

УДК 547.717'898.07

© 1991 г.

**АЗОТ-, СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛЫ
И ИХ КОМПЛЕКСЫ — НОВЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МОДЕЛИ ФЕРМЕНТОВ ****Воронков М. Г., Кнутов В. И.*

Обсуждены методы синтеза N,S-содержащих макрогетероциклов и их комплексов с катионами, анионами и органическими молекулами. Рассмотрены комплексы ионов меди(II) с тиаазамакроциклическими лигандами в качестве низкомолекулярных структурных моделей активных центров «синих» белков. Показана возможность транспорта ионов металлов тиаазакраун-соединениями через мембраны и применение их комплексов в катализе. Обсуждены перспективы использования азот- и серосодержащих макрогетероциклов в области моделирования ферментов.

Библиография — 98 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2497
II. Синтез N,S-содержащих макрогетероциклов	2498
III. N,S-Содержащие рецепторы, связывающие катионы, анионы и нейтральные органические молекулы	2516
IV. Транспорт ионов металлов N,S-содержащими рецепторами через мембраны, катализ	2521
V. Заключение	2522

I. ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное развитие химии макрогетероциклических соединений, наблюдаемое в настоящее время, обусловлено открытием краун-эфиров и их способностью селективно образовывать устойчивые комплексы с ионами щелочных и щелочноземельных металлов [1–3]. Дальнейшие исследования в этой области химии показали, что макрогетероциклы избирательно связывают не только катионы металлов, но и анионы, и даже нейтральные органические молекулы, образуя комплексы по типу «хозяин — гость» [2, 3].

* Отмечен первой премией на конкурсе обзоров, организованном секцией № 4 «Органический и элементоорганический синтез» Межведомственного научно-технического совета по приоритетным направлениям химической науки и технологии.

В этой связи становится актуальным изучение азот-, серосодержащих макрогетероциклов и их комплексов в качестве моделей биологических систем и процессов, протекающих в организме с участием соединений азота и серы. В частности, привлекают внимание комплексы тиаазакраун-соединений с ионами меди(II) в качестве моделей медьпротеинов («синих» белков). Активный центр «синих» белков представляет собой комплекс иона меди(II), находящегося в окружении донорных атомов азота и серы. Он характеризуется необычными для соединений меди(II) спектральными и окислительно-восстановительными свойствами. Исследование аналогичных физико-химических характеристик комплексов азот-, серосодержащих макрогетероциклов с ионом меди(II) показало, что они идентичны в этом отношении медьсодержащим «синим» белкам. Медные протеины являются важными металлсодержащими ферментами для живых организмов. Они участвуют в переносе электронов, обмене веществ, катализируют окислительно-восстановительные функции дыхательных клеток. В связи с этим изучение комплексов меди(II) с поли-тиаазакраун-соединениями актуально вследствие использования их в качестве низкомолекулярных моделей металлоферментов.

Металлоэнзимы являются высокоорганизованными системами, обладающими высокой селективностью к субстратам и каталитической активностью. Дальнейшее развитие синтетических энзимов («синзимов») [5, 98] возможно только при переходе от простых мономолекулярных систем к олигомолекулярным, в частности к ассоциатам, связанным нековалентными взаимодействиями, т. е. в случае перехода от молекулярной химии к супрамолекулярной [4, 5].

Развитие супрамолекулярной химии уже сегодня позволяет осуществлять распознавание и селективное взаимодействие макроциклического рецептора с самыми разнообразными субстратами [5]. Это взаимодействие осуществляется двумя путями. Комплексообразование может протекать внутри полости макрокольца, когда рецептор способен «обернуть» субстрат и удерживать его за счет образования многочисленных нековалентных связей. Биологические аналоги этих эндорецепторов можно найти в активных центрах энзимов, где незначительный по размеру субстрат связывается внутри полости большой молекулы белка. При другом типе связывания субстрата используется внешняя поверхность рецептора. В этом случае комплексообразование экзорецептора с субстратом происходит в результате взаимодействия поверхность — поверхность. Аналогом в биологии может служить взаимодействие белок — белок — белок, происходящее на поверхности раздела антитело — антиген и обуславливающее тем самым процессы иммунологического распознавания.

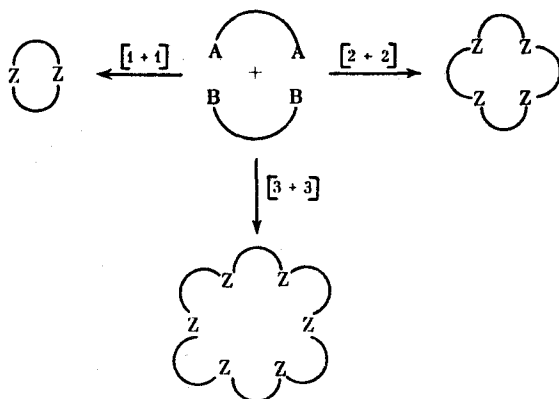
N,S-Содержащие макрогетероциклы проявляют свойства как эндо-, так и экзорецепторов, селективно связывая катионы, анионы и органические субстраты. Дальнейшее развитие химии азот- и серосодержащих макрогетероциклов и их исследование в качестве моделей ферментов может стать главным инструментом изучения структуры и биологических свойств многих биополимеров.

II. СИНТЕЗ N,S-СОДЕРЖАЩИХ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛОВ

1. Алифатические поли-тиаазакраун-соединения

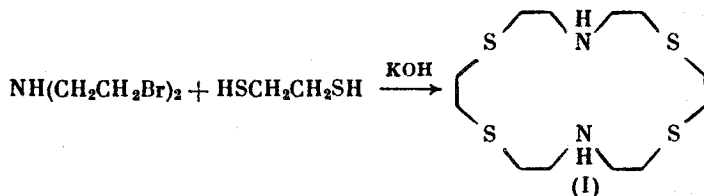
Образование макроциклических соединений осложняется присутствием побочных линейных продуктов поликонденсации, так как промежуточно образующиеся олигомеры далее могут одинаково успешно вступать как во внутри-, так и в межмолекулярные реакции. Еще одним препятствием является протекание циклизации по нескольким стехиометрическим

схемам одновременно. Если в образовании макрокольца участвуют по одной молекуле каждого из исходных продуктов, то такой тип конденсации обозначается [1+1]. Существуют также [2+2]- и [3+3]-конденсации



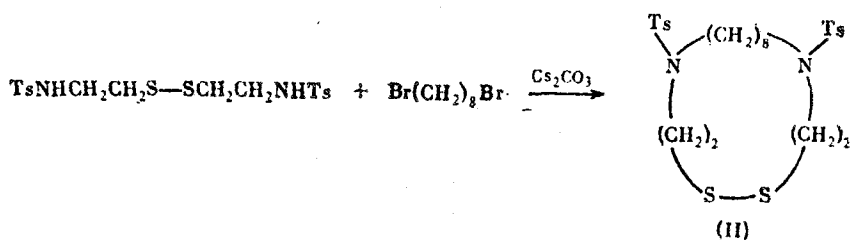
Для предотвращения побочных реакций используются в основном методы высокого разбавления и темплатные реакции.

Так, например, реакция бис-(2-бромэтил)амин с 1,2-этандитиолом протекает в условиях высокого разбавления по типу [2+2]-конденсации.



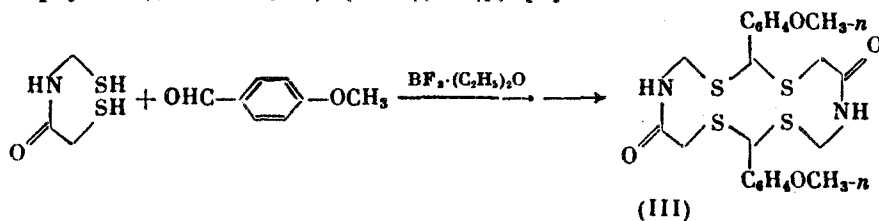
Выход 1,4,10,13-тетратиа-7,16-дизациклооктадекана (I) составляет 45% [6, 7].

Макроциклический дисульфид (II) получен взаимодействием дитозилзамещенного цистамина с 1,8-дибромоктаном в ДМФА в присутствии Cs_2CO_3 [8].

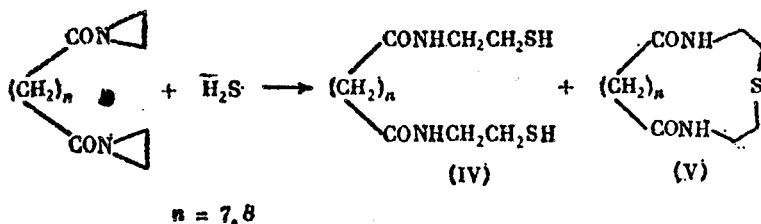


Реакция осуществляется при комнатной температуре в течение 24 ч; выход макрогетероцикла (II) достигает 20%.

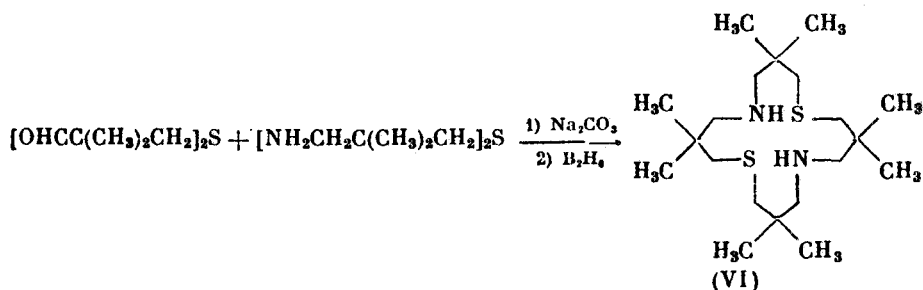
N-(Меркаптометил)амид тиогликолевой кислоты реагирует с анисовым альдегидом по типу [2+2]-конденсации с образованием тетратиади-азакраун-соединения (III) (выход 61%) [9].



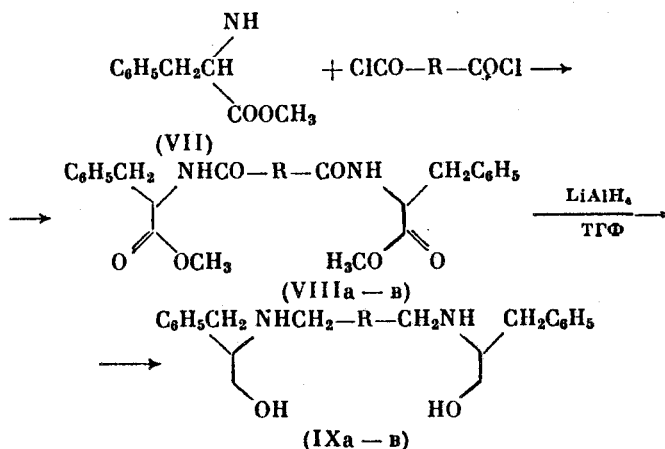
Раскрытие азиридиновых колец бис-N-этиленимидов азелаиновой и себаиновой кислот сероводородом приводит к смеси линейных бис-(2-меркаптоэтил)диамидам соответствующих кислот (IV) и макроциклическим сульфидам (V) [10].



Дитиadiaзакраун-соединение (VI), содержащее четвертичные атомы углерода, получено взаимодействием 2,2,6,6-тетраметил-4-тиагепт-1,7-диаля с 2,2,6,6-тетраметил-4-тиа-1,7-гептандиаминном с последующей обработкой дибораном в ТГФ [11].



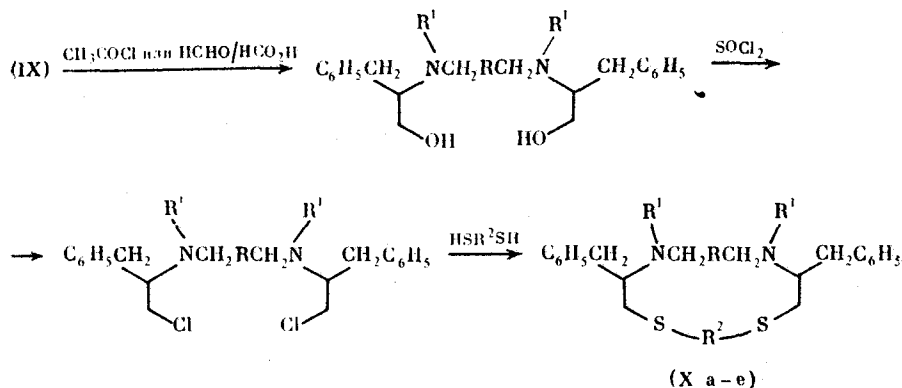
Синтез хиральных N,S-содержащих макроциклов осуществлен реакцией метилового эфира L-фенилаланина (VII) с дихлорангидридами дикарбоновых кислот с рядом последующих превращений [12]. При использовании дихлорангидридов щавелевой, янтарной и дигликолевой кислот получены диамиды (VIIIa–в) с выходом 68–90%. Их восстановление LiAlH_4 в ТГФ приводит к диаминоспиртам (IXa–в).



R=связь (а), $-(\text{CH}_2)_2-$ (б), $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ (в).

Их обработка CH_3COCl или $\text{HCHO}/\text{HCO}_2\text{H}$ и последующее восстановление дает алкилзамещенные диаминоспирты. Взаимодействие последних с SOCl_2 и дальнейшая циклоконденсация с α,ω -алкандитиолами приво-

дит к хиральным C- и N-замещенным N,S-содержащим макроциклам (Ха-е) с выходом 16–26%.



(Ха): R=связь, R'=C₂H₅, R²=-(CH₂)₂-;

(Хб): R=связь, R'=C₂H₅, R²=-(CH₂)₃-;

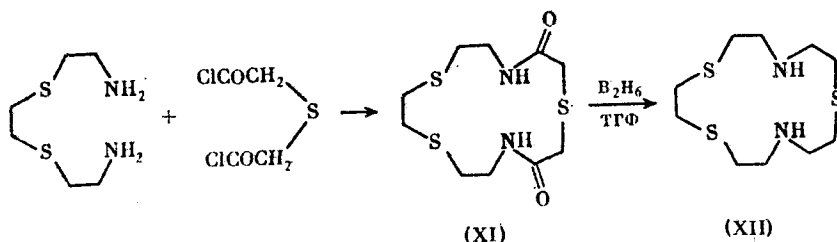
(Хв): R=связь, R'=C₂H₅, R²=-(CH₂)₄-;

(Хг): R=-(CH₂)₂-, R'=C₂H₅, R²=-(CH₂)₃-;

(Хд): R=-(CH₂)₂-, R'=CH₃, R²=-(CH₂)₃-;

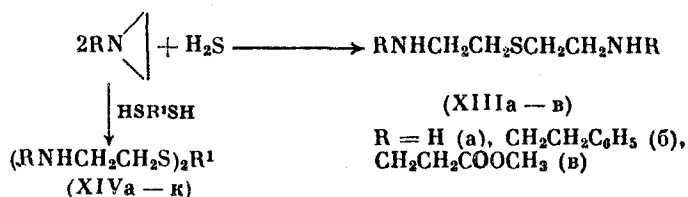
(Хе): R=-CH₂OCH₂-, R'=CH₃, R²=-(CH₂)₂S(CH₂)₂S(CH₂)₂-

Наиболее доступным методом синтеза N,S-содержащих макрогетероцилов является ацилирование открытоцепных серосодержащих диаминов дихлорангидридами дикарбоновых кислот. При взаимодействии 1,8-диамино-3,6-дитиаоктана с дихлорангидридом тиодигликолевой кислоты протекает циклоконденсация по типу [1+1] с образованием макрогетероцикла (XI) [13].

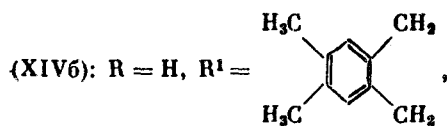


Восстановление дибораном амидных групп макроцикла (XI) приводит к краун-соединению (XII) с выходом 57%.

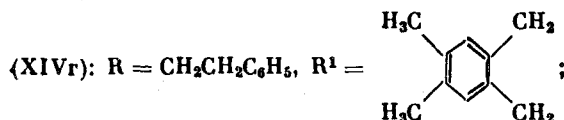
Разработаны методы получения поликарбофункциональных N,S-содержащих открыто-цепных соединений (XIIIa-в), (XIVa-к), на базе которых осуществлен синтез макрогетероциклов с самыми разнообразными экзоциклическими функциональными группами [14–27].



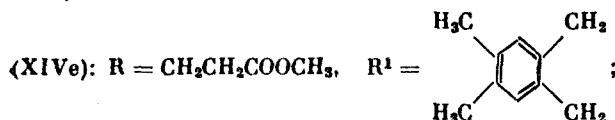
(XIVa): $R=H$, $R'=CH_2CH_2$;



(XIVв): $R=CH_2CH_2C_6H_5$, $R'=CH_2CH_2$;



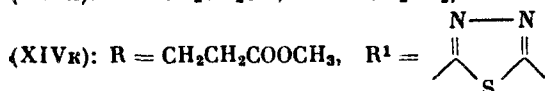
(XIVд): $R=CH_2CH_2COOCH_3$, $R'=CH_2CH_2$;



(XIVж): $R=CH(COOCH_3)CH_2COOCH_3$, $R'=CH_2CH_2$;

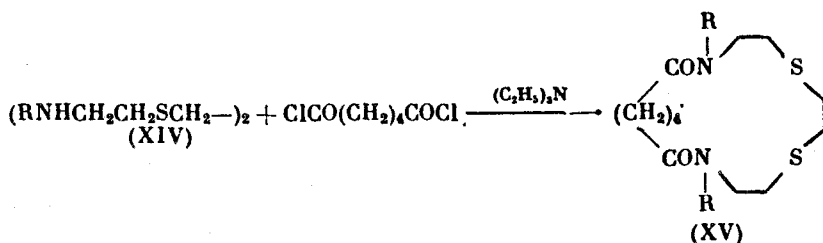
(XIVз): $R=CH(COOC_2H_5)CH_2COOC_2H_5$, $R'=CH_2CH_2$;

(XIVи): $R=CH_2CH_2CN$, $R'=CH_2CH_2$;



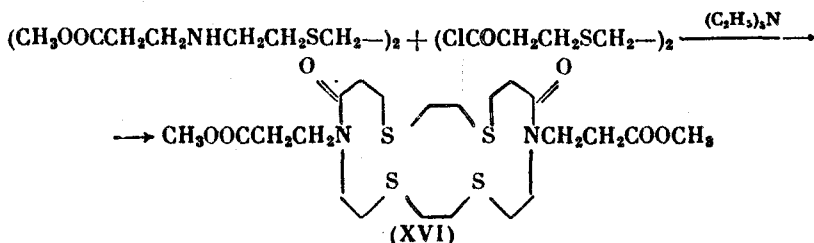
Серосодержащие диамины получены взаимодействием азиридина или его N-замещенных с сероводородом или α,ω -алифатическими, ароматическими, гетероциклическими дитиолами [14–27]. Взаимодействие с H_2S протекает в метаноле при комнатной температуре, а с α,ω -дитиолами при $60^\circ C$. Выход диаминов (XIIIa–в) и (XIVa–к) составляет 80–90%.

Циклоконденсация диаминов (XIVa), (XIVв), (XIVд) и (XIVи) с дихлорангидридами адипиновой кислоты приводит к 16-членным макрогетероциклам (XV) с выходом 70% [16].



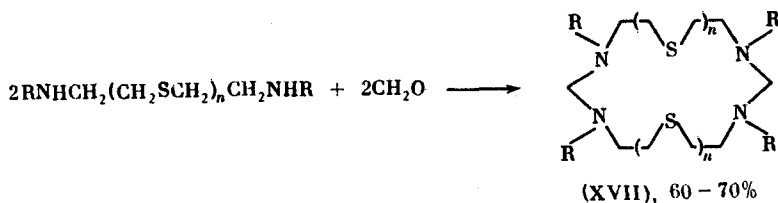
$R=H$, $CH_2CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2COOCH_3$, CH_2CH_2CN

20-Членный макроцикл (XVI), содержащий экзоциклические метоксикарбонилэтильные группы, получен взаимодействием диамина (XIVд) с дихлорангидридом дитиаоктандикарбоновой кислоты [17].



Макрогетероциклы (XV) и (XVI) синтезированы в сухом бензоле в условиях высокого разбавления.

Вторичные диамины (XIIIб, в), (XIVв, д, ж, и) с формальдегидом образуют 22-членные политиаазаakraун-соединения (XVII) [25–27].

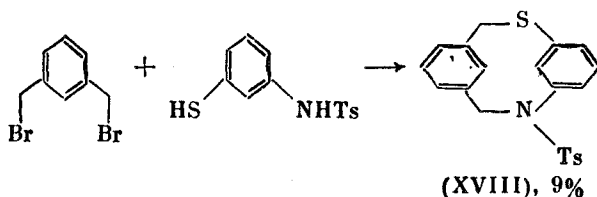


$n=1$: $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$; $n=2$: $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}(\text{COOCH}_3)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.

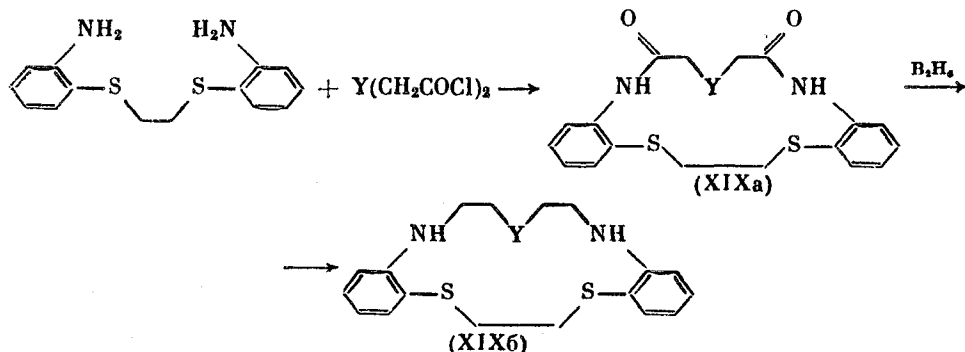
Циклоконденсация протекает в метаноле в условиях большого разбавления по типу [2+2].

2. N,S-Содержащие циклофаны

Тиаазамакроциклы, содержащие в своей молекуле бензольные кольца, обладают жестким циклическим каркасом, что имеет важное значение при комплексообразовании с ионами металлов и органическими молекулами. Так, например, десятичленный циклофан (XVIII) получен взаимодействием 1,3-бис-(бромметил)бензола с 1-[(*n*-толилсульфонил)амино]-3-меркаптобензолом в присутствии гидроксида цезия в условиях большого разбавления [28].



Более успешно протекает ацилирование 1,4-бис-(2-аминофенил)-1,4-дитабутана дихлорангидридами глутаровой и тиодигликолевой кислот [29]. Реакция осуществляется в условиях высокого разбавления в бензоле, выход серосодержащих диамидов (XIXa) – 64–90%.

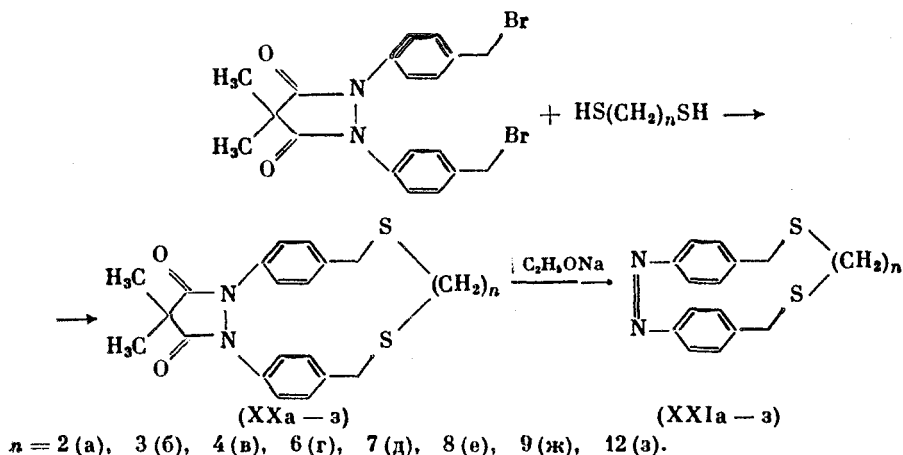


$\text{Y} = \text{CH}_2$, S

Восстановление амидных групп гидридом бора приводит к макрогетероциклам (XIXб) с выходом 78–95%.

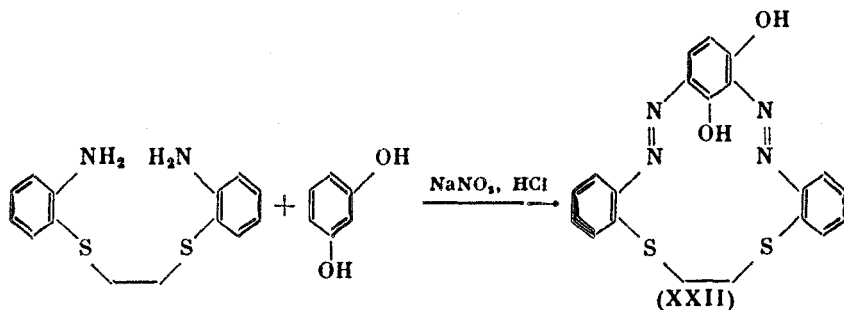
Краун-соединения, содержащие хромофорные группы, представляют интерес как новые типы макрогетероциклических красителей, органических реагентов, экстрагентов. Одним из методов синтеза таких хромофорных краун-соединений является введение в молекулу азогруппы. Эндациклическая азогруппа не только не ухудшает комплексообразующие свойства краун-соединений, но и придает им новые интересные свойства, такие как жесткость циклического каркаса, возможность изменять способность к комплексообразованию под действием облучения светом благодаря *цис-транс*-изомеризации.

Дитиадиаза[2,*n*]парациклофаны (XXa-з) получены взаимодействием соответствующих дибромидов с α,ω -алкандитиолами. Их обработка этилатом натрия приводит к N,S-содержащим макрогетероциклам (XXIa-з), содержащим эндациклическую азогруппу [30].

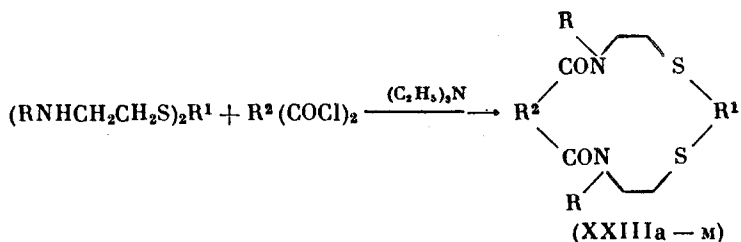


Найдено, что макрогетероциклы (XXIa-в) имеют *цис*-геометрию, тогда как циклофаны больших размеров (XXIж, з) более склонны к образованию *транс*-изомеров. Макроциклы (XXIг-е) имеют как *цис*-, так и *транс*-конфигурацию.

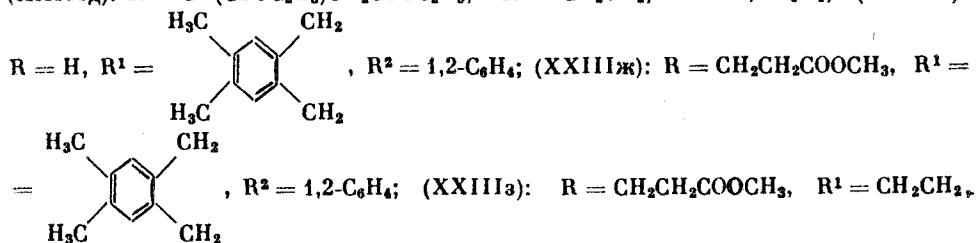
Изучена реакция азосочетания 1,4-бис-(2-аминофенил)-1,4-дитиабутана с резорцином, приводящая к серосодержащему циклофану с двумя азогруппами в макрокольце (XXII) [31].



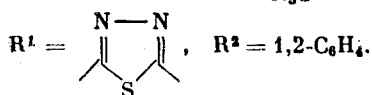
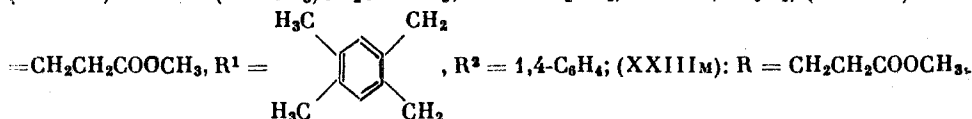
Синтез N,S-содержащих макроциклов (XXIIIa-м), содержащих ароматические кольца и экзоциклические функциональные группы, осуществлен взаимодействием α,ω -диаминов (XIVa-к) с дихлорангидридами фталевой и терефталевой кислот [14-27, 33-37].



(XXIIIa): R = H, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,2-C₆H₄; (XXIIIб): R = CH₂CH₂C₆H₅, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,2-C₆H₄; (XXIIIв): R = CH₂CH₂COOCH₃, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,2-C₆H₄; (XXIIIг): R = CH(COOCH₃)CH₂COOCH₃, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,2-C₆H₄; (XXIIIд): R = CH(COOC₂H₅)CH₂COOC₂H₅, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,2-C₆H₄; (XXIIIе):

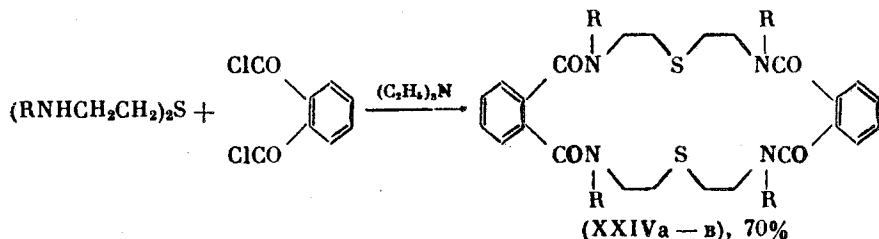


(XXIIIи): R = CH₂CH₂C₆H₅, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,4-C₆H₄; (XXIIIк): R = CH(COOCH₃)CH₂COOCH₃, R¹ = CH₂CH₂, R² = 1,4-C₆H₄; (XXIIIл): R =



Циклоконденсация протекает по типу [1+1] в сухом бензоле в условиях большого разбавления, выход N,S-содержащих макрогетероциклов (XXIIIa-m) — 70–80%.

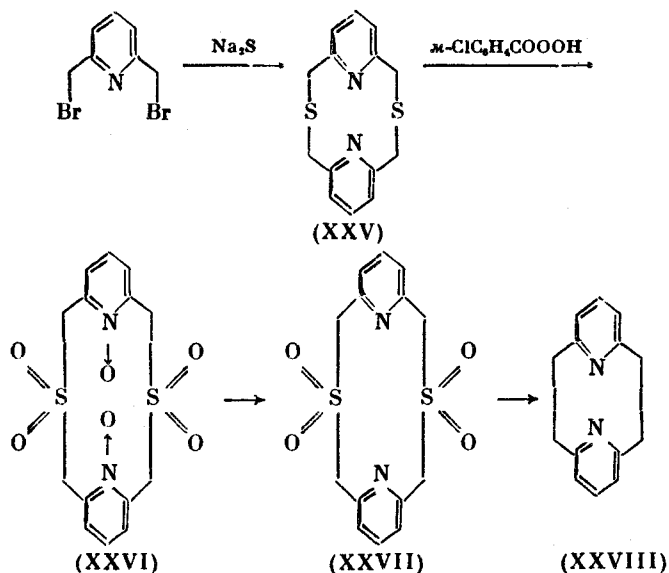
В аналогичных условиях взаимодействие диаминов (XIIIa-в) с дихлорангидридами фталевой кислоты осуществляется по типу [2+2] с образованием 22-членных макрогетероциклов (XXIVa-в) [32].



R = H (a), CH₂CH₂C₆H₅ (б), CH₂CH₂COOCH₃ (в).

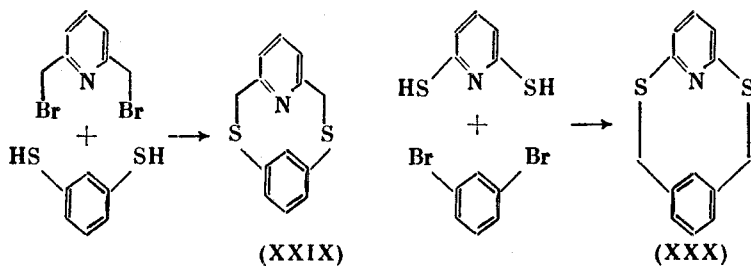
3. Серосодержащие пиридинофаны

Синтез пиридинофана (XXV) осуществлен взаимодействием 2,6-бис-(бромметил)пиридина с сульфидом натрия по типу [2+2]-конденсации [38].

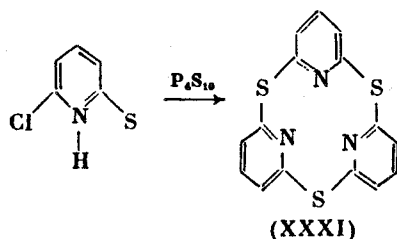


Окисление пиридинофана (XXV) приводит к бис-(сульфон-N-оксиду)пиридинофана (XXVI). Селективное восстановление N-оксидных групп железом в трифторуксусной кислоте дает бис-сульфон (XXVII), пиролиз которого приводит к пиридинофану (XXVIII) с выходом 46% [39].

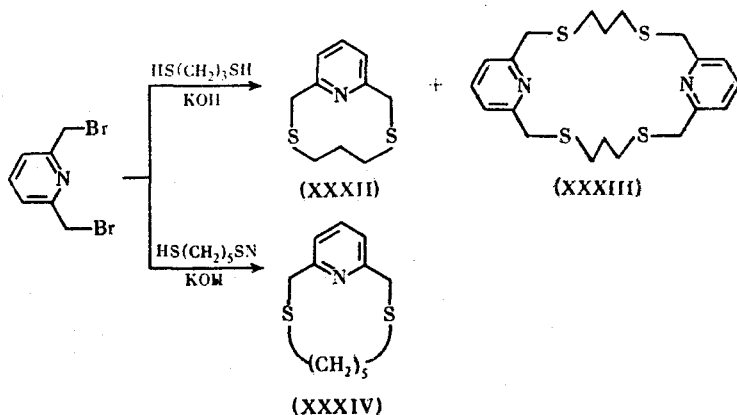
Ряд пиридинофанов, таких как (XXIX), (XXX), содержащих мостиковые связи углерод-сера, получен взаимодействием 2,6-бис-(бромметил)-пиридина с дитиорезорцином [40] и другими дитиолами [41–44], а также взаимодействием 2,6-бис-(меркаптометил)пиридина или 2,6-пиридин-дитиола с 1,3-дигалогеналкилбензолами [45–50]. Описаны и другие методы синтеза таких пиридинофанов [51, 58].



Пиридинофан (XXXI) с мостиковыми атомами серы получен в процессе внутримолекулярной конденсации 6-хлорпиридин-2-тиона в присутствии P_4S_{10} [52].

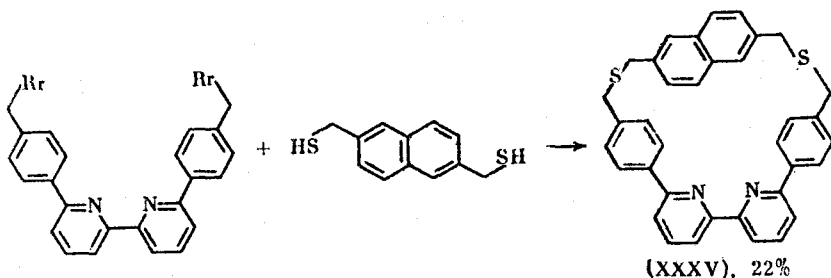


Взаимодействие 2,6-бис-(бромметил)пиридина с 1,3-пропандитиолом протекает одновременно и по типу [1+1]- и по типу [2+2]-конденсации и приводит соответственно к смеси десяти- (XXXII) и двадцатичленных пиридинофанов (XXXIII) [53].



В то время как аналогичная реакция с 1,5-пентадантиолом приводит исключительно к двенадцатичленному макрогетероциклу (XXXIV), образование димерного макроцикла не обнаружено.

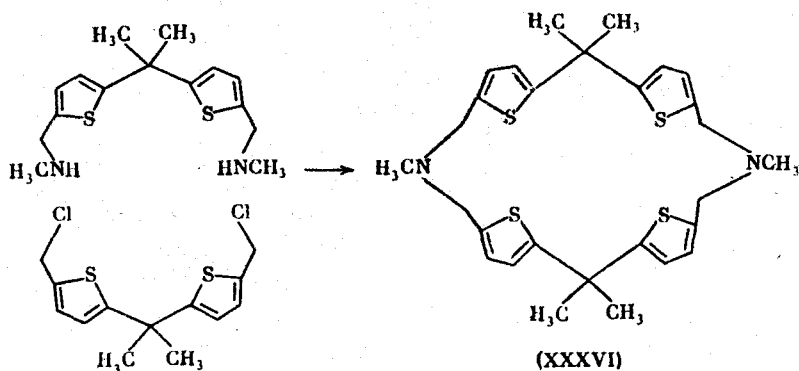
Тиаазакраун-соединение (XXXV), содержащее в своей молекуле би-пиридинный фрагмент, получено взаимодействием 6,6'-ди(*n*-бромметил-бензол)-2,2'-бипиридила с 2,6-бис-(меркаптометил)нафталином в условиях высокого разбавления [54, 55].



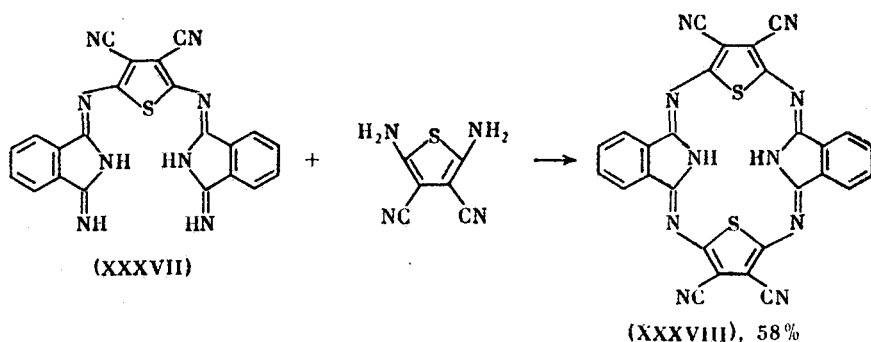
Реакция протекает в присутствии Cs_2CO_3 при 50°C в ДМФА.

4. Азотсодержащие тиофенофаны

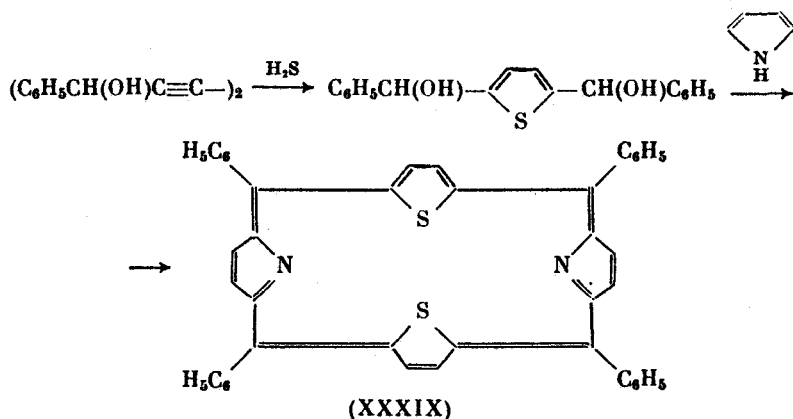
Разработаны методы синтеза макрогетероциклов, в которых в качестве структурных субъединиц включены тиофеновые кольца, а в качестве мостиковых — цепочки из C—N—C фрагментов. Так, например, взаимодействие 2,2-бис-(5'-метиламинометил-2'-тиенил)пропана с 2,2-бис-(5'-хлорметил-2'-тиенил)пропаном в бензоле при 40°C приводит к N,S-содержащему макроциклу (XXXVI) [56].



При обработке производного (XXXVII) 2,5-диамино-3,4-дицианотиофеном образуется макрогетероциклическое соединение (XXXVIII) [57, 58].

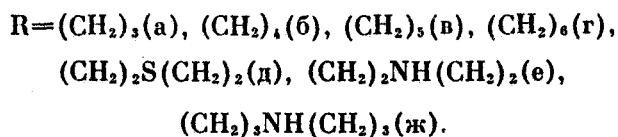
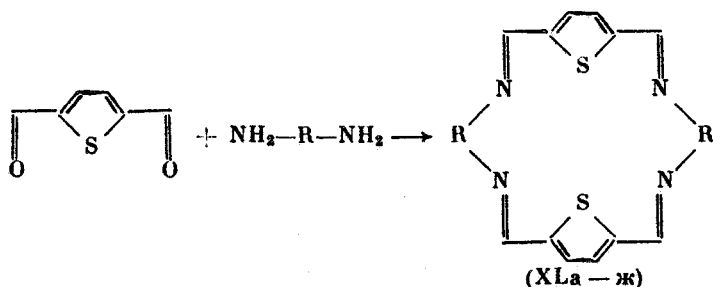


Дитиопорфирин (XXXIX) синтезирован из 2,5-бис-(фенилгидроксиметил)тиофена и пиррола [59].



2,5-бис-(Фенилгидроксиметил)тиофен был получен реакцией соответствующего диацетилен с сероводородом. Циклизация осуществляется в смеси хлоруксусная кислота—бензол, хлоруксусная кислота—толуол или в пропионовой кислоте, выход соединения (XXXIX) составляет 4—10%.

Изучено взаимодействие тиофен-2,5-дикарбальдегида с α,ω -алкилен-диаминами [60].

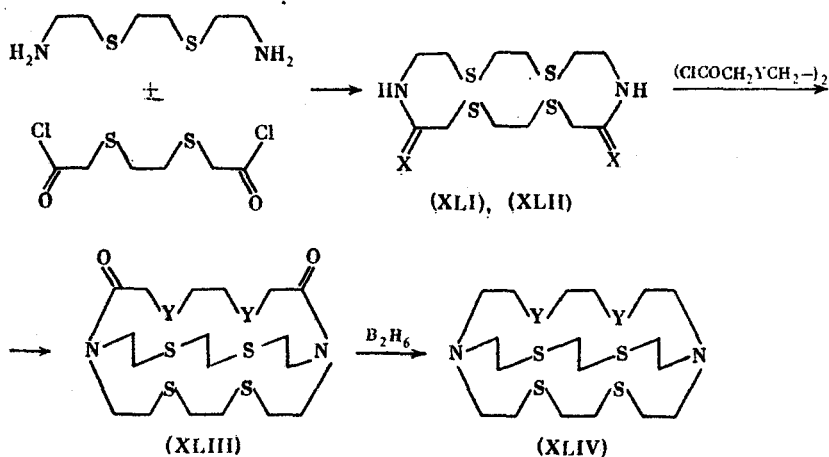


Реакция протекает в метаноле при комнатной температуре в течение 2,5 ч или при нагревании в течение 0,5 ч с образованием димерных продуктов ([2+2]-конденсация). Выход N,S-содержащих макроциклов (XL а—ж) колеблется от 50 до 90%.

5. N,S-Содержащие трехмерные макрогетероциклы

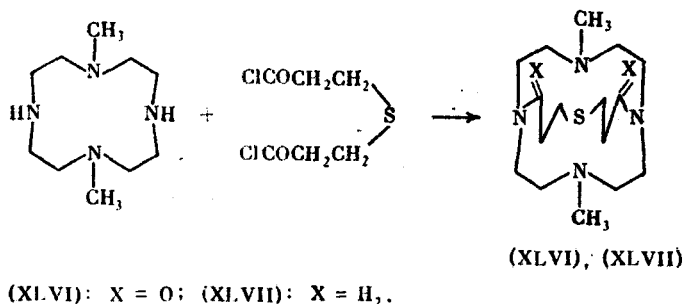
Трехмерные макрогетероциклы — криптанты, клатрохеланты — образуют исключительно устойчивые комплексы с широким кругом катионов. Они способны полностью инкапсулировать ион металла. В этой связи, несомненный интерес представляют N,S-содержащие макробициклы (криптанты), образующие стабильные комплексы с переходными металлами [61].

Взаимодействие 1,8-диамино-3,6-дитиаоктана с дихлорангидридом 3,6-дитиаоктандикарбоновой кислоты приводит к диамиду (XLI). Дальнейшее восстановление диамида (XLI) дибораном дает N,S-содержащий макроцикл (XLII). Конденсацией последнего с дихлорангидридами дикарбоновых кислот получены макробициклические диамиды (XLIII). В результате их восстановления дибораном образуются криптанты (XLIV) с выходом 30%.



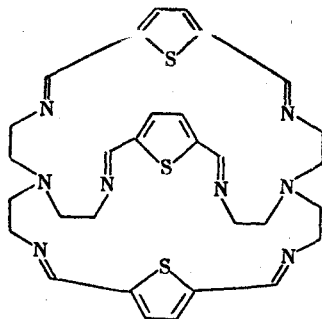
(XLI): X = O; (XLII): X = H₂; (XLIII), (XLIV): Y = S, N—Ts, NH.

Осуществлен синтез криптанта (XLVII), содержащего четыре атома азота и один атом серы в молекуле [62].



В основе получения (XLVII) лежит взаимодействие мономacroциклического соединения — 1,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклододекана с дихлорангидридом 3,3-тиодипропионовой кислоты. Образующийся с выходом 75% макробициклический диамид (XLVI) восстанавливается дибораном в ТГФ. Криптанд (XLVII) выделен с выходом 68%.

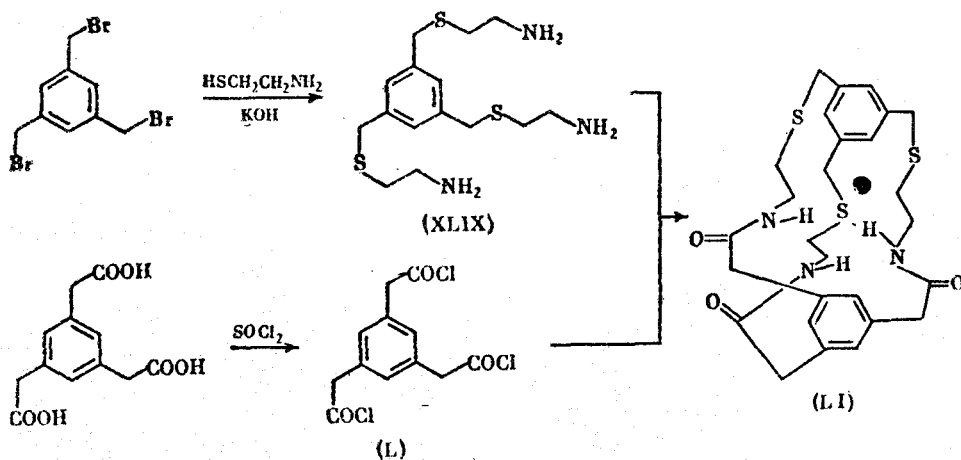
Обработка *трис*-(2-аминоэтил)аминa 2,5-тиофенкарбальдегидом приводит к образованию молекулы-клетки (XLVIII) [63].



(XLVIII)

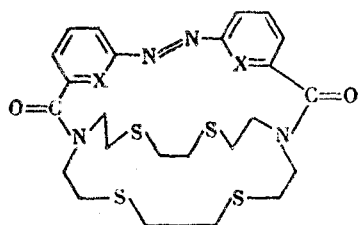
Взаимодействие протекает при стехиометрическом соотношении *трис*-аминa и диальдегида 2:3 (выход макробицикла (XLVIII) — 56%).

Синтез тритиациклофана (LI), содержащего три амидные группы, осуществлен конденсацией триамина (XLIX) с трихлорангидридом (L) по следующей схеме [64]:



Триамин (XLIX) получен взаимодействием 1,3,5-*трис*-(бромметил)-бензола с цистамином в присутствии KOH в метаноле, а трихлорангидрид 1,3,5-бензолтриуксусной кислоты (L) синтезирован реакцией 1,3,5-бензолтриуксусной кислоты с хлористым тионилем в толуоле. Взаимодействие триамина (XLIX) с трихлорангидридом (L) протекает в сухом ТГФ (выход макробицикла (LI) — 11%).

Фоточувствительные N,S-содержащие криптанды (LII) и (LIII) синтезированы циклоконденсацией тиаазакраун-соединения (XLII) соответственно с 6,6'-*бис*-(хлорформил)-2,2'-азопиридином и 3,3'-*бис*-(хлорформил)азобензолом в хлорбензоле в условиях высокого разбавления [65].



(LII), (LIII)

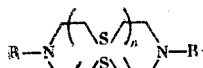
(LII): $X = N$;

(LIII): $X = CH$.

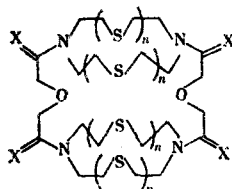
Выход *транс*-криптандов (LII) и (LIII) составляет 33 и 24% соответственно.

Полимакроциклические системы могут включать во внутреннюю полость молекулы два и более катионов металлов. Такие криптаты представляют интерес как модели полиядерных биологических комплексов или в качестве полиядерных катализаторов.

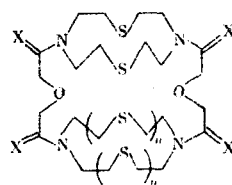
Общий метод конструирования цилиндрических полимакроциклических систем предложен в работах [66, 67]. Синтез серосодержащего тримакроциклического тетраамида (LVa) основан на конденсации макроцикла (LIVr), содержащего реакционноспособные заместители у атомов азота, с макрогетероциклом (LIVa). Дальнейшее восстановление тетраамида (LVa) дибораном приводит к цилиндрическому тримакроциклическому тетратиатетрамину (LVб).



(LIV a-z)



(LV a-r)



(LVI a, б)

(LIVa): $n = 1$, $R = H$;

(LIVб): $n = 1$, $R = CH_3$;

(LIVв): $n = 1$, $R = COCH_2OCH_2COOH$;

(LIVr): $n = 1$, $R = COCH_2OCH_2COOC_6H_4NO_2-n$;

(LIVд): $n = 2$, $R = CH_3$;

(LIVе): $n = 2$, $R = COCH_2OCH_2COOH$;

(LIVж): $n = 2$, $R = COCH_2OCH_2COOC_6H_4NO_2-n$

(LVa): $n = 1$, $X = O$;

(LVб): $n = 1$, $X = H_2$;

(LVв): $n = 2$, $X = O$;

(LVr): $n = 2$, $X = H_2$

(LVIa): $n = 2$, $X = O$;

(LVIб): $n = 2$, $X = H_2$

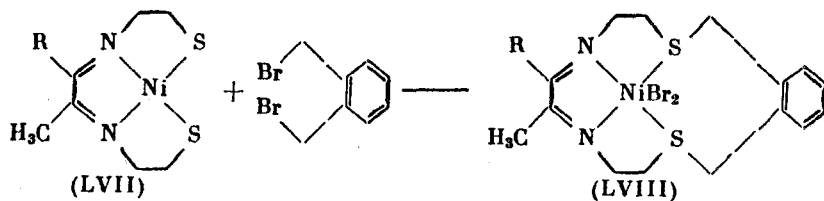
Аналогично получены тримакроциклы (LVв) и (LVIб)

6. Темплатный синтез N,S-содержащих макрогетероциклов

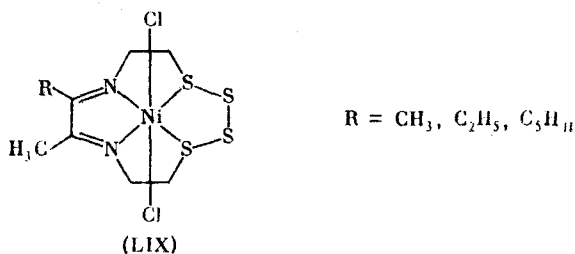
Основой метода темплатного синтеза является стереохимическая организация и ориентирование реагентов ионом металла или металлсодержащей молекулой. Это приводит к взаимодействию функциональных групп, которое в обычных условиях либо затруднено, либо вообще невозможно [68].

Одним из примеров темплатного синтеза является конденсация α -дикетонов с меркаптоаминами в присутствии солей никеля, приводящая к комплексам (LVII), которые в свою очередь могут служить матрицей для образования макроциклических соединений (LVIII) при действии на

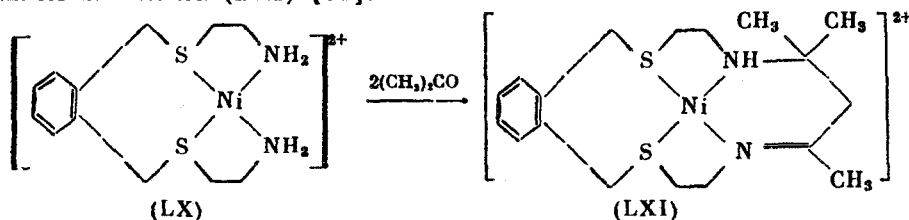
них α, α' -дибром-*o*-ксилола [69].



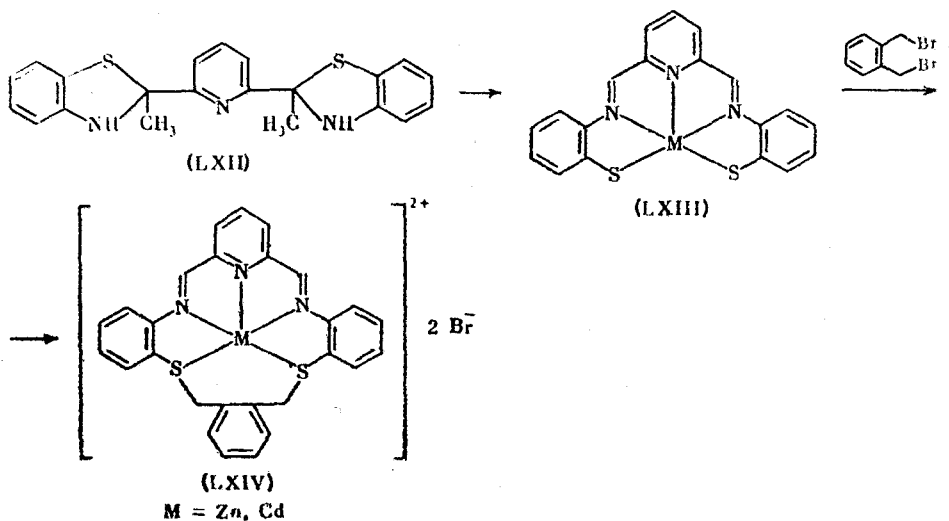
Аналогично протекает взаимодействие комплексных соединений (LVII) с монохлоридом серы, которое приводит к никельсодержащим тетрадиазамакроциклам (LIX) [70].



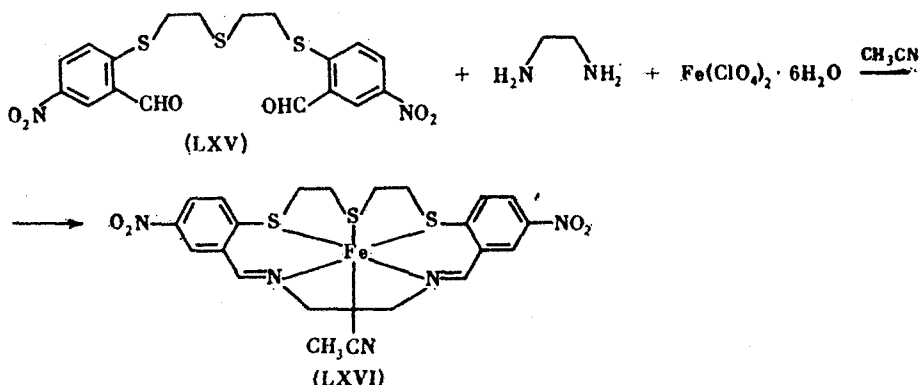
Никелевый хелат (LX) реагирует с двумя молями ацетона с образованием комплекса (LXI) [71].



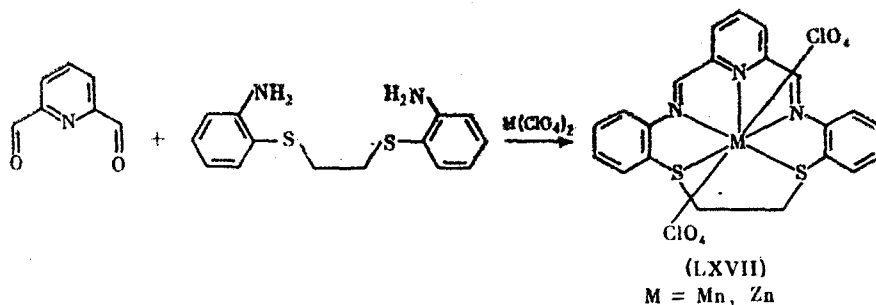
Продукт конденсации 2,6-диацетилпиридина с 2-аминотиофенолом (LXII) при действии ацетатов цинка и кадмия претерпевает внутримолекулярную перестройку, превращаясь в комплекс (LXIII). Его дальнейшая темплатная реакция с α, α' -дибром-*o*-ксилолом в ацетоне приводит к металлсодержащему макроциклу (LXIV) [72, 73].



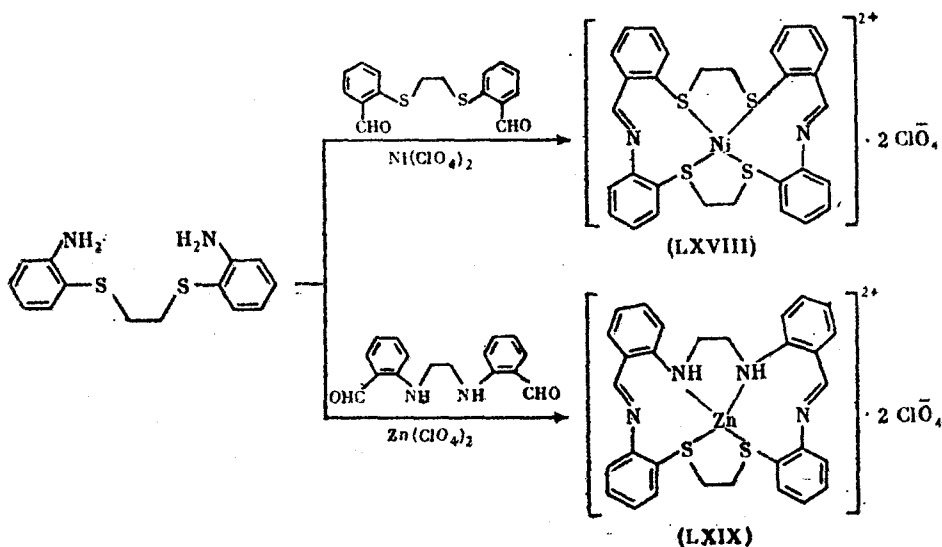
Комплекс иона железа с N,S-содержащим макроциклом (LXVI) получен конденсацией диальдегида (LXV) с этилендиамином в ацетонитриле в присутствии $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [74].



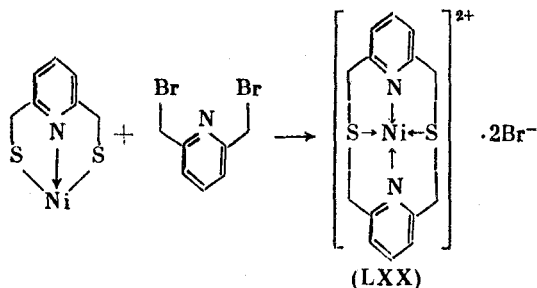
Координационное соединение (LXVII) с пентадентатным N,S-содержащим макроциклическим лигандом получено по следующей схеме [75]:



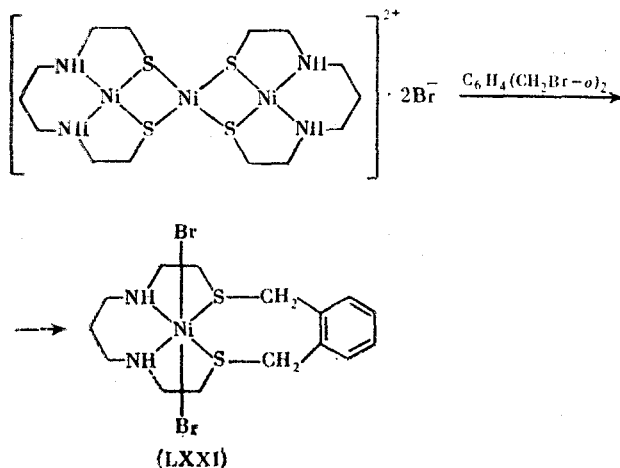
Конденсация 1,2-бис-(2-аминофенилтио)этана с 1,4-бис-(2-формилфенил)-1,4-дитиабутаном или 1,4-бис-(2-формилфенил)-1,4-диазабутаном в присутствии перхлората никеля или цинка приводит к комплексам (LXVIII) и (LXIX) соответственно [76–78].



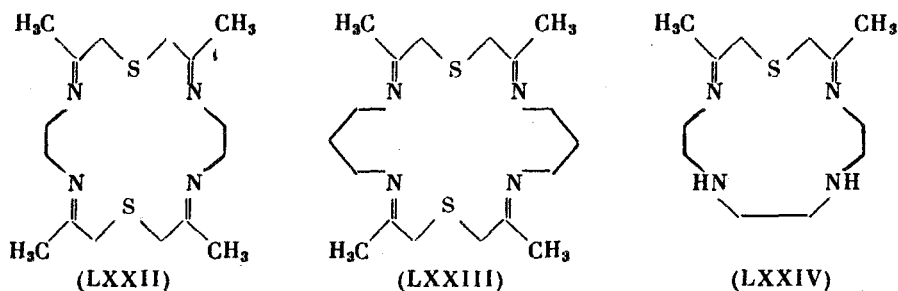
Комплекс серосодержащего пиридинофана с ионом никеля (LXX) получен взаимодействием 2,6-бис-(меркаптометил)пиридинникеля (II) с 2,6-бис-(бромметил)пиридином в ДМФА с выходом 86% [79].



Реакция α, α' -дибром-*o*-ксилола с бромидом бис-(3,7-дiazанонан-1,4-дитиолат)триникеля (II) приводит к образованию никелевого комплекса 3,13-дитиа-6,10-диазабицикло [13.4.0] нонадека-(15),16,18-триена (LXXI) [80].

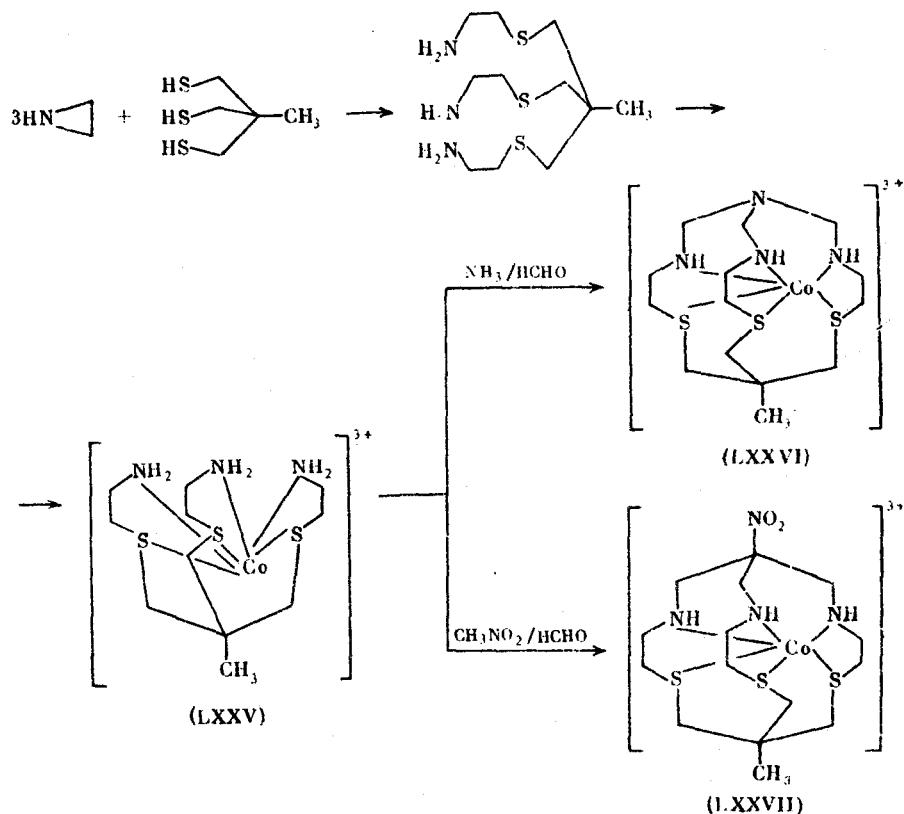


Ряд комплексов никеля, содержащих в качестве лигандов макроциклические основания Шиффа (LXXII) – (LXXIV), получены конденсацией 1,2-диаминоэтана, 1,3-диаминопропана или триэтиленетрамина с 4-тиагептан-2,6-дионом в присутствии солей никеля (II) [81].

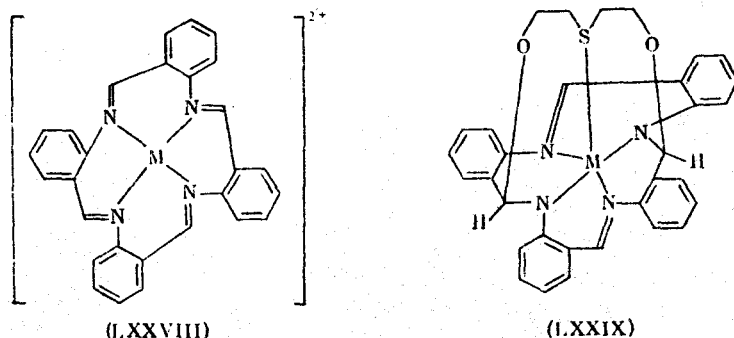


В отсутствие ионов никеля (II) макроциклы (LXXII) – (LXXIV) не образуются. Реакция протекает при нагревании смеси диамина, 4-тиагептан-2,6-диона и соли никеля в сухом этаноле в течение 0,5–4,0 ч. Выход комплексов – 70%.

Темплатный метод синтеза клеткоподобных молекул (сепулкратов, саркофагинов) успешно осуществлен в присутствии ионов кобальта(III), родия(III), иридия(III) и платины(IV) [82]. Так при взаимодействии гексадентатного комплекса (LXXV) с формальдегидом и аммиаком образуется сепулкрат (LXXVI) с инкапсулированным ионом кобальта(III). Реакция этого же комплекса с нитрометаном и формальдегидом приводит к саркофагину (LXXVII).



Синтез «корзиноподобных» комплексов с макробициклическим лигандом (LXXIX) осуществлен взаимодействием соединений (LXXVIII) с бис-(2-гидроксиэтил)сульфидом [83].



M = Ni, Cu

В таких комплексах центральный атом серы стерически располагается так, чтобы занять аксиальное положение в координационной сфере атома металла, в результате чего образуется квадратно-пирамидальный пента-координационный комплекс (LXXIX).

III. N,S-СОДЕРЖАЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАТИОНЫ, АНИОНЫ И НЕЙТРАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ

1. Катионсвязывающие рецепторы

N,S-Содержащие макроциклы образуют комплексы с ионами меди(II), которые можно рассматривать как низкомолекулярные структурные модели активных центров медьсодержащих «синих» белков. Ион меди(II) в этих ферментах находится в окружении донорных атомов азота и серы [84, 85]. Исследование физико-химических характеристик низкомолекулярных комплексов показало, что они обладают необычными спектральными и окислительно-восстановительными свойствами, характерными для многих медьсодержащих протеинов. Так, электронные спектры «синих» белков имеют сильную полосу поглощения в области 600 нм, высокий окислительно-восстановительный потенциал Cu(II)/Cu(I) (0,2–0,8 В). Медьсодержащие белки — пластоцианин, азурин и др. — содержат синюю медь, которая координационно связана с двумя гистидиновыми группами и атомами серы цистеина и метионина, (координационный полиэдр меди — искаженный тетраэдр (рис. 1)) [85, 86].

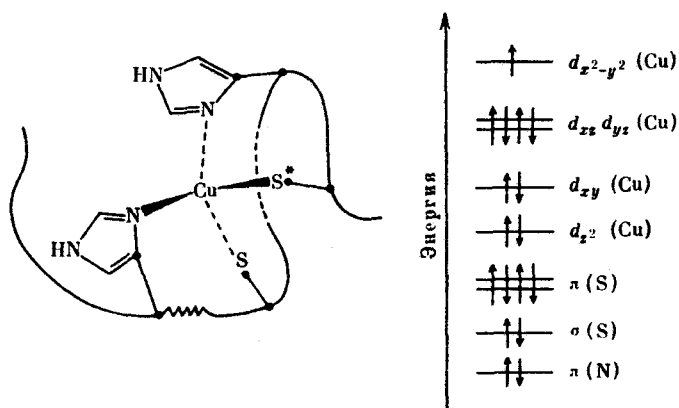



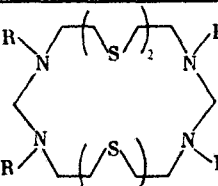
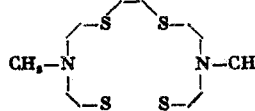
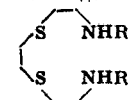
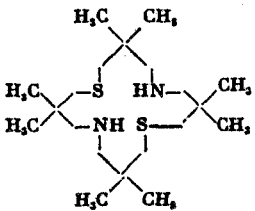
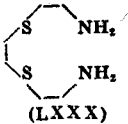
Рис. 1. Структурное изображение искаженного тетраэдрического CuN_2SS^* ($\text{S}=\text{Cys}-\text{S}$; $\text{S}^*=\text{Met}-\text{S}$) пентра в пластоцианине или азурине [85]

Параметры электронных спектров и окислительно-восстановительные потенциалы комплексов N,S-содержащих макроциклов и их открытоцепных аналогов, а также пластоцианина и азурина представлены в таблице.

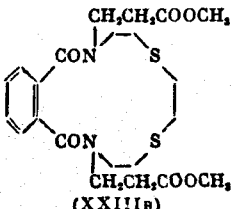
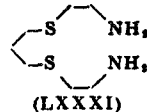
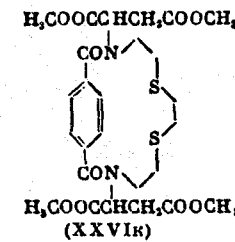
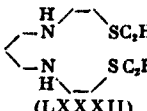
Высокоинтенсивные полосы поглощения в спектрах пластоцианина и азурина с максимумами при 752 и 778 нм соответственно отнесены к полосе переноса заряда (ППЗ) $\pi(\text{S}) \rightarrow d_{x^2-y^2}(\text{Cu})$. Полосы поглощения при 606 и 552 нм в спектре пластоцианина и 631 и 567 нм в спектре азурина также отнесены к ППЗ $\sigma(\text{S}) \rightarrow d_{x^2-y^2}(\text{Cu})$. Полосы поглощения в области 428–481 нм связаны с переходами, происходящими в высших занятых π -орбиталях имидазольного кольца ($\pi(\text{N}) \rightarrow d_{x^2-y^2}(\text{Cu})$) [85].

Комплексы иона меди(II) с N,S-содержащими макроциклами и открыто-цепными лигандами имеют полосы поглощения с максимумом $\lambda < 300$ нм, обусловленные внутрелигандными переходами, поглощения при 300–

Параметры электронных спектров поглощения и окислительно-восстановительные потенциалы CuL^{2+} при 25° C

Лиганд L	Растворитель	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм (ε)	$E_{1/2}$ мВ	Ссыл-ки	Лиганд L	Растворитель	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм (ε)	$E_{1/2}$ мВ	Ссыл-ки
 (LIVб)	80% CH_3OH + +20% H_2O	370 (5000) 605 (1200)	495	[66]	 (XVIд)	CH_3CN	282 (3840) 333 (2150) 666 (52)	—	[84]
 (LIVд)	80% CH_3OH + +20% H_2O	415 (2600) 695 (600)	695	[66]	 (XIIIж)	CH_3CN	289 (5200) 333 (3900) 685 (152)	—	[84]
 (VI)	80% CH_3OH + +20% H_2O	251 (2030) 325 (4150) 390 (5510) 720 (385)	—	[11]	 (LXXX)	80% CH_3OH + +20% H_2O	—	361	[87]

Продолжение

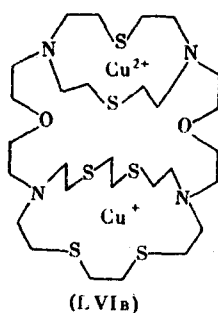
Лиганд L	Растворитель	$\lambda_{\text{макс. нм}} (\epsilon)$	$E_{1/2}, \text{ мВ}$	Ссыл-ки	Лиганд L	Растворитель	$\lambda_{\text{макс. нм}} (\epsilon)$	$E_{1/2}, \text{ мВ}$	Ссыл-ки
 (XXIIIa)	CH ₃ CN	275 пл (2100) 385 пл (1200) 833 (40)	790	[84]	 (LXXXI)	80% CH ₃ OH + +20% H ₂ O	—	312	[87]
 (XXVIa)	CH ₃ CN	232 (2100) 275 (1200) 787 (45)	940	[84]	 (LXXXII)	80% CH ₃ OH + +20% H ₂ O	—	342	[87]
					Пластоцианин	Тонкий слой	428 (100) 450 (300) 552 (1163) 606 (4364) 752 (1289)	347	[85]
					Азурин	»	481 (198) 567 (504) 631 (3798) 779 (686)	330	[85]

400 нм отнесены к ППЗ $\sigma(S) \rightarrow d(Cu)$, а в области 650–850 нм к $d-d$ -переходам [84].

Окислительно-восстановительные потенциалы «синих» белков, N,S-содержащих макроциклов и открыто-цепных аналогов с ионом меди(II) составляют 312–940 мВ, тогда как для $Cu^{2+}(aq)$ эта величина равна 150 мВ (таблица).

Медные комплексы с макротрициклическими лигандами (LVб, г), (LVIб) могут рассматриваться как биядерные модели медьпротенинов [66, 67]. Они имеют интенсивное поглощение в области 400 и 600 нм (соответственно 375, 565, 430, 590, 375, 563 нм). Окислительно-восстановительный потенциал медного комплекса (LVб) равен 445 мВ.

При взаимодействии перхлората меди(I) и перхлората меди(II) (1:1) с несимметричным макротрициклом (LVIб) образуется смешанный комплекс (LVIв) [66]. Электронные спектры этого комплекса свидетельствуют, что катионы меди(I) и меди(II) локализованы соответственно в 18- и 12-членных кольцах макроцикла.



По данным рентгеноструктурного анализа расстояние между ионами меди в биядерных комплексах соединений (LVб, г) и (LVIб) равно 5,7–6,0 Å. Таким образом, макротрициклические криптаты обладают свободным пространством, в которое может внедряться молекула кислорода или азота. Внедрение молекулы кислорода или азота между двумя катионами ведет к каскадным комплексам, которые могут использоваться в биядерном катализе или для фиксации молекул кислорода или азота. При добавлении KO_2 или O_2 к комплексам макротрициклов в их электронных спектрах появляются полосы поглощения при 330 и 370 нм соответственно и широкая полоса поглощения при 550–850 нм. Эти изменения в спектрах возможны при включении супероксидов или кислорода в биядерный комплекс. Таким образом, комплексы меди с макротрициклическими лигандами — это новый тип полиядерных комплексов переходных металлов, потенциальных бионеорганических моделей биологических процессов, протекающих, например, с участием протеинов меди, супероксидной дисмутации и т. д. [66].

N,S-Содержащие макроциклы образуют также комплексы с катионами серебра(I) [88–90], ртути(II) [89–90], никеля(II) [81, 88], кобальта(II) [88], палладия(II) [53, 88–90], родия(III) [53, 88].

2. Рецепторы, связывающие анионы

Молекулы-рецепторы, содержащие в макрокольце положительно заряженные группы, нейтральные электронодефицитные атомы (бор, кремний, олово и др.), амидные или карбоксильные группы способны связывать галогенид-, азид- и другие анионы [3].

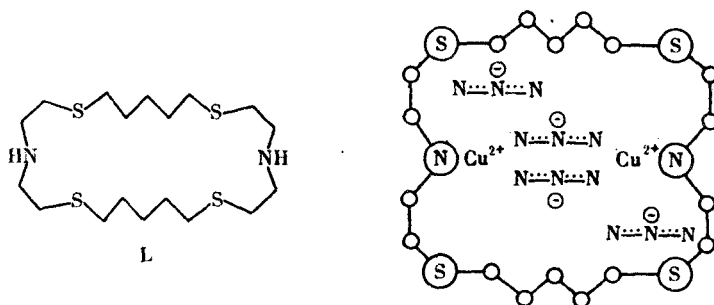


Рис. 2. Схематическое изображение комплекса $\text{Cu}_2^{2+}(\text{N}_3^-)_4\text{L}$ (L – макроциклический лиганд) [91]

Так, триацетатфторан (LI), содержащий три амидные группы, способен образовывать комплексы с небольшими по величине анионами [64]. По данным рентгеноструктурного анализа размер полости макробицикла соответствует размеру фторид- или гидроксид-аниона. Кроме того, атомы водорода N—H-групп в молекуле направлены внутрь кольца, что способствует комплексообразованию за счет возникновения трех водородных связей. Такой тип связывания, подтвержденный данными спектров ЯМР ^1H и ^{19}F , установлен на примере взаимодействия тетрабутиламмонийфторида с макробициклом (LI).

Каскадный тип комплексообразования зафиксирован при взаимодействии макроциклического рецептора (LXXXIII) с нитратом меди и азидом натрия [91]. Структура комплекса $\text{Cu}_2^{2+}(\text{N}_3^-)_4\text{L}$ (L – макроциклический лиганд (LXXXIII)) представлена на рис. 2.

Принцип каскадного комплексообразования заключается в ступенчатом взаимодействии: сначала рецептор связывает катионы металла, которые затем сами становятся центрами ассоциации для анионов.

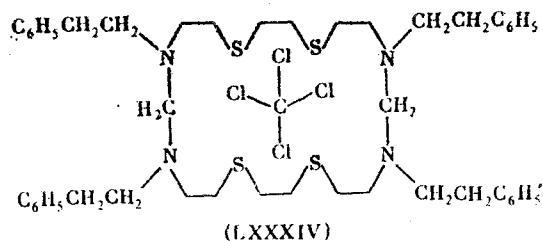
3. Рецепторы, образующие комплексы с нейтральными молекулами

Краун-эфиры и криптанды образуют молекулярные комплексы с различными нейтральными молекулами. Установлено их комплексообразование с водой, молекулярным бромом, метанолом, этанолом, хлороформом, мочевиной, ацетонитрилом, диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, малондинитрилом, фенилгидразином, 2,4-динитрофенилгидразином, 2,4-динитроанилином, 3-нитрофенолом и др. [3]. Комплексообразование осуществляется за счет всех видов межмолекулярного взаимодействия: водородных связей, диполь-дипольного взаимодействия, ван-дер-ваальсовых сил, гидрофобного связывания. Селективное связывание рецептора с субстратом приводит к супермолекуле, которая может состоять из ансамбля двух и более молекулярных частиц. Этот тип комплексообразования играет основополагающую роль в таких биохимических процессах, как взаимодействие фермент-субстрат или лекарственный препарат-рецептор и др.

N,S-Содержащий макроцикл (XXXV) образует молекулярный комплекс с CH_3SnCl , состава 1 : 1 в смеси растворителей CDCl_3 — CD_3CN . Образование комплекса установлено на основании данных спектров ЯМР ^1H [54].

22-Членный макрогетероциклический рецептор (XVIIb), содержащий четыре экзоциклические фенэтильные группы, связывает молекулу хлоро-

форма, образуя кристаллический комплекс (LXXXIV), устойчивый при хранении и нагревании [27].



При замене фенэтильных заместителей в макроцикле (XVIIв) на метоксикарбонилэтильные или цианэтильные группы комплексообразование с хлороформом не протекает. Таким образом, основным фактором взаимодействия этого макроцикла с хлороформом является стереохимический, создаваемый объемными фенильными группами.

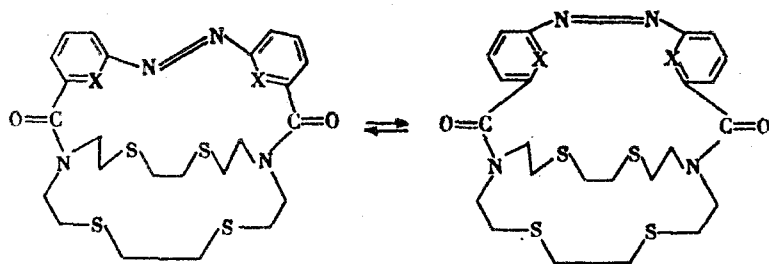
Макроцикл (XVIIг), содержащий экзоциклические сложноэфирные группы, способен связывать шесть молекул мочевины по типу комплексообразования, протекающего на поверхности рецептора [32]. Взаимодействие осуществляется за счет образования водородных связей аминогруппы мочевины с карбонильными атомами кислорода сложноэфирных фрагментов макроцикла.

IV. ТРАНСПОРТ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ N,S-СОДЕРЖАЩИМИ РЕЦЕПТОРАМИ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ, КАТАЛИЗ

Краун-эфиры и криптанты способны переносить катионы металлов через синтетические или природные мембраны. В этом отношении их можно рассматривать как упрощенные модели природных ионофоров, таких как валиномицин, нонактин и др. [92].

Транспорт катионов металлов через мембраны обусловлен экстракцией ионов из первой водной фазы благодаря комплексообразованию с переносчиком и быстрым высвобождением их из комплекса в фазе мембраны во вторую водную фазу. Таким образом, лучшими переносчиками являются лиганды, образующие средние по прочности комплексы. Привлекательными для этой цели являются фотопереключаемые макрогетероциклы, способные под действием УФ-облучения обратимо изменять структуру ионофора, а следовательно, и его прочность комплексообразования [3].

Таковыми фотопереключаемыми переносчиками ионов металлов являются криптанты (LII), (LIII), содержащие в молекуле соответственно азопирдиновою и азобензольную группы [65].



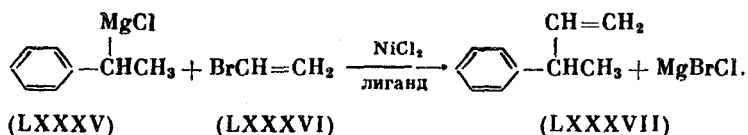
транс-(LII), (LIII)

(LII): X = N; (LIII): X = CH

цис-(LII), (LIII)

цис-транс-Изомеризация этих соединений протекает обратимо под действием фотооблучения. Экстракция иона Hg^{2+} наиболее эффективно осуществляется в присутствии *цис*-изомера макробицикла (LII), по сравнению с его *транс*-изомером, а также *цис*- и *транс*-изомерами криптанда (LIII). *транс*-Изомер (LIII) не проявляет существенного сродства к ионам Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} . *транс*-Изомер криптанда (LII) незначительно реагирует с ионом Cu^{2+} , тогда как *цис*-изомер почти количественно извлекает ион меди(II). Это обстоятельство позволило изучить перенос иона Cu^{2+} макробициклом (LII) через жидкую мембрану (*о*-дихлорбензол—*n*-бутанол, 4 : 1). Исследования показали, что скорость переноса иона через мембрану значительно увеличивается под действием УФ-облучения.

Реакция кросс-сочетания реактива Гриньяра (LXXXV) с винилбромидом (LXXXVI) протекает с образованием (бут-1-ен-3-ил)бензола (LXXXVII) [12].



В присутствии NiCl_2 выход (бут-1-ен-3-ил)бензола составляет 10%. При использовании в качестве катализатора комплекса NiCl_2 с хиральными N,S-содержащими макроциклами (Ха—д) выход соединения (LXXXVII) увеличивается до 74–100%.

Эффективными катализаторами окисления тиолов кислородом воздуха оказались комплексы меди(II) с N,S-содержащими макроциклами (XXIII) [93].

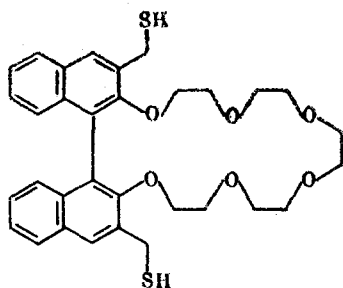
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конструирование и синтез соединений, имитирующих действие ферментов, является одной из наиболее сложных и важных проблем органической химии. За годы развития химии макрогетероциклических соединений в этом направлении достигнуты определенные успехи.

Среди большого числа ферментативных систем наиболее хорошо изучены протеолитические ферменты, катализирующие гидролиз пептидных и сложноэфирных связей. Основными условиями ферментативного катализа являются десольватация реакционных центров фермент-субстратного комплекса [94], а также стабилизация переходного состояния или реакционно-способной формы субстрата [95]. Проведенные квантовохимические исследования реакции формамида с анионом CH_3O^- в активном центре α -химотрипсина («каталитическая триада» Ser-195–His-57–Asp-102) подтверждают сделанные выводы. В активном центре α -химотрипсина стабилизация переходного состояния может осуществляться за счет образования водородных связей между атомами кислорода карбонильной группы субстрата и NH-группами амидов полипептидной цепи. Другой важный фактор — стабилизация реакционноспособной формы субстрата, приводящая к значительному ускорению реакции.

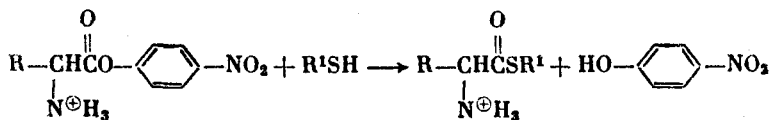
Макрогетероциклические соединения, содержащие донорные атомы кислорода в кольце, могут служить «впадиной», в которой происходит связывание субстрата. В настоящее время наиболее изученной является трехточечная модель связывания краун-эфиром иона аммония, выступающего в качестве гостя [3]. Следующим этапом конструирования «синзимов»

является синтез макроциклов, содержащих на периферии каталитические группы. С этой целью получены краун-эфиры, содержащие в качестве активного нуклеофила, цистеиновый атом серы, которые были использованы в качестве моделей HS-ферментов типа папаина (LXXXVIII) [3].

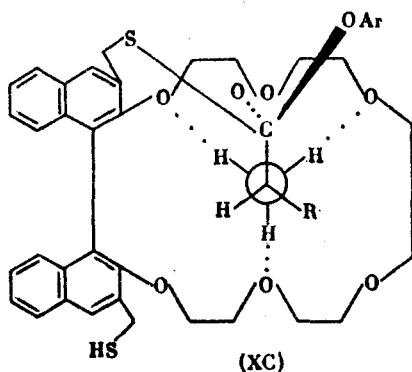


(LXXXVIII)

Краун-эфирный цикл служил «впадиной», а субстратом являлись соли аммония (LXXXIX), которые образуют трехточечную связь с атомами кислорода полиэфира (XC).



(LXXXIX)

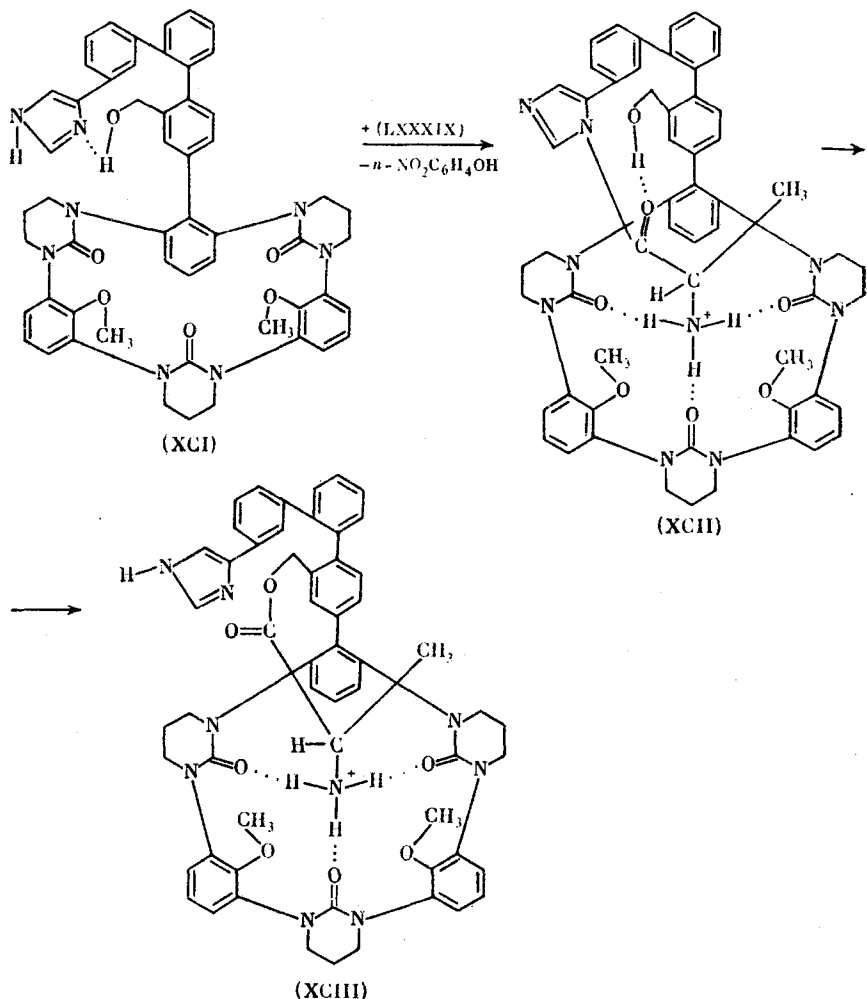


(XC)

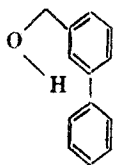
Сравнение константы скорости переацилирования солей аминокислот (LXXXIX) показало, что реакция протекает быстрее с макроциклическим соединением (LXXXVIII), чем с его открыто-цепным аналогом.

Разработан многостадийный синтез макроцикла (XCI), который имеет центр комплексообразования, нуклеофильный гидроксил, имидазольный протон-переносящий агент [96].

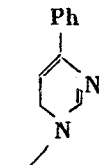
Соль аминоксифира (LXXXIX), образуя комплекс с краун-соединением (XCI), мгновенно ацилирует имидазольную группу, давая комплекс (XCII), который превращается затем в более устойчивый комплекс



(XCIII). Изучено также ацилирование в присутствии смеси некомплексующихся соединений (XCIV) и (XCV).



(XCIV)

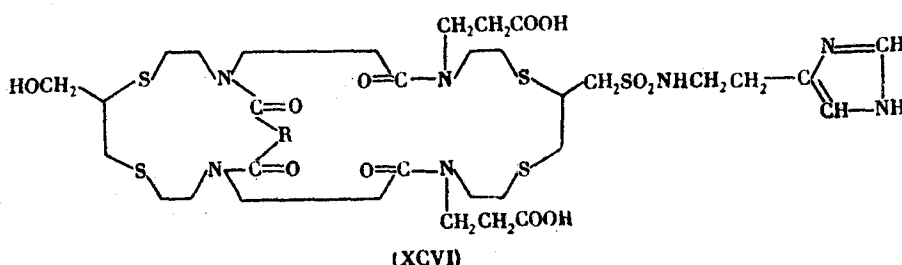


(XCV)

Константа скорости ацилирования комплекса макроцикла в 10^{10} раз выше, чем скорость ацилирования с помощью соединений (XCIV) и (XCV). Это исследование показывает, что комплексообразование рецелтора с субстратом стабилизирует переходное состояние и реакционную форму субстрата, существенно увеличивая тем самым скорость реакции [96].

Для создания новых синтетических биомиметических систем в качестве катализаторов гидролиза полипептидов и полиэфиров потребуются высокомолекулярные соединения, содержащие функциональные группы, способные связывать субстраты и катализировать их реакции. Для этой цели

нами разработаны методы синтеза иммобилизованных на полимерной матрице тиазакраун-соединений (XCVI), содержащих предорганизованные водородными связями экзоциклические гидроксильные, карбоксильные и имидазольные группы, имитирующие активный центр фермента α -химотрипсина [97].



Дальнейшие исследования в этой области химии позволят уже в ближайшее время получить на базе макрогетероциклов самые разнообразные типы «синзимов», осуществить конструирование вакциноподобных веществ и других биологически важных объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Педерсен К. Д., Френсдорф Х. К. // Успехи химии. 1973. Т. 42. С. 492.
2. Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применение. М.: Мир, 1986. 363 с.
3. Химия комплексов «гость-хозяин». Синтез, структуры и применение/Под ред. Ф. Фёгтле и Э. Вебер. М.: Мир, 1988. 511 с.
4. Lehn J.-M. // Pure Appl. Chem. 1979. V. 51. P. 979.
5. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия — масштабы и перспективы. Молекулы — супермолекулы — молекулярные устройства. М.: Знание, 1989. 48 с. (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Химия», № 2).
6. Black D. St., MacLean I. A. // Tetrahedron Lett. 1969. P. 3961.
7. Bodranski B., Jakobiec T., Prelicz D. // Acta Pol. Pharm. 1955. N 12. P. 195.
8. Vriesema B. K., Buter J., Kellogg R. M. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 110.
9. Cynkier J., Gronowitz S., Hope H., LiDert Z. // Ibid. 1979. V. 44. P. 4699.
10. Ямонгайге А. А., Красильникова Г. К., Кульдашева О. В. // Химия гетероцикл. соединений. 1974. № 4. С. 510.
11. McGrindle R., McAlees A. J., Stephenson D. K. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt I. 1981. N 12. P. 3070.
12. Vriesema B. K., Lemaire M., Buter J., Kellogg R. M. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 5169.
13. PeLissard D., Louis R. // Tetrahedron Lett. 1972. № 45. P. 4589.
14. Воронков М. Г., Кнутов В. И., Усов В. И. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1979. № 11. С. 1474.
15. Кнутов В. И., Бутин М. К., Воронков М. Г. // Там же. 1980. № 1. С. 123.
16. Воронков М. Г., Кнутов В. И., Бутин М. К., Банникова О. Б. // Там же. 1981. № 9. С. 1228.
17. Воронков М. Г., Кнутов В. И., Бутин М. К. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1983. № 2. С. 128.
18. Воронков М. Г., Кнутов В. И., Бутин М. К. // Химия гетероцикл. соединений. 1984. № 10. С. 1340.
19. Воронков М. Г., Кузнецов И. Г., Суслова С. К. и др. // Химико-фарм. журн. 1985. № 7. С. 819.
20. Воронков М. Г., Малкова Т. И., Кнутов В. И., Бутин М. К. // Там же. 1987. № 5. С. 573.
21. Бутин М. К., Кнутов В. И., Воронков М. Г. // II Всесоюз. конф. по химии макроциклов: Тез. докл. Одесса, 1984. С. 26.
22. Кнутов В. И., Бутин М. К., Воронков М. Г. // III Всесоюз. конф. по химии и биохимии макроцикл. соединений: Тез. докл. Иваново, 1988. С. 68.
23. Воронков М. Г., Кнутов В. И., Бутин М. К. // Химия гетероцикл. соединений. 1988. № 7. С. 995.
24. Воронков М. Г., Кнутов В. И., Бутин М. К. // Там же. 1988. № 11. С. 1563.

25. Воронков М. Г., Кнута В. И., Бугин М. К. // Там же. 1983. № 2. С. 275.
26. Воронков М. Г., Кузнецов И. Г., Тизенберг Г. М. и др. // Химико-фарм. журн. 1984. № 10. С. 1224.
27. Воронков М. Г., Кнута В. И., Бугин М. К. // Химия гетероцикл. соединений. 1989. № 5. С. 688.
28. Meppner K., Vogtle F., Mannschreck A. et al. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 3484.
29. Формановский А. А., Муразовская А. С. // Химия гетероцикл. соединений. 1985. № 2. С. 267.
30. Grutzmacher H.-Fr., Funke U. // VI Intern. Conference of Organic Synthesis: Abstr. Moscow, USSR, 1986. P. 131.
31. Султанов А. В., Саввин С. Б. // Химия гетероцикл. соединений. 1988. № 1. С. 126.
32. Voronkov M. G., Knutov V. I. // 15 Intern. symposium on macrocyclic chemistry: Abstr. Odessa, USSR. 1990. P. 27.
33. Воронков М. Г., Кнута В. И. // Успехи химии. 1982. Т. 51. С. 1484.
34. Воронков М. Г., Кнута В. И. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1985. № 5. С. 535.
35. Voronkov M. G., Knutov V. I. // Sulfur Reports. 1986. V. 6. № 3. P. 137.
36. Воронков М. Г., Кнута В. И. Макрогетероциклы. М.: Знание, 1988. 32 с. (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Химия», № 7).
37. Воронков М. Г., Кнута В. И., Шевко О. Н. // Химия гетероцикл. соединений. 1990. № 10. С. 1299.
38. Vogtle F., Schunder L. // Chem. Ber. 1969. B. 102. S. 2677.
39. Martel H. J. J.-B., Rasmussen M. // Tetrahedron Lett. 1971. P. 3843.
40. Vogtle F. // Ibid. 1968. P. 3623.
41. Weber E., Vogtle F. // J. Lieb. Ann. Chem. 1976. S. 891.
42. Vogtle F., Weber E., Wehner W., Natscher R., Grutze J. // Chem.-Ztg. 1974. B. 98. S. 562 // C. A. 1975. V. 82. 72964h.
43. Weber E., Wieder W., Vogtle F. // Chem. Ber. 1976. B. 109. S. 1002.
44. Vogtle F., Risler H. // Angew. Chem. Intern. Ed. 1972. N 11. P. 727.
45. Vogtle F., Neumann P. // Tetrahedron. 1970. V. 26. P. 5299.
46. Boekelheide V., Reingold I. D., Tuttle M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973. P. 406.
47. Boekelheide V., Galuszko K., Szeto K. S. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. P. 1578.
48. Galuszko K. // Roczn. Chem. 1976. V. 50. P. 699.
49. Boekelheide V., Lawson J. A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1970. P. 1558.
50. Galuszko K. // Roczn. Chem. 1975. V. 49. P. 1597.
51. Newkome G. R., Pappalardo S., Fronczek F. K. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 5152.
52. Reistad K. R., Groth P., Lie R., Undheim K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. P. 1059.
53. Parker D., Lehn J.-M., Rimmer J. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1985. P. 1517.
54. Katz H. E. // Tetrahedron Lett. 1984. N 43. P. 4905.
55. Katz H. E. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 2086.
56. Константинов П. А., Семеренко Л. В., Суворова К. М. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1968. № 2. С. 230.
57. Альянов М. М., Смирнов Р. П., Боретский Е. С., Федоров Л. М. // Тр. Иванов. хим.-технол. ин-та. 1970. С. 139.
58. Бородин В. Ф., Колесников Н. А. // Химия гетероцикл. соединений. 1971. № 2. С. 194.
59. Ulman A., Manassen J. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. P. 6540.
60. Bailey K. A., Eddy M. M., Fenton D. E. et al. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1984. P. 2281.
61. Пат. 3966766 США // C. A. 1976. V. 85. 160192.
62. Bianchi A., Garcia-Espana E., Micheloni M. et al. // Inorg. Chem. 1986. N 25. P. 4379.
63. MacDowell D., Nelson J. // Tetrahedron Lett. 1988. № 3. P. 385.
64. Pascal R. A., Spergel J., Donna Van Eagen. // Ibid. 1986. № 35. P. 4099.
65. Shinkai S., Honda Y., Ueda K., Manabe O. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1984. V. 57. P. 2144.
66. Alberts A. H., Annunziata R., Lehn J.-M. // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 8502.
67. Louis R., Agnus Y., Weiss R. // J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 3604.
68. Гэрбэлэу Н. В., Арион В. Б. Темплатный синтез макроциклических соединений. Кишинев: Штиинца, 1990. 373 с.
69. Thompson M. C., Busch D. H. // J. Amer. Chem. Soc. 1964. V. 86. P. 213.
70. Egen N. B., Krause R. A. // J. Inorg. and Nucl. Chem. 1969. V. 31. P. 127.
71. Donaldson P. B., Tasker P. A., Alcock N. W. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976. P. 2262.
72. Lindoy L. F., Busch D. H., Goedken V. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. P. 683.
73. Lindoy L. F., Busch D. H. // Inorg. Chem. 1974. № 13. P. 2494.
74. Black D. S. C., McLean I. A. // Inorg. Nucl. Chem. Lett. 1970. N 6. P. 675.

75. Alcock N. N., Libes D. C., Partlin M. Mc., Tasker P. A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974. P. 727.
76. Fleischer F. B., Tasker P. A. // Inorg. Nucl. Chem. Lett. 1970. N 6. P. 349.
77. Lindoy L. F., Busch D. H. // J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 4690.
78. Tasker P. A., Fleischer E. B. // Ibid. 1970. V. 92. P. 7072.
79. Constable E. C., Lewis J., Marguez V. E., Raithby P. R. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1986. P. 1747.
80. Hay R. W., Galyer A. L., Lawrence G. A. // Ibid. 1986. P. 1747.
81. Tandon S. S., Larkworthy L. F. // Ibid. 1984. № 11. P. 2389.
82. Gahau L. R., Hambley T. W., Sargeson A. M., Snow M. R. // Inorg. Chem. 1982. N 21. P. 2699.
83. Katovic V., Taylor L. T., Busch D. H. // J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91 P. 2122.
84. Яцимирский К. Б., Стрижак П. Е., Павлищук В. В. и др. // Журн. общ. химии. 1990. Т. 60. С. 1810.
85. Solomon E. I., Hare J. W., Dooley D. M. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 168.
86. Norris G. E., Anderson B. F., Baker E. N. // Ibid. 1986. V. 108. P. 2784.
87. Dockla E. R., Jones T. E., Sokol W. F. et al. // Ibid. 1976. V. 98. P. 4322.
88. McCrinde R., Ferguson G., McAlles A. J. et al. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1986. № 11. P. 2351.
89. Золотов Ю. А., Ионов В. П., Рыбакова Е. В. и др. // Журн. неорг. химии. 1987. Т. 32. С. 2228.
90. Белова В. В., Жидкова Т. И., Кнутов В. И. и др. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1989. № 3. С. 39.
91. Agnus Y., Louis R., Weiss R. // J. Amer. Chem. Soc. 1979. V. 101. P. 3381.
92. Овчинников Ю. А., Ионов В. Т., Шкроб А. М. Мембранно-активные комплексоны. М.: Наука, 1974. 463 с.
93. Бутин М. К. Синтез и свойства полифункциональных азот-серосодержащих краун-соединений и криптанов // Дис. ... канд. хим. наук. Иркутск, 1991.
94. Dewar M. J. S. // Enzyme. 1986. V. 36. P. 8.
95. Войтюк А. А. // Журн. физ. химии. 1988. Т. 62. С. 995.
96. Недерсен Ч. Дж. // Открытие краун-эфиров; Крам Д. Дж. // Получение молекулярных комплексов типа «хозяин-гость», М.: Знание, 1989. 47 с. (Новое в жизни, науке, технике. Серия «Химия», № 1).
97. Воронков М. Г., Кнутов В. И. // Химия гетероцикл. соединений. 1991. В печати.
98. Biomimetic Chemistry / Ed. Z. J. Yoshida. Tokyo: Elsevier, 1983. 308 p.

Иркутский институт органической химии
Сибирского отделения АН СССР