

ІІТМО

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ:
КОМПЛЕКСЫ ГОСТЬ-ХОЗЯИН,
САМОСБОРКИ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
УЗЛЫ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ УСТРОЙСТВА**



Санкт-Петербург
2026

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

УНИВЕРСИТЕТ ИТМО

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ:
КОМПЛЕКСЫ ГОСТЬ-ХОЗЯИН, САМОСБОРКИ,
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ УЗЛЫ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
УСТРОЙСТВА**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

РЕКОМЕНДОВАНО К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В УНИВЕРСИТЕТЕ ИТМО
по направлениям подготовки 18.03.01 Химическая технология и 04.03.01
Химия

в качестве Учебно-методического пособия для реализации основных
профессиональных образовательных программ высшего образования
бакалавриата

ИТМО

Санкт-Петербург
2026

Современные аспекты супрамолекулярной химии: комплексы гость-хозяин, самосборки, молекулярные узлы, молекулярные устройства / Д.А. Сбытов, Е.А. Муравьева, Е.В. Скорб [и др.] – СПб: Университет ИТМО, 2026. – 59 с.

Рецензент:

Назарова Елена Александровна, кандидат химических наук, директор образовательно-научного центра наук о жизни, доцент (квалификационная категория «ординарный доцент») центра молекулярных и биологических технологий Университета ИТМО.

В данном пособии изложены фундаментальные и практические аспекты соединений, удерживаемых набором слабых межмолекулярных взаимодействий либо топологическими особенностями – комплексов гость–хозяин, самосборок, молекулярных узлов. Дополнительно описаны принципы дизайна и функционирования молекулярных устройств. Целью пособия является приобретение междисциплинарных навыков в работе с объектами супрамолекулярной химии, а также развитие фундаментальных представлений об этих классах соединений. Результатом изучения данного пособия будет формирование у студента комплексного представления о закономерностях синтеза и характеристик супрамолекулярных структур, в том числе и практического навыка их получения и анализа с использованием лабораторного оборудования: спектрофотометр, спектрофлуориметр, вискозиметр. Пособие предназначено для студентов бакалавриата и магистратуры НОЦ Инфохимии университета ИТМО в рамках дисциплины «Супрамолекулярная химия», а также может быть рекомендовано студентам со специализацией в области естественных наук.

The logo of ITMO University, consisting of the letters 'ITMO' in a bold, black, sans-serif font. The 'I' and 'T' are connected, and the 'O' is a solid circle.

ИТМО (Санкт-Петербург) — национальный исследовательский университет, научно-образовательная корпорация. Альма-матер победителей международных соревнований по программированию. Приоритетные направления: IT и искусственный интеллект, фотоника, робототехника, квантовые коммуникации, трансляционная медицина, Life Sciences, Art&Science, Science Communication. Лидер федеральной программы «Приоритет-2030», в рамках которой реализуется программа «Университет открытого кода». С 2022 ИТМО работает в рамках новой модели развития — научнообразовательной корпорации. В ее основе академическая свобода, поддержка начинаний студентов и сотрудников, распределенная система управления, приверженность открытому коду, бизнес-подходы к организации работы. Образование в университете основано на выборе индивидуальной траектории для каждого студента.

ИТМО пять лет подряд — в сотне лучших в области Automation & Control (кибернетика) Шанхайского рейтинга. По версии SuperJob занимает первое место в Петербурге и второе в России по уровню зарплат выпускников в сфере IT. Университет в топе международных рейтингов среди российских вузов. Входит в топ5 российских университетов по качеству приема на бюджетные места. Рекордсмен по поступлению олимпиадников в Петербурге. С 2019 года ИТМО самостоятельно присуждает ученые степени кандидата и доктора наук.

© Университет ИТМО, 2026

© Сбытов Д.А., Муравьева Е.А., Скорб Е.В., Муравьев А.А., 2026

Содержание

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КОНЦЕПЦИИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ.....	5
1.1. Обзор основных понятий и определений	5
1.2. Вопросы для самоконтроля	11
2. РЕЦЕПТОРЫ НА КАТИОНЫ	11
2.1. Общий обзор рецепторов на катионы	11
2.2. Вопросы для самоконтроля	23
2.3. Лабораторная работа №1. Определение стехиометрии комплекса типа гость–хозяин.....	24
3. РЕЦЕПТОРЫ НА АНИОНЫ.....	26
3.1. Общий обзор рецепторов на анионы.....	26
3.2. Вопросы для самоконтроля	31
4. РЕЦЕПТОРЫ НА НЕЙТРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ	32
4.1. Общий обзор рецепторов на нейтральные молекулы	32
4.2. Вопросы для самоконтроля	37
5. САМОСБОРКИ.....	37
5.1. Общий обзор самосборок	37
5.2. Вопросы для самоконтроля	42
6. МЕХАНИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ. МЕХАНИЧЕСКИ СЦЕПЛЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ.....	43
6.1. Общий обзор механически сцепленных молекул	43
6.2. Вопросы для самоконтроля	49
7. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ УСТРОЙСТВА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАШИНЫ	49
7.1. Общий обзор молекулярных устройств.....	49
7.2. Вопросы для самоконтроля	55
7.3. Лабораторная работа №2. Определение квантового выхода флуоресценции BODIPY.....	55

ВВЕДЕНИЕ

Супрамолекулярную химию традиционно рассматривают как дисциплину на стыке физики, химии и биологии. Ее бурное развитие обусловлено как фундаментальными аспектами – разработкой подходов для моделирования вопросов зарождения Жизни – так и практическими аспектами – направленным дизайном наноразмерных материалов, обладающих прогнозируемыми и воспроизводимыми физико-механическими и физико-химическими характеристиками. Использование супрамолекулярных систем в функциональных материалах естественным образом отражает потребности в миниатюризации наукоемкой продукции за счет восходящей сборки материалов в космических технологиях, персонализированной медицине и наноэлектронике, и доля рынка на основе таких компонентов в будущем будет только увеличиваться. Несмотря на сравнительную доступность молекулярных структур, из которых формируются молекулярно организованные системы, на сегодняшний день их повсеместное применение ограничено высокой молекулярной сложностью и разнообразием вариантов супрамолекулярной сборки в ограниченных средах в зависимости от внешних условий. В связи с этим развитие теоретических представлений о закономерностях супрамолекулярной организации и влияния на нее структурных факторов молекул и внешних условий, а также формирование практических навыков работы с данными системами и умение интерпретировать получаемые результаты является крайне востребованной задачей.

Данное пособие охватывает круг вопросов, связанных с фундаментальными и практическими аспектами применения основных типов супрамолекулярных структур (комплексы гость–хозяин, самосборки, молекулярные узлы и молекулярные устройства) и позволяет сформировать у студента комплексное представление о создании функциональных материалов из супрамолекулярных структур соединений и возможность применить свои знания на практике.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов НОЦ Инфохимии университета ИТМО, обучающихся по дисциплинам «Супрамолекулярная химия», а также может быть рекомендовано студентам со специализацией в области естественных наук, в частности, по направлениям подготовки 18.03.01 Химическая технология и 04.03.01 Химия. Данное пособие включает теоретический материал для освоения курса и методические указания к выполнению лабораторных работ. Данное пособие можно использовать в учебном процессе в рамках контактной работы. Также данное пособие включает разделы для самостоятельной работы студентов по указанным дисциплинам (вопросы для самоконтроля).

1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КОНЦЕПЦИИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ

1.1. Обзор основных понятий и определений

В отличие от молекулярной химии, которая изучает подходы к синтезу ковалентных структур из молекул-прекурсоров и физико-химические характеристики получаемых молекул, такие как геометрия, полярность, колебательные и вращательные уровни энергии, а также окислительно-восстановительные свойства, в супрамолекулярной химии акцент смещен к слабым нековалентным взаимодействиям, которые реализуются при межмолекулярных контактах. Получаемые структуры – супермолекулы – зачастую находятся в равновесии с исходными компонентами, так называемыми молекулами «хозяина» (характеризующегося сходящимися центрами связывания) и «гостя» (характеризующегося расходящимися центрами связывания), и интересны с точки зрения термодинамической и кинетической устойчивости (выраженной через константу комплексообразования и энергию Гиббса комплексообразования) и реализации множества межмолекулярных взаимодействий. То есть, рассматриваемые характеристики отражают более сложные функции (распознавание, катализ, транспорт ионов, механическое движение). Таким образом, с точки зрения другой междисциплинарной области - инфохимии, предметом которой является кодирование информации через химические процессы, объекты молекулярной и супрамолекулярной химии можно соответственно воспринимать как источники хранения и реализации молекулярной информации.

Предмет супрамолекулярной химии отражается в ее определении – химии нековалентных взаимодействий в комплексах гость-хозяин – которое было введено лауреатом Нобелевской премии по химии 1987 года Жан-Мари Леном. Однако возросшее число объектов, где слабые взаимодействия играют значимую роль, но которые трудно определить в терминологии комплексов гость-хозяин, например, самосборки, молекулярные машины и механически связанные молекулы (Рисунок 1), потребовало расширение области супрамолекулярной химии, и ее современная формулировка звучит как химия за пределами молекулы - дизайн и реализация функциональных систем на основе молекулярных компонентов, связанных между собой нековалентными силами. Существенный вклад в разработку и создание таких супрамолекулярных систем внесли Джордж Уайтсайдс (пионерские работы в формировании самособирающихся слоев на твердой поверхности), а также лауреаты Нобелевской премии 2016 года Бен Феринга, Фрейзер Стодарт и Жан-Пьер Соваж (молекулярные машины и механически связанные молекулы).

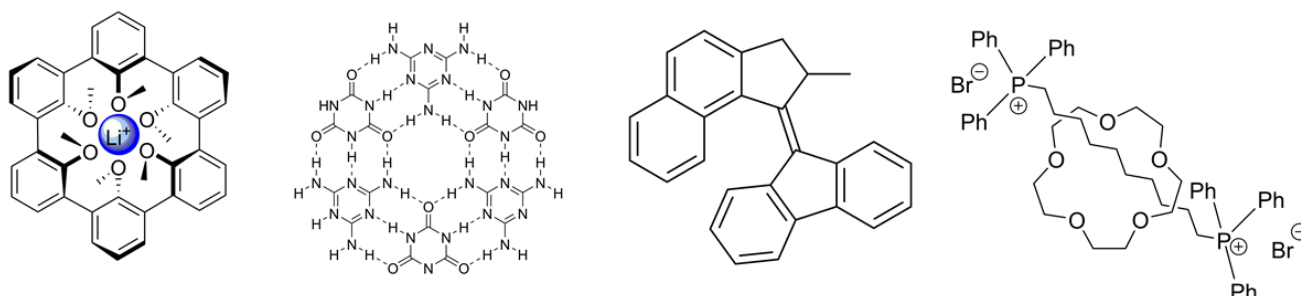


Рисунок 1 – (Слева направо) структурные формулы комплекса гость–хозяин, самосборки, молекулярного мотора и механически связанной молекулы.

В основе химии комплексов гость-хозяин лежат три принципа. *Принцип Эрлиха* - молекула проявляет себя только в случае связывания – позволил сформулировать представление о биологическом рецепторе. *Принцип Фишера* – связывание должно быть избирательным – отражает как необходимость геометрического соответствия молекул гостя и хозяина (так называемой комплементарности), так и способности молекулы хозяина различать целевой субстрат среди набора молекул-гостей (так называемое молекулярное распознавание). Принцип Фишера можно иллюстрировать на примере ключа и замка, когда центры связывания в ферменте предорганизованы для связывания соответствующих центров в субстрате, либо в рамках индуцированного соответствия, когда центры связывания принимают необходимую геометрию в результате конформационных превращений. Третий принцип – *Вернера* – обобщает теорию координационных соединений, постулируя притяжение или взаимное сродство молекул гостя и хозяина в случае селективного связывания.

Разнообразие супрамолекулярных структур можно описать с позиций их образования. Первый класс структур – *кавитаты* (Рисунок 2а) – формируется из молекул-хозяев с внутримолекулярной полостью – кавитандов, и их образование, как правило, термодинамически выгодно, что определяет их устойчивость во всех фазах. Редкие исключения из этого правила представлены комплексами циклодекстрина, устойчивыми в твердой фазе, и кинетически контролируемые процессами пространственно ограниченного связывания, в результате которых молекула гостя не может в силу топологии хозяина покинуть центр связывания без разрушения ковалентного каркаса молекулы.

Второй класс структур – комплексы включения, или *клатраты* (Рисунок 2б), устойчив только в одной фазе, и, в отличие от кавитандов, молекулы хозяев образуют полость только в результате упаковки вокруг твердой полости или канала. В их образовании принимают участие кинетические и термодинамические факторы.

Третий класс структур – *самосборки* (Рисунок 2в) – сложно определить в терминах гостя и хозяина, здесь скорее уместно говорить о комплементарных парах молекул, которые самопроизвольно собираются в пределах одной или нескольких фаз, например, жидкие кристаллы, липидные бислои,

металл-органические структуры, слои молекул на твердой поверхности. Самосборки интересны тем, что каждый этап сборки обратим, что позволяет использовать механизм исправления ошибок в случае неправильной самосборки. При этом самосборка может быть реализована при кинетическом или термодинамическом контроле.

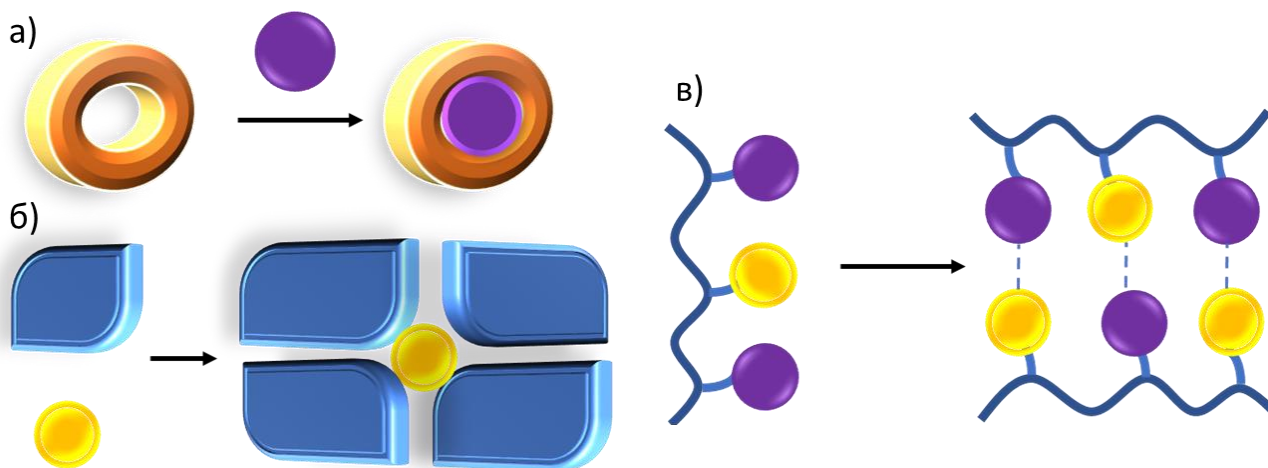
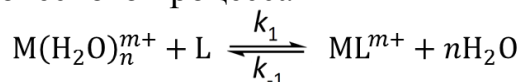


Рисунок 2 – Схемы образования (а) кавитатов, (б) клатратов и (в) самосборок.

Ключевую роль в химии комплексов гость-хозяин играют макроциклические соединения, имеющие внутреннюю полость. Детали синтеза и комплексообразования этих молекул будут рассмотрены в следующих разделах, здесь же отметим богатое разнообразие структур, позволяющее в широких пределах подстраивать центры связывания макроциклов под определенные субстраты. В этом классе соединений представлены как природные углеводные макроциклы – циклодекстрины, так и синтетические макроциклы. Среди них следует отметить циклофаны – бензольные кольца, связанные мостиковыми группами, такие как каликсарены, резорцарены, циклотривератрилен, сферанды, и макрогетероциклы, к которым относятся порфирины, фталоцианины, кукурбитурилы, краун-эфиры и криптанды. Макроциклы замечательны тем, что электронные пары атомов, участвующие в координации молекул-гостей, сольватированы в малой степени и сильно отталкиваются между собой вследствие конформационной жесткости макроцикла, в результате чего достигается большой выигрыш в энергии в ходе комплексообразования по сравнению с немакроциклическими аналогами, что составляет суть *макроциклического эффекта*.

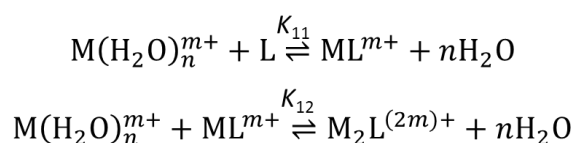
Как уже говорилось выше, супермолекулы оценивают с точки зрения термодинамической и кинетической устойчивости. Удобной мерой оценки и сравнения устойчивости супермолекул является константа связывания, она же константа образования ($K_{обр}$), ассоциации ($K_{асс}$) и устойчивости ($K_{уст}$). Например, для комплекса состава 1 : 1 размерность константы связывания соответствует M^{-1}

(л/моль). Полезным ориентиром является их обратная величина – константа нестойкости, которая указывает пороговую молярную концентрацию, ниже которой комплекс будет диссоциировать на исходные компоненты. Следует учитывать, что величина константы связывания зависит от диапазона равновесных концентраций, температуры и природы растворителя. Например, для равновесного процесса



константу связывания можно выразить как через константы скорости образования и диссоциации комплекса ($K = k_1/k_{-1}$), так и через термодинамические величины по уравнению Гиббса ($\Delta G = -RT \ln K$; $\ln K = (-\Delta H)/RT + \Delta S/R$), где T – абсолютная температура, ΔH – энтальпия, ΔS – энтропия, R – газовая постоянная. Последнее позволяет использовать теоретические методы расчета молекулярной динамики или теории функционала плотности для оценки констант связывания. В настоящее время для экспериментального определения константы связывания используются экстракционные и титриметрические методы, область применения которых ограничена ожидаемым диапазоном констант связывания. Экстракционные методы используются для комплексов с $K_{acc} \approx 10^4 - 10^{12} \text{ M}^{-1}$), и с помощью данного метода могут быть определены степени экстракции и коэффициента распределения иона металла, а также установлена стехиометрия комплекса из угла наклона зависимости логарифма константы распределения относительно логарифма концентрации $\lg D_M - \lg C$, рассчитана константа экстракции и вычислена константа связывания. Титриметрические методы, основанные на построении кривой титрования (изотермы связывания), могут извлечь константу связывания путем аппроксимации кривой титрования с учетом модели связывания). Набор следующих физико-химических методов позволяет покрыть достаточно широкий диапазон констант связывания: спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (для $K \approx 10 - 10^5 \text{ M}^{-1}$), калориметрия (для $K \approx 10^2 - 10^7 \text{ M}^{-1}$), флуориметрия (до 10^9 M^{-1}) и спектрофотометрия (до 10^6 M^{-1}). Однако основная сложность заключается в необходимости установления концентрации комплекса, зачастую косвенным путем, и модели связывания рецептора и субстрата, которая редко бывает однозначной. По этой причине более корректной является аппроксимация кривых титрования методом наименьших квадратов, которая реализуется в компьютерных программах и онлайн-ресурсах [1].

При статистической аддитивной модели связывания молекулы-гостя молекулой-хозяином с двумя независимыми центрами связывания ступенчатые константы связывания с образованием комплексов составов 1 : 1 и 1 : 2



соотносятся как 4 к 1, то есть $K_{11} = 4K_{12}$. Однако при участии нескольких центров связывания часто возникает кооперативное поведение с энергией связывания, превышающей или занижающей сумму вкладов отдельных центров связывания. Положительная кооперативность по сути обобщает хелатный эффект в координационной химии, примерами которого является координация этилендиамина с ионами двухвалентного никеля с вытеснением молекул аммиака или ферментативные реакции в организме. Хелатный эффект может сопровождаться скоплением или кластеризацией молекул рецептора возле лигандов (Рисунок 3). При образовании циклического комплекса большую роль играет размер металлоцикла: пятичленный цикл имеет оптимальную геометрию с минимальной энергией, тогда как для малых циклов резко возрастает угловое и торсионное напряжение, а для больших металлоциклов повышается подвижность молекулы. Среди более общих причин необходимо отметить энтропийный фактор – увеличение числа частиц при образовании комплекса – и повышение эффективной концентрации лиганда возле металла (кинетический фактор).

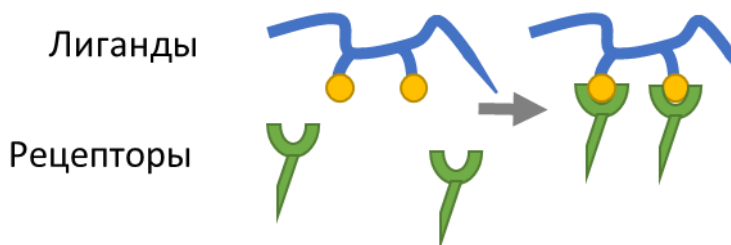


Рисунок 3 – Схема кластеризации рецепторов вокруг центров связывания лиганда.

В оценке кооперативности полезно использовать параметр доли связанного лиганда r , или среднее число занятых центров связывания, который выражается через ступенчатые константы устойчивости β_i , равновесную концентрацию свободного лиганда $[L]$, координационное число металла и число лигандов i

$$r = \frac{\sum_{i=1}^m i\beta_i[L]^i}{1 + \sum_{i=1}^m \beta_i[L]^i}.$$

В случае некооперативной системы

$$r = \frac{mK_{inter}[L]}{1 + K_{inter}[L]},$$

где K_{inter} – константа равновесия реакции $M + L$ в приближении их моновалентности, m – координационное число.

Линеаризация выражения доли связанного лиганда в виде уравнения Скэтчарда

$$\frac{r}{[L]} = -K_{inter}r + mK_{inter}$$

позволяет использовать для оценки кооперативности степень кривизны зависимости отношения доли связанного лиганда к равновесной концентрации лиганда от доли связанного лиганда. В случае прямой линии система не является кооперативной, тогда как выпуклая и вогнутая кривые соответствуют положительной и отрицательной кооперативности (Рисунок 4).

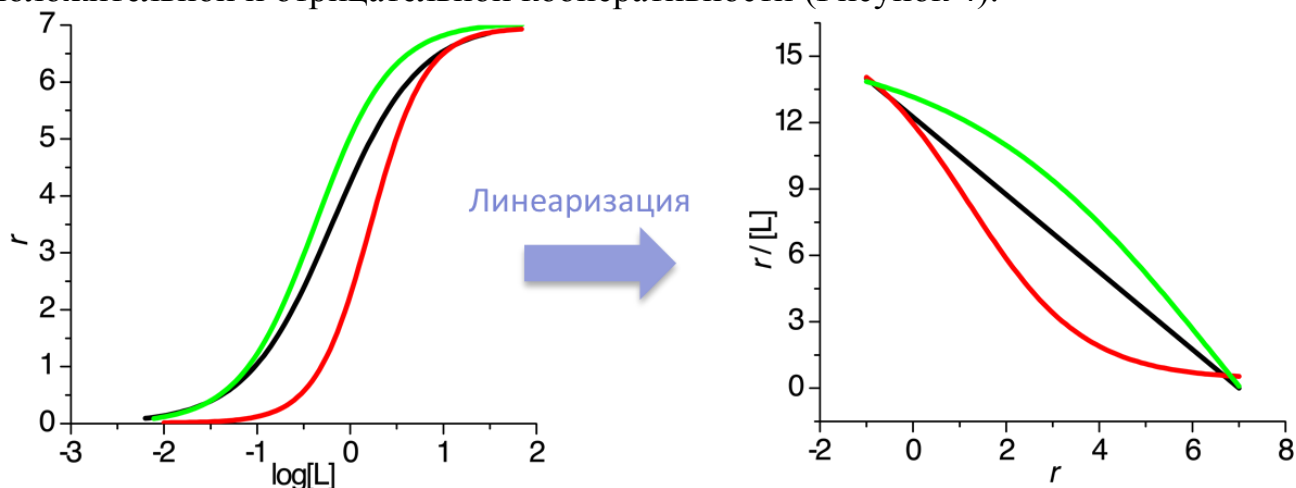


Рисунок 4 – Иллюстрация линеаризации кривой титрования в график Скечарда.

Рассмотрим основные типы слабых взаимодействий, стабилизирующие супрамолекулярные структуры, и характерный для них диапазон энергий связи. Для взаимодействий с участием ионов и диполей высока конкуренция со стороны молекул полярных растворителей, что требует экранирования центров связывания от молекул растворителя для реализации эффективного взаимодействия и повышает роль металлофильных, вторичных и галогенных взаимодействий в формировании металл-координационных структур. С другой стороны, ван-дер-Ваальсовы и π - π взаимодействия играют ключевую роль в стабилизации биомолекул в водных средах, а также формировании мицелл и бислоев и заполнении пространства в кристаллах.

Отдельно в рамках данного курса будут рассмотрены механические связи и динамические ковалентные взаимодействия.

Таким образом, супрамолекулярная химия тесно связана с инфохимией в рассмотрении молекул и супермолекул как средствах хранения и реализации молекулярной информации. Центральной задачей супрамолекулярной химии является управление слабыми нековалентными взаимодействиями для дизайна эффективных молекулярных систем в распознавании субстратов, самоорганизации в более сложные структуры, как молекулярные машины, и выполнения более сложных функций, как транспорт ионов, катализ, логические операции.

1.2. Вопросы для самоконтроля

1. В соответствии с принципом Эрлиха объясните, почему молекула лекарственного средства, не способная связываться с рецептором, не проявляет фармакологической активности. Приведите пример, иллюстрирующий этот принцип.
2. В контексте принципа Фишера («ключ–замок») опишите, как краун-эфир (18-краун-6) обеспечивает селективное связывание ионов калия. Укажите, какие структурные особенности рецептора и гостя обеспечивают комплементарность.
3. Используя принцип Вернера, объясните, почему в супрамолекулярных сборках связывание часто сопровождается сочетанием нескольких типов взаимодействий (например, ион-дипольных и водородных связей). Приведите пример, где такое сочетание усиливает сродство между гостем и хозяином.
4. Докажите, что при статистической модели связывания молекулы-гостя молекулой-хозяином с двумя независимыми центрами связывания ступенчатые константы связывания с образованием комплексов составов 1:1 и 1:2 соотносятся как $K_{11} = 4K_{12}$.

2. РЕЦЕПТОРЫ НА КАТИОНЫ

2.1. Общий обзор рецепторов на катионы

Развитие супрамолекулярной химии на начальных этапах было тесно связано с дизайном рецепторов, способных к эффективному и избирательному связыванию катионов металлов. Это было обусловлено попытками создавать системы, подобные природным ионофорам, которые задействованы в ионном транспорте через клеточную мембрану, а также металлоферментам, ответственным за процессы дыхания, фотосинтеза. Среди природных ионофоров следует отметить антибиотики пептидного происхождения – валиномицин и нонактин, избирательные к ионам калия; моненсин, избирательный к ионам натрия, а также ряд энниатинов, проявляющих групповую селективность к ионам щелочных и щелочноземельных металлов.

Для дальнейшего рассмотрения катионных рецепторов полезно вспомнить основные определения координационной химии: *координационное соединение* – комплекс, получаемый из валентно-насыщенных соединений и содержащий центральный атом, окруженный лигандами, число которых зависит от валентностей атома и лиганда, соответственно называемых *координационным числом* и *дентатностью*. Сродство центрального атома к лигандам можно приближенно оценивать по принципу жестких и мягких кислот и оснований. Согласно этому принципу, жесткими называют те кислоты и основания, которые имеют большой заряд и малый размер (H^+ , Na^+ , Ca^{2+} , F^-), а к мягким относят частицы с малым зарядом и большим размером (Pt^{2+} , Rh^+ , Tl^+ , Hg^{2+} , I^- , R_3P , R_2S).

Количественно степень жесткости частицы выражают через половину разницы величин ее энтальпии ионизации и сродства к электрону $\eta = (I-A)/2$, где I – энтальпия ионизации, а A – сродство к электрону. Для сопоставления жесткости ионов переходных металлов полезно пользоваться треугольником Леден-Чатта, внутри которого располагаются мягкие ионы металлов.

Рассмотрим основные примеры рецепторов, используемых для связывания катионов. Катионные рецепторы разделяют по топологии на открытоцепные, циклические и трехмерные (Рисунок 5).

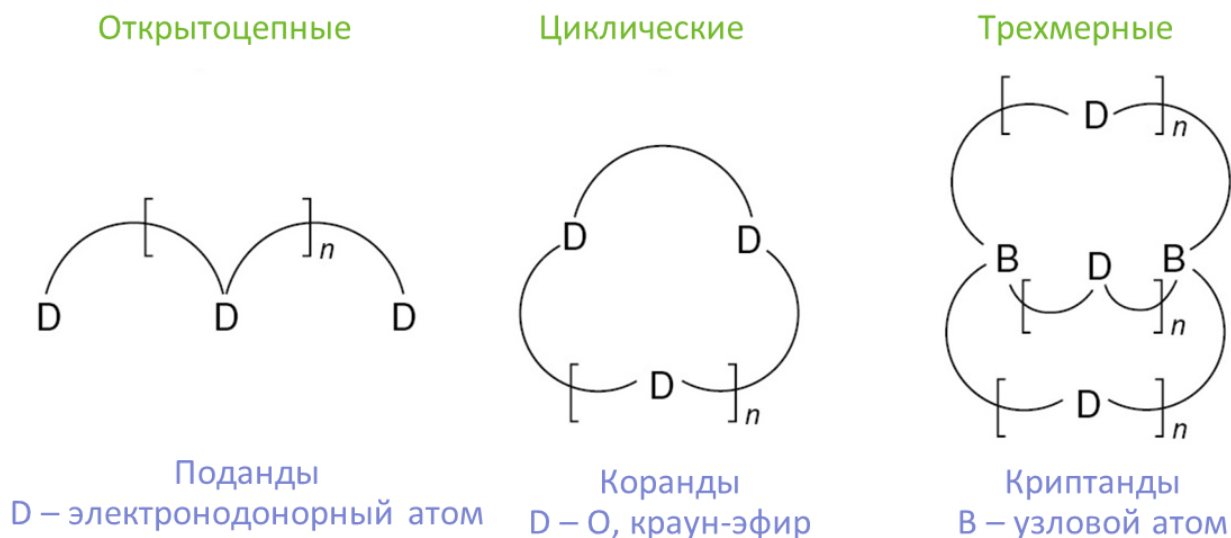


Рисунок 5 – Классы циклических и ациклических лигандов.

Класс *подандов* – линейных молекул с терминальными рецепторными группами – представлен в супрамолекулярной химии достаточно широко. Например, ди- и тетранатриевая соли этилендиаминотетрауксусной кислоты активно используются в системах очистки питьевой воды от тяжелых металлов, а также в комплексонометрическом титровании, что обусловлено высокими константами связывания с большинством переходных металлов. На примере ЭДТА легко увидеть влияние ион-дипольных взаимодействий на величины констант связывания с катионами металлов. При одинаковом ионном радиусе (0,93–0,99 Å) константа связывания $\log K$ возрастает на десятки порядков в ряду ионов натрия, кальция и лантана с 1,7 до 20,0, а при одинаковом заряде данный рост укладывается в пределы двух-трех порядков ($\log K$ 10,7–7,8) в ряду ионов бария, стронция и кальция, что отражает вклад плотности заряда (с 2,02 до 1,48 Å⁻¹). В свою очередь, полиаминные поданды интересны тем, что могут обратимо переключаться со связывания с катионами переходных металлов на анионы при понижении кислотности среды ввиду протонирования амино-групп. Отдельно в следующих разделах будут обсуждаться полипиридинные рецепторы.

Замечательным примером кислород-содержащих подандов являются *сидерофоры*, переносчики ионов железа, к числу которых относится энтеробактин, обладающий высочайшей в природе константой связывания железа в почти 50 порядков величины. Сидерофоры важны для регуляции роста микроорганизмов. Для подандов характерна полезная для ионофоров конформационная гибкость эфирной цепи, что обеспечивает быструю кинетику связывания и высвобождения молекул гостя, однако это требует энергетических затрат ввиду меньшей стабилизации подходящей для связывания гостя конформации. В связи с этим при дизайне подандов используют *концепцию терминальной группы*, которая заключается во введении в концевые положения рецептора жестких групп, которые закрепляют молекулу в удобной для связывания конформации.

Одни из ранних представителей макроциклических рецепторов – циклические полиэфиры (краун-эфиры, они же коранды), полученные в 70-е годы прошлого века, центр связывания которых похож на таковой в пептидных антибиотиках. Жесткие атомы кислорода краун-эфиров способствуют распознаванию катионов щелочных и щелочноземельных металлов, при этом наблюдается размерная комплементарность между радиусом иона металла и краун-эфирной полостью: при переходе от 15-краун-5 к 18-краун-6 и 21-краун-7 селективное связывание соответственно происходит с ионами натрия, калия и цезия. Кроме того, константа связывания может быть повышена как за счет снижения конформационной подвижности макроцикла, например, при введении в краун-эфирный фрагмент циклогексильных заместителей, так и за счет введения дополнительных центров связывания, например, бензильных фрагментов у гетероатома. Последний подход позволяет получить так называемые «двурукые» лариат-эфиры (Рисунок 6а). В лариат-эфирах также реализуется тетраэдрическое распознавание ионов аммония за счет образования водородных связей с атомами азота и кислорода (Рисунок 6б). С одной стороны, константа ассоциации мало изменяется при увеличении размера краун-эфирного фрагмента. С другой стороны, эффективность связывания резко снижается при использовании в качестве субстрата алкиламмонийных солей, что объясняется уменьшением числа стабилизирующих водородных связей.

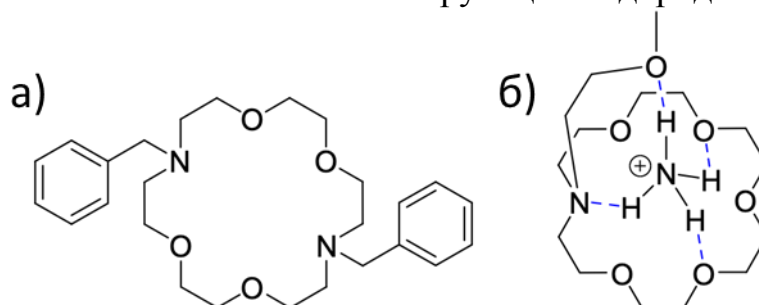


Рисунок 6 – (а) Пример двурукых лариат-эфиров, (б) иллюстрация тетраэдрического распознавания краун-эфирными рецепторами.

Конформационная подвижность краун-эфирного макроцикла и наличие неподеленных электронных пар атомов кислорода наряду с алкильными

спейсерами позволяет рассматривать данные соединения как поверхностно активные. Действительно, в полярной среде алкильные фрагменты обращены к центру макроцикла, а неподеленные электронные пары смотрят наружу в сторону молекул растворителя (Рисунок 7а). Напротив, при переходе в неполярную органическую фазу или в присутствии комплементарного катиона металла молекула как бы «выворачивается наизнанку», и неподеленные электронные пары обращаются в центр молекулы. Такие особенности структуры делают краун-эфиры перспективными объектами для межфазного катализа в органической химии, а также для жидкофазной экстракции солей щелочных металлов. На примере пикратной экстракции можно наблюдать переход окраски пикрат-аниона из водной среды в органическую фазу дихлорметана при добавлении 18-крауна-6 к пикрату калия (Рисунок 7б).

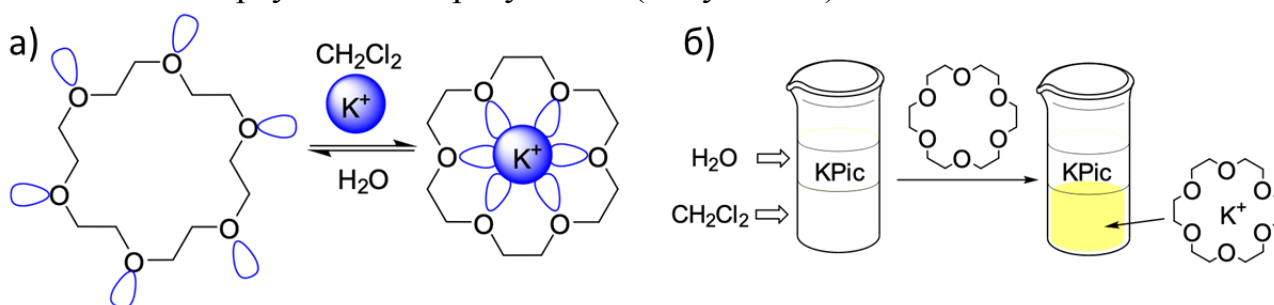
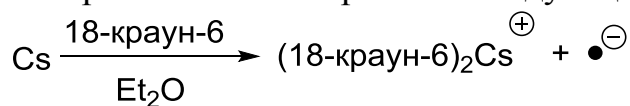


Рисунок 7 – (а) Конформационная перестройка краун-эфира при связывании иона металла, (б) иллюстрация межфазного переноса пикрата калия с участием 18-крауна-6.

Сродство краун-эфиров к катионам щелочных металлов настолько ярко выражено, что при растворении щелочных металлов в неполярном координирующем растворителе в присутствии краун-эфира происходит ионизация металла и образуются электридные соли с ярко синей окраской за счет сольватированного электрона по следующей схеме:



которые используются в реакциях восстановления, например, восстановление аренов по Бёрчу.

Синтез краун-эфиров иллюстрирует основные подходы к органическому синтезу макроциклических соединений. Наиболее популярным является использование солей щелочных металлов, где катионы служат в роли шаблона-темплата для кинетически контролируемой предорганизации реагентов в конформации, максимально благоприятной для макроциклизации (*кинетический темплатный эффект*). При этом выбирается такой катион, который обладает максимальной константой связывания с образующимся краун-эфирным макроциклом (Схема 1). Более жесткой предорганизации структуры можно добиться при использовании *эндо-темплатирования*, которое заключается в

ковалентной модификации прекурсора с получением жестко предорганизованной геометрии для формирования циклического продукта (Схема 1).

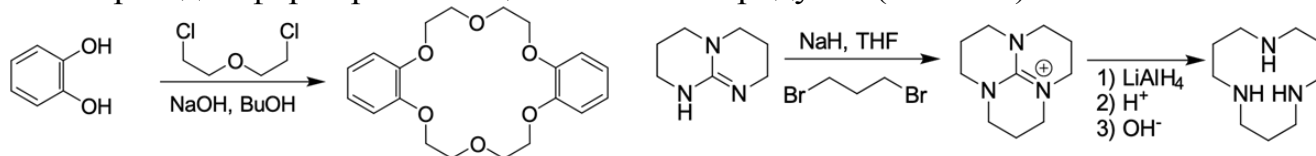


Схема 1.

Помимо темплатного эффекта, кинетический контроль может быть реализован в условиях высокого разбавления в большом объеме растворителя либо в ходе прикапывания реагентов к реакционной смеси. В случае внутримолекулярной макроциклизации идет конкуренция с олигомеризацией, уравнение скоростей которых выражается следующим образом:

$$\frac{v_{\text{ц}}}{v_{\text{о}}} = \frac{k_{\text{ц}}[\text{Исх}]}{k_{\text{о}}[\text{Исх}]^2} = \frac{k_{\text{ц}}}{k_{\text{о}}[\text{Исх}]}$$

Из сопоставления скоростей этих процессов легко видеть, что доля макроциклического продукта будет возрастать по мере снижения концентрации исходных соединений. К сожалению, в промышленных условиях высокое разбавление экономически нецелесообразно из-за больших расходов растворителей, и наибольшей перспективой из перечисленных методов макроциклизации является темплатный синтез.

Таким образом, молекулярный дизайн рецепторов на катионы, изначально рассматриваемый для создания биоподобных систем, моделирующих работу ионных каналов, передачу нервного импульса и другие процессы, позволил также решить следующие задачи. Были развиты подходы к эффективному синтезу макроциклов через темплатный эффект и методы высокого разбавления. Полученные макроциклы, в частности, краун-эфиры, были успешно использованы в межфазном катализе, извлечении ионов металлов из водной среды, получении электродов с интересными свойствами.

Следующий пример соединений – макробиициклы-криптанлы – относится к трехмерным рецепторам, реализующим сферическое распознавание катионов металлов. Их синтез проходит в две итерации с использованием метода высокого разбавления при аминолизе хлорангидридов кислот с последующим восстановлением (Схема 2). Как и азотные поданды, криптанлы в зависимости от pH выступают в роли рецепторов на катионы или анионы. Как и краун-эфиры, криптанлы активно используются в межфазном катализе, а также в синтезах с активацией аниона-нуклеофила за счет связывания противоиона.

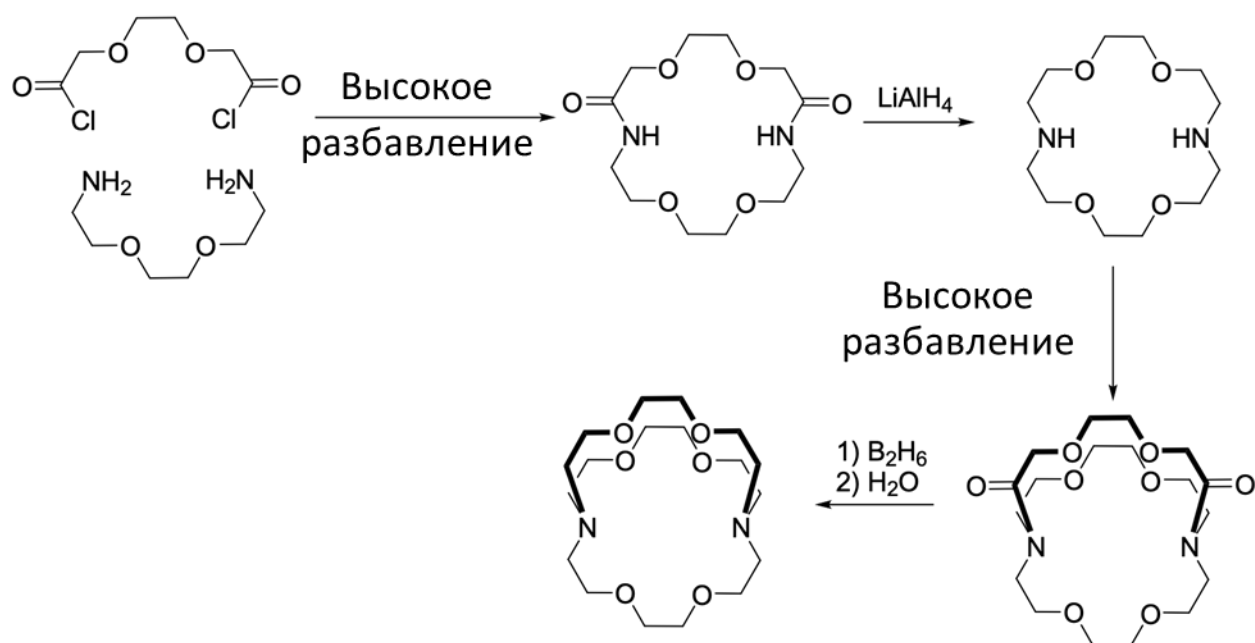


Схема 2.

Отдельно стоит отметить синтез так называемых клатрохелатов – криптанов с металлоцентром, получаемых в условиях термодинамического темплатного эффекта при взаимодействии комплекса этилендиамина с формальдегидом в щелочной среде (Схема 3). При добавлении аммиака получают сепулькраты (с атомом азота в апикальном положении), а при использовании нитрометана образуются саркофагинаты (с атомом углерода в апикальном положении). Получаемые клатрохелаты интересны прежде всего стабилизацией редких степеней окисления металлов, что приводит к интересным фотофизическим и электрохимическим свойствам материалов. Данные лиганды стали также популярными в радиофармацевтике благодаря связыванию радионуклидов.

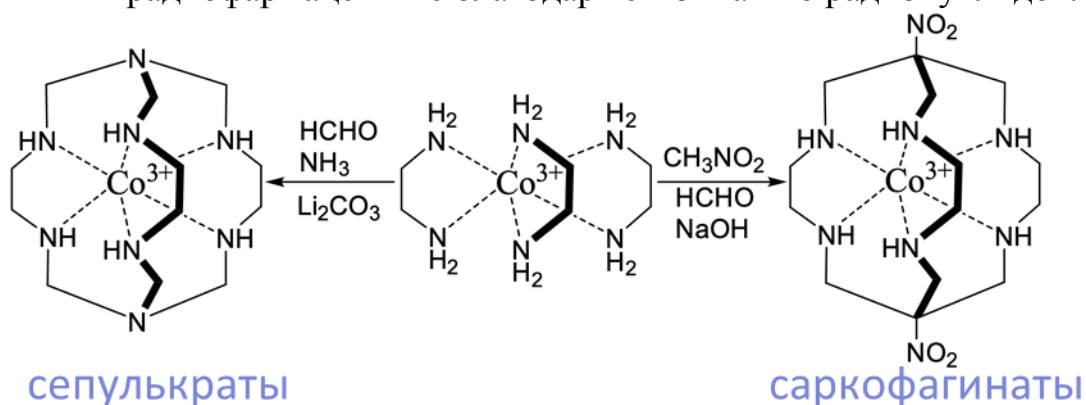


Схема 3.

На предыдущих примерах мы увидели, как переход от нециклических к макроциклическим и трехмерным рецепторам повышает константы связывания рецепторов с ионами металлов. Существует и альтернативный вариант повышения

предорганизации рецептора. Группой Крама путем литий-темплатируемого кросс-сочетания был выполнен синтез предельно жесткого рецептора, сферанда, составленного из анизольных фрагментов, формирующих октаэдрическую полость, идеально предорганизованную для ионов лития (Схема 4). Действительно, получаемый комплекс - сфераплекс – имеет высочайшую константу связывания и избирательность к ионам лития ($\log K(\text{Li}^+) = 16$ в MeOH, 25°C). Кроме того, на сегодняшний день успешно получены гибридные рецепторы, содержащие фрагменты сферандов, краун-эфиров и криптандов гемисферанд и криптасферанд.

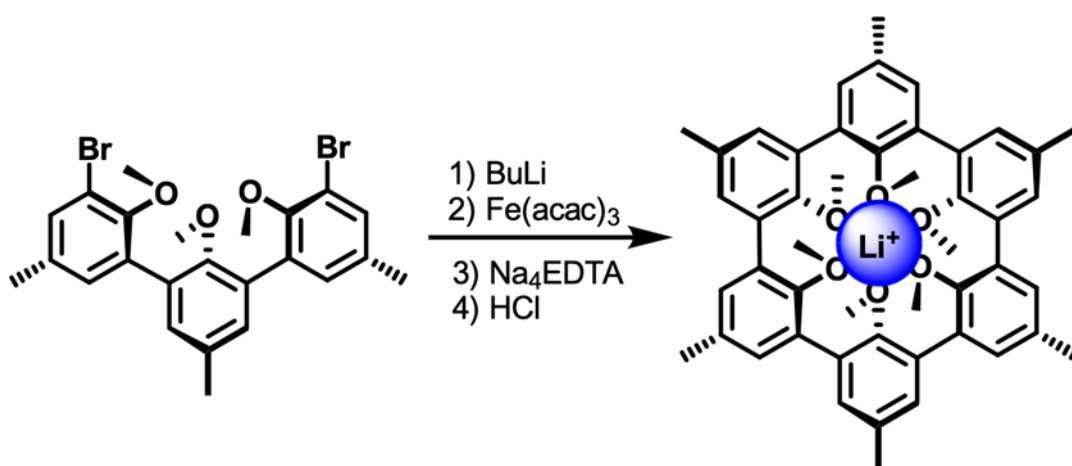


Схема 4.

Подводя промежуточный итог, можно заметить существенное повышение эффективности связывания катионов металлов при росте предорганизации рецептора - переходе от эфирных подандов к краун-эфирам и криптандам, а также от азакраун-эфиров к моно- и дизамещенным лариат-эфирам (Рисунок 8а). Помимо предорганизации, на эффективность ассоциации влияет стереоэлектронная комплементарность иона металла и электронодонорных атомов, что видно при сравнении азакраун- и оксакраун-эфиров. Тренд понижения константы ассоциации больших катионов металлов с рецепторами при увеличении размера цикла, казалось бы, противоречит интуиции, однако на примере тетраазамакроциклов можно увидеть, что добавление каждой метиленовой группы переводит пятичленный хелатный цикл в 6-членный цикл, имеющий более высокое угловое напряжение, что снижает устойчивость металлокомплекса. Более сложные закономерности возникают при оценке термодинамической селективности рецепторов к катионам металлов. Сопоставление констант связывания ионов щелочных металлов с краун-эфиром и криптандом показывает, что в первом случае форма селективности имеет платообразный характер из-за гибкости краун-эфирного центра связывания, тогда как для более жестко предорганизованного криптанда селективность достигает пика для ионов калия (Рисунок 8б).

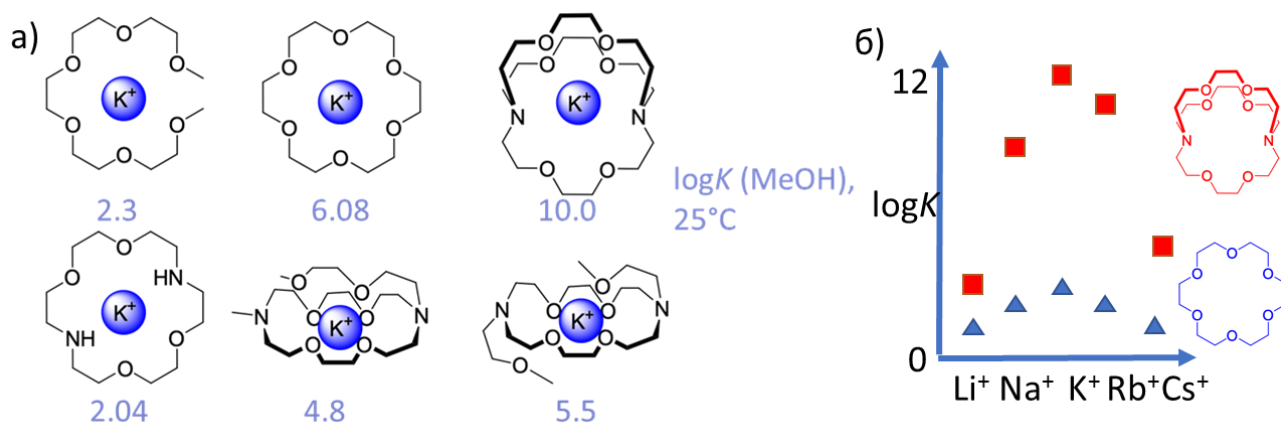


Рисунок 8 – (а) Иллюстрация эффекта предорганизации рецептора на степень связывания иона металла, (б) форма зависимости степеней связывания в серии ионов металлов для рецепторов разной степени предорганизации.

Помимо комплементарности размера полости молекулы хозяина и диаметра иона металла, важно учитывать число электронодонорных атомов рецептора, что выравнивает эффективность связывания ионов металлов, и сольватацию катионов металлов, которая повышается для малых и многозарядных ионов металлов.

Учет кинетических эффектов предорганизации на примере сферандов и гибридных рецепторов показывает, что по мере отдаления катиона от полости связывания константы скоростей ассоциации и диссоциации комплекса существенно возрастают, в результате чего молекулы хозяев выступают не в роли *рецепторов на катионы* (медленная кинетика и высокие константы устойчивости), а в качестве *ионофоров* (быстрая кинетика и более низкая устойчивость) (Рисунок 9).

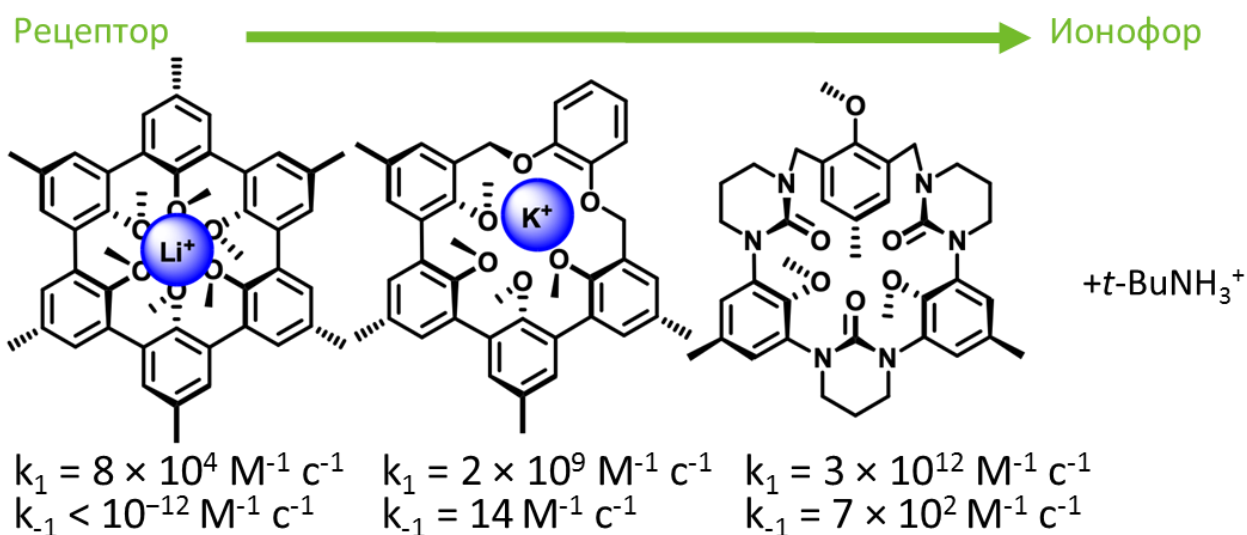


Рисунок 9 – Влияние степени предорганизации в сферандах на выполнение функции рецептора и ионофора.

Следующий класс макроциклических рецепторов – порфирины – представлен в структурах гемоглобина и хлорофилла, а также участвует в электронном переносе в живых системах в составе цитохромов. Эти макроциклы состоят из пиррольных субъединиц и могут быть модифицированы как по мезо-, так и по бета-пиррольным положениям. Кроме того, наличие двух NH-групп и жестко предорганизованная ароматическая структура позволяет порфиринам участвовать в координации переходных металлов в виде дианионных лигандов. Комплексы порфиринов интересны в качестве фосфоресцентных материалов ввиду повышенной склонности к интеркомбинационной конверсии при релаксации возбужденного состояния. Порфирины получают в условиях пиррол-формальдегидной конденсации с последующим окислением, а в последние годы разрабатываются подходы к их извлечению из тяжелых нефтей.

Класс фталоцианинов широко используется в качестве пигментных красителей, а их металлокомплексы позволяют получать редокс-переключаемые свойства, которые полезны в катализе и фотодинамической терапии. Фталоцианины синтезируют через конденсацию фталонитрила в присутствии темплатов. При этом в зависимости от размера темплата могут быть получены тримерные и пентамерные комплексы, субфталоцианины и суперфталоцианины, соответственно (Схема 5). Обратимость реакции конденсации позволяют перевести тримеры и пентамеры в тетрамерный фталоцианин.

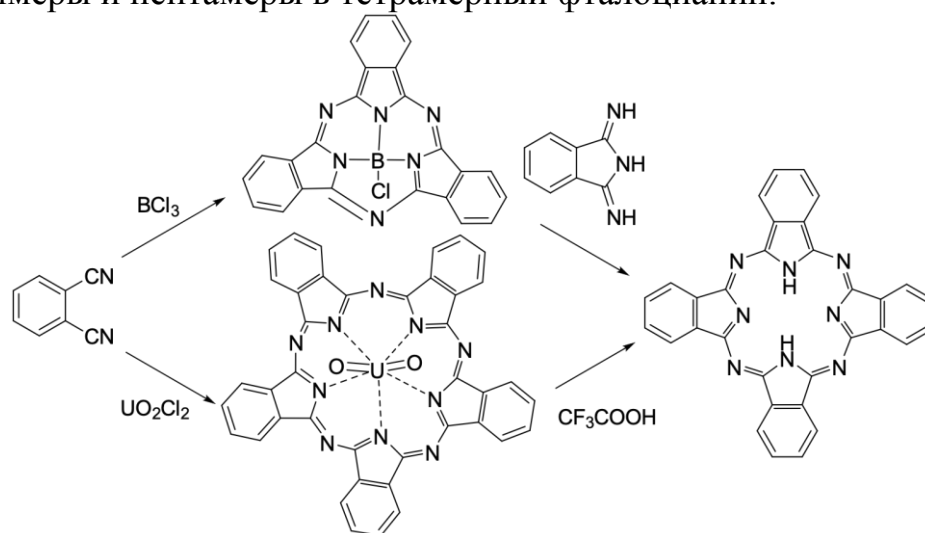


Схема 5.

Отдельного рассмотрения заслуживают каликсарены, представляющие третье поколение макроциклов. Каликсарены – продукты фенол-формальдегидной конденсации, которые можно получить в условиях темплатного синтеза в щелочной среде из фенолов либо при высоком разбавлении из линейных фенольных тетрамеров. Каликсарены отличаются разнообразием реакционных центров – нижний обод, составленный из гидроксильных групп, циклическая водородная связь между которыми придает молекуле чашеобразную форму; мостиковые атомы, а также верхний обод, состоящий из заместителей в

пара-положении к гидроксильным группам. С одной стороны, каликсарены могут предоставлять гидрофобную полость для связывания неполярных молекул гостей. С другой стороны, сферандообразный центр связывания на нижнем ободе предорганизован для связывания катионов металлов. Следует отметить наличие нескольких стереоизомерных форм каликсарена, которые стабилизируются при этерификации гидроксильных групп нижнего обода: помимо формы конус это конфигурации частичный конус, 1,3-альтернат и 1,2-альтернат (Рисунок 10).

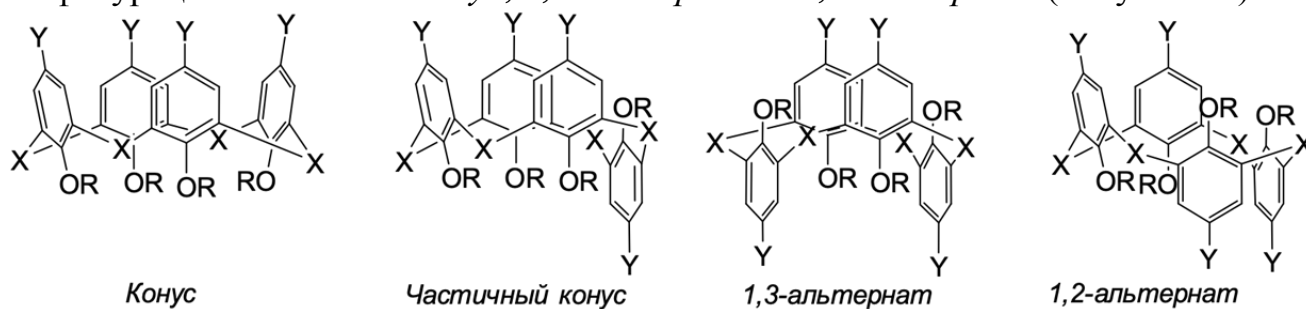


Рисунок 10 – Стереоизомерные формы каликсаренов.

Конформационная подвижность каликсаренов в случае малых заместителей на нижнем ободе позволяет управлять селективностью связывания катионов. Так, тетраметоксикаликс[4]арен в конфигурации *частичный конус* предорганизован для связывания ионов калия и серебра за счет координации с атомами кислорода и катион-пи взаимодействий с бензольными кольцами. Однако в присутствии меньших по размеру ионов лития и натрия форма *частичный конус* переходит в конформер *конус*, который создает сферандоподобный центр связывания с участием 4 атомов кислорода. Аналогичное конформационное превращение происходит при добавлении линейных алкиламмонийных солей, которые стабилизируются в комплексе за счет катион-пи взаимодействий с бензольными кольцами либо гидрофобных взаимодействий между полостью макроцикла и алкильным хвостом. Интересное поведение можно наблюдать для ионов серебра, находящихся в полости конформационно жесткого тетрапропоксикаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат*. В отличие от ионных каналов, в которых ионы металлов могут выталкиваться из канала по механизму бильярдного шара, ионы серебра в гидрофобной полости каликсарена медленно обмениваются с ионами серебра, находящимися вне полости. Вместо этого ион серебра осциллирует внутри полости между атомами кислорода нижнего обода. Однако повышение предорганизации центра связывания позволяет на примере бискраун-эфирного производного регистрировать координацию двух ионов калия. В связи с этим каликсбискраун-эфиры являются перспективными экстрагентами катионов щелочных металлов, в том числе радиоизотопа цезия-137.

Завершая рассмотрение рецепторов на катионы, отметим ключевую роль ЯМР-спектроскопии, которая дает обширную информацию о механизме и эффективности ассоциации рецепторов с субстратами в жидкой фазе. Во-первых, при выполнении ЯМР титрования по изменению химических сдвигов резонансов

протонов можно как оценивать соотношение связанной и несвязанной форм молекул хозяина, так и определять центр связывания молекул гостя (Рисунок 11). Во-вторых, наличие кольцевых токов в ароматических фрагментах создает в полости макроцикла, образованной ароматическими кольцами, экранирующую область за счет индуцированного поля, что выражается в сильнополюсных сдвигах резонансов протонов молекул гостя при попадании в полость макроцикла. В-третьих, в условиях появления ядерного эффекта Оверхаузера при насыщении ядерного спина облучением и неравновесном распределении спиновых состояний возможна регистрация усиления интенсивности резонансов ядер возле ядра с насыщенным ядерным спином.

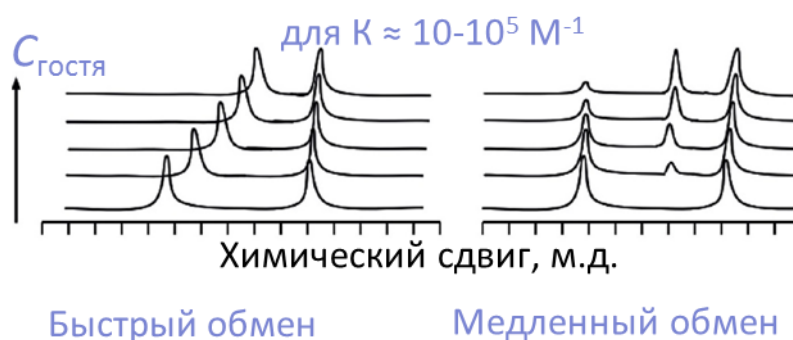


Рисунок 11 – ЯМР спектроскопия в изучении взаимодействий рецептор-субстрат с разной кинетикой связывания.

Метод ЯМР позволяет также оценивать динамику связывания молекул-гостей. При повышении температуры эксперимента до точки коалесценции сигналы протонов связанной и несвязанной формы сливаются, а при дальнейшем повышении температуры разделяются на сигналы свободных молекул. Используя температуру коалесценции, а также разницу химических сдвигов ЯМР сигналов в точке коалесценции, можно оценить энергию Гиббса связывания молекулы гостя с использованием следующих формул:

$$k_c = \pi \delta \nu / \sqrt{2}$$

$$k_c = \chi \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT},$$

где $\delta \nu$ – разница в резонансных частотах ЯМР пиков в точке коалесценции и χ – коэффициент переноса, принимаемый за 1.

Кроме того, недавно был разработан метод переноса намагниченности при быстром обмене молекулы гостя. Данный метод существенно повышает чувствительность метода ЯМР вплоть до детектирования наномолярной концентрации молекул гостя, что на несколько порядков превышает возможности традиционных ЯМР экспериментов, а также позволяет извлечь информацию о

скорости обмена молекулами гостя и отношение связанной и несвязанной форм молекул хозяина.

Мы завершили рассмотрение основных классов катионных рецепторов, показав высокое сродство макроциклов-оснований Шиффа к ионам переходных металлов, разнообразие координационного поведения ионов металлов в присутствии молекул каликсаренов и важность факторов предорганизации и комплементарности, а также сольватационных эффектов, влияющих на связывание молекул гостей. Широкие возможности оценки комплексообразования методом ЯМР в жидкой фазе позволяют лучше понимать механизм и энергетику слабых взаимодействий в комплексах гость-хозяин.

Практический кейс для иллюстрации влияния среды на связывание ионов металлов

Зависимость селективности связывания ионов металлов от структуры рецептора и внешних условий хорошо иллюстрируется на следующем примере [2]. В настоящее время актуальны исследования взаимодействий ионов металлов с органическими рецепторами в ограниченном пространстве, например, в тонкопленочных сенсорах или в клеточных мембранах. Однако изменение селективности связывания с субстратами при переходе из сплошной среды в ограниченное пространство усложняет поиск подходящего рецептора и требует учета сольватного окружения. На примере конъюгатов тиакаликсареновых макроциклов и краун-эфирных макроциклов показано, что экранирование краун-эфирного рецептора бензольными фрагментами каликсарена, с одной стороны, повышает устойчивость эндоциклических комплексов с катионами щелочных металлов в газовой фазе и на границе раздела двух жидкостей, а с другой стороны, позволяет в плотноупакованных монослоях Ленгмюра стабилизироваться ионам кальция за счет взаимодействий с бензольными кольцами. В то же время, рецепторная способность более открытой краун-эфирной полости сильно зависит от наличия молекул растворителя: если в газовой фазе лучше стабилизируется эндоциклический комплекс с малыми ионами натрия, то при переходе на границу раздела фаз происходит экзоциклическая координация с большими по размеру ионами калия с участием погруженных гидроксильных групп на границе дихлорметан-вода либо мостиковых атомов серы на границе раздела фаз вода-воздух. Полученные закономерности позволяют отталкиваться в дизайне селективных рецепторов не только от его молекулярной структуры, но и от сольватного окружения.

Практический кейс для иллюстрации применения катионных рецепторов

Рассмотрим пример использования краун-эфирных рецепторов для извлечения ионов цезия из воды [3]. Радионуклиды цезия имеют высокий период полураспада и могут загрязнять грунтовые воды в местах утечки после аварий на атомных электростанциях, что повышает экологическую нагрузку и может

представлять угрозу здоровью населения. В то же время существующие адсорбенты сталкиваются с проблемой селективного извлечения цезия в присутствии превосходящих количеств ионов других металлов, а также необходимостью замены адсорбента после нескольких циклов использования. Для решения этой проблемы было предложено использовать мезопористый сорбент на основе кремния с ковалентной модификацией дибензо-18-крауном-6, селективно связывающим ионы цезия. В результате была достигнута высокая загрузка лиганда наряду с высокой сорбционной емкостью, а успешное тестирование на лабораторной системе адсорбции-наночистки с регенерацией сорбента позволяет надеяться на долгосрочное использование предложенной сборки для извлечения цезия из загрязненных вод с минимальным объемом сопутствующих отходов.

2.2. Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение следующим терминам: координационное соединение, координационное число, лиганд, дентатность лиганда. Проиллюстрируйте каждое понятие на примере тетраэтиламмоний тетрахлоркобальтата (II).
2. Сформулируйте принцип жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО). Классифицируйте следующие частицы как жесткие или мягкие кислоты/основания: Na^+ , Ca^{2+} , Hg^{2+} , F^- , I^- . Обоснуйте свой ответ, используя критерии заряда и размера.
3. Объясните, почему макроциклы-основания Шиффа, порфирины и фталоцианины проявляют высокое сродство к переходным металлам и мягким ионам элементов главных подгрупп. В ответе используйте принцип ЖМКО (жестких и мягких кислот и оснований).
4. На примере сферандов, криптандов и корандов раскройте роль предорганизации и комплементарности в увеличении константы связывания с катионами. Приведите конкретные структурные особенности этих рецепторов, обеспечивающие высокую селективность.
5. Перечислите основные факторы, определяющие селективность рецепторов к катионам. Объясните, как размер хелатирующего цикла, ориентация донорных групп, принцип ЖМКО и сольватация совместно влияют на процесс распознавания ионов.
6. Опишите возможности ЯМР-спектроскопии для изучения слабых взаимодействий в системах «гость–хозяин». Какие параметры спектра и почему наиболее информативны для анализа таких систем?
7. Расположите следующие соединения в порядке возрастания константы связывания ионов калия в одинаковых внешних условиях:
 - (а) [18]краун-6;
 - (б) диметиловый эфир пентаэтиленгликоля;
 - (в) [2.2.2]криптант;

- (г) сферанд-6;
- (д) диаза[18]краун-6;
- (е) [18]краун-О₄S₂;
- (ж) диаза[18]краун-6 с CH₂CH₂OCH₂CH₂OMe заместителем у атома азота.

2.3. Лабораторная работа №1. Определение стехиометрии комплекса типа гость–хозяин

В супрамолекулярной химии ключевым этапом исследования взаимодействия «гость–хозяин» является установление количественного состава образующегося комплекса. Знание стехиометрии необходимо для расчёта констант связывания, понимания механизма распознавания и прогнозирования функциональных свойств супрамолекулярных систем.

Метод изомольных серий (метод Джоба) [4] является универсальным подходом для определения мольного соотношения компонентов в растворимых комплексах. Метод основан на регистрации сигнала (поглощения или флуоресценции) или иного сигнала, величина которого пропорциональна концентрации комплекса, в серии растворов с постоянной общей молярной концентрацией компонентов, но изменяющимся их соотношением.

Цель работы:

Определение соотношения компонентов (лиганд/металл) в комплексе, образующемся в растворе, на основании максимума оптической плотности или флуоресценции при изменении мольной доли компонентов.

Реагенты:

Лиганды (9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)-N,N-диэтил-3Н-ксантен-3-иминия хлорид; 3-(4-(диметиламино)фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он); 3-(антрацен-9-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он); нитрат железа (II); нитрат железа (III); ацетат свинца (II); этанол (ч.д.а).

Оборудование и расходные материалы:

- 1) Химическая посуда: градуированные пипетки или химические дозаторы, кюветы для спектрофотометра и спектрофлуориметра, стеклянные стаканы, стеклянные виалы;
- 2) УФ-спектрофотометр;
- 3) Спектрофлуориметр.

Приготовление образцов:

- 1) *Приготовление серии растворов.* В соответствии с приведённой Таблицей 1 приготовьте серию из девяти аналитических проб, смешав в чистых кюветах указанные объёмы исходных растворов лиганда (L) и иона металла (M). Суммарный объём каждой пробы должен составлять 3,00 мл.
- 2) *Установление равновесия.* Приготовленные пробы выдержите в течение 5–10 минут при постоянной температуре для достижения равновесия в системе.

- 3) *Измерение аналитического сигнала.* Для каждой пробы измерьте оптическую плотность A или интенсивность флуоресценции I на длине волны, характерной для образующегося комплекса.
- 4) *Расчёт мольной доли лиганда и построение графика.* Рассчитайте мольную долю лиганда X_L в каждой пробе по формуле:

$$X_L = \frac{C_L^{\text{проба}}}{C_L^{\text{проба}} + C_M^{\text{проба}}}$$

где C_L и C_M – концентрации лиганда и металла в пробе (см. Таблицу 1). Постройте график зависимости измеренного сигнала от X_L : *сигнал* = $f(X_L)$.

- 5) *Определение стехиометрии комплекса.* Стехиометрическое соотношение лиганд/металл соответствует значению X_L , при котором наблюдается максимум на построенном графике.
- 6) Повторите пункты 1–5 для смеси лиганд-растворитель, чтобы учесть разбавление.

Таблица 1. Состав изомолярной серии растворов для определения стехиометрии комплекса лиганд–металл.

№	$V_L, \text{мл}$	$V_M, \text{мл}$	$C_L, \text{М}$	$C_M, \text{М}$	X_L (мольная доля L)	X_M (мольная доля M)
1	0,30	2,70	$1 \cdot 10^{-6}$	$9 \cdot 10^{-6}$	0,10	0,90
2	0,60	2,40	$2 \cdot 10^{-6}$	$8 \cdot 10^{-6}$	0,20	0,80
3	0,90	2,10	$3 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-6}$	0,30	0,70
4	1,20	1,80	$4 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	0,40	0,60
5	1,50	1,50	$5 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-6}$	0,50	0,50
6	1,80	1,20	$6 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-6}$	0,60	0,40
7	2,10	0,90	$7 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$	0,70	0,30
8	2,40	0,60	$8 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-6}$	0,80	0,20
9	2,70	0,30	$9 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	0,90	0,10

Методические указания к выполнению работы.

1. Постоянство общей концентрации:

Во всех пробах суммарная концентрация компонентов остаётся неизменной.

$$C_L^{\text{проба}} + C_M^{\text{проба}} = 1 \cdot 10^{-5} \text{ М} \quad \forall \text{проб}$$

2. Нормировка мольных долей:

Мольная доля каждого компонента изменяется в диапазоне от 0 до 1, при этом $X_L + X_M = 1$ в каждой пробе.

Результаты работы оформляются в виде отчета с описанием хода работы и приведением спектров поглощения и кривых Джоба. Результат работы

засчитывается при наличии пика интенсивности поглощения на кривой Джоба. Пример такого графика Джоба представлен на Рисунке 12.

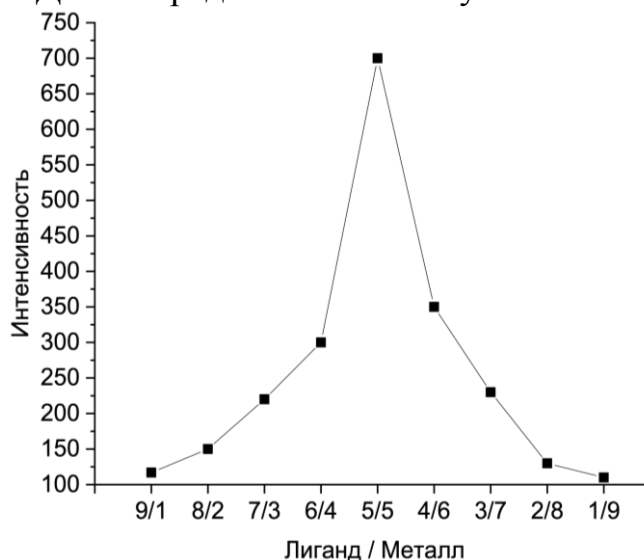


Рисунок 12 – Пример оформления графика Джоба, демонстрирующий образование комплекса между лигандом и металлом. Максимум интенсивности сигнала при соотношении лиганд : металл = 5 : 5 указывает на образование комплекса со стехиометрией 1 : 1.

3. РЕЦЕПТОРЫ НА АНИОНЫ

3.1. Общий обзор рецепторов на анионы

Анионы широко представлены в биологических средах: от аденозинтрифосфатов, основных источников энергии для биосинтеза и фосфатных групп для фосфорилирования белков, до макромолекул ДНК и карбоксилат-анионов жирных кислот. Тем не менее, координационная химия анионов развивалась до недавнего времени достаточно медленно, несмотря на то, что первый макроциклический рецептор на анионы – катапинан - был получен задолго до краун-эфиров. С одной стороны, эффективность и селективность связывания анионных рецепторов также управляются эффектами предорганизации, комплементарности и сольватации. С другой стороны, в координационной химии анионов есть ряд особенностей. Даже простые неорганические анионы представлены набором геометрий: сферические, линейные, планарные, тетраэдрические, октаэдрические. Кроме того, анионы сравнительно крупные и требуют наличия рецепторов значительно больших размеров, чем для катионов. Например, один из самых маленьких анионов, фторид, сопоставим по радиусу с катионом калия ($r = 1.33$ и $1.38 \text{ \AA}$). По сравнению с катионами близких размеров анионам присуща большая энергия сольватации, например, $\Delta G_{\text{сольв}}$ (кДж/моль) = -465 (F^-), -295 (K^+). В связи с этим анионные

рецепторы должны более эффективно конкурировать с растворителем. Многие анионы существуют в сравнительно узком диапазоне кислотности, что снижает эффективность полиаммонийных рецепторов, которые не в полной мере протонированы в этом диапазоне. Анионы обычно координационно насыщены и потому связываются только через слабые взаимодействия, такие как водородное связывание и ван-дер-Ваальсовы взаимодействия. Наконец, для заряженных анионных рецепторов при определении константы связывания следует учитывать взаимодействия противоиона с анионным субстратом и анионным комплексом.

Характерной особенностью природных рецепторов на анионы является отсутствие жесткой предорганизации в макроциклы, поскольку, помимо рецепторной функции, они участвуют в биокатализе или переносе анионов, где требуется быстрое связывание и высвобождение субстратов. Для аргининов, имеющих протонированный гуанидиновый фрагмент в широком диапазоне pH, характерна уникальная форма взаимодействия с двумя анионами планарной или тетраэдрической формы через две пары водородных связей – так называемая «аргининовая вилка», что позволяет аргининовым белкам связываться с характерными петлями и выступами в структуре РНК (Рисунок 13а). Полиамидные рецепторы – так называемые «гнезда» - находятся на амино-конце альфа-спирали белков и образуют карман из свободных амидных групп, которые связываются с фосфатными и ацетатными анионами через водородные связи (Рисунок 13б,в). Олигопиррольные структуры часто встречаются в кофакторах ферментов или красных пигментах. Например, продигийсин в протонированном состоянии формирует сферический центр связывания хлорид-ионов с участием атомов азота пиррольных колец и участвует в трансмембранном переносе хлорид-ионов и котранспорте соляной кислоты.

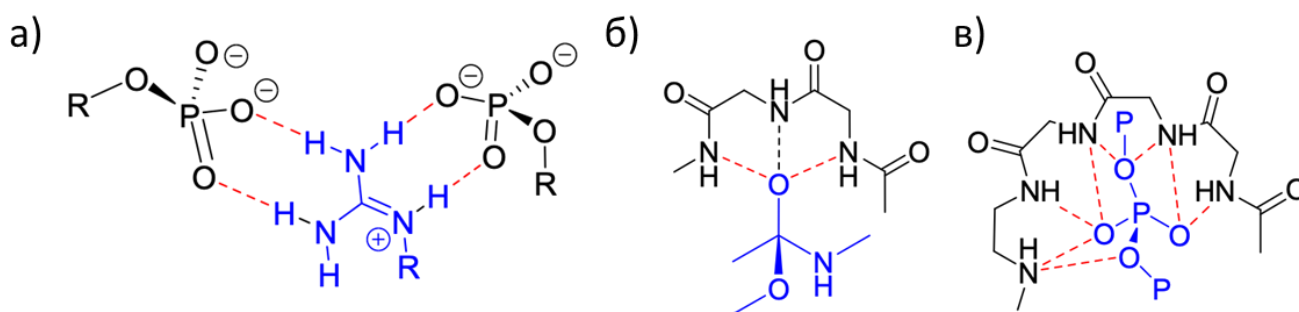


Рисунок 13 – Паттерны распознавания анионов природными рецепторами: (а) аргининовая вилка, (б) оксианионная дыра, (в) Р-петля.

В целом, движущей силой распознавания анионов в неполярных средах являются ковалентные водородные связи, в то время как более мягкие взаимодействия (электростатические СН водородные связи, анион–π и галогенные связи) мало конкурируют с молекулами растворителя. В полярных средах, например, в воде, преобладающими становятся гидрофобные эффекты

(вытеснение больших или слабо сольватированных молекул из водной среды) и эффекты Хофмайстера (изменение структуры воды в присутствии анионов), поскольку полярные группы сильно сольватированы. Гидрофобный эффект имеет энтальпийную и энтропийную составляющие. Первая заключается в стабилизации молекул воды, уходящих из гидрофобной полости хозяина при связывании гостя. Вторая (выигрыш в энтропии) приводит к меньшему нарушению структуры воды в результате объединения молекул гостя и хозяина. Эффект Хофмайстера изначально рассматривался с точки зрения влияния ионов на растворимость белков. В соответствии с эмпирическим опытом, ряд Хофмайстера был выстроен следующим образом: $\text{ClO}_4^- > \text{I}^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- \gg \text{F}^-$, $\text{IO}_3^- > \text{CO}_3^{2-} > \text{HPO}_4^{2-} > \text{SO}_4^{2-}$. Согласно одной из гипотез, ионы по-разному влияют на упорядоченность молекул воды и подразделяются на космотропы и хаотропы в порядке степени нарушения структуры воды. Перечисленные эффекты приводят к тому, что большие и слабо сольватированные анионы при прочих равных условиях образуют более устойчивые комплексы.

На сегодняшний день в дизайне анионных рецепторов принято объединять разные типы взаимодействий, реализуя многоцентровое распознавание через NH и CH донорные водородные связи, галогенные связи и анион-π взаимодействия. В анионных рецепторах имеются следующие типы функциональных групп: заряженные и нейтральные доноры водородной связи, металл-содержащие доноры водородной связи, кислоты Льюиса, а также электронодефицитные структуры, реализующие анион-π и галогенные взаимодействия. Среди платформ, которые предорганизуют рецепторные фрагменты с целью фациальной сегрегации, следует выделить порфирины, функционализированные по мезо-положениям объемными заместителями; 1,3,5-триалкилбензольные производные и холестерин, известные как холаподы (Рисунок 14). Для последних, например, характерна высокая селективность к хлорид-анионам ($K_a \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$ в CHCl_3).

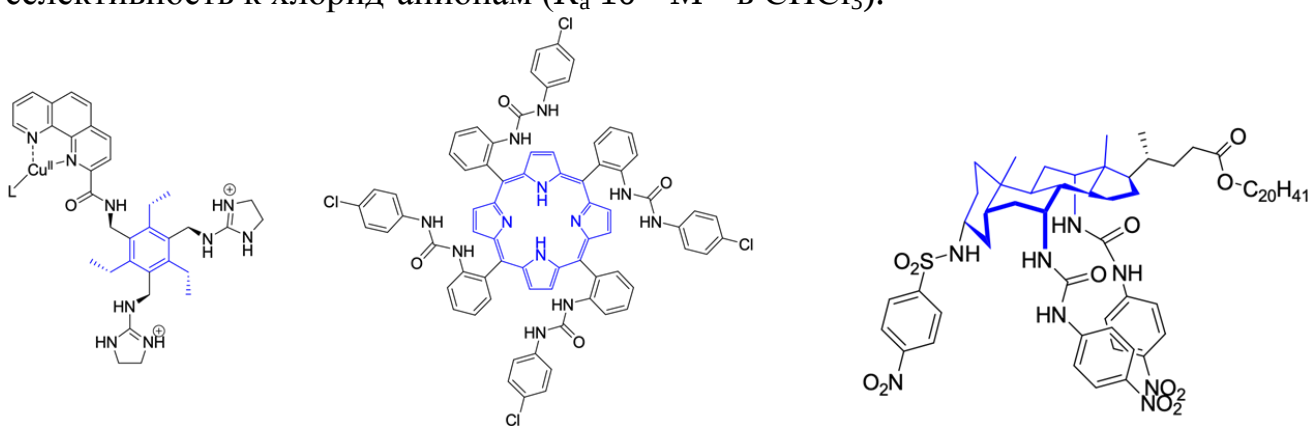


Рисунок 14 – Типичные платформы для однонаправленной ориентации функциональных групп.

Среди положительно заряженных рецепторов – доноров водородной связи – отметим макротрициклические криптанды, в которых реализуется

тетраэдрическое распознавание субстратов и в зависимости от кислотности среды происходит связывание аммонийного катиона, молекул воды или хлорид-аниона.

На примере полиаммонийных макроциклов были получены суперкомплексы с анионными металлокомплексами, а также было реализовано линейное распознавание анионов α,ω -дикарбоновых кислот.

Вследствие ненаправленного электростатического взаимодействия и конкуренции с противоионами, в дизайн заряженных рецепторов труднее заложить селективность к анионам. Исходя из этих предпосылок, а также того, что более липофильные нейтральные молекулы будут лучше проявлять себя в мембранном транспорте, значительное число работ было посвящено синтезу нейтральных рецепторов на анионы. Необходимость компенсации заряда при образовании комплекса позволяет формально рассматривать нейтральные рецепторы как рецепторы на ионные пары, но в данном разделе мы остановимся на лигандах, имеющих только центры связывания анионов и для которых степень связывания противоионов можно считать постоянной величиной. Как и в случае катионных рецепторов, нейтральные рецепторы на анионы могут быть получены в условиях кинетического темплатного эффекта анионами, что было показано на примере синтеза псевдопептидов в присутствии хлорид-ионов. Для нейтральных молекул доноров Н-связи после образования комплекса зачастую возможно протекание стадии депротонирования в присутствии сильно основных анионов, таких как фторид и ацетат. Однако такой процесс совершенно не характерен для СН-рецепторов на анионы, синтез которых стал одним из главных достижений последнего десятилетия в дизайне анионных рецепторов. В частности, триазолофан, полученный в условиях азид-алкинильного диполярного циклоприсоединения, имеет рекордную константу связывания хлорид-ионов в аттомолярном диапазоне ($K_d 10^{17} \text{ M}^{-1}$, CH_2Cl_2).

Поскольку многие анионы проявляют основные свойства и эффективно связываются соответствующими кислотами, дизайн анионных рецепторов на основе кислот Льюиса был лишь вопросом времени. Льюисовский центр в этом случае образует либо дативные связи (в случае атомов бора), либо расширяет координационную сферу с образованием гипервалентных соединений (как с атомами кремния). Для металлов расширение координационной сферы сопровождается образованием вторичных взаимодействий, о которых говорилось в первом разделе. По аналогии с диметиламинафталинами, хелатирующими протоны (протонные губки), были предложены их диметилборанильные аналоги, гидридные губки, где гидридный анион смещен к одному из атомов бора. Борные кислоты замечательны тем, что они могут выступать не только как кислоты Льюиса, проявляя селективность к фторид-ионам, но и в качестве центров Бренстеда, избирательно образуя Н-связи с хлорид-ионами, при этом на их рецепторную способность практически не влияет растворитель (Рисунок 15). В качестве анионных рецепторов были также предложены макроциклы, подобные

краун-эфирам, где атомы кислорода заменены льюисовскими кислотными центрами, например, атомами ртути. Однако, в отличие от краун-эфиров, для синтеза антикраунов не было предложено подходящего темплатного агента, поэтому круг антикраун-эфирных рецепторов достаточно ограничен. Ввиду большего размера анионов антикрауны в основном связываются с ними без их заметного погружения в полость макроцикла и заметного макроциклического эффекта по сравнению с открытоцепными кислотами Льюиса не проявляют.

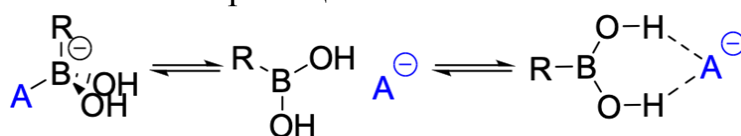


Рисунок 15 – Равновесия Льюисовской и Бренстедовской форм бороновых кислот при связывании аниона.

Рассмотрение анионных рецепторов завершают электронодефицитные структуры, реализующие анион-π и галогенные взаимодействия, которые оказались чрезвычайно полезными для моделирования трансмембранного переноса анионов. Данный процесс важен в клетках для регуляции кислотности, поддержания объема и осмотического баланса, а также сигнальной системы. Дизайн анионных рецепторов направлен в этом случае на создание анионофоров, реализующих селективный транспорт определенных анионов, или анионных каналов, имеющих более низкую селективность, но более высокую скорость переноса (Таблица 2). В качестве модели клеточной мембраны используют липосомы на основе фосфатидилхолинов. Среди анионофоров высокую активность унипорта хлорид-ионов показали электронодефицитные каликсспирролы, а холаподные рецепторы оказались эффективны для котранспорта протона и хлорид-ионов. Транспорт хлорид-ионов через анионные каналы был реализован в тетрафторидбензольных производных, где реализуется прыжковый механизм транспорта анионов с вовлечением анион-π и галогенных взаимодействий и полумаксимальная эффективная концентрация переноса составляет порядка 100 нмоль/л.

Таблица 2. Характеристики анионофоров и анионных каналов.

Анионофоры	Анионные каналы
Селективный ионный транспорт	Менее селективный ионный транспорт
Скорость переноса ниже порога диффузии	Скорость переноса сопоставима с порогом диффузии (10^7 – 10^8 ионов в сек)
Обычно мономеры	Обычно олигомеры
Активность переноса постоянная	Активность переноса управляется клеточными сигналами

Таким образом, супрамолекулярная химия тесно связана с инфохимией в рассмотрении молекул и супермолекул как средствах хранения и реализации молекулярной информации. Центральной задачей супрамолекулярной химии является управление слабыми нековалентными взаимодействиями для дизайна эффективных молекулярных систем в распознавании субстратов, самоорганизации в более сложные структуры, как молекулярные машины, и выполнения более сложных функций, как транспорт ионов, катализ, логические операции.

Практический кейс для иллюстрации кодирования информации в мультифлуоресцентных полимерных гидрогелях

Показателен пример использования заряженных анионных рецепторов в составе мягких материалов [5]. Имидазолиевые макроциклы и сульфонатные производные были введены в три флуоресцентных сополимерных гидрогеля, модифицированных соответствующими флуорофорами (синий, зеленый и красный). Полученные гели использовались для построения флуоресцентных цветных 3D кодов через адгезию частиц геля. Роль анионного рецептора заключается в быстром самозаживлении через обратимое связывание сульфонат-аниона и слиянии (гетерозаживление) разных кубических частиц геля с возможностью получения носимых мультифлуоресцентных паттернов. Тем самым с помощью гидрогелей предлагается подход к кодированию информации с последующей маскировкой, демаскировкой, стиранием и преобразованием в другие коды. Помимо ультрафиолетового облучения геля, закодированная информация может быть преобразована через химический сигнал с участием молекул аммиака.

3.2. Вопросы для самоконтроля

1. Объясните, почему координационная химия анионов представляет собой более сложную задачу по сравнению с химией катионов. В своём ответе обязательно рассмотрите следующие аспекты: разнообразие форм и большие размеры анионов, высокую энергию их сольватации, а также зависимость их устойчивости от pH среды.
2. На примере ионов фторида (F^-) и калия (K^+) сравните их ионные радиусы и энергии сольватации. Как эти фундаментальные различия влияют на подходы к дизайну селективных рецепторов для анионов?
3. Опишите основные типы взаимодействий, используемые для связывания анионов в супрамолекулярных комплексах. Почему для анионов особенно важны водородные связи и ван-дер-ваальсовы взаимодействия, в отличие от катионов, где доминируют ион-дипольные связи?
4. Что такое ряд Хофмейстера и как он связан с гидрофобностью анионов?
5. Сравните эффективность и механизмы действия:

- а) заряженных и нейтральных анионных рецепторов;
- б) рецепторов с традиционными донорами водородных связей (NH, OH) и рецепторов с галогенными/поляризованными СН-связями.

В чём заключаются преимущества и недостатки каждого подхода?

6. Имеется смесь ионов в водном растворе: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cu^{2+} . Подберите тип макроциклического рецептора (например краун-эфир, криптанд, каликсарен, порфирин) для селективного связывания каждого иона. Объясните свой выбор, используя принципы комплементарности размера, предорганизации и ЖМКО. Предложите метод для контроля эффективности связывания и объясните, какие изменения в спектрах ожидаются.

4. РЕЦЕПТОРЫ НА НЕЙТРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

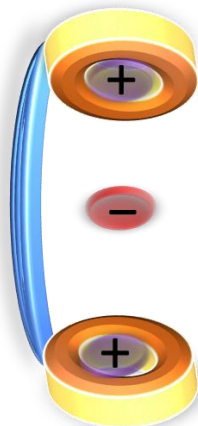
4.1. Общий обзор рецепторов на нейтральные молекулы

Дизайн рецептора для распознавания нейтральных молекул является непростой задачей, поскольку будет включать мультивалентные взаимодействия с разными участками молекулы с учетом комплементарности центров связывания и предорганизации молекулы-хозяина. Подходы к решению данной задачи зависят от структуры субстрата. Рассмотрим сначала молекулы - ионные пары, чей дизайн важен для моделирования однонаправленного транспорта противоположно заряженных ионов через клеточную мембрану. В предыдущем разделе отмечалось, что координация аниона нейтральным рецептором сопровождается связыванием протонииона для образования термодинамически устойчивого комплекса. Молекула хозяина рассматривается как анионный рецептор в том случае, когда с катионом металла образуется *инертный комплекс*, в котором скорость обмена иона с растворителем гораздо ниже скорости обмена протониионов. То есть, металлокомплекс остается устойчивым в ходе связывания аниона соответствующим рецептором, например, октаэдрический комплекс рутения с терпиридином. В то же время для рецепторов на нейтральные молекулы характерно образование *лабильных комплексов*, где скорости обмена иона с растворителем и протониионом сопоставимы, например, для комплекса азакрауна-6 с ионами калия.

Рецепторы на ионные пары различаются в зависимости от типа ионной пары (Рисунок 16). В неполярном окружении ионы образуют *контактную пару*, и наиболее подходящим будет рецептор, который ее не разделяет. В таком случае сначала связывается первый ион (как правило, ион металла) и затем формируется центр связывания для протонииона – такие рецепторы называются *каскадными*. В полярной среде реализуется *сольватно разделенная ионная пара*, где каждый ион окружен сольватной оболочкой, и удобно использовать *дитопные рецепторы*, в которых для каждого иона имеется свой центр связывания. Особенный интерес представляют *цвиттерионные рецепторы*, которые имеют центры связывания

катиона и аниона, но в то же время предорганизованы для линейного распознавания. Такие рецепторы особенно актуальны для распознавания аминокислот и фосфатидилхолинов, компонентов клеточных мембран.

Каскадный рецептор



для контактной ионной пары

Дитопный рецептор



для сольватно-разделенной ионной пары/цвиттериона

Цвиттерионный рецептор

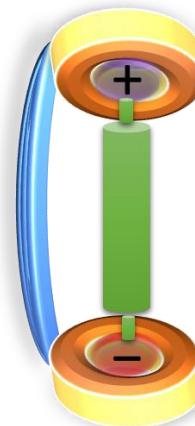


Рисунок 16 – Рецепторы на ионные пары.

Дизайн каскадных рецепторов вызывает интерес прежде всего моделированием активных металлоцентров, так называемых металлобиозитов. Координация каскадных рецепторов с ионной парой может сопровождаться высоким положительным кооперативным эффектом. Так, например, константа связывания индивидуальных ионов натрия и йодид-ионов арилтриазольным эфиром достаточно низкая, в то время как их совместное присутствие приводит к возрастанию константы на 3 порядка величины. Интересный тип каскадного комплекса был получен на основе бискаликспиррольного рецептора. При связывании двух эквивалентов тетрабутиламмоний хлорида он образует пятикомпонентный каскадный комплекс с двумя ионными парами, где хлорид-ионы удерживаются NH-водородными связями, а между хлорид-ионами встраивается тетрабутиламмонийный ион. В то же время второй катион располагается в одной из полостей макроцикла между пиррольными кольцами. В данном случае связывание солей имеет высокую степень кооперации из-за эффективной координации катиона между хлорид-ионами. Однако при использовании более липофильного триоктилметиламмонийного катиона каждый ион независимо координируется с соответствующим центром связывания и кооперативного эффекта не наблюдается.

Для дитопных рецепторов зачастую наблюдаются кооперативные взаимодействия при связывании ионных пар. Так, ионы одновалентной меди, помимо атомов азота азкараун-эфирного фрагмента, координируются с атомом кислорода спирт-содержащего заместителя, что приводит к высокой предорганизации молекулы для образования водородных связей с ацетат-анионом. В случае каликскраун-эфирных конъюгатов с комплексом уранил-катиона была

показана эффективность совместного транспорта ионов цезия и хлорид-ионов через закрепленную жидкую мембрану, что является перспективным результатом с точки зрения переработки отходов ядерного топлива. Интересный подход к созданию дитопных рецепторов на ионные пары был предложен для повышения эффективности экстракции ионов металлов. При смешении катионного и анионного рецептора может быть достигнут синергетический эффект экстракции, что удалось достичь при экстракции хлорида калия с помощью дициклогексил-18-крауна-6 и дифенилтиомочевины.

В цвиттерионных рецепторах связывание молекул гостей конкурирует с олигомеризацией или внутримолекулярными взаимодействиями между центрами связывания в молекуле хозяина, поэтому необходимым условием дизайна таких рецепторов является наличие жесткого спейсера между центрами связывания. Примером таких рецепторов является конъюгат тетрааммонийного макробицикла и азкараун-эфирного фрагмента, соединенный фенильным спейсером, связывающий цвиттер-ионный нейротрансмиттер гамма-аминомасляную кислоту. Другой пример - цинковый комплекс салофена - эффективно распознает D-изомер фенилаланина в присутствии L-изомера (Рисунок 17).

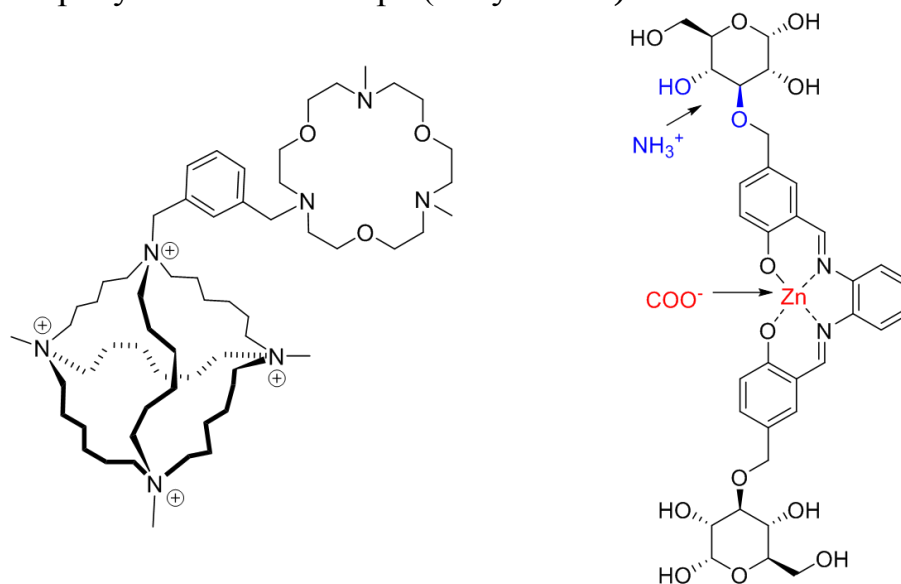


Рисунок 17 – Катапинановый рецептор на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и цинк-салофеновый комплекс для распознавания L-фенилаланина.

Рассмотрим далее неполярные молекулы гостей. Принципиально их взаимодействие с рецептором может реализоваться при заполнении пустот в кристаллической структуре либо при образовании клатратов в твердой фазе или металл-координационных структур. Однако в рамках комплексов гость-хозяин в данном разделе мы рассмотрим только их включение в полости, образуемые молекулами кавитандов. В отличие от связывания заряженных частиц, где реализуются в основном точечные взаимодействия, координация нейтральных молекул управляется сольватационными эффектами в связи с большей площадью

поверхности молекулы гостя: диполь-дипольными взаимодействиями в неполярных средах и ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями в полярной среде. Молекулярное распознавание легло в основу *супрамолекулярного тандемного анализа*, который состоит в обратимом конкурентном связывании субстрата и продукта его ферментативной реакции, а также флуоресцентного красителя с макроциклом. Например, молекула холина в комплексе включения с сульфонатным каликсареном в присутствии холиноксидазы обменивается на флуоресцентный краситель люцигенин, имеющий константу ассоциации с каликсареном $K_a = 10^7 \text{ M}^{-1}$ в воде, в результате чего образуется нефлуоресцентный комплекс включения, что позволяет оценить концентрацию предварительно инкапсулированного субстрата холина. Для оценки эффективности инкапсуляции молекулы гостя в супрамолекулярных комплексах полезно пользоваться эмпирическим *правилом Ребека*, которое предсказывает наиболее эффективное связывание при заполнении 55% объема полости хозяина молекулой гостя.

Для описания обмена неполярных молекул-гостей в полости хозяина был предложен *механизм сокращения объема полости* в результате конформационных переходов в кавитанде с последующей диссоциацией молекулы гостя, релаксацией кавитанда и инкапсуляцией молекулы другого субстрата. Из этого следует, что более жесткая геометрия макроцикла существенно замедлит скорость диссоциации комплекса и повысит константу ассоциации молекулы гостя. Эта гипотеза была подтверждена на примере резорцинареновых рецепторов с амидными группами на верхнем ободе, которые находятся в равновесии между открытой и закрытой формами. При нахождении рецептора в открытой форме связывание хинона происходит эффективнее, но при восстановлении хинона до гидрохинона за счет образования водородных связей с молекулой гостя стабилизируется закрытая форма, которая существенно замедляет высвобождение гидрохинона. Тем самым реализуется принцип редокс-управляемого кинетически-контролируемого молекулярного захвата.

Дальнейшие ограничения в диссоциации комплекса кавитанда с молекулой гостя приводят к ряду интересных явлений. Так, при взаимодействии хлорангидрида каликсарена с силилированным резорцареном в присутствии диметилацетамида как молекулярного темплата образуется капсульный конъюгат – *карцеранд* – с включенной молекулой растворителя. Поскольку размер молекулы диметилацетамида превышает расстояние между амидными мостиками, которые, в свою очередь, меньше диаметра полости, возникает непреодолимый барьер для выхода молекулы из полости карцеранда и высокий кинетический барьер для вращения молекулы гостя вокруг оси C_2 , который называется энергией ограничивающего связывания. Это, в зависимости от первоначальной ориентации молекулы диметилацетамида при образовании комплекса, дает два ориентационных изомера, а само явление было названо *карцеризмом*. В случае гемикарцерандов, когда полость в молекуле доступна для входа и выхода

субстратов, существует возможность управления пропусканием этих субстратов, например при наличии антранильных групп, которые в результате фотоциклизации закрывают выход из полости, а при использовании более жесткого облучения возвращаются в исходное состояние. Наконец, карцеранды могут быть использованы как микрореакторы для стабилизации высокореакционноспособных субстратов, таких как антиароматический циклобутadiен, бензиновый интермедиат, что открывает широкие возможности в области органического синтеза.

Таким образом, дизайн рецепторов на нейтральные молекулы во многом объединяет закономерности, обнаруженные для катионных и анионных рецепторов, однако часто возникают кооперативные взаимодействия, которые усиливают связывание в комплексах гость–хозяин. Управление такими взаимодействиями позволит не только повысить эффективность извлечения ценных металлов, очистки воды, но и лучше понимать механизмы совместного транспорта ионных пар и фермент-субстратные взаимодействия. Уровень развития органического синтеза позволяет на данном этапе получать кавитанды различной степени сложности с тонкой настройкой растворимости и рецепторной способности. Это дает обратную связь в стабилизации высокореакционноспособных субстратов, которые запускают более сложные органические реакции.

Практический кейс для иллюстрации электрохимического определения содержания мочевой кислоты

Управление процессами молекулярного распознавания полезно в создании высокочувствительных сенсоров. Например, актуальной задачей является разработка портативных электрохимических сенсоров на мочевую кислоту, мониторинг уровня которой позволяет прогнозировать тяжесть протекания коронавирусной инфекции. Представленные на рынке сенсоры на мочевую кислоту зачастую требуют использования дорогого оборудования, например, спектрофотометра, что может стать проблемой для своевременной диагностики в труднодоступных или неблагополучных регионах. В представленной работе предлагается использовать полиэлектролитные послойные сборки на углеволоконном электроде с включением фермента уриказы, специфично распознающего молекулы мочевой кислоты [6]. Такая архитектура сенсора позволяет не только добиться низкого предела обнаружения и высокой чувствительности детектирования мочевой кислоты, но и существенно ускорить распознавание мочевой кислоты, что связано с формированием коацерватной среды из разноименно заряженных полиэлектролитов, в которой фермент-субстратные взаимодействия протекают быстрее.

4.2. Вопросы для самоконтроля

1. Опишите различия между комплексами, образуемыми рецепторами на ионы и рецепторами на нейтральные молекулы. Какие физико-химические явления лежат в основе образования инертных или лабильных супрамолекулярных структур в каждом случае?
2. Объясните принцип работы и структурные особенности рецепторов на ионные пары. Каким образом в одной молекуле рецептора сочетаются центры связывания для катиона и аниона? Проиллюстрируйте ответ примерами их практического использования (например, симпорт или экстракция солей).
3. Что такое каскадные (кооперативные) рецепторы? Опишите механизм их действия на примере связывания ионов металлов и последующей координации анионов. Как с помощью таких систем моделируют активные центры металлобиозитов [7]?
4. Дайте описание ограничивающему связыванию в стерически ограниченных полостях (например, в карцерандах).
5. Согласно правилу Ребека, оптимальное заполнение полости хозяина гостем составляет 55%. Для комплекса хозяина с полостью объёмом $200 \text{ \AA}^3$ и гостя с объёмом $110 \text{ \AA}^3$ определите, будет ли связывание эффективным. Обсудите, почему отклонение от 55% приводит к снижению константы связывания.

5. САМОСБОРКИ

5.1. Общий обзор самосборок

В рассмотренных в предыдущих разделах комплексах гость-хозяин было очевидно, в какой молекуле имеется сходящийся центр связывания (молекула хозяина), а в какой – расходящийся (молекулы гостя). Однако существует достаточно много супермолекул, в которых роли компонентов малоразличимы. Особенно ярко это проявляется для сборки одинаковых молекул, например, димера уксусной кислоты или двухцепочечной ДНК. Такой класс супермолекул является самосборками и, несмотря на имеющиеся исключения, самосборку в общем случае можно определить как самопроизвольную и обратимую ассоциацию молекул или ионов в более сложные супрамолекулярные структуры. Самосборкам зачастую присуща способность молекул создавать свои копии – *саморепликация*, которая рассматривается как один из критериев жизни, а также используется в *полимеразной цепной реакции* – способе образования большого числа копий олигонуклеотидов из их малых количеств (Рисунок 18). Для реализации эффективной самосборки должны соответствовать стереоэлектронные предпочтения компонентов и необходимо участие всех центров связывания, а также эффективная упаковка геометрических форм в кристаллах или макрообъектах.

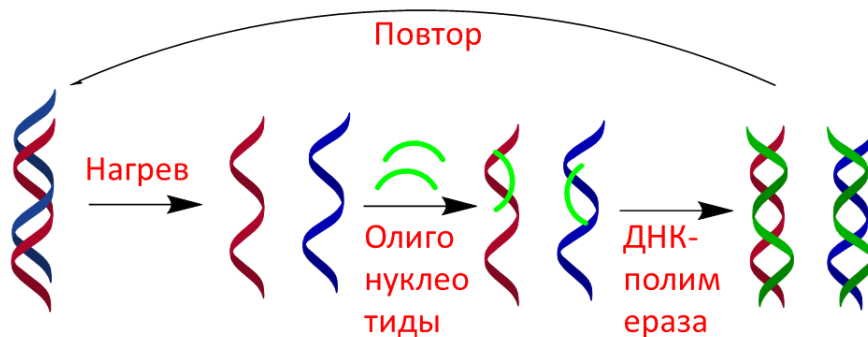


Рисунок 18 – Схема реализации полимеразной цепной реакции.

Наиболее точно определение самосборки выполняется для *строгих самосборок*, термодинамически выгодных и обратимых, как, например, при взаимодействии нуклеотидных оснований в цепочках молекулы ДНК или сборке вируса табачной мозаики. Вдохновленный примером строгих самосборок, лауреат Нобелевской премии по химии Аффинсон выдвинул *термодинамическую гипотезу*, согласно которой нативная структура белка определяется исключительно последовательностью аминокислот и термодинамически наиболее выгодная. Доводом в пользу данной гипотезы является *иерархический характер сборки* белков: из первичных взаимодействий собирается каркас, а вторичные взаимодействия стабилизируют определенную конформацию. При этом чем выше положение промежуточной сборки в иерархии, тем выше ее время жизни. На сегодняшний день, однако, эта гипотеза опровергается существованием некоторых белков в нескольких нативных структурах и примерами ошибочныхборок в случае амилоидов. Тем не менее, моделирование супрамолекулярной структуры белков продолжает вызывать интерес, например, бета-пептидный *фолдамер* является перспективной платформой для молекулярного распознавания благодаря способности принимать определенную конформацию и направленному введению функциональных групп на каждом этапе сборки.

Более сложный тип самосборок сопровождается ковалентной или металл-координационной функционализацией. *Предварительная модификация прекурсора* (Рисунок 19а) необходима, когда он не может дать самосборку с комплементарным партнером, что чрезвычайно важно в биосинтезе коллагена во внеклеточной среде, а также полимеризации фибрина для контроля свертываемости крови. Наоборот, *модификация самосборки* (Рисунок 19б) необходима, чтобы сместить равновесие в сторону самосборки за счет необратимой стадии пост-модификации, например, при иммобилизации конформации инсулина дисульфидными мостиками в ходе его синтеза из проинсулина. Пост-модификация также широко используется при металл-темплатируемом синтезе и ковалентном темплатном синтезе макроциклов, а также получении механически сцепленных молекул, таких как катенаны и ротаксаны, о которых пойдет речь в следующем разделе.

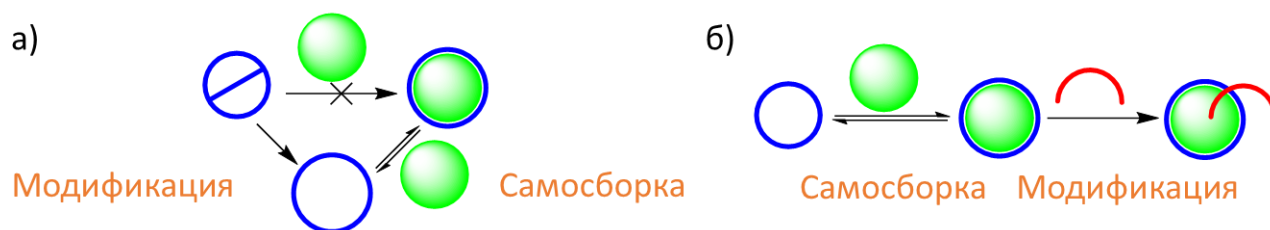


Рисунок 19 – Самосборки с (а) модификацией прекурсора или (б) пост-модификацией.

Особенный интерес среди темплатных методов представляет *метод слабой связи* (Рисунок 20), который заключается в стабилизации металл-координационной структуры слабыми связями с атомами вспомогательных лигандов с их последующим разрывом под воздействием эффекторных лигандов, тогда как более прочные металл-фосфиновые связи сохраняются. Обратимость разрыва слабых связей при удалении эффекторных лигандов позволяет молекуле балансировать между жестким и гибким состоянием подобно сжатой и расжатой пружине, в то время как распространенные в координационной химии методы направленного связывания и симметрии-взаимодействия приводят к образованию статичных жестких структур.

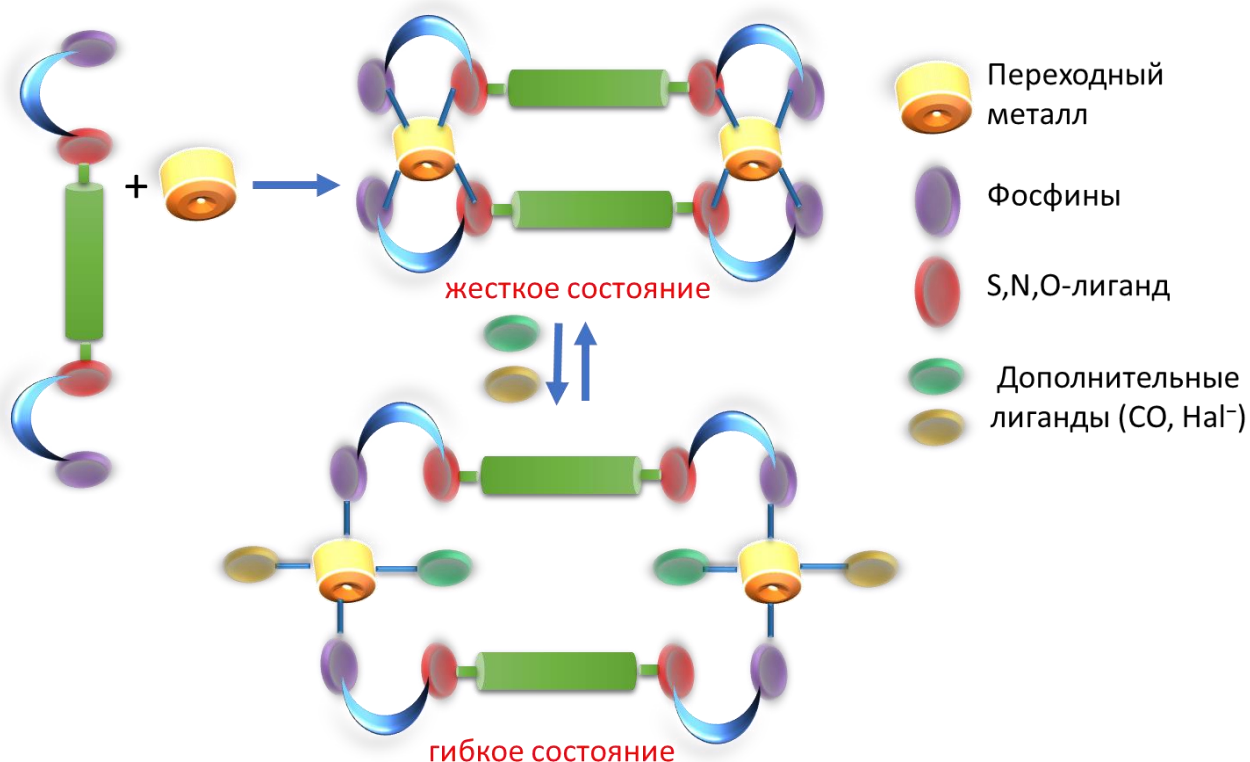


Рисунок 20 – Схема формирования самосборок с пост-модификацией по методу слабой связи.

Процесс самосборки, как правило, сопровождается кооперативным эффектом. Однако в рамках модели центров связывания, рассмотренной в первом разделе для

комплексов гость-хозяин, степень кооперативности выводится из равновесий межмолекулярных реакций, что не может быть использовано для самосборок, в которых важную роль играют внутримолекулярные процессы, например, циклизация. В связи с этим была разработана *расширенная модель связывания*, которая на примере металл-лигандных самосборок вида $mM + nL = [M_mL_n]$ оценивает степень кооперативности из сочетания межметаллических и межлигандных взаимодействий. Данная модель может быть выражена следующим уравнением:

$$\Delta G_{mn} = -RT \ln(\beta_{mn}) = -RT \ln(\sigma_{\text{хир}} \omega_{mn}) - \sum_{i=1}^{mn} RT \ln k_i - \sum_{i=1}^{mn-m-n+1} RT \ln(c_i^{\text{эфф}}) + \sum_{i < j}^n (\Delta E_{ij}^{\text{MM}}) + \sum_{k < l}^m (\Delta E_{kl}^{\text{LL}}),$$

где энергия образования сложного многокомпонентного ансамбля ΔG_{mn} раскладывается на следующие составляющие:

вырожденность микроскопического состояния, что учитывает число способов образования целевой сборки и образование энантиомерных ансамблей ($\sigma_{\text{хир}} = 1$ (нет энантиомеров), 2 (образуется два энантиомера)); ω_{mn} – вырожденность (число эквивалентных микрочастиц, вносящих вклад в микроскопическое состояние));

микроскопические свободные энергии при образовании mn связей металлов с лигандами с допущением их межмолекулярного характера (центры связывания и валентности заняты) (k_i – микроскопическая константа равновесия);

соответствующая этому допущению энтропийная поправка на $(mn-m-n+1)$ внутримолекулярных связей в комплексе $[M_mL_n]$ ($c_i^{\text{эфф}}$ – верхний предел устойчивости самосборки);

а также упомянутые ранее межметаллические и межлигандные взаимодействия, ответственные за кооперативный эффект ($\Delta E_{ij}^{\text{MM}}$, $\Delta E_{kl}^{\text{LL}}$ – энергия межметаллических/межлигандных взаимодействий).

Для количественной оценки слабых взаимодействий, стабилизирующих самосборки, используются два подхода. В *методе цикла с двойной мутацией* (Рисунок 21а) сравниваются энергии Гиббса образования нативной самосборки, стабилизированной слабыми взаимодействиями (на слайде между фрагментами X и Y), и трех мутантныхборок, где фрагменты X и Y либо отсутствуют (сборка с двойной мутацией), либо имеются по отдельности (сборки с одиночной мутацией). В связи с наличием вторичных взаимодействий, определяющих кооперативные эффекты при стабилизации самосборки (обозначены голубыми пунктирными линиями на слайде), прямое сравнение нативной сборки и сборки с двойной мутацией невозможно. Цикл с двойной мутацией дает хорошие результаты при аддитивности вторичных взаимодействий в мутациях и одинаковой конформации в каждом элементе цикла. В основе *метода молекулярных крутильных весов* (Рисунок 21б) лежит использование молекул, содержащих одинарную связь с высоким барьером вращения, который позволяет напрямую определить соотношение ротамеров методом ЯМР спектроскопии. В то же время, барьер

вращения должен иметь величину, достаточную для достижения термодинамического равновесия в разумный период, что соответствует примерно 65 кДж/моль для комнатной температуры. В этих условиях константа конформационного равновесия соответствует свободной энергии сворачивания.

Оставшиеся типы самосборок в пределах супрамолекулярной химии встречаются значительно реже ранее рассмотренных видов самосборок. Среди них отметим *необратимые самосборки*, сопровождающиеся, как правило, образованием ковалентных связей в условиях кинетического контроля, которые являются предметом изучения органической химии (например, домино-реакции). *Вспомогательная самосборка* зачастую реализуется в условиях иерархической сборки, где в роли вспомогательного фрагмента могут выступать белки-шапероны, стабилизирующие третичную структуру белков-интермедиатов. В случае *направленной самосборки* подразумевается темплатируемое образование неорганических структур в присутствии поверхностно-активных органических соединений, что дает сложные узоры биоминералов (например, самосборки фосфата и карбоната кальция формируют каркас живых организмов). Интересно, что для данного типа самосборок часто наблюдается *эмерджентное поведение* с возрастающей во времени сложностью и разнообразием получаемых супрамолекулярных структур. Существует комбинированный вариант *самосборки с периодической обработкой*, как правило, ковалентной модификацией.

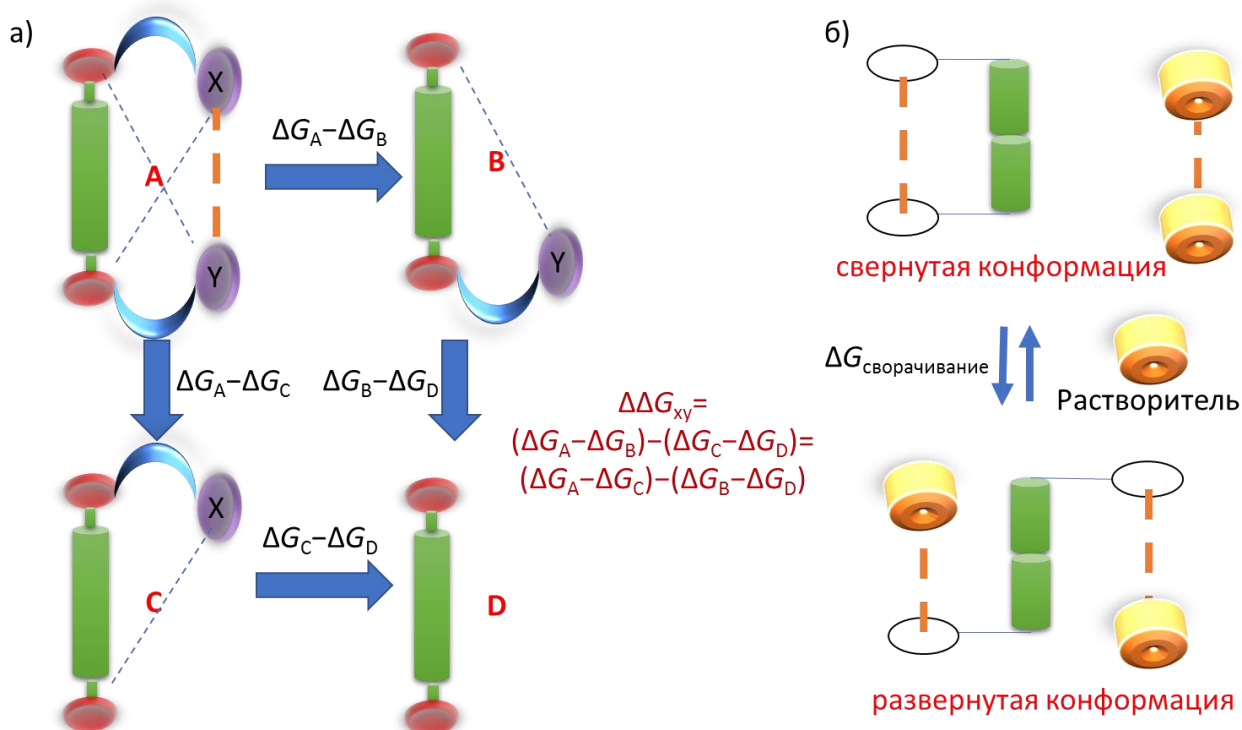


Рисунок 21 – Количественная оценка слабых взаимодействий в самосборках: (а) метод цикла с двойной мутацией и (б) метод молекулярных весов.

Рассмотренный в данном разделе класс супермолекул – самосборок – находится в центре внимания материаловедов, пытающихся создать миниатюрные наноразмерные устройства в условиях восходящей сборки компонентов из малых молекул, а также молекулярных биологов, успешно реализующих редактирование генома и репликацию макромолекул ДНК. Основной причиной такого интереса является динамический и контролируемый характер самосборки, с возможностью исправления ошибок вследствие обратимости каждого этапа сборки, в отличие от необратимого ковалентного синтеза. Фундаментальные открытия в исследовании самособирающихся систем ожидаются также в понимании процессов зарождения жизни и расширении химического пространства за счет механически сцепленных молекул, о которых пойдет речь в следующем разделе.

Практический кейс для иллюстрации контроля оптических свойств через пост-модификацию поверхности люминесцентных нанослоев квантовых точек

Концепция самоорганизации малых молекул на поверхности твердых подложек весьма активно рассматривается при создании функциональных нанослоев. Однако в случае люминесцентных покрытий это часто сопровождается низкой воспроизводимостью морфологических характеристик покрытия и сниженными фотофизическими характеристиками. Решение данной проблемы было предложено для самоорганизованных монослоев нанокристаллов квантовых точек на основе теллурида кадмия на поверхности стеклянной подложки, модифицированной тиольными группами [8]. В данных системах контроль эмиссии и переноса энергии в многослойных структурах возможен при последующей химической обработке поверхности. А именно, при взаимодействии поверхности квантовых точек с алкантиолами повышается интенсивность их флуоресценции, тогда как использование бифункциональных тиолов позволяет реализовать послойную сборку и добавление следующих слоев квантовых точек. В последнем случае из-за малого расстояния между монослоями квантовых точек возможен резонансный перенос энергии, что повышает эффективность люминесценции. Данный процесс не только подразумевает контроль оптических свойств, но также позволяет модифицировать поверхность иммобилизованных полупроводниковых нанокристаллов. Предполагается, что такой контроль открывает широкий потенциал для создания плотноупакованных нанокристаллических устройств, таких как светодиоды и солнечные батареи с градиентной микроструктурой.

5.2. Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение самосборки. Что такое конвергентные процессы, чем они отличаются от дивергентных процессов? Приведите по одному примеру из химии и биологии для каждого типа процессов.

2. Опишите концепцию иерархической самосборки. Почему время жизни структурных уровней обратно пропорционально их положению в иерархии? Проиллюстрируйте этот принцип на примере формирования вирусного капсида.
3. Классифицируйте основные типы самосборок. Поясните ключевые различия между ними и приведите характерные примеры.
4. Что такое фолдамеры и как их изучение связано с проблемой сворачивания белков? Какие структурные и функциональные аналогии существуют между фолдамерами и биологическими макромолекулами?
5. Объясните, почему для описания кооперативности в процессах самосборки используется расширенная модель центров связывания. Какие специфические сложности затрудняют применение классических термодинамических подходов?
6. Укажите самосборки среди приведенных ниже примеров (дайте обоснование своему ответу):
 - (а) одноцепочечная ДНК
 - (б) меламина-цианурат
 - (в) трипептид GlyValAla
 - (г) коронавирус

6. МЕХАНИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ. МЕХАНИЧЕСКИ СЦЕПЛЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ

6.1. Общий обзор механически сцепленных молекул

Малые молекулы, макроциклы и супрамолекулярные ансамбли, казалось бы, исчерпывают химическое пространство, формируемое через ковалентные и металл-координационные, а также нековалентные взаимодействия, при этом уровни структурной сложности иллюстрируются на примере структуры белков, от первичной до четвертичной (Рисунок 22). Однако в природе встречаются так называемые *механически зацепленные молекулы*, в том числе и белки, которые в силу своей топологии не могут быть разделены на составные части без разрыва ковалентных связей, как например ДНК-полимераза и хеликаза в репликативной вилке ДНК или *лассо-пептиды*. То есть, механически зацепленные молекулы рассматриваются как пятый уровень молекулярной структуры.

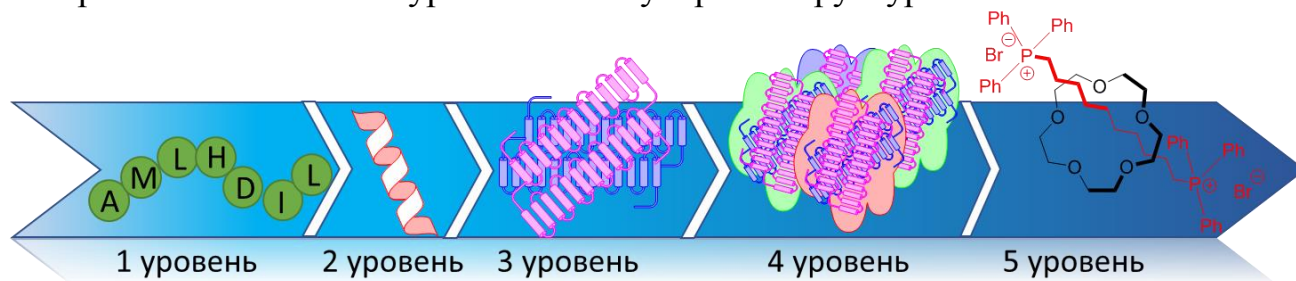


Рисунок 22 – Уровни организации молекулярных структур.

Связь молекул через механическое сцепление обозначается как *механическая связь* и является предметом изучения *механостереохимии*. На диаграмме Венна (Рисунок 23) представлены пересечения традиционных объектов супрамолекулярной химии (супермолекул и комплексов), механостереохимии (механически сцепленных молекул) и объектов химической топологии (узлов и листов Мебиуса). Отметим, что механически сцепленные молекулы, в которых присутствует механическая связь, называются *механомолекулами*. В то же время, к классу механомолекул не относятся индивидуальные компоненты, имеющие узловые точки, молекулярные узлы.



Рисунок 23 – Объекты исследования в супрамолекулярной химии, механохимии и химической топологии.

Наиболее изученными представителями механически сцепленных молекул являются *катенаны* и *ротаксаны* (Рисунок 24). Ротаксаны состоят из длинной линейной молекулы, продетой через кольцо макроцикла. Распад ротаксанов до макроцикла и линейной молекулы невозможен без разрыва химических связей, поэтому на обоих концах молекулы должны находиться объемные группы. В отсутствии этих групп такие молекулы будут называться *псевдоротаксанами*, и возможно выскальзывание кольца макроцикла из стержневой молекулы. Псевдоротаксаны являются прекурсорами к синтезу как катенанов, так и ротаксанов. Сумма числа линейных молекул и колец макроцикла отражается в названии ротаксана, например, [2]ротаксан состоит из молекулы макроцикла и линейной молекулы. В свою очередь, катенаны – это соединения из двух и более механически сцепленных циклических структур, число которых отражается в названии. Например, [2]катенан, или узел Хопфа, состоит из двух сцепленных молекул. Если между циклами имеется металлоцентр, то такие соединения называются *катенатами*. Для катенанов с более чем тремя компонентами возможна топологическая изомерия, и, помимо линейных цепочек, из катенанов могут получаться радиальные структуры, так называемые *молекулярные ожерелья*, а также *циклические и разветвленные катенаны*.

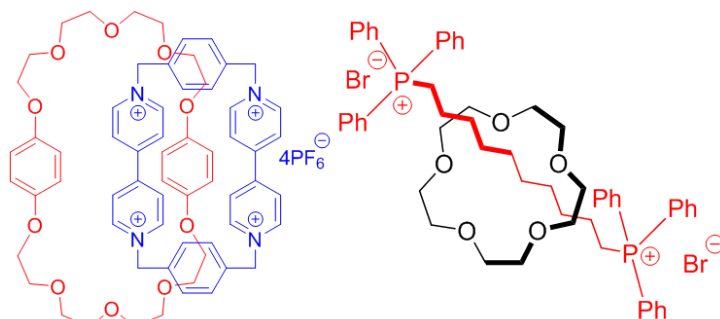


Рисунок 24 – Типичные представители катенанов и ротаксанов.

Очевидно, что вероятность образования катенанов и ротаксанов через статистический подход, согласно которому макроциклизация будет происходить в момент прохождения второго компонента через образуемую полость макроцикла, крайне низкая и данный подход представляет лишь исторический интерес. Поэтому синтез данных структур должен происходить через направленный синтез в условиях самосборки. Первая стратегия направленного синтеза, которая используется для получения ротаксанов, заключается в продевании линейного фрагмента через кольцо макроцикла с образованием псевдоротаксана и последующем блокировании терминальных положений линейной молекулы объемными группами (Схема 6). В случае скрепления конформационно гибкий прекурсор макроцикла образует комплекс со вторым компонентом, а затем скрепляется через циклизацию с комплементарным партнером (Схема 7).

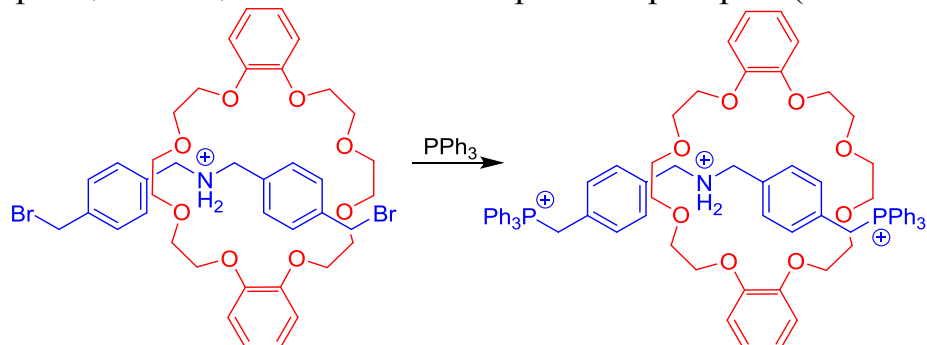


Схема 6.

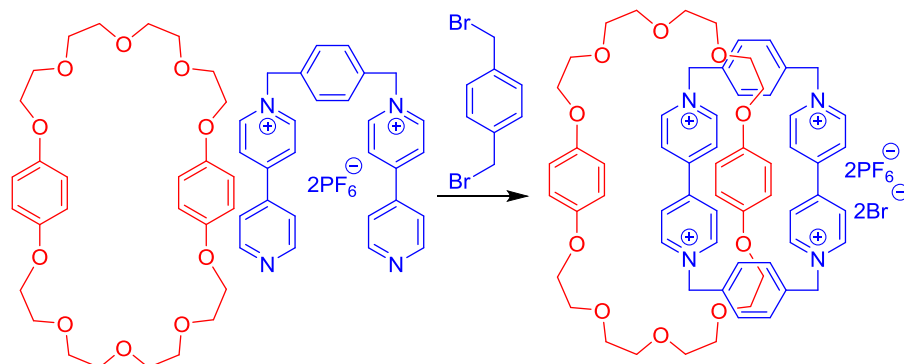


Схема 7.

Менее эффективный подход к получению ротаксанов был предложен через механизм проскальзывания, который заключается в использовании достаточно малой терминальной группы в стержневой молекуле для прохождения через нее макроцикла при нагревании, однако имеющий достаточно высокий конформационный барьер, чтобы макроцикл остался в составе ротаксана при более мягких условиях (Схема 8). Одним из наиболее эффективных является сочетание скрепления под действием темплата с его последующим элиминированием (Схема 9). Например, атака длинноцепными хлоралкильными фрагментами амино-группы производного анилина с орто-сшитыми положениями приводит к возникновению двух переплетений, а последующий гидролиз эфирных групп и разрыв связи атома азота с ароматическим кольцом позволяют сформировать [2]катенан.

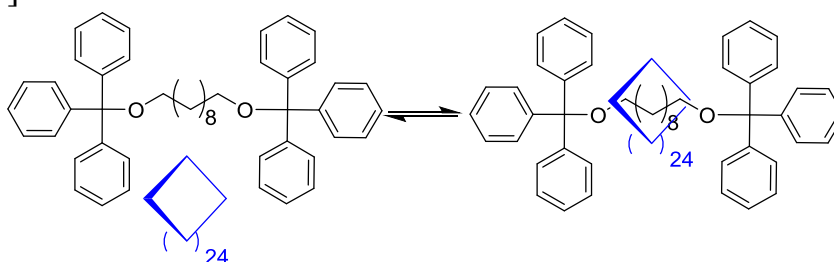


Схема 8.

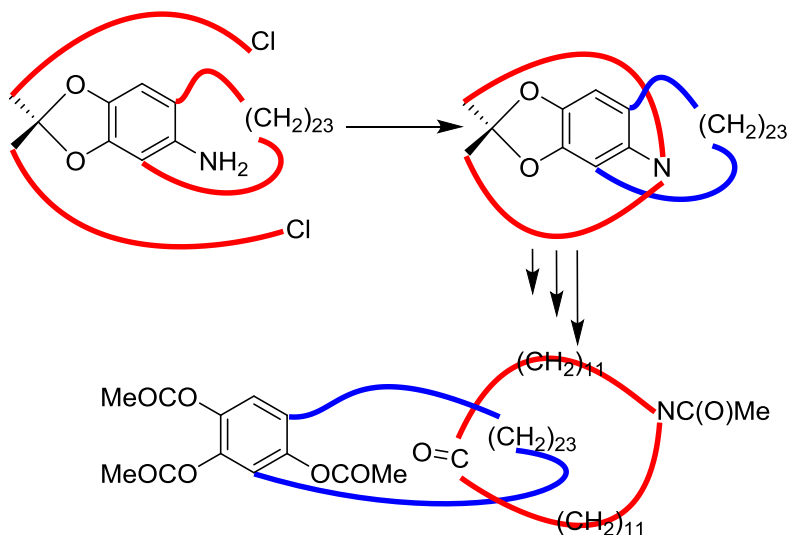


Схема 9.

В случае металлотемплатного синтеза можно выделить пассивный подход, когда металл ориентирует молекулярные фрагменты в благоприятной для образования сцепления конформации, однако никакого преимущества от реакционной способности иона металла система не получает (Рисунок 25а). Напротив, использование активного темплатного подхода позволяет не только предорганизовать молекулы-прекурсоры для их последующего сцепления, но и выступать металлу в качестве катализатора для образования ковалентной связи (Рисунок 25б). Это не только повышает выходы целевых механомолекул зачастую

до практически количественных, но и позволяет использовать каталитически малые количества темплата. В рамках активного темплатного подхода активно используется медь-катализируемое азид-алкинильное циклоприсоединение, которое является базовой реакцией в рамках концепций клик-химии и биоортогональной химии, за разработку которых в 2022 году была вручена Нобелевская премия по химии. В отличие от пассивного темплатного подхода, для активного темплатирования характерен кинетический контроль.

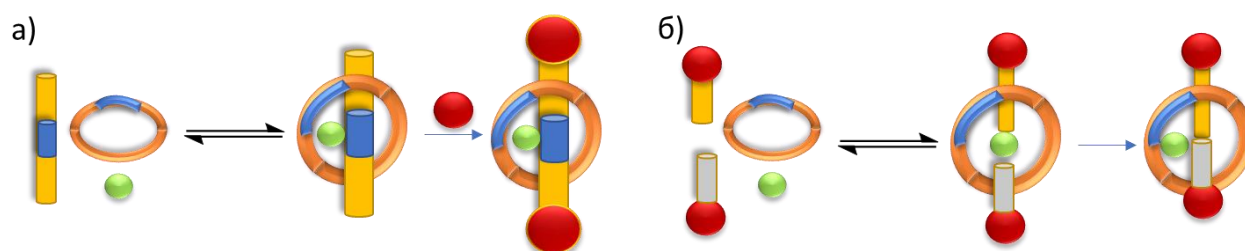


Рисунок 25 – (а) Пассивный и (б) активный темплатный подходы в синтезе механомолекул.

Далеко не все механически сцепленные молекулы имеют механические связи, поскольку зацепления возможны и в молекулах без выраженных составных частей, например, в молекулярных узлах. Для обозначения узлов принята нотация Александра-Бриггса, которая указывает число пересечений и узлов. Среди известных примеров – узел Соломона, звезда Давида и тройной узел. Первичными узлами обозначают узлы, которые нельзя представить через связную сумму двух и более других узлов, например, трилистник или [2]катенан, в то время как их связная сумма даст составные узлы, соответственно, бабушкин узел и [3]катенан.

Химический состав катенанов или ротаксанов идентичен суммарному составу их составных компонентов, что позволяет определить сцепленные молекулы как форму *топологической изомерии* их составных частей (Рисунок 26). Дополнительно число топологических изомеров будет определяться числом переплетений в узлах. Существование топологической изомерии предполагает и существование *топологических энантиомеров*, в которых молекулярно запутанная система хиральна ввиду переплетения компонентов, а не присущей им точечной или планарной хиральности. Например, узел Соломона или звезда Давида будут являться топологическими изомерами зацепления Хопфа, а трилистник – топологическим изомером тривиального узла.

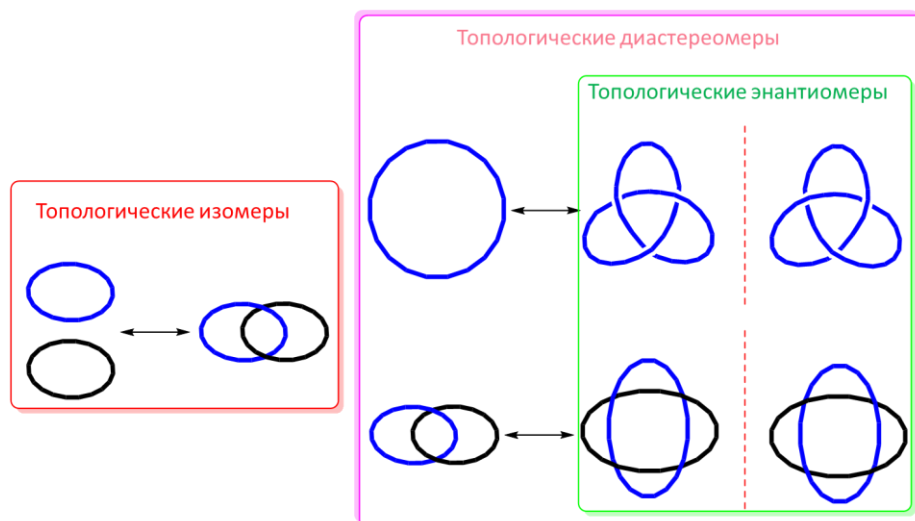


Рисунок 26 – Топологическая стереоизомерия (топоизомерия) механически сцепленных молекул.

Для синтеза молекулярных узлов распространение получили геликаты. *Линейный геликатный подход* относится к вспомогательной сборке линейного геликата с участием металлотемплатов и последующей сшивке терминальных групп каждой цепи. В случае нечетного числа металлоцентров образуются механомолекулы, а при их четном числе получают мономолекулярные узлы. Линейный подход неэффективен при замыкании длинных геликатов, а также характеризуется образованием негеликатных комплексов.

Существенным прогрессом в синтезе узлов с множеством пересечений стал *круговой геликатный подход*, который использует геликаты циклической структуры для темплатирования точек пересечения, необходимых для образования узлов. В отличие от линейных геликатов, концевые группы в круговых геликатах лучше предорганизованы для циклизации в механически сцепленные молекулы. Кроме того, в циклических геликатах возможны несколько вариантов циклизации, что позволяет в случае квадратного геликата получить помимо узла Соломона более сложные узлы, например мат Каррика.

Таким образом, первоначальный интерес к механически связанным системам был обусловлен сложностью их синтеза и эстетической привлекательностью. Однако по мере появления эффективных методов синтеза топологически запутанных молекул, в том числе молекул с механической связью (активный и пассивный темплатный подход, а также круговой геликатный метод), такие молекулы стали рассматриваться как выход на контролируемое молекулярное движение, молекулярные вычисления и многокомпонентные молекулярные машины со сложным поведением наряду с биохимическими системами в природе. Это приводит к появлению новых свойств (например, топологическая стереоизомерия) и открывает новые возможности в дизайне молекулярных устройств и машин, а также позволяет лучше понимать механизмы реакций в биологических системах с участием таких структур.

Практический кейс для иллюстрации аллостерического инициирования и управления катализом с помощью молекулярного узла

Несмотря на то, что узлы являются фундаментальными структурными элементами, им зачастую трудно найти практическое применение. На примере молекулярного пятилистного узла, комплекса ионов цинка с продуктом внутримолекулярного олефинового метатезиса трис-бипиридилного лиганда показано аллостерическое инициирование и управление реакциями, катализируемыми кислотами Льюиса [9]. Ввиду высокой константы связывания полученного узла с бромид-ионом происходит расщепление связи углерод-галоген и *in situ* генерируется тритильный карбокатион, который далее катализирует присоединение по Михаэлю или реакцию Дильса-Альдера с участием молекул акролеина. Архитектура узла играет ключевую роль для такого эффекта, поскольку ограничивает конформации, которые может принимать молекулярная цепочка, и предотвращает образование каталитически неактивных частиц при связывании металла. Результаты работы предполагают, что узловая топология молекул может стать полезной стратегией для снижения числа степеней свободы подвижных цепей, позволяющее им принимать термодинамически недоступные в иных условиях функциональные конформации.

6.2. Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение механической связи и объясните, почему молекулярную топологию считают отдельным (пятым) уровнем структуры. Приведите пример топологически сцепленной молекулы.
2. Назовите два ключевых подхода к синтезу механически сцепленных молекул.
3. Перечислите основные классы молекулярных узлов и катенанов. Какой параметр является основным для их классификации?
4. Почему топологически сцепленные системы (катенаны, ротаксаны) обладают уникальными свойствами и считаются перспективными для создания молекулярных машин?
5. К какому классу механически сцепленных молекул относится продукт реакции 18-крауна-6 с 4-бромбутанолом-1, взятых в равных эквивалентах, в щелочной среде? Нарисуйте структурную формулу и обозначьте его в нотации Александра-Бриггса.

7. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ УСТРОЙСТВА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАШИНЫ

7.1. Общий обзор молекулярных устройств

Развитие химии макроциклов, а также появление эффективных методов синтеза механически сцепленных молекул позволяет рассматривать их как системы, выполняющие сложные функции. Это, а также стремление получить аналоги имеющихся в природе молекул, способных к сложному поведению

(ферменты, механизмы саморазмножения, транспортные и сигнальные белки), привело к введению концепций *супрамолекулярных устройств* и *молекулярных машин*, которые состоят из нескольких молекулярных компонентов и, соответственно, имеют набор индивидуальных свойств и выполняют определенную задачу для получения полезного результата. В отличие от большой молекулы, где заряд или возбужденное состояние делокализованы по всей структуре, в случае супрамолекулярного устройства заряд или возбужденное состояние локализованы на определенном участке молекулы. При сравнении макроскопических и молекулярных устройств следует отметить, что инерция и гравитация на молекулярном уровне практически не играют роли. В условиях произвольных термических флуктуаций молекул основным затруднением является не приведение в движение, а его контроль с получением направленного движения и выполнения работы над системой. Например, в *переключателях*, простейших типах молекулярных устройств, движение ненаправленное и отличается от такового в молекулярных машинах, которые выполняют работу над окружением. *Молекулярный мотор* является разновидностью молекулярной машины, постоянно выполняя работу по храповому механизму и выводя систему из равновесия. Такой механизм является ключевой особенностью молекулярной машины, который выходит за рамки простого переключения и вовлекает в направленное поступательное или вращательное движение термическое броуновское движение, блокируя остальные направления движения.

Для отнесения исследуемой системы к молекулярным машинам и *машиноподобным системам* следует использовать следующее дерево решений (Рисунок 27). Если система не имеет состояний в кинетической ловушке, то она находится на пути к равновесию или в равновесии и не является машиной, например, ферментативные реакции, открытые каналы или случайное блуждание. При наличии таких состояний, но при отсутствии выполнения работы система находится в кинетической ловушке и является машиноподобной, например, переключатели. Если система выполняет работу без внешнего переключения условий, то она выводится из равновесия и представляет собой неавтономную машину, например, сцепленные молекулы, движимые внешними флуктуациями. Наконец, системы, выполняющие работу путем преобразования из химической или фотонной энергии или постоянного электромагнитного поля, находятся далеко от равновесия и являются автономными машинами.

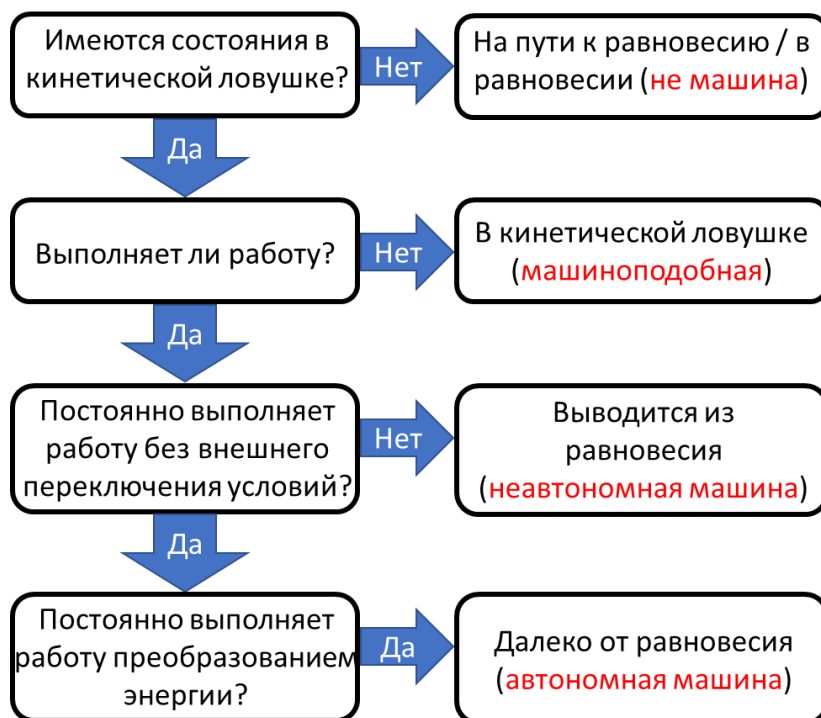


Рисунок 27 – Алгоритм определения типа молекулярных машин.

В качестве молекулярных переключателей могут быть использованы фотоиндуцируемые химические реакции. Например, производные азобензола изомеризуются из устойчивой желтой транс-формы в оранжевый цис-изомер при УФ-облучении. Данный процесс обратим при нагревании или в видимом свете. Еще одним примером фотохромных устройств являются спиропираны, которые переходят из циклической в открытую форму и обратно под воздействием света или тепла.

Гетероядерные металлокомплексы рутения и иридия, собранные по стратегии металлокомплексов как металлов и металлокомплексов как лигандов, являются классом светособирающих каталитических систем с помощью фотоиндуцированного переноса электрона, которые могут использовать солнечную энергию для выполнения энергозатратных химических реакций, например, расщепление воды до водорода и кислорода или фотосинтез. Достаточно простой задачей является создание светопреобразующих устройств, которые поглощают свет на одной длине волны и испускают в другой. В этом качестве показательным является криптантный комплекс ионов европия и бипиридилных фрагментов, которые не только являются антенной для уровней энергии европия, с которых идет эмиссия, но и экранируют их от молекул растворителя, вызывающих безызлучательную релаксацию возбужденного состояния. Более сложной системой является молекулярный сенсор: в нем присутствует как рецепторный фрагмент, отвечающий за связывание определенного субстрата, так и сигнальный участок, дающий аналитический сигнал на связывание аналита. Критериями эффективного сенсора является его

устойчивость, избирательность и сродство к молекуле гостя, эффективное преобразование сигнала, быстрая сенсibilизация и удобная доставка до целевой системы.

На основе молекулярных сенсоров можно предложить устройства, выполняющие логические операции (Рисунок 28). Например, логические вентили, выдающие определенный сигнал при заданном наборе вводных данных. В конъюгате антрацена и 18-бензокрауна-6, где в спейсере имеется атом азота, неподеленная пара атома азота или бензольное кольцо участвуют в фотоиндуцированном переносе энергии, что тушит эмиссию антрацена, этот эффект можно устранить только в присутствии ионов натрия и водорода, что соответствует логической операции И. При сопряжении антранильного фрагмента с азокраун-эфирным фрагментом реализуется операция ИЛИ при добавлении ионов натрия либо калия. Интересно сопоставить флуоресцентный отклик в структурно схожих комплексах производного додекантетрауксусной кислоты DOTA с ионами тербия. В случае заместителя с амидной группой, сопряженной с хинолиновым фрагментом, выполняется операция ЗАПРЕТ и эмиссия наблюдается только в присутствии протонов и отсутствии молекул кислорода, в то время как при наличии метиленового спейсера между амидной группой и фенантридиновым гетероциклом эмиссия наблюдается при одновременном отсутствии протонов и молекул кислорода, что соответствует операции И-НЕ. В молекулах бипиридина с флуорофорами бордипиррометена BODIPY наблюдается тушение эмиссии в присутствии ионов цинка и протонов, что аналогично операции ИЛИ-НЕ. В пуш-пульном олефине с карбоксилатными и хинолиновой группами при связывании кальция или ионов водорода полоса поглощения сдвигается в синюю и красную область, соответственно, а в их совместном присутствии исходная полоса поглощения восстанавливается вследствие аддитивного эффекта, что позволяет рассматривать полученную систему как логические вентили исключающего или-не (для поглощения) и исключающего или (для пропускания).

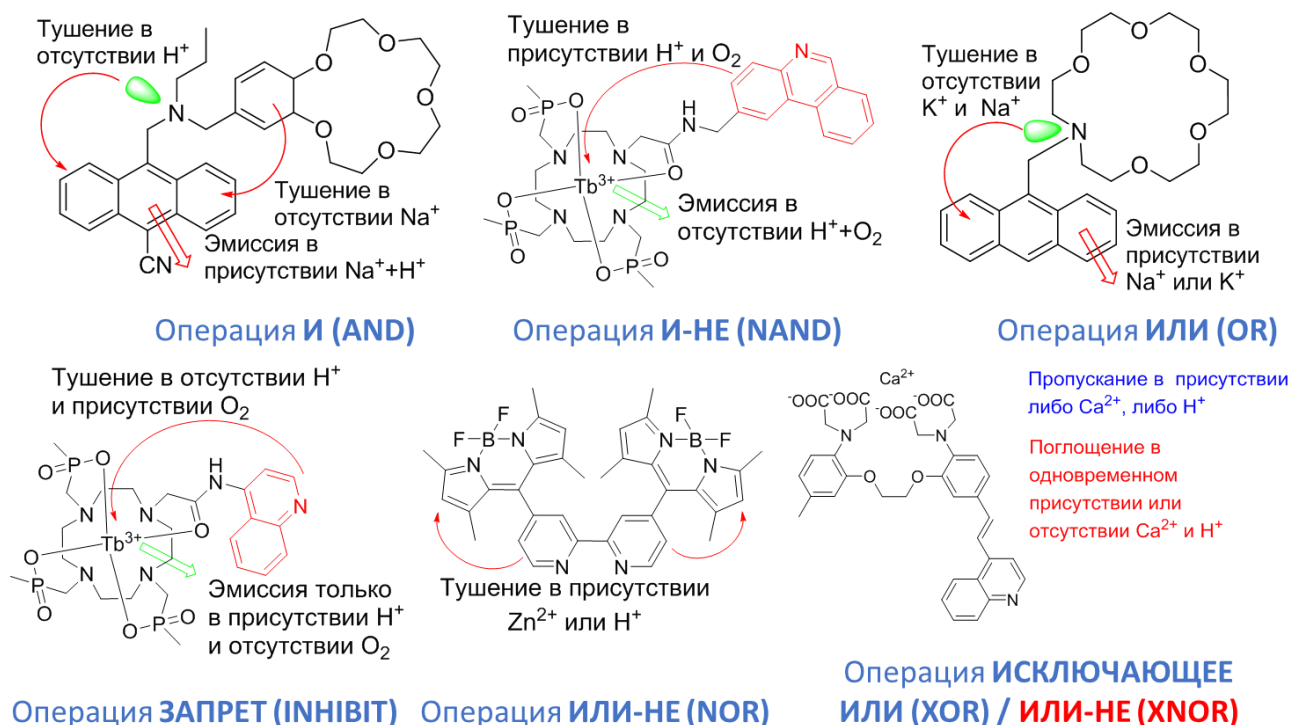


Рисунок 28 – Реализация логических операций на молекулярном уровне.

Далее рассмотрим синтезированные аналоги биологических молекулярных машин. Прототип биологических мышц, работающих на химической энергии гидролиза молекул аденозин-трифосфата АТФ, был получен на основе гидразоновых производных терпиридина. Данный полигетероцикл связывается с ионами свинца, высвобождаемых в кислой среде из трис-этилендиаминного лиганда, образуя геликатный комплекс и сокращаясь в линейных размерах от 4 нм до 7 Å. Данный процесс становится обратимым при добавлении основания, которое депротонирует конкурентный лиганд и вызывает диссоциацию геликатного комплекса. Таким образом, полученная система обратимо сворачивается и разворачивается при связывании и высвобождении ионов свинца под действием реакций протонирования и нейтрализации.

На примере тройного [2]ротаксана была реализована схема молекулярного челнока. В щелочной среде краун-эфирный фрагмент участвует в ион-дипольных взаимодействиях с атомами азота виологенового фрагмента, но при протонировании поднимается к заряженным амино-группам и образует с ними прочные водородные связи. Этот процесс становится обратимым при добавлении щелочи.

Трехкомпонентный химически управляемый молекулярный храповик был получен на основе [2]ротаксана. Краун-эфирный макроцикл обратимо и направленно перемещается от одного к другому концу ахиральной дорожки с тремя отделениями с использованием реакции ацилирования, промотируемой хиральным катализатором. При бензоилировании хиральных гидроксильных групп макроцикл блокируется с правой стороны дорожки из-за большого размера

хиральной группы. Использование катализатора противоположной конфигурации блокирует краун-эфир с левой стороны дорожки. Таким образом, направление движения макроцикла зависит от абсолютной конфигурации катализатора. Для системы молекулярных ходунков был использован арсенал динамической ковалентной химии с участием гидразоновых и дисульфидных фрагментов. Изменение кислотности вызывает миграцию подвижного компонента (красный) из одного в другой конец дорожки по механизму передающей ноги. Система достигает равновесного распределения через несколько циклов. Замена обратимой реакции дисульфидного обмена на необратимый редокс переход приводит к направленному транспорту ходунков от распределения с минимальной энергией.

В развитии концепции молекулярных моторов ключевую роль сыграли работы Бена Феринги, за которые ему была вручена Нобелевская премия по химии в 2016 году. Им были предложены стерически загруженные спиралевидные алкены, которые выполняют однонаправленное движение (Рисунок 29). При УФ облучении происходит транс-цис изомеризация у двойной связи, и устойчивый *(P,P)*-транс изомер переходит в менее выгодную *(M,M)*-цис форму. В результате происходит инверсия введенной спиральности, а метильные группы переходят из псевдоаксиального в псевдоэкваториальное положение. *(M,M)*-цис изомер релаксирует в энергетически выгодную конфигурацию с псевдоаксиальным положением путем *термической инверсии спирали*, включающей половинный оборот с образованием *(P,P)*-цис изомера. При этом происходит повторная инверсия спиральности. Несмотря на равновесность процесса термической инверсии спирали, разница в энергиях между исходным и текущим состоянием настолько велика, что по сути этот этап становится однонаправленным и необратимым и тем самым влияет на направление вращения. После дополнительной фотохимической изомеризации с образованием неустойчивой *(M,M)*-транс формы с дальнейшей термической инверсией спирали получается исходная форма, и в результате описанный цикл приводит к полному обороту одной половины молекулы вокруг другой половины, а направление вращения будет зависеть от абсолютной конфигурации хиральных центров. Данный процесс продолжается до тех пор, пока к системе подводится необходимая световая энергия.

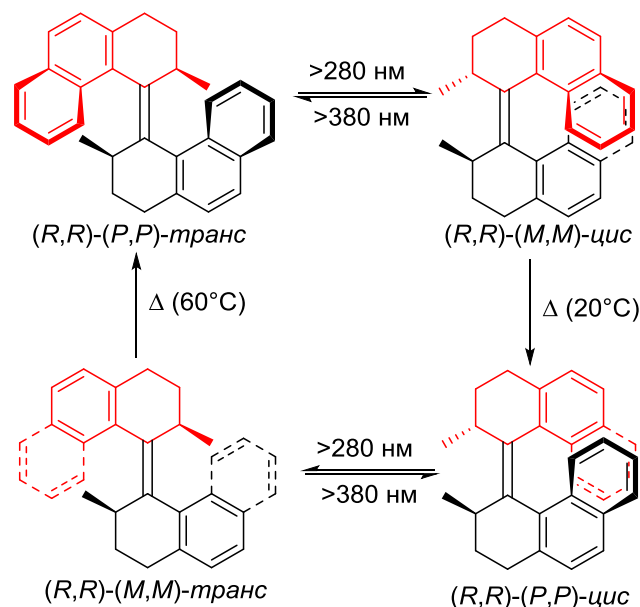


Рисунок 29 – Принцип работы молекулярных моторов Феринги.

Рассмотренные в данном разделе супрамолекулярные системы показывают, что в создании молекулярных устройств и молекулярных машин акцент ставится не на том, как выглядят молекулы, а на том, какую работу они выполняют. В настоящее время на уровне молекул получены прототипы устройств, выполняющих простейшие логические операции, а также имитирующих механическое движение: молекулярные мышцы, челноки, моторы и автомобили. Примеры саморазмножающихся систем и других высокопроизводительных молекулярных устройств в природе, а также ожидаемые эффекты от реализации идеи молекулярных вычислений и создания элементной базы наноэлектроники позволяют надеяться, что получаемые молекулярные устройства будут выполнять все более сложные функции с понятными принципами дизайна и контроля молекулярных компонентов.

7.2. Вопросы для самоконтроля

1. Сравните макроскопические и молекулярные аналоги устройств по трём категориям: «переключатель», «машина» и «мотор». В чём заключаются принципиальные различия в их функционировании на макро- и молекулярном уровнях?
2. Опишите компонентный состав и принцип работы супрамолекулярного сенсора. Какие функциональные блоки входят в его структуру и какую роль каждый из них выполняет?

7.3. Лабораторная работа №2. Определение квантового выхода флуоресценции BODIPY

Молекулярные роторы или двигатели представляют собой класс молекулярных машин, способных преобразовывать внешнюю энергию в

направленное вращательное движение. Исторически данный термин ассоциировался с белковыми комплексами, выполняющими механическую работу в живых системах (таких как АТФ-синтаза или кинезин). Однако в современной супрамолекулярной химии и нанотехнологиях это понятие было расширено и теперь включает искусственно созданные синтетические системы – как органические, так и неорганические [10].

Теоретическая возможность создания и управления молекулярными моторами была впервые обозначена Ричардом Фейнманом в его знаменитой лекции 1959 года «Там, внизу, много места», где он рассмотрел перспективы миниатюризации устройств до молекулярного масштаба. Сегодня молекулярные моторы являются ключевыми компонентами в разработке молекулярных машин, сенсоров, нанороботов и умных материалов, что делает их изучение одной из наиболее динамичных областей на стыке химии, физики и биологии [11].

Задачи работы:

1. Экспериментально изучить зависимость квантового выхода флуоресценции органического флуорофора BODIPY от вязкости среды.

2. Определить параметры уравнения Фёрстера–Хоффмана для количественного описания зависимости.

3. Сделать вывод о выраженности роторных свойств соединения.

Реагенты:

мезо-фенил-BODIPY

(5,5-дифтор-10-фенил-5H-4λ4,5λ4-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2s]диазаборинин);
изопропиловый спирт (ч.д.а); глицерин (ч.д.а).

Оборудование и расходные материалы:

- 1) Химическая посуда: градуированные пипетки или химические дозаторы, кюветы для спектрофотометра и спектрофлуориметра, стеклянные стаканы, стеклянные вials;
- 2) УФ-спектрофотометр;
- 3) Спектрофлуориметр;
- 4) Вискозиметр.

Ход работы:

- 1) *Подготовка рабочих растворов.* Приготовьте серию из 5 смесей изопропанол/глицерин в объёмных соотношениях, указанных в Таблице 3. Общий объём каждой смеси – 10 мл. После приготовления тщательно перемешайте.
- 2) *Измерение вязкости.* Для каждой смеси измерьте динамическую вязкость (η) при 25°C с помощью вискозиметра. Если прибор отсутствует, используйте справочные данные (см. Приложение).
- 3) *Приготовление рабочих растворов BODIPY.* Во все смеси внесите по 10 мкл исходного раствора BODIPY. Концентрация ротора в каждой пробе составит 10^{-6} моль/л. Перемешайте до полного растворения.

4) *Спектральные измерения.* Для каждого раствора:

- Запишите спектр поглощения в области 300–800 нм, определите оптическую плотность (A) при длине волны максимума поглощения (~670 нм).
- Запишите спектр флуоресценции при возбуждении на длине волны максимума поглощения, регистрируя излучение в области 680–800 нм.
- Для стандарта (Нильский синий в изопропиловом спирте) выполните те же измерения.

5) *Обработка результатов.* Расчёт квантового выхода флуоресценции (Φ). Используйте формулу сравнительного метода:

$$\Phi_x = \Phi_{st} \frac{S_x}{S_{st}} \frac{1 - 10^{-A_{st}}}{1 - 10^{-A_x}} \frac{n_{st}^2}{n_x^2},$$

где Φ – квантовый выход флуоресценции, S – интегральная площадь под спектром излучения, A – поглощение на длине волны возбуждения, n – показатель преломления растворителя. Индексы x и st относятся к неизвестному и эталонному решениям соответственно.

Постройте график зависимости Φ от η . Постройте график зависимости $\log(\Phi)$ от $\log(\eta)$.

Для определения параметров уравнения Фёрстера–Хоффмана аппроксимируйте данные линейной функцией $\log(\Phi) = \log(z) + \alpha \cdot \log(\eta)$, откуда будут получены параметры α (показатель чувствительности ротора к вязкости) и z (константа).

6) *Интерпретация результатов.*

- Обсудите, как изменение вязкости влияет на флуоресценцию.
- Оцените величину α : значения в диапазоне 0,2–0,6 характерны для молекулярных роторов.

Предложите возможные области применения BODIPY на основе его чувствительности к вязкости.

Таблица 3. Составы бинарных смесей для исследования.

Смесь	Изопропанол, мл	Глицерин, мл	Доля глицерина, %
1	10,0	0,0	0
2	7,5	2,5	25
3	5,0	5,0	50
4	2,5	7,5	75
5	0,0	10,0	100

Результаты работы оформляются в виде отчета с описанием хода работы и оформлением графика зависимости Φ от η и графика зависимости $\log(\Phi)$ от $\log(\eta)$ (Рисунок 30). Результат работы засчитывается при оформлении указанных выше пунктов и коэффициентом корреляции в графике $\log(\Phi)$ от $\log(\eta)$ не ниже 0,90.

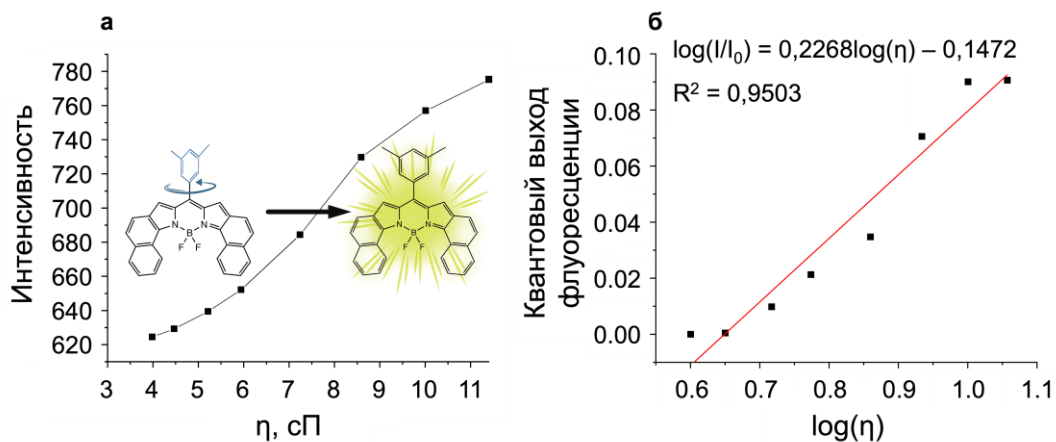


Рисунок 30 – Пример оформления (а) графика зависимости Φ от η и иллюстрация «работы» молекулярного ротора; (б) графика зависимости $\log(\Phi)$ от $\log(\eta)$.

Список литературы

1. Supramolecular chemistry tools. <http://supramolecular.org/>
2. Muravev, A. Switching ion binding selectivity of thiacalix[4]arene monocrowns at liquid-liquid and 2D-confined interfaces / A. Muravev, A. Yakupov, T. Gerasimova, R. Nugmanov, E. Trushina, O. Babaeva, G. Nizameeva, V. Syakaev, , S. Katsyuba, S. Selektor, S. Solovieva, I. Antipin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 3535.
3. Escobar, E. C. Removal of Cs⁺ in water by dibenzo-18-crown-6 ether tethered on mesoporous SBA-15 as a reusable and efficient adsorbent / E.C. Escobar, J.E.L. Sio, A.P. Bendoy, R.E.C. Torrejos, H.T. Fissaha, H. Kim, W.-J. Chung, G.M. Nisola // *J. Water Process Eng.* – 2021 – Vol. 39. – P. 101716.
4. Renny, J. S. Method of continuous variations: applications of job plots to the study of molecular associations in organometallic chemistry / J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge, D. B. Collum // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 11998–12013.
5. Ji, X. Encoding, Reading, and Transforming Information Using Multifluorescent Supramolecular Polymeric Hydrogels / X. Ji, R.-T. Wu, L. Long, X.-S. Ke, C. Guo, Y.-J. Ghang, V. M. Lynch, F. Huang, J. L. Sessler // *Adv. Mater.* – 2018. – Vol. 30. – P. 1705480.
6. Baldina, A.A. Uricase crowding via polyelectrolyte layers coacervation for carbon fiber-based electrochemical detection of uric acid / A. A. Baldina, L. V. Pershina, U. V. Noskova, A. A. Nikitina, A. A. Muravev, E. V. Skorb, K. G. Nikolaev // *Polymers.* – 2022. – V. 14. – P. 5145.
7. Fenton, D. E. Metallobiosites and their synthetic analogues—a belief in synergism. 1997–1998 Tilden Lecture / D. E. Fenton // *Chem. Soc. Rev.* – 1999. – Vol. 28. – P. 159–168.
8. Tsuruoka, T. Highly luminescent mono- and multilayers of immobilized CdTe nanocrystals: controlling optical properties through post chemical surface modification / T. Tsuruoka, R. Takahashi, T. Nakamura, M. Fujii, K. Akamatsu, H. Nawafune // *Chem. Commun.* – 2008. – No. 14. – P. 1641–1643.
9. Marcos, V. Allosteric initiation and regulation of catalysis with a molecular knot / V. Marcos, A. J. Stephens, J. Jaramillo-Garcia, A. L. Nussbaumer, S. L. Woltering, A. Valero, J.-F. Lemonnier, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh // *Science.* – 2016. – Vol. 352. – P. 1555–1559.
10. Davis, A. P. Synthetic molecular motors / A. P. Davis // *Nature.* – 1999. – Vol. 401. – P. 120–121.
11. Feynman, R. P. There's plenty of room at the bottom—An invitation to enter a new field of physics / R. P. Feynman // *Caltech Eng. Sci.* – 1960. – Vol. 23. – P. 5.

Сбытов Дмитрий Алексеевич
Муравьева Екатерина Андреевна
Скорб Екатерина Владимировна
Муравьев Антон Андреевич

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ: КОМПЛЕКСЫ
ГОСТЬ-ХОЗЯИН, САМОСБОРКИ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
УЗЛЫ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ УСТРОЙСТВА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Редакционно-издательский отдел Университета ИТМО

Зав. РИО

Н.Ф. Гусарова

Подписано к печати

Заказ №

Тираж

Отпечатано на ризографе

Редакционно-издательский отдел
Университета ИТМО
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49, литер А