

УДК 546.2

Обзор

Молекулярно-імпринтовані полімери – перспективні полімерні матеріали для моніторингу навколишнього середовища

В.В. Бойко, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Ю.Ю. Керча

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

Огляд присвячений полімерним матеріалам, здатним до молекулярного розпізнавання, які отримують методом молекулярного імпринтингу. Узагальнені основні підходи до синтезу молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП) і наведені приклади їх практичного застосування як сорбентів, каталізаторів, сенсорів тощо.

Вступ

Розвиток сучасних технологічних процесів у промисловості, нові досягнення в галузі біотехнології, клінічній діагностиці, проблеми екологічного контролю об'єктів навколишнього середовища (повітря, ґрунту, природних і стічних вод), продуктів харчового та парфумерного виробництва, безпосередньо пов'язані з необхідністю створення широкого спектра наноматеріалів з якісно новими властивостями, функціональними та експлуатаційними характеристиками. В останнє десятиріччя велике зацікавлення з боку вчених та інженерів викликає новий клас синтетичних матеріалів, які отримують методом молекулярного імпринтингу [1–5]. Унікальність молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП) полягає у здатності до молекулярного розпізнавання, що властиво матеріалам, в яких використовуються природні рецептори та ензими, і при цьому МІП характеризуються високою стабільністю, низькою вартістю та рядом інших переваг. Розпізнавання стає можливим завдяки наявності в структурі МІП високоспецифічних центрів зв'язування (сайтів молекулярного розпізнавання), комплементарних (відповідних) розмірам, формі, структурі

та фізико-хімічним властивостям певних органічних молекул (аналітів). За морфологічною будовою МІП знаходяться у нанорозмірному діапазоні (рис. 1) [6] і відповідним чином, і тому, застосовуючи дані матеріали, можна визначати задані молекули в цьому інтервалі розмірів [7].

Потенційно висока селективність МІП щодо вибраних сполук поряд з іншими корисними властивостями відкриває широкі можливості для застосування цих матеріалів у виробництві сенсорів, сорбентів, каталізаторів тощо.

Основна ідея отримання МІП полягає в полімеризації функціонального мономеру та зшиваючого агента за наявності спеціально введених цільових молекул-темплатів (від англійського *template* – шаблон, форма, матриця), з яких передбачають зняти “відбитки”. Метод отримання МІП називають також темплатною (шаблонною) або матричною полімеризацією, матричними полімерами.

Як правило, методика отримання МІП включає три етапи. На першому етапі мономер і молекулярний шаблон змішують у відповідному, частіше за все апротонному розчиннику до початку полімеризації. При

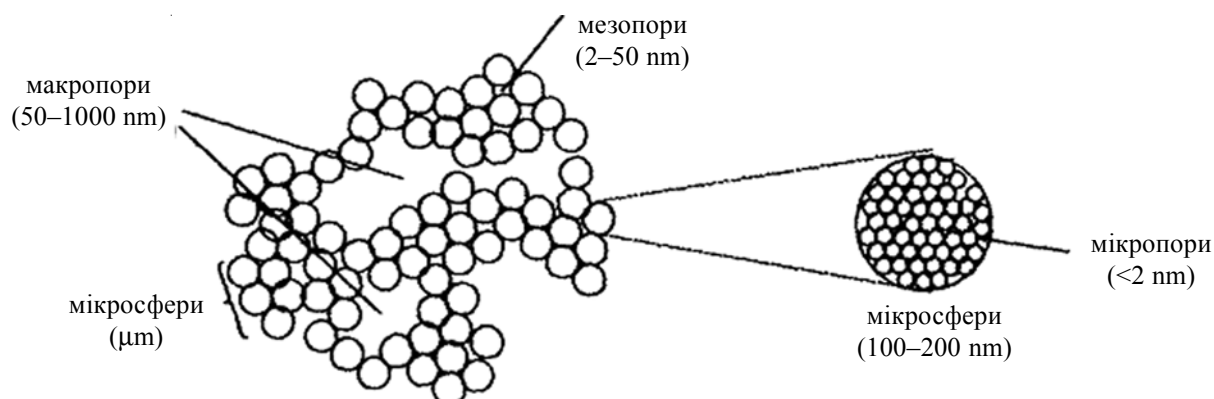


Рис. 1. Морфологічна будова молекулярно-імпринтованих полімерів

Рис. 2. Схема ковалентного імпринтингу

цьому відбувається утворення стійкого предполімеризаційного комплексу між молекулами мономеру та речовиною-шаблоном. Завдяки утворенню такого комплексу, молекули функціонального мономеру певним чином розміщуються та фіксуються навколо молекули-темплата. На другому етапі в результаті полімеризації (або поліконденсації) предполімеризаційних комплексів з великим надлишком зшиваючого агента утворюється полімер з жорсткою структурою та ділянками, що містять молекулярні шаблони. На третьому етапі з полімерної сітки видаляють молекулярний шаблон за допомогою рідинної екстракції або шляхом хімічного руйнування зв'язків темплатної молекули з полімером. У результаті в матеріалі утворюються порожнини – тривимірні відбитки, які в ідеалі здатні до специфічних комплементарних взаємодій з цільовими молекулами-шаблонами і можуть розпізнавати їх (або близькі до них за будовою речовини) серед інших сполук. Схожу специфічність у природі проявляють антитіла, тому матеріали, які отримують методом молекулярного імпринтингу, називають також імітаторами антитіл (*antibody mimics*).

Класифікація молекулярно-імпринтованих полімерів

Синтетичні полімерні матеріали, які здатні до молекулярного розпізнавання, класифікують за:

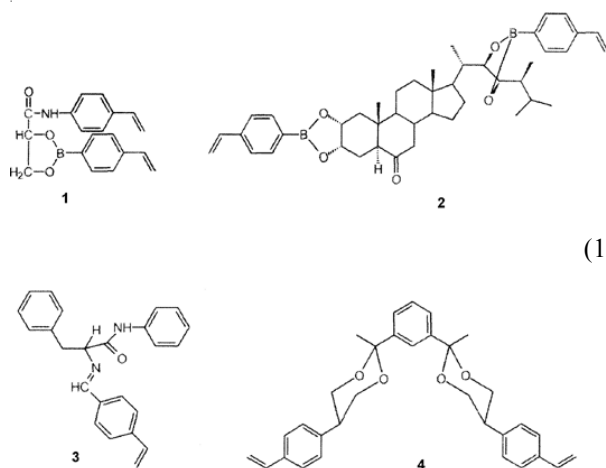
- природою полімерної матриці;
- способом отримання предполімеризаційного комплексу між функціональним мономером і молекулярним шаблоном;
- структурою порожнин (відбитків), які утворюються в *МПП*.

Залежно від природи функціональних мономерів, що використовуються при синтезі, *МПП* поділяються на органічні та неорганічні. Для синтезу *МПП* парного типу використовують органічні функціональні мономери і зшиваючі агенти, які містять С=C-зв'язки.

Неорганічні, як правило, отримують поліконденсаційним методом з використанням функціоналізованих силанів в якості мономерів і тетраетоксисилану як зшиваючого агента.

Залежно від способу отримання предполімеризаційного комплексу між функціональним мономером і молекулярним шаблоном розрізняють імпринтинг у предорганізованих системах (предполімеризаційний комплекс синтезують завчасно) та імпринтинг у системах, що самоорганізуються (комплекс утворюється під час полімеризації). Імпринтинг у предорганізованих системах відомий також як *ковалентний імпринтинг*, тому що комплекс утворюється в результаті ковалентних взаємодій між мономером і молекулою шаблону. Молекулярний імпринтинг у системах, що самоорганізуються, називають *нековалентним* у зв'язку з тим, що між молекулами функціонального мономеру та темплатними молекулами виникають нековалентні міжмолекулярні взаємодії.

Нарешті, молекулярні порожнини можна отримувати як на поверхні (*2D-imprinting*), так і в об'ємі (*3D-imprinting*) за наявності відповідного розчинника.



(1)

Звідси випливає третя класифікація: за структурою відбитків, що утворюються в полімерній матриці.

Крім того, полімерні шари, які здатні до молекулярного розпізнавання, можна наносити на готову підкладку. В якості таких підкладок, як правило, використовують неорганічні оксидні носії, на поверхні яких рівномірно розподілені гідроксидні групи, наприклад кремнезем.

Ковалентний молекулярний імпринтинг

У методі ковалентного імпринтингу комплекс між функціональним мономером, здатним вступати в реакцію полімеризації з зшиваючим агентом у відповідному розчиннику, та молекулою-шаблоном синтезують завчасно. При полімеризації такого комплексу з надлишком зшиваючого агента утворюється полімер, який містить у своєму складі хімічно зв'язані молекули шаблону. На заключному етапі під дією відповідних хімічних реагентів відбувається руйнування хімічних зв'язків темплатних молекул з полімерною матрицею та їх вивільнення. Порожнини, які утворилися після видалення шаблону, характеризуються комплементарним темплатній молекулі положенням функціональних груп, що брали участь у комплексоутворенні.

Вперше метод ковалентного імпринтингу був використаний Гюнтером Вульфом і співробітниками для створення матеріалу аналогічного за будовою природним ензимам [8]. Як молекулу-шаблон використовували глікозид-феніл- α -D-маннопіранозид, який функціоналізували 4,6-ді-*O*-4-вінілфенілборонатом. Сполуку, що утворилася (рис. 2а), полімеризували зі зшиваючим агентом дивінілбензол або етиленглікольдиметакрилатом, отримуючи відповідний полімер (рис. 2б). Після видалення глікозида шляхом гідролізу боронатних етерних груп і приєднання 4 молів води

в імпринтованому полімері (рис. 2в) отримували порожнини, які містять боронатні функціональні групи. Ці порожнини виступають як центри молекулярного розпізнавання даного глікозиду за необхідності його селективного визначення в суміші з іншими речовинами.

Класичний метод ковалентного імпринтингу включає в себе швидко зворотні реакції конденсації для приготування комплексу шаблон-мономер. Приклади таких шаблон-мономерних структур наведені нижче: гліцерінова кислота (1) була імпринтована в комбінації з естером боронату або амідом [9], у роботі [10] використовували *bis*-боронат естер кастастерону (2); в [11] – основу Шифа фенілаланін анілід з 4-вінілбензалдегідом (3); в [12] – *bis*-кеталь 1,3-діацетальбензолу з полімеризаційноздатним діолом (4) (схема 1).

У роботі [13] повідомляється про використання методу ковалентного імпринтингу для синтезу сорбенту **P4** (табл. 1), високоселективного до нортриптиліну та інших трициклічних антидепресантів (амітриптиліну, доксеміну, десипраміну, іміпраміну та ін.), структурні формули яких наведені на рис. 3.

Функціоналізацію нортриптиліну та синтез специфічного сорбенту **P4** проводили відповідно до схеми, наведеної на рис. 4.

Для порівняння сорбційних властивостей отриманого методом ковалентного імпринтингу сорбенту **P4** з властивостями інших полімерних сорбентів, які використовуються для сорбції трициклічних антидепресантів, була синтезована серія сорбентів на основі метакрилової кислоти та триметилпропантриметакрилату (табл.1).

Сорбенти **P1–P3** отримували звичайною полімеризацією за відсутності шаблону, сорбенти **P5–P7** –

Таблиця 1. Реагенти для синтезу сорбентів трициклічних антидепресантів

Позначення полімерних сорбентів	Шаблон, % мол.	Зшиваючий агент TRIM % мол.	Функціональний мономер % мол.
Сорбенти, які не містять молекулярні порожнини			
P1	-	96	4-Вінілфенол (4)
P2	-	64	Метакрилова кислота (24) + стирол (12)
P3	-	63	4-Вінілфенол (12) + стирол (12) + метакрилова кислота (13)
Сорбенти, які містять молекулярні відбитки NOR			
P4	NOR-alkene (4)	96	Не додавався
P5	NOR (4)	60	4-Вінілфенол (12) + стирол (12) + метакрилова кислота (12)
P6	NOR (2)	98	Не додавався
P7	NOR (2)	62	Метакрилова кислота (24) + стирол (12)

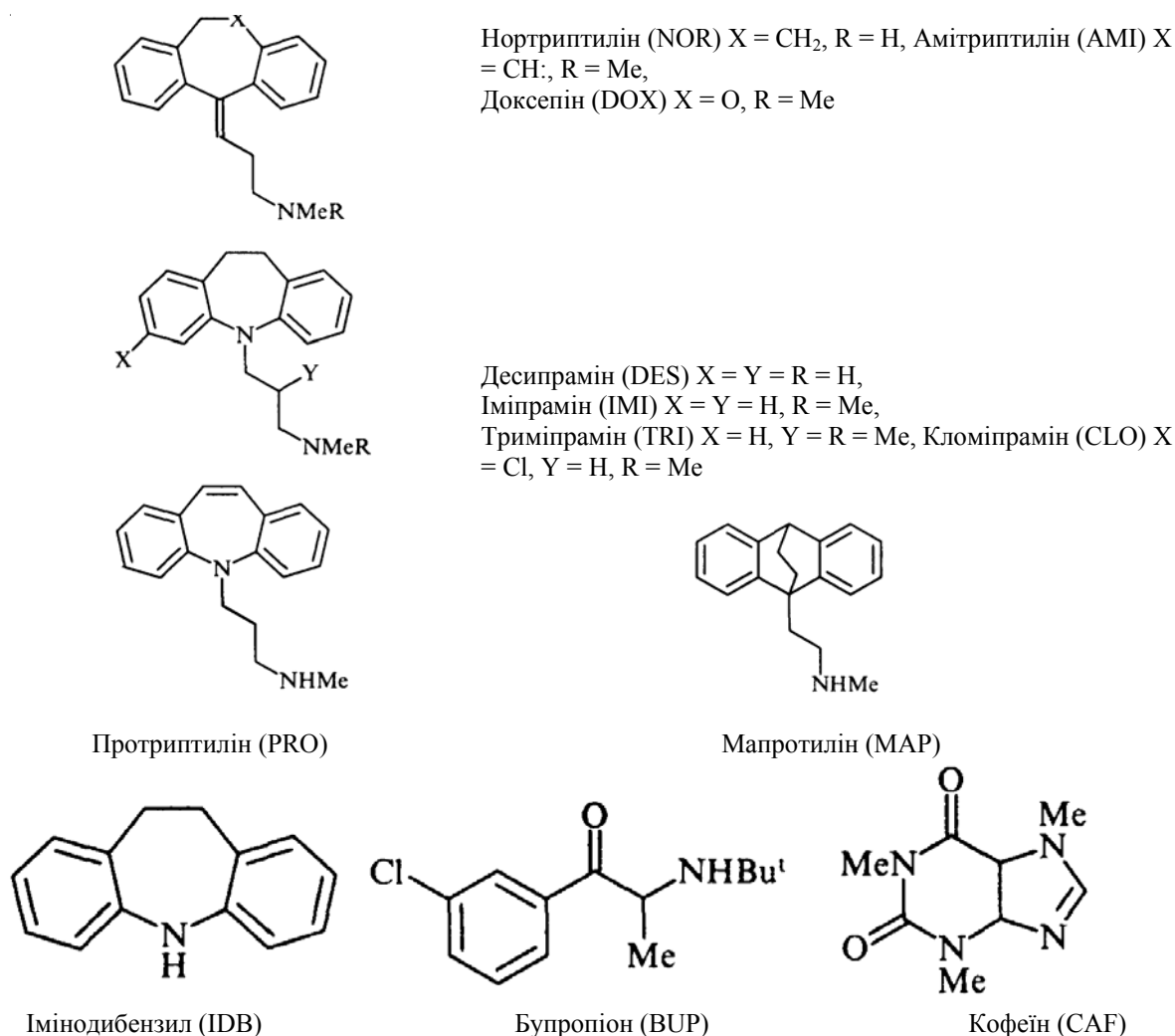


Рис. 3. Структурні формули трициклічних антидепресантів, які використовувались у роботі [13]

методом нековалентного імпринтингу за наявності нортриптиліну (NOR).

Проведено хроматографічне вивчення отриманих сорбентів. Встановлено, що сорбенти **P4–P7**, які містять молекулярний відбиток NOR, мають більше значення фактора утримування (*k*) при хроматографічному видаленні трициклічних сполук, ніж сорбенти, які синтезували традиційним шляхом. Значення факторів утримування трициклічних антидепресантів на сорбентах **P4–P7** наведені в табл. 2.

Як свідчать результати досліджень, сорбент **P6**, при отриманні якого не використовували функціональні мономери, характеризується меншим значенням *k* у порівнянні з **P4**, **P5** і **P7**. Цей факт підтверджує те, що для молекулярного розпізнавання роль функціональних груп дуже важлива. Сорбція сполук, які містять вторинний атом азоту (PRO, DES, MAP), на полімерах **P4**, **P5** і **P7** проходить менш ефективно, ніж сорбція нортриптиліну, але ефективніше, ніж сорбція сполук з третинним атомом азоту (AMI, IMI, CLO, TRI). Цей результат можна пояснити тим, що

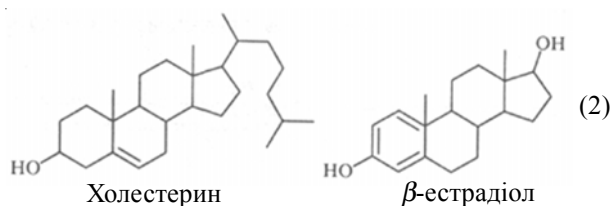
алкільні замісники біля атома азоту ускладнюють утворення водневого зв'язку N...HO – P. Та обставина, що BUP та IDB мають менші значення факторів утримування, ніж NOR, хоча також є вторинними амінами, свідчить про вплив форми та розмірів молекулярної порожнини (відбитку) на молекулярне розпізнавання.

Метод ковалентного імпринтингу був використаний для отримання сорбенту, що селективно адсорбує холестерин [14]. Полімерний сорбент отримували, використовуючи холестерил(4-вінілфеніл)карбонат та етиленглікольдиметакрилат зшиваючий агент. Для порівняння сорбційних властивостей цього сорбенту з властивостями сорбентів, отриманих методом нековалентного імпринтингу, були приготовлені два зразки з додаванням 4-вінілпіридину та метакрилової кислоти відповідно. Проведено хроматографічне розділення суміші холестерину з близьким йому за будовою β-естрадіолом (Схема 2).

Розділення було досягнуто на всіх сорбентах. При цьому полімер, який отримували методом ковалентного імпринтингу, мав значно більшу адсорбційну

Таблиця 2. Фактори утримування трициклічних антидеприсантів на молекулярно-імпринтованих нортриптиліном сорбентах

Трициклічні сполуки	Фактори утримування трициклічних сполук на сорбентах, <i>k</i>			
	P4	P5	P6	P7
NOR	2,83	4,55	0,16	2,68
DES	2,59	3,53	0,20	2,48
PRO	2,35	3,58	0,18	2,24
MAP	2,49	3,96	0,20	2,44
DOX	1,43	0,75	0,14	1,13
TRI	1,33	0,53	0,15	1,03
AMI	1,57	0,85	0,14	1,11
IMI	1,52	0,88	0,14	1,12
CLO	1,61	0,97	0,16	1,09
BUP	1,42	0,58	0,20	0,88
IDB	0,17	0,53	0,27	0,37
CAF	0,19	0,40	0,13	0,68



емність щодо холестерину і характеризується в п'ять разів більшою хроматографічною ефективністю розділення у порівнянні з полімерами, отриманими методом нековалентного імпринтингу.

Різновидом ковалентного імпринтингу є розроблений В.А. Кабановим зі співробітниками оригінальний метод синтезу полімерних матеріалів, тривимірної

сітка яких «налаштована» на сорбцію відповідних йонів [15, 16]. Методика отримання таких «налаштованих» сорбентів полягає у такому [17]: до розбавленого розчину незшитого полімеру в органічному розчиннику (наприклад, до 5 %-вого розчину частково кватернізованого полі(4-вінілпіридину) в етанолі прибавляли водно-спиртовий розчин солі перехідного металу (наприклад, 0,2 М розчин CuCl_2) та розчин аміаку для осадження металополімерного комплексу. Отриманий металополімерний комплекс висушували і потім кополімеризували зі зшиваючим агентом. Зшитий полімер промивали розбавленою HCl для видалення йонів металу. При цьому конформації ділянок

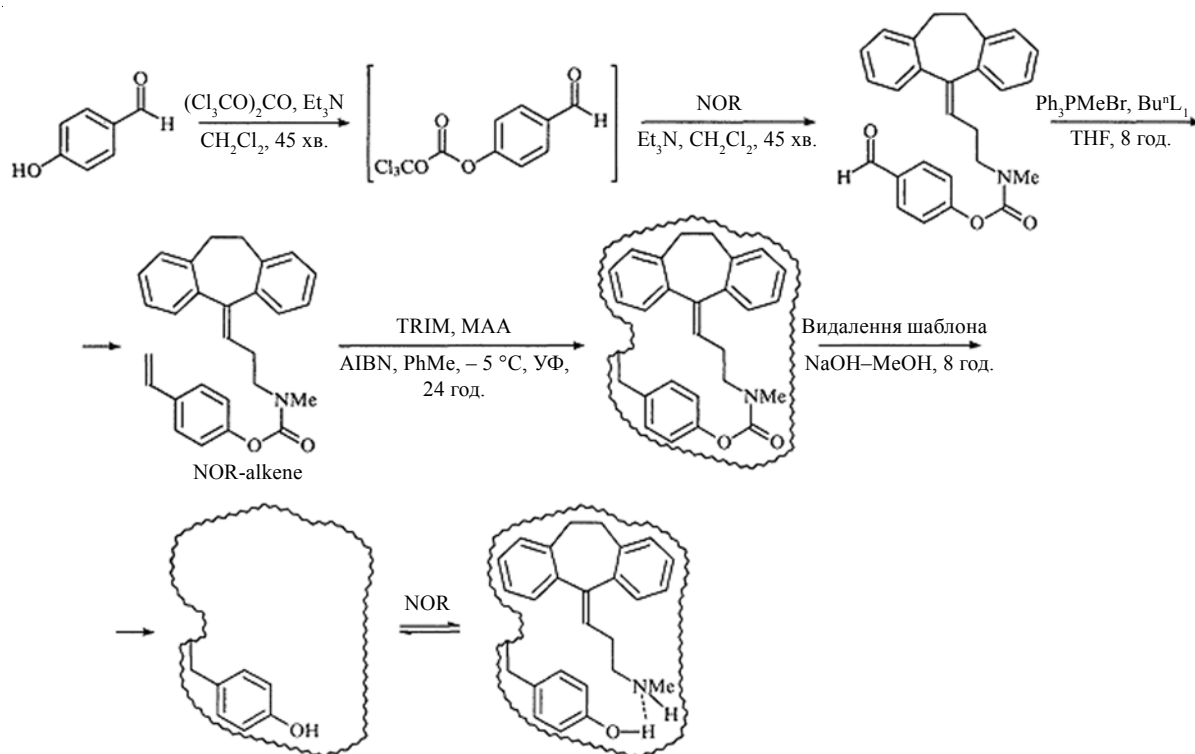
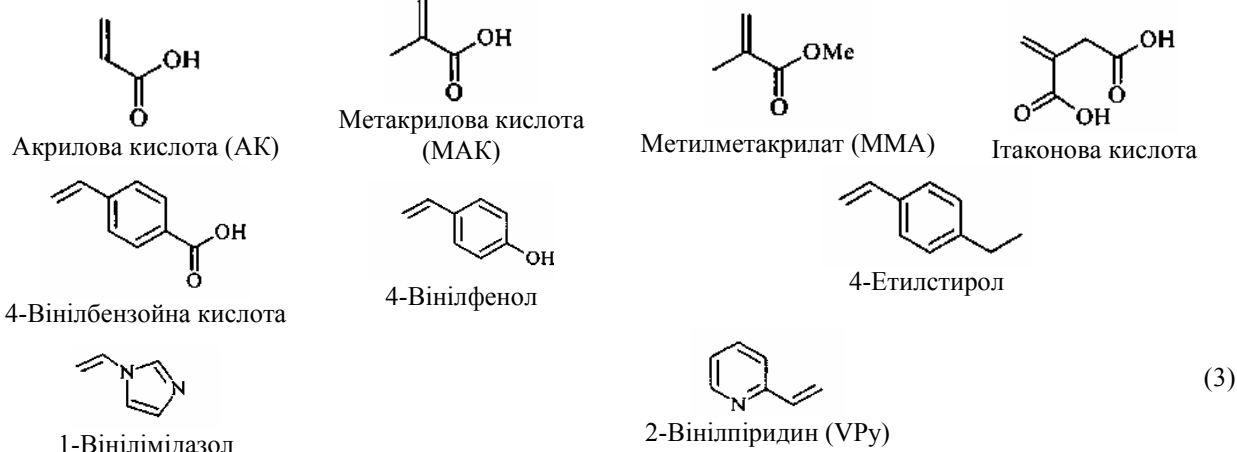
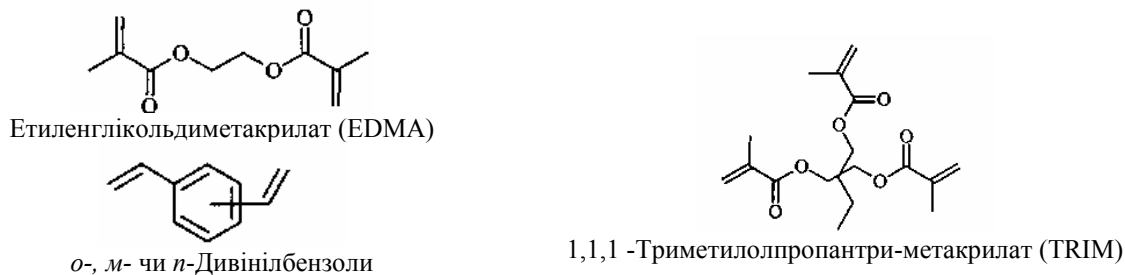


Рис. 4. Схема синтезу сорбенту, високоселективного до трициклічних антидеприсантів [13]

А. Функціональні мономери:



Б. Зшиваючі реагенти



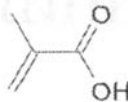
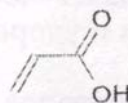
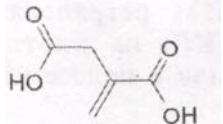
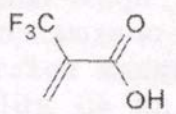
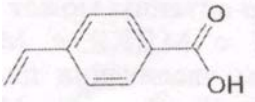
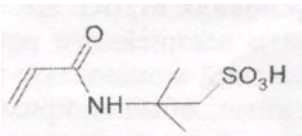
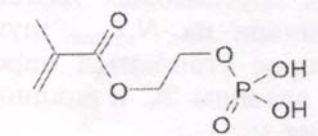
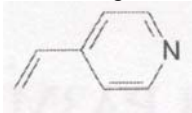
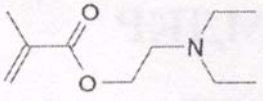
ланцюгів у сітці, в якій знаходились ці йони, безумовно, змінювалися, але завдяки зшиванню, топологічні характеристики полімерної матриці в цілому зберігалися, що дало змогу здійснювати повторну сорбцію тих самих йонів металу.

Таким же способом здійснено синтез налаштованих на етилбензол каталізаторів [18]. Каталізатори являли собою комплекси кобальту з кополімером діетилового етеру вінілфосфонової та акрилової кислот.

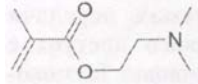

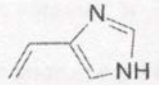
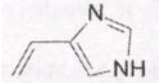
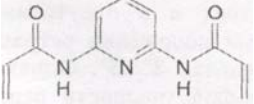
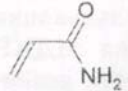
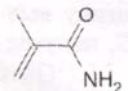
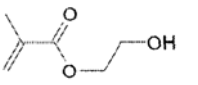
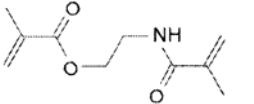
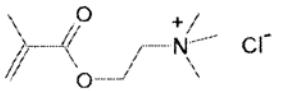
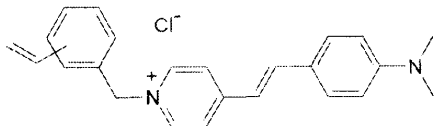
Таблиця 3. Приклади функціональних мономерів і типи взаємодій мономер-шаблон при нековалентному імпринтингу

Функціональний мономер	Тип взаємодії мономер-шаблон
Акрилові кислоти (R=H, CH ₃ , CF ₃ , CH ₂ COOH)	Йон-йонні; водневі зв'язки
Вінілбензойні кислоти	Йон-йонні; водневі зв'язки
Акриламідосульфокислоти	Йон-йонні
Амінометакриламід (R=H ₂ , C ₂ H ₅)	Йон-йонні
Вінілпіридини	Йон-йонні; водневі зв'язки, перенос заряду
Вінілімідазоли	Йон-йонні; водневі зв'язки
Акриламід	Водневі зв'язки
4-Вінілбензил-імінодіоцтова кислота	Йон-йонні; водневі зв'язки
N,N'-Діетил-4-вінілбензамідин	Водневі зв'язки

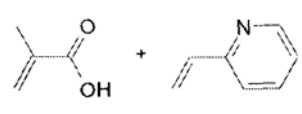
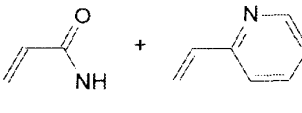
Таблиця 4. Структури мономерів і комбінації мономерів, типи речовин-шаблонів, які використовуються в нековалентному імпринтингу

Мономери	Речовини-шаблони, які імпринтуються
<p><i>Мономери з кислотними групами</i></p> <p>Метакрилова кислота</p>  <p>Акрилова кислота</p> 	<p>Похідні амінокислот [21] Пептиди [22-24] Теофелін [25] Пропранолол [26] Морфін [27] Похідні моносахаридів [28]</p> <p>Похідні амінокислот [29]</p>
<p>Ітаконова кислота</p> 	<p>β-блокатори (S-(-)-Тімолол [30] (-)-Норефедрін [31]</p>
<p>Трифторметакрилова кислота</p> 	<p>Атразин [32] Нікотин [33] Алкалоніди цінчона [34]</p>
<p><i>p</i>-Вінілбензойна кислота</p> 	<p>Похідні амінокислот [35]</p>
<p>2-Акриламідо-2-метил-1-пропансульфонова кислота</p> 	<p>2,6-Діаміноантрахінон [36] Десметрин (гербицид) [37]</p>
<p>2-(Метакрилокси)етил фосфат</p> 	<p>Стироли [38]</p>
<p><i>Мономери з основними групами</i></p> <p>4-Вінілпіридин</p> 	<p>S-Напроксен [39] Похідні амінокислот [40, 23]</p>
<p>Діетиламіноетил метакрилат</p> 	<p>Атразин [41]</p>

Продовження таблиці

<p>Диметиламіноетил метакрилат</p> 	Кислоти [42]
<p><i>p</i>-Аміностерин</p> 	Харчові барвники [43, 44]
<p>1-Вінілімідазол</p> 	Похідні амінокислот [40]
<p>4,5-Вінілімідазол</p> 	АТФ [45]
<p>2,6-бис-акриламідопіридин</p> 	Барбітурати [46] Алоксан [47]
<p>Нейтральні мономери Акриламід</p> 	Похідні амінокислоти [48]
<p>Метакриламід</p> 	Фенітон [49]
<p>2-гідроксietилметакрилат</p> 	сАМР [50] Ефедрін [51] Холестерол [52]
<p><i>N,O</i>-бісметакрилол етаноламін</p> 	Комбінація зшиваючого агента та функціонального мономеру під назвою “OMNiMIPs” [53] для імпринтингу різних полярних шаблонів за наявності інших функціональних мономерів
<p>Електрохімічно заряджені мономери <i>N,N,N</i>-триметиламіноетил метакрилат хлорид</p> 	Сіалова кислота [54]
<p><i>Trans</i>-4-[<i>p</i>-(<i>N,N</i>-диметиламіно)стирил]-<i>N</i>-вінілбензолпіридиній хлорид</p> 	Флуоресцентні мономери, що використовуються в імпринтингу з сАМР [55]

Закінчення таблиці

<p>Комбінації мономерів</p> <p>Метакрилова кислота + 2-вінілпіридин</p> 	<p>Похідні амінокислоти [56]</p>
<p>Акриламід + 2-вінілпіридин</p> 	<p>Похідні амінокислоти [57]</p>

проведенні полімеризації функціональних мономерів з великою кількістю зшиваючого агента за наявності молекул шаблону утворюється високозшитий полімер, що містить у своїй структурі молекули шаблону. Асоціація молекул шаблону та функціонального мономера здійснюється за рахунок нековалентних взаємодій різних типів: водневі зв'язки, електростатичні або π -донорно-акцепторні взаємодії. Очевидна нестійкість таких зв'язків у порівнянні з хімічними зв'язками компенсується великою кількістю точок стикування. Після видалення шаблону, яке звичайно досягається екстракцією органічним розчинником, у полімерній сітці залишаються ділянки (відбитки), в яких просторове розташування функціональних груп комплементарне до розташування відповідних функціональних груп у молекулі шаблону. Розглядаючи механізм молекулярного розпізнавання при нековалентному імпринтингу, Г. Вульф [9] показав, що саме наявність комплементарності між функціональними групами молекули-шаблону та центрами розпізнавання, а не стільки відповідність форми і розміру порожнини у полімерному матеріалі розміру і формі шаблону, є рушійною силою молекулярного розпізнавання в МІП.

Метод нековалентних взаємодій в молекулярному імпринтингу нагадує модель розпізнавання в біологічних структурах [19].

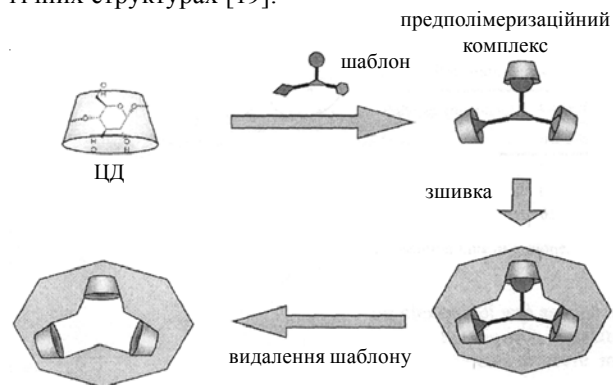


Рис. 5. Схема молекулярного імпринтування з використанням циклодекстрину [60]

Нижче наведені приклади функціональних мономерів і зшиваючих агентів, які використовуються при отриманні селективних сорбентів методом нековалентного імпринтингу [20] (Схема 3).

Функціональні мономері підбираються таким чином, щоб на стадії синтезу полімеру між ним і функціональними групами шаблонної молекули утворювався стійкий асоціат – мономер-шаблон за рахунок нековалентних взаємодій різних типів (табл. 3).

Відомо, що електростатичні взаємодії більш сильні, ніж водневі та Ван-дер-ваальсові, тому полімери, які здатні до утворення йонних зв'язків з темплатними молекулами, мають більшу селективність, ніж ті, що зв'язуються лише за рахунок водневих зв'язків. Цю обставину використали при приготуванні хіральных стаціонарних фаз для розділення рацематів методом рідинної хроматографії (наприклад, для розділення анілідів *D*- та *L*-фенілаланіну [21]).

Як правило, при синтезі полімерів з молекулярними відбитками органічних сполук з основними групами (наприклад, тріазинів) як функціональні мономері використовують МАК, а сполук, які містять кислотні групи (2,4-діхлорфеноксіцтова кислота; кверцетин, 4-нітрофенол) – 4-вінілпіридин.

В ролі шаблонів можуть виступати різні сполуки – від невеликих за розмірами речовин, таких, наприклад, які використовуються в медицині (антибіотики, β -блокатори, анестетики, опіати та ін.), амінокислоти, стероїдні гормони, гербіциди триазинового ряду або феноли, до величезних молекул білків, клітин і вірусів (табл. 4).

Останнім часом проводяться дослідження з використання в якості функціональних мономерів при нековалентному імпринтингу циклодекстринів (ЦД) та їх похідних [7, 58–63].

ЦД – одні з перших макроцикли, для яких була виявлена та детально досліджена здатність до утворення комплексів включення з органічними молекулами [64]. Найбільш широко розповсюджені α -, β - та γ -ЦД, які містять відповідно 6, 7 та 8 залишків *D*-глюкози, з'єднаних α -1,4-зв'язками. Просторова конфігурація

ЦД нагадує тороїдалне тіло з внутрішньою порожниною діаметром 0,57; 0,78; і 0,93 нм, відповідно для α -, β - та γ -ЦД, що оптимально для утворення міцних комплексів включення з органічними молекулами різних розмірів. Внутрішня порожнина ЦД гідрофобна, а розташовані за цією порожниною гідроксильні групи забезпечують гідрофільні взаємодії з речовинами, які необхідно визначити в процесі аналізу. Високозшиті полімери на основі ЦД не розчиняються в жодному розчиннику, що забезпечує їх використання як сорбентів, стаціонарних фаз у хроматографії, в тому числі у високоефективній рідинній хроматографії тощо [65–68]. Загальна схема отримання *МПП* на основі ЦД наведена на рис. 5.

Безумовною перевагою ЦД-*МПП* є можливість їх використання у водному середовищі, що важливо для визначення розчинних у воді стероїдів, пептидів та інших біологічних молекул [60, 66]. Так, у роботі [60] наведені результати використання β -ЦД – *МПП* як стаціонарної фази у високоефективній рідинній хроматографії (елюент вода-ацетонітрил) для визначення гідрофобних біомолекул, зокрема холестеролу, стігмастиролу, тестостерону, прогестерону і т.п., які водночас виступали як молекули-шаблони при отриманні згаданих *МПП*. Показано, наприклад, що для неімпринтованого полімеру фактор утримування (k) для холестеролу становив 0,1, але якщо полімеризацію проводили за наявності холестеролу, як шаблону, даний показник зростав у 21 раз, тобто $k = 2,05$. Для інших стероїдів фактор утримування на холестерол-імпринтованих β -ЦД був значно меншим, хоча за структурою вони подібні до холестеролу, зокрема для стігмастиролу $k = 0,59$. Цей факт є свідченням того, що імпринтування зумовлює наявність у β -ЦД-полімері специфічних сайтів зв'язування, комплементарних до молекул-темплатів. Аналогічні результати були отримані, якщо замість холестеролу використовували, як шаблон, стігмастирол: фактор утримування підвищувався з 0,42 (для неімпринтованого полімеру) до 2,50 для *МПП*- β -ЦД за тих же умов хроматографування.

Слід відзначити, що при умові використання як мономеру α -ЦД замість β -ЦД, імпринтовані α -ЦД-полімери не проявляли жодної активності стосовно молекул стероїдів. Цей факт добре корелює з запропонованим Г. Вульфом [9] механізмом молекулярного розпізнавання при нековалентному імпринтингу, про що йшлося вище.

Існує ще один спосіб отримання *МПП* – проміжний, напів- або псевдоковалентний, при якому шаблон ковалентно зв'язується з функціональним мономером у процесі полімеризації (як у ковалентному імпринтингу), тоді як при повторному зв'язуванні відбуваються тільки нековалентні взаємодії [69].

З використанням нековалентного та напівковалентного методів синтезовані полімери з молекулярними

відбитками 4-нітрофенолу [70]. Ці полімери використовували як сорбенти для твердофазної екстракції 4-нітрофенолу з водних проб. При цьому спостерігалась різниця в селективності та ефективності полімерів, синтезованих різними методами. Так, полімер, який отримали в результаті нековалентного імпринтингу, був селективний до більшої кількості аналітів, а полімер, синтезований за схемою напівковалентного методу – більш ефективний.

Важлива умова отримання *МПП* – високий ступінь зшивання полімеру, який забезпечує його міцність. Незалежно від вибраного способу синтезу (ковалентного, нековалентного або напівковалентного) *МПП* отримують за наявності великої кількості зшиваючого агента. Як правило, зшиваючий агент беруть у 20-кратному надлишку щодо функціонального мономеру, а його вміст у реакційній суміші складає 70–90 % [71]. При виборі зшиваючого агента враховують його розчинність у предполімеризаційній суміші, а також природу функціонального мономеру. Так, наприклад, при синтезі *МПП* на основі полістиролу як зшиваючі агенти частіше за все використовують ізомери дивінілбензолу, а при синтезі *МПП* на основі акрилової та метакрилової кислот – етиленглікольдиметакрилат [72].

Запропоновані підходи до синтезу *МПП* мають як переваги, так і недоліки. Стілка взаємодія між молекулою шаблону та мономером, яка реалізується за рахунок утворення хімічного зв'язку в ковалентному імпринтингу, дає змогу отримувати *МПП* з більш однорідними центрами зв'язування. Основні обмеження в цьому разі зводяться до пошуку комбінацій пар мономер-темплат, для яких утворення і розрив ковалентних зв'язків могли б бути зворотнім процесом, що проходить у відносно м'яких умовах. Нековалентний спосіб більш універсальний за асортиментом використовуваних молекул-шаблонів, його легше реалізувати на практиці, ніж метод ковалентного імпринтингу, тому що комплексоутворення досягається простим змішуванням шаблону з функціональним мономером у відповідному розчиннику. Не потрібна ніяка хімічна модифікація, а шаблон видаляють повторним промиванням полімеру розчинником або сумішшю розчинників. Переважна більшість відомих на даний момент *МПП*, котрі знайшли практичне використання, наприклад, в аналітичній хімії, були синтезовані методом нековалентного молекулярного імпринтингу.

Використання матеріалів, здатних до молекулярного розпізнавання

Як показує аналіз літературних джерел, полімери, отримані методом молекулярного імпринтингу, викликають великий інтерес з боку вчених та інженерів. Це пов'язано, перш за все, з пошуком високоселективних сорбентів, матеріалів для мембран і сенсорів, штучних антитіл.

Сорбенти на основі полімерів з молекулярними

Таблиця 5. Визначення органічних речовин з використанням сорбційного концентрування на полімерах з молекулярними порожнинами

Речовина, яка визначається (об'єкт аналізу)	Тип функціонального мономера та зшиваючого агента при синтезі МІПс	Границя визначення C_{XB}
4-Нітрофенол (річна вода)	Метакрилова кислота (МАК) / етиленглікольдиметакрилат (ЕГДМА)	1 мкг/мл
2,4,5-Трихлорфеноксіцтова кислота (річна вода)	4-вінілпіридин(4-ВП) / ЕГДМА	2 мкг/л
4-Амінопіридин (хлороформний екстракт сироватки крові)	МАК / ЕГДМА	0,5 мкг/мл
Хлортриазини (метанольна ґрунтова витяжка)	МАК / ЕГДМА	0,05 мкг/л
Пиримікарб (питна вода)	МАК / ЕГДМА	4 мкг/л
Пентамід (сеча)	МАК / ЕГДМА	0,2 нг/мл
Пропранолол (біологічні рідини)	МАК / ЕГДМА	0,01 мкг/мл
Бентазон (водні розчини)	МАК + 4-ВП / ЕГДМА	0,1 мкг/мл
S-Напроксен (плазма щура)	4-ВП / ЕГДМА	0,2 мкг/мл

шаблонами відзначаються рядом незаперечних переваг у порівнянні з традиційними сорбентами. Вони характеризуються високою хімічною спорідненістю та селективністю стосовно молекул-шаблонів і близьких до них за будовою сполук; високою стабільністю, відносно легкою адаптацією до різних практичних застосувань і порівняно невисокою вартістю. В даний час сорбенти на основі *МІП* використовують для селективного та ефективного вилучення різних лікарських речовин і пестицидів з біологічних і екологічних проб (табл. 5) [73].

Ведуться інтенсивні розробки хімічних сенсорів на основі полімерів з молекулярними порожнинами. Вони розглядаються як альтернатива біосенсорам, які характеризуються низькою стабільністю та високою вартістю. Ще однією важливою перевагою використання молекулярного імпринтування при виробництві сенсорів є можливість отримання чутливого шару безпосередньо на електродах, що надзвичайно важливо для створення мікро- та мультисенсорів. Таким чином були отримані, наприклад, електроди, селективні до похідних аніліну [74].

Донині вже розроблені сенсори на основі *МІП* для виявлення деяких гербіцидів, ліків, нуклеїнових кислот, отруйних речовин та ін. [75–80].

Слід відмітити, що напрям створення сенсорних систем з використанням методів молекулярного імпринтування розвивається і в науково-дослідних

установах НАН України, зокрема, в рамках комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Дослідження в галузі сенсорних систем і технологій» [81].

Так, були синтезовані тонкошарові композитні молекулярно-імпринтовані мембрани для селективного розпізнавання у водних розчинах токсикантів (гербіцидів сім-триазинового ряду), котрі надзвичайно шкідливо впливають на роботу ендокринної системи людини. Встановлено, що отримані *МІП*-мембрани можна використовувати для групового селективного зв'язування гербіцидів спорідненої хімічної будови [82].

Полімерна структура на основі кополімеру акриламід-акриламід-фенілборонієвої кислоти була використана для імпринтингу кофакторів NADH (1,4-дигідро- β -нікотинамід-аденін-динуклеотид), NADPH (1,4-дигідро-*I*-нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат) та їхніх окиснених форм NAD(P)⁺, за участі яких відбуваються ферментативні реакції в біохімії та біоелектрохімії. Використовуючи метод поверхневого плазменного резонансу з NADH-імпринтованою плівкою, був отриманий сенсор для контролю кінетики біокаталітичного окиснення лактату NAD⁺-залежною лактат-дегідрогеназою, що відкриває нові можливості для моніторингу біокаталітичних реакцій за участі зазначених вище кофакторів [83].

Розробляються також високоселективні сенсорні

системи для екологічного моніторингу на основі атразин-специфічних МПП-мембран [84].

Таким чином, аналіз деяких публікацій за останнє десятиріччя показує, що синтез і використання полімерних наноматеріалів з молекулярними порожнинами отримує все більш широкий розвиток у наукових дослідженнях і займає все більш міцні позиції в

багатьох прикладних галузях, зокрема, для моніторингу навколишнього середовища.

Робота виконується у рамках цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України "Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології".

Література

1. Mayes A.G., Mosbach K. // Trends Analytical Chemistry. – 1997. – 16, No 6. – P. 321–332.
2. Haupt K., Mosbach K. // Chem. Rev. – 2000. – Vol. 100. – P. 2495–2504.
3. Mayes A.G., Whitcombe M.J. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – 57, No 12. – P. 1742–1778.
4. Spivak D.A. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – 57, No 12. – P. 1779–1794.
5. Лусичкин Г.В., Крутяков Ю.А. // Успехи химии. – 2006. – 75, № 10. – С. 998–1017.
6. Sellergren B., Shea K.J. // J.Chromatogr. – 1993. – Vol. 635. – P.31–49.
7. Asanuma H., Akiyama T., Kajiya K. // Anal. Chim. Acta. – 2001 – Vol. 435. – P. 25–33.
8. Wulff G., Vesper R., Grobe-Einsler R., Sarhan A. // Makromol. Chem. – 1977. – Vol. 178. – P. 2799–2816.
9. Wulff G., Sarhan A. // Angew. Chem., Int. Ed.Engl. – 1972. – Vol. 11. – P. 341.
10. Kugimiya A., Matsui J., Ab H. // Anal.Chim. Acta – 1998. – Vol. 365. – P.75–79.
11. Wulff G., Best W., Akelah A. // React. Polym. – 1984. –Vol. 2. – P. 167–174.
12. Shea K.J., Dougherty T.K. // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – Vol. 108. – P. 1091–1093.
13. Khasawneh M.A., Vallano P.T., Remcho V.T. // J. Chromatogr. Part A – 2001. – Vol. 922. – P. 87–97.
14. Hwang C.C., Lee.W.C. // J. Chromatogr. Part A – 2002. – Vol. 962. – P. 69–78.
15. А.с. 502907 СССР МКИ С 08 F 220/04 Способ получения сорбента / В.А. Кабанов, А.А.Эфендиев, Д.Д.Оруджев. – Опубл. 15.02.1976.
16. Kabanov V.A., Efendiev A.A., Orujev D.D. // J. Appl. Polym. Sci. – 1979. – Vol. 24. – P. 259–267.
17. Кабанов В.А., Молочников Л.С., Ильичев С.А. и др. // Высокомолекуляр. соединения. Сер. А. – 1986. – 28, № 11 – С. 2459–2464.
18. Эфендиев А.А., Оруджев Д.Д., Шахтаминский Т.Н., Кабанов В.А.// Кинетика и катализ. – 1986. – 27, вып. 2. – С. 520–521.
19. Wulff G., Vietmeier J., Poll H.G. // Makromol. Chem. – 1987. – Vol. 188. – P. 731–740.
20. Sellegren B. // Macromol. Chem. – 1989. – Vol. 190. – P. 2703–2711.
21. Sellergren B., Lepisty M., Mosbach K. // J.Am. Chem. Soc. – 1988. – Vol. 110. – P. 5853–5860.
22. Ramström O., Nicholls I.A., Mosbach K. // Tetrahedron: Asymmetry. – 1994. – Vol. 5. – P. 649–656.
23. Kempe M., Mosbach K. // J. Chromatogr. Part A. – 1995. – Vol. 691. – P. 317–323.
24. Titirici M.M., Sellergren B. // Anal. Bioanal. Chem. – 2004. – Vol. 378. – P. 1913–1921.
25. Vlatakis G., Andersson L.I., Møller R., Mosbach K. // Nature. – 1993. – Vol. 361. – P. 645–647.
26. Andersson L.I. // Anal. Chem. – 1996. – Vol. 68. – P. 111–117.
27. Andersson L.I., Møller R., Vlatakis G., Mosbach K. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1995. – Vol. 92. – P. 4788–4792.
28. Mayes A.G., Andersson L.I., Mosbach K. // Anal. Biochem. – 1994. – Vol. 222. – P. 483–488.
29. Sellergren B., Ekberg B., Mosbach K. // J.Chromatog. – 1985. – Vol. 347. – P. 1–10.
30. Fischer L., Møller R., Ekberg B. // J.Am. Chem. Soc. – 1991. – Vol. 113. – P. 9358–9360.
31. Suedee R., Songkram C., Petmoreekul A. // J.Pharm.Biomed.Anal. – 1999. – Vol. 19. – P. 519–527.
32. Matsui J., Doblhoff-Dier O., Takeuchi T. // Anal. Chim.Acta – 1997. – Vol. 343. – P. 1–4.
33. Matsui J., Takeuchi T. // Anal. Commun. – 1997. – Vol. 34. – P. 199–200.
34. Matsui J., Nicholls I.A., Takeuchi T. // Anal. Chim. Acta – 1998. – Vol. 365. – P. 89–93.
35. Andersson L., Sellergren B., Mosbach K. // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol. 25. – P. 5211–5214.
36. Dunkin I.R., Lenfeld J., Sherrington D.C. // Polymer. – 1993. – Vol. 34. – P. 77–84.
37. Piletsky S.A., Matuszewski H., Schedler U. // Macromolecules. – 2000. – Vol. 33. – P. 3092–3098.
38. Kugimiya A., Kuwada Y., Takeuchi T. // J.Chromatogr. Part A. – 2001. – Vol. 938. – P.131–135.
39. Kempe M., Mosbach K. // J. Chromatogr. Part A. – 1994. – Vol. 664. – P. 276–279.
40. Kempe M., Fischer L., Mosbach K. // J.Mol.Recognit. – 1993. – Vol. 6. – P. 25–29.
41. Piletsky S.A., Piletskaya E.V., Elgersma A.V. // Biosens. Bioelectron. – 1995. – Vol. 10. – P. 959–964.
42. Simon R.L., Spivak D.A. // J. Chromatogr. Part B., Biomed.Sci.Appl. – 2004. – Vol. 804. – P. 203–209.
43. Ju J.Y., Shin C.S., Whitcombe M.J., Vulfson E.N. // Biotechnol.Bioeng. – 1999. – Vol. 64. – P. 232–239.
44. Ju J.Y., Shin C.S., Whitcombe M.J., Vulfson E.N. // Biotechnol.Tech. – 1999. – Vol. 13. – P. 665–669.
45. Mathew J., Buchardt O. // Bioconjug. Chem. – 1995. – Vol. 6. – P. 524–528.

46. Tanabe K., Takeuchi T., Matsui J. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1995. – No. 22. – P. 2303–2304.
47. K.Yano, K.Tanabe, T.Takeuchi // *Anal. Chim. Acta.* – 1998. – Vol. 363. – P. 111–117.
48. Yu C., Ramström O., Mosbach K. // *Anal. Lett.* – 1997. – Vol. 30. – P. 2123–2140.
49. Pap T., Horvai G. // *J. Chromatog. Part A.* – 2004. – Vol. 1034. – P. 99–107.
50. Hilal N., Kochkodan V., Al-Khatib L. // *Surf. Interface Anal.* – 2002. – Vol. 33. – P. 672–675.
51. Piletsky S.A., Piletskaya E.V., Karim K. // *Macromolecules.* – 2002. – Vol. 35. – P. 7499–7504.
52. Sreenivasan K. // *Polym. Int.* – 1997. – Vol. 42. – P. 169–172.
53. Sibrian-Vazquez M., Spivak D.A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – P. 7827–7833.
54. Kugimiya A., Takeuchi T., Matsui J. // *Anal. Lett.* – 1996. – Vol. 29. – P.1099–1107.
55. Turkewitsch P., Wandelt B., Darling G.D. // *Anal.Chem.* – 1998. – Vol. 70. – P. 2025–2030.
56. Ramstrom O., Anderssons L.I., Mosbach K. // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58. – P. 7562–7564.
57. Meng Z.H., Wang J.F., Zhou L.M. // *Anal. Sci.* – 1999. – Vol. 15. – P. 141–144.
58. Asanuma H., Kakazu M., Hishiya T. // *Chem. Commun.* – 1997. – No. 20. – P. 1971–1972.
59. Egawa Y., Shimura Y., Nowatari Y., Aiba D., Juni K. // *Int. J. Pharm.* – 2005. – Vol. 293. – P. 165–170.
60. Asanuma H., Hishiya T., Komiyama M. // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 51–55.
61. Soares C.M.F., Zanin G.M., de Moraes F.F., dos Santos O.A.A. // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2007. – Vol. 57. – P. 79–82.
62. Fontananova E., Di Profio G., Cursio E., Giorgio L. // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2007. – Vol. 57. – P. 537–543.
63. Потехина Е.В., Ананьева И.А., Шаповалова Е.Н. и др. // *Журн. аналит. химии.* – 2007. – 62, № 2. – С. 128–137.
64. Химия комплексов «гость-хозяин». Синтез, структуры и применение / Редакторы Р. Регтле, Э. Вебер. – Пер.с англ. – М.: Мир, 1998. – 511 с.
65. Murai S., Imajo S., Inumaru H. // *J. Colloid Interface.* – 1997. – Vol. 190. – P. 488–490.
66. Hishiya T., Shibata M., Kakazu M. // *Macromolecules.* – 1999. – Vol. 32. – P. 2265–2269.
67. Pariot N., Edwards-Levy F., Andry M.C., Levy M.-C. // *Int. J. Pharm.* – 2000. – Vol. 211. – P. 19–27.
68. Suzuki I., Egava Y., Mizukawa Y. // *Chem.Commun.* – 2002. – No. 2. – P. 164–165.
69. Sellergren B., Andersson L. // *J.Org.Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 3381–3383.
70. Caro E., Masque N., Marce R.M. // *J.Chromatogr.Part A.* – 2002. – Vol. 963. – P. 169–178.
71. Sibrian-Vazquez M., Spivak D.A. // *J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem.* – 2004. – Vol. 42. – P. 3668–3675.
72. Molecularly imprinted polymers. Man-made mimics of antibodies and their their application in analytical chemistry / Ed. Sellegren B. – Elsevier. – 2001. – 582 p.
73. Дмитренко С.Г., Ирха В.В., Кузнецова А.Ю., Золотов Ю.А. // *Журн. аналит. химии.* – 2004. – 59, № 9. – С. 902–912.
74. Курьсь Я.И., Нетяга Н.С. // *Сенсорная электроника и микросенсорные технологии.* – 2005. – № 2. – С. 63–68.
75. Dickert F.L., Forth P., Lieberzeit P. // *J. Anal. Chem.* – 1998. – Vol. 360. – P. 759–762.
76. Dickert F.L., Hayden O. // *J. Anal. Chem.* – 1999. – Vol. 364. – P. 506–511.
77. Lieberzeit P., Hayden O. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2003. – Vol. 377. – P. 540–549.
78. Chianella I., Piletsky S.A., Tothill I.E. // *Biosensor and Bioelectronics.* – 2003. – Vol 18. – P. 119–127.
79. Dickert F.L., Lieberzeit P., Hayden O. // *Sensors.* – 2003. – Vol. 3. – P. 381–392.
80. Янилкин В.В., Настапова Н.В., Торопчина А.В. // *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева).* – 2005. – 49, № 5. – С. 29–39.
81. Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В. Єльської, В.Д. Походенка. – Київ: Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. – 408 с.
82. Кочкодан В.М., Гончарук В.В., Хіلال Н., Шкваро З.М. // *Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В. Єльської, В.Д. Походенка.* – Київ: Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. – С. 145–156.
83. Чегель В., Райтман О., Ширшов Ю. та ін. // *Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В. Єльської, В.Д. Походенка.* – Київ: Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. – С. 180–195.
84. Сергєєва Т.А., Пилецька О.В., Пилецький С.А. та ін. // *Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В. Єльської, В.Д. Походенка.* – Київ: Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. – С. 320–330.

Надійшла до редакції 21 січня 2008 р.

Молекулярно-импринтированные полимеры – перспективные полимерные материалы для мониторинга окружающей среды

В.В. Бойко, С.В. Рябов, Л.В. Кобрина, Ю.Ю. Керча

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

Обзор посвящен полимерным материалам, способным к молекулярному распознаванию, которые получают методом молекулярного импринтинга. Обобщены основные подходы к синтезу молекулярно-импринтированных полимеров (МИП) и приведены примеры их практического использования в качестве сорбентов, катализаторов, сенсоров и др.

Molecularly imprinted polymers as perspective polymer materials for the environment monitoring

V.V. Boyko, S.V. Riabov, L.V. Kobrina, Yu.Yu. Kercha

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shausse, Kyiv, 02160, Ukraine

The review is devoted to the polymer materials, which are capable for molecular recognition, and are obtained by the molecular imprinting method. The main approaches regarding the synthetic routes for developing MIPs are summarized alongside with area of their application (adsorbents, catalysts, sensors).