



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.898

ДОСТИЖЕНИЯ И НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ХИМИИ
СИНТЕТИЧЕСКИХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОНОВ*Богатский А. В.**Физико-химический институт Академии наук УССР, Одесса*

Обзор посвящен описанию достижений в области химии синтетических макроциклических комплексонов, а также вопросам практического применения этих веществ как в химии, так и в биологии. Некоторые данные автора и его сотрудников публикуются в этой статье впервые.

В течение последних 13–15 лет химия синтетических макроциклических комплексонов успешно и быстро развивается. Различные ее аспекты оказались весьма важными для решения сложных задач фундаментальных наук и для практического применения. Молекулярный дизайн и его синтетическое воплощение привели к созданию удивительно целесообразных надмолекулярных (супрамолекулярных) структур [1–4]. Эти соединения являются новыми высокоэффективными катализаторами и переносчиками (не только катионов и анионов, но и молекул), позволяющими осуществлять принципиально новые технологические процессы [3, 4]. В литературе обсуждается вопрос о развитии супрамолекулярной химии [3] как отрасли науки, изучающей сложные надмолекулярные структуры. Все это свидетельствует о возрастающей роли рассматриваемого научного направления в развитии как химии, так и физико-химической биологии [5].

Следует отметить, что в понятии супрамолекулярной химии заложен глубокий смысл. Действительно, дискретность уровней построения надмолекулярных структур, начиная от обычных комплексных соединений и кончая сложнейшими природными системами, в настоящее время очевидна. По мере усложнения структур изменяются их свойства и функции. Естественно, что такими проблемами может и должна заниматься специальная область науки.

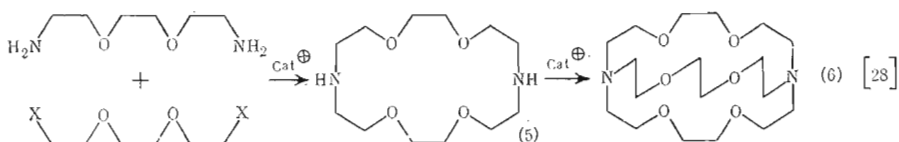
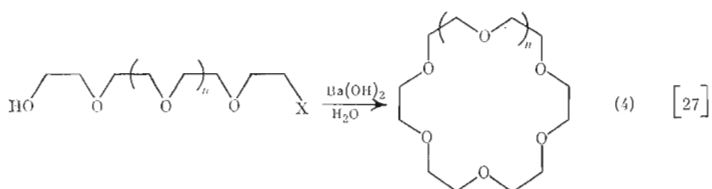
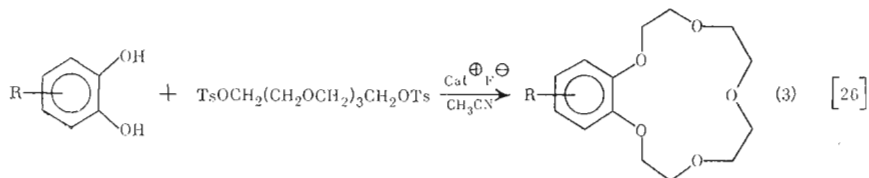
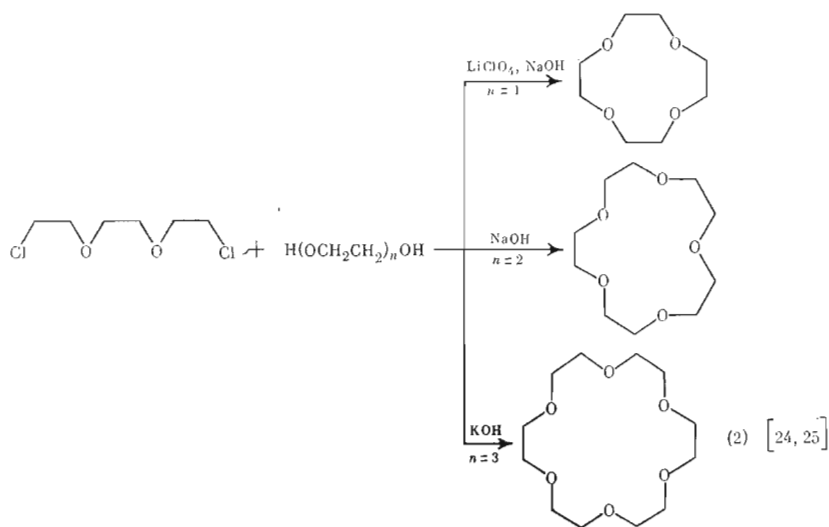
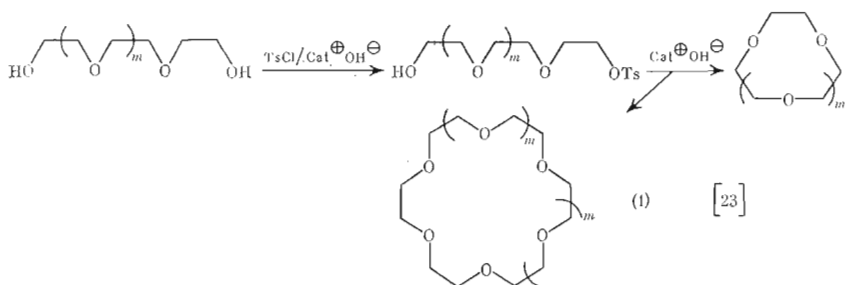
Хорошо известно, что основой развития химии синтетических макроциклических комплексонов послужили исследования природных мембрано-активных комплексонов [5]. Инициаторами развития собственной химии синтетических макроциклов явились К. Педерсен [6] и Ж. М. Лен [7]. Однако следует подчеркнуть большое влияние на развитие этих работ известной монографии Ю. А. Овчинникова [8], а также его исследований по химии природных ионофоров и механизму транспорта ионов через мембраны. Сейчас и в нашей стране, и во многих других странах работами в области химии синтетических макрогетероциклов занимается все большее число исследователей. Стали регулярными международные встречи специалистов в этой области [9–14].

Настоящий обзор не претендует на исчерпывающую полноту. Рассматриваемая область науки столь быстро развивается, что даже недавно вышедшие монографии [8, 15–17] не охватывают значительной части материала. Данная статья посвящена поэтому лишь некоторым новым тенденциям в химии указанных веществ, а также биологическим аспектам проблемы, которые ранее почти нигде не обсуждались.

Сокращения: Cat⁺ — катион, PPA — полифосфорная кислота, BLM — бимолекулярная липидная мембрана.

Новые тенденции в синтезе макрогетероциклов

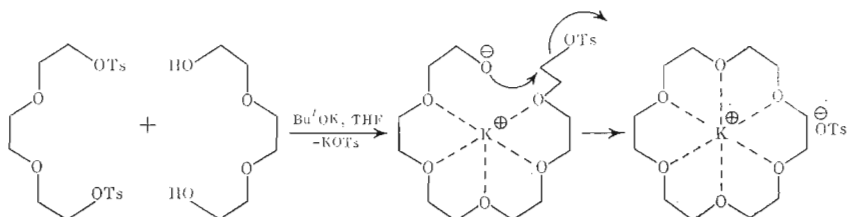
Известно, что в 60-х годах краун-эфиры и криптанды синтезировали сравнительно сложными методами, используя для их циклизации в основном метод большого разбавления, что приводило к малым выходам целевых продуктов [7, 18–22]. Хотя от этого метода до сих пор не отказались, на смену ему все чаще приходят методы матричного, или темплатного (template), синтеза. Ниже дан ряд примеров таких синтезов.



Во всех приведенных случаях существенную роль играет как структура исходного фрагмента, который должен быть подготовлен для «бло-

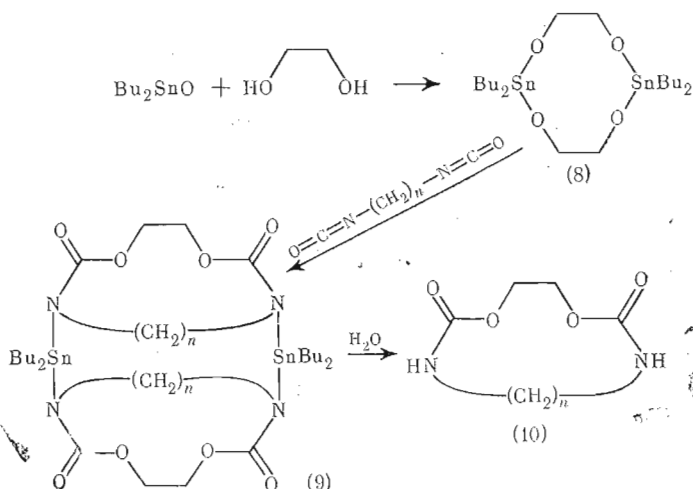
кового» формирования макроцикла, так и характер катиона, обеспечивающего «темплатный» [23–27] эффект. Обращают на себя внимание высокие выходы соединений (1)–(6), существенно превышающие те, которые получали в экспериментах с использованием метода большого разбавления.

Механизм темплатного синтеза изучен на примере получения 18-краун-6 взаимодействием триэтиленгликоля с его дитозилатом в присутствии *tert*-бутилата калия в тетрагидрофуране [29]. Реакция проходит через стадию образования полукороны. Ион калия, который выступает в роли матрицы, координирует с атомами кислорода полукороны, в результате чего молекула принимает свернутую конформацию. Циклизация пространственно подготовленной таким образом молекулы протекает быстро и с высоким выходом краун-эфира (7), а образование продуктов полимеризации (конкурентная реакция) практически исключается.



Нетрудно увидеть, что с теми или иными вариациями этот метод может быть распространен на все возможные случаи синтеза макроциклов. Так, он был применен для получения азакраун-эфиров, например соединения (5), причем при применении в качестве катиона Na^+ выход составлял 44%, с K^+ — 27%, а с Cs^+ — только 15% [28].

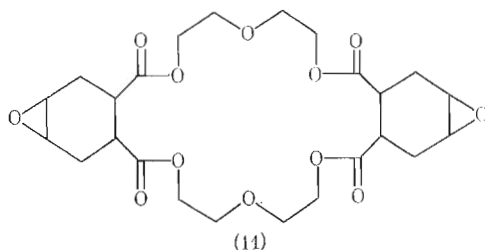
Другим вариантом нового подхода к синтезу макроциклов, исключаящим метод большого разбавления, является синтез краун-эфиров (или других макроциклов) с промежуточным получением металлоорганических соединений. Пример такого синтеза через стадию получения оловоорганических соединений (8) и (9) представлен ниже; он довольно прост и приводит к удовлетворительным выходам целевого продукта (10) [30–33].



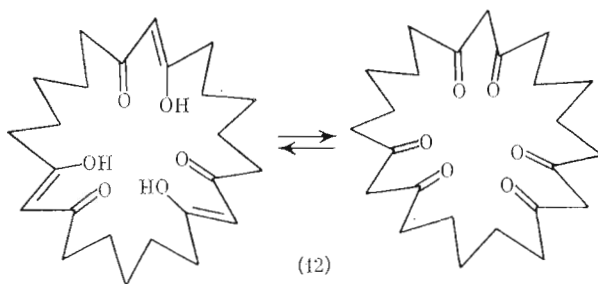
Мы полагаем, что ближайшие годы принесут новые успехи в совершенствовании методов синтеза макрогетероциклов с широким применением таких подходов и приемов, которые позволят сделать их вполне доступными продуктами современного промышленного органического синтеза и открыть тем самым путь к еще более широкому использованию этих уникальных веществ в качестве катализаторов, переносчиков, реагентов, экстрагентов, сорбентов и т. д.

Новые структуры макроциклических комплексонов

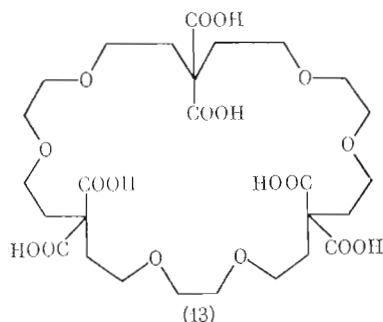
Вторая тенденция, ярко проявившаяся за последние годы в химии макроциклических комплексонов,—поиск структур макроциклов, которые обладали бы новыми возможностями для комплексообразования. Приведем некоторые примеры. Недавно в нашем институте был синтезирован макроциклический эфир (11), содержащий оксирановые группы [34], которые, очевидно, могут быть легко трансформированы в другие функциональные группы или использованы для «прививки» макроцикла к органическим и неорганическим матрицам.



Очень интересен синтезированный в 1979 г. карбоциклический гексакетон (12) с β -расположением кетонных групп [35]. Это соединение таит в себе много возможностей, но даже то, что показано сейчас, исключительно интересно. Так, этот гексакетон почти количественно экстрагирует ион UO_2^+ из разбавленных водных растворов в органическую среду, что в 260 раз эффективнее, чем использование в этих целях дидецлогексил-18-краун-6.

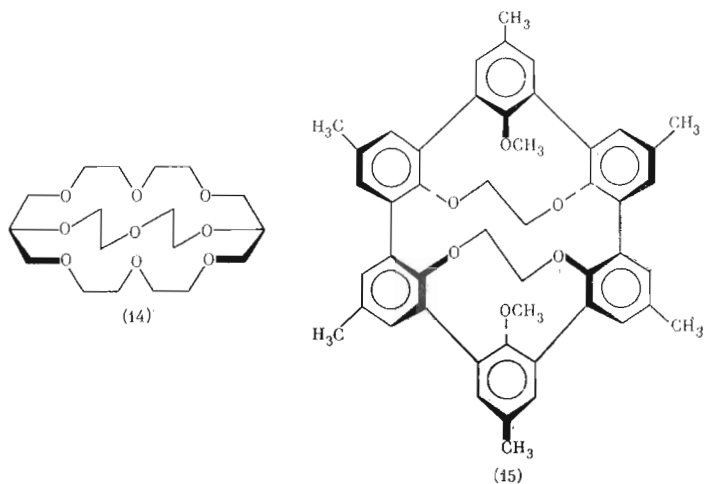


Еще более селективен к уранил-иону макроциклический полиэфир (13), полученный теми же авторами. Его характерной особенностью является наличие шести карбоксильных групп, т. е. это шестисосновная карбоновая кислота-эфир [36].

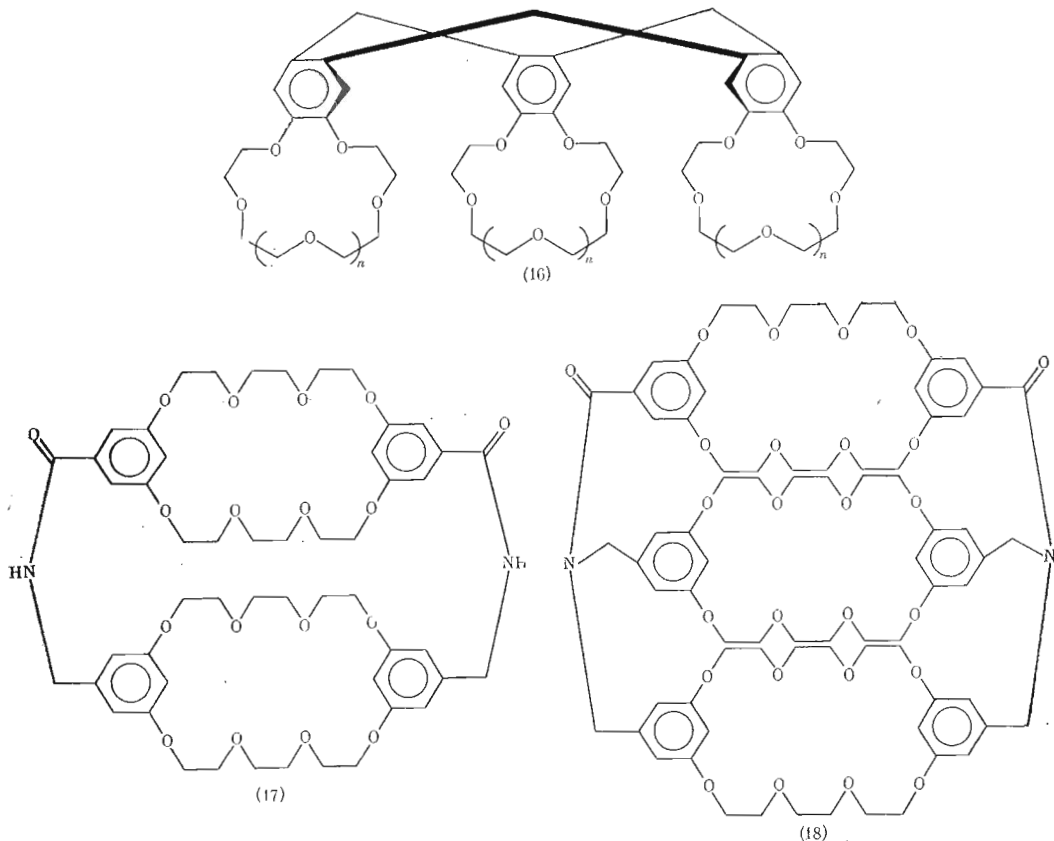


Значительным достижением является синтез стереоизомерного неазотистого криптаанда на основе глицерина (14) [37]. Этот макрогетероцикл может оказаться (подобно краун-эфирам) аналогом ионофоров. Сферанд (15), синтезированный Д. Крамом в 1979 г. [38–40], очень

перспективное полиэдрическое соединение, в частности для комплексообразования с ионами лития и цезия.



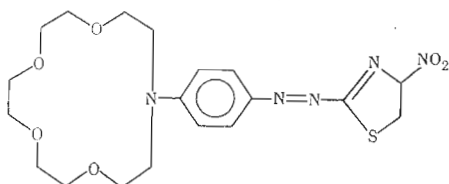
Серия работ Ф. Фехтле по получению разнообразных макроциклических соединений весьма интересна [41–48]. Этот автор как бы демонстрирует нам огромные возможности современного органического синтеза, способного реализовать самые фантастические объекты молекулярного дизайна. Таков, например, краун-эфир с тривератриленовым фрагментом (16), представляющий собой как бы мини-фрагмент пмобилизованных на органической матрице краун-эфиров [44]. Таковы также криптанды (17) и (18) с большими полостями, ограниченными бензольными кольцами [48].



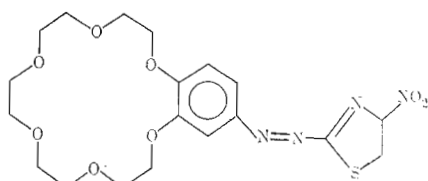
В этом же плане интересна синтезированная другой группой исследователей новая тетраденатная клеточная структура (19), которая об-

Таким образом, эти работы открывают путь к использованию тонких различий в конфигурации изомеризующихся экстрагентов для селективной экстракции определенных ионов.

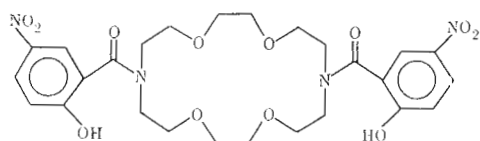
Серия работ других авторов открывает путь к получению на основе макроциклических комплексонов красителей, обладающих исключительной способностью к фиксации. Приведем несколько примеров таких веществ, синтезированных Ф. Фехтле (24), (25) [55] и группой японских авторов (26), (27) [56].



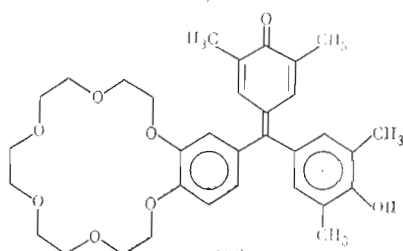
(24)



(25)

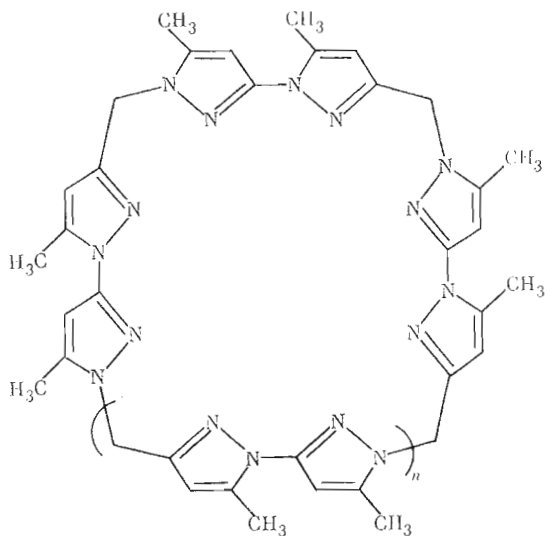


(26)



(27)

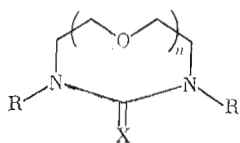
Совсем недавно появилось сообщение о синтезе полипиразольных макрогетероциклов (28), которые оказались превосходными комплексообразователями для щелочных и щелочноземельных металлов. Эти вещества проявляют избирательность, в том числе литий-натриевую и кальций-натриевую, в зависимости от размера цикла и, более того, могут обеспечивать транспорт ионов через мембраны [57, 58]. С нашей точки зрения, они представляют собой новый тип макроциклических структур, синтез которых может осуществляться с разнообразными модификациями.



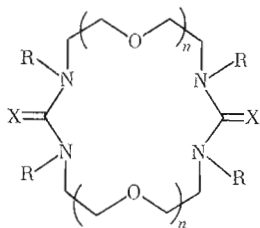
(28)

Нами синтезирован целый ряд новых макрогетероциклов, отличающихся от обычных краун-эфиров наличием различных функциональных групп. Это разнообразит их возможности как комплексообразователей и имеет существенное значение для использования представителей данного класса веществ в качестве биологически активных. В качестве примера новых макрогетероциклов, являющихся хорошими комплексообразующими агентами для ионов переходных, а также щелочных и

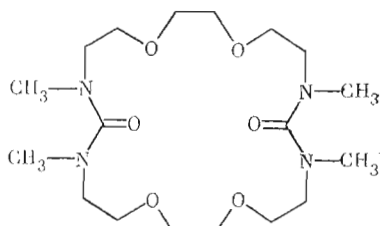
щелочноземельных металлов, можно привести макроциклические тиомочевинны и мочевинны (29) и (30) [59, 60].



(29)



(30)

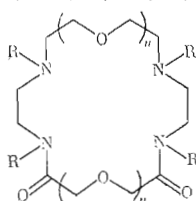


(31)

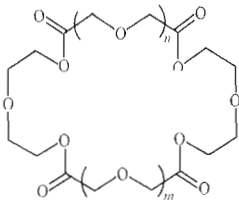
$X = S, R = H$ или $X = O, R = CH_3$

Интересно, что при комплексообразовании с литием эти вещества принимают конформацию (31), чем достигается уменьшение полости, необходимое для обеспечения комплексообразования с ионами этого металла.

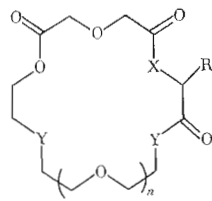
Кроме макроциклов, имеющих мочевинные и тиомочевинные фрагменты, следует отметить краун-соединения, содержащие карбонильные, сложнэфирные, амидные и тиоамидные группы (32)–(41) [61–65]. Весьма существенно, что среди них оказались соединения, обладающие высокой специфичностью к ионам лития (36) и (37), натрия (38) и кальция (39)–(41).



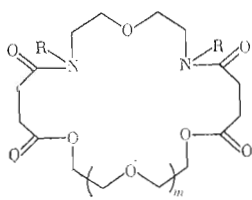
(32)



(33)

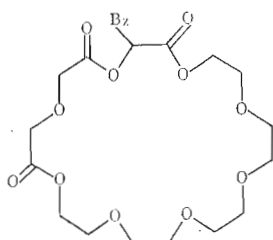


(34)

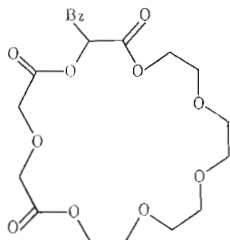


(35)

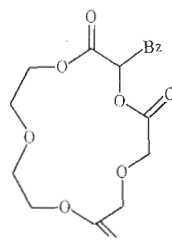
$X = O$ или S ; $Y = O$ или NR



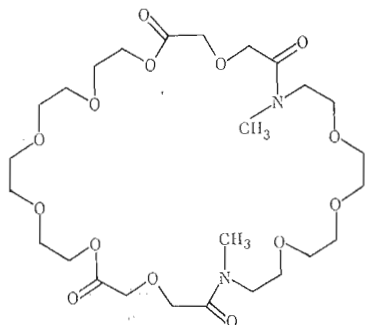
(36)



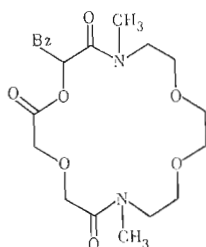
(37)



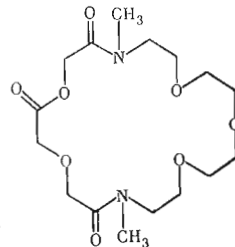
(38)



(39)



(40)

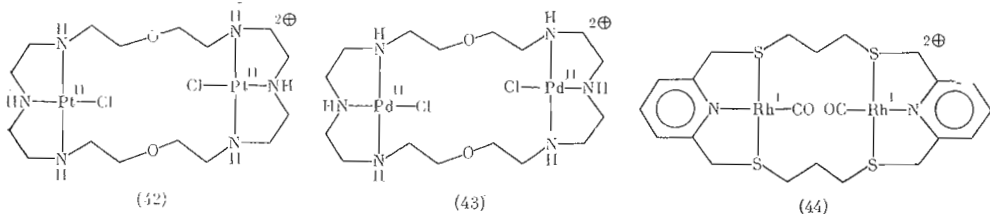


(41)

Наиболее интересными из макрогетероциклов являются криптанды. Первые из них, как известно, были макробициклическими. Однако сейчас возможности органического синтеза позволяют создавать полициклические и полиэдрические криптанды, отвечающие различным топологическим требованиям. Как правило, эти изумительные вещества используют для получения новых катализаторов, в том числе моделирующих ферментативный катализ.

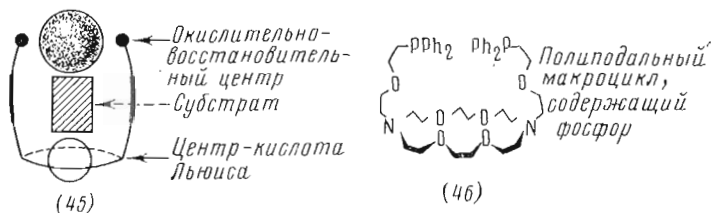
Многие такие структуры синтезируют сейчас Лен [5, 66], Фехтле [67, 68] и ряд других исследователей. Именно здесь мы вторгаемся в область, которую именуем супрамолекулярной химией. В этом направлении проявляются возможности моделирования биотехнологий, решения многих вопросов исключительной важности, например создания эффективных катализаторов для фотохимического разложения воды [4].

Не имея возможности в данном обзоре подробно рассматривать эту специальную область, отметим успешное применение двухъядерных криптатов (42)–(44), являющихся интересными катализаторами [59]. Подобные двухъядерные криптаты были получены также для ионов меди (II), цинка (II), никеля (II) и т. д. В этом направлении проводится большая работа и имеется обширная литература.

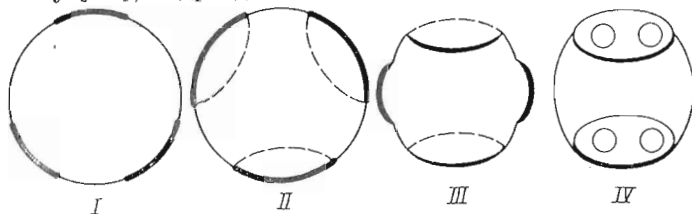


Описанные двухъядерные криптаты представляют собой, однако, лишь первый уровень сложности в молекулярном конструировании. Следует отметить оригинальность более сложных систем — полиподальных и политопических макроциклов, — разрабатываемых сейчас в основном школой Лена [69]. Такие макроциклы подкупают своей целесообразностью, планомерностью конструкции и ориентированностью на решение сложных каталитических процессов (в целом — на моделирование металл-энзимного катализа). Полиподальные структуры проще политопических и могут быть синтезированы в самых различных вариантах. Ниже приводится принципиальная схема действия полиподального макроцикла (45) и один пример конкретного соединения (46) [69].

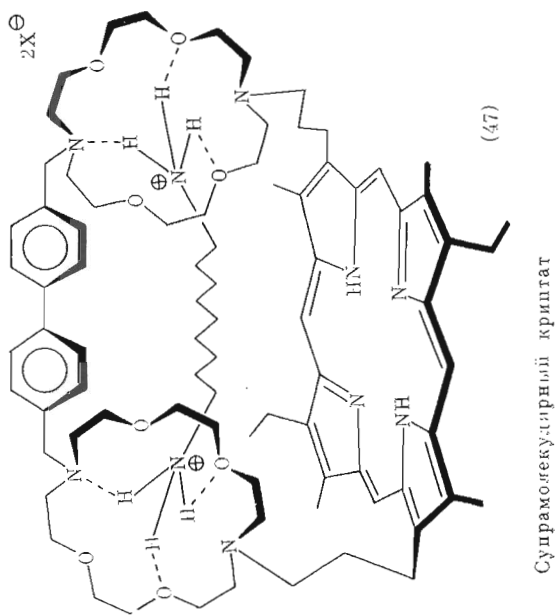
Нетрудно увидеть, что данное вещество в полном смысле не криптанд, но оно образует криптанды благодаря существованию конформационно-подвижных «рук» с комплексообразующими «пальцами».



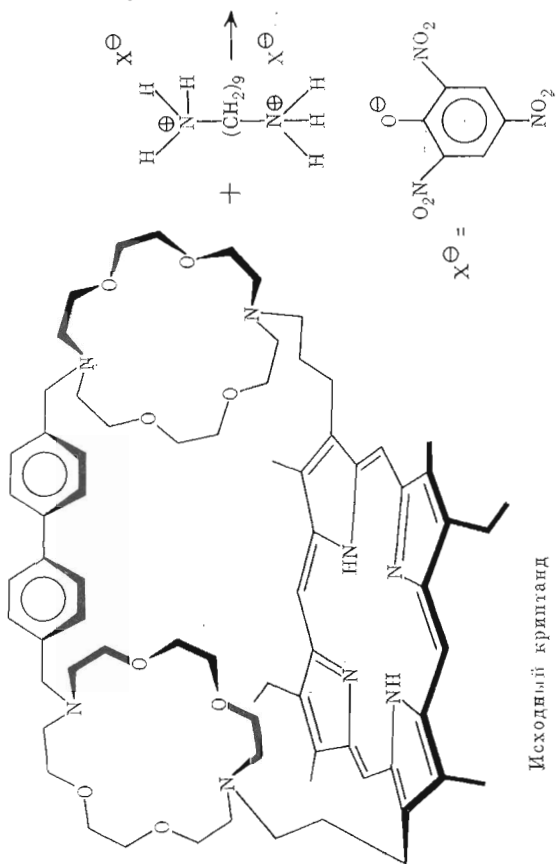
Политопические макроциклы сложнее по структуре. Их можно, по Ж. М. Лёну [69], подразделить на несколько типов:



I — тритопический X^3 -макроцикл, II — тритопический M^3 -макротетрацикл, III — тетратопический X^2M^2 - или $XX'MM'$ -макроцикл, IV — тетраядерный комплекс X^4 -макроцикла



Супрамолекулярный криптант



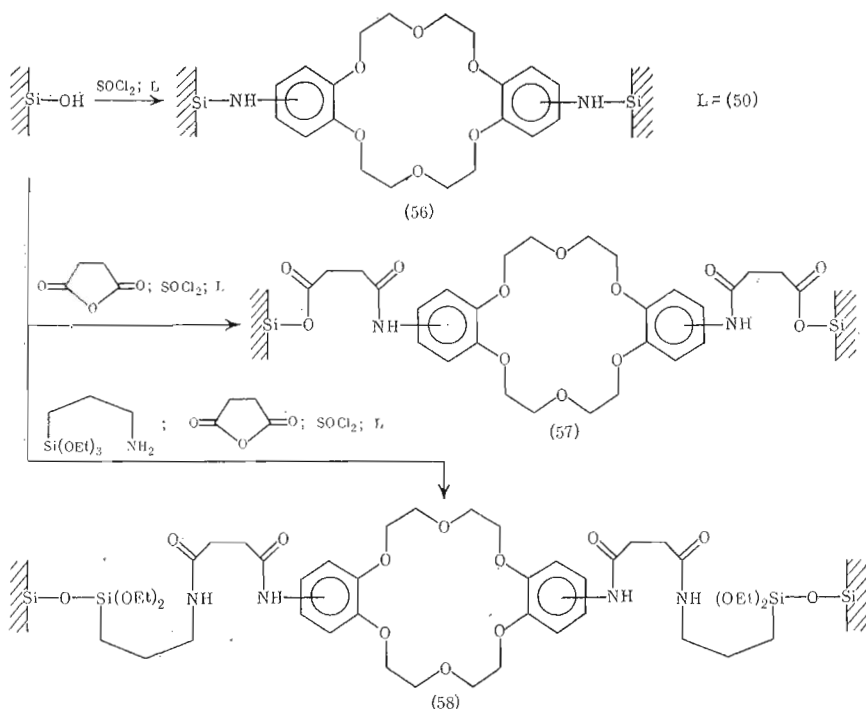
Такие объекты частично уже синтезированы. Они необходимы для реализации полифункционального катализа, моделирующего биологические процессы. Приведем лишь один из возможных примеров — криптант дипикрата диаммониевого катиона нонаметилендиамина (47) [69].

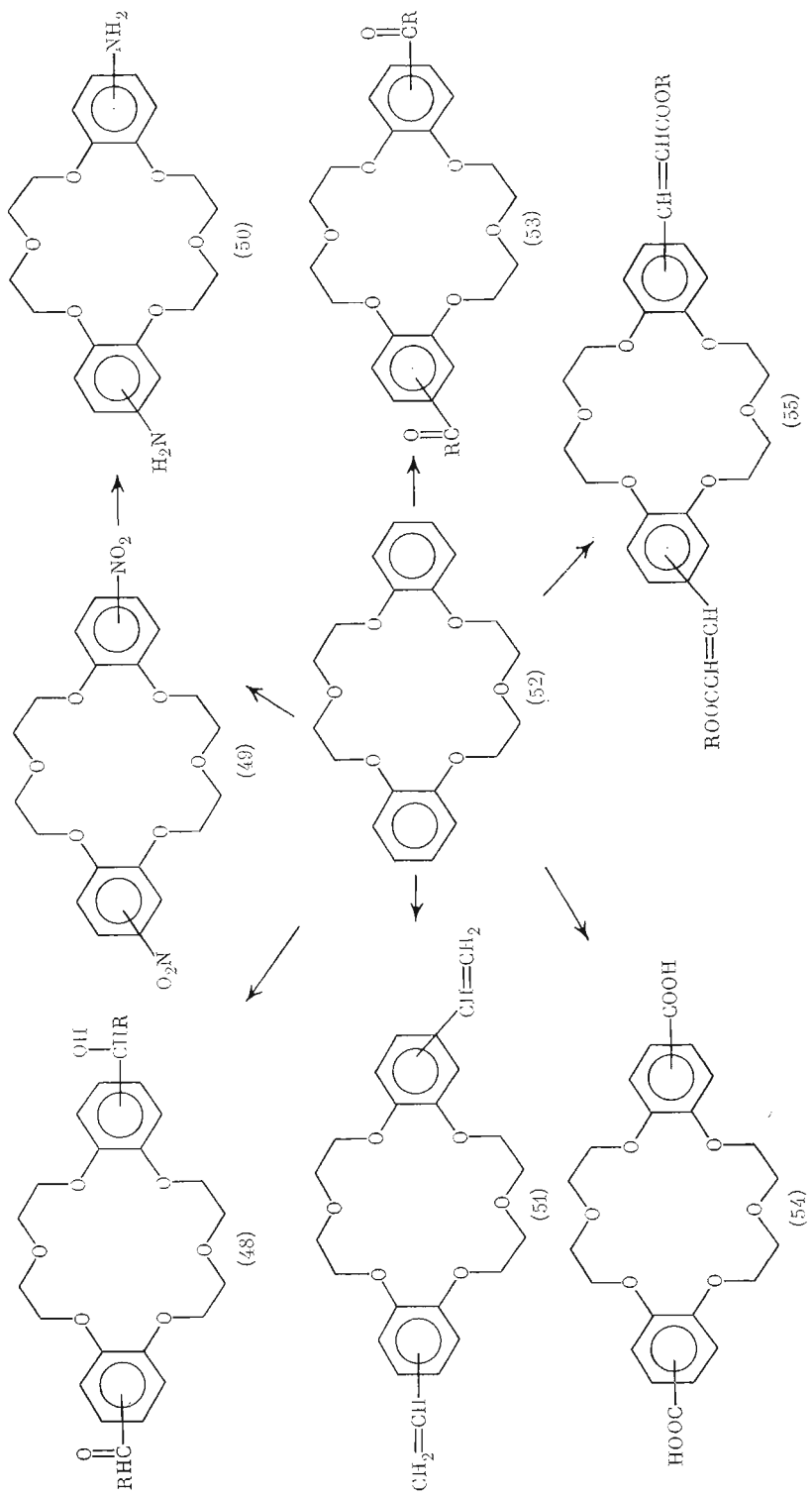
Как видно из приведенной формулы, этот криптант содержит два фрагмента диаза-18-краун-6, порфириновый фрагмент и каркасную бифенильную связку. Это, естественно, не единственная возможная комбинация комплексообразующих фрагментов и каркасных стенок. Данные структуры, несомненно, отличаются от обычных молекул, и их отнесение к супрамолекулярным объектам вполне оправданно.

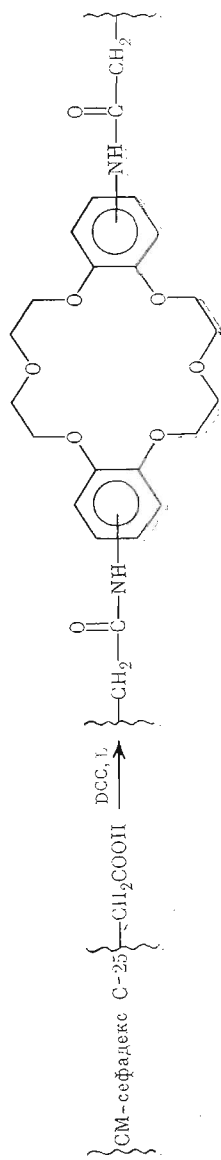
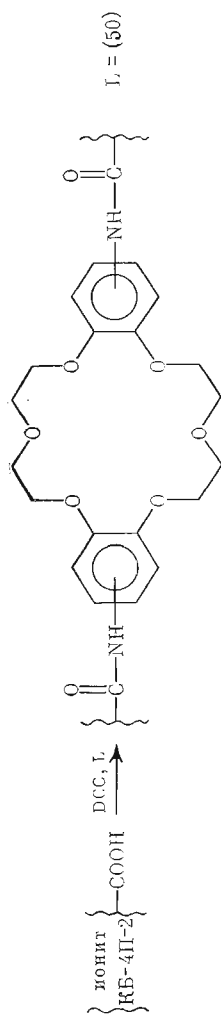
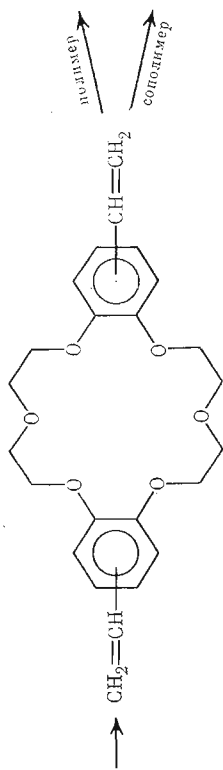
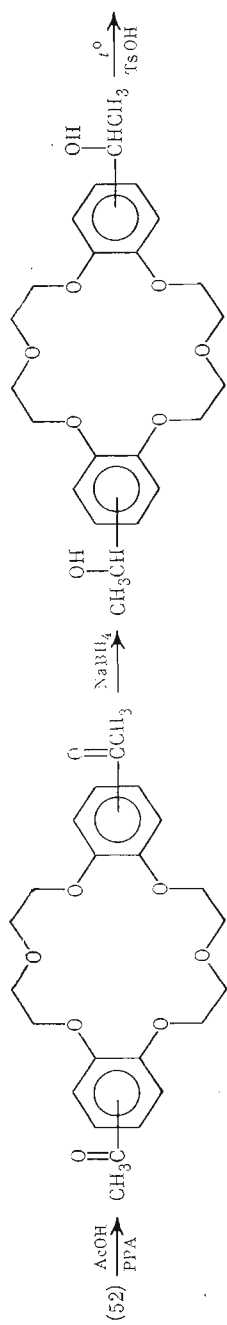
Мы полагаем, что конструирование таких сложных криптантов, а затем и их «иммобилизация» имеют большое будущее, и интенсивно работаем в этом направлении. Очевидно, возможностей здесь бесчисленное множество. Можно и нужно синтезировать специфические лиганды для конкретных аминокислот и пептидов. Мы еще вернемся к этой теме, говоря о хиральных макроциклах.

Иммобилизация макроциклических комплексонов

Иммобилизация макроциклических комплексонов на неорганических материалах и включение их в полимеры имеет существенное значение для создания новых катализаторов и хроматографических материалов. Иммобилизация производных дибензо-18-краун-6 на неорганическую матрицу впервые была осуществлена нами [70]. Мы осуществили модификацию самого доступного из краун-эфиров — дибензо-18-краун-6 (52) и получили многие производные этого комплексона: (48)–(51), (53)–(55) [71]. Из приведенной схемы видно, что многие из этих производных весьма полезны для применения в качестве катализаторов, экстрагентов и сорбентов либо в качестве основы для получения таких материалов.







Диаминопроизводное дибензо-18-краун-6 (50) было нами иммобилизовано на силихроме рядом методов, представленных на схеме. В результате были получены неплохие катализаторы (56)–(58), испытанные нами в ряде нуклеофильных реакций. Эти катализаторы могут быть использованы многократно.

Иммобилизация макроциклических комплексонов на органической матрице, включая пленки, неоднократно осуществлялась многими исследователями [72, 73]. Однако если вначале речь шла в основном о получении феполформальдегидных смол непосредственной конденсацией незамещенного дибензо-18-краун-6, то в последнее время появился ряд работ по получению полимеров на основе модифицированных краун-эфиров, а также по иммобилизации криптандов. При этом используются «ножки» различной природы [74–76].

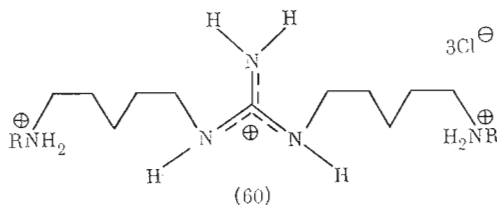
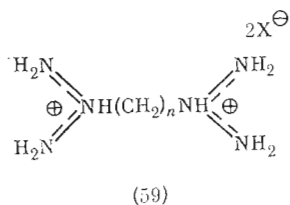
Нами, например, осуществлены две схемы подобного типа: первая основана на введении в дибензо-18-краун-6 (52) винильных групп, а вторая характеризуется использованием аминных функций мономера (50) для «прививки» к химически активным группам полимера.

Привитые к полимерам макроциклы находят разнообразное применение, в том числе для создания ион-селективных пленок, катализаторов и др.

Анионные лиганды

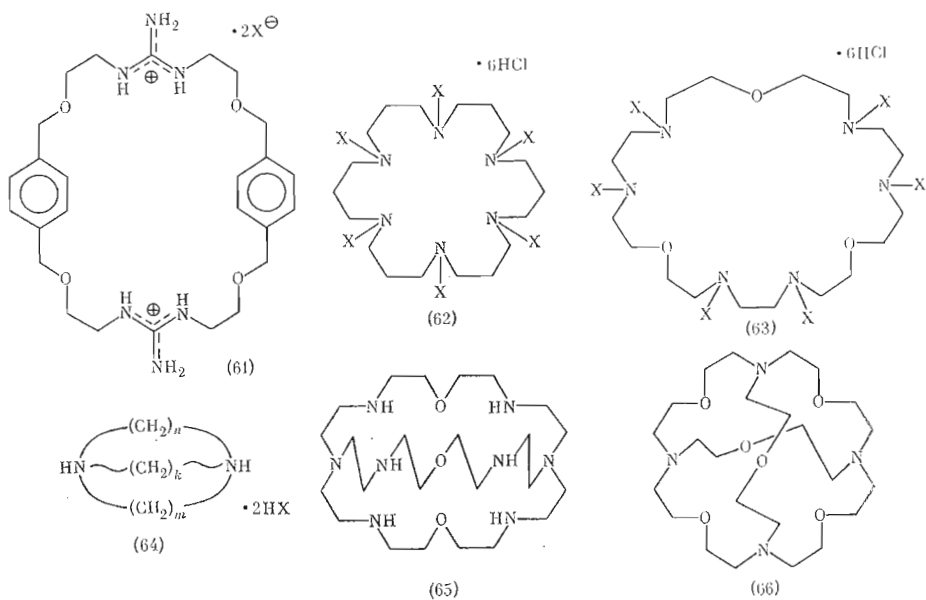
Интерес к анионным лигандам понятен. Такие вещества крайне необходимы для реализации идеи управления ионными парами с целью осуществления новых вариантов и методов электрофильного катализа. Сейчас известны по крайней мере два варианта таких лигандов: открытоцепные аналоги макроциклов и полиазасоединения.

Пожалуй, наиболее интересными из представителей открытоцепных анионных лигандов можно считать полученные Леном с сотрудниками полигуанидиниевые (59) и полиаммониевые (60) соли, которые в зависимости от структуры способны селективно связывать анионы фосфорной, малеиновой, фумаровой, щавелевой и других кислот [77, 78].



Более перспективны, на наш взгляд, циклические полиаммониевые и полигуанидиниевые соли (61)–(66) [79–86].

Соединения такого типа, как и в случае катионсвязывающих макроциклов, образуют более прочные комплексы с рядом анионов минеральных и органических кислот, чем их ациклические аналоги. Особый интерес представляет способность этих соединений образовывать устойчивые комплексы с аминокислотами и нуклеотидами, в частности с AMP^{2-} , ADP^{3-} и ATP^{4-} , что открывает возможность селективной экстракции последних и их транспорта как через искусственные, так и через биологические мембраны. Отметим также, что указанные соединения образуют устойчивые комплексы с анионами в области нейтральных значений



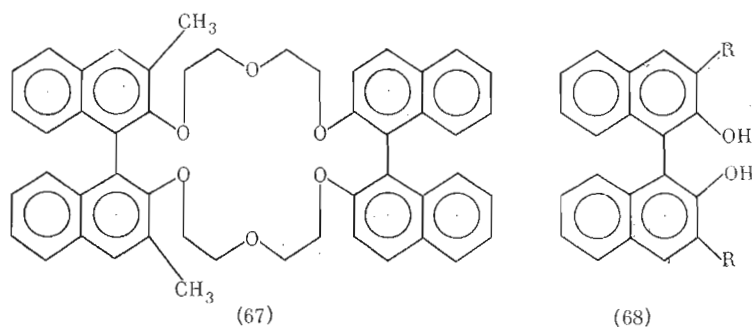
pH, что особенно важно в аспекте их биологического применения. Не-трудно, кроме того, увидеть, что анионные лиганды могут применяться как катализаторы, активные компоненты анион-селективных электродов и в ряде других областей науки и техники.

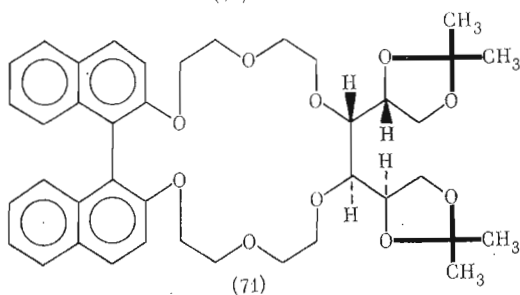
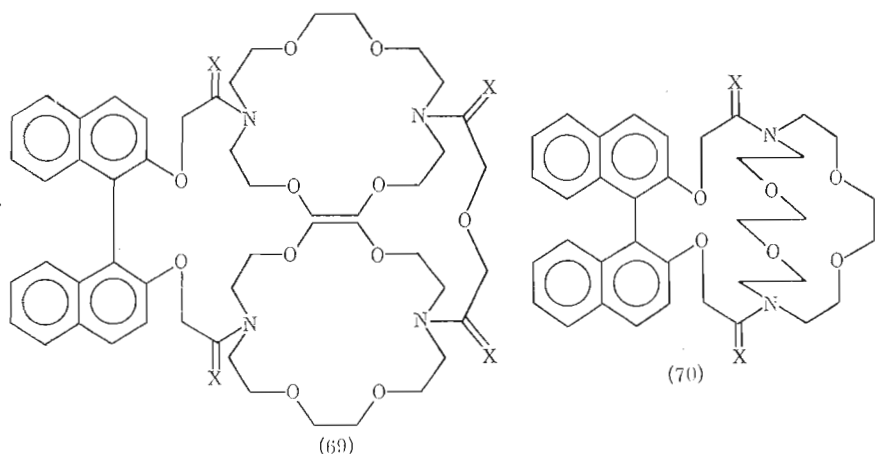
Хиральные макроциклы

О синтезе первого хирального макроцикла было сообщено в 1972 г. [87]. За последующие 10 лет в этой области были достигнуты значительные успехи, что привело к большим возможностям хирального распознавания молекул такими системами при моделировании ферментативных процессов, многих органических реакций, при разделении рацематов аминокислот, аминов и других классов органических веществ. Синтезом хиральных макрогетероциклов и изучением их энантиодифференцирующих свойств в настоящее время занимается несколько групп исследователей [88].

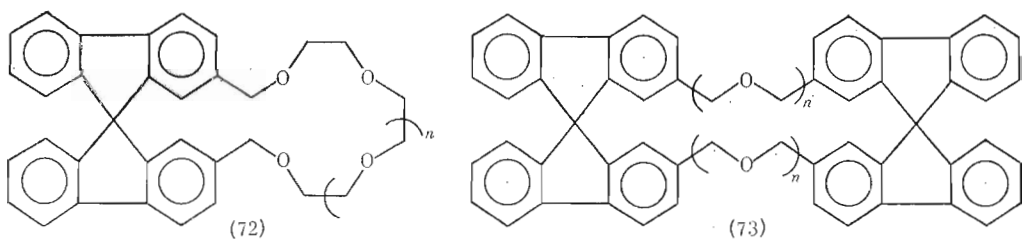
Группа Крама изучает хиральные макроциклические лиганды типа (67), содержащие бинафтильные фрагменты. В общем случае синтез таких соединений, количество которых уже превышает 70, осуществляли взаимодействием 1–3 эквивалентов оптически чистого 2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтила (68) либо его производных с соответствующими дитозилатами полиэтиленгликолей [89–95].

Лену с соавторами удалось получить би- и трициклические криптан-ды с фрагментами бинафтила (69), (70) [96], а Стодарту с соавторами — макроциклические соединения, содержащие хиральные полиоль-

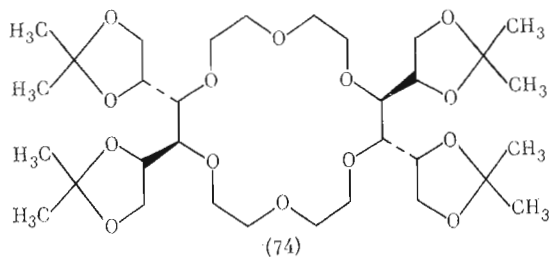




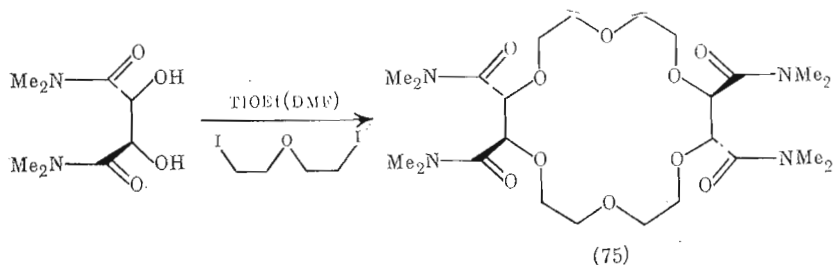
Группа Прелога занимается синтезом хиральных макрогетероциклов с фрагментами спириобифлуоренов (72), (73) [98–100].



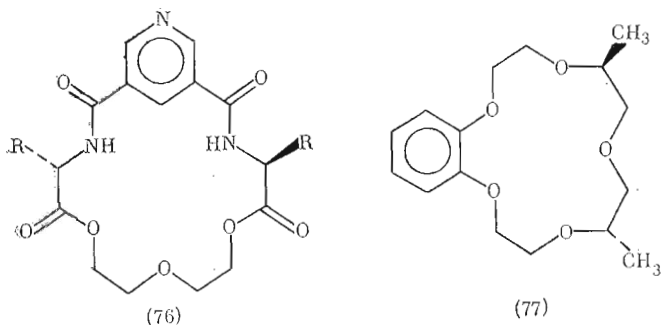
Группа Стоддарта, которая давно и плодотворно работает в области хиральных макроциклических лигандов, синтезирует соединения, содержащие фрагменты углеводов, например (74) [101–102]. В настоящее время получено более 40 таких соединений.



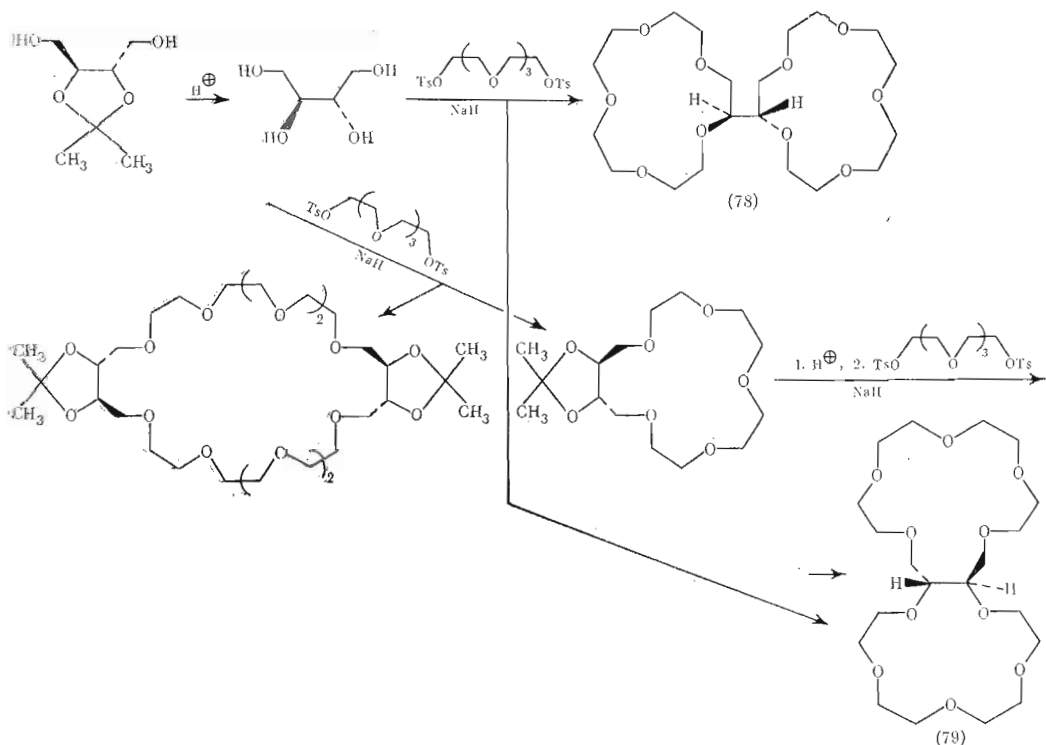
Интересные синтезы, позволяющие получать краун-эфир с хиральными атомами углерода в цикле, например (75), осуществлены группой Лена путем взаимодействия бис-*N,N*-диметиламида *D*-винной кислоты с этилатом таллия и 1,5-диид-3-оксапентаном [103, 104].



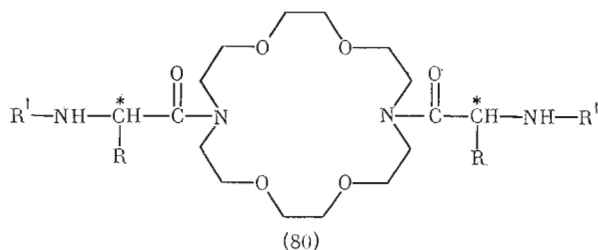
Большое число соединений получено разными авторами из хиральных кислот, в том числе аминокислот — соединение (76) [105–109] — и диолов — соединение (77) [110–111].



Синтез интересных хиральных краун-эфиров двух типов осуществлен в нашей лаборатории. Краун-эфиры первого типа получены нами на основе *D*-винной кислоты. Особый интерес представляет соединение (78), являющееся первым примером биядерных краун-эфиров со связкой C—C вообще и с хиральными мостиковыми атомами углерода в частности. Мы назвали этот особый вид краун-эфиров пагиандами, от греческого *παγισ* (капкан, ловушка). Соединения типа (79) — тоже пагианды, но с двумя общими атомами. Нетрудно увидеть, что на основе пагиандов двух типов возможен синтез политопических систем нового типа.



Краун-соединения второго типа (80) получены введением в азакраун-эфир фрагментов оптически активных аминокислот.



Для разделения оптических изомеров с помощью хиральных макроциклов используют экстракционный, хроматографический либо электрохимические методы. Экстракционный метод, хорошо разработанный Крамом и сотрудниками, успешно применяется ими для разделения аминокислот [112—115].

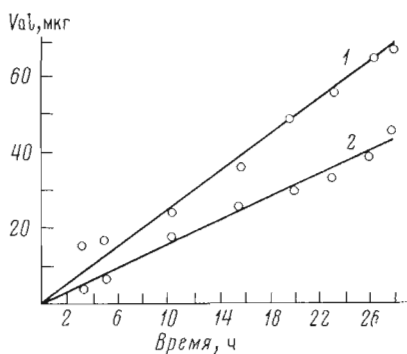
Использование способности хиральных макроциклических лигандов с различной эффективностью экстрагировать оптические изомеры аминокислот из водной фазы в органическую в аппаратах с жидкой мембраной (вода — хлороформ — вода) позволяет получать энантимеры с оптической частотой от 70 до 90% [116, 117]. В процессе такого разделения краун-эфир выступает в роли селективного переносчика и в ходе разделения не расходуется.

Более перспективным представляется разработанный в нашей лаборатор-

рии мембранный метод разделения рацематов аминокислот. Суть его состоит в избирательном переносе одного из энантимеров аминокислоты через жидкую мембрану, содержащую хиральный краун-эфир, в ячейке типа водный раствор рацемата аминокислоты — жидкая мембрана с краун-эфиром — дистиллированная вода. В качестве модельного эксперимента был изучен перенос *D*- и *L*-изомеров хлоргидрата валина через хлороформную мембрану, содержащую пагианд (78). Как видно из рисунка, скорость переноса *L*-валина заметно выше, чем *D*-изомера (константы скорости переноса $k_L = 9,9 \cdot 10^{-7} \text{ с}^{-1}$, $k_D = 3,3 \cdot 10^{-7} \text{ с}^{-1}$ соответственно). Несомненным преимуществом указанного процесса является его непрерывность и возможность достижения практически 100% оптической чистоты разделяемых энантимеров при использовании каскада ячеек. Скорость процесса, как было нами показано в предварительных экспериментах, может быть значительно повышена при наложении на хироселективную мембрану электрического поля. Разработанный метод разделения рацематов аминокислот и других оптически активных соединений фактически является принципиально новым.

Использование хроматографических материалов (силикагель, полистирол) с нанесенными оптически активными макроциклическими лигандами также позволяет получать обнадеживающие результаты при разделении солей аминокислот и аминокислот [118—120].

Для оценки энантиомерной селективности краун-эфиров можно использовать мембранные электроды. Этот метод применен японскими авторами при изучении энантиодифференцирующих свойств хиральных краун-эфиров с фрагментами винной кислоты или аминокислот [121]. Измерения проводили по методу «раздельно измеряемых растворов» на электродах с поливинилхлоридной мембраной, содержащей хиральный лиганд. Коэф-



Перенос *L*- (1) и *D*-валина (2) через жидкую мембрану, содержащую 2,5 мМ пагианд (78)

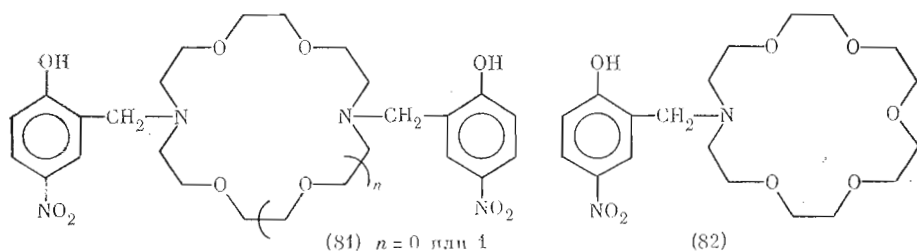
коэффициенты селективности при взаимодействии вышеуказанных лигандов с солями фенилэтиламина и метилового эфира фенилаланина не превышали 1,5. Аналогичные результаты получены Прелогом с соавторами при изучении комплексообразования хиральных спиромакроциклов с солями α -фенилэтиламина [99, 100]. К достоинствам данного метода следует отнести возможность работы с очень малыми количествами краун-эфиров (2–3 мг) и простоту аппаратного оформления.

Использование макроциклов для разделения изотопов

Поиск селективных лигандов, которые могли бы эффективно разделять близкие по свойствам элементы, — задача очень сложная. Еще сложнее осуществить разделение изотопов одного и того же элемента. Тем не менее несколько примеров разделения изотопов с помощью макроциклов уже описано [122–124]. Наиболее значительные успехи достигнуты при разделении изотопов кальция с помощью дидецилгексил-18-краун-6 и ионообменной смолы с безокриптаном [2.2.2] [122, 123]. Криптанды [2.2.2] и [2.2.1] использовали для разделения изотопов щелочных металлов [124]. В частности, сообщалось, что применение криптанда [2.2.1] в системе хлороформ — вода позволяет обогащать смесь за один цикл экстракции на 3% одним из изотопов. По-видимому, это очень интересная область исследования, так как здесь не ясны полностью теоретические аспекты проблемы, а в практическом отношении, несомненно, сделаны лишь первые шаги.

Использование синтетических макроциклов для выделения веществ из сложных смесей

Синтетические макроциклические комплексоны нашли широкое применение в процессах разделения смесей и экстракции из них ценных веществ. Известно, что добавка нескольких процентов 24-краун-8 к раствору три-*n*-бутилфосфата в керосине увеличивает степень экстракции этим реагентом катионов в 200 раз и позволяет извлекать 99,9% цезия и стронция из бросовых вод атомного производства [125]. Наиболее эффективными экстрагентами ионов щелочноземельных металлов, особенно кальция, проявили себя хромогенные краун-эфиры типа (81), а для ионов калия те же авторы предложили селективный экстрагент (82) [126].

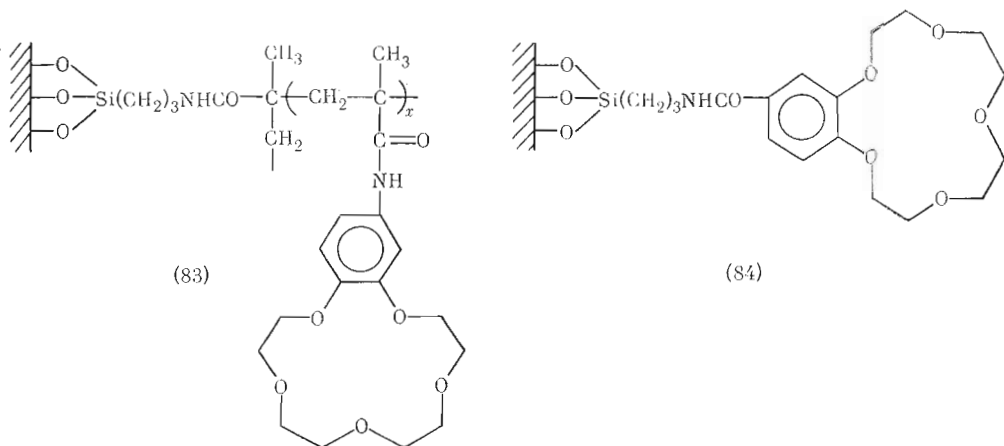


Показана возможность разделения ионов калия и натрия методом ионообменной хроматографии с использованием α -дibenзо-24-краун-8 и фосфорно-молибденовой кислоты [127].

Установлено, что величина адсорбции и избирательность зависят от условий эксперимента, причем значительное влияние на экстракцию солей щелочных металлов оказывает противоион [128, 129]. Так, при выделении катионов щелочных металлов из их нейтральных смешанных растворов, содержащих различные анионы, посредством экстракции растворами дидецилгексил-18-краун-6 и дидецилгексил-24-краун-8 в дихлорэтано отмечено увеличение коэффициентов распределения всех щелочных металлов в ряду анионов $\text{ClO}_4^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{OH}^- \leq \text{Cl}^- > \text{F}^-$; при этом во всех случаях коэффициенты распределения $\text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$ [129].

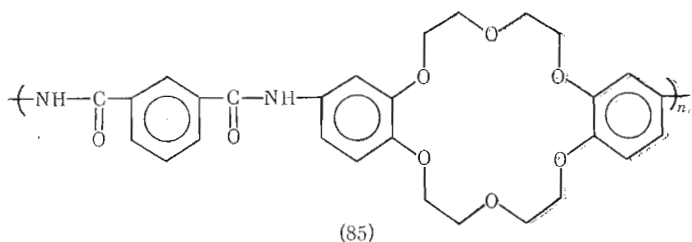
В настоящее время широко исследуется также возможность связывания ионов щелочных металлов и их разделение полимерами, содержащими

краун-эфиры и криптанды [130–132]. Так, в плане поиска специфических лигандов для ионов лития и натрия интересными оказались модифицированные поликраун-эфирами силикагели (83) и (84), применяемые в качестве стационарных фаз в жидкостной хроматографии [131]. Японскими авторами определено, что при элюировании смесью метанол – вода (1:9) на них прекрасно разделяются все щелочные металлы.



Аналогичные результаты получены при исследовании разделения ионов щелочных металлов на полимерном краун-эфире, представляющем собой полиамид изофталевой кислоты и диаминодibenзо-18-краун-6 [132]. В США осуществлено полное отделение легких лантанидов (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm) от тяжелых (Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) при комплексообразовании с дибензо-18-краун-6 [133]. Недавно изучена экстракция ионов лантанидов из водных растворов растворами эфиров 4-трет-бутилбензо-15-краун-5 и 4-бромбензо-15-краун-5 в нитробензоле и хлороформе [134]. Отмечено, что 4-бромбензо-15-краун-5 экстрагирует лантаниды с более высокими коэффициентами распределения. Добавление к водной фазе α -оксиизомасляной кислоты улучшает разделение. В зависимости от природы лантанида коэффициент разделения изменяется следующим образом: $Ce < Nb < Sm < Eu < Tm < Yb < Lu$. Советскими авторами исследовано взаимодействие некоторых олигооксаалканов с солями лантанидов в растворах, изучена экстракционная способность лигандов, состав и строение комплексов [135]. Показано, что экстракционная способность зависит от строения комплекса и состава неполярной части. Наиболее эффективно лантаниды экстрагируются в виде высокосимметричных комплексов с отношением лиганд – металл 2:1.

Осуществлено разделение анионов SO_4^{2-} , F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , I^- и SCN^- посредством ионной хроматографии на силикагеле, покрытом слоем полиамидной краун-смолы (85) [136].

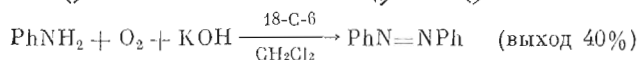
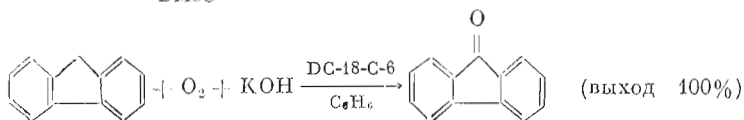
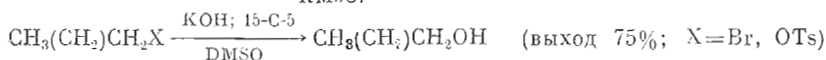
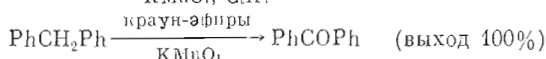
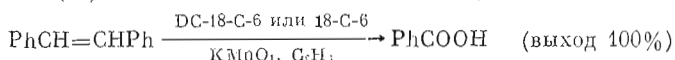
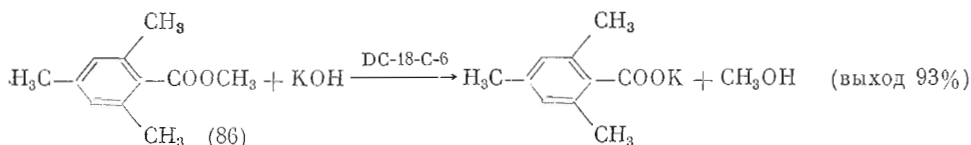


За последние годы макроциклические соединения нашли широкое применение в создании катионселективных электродов с жидкими мембранами [137]. Особенно перспективны в этом отношении краун-соединения ввиду их относительной дешевизны по сравнению с природными антибио-

тиками и депептидами. На основании изучения экстракционных и ион-селективных свойств полифункциональных макрогетероциклов нами совместно с Институтом неорганической химии АН ЛатвССР предложены составы жидких мембран для медь(II)-, хром(III)-, литий-, рубидий- и цезийселективных электродов. Эти электроды позволяют с высокой точностью определять указанные ионы в сложных технологических и физиологических растворах.

Макроциклы в органическом синтезе

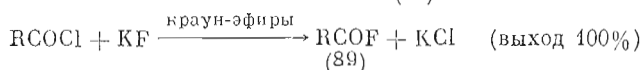
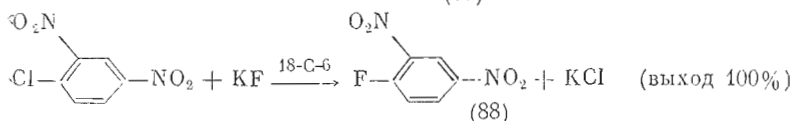
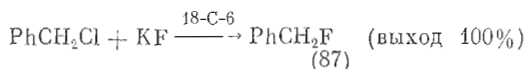
С каждым годом увеличивается использование макроциклических комплексонов и их аналогов в органическом синтезе в качестве катализаторов, разделителей ионных пар, комплексных реагентов и т. д. Это позволило разработать на основе применения макроциклов новые методы синтеза, новые химико-технологические процессы, новые методы регуляции стереоселективности реакций. Ниже следует ряд таких примеров, цитируемых по обзорной статье [138].

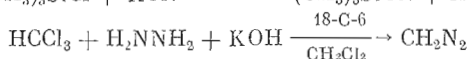
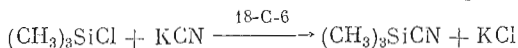
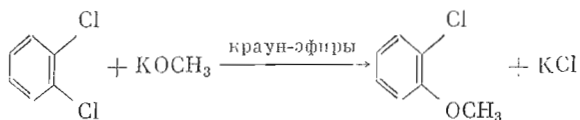
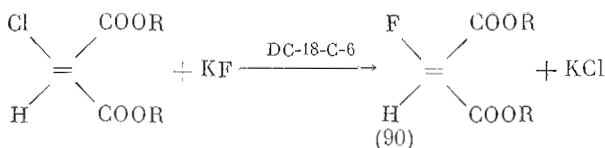


Здесь DC-18-C-6 — дициклогексил-18-краун-6, 15-C-5 и 18-C-6 — 15-краун-5 и 18-краун-6.

Эффект, наблюдаемый в первой реакции, а речь идет об эффективном омылении эфиров O, O'-замещенных бензойных кислот (86), являющемся хрестоматийным примером для иллюстрации пространственных препятствий, вызван атакой несольватированным гидроксидом. В следующих двух примерах использован липорастворимый комплекс перманганата калия с краун-эфиром в бензоле, обеспечивающий эффективное и мягкое окисление несольватированным анионом MnO_4^- . Подобного рода эффекты наблюдаются и в остальных трех реакциях.

Особо хочется отметить также мягкое фторирование, которое стало возможным лишь при применении краун-эфиров, которые «захватывают» катион калия (получение соединений (87) — (90)). Благодаря этому осуществляется атака несольватированным анионом фтора, что проходит в очень мягких условиях. Подобные эффекты наблюдаются и в остальных цитированных здесь случаях.





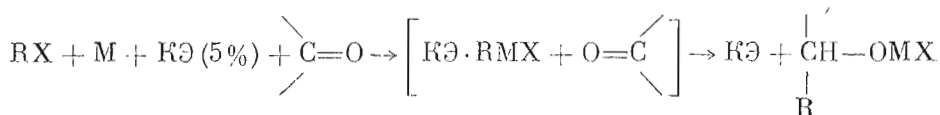
Следует отметить, что перечисленные химические реакции могут и должны стать основой новых технологических процессов, гораздо более удобных и экономичных, чем ныне осуществляемые. О некоторых модификациях известных химических реакций будет рассказано отдельно.

Модификация реакции Гриньяра

В нашем институте впервые было показано, что краун-эфир в растворах образует комплексы состава 1:1 с арил(алкил)магний(кальций)галогенидами. Естественно было стремление модифицировать классические реакции Гриньяра с помощью краун-эфиров, тем более что эти реакции очень нетехнологичны из-за использования легколетучих растворителей.

В присутствии эквимольных количеств макрополиэфира реакцию алкил(арил)кальций(магний)галогенидов с карбонильными соединениями удается осуществить в бензоле, толуоле или других углеводородных растворителях при комнатной температуре [139]. При этом реакция протекает в отличие от наблюдаемого в обычных синтезах Гриньяра в легко контролируемых условиях. Взаимодействие осуществляется со 100%-ной специфичностью.

Поскольку краун-эфир относительно дорогостоящие реактивы, представляло интерес осуществить реакции Гриньяра в присутствии их каталитических количеств. Мы впервые обнаружили, что при одновременном участии в реакции металлического кальция или магния и смеси алкил(арил)галогенида с карбонильным соединением в любом углеводородном растворителе в присутствии каталитических количеств краун-эфира легко образуются краун-эфираты металлоорганических соединений, которые сразу же вступают во взаимодействие с карбонильным соединением [140–141]:



X — галогид, M — металл, КЭ — краун-эфир.

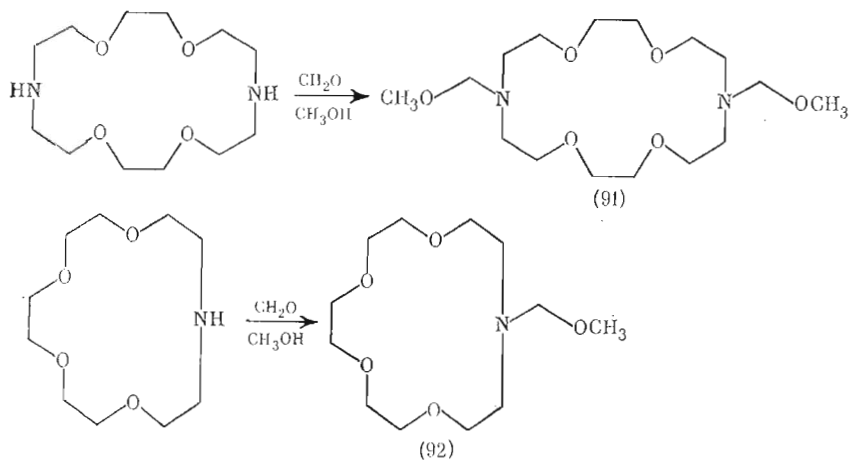
Освобождающийся в ходе реакции краун-эфир вновь возвращается в сферу реакции, т. е. играет роль типичного катализатора межфазного переноса. Вероятно, каталитическое действие краун-эфира выражается в активировании поверхности металла, с одной стороны, и переносе в раствор образующегося комплекса — с другой. Во всех случаях практически единственным продуктом реакции является соответствующий спирт.

Таким образом, применение краун-эфиров существенно упрощает метод синтеза спиртов на основе металлоорганических соединений: при этом не возникает необходимость предварительно получать металлоорганическое соединение, и реакция проходит легко и с высокой степенью специ-

фичности. Особо отметим возможность осуществления реакции в высококипящих растворителях, что снимает технологические ограничения, связанные с необходимостью применения эфира или тетрагидрофурана в традиционных синтезах Гриньяра и создает предпосылки для внедрения этого способа в практику промышленного органического синтеза.

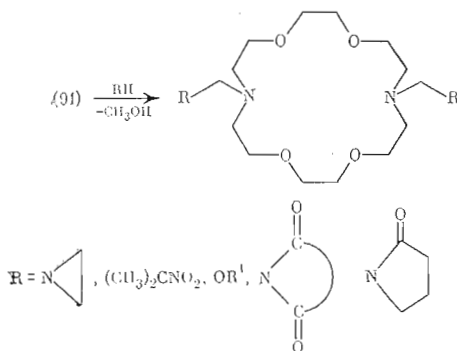
Модификация реакции Манниха

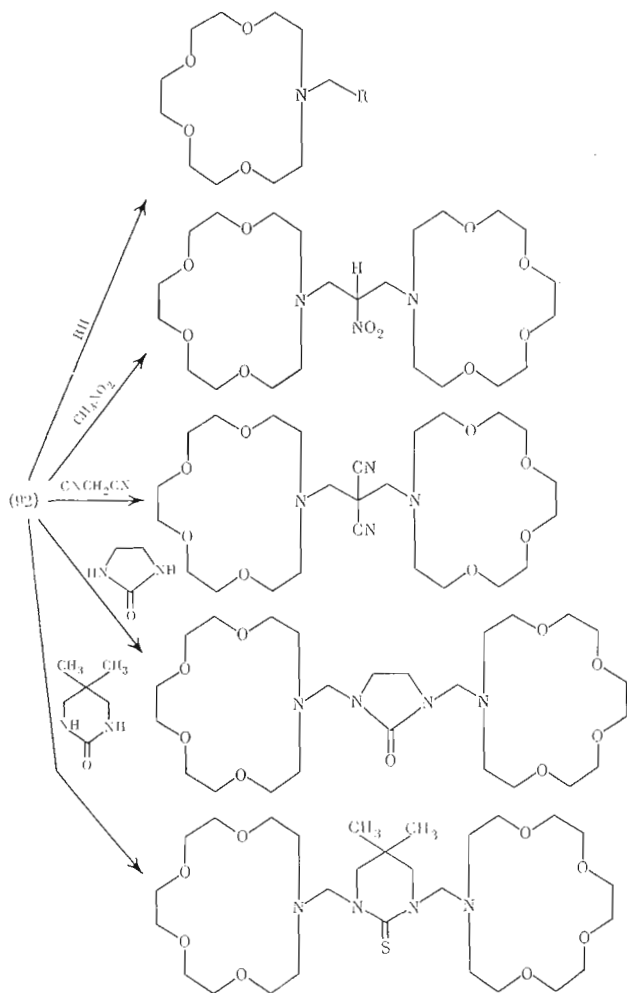
Одним из важных направлений развития химии краун-эфиров является разработка простых методов введения различных функциональных заместителей в молекулы макроциклов. Необычайно широкие перспективы в этом плане открывает показанная нами впервые совместно с Р. Г. Костяновским (ИХФ АН СССР) возможность эффективного вовлечения азакраун-эфиров в реакции аминотиметилирования [142]. Так, при аминотиметилировании метанола с высокими выходами получены N-метоксиметильные производные азакраун-эфиров (91) и (92).



Подобные реакции с вторичными аминами, как правило, дают в качестве побочных продуктов симметричные диаминометаны, чего не происходит в случае азакраун-эфиров. Такое течение реакции, как показывает анализ молекулярных моделей, очевидно, обусловлено стерическими факторами.

Полученные соединения (91) и (92), чрезвычайно активные алкилирующие агенты, практически количественно взаимодействуют с этиленмином, имидами, амидами, мочевидами, тиомочевидами, карбоксилатами и спиртами.





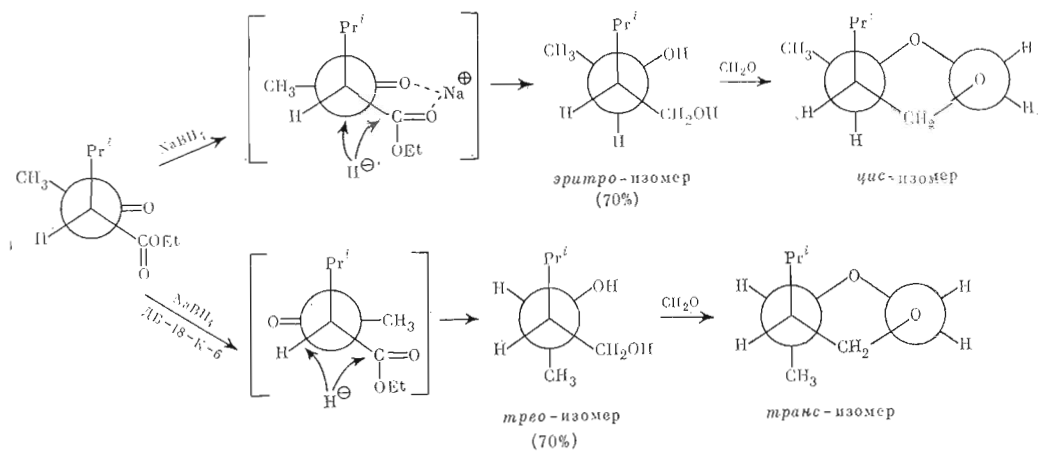
Нетрудно увидеть, что это лишь начало большой серии превращений, которые могут привести и уже привели к некоторым новым, исключительно важным макроциклическим соединениям.

Вполне реальна постановка экспериментов по модификации с помощью макроциклов многих других химических реакций, что и будет, несомненно, сделано в самое ближайшее время.

Управление с помощью макроциклов стереохимией реакций

Еще один важный аспект применения краун-эфиров в синтезе — это возможность управления стереохимией реакций.

Ниже изображены стереохимические схемы восстановления изо-пропилацетоуксусного эфира боргидридом натрия в отсутствие и в присутствии краун-эфира. Известно, что процессы восстановления карбонильных соединений стереохимически регулируются правилами Крама. Один вариант этого правила описывает преимущественную конформацию, в которой проходит восстановление, для случая, когда в молекуле имеются группы, способные к комплексообразованию с металлом (наш случай); другой вариант применим к объектам, в которых нет комплексообразующих групп [143]. Конформация при этом, как правило, стереохимически различны.



На схеме показано, что при действии боргидрида натрия на изо-пропилацетоуксусный эфир в соответствии с правилом Крама реализуется исходная преимущественная конформация, обозначенная в скобках. Далее атака реагента протекает так, как показано стрелкой; с выходом до 70% образуется *эритро*-изомер, из которого в условиях, исключающих вальденовское сращивание, — *цис*-изомер 4,5-замещенного 1,3-диоксана. Эта стереохимическая схема была доказана нами ранее [144]. При добавлении краун-эфира к реакционной смеси осуществляется его взаимодействие с Na⁺, приводящее к более стойкому комплексу. В этом случае преимущественной исходной конформацией изопропилацетоуксусного эфира становится конформация, предсказываемая вариантом правила Крама для случая отсутствия комплексообразования с восстановителем (нижняя строка, в скобках). Поэтому здесь с выходом 70% образуется уже не *эритро*-, а *трео*-изомер 1,3-диола, и из него — *транс*-4,5-замещенный 1,3-диоксан. Следовательно, с помощью краун-эфиров можно изменять направление стереоспецифических и стереонаправленных реакций [145].

Сейчас независимо от цитируемой нашей работы появилось еще несколько работ, описывающих подобные результаты [146–148].

Биологические аспекты проблемы

Изучение механизма действия синтетических макроциклов на биологические мембраны началось непосредственно после первых публикаций Педерсена [149]. Известная монография Ю. А. Овчинникова с соавт. [8] способствовала привлечению внимания к этим соединениям со стороны не только химиков, но и биологов. Первые работы по изучению мембранной активности циклополиэфиров, появившиеся в это время, были посвящены поиску ионофорных свойств у синтетических объектов. Они привели к получению краун-эфиров, селективно транспортирующих ионы щелочных и щелочноземельных металлов через биологические и искусственные мембраны [150–153]. Особо следует отметить направленный синтез большой группы макроциклов типа алкилированных и ацилированных дибензо-18-краун-6, специфически комплексующихся с ионами щелочных и щелочноземельных металлов [153–155].

Было показано, что в зависимости от характера заместителей в бензольных кольцах дибензо-18-краун-6 можно получить избирательно действующие ионофоры для K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺. Так, 2,3,11,12(4',4''-диамил)дибензо-18-краун-6 в концентрации 2·10⁻⁷М вызывает набухание деэнергизированных митохондрий и липосом в присутствии хлорида калия (но не натрия или кальция) [154]. Активность этого вещества оказалась значительно выше близкого к нему дивалерилпроизводного. Используя те же методы исследования ионофорной активности, авторы обнаружили транспорт Mg²⁺ через мембраны в присутствии 2,3,11,12(4',4''-) и (4',5''-ди-втор-бутил)дибензо-18-краун-6 [155]. В то же время было по-

казано, что диацильные производные дибензо-18-краун-6 способны инициировать транспорт Ca^{2+} в биологических и модельных мембранах [153]. Кальцийтранспортирующая способность этих веществ была доказана в опытах по переносу ^{45}Ca в тонком кишечнике [156]. Было показано, что дибутирильные, дивалерильные и диацетильные производные дибензо-18-краун-6 в концентрации 10^{-4} М увеличивают выход ^{45}Ca из тонкого кишечника лягушки с 242 до 1030, 631 и 580 мкмоль/г соответственно.

Исследование влияния бензо-15-краун-5 на транспорт ионов Na^+ и K^+ показало, что это соединение в низких концентрациях способно стимулировать выход K^+ (но не Na^+) из корней проростков пшеницы [157]. Используя меченый бензо-15-краун-5, авторы показали возможность транспорта этого вещества через мембрану растений, что также свидетельствует в пользу ионофорного действия краун-эфира.

Однако интерпретация биологического действия краун-эфиров только как ионофоров недостаточна. Более того, она должна проводиться с большой осторожностью. Почти одновременно с работой [157] было обнаружено, например, что изменение трансмембранного переноса K^+ в растительных клетках может вызываться протонофором карбонилцианамидом-*m*-хлорфенилгидразоном (CChH) за счет опосредствованных клеточной мембраной процессов обмена $\text{K}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+$ [158]. Кроме того, краун-эфиры могут влиять на ферментные системы клеточной мембраны. Так, в работе [159] было показано, что 18-краун-6, 21-краун-7, крипанды [2.2.2] и [2.2.1] ингибируют K, Na -зависимую АТФ-азу в системе сопряженных ферментов, состоящей из АТФ-азы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы. Данные, свидетельствующие о взаимодействии краун-эфиров с ферментными системами, публиковались и в других работах [160–161]. Было отмечено, что дибензо-18-краун-6 и дициклогексил-18-краун-6 ингибируют дыхание в первом пункте сопряжения изолированных митохондрий печени крыс [160]. Ингибирование краун-эфирами дыхания не наблюдалось при окислении сукцината. Кроме того, исследованные соединения подавляли индуцированное валиномицином поглощение митохондриями ионов K^+ . Вызываемое краун-эфирами торможение окисления субстратов первого пункта сопряжения проявлялось при увеличении концентрации катионов в ряду $\text{K}^+, \text{Cs}^+, \text{Rb}^+$ [15]. Авторы пришли к выводу, что в основе факта «снятия» краун-эфирами эффектов валиномицина лежит конкуренция с белком-переносчиком, ответственным за транспорт K^+ в митохондриальной мембране.

Аналогичный вывод о влиянии валиномицина и дициклогексил-18-краун-6 на калиевый транспорт был сделан в работе [162]. Изученные соединения в концентрации 10^{-8} и 10^{-5} М подавляли пассивный выход ионов калия через мембрану ретикулоцитов. В случае эритроцитарной мембраны наблюдалось обратное явление. Опыты с применением CChH показали, что ингибирование выхода K^+ не связано со снижением проницаемости мембран ретикулоцитов для H^+ . В результате этих экспериментов авторами сделан вывод, что валиномицин и краун-эфир конкурируют с переносчиком катионов в мембране ретикулоцитов.

Попытка объяснить результаты влияния краун-эфиров на ускорение валиномицином дыхания митохондрий и транспорта K^+ была предпринята в нашей работе [163]. Исследование влияния 3,3,1,12,21,21,30,30-октаметил - 4,5,10,14,19,23,28,32 - октаоксациклогексатриаконтан-6,9,18,24,33,36-октаона и двух других родственных ему соединений показало, что в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ М они ослабляют флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов митохондрий, снижают мембранный потенциал, вызванный валиномицином в бескальевой среде, и препятствуют его образованию после предварительной обработки краун-эфирами. Взаимодействие циклополиэфиров с валиномицином удалось подтвердить на бимолекулярной липидной мембране (BLM). Присутствие исследованных соединений в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ М снижало на порядок действие валиномицина на проводимость BLM. Дальнейшему повышению концентрации краун-эфиров препятствовало повышение проводимости и нестабильность BLM. Увеличение проводимости не было связано с ионофорным эффектом и наблюда-

лось только при одностороннем введении краун-эфиров. В работе [17] предполагается, что наблюдаемые в этом случае и описанные также в работах [14, 15] эффекты совместного действия краун-эфиров и валиномицина объясняются образованием комплексов краун-эфир — катион — NADH и краун-эфир — катион — валиномицин на поверхности мембраны. Один из авторов работы [161] вновь вернулся к проблеме действия макроциклических комплексонеров в работе [164]. Им обнаружено, что дибензо-18-краун-6 устраняет пабухание митохондрий, вызванное валиномицином, а ингибирование дыхания в первом пункте сопряжения устраняется не только ионами K^+ , но и ионами Li^+ , с которым данный краун-эфир вступает лишь в очень слабое взаимодействие. Аналогичные эффекты наблюдались на субмитохондриальных частицах с «вывернутой мембраной». Авторы приходят к выводу, сходному с уже имеющимися в работе [163], о наличии хелатирования макроциклическим комплексонером катиона, связанного с митохондриальной мембраной на участке NADH — убихинон.

Полученные в работах [163] и [164] выводы нуждаются в прямом экспериментальном подтверждении, однако их следует учитывать при обсуждении влияния краун-эфиров на функции мембранных ферментов, т. е. принимать во внимание не только ионофорные свойства макроциклов, но и возможное влияние этих веществ на поверхностные свойства мембран и связывание на них макроциклических лигандов или их комплексов.

Антимикробное и антипаразитарное действие макроциклов

С исследованием ионофорных свойств краун-эфиров тесно связано изучение их антимикробных и антипаразитарных свойств. В работе [165] показано, например, что простейшие краун-эфирные токсичны для кишечной палочки *Escherichia coli*. Антимикробное действие циклополиэфиров характеризуется появлением лаг-периода и изменением логарифмической фазы роста. Стационарное состояние культуры достигается при меньшей концентрации бактериальных клеток. Установлено, что ионы калия, но не натрия уменьшают лаг-период роста, индуцированный 18-краун-6. В противоположность этому ионы калия и натрия удлиняют лаг-период, индуцированный дициклогексил-18-краун-6 и 4-метилбензо-18-краун-6. Изучение констант устойчивости комплексов с ионами щелочных металлов показало, что только 15-краун-5 обладает большим сродством к Na^+ , чем к K^+ [166]. Это же соединение оказалось наименее токсичным для *E. coli*. Напротив, соединение с наибольшим сродством к иону калия — дициклогексил-18-краун-6 — проявляло наибольшую антимикробную активность.

Бензо-18-краун-6 и 4'-метилбензо-18-краун-6 оказались наименее интересными и как ионофоры, и как антибактериальные агенты.

Ряд краун-эфиров обнаружил выраженную антикокцидную активность [167]. Так, бензо-15-краун-5 и бензо-18-краун-6 подавляли развитие кокцидий в культуре ткани цыпленка в дозе $9 \cdot 10^{-6}$ моль/л, в то время как известный антикокцидный агент — природный ионофор моненсин активен лишь в дозе $12 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Подобная закономерность наблюдалась и для других изученных краун-эфиров [167]. Метилбензо-15-краун-5, например, оказался активным против вторичной генерации шизонтного состояния жизненного цикла кокцидиев в дозе $9 \cdot 10^{-6}$ моль. Моненсин же активен только в отношении первой генерации. По мнению авторов, различия в действии моненсина и краун-эфиров не означают того, что последние действуют по неионофорному механизму.

Из сказанного видно, что и по антимикробному, и по антипаразитарному действию синтетических макроциклов сделано мало. Ни фундаментальная, ни практическая стороны проблемы должным образом не исследованы. Между тем полученные данные обнадеживают, и надо полагать, что здесь имеется огромное поле для исследователей.

Как следует из данных литературы последних лет, наибольшие успехи были достигнуты при изучении воздействия биологических активных макроциклов на возбудимые мембраны. В этой работе определяются два направления. Первое посвящено анализу воздействия синтетических макроциклов и их комплексов на хемовозбудимые мембраны с целью объяснения уже имеющихся фармакологических данных, описывающих влияние на нервную систему [168, 169]. Это направление пока еще мало развито. Однако имеющиеся данные заслуживают анализа.

Так, в работе [168] проведен подробный анализ фармакологических эффектов, вызываемых 15-краун-5 на ряд показателей вегетативной и центральной нервной системы лабораторных животных *in vivo* и *in situ*. 15-Краун-5 в дозе 50 мг/кг вызывает гиперактивность, пилоэрекцию и тремор, длящиеся 150–180 мин. Эти эффекты снимались предварительным введением центрального *m*-холинолитика атропина (1 мг/кг) и антигистаминного препарата цикримины (1 мг/кг). Аминазин в дозе 5 мг/кг только частично препятствовал наступлению тремора. Используя эти данные, а также результаты исследований на изолированных органах, авторы пришли к выводу, что физиологическая активность 15-краун-5 сводится к центральному холинэргическому действию, и предложили использовать его в качестве тестового в поиске антипаркинсонических средств.

Важно отметить, что ациклический аналог 15-краун-5 не оказывает физиологического действия [167, 168]. Это наблюдение отражает, по-видимому, появление принципиально новых характеристик процессов связывания циклических лигандов с биологическими мембранами по сравнению с их ациклическими аналогами.

В работе [169] осуществлено электрофизиологическое исследование влияния 15-краун-5 на ацетилхолиновые, гистаминовые, катехоламинные и пуриnergические ответы гладкомышечных клеток. Было найдено, что 15-краун-5, не влияя ни на натриевый, ни на калиевый каналы хемовозбудимой мембраны, подавляет кальциевую проницаемость, связанную с активацией ацетилхолиновых и гистаминовых рецепторов гладкомышечной ткани. Анализ кинетики взаимодействия 15-краун-5 с ацетилхолиновыми рецепторами показал, что оно носит неконкурентный характер. Исходя из высоких значений величин константы устойчивости комплексов 15-краун-5 с ионами двухвалентных металлов в воде [170], авторы предположили, что причиной уменьшения кальциевой проницаемости хемовозбудимых мембран гладкомышечных клеток является блокирование молекулами лиганда или его кальциевыми комплексами устьев кальциевых каналов.

Влияние на ионные механизмы синаптической передачи [169], возможная модуляция кальциевого транспорта в пресинаптических участках синапсов кальцийселективными краун-эфирами [153], а также прямое взаимодействие этих соединений с биогенными аминами [171–173] указывают на необходимость дальнейшего поиска путей применения краун-эфиров в биохимии и фармакологии синапсов.

Второе направление, посвященное анализу влияния макроциклов на характеристики электровозбудимых мембран, развито лучше. Часть опубликованных работ связана с традиционным подходом к механизму мембранотропной активности веществ, основанном на установленном факте наличия у них ионофорных свойств. Другая часть связана с признанием принципиальной возможности прямого или опосредованного липидным матриксом воздействия макроциклов на ионные каналы клеточных мембран. Речь, таким образом, идет о двух подходах к постановке эксперимента и интерпретации данных.

Изучение физиологической активности 1,11-бис(8-хинолилокси)-3,6,9-триоксаундекана и криптаанда 1,12-диоксо-2,11-диаза-5,8,21,24-тетраокса [12-8^{2,11}] (2,6)-пиридинофана показало, что эти соединения в низких концентрациях изменяют порог возбуждения и рефрактерный период изолированного нерва лягушки [174]. Отмечено также существенное из-

менение (в 1,5—2 раза) частоты сокращений изолированных клеток новорожденных крысят под действием микромолярных концентраций краун-эфира и криптанда. Интересно, что первое вещество оказывает отрицательное, а второе — положительное ипотропное действие. Физиологическая активность лигандов коррелирует со стабильностью и скоростью образования ими комплексов с Na^+ и K^+ . Авторами сделан вывод о том, что все изложенные факты объясняются ионофорной активностью лигандов.

Иной вывод сделан в работе [175] на основе анализа влияния криптанда [2.2.1] на волокна Пуркинье сердца овцы. Криптанд уменьшал скорость нарастания потенциала действия, смещал кривую потенциалозависимости стационарной инактивации входящих токов в сторону более отрицательных потенциалов, изменял их кинетику без нарушения потенциала покоя сердечных клеток. По мнению авторов, все эти явления не могут быть объяснены ионофорными свойствами криптанда [2.2.1].

Дополнительные исследования ионофорной активности криптанда [2.2.1] с помощью ВЛМ или изотопного анализа распределения потенциалобразующих ионов, на наш взгляд, сделали бы аргументацию авторов работ [174] и [175] более убедительной. Такие исследования были проведены в серии работ [176—178]. Было обнаружено, что некоторые макроциклические тио- и амидоэфиры подавляют быстрый калиевый ток нейронов моллюска и смещают их потенциалозависимость стационарной инактивации в сторону более отрицательных потенциалов на 5—22 мВ. Одно из соединений значительно замедляло инактивацию задержанного калиевого тока. Изменений в характеристиках входящих Na^+ — Ca^+ -токов отмечено не было. Действие исследованных соединений на электрическую проводимость ВЛМ отличалось большой специфичностью ($P_{\text{к}}/P_{\text{Na}} \approx 10^3$), но обнаруживалось только при несимметричном введении и относительно высоких концентрациях ($5 \cdot 10^{-5}$ — 10^{-3} М). Изменение проводимости ВЛМ при этом не превышало 1—2 порядков. Электрическое сопротивление ВЛМ при симметричном введении $5 \cdot 10^{-3}$ лигандов не изменялось. Таким образом, действие исследованных соединений не может быть объяснено ионофорными эффектами. Аналогичный вывод был сделан и для других тио- и амидоэфиров [177]. Анализ результатов электрострикционных измерений показал, что в основе влияния исследованных макроциклических комплексов лигандов лежит модификация поверхности ВЛМ катионными комплексами лигандов. Авторы делают вывод, что один-два комплекса из ряда исследованных тио- и амидоэфиров все же непосредственно взаимодействуют с калиевыми каналами электровозбудимой мембраны нейронов.

Другой краун-эфир, 15-краун-5, также способен ингибировать ток электровозбудимой мембраны, не проявляя при этом ионофорного действия [169].

Использование метода фиксации потенциала на мембране нейронов спинальных ганглиев крысы в условиях внутриклеточной перфузии позволило выяснить, что 15-краун-5 эффективен только при внеклеточном приложении. Кроме того, подавление входящих токов не сопровождается изменением потенциалозависимости стационарной активации и инактивации натриевых токов, а также их потенциала реверсии. На основе модифицированного уравнения Ходжкина-Хаксли, описывающего натриевые токи нейронов спинального ганглия крысы [179], был сделан вывод о том, что 15-краун-5 подавляет проводимость одиночных натриевых каналов путем создания стерических затруднений в их устьях лигандом или его ионным комплексом. В попытке моделировать процесс взаимодействия 15-краун-5 с натриевым каналом авторы [169] исходили из имеющихся представлений о молекулярной структуре его воротного устройства. Согласно одному из них, это устройство представляет собой гексапептид с обращенными внутрь шестью карбонильными группами [180]. Восемь карбоксильных групп, согласно другому предположению [181], образуют кольцевую структуру, расположенную на входе амфотерицинового канала ВЛМ. 15-Краун-5 в концентрации 10^{-4} М существенно снижает проводимость отдельных амфотерициновых каналов ВЛМ, что, по мнению авторов [169], косвенно свидетельствует в пользу высказанных ими предположений.

Используя описанные выше данные, мы попытались объяснить причину кардиотропного действия 15-краун-5, обнаруженного в работе [168]. 15-Краун-5 в концентрации 10^{-3} М увеличивает на 32% рефрактерный период и замедляет на 40% частоту и на 48% скорость сокращения изолированного предсердия морской свинки. В этой концентрации соединение не вызывает инотропного эффекта и не модулирует хронотропных реакций изолированного сердца крысы на ацетилхолин и адреналин. Таким образом, в первом приближении эффекты 15-краун-5 на сердце теплокровных сводятся к изменению параметров возбудимости синоатриального узла. Используя известное сходство характеристик Na^+ — Ca^{2+} -каналов клеток синоатриального узла и модельных тетрадоксиин-устойчивых натриевых каналов нейронов крысы [182—183], мы попытались моделировать процессы изменения возбудимости кардиоцитов краун-эфиром. По нашим данным, 15-краун-5 подавляет на 33% медленные натриевые токи, уменьшает на 44% скорость их нарастания и в 4,2 раза рефрактерный период полувосстановления без изменения потенциалозависимости. Действие циклополиэфира на рефрактерный период медленных и быстрых натриевых токов резко усиливалось при уменьшении концентрации кальция в среде с 10 до 1 мМ. Отмечена также существенная кальциевая зависимость эффекта 15-краун-5 на рефрактерный период изолированного предсердия морской свинки. Так, изменение концентрации кальция от 3,3 до 13 мМ уменьшает рефрактерный период предсердия на 12% и увеличивает скорость сокращения в 1,4 раза. В присутствии 10^{-2} М 15-краун-5 изменение рефрактерного периода становится недостоверным. Скорость сокращения предсердия увеличивается в 2,5 раза при равных добавках CaCl_2 во внеклеточную среду. Кальциевая зависимость мембранного действия 15-краун-5 обнаружена также электрострикционными изменениями на ВЛМ. Исследуемое изменение в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М уменьшает вдвое кальцийиндуцированный поверхностный потенциал ВЛМ из фосфолипидов мозга. Вероятной причиной этого уменьшения поверхностного потенциала является образование двойных комплексов 15-краун-5 с карбонильными атомами кислорода сложноэфирных групп фосфолипидного бислоя.

Таким образом, можно считать вполне достоверным, что некоторые краун-эфиры способны изменять параметры возбудимости электровозбудимых мембран прямым либо опосредованным взаимодействием с ионными каналами.

О некоторых вопросах фармакологии синтетических макроциклов

Исходя из высказанного выше заключения, в нашем институте был проведен поиск возможного использования в фармакологии (а быть может, и в медицине) некоторых макроциклических соединений. Поскольку большинство известных блокаторов натриевых каналов обладает кардиотропной, в частности антиаритмической, активностью, нами был проведен скрининг этого вида активности в ряду макроциклических полиэфирных комплексов. Результаты этого исследования* показали, что синтезированные нами впервые макроциклические эфиролактоны (33) — (41), но не циклополиэфиры обладают выраженной антиаритмической активностью. Эффективные дозы этих соединений, противодействующие аритмии, вызываемой аконитидом, строфантином и хлористым кальцием (1—5 мг/кг), сравнимы с дозами известных антиаритмиков, а по антиаритмическому индексу значительно их превышают. Макроциклические эфиролактоны (33) — (41) не изменяют хроноинотропных реакций изолированного сердца и сердца *in situ* крысы на экзогенные ацетилхолин и адреналин. Исследуемые соединения снимают действие перечисленных аритмогенных агентов на изолированное сердце, что доказывает их прямое кардиотропное действие. Изученные краун-эфиры в дозах, превышающих эффективную антиаритмическую в 5 раз, не вызывают угнетения сокращений миокарда

* Данные будут опубликованы отдельно.

in situ и изолированного сердца. Не было отмечено также хронотропного действия и изменения уровня кровяного давления.

Макроциклические эфиrolактоны (33) — (41) обладают также антифибрилляторным действием. При системном введении циклополиэфирных комплексонов порог электрической фибрилляции миокарда снижался в 2,8 раза при дозе 10 мг/кг, что находится на уровне эффективных доз известных антиаритмиков. Изученные соединения не изменяли рефрактерного периода изолированного предсердия морской свинки, что отличает их от большинства антиаритмических препаратов.

В последнее время большая часть электрофизиологов склоняется к мнению, согласно которому антиаритмическая активность лидокина, этмозина, мекситила и местных анестетиков обусловлена их взаимодействием с тетродотоксин-чувствительными натриевыми каналами кардиоцитов. Исходя из этого мы провели эксперименты по изучению влияния антиаритмических макроциклических эфиrolактонов (33) — (41) на параметры быстрых натриевых токов нейронов. Исследуемые соединения смещают кривую вольт-амперной характеристики натриевых токов вдоль оси напряжения влево на 5–8 мВ, что вызывает активацию этих токов при меньших мембранных потенциалах. Потенциалозависимость стационарной инактивации натриевых токов также смещается на 7–10 мВ в сторону больших мембранных потенциалов. Наклон кривой вольт-амперной характеристики калиевых токов значительно уменьшается под действием 10^{-6} М растворов макроциклических эфиrolактонов (33) — (41). Введение полиэфирных комплексонов во внеклеточную среду не противодействует эффектам тетродотоксина на натриевые токи. В связи с этим место связывания макроциклических эфиrolактонов (33) — (41) находится не в устье канала. Исследуемые соединения были неэффективными при внутриклеточном введении, и, следовательно, их взаимодействие с натриевыми каналами происходит на внешней поверхности мембраны. Сравнение влияния аконитина и макроциклических эфиrolактонов на параметры натриевых токов показало наличие многих общих черт. Однако эти вещества оказывают противоположное влияние на сердце. Вероятно, действие изученных краун-эфиров (33) — (41) на кардиоциты не ограничивается взаимодействием с быстрыми тетродотоксин-чувствительными натриевыми каналами. Медленные тетродотоксин-устойчивые натриевые токи нейронов крысы и натрий-кальциевые каналы нейронов моллюска оказались нечувствительны к макроциклическим эфиrolактонам (33) — (41). Исходя из сходства параметров медленных $\text{Na}^+ - \text{Ca}^+$ -токов клеток синоатриального узла и тетродотоксин-устойчивых Na^+ и $\text{Na}^+ - \text{Ca}^+$ -токов других возбудимых образований, мы видим в отсутствии их чувствительности к макроциклическим эфиrolактонам (33) — (41) отражение устойчивости механизма авторитмической активности сердца к присутствию исследованных комплексонов. Сравнение приведенных выше фармакологических данных и результатов электрофизиологического анализа макроциклических эфиrolактонов (33) — (41) и 15-краун-5 показывает ведущую роль карбонильных атомов кислорода сложноэфирных групп в реализации антиаритмической активности.

На основании этих экспериментов можно сделать вывод о том, что впервые синтезированные нами макроциклические эфиrolактоны (33) — (41), близкие по строению к описанным в работе [184], являются принципиально новым типом кардиотропных веществ с оригинальным механизмом действия.

Таким образом, решающая роль взаимодействий различных макроциклов с ионными каналами электровозбудимых мембран для функционирования клеток мышц и нервной системы позволяет предполагать проявление подобными синтетическими макроциклами и других типов миотропной, а также психотропной активности.

О влиянии синтетических макроциклов на растения

Специфическое связывание макроциклических полиэфиров с щелочными и щелочноземельными катионами, играющими решающую роль в обра-

зовании трансмембранных ионных градиентов и регуляции активности мембранных ферментов, открывает обширные возможности для регуляции функционального состояния растений.

Первые попытки применить макроциклические комплексоны для стимуляции роста проростков растений дали обнадеживающие результаты [185]. Оказалось, что дибензо-18-краун-6, 18-краун-6 и 15-краун-5 увеличивают всхожесть семян кукурузы, свеклы, гречишки развесистой, щиряцы колосистой, горчицы и мышея сизого. Увеличение всхожести семян перечисленных растений в 0,01% растворах краун-эфиров составило 134, 138, 71, 82, 228 и 158% для 18-краун-6 и 111, 105, 23, 61, 228 и 183% для 15-краун-5. Дибензо-18-краун-6 в той же концентрации увеличивал всхожесть кукурузы и свеклы на 79 и 91%. Всхожесть мышея, горчицы, щиряцы и гречишки под действием 15-краун-5 и 18-краун-6 при повышении концентрации до 1% снижалась. Для дибензо-18-краун-6 наблюдалась обратная зависимость. Активность исследованных соединений превышала эталонную (этрел) в 1,5–2 раза. Результаты полевых испытаний подтвердили приведенные выше данные. Показано, что дибензо-18-краун-6 увеличивает массу свеклы на 36%, а сорняков — на 52%.

Весьма впечатляющими оказались полученные нами результаты по применению 15-краун-5 в качестве добавки к известному гербициду эптаму (S-этил-N-ди-n-пропилтиокарбамат). В результате полевых испытаний показано, что гербицидная активность состава, содержащего эптам и 15-краун-6 (соответственно 4,5 и 0,6 кг/га), превышает активность эптама (4,5 кг/га) более чем в 2 раза. Избирательность нового гербицидного состава на 28–50% превышает избирательность эптама. Полученная смесь эптама и краун-эфира обеспечивает гибель 85–90% однолетних и полностью уничтожает многолетние сорные растения.

Нами была увеличена скорость развития проростков пшеницы при предпосевной обработке семян 0,1% раствором 15-краун-5 в течение 1 ч. Такой способ обработки требует гораздо меньшего количества полиэфира, чем примененный в работе [185], и, кроме того, снижает его содержание в почве. В опытах с применением H^3 -меченого 15-краун-5 показано, что связывание циклополиэфира при названном способе обработки не превышает 2,2 мкг на зерно. На 1-е сутки после посадки 0,1% связанного 15-краун-5 распределяется в зерно, 0,01% — в стебель, 0,005% — в корневую систему, остальное переходит в землю. К 10-м суткам вегетации присутствие 15-краун-5 в проростках не обнаруживается. Следовательно, описанное в работе [185] увеличение массы растений объясняется ускорением роста в начальных периодах вегетации. В модельных опытах нами показано, что ^3H -15-краун-5 легко и обратимо преодолевает цитоплазматический барьер, не влияя на функции митохондрий клеток и хлоропластов. Исходя из высокой константы устойчивости комплекса 15-краун-5 с двухвалентными катионами в воде, мы провели лабораторные опыты по изучению прорастания семян пшеницы в средах, содержащих различные концентрации ионов кальция и 15-краун-5. Показано, что 15-краун-5 в концентрации 0,1% смещает кривую кальциевой зависимости скорости в сторону больших концентраций кальциевого иона. Кальциевая зависимость эффектов влияния 15-краун-5 обнаружилась также на примере ВЛМ из фосфолипидов растений. Исследуемое соединение в той же концентрации уменьшало на 36% кальцийиндуцированный поверхностный потенциал ВЛМ. Модельные эксперименты с липосомами из тех же фосфолипидов показали, что количество связанного ^{45}Ca увеличивается в присутствии 15-краун-5. Уменьшение способности связанного Ca^{2+} создавать поверхностный потенциал, видимо, связано с экранированием электрического заряда ионов Ca^{2+} лигандными атомами кислорода полиэфирного комплексона.

Опыты с ВЛМ показали также, что 15-краун-5 не влияет на поверхностный потенциал при введении со стороны мембраны, обратной той, на которой находятся ионы кальция. Это соединение в концентрации, достаточной для стимуляции роста и подавления кальцийиндуцированных поверхностных потенциалов, не снижало сопротивления ВЛМ в среде щелочных и щелочноземельных ионов. Приведенные данные свидетельствуют

о том, что ионофорный механизм не играет существенной роли в стимулирующей активности 15-краун-5 и что в основе стимулирующего эффекта 15-краун-5 на рост растений, возможно, лежит изменение ионного, особенно кальциевого, гомеостаза растительных клеток.

Известно, что делящиеся клетки растений гораздо более подвержены действию гербицидов, чем находящиеся в состоянии покоя [186]. Как следует из описанных выше результатов, 15-краун-5 значительно сильнее стимулирует прорастание сорных растений, чем культурных. Возможно, более значительная стимуляция роста 15-краун-5 сорных растений делает их более уязвимыми к действию эптама, чем и достигается повышение селективности его гербицидного эффекта. Липиды культурных и сорных растений значительно различаются по составу и физико-химическим свойствам [186]. Нельзя исключить возможность повышения гербицидного эффекта эптама за счет его облегченного транспорта в комплексе с 15-краун-6. Принципиальная возможность комплексообразования некоторых краун-эфиров с подобными соединениями была показана в работах [187, 188].

Полученные результаты, на наш взгляд, позволяют считать целесообразным дальнейшие исследования по изучению влияния синтетических макроциклических комплексонов на растения.

* *
*

Из изложенных выше немногочисленных экспериментальных сведений следует, что синтетические макроциклы оказывают влияние на биологические объекты различного уровня организации — от микробов и простейших до клеток высших животных. Такой широкий спектр физиологической активности, вероятно, имеет какой-то общий механизм. Возможно, он связан с модуляцией ионной проницаемости при взаимодействии синтетических макроциклов с естественными транспортными механизмами клеток. Этот вопрос весьма интересен и требует дальнейшего интенсивного изучения.

Заключение

Цитированные в данном обзоре материалы автора (как ранее не опубликованные, так и опубликованные) получены вместе с руководителем этих работ в нашем институте Н. Г. Лукьяненко, который внес очень большой вклад в реализацию наших работ, а также вместе с многочисленными сотрудниками института, прежде всего с Т. И. Кириченко, Л. Н. Лямцевой, Е. И. Назаровым, Н. Ю. Назаровой, В. П. Пастушком, В. А. Лобачем, В. А. Шапкиным, Ю. А. Поцковым.

Как мы и утверждали в начале обзора, обсуждаемые материалы свидетельствуют о большом значении и хорошей перспективе развития химии синтетических макроциклов. Нет сомнения, что ближайшие годы принесут новые успехи на этом пути, и мы будем свидетелями ярких научных свершений нетривиального характера.

В заключение автор выражает сердечную признательность акад. Ю. А. Овчинникову за постоянное внимание и помощь в нашей работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lehn J. M.* Pure and Appl. Chem., 1978, v. 50, № 5, p. 871–892.
2. *Lehn J. M.* In: Bioenergetics and Thermodynamics: Model Systems. Proceedings of the NATO Advances Study Institute. Tabiano, Parma, 1980, p. 455–461.
3. *Lehn J. M.* Leçon Inaugurale, № 87, 1980, Collège de France.
4. *Lehn J. M.* Pure and Appl. Chem., 1979, v. 51, № 5, p. 979–997.
5. *Овчинников Ю. А.* В кн.: Итоги и перспективы развития биоорганической химии и молекулярной биологии. М.: Наука, 1978, с. 128–168.
6. *Pedersen C. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1967, v. 89, № 26, p. 7017–7036.
7. *Dietrich B., Lehn J. M., Sauvage J. P.* Tetrahedron Lett., 1969, № 34, p. 2885–2888.

8. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембрано-активные комплексоны. М.: Наука, 1974.
9. Abstracts of the First Symposium on Macrocyclic Compounds, USA, 1977.
10. Abstracts of the Second Symposium on Macrocyclic Compounds, USA, 1978.
11. Abstracts of the Third Symposium on Macrocyclic Compounds, USA, 1979.
12. Abstracts of the Fourth Symposium on Macrocyclic Compounds, USA, 1980.
13. Abstracts of the Fifth Symposium on Macrocyclic Compounds, USA, 1981.
14. Composés Macrocycliques, France, 1982, Posters.
15. Progress in Macrocyclic Chemistry/Ed. Izatt R. M., Christensen J. J. N. Y., Wiley, 1979, v. 1.
16. Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds/Ed. Izatt R. M., Christensen J. J. N. Y.— San Francisco — London: Acad. Press, 1978.
17. Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds/Ed. Melson G. A. N. Y.— London: Plenum Press, 1979.
18. Dietrich B., Lehn J. M., Sauvage J. P., Blanzat J. Tetrahedron, 1973, v. 29, № 11, p. 1629—1645.
19. Bradshaw J. S., Hansen R. D., Nielsen S. F., Thompson M. D., Reeder R. A., Izatt R. M., Christensen J. J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1975, № 21, p. 874—875.
20. Fore P. E., Bradshaw J. S., Nielsen S. F. J. Heterocycl. Chem., 1978, v. 15, № 2, p. 269—272.
21. Bradshaw J. S., Bishop C. T., Nielsen S. F., Asay R. E., Masihdas D. R. K., Flanders E. D., Hansen L. D., Izatt R. M., Christensen J. J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1976, № 23, p. 2505—2508.
22. Thompson M. D., Bradshaw J. S., Nielsen S. F., Bishop C. T., Cox F. T., Fore P. E., Maas G. E., Izatt R. M., Christensen J. J. Tetrahedron, 1977, v. 33, № 33, p. 3317—3320.
23. Kawamura N., Miki M., Ikeda I., Okahara M. Tetrahedron Lett., 1979, № 6, p. 535—536.
24. Cook F. L., Caruso T. C., Byrne M. P., Bowers C. W., Speck D. H. Tetrahedron Lett., 1974, № 46, p. 4029—4032.
25. Gokel G. W., Cram D. J. J. Org. Chem., 1974, v. 39, № 16, p. 2445—2446.
26. Reinhoudt D. N., Jong F. de, Tomassen H. P. Tetrahedron Lett., 1979, № 22, p. 2067—2070.
27. Mandolini L., Masci B. Synth. Commun., 1979, v. 9, № 9, p. 851—856.
28. Kulstad S., Malmsten L. A. Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 7, p. 643—646.
29. Greene R. N. Tetrahedron Lett., 1972, № 18, p. 1793—1796.
30. Shanzer A., Shochet N., Rabinovitch D., Frolow F. Angew. Chem., 1980, B. 92, № 4, S. 324—325.
31. Shanzer A., Libman J., Frolow F. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, № 24, p. 7339—7340.
32. Shanzer A., Mayer-Shochet N., Frolow F., Rabinovich D. J. Org. Chem., 1981, v. 46, № 23, p. 4662—4665.
33. Schwartz E., Shanzer A. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1981, № 13, p. 634—635.
34. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Шапкин В. А., Салахов М. С., Мамина М. У., Тауберт Д. Ж. орган. химии. 1980, т. 16, № 10, с. 2057—2066.
35. Tabushi I., Kobuke Y., Nishiya T. Tetrahedron Lett., 1979, № 37, p. 3515—3518.
36. Tabushi I., Kobuke Y., Ando K., Kishimoto M., Ohara E. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, № 18, p. 5948—5949.
37. Haines A. N., Karntiang P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1979, № 10, p. 2577—2587.
38. Cram D. J., Kaneda T., Helgeson R. C., Lein G. M. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 22, p. 6752—6754.
39. Cram D. J., Kaneda T., Lein G. M., Helgeson R. C. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, № 21, p. 948—950.
40. Helgeson R. C., Mazaleyra J. P., Cram D. J. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, № 13, p. 3929—3931.
41. Buhleir E., Wehner W., Vögtle F. Chem. Ber., 1978, B. 111, № 1, S. 200—204.
42. Buhleir E., Wehner W., Vögtle F. Chem. Ber., 1979, B. 112, № 2, S. 546—558.
43. Wester N., Vögtle F. Chem. Ber., 1979, B. 112, № 11, S. 3723—3724.
44. Frensch K., Vögtle F. J. Lieb. Ann. Chem., 1979, № 12, S. 2121—2123.
45. Frensch K., Vögtle F. J. Org. Chem., 1979, v. 44, № 5, p. 884—885.
46. Elben U., Fuchs H. B., Frensch K., Vögtle F. J. Lieb. Ann. Chem., 1979, № 8, S. 1102—1111.
47. Oepen G., Vögtle F. J. Lieb. Ann. Chem., 1979, № 8, S. 1094—1101.
48. Wester N., Vögtle F. Chem. Ber., 1980, B. 113, № 4, S. 1487—1493.
49. Kemp D. S., Punzar R. V., Chabala J. C. Tetrahedron Lett., 1978, № 6, p. 547—550.
50. Shinkai S., Ogawa T., Kusano Y., Manabe P. Chem. Lett., 1980, № 3, p. 283—286.
51. Shiga M., Takagi M., Ueno K. Chem. Lett., 1980, № 8, p. 1021—1022.
52. Shinkai S., Shigematsu K., Ogawa T., Minami T., Manabe O. Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 46, p. 4463—4466.
53. Shinkai S., Ogawa T., Nakaji T., Kusano Y., Manabe O. Tetrahedron Lett., 1979, № 47, p. 4569—4572.
54. Shinkai S., Ogawa T., Kusano Y., Manabe O., Kikukawa K., Goto T., Matsuda T. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, № 7, p. 1960—1967.
55. Dix J. P., Vögtle F. Chem. Ber., 1980, B. 113, № 2, S. 457—470.
56. Yamashita T., Nakamura H., Sekine M., Tosaka T. Bull. Chem. Soc. Jap., 1980, v. 53, № 6, p. 1550—1554.

57. Fruchier A., Ramdani A., Tarrago G. *Can. J. Chem.*, 1979, v. 57, № 14, p. 1897–1900.
58. Ramdani A., Tarrago G. *Tetrahedron*, 1981, v. 37, № 5, p. 991–1000.
59. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И. *Ж. орган. химии*, 1980, т. 16, № 6, с. 1301–1307.
60. Bogatsky A. V., Lukyanenko N. G., Kirichenko T. I. *Synthesis*, 1982, № 6, p. 464–465.
61. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Шапкин В. А., Салахов М. С., Мамина М. У., Тауберт Д. *Ж. орган. химии*, 1980, т. 16, № 10, с. 2051–2066.
62. Лукьяненко Н. Г., Богатский А. В., Попков Ю. А. *Химия гетероцикл. соедин.*, 1980, № 3, с. 306–309.
63. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Попков Ю. А., Захаров К. С., Варава В. М. *Ж. орган. химии*, 1981, т. 17, № 5, с. 1062–1069.
64. Лукьяненко Н. Г., Богатский А. В., Шапкин В. А., Попков Ю. А. *Ж. орган. химии*, 1981, т. 17, № 5, с. 1069–1077.
65. Лукьяненко Н. Г., Богатский А. В., Попков Ю. А. *Химия гетероцикл. соедин.*, 1981, № 8, с. 1132–1137.
66. Lehn J. M. *Pure and Appl. Chem.*, 1980, v. 52, № 11, p. 2441–2459.
67. Buhleier E., Wehner W., Vögtle F. *Chem. Ber.*, 1979, B. 112, № 2, S. 546–558.
68. Wester N., Vögtle F. *Chem. Ber.*, 1979, B. 112, № 12, S. 3723–3727.
69. Lehn J. M. In: *IUPAC Frontiers of Chemistry/Ed. Laidler K. J. Oxford – N. Y.: Pergamon Press*, 1982, p. 265–272.
70. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Пастушок В. И. *Докл. АН СССР*, 1979, т. 247, № 5, с. 1153–1154.
71. Лукьяненко Н. Г., Богатский А. В., Пастушок В. И., Кулыгина Е. Ю., Бердникова Л. Р., Мамина М. У. *Химия гетероцикл. соедин.*, 1981, № 5, с. 599–603.
72. Blasius E., Janzen K. P., Adrian W., Klautke G., Lorscheider R., Maurer P. G., Nguyen V. B., Nguyen T. T., Scholter G., Stockemer J. Z. *Anal. Chem.*, 1977, B. 284, № 5, S. 337–360.
73. Regen S. L. *Angew. Chem.*, 1979, B. 91, № 6, S. 464–472.
74. Manecker G., Reuter P. *Makromol. Chem.*, 1981, № 182, S. 1973–1974.
75. Zon A. van, Jong F. de, Onwezen Y. *Rec. trav. chim.*, 1981, v. 100, № 11, p. 429–432.
76. Montanari F., Tundo P. *J. Org. Chem.*, 1981, v. 46, № 10, p. 2125–2130.
77. Dietrich B., Fyles D. L., Fyles T. M., Lehn J. M. *Helv. chim. acta*, 1979, v. 62, № 8, p. 2763–2787.
78. Dietrich B., Fyles Th. M., Lehn J. M., Pease L. G., Fyles D. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1978, № 21, p. 934–936.
79. Park C. H., Simons H. E. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1968, v. 90, № 9, p. 2431–2432.
80. Dietrich B., Hosseini M. W., Lehn J. M., Sessions R. B. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, № 5, p. 1282–1283.
81. Graf E., Lehn J. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, v. 98, № 20, p. 6403–6405.
82. Lehn J. M., Souveaux E., Willand A. K. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, № 15, p. 4914–4916.
83. Schmidchen F. P. *Angew. Chem.*, 1977, B. 89, № 10, S. 751–752.
84. Graf E., Lehn J. M. *Helv. chim. acta*, 1981, v. 64, № 4, p. 1040–1057.
85. Behr J. P., Lehn J. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, № 18, p. 6108–6110.
86. Tabushi I., Imueta J. J., Seko N., Kobuka Y. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, № 19, p. 6287–6288.
87. Wudl F., Gaeta F. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1972, № 2, p. 107.
88. Scott T. J., Bradshaw J. S., Izatt R. M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, v. 19, № 1, p. 3–19.
89. Cram D. J., Helgeson R. C., Peacock S. C., Kaplan L. J., Domeier L. A., Moreau P., Koga K., Mayer J. M., Chao Y., Siegel M. G., Hoffman D. H., Sogah G. D. Y. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 10, p. 1930–1946.
90. Kyba E. P., Siegel M. G., Sousa L. R., Sogah G. D. Y., Cram D. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, № 8, p. 2691–2692.
91. Kyba E. P., Gokel G. W., Jong F. de, Koga K., Sousa L. R., Siegel M. G., Kaplan L., Sogah G. D. Y., Cram D. J. *J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, № 26, p. 4173–4184.
92. Cram D. J., Helgeson R. C., Koga K., Kyba E. P., Madan K., Sousa L. R., Siegel M. G., Moreau P., Gokel G. W., Timko J. M., Sogah G. D. Y. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 14, p. 2758–2772.
93. Newcomb M., Gokel G. W., Cram D. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, v. 96, № 21, p. 6810–6811.
94. Jong F. de, Siegel M. G., Cram D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975, № 14, p. 551–553.
95. Helgeson R. C., Weisman G. R., Toner J. L., Tarnowski T. L., Chao Y., Mayer J. M., Cram D. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, № 17, p. 4928–4941.
96. Dietrich B., Lehn J. M., Simon J. *Angew. Chem.*, 1974, B. 86, № 12, S. 443–444.
97. Curtis W. D., King R. M., Stoddart J. F., Jones G. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1976, № 8, p. 284–285.
98. Prelog V., Bedekovic D. *Helv. chim. acta*, 1978, v. 61, № 7, p. 2407–2418.
99. Prelog V. *Pure and Appl. Chem.*, 1978, v. 50, № 5, p. 893.
100. Thoma A. P., Viviani-Nauer A., Schellenberg K. H., Bedekovic D., Pretsch E., Prelog V., Simon W. *Helv. chim. acta*, 1979, v. 62, № 7, p. 2303–2316.
101. Curtis W. D., Laidler D. A., Stoddart J. F., Jones G. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977, № 15, p. 1756–1769.
102. Curtis W. D., Laidler D. A., Stoddart J. F., Jones G. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975, № 20, p. 833–834.

103. *Girodeau J. M., Lehn J. M., Sauvage J. P.* Angew. Chem., 1975, B. 87, № 22, S. 813-814.
104. *Behr J. P., Girodeau J. M., Hayward R. C., Lehn J. M., Sauvage J. P.* Helv. chim. acta, 1980, v. 63, № 7, p. 2096-2111.
105. *Vries J. G. de, Kellog R. M. J.* Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 10, p. 2750-2761.
106. *Kaneko O., Matsuura N., Kimura K., Shono T.* Chem. Lett., 1979, № 4, p. 369-372.
107. *Shanzer A., Berman E. J.* Chem. Soc. Chem. Commun., 1980, № 6, p. 259-260.
108. *Zinic M., Bosnic-Kasnar B., Kolbah D.* Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 14, p. 1365-1368.
109. *Mack M. P., Hendrixson R. R., Palmer R. A., Chirardelli R. G. J.* Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, № 24, p. 7830-7832.
110. *Hayward R. C., Overton C. H., Whitham C. H. J.* Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1976, № 22, p. 2413-2415.
111. *Sasaki S., Koga K.* Heterocycles, 1979, v. 12, № 10, p. 1305-1310.
112. *Gokel G. W., Timko J. M., Cram D. J. J.* Chem. Soc. Chem. Commun., 1975, № 11, p. 444-446.
113. *Kyba E. P., Timko J. M., Kaplan L. J., Jong F. de, Gokel C. W., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 14, p. 4555-4568.
114. *Peacock S. C., Domeier L. A., Gaeta F. C. A., Helgeson R. C., Timko J. M., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 26, p. 8190-8202.
115. *Peacock S. C., Wabla D. M., Gaeta F. C. A., Helgeson R. C., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, № 6, p. 2043-2052.
116. *Newcomb M., Helgeson R. C., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, № 23, p. 7367-7369.
117. *Newcomb M., Toner J. L., Helgeson R. C., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 17, p. 4941-4947.
118. *Sousa L. R., Hoffman D. H., Kaplan L., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, № 22, p. 7100-7101.
119. *Sousa L. R., Sogah D. G. Y., Hoffman D. H., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 14, p. 4569-4576.
120. *Sogah G. D. Y., Cram D. J. J.* Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 11, p. 3035-3042.
121. *Yasaka Y., Yamamoto T., Kimura K., Shono T.* Chem. Lett., 1980, № 7, p. 769-772.
122. *Jepson B. E., Witt R. J. de. J.* Inorg. and Nucl. Chem., 1976, v. 38, № 6, p. 1175-1177.
123. *Heumann K. G., Schifer H. P.* Angew. Chem., 1980, v. 92, № 5, p. 406-407.
124. *Knochel A., Wilken R. D. J.* Radioanal. Chem., 1976, v. 32, № 2, p. 345-356.
125. *Gerrow J. H., Davis M. W.* Separ. Sci. and Technol., 1979, v. 14, № 5, p. 395-414.
126. *Takagi M., Ueno K.* Inorg. chim. acta, 1980, v. 40, № 2, p. X139-X140.
127. *Fernando L. A., Miles M. L., Bowen L. H.* Anal. Chem., 1980, v. 52, № 7, p. 1115-1119.
128. *Igawa M., Tanaka M., Abe Y., Yamaguchi M., Yamabe T.* Bull. Soc. Sea Water Sci. Jap., 1980, v. 33, № 6, p. 331-336.
129. *Якшин В. В., Асгашкин В. М., Ласкорин Б. Н.* Докл. АН СССР, 1980, т. 252, № 2, с. 373-376.
130. *Smid J.* Ind. and Eng. Chem. Prod. Res. and Develop., 1980, v. 19, № 3, p. 364-371.
131. *Kimura K., Nakajima M., Shono T.* Anal. Lett., 1980, v. A13, № 9, p. 741-750.
132. *Tanaka M., Igawa M., Ito I.* Бунсэки кагаку, 1980, v. 29, № 9, p. 580-584. РЖХ, 1981, 5Г69.
133. *King R. B., Heckley P. R. J.* Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, № 10, p. 3118-3123.
134. *Yang Yusheng, Ding Yuzhen, Wang Qiuyin, Yao Zhongei, Pan Guangming.* J. Nucl. and Radiochem., 1982, v. 4, № 1, p. 21-27.
135. *Золн В. Ф., Коренева Л. Г., Дзюмко В. М., Маркович Н. С., Блохина Л. Н., Круглова Н. И., Рябокобылко Ю. С.* Координ. химия, 1981, т. 7, № 2, с. 224-228.
136. *Igawa M., Salto K., Tsukamoto J., Tanaka M.* Anal. Chem., 1981, v. 53, № 12, p. 1942-1944.
137. *Никольский Б. П., Матерова Е. А.* Ионоселективные электроды. JL: Химия, 1980, с. 70-88.
138. *Gokel G. E., Durst H. D.* Aldrichim. acta, 1976, v. 9, № 1, p. 3-12.
139. *Богатский А. В., Чулаченко Т. К., Лукьяненко Н. Г., Лямцева Л. Н., Старовойт И. А.* Докл. АН СССР, 1980, т. 251, № 1, с. 113-115.
140. *Bogatsky A. V., Lukyanenko N. G., Lyamtzeva L. N.* In: Abstracts of the Fourth Symposium on Macrocyclic Compounds, USA, 1980, p. 47.
141. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Лямцева Л. Н.* Докл. АН СССР, 1981, т. 259, № 4, с. 851-853.
142. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Пастушок В. И., Костяновский Р. Г.* Докл. АН СССР, 1982, т. 265, № 3, с. 619-621.
143. *Моррисон Дж., Мошер Р.* Асимметрические органические реакции. М.: Мир, 1973.
144. *Bogatsky A. V., Samitov Yu., Gren A. I., Soboleva S. G.* Tetrahedron, 1975, v. 31, № 6, p. 489-494.
145. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Лямцева Л. Н., Терерина Т. Г., Василова И. Ж.* орган. химии, 1981, т. 17, № 6, с. 1202-1204.
146. *Matsuda T., Koida K.* Bull. Chem. Soc. Jap., 1973, v. 46, № 7, p. 2259-2260.
147. *Pierre J. L., Handel H.* Tetrahedron Lett., 1974, № 26, p. 2317-2320.
148. *Wieggers K. E., Smith S. G. J.* Org. Chem., 1978, v. 43, № 6, p. 1126.
149. *Eisenman G., Ciani S. M., Szabo G.* Fed. Proc., 1968, v. 27, p. 1289-1304.

150. *Geneste P., Guida A., Reminiac C., Amblard G., Gavach C.* Tetrahedron Lett., 1981, v. 22, № 15, p. 1397–1398.
151. *Morf W. E., Ammann D., Bissig R., Pretsch E., Simon W.* In: Progress in Macrocyclic Chemistry / Ed. Izatt R. M., Christensen J. J. N. Y.: Wiley, 1979, v. 1, p. 1–62.
152. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Назарова Н. Ю., Попков Ю. А., Черногачев З. А.* В сб.: Рефераты докладов и сообщений XII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Баку, 1981, № 2, с. 121–122.
153. *Ташмухамедов Б. А., Гегельганс А. И., Шкинев А. В., Замараева Н. В., Усманов К. Х., Фарзалиева С. Р., Ташмухамедова А. К.* Биоорганическая химия, 1979, т. 5, № 3, с. 429–437.
154. А. с. 763344 (СССР). Транс-2,3,11,12-(4',4''-диамил)-дибензо-18-корона-6 в качестве избирательного индуктора калцевой проницаемости биологических и искусственных мембран / Ташмухамедов Б. А., Гегельганс А. И., Шкинев А. В., Мирходжаев У. З., Ташмухамедова А. К., Сайфуллина Н. Ж. Заявл. 27.04.78, № 2609466. Оpubл. в Б. И., 1980, № 34.
155. *Ташмухамедов Б. А., Гегельганс А. И., Шкинев А. В., Замараева М. В., Мирходжаев У. З., Асраров М. И., Ташмухамедова А. К.* Химия природных соединений, 1981, № 2, с. 234–239.
156. *Усманов К. Х., Гегельганс А. И., Ташмухамедов Б. А.* Узб. биол. ж., 1981, № 6, с. 6–8.
157. *Huang Dejen, Wang Defen, Fu Jingehi, Que Rusheng, Zhang Jinqi.* J. Nanjing Univ. Natur. Ed., 1980, № 2, p. 33–44.
158. *Tramballa H. W.* Biochim. et biophys. acta, 1981, v. 636, № 1, p. 98–103.
159. *Christensen M. K., Weber D. J.* Plant and Cell Physiol., 1981, v. 22, № 3, p. 479, 488.
160. *Lardy H.* Fed. Proc., 1968, v. 27, p. 1278, 1282.
161. *Estrada O. S., Carabez A. J.* Bioenerg., 1972, № 3, p. 429–443.
162. *Panet R., Atlan H.* FEBS Lett., 1979, v. 403, № 1, p. 172–175.
163. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Назаров Е. И., Назарова Н. Ю., Конопь И. П., Шапкин В. А.* Биофизика, 1982, т. 27, № 1, с. 68–71.
164. *Carabez A., Sandoval F.* Biochim. et biophys. acta, 1981, v. 638, № 1, p. 125–131.
165. *Wung Wai Tso, Wai-Ping Zung, Wong Man-Yin Tso.* J. Inorg. Biochem., 1981, v. 14, № 3, p. 237–244.
166. *Yung Wai Tso, Wai-Ping Zung.* Inorg. chim. acta, 1981, v. 55, № 5, p. 129–134.
167. *Brown G. R., Foubister A. J.* J. Med. Chem., 1979, v. 22, № 8, p. 997–999.
168. *Shankaranarayan D. C., Gopalakrishnan S. K., Nazimudenen S., Viswanathan L. K., Krishnan V.* Current Science, 1979, v. 48, № 15, p. 682–683.
169. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Савенко Т. А., Вонгай В. А., Назаров Е. И., Назарова Н. Ю.* В сб.: Тез. докл. Всес. симпозиума «Перспективы биоорганической химии в создании новых лекарственных препаратов». Рига, 1982, с. 229.
170. *Lamb J. D., Izatt R. M., Christensen J. J., Eatough D. J.* In: Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds / Ed. Melson G. A. N. Y.—London: Plenum Press, 1979, p. 183.
171. *Vacon E., Jung L., Lehn J. M.* Eur. J. Med. Chem-chim. ther., 1980, v. 15, № 1, p. 89–95. РЖ «Биохимия», 1981, 124521.
172. *Cram D. J., Cram J. M.* Accounts Chem. Res., 1978, v. 11, № 1, p. 8–14.
173. *Izatt R. M., Izatt N. E., Rossiter B. E., Christensen J. J., Haymore B. L.* Science, 1978, v. 199, № 4332, p. 994–996.
174. *Tümmler N., Maas G., Lamprecht W.* Biochim. et biophys. acta, 1978, v. 508, № 1, p. 122–129.
175. *Achenbach C., Hauswirth O., Kossman J., Ziskoven R.* Physiol. Chem. and Physiol., 1980, v. 12, № 3, p. 277–288.
176. *Богатский А. В., Назаров Е. И., Лукьяненко Н. Г., Назарова Н. Ю., Савенко Т. А., Попков Ю. А.* В сб.: Тез. докл. III Советско-шведского симпозиума «Физико-химическая биология». Тбилиси, 1981, с. 166–167.
177. *Богатский А. В., Назаров Е. И., Назарова Н. Ю., Лукьяненко Н. Г., Савенко Т. А., Попков Ю. А.* В сб.: Тез. докл. Всес. симпозиума «Перспективы биоорганической химии в создании новых лекарственных препаратов». Рига, 1982, с. 230.
178. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Савенко Т. А., Назаров Е. И., Назарова Н. Ю., Попков Ю. А.* Биофизика, 1982, т. 27, № 4, с. 729–731.
179. *Веселовский Н. С., Костюк П. Г., Цыдренко А. Я.* Докл. АН СССР, т. 249, № 6, с. 1466–1469.
180. *Lejeune J.* Ann. Genet., 1979, v. 22, № 2, p. 108–111.
181. *Dekruiff B., Demel R. A.* Biochim. et biophys. acta, 1973, v. 339, № 1, p. 57–70.
182. *Веселовский Н. С., Костюк П. Г., Цыдренко А. Я.* Докл. АН СССР, 1980, т. 250, № 1, с. 216–218.
183. *Ходоров Б. И.* Общая физиология возбудимых мембран. М.: Наука, 1975, с. 145–154.
184. *Asay R. E., Bradshaw J. S., Nielsen S. F., Thompson M. D., Snow J. W., Masihdas D. R. K., Izatt R. M., Christensen J. J.* J. Heterocycl. Chem., 1977, v. 14, № 1, p. 85–90.
185. А. с. 936861 (СССР). Регулятор роста растений / Кравченко Н. С., Мильф В. В., Рыбакова Ю. А., Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кульгина Е. Ю. Заявл. 14.12.80, № 3239004. Оpubл. в Б. И., 1982, № 23.
186. *Rivera C. M., Penner D.* Residue Revs, 1979, v. 70, № 1, p. 45–76.

187. Heimann U., Vögtle F. Chem. Ber., 1979, B. 112, № 8, S. 3034-3036.
188. Harkema S., Hummel G., Daasvath K., Reinhoudt D. N. J. Chem. Soc. Chem. Communs, 1981, № 8, p. 368-369.

Поступила в редакцию
31.I.1983

**PROGRESS AND NEW TRENDS IN CHEMISTRY OF SYNTHETIC MACROCYCLIC
COMPLEXONES**

BOGATSKY A. V.

*Physico-Chemical Institute, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Odessa*

The review is devoted to progress in the field of chemistry of synthetic macrocyclic complexones and their practical application in chemistry and biology. Some data by the author and his collaborators are published for the first time.