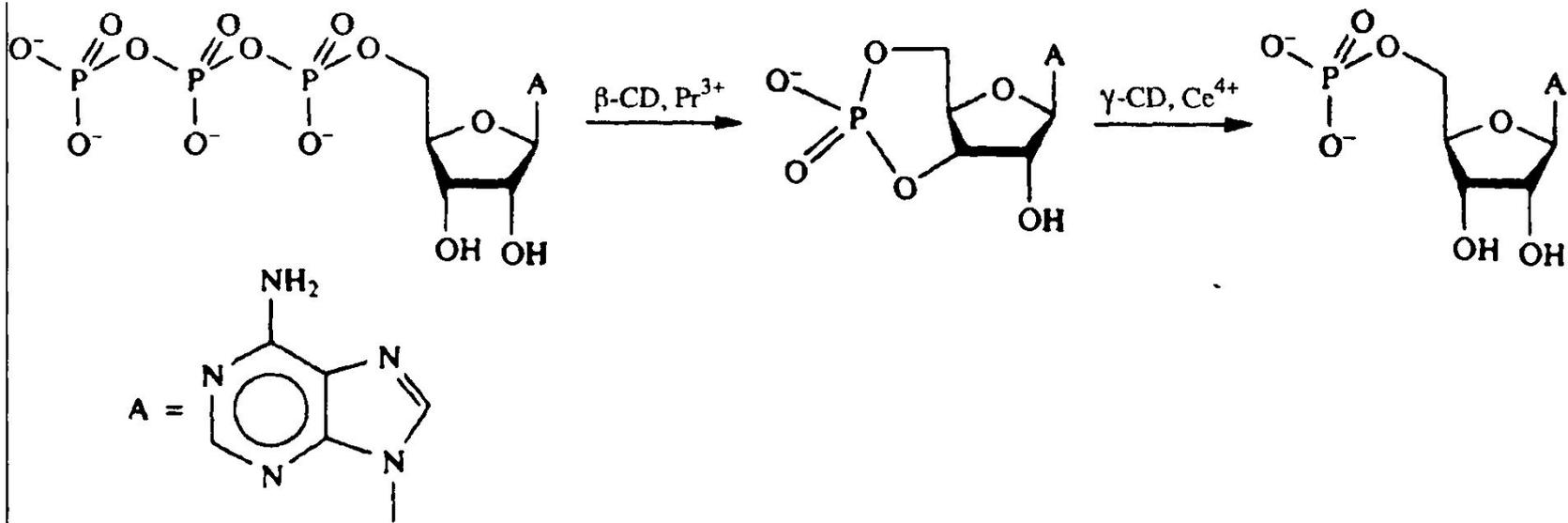
guanidinium



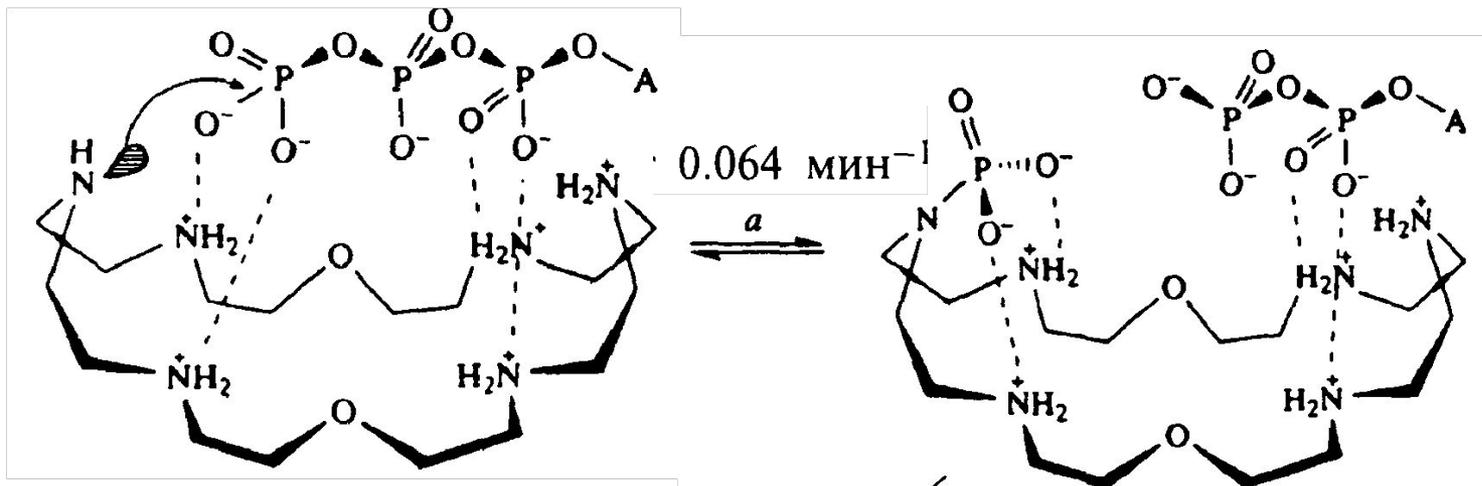
o-bromophenol



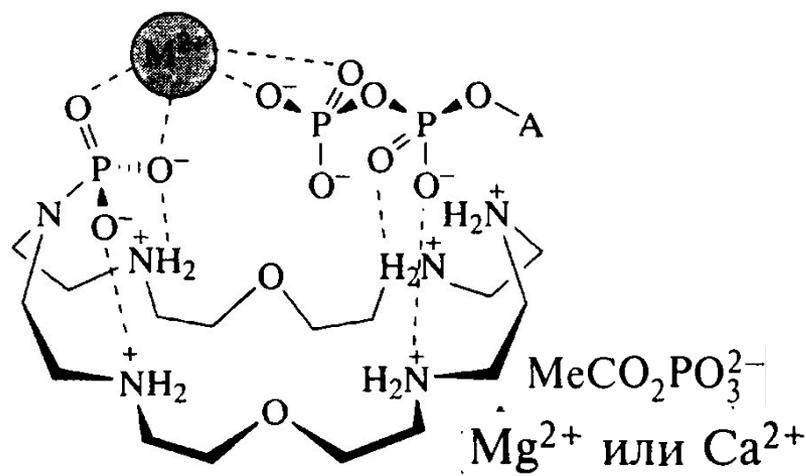
Гидролиз АТФ в физиологических условиях



При физиологическом значении pH и 30 °C период, за который половина количества молекул превращается в аденозинмонофосфат (АМР), равен только 6 с, в то время как этот параметр для некатализируемой реакции составляет, по оценкам, 3 000 000 лет. Ускорение – 10^{13} раз.



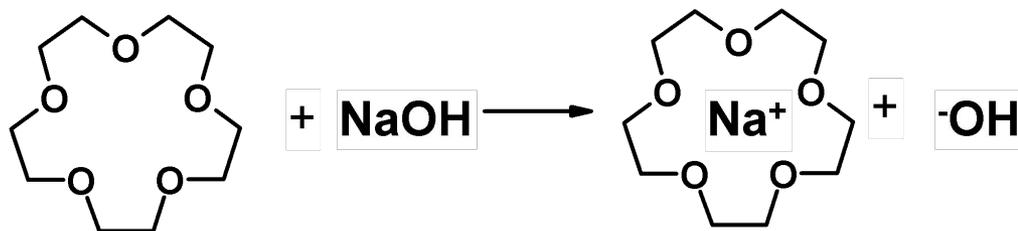
АТФазы $10^3 - 10^4$ мин⁻¹



pH 5—8.5

Применение краун-эфиров в химическом синтезе

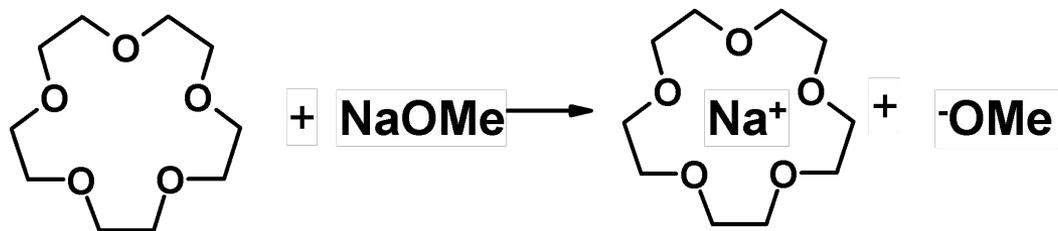
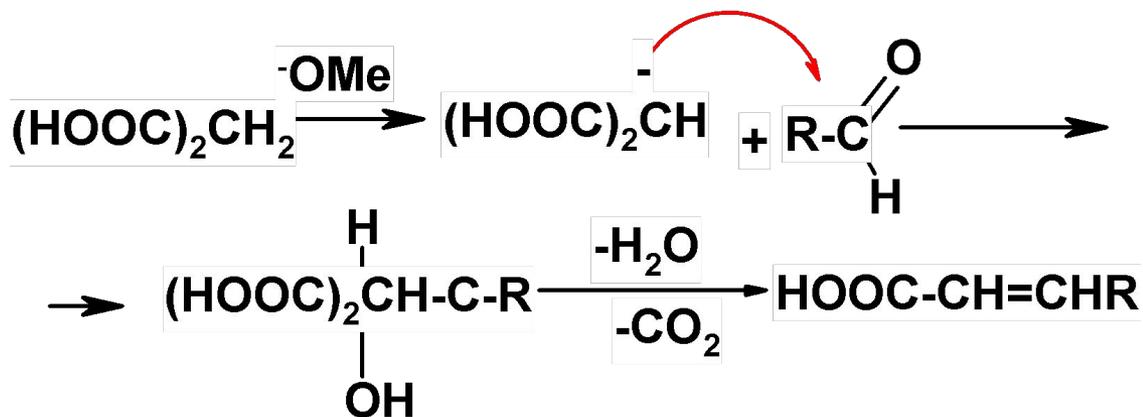
1. Использование в качестве межфазных переносчиков.



Применение краун-эфиров в химическом синтезе

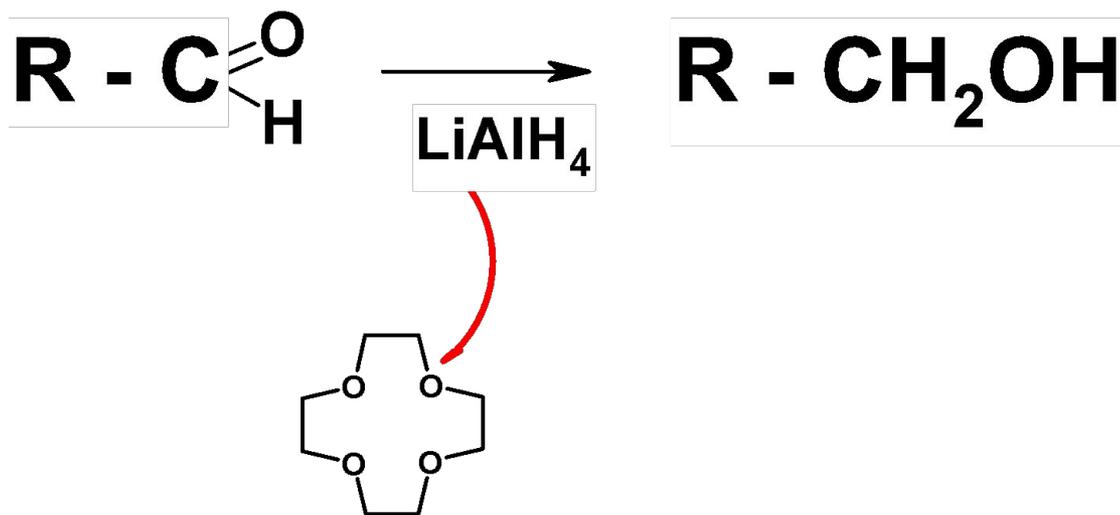
2. Модификация химической реакционной способности

Активация анионов:



Применение краун-эфиров в химическом синтезе

2. Модификация химической реакционной способности



Применение краун-эфиров в аналитической химии

Экстракция (природные ионофоры).

Разделение катионов (щелочноземельных, тяжелых; бинафтил-18-краун-6 - суперселективность к Sr^{2+} дициклогексан-18-краун-6 - с Co^{2+} в присутствии Zn, Ni, Cu, Pb, Sn).

Большая перспектива в использовании краун-соединений открылась в области разделения изотопов. Например, можно отделить кальций-40 от кальция-44, разделить натрий-23 и натрий-24, литий-6 и литий-7, изотопы радиоактивных элементов. Это может иметь огромное значение для создания будущих реакторов термоядерного синтеза.

Концентрирование микропримесей (радионуклидов)

Применение краун-эфиров в аналитической химии

Колоночная хроматография (низкого, высокого давления и ионная хроматография).

Ионнообменники

- сополимер винилзамещенных краун-соединений.

**Разделение катионов, анионов,
производных мочевины, гетероциклических соединений.**

Применение краун-эфиров в физической химии

Фотометрия (экстракция пикратов в орг. фазу, анализ кол-ва экстрагируемого ве-ва оптическим методом).

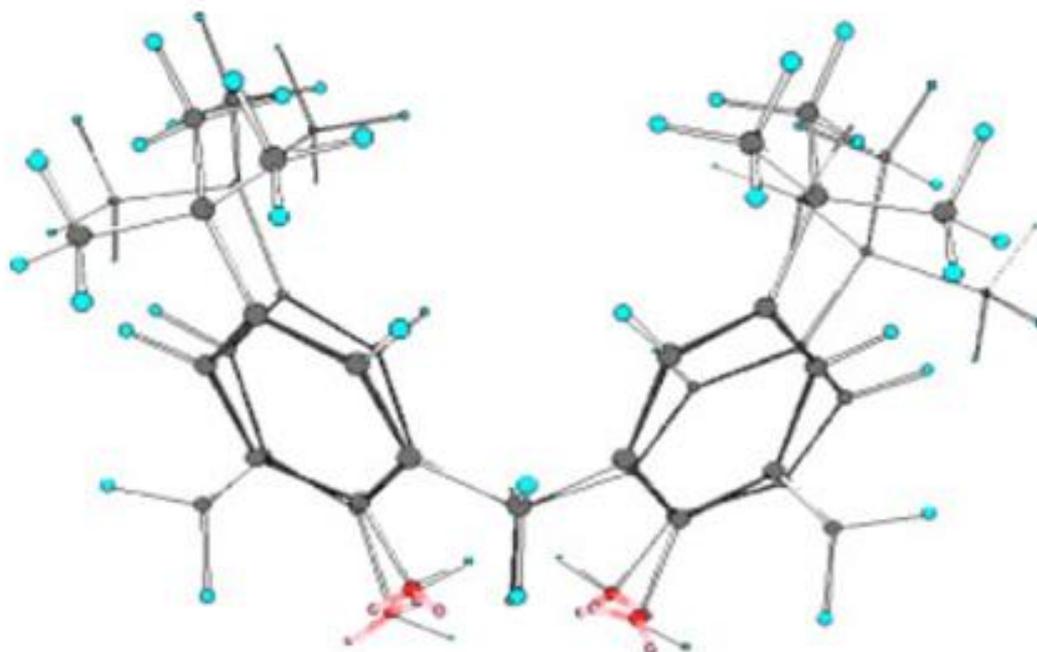
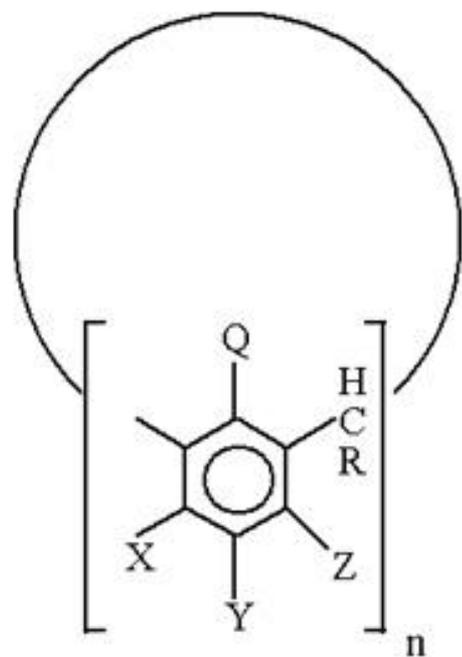
Потенциометрия (использование макроцикла в титрующем растворе).

Полярография (катионы, образующие комплексы, сильно адсорбируются на капельном электроде).

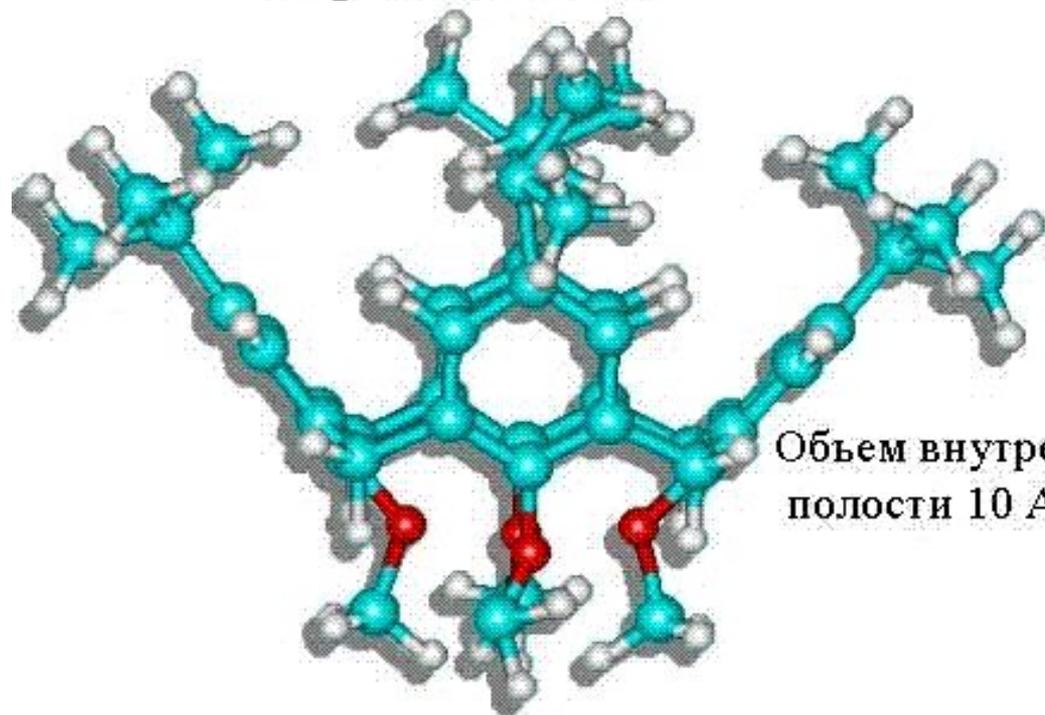
Кондуктометрия (изменение электропроводности в присутствии и отсутствии карун-соединений).

Ион-селективные электроды (переносчики в электродах).

Каликсарены



верхний обод

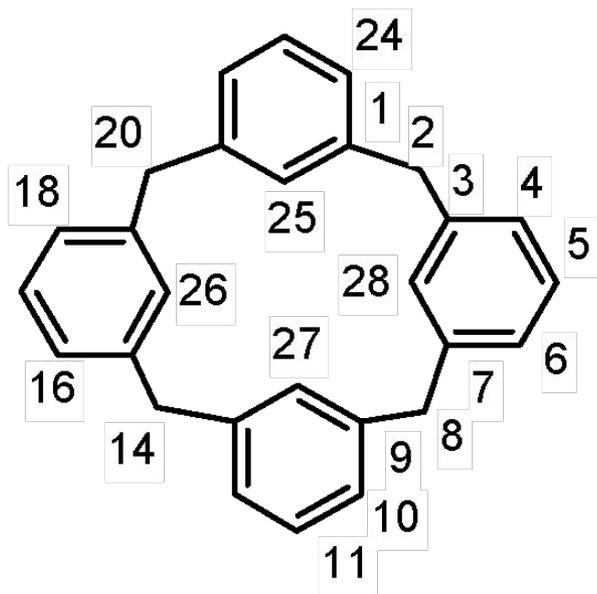


нижний обод

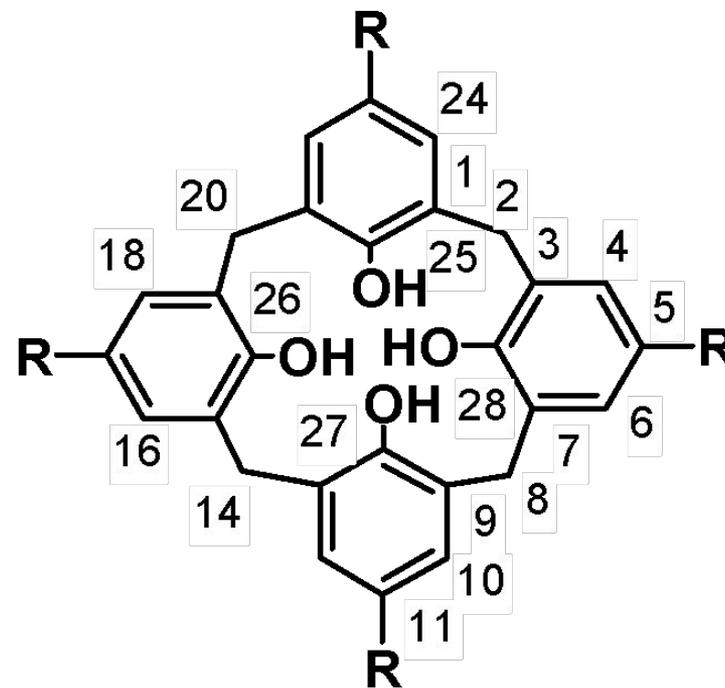
Объем внутренней
полости 10 \AA^3



Каликсарены



Пентацикло[19.3.1.1^{3,7}. 1^{9,13}.
1^{15,19}]
октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,
13(27),15,17,19(26),21,23-
додекаен



25,26,27,28-
тетрагидрокси-
каликс[4]арен (R = H)

Особенности каликсаренов:

- *высокая температура плавления*
- *низкая растворимость в органических растворителях*

Физико-химические методы исследования

- *ИК-спектры: валентные колебания ОН-групп в области 3200 см^{-1}*
- *В УФ-спектрах имеется полоса поглощения при 280-288 нм*
- *ЯМР-спектры: более простые спектры по сравнению с линейными аналогами*
- *Масс-спектры: распад с сохранением циклической структуры и отщеплением заместителей*

Комплексообразование с органическими молекулами

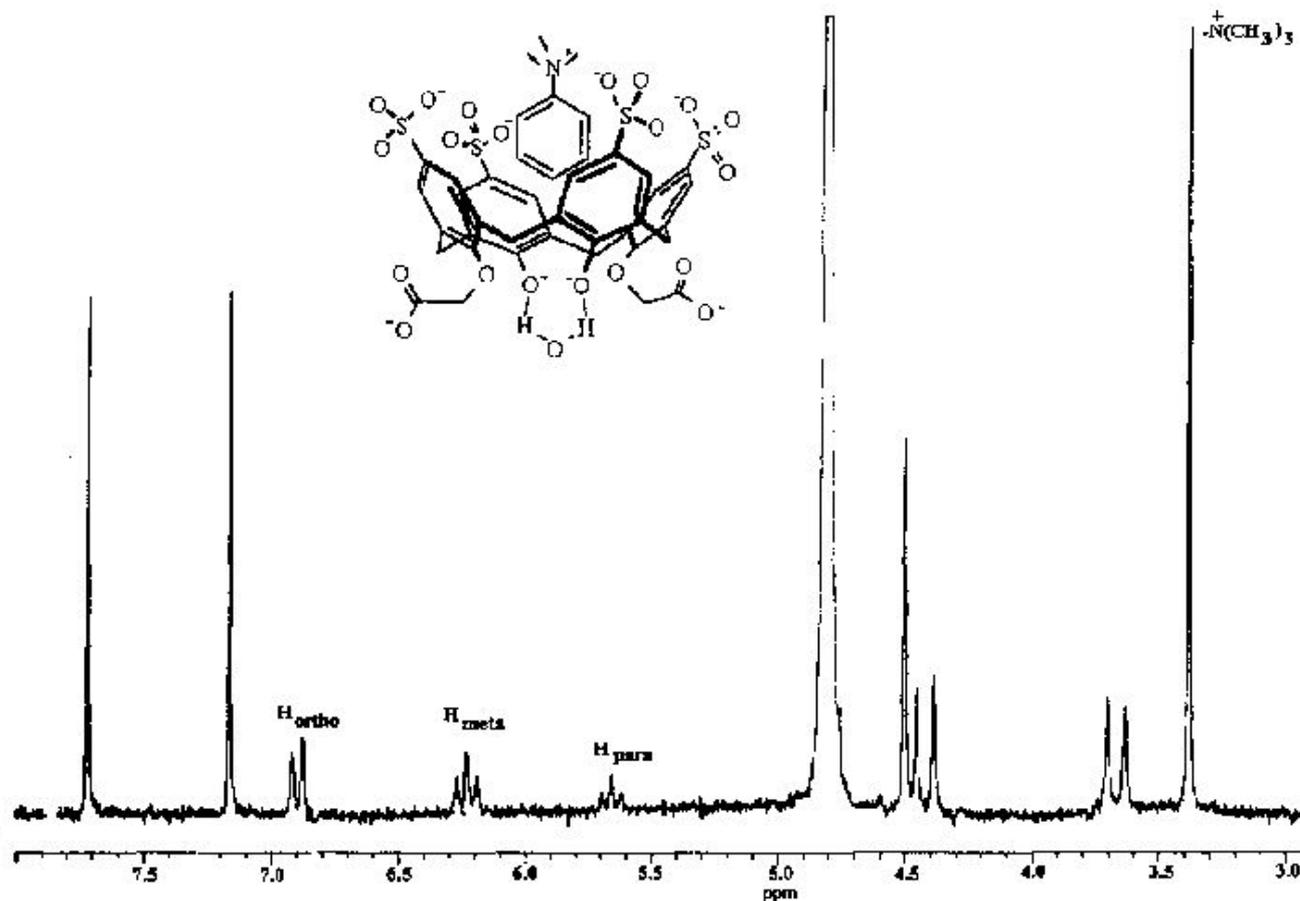
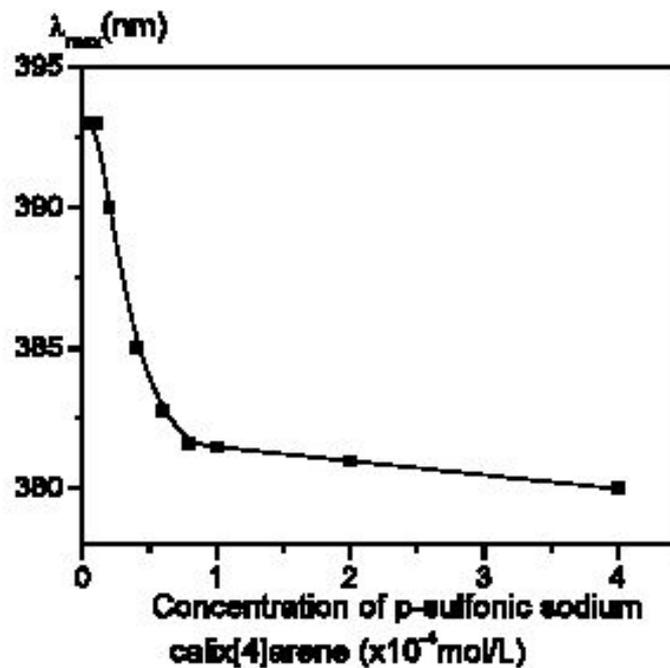
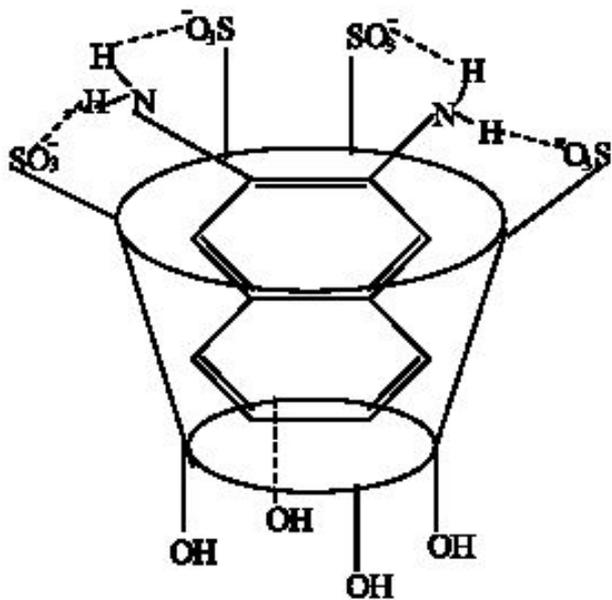
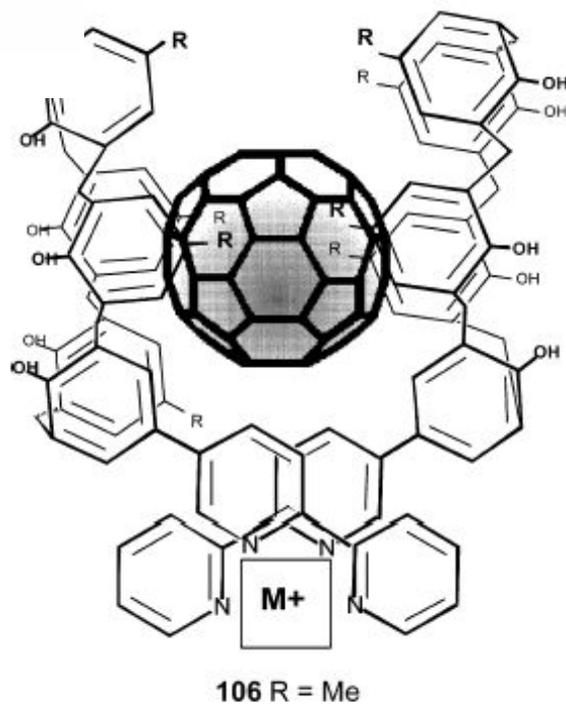
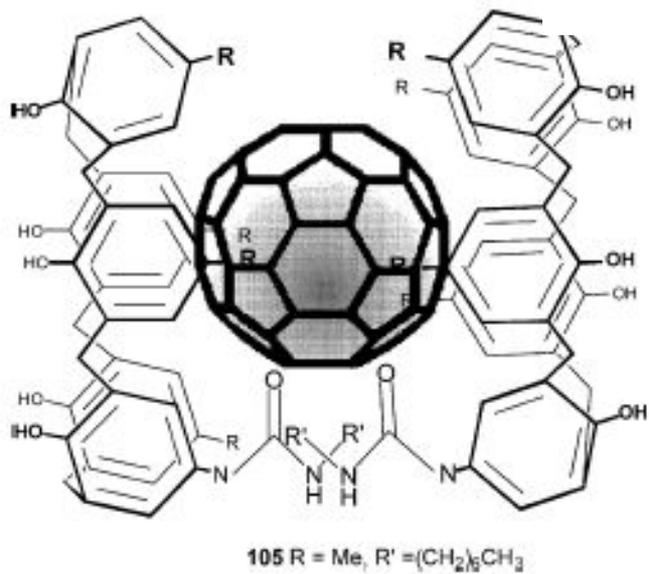
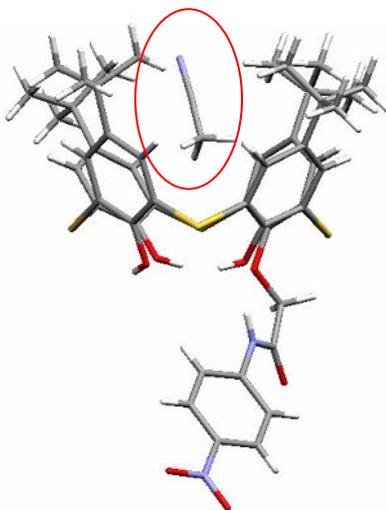


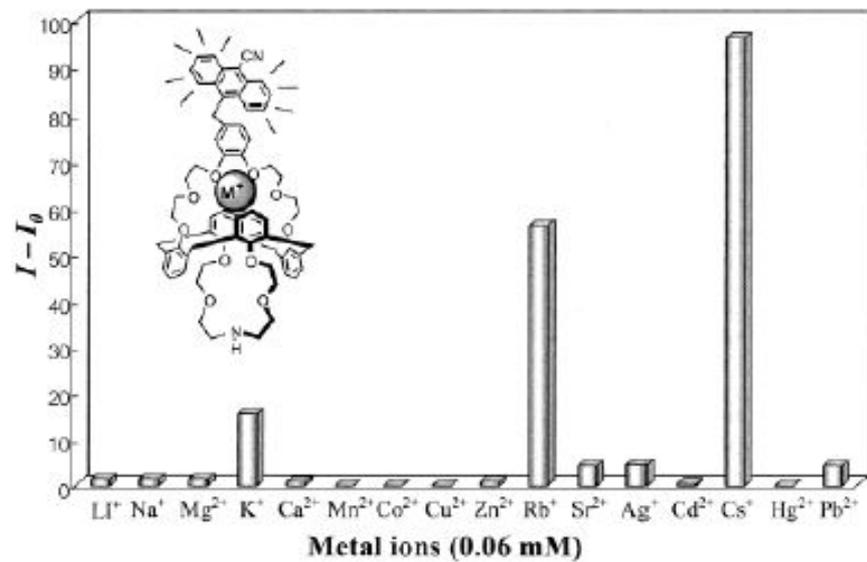
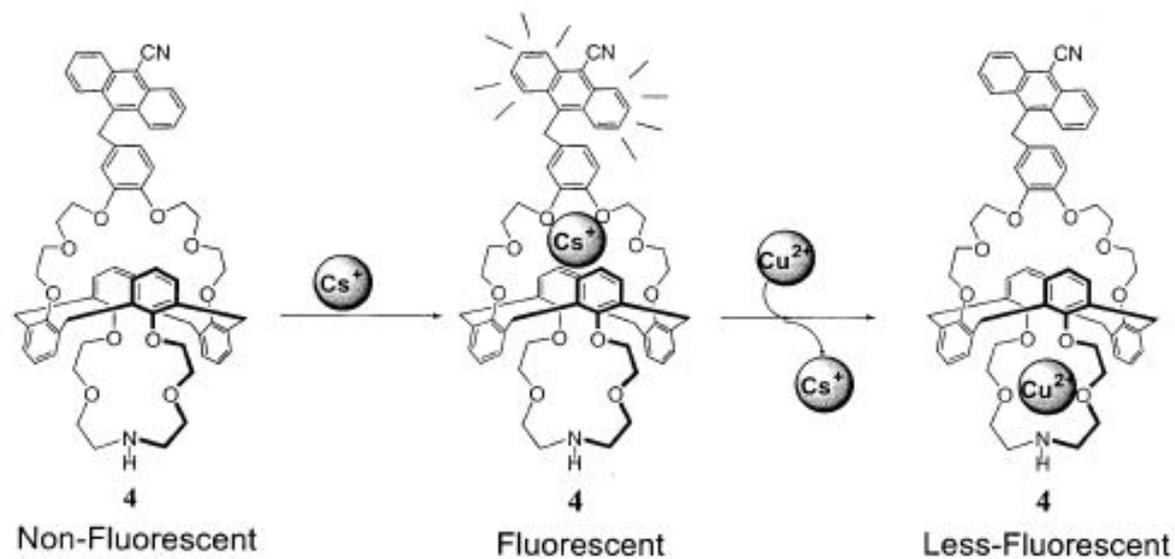
Figure 1. ¹H NMR spectrum of the 4-TMA system (D₂O, [4] = [TMA] = 1 × 10⁻³ mol dm⁻³, pD = 7.3, 25° C, 200 MHz). δ values (ppm) of free TMA (D₂O, pD = 7.3, [TMA] = 1 × 10⁻³ mol dm⁻³) H_{ortho} = 7.83, H_{meta} = 7.65, H_{para} = 7.61, N(CH₃)₃ = 3.64.

Комплексообразование с органическими молекулами

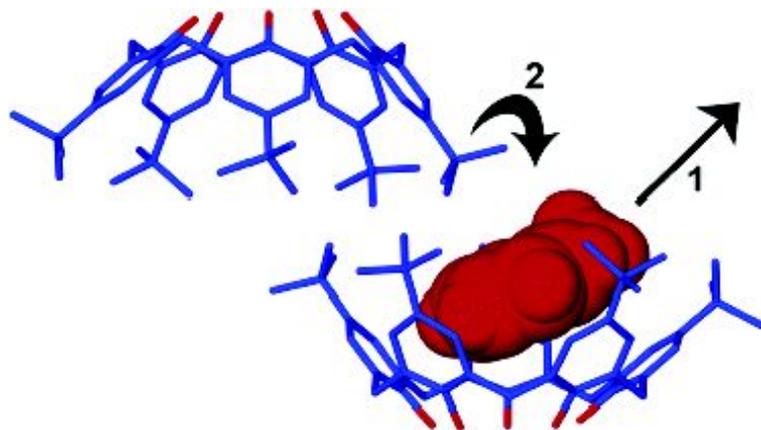


Комплексообразование с органическими молекулами





Комплексообразование с газами.



Этвуд и его исследовательская группа показали, что даже очень небольшое количество молекул толуола, оставшихся в кристаллах материала, могут предотвратить структурный «коллапс» каликсарена. Оставшиеся молекулы толуола способствуют тому, что в структуре каликсаренов остается большое количество свободных полостей, способных акцептировать молекулы газообразных веществ. **Каликсарен получает способность быстро и обратимо абсорбировать ацетилен и углекислый газ.**

Экстракция из воды в органическую фазу

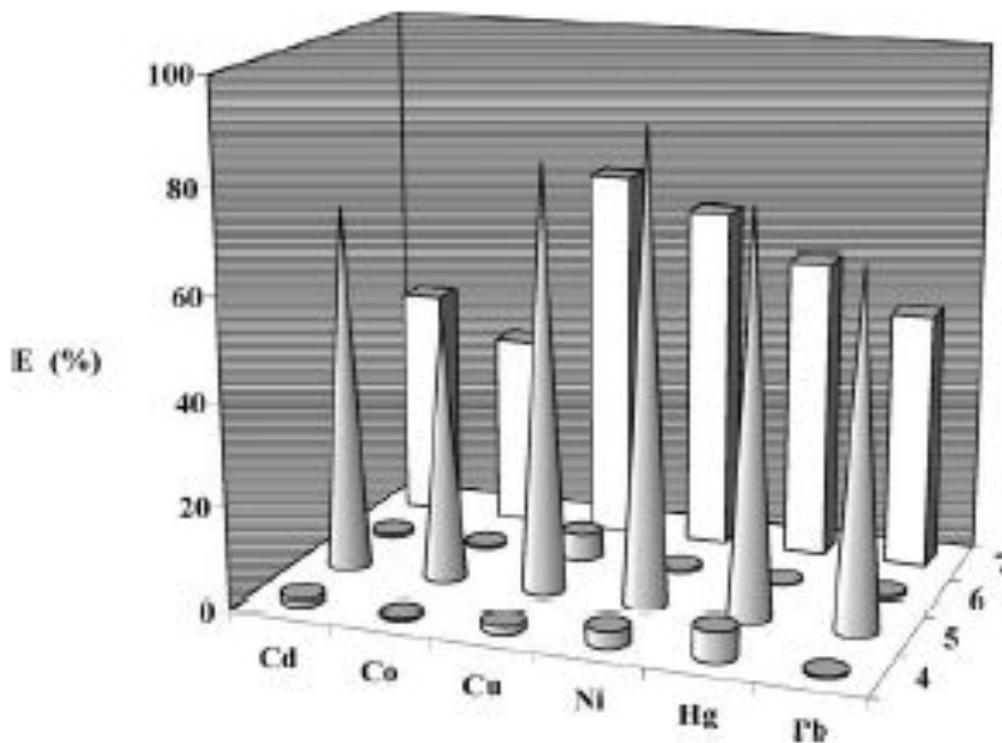
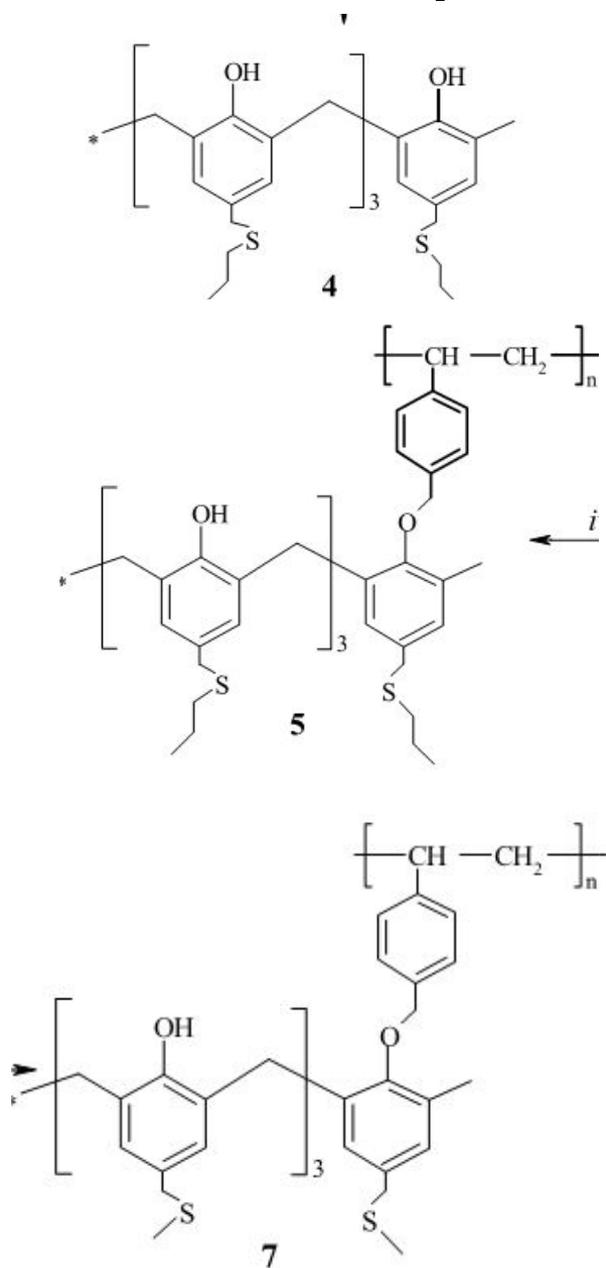


Fig. 1. Extraction percentage of the transition and post-transition metal picrates versus ligands 4–7. Aqueous phase, $[\text{metal picrate}] = 2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$; organic phase, chloroform, $[\text{ligand}] = 1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ or a $1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ solution of calix[4]arene unit/g polymer resin at 25°C , for 1 h.

Экстракция из воды в органическую фазу

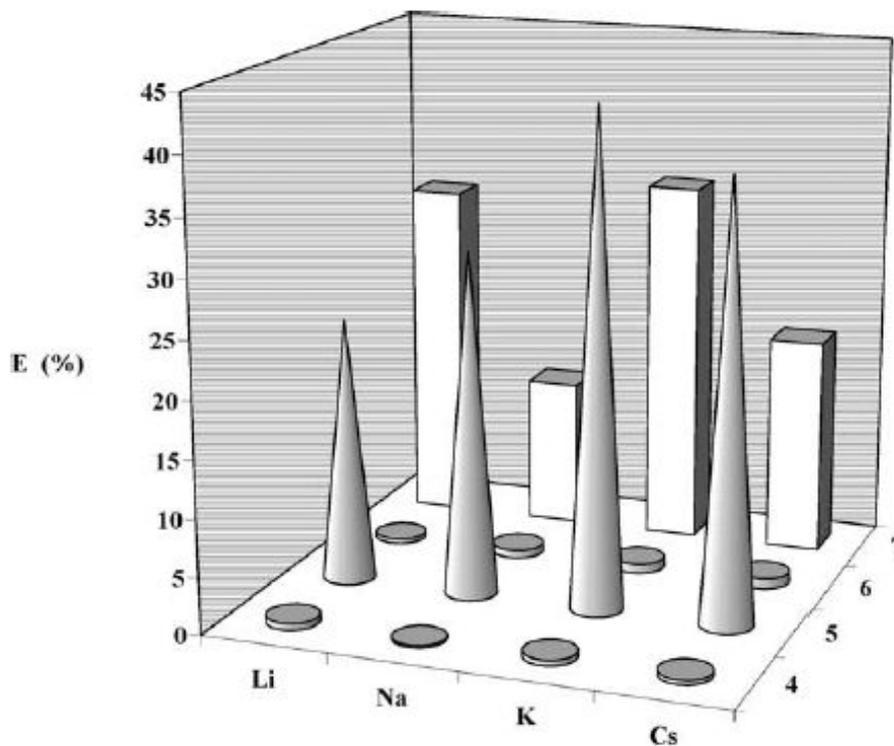
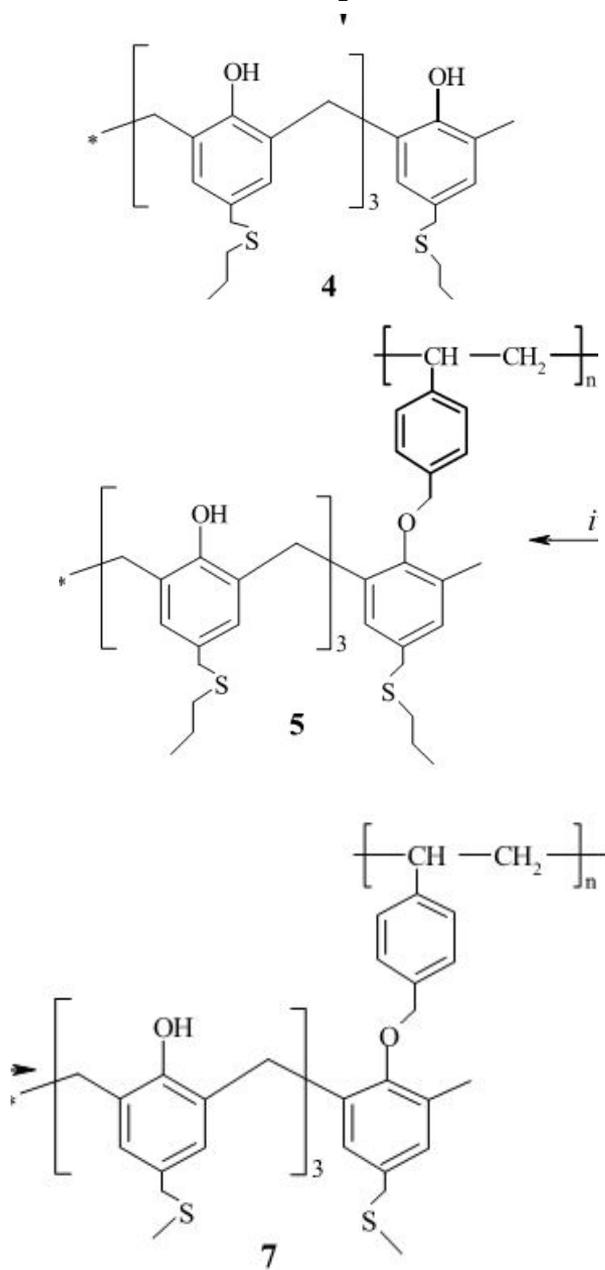


Fig. 2. Extraction percentage of the alkali metal picrates versus ligands 4–7. Aqueous phase, $[\text{metal picrate}] = 2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$; organic phase, chloroform, $[\text{ligand}] = 1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ or a $1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ solution of calix[4]arene unit/g polymer resin at 25°C , for 1 h.

Экстракция из воды в органическую фазу

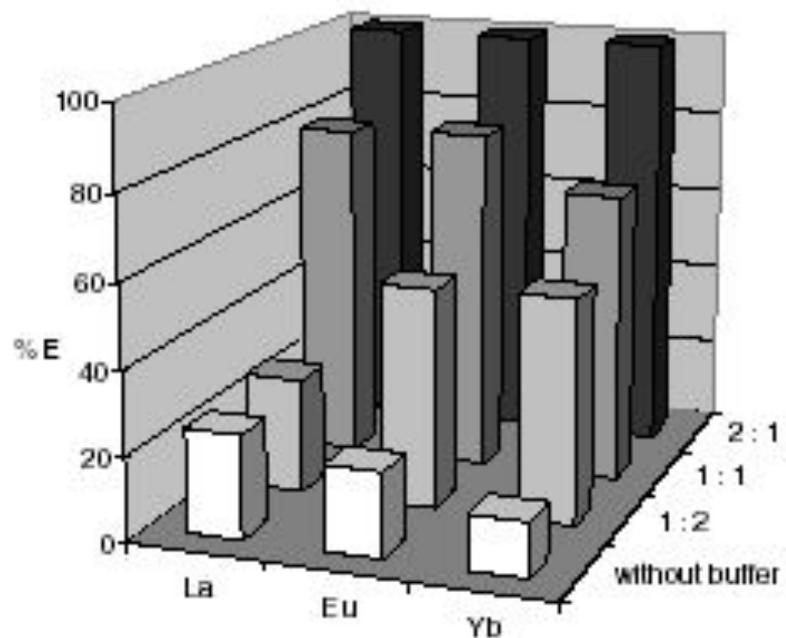
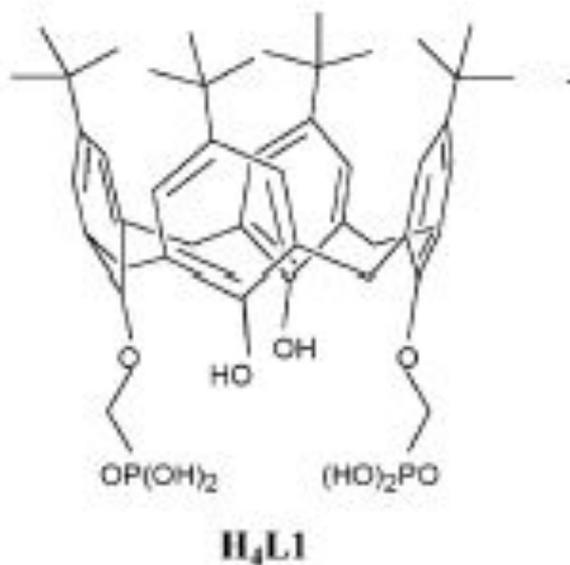
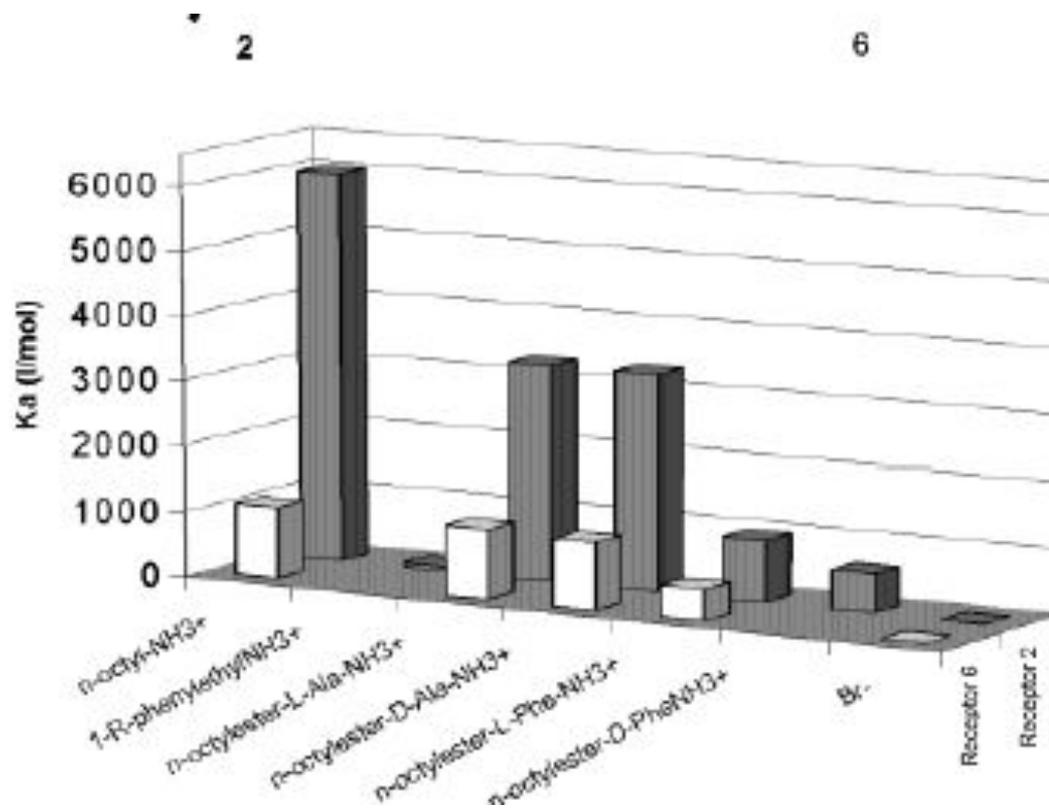
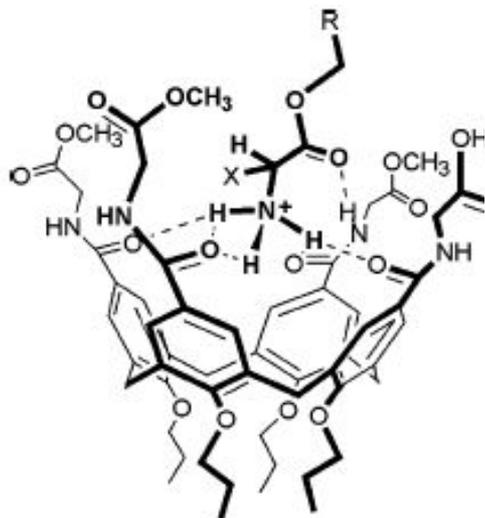
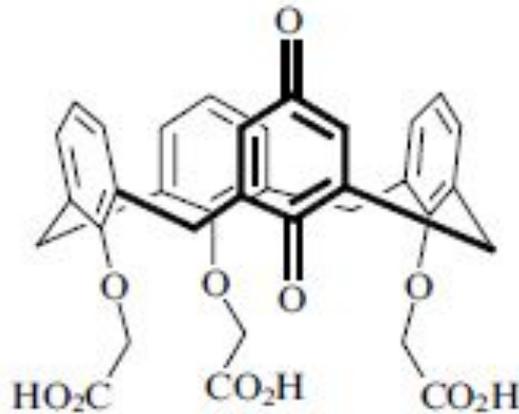


Fig. 4. Extraction efficiencies (%E) for the extraction of chosen lanthanide ions, using molar ratio (ligand **1b**/lanthanide ions), different pH (2 or 5.5) with compound **1b**. The signature without buffer means that the experiment was done with pH 2 in the aqueous phase.

Экстракция из воды в органическую фазу



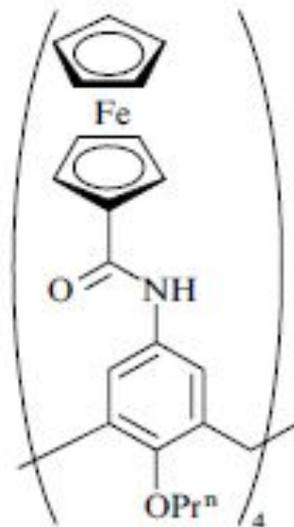
Электрохимические сенсоры



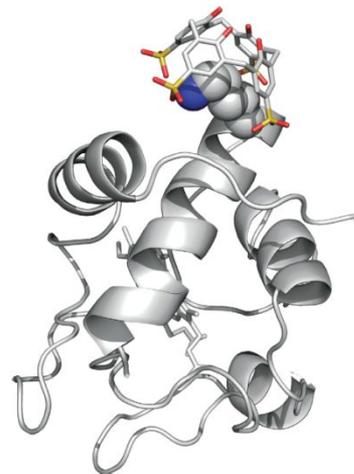
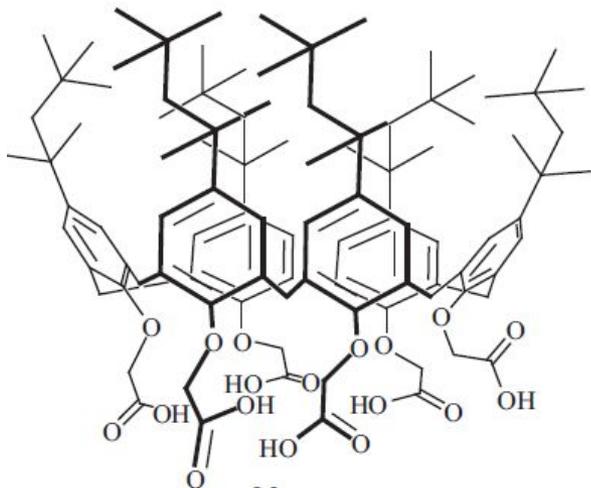
Ca^{2+} появлению нового пика при -0.12 В .

Не мешают:

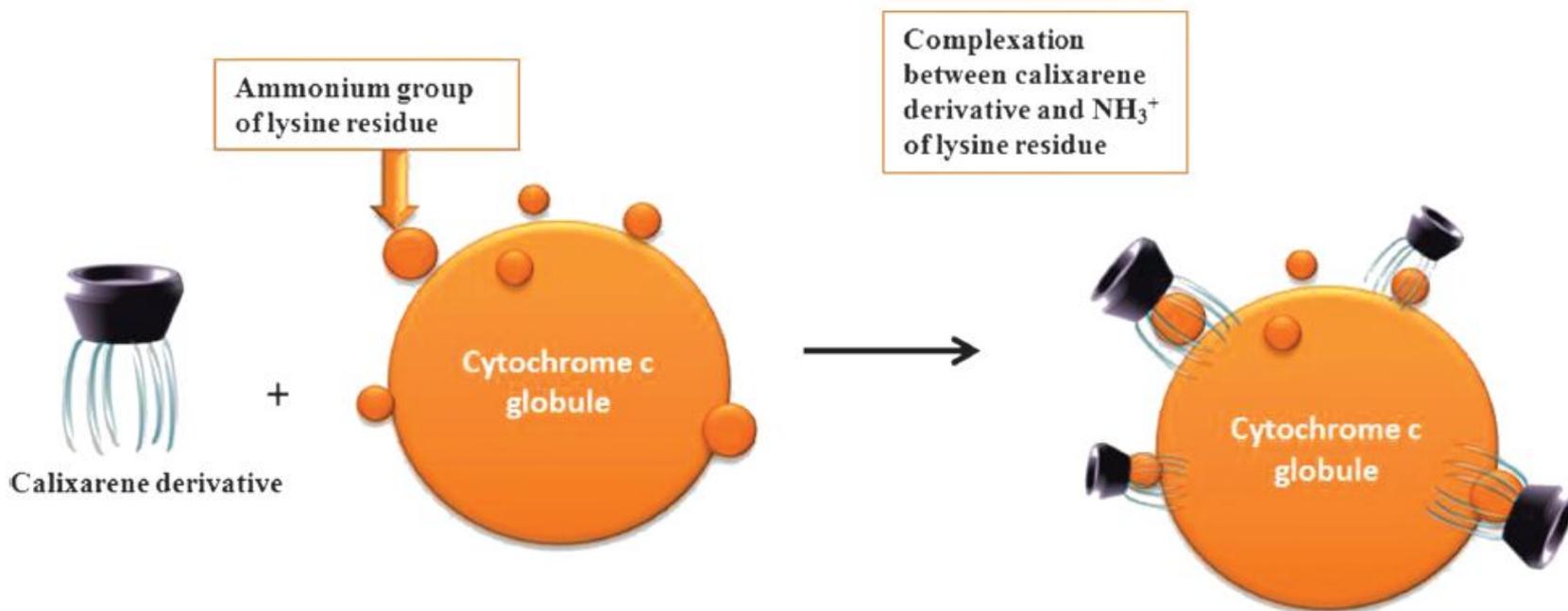
500- и 1000-кратные избытки ионов Na^+ и K^+ соответственно
50-кратный избыток ионов Mg^{2+}



220 мВ дигидрофосфат-анион



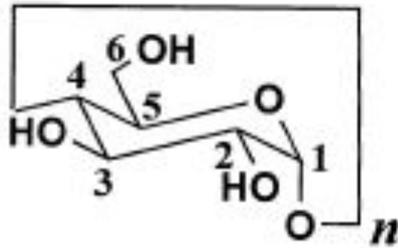
Структура комплекса (РСА)
Цитохром-каликсарен



Ассоциация 20 молекул каликсарена: экстракция цитохрома, использование его в каталитических процессах

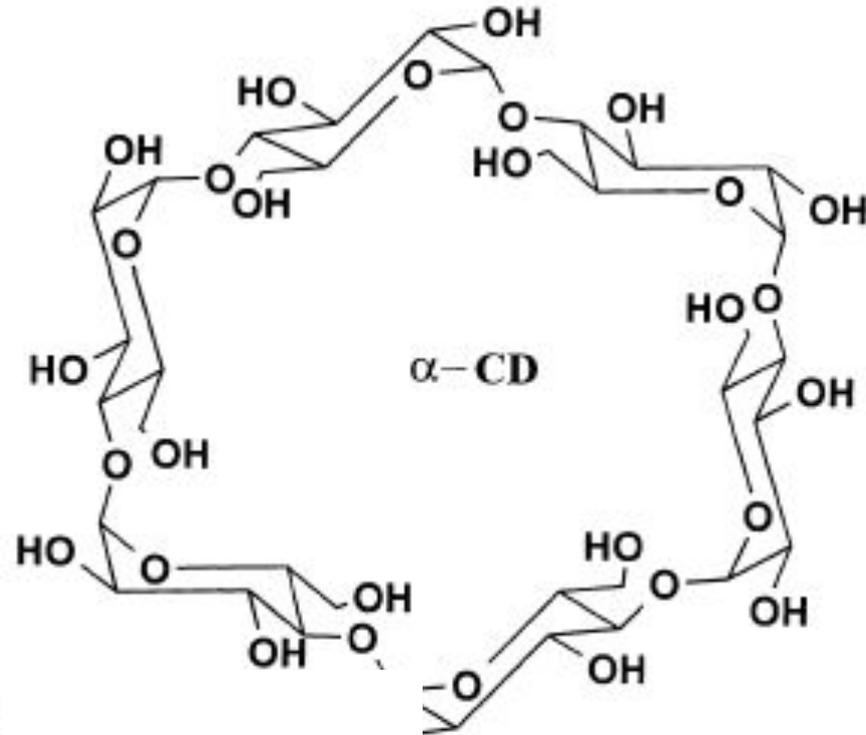
Циклодекстрины

D-Глюкопираноза

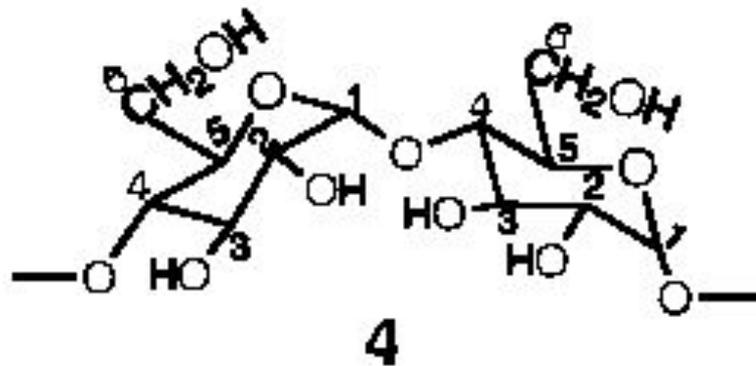


$n = 6$ α -CD 5

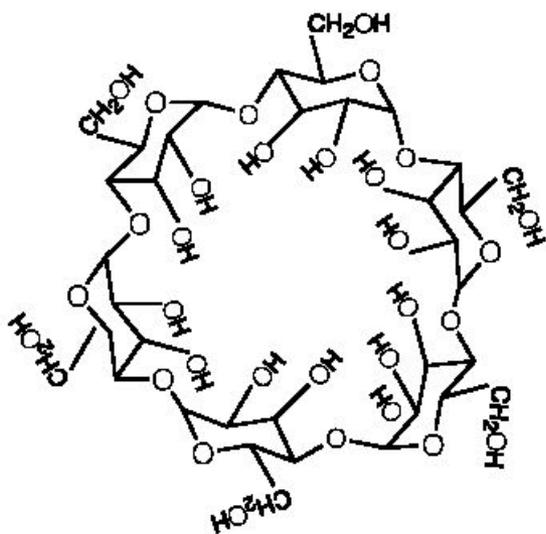
$n = 7$ β -CD 6



alpha-1,4-гликозидная связь

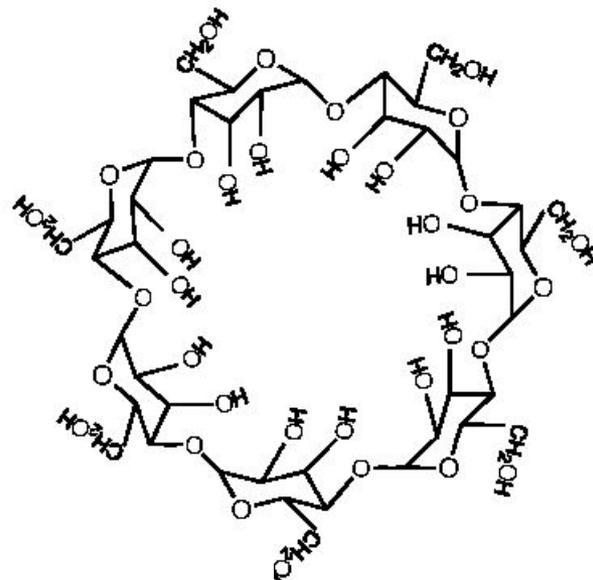


Циклодекстрины, номенклатура



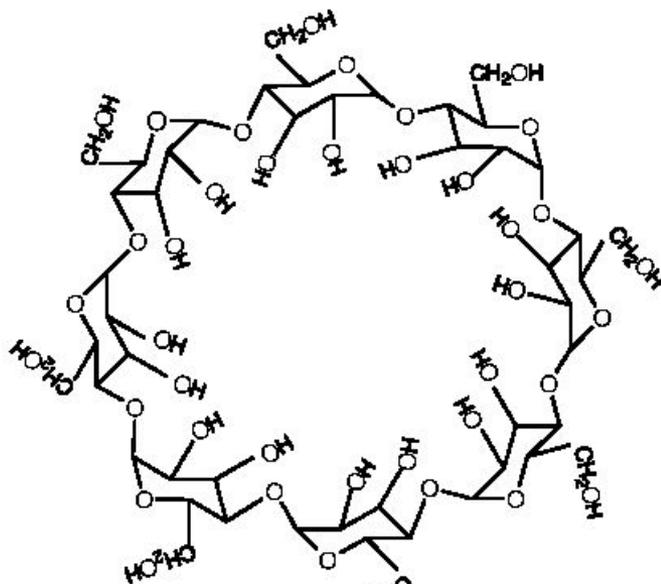
1

α -CD



2

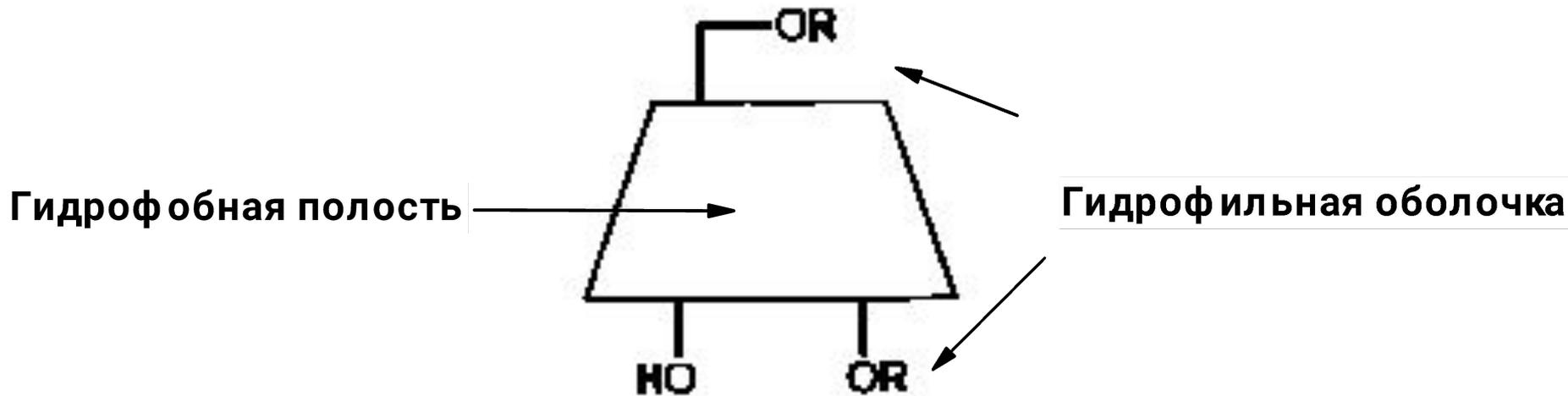
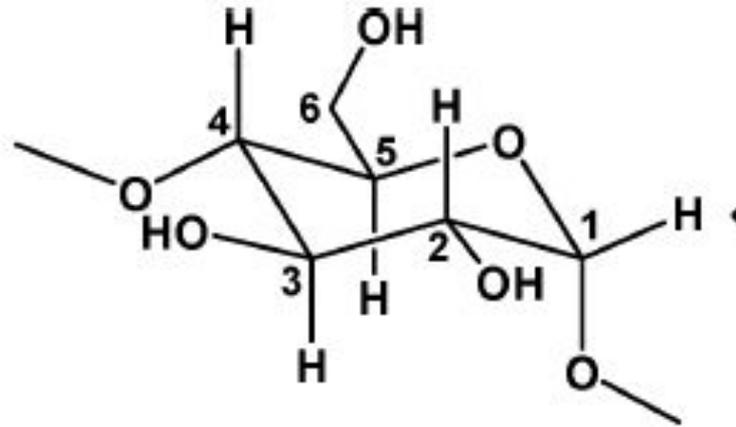
β -CD



3

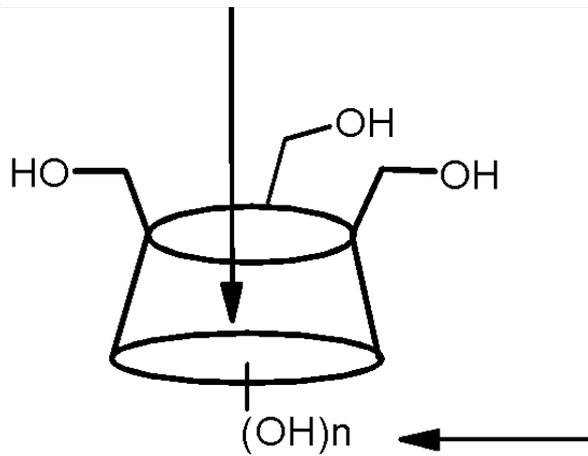
γ -CD

Строение циклодекстринов



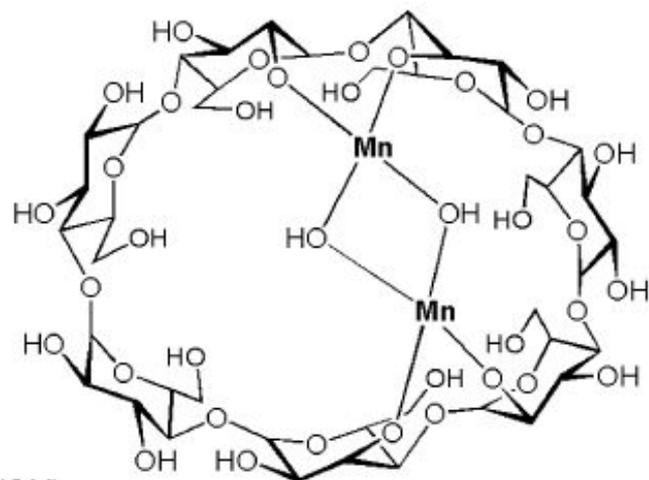
Комплексообразование циклодекстринов

комплексообразование
с органическими молекулами

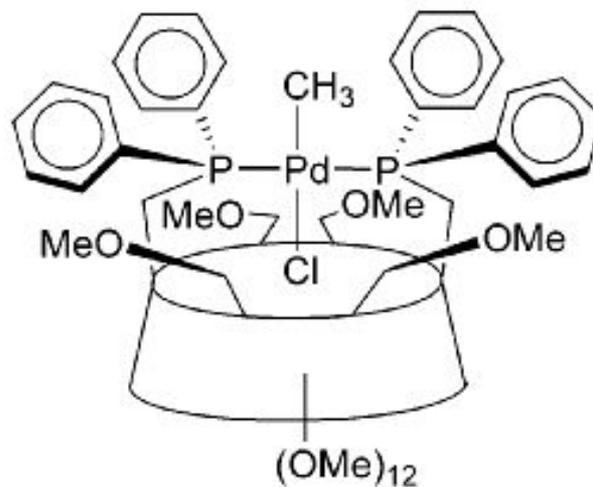
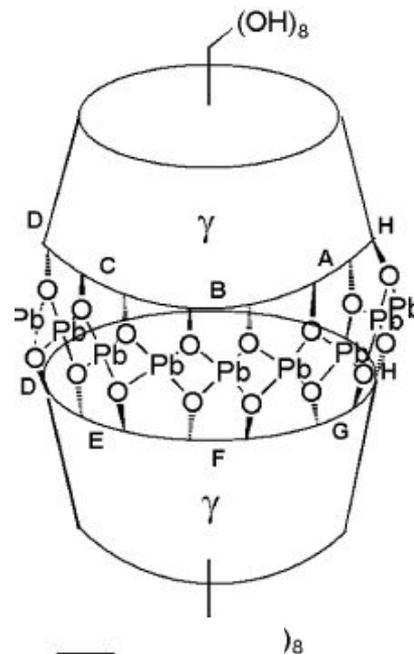


комплексообразование
с органическими и
неорганическими катионами

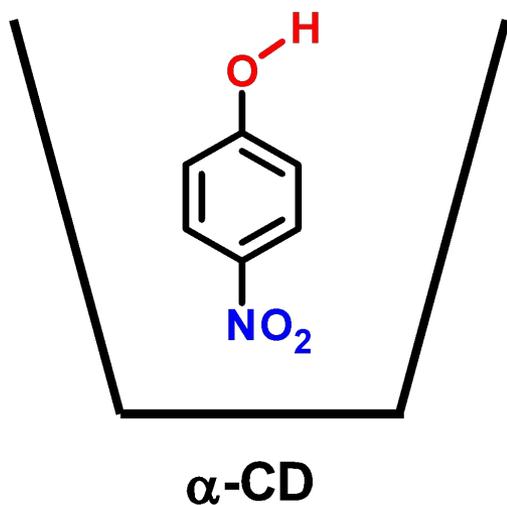
Комплексообразование циклодекстринов с катионами металлов



β -
ЦД



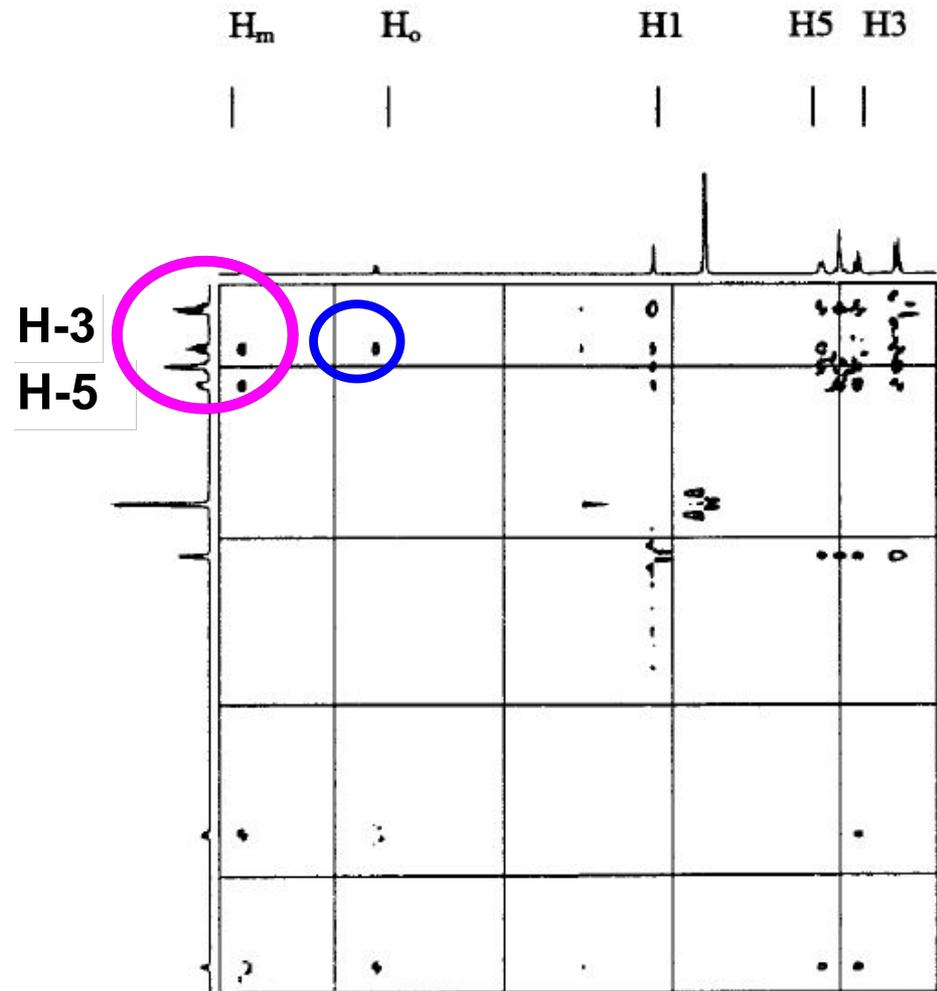
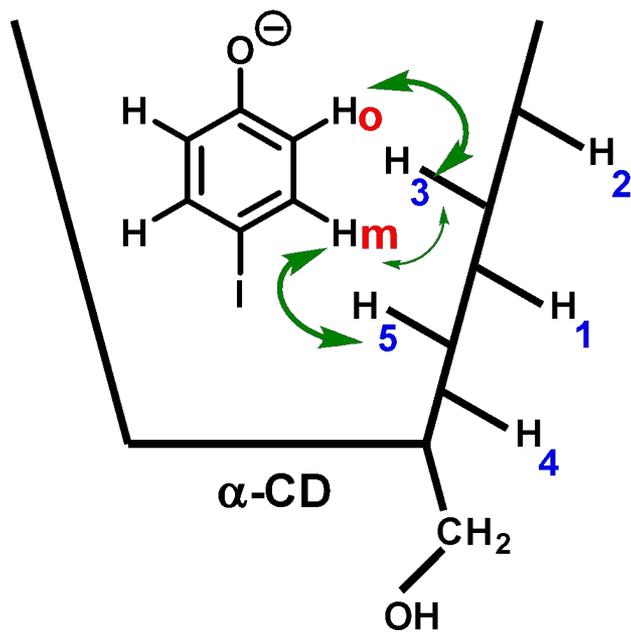
Комплексообразование циклодекстринов с органическими молекулами



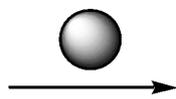
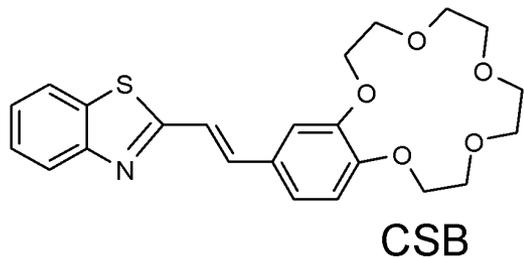
Константы комплексообразования

	K_{11}/M^{-1}		K_{11}/M^{-1}
	190		0
	2130		26
	60		0
	1180		0

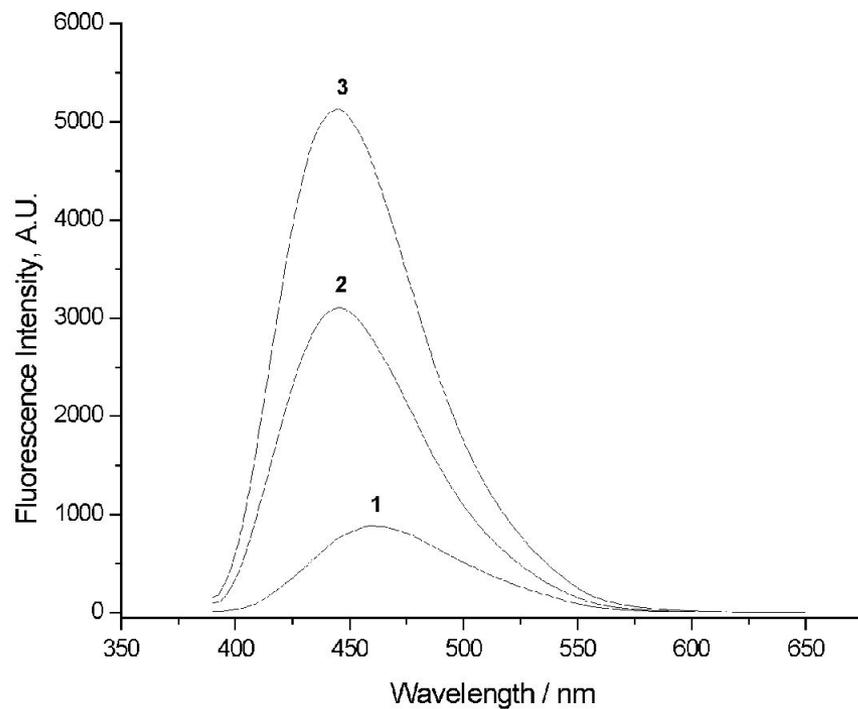
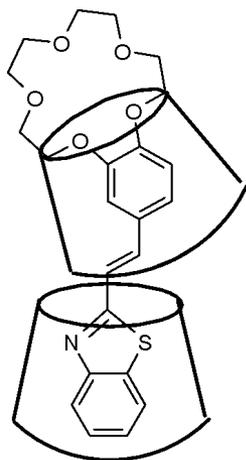
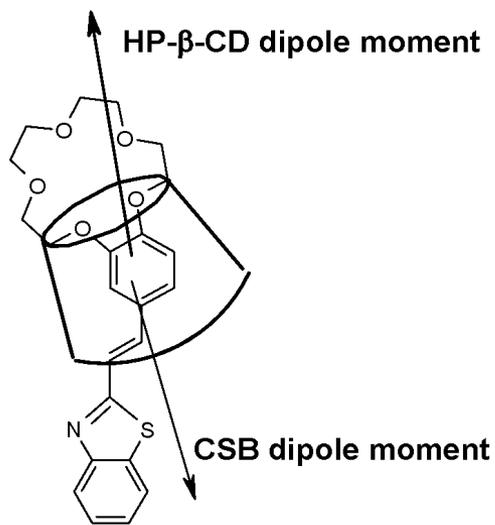
Комплексообразование циклодекстринов



2D ROESY spectrum of the complex between α -CyD and *p*-iodophenolate (in D₂O, pD = 10,4; relaxation delay 2 s, spinlock time 300 ms, spinlock field 4 kHz).



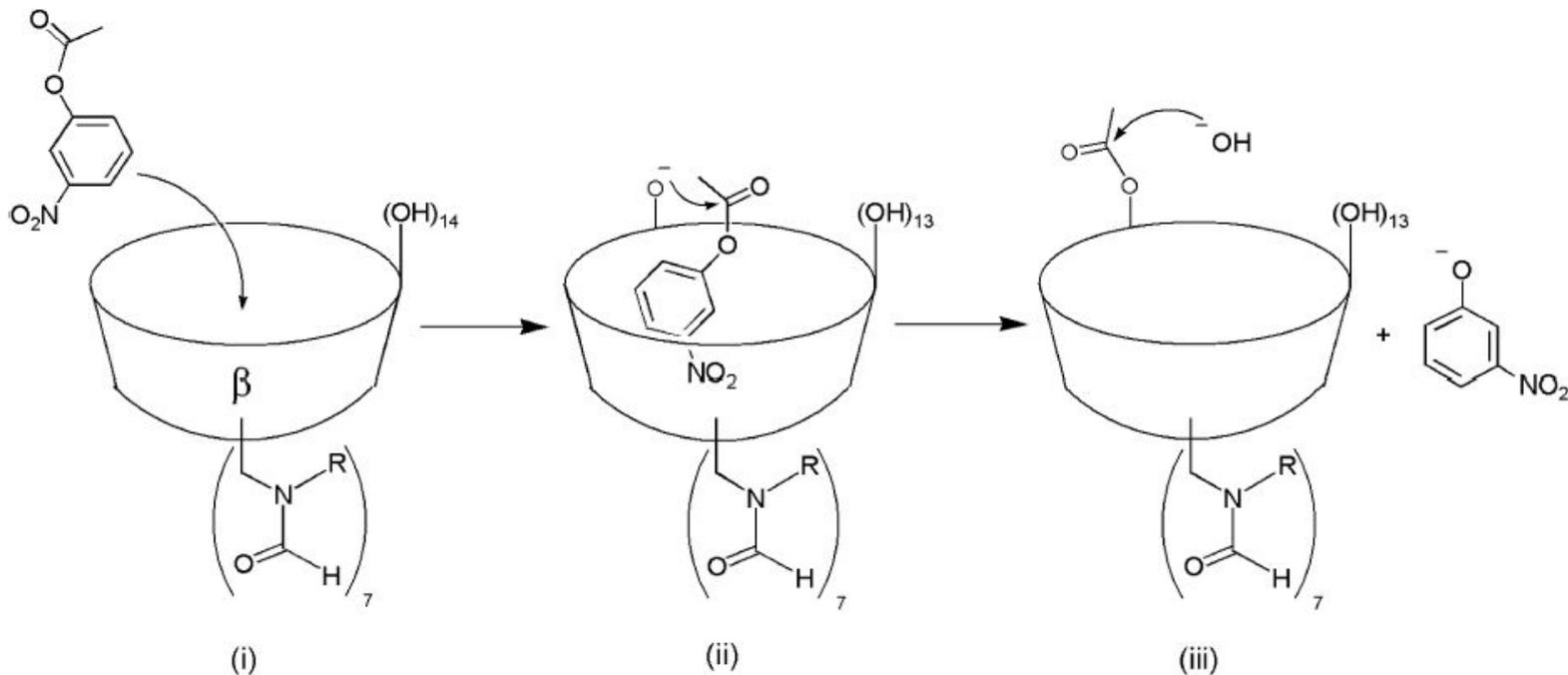
**слабый оптический отклик
нерастворимо в воде**



T / °C	Log K_1	Log K_2
10	3.637±0.01	4.8±0.15
20	3.578±0.01	4.7±0.15
30	3.546±0.01	4.7±0.15
40	3.467±0.01	4.8±0.15

Реакции, протекающие в полости ЦД

Scheme 1. Step-by-Step Representation of the CD-Catalyzed *m*-Nitrophenylacetate Hydrolysis (carried out in buffered aqueous solution, pH 9–12 usually)^a



^a (i) Trapping of the substrate through the secondary face entrance, (ii) nucleophilic attack of a CD-alkoxide followed by the expulsion of the nitrophenolate fragment, (iii) regeneration of the CD-alkoxide after nucleophilic hydroxide attack on the CD-acetyl group.

Реакции, протекающие в полости ЦД

Реакции	Субстрат	Ускорение
Гидролиз эфиров	Фениловые эфиры	300
Гидролиз амидов	Пенициллины	89
Расщепление фосфатов	Диарилметилфосфаты	66
Декарбоксилирование	Цианоацетаты	44
Реакции Дильса-Альдера	Циклопентадиен+бутен	14

Реакционная способность не коррелирует с прочностью комплекса. Необходима наиболее выгодная пространственная ориентация субстрата для эффективного протекания реакции.

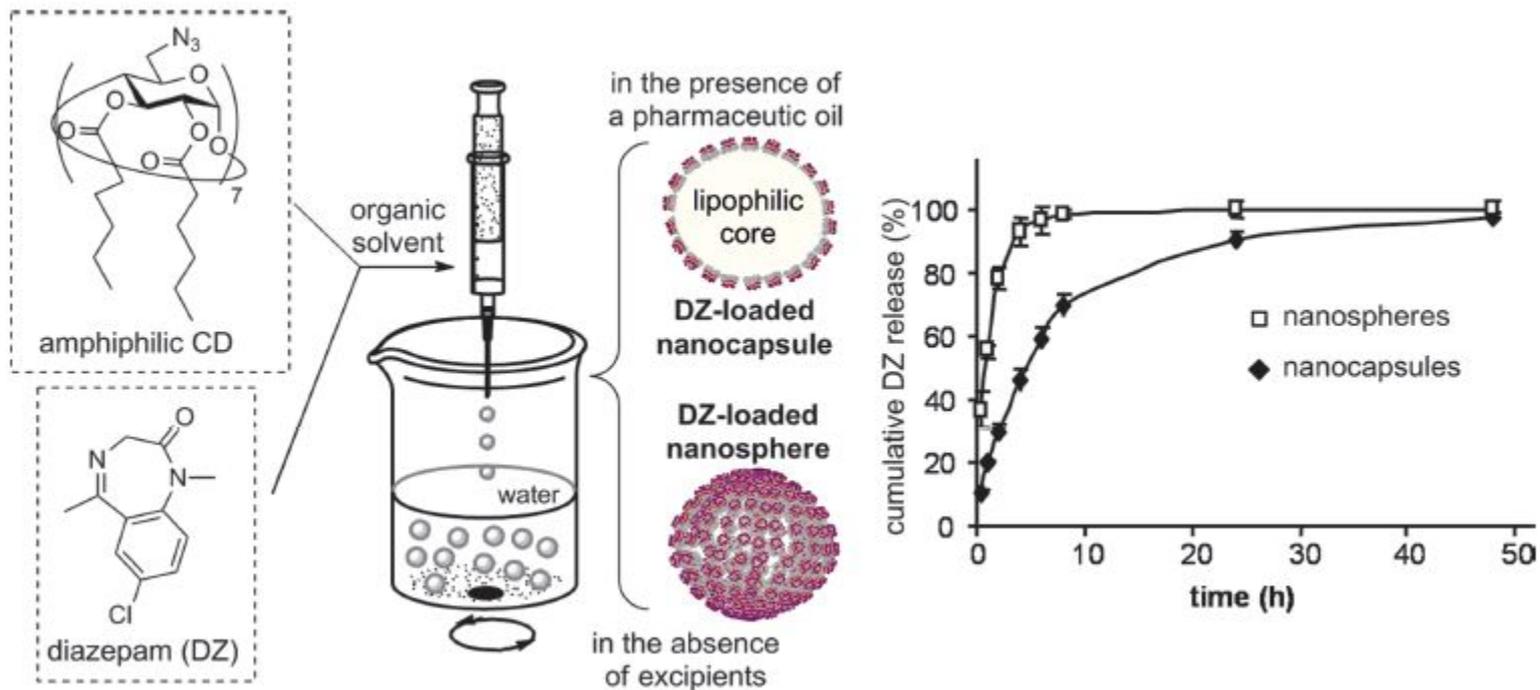
Некоторые примеры применения ЦД

- Комплексообразование с ЦД позволяет
- увеличить растворимость органических соединений в воде, (алифатические кислоты - 1-20 раз);
- изменить диссоциацию молекул (константы кислотности фенолов, органических кислот);
- изменить редокс-потенциал;
- изменить ряд физико-химических характеристик (фотофизические, спектральные);
- изменить КД спектры оптически активных веществ; уменьшить летучесть соединения (уменьшение потерь при хранении летучих масел).
- Капсулирование биологически активных соединений
- ускорения процессов переноса в организме, пролонгированного действия лекарственных препаратов,
- для защиты от внешних факторов (устойчивость к окислению витамина D, простагландинов);
- создание более удобных лекарственных форм .

Глазные
капли
«Вольтарен»



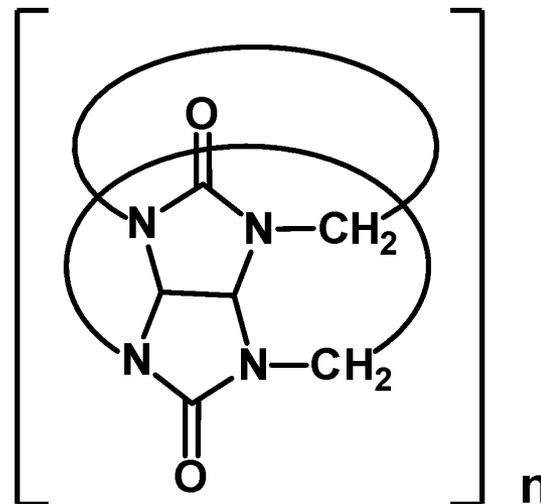
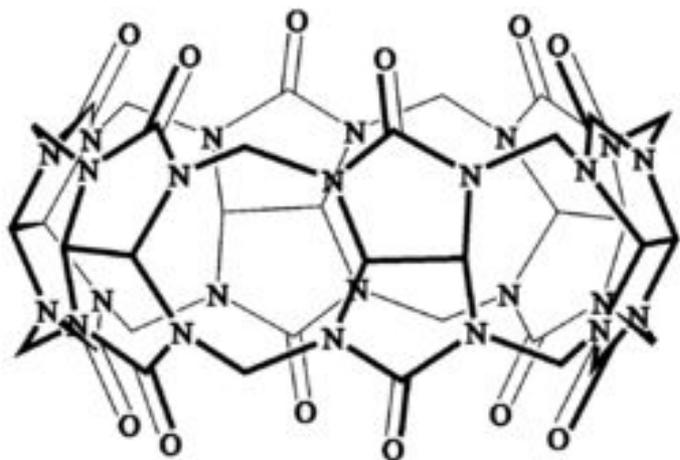
Капсулирование и высвобождение диазепам из полости циклодекстрина



Кукурбитурилы



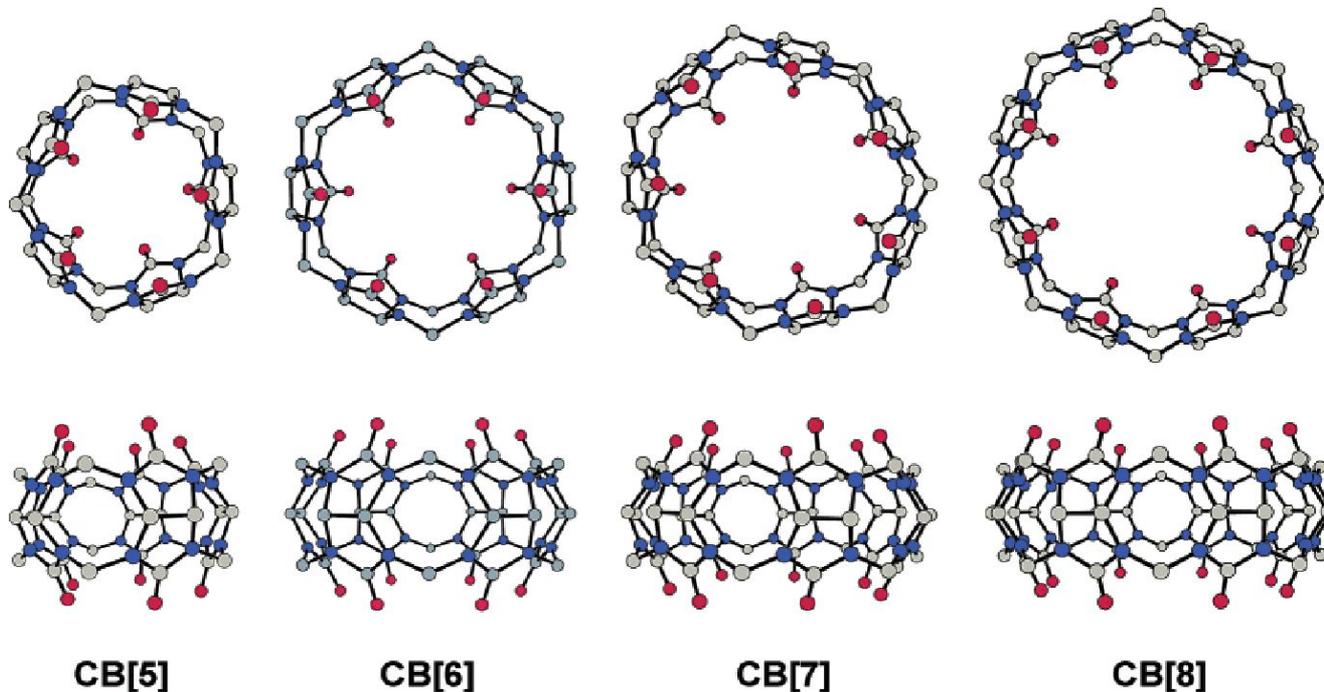
Структура кукурбитурилов



CB[n]: n = 5, 6, 7, 8

*гликольурильные
фрагменты*

Структура кукурбитурилов



За 100 мг:
€

82 €

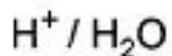
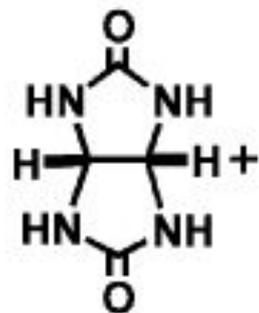
78 €

166 €

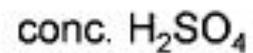
342

**CB (от английского слова
CucurBiturile)**

Синтез кукурбитурилов

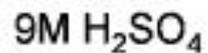


precipitate

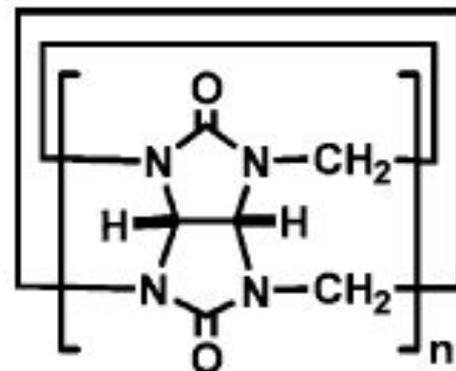


CB[6]

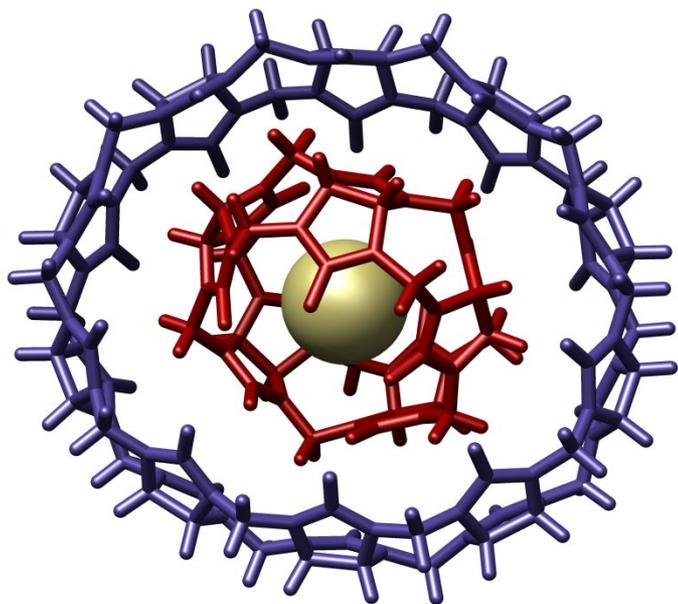
$> 110\text{ }^\circ\text{C}$



$75\sim 90\text{ }^\circ\text{C}$

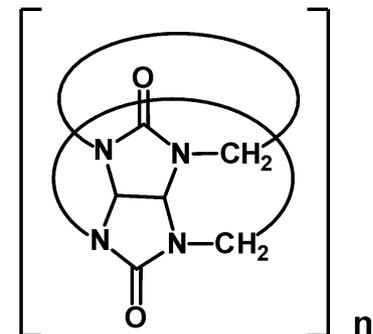


CB[n]: $n = 5 \sim 11$

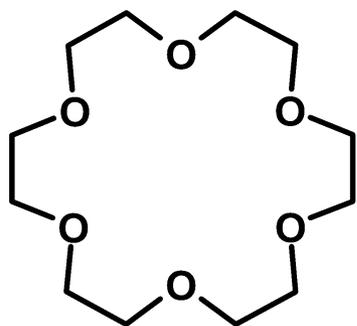


Комплексообразование кукурбитурилов

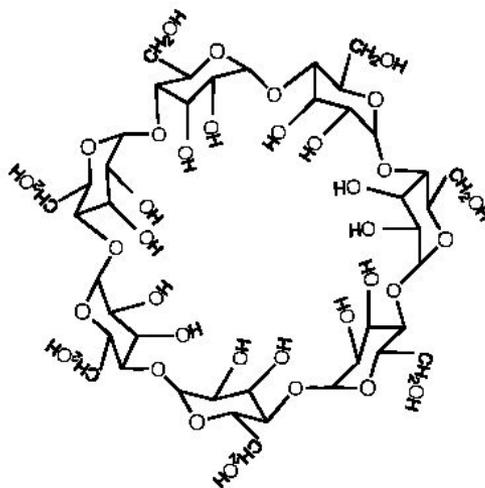
- **Обладает высоким отрицательным зарядом на донорных атомах кислорода;**
- **Образует комплексы с положительно заряженными частицами;**
- **Обладает структурной «жесткостью».**



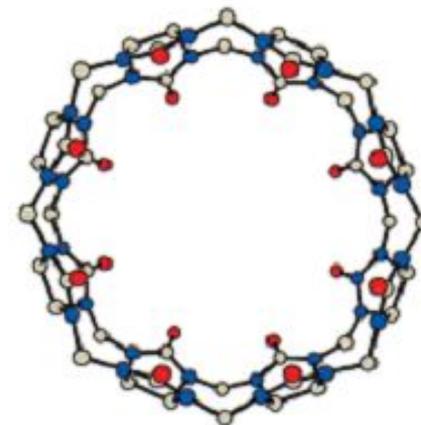
CB[n]: n = 5, 6, 7, 8



18-краун-6-эфир

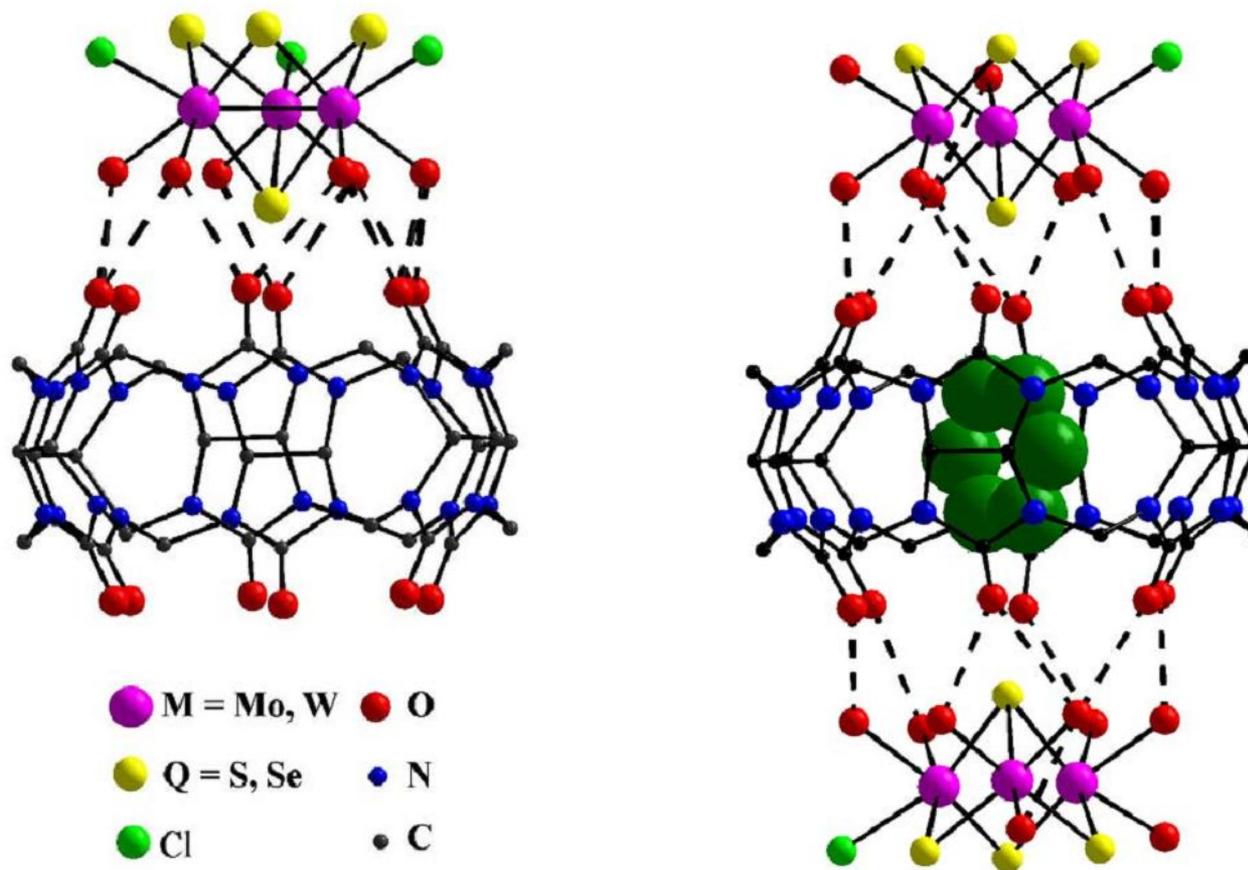


α -
ЦД



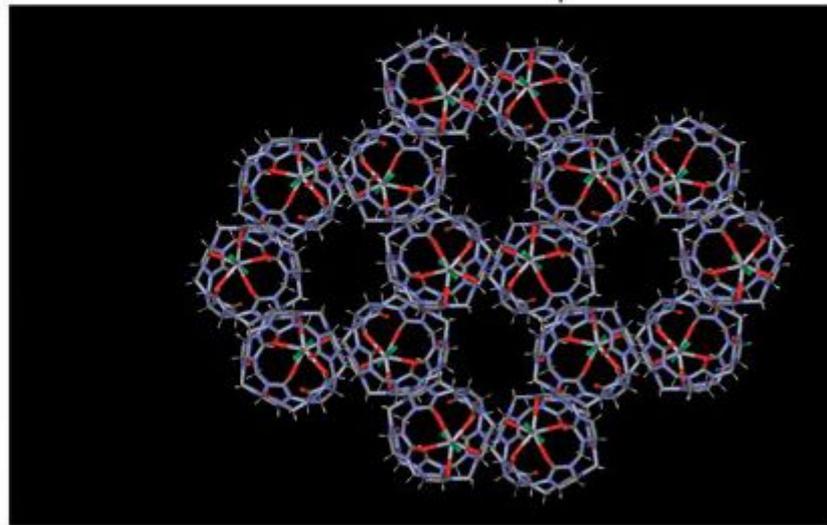
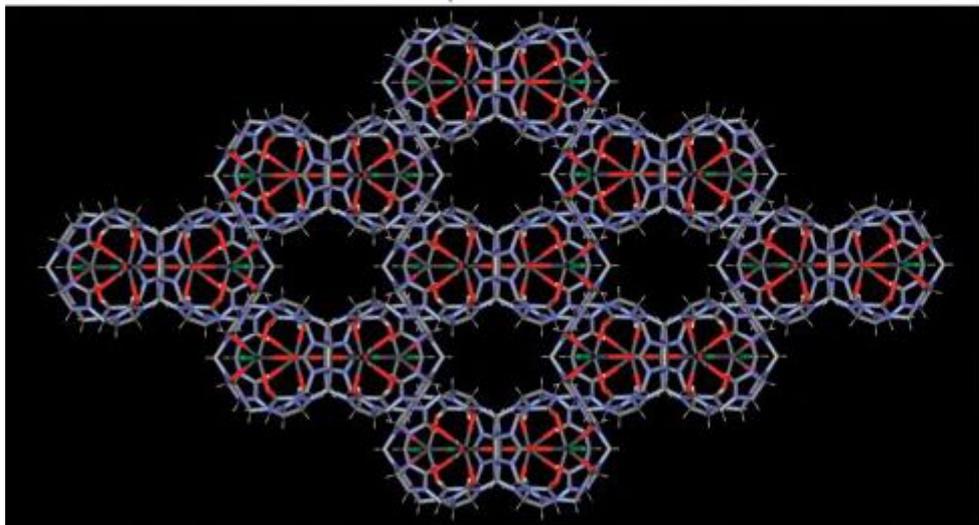
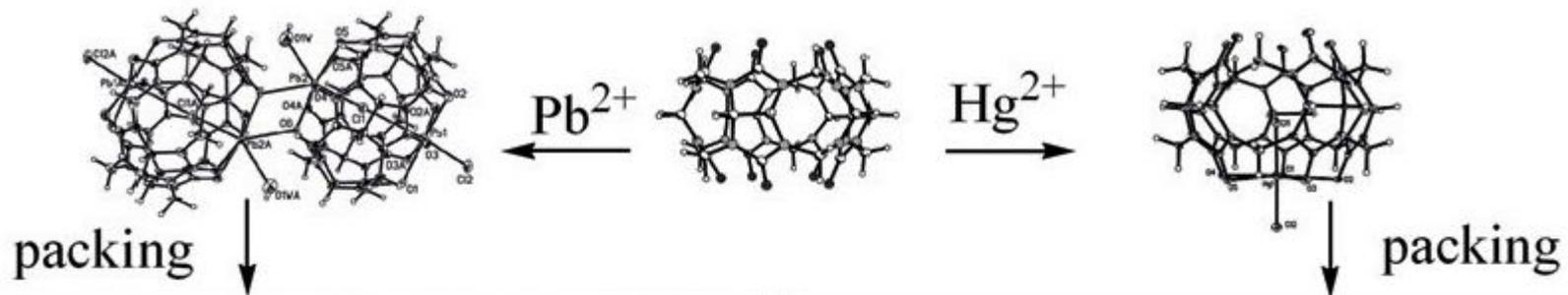
CB[6]

Комплексообразование кукурбитурилов с катионами металлов



«Супрамолекулярная химия кукурбитурилов», В. П. Федин

Структура упаковки металлоорганических каналов, построенных из СВ[5]



Комплексообразование кукурбитурилов

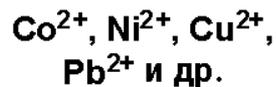
CB[5]



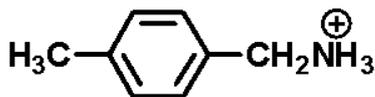
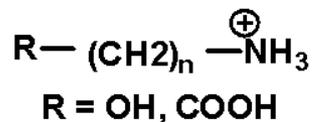
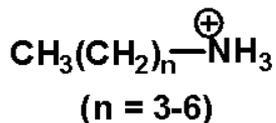
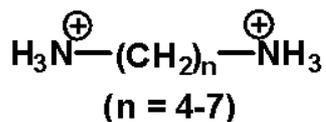
катионы щелочных и
щелочно-земельных
металлов:



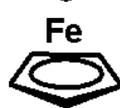
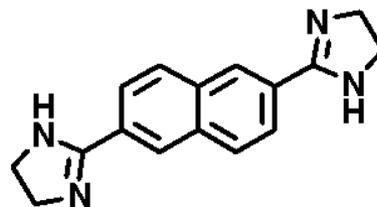
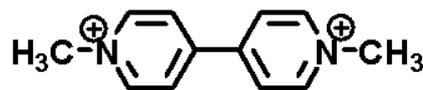
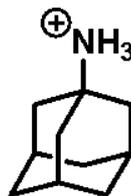
катионы тяжелых
металлов:



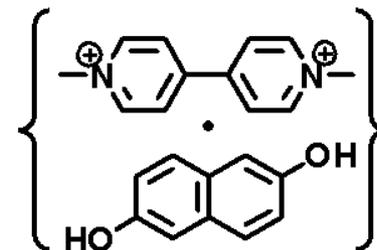
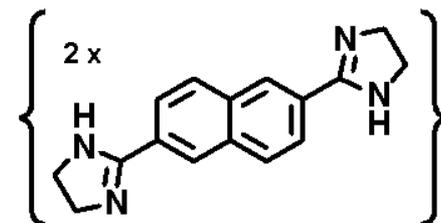
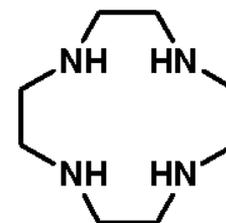
CB[6]

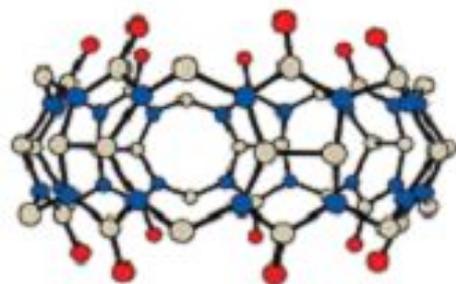


CB[7]

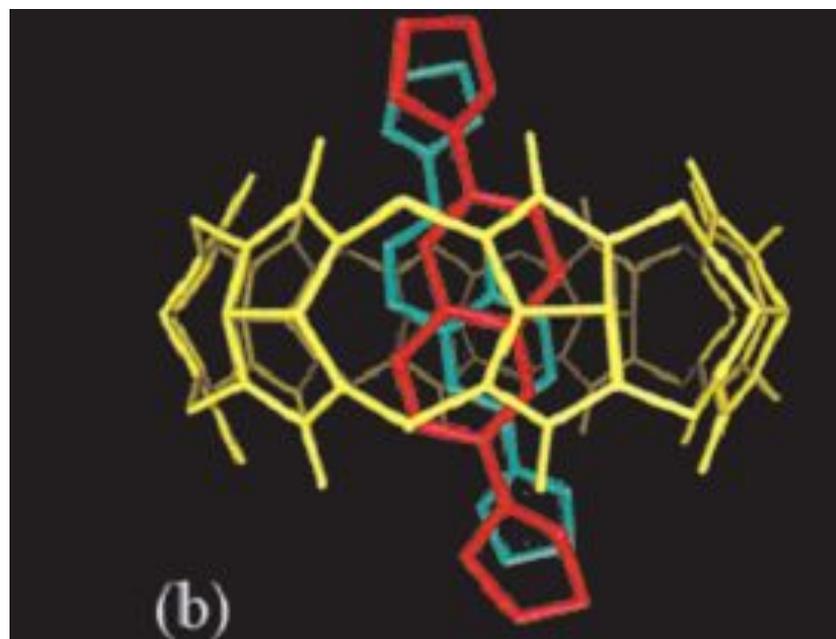
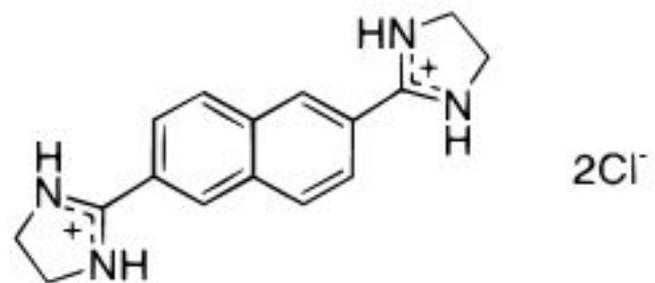


CB[8]

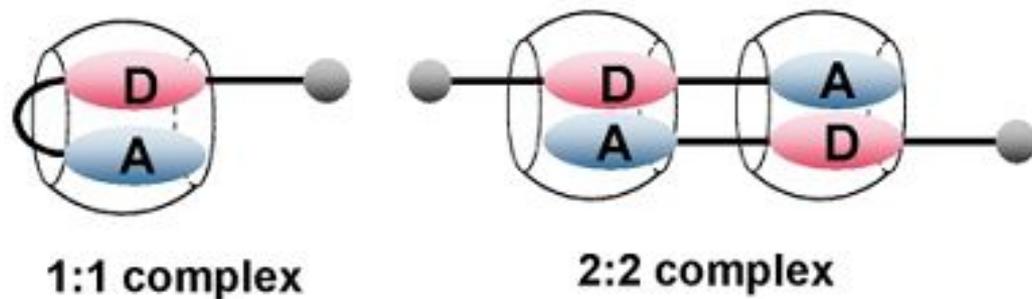
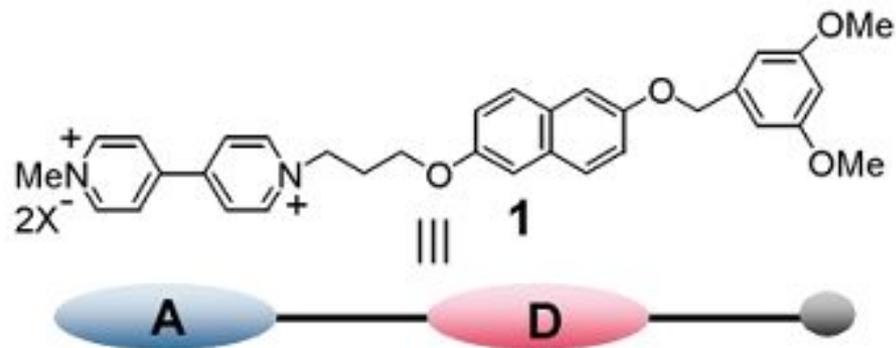
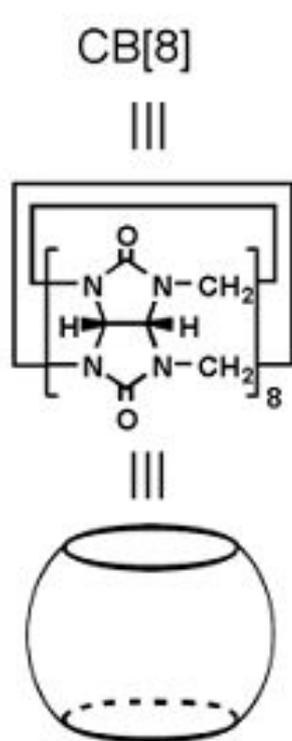


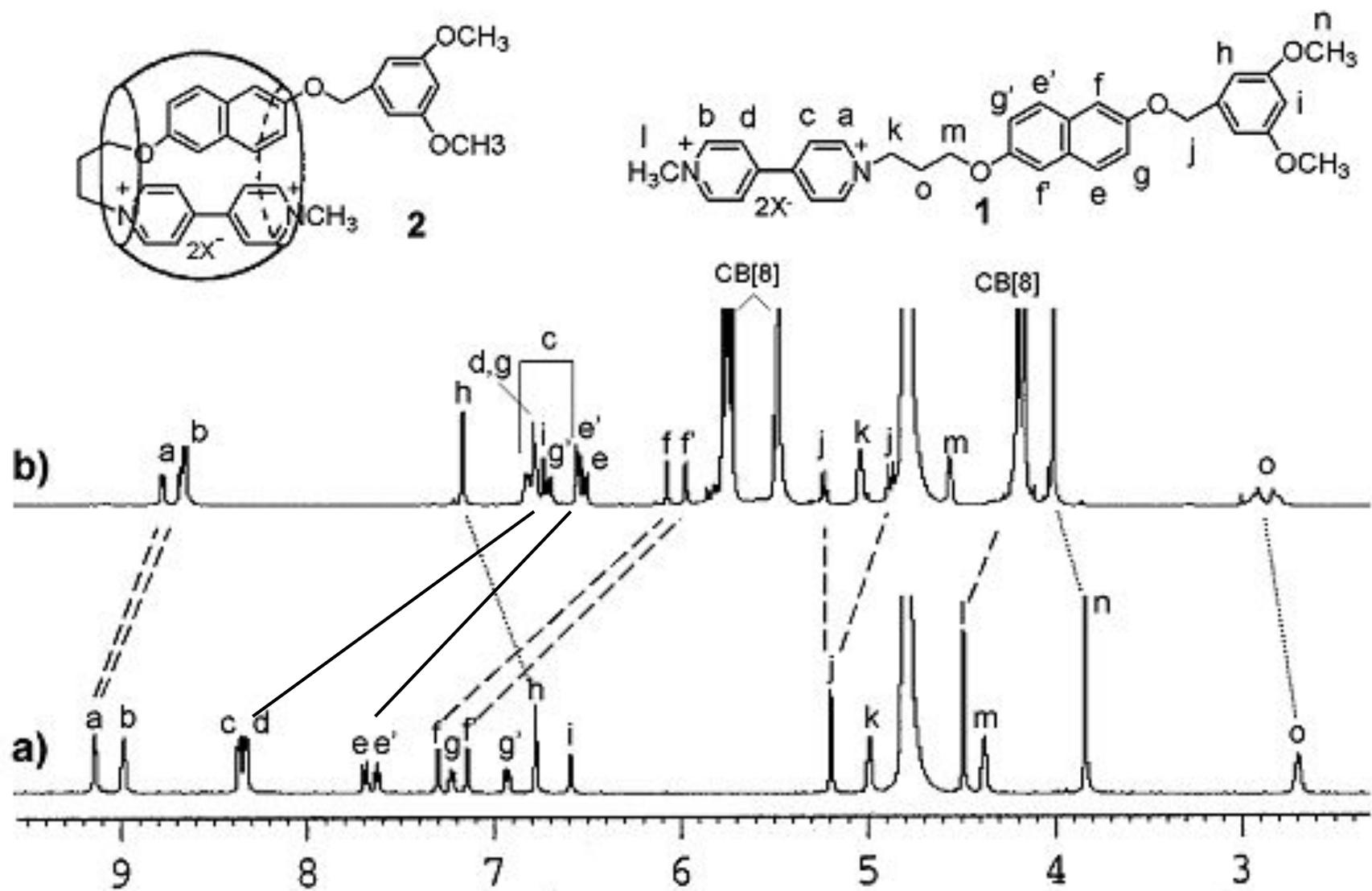


CB[7]



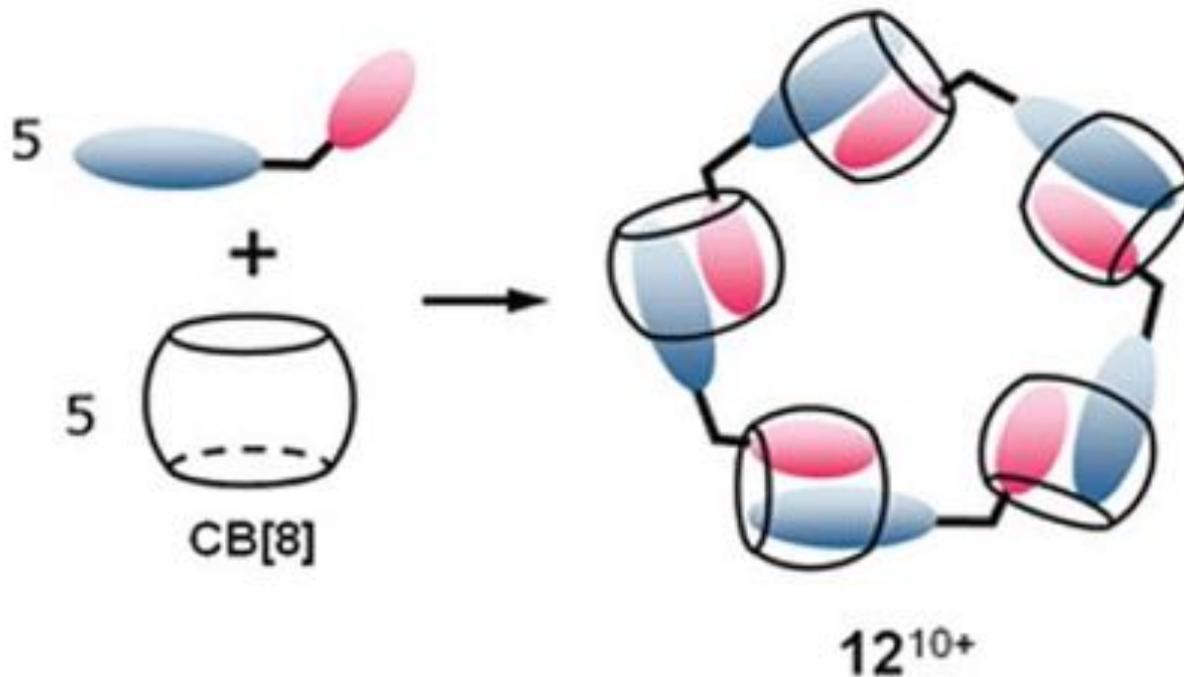
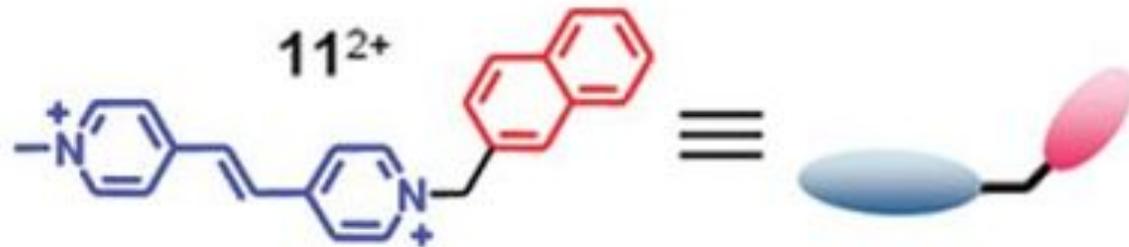
Комплексообразование кукурбитурилов с органическими молекулами



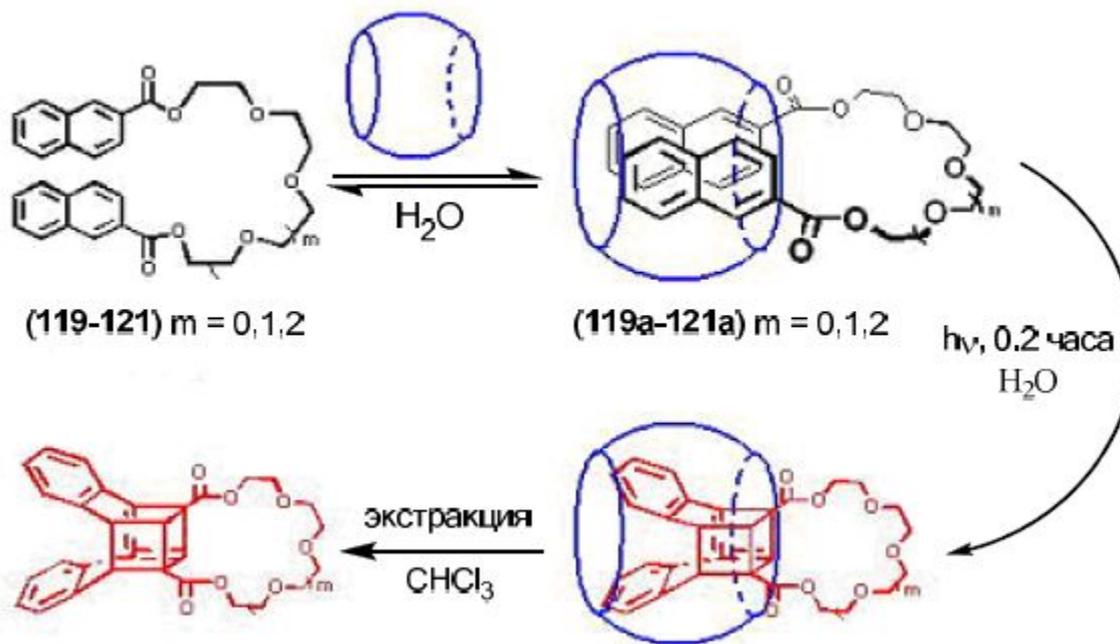
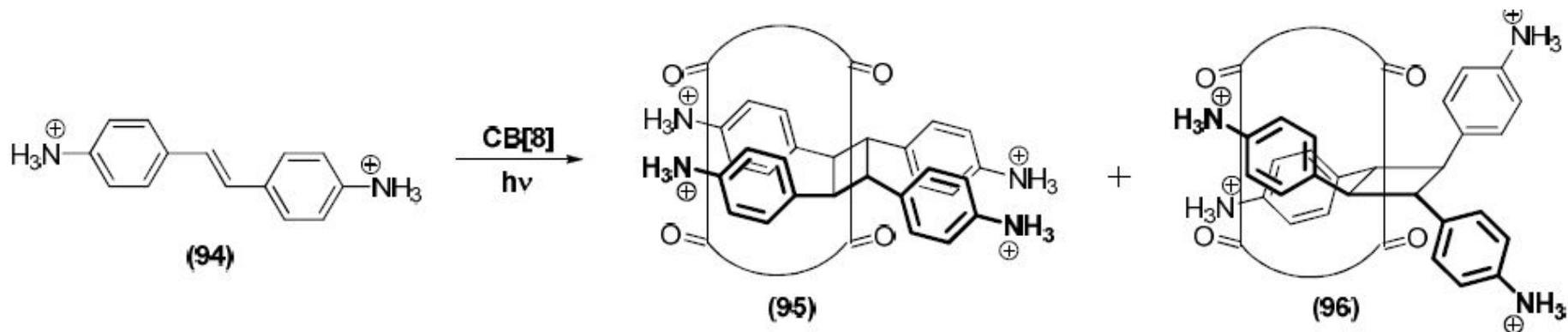


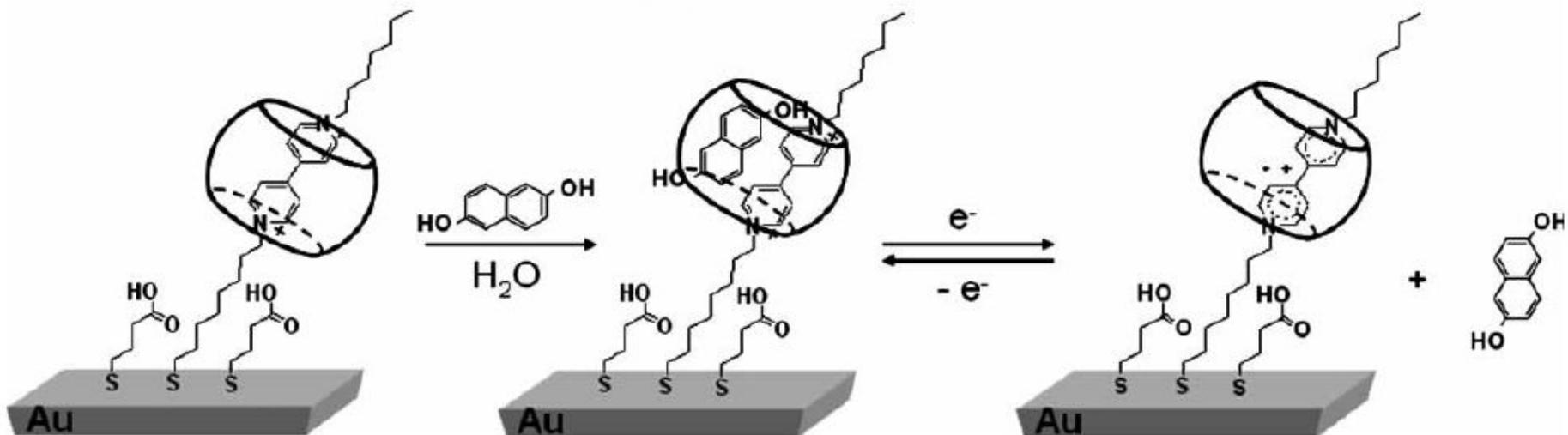
Comparison of ^1H NMR spectra in D_2O of (a) guest **1** and (b) 1:1 complex **2**.

Комплексообразование кукурбитурилов с органическими молекулами



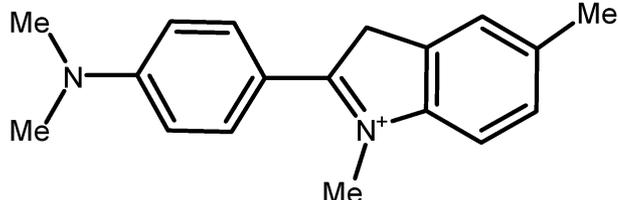
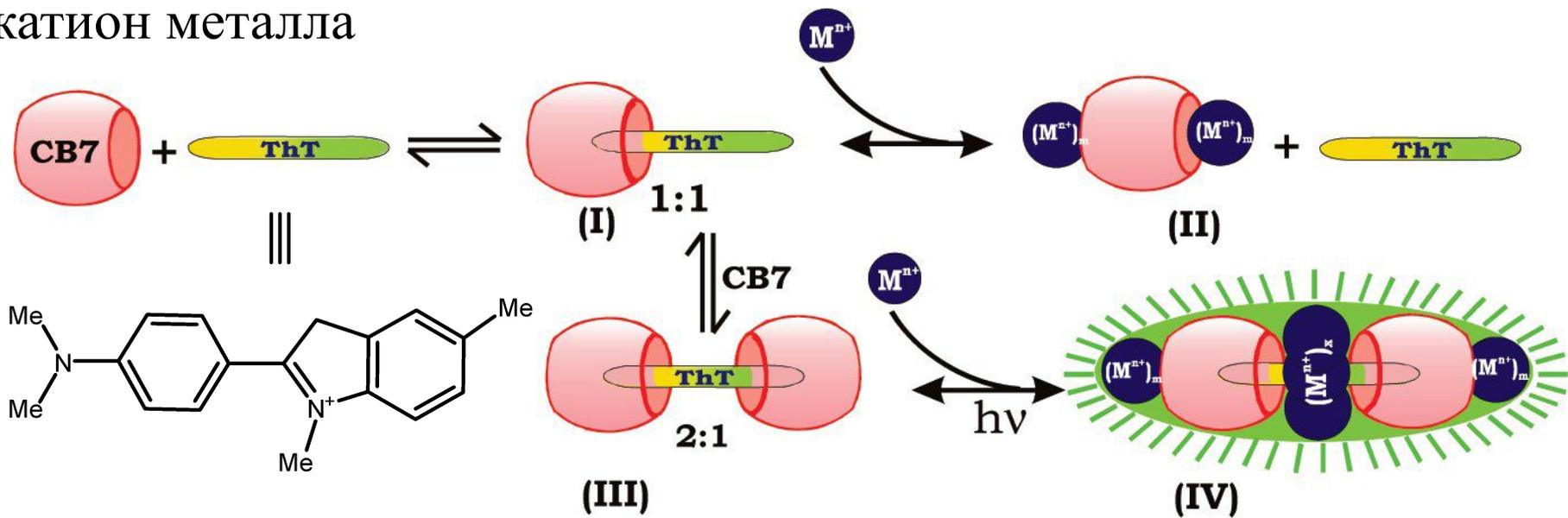
Фотохимические реакции в полости СВ





О. А. Шерманом была придумана новая технология разделения пептидов путем селективной иммобилизации распознаваемых пептидов в пептидной смеси на модифицированной поверхности золота за счет тройных комплексов с СВ[8]. Последующее электрохимическое высвобождение связанных пептидов осуществляется одноэлектронным восстановлением виологеновых фрагментов.

Кооперативное взаимодействие СВ + органическая молекула + катион металла

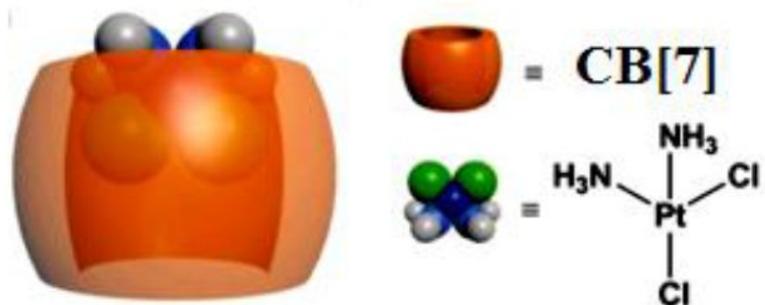


*тиофлавина
T*

Ca^{2+} - в 270 раз
 Na^{+} - в 160 раз

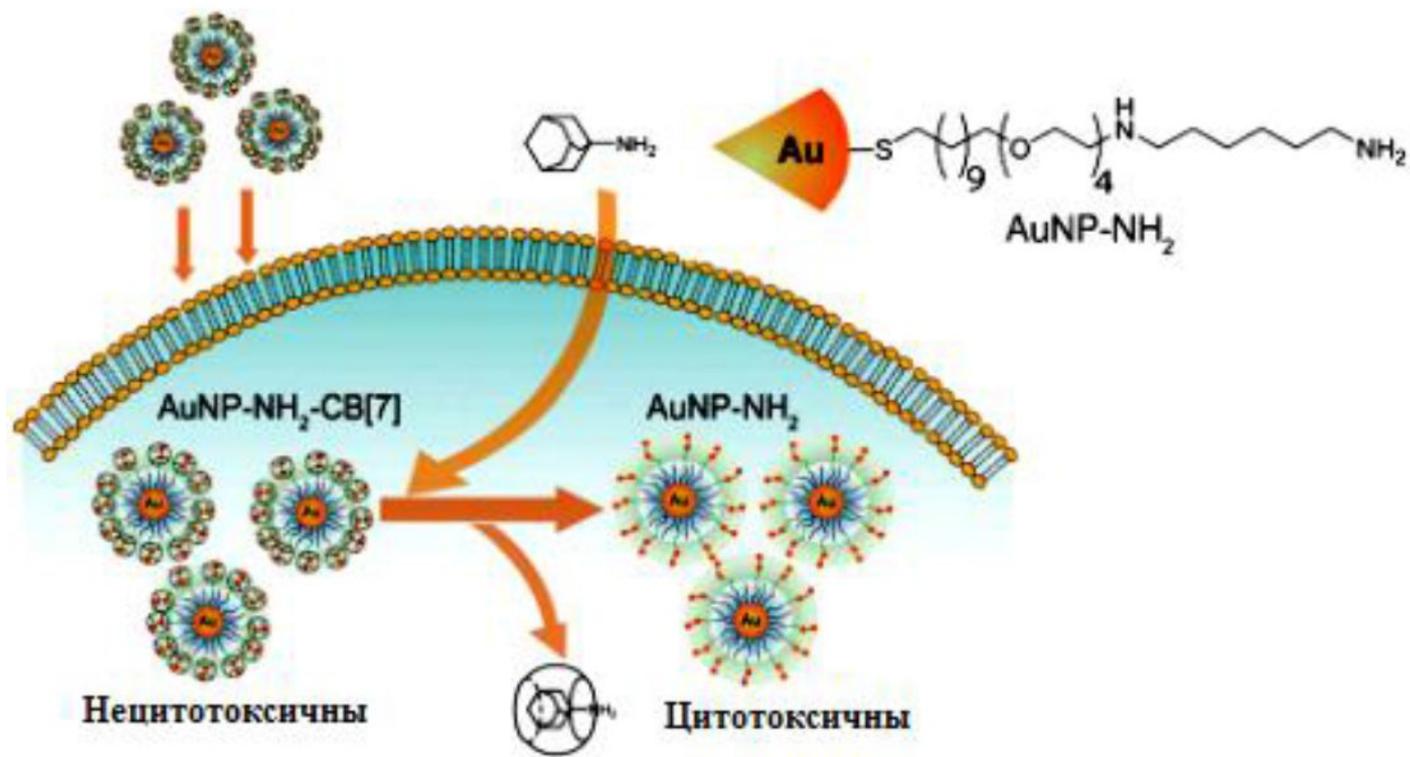
Данный процесс имитирует интеркаляцию тиофлавина T в амилоидные фибриллы (разгорание флуоресценции в 1000 раз), что лежит в основе применения тиофлавина T в медицине для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера

Комплексы с *цис*-платином

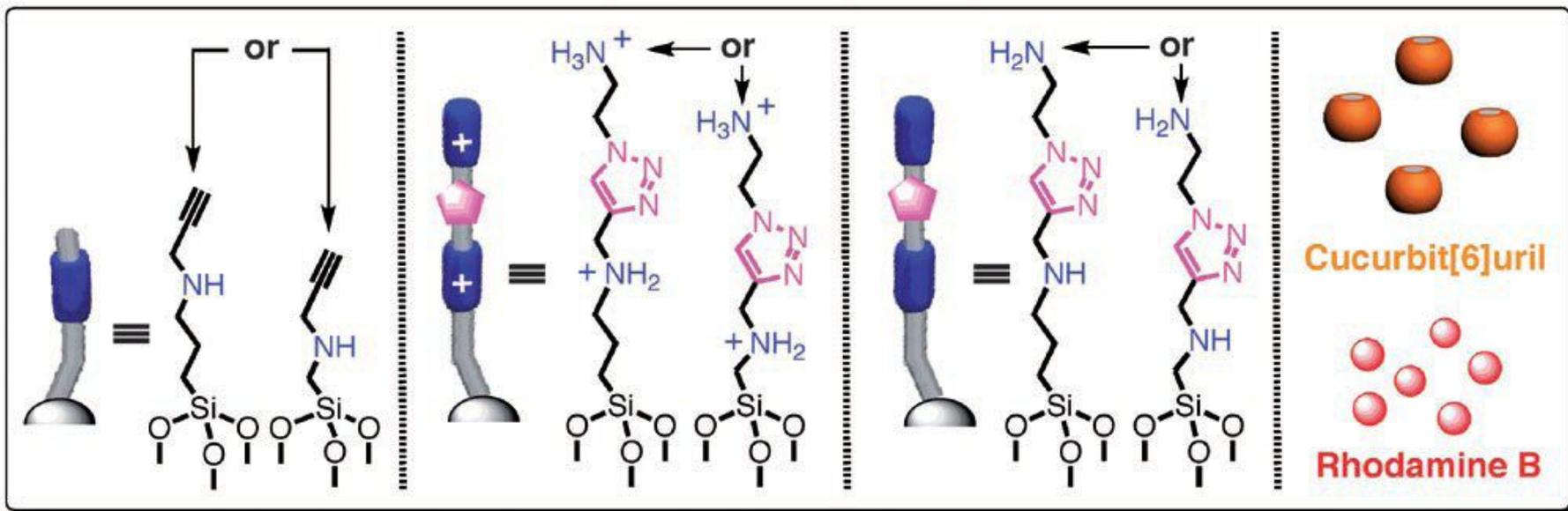
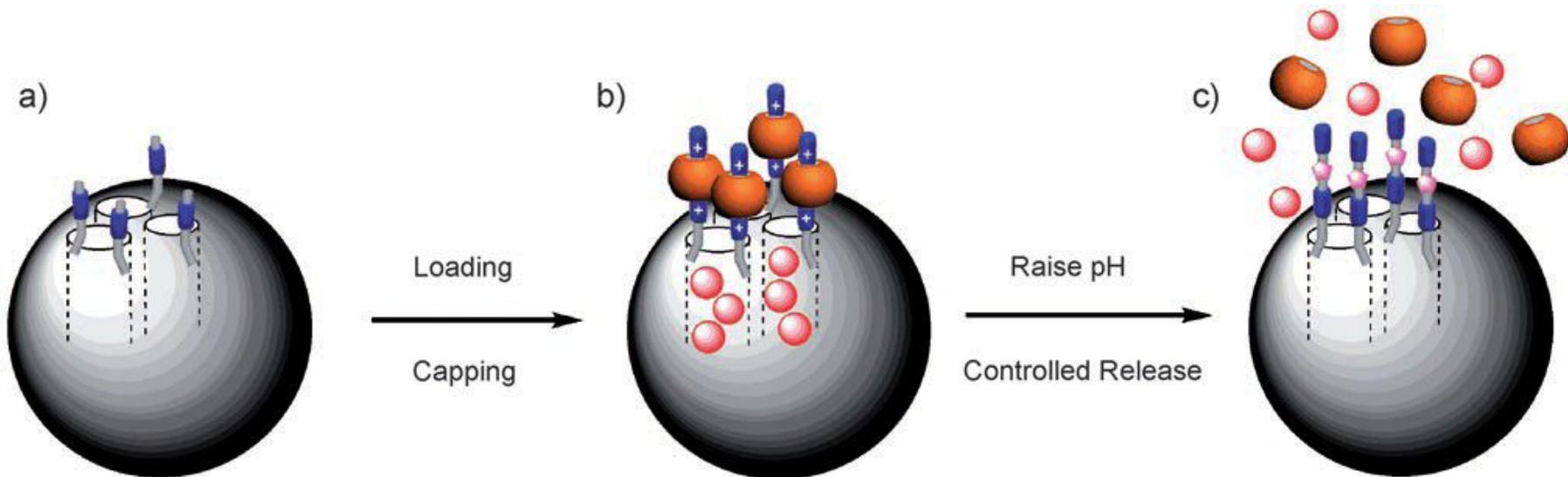


	Время удвоения объема, дни	
	A2780	A2780/cp70
Контроль	3.1±0.1	3.2±0.3
CB[7]	2.9±0.2	3.2±0.4
Цисплатин	4.9±0.2	3.8±0.6
Цис-платин·CB[7]	6.3±0.5	5.3±0.2

CB[7]-контролируемая цитотоксичность функционализированных наночастиц золота



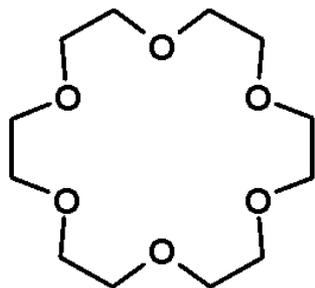
Адресная доставка лекарства к больному органу



Адресная доставка лекарства к больному органу

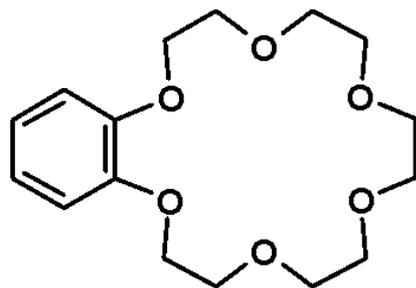
«Принцип работы наноклапана». Работающие в воде pH-регулируемые наноклапаны представляют собой присоединенные к поверхности пористых кварцевых наночастиц линейные молекулы, которые при нейтральных и низких (кислых) значениях pH связываются с молекулами псевдоротахсана и закрывают поры (слева на рисунке). При повышении pH до щелочных значений, клапаны открываются и содержащееся в порах вещество (родамин В - rhodamine B, показан красным) высвобождается (справа на рисунке). Родамин В – флюоресцирующее вещество и его высвобождение из наносфер легко регистрировать по увеличению интенсивности флюоресценции.

Номенклатура

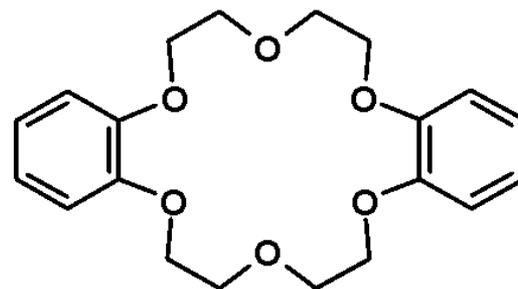


**1,4,7,10,13,16-
Гексаоксациклоокта-
декан**

18-Краун-6-эфир



Бензо-18-краун-6-эфир



**1,4,7,10,13,16-
Гексаоксатрицикло[20.4.0.0^{9,14}]
гексакоза-1(22),8,11,13,23,24-
гексаен**

Дибензо-18-краун-6-эфир