SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY. Part II. SELF-ASSEMBLING MOLECULAR SYSTEMS

A. F. POZHARSKII

The latest achievements in the field of supramolecular chemistry which are connected with design of self-assembling molecular systems have been considered. The forces which are responsible for self-assembly belong, as it occurs in living nature, to non-valent interactions.

Рассмотрены последние достижения в области супрамолекулярной химии, связанные с синтезом и исследованием молекул и молекулярных ансамблей, способных к самоорганизации. Силы, лежащие в основе формирования таких искусственных систем, подобно тому как это происходит в живой природе, относятся к невалентным взаимодействиям.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ ХИМИЯ. Часть II. САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ МОЛЕКУЛЫ

А. Ф. ПОЖАРСКИЙ

Ростовский государственный университет, Ростов-на-Дону

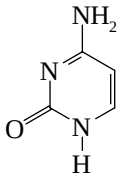
ВВЕДЕНИЕ

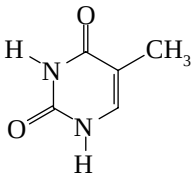
Ученые никогда не переставали удивляться способности живой материи к самоорганизации. Ее наиболее яркие проявления – самосборка молекул нуклеиновых кислот, матричный синтез белков, строго определенная пространственная структура ферментов и рецепторов. Исследования краун-эфиров и других молекул-контейнеров (см. 32–39) показали, что они в какой-то мере служат относительно простым прототипом подобных систем. Вполне естественно, что в последнее время в рамках супрамолекулярной химии на первый план вышли следующие по сложности задачи, а именно создание искусственных, пока сравнительно небольших макромолекул, способных к самосборке и самоорганизации. Однако, прежде чем говорить о них, стоит на примере нуклеиновых кислот кратко напомнить о том, каким образом эти процессы реализуются в природе.

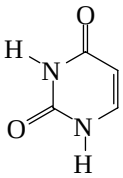
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

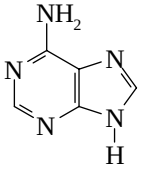
Как известно, существуют два типа нуклеиновых кислот: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и семейство рибонуклеиновых кислот (РНК) [1, 2]. В ДНК закодирована вся биологическая информация, необходимая для развития и поддержания жизни живых организмов. Основная функция РНК – обеспечение синтеза надлежащих белков. С химической точки зрения нуклеиновые кислоты представляют собой биополимеры с молекулярной массой, достигающей нескольких миллионов дальтон. В их структуру входят три типа соединений: фосфорная кислота, сахар – пентоза и небольшая группа гетероциклических оснований – производных пиримидина и пурина. К числу последних относятся цитозин, тимин, урацил, аденин и гуанин. Имеются два существенных структурных отличия РНК от ДНК. Так, если в молекулах ДНК в качестве пиримидиновых оснований участвуют цитозин и тимин, то в РНК вместо тимина входит структурно близкий ему урацил. Второе отличие состоит в том, что сахарной компонентой в РНК является D-рибоза, в то время как в ДНК – 2-дезокси-D-рибоза.

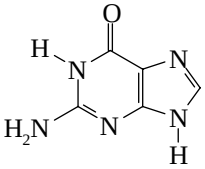
© Пожарский А.Ф., 1997


Цитозин

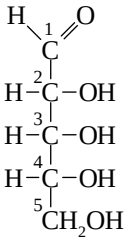

Тимин

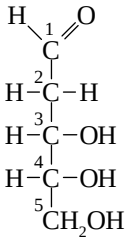

Урацил

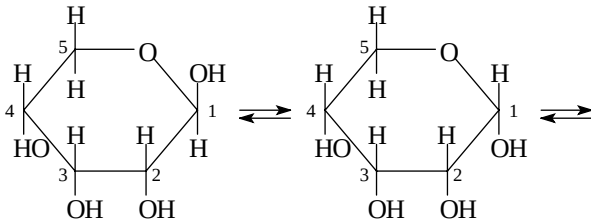

Аденин

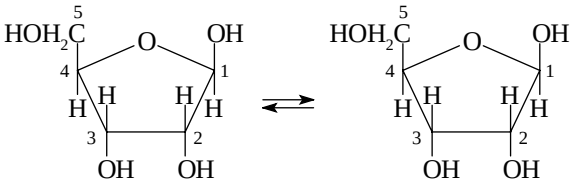

Гуанин

Как и большинство других моносахаридов, рибоза существует не в линейной, а в циклической полуацетальной форме. Последняя получается в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения гидроксильной группы, находящейся при атомах С-4 и С-5, к карбонильной группе. В первом случае это приводит к образованию пятичленного фуранозного кольца, во втором – шестичленного пиранозного. В водном растворе D-рибоза на 76 % находится в пиранозной форме и на 24 % – в фуранозной. Последняя менее устойчива вследствие некоторого напряжения валентных углов в пятичленном цикле. Находящийся при атоме С-1 так называемый полуацетальный гидроксил может занимать два различных положения относительно плоскости кольца, то есть быть как бы сверху или снизу от нее. В зависимости от этого как пиранозная, так и фуранозная формы имеют еще α- и β-модификации. Несмотря на большую устойчивость пиранозной формы, рибоза присутствует в нуклеиновых кислотах исключительно в виде β-D-рибофуранозы. По-видимому, именно эта форма обеспечивает построение протяженной и достаточно устойчивой полимерной цепи.

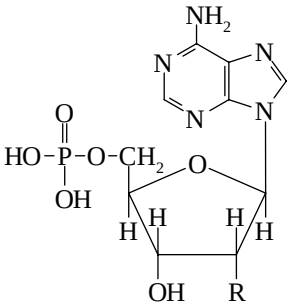

D-Рибоза

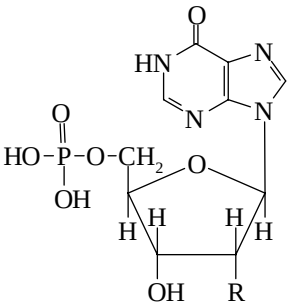

2-Дезокси-D-рибоза

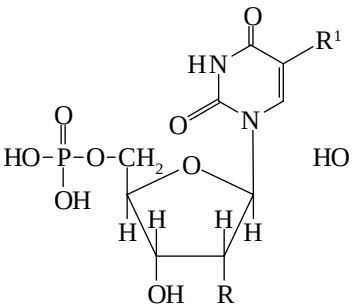

β-D-Рибопираноза (56%) α-D-Рибопираноза (20%)

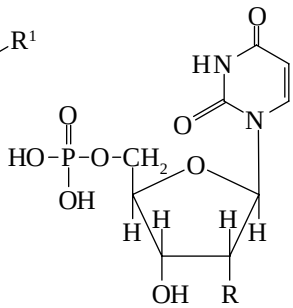

β-D-Рибофураноза (18%) α-D-Рибофураноза (6%)

С помощью ферментативного гидролиза нуклеиновых кислот было установлено, что элементарными звеньями, из которых они состоят, являются так называемые нуклеотиды. Это кислоты, включающие остатки фосфорной кислоты, рибозы или дезоксирибозы и азотистого основания, связанные между собой так, как показано ниже. Как видно, остаток пентозы соединен с азотом N-9 в пуринах или N-1 в пиримидинах. Связь между азотистым гетероциклом и сахаром осуществляется через пентозный атом углерода С-1, то есть в результате замены полуацетального гидроксила. Фосфорная кислота соединена сложноэфирной связью с группой CH_2OH пентозы. Поскольку эта связь может осуществляться и через другие гидроксилы, в названия нуклеотидов вводится уточнение, например 5'-адениловая кислота, имея в виду номер углеродного атома в группе CH_2OH.


Дезоксиадениловая (R = H)
Адениловая (R = OH)

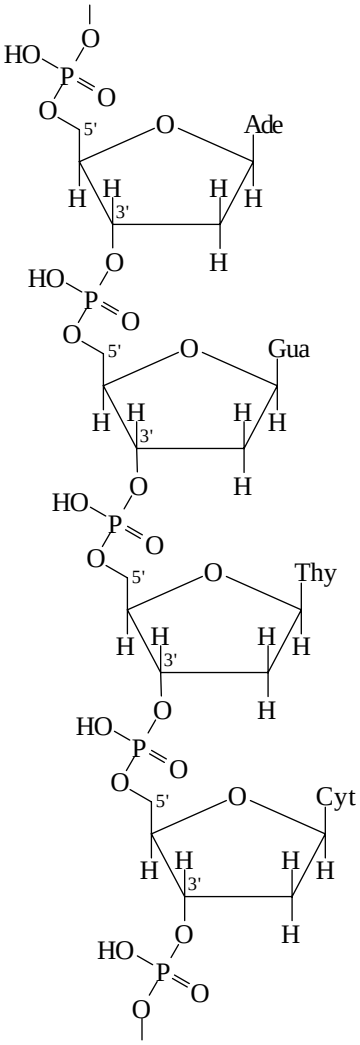

Дезоксигуаниловая (R = H)
Гуаниловая (R = OH)


Дезокситимидиловая ($R = H, R^1 = CH_3$)
Уридиловая ($R = OH, R^1 = H$)


Дезоксицитидиловая (R = H)
Цитидиловая (R = OH)

Кислоты-нуклеотиды, образующиеся при гидролизе ДНК и РНК

При образовании нуклеиновых кислот нуклеотиды соединяются между собой второй фосфодиэфирной связью. Она образуется за счет остатка фосфорной кислоты одного нуклеотида и 3'-пентозного гидроксила соседнего нуклеотида. В результате получается полинуклеотидная цепь с 3'–5'-фосфодиэфирными связями. Вот фрагмент такой цепи:



Полинуклеотидная цепь ДНК
с 3'–5'-фосфодиэфирными связями

Полинуклеотидные цепи для всех нуклеиновых кислот имеют различную длину, но их строение в принципе одинаково. Главное отличие между ними заключается в последовательности пуриновых и пиримидиновых остатков, нанизанных на пентозофосфатную цепь как бусы на нитку. Именно эта последовательность и определяет природу генетического кода, а также характер самоорганизации полинуклеотидной цепи. Самым замечательным является образование знаменитой двойной спирали ДНК. Она состоит из двух перекрученных правосторонних спиралей (рис. 1). Внутри двойной спирали спрятаны пуриновые и пиримидиновые основания. Плоскости их колец практически перпендикулярны ее главной оси. Наиболее существенным для нас является механизм сцепления двух спиралей. Его

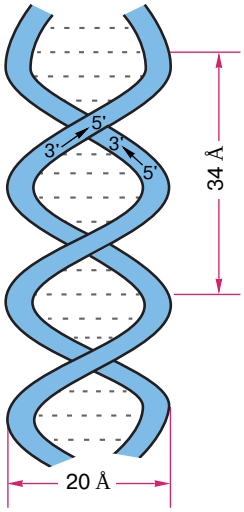
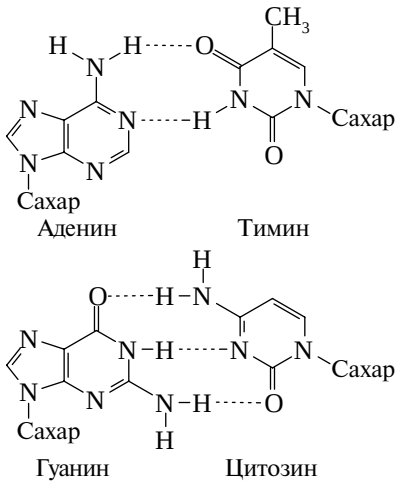


Рис. 1. Схематическое изображение двойной спирали ДНК (пунктиром обозначены водородные связи между парами пурин-пиримидиновых оснований)

обеспечивают два типа невалентных взаимодействий. Прежде всего между парами выступающих из каждой цепи и направленных навстречу друг другу азотистых оснований образуются водородные связи. При этом связываются строго определенные комплементарные пары оснований, а именно: аденин с тимином (две водородные связи) и гуанин с цитозином (три связи).



Водородные связи между комплементарными парами оснований в ДНК

Второй вид сил, который стабилизирует и каждую нить ДНК, и двойную спираль в целом, – так называемый стэккинг. Между расположенными друг над другом азотистыми основаниями (они лежат как бы стопками) существует гидрофобное и электростатическое взаимодействие.

Несколько иной характер носит самоорганизация РНК, представляющих собой однонитевые молекулы. Однако и в их случае пространственная структура регулируется теми же силами, например за счет водородных связей отдельные участки РНК могут слипаться друг с другом. Когда слипание происходит на некотором протяжении, соответствующий участок молекулы может спирализоваться наподобие двойной спирали. Характерный пример – пространственная структура дрожжевой фенилаланиновой транспортной РНК [1, 2].

Молекула ДНК обеспечивает копирование всего генетического материала клетки. Этот процесс называется репликацией. В определенный момент происходит раскручивание двойной спирали и на каждой из двух нитей ДНК, как на матрице, начинается сборка новой молекулы, полностью тождественной исходной. Химизм репликации в самых общих чертах состоит в доставке к месту сборки и сшивании с помощью специальных ферментов подходящих нуклеозид-5'-трифосфатов. При этом новые молекулы ДНК наращиваются в строгом соответствии с принципом комплементарности азотистых оснований, то есть в том месте, где на матричной нити ДНК находится, скажем, остаток 5'-дезоксиадениловой кислоты, на растущей молекуле ДНК присоединяется фрагмент 5'-дезокситимидиловой кислоты и т.д. Таким образом, и на стадии самосборки нуклеиновых кислот определяющими силами сцепления остаются водородные связи. Во многом это справедливо и для процесса сборки белков.

ТЕМПЛАТНЫЙ ЭФФЕКТ

Проявляющийся в процессе синтеза природных макромолекул матричный эффект сравнительно давно взят на вооружение и химиками. Однако в последнее время в связи с развитием супрамолекулярной химии матричный или, как его еще называют, темплатный синтез получил второе дыхание. Рассмотрим это на двух примерах.

На протяжении многих десятилетий химики мечтали получить катенаны – молекулы, состоящие из продетых друг в друга циклов. Подобные структуры, построенные по принципу чисто механического соединения колец, называются структурами “без связи” [3]. Первые катенаны были получены в начале 60-х годов с помощью статистического синтеза. Суть его заключается в том, что циклизация линейных молекул, на концах которых имеются реакционноспособные группы X и Y (если одна из них нуклеофил, вторая должна быть электрофилом), проводится в присутствии определенных макроциклических молекул. Предполагается, что в момент замыкания нового цикла какая-то часть линейных молекул окажется случайно продетой сквозь кольцо, в результате чего и получится катенан (дикатенан, если таким образом соединятся два кольца):

Разумеется, вероятность такого события очень мала. К тому же размер колец в катенанах не может быть меньше 21–22-членного, иначе циклы просто не проденутся друг в друга. Из-за ничтожных выходов катенанов и трудоемкости синтеза это направление на протяжении более 20 лет не получало развития, пока, наконец, в начале 80-х годов группа французских химиков не возродила идею статистического синтеза на принципиально новой основе. Им удалось во много раз увеличить вероятность замыкания “кольца в кольцо”, проводя алкилирование фенантролинового бис-фенола (1) с помощью полиэфирного дихлорида (2) в присутствии азакраун-эфира (3) и солей одновалентной меди (рис. 2). Благодаря тому что о-фенантролин дает с ионом Cu^+ устойчивый тетраэдрический комплекс состава 1 : 1, оба реагента, содержащие остатки фенантролина, перед циклизацией координируются с образованием комплекса (4), в котором молекулярная “нитка” оказывается продетой в молекулярное “игольное ушко”. Последующая циклизация протекает таким образом на матрице, роль которой выполняет ион меди. Это обеспечивает образование катенана (5) (металл можно удалить) с выходом около 60%. Аналогичным образом были получены трикатенаны, молекулярные узлы и другие соединения.

Следует заметить, что бидентатные лиганды типа о-фенантролина оказались чрезвычайно полезными для реализации задач супрамолекулярной химии, прежде всего для создания молекул, способных к самоорганизации [4]. Другим подобным лигандом стал 2,2'-дипиридил. Так, олигомер (6), состоящий из нескольких фрагментов 2,2'-дипиридила, соединенных гибкими эфирными мостиками, в присутствии ионов одновалентной меди образует двойную спираль, закрученную вокруг оси, на которой расположены ионы Cu^+ (рис. 3). Аналогичные спирали могут быть построены с ионами серебра, тогда как с ионами Ni^{2+} образуется даже тройная спираль (поскольку ион Ni^{2+} обладает координационным числом, равным 6).

Комбинированный гексадентатный лиганд (8), состоящий из двух пиридазиновых и двух пиридиновых колец в присутствии ионов серебра подвергается самоорганизации с образованием решетчатой структуры 3×3. В образовании решетки принимают участие шесть молекул лиганда и девять ионов серебра.

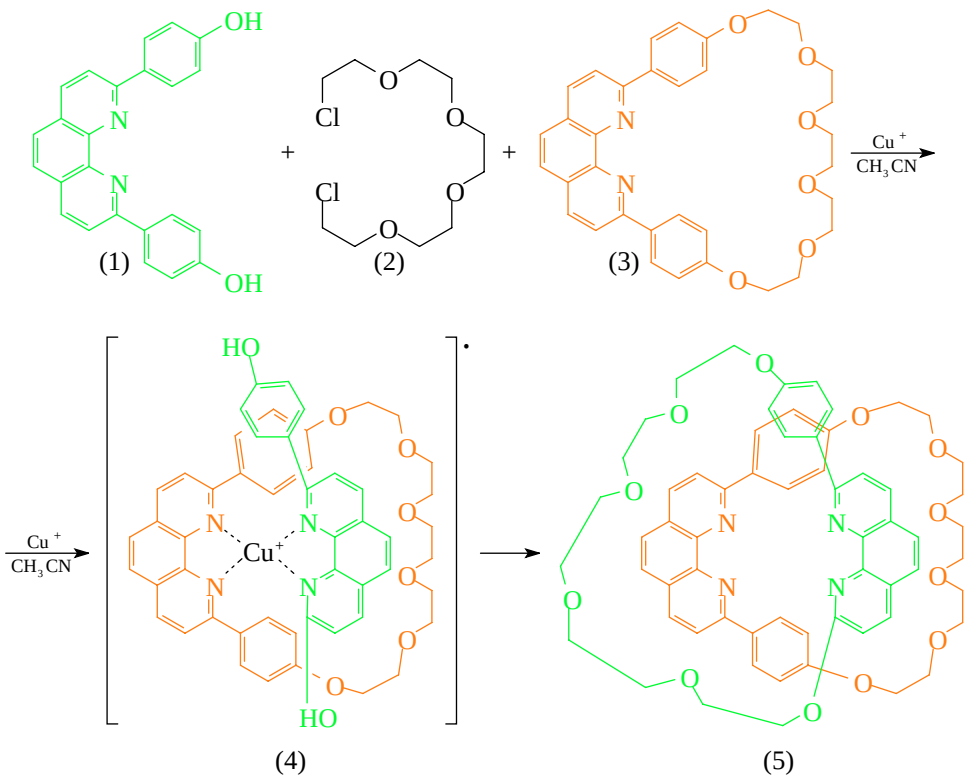


Рис. 2. Схема темплатного синтеза дикатенана

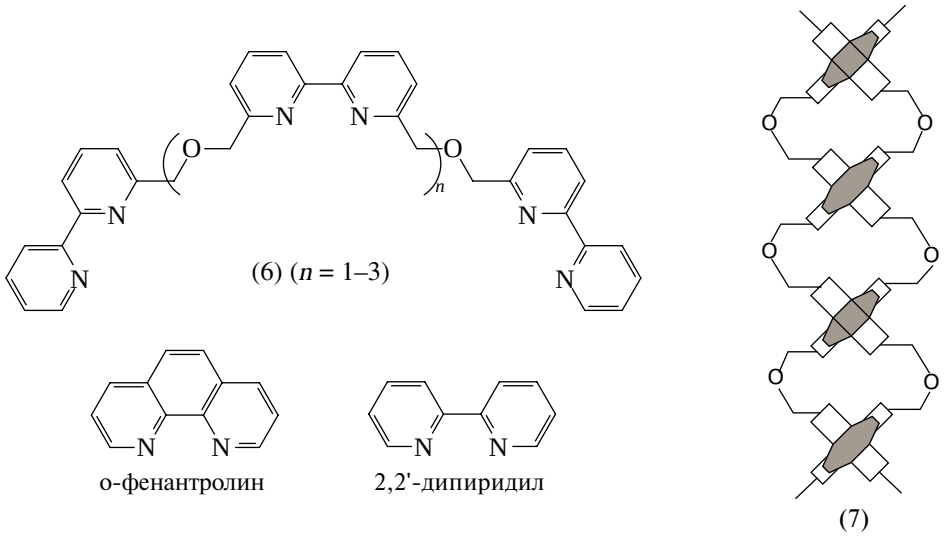
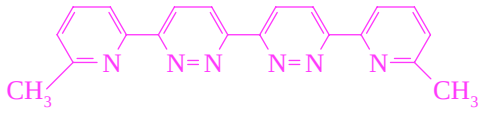


Рис. 3. Образование двойной спирали при взаимодействии олигомеров (6) с ионами Cu^+

В приведенных примерах самоорганизация и сборка молекулярных ансамблей проходили при участии ионов металлов, то есть за счет координационных связей. В других случаях те же результаты достигаются с помощью водородных связей или электростатических взаимодействий [5]. Так, при совместной кристаллизации макроциклического соединения (9) и полиэфира (10) они организуются в очень прочный комплекс (его константа образования K_a = 11 150 M^{-1}), существующий в виде двух конформеров (11а) и (11б) (рис. 5). В ходе этой ассоциации нитевидная молекула полиэфира продевается в цикл и удерживается там за счет ион-дипольного взаимодействия положительно заряженных



(8)

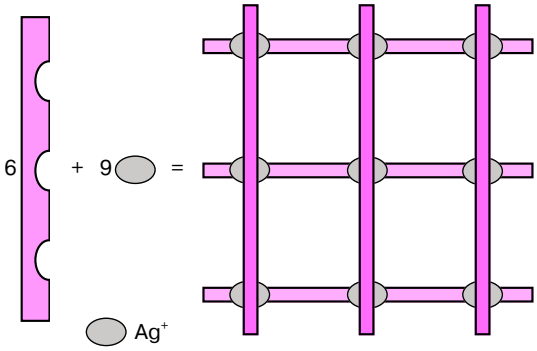


Рис. 4. Самоорганизация лиганда (8) и ионов серебра в решетчатую структуру 3 × 3

остатков 4,4'-дипиридила и электроноизбыточных остатков α-нафтола.

На рис. 6 показана самосборка за счет водородных связей, в которой участвуют две порфириновые молекулы при “посредничестве” 2,4,6-триамино-5-алкилпиримидинов. Образующаяся структура (12) имеет форму клетки.

В последнее время удалось создать переключающиеся молекулярные ансамбли, изменяющие свою пространственную структуру в зависимости от действия таких внешних факторов, как pH среды или ее электрохимический потенциал. Полагают, что именно подобные молекулярные устройства обеспечат будущее развитие нанотехнологии, которая во многом заменит доминирующую сейчас полупроводниковую технологию. Примером может служить ротоксан, состоящий из длинной полиэфирной цепочки, на которую, как бусинка, нанизан цикл, построенный из двух остатков дипиридила (рис. 7). Чтобы цикл-бусинка случайно не соскочил

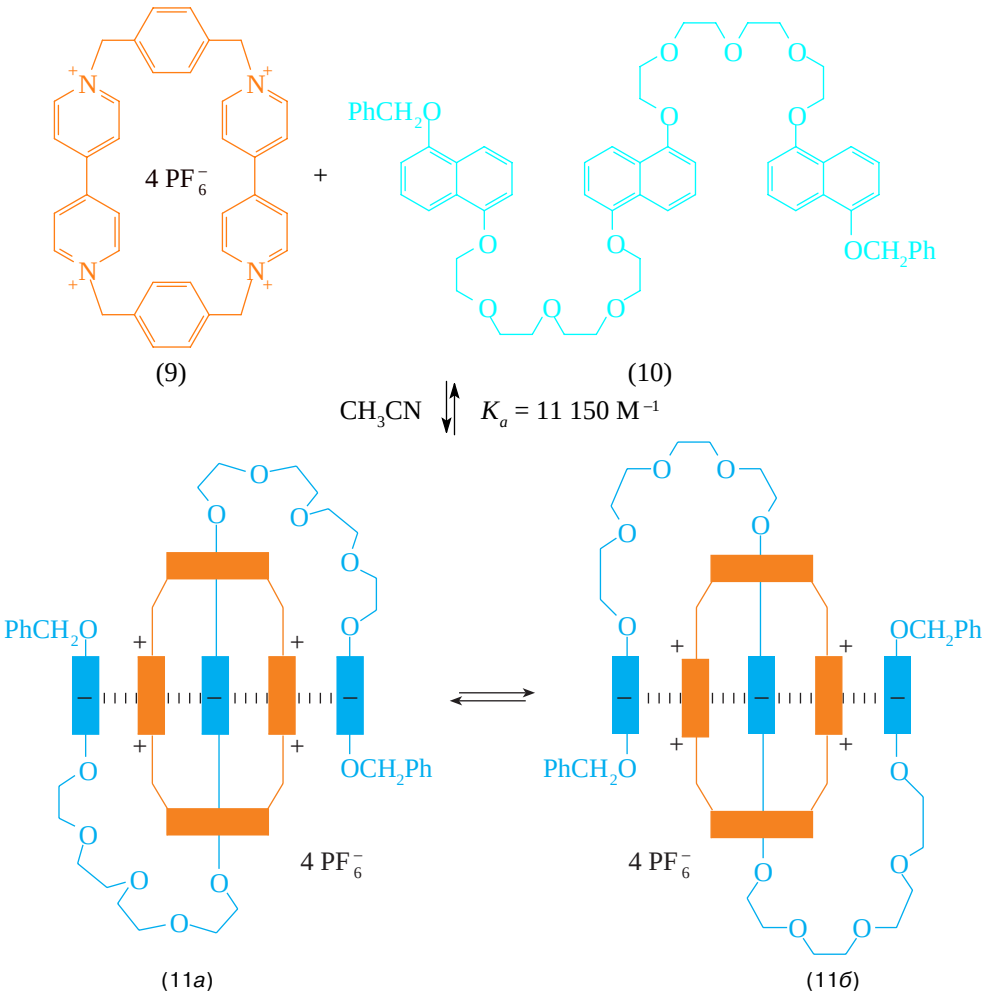


Рис. 5. Пример самосборки молекул за счет электростатических взаимодействий

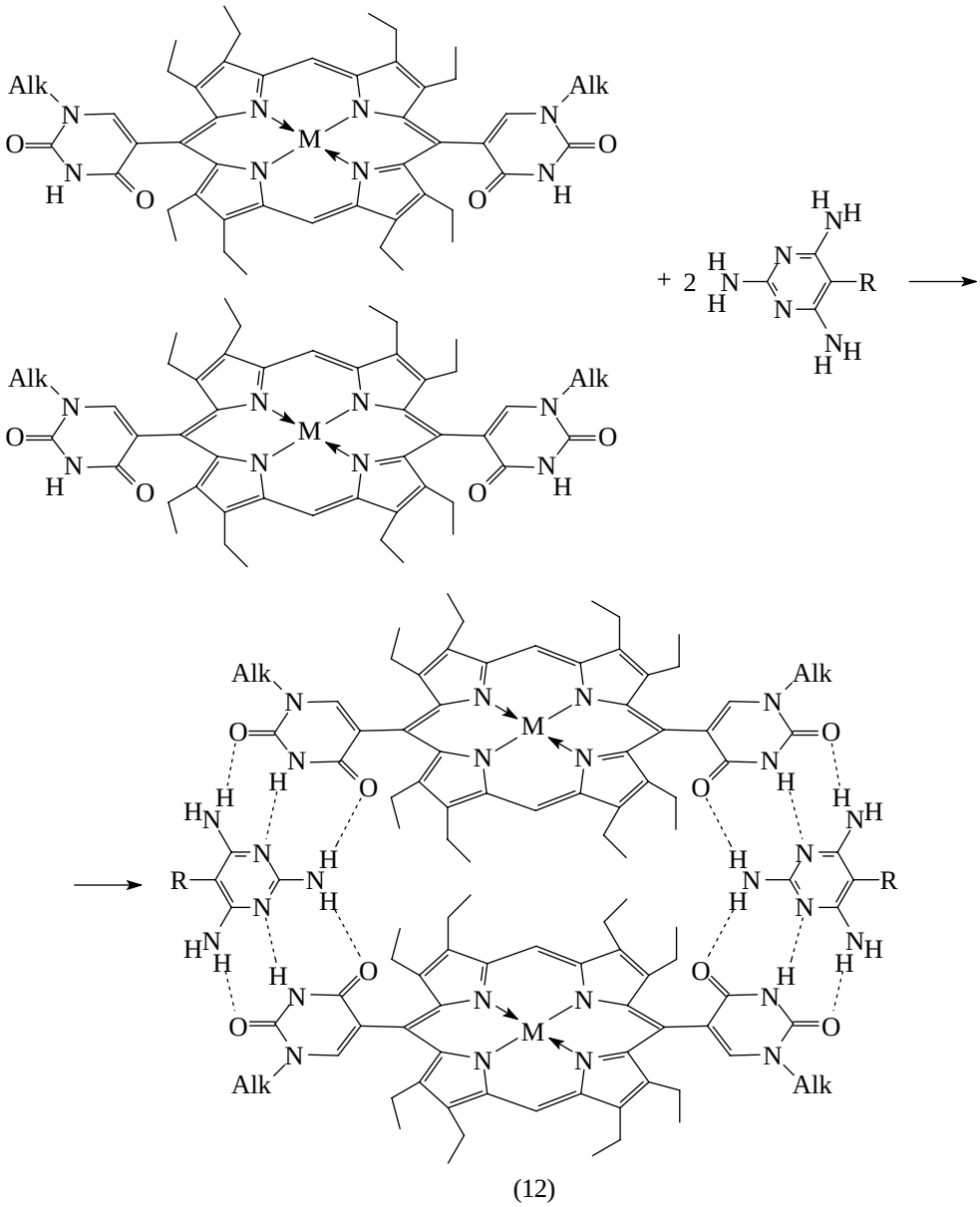


Рис. 6. Самосборка за счет межмолекулярных водородных связей

с нити, на концах ее имеются объемные группы-стоперы, в данном случае тризопропилсилильные заместители. Другая особенность полиэфирной цепочки – включение в нее фрагментов 4,4'-диаминодифенила и 4,4'-дигидроксидифенила. Они обладают выраженными электронодонорными свойствами, поэтому электроноакцепторный тетракатионный цикл электростатически закрепляется именно на них. При этом реализуются две конформации, находящиеся в состоянии подвижного равновесия. Так как ароматические амины – более сильные электронодоноры, чем фенолы, преобладает форма, где цикл взаимодействует именно с аминным фрагментом. Ее содержание в обычных условиях составляет 84% против 16% для конформации, где в комплексообразовании участвует фенольный фрагмент. Однако самое существенное состоит в том, что положение равновесия можно изменять варьируя кислотность среды. Так, в сильно кислой среде аминные азоты протонируются, то есть сами становятся электроноакцепторами. В результате бис-дипиридиниевый цикл полностью перескакивает на фенольный

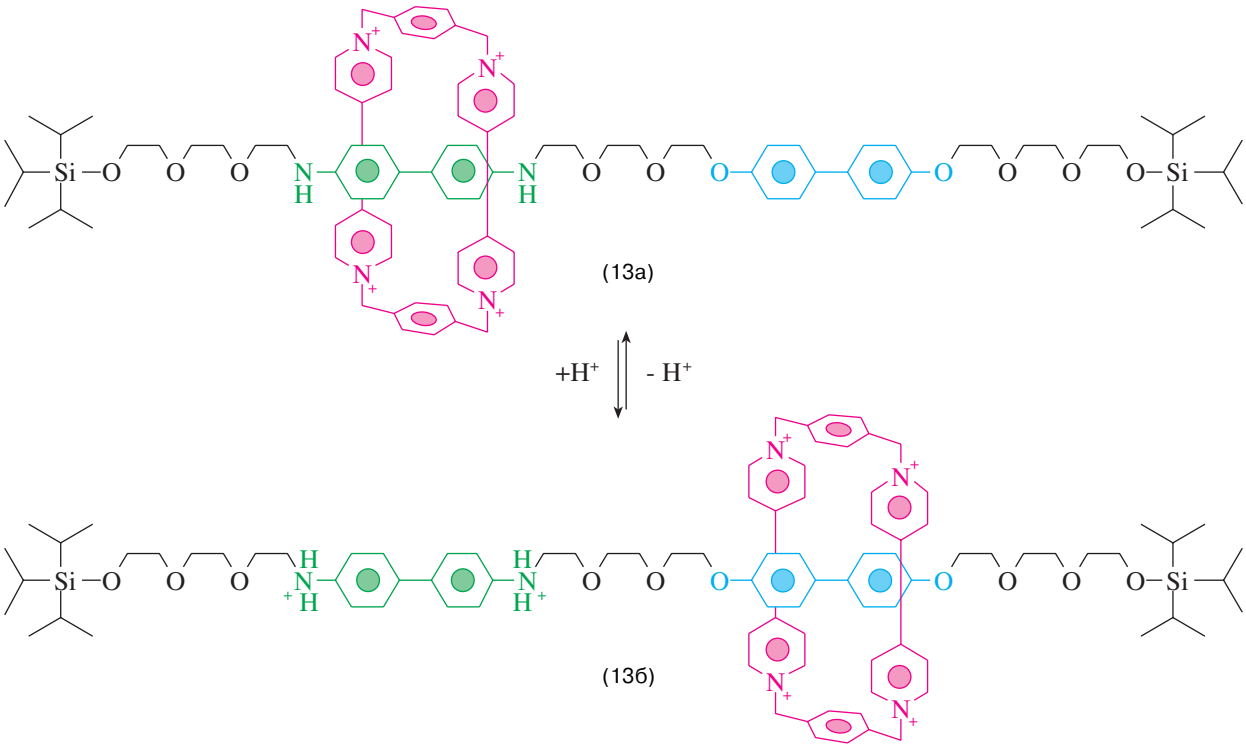


Рис. 7. Молекулярный челнок, переключаемый путем изменения pH среды

фрагмент. То же самое происходит при изменении внешнего электрохимического потенциала. При более положительных потенциалах электрон отрывается от аминных азотов. Остаток диаминодифенила переходит в форму электроноакцепторного катион-радикала, и равновесие также смещается в сторону конформации, где цикл локализован на бис-фенольной компоненте цепи. Таким образом, перед нами молекулярный челнок, снующий между двумя станциями в зависимости от заданного расписания. Это и есть молекулярный переключатель. Конечно, эти исследования находятся в самом начале пути и можно только представить себе, какие захватывающие перспективы откроются в недалеком будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая органическая химия / Пер. с англ. под ред. Н.К Кочеткова, М.А. Членова. М.: Химия, 1986. Т. 10. С. 32–215.
2. *Пожарский А.Ф.*, *Солдатенков А.Т.* Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993.
3. *Дмитриев И.С.* Молекулы без химических связей. Л.: Химия, 1980.
4. *Constable E.C.* // Chemistry and Industry. 1994. P. 56.
5. *Smith D.R.* // Ibid. P. 14.

* * *

Александр Федорович Пожарский, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Ростовского государственного университета. Автор более 300 научных работ и пяти монографий.