

В. Н. Майстренко, Г. А. Евтюгин

# ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЕ СЕНСОРЫ



Москва  
Лаборатория знаний

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	3
Введение.....	6
Литература .....	10
<b>1. Формирование энантиоселективного аналитического сигнала ...</b>	<b>13</b>
1.1. Хиральное распознавание .....	14
1.1.1. Оптическая активность и хиральность .....	15
1.1.2. Механизмы хирального распознавания .....	17
1.2. Хиральные сенсоры .....	21
1.2.1. Электрохимические сенсоры .....	21
1.2.1.1. Потенциометрические сенсоры .....	23
1.2.1.2. Полевые (органические) транзисторы .....	27
1.2.1.3. Вольтамперометрические сенсоры .....	31
1.2.1.4. Амперометрические сенсоры .....	39
1.2.1.5. Электрохимическая импедансная спектроскопия ...	40
1.2.2. Оптические сенсоры .....	44
1.2.2.1. Поверхностный плазмонный резонанс .....	48
1.2.2.2. Спектроскопия кругового дихроизма .....	52
1.2.3. Кварцевые масс-чувствительные сенсоры .....	54
1.2.4. Мультисенсорные системы .....	57
Литература .....	62
<b>2. Материалы для изготовления сенсоров.....</b>	<b>70</b>
2.1. Углеродные материалы .....	70
2.1.1. Углеродсодержащие пасты .....	71
2.1.2. Стеклоуглерод .....	76
2.1.3. Допированный алмаз .....	79
2.1.4. Фуллерены .....	81
2.1.5. Углеродные нанотрубки .....	82
2.1.6. Графен .....	86
2.1.7. Наночастицы углерода (наноточки) .....	89
2.2. Металлы и их оксиды .....	91
2.2.1. Мезопористые металлы .....	91
2.2.2. Наночастицы металлов .....	93
2.3. Полимерные материалы .....	95
2.3.1. Электропроводящие полимеры .....	95
2.3.2. «Умные» полимерные материалы .....	101
2.3.3. Полимеры с молекулярными отпечатками .....	103
2.3.4. Хиральные полисахариды .....	109
Литература .....	112

<b>3. Хиральные селекторы</b> .....	123
3.1. Аминокислоты и их производные .....	123
3.2. Белки и протеины .....	126
3.3. Комплексы включения .....	130
3.3.1. Циклодекстрины .....	133
3.3.2. Каликсарены .....	136
3.3.3. Пиллар[5]арены .....	138
3.4. MOF-материалы .....	141
3.5. Хиральные нанокompозиты .....	145
3.5.1. Нанокompозиты на основе УНТ .....	147
3.5.2. Нанокompозиты на основе графена .....	150
3.5.3. Полимерные нанокompозиты .....	153
3.6. Самоорганизующиеся монослои .....	156
3.7. Супрамолекулярные системы .....	158
3.8. Хиральные ионные жидкости .....	162
3.9. Спин электрона как хиральный селектор .....	164
<b>Литература</b> .....	165
<b>4. Биосенсоры для определения оптически активных соединений.</b> .....	181
4.1. Ферментные сенсоры .....	182
4.1.1. Ферментные сенсоры на основе оксидаз аминокислот .....	186
4.1.1.1. Моноферментные сенсоры на D-аминокислоты .....	188
4.1.1.2. Биферментные сенсоры на D-аминокислоты .....	190
4.1.1.3. Определение эссенциальных (незаменимых) L-аминокислот .....	192
4.1.2. Лактатные биосенсоры .....	196
4.1.2.1. Ферментные сенсоры на D-лактат .....	196
4.1.2.2. Ферментные сенсоры на L-лактат .....	198
4.1.3. Другие ферментные сенсоры .....	200
4.2. Иммуносенсоры .....	201
4.2.1. Общая характеристика иммуносенсоров .....	203
4.2.2. Иммуносенсоры для определения энантиомеров .....	205
4.3. ДНК-сенсоры .....	209
4.3.1. Аптамеры для хирального анализа .....	212
4.3.2. Аптасенсоры для определения энантиомеров .....	215
<b>Литература</b> .....	217
<b>5. Энантиоселективные сенсоры для хирального анализа</b> .....	226
5.1. Хиральный анализ аминокислот .....	228
5.2. Определение нейротрансмиттеров .....	232
5.3. Хиральный анализ лекарственных средств .....	235
5.4. Хиральный анализ пищевых продуктов .....	241
<b>Литература</b> .....	245
<b>Содержание</b> .....	258

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная аналитическая химия характеризуется большим разнообразием задач и средств их достижения, охватывающих помимо традиционных направлений (экология, контроль качества лекарственных препаратов, продуктов питания и др.) также области, ассоциирующиеся с прогрессом в новых областях знания. Химические сенсоры предназначены для определения химических элементов и их соединений, надмолекулярных объектов средствами, обеспечивающими быстрое и своевременное получение аналитической информации с возможностью миниатюризации датчиков и автоматизацией измерений. Многие химические сенсоры являются продолжением традиционных методов аналитической химии, изменились лишь форма и способы достижения указанных целей – автономность, экспрессность, совместимость с существующими системами анализа. Вместе с тем, создание и внедрение химических сенсоров требует решения множества специфических задач, связанных с обеспечением условий их функционирования и требованиями, предъявляемыми к аналитическим, метрологическим и операционным характеристикам сенсоров. Одной из таких задач является расширение перечня химических компонентов (модификаторов) в сенсорах, обеспечивающих распознавание, разделение, концентрирование и определение аналитов. Химические сенсоры, основанные на достижениях физической, органической, координационной химии и материаловедения, как никакие другие средства аналитической химии чувствительны к их химической составляющей. При этом создание химического сенсора, даже имеющего прототип в виде аналитического прибора – вольтамперографа или спектрофотометра, – требует тщательного исследования и оптимизации состава его поверхности, дизайна модификаторов и поиска оптимальных способов их включения в чувствительный слой.

Энантиомерный анализ – сравнительно новое направление в аналитической химии. Его целью является распознавание и определение оптических изомеров. Сложность задачи обусловлена близостью химических и физических свойств таких соединений, что предъявляет особые требования к селекторам – веществам, образующим с ними комплексы, отличающиеся по характеристикам связывания, достаточным для раздельного определения энантиомеров. Сложность задачи определяет особые форматы получаемой информации – это не только определение стереоизомеров в смеси, но и

установление их природы в индивидуальных растворах, а иногда – количественная характеристика взаимодействия селектор – стереоизомер. Подобные задачи имеют свою область применения, в основном связанную с фармацевтикой и медициной, где биологическая активность и фармакофорные свойства лекарственных соединений могут радикально различаться для отдельных стереоизомеров. Поскольку в настоящее время большая часть новых лекарственных средств содержит оптически чистые действующие вещества, энантиоселективные сенсоры потенциально востребованы на всех стадиях производства, хранения и применения лекарственных препаратов, включая выявление примесей нежелательных стереоизомеров и совершенствование методов стереоселективного синтеза. Помимо этого, самостоятельное значение имеют характеристики хиральных селекторов, которые могут находить применение в мембранных технологиях очистки лекарственных соединений и для изготовления форм их доставки к биологическим мишеням.

Следует отметить, что создание энантиоселективных сенсоров не ограничивается только поиском хиральных селекторов и способов их включения в измерительное устройство. Применительно к энантиоселективному анализу повышенный интерес вызывают минимизация фоновых сигналов, особенно связанных с матричными эффектами проб, а также артефакты, возникающие вследствие взаимодействий селекторов и вспомогательных элементов с органическими растворителями, детергентами, фоновыми электролитами и др. Их учет и оценка влияния являются составной частью создания работоспособного сенсора, должны обеспечивать его надежность (робастность) при анализе реальных проб. Высокая чувствительность аналитического сигнала к указанным источникам шумов связана как с незначительными (во многих случаях) эффектами стереоселективности отклика, так и с более сложными многоточечными взаимодействиями стереоизомеров с центрами связывания селектора, что отличает подобные устройства от более простых химических сенсоров. В исследованиях такого рода как неотъемлемой частью создания энантиоселективных сенсоров есть свои закономерности и особенности, нуждающиеся в обобщениях и расшифровке, особенно для исследователей, начинающих свою деятельность в этой сложной, но перспективной области аналитической химии.

Авторы книги имеют большой опыт в создании химических сенсоров на основе модифицированных электродов, преимущественно с вольтамперометрической регистрацией отклика. Однако рассматриваемые в книге вопросы выходят за рамки электрохимии и охватывают также оптические и иные принципы регистрации сигнала. Издание закрывает существующие в отечественной литературе пробелы по обобщению способов конструирования и принципов функционирования энантиоселективных сенсоров, уделяет повышенное внимание вопросам их практического применения для

решения конкретных задач распознавания и определения стереоизомеров, актуальных для медицины и фармацевтики. Представленный материал систематизирован по природе аналитического сигнала, подходам к выбору селекторов (включая биосенсоры для селективного определения стереоизомеров) и вспомогательных компонентов сенсоров. В книге приведены сведения об определении наиболее важных классов оптически чистых соединений – аминокислот, нейротрансмиттеров, лекарственных средств и добавок к пищевым продуктам. Изложение материала рассчитано на читателя, имеющего базовые знания в области аналитической химии, электрохимии и оптических методов анализа, поэтому в книге приводится информация о способах формирования и регистрации сигнала в химических сенсорах, их интерпретации. Библиография, приводимая в конце каждой главы, также отражает этот подход.

Издание предназначено для научных работников и специалистов, работающих в области аналитической и фармацевтической химии, преподавателей, студентов, магистров и аспирантов химических, биологических и медицинских специальностей вузов. Хочется надеяться, что появление книги будет способствовать более широкому применению энантиоселективных сенсоров в аналитической практике.

Считаем своим приятным долгом выразить глубокую признательность рецензентам – коллективу кафедры аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета и доктору химических наук А.Н. Козициной, чьи обстоятельные замечания и советы облегчили работу над рукописью и способствовали ее улучшению. Авторы благодарны сотрудникам кафедры аналитической химии Башкирского государственного университета Ю.А. Яркаевой, Л.Р. Загитовой и М.И. Назырову за помощь при подготовке рукописи к изданию.

*В.Н. Майстренко, Г.А. Евтюгин*

# ВВЕДЕНИЕ

Хиральность – квинтэссенция жизни. Живое вещество, в отличие от неживого, обладает хиральной чистотой: белки состоят из левовращающих аминокислот, а ДНК и РНК построены на правовращающей рибозе – моносахариде из группы пентоз [1]. Именно поэтому человеческое тело имеет высокую хиральную селективность. Биомолекулы присутствуют в нем преимущественно в одной из оптически активных форм. Это в значительной степени объясняет понимание того, почему энантимеры лекарственных средств, помещенные в хиральную среду, такую как живой организм, действуют как совершенно разные молекулы, проявляют различную фармакологическую активность, а также различные фармакокинетические и фармакодинамические эффекты [2]. В последнее время энантиочистые лекарственные препараты составляют большую часть из одобренных для терапии во всем мире, включая многие из самых востребованных. Их применение позволяет назначать более низкие дозы и, таким образом, повышать терапевтическую эффективность.

В результате достижений в области химической технологии, связанных с синтезом, разделением и анализом энантимеров в соответствии с последними международными нормативными требованиями в области фармацевтики, количество хиральных лекарственных препаратов постоянно растет. Хиральный анализ постепенно становится органичной частью фармацевтического анализа, где энантиоселективные сенсоры играют важную роль из-за более простой конструкции, простоты изготовления, обслуживания и эксплуатации [3–10]. Энантиоселективность сенсоров может быть основана на различных принципах молекулярного распознавания аналитов с использованием хиральных интерфейсов. Это могут быть квазихиральные композиты из многостенных углеродных нанотрубок и графена (восстановленного оксида графена), хиральные ионные жидкости, ионофоры, ферментативные биосенсоры и иммуносенсоры, синтетические хиральные селекторы на основе комплексов включения, материалов с молекулярными отпечатками и др. Принципиальная схема энантиоселективного сенсорного устройства приведена на рис. 1.

Как правило, дискриминация между энантиомерами в таких датчиках основана на различиях в константах устойчивости диастереомерных комплексов, образующихся на границе раздела чувствительный слой сенсора/раствор или газовая фаза. Основное

отличие и в то же время самая большая проблема при хиральном зондировании по сравнению с хиральным разделением заключается в относительно низкой селективности измерений, поскольку в случае хирального зондирования происходит только один акт процесса разделения энантиомеров, который соответствует одной теоретической тарелке, в отличие от хроматографии. Тем не менее энантиоселективные сенсоры все чаще используются для обнаружения и распознавания энантиомеров в лекарственных средствах и пищевых продуктах, в том числе из-за возможности их массового производства для одноразового анализа, избегая перекрестного загрязнения образцов. Определение энантиомерных форм хиральных соединений может быть ценным показателем, обеспечивающим качество и безопасность пищевых продуктов [11]. В частности, обнаружение в них D-аминокислот позволяет оценить бактериальное загрязнение.

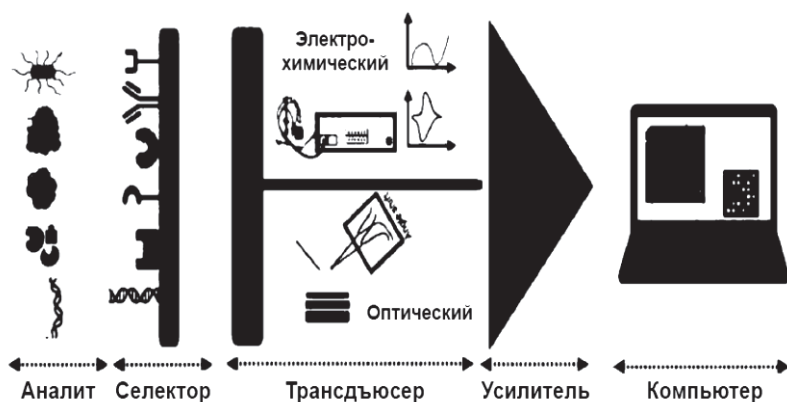


Рис. 1. Схема энантиоселективного датчика

Наряду с определением содержания активных компонентов и микропримесей (нормируемых и ненормируемых) в фармацевтических препаратах актуальной задачей является установление подлинности оригинальных лекарственных средств, выпускаемых различными производителями, а также их воспроизведенных копий – *дженериков*. Сопоставление терапевтической эффективности оригинальных препаратов и дженериков в ряде случаев показало, что последние могут уступать оригиналу в терапевтической эффективности, причем для дженериков нередко наблюдаются побочные эффекты, отсутствующие при применении оригинальных препаратов. Указанные различия во многом обусловлены присутствием примесей, различным качественным и количественным составом вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных средств.



Другие аналитические методы, применяемые для решения таких задач, обычно предполагают разделение хиральных изомеров в ходе анализа. Прежде всего, это хиральная хроматография [11–16] и капиллярный электрофорез [17–19], основанные на использовании хиральных подвижных и неподвижных фаз, удерживающих один из энантиомеров более прочно, чем другой. Хиральная хроматография позволяет получить наиболее достоверную информацию о составе и оптической чистоте образца и поэтому является широко применяемым методом распознавания и определения энантиомеров. Наряду с этими методами в аналитической практике находят применение мембранное разделение, жидкостная экстракция, кристаллизация и др. Однако многие из указанных методов достаточно трудоемки, требуют продолжительного времени для выполнения анализа, дорогостоящих приборов и высокой квалификации персонала. Кроме того, хроматографические методы и капиллярный электрофорез не всегда подходят для дифференциации энантиомеров. В любом случае необходим адекватный выбор хирального селектора. Иначе процесс распознавания энантиомеров может привести к неопределенностям.

В качестве альтернативы использование хиральных сенсоров позволяет надежно идентифицировать энантиомеры благодаря их прямому обнаружению в матрице без предварительного разделения. В последние два десятилетия предложено множество самых разных хиральных датчиков, опубликованы тысячи статей и обзоров по этой проблеме. Все большее значение при создании энантиоселективных сенсоров приобретают новые хиральные материалы [9, 10] и передовые методы регистрации аналитического сигнала (поверхностный плазмонный резонанс, гигантское комбинационное рассеяние света). С развитием подходов к хиральному зондированию исследован целый ряд материалов, таких как новые хиральные органические соединения, квантовые точки, полимеры и пористые металлы с молекулярными отпечатками, наночастицы и др. Многие из этих материалов имеют уникальные свойства, которые позволяют использовать их в качестве хиральных селекторов.

Ключевым параметром при создании энантиоселективных сенсоров является разработка соответствующих молекулярных архитектур, позволяющих создать сайты распознавания с различным средством к энантиомерам [20–27]. Конструкция сенсоров для определения энантиомеров при низких пределах обнаружения в основном зависит от использования чувствительных элементов с высоким средством к анализам. Хиральные селекторы играют исключительно важную роль, поскольку именно они определяют энантиоселективность, которая влияет на аналитические характеристики сенсоров. Развитие междисциплинарных технологий открыло новые возможности в разработке хиральных материалов, при взаимодей-

ствии с которыми хироптическая активность или редокс-потенциалы энантиомеров изменяются по-разному. Это позволило снизить стоимость сенсоров за счет замены в них биоматериалов на относительно недорогие и более удобные в эксплуатации хирально модифицированные селекторы и, следовательно, сделать энантиоселективные сенсоры вполне доступным инструментом для хирального анализа [6].

Следует заметить, что прогресс в области химической сенсорики в последние годы во многом был тесно связан с развитием нанотехнологий, поэтому понимание фундаментальных концепций, обусловленных хиральной стереоспецифичностью наноматериалов, является исключительно важным при конструировании энантиоселективных сенсоров. Например, существование на наноуровне «изначально» хиральных металлических [28, 29] и полимерных [27, 30, 31] поверхностей позволило разработать «умные» сенсоры, энантиоселективность которых можно регулировать в процессе измерений [32, 33]. Тем не менее, хотя хиральность многих соединений на молекулярном уровне хорошо изучена, исследования их наноразмерной хиральности довольно скудны. Между тем наноматериалы обладают удивительной упорядоченностью и ориентацией, имеют большую площадь поверхности, а также интересные электронные, фотонные, магнитные и каталитические свойства. Многие подходы к их получению и применению в энантиоселективных сенсорах разработаны, однако по-прежнему проблемой остается создание коммерчески доступных портативных датчиков для хирального зондирования со стабильным откликом. Можно ожидать, что интеграция наночастиц с хорошо изученными хиральными селекторами откроет новые возможности для создания энантиоселективных сенсоров.

Для конструирования энантиоселективных сенсоров большие перспективы имеют композитные материалы на основе углерода, такие как графен и углеродные нанотрубки, благодаря их превосходным электрохимическим характеристикам, хорошей электропроводности, большой удельной поверхности и биосовместимости [34–37]. Во многих литературных источниках сообщается о синтезе углеродсодержащих композитных материалов для хиральных селекторов. Основываясь на этой перспективе, в книге всесторонне рассмотрен прогресс в создании хиральных интерфейсов на основе углеродсодержащих материалов, а также обсуждаются дальнейшие пути их применения. Согласно имеющимся публикациям, многие хиральные селекторы, содержащие углеродные материалы, используются для разработки электрохимических хирально чувствительных интерфейсов, в том числе на основе аминокислот, белков, полисахаридов, полимеров, комплексов металлов, циклодекстринов, хиральных ионных жидкостей и др.

В заключение следует отметить, что исследования, основанные на применении новейших достижений химии, физики, биологии и материаловедения, привели к заметному прогрессу в создании новых энантиоселективных сенсоров [38]. И хотя успехи очевидны, достижения в этой области продолжают удивлять. Совершенствование сенсоров идет по пути получения тех характеристик измерений, которые свойственны современным методам аналитической химии. При этом ставятся те же задачи, что и при разработке методов определения традиционных аналитов, например, в сложных по составу матрицах. Имеются в виду надежность, простота, чувствительность и селективность определений. Не менее важными являются использование малого объема проб, возможность скрининга, низкая стоимость анализа и др. Новые подходы к разработке энантиоселективных сенсоров позволяют получить дополнительную информацию, которая ранее была недоступна. Чтобы достичь этого, сенсоры должны быть чувствительными преимущественно только к одному антиподу энантиомеров. Дальнейшие исследования необходимо сосредоточить на устранении имеющихся проблем. В этом плане большие перспективы имеют сенсоры на основе материалов с «изначальной» хиральностью, с выдающимися эксплуатационными и аналитическими характеристиками [22, 33, 39, 40].

## Литература

1. Никитин М. Происхождение жизни. От туманности до клетки. М.: ООО «Альпина нон-фикшн», **2016**, 542 с.
2. Chiral drugs: chemistry and biological action / Eds. G.-Q. Lin, Q.-D. You, J.-F. Cheng. Hoboken, New Jersey: John Wiley, **2011**, 456 p.
3. Будников Г.К., Евтюгин Г.А., Майстренко В.Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. М.: Бином. Лаборатория знаний, **2010**, 416 с.
4. Manoli K., Magliulo M., Torsi L. Chiral sensor devices for differentiation of enantiomers // Differentiation of Enantiomers II / Ed. V. Schurig. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, **2013**, 133 p.
5. Evtugyn G. Biosensors: essentials. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, **2014**, 265 p.
6. Zor E., Bingol H., Ersoz M. Chiral sensors. TrAC – Trend. Anal. Chem., **2019**, 121, 115662.
7. Li Z., Mo Z., Meng S., Gao H., Niu X., Guo R. The construction and application of chiral electrochemical sensors. Anal. Methods, **2016**, 8, 8134.
8. Zhu G., Kingsford O.J., Yi Y., Wong K. Review-recent advances in electrochemical chiral recognition. J. Electrochem. Soc., **2019**, 166, H205.
9. Maistrenko V.N., Zilberg R.A. Enantioselective voltammetric sensors on the basis of chiral materials. J. Anal. Chem., **2020**, 75, 1514.
10. Niu X., Yang X., Li H., Liu J., Liu Z., Wang K. Application of chiral materials in electrochemical sensors. Microchim. Acta, **2020**, 187, 676.

11. Alvarez-Rivera G., Bueno M., Ballesteros-Vivas D., Cifuentes A. Chiral analysis in food science. *TrAC – Trend. Anal. Chem.*, **2020**, 123, 11576.
12. Nie Y., Liu X., Yang X., Zhao Z. Review: recent application of chiral liquid chromatography–tandem mass spectrometric methods for enantiomeric pharmaceutical and biomedical determinations. *J. Chromatog. Sci.*, **2013**, 51, 753.
13. Huang X.Y., Pei D., Liu J.F., Di D.L. A review on chiral separation by counter-current chromatography: development, applications and future outlook. *J. Chromatog. A*, **2018**, 1531, 1.
14. Zhang C.H., Rodriguez E., Bi C., Zheng X.W., Suresh D., Suh K., Li Z., Elsebaei F., Hage D.S. High performance affinity chromatography and related separation methods for the analysis of biological and pharmaceutical agents. *Analyst*, **2018**, 143, 374.
15. Elbashir A.A., Aboul-Enein H.Y. Multidimensional gas chromatography for chiral analysis. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **2018**, 48, 416.
16. Guskov V.Y., Maistrenko V.N. New chiral stationary phases: preparation, properties, and applications in gas chromatography. *J. Anal. Chem.*, **2018**, 73, 937.
17. Chiral capillary electrophoresis in current pharmaceutical and biomedical analysis / Ed. P. Mikus. Washington: IntechOpen, **2012**, 210 p.
18. Pan C.J., Wang W.F., Chen X.G. Recent developments of chiral separation by capillary electrophoresis. *Chin. J. Chromatog.*, **2016**, 34, 16.
19. Stavrou I.J., Agathokleous E.A., Kapnissi-Christodoulou C.P. Chiral selectors in CE: recent development and applications (mid-2014 to mid-2016). *Electrophoresis*, **2017**, 38, 786.
20. Hembury G.A., Borovkov V.V., Inoue Y. Chirality-sensing supramolecular systems. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1.
21. Liu M.H., Zhang L., Wang T.Y. Supramolecular chirality in self-assembled systems. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 7304.
22. Yu Y., Tao Y., Yang B., Wu D., Qin Y., Kong Y. A smart chiral sensing platform with alterable enantioselectivity. *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 12930.
23. Chen L., Yang H., Shionoya M. Chiral metallosupramolecular architectures. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46, 2555.
24. Lang J.C., Armstrong D.W. Chiral surfaces: the many faces of chiral recognition. *Curr. Opin. Coll. Interface Sci.*, **2017**, 32, 94.
25. Alarcon-Angeles G., Palomar-Pardavé M., Merkoçi A. 2D Materials-based platforms for electroanalysis applications. *Electroanalysis*, **2018**, 30, 1271.
26. Baig N., Saleh T.A. Electrodes modified with 3D graphene composites: a review on methods for preparation, properties and sensing applications. *Microchim. Acta*, **2018**, 185, 283.
27. Wu D., Ma C., Wan T., Zhu P., Kong Y. Strategies to synthesize a chiral helical polymer accompanying with two stereogenic centers for chiral electroanalysis. *Anal. Chim. Acta*, **2022**, 1206, 339810.
28. Attard G.A. Electrochemical studies of enantioselectivity at chiral metal surfaces. *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 3158.
29. Ma L., Cao Y., Duan Y., Han L., Che S. Silver films with hierarchical chirality. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 8657.

30. Arnaboldi S., Cauteruccio S., Grecchi S., Benincori T., Marcaccio M., Biroli A.O., Longhi G., Licandro E., Mussini P.R. Thiahelicene-based inherently chiral films for enantioselective electroanalysis. *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 1539.
31. Zhang Y., Deng J. Chiral helical polymer materials derived from achiral monomers and the chiral applications. *Polym. Chem.*, **2020**, 11, 5407.
32. Smart sensors for environmental and medical applications / Eds. H. Hallil and H. Heidari. Hoboken, New Jersey, Wiley, **2020**, 219 p.
33. Ruiz J.A.R., Sanjuán A.M., Vallejos S., García F.C., García J.M. Smart polymers in micro and nano sensory devices. *Chemosensors*, **2018**, 6, 12.
34. Power A.C., Gorey B., Chandra S., Chapman J. Carbon nanomaterials and their application to electrochemical sensors: a review. *Nanotechnol. Rev.*, **2018**, 7, 19.
35. Sinha A., Dhanjai, Jain R., Zhao H., Karolia P., Jadon N. Voltammetric sensing based on the use of advanced carbonaceous nanomaterials: a review. *Microchim. Acta*, **2018**, 185, 89.
36. Asadian E., Ghalkhani M., Shahrokhian S. Electrochemical sensing based on carbon nanoparticles: a review. *Sensor. Actuator. B*, **2019**, 293, 183.
37. Kour R., Arya S., Young S-J., Gupta V., Bandhoria P., Khosla A. Review-recent advances in carbon nanomaterials as electrochemical biosensors. *J. Electrochem. Soc.*, **2020**, 167, 037555.
38. Zou J., Zhao G.-Q., Zhao G.-L., Yu J.-G. Fast and sensitive recognition of enantiomers by electrochemical chiral analysis: recent advances and future perspectives. *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, 471, 214732.
39. Bonetti G., Arnaboldi S., Grecchi S., Appoloni G., Massolo E., Rossi S., Martinazzo R., Orsini F., Mussini P.R., Benincori T. Effective enantiodiscrimination in electroanalysis based on a new inherently chiral 1,1'-binaphthyl selector directly synthesizable in enantiopure form. *Molecules*, **2020**, 25, 2175.
40. Mucoz J., Urso M., Pumera M. Self-propelled multifunctional microrobots harboring chiral supramolecular selectors for “enantiorecognition-on-the-fly”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, 202116090.

# 1 ФОРМИРОВАНИЕ ЭНАНТИО-СЕЛЕКТИВНОГО АНАЛИТИЧЕСКОГО СИГНАЛА

Многие органические соединения, участвующие в процессах, протекающих в живых организмах (аминокислоты, сахара, продукты метаболизма и др.), присутствуют в них в виде оптически активных форм – *энантиомеров* [1]. В частности, в состав белков входят L-аминокислоты, а ДНК и РНК построены на основе D-углеводов. Хотя в природных объектах присутствуют и D-изомеры аминокислот, в основном бактериального происхождения, они не участвуют в белковом синтезе и зачастую проявляют токсические свойства при попадании в живые организмы. Оптическая изомерия органических соединений была открыта Л. Пастером в 1848 году, который обратил внимание на то, что винная кислота и ее соли при кристаллизации из растворов образуют две формы с различной оптической активностью [2]. Подобную кристаллизацию он провел с тринадцатью тартратами и винной кислотой и объяснил ранее неизвестный вид изомерии. Несмотря на то, что история оптической изомерии насчитывает более 170 лет, до сих пор одним из наиболее важных остается вопрос о том, как определить чистоту оптически активных соединений. Даже на сегодняшний день проблема разделения и анализа рацемических смесей энантиомеров не является рутинной задачей. При этом речь идет как о чистоте веществ, так и о содержании в них оптических изомеров. Данная проблема обсуждается на уровне учебников и монографий [3–6], ей посвящено большое количество теоретических и экспериментальных статей и обзоров [7–14].

Вопрос, почему большинство биологически активных соединений присутствует в живых организмах в виде оптически чистых форм и каким образом произошел их отбор, до сих пор остается до конца не выясненным. Заметим, что в классической химии физико-химические свойства оптических изомеров считаются одинаковыми. Различия проявляются в достаточно специфичных условиях, например, в реакциях с другими оптически чистыми веществами, в процессах, протекающих на границе раздела фаз или при использовании в качестве реакционной среды систем, характеризующихся высокой степенью упорядоченности на наноуровне, в частности, жидких кристаллов. Проблема разделения и определения оптичес-

ских изомеров актуальна еще и потому, что многие лекарственные соединения существуют в виде двух или нескольких энантиомеров [6], но их фармакологическая активность обычно связана с действием лишь одного из них. Другие или проявляют менее выраженное действие, или совсем не активны.

Клинические испытания показывают, что использование энантиочистых лекарственных средств уменьшает побочные эффекты их действия и, таким образом, повышает эффективность. Так, S-изомер фторхинолона (левофлоксацин), применяемый в качестве антимикробного препарата, в 8128 раз активнее R-флоксацина. Однако известны случаи, когда некоторые энантиомеры, например правовращающий стереоизомер талидомида, проявляют токсические эффекты, что приводит к трагическим последствиям. За время применения талидомида беременными женщинами родились более десяти тысяч детей с генетическими изменениями. Разработка энантиомерных препаратов, а также задачи их контроля в процессе производства и медико-биологического применения требуют развития соответствующих аналитических методов определения отдельных энантиомеров как в смесях оптически активных изомеров, так и в объектах произвольного состава на фоне оптически неактивных веществ. Все это стимулирует развитие исследований в области распознавания и определения энантиомеров лекарственных соединений [12]. Повышенный интерес вызывает также хиральный анализ пищевых продуктов и напитков, позволяющий получить ценную информацию об их энантиомерном составе и биологической активности, безопасности и происхождении [15].

Следует отметить, что эффективность распознавания энантиомеров определяется, как правило, разницей в свободных энергиях их взаимодействия с хиральными селекторами либо с другими хиральными объектами, иммобилизованными на поверхности сенсора. Универсальных селекторов, как и способов их синтеза и применения, не существует из-за сложности распознавания отдельных энантиомеров. Каждый селектор имеет свою область распознавания, часто ограниченную одним конкретным соединением, которая определяется экспериментально. Гетерогенные условия реакции на поверхности сенсора вносят свои особенности в характеристики связывания энантиомеров с селектором. В связи с этим параметры селективности сенсоров могут не совпадать с условиями дискриминации энантиомеров в гомогенных условиях.

## 1.1. Хиральное распознавание

Хиральный анализ – область современного химического анализа, быстро развивающаяся благодаря инновациям в отраслях, связанных со здоровьем людей, которые основаны на производстве и

применении энантиоцистых лекарственных препаратов и пищевых продуктов. Однако, в этой области существуют проблемы, которые необходимо преодолеть. Во многом они вызваны тем, что энантиомеры имеют почти идентичные физические и химические свойства и используемые аналитические методы не всегда применимы для их дифференциации. Эту проблему пытаются решить с помощью энантиоселективных сенсоров, которые, в принципе, можно рассматривать как аналитические устройства, способные различать зеркальные отображения хиральных молекул.

### 1.1.1. Оптическая активность и хиральность

Понятие о хиральных объектах было введено в конце XIX века лордом Кельвином. Согласно определению, «любая геометрическая фигура или группа точек называется хиральной, если ее отображение в идеальном плоском зеркале не может быть совмещено с ней самой». Термин «хиральность» происходит от древнегреческого названия руки, поскольку ладони левой и правой рук являются зеркальными отражениями друг друга и не могут быть совмещены в пространстве (рис. 1.1).

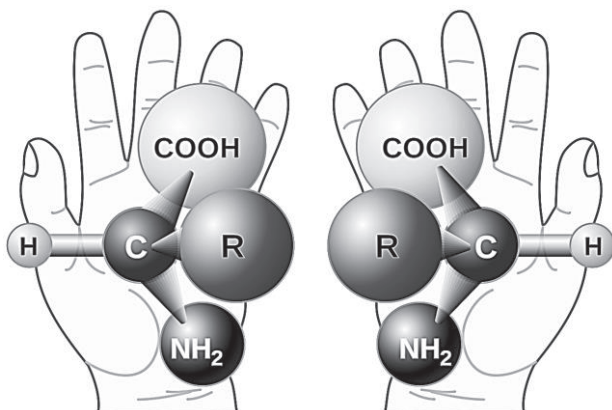


Рис. 1.1. Хиральные молекулы аминокислот

В зависимости от элемента молекулы, наличие которого приводит к возникновению хиральности, различают следующие ее виды: центральная (центр хиральности), аксиальная (ось хиральности), планарная (плоскость хиральности), спиральная (молекулы, имеющие элементы в форме спирали, пропеллера или винта), топологическая (структурная несимметричность). В частности, спиральная хиральность наблюдается в белках и нуклеиновых кислотах, а топологическая характерна для супрамолекул.



*Центральная хиральность* возникает в результате наличия в молекуле хирального центра, которым, как правило, является асимметрический атом углерода, имеющий четыре различных заместителя (рис. 1.2, а). Хиральными центрами могут быть также атомы Si, P, S, реже N. Молекулы, хиральность которых обусловлена наличием центра хиральности, безусловно, самые важные среди других подобных объектов. *Аксиальная хиральность* наблюдается в молекулах с неплоским расположением заместителей относительно оси хиральности, например в несимметрично замещенных алленах. Она присутствует также в замещенных бифенилах, в которых вращение вокруг связи, соединяющей ароматические кольца, затруднено (рис. 1.2, б). *Планарная хиральность* характерна для молекул с хиральным расположением неплоскостных элементов относительно плоскости хиральности (рис. 1.2, в).

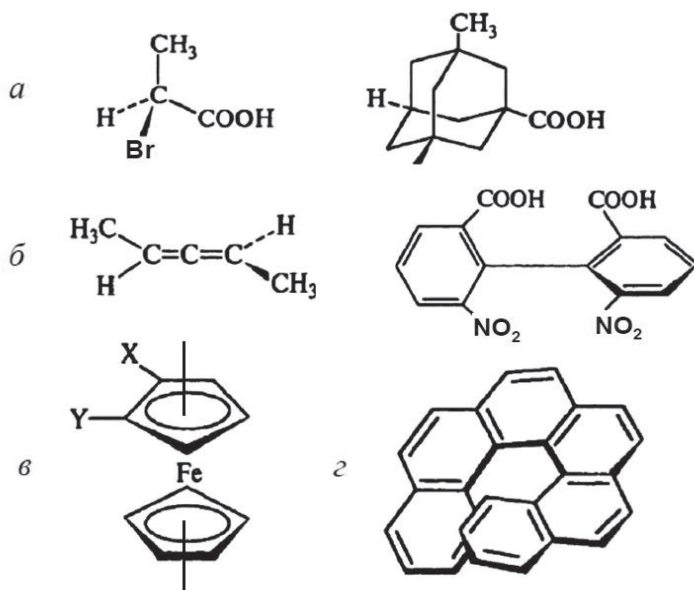


Рис. 1.2. Иллюстрация типов хиральности

Соединения со *спиральной хиральностью* (рис. 1.2, г) имеют элементы в форме спирали, пропеллера или винта, которые не могут разместиться в одной плоскости, поэтому образуют структуры, закрученные влево или вправо, давая энантиомерные спирали. Наконец, *топологическая хиральность* связана с несимметричностью молекул, характерной для супрамолекулярных структур. Несмотря на то, что в соединениях азота, серы и фосфора присутствуют только три заместителя, четвертое место занимает неподделенная электронная пара и возникает центр хиральности.

Стереизомеры, имеющие одинаковый состав с одинаковой последовательностью химических связей, но не являющиеся зеркальными отражениями, называются *диастереомерами*. Диастереомерия возникает тогда, когда соединение имеет несколько хиральных центров. Если два стереоизомера имеют зеркальные отражения для всех хиральных центров, то они являются энантиомерами. Если же конфигурации отличаются у некоторых (а не у всех) центров, то такие стереоизомеры являются диастереомерами. Если пространственное строение отличается только для одного центра, то они называются *эпимерами*. В отличие от энантиомеров, диастереомеры имеют различные химические и физические свойства и различаются по реакционной способности.

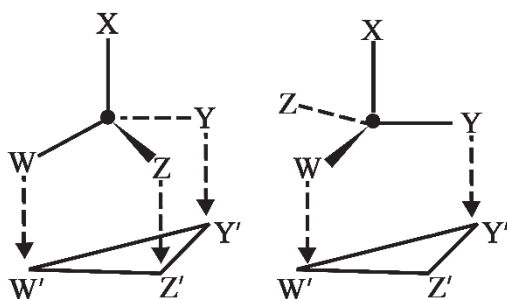
Энантиомеры легко отличить друг от друга по специфическому взаимодействию со светом, поскольку один энантиомер вращает плоскость поляризации линейно поляризованного (плоскополяризованного) света на определенный угол вправо, а другой – на точно такой же угол влево. Рацемические (эквимольные) смеси энантиомеров ослабляют интенсивность светового потока, но сохраняют плоскость поляризации, так как одинаковые по величине, но противоположные по знаку углы вращения взаимно компенсируются. Изменение угла вращения плоскости поляризации света используется для характеристики энантиомеров с помощью R/S-обозначений – по часовой стрелке (правовращающие R-стереоизомеры) или против нее (левовращающие S-стереоизомеры). В биохимии, медицине и ряде других областей науки традиционно используются принятые ранее обозначения оптически активных соединений – D/L или (+)/(-).

Кроме того, все оптически активные вещества подразделяются на два вида. К первому относятся объекты, которые хиральны в конденсированном состоянии (кристаллы, полимеры, самоорганизующиеся и супрамолекулярные структуры, 2D- и 3D-композиты и др.). Оптическая активность у таких веществ является свойством объекта как такового, но составляющие его молекулы могут быть как хиральными, так и ахиральными, т. е. оптически неактивными [9]. У веществ второго типа хиральность обусловлена присутствием составляющих эти вещества хиральных молекул. Если зеркальные отображения молекул ни коим образом не могут быть наложены на оригинал, то такие вещества являются хиральными.

### 1.1.2. Механизмы хирального распознавания

В целом механизмы хирального зондирования в энантиоселективных сенсорах основаны на двух процессах: молекулярном распознавании и передаче аналитического сигнала. При этом ключевым фактором является архитектура сенсора, обеспечивающая селек-

тивное взаимодействие энантиомеров с различным сродством к хиральному селектору с образованием диастереомерных комплексов [8]. Другими словами, на чувствительной поверхности сенсора необходимо создать среду, обеспечивающую хиральное распознавание для дифференциации энантиомеров. Это требует специфических взаимодействий между хиральным селектором и энантиомерами с образованием соединений, которые имеют разные константы устойчивости (равновесия). Молекулярное распознавание происходит из-за различий в свободных энергиях Гиббса ( $\Delta G_D$  и  $\Delta G_L$ ) между образующимися диастереомерными комплексами энантиомер–селектор. Такое взаимодействие определяется наличием у селектора центров связывания, взаимное расположение и характеристики взаимодействия которых с энантиомерами определяют селективность распознавания.



**Рис. 1.3.** Схема «трехточечного» взаимодействия энантиомеров

Для объяснения механизма хирального распознавания энантиомеров предложен ряд моделей, которые во многих случаях основаны на модели «трехточечного» взаимодействия аминокислот А. Далглиша [16], определяющей условия, достаточные для возникновения энантиоселективности. Согласно этой модели, для хирального распознавания необходимы три одновременно реализуемых контакта между энантиомером и селектором (рис. 1.3). При этом один энантиомер имеет оптимальное строение и образует более устойчивое «трехточечное» соединение с селектором, в то время как другой энантиомер связан с ним менее прочно из-за наличия только двух точек контакта. Такая модель действительна для относительно простых селекторов с планарной хиральностью и только в тех случаях, когда взаимодействие хиральных молекул с селектором происходит на поверхности сенсора, без учета того, что большинство селекторов не являются плоскими, а представляют собой трехмерные структуры. Нужно учитывать также, что хиральное распознавание – это динамический процесс, а не статический, как обычно подразумевается. Модель «трех точек» является упрощен-

ным подходом к объяснению энантиоселективности сенсоров. Тем не менее она по-прежнему довольно часто используется для иллюстрации хиральных взаимодействий.

Для более сложных молекул с трехмерной структурой условие «трехточечного» взаимодействия не всегда является необходимым, а число контактов между энантиомерами и селектором не обязательно будет соответствовать трем. В случае диастереомеров такое взаимодействие зачастую опосредуется через возникновение нековалентных связей: водородных, ионных, диполь-дипольных, ван-дерваальсовых и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий, образование супрамолекулярных и самоорганизующихся структур [9, 17]. Как следствие, один диастереомер может иметь более «идеальную» форму для взаимодействия с селектором по сравнению с другим, имеющим меньшую величину константы связывания. Стерические факторы, обусловленные несоответствием размера полости селектора молекулам энантиомеров в случае взаимодействий типа «ключ-замок», также могут оказывать влияние на устойчивость образующихся комплексов. Для селекторов, содержащих жесткие ароматические кольца, дискриминация энантиомеров может происходить в соответствии с двухточечной моделью взаимодействия [7]. Энантиоселективность взаимодействий зависит также от состава и ионной силы раствора, pH, природы растворителя, наличия тех или иных заместителей в молекулах энантиомеров. Простые механизмы хирального распознавания встречаются довольно редко.

В хиральных сенсорах для селективного распознавания энантиомеров обычно используются либо природные, либо искусственные селекторы. Последние выглядят более привлекательными из-за возможности целенаправленного регулирования спектра необходимых свойств и конструирования адаптированных к задачам хирального анализа структур. Развитие нанотехнологий открыло новые перспективы в разработке хиральных архитектур: композитные 2D- и 3D-материалы, полимеры с молекулярными отпечатками, хиральные наночастицы и др. В частности, большой интерес представляют сенсоры, модифицированные пористыми хиральными полимерными пленками и другими пористыми материалами [18, 19]. Дискриминация аналитических сигналов в них происходит за счет различной скорости диффузии энантиомеров через поры модификатора к поверхности сенсора.

Для установления механизмов хирального распознавания энантиомеров применяют также методы компьютерного моделирования [20, 21], позволяющие рассчитать оптимальную конфигурацию образующихся диастереомерных комплексов и минимизировать энергию взаимодействия селектор – хиральный лиганд. В частности, распространение получила процедура построения молекулярных моделей QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), позволяющая по структурам и свойствам химических соединений