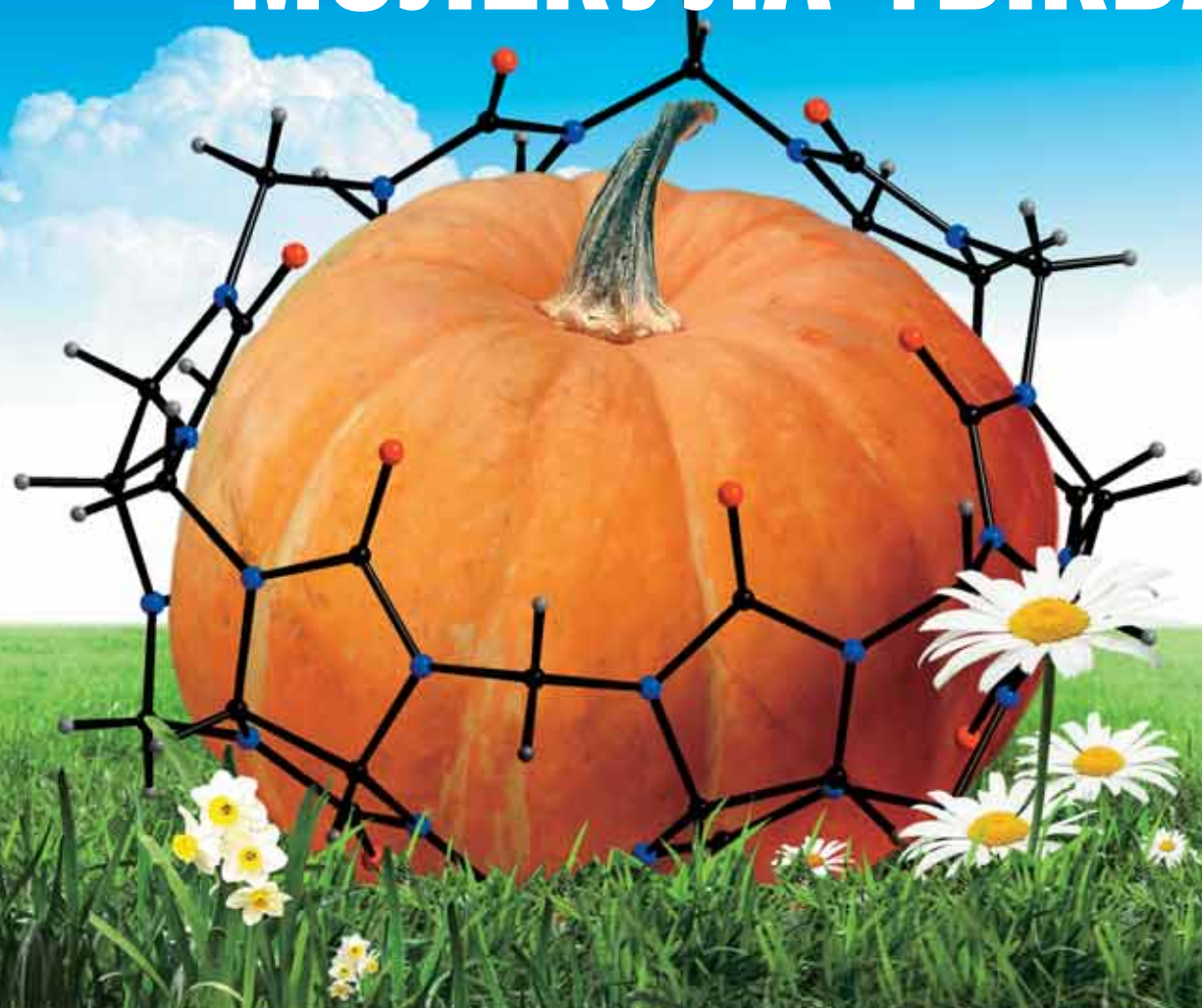


Кукурбитурил – МОЛЕКУЛА-ТЫКВА



Лишь недавно ученые смогли объяснить уникальную способность биологических молекул к самоорганизации и молекулярному распознаванию – селективному взаимодействию с другими частицами. Благодаря этой способности происходит образование двойных спиралей ДНК и запуск иммунных реакций, в результате чего синтезируются специальные белки, которые способны нейтрализовать чужеродные тела, попавшие в организм. Оказывается, в этих случаях взаимодействие молекул между собой подчиняется принципу взаимного дополнения – *комплементарности* (мы сталкиваемся с этим явлением в повседневной жизни, открывая замок соответствующим ему ключом).

Каким образом принцип «ключ – замок» используется на молекулярном уровне, в частности в биохимии? Химические элементы представляют собой строительный материал для молекул всех известных веществ. Это необходимые заготовки, из них можно собирать молекулы разнообразной архитектуры и создавать соединения, обладающие полезными свойствами.

Известно, что молекулы соединяются между собой связями различного типа и образуют сложные структуры по вполне четким и ясным правилам. Кирпичики, строительные блоки, из которых создается сложная конструкция, обязательно должны соответствовать друг другу геометрически и функционально. Там, где в одном фрагменте есть углубление, для обеспечения эффективного соединения в соседнем фрагменте должна быть выпуклость, подходящая по размеру и форме. И чем больше в каждом строительном блоке таких пригодных для сцепления мест, тем надежнее, прочнее и устойчивее вся конструкция.

Изучением процессов образования из отдельных молекул более сложных структур занимается особая наука – *супрамолекулярная химия* (от лат. *supra* – выше, над).



КОВАЛЕНКО Екатерина Александровна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии кластерных и супрамолекулярных соединений Института неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 15 научных публикаций. Победитель конкурса научно-популярных статей среди молодых ученых СО РАН (2010)

Что лежит в основе процессов самосборки и самоорганизации? Как подступиться к созданию молекулярных и супрамолекулярных устройств? Для этого необходимо с единых позиций взглянуть на все виды молекулярных ассоциатов – от димеров до организованных фаз. Оказывается, отсутствие ковалентной связи между химическими системами вовсе не означает, что из них невозможно конструировать новые вещества. Как мы увидим на примере кукурбитурилла – молекулы-тыквы, являющейся удобным молекулярным контейнером, существуют подсказанные самой природой возможности для синтеза высокоупорядоченных гибридных материалов с полезными свойствами

За пределами молекул

Термин «супрамолекулярная химия» ввел в 1978 г. выдающийся французский ученый, лауреат Нобелевской премии в области химии Ж.-М. Лен. Впоследствии он был определен как «...химия за пределами молекулы, описывающая сложные образования, которые являются результатом ассоциации двух (или более) химических частиц, связанных вместе межмолекулярными силами».

Если классическая химия имеет дело с реакциями, в которых происходят разрыв и образование химических связей, то объектом изучения

Ключевые слова: кукурбитурил, супрамолекулярная химия, соединения включения
Key words: cucurbituril, supramolecular chemistry, inclusion compounds



Работа химика-синтетика требует кропотливого поиска оптимальных условий синтеза, для чего приходится проводить сотни экспериментов по кристаллизации. Для соединений, которые не разрушаются на воздухе, кристаллизацию проводят в обычных банках (слева). Для получения веществ, которым требуется инертная атмосфера, используется вакуумная камера (внизу)

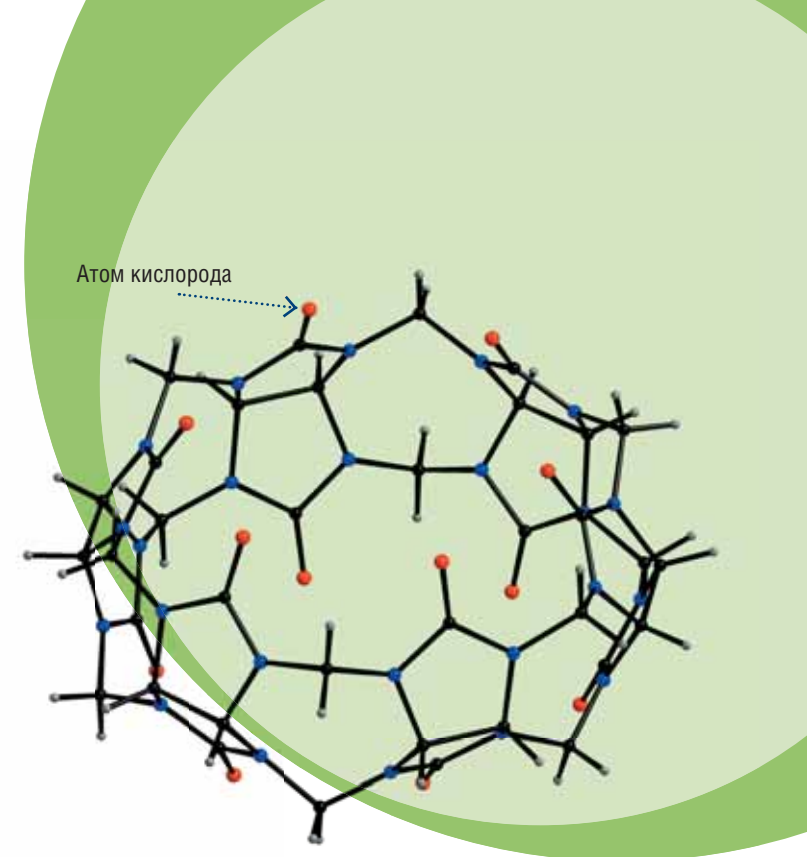


супрамолекулярной химии служат межмолекулярные взаимодействия (например, водородные связи или электростатические силы). Она охватывает явления из различных областей науки: органической и координационной химии, физической химии, биологии, физики, микроэлектроники – и благодаря их взаимному обогащению имеет широкий спектр возможностей.

Объекты классической химии – молекулы, а объектами супрамолекулярной химии являются супермолекулы и супрамолекулярные ансамбли. Что это такое?

Супермолекулы представляют собой отдельные образования, возникающие за счет межмолекулярной ассоциации определенного числа компонентов. Считают, что супермолекулы представляют собой по отношению к молекулам то же, что молекулы по отношению к атомам, причем роль ковалентных связей в супермолекулах играют межмолекулярные взаимодействия. *Супрамолекулярные ансамбли* – системы, возникающие в результате спонтанной ассоциации неопределенно большого числа компонентов. В результате образуется

Исследования, направленные на создание супрамолекулярных материалов с использованием в качестве строительных блоков супермолекул-кавитандов, идут в ведущих лабораториях мира. В России работают научные школы академиков А. И. Коновалова, А. Ю. Цивадзе, М. В. Алфимова, чл.-кор. С. П. Громова. В новосибирском Институте неорганической химии СО РАН развивается оригинальное направление – супрамолекулярная неорганическая химия. Супрамолекулярные структуры строятся из органических блоков – молекул кукурбитурилов и неорганических – фрагментов комплексов металлов



фаза, обладающая уникальной пространственной организацией и физико-химическими свойствами.

Супрамолекулярные ансамбли представляют собой сложные конструкции определенной архитектуры. Они строятся самопроизвольно из комплементарных фрагментов аналогично самопроизвольной сборке сложнейших пространственных структур в живой клетке. Подбор условий для такой сборки приводит к получению материалов с новыми интересными свойствами.

Нужно отметить, что молекулярная химия не тождественна химии соединений, имеющих наноразмеры (1 нм = 10^{-9} м). На взгляд обычного человека, имеющего дело с сантиметрами и метрами, различия между ними могут показаться незначительными, но с точки зрения химика они поистине огромны. Для сравнения: размер атомного ядра составляет 10^{-15} м – в миллион раз меньше наноразмерных соединений! Поэтому методы синтеза, разработанные для относительно малых молекул и позволяющие с высокой степенью надежности получать желаемые соединения, нельзя перенести на наноразмерные молекулы.

Игра в ансамбле

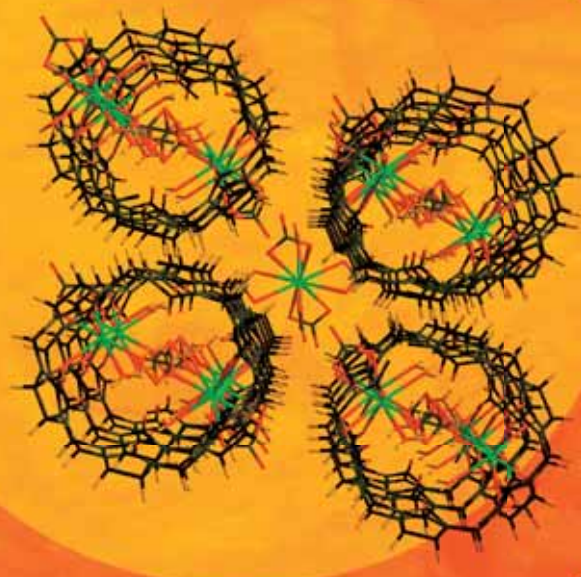
Остановимся подробнее на строительных блоках, используемых для получения супрамолекулярных ансамблей. И органические макроциклические соединения (в том числе кукурбитурил), и относительно большие одно- и многоядерные комплексы металлов легкодоступны, растворимы и устойчивы в водных растворах минеральных кислот. Все эти структуры соответствуют друг другу по геометрическим размерам и координационным возможностям, что обеспечивает

Кукурбитурил – органическое соединение семейства макроциклических кавитандов состава $C_{6n}H_{6n}N_{4n}O_{2n}$. Формой он напоминает тыкву (*Cucurbitaceae*), от латинского наименования которой и получил свое название, а по сути представляет собой «бочку» без дна и крышки. Ее высота – 0,6 нм, максимальный внутренний диаметр – 0,5 нм, атомы кислорода карбонильных групп образуют два одинаковых входа/выхода с ван-дер-ваальсовым диаметром 0,42 нм. Размеры внутренней полости кукурбитурила достаточны, чтобы в ней могла поместиться небольшая органическая молекула

высокую эффективность связывания при образовании супрамолекулярных соединений.

Выбор подобных строительных блоков относительно больших размеров для создания новых веществ обусловлен тем, что в супрамолекулярных ансамблях отдельные молекулы удерживаются за счет межмолекулярных взаимодействий, каждое из которых в целом значительно слабее, чем ковалентные связи в самой молекуле. И высокая эффективность суммарного связывания отдельных блоков обеспечивается взаимодействием сразу нескольких центров.

Кукурбитурил был впервые получен в 1905 г. немецким химиком Р. Берендом, однако методы того времени не позволили правильно определить его состав и структуру. Только сравнительно недавно строение кукурбитурила было надежно установлено методом рентгеноструктурного анализа. Оказалось, что молекула напоминает тыкву или бочку, в области дна и крышки которой располагаются порталы – по шесть атомов кислорода сильно поляризованных карбонильных групп. Размеры внутренней полости кукурбитурила



Координация между двумя атомами осуществляется за счет неподеленной пары электронов одного атома (донора) и свободной орбитали другого атома (акцептора), отличающейся от обычной ковалентной связи только происхождением связующих электронов. Донорно-акцепторный механизм часто реализуется при комплексообразовании

предпочтительным для создания супрамолекулярных соединений по сравнению с другими широко используемыми макроциклическими соединениями.

Крышку на бочку!

Итак, у нас имеется кукурбитурил – отличный строительный блок в виде «бочки» без дна и крышки. Где же взять «крышку», которая бы хорошо подходила по размеру, вступая с кукурбитурилом в межмолекулярные контакты? Причем, чем больше таких взаимодействий, тем лучше бы «крышка» удерживалась?

Удачным вариантом оказалось использование четырехъядерных комплексов лантаноидов. Их строение хорошо известно – это искаженный куб, в вершинах которого расположены атомы металла и кислорода гидроксильных групп. Из двух молекул кукурбитурила и одного четырехъядерного комплекса металлов за счет координации атомов кислорода к атомам металлов можно получить «сэндвич».

Экспериментальные исследования подтвердили, что размеры получаемой таким образом «крышки» хорошо соответствуют размерам «бочки», а координированные к металлу молекулы воды действительно способны к образованию системы водородных связей с кукурбитурилом, что и требуется для образования прочных супрамолекулярных соединений.

Что можно построить из полученных супермолекул – образований, достаточно прочных благодаря множественным водородным связям? Строительные блоки из «сэндвичевых» молекул очень удобны для конструирования более сложных структур. Например, при дополнительном введении в реакцию серебра «сэндвичи» превращаются в зигзагообразные «цепи». Еще более удивительна структура «пчелиных сот», в углах которых находятся 13-ядерные аквакомплексы алюминия, связанные с молекулами кукурбитурила. Этот размер строительных блоков – вовсе не предельный. К примеру, синтезированы кристаллы, в которых аналогичным «кирпичиком» кристаллической структуры является 32-ядерный галлиевый аквакомплекс.

Бесконечные молекулярные цепочки из молекул кукурбитурила и катионов металлов представляют собой молекулярные трубы – благодаря атомам кислорода порталов кукурбитурила, захватывающим катионы металла между «бочками»

позволяют ему принимать «гостя» – небольшую органическую молекулу или ион.

Кукурбитурил имеет сильную тенденцию к координации различных частиц, что делает его удобным исходным реагентом для синтеза супрамолекулярных соединений. Например, атомы кислорода порталов кукурбитурила обладают чрезвычайно высокой способностью связывать ионы металлов. В результате молекулы кукурбитурила выстраиваются друг над другом, чередуясь с катионами металла, и образуют бесконечные полимерные цепи – настоящие молекулярные трубы.

Подобные высокоупорядоченные гибридные материалы с большими каналами, форму и размер которых можно контролировать, используют для процессов тонкой очистки, разделения и выделения веществ, супрамолекулярного катализа и оптоэлектроники.

Простота в получении, стабильность в растворах минеральных кислот, термическая устойчивость (кукурбитурил не разлагается при нагревании до 400 °С!), высокая способность к кооперации с другими частицами – все это делает кукурбитурил наиболее

Гостеприимная молекула

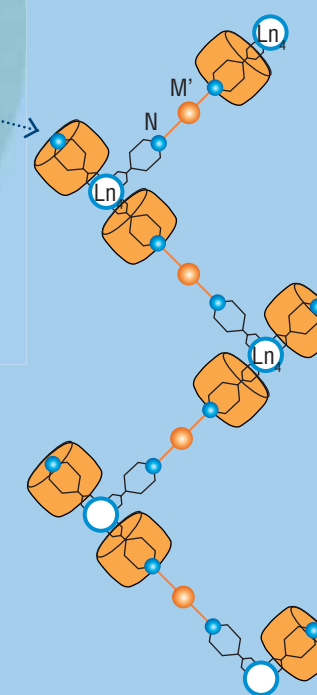
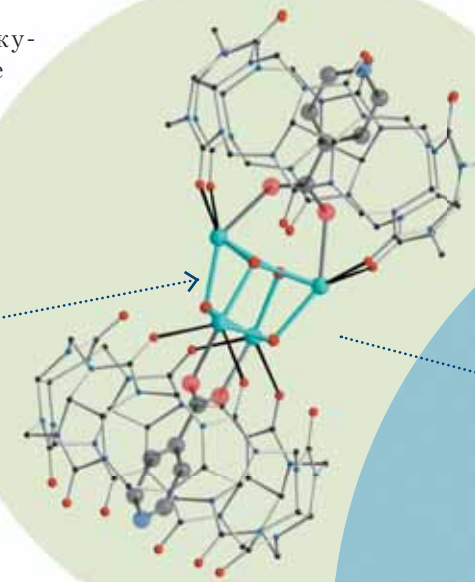
Выше уже упоминалась способность гостеприимного «хозяина» кукурбитурила включать в свою внутреннюю полость небольшие молекулы «гостей». Соединения включения – так называются соединения, образованные включением молекул одного сорта («гостей») в полости кристаллического каркаса из молекул другого сорта («хозяина»), при этом между «гостем» и «хозяином» нет специфических химических связей помимо ван-дер-ваальсовых взаимодействий и водородных связей. Известно, что такие явления включения играют исключительно важную роль в самых разнообразных процессах – от дыхания растений и ферментативного катализа до анестезии и формирования залежей природного газа.

Гидрофобность полости кукурбитурила, а также наличие «крышки» создают очень благоприятные условия для включения и удержания «гостя» внутри молекулы.



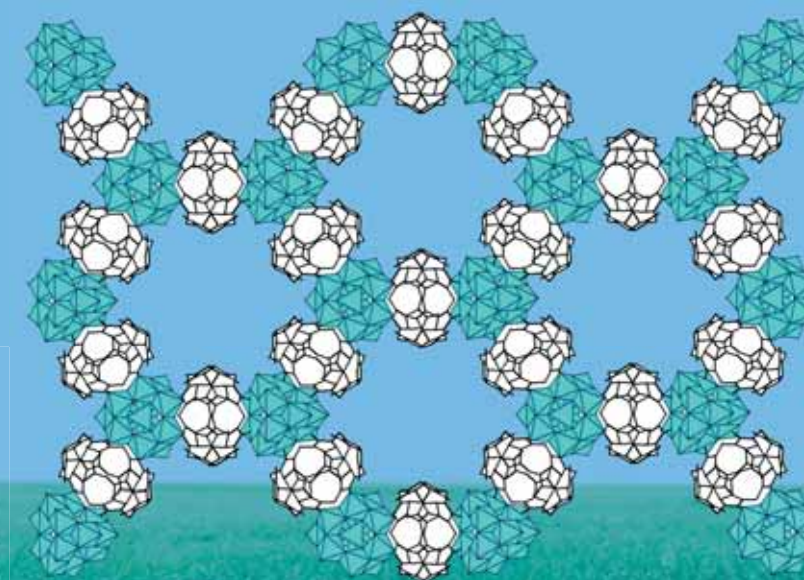
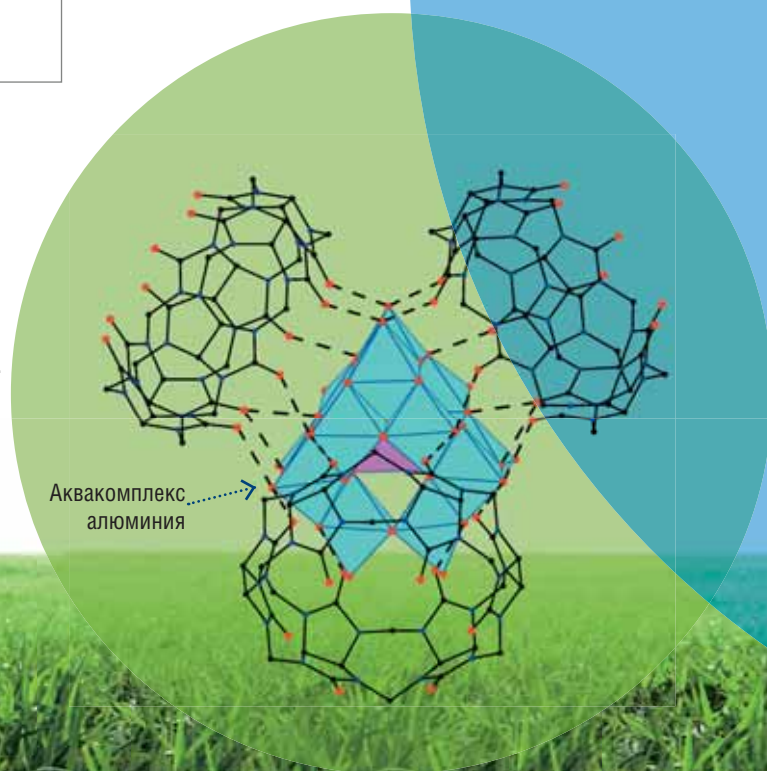
Магнитные мешалки (на переднем плане) используются для синтеза соединений при перемешивании и нагревании, вакуумная система (позади) – для соединений, требующих инертной атмосферы

Комплекс металла

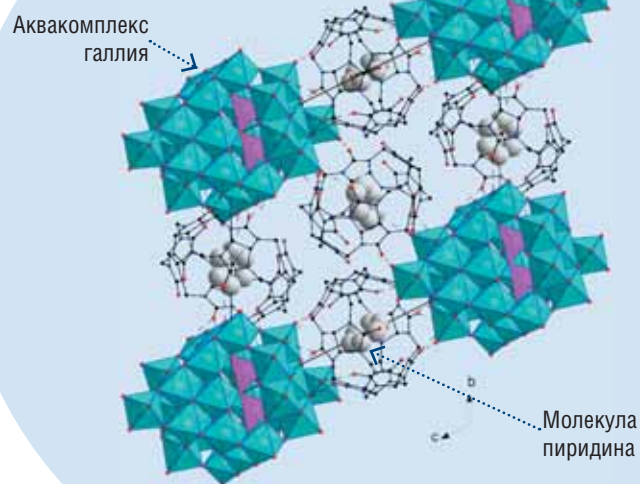


Малая органическая молекула, атомы которой показаны шарами большего размера, включена в полость «бочки». Атомы металла образуют тетраэдры Ln_4 . За счет координации четырех атомов кислорода порталов к двум атомам металла противоположных ребер тетраэдра Ln_4 (по два атома O на каждый Ln) две молекулы кукурбитурила и один четырехъядерный комплекс образуют «сэндвич». «Сэндвичевые» молекулы удобны для конструирования более сложных структур, например зигзагообразных «цепей»

Образование водородных связей помогает упорядочить расположение таких больших строительных блоков, как полиядерные аквакомплексы. Одним из ярких представителей подобных комплексов является 13-ядерный аквакомплекс алюминия $\epsilon\text{-Al}_{13}$. Его можно представить в виде усеченного тетраэдра, каждая из четырех гексагональных плоскостей которого образована атомами кислорода OH-групп и молекул H_2O . Расположение этих лигандов очень хорошо соответствует форме и размерам порталов кукурбитурила согласно принципу комплементарности



Супрамолекулярные комплексы получают в виде красивых кристаллов из смеси концентрированных растворов исходных соединений. Развитая система водородных связей прочно удерживает строительные блоки вместе. Основным мотивом в кристалле является структура, напоминающая пчелиные соты и состоящая из шести аквакомплексов $\epsilon\text{-Al}_{13}$ и шести молекул кукурбитурила. Поликатионы расположены по углам «сот», связывая три соседних кольца



Так, добавление в реакционный раствор пиридина или цианопиридина приводит к образованию супрамолекулярного соединения, в котором эти малые органические молекулы включены в полость кукурбитурила. Это происходит несмотря на то, что ван-дер-ваальсов радиус молекул-гостей (0,59 нм) несколько больше внутреннего диаметра входного отверстия кукурбитурила (0,42 нм). Однако образование соединения включения настолько выгодно, что в условиях реакции образующие порталы атомы кислорода, по-видимому, отклоняются от своих позиций и впускают «гостя» во внутреннюю полость. Включение приводит к небольшим искажениям как молекулы гостя, так и кукурбитурила.

В полость кукурбитурила также могут быть включены другие относительно малые молекулы (например, тетрагидрофуран, бензол, диоксан).

Уникальный 32-ядерный аквакомплекс галлия имеет размер примерно два нанометра. В кристалле такие огромные, по меркам молекул, строительные блоки чередуются с молекулами кукурбитурила, соединяясь с ними через систему водородных связей между атомами кислорода дна и крышки «бочек» и гидроксо- и аквалигандами на поверхности поликатиона. При этом в полости «бочек» включены малые органические молекулы пиридина, атомы которых показаны шарами большего размера

Изучение механизма включения «гостей» в полость молекулы «хозяина» не только представляет интерес с точки зрения фундаментальной науки, но и вносит существенный вклад в развитие исследований по такой актуальной проблеме, как транспорт и адресная доставка в организме различных веществ, в том числе лекарств. С помощью супрамолекулярных подходов можно направленно конструировать молекулярные контейнеры для терапевтических средств пролонгированного действия. Поместив в полость органических макроциклических соединений сильнодействующие лекарственные препараты, можно избирательно доставить их в определенные органы и ткани человека и в нужный момент просто «открыть крышки».

В последнее время разработаны методы синтеза кукурбитурилов более крупных размеров – «бочек» большего диаметра, имеющих по 7, 8 и более атомов кислорода порталов с каждой стороны. Такие молекулы очень перспективны – большее количество атомов кислорода может обеспечить образование большего числа водородных связей и, соответственно, в результате образуются более прочные супрамолекулярные соединения. Крупные молекулярные контейнеры смогут вмещать в себя и более крупных «гостей», что открывает уникальные возможности.

Таким образом, три основные функции супермолекул: молекулярное распознавание, превращение и транспорт – позволяют рассматривать супрамолекулярную химию как устойчивый фундамент создания наноразмерных устройств, а также новых гибридных материалов для процессов тонкой очистки, разделения и выделения веществ, супрамолекулярного катализа, оптоэлектроники и создания лекарств пролонгированного действия.

Работа выполнена по гранту Президента РФ МК-1029.2011.3. Автор также благодарит за финансовую поддержку фонд «Династия».

Литература
Лейн Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. Новосибирск: Наука, 1998.

Майничева Е.А. (Коваленко), Герасько О.А., Шелудякова Л.А. и др. Синтез и кристаллическая структура супрамолекулярных соединений полиядерных аквагидрококомплексов алюминия (III) с кукурбитурилом // Изв. РАН. Сер. хим. 2006, Т. 55, № 2. С. 261–268.

Майничева Е.А. (Коваленко), Трипольская А.А., Герасько О.А. и др. Синтез и кристаллическая структура комплексов Pr(III) и Nd(III) с макроциклическим кавитандом кукурбитурилом // Изв. РАН. Сер. хим. 2006, № 9. С. 1511–1517.

Freeman W.A., Mock W.L., Shih N.-Y. Cucurbituril // J. Am. Chem. Soc. 1981. Vol. 103. P. 7367.

Lehn J.-M. Supramolecular chemistry – receptors, catalysts, and carriers // Science. 1985. Vol. 227. P. 849.

Lehn J.-M. Supramolecular chemistry – scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices // Angew. Chem. 1988. Vol. 100. P. 91; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1988, Vol. 27. P. 89.