

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИЙ  
КОНТРОЛЬ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ  
РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ТА  
КАТАЛІЗУ, ЕФЕКТИВНЕ  
МОЛЕКУЛЯРНЕ РОЗПІЗНАВАННЯ  
БІМОЛЕКУЛЯРНИХ РЕАКЦІЙ.

Виконав:  
студент 3 курсу  
кафедри органічної хімії  
**Мельниченко Георгій**

## **ВСТУП**

Термін молекулярне розпізнавання - природне явище, принципово важливе у хімії та біології. Він передбачає специфічну взаємодію двох або більше молекул шляхом нековалентного зв'язку і є елементарною основою в таких біологічних процесах клітинна сигналізація, ферментний каталіз, транскрипція, трансляція, реплікація ДНК та транспорт. Найважливіші компоненти життя, такі як метаболізм, інформація обробка та реплікація відбуваються здебільшого шляхом специфічної взаємодії біологічних молекули білка, ДНК тощо. Нековалентне зв'язування відноситься до водневого зв'язку, взаємодії метал-ліганд, гідрофобних сил, сил ван дер Ваальса, взаємодії  $\pi - \pi$ , зв'язку галогену, електростатичного та / або електромагнітного впливу.

Термін *молекулярне розпізнавання* відноситься до специфічної взаємодії двох або більше молекул за допомогою нековалентного зв'язку, такого як водневий зв'язок, металоорганіка, гідрофобні сили, сили Ван Дер Ваальса, п-п взаємодії, галогенові зв'язки, електростатичні та/або електромагнітні ефекти.

### *БІОЛОГІЧНІ СИСТЕМИ*

Молекулярне розпізнавання відіграє важливу роль у біологічних системах і спостерігається між рецептором-лігандом, антигеном-антитілом, днк-білком, цукром-лектином, рнк-рибосоною тощо.

### *СИНТЕТИЧНЕ МОЛЕКУЛЯРНЕ РОЗПІЗНАВАННЯ*

Останні роботи говорять про те, що елементи молекулярного розпізнавання можуть бути синтезовані синтетично в наномасштабі, що обходить необхідність природних елементів молекулярного розпізнавання для розробки засобів чутливості для малих молекул.

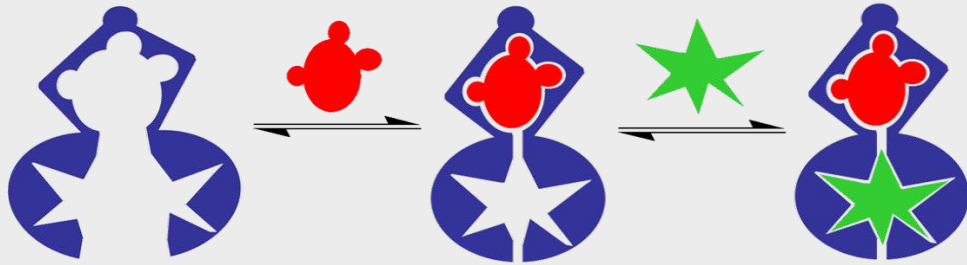
### *НАДМОЛЕКУЛЯРНІ СИСТЕМИ*

Хіміки продемонстрували, що можна створити багато штучних надмолекулярних систем, що демонструють молекулярне розпізнавання. Одним з найбільш ранніх прикладів такої системи є краунові ефіри, здатні вибірково зв'язувати конкретні катіони. Однак з тих пір була створена низка штучних систем.

Static:



Dynamic:



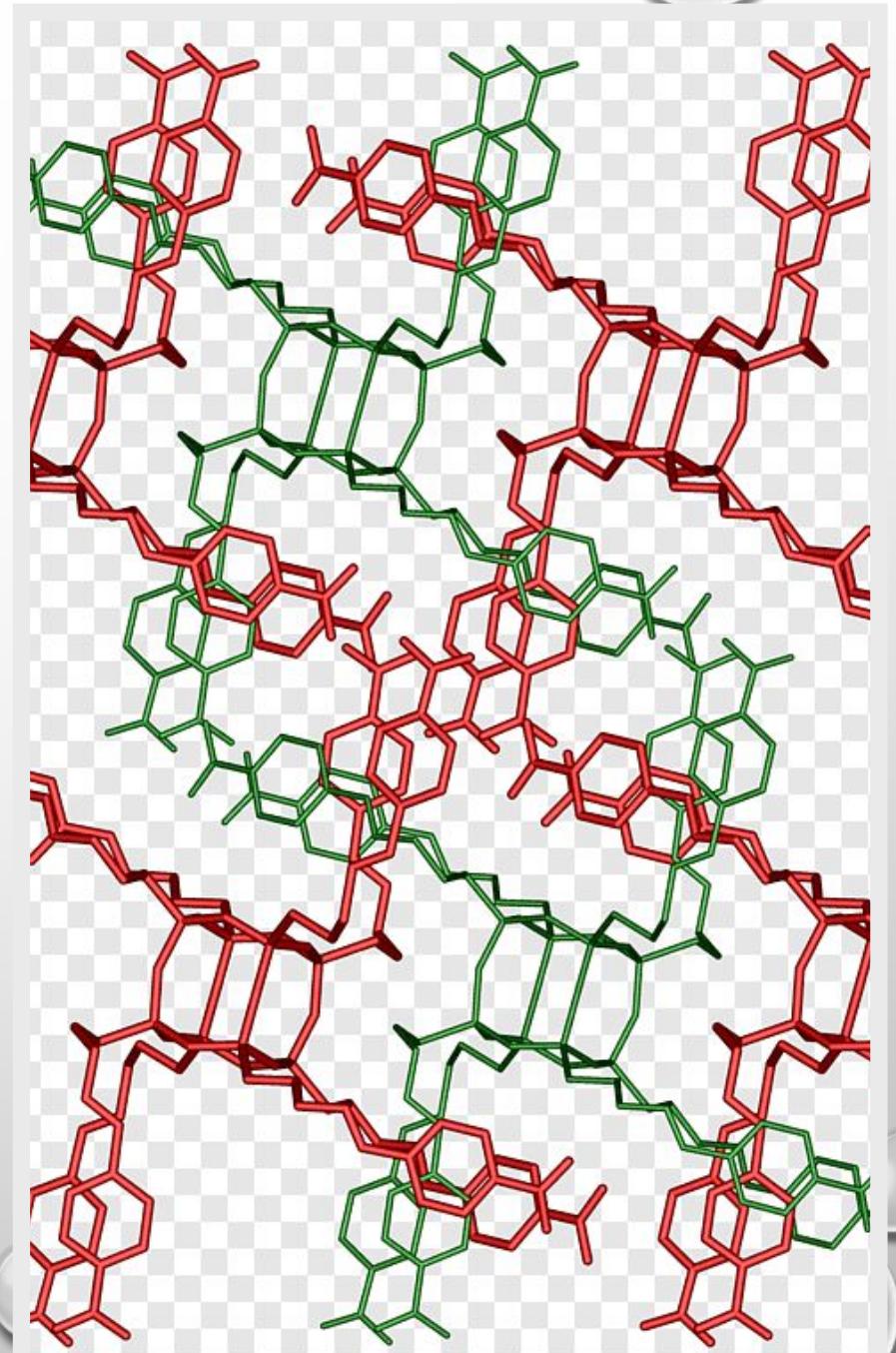
*Статичне розпізнавання між одним гостем і одним вузлом зв'язування хоста. При динамічному розпізнаванні зв'язування перший гість на першому місці зв'язування викликає зміну конформації, що впливає на константу асоціації другого гостя на другому місці зв'язування. У цьому випадку це позитивна алостерична система.*

**Статичне проти динамічного.**

Молекулярне розпізнавання можна розділити на статичне молекулярне розпізнавання та динамічне молекулярне розпізнавання. Статичне молекулярне розпізнавання уподібнюється взаємодії ключа і замкової щілини; це реакція комплексоутворення типу 1:1 між молекулою господаря та гостьовою молекулою, щоб утворити комплекс господар-гість. Для досягнення вдосконаленого статичного молекулярного розпізнавання необхідно зробити місця розпізнавання, специфічні для гостьових молекул.

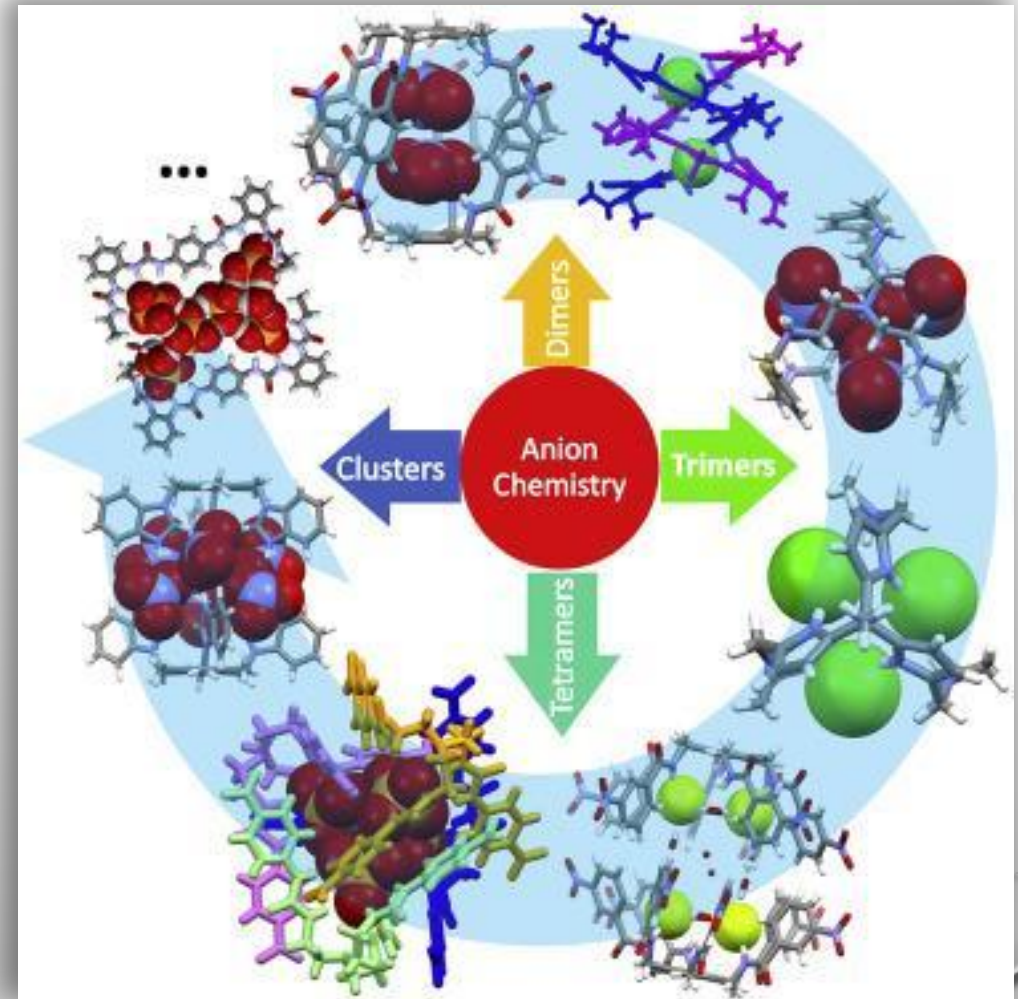
# СКЛАДНІСТЬ

Недавнє дослідження, засноване на молекулярному моделюванні та константах відповідності, описує молекулярне розпізнавання як явище організації. Навіть для таких маленьких молекул, як вуглеводи, процес розпізнавання неможливо передбачити або спроектувати, навіть якщо припустити, що міцність кожного окремого водневого зв'язку точно відома. Однак, точне прогнозування подій молекулярного розпізнавання повинно вийти за межі статичного знімка єдиного кадру між гостем та господарем. Ентропії є ключовими чинниками прив'язки термодинаміки, і їх потрібно враховувати для більш точного прогнозування процесу розпізнавання. Ентропії рідко можна спостерігати в одиночно зв'язаних структурах (статичний знімок).



# СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИЙ КАТАЛІЗ

**Супрамолекулярний каталіз** відноситься до надмолекулярної хімії, особливо молекулярного розпізнавання та гостьового зв'язку, до каталізу. Ця область хімії спочатку була натхнена ферментативною системою, яка використовує нековалентну взаємодію, таку як водневий зв'язок, взаємодія катіон-пі та гідрофобних сил, щоб різко прискорити швидкість реакції та/або дозволити виникненню високоселективних реакцій. Оскільки ферменти структурно складні і їх важко модифікувати, надмолекулярні каталізатори пропонують більш просту модель для вивчення факторів, що беруть участь у каталітичній ефективності ферменту. Інша мета, яка мотивує цю сферу, - це **розробка ефективних та практичних каталізаторів**. Близько пов'язаною сферою дослідження є асиметричний каталіз, який вимагає молекулярного розпізнавання для диференціювання двох хіральных вихідних речовин або станів хірального переходу.



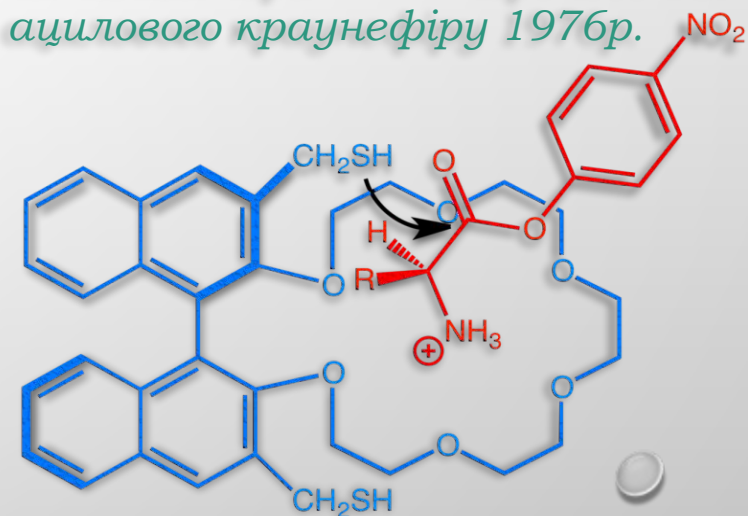
# ІСТОРІЯ

**Надмолекулярна хімія** – «хімія міжмолекулярних зв'язків», що охоплює структури та функції суб'єктів, утворених об'єднанням двох або більше хімічних видів" у своїй нобелівській лекції 1987 року, але концепція надмолекулярного каталізу була створена раніше в 1946 р. Лінусом Полінгом, коли він заснував теорію ферментативного каталізу, при якій прискорення швидкості є результатом нековалентної стабілізації перехідного стану ферментами. У 1976 році cam et al. розробили функціоналізований ефір бінаптилу корони, який каталізує трансациляцію.

З початку 1970-х років циклодекстрини були широко досліджені на предмет їх інкапсуляційних властивостей і використовувались як сайти зв'язування в надмолекулярному каталізаторі

У 1978 р., brewslow et al. розробив каталізатор на основі бета-циклодекстрину, що містить дві групи імідазолу. У 1993 р. Rebek та ін. розробив першу самозбірну капсулу, а в 1997 р. так звана структура «теніного м'яча» була використана для каталізації реакції Дільса-Альдера. техніки для побудови рецептора, а в 2003 році вони застосували методику для розробки каталізатора реакції Дільса-Альдера.

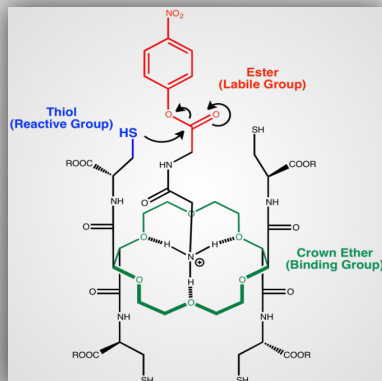
Ранній приклад імітації ферментів. Каталог каталізатора перенесення ацилового краунефіру 1976р.



# МЕХАНІЗМ КАТАЛІЗУ

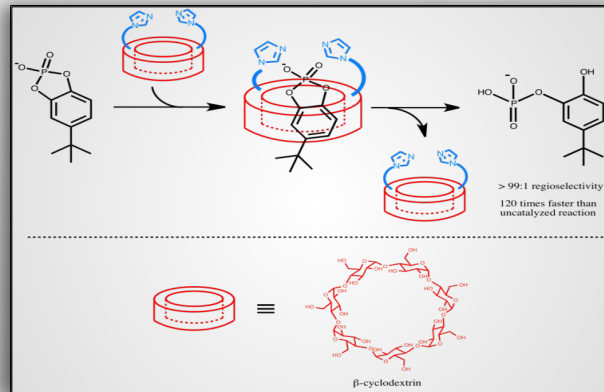
Орієнтація на реактивні та лабільні групи.

Надмолекулярний господар може зв'язуватися з гостьовою молекулою таким чином, що лабільна група гостя розташована близько до реакційноздатної групи господаря. Близькість двох груп збільшує реакційну здатність. У цьому випадку каталізатор попередньо організовується таким чином, що для реакції не потрібно великих змін. Помітним прикладом каталізаторів, які використовують цей механізм, є краун ефір Жана-Марі Лена та каталізатори на основі функціоналізованих циклодекстринів.



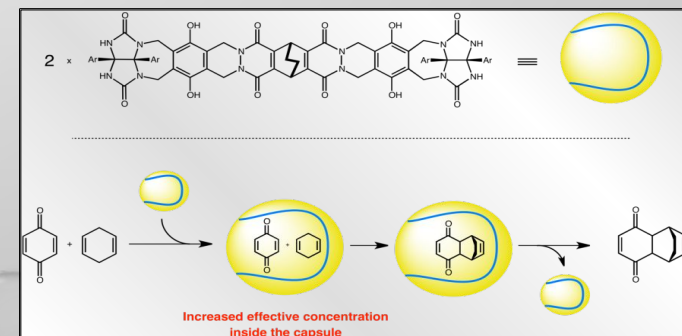
Підвищення ефективної концентрації субстрату.

Бімолекулярні реакції сильно залежать від концентрації субстратів. Тому, коли надмолекулярний контейнер інкапсулює обидва реагенти у своїй невеликій порожнині, ефективна локальна концентрація реагентів збільшується, і в результаті ентропічного ефекту швидкість реакції прискорюється. Тобто внутрішньомолекулярна реакція швидша, ніж відповідна міжмолекулярна реакція.



Стабілізація перехідного стану.

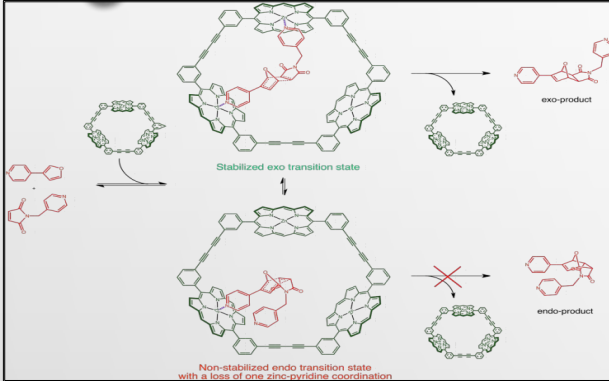
Хоча цей основний принцип каталізу поширений у малих молекулах або гетерогенних каталізаторах, проте надмолекулярні каталізатори мають важкий час використання цієї концепції через їх часто жорсткі структури.





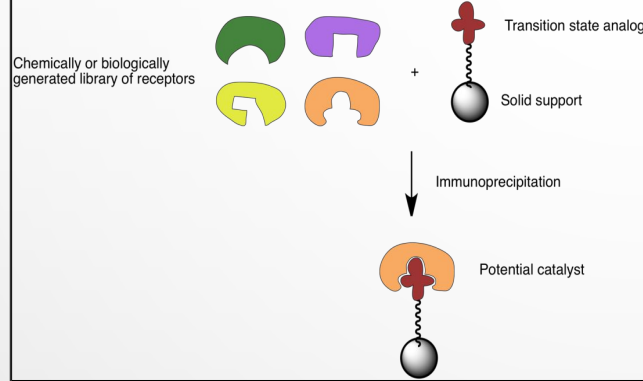
# Підходи до виготовлення надмолекулярних каталізаторів

## Дизайнерський підхід.



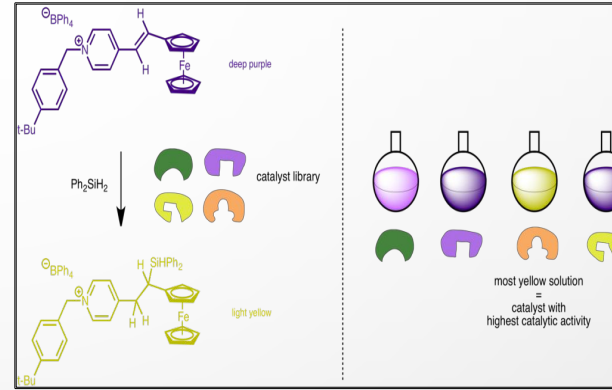
Порфіриновий тримерний каталізатор, розроблений Джеремі Сандерсом для екзоселективних реакцій Дільса-Альдера. Каталізатор стабілізує екзо-перехідний стан за допомогою стратегічного зв'язування іона цинку(II) з атомами азоту піридину на дієні та дієнофілі.

## Аналог переходу / перегляду переходного стану вибору стану



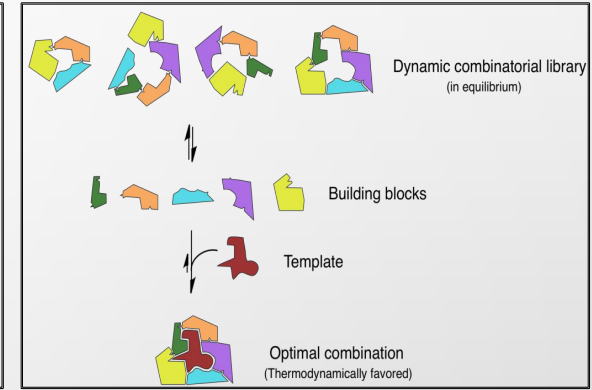
Діаграма, що зображує використання підходу вибору аналогового перехідного стану для вибору каталітичного антитіла.

## Підхід до скринінгу каталітичної активності.



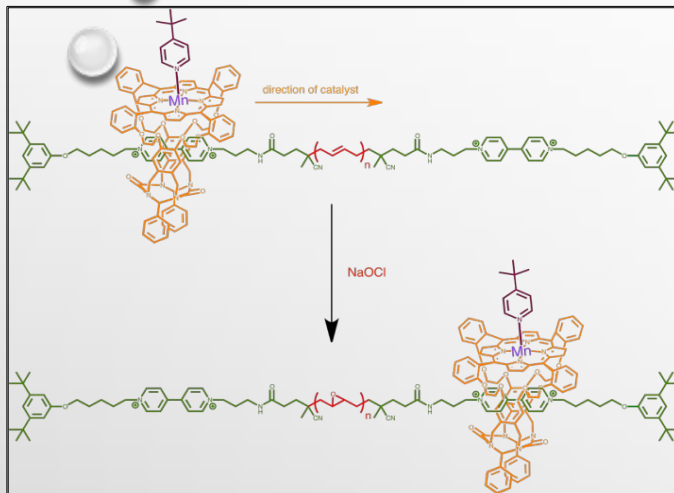
Діаграма, що зображує використання методу скринінгу каталітичної активності для екранування каталізатора.

## Динамічний комбінаторний бібліотечний підхід.

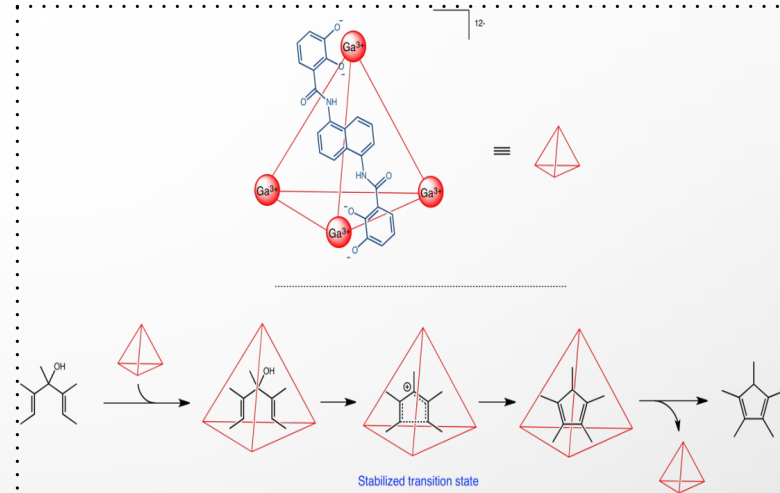


Діаграма, що зображує використання динамічної комбінаторної бібліотеки для вибору оптимального рецептора.

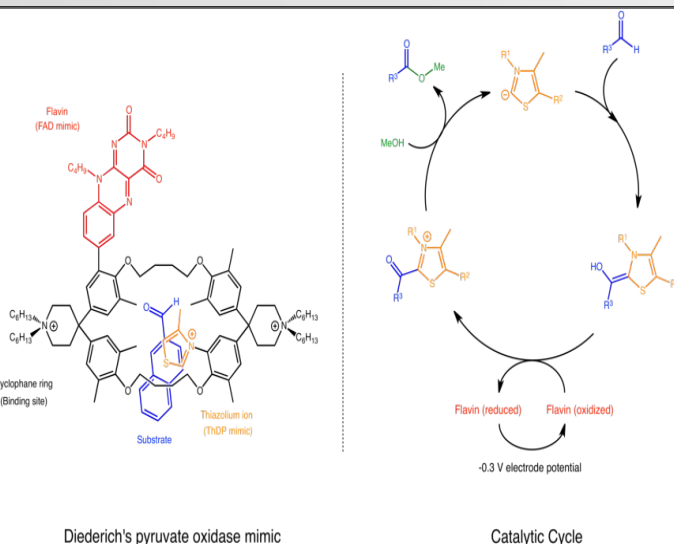
# ВИДАТНІ ПРИКЛАДИ НАДМОЛЕКУЛЯРНИХ КАТАЛІЗАТОРІВ



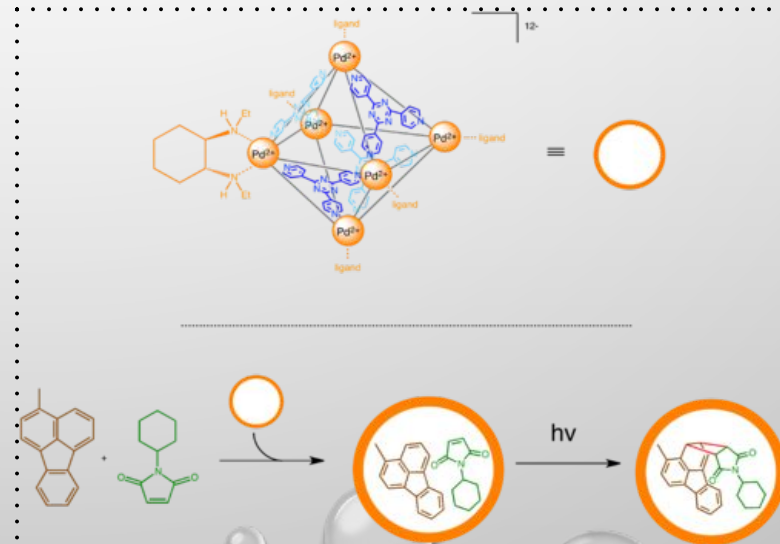
Марганцевий порфіриновий каталізатор, розробник Нольт та ін.; здатний до послідовної епоксидизації алкенового полімеру.



Самозбірний каталізатор галію, розроблений Кеном Реймоном, прискорює циклізацію Назарова шляхом стабілізації стану катіонного переходу.



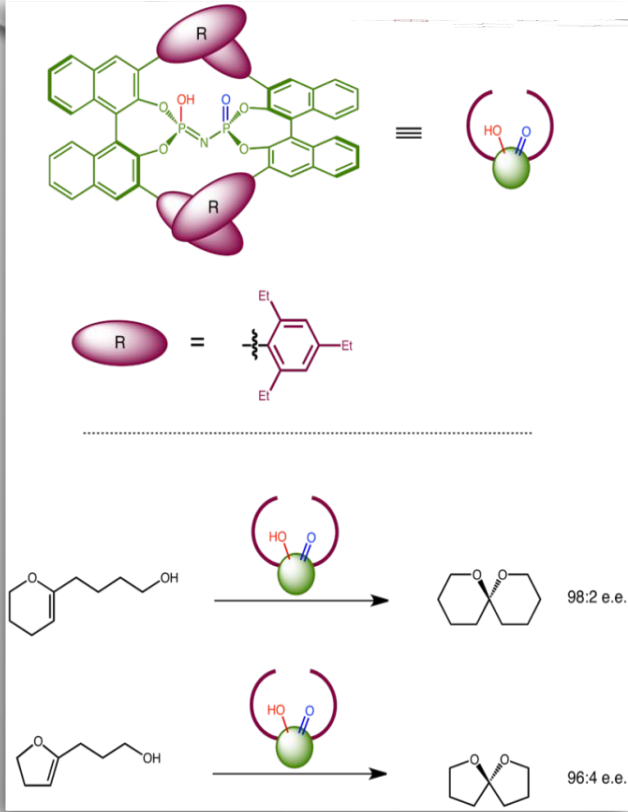
Імітатор піруватоксидази, розроблений Франсуа Дідеріхом. Каталізатор на основі циклофана використовує імітатор ThDP і імітатор FAD для прискорення окислення альдегіду в складний ефір.



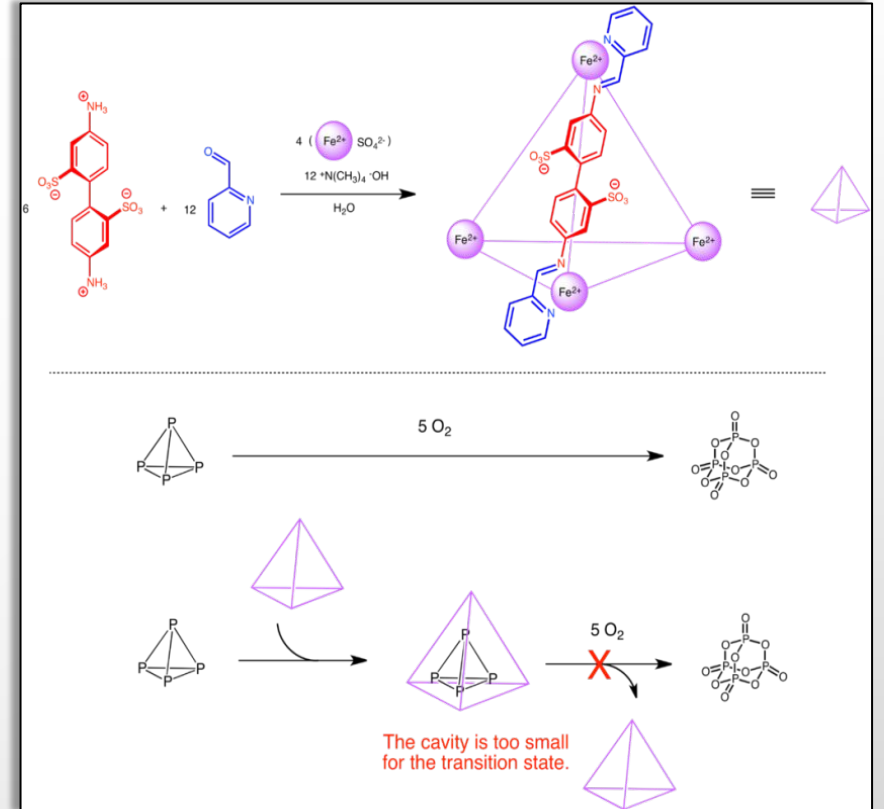
Асиметричний [2+2] фотохімічний каталізатор на основі тетраедричного комплексу паладію, розроблений Макото Фудзіта. Каталізатор має допоміжні хіральні діаміни, які викликають асиметричні зміни в порожнині.

## Надмолекулярні інгібітори

Надмолекулярні контейнери мають не лише застосування в каталізі, але й навпаки, а саме - гальмування. Молекула контейнера може інкапсулювати гостьову молекулу і, таким чином, згодом робить гостя неактивним. Механізмом гальмування може бути або те, що субстрат повністю ізольований від реагенту, або молекула контейнера дестабілізує перехідний стан реакції. Ніцке і Оркерс винайшли самомодульний надмолекулярний господар M4L6 з чотиригранною гідрофобною порожниною, який може інкапсулювати білий фосфор. Підкомпонентна тетраедрична капсула для самозбірки, розроблена Джонатаном Ніцке, робить пірофорний білий фосфор стійким до повітря. Структура, намальована тут, показує лише один ліганд для простоти, проте на краях тетраедричного комплексу є шість лігандів.



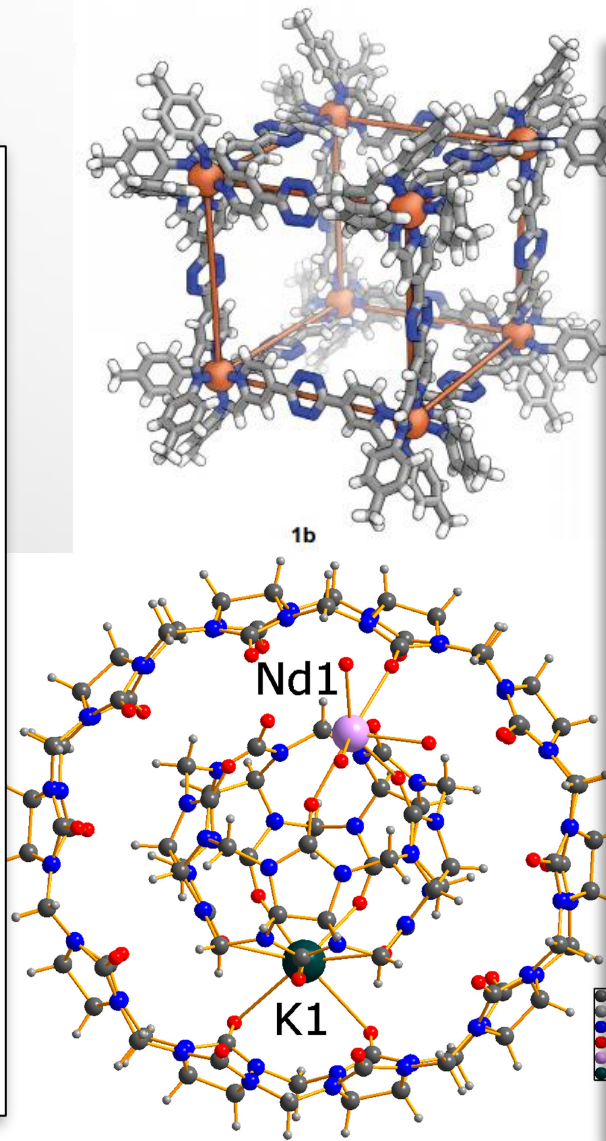
Хіральна кислота Бренстеда, розроблена Бенджаміном Лістом, працює як асиметричний каталізатор спіроацеталізації.



Субкомпонентна самозбірна тетраедрична капсула, розроблена Джонатаном Ніцке робить пірофорний білий фосфор стабільним на повітрі. Намальована тут структура показує тільки один ліганд для простоти, але на краях тетраедричного комплексу є шість лігандів.

## ПРОБЛЕМИ ТА ОБМЕЖЕННЯ

**Інгібування продукту.** У багатьох надмолекулярних каталітичних системах, розроблених для роботи з реакціями бімолекулярного приєднання, як, наприклад, Дільс-Альдер, продукт реакції пов'язується сильніше з надмолекулярним господарем, ніж два субстрати, що призводить до інгібування продуктом. В результаті ці каталізatori мають кількість обороту один і не є справді каталітичними. Для повного перетворення потрібна стехіометрична кількість каталізаторів.

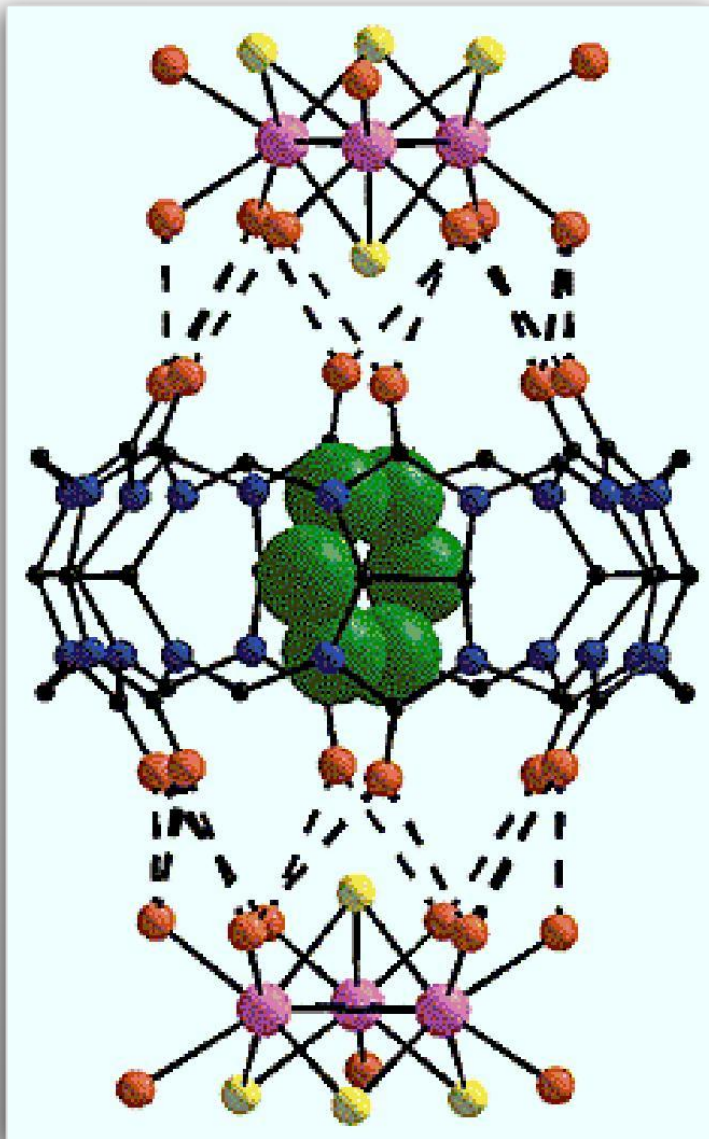


**Погана стабілізація перехідного стану.** Більшість надмолекулярних каталізаторів розробляються із жорстких будівельних блоків, оскільки жорсткі блоки менш складні, ніж гнучкі деталі в побудові потрібної форми та розміщенні функціональних груп там, де дизайнер хоче. Однак через жорсткість незначна невідповідність перехідному стану неминуче призводить до поганої стабілізації і, отже, поганого каталізу. У природі ферменти є гнучкими і можуть змінювати свою структуру, щоб зв'язати перехідний стан краще, ніж їх рідна форма.

**Труднощі синтезу та подальшої настройки.** Синтези великих складних каталізаторів вимагає багато часу та ресурсів. Несподіване відхилення від дизайну може бути катастрофічним. Після виявлення каталізатора модифікація для подальшого коригування може бути настільки синтетично складною, що вивчити бідний каталізатор легше, ніж вдосконалити його.

# ВИКОРИСТАННЯ В ІНШИХ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

**Структурно-реакційні відносини в [3+2] реакції циклоприєднання.** Диполярне циклоприєднання [3+2] між азидом і малеїмідом може бути прискорене більш ніж в 100 разів просто шляхом приєднання комплементарних сайтів впізнавання до реакційноздатних партнерів. Це прискорення швидкості відбувається через утворення реакційноздатного бінарного комплексу між азидом і малеїмідом. Зміна спостережуваного прискорення швидкості з простими структурними змінами, такими як додавання додаткових роторів, має бути відносно передбачуваним. Однак застосування простого, заснованого на роторі збільшення в системах, про яких тут повідомляється, недостатньо для правильного прогнозування реактивності. Обчислювальні дослідження показують, що природа доступних шляхів реакції в бінарному комплексі, утвореному реагентами, важлива для визначення реакційної здатності даного комплексу.

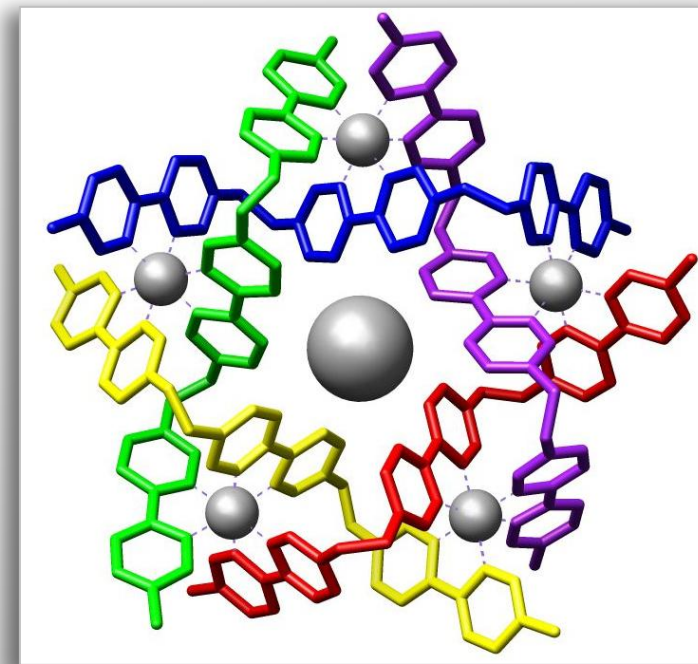


**Штучний фермент** - це синтетична, органічна молекула або іон, що відтворює певну функцію ферменту. Область обіцяє доставити каталіз зі швидкістю та селективністю, що спостерігаються у багатьох ферментах. У 2015 році було запропоновано надмолекулярний нанопристрій для біоортогональної регуляції нанозиму перехідного металу, засноване на інкапсуляції нанозіма в моношарі з гідрофільних наночасток золота, альтернативно ізолюючи його від цитоплазми або забезпечуючи доступ, відповідно до молекули контролюючого рецептора, контрольованої конкуруючим гостеві види; Пристрій має біоміметичний розмір і, як повідомлялося, успішно застосовується в живій клітині, контролюючи процеси активації флуорофора і проліків: воно було запропоновано для візуалізації та терапевтичного застосування. Була описана схема «INAZyme» («інтегрований нанозім»), яка визначає місце розташування геміну (імітатора пероксидази) з глюкозооксидазою (GOx) в субмікронній близькості, забезпечуючи швидкий і ефективний ферментний каскад, про який повідомлялося в якості динамічного моніторингу рівня глюкози в клітинах головного мозку. Описано метод іонізації гідрофобно-стабілізованих колоїдних наночастинок з підтвердженням їх ферментативної мімікрії в водній дисперсії.

# ВИСНОВКИ

Теорія молекулярного розпізнавання передбачає, що це наука, що швидко розвивається, яка визнає слабкі міжмолекулярні сили, що діють на короткі відстані між молекулами і спрямовують їх на самозв'язування або гетеро-зв'язування в надмолекулярних інженерія з хімії життя та матеріалознавства. Таким чином, молекулярне розпізнавання є кістяком надмолекулярної хімії.

**Надмолекулярний каталіз** - збірка видів каталізатора шляхом використання безлічі слабких внутрішньомолекулярних взаємодій - до недавнього часу домінували ферменти, стимульовані ферментами. Такі підходи часто намагаються створити "активний" фермент сайт «і сконцентрувались на реакціях, схожих на реакції, що каталізуються самими ферментами». Тут є обговорення додатку надмолекулярної збірки до більш традиційного каталізу перехідних металів та до маломолекулярної органокаталізації. Модульність самостійно зібраних багатокомпонентних каталізаторів означає, що порівняно невеликий набір компонентів каталізатора може забезпечити швидкий доступ до великої кількості каталізаторів, які можна оцінити на промислово важливі реакції. Крім того, ми обговорюємо, як взаємодії каталізатор-субстрат можуть бути налаштовані на пряму підкладку вздовж конкретних реакційних шляхів та селективності.





*ДЯКУЮ ЗА  
УВАГУ!*