

УДК 541.49.63

**ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
ОБРАЗОВАНИЯ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ**

**Дашевский В. Г., Баранов А. П., Кабачник М. И.**

С позиций конформационного анализа теоретически рассмотрены геометрические и термодинамические аспекты процесса образования комплексов между катионами металлов и органическими лигандами. Особое внимание удалено проблеме селективности комплексообразования, имеющей важное практическое значение. Показано, что селективность комплексообразования в значительной степени определяется пространственным фактором. Проанализированы преимущества и недостатки имеющихся методов количественного учета пространственного фактора, а также методов расчета структуры координационных соединений.

Библиография — 105 ссылок.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

I. Введение	268
II. Пространственный фактор в комплексообразовании	269
III. Теоретический конформационный анализ лигандов	276
IV. Межлигандные взаимодействия и пространственная структура координационных соединений	285
V. Конформационный анализ хелатных колец и комплексов	288

**I. ВВЕДЕНИЕ**

Проблемы устойчивости комплексов металлов и избирательности комплексообразования являются едва ли не центральными в координационной химии, особенно в химии комплексонов и экстрагентов. Универсальные комплексоны, способные эффективно связываться в растворе с большинством катионов (в определенном интервале значений рН), были созданы на основе иминодиуксусной, этилендиаминотетрауксусной и ряда других кислот [1—3]. Благодаря гибкости и мультиидентатности молекулы этих кислот могут образовывать комплексы с катионами различных размеров. Однако в последнее время значительно большее внимание уделяется синтезу высокоизбирательных реагентов, способных селективно хелатировать определенные катионы. С созданием таких реагентов связаны многочисленные области их применения: в атомной промышленности и гидрометаллургии — экстракция и разделение редких металлов и радиоактивных изотопов, в медицине и фармакологии — выведение из организма вредных металлов, в частности радиоактивных, а также введение в организм необходимых металлов (например, железа при железодефицитной анемии), в химической промышленности и катализе — создание комплексов с заданной пространственной структурой и с заданной устойчивостью в определенной среде.

Свободная энергия связывания металла с лигандом при заданных внешних условиях (растворитель, температура и пр.) зависит как от энергии связи металл — донорный центр, так и от пространственной структуры лиганда. Во многих практических интересных случаях вариации энергии связи металл — донорный центр лиганда либо невелики, либо сравнительно легко поддаются количественному учету. Поэтому важнейшим фактором, определяющим селективность лиганда, становится его пространственное строение, конформация.

Рассмотрению влияния конформации лиганда на селективность комплексообразования, а также методов теоретического изучения конформационных возможностей и пространственной структуры комплексов металлов, посвящен данный обзор. Цель его заключается в подведении итогов пока еще немногочисленных исследований в этой области

и оценке перспективности теоретических подходов для прогнозирования структуры лигандов, обладающих заданной селективностью по отношению к определенным катионам металлов.

## II. ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ ФАКТОР В КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИИ

### 1. Термодинамические и геометрические условия комплексообразования в растворе

Остановимся сначала на некоторых вопросах термодинамики комплексообразования [4]. Учитывая, что реакции идут в растворе, запишем



где  $M^+$  — катион металла,  $L$  — лиганд и  $(ML')$  — образующийся комплекс; штрих показывает, что лиганд в результате взаимодействия с катионом может изменить свою конформацию, нижний индекс  $s$  означает сольватированное состояние. В общем случае перед  $L$  может стоять некоторый целый коэффициент; кроме того, не исключена возможность присоединения к катиону нескольких различных лигандов.

Уравнению (1) можно придать следующий простой смысл: образование комплекса равносильно смене сольватной оболочки, причем новую оболочку катиона составляют молекулы лиганда, в свою очередь, сольватированные. Если свободная энергия  $\Delta F$  прямого процесса (1) отрицательна, то равновесие смещено вправо, т. е. образование комплекса энергетически выгодно; если же  $\Delta F > 0$ , то равновесие смещено влево.

Для дальнейшего обсуждения разобъем процесс (1) на несколько гипотетических элементарных процессов, термодинамика которых в принципе может быть изучена:



Процессы (I) и (II) соответствуют десольватации катиона и лиганда и сопровождаются значительным возрастанием свободной энергии системы ( $\Delta F_1 > 0$  и  $\Delta F_2 > 0$ ; здесь и в дальнейшем мы говорим о свободных энергиях прямых процессов). Процесс (III) также энергетически невыгоден, поскольку, вообще говоря, молекула лиганды, подходя к иону определенного радиуса, должна изменить свою конформацию<sup>1</sup>. Проигрыш в свободной энергии на первых трех этапах компенсируется энергетической выгодностью образования координационных связей (IV) и сольватации комплекса (V). В конечном счете для всего процесса имеем

$$\Delta F = \sum_{i=1}^5 \Delta F_i$$

причем

$$K_M^{\text{ML}} = [ML]/[M] \cdot [L] = \exp(-\Delta F/RT)$$

и, если равновесие (1) смещено вправо, то можно записать

$$|\Delta F_4 + \Delta F_5| > |\Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta F_3|$$

Существенно, что гипотетические процессы (III) и (IV) являются

<sup>1</sup> Не всегда комплексообразование сопровождается заметным изменением конформации лиганды; возможен, например, захват катиона металла при разрыве внутримолекулярных водородных связей без существенных изменений различных геометрических параметров лиганды. Однако и тогда, учитывая энергию водородного связывания, можно говорить о вкладе  $\Delta F_3$ .

газофазными. Поэтому, например при расчете  $\Delta G_3$ , могут быть использованы классические методы конформационного анализа, основанные на модели атом-атомных потенциальных функций [5] и не учитывающие влияние растворителя. Наибольшими и примерно равными по абсолютной величине являются вклады  $\Delta F_1$  и  $\Delta F_4$ ; они составляют по  $\sim 10^2$ — $10^3$  кДж/моль и противоположны по знаку. В связи с этим комплексообразование уподобляют смене сольватной оболочки катиона при его переносе из одного растворителя в другой, обладающий большей сольватирующей способностью (например, из спирта в диметилформамид).

Строгая оценка всех вкладов в  $\Delta F$  требует знания потенциальных поверхностей взаимодействия катионов, лигандов и комплексов с молекулами растворителя, а также катионов и лигандов между собой. Но даже если представить, что такие поверхности и будут получены с помощью неэмпирических расчетов, остается еще весьма сложная задача статистико-механического усреднения термодинамических функций по различным микросостояниям системы. Поэтому представляют интерес различные приближенные подходы, постулирующие некоторые соотношения между вкладами в  $\Delta F$  для определенных рядов лигандов и катионов [4]. Можно представить ситуацию, когда такие соотношения позволяют вычислять константы устойчивости комплексов  $K_m^{ML}$  только на основании вычисленных значений  $\Delta F_3$  (конечно, для этого должна быть выбрана та или иная модель сольватной оболочки [6]).

При рассмотрении геометрических аспектов комплексообразования можно выделить три различных уровня теоретических исследований, каждый из которых дает полезную информацию о структуре и энергетике координационных соединений.

1. Изучение геометрических возможностей изолированных лигандов, т. е. теоретический конформационный анализ их.

2. Поиск возможного распределения донорных атомов лиганда на сфере центрального иона.

3. Исследование взаимодействия валентно не связанных атомов в комплексе: а) в хелатных кольцах; б) между различными кольцами (в случае, например, двух или трех бидентатных лигандов) и в) между хелатными кольцами и молекулами растворителя (при частичном сохранении сольватной оболочки).

Остановимся на каждом из перечисленных уровней. Теоретический конформационный анализ лиганда в принципе позволяет выяснить, способен ли данный лиганд замыкать цикл на ион металла и какие ионы в этом смысле предпочтительны. В случае макроциклического комплексона можно исследовать вопрос о минимальных и максимальных размерах полости. Высокоселективными, очевидно, являются такие лиганды, потенциальная поверхность которых характеризуется наличием глубокого минимума, соответствующего конформеру, способному связываться с ионами определенного радиуса. Селективность, таким образом, связана с жесткостью лиганда.

Если жесткость бидентатного лиганда определить в терминах расстояния между донорными атомами, то чем в меньших пределах изменяется это расстояние, тем лучше «подойдет» или «не подойдет» к «клешне» ион определенного радиуса. Это иллюстрирует рис. 1, на котором через  $R_{L...L}$  обозначено расстояние между донорными атомами лиганда, вычисляемое теоретически,  $l$  — длина координационной связи и  $\theta$  — угол  $LML$ . В случае ионов щелочных металлов длина связи  $l$ , как показывают опытные данные, примерно равна сумме ван-дер-ваальсового радиуса донорного атома и кристаллохимического радиуса иона; для других металлов, в частности переходных, эта связь в общем случае несколько короче (в первом приближении ее можно принять равной сумме ковалентных радиусов металла и донорного атома) и может быть взята из кристаллохимических данных.

Нетрудно видеть, что

$$R_{L...L} = 2l \sin(\theta/2) \quad (2)$$

или, если принять, что  $l = R_0 + R_m$  (где  $R_0$  и  $R_m$  — ван-дер-ваальсов и кристаллохимический радиусы), как это обычно имеет место в случае ионных связей, то получим

$$R_m = R_{L...L}/2 \sin(\theta/2) - R_0 \quad (3)$$

Соотношение (3) показывает, что даже абсолютно жесткий лиганд не определяет радиус иона металла однозначным образом; существенным является и значение угла  $\theta$ . Для октаэдрической или квадратной координации значения  $\theta$  близки к  $90^\circ$ . Однако необходимо учитывать и возможность деформации угла  $\theta$  (экспериментальные значения  $\theta$ , согласно рентгеноструктурным данным по комплексам металлов, лежат в пределах от  $75$  до  $95^\circ$ ). Если в комплексообразовании участвует лишь один бидентатный лиганд, а остальные места в октаэдре (вообще говоря, иска-женном) заняты донорными атомами молекул растворителя, то значение  $\theta$  должно приближаться к  $90^\circ$ . То же имеет место и при квадратной координации; при тетраэдрической координации угол  $\theta$ , как известно, близок к  $109^\circ$ .

При анализе комплексообразования между полидентатными (в частности, макроциклическими) лигандами и катионами металлов схема рис. 1 становится непригодной и требуется более детальный подход. По-видимому, в этом случае

необходимо путем минимизации суммы  $\sum_i (l_i - l_0)^2$  (где  $l_i$  — рассчитанные расстояния катион — донорный атом,  $l_0$  — «идеальная» длина координационной связи) найти оптимальное положение катиона; если же после минимизации эта сумма остается достаточно большой, то образование комплекса невыгодно. Разумеется, процедуру оптимизации следует проводить для каждой конформации макроцикла, соответствующей достаточно низкой энергии.

Рассмотренный подход к анализу геометрии комплексообразования, конечно, не является единственным возможным. Так, в химии комплексов металлов с монодентатными фосфорными лигандами широко используется «стерический параметр»  $\theta$ , равный величине телесного угла, образуемого ван-дер-ваальсовыми сферами различных заместителей атома фосфора [7]. Если собрать модели Стюарта — Бриглеба таких лигандов, как  $P(OCH_3)_3CMe$ ,  $PM_3$ ,  $P(OPh)_3$ ,  $PPh_3$ ,  $P(\text{циклогексил})_3$ , и  $P(\text{трет-}Bu)_3$ , то станет ясно, что в этом ряду телесный угол уменьшается (в случае несимметричного лиганда  $PX_1X_2X_3$  параметр  $\theta$  определяется как сумма вкладов  $\theta_i$  от каждого  $X_i$ ). Следовательно, способность фосфорсодержащих лигандов образовывать комплексы с металлами должна падать в указанном выше ряду, что и наблюдается экспериментально. Однако от стерического параметра  $\theta$  трудно перейти к оценке энергетики комплексообразования.

На следующем уровне теоретических исследований пространственной структуры координационных соединений можно рассматривать взаимодействие донорных атомов лигандов на сфере центрального иона (см. гл. IV). Для этой цели может быть использован развитый Кепертом [8, 9] подход, напоминающий известную теорию Гиллеспи — Найхолма «точек на сфере» [10], причем точками в нашем случае будут не электронные пары, как в [10], а донорные атомы лигандов, положения которых оптимизируются на сфере центрального иона. Оптимальная структура комплекса и относительная стабильность различных координационных многогранников, очевидно, должны зависеть от радиуса иона, размера донорных атомов (или примыкающих к ним многоатомных группировок) и дентатности лиганда. Расчеты в рамках рассматриваемых ниже моделей взаимодействия донорных атомов позво-

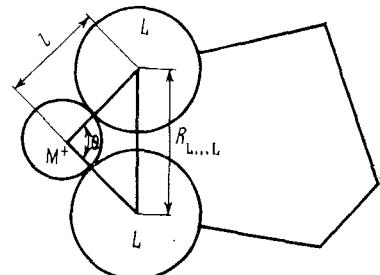


Рис. 1. Схема образования хелатного цикла

ляют, во-первых предсказать тип полиэдра для данного координационного соединения и, во-вторых, выбрать стартовую точку для минимизации энергии комплекса.

На третьем уровне исследований, так же, как и на первом, расчеты проводятся в рамках модели атом-атомных потенциальных функций, однако учету подлежат не только взаимодействия внутри хелатных циклов, но и «межмолекулярные» взаимодействия между ними, а также с молекулами растворителя, участвующими в координации. Конформационные исследования комплексов некоторых переходных металлов с алкилендиаминами и некоторыми аминокислотами, которые в рамках рассматриваемой нами схемы относятся к третьему уровню, неоднократно проводились различными авторами (см., в частности, обстоятельный обзор Хокинса [11]). Однако задача последовательного анализа пространственных эффектов с выявлением основных факторов, определяющих устойчивость комплексов в растворе, по-видимому, впервые была поставлена лишь несколько лет назад [4].

## 2. Методы расчета конформационной энергии и энтропии лигандов

Рассмотрим проблему конформационного анализа изолированных лигандов. Задача заключается в том, чтобы вычислить энергию как функцию независимых геометрических параметров, т. е. получить потенциальную поверхность и найти на ней минимумы энергии, отвечающие устойчивым конформерам. Такую информацию в принципе могут дать квантовохимические методы — как неэмпирические, так и полуэмпирические. С учетом того, что потенциальная поверхность комплексов металлов с органическими лигандами, а также поверхность самих лигандов многомерна и «многоэкстремальна», одним из основных требований к методу ее исследования является не слишком большое машинное время расчета энергии. Этому требованию наилучшим образом удовлетворяет метод атом-атомных потенциальных функций (ААПФ), и неудивительно, что именно он и использовался в подавляющем большинстве расчетов. Согласно методу ААПФ, энергия молекулы представляется в виде суммы вкладов невалентных, торсионных и электростатических взаимодействий, а также энергии деформации валентных связей и углов.

$$U = U_{\text{неб}} + U_{\text{тор}} + U_{\text{эл}} + U_{\text{св}} + U_{\text{угл}}$$

Обсуждение параметров потенциальных функций проведено в ряде обзоров [5, 12–15]; в частности, в [11, 15] рассмотрена параметризация для расчетов конформаций комплексов металлов. Поэтому мы остановимся лишь на некоторых моментах, связанных с применением ААПФ в конформационном анализе комплексов и лигандов.

Что касается параметров потенциалов невалентных взаимодействий (потенциалов Лениндард-Джонса или Букингема), то спектр их значений, используемых различными авторами, настолько широк, что в рамках данного обзора мы не имеем возможности обсуждать этот вопрос сколько-нибудь детально. Так, в пионерских работах Голлогли и Хокинса [16–18], в которых впервые были сделаны оценки конформационных энергий хелатных циклов, использовались модифицированные потенциалы Хилла (см. [19], с. 529). Буш и сотр. [20, 21], рассчитывавшие конформации пяти- и шестичленных циклов в соединениях типа  $M(L)Cl_4$ , где  $M$  — атом металла (Co(III)),  $L$  — этилендиамин, триметилендиамин и т. д., использовали параметризацию Аллинджера [22, 23]. Никетич и Уолдбай [24, 25], которые исследовали трис-диаминовые комплексы Co(III), воспользовались двумя наборами постоянных для потенциала Букингема (6-exp) — Ликвори [26, 27] и Рамачандрана [28] — и показали, что оба набора приводят к примерно одинаковым результатам. Наконец, в конформационном анализе пептидных и дипептидных макроциклических комплексов чаще всего используются потенциалы Скотта и Шераги [29] или Дащевского [30, 31]. Заметим, что все

наборы параметров атом-атомных потенциалов являются согласованными (за исключением, может быть, потенциалов Ликвори) и дают не-плохую точность расчета конформационных энергий. Существенно лишь, чтобы эти потенциалы применялись вместе с соответствующими наборами угловых и торсионных констант, иначе расчет может привести к серьезным ошибкам (например, использование потенциалов Аллиндженера требует пренебрежения взаимодействиями 1...3 и использования спектроскопических постоянных для валентных углов).

Определенные затруднения вызывает выбор величины энергетического барьера  $U_0$  в торсионных потенциалах. Если для насыщенных связей С—С большинство авторов сходится на величине  $U_0 \sim 10-12$  кДж/моль, то для связей с атомом азота и, в частности, для связи Со—N в классических комплексах этилендиамина, значения  $U_0$ , принимаемые различными авторами, существенно различаются. В связи с этим не-пременно должен быть исследован вопрос о влиянии неопределенности в виде торсионного потенциала и значения  $U_0$  на основные результаты расчета, например, на вычисленную относительную стабильность конформеров. То же самое справедливо и для электростатической составляющей функции потенциальной энергии (хотя большинство авторов, рассчитывавших конформации классических комплексов, обходились без ее учета). Погрешности, вносимые этой составляющей, связаны с неопределенностями в выборе параметров — значений зарядов и величины  $\epsilon$ , стоящей в знаменателе выражения для закона Кулона и классифицируемой как эффективная диэлектрическая проницаемость среды.

В конформационном анализе лигандов энергиями деформации валентных углов и связей в большинстве случаев можно пренебречь. Однако при рассмотрении хелатных циклов эти члены потенциальной функции существенны. Без учета деформаций валентных углов вряд ли можно правильно предсказать геометрию и относительную стабильность различных пространственных изомеров сложных комплексов с двумя или тремя хелатными циклами. Существенной переменной является и длина координационной связи  $l$ . Анализ результатов рентгеноструктурного анализа многочисленных октаэдрических комплексов приводит к заключению, что значения  $l$  минимальны, если  $\theta = 90^\circ$  (см. рис. 1); когда же углы  $\theta$  деформируются, то удлинение координационных связей может даже превышать 0,01 нм.

Поиск оптимальной (или просто устойчивой) конформации комплекса связан с минимизацией потенциальной энергии по независимым геометрическим параметрам, проводимой из заданного нулевого приближения. Букингем и сотр. [15], Буш [20] и некоторые другие авторы используют в своих расчетах программу Бойда [32], основанную на методе Ньютона — Рафсона и требующую вычисления вторых производных. Преимущество этой программы заключается в том, что одновременно с выбором направления одномерного спуска ЭВМ дает информацию и о частотах нормальных колебаний. В ряде других работ [24, 25] в основу процедуры минимизации потенциальной энергии положен алгоритм Виберга [33], идея которого заключается в выборе направления спуска по первым производным; при этом независимыми геометрическими параметрами являются декартовы координаты атомов. Оба указанных алгоритма, с нашей точки зрения, не вполне удачны: первый из них требует большого объема вычислений для получения вторых производных конформационной энергии по независимым параметрам; второй — слишком медленно сходится вблизи минимума потенциальной поверхности (кроме того, при выборе в качестве независимых переменных декартовых координат атомов функция оказывается мало чувствительной по отношению к углам вращения). Более совершенными являются методы Флетчера — Пауэлла, параллельных касательных и некоторые другие (обсуждение их см. в [5]), не требующие вычисления вторых производных, но обладающие сходимостью второго порядка.

Минимизация потенциальной энергии по независимым геометрическим параметрам приводит к оптимальной геометрии изолированного

лиганда и дает значение энергии  $E_0$ , соответствующей этой геометрии. Если же вести минимизацию при фиксированном значении  $R_{L...L}$ , то можно оценить энергию  $E'$  деформированного лиганда (деформация связана с образованием хелатного цикла) и вычислить  $\Delta E_3 = E' - E_0$ , т. е. вклад потенциальной энергии в процесс (III). Этого еще, однако, недостаточно для оценки вклада  $\Delta F_3$ , поскольку расчеты, основанные на минимизации конформационной энергии, не учитывают энтропийного фактора.

Следует отметить, что хелатообразование, вообще говоря, энтропийно невыгодно (если, конечно, не учитывать трансляционной энтропии), так как оно неизбежно связано с потерей одной или нескольких степеней свободы лиганда. Величина этого эффекта, естественно, зависит от конформационной свободы изолированного лиганда: если образование координационных связей приводит к реализации одного из множества возможных конформеров, обладающих к тому же широким вероятностным распределением (потенциальная поверхность лиганда имеет несколько минимумов и/или эти минимумы являются достаточно пологими), то проигрыш в свободной энергии при хелатообразовании может быть столь велик, что именно энтропийный фактор и окажется главным в определении устойчивости данного комплекса в некотором ряду; если же в изолированном состоянии лиганд достаточно жесткий, то комплексообразование не приводит к серьезному изменению энтропии системы.

Данное обстоятельство отмечалось многими авторами [34—38], однако способы учета энтропии долгое время были далеки от совершенства. Первые полуколичественные оценки изменения энтропии при хелатообразовании были сделаны Вейстгеймером и Ингрехемом [39], рассчитавшими трансляционную энтропию при замещении двух монодентатных лигандов одним бидентатным, а также энтропию циклизации за счет «вымораживания» внутренних вращений. Основной результат работы [39] сводится к тому, что увеличение трансляционной энтропии за счет освобождения двух молекул растворителя при связывании лишь одной молекулы лиганда компенсируется уменьшением энтропии, связанным с вымораживанием внутренних вращений в пяти- и шестичленных кольцах. Однако эта компенсация не всегда бывает полной.

Шварценбах [40, 41] предположил, что энтропийный вклад не зависит от природы иона металла и природы связывающего лиганда, и нашел, что наименьший проигрыш в свободной энергии имеет место при образовании малых хелатных циклов — пятичленного цикла для насыщенного бидентатного лиганда и шестичленного — для ненасыщенного. Хокинс [11], указал, что элементарный расчет энтропии может быть проведен в рамках простой модели одномерного гармонического осциллятора по формуле

$$S_{\xi} = \Delta E / T [\exp(-\Delta E / RT) - 1] - R \ln [1 - \exp(-\Delta E / RT)] \quad (4)$$

где  $\Delta E$  — расстояние между колебательными уровнями,  $\Delta E = (2\pi c)^{-1} (K_{\xi} / \mu)^{1/2}$ ;  $K_{\xi}$  — силовая постоянная,  $\mu$  — эффективная масса осциллятора,  $c$  — скорость света.

Значительно более совершенный расчет энтропии хелатных комплексов проведен авторами работы [20], которые также использовали гармоническое приближение, однако учитывали всю совокупность взаимодействующих осцилляторов, оценив предварительно частоты и формы нормальных колебаний комплекса. (Заметим, что авторы [20] не рассчитывали энтропию изолированных лигандов, поскольку их интересовал вклад энтропийного фактора лишь в относительную стабильность различных пространственных изомеров комплексов Со (III), а не в устойчивость комплексов.) В принятом приближении для колебательной энтропии  $N$ -атомного комплекса справедливо следующее соотношение:

$$S_{\text{кол}} = R \sum_{i=1}^{3N-6} \{ (hv_i/kT) / [\exp(hv_i/kT) - 1] - \ln [1 - \exp(-hv_i/kT)] \} \quad (5)$$

где  $v_i$  — частоты нормальных колебаний,  $\hbar$  — постоянная Планка и  $kT$  — Больцмановский фактор.

Трансляционная и вращательная энтропии могут быть легко вычислены по формулам [42]

$$S_t = R \left[ \frac{3}{2} \ln M + \frac{5}{2} \ln T - \ln p - 3,664 + \frac{5}{2} \right] \quad (6)$$

$$S_{\text{вр}} = R \ln [8\pi^2 (8\pi^2 ABC)^{1/2} (kT)^{3/2} / \sigma h^3] + \frac{3}{2} R \quad (7)$$

где  $M$  — молекулярная масса,  $p$  — давление,  $ABC$  — произведение моментов инерции и  $\sigma$  — вращательное число симметрии.

Формулы (6) и (7) не вызывают сомнений, поскольку с их помощью вклады трансляционной и вращательной энтропии могут быть вычислены точно. Однако использование выражения (5) нам представляется не вполне оправданным, так как, во-первых, конфигурационная энтропия может очень сильно отличаться от колебательной энтропии (например, когда имеется несколько минимумов на поверхности потенциальной энергии) и, во-вторых, колебания могут быть существенно ангармоничными (форма потенциальной ямы может быть далеко не параболической). В связи с этим представляют интерес попытки более точного расчета вклада конфигурационной энтропии в величину  $\Delta F_3$ .

Нам представляется полезным использовать для оценки конфигурационной энтропии лигандов приемы, применявшиеся ранее в конформационном анализе дипептидов и регулярных полипептидов [43, 45]. Предположим, что поверхность потенциальной энергии лиганда двумерна и ее можно представить в виде конформационной карты. Тогда для конфигурационного интеграла можно записать

$$Z = \frac{1}{4\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \exp(-U/RT) d\varphi_1 d\varphi_2 \quad (8)$$

где  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$  — углы вращения,  $U$  — конформационная энергия, являющаяся функцией этих углов,  $R$  — газовая постоянная,  $T$  — температура.

Располагая способом вычисления конфигурационного интеграла  $Z$ , можно определить свободную энергию

$$F = -RT \ln Z \quad (9)$$

(заметим, что при использовании конфигурационного интеграла не учитывается вклад кинетической энергии в свободную энергию системы [45, 46], однако в первом приближении этим вкладом можно пренебречь), среднюю энергию

$$\langle U \rangle = Z^{-1} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} U \exp(-U/RT) d\varphi_1 d\varphi_2 \quad (10)$$

и энтропию:

$$S = \langle U \rangle / T - R \ln Z \quad (11)$$

Практические расчеты можно выполнять, заменяя интегрирование суммированием на сетке. Например, для свободной энергии имеем

$$F = -RT \ln \sum_{\varphi_1} \sum_{\varphi_2} \exp[-U(\varphi_1, \varphi_2)/RT] s_0 \quad (12)$$

где  $s_0$  — площадь элементарного квадрата ( $\Delta\varphi_1, \Delta\varphi_2$ ). Понятно, что чем гуще сетка значений  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$ , тем точнее вычисляются термодинамические функции. Вполне достаточная точность, как правило, достигается при использовании интервалов  $5-10^\circ$  по  $\varphi_1, \varphi_2$  (суммирование за пределами контуров 20 кДж/моль проводить не имеет смысла, так как вклад столь невыгодных энергетически конформеров в  $F$  является чрезвычайно малым).

Выражения (8) — (12) не учитывают влияния других степеней свободы — валентных углов и связей. Однако это влияние несущественно,

так как основной вклад в конфигурационный интеграл вносят торсионные степени свободы (точно так же, как низкочастотные колебания практически полностью определяют колебательную статистическую сумму).

Сложнее обстоит дело, когда потенциальная поверхность лиганда (или комплекса) существенно многомерна. В этом случае расчет многомерного интеграла типа (8) лучше всего вести методом Монте-Карло, используя один из вариантов существенной выборки [47]. Если же ограничиться гармоническим приближением, то для термодинамических функций будут справедливы выражения типа (5).

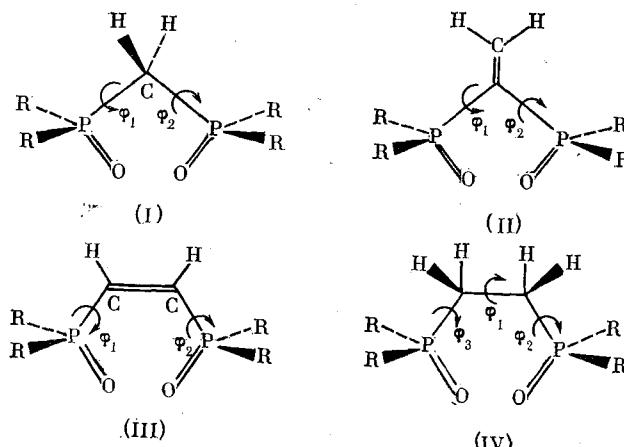


Рис. 2. Валентные углы и длины связей диоксей тетраметилметилендифосфина (I), тетраметилвинилидендифосфина (II), тетраметилвиниленидендифосфина (III), тетраметилендифосфина (IV). Изогнутыми стрелками показаны конформационные углы

Конформационная энтропия играет важную роль в определении устойчивости комплексов не только простых бидентатных, но и сложных мультидентатных лигандов. Именно с ней связана высокая комплексообразующая способность макроциклов по сравнению с аналогичными линейными системами. Так, устойчивость комплекса циклополиэфира 18-крун-6 с ионом  $K^+$  в  $\sim 10^4$  раз выше, чем аналогичного комплекса пентаглима ( $CH_3O(CH_2CH_2O)_5CH_3$ ), в молекуле которого также имеются шесть лигандных атомов кислорода [48, 49]. Это и неудивительно, поскольку связывание молекулы пентаглима с ионом требует вымораживания нескольких вращательных степеней свободы, тогда как в циклической системе (в силу условий замыкания цикла) некоторые степени свободы являются вымороженными еще до комплексообразования (в общем случае несимметричного цикла число вымороженных степеней свободы, при условии, что валентные связи и углы фиксированы, в точности равно шести; учет симметрии цикла, как показано в [50], приводит к уменьшению этого числа).

### III. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЛИГАНДОВ

#### 1. Хелатирующие лиганды

Соображения, изложенные в предыдущем разделе, свидетельствуют о том, что конформационный анализ изолированных лигандов позволяет подойти к оценке селективности комплексообразования. В самом деле, если области конформационной карты жесткого лиганда, соответствующие требуемому расстоянию  $R_{L...L}$ , запрещены, то комплексообразование невозможно. Далее, если лиганд не является достаточно жестким, и комплексообразование связано с потерей внутренних степеней свободы, то комплекс не может быть прочным. Наиболее прочными

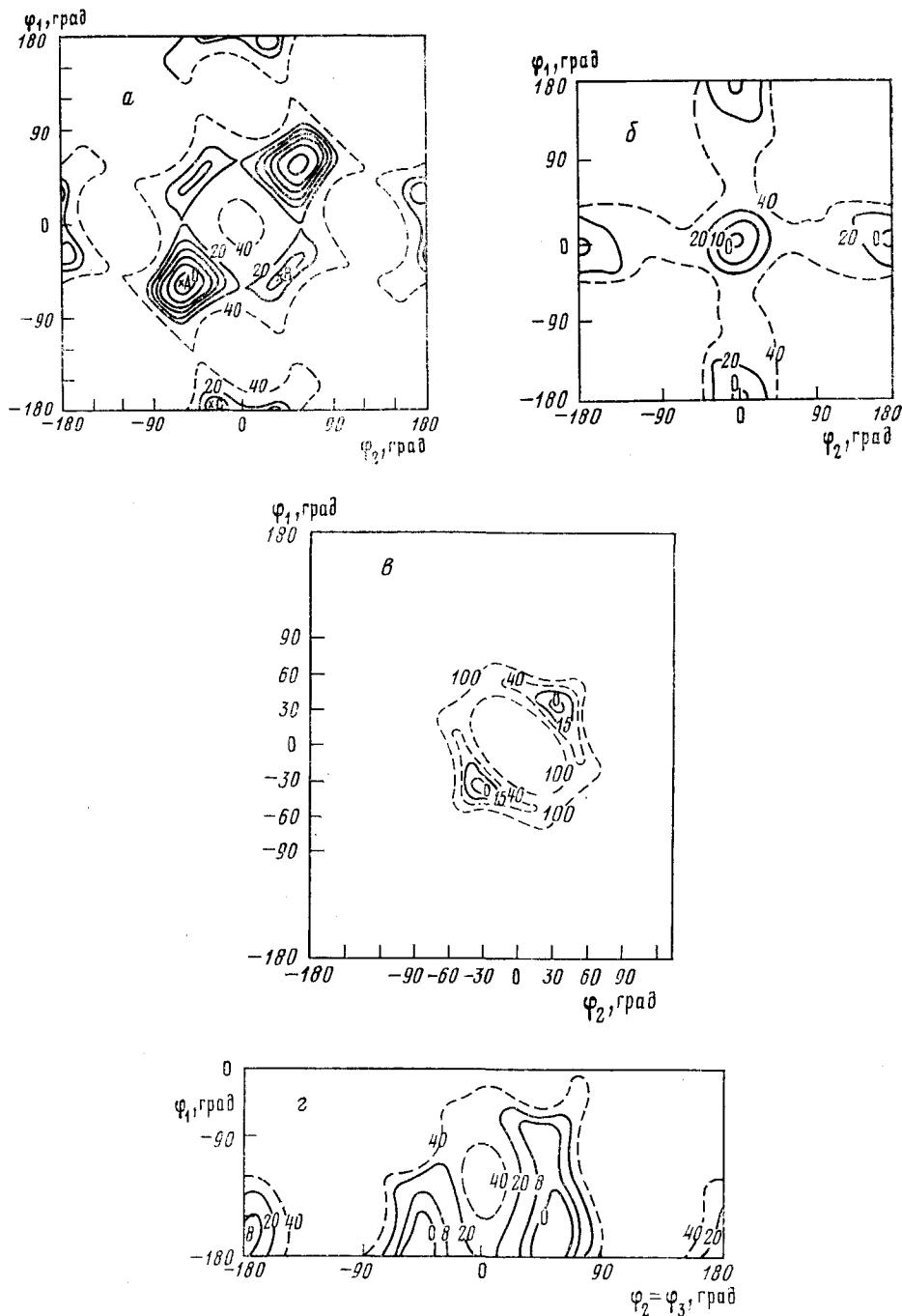


Рис. 3. Карты конформационной энергии лигандов (I)–(IV) (*a*–*г* соответственно) в функции углов вращения  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ . Цифры указывают значения энергии в кДж/моль

должны быть комплексы, образуемые жесткими лигандами при условии, что расстояние  $R_{L...L}$  отвечает минимуму энергии (лучше всего глобальному) изолированного лиганда.

С учетом отмеченного выше остановимся на конформационном анализе и оценке комплексообразующей способности нескольких *цис*-диfosфиновых диокисей [51] — соединений, считающихся высоконизбирательными экстрагентами (способы получения соединений этого ряда, а также исследования некоторых свойств описаны в работах [52–55]). Хотя наиболее полный экспериментальный материал для фосфиновых

диокисей имеется по комплексообразованию с различными переходными металлами (причем многие авторы [56–58] указывали на большую роль пространственных эффектов), мы остановимся на их взаимодействии с катионами щелочных металлов, для которых характерны значительные изменения в кристаллохимических радиусах ионов, а следовательно, в пространственных требованиях. На рис. 2 представлены лиганды, для которых в рамках модели атом-атомных потенциальных функций проведены расчеты конформаций [51, 59]. Выбор их не случаен, поскольку при прочих равных условиях они имеют различные длину и подвижность алкиленового мостика, соединяющего две функциональные группировки. Геометрия молекул (I), (II) и (III) определяется внутренним вращением вокруг связей Р—С, и только в молекуле (IV) имеется возможность дополнительного вращения вокруг связи С—С.

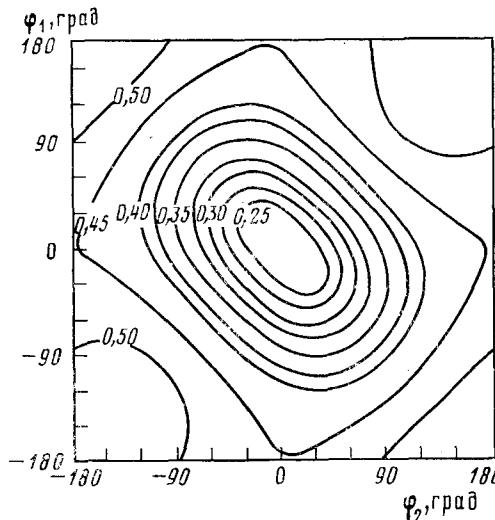


Рис. 4. Зависимость расстояния  $R_{0...O}$  диокси тетраметилметилендиfosfina от углов вращения  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$  («карта расстояний»). Цифры у изолиний указывают расстояния в нм [51]

На рис. 3 приведены конформационные карты лигандов (I)–(III) (а–в), построенные в функции углов вращения  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$  при фиксированных значениях длин связей и валентных углов, а также сечение потенциальной поверхности лиганда (IV) при  $\varphi_1=\varphi_3$  (г). Как видно из рис. 3а, на потенциальной поверхности лиганда (I) имеются три неэквивалентных минимума, соответствующих формам А, В и С (первые две из них имеют симметрию  $C_2$  и  $C_s$ , соответственно). Причем форма А отвечает глобальному минимуму энергии, а форма В «проигрывает» ей 15 кДж/моль. Что же касается формы С, то она отвечает развернутой (трансоидной) структуре, которая не может образовывать хелатный цикл.

Для исследования возможности хелатообразования необходимо проанализировать возможные расстояния между донорными атомами лиганда с тем, чтобы, воспользовавшись схемой рис. 1, сделать выводы относительно подходящего радиуса катиона. «Карта расстояний» лиганда (I) в функции тех же углов вращения  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$  приведена на рис. 4. Если наложить ее на конформационную карту рис. 3а, то сразу же можно выяснить, какие расстояния  $O...O$  соответствуют областям с низкой энергией. Оказывается, в А-конформации функциональные группы поворачиваются таким образом, что атомы кислорода расходятся на расстояние  $\sim 0,45$  нм, а в конформации В – сближаются до  $R_{0...O} \approx 0,3$  нм. Оценивая теперь по формуле (3) радиусы катионов щелочных металлов (в предположении, что  $\theta$  может меняться от 75 до 95° и  $R_0 = 0,15$  нм), для конформаций А и В получаем  $R_M = 0,12 \div 0,18$  нм и  $R_M = 0,05 \div 0,12$  нм соответственно. Таким образом, лиганд (I) может образовывать хелатные циклы со всеми катионами щелочных металлов, причем в комплексе с  $Li^+$  и  $Na^+$  он должен находиться в В-конформации, а в комплексе с  $K^+$ ,  $Rb^+$  и  $Cs^+$  – в А-конформации.

Изложенные соображения показывают, что лиганд (I) не обладает высокой селективностью. Это, однако, не означает, что константы его связывания со всеми катионами должны быть одинаковы или близки. Во-первых, существуют «естественные» ряды устойчивости, не зависящие от пространственного фактора. Так, считается [3], что по прочности связывания с определенными лигандами катионы щелочных и щелочноземельных металлов, а также элементы первого переходного периода могут быть расположены в ряды:  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ \geq \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ ;  $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} \approx \text{Co}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Mn}^{2+}$ . Во-вторых, значительные деформации угла  $\theta$  (до  $75-80^\circ$  в комплексе с  $\text{Li}^+$ , например) энергетически невыгодны и приводят к меньшей устойчивости комплекса. Именно это обстоятельство и учитывается в квазиупругой модели сольватной оболочки, позволяющей грубо оценивать константы устойчивости комплексов [6].

Рассмотрим теперь конформационную карту лиганд (II) (рис. 3б). В отличие от предыдущего случая, на ней имеются глубокие и узкие потенциальные ямы, т. е. лиганд является жестким, а, следовательно, и селективным. Один из минимумов в центре карты соответствует цис-иодному расположению связей  $\text{P}=\text{O}$  и расстоянию  $\text{O}\dots\text{O}$ , равному 0,28 нм (проделав те же расчеты, как и для (I), нетрудно убедиться, что лиганд (II) лучше всего должен связываться с ионами  $\text{Li}^+$  и  $\text{Na}^+$ ). Другие минимумы не представляют интереса, так как отвечают трансоидному расположению связей  $\text{P}=\text{O}$ , не позволяющему образовывать хелатный цикл. Заметим, что селективность лиганд (II) может быть существенно увеличена, если атомы водорода олеиновой группировки заместить объемными группами или атомами галогена. Тогда минимум в центре карты станет похожим на глубокий колодец, а вращения фосфорильных групп вокруг положений равновесия будут чрезвычайно ограниченными.

Лиганд (III), как показывает карта рис. 3в, должен быть более селективным, чем (I). Существенно, что для него устойчивой является лишь одна конформация с симметрией  $C_2$ , тогда как конформация с плоскостью симметрии становится невыгодной из-за сближения атомов кислорода. Что же касается (IV), то его конформационная карта (рис. 3г) очень «свободна», и, следовательно, лиганд не может быть селективным. Кроме того, следует учесть, что образование хелатного цикла с участием (IV) должно быть связано с вымораживанием трех степеней свободы, что явно невыгодно с энтропийной точки зрения. Поэтому, если лиганд (IV) будет связывать катион щелочного металла, то скорее всего в этом связывании будет участвовать лишь одна фосфорильная группа.

Описанные конформационные расчеты показывают, что по своей селективности лиганды (I)–(IV) могут быть расположены в ряд:  $(\text{II}^*) > (\text{III}) > (\text{II}) > (\text{I}) > (\text{IV})$ , где  $(\text{II}^*)$  — галогензамещенное соединение (II). Кроме того, проанализировав положения минимумов энергии и карты расстояний  $R_{\text{O}\dots\text{O}}$ , можно указать, с какими катионами могут связываться те или иные лиганды.

Аналогичные выводы можно сделать и для дифосфиновых диокисей типа (I)–(IV), в которых заместителями в фосфорильной группе являются не  $\text{CH}_3$ -группы, а фенильные кольца [60]. Эффективный объем фенильных колец не только не больше, но даже немного меньше объема  $\text{CH}_3$ -групп, так как они легко могут «подстраиваться» к конформации основной цепи за счет вращений вокруг связей  $\text{P}-\text{C}$ . Поэтому конформационные карты фенилпроизводных (I)–(IV) мало отличаются от

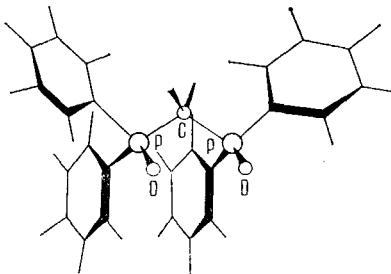


Рис. 5. Оптимальная конформация диокиси тетрафенилметилендифосфида, на со стэкинг-взаимодействием фенильных колец [59]

рассмотренных выше карт; различие заключается только в том, что минимумы энергии, как правило, более пологи, а барьеры — не столь велики. Но фенилзамещенное соединение с метиленовым мостиком (I), как отмечено в работах [54, 61], образует с некоторыми катионами значительно более устойчивые комплексы, чем соответствующие алкилзамещенные, и обладает повышенной экстракционной способностью. Расчет показывает, что причина такого «аномального» поведения соединений заключается в повышенной устойчивости конформации со взаимно параллельным расположением фенильных колец (рис. 5). Такая конформация стабилизируется дисперсионным взаимодействием колец, которому соответствует энергия  $\sim 5 \div 10$  кДж/моль (в газовой фазе). Растворитель, особенно неполярный, конечно, может существенно уменьшить указанную величину, поскольку взаимодействие фенильных колец с его молекулами будет конкурировать со стэкинг-взаимодействием между кольцами; кроме того, жесткая конформация энтропийно будет более выгодна, чем «разболтанная», ибо она в меньшей степени «структурит» растворитель. И все же во многих случаях конформация с параллельными фенильными кольцами (среднее расстояние между которыми составляет 0,34 нм) будет оставаться предпочтительной.

Обратимся теперь к экспериментальным данным по константам устойчивости комплексов фенилзамещенных (I)–(IV) с катионами щелочных металлов [62]. Эти данные относятся к растворам этанол — хлороформ с равными долями обоих компонентов и, строго говоря, соответствуют константам равновесия не  $K_m^{ML}$ , а  $K_{MA}^{ML}$ , где MA — металлоацетат. Однако последнее обстоятельство несущественно, поскольку свободная энергия образования соединений вида MA из металла и ацетата, как показали измерения, во всех случаях одинакова, и, следовательно, приведенные ниже значения  $K_{MA}^{ML}$  отличаются от интересующих нас  $K_m^{ML}$  на одну и ту же константу. Константы устойчивости комплексов лигандов (I)–(IV) с ионами щелочных металлов приведены ниже:

Ион	$\text{Li}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Cs}^+$
(I)	56	42	20	12
(II)	400	300	—	—
(III)	400	100	40	25
(IV)	10	8	6	7

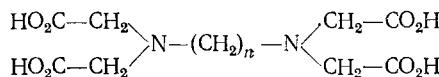
Нетрудно видеть, что выведенное на основании конформационного расчета изменение селективности в ряду (I)–(IV) совпадает с наблюдаемой на опыте тенденцией. Наибольшей селективностью обладает лиганд (II), образующий прочные комплексы с катионами малого радиуса и не образующий комплексов с большими катионами. Наименее прочные комплексы, в полном соответствии с результатами расчета, образует лиганд (IV), причем экспериментально установлено, что в комплексообразовании участвует лишь одна фосфорильная группа.

Конечно, геометрический анализ позволяет лишь качественно оценивать относительную устойчивость комплексов в ряду лигандов и катионов. Для получения количественных оценок необходимо привлечение дополнительных моделей. В частности, если сделать некоторые предположения относительно вкладов  $\Delta F_i$  в свободную энергию комплексообразования, допустить, что энергия деформации угла  $\theta$  (см. рис. 1) описывается законом Гука и, суммируя больцмановские экспоненты, вычислять по конформационным картам изменение энтропии (см. выражения (11), (12)), то можно получить разумное согласие между вычисленными и опытными константами устойчивости комплексов [6].

Те же принципы анализа пространственной структуры, по-видимому, применимы к сотням других синтезированных лигандов совершенно иной природы — от би- до гексадентатных, донорными атомами которых могут являться не только кислород, но и азот, сера, фосфор, мышьяк (мы намеренно не касаемся в этом обзоре комплексов, содержащих

$\pi$ - и  $\sigma$ -связи углерод — металл, так как их образование определяется в первую очередь электронными эффектами, трактуемыми обычно на основе теории молекулярных орбиталей). Экспериментальные исследования в этой области достигли такого состояния, что уже можно говорить о «конструировании» лигандов, связывающихся с определенными ионами металлов (это, в частности, подчеркнуто в превосходном обзоре [63]), и задача конформационного анализа должна заключаться в прогнозировании структуры лигандов.

Конформационный анализ, позволяющий оценивать не только внутреннюю энергию, но и энтропию комплексообразования, даст возможность объяснить понижение констант устойчивости комплексов металлов с тетракарбоксильными кислотами вида



при изменении  $n$  от 2 до 5 [40] (здесь на первый план выступает энтропийный фактор, связанный с вымораживанием нескольких степеней свободы при образовании комплекса), а также позволит объяснить топологическую структуру [63] полидентатных хелатообразующих агентов, детальную геометрию и устойчивость их комплексов с металлами и целый ряд других факторов, известных в координационной химии. Теория здесь сильно отстает от требований эксперимента, поэтому в предвидимом будущем следует ожидать резкого увеличения числа теоретических исследований в этой области и появления новых идей.

## 2. Макроциклические комплексы

Среди макроциклических комплексонов наибольшую известность получили: 1) тетрадентатные хелатные агенты с сильным сопряжением во всем цикле и исключительно жесткой структурой в свободном состоянии (порфирины, фталоцианины, витамин  $B_{12}$ , коррины, а также их производные и аналоги); 2) мембрано-активные комплексы пептидной и депептидной природы, важной характеристикой которых является изменение конформации лиганда при его связывании с металлом и 3) циклические полиэфиры.

Селективность жестких комплексонов первого класса определяется фактически только размером полости внутри макроцикла [64]. Что же касается относительной устойчивости комплексов в ряду лигандов с различными заместителями, то она определяется электронными факторами, так как заместители оказывают сильное влияние на сопряжение в цикле.

Среди соединений второго класса имеются такие мембрано-активные депептидные антибиотики, как валиномицин, энниатины, но-нактин, антаманид и т. п. [65]. Приведенные ниже данные по константам устойчивости комплексов состава 1:1 трех природных макроциклов с катионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  (в растворе этанола) показывают, что лиганды обладают заметной селективностью: два из них связываются преимущественно с ионами  $\text{K}^+$ , а один (антаманид) — с ионами  $\text{Na}^+$ . Валиномицин обладает уникальной  $\text{K}/\text{Na}$ -избирательностью: в его присутствии отношение потоков  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , идущих через мембранные митохондрий, составляет 10 000:1:

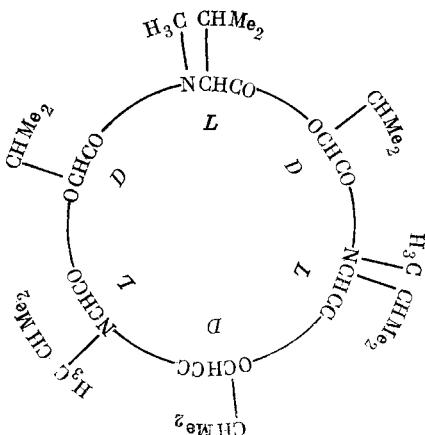


Рис. 6. Структурная формула энниатина B

Макроцикл	Энниатин В	Антаманид	Валиномицин
$\text{Na}^+$	1300	2800	50
$\text{K}^+$	3700	220	$26 \cdot 10^5$
Ссылки	[126—129]	[126, 130, 131]	[126, 129]

Остановимся на конформационном анализе указанных соединений, объясняющем их высокую селективность. Молекула энниатина В, как было установлено экспериментально, может иметь, в зависимости от полярности среды, две конформации — неполярную «N» и «полярную» Р. Расчеты конформаций, проведенные в рамках модели атом-атомных потенциальных функций [66], однозначно предсказывают эти две структуры и объясняют большой экспериментальный материал по энниатину В (ИК- и ЯМР-спектры и пр.).

В молекуле энниатина В (рис. 6) в качестве структурных единиц можно выделить фрагменты N-ацетил-N-метил-L-валина и диметиламида О-ацетил-D-оксизовалериановой кислоты, конформация которых описывается углами вращения  $\phi$  и  $\psi$  вокруг связей  $\text{N}-\text{C}^\alpha$  и  $\text{C}^\alpha-\text{C}'$ . Принимая, что цикл имеет симметрию  $C_{3v}$ , и что комбинации двух пар углов  $\phi$  и  $\psi$  должны приводить к замкнутым циклам, можно найти два конформера, отвечающие минимуму энергии всей молекулы: конформер N, в котором все эфирные и карбонильные атомы кислорода направлены внутрь цикла, и конформер Р, в котором все они вывернуты «наружу». Конформер N, как показывает анализ пространственных моделей, легко может связываться с ионом  $\text{K}^+$ , причем на сфере центрального иона образуется искаженный октаэдр, построенный из донорных атомов кислорода. Для иона  $\text{Na}^+$  полость в N-конформере слишком велика, что приводит к серьезным деформациям макроцикла при связывании. Если же, наоборот, по сравнению с полостью ионы слишком велики ( $\text{Rb}^+$  или  $\text{Cs}^+$ ), то, как показывает опыт [65, с. 155], наиболее выгодными являются сэндвичевые структуры состава 2:1, а также комплексы состава 3:1.

Валиномицин представляет собой 12-тичленный депептидный цикл с 36 связями основной цепи и чередованием конфигурации типа *LLDDLLDD...*. Всего же в валиномицине имеются 24 угла вращения  $\phi$ ,  $\psi$  и, казалось бы, из общих соображений для него следует ожидать менее устойчивых комплексов, чем для энниатина В. Однако, как показывают приведенные выше данные по константам устойчивости, это совсем не так. С чем же связана аномально высокая устойчивость комплексов валиномицина с большими по размеру катионами?

На этот вопрос отвечают результаты конформационных расчетов и экспериментальные данные как для свободного валиномицина, так и для его комплексов. Поиск устойчивых конформаций валиномицина без каких-либо ограничений, естественно, связан с серьезными расчетными трудностями, поскольку потенциальная поверхность многоэкстремальна, и простой перебор возможных нулевых приближений потребовал бы слишком много машинного времени. В связи с этим авторы работы [67], проводившие расчеты в рамках модели атом-атомных потенциальных функций, воспользовались имевшимися экспериментальными данными по ИК-, УФ- и ЯМР-спектрам, дисперсии оптического вращения и кругового диахроизма валиномицина и его комплексов. Они показали, что валиномицин может иметь весьма ограниченный набор низкоэнергетических конформаций, причем в неполярных растворителях наиболее выгодна форма «браслета», стабилизируемая шестью внутримолекулярными водородными связями. В этой форме все атомы кислорода, которые в принципе могли бы участвовать в комплексообразовании, вывернуты «наружу». Другая форма, также стабилизируемая шестью водородными связями, но с атомами кислорода, направленными «внутрь» полости, согласно теоретическому расчету, менее выгодна (на 250 кДж/моль). Все остальные конформации отвечают значительно более выгодна форма «браслета», стабилизируемая шестью внутримоле-

Приведенные значения, конечно, завышены, поскольку авторы работы [67] не минимизировали потенциальную энергию по независимым геометрическим параметрам. В самом деле, если бы другие формы обладали бы столь высокой энергией, то они не могли бы быть обнаружены экспериментально. Между тем, спектральные данные доказывают существование целого ряда форм валиномицина, стабилизируемых лишь тремя водородными связями, а также форм, в которых три атома кислорода направлены «наружу», а три — «внутрь» и т. д. (подробное обсуждение конформаций валиномицина и его аналогов см. в монографии [65], с. 127—151).

Итак, исключительно высокая устойчивость комплексов валиномицина с большими по размеру катионами, по-видимому, обусловлена конформационной жесткостью лиганда. В эннинатине В, несмотря на значительно меньший размер цикла, конформационная свобода изолированной молекулы значительно больше, и его комплексы менее устойчивы из-за уменьшения энтропии системы при комплексообразовании. Что же касается селективности валиномицина как комплексона, то она определяется энергетическими затратами, необходимыми для такой деформации макроцикла, которая обеспечит подходящий для данного катиона размер полости. Авторы [67] вычислили конформационную энергию валиномицина как функцию расстояния кислород — металл и показали, что оптимальное связывание должно иметь место в случае  $K^+$ . Связывание с большим катионом (например,  $Cs^+$ ) требует значительно большего раскрытия макроцикла, что сопровождается увеличением конформационной энергии. Неудивительно поэтому, что константа устойчивости комплекса валиномицина с  $Cs^+$  (в растворе этанола) составляет лишь  $6,5 \cdot 10^5$  (по сравнению с  $2,6 \cdot 10^6$  для комплекса с  $K^+$ ).

Для некоторых других природных макроциклов расчеты геометрии и энергетики выполнены на более высоком уровне, чем в работе [67]. Показателен конформационный расчет нонактина [68] — молекулы, селективно переносящей ионы  $K^+$  через фосфолипидные слои и содержащей 32 связи в основной цепи. Первый этап расчета заключался в отборе разрешенных областей конформационного пространства методом жестких сфер. При этом считалось, что молекула имеет ту же симметрию  $S_4$ , что и соответствующая химическая формула. Затем потенциальную функцию сканировали по пяти симметрически независимым конформационным углам, для чего в общей сложности было рассмотрено  $2 \cdot 10^6$  конформаций  $(360/20)^5$ , поскольку для каждого угла сканирование вели с интервалом  $20^\circ$ . После минимизации потенциальной функции лишь 7 конформаций имели энергию в пределах 21 кДж/моль и 39 — в пределах 42 кДж/моль (если за нуль принята энергия глобального минимума). Следует отметить, что все энергетически выгодные конформеры составляют одно семейство, т. е. они занимают достаточно узкую область конформационного пространства. Форма молекулы при этом напоминает теннисный мяч, в котором имеется отверстие, совместимое с размерами иона  $K^+$ . Найденная в [68] детальная геометрия нонактина и его комплекса с  $K^+$  превосходно согласуется с данными рентгеноструктурного анализа.

Иной подход применен для изучения конформаций антаманида [69] — примерно такого же по величине макроцикла, как и нонактин. Сначала молекулу антаманида авторы [69] разбивали на фрагменты и выбирали для них низкоэнергетические конформеры, отбрасывая явно невыгодные; после этого вели полный расчет с учетом всех степеней свободы.

Очень интересный класс макроциклических комплексов представляют синтетические полиэфиры типа  $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n$ , для которых имеется богатый экспериментальный материал по константам устойчивости их комплексов с катионами щелочных металлов, по пространственной структуре молекул и т. д. (см., например, [65], с. 64—78 и 193—204). Теоретические исследования конформаций этих соединений и селективности их комплексообразования пока еще сильно отстают от эко-

сперимента, и наши знания ограничиваются оценками размеров полостей (сделанными в работах [48, 70, 71] на основании изучения пространственных моделей), а также несколькими квантовохимическими расчетами [72—78]. Ниже сопоставлены диаметры катионов щелочных металлов с размерами полости в макроцикле  $D$  (меньшее значение соответствует модели Кори — Полинга — Колтуна, большее — модели Фишера — Гиршфельдера — Тейлора):

Катион	$\text{Li}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Cs}^+$
$d$ , нм	0,136	0,194	0,266	0,334
Макроцикл	12-краун-4	15-краун-5	18-краун-6	21-краун-7
$D$ , нм	0,12—0,15	0,17—0,22	0,26—0,32	0,34—0,43

(в тривиальных названиях соединений первая цифра соответствует числу связей в макроцикле, а вторая — числу атомов кислорода). Если исходить из приведенных данных, то молекула эфира 12-краун-4 должна прочнее связываться с катионом  $\text{Na}^+$ , чем с  $\text{K}^+$ ; для полиэфира 15-краун-5 должен иметь место следующий ряд устойчивости:  $\text{Na}^+ \approx \text{K}^+ > \text{Cs}^+$ , для 18-краун-6:  $\text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+$  и для 21-краун-7:  $\text{Cs}^+ > \text{K}^+$ . Эти предсказания хорошо коррелируют с экспериментальными данными по устойчивости комплексов в растворах. Однако в ряде случаев наблюдаются некоторые отклонения, связанные с образованием сэндвичевых структур (если катион не умещается в полости, то он может быть «зажат» между двумя макроциклами, в результате чего образуется «сэндвич» состава 2:1).

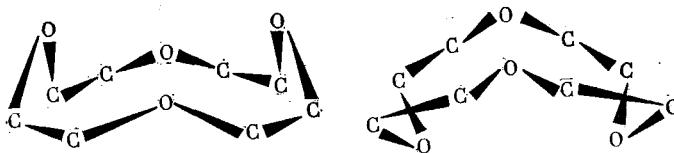


Рис. 7. Схематическое изображение максидентатной (а) и альтернантной (б) конформаций полиэфира 12-краун-4

Остановимся теперь на квантовохимических расчетах конформаций и энергетики комплексообразования краун-эфиров [72]. Неэмпирическим методом самосогласованного поля МО ЛКАО в базисе STO-3G были рассчитаны конформационные энергии молекулы эфира 12-краун-4 и потенциальные поверхности взаимодействия этой молекулы с ионом  $\text{Li}^+$ . Для изолированной молекулы расчет проводили в предположении о сохранении симметрии  $C_4$  (форма М, максидентатная) или  $C_2$  (форма А, альтернантная) при стандартных значениях длин связей и валентных углов (рис. 7). При указанных ограничениях единственным независимым параметром, определяющим конформацию макроцикла, является угол вращения  $\chi$  вокруг связи  $\text{O}-\text{C}$ ; остальные углы вращения могут быть вычислены из условий симметрии и замыкания цикла.

Расчеты позволили найти оптимальное значение  $\chi$  для каждого из конформеров и показали, что форма А более стабильна, чем М (энергия формы А ниже на 16 кДж/моль). Однако в результате взаимодействия с ионом  $\text{Li}^+$  предпочтительной, естественно, оказывается максидентатная форма; при этом равновесное значение угла  $\chi$  в комплексе с  $\text{Li}^+$  становится иным и зависит от расстояния  $d$  между ионом  $\text{Li}^+$  и центром молекулы. Рис. 8, на котором приведены зависимости полной энергии системы от угла  $\chi$  при трех значениях  $d$ , показывает, что оптимальным является «выталкивание» иона  $\text{Li}^+$  на некоторое расстояние из полости макроцикла, т. е., по-видимому, лучше всего, когда  $d=0,04$  нм. Это обстоятельство, так же как и деформация макроцикла при его взаимодействии с ионом, не было учтено авторами работы [71], когда они на основании анализа пространственных моделей объясняли селективность макроциклических полиэфиров. Между тем оно может играть большую роль в комплексообразовании (об этом свидетельствуют также данные

по структуре кристаллического комплекса 18-краун-6 с ионом  $\text{Na}^+$ , полученные рентгенографическим методом [79]).

Следует отметить, что предсказываемая расчетом относительная стабильность различных конформеров макроциклических полиэфиров зависит как от метода расчета, так и от параметризации. Например, в отличие от рассмотренного расчета *ab initio* метод CNDO/2 предсказывает выгодность М-формы для эфира 12-краун-4 [76, 78], причем, согласно [78], для этого эфира разность энергий А- и М-форм превышает

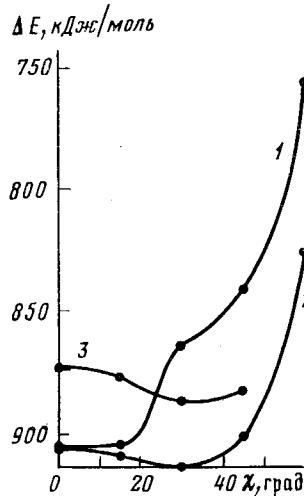


Рис. 8. Энергия взаимодействия  $\Delta E$  иона  $\text{Li}^+$  с молекулой эфира 12-краун-4 в М-конформации в зависимости от  $\chi$  при разных значениях  $d$ : 1 — 0; 2 — 0,4; 3 — 0,8 [73]

100 кДж/моль (!). Однако параметризация CNDO/BW (Бойда — Уайтхеда) приводит к выводу о большей стабильности А-формы [77]. Не исключено, что расчеты в рамках модели атом-атомных потенциальных функций внесут ясность в проблему относительной стабильности конформеров краунэфиров.

Рассмотренные примеры показывают, что как построение пространственных моделей, так и теоретические расчеты конформаций позволяют объяснить селективность природных и синтетических макроциклов по отношению к определенным катионам щелочных металлов. Однако для количественного предсказания устойчивости комплексов необходимы более детальные расчеты, которые, помимо величины  $\Delta E_s$ , соответствующей изменению потенциальной энергии лиганда, должны учитывать изменение энтропии при комплексообразовании, а также влияние растворителя<sup>2</sup>.

#### IV. МЕЖЛИГАНДНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пространственная структура координационных соединений, содержащих хелатные кольца и/или монодентатные лиганды, в значительной степени определяется взаимодействиями между атомами лигандов. Даже если рассматривать простые комплексы катион — бидентатный лиганд, то эти взаимодействия также имеют место, поскольку вершины координационного многогранника заняты донорными атомами молекул растворителя.

Первая попытка анализа расположения донорных атомов на сфере центрального иона была предпринята Земанном [81], рассмотревшим на основе закона Кулона взаимодействие пяти точечных зарядов одного знака. Кеперт [82—85] развел подход, основанный на учете взаимного отталкивания донорных атомов в форме  $U_{ij} = ar_{ij}^{-n}$ , где  $r_{ij}$  — расстояние между атомами  $i$  и  $j$ ;  $a$  — константа и  $n$  — показатель степени, который может принимать значение 1 (закон Кулона), 12 (отталкивание

<sup>2</sup> Анализ некоторых термодинамических проблем хелатирования и макроциклизации в растворе см. в [80].

тельная часть потенциала Леннард-Джонса) или какое-нибудь промежуточное значение (например, 6). Энергия комплекса вычисляется по формуле  $U = \sum U_{ij}$ .

Рассмотрим в качестве примера расчет геометрии пятикоординационного соединения с пятью монодентатными лигандами. Если лиганды A и C, а также B и D попарно эквивалентны, то стереохимическая структура комплекса может быть выражена как функция двух независимых углов  $\varphi_A$  и  $\varphi_B$  (рис. 9). При  $\varphi_A = \varphi_B$  реализуется конфигурация тетрагональной пирамиды; если же  $\varphi_A = 90^\circ$ ,  $\varphi_B = 120^\circ$  (или наоборот), то возникает конфигурация тригональной бипирамиды.

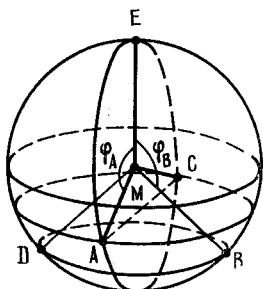
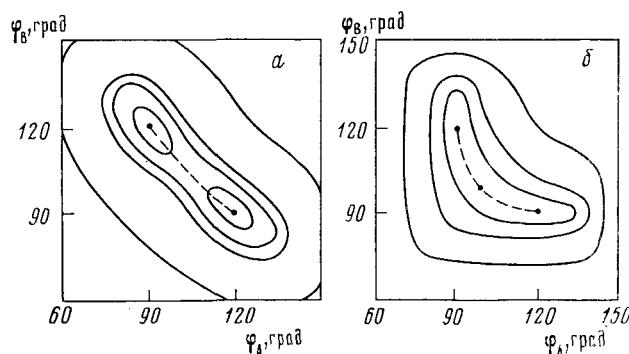


Рис. 9. Схематическое изображение комплекса с пятью монодентатными лигандами. Катион металла (M) находится в центре сферы. Плоскости двух показанных под большим углом сечений взаимно параллельны в силу попарной эквивалентности лигандов A, C и B, D

На рис. 10 представлена потенциальная поверхность рассматриваемого координационного соединения параметров  $\varphi_A$  и  $\varphi_B$ . Нетрудно видеть, что при  $n=1$  (т. е. когда преобладает кулоновское отталкивание донорных атомов) энергетически выгодна тригональная бипирамида, а конфигурация тетрагональной пирамиды отвечает седловой точке (рис. 10a). При  $n=12$  (когда преобладает отталкивание электронных оболочек атомов) оптимальной становится последняя конфигурация. Из этого расчета можно сделать вывод, что объемистые лиганды способствуют возникновению тетрагональной пирамиды, а лиганды, несущие остаточные заряды на донорных атомах, — тригональной бипирамиды. Однако автор [82—85] не делает такого вывода. Вместо этого он останавливается на значении  $n=6$ , которое обеспечивает наилучшее согласие с многочисленными и вместе с тем весьма разнородными опытными данными.

Рис. 10. Линии уровней потенциальной поверхности (энергия — в относительных единицах) соединения  $M$  (монодентат); *a* — при  $n=1$  в потенциале  $U = \sum \sum_{i>j} ar_{ij}^{-n}$ ; *б* — при  $n=12$  [87]



Найденная Кепертом величина  $n=6$  лишена физического смысла, так как она соответствует дисперсионному притяжению, взятыму, однако, с противоположным знаком. Более реалистичным представляется рассмотрение потенциалов взаимодействия донорных атомов или лигандов как целого в виде суммы членов с  $r^{-1}$  и  $r^{-12}$ ; если коэффициент при  $r^{-1}$  значительно больше коэффициента при  $r^{-12}$ , то преобладающим будет кулоновское отталкивание; в противном случае — геометрия комплекса будет определяться в основном отталкиванием электронных оболочек. Впрочем, вовсе не обязательно использовать члены с  $r^{-12}$ , можно остановиться и на универсальном атом-атомном потенциале Ки-

тайгородского [86], зависящем лишь от одного параметра  $r_0$ . Тогда все расчеты такого рода имеет смысл проводить при различных значениях нормированного размера донорного атома  $r_0/l$  (где  $l$  — длина координационной связи) и при различных значениях зарядов на донорных атомах. В этом случае, конечно, прибавляется один параметр теории (поскольку член типа  $ar_{ij}^{-n}$  «расщепляется» на два слагаемых), однако такая постановка задачи позволяет понять, в какой степени геометрия координационных соединений определяется электростатическими взаимодействиями и в какой — пространственными затруднениями.

В работе [87] предложено использовать для расчета относительной стабильности различных полиэдров обобщенный дисперсионно-кулоновский потенциал, представляющий собой сумму потенциала Китайгородского и энергии кулоновского взаимодействия равных по величине точечных зарядов. Рассчитанную с помощью указанного потенциала энергию межлигандного взаимодействия минимизируют из нескольких нулевых приближений, соответствующих предполагаемой пространственной структуре. При этом находят возможные равновесные структуры, которые в общем случае могут отличаться от идеальных конфигураций (призмы, октаэдра и пр.), и определяют разности энергий различных конфигураций.

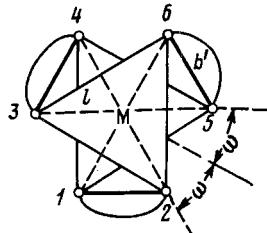


Рис. 11

Рис. 11. Вид на правильный октаэдр «сверху». Его можно представить как призму, верхнее и нижнее основание которой повернуты в противоположные стороны на угол  $\omega$ . Цифры указывают номера донорных атомов;  $b'$  — расстояние между донорными атомами одного лиганда

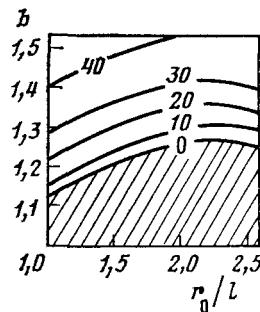


Рис. 12

Рис. 12. Равновесные значения угла тригонального искажения ( $\omega$ ) при различных значениях  $b$  и  $r_0/l$  ( $q=0,4$  е). Изолинии показывают значения угла в градусах. Заштрихованные области соответствуют конфигурации тригональной призмы [88]

Изложенный подход применен к исследованию систем  $M$  (монодентат)<sub>5</sub>,  $M$  (монодентат)<sub>6</sub> и  $tris$  (бидентат) $M$ . Остановимся на некоторых результатах, полученных в [88] для системы  $tris$  (бидентат) $M$ , условное изображение которой приведено на рис. 11 (металл  $M$  находится в центре сферы, на которой расположены донорные атомы лигандов). Нетрудно видеть, что конфигурация комплекса зависит от величины угла тригонального искажения  $\omega$ : при  $\omega=30^\circ$  возникает конфигурация правильного октаэдра, при  $\omega=0^\circ$  — тригональной призмы; при промежуточных значениях конфигурация не является высокосимметричной, и ее обычно классифицируют как искаженную призму (предполагается, что при искажении тригональной призмы оба треугольника, показанные на рис. 11, поворачиваются на угол  $\omega$  в противоположные стороны относительно «идеальной» конфигурации симметрии  $D_{3h}$ ).

Равновесная структура комплекса, очевидно, должна определяться чисто геометрическими факторами ( $l$  и  $b'$ , где  $b'$  — расстояние между донорными атомами одного лиганда), а также потенциалами взаимодействия донорных атомов (в принципе, это должны быть эффективные потенциалы межлигандного взаимодействия). Расчеты равновесной

Соединение	Полиэдр	$l$ , нм	$r_0$ , нм	$r_0/l$	$b$ , нм	расчет	град	опыт
$\text{Cu}\{[\text{Me}_2\text{N}]_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})[\text{NMe}_2]_2\}_3(\text{ClO}_4)_2\text{CuO}_6$	$\text{Cu}_6$	0,207	0,30	1,45	0,139	32	38	
$\text{Mg}\{[\text{Me}_2\text{N}]_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})[\text{NMe}_2]_2\}_3(\text{ClO}_4)_2$	$\text{Mg}_6$	0,206	0,30	1,46	0,136	30	36	
$\text{Na}[\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2]_3\text{I}$	$\text{NaO}_6$	0,245	0,30	1,22	0,115	0	0	
$\text{Mn}[\text{MeC}(\text{O})\text{CHC}(\text{O})\text{Me}]_3$	$\text{Mn}_6$	0,200	0,30	1,50	0,140	33	38	
$\text{V}[\text{MeC}(\text{O})\text{CHC}(\text{O})\text{Me}]_3$	$\text{VO}_6$	0,198	0,30	1,51	0,139	32	37	
$[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3]\text{SO}_4$	$\text{CuN}_6$	0,215	0,32	1,49	0,130	24	24	
$[\text{Co}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3]\text{SO}_4$	$\text{CoN}_6$	0,200	0,32	1,60	0,140	31	30	
$[\text{Ph}_4\text{As}]_2[\text{W}(\text{CNC}(\text{S})\text{C}(\text{S})\text{CN})]$	$\text{WS}_6$	0,237	0,39	1,64	0,131	18	14	
$(\text{Me}_4\text{N})_2[\text{Fe}(\text{CNC}(\text{S})\text{C}(\text{S})\text{CN})]$	$\text{FeS}_6$	0,226	0,39	1,72	0,139	29	36	

структуры проводились при различных значениях нормированной протяженности лиганда  $b = b'/l$  и при различных зарядах на донорных атомах ( $q = 0,0; 0,1; 0,4$  и  $1,0\text{ e}$ ), в предположении, что  $r_0$  (O...O) составляет 0,30 нм. На рис. 12 приведена диаграмма, показывающая равновесное значение угла тригонального искажения  $\omega$  при различных значениях  $b$  и  $r_0/l$  и при  $q = 0,4\text{ e}$  (аналогичные диаграммы были построены и при других значениях зарядов). Заштрихованной области отвечает конфигурация тригональной призмы. Значительная же часть диаграммы соответствует искаженным конфигурациям — промежуточным между призмой и октаэдром, причем идеальному октаэдру ( $\omega = 30^\circ$ ) отвечает сравнительно небольшая область (в отличие от соединений типа  $M$  (монодентат), для которых характерна энергетическая предпочтительность октаэдрической конфигурации при всех значениях  $r_0/l$ , кроме очень малых). Анализ различных диаграмм такого рода показывает, что по мере увеличения заряда  $q$  область стабильности тригональной призмы уменьшается.

По данным рис. 12 (для  $q = 0,4\text{ e}$ ) мы рассмотрим на примере нескольких достаточно произвольно выбранных соединений результаты расчета угла тригонального искажения  $\omega$  (таблица). Из таблицы видно, что несмотря на целый ряд допущений, принятых в модели (например, предположение о том, что все донорные атомы располагаются на сфере центрального иона), согласие между расчетом и опытом вполне удовлетворительно, причем не только для катионов щелочных и щелочноземельных металлов, связывание которых носит ионный характер, но и для переходных металлов, для которых нередко постулируют наличие каких-либо преимущественных направлений связывания. Модель точек на сфере исходит из представлений о том, что в самом ионе предпочтительные направления отсутствуют и что, если они и возникают, то только благодаря взаимодействию лигандов и их донорных атомов. Находится ли эта модель в противоречии с квантовохимическими результатами, должны показать будущие исследования.

## V. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ХЕЛАТНЫХ КОЛЕЦ И КОМПЛЕКСОВ

В гл. III рассматривались расчеты конформаций изолированных лигантов, позволяющие делать выводы о селективности комплексообразования. Остановимся теперь на аналогичных расчетах для лигантов, связанных с катионом металла координационными связями. Для классических этилендиаминовых комплексов (лиганд  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ), в которых хелатные циклы содержат пять связей (из них две связи — координационные), конформационные исследования в рамках модели атом-атомных потенциальных функций проведены Голлогли и Хокинсом [16—18, 89, 90]. Идеальное значение угла  $\theta$  (см. рис. 1) считалось равным  $90^\circ$ , а деформация этого угла описывалась гармоническим законом с упругой постоянной, определенной из спектроскопических данных. В результате было показано, что пятичленное кольцо может иметь две устойчивые конформации — полукресла и конверта, причем выгодность той или иной формы диктуется геометрическими ограничениями: если

длина связи металл — донорный атом меньше 0,175 нм, то предпочтительней форма конверта; при более длинных связях чаще всего реализуется форма полукресла.

Проблема относительной стабильности пяти- и шестичленных хелатных циклов недавно изучена авторами работ [91, 92], рассчитавшими в рамках метода атом-атомных потенциальных функций равновесные конформации комплексов Ni (II) с восемью различными лигандами. Среди них этилендиамин и диэтилентетрамин могли образовывать пятичленные циклы, а 1,3-пропилендиамин и дипропилентриамин — соответствующие шестичленные циклы. Оказалось, что наблюдаемая экспериментально пониженная стабильность шестичленных циклов может быть полностью отнесена за счет пространственных напряжений, причем основной вклад в разность энталпий пяти- и шестичленных циклов вносят деформации валентных углов и невалентные взаимодействия.

С-Замещенные этилендиамины могут, в зависимости от положения заместителя при асимметрическом атоме углерода, иметь две конфигурации — *R* и *S*. При этом для каждого структурного изомера имеет место равновесие  $\lambda$ - и  $\delta$ -конформеров (как это показано в случае 1,2-дiamинопропана для конфигурации *R*), в одном из которых ( $\lambda$ ) метильная группа занимает экваториальное положение, а в другом ( $\delta$ ) — аксиальное. Указанные конформеры могут переходить друг в друга, преодолевая потенциальный барьер, величина которого, согласно измерениям температурной зависимости спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  комплексов диаминов с Co, Mo и W, составляет  $\sim 40$  кДж/моль [93].

Однако для комплексообразования существенна не величина барьера, а разность энергий конформеров. Еще Кори и Бейлар в своей пионерской работе [94] нашли, что  $\lambda$ -конформер стабильнее на  $\sim 4$  кДж/моль. Расчеты других авторов [11], основанные на минимизации потенциальной энергии, показали, что эта разность должна быть еще меньше. Согласно оценкам работ [20, 21], разность свободных энергий  $\Delta F$  аксиального и экваториального конформеров ( $\delta$  и  $\lambda$  для *R*-изомера) зависит больше всего от энтропийного вклада, который авторы [20, 21] учили в рамках гармонического приближения для взаимодействующих осцилляторов (см. гл. I). В результате эти авторы получили значение  $\Delta F = 10$  кДж/моль, причем они отметили, что учет энтропии практически во всех случаях приводит к увеличению разности свободных энергий по сравнению с величиной  $\Delta E$ , рассчитанной в результате минимизации потенциальной энергии. Таким образом, потенциальная яма, отвечающая более «напряженному»  $\delta$ -конформеру, является более узкой.

Конформационный анализ различных С- и N-метил- и диметилзамещенных этилендиаминов, а также многочисленных шестичленных хелатных циклов детально описан в монографии [11]. Что касается шестичленных циклов, то для них наиболее устойчива конформация кресла; *твист*-форма практически во всех случаях менее выгодна, однако наличие тех или иных замещений может влиять на разность энергий этих форм. Проблема устойчивости аксиальных и экваториальных конформеров шестичленных циклов во многом сходна с аналогичной проблемой для замещенных циклогексанов, и, поскольку она хорошо изучена, мы не будем ее рассматривать.

Однако один вопрос, касающийся параметризации, как нам кажется, требует дальнейшего исследования. Все авторы, изучавшие конформации хелатных колец, считали, что идеальное значение  $\alpha_0$  (или угла  $\theta_0$ , если обратиться к схеме рис. 1) должно составлять  $90^\circ$ . Между тем как с точки зрения квантовой механики, так и из общих соображений представляется сомнительным наличие на атоме металла каких-либо преимущественных направлений связывания. Вероятнее всего, значение  $\alpha_0$  (или  $\theta_0$ ) диктуется условиями окружения (октаэдрической или квадратной конфигурацией катиона металла), и наиболее прямой путь учета окружения заключается в полном анализе межлигандных взаимодействий на основе модели атом-атомных потенциалов. Тогда не требуется

вводить никаких предположений относительно величин  $\alpha_0$  ( $\theta_0$ ) и соответствующей упругой постоянной  $C$ . В расчетах же изолированных хелатных колец величина  $\alpha_0$  и постоянная  $C$  неявно учитывают взаимодействие лигандных атомов с молекулами растворителя, однако при таком подходе значение  $C$  может «плавать» при переходе от соединения к соединению и от растворителя к растворителю.

В классических *бис*-тридентатных комплексах  $\text{Co}(\text{III})$  с этилендиаминовыми лигандами, их производными и аминокислотами устойчивость различных конформаций хелатных циклов во многом определяется взаимодействием между этими циклами. Поэтому не всегда комбинация конформаций  $\text{A}\text{A}\text{A}$  энергетически наиболее выгодна. Расчеты конформаций таких комплексов проанализированы в обзоре [15] (см. также более поздние работы [95—101]), а в работе [102] описаны некоторые усовершенствования методики расчета, заключающиеся, в частности, в учете симметрии комплекса и конформационной энтропии лигандов. В результате этих усовершенствований, а также уточнения силового поля для некоторых достаточно сложных комплексов, структурные параметры, найденные теоретическим путем, практически точно совпали с рентгенографическими данными.

Следует, однако, отметить, что не всегда расчет дает однозначную информацию о наиболее выгодной структуре. Никетич и Уоллбай [24, 25], проводившие исключительно кропотливые и трудоемкие машинные эксперименты по выявлению возможных конформеров *трист*-диаминовых комплексов  $\text{Co}(\text{III})$  с тремя шестичленными хелатными циклами, а также подобных комплексов с диметилзамещенными лигандами, пришли к выводу, что типичными являются ситуации, когда потенциальная поверхность содержит несколько сравнимых по глубине ям. Поэтому в растворе должно иметь место равновесие нескольких конформеров, а в кристалле (в силу влияния межмолекулярных взаимодействий) не обязательно должен реализоваться наиболее выгодный конформер. Что же касается относительной стабильности аксиальных и экваториальных конформеров различных метилзамещенных, то для нее предсказания теории вполне однозначны и согласуются с опытными данными.

Расчет относительной стабильности конформеров сложных комплексов самым тесным образом связан с проблемой стереоселективности [103]. Под стереоселективными понимают такие реакции, в результате которых образуются два или несколько изомеров различной хиральности, причем один из них представлен в равновесной смеси с большим весом, чем другие, так что в результате ряда технических приемов становится возможным его выделение (в отличие от стереоспецифических реакций, приводящих к возникновению лишь одного изомера).

Проблема стереоселективности слишком широка для того, чтобы мы могли на ней остановиться в данном обзоре сколько-нибудь подробно. Попытаемся ответить на вопрос, можно ли теоретически предсказать относительную энергию изомерных комплексов и наметить пути наиболее эффективного стереоселективного синтеза. Прежде всего следует отметить, что разности энергий хелатных циклов, образованных *DD*- и *LD*-лигандами, например аминокислотами, весьма малы, о чем, в частности, свидетельствуют результаты расчетов, проведенных Хокинсом [11] (наибольшее энергетическое различие достигается для диастереомеров пролина). Далее, большую роль в определении стабильности диастереомерных комплексов играет взаимодействие с растворителем, которое обычно не принимается во внимание в конформационных расчетах. Наконец, необходимо иметь в виду, что образующиеся в процессе реакции интермедиаты не являются истинными переходными состояниями, и их энергии можно считать пропорциональными энергиям переходных состояний лишь в некотором приближении.

В связи с этим Хокинс весьма пессимистически относится к возможностям теоретического предсказания стереоселективности. Однако проведенные в последние годы точные конформационные расчеты, по-видимому, опровергают эту точку зрения. Укажем, в частности, работы [104,

105], посвященные конформационному анализу сложных изомерных комплексов Со (III) с глицином и аланином (предсказанные в [104, 105] разности энергий диастереоизомеров составляли  $\sim 3-5$  кДж/моль, что соответствовало 60—80%-ному выходу одной из изомерных форм); при этом достигнуто удовлетворительное согласие с имеющимися экспериментальными данными.

\* \* \*

Подводя итоги, отметим, что методы теоретического конформационного анализа позволяют на основе расчета величины  $\Delta F$ , интерпретировать и предсказывать относительную устойчивость комплексов металлов и селективность комплексообразования, причем в ряде случаев существен учет сольватной оболочки, который можно проводить как в континуум-модели, так и в явном виде. В последнем случае имеет смысл постепенно усложнять расчет, последовательно рассматривая конформации хелатных колец и взаимодействия между молекулами растворителя и/или хелатными кольцами. Поскольку такая задача, если ставить ее в атом-атомном приближении, многоэкстремальна, то важным вспомогательным этапом, позволяющим отыскать возможные нулевые приближения и предсказать стереохимическую конфигурацию комплекса, является оптимизация положений донорных атомов на сфере центрального иона.

Но, конечно, не во всех случаях расчет следует вести именно в такой последовательности. Например, модель взаимодействующих точек на сфере не имеет прямого отношения к комплексам с макроциклическими лигандами. Кроме того, в общем случае некоторые аспекты селективности комплексообразования могут быть поняты уже на основании конформационного анализа изолированных лигандов.

Теоретические исследования устойчивости комплексов металлов и селективности комплексообразования пока еще только начинаются, и следует полагать, что в ближайшем будущем в этом направлении будут получены новые интересные результаты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sargeson A. M. In: *Transition Metal Chemistry*. v. 3. Ed. Carlin R. L. New York: M. Dekker, 1966, p. 303.
2. Dunlop J. H., Gillard R. D. In: *Advances Inorganic and Radiochemistry*, v. 9. Ed Elemen's H. J., Sharpe A. G., New York: Acad. Press, 1966, p. 185.
3. Дятлова Н. М., Темкина В. Я., Коллакова Н. Д. Комплексоны. М.: Химия, 1970.
4. Кабачник М. И., Дащевский В. Г., Медведь Т. Я., Баранов А. П. Теор. эксперим. химия, 1977, т. 13, с. 335.
5. Дащевский В. Г. Конформации органических молекул. М.: Химия, 1974.
6. Дащевский В. Г., Баранов А. П., Медведь Т. Я., Кабачник М. И. Теор. эксперим. химия, 1978, т. 14, с. 488.
7. Tolman C. A. *Chem. Rev.*, 1977, v. 77, p. 313.
8. Kepert D. L. *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 4736.
9. Blight D. G., Kepert D. L. *Theor. Chim. Acta*, 1968, v. 11, p. 51.
10. Гиллеспи Р. Геометрия молекул. Пер. с англ. Под ред. Пентина Ю. А., М.: Мир, 1975.
11. Хокинс К. Абсолютная конфигурация комплексов металлов. Пер. с англ. под ред. Ермакова А. Н. М.: Мир, 1974.
12. Williams J. E., Stany P. J., Schleyer P. v. R. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 1968, v. 19, p. 531.
13. Ramachandran G. N., Sasisekharan V. *Adv. Protein. Chem.*, 1968, v. 23, p. 283.
14. Scheraga H. A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1968, v. 6, p. 103.
15. Buckingham D. A., Sargeson A. M. In: *Topics in Stereochemistry*, v. 6. Ed. Allinger N. L., Eliel E. L. New York: Wiley, 1971, p. 219.
16. Gollogly J. R., Hawkins C. J. *Inorg. Chem.*, 1969, v. 8, p. 1168.
17. Gollogly J. R., Hawkins C. J. *Ibid.*, 1970, v. 9, p. 576.
18. Gollogly J. R., Hawkins C. J., Wong C. L. *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, 1970, v. 6, p. 215.
19. Илиэл Э., Аллинджер Н., Энжидал С., Моррисон Г. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969.
20. De Hayes L. J., Busch D. N. *Inorg. Chem.*, 1973, v. 12, p. 1505.
21. De Hayes L. J., Busch D. N. *Ibid.*, 1973, v. 12, p. 2010.

22. Allinger N. L., Hirsch J. A., Miller M. A., Tyminski I. J., Van Cattledge F. A. J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 1199.
23. Allinger N. L., Hirsch J. A., Miller M. A., Tyminski I. J. Ibid., 1969, v. 91, p. 337.
24. Niketić S. R., Woldbye F. Acta. Chem. Scand., 1973, v. 27, p. 621.
25. Niketić S. R., Woldbye F. Ibid., 1973, v. 27, p. 3811.
26. Liquori A. M., Damiani A., Elefante G. J. Mol. Biol., 1968, v. 33, p. 439.
27. De Coen J. L., Elefante G., Liquori A. M., Damiani A. Nature, 1967, v. 216, p. 910.
28. Ramachandran G. N., Venkatachalam, C. M., Krimm S. Biophys. J., 1966, v. 6, p. 849.
29. Scott R. A., Scheraga H. A. J. Chem. Phys., 1965, v. 42, p. 2209.
30. Дащевский В. Г., Стручков Ю. Т., Акопян З. А. Ж. структ. химии, 1966, т. 7, с. 408.
31. Дащевский В. Г. Там же, 1970, т. 11, с. 912.
32. Boyd R. H. J. Chem. Phys., 1968, v. 49, p. 2574.
33. Wiberg K. B. J. Am. Chem. Soc., 1965, v. 87, p. 1070.
34. Яцимирский К. Б. Ж. физ. химии, 1951, т. 25, с. 221.
35. Яцимирский К. Б., Васильев В. П. Константы нестойкости соединений. М.: Изд-во АН СССР, 1959.
36. Spike C. G., Perry R. W. J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 2726, 3770.
37. Charles R. G. Ibid., 1954, v. 76, p. 5854.
38. Bond J., Jones T. Trans. Faraday Soc., 1959, v. 55, p. 1310.
39. Westheimer F. H., Ingraham L. L. J. Phys. Chem., 1956, v. 60, p. 1668.
40. Schwarzenbach G. Helv. Chim. Acta, 1952, v. 35, p. 2344.
41. Schwarzenbach G. Anal. Chem., 1960, v. 32, p. 6.
42. Годнев И. Н. Вычисление термодинамических функций по молекулярным данным. М.: Гостоптехиздат, 1956.
43. Флори П. Статистическая механика цепных молекул. М.: Мир, 1971.
44. Дащевский В. Г. Высокомолекулярные соединения 1969. Теоретические аспекты конформаций макромолекул. М.: ВИНИТИ, Итоги науки, 1970, с. 93.
45. Go N., Scheraga H. A. J. Chem. Phys., 1969, v. 51, p. 4751.
46. Баранов А. П., Дащевский В. Г., Шноль Э. Э. Об углах внутреннего вращения углеродной цепочки. (Препринт). Научный центр. биологических исследований АН СССР в Пущине, 1974.
47. Соболь И. М. Численные методы Монте-Карло. М.: Наука, 1973.
48. Frensdorff H. K. J. Am. Chem. Soc., 1971, v. 93, p. 600.
49. Wong K. H., Konizer G., Smid J. Ibid., 1970, v. 92, p. 666.
50. Go N., Scheraga H. A. Macromolecules, 1973, v. 6, p. 273.
51. Баранов А. П., Дащевский В. Г., Медведев Т. Я., Кабачник М. И. Теор. эксперим. химия, 1977, т. 13, с. 485.
52. Юдина К. С., Медведев Т. Я., Кабачник М. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, с. 1954.
53. Кабачник М. И., Медведев Т. Я., Поликарпов Ю. М., Юдина К. С. Там же, 1967, с. 591.
54. Яцимирский К. Б., Кабачник М. И., Шека З. А., Медведев Т. Я., Синявская Э. И., Поликарпов Ю. М. Теор. эксперим. химия, 1968, т. 4, с. 446.
55. Яцимирский К. Б., Кабачник М. И., Шека З. А., Медведев Т. Я., Синявская Э. И., Нестерова Н. П., Константиновская М. А. Докл. АН СССР, 1973, т. 212, с. 428.
56. Кабачник М. И., Медведев Т. Я., Дятлова Н. М., Рудомино М. В. Успехи химии, 1974, т. 43, с. 1554.
57. Успехи химии координационных соединений. Ред. Яцимирский К. Б. Киев: Наукова думка, 1975, с. 113.
58. Розен А. М., Николотова З. И., Карташова Н. А., Юдина К. С. Докл. АН СССР, 1975, т. 222, с. 1151.
59. Дащевский В. Г., Баранов А. П., Медведев Т. Я., Кабачник М. И. Теор. эксперим. химия, 1977, т. 13, с. 340.
60. Дащевский В. Г., Баранов А. П., Медведев Т. Я., Кабачник М. И. Там же, 1979, т. 15, с. 255.
61. Розен А. М., Николотова З. И., Карташова Н. А., Юдина К. С. Радиохимия, 1977, т. 19, с. 709.
62. Яцимирский К. Б., Кабачник М. И., Синявская Э. И., Медведев Т. Я., Бельский Ф. И. Теор. эксперим. химия, 1976, т. 12, с. 777.
63. Black D. St. C., Hartshorn A. J. Coord. Chem. Rev., 1973, v. 9, p. 219. (Русский пер.: Блэк Д. Ст., Хартшорн А. Дж. Успехи химии, 1975, т. 44, с. 260).
64. Хембрейт П. Успехи химии, 1977, т. 46, с. 1207.
65. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембрено-активные комплексоны. М.: Наука, 1974, 463 с.
66. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Плетнев В. З., Архипова С. Ф. Химия природных соединений, 1971, № 2, с. 184, 191.
67. Mayers D. F., Urry D. W. J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 77.
68. Lee Y. N., Hamori E. Biopolymers, 1974, v. 13, p. 77.
69. Громов Э. П., Плетнев В. З., Попов Е. М. Биоорг. химия, 1976, т. 2, с. 19.
70. Pedersen C. J. J. Am. Chem. Soc., 1970, v. 92, p. 386, 391.
71. Педерсен К. Д., Френсифф Х. К. Успехи химии, 1973, т. 42, с. 492.
72. Pullman A., Giessner-Prettre C., Kruglyak Yu. A. Chem. Phys. Letters, 1975, v. 35, p. 156.
73. Кругляк Ю. А., Посудиевский А. Ю., Яцимирский К. Б. Пространственное и электронное строение мембрено-активной 12-короны-4 с ионами  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$  и  $Mg^{2+}$ . Препринт ИТФ АН УССР, ИТФ-75-123 Р, Киев, 1975.
74. Кругляк Ю. А., Посудиевский А. Ю., Яцимирский К. Б. Взаимодействие 12-короны-4

- с ионами  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Na}^-$ ,  $\text{Cl}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , с атомами  $\text{Na}$ ,  $\text{Cl}$  и молекулами  $\text{Na}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaCl}$ . Препринт ИТФ АН УССР, ИТФ-78-34 Р, Киев, 1978.
75. Кругляк Ю. А., Посудиевский А. Ю. Конформационный анализ молекулы 12-короны-4 в приближении ППДП/2. Препринт ИТФ АН УССР, ИТФ-78-35 Р, Киев, 1978.
  76. Волков В. Б., Яцимирский К. Б. Теор. эксперим. химия, 1979, т. 15, с. 711.
  77. Yamabe T., Hori K., Akagi K., Fukui K. Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 1065.
  78. Гузикович А. Г., Горлов Ю. И., Яцимирский К. Б. Теор. эксперим. химия, 1980, т. 16, с. 778.
  79. Dobler M., Dunitz J. D., Seiler P. Acta Crystallogr., 1974, v. B30, p. 2741.
  80. Яцимирский К. Б. Теор. эксперим. химия, 1980, т. 16, с. 34.
  81. Zemann J. Z. anorg. allgem. Chem., 1963, B, 324, S. 241.
  82. Kepert D. L. Inorg. Chem., 1972, v. 11, p. 1561.
  83. Kepert D. L. Ibid., 1973, v. 12, p. 1938, 1944.
  84. Kepert D. L. Ibid., 1974, v. 13, p. 2754, 2758.
  85. Kepert D. L. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1975, p. 963.
  86. Китайгородский А. И., Мирская К. В. Кристаллография, 1961, т. 6, с. 507.
  87. Дашевский В. Г., Асатрян Р. С., Баранов А. П. Ж. структ. химии, 1978, т. 19, с. 786.
  88. Дашевский В. Г., Асатрян Р. С., Баранов А. П. Там же, 1978, т. 19, с. 465.
  89. Gollogly J. R., Hawkins C. J. Inorg. Chem., 1971, v. 10, p. 317.
  90. Gollogly J. R., Hawkins C. J. Ibid., 1972, v. 11, p. 156.
  91. McDougall G. J., Hancock R. D., Boeyens J. C. A. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1978, p. 793.
  92. Boeyens J., C. A., Hancock R. D., McDougall C. J. S. Afr. J. Chem., 1979, v. 32, p. 23.
  93. Hawkins C. J., Peachey R. M., Szoredi C. L. Austral. J. Chem., 1978, v. 31, p. 973.
  94. Corey E. J., Bailar J. C. J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 2620.
  95. Geue R. J., Snow M. R. Inorg. Chem., 1977, v. 16, p. 231.
  96. Niketić S. R., Rasmussen K., Woldbye F., Lijson S. Acta Chem. Scand., 1976, v. A30, p. 485.
  97. Niketić S. R., Rasmussen K. Ibid., 1978, v. A32, p. 391.
  98. Hald N. Ch. P., Rasmussen K. Ibid., 1978, v. A32, p. 753.
  99. Hald N. Ch. P., Rasmussen K. Ibid., 1978, v. A32, p. 879.
  100. Pavelcik F., Majer J. Coll. Czech. Chem. Commun., 1978, v. 43, p. 1450.
  101. Macaskova L., Ondrejovic G., Macasek F., Gazo J. Z. anorg. allgem. Chem., 1980, B, 462, S. 159.
  102. Dwyer M., Geue R. J., Snow M. R. Inorg. Chem., 1973, v. 12, p. 2057.
  103. Bernauer K. In: Metal Ions in Biological Systems, v. 1, Ed. Segel H. New York: M. Dekker, 1974, p. 117.
  104. Brubaker G. R., Euler R. A. Inorg. Chem., 1972, v. 11, p. 2357.
  105. Brubaker G. R., Massura J. G. J. Coord. Chem., 1974, v. 3, p. 251.

Институт элементоорганических соединений  
им. А. Н. Несмиянова, АН СССР, Москва