

УДК 546.2

В.В. Бойко, С.М. Кобилінський, С.В. Рябов, Ю.Ю. Керча

## ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ МОЛЕКУЛЯРНО-ІМПРИНТОВАНИХ ПОЛІМЕРІВ \*

Зроблено огляд науково-технічної літератури, що спрямований на визначення принципів та особливостей синтезу різних типів молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП). Детально висвітлено умови одержання МІП при полімеризації в масі і наведено приклади синтезу МІП іншими способами — суспензійною, дисперсійною, преципітаційною полімеризацією тощо.

Аналіз публікацій за останні десять років показує, що новий напрям у полімерному матеріалознавстві, пов'язаний із синтезом та дослідженням молекулярно-імпринтованих полімерів, здатних до молекулярного розпізнавання, викликає великий інтерес з боку вчених у всьому світі, про що свідчить значна кількість оглядових статей [1—11]. Цьому сприяють надзвичайно широкі можливості використання цих функціональних матеріалів з урахуванням сучасних вимог та технологій у багатьох прикладних галузях, зокрема, у селективному розділенні структурно подібних органічних сполук, включаючи енантиомери [12—16]; твердофазній екстракції органічних молекул з розчинів та біологічних рідин [17—25], капілярній електрохроматографії та капілярному електрофорезі [12, 13, 26], селективному зв'язуванні та визначенні різних речовин за допомогою хімічних та біохімічних сенсорів [1, 27—42], в імуноаналізі [43, 44], в якості каталізаторів [45, 46]. Прогресивним напрямом, в якому реалізується ефект молекулярного розпізнавання, є використання молекул як функціональних одиниць [47], на базі яких створюються молекулярні пристрої (в тому числі, що запам'ятовують) [47—49], молекулярні механізми [50—52], молекулярні калькулятори [53] тощо. Надзвичайна привабливість МІП для практичного використання обумовлена їх властивостями, які порівняні з природними рецепторами (афінність та селективність), а також простотою одержання і високою стабільністю.

Раніше в огляді [54], присвяченому МІП, нами були узагальнені основні типи цих полімер-

них матеріалів та підходи до їх синтезу, а також наведені приклади їх практичного використання з точки зору моніторингу навколишнього середовища.

Метою даного огляду є систематизація науково-технічної літератури, що спрямована на визначення принципів та особливостей умов синтезу різних типів молекулярно-імпринтованих полімерів.

Синтетичні молекулярно-імпринтовані полімери (або полімери з молекулярними відбитками) одержують у результаті кополімеризації функціонального та зшиваючого мономерів у присутності молекул-шаблонів (темплатів). Найбільш широко використовують метод полімеризації у масі (bulk polymerization) [55—57]. Стандартний протокол одержання МІП цим методом включає декілька стадій. По-перше, процес починається з утворення предполімеризаційних комплексів між функціональним мономером та шаблоном і базується на нековалентній [58—60] або ковалентній взаємодії їх функціональних груп [55, 61—63]. У подальшому, при полімеризації з зшиваючим агентом ці предполімеризаційні комплекси фіксуються в певних позиціях жорсткої полімерної структури. Після видалення шаблону (шляхом екстракції органічним розчинником або хімічного руйнування зв'язків) у полімерній матриці залишаються порожнини — молекулярні відбитки, комплементарні шаблону за розміром, формою та розташуванням функціональних груп. Завдяки “молекулярній пам'яті”, що закладена в жорсткій полімерній матриці, ці ділянки МІП здатні до повторної високоспецифічної взаємодії з шаблоном.

\* Роботу виконано в рамках цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України “Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології”.

Зупинимось на більш детальному огляді технологічних стадій одержання МПП методом полімеризації в масі.

Першою стадією є приготування реакційної суміші, компонентами якої є речовина, яка використовується як шаблон, функціональний мономер, зшиваючий агент, ініціатор полімеризації, а також необхідний для утворення пор розчинник. Важливим завданням на цьому етапі є правильний вибір шаблонної речовини, функціонального і зшиваючого мономерів, розчинника, а також співвідношення компонентів у суміші.

Основною вимогою до молекул-шаблонів, з точки зору сумісності з процесом синтезу МПП, є інертність у полімеризаційних умовах. Тобто молекула-шаблон не повинна мати у своєму складі реакційноздатні групи, які можуть безпосередньо брати участь в полімеризації або бути її інгібіторами (тіюльні чи гідроксінонові групи). Крім цього, речовина-темплат має бути стабільною в умовах синтезу (температура близько 70 °С, ультрафіолетове випромінювання). На даний момент імпринтинг невеликих органічних речовин, зокрема, лікарських сполук, пестицидів, амінокислот, стероїдів, пептидів, йонів деяких металів тощо достатньо широко описаний [64—68].

Вибір функціонального та зшиваючого мономерів є принциповим для ефективного формування великої кількості стійких предполімеризаційних комплексів і подальшого утворення молекулярних відбитків у полімерному матеріалі.

Функціональні мономери підбираються таким чином, щоб на стадії синтезу полімеру між ними та функціональними групами темплатної молекули відбувались взаємодії самих різних типів, тобто утворювались йон-йонні, йон-дипольні, диполь-дипольні, водневі або гідрофобні зв'язки. Як функціональні мономери використовуються акрилові та вінілбензойні кислоти, акриламідосульфокислоти, амінометакриламід, вінілпіридини, вінілімідазоли, акриламід, 4-вінілфенол, 4-етилстирол, N,N'-діетил-4-вінілбензамідін та інші.

При виборі функціонального мономеру враховують природу атомів чи груп, що входять до його складу і можливість утворення стійкого асоціата мономер—темплат за рахунок вищенаведених взаємодій. Як правило, при синтезі полімерів з молекулярними відбитками органічних сполук з основними групами (наприклад, триазинів) в якості функціонального мономеру використовують метакрилово кислоту (МАК) [69—73], а для

сполук, що містять кислотні групи (наприклад, 2,4-діхлор-феноксіцтова кислота та ін.) — 2-вінілпіридин (2-ВП) та акриламід [74—76]. В той же час у роботі [77] показано, що використання обох вищезазначених мономерів у мольному співвідношенні МАК:2-ВП = 1:1 при синтезі МПП у присутності шаблону — амінокислоти Вос-L-триптофана — приводить до одержання сорбенту, більш селективного по відношенню до Вос-L-триптофану, ніж при використанні тільки одного з мономерів (МАК або 2-ВП). Використання одержаного МПП показало його ефективність для хроматографічного розділення рацемату Вос-D,L-триптофана. Аналогічні результати було одержано, коли як шаблонну молекулу було взято данзил-L-фенілаланін. Автори роботи [77] вважають, що в даному випадку для утворення предполімеризаційного комплексу, який сприяє формуванню селективних центрів адсорбції, необхідна присутність у реакційній суміші обох мономерів: МАК — для зв'язування аміногруп та 2-ВП — для зв'язування СООН-груп амінокислоти. Для підтвердження цього припущення був проведений хроматографічний аналіз сорбентів, одержаних у присутності аналогів 2-ВП та МАК, які не здатні до полімеризації, а саме в присутності піридина та оцтової кислоти. В обох випадках спостерігалися низькі значення параметрів розділення рацематів у порівнянні з сорбентами, синтезованими з використанням обох функціональних мономерів водночас. Це свідчить про те, що в утворенні предполімеризаційного комплексу приймають участь фрагменти як МАК, так і 2-ВП.

При підборі пари функціональний мономер—шаблон треба враховувати декілька факторів. Так, просторова конфігурація шаблону повинна забезпечувати стеричну комплементарність, яка є достатньою для ефективно диференціації молекули-відбитка та її структурних аналогів при практичному використанні МПП [78].

Як показує аналіз літературних даних, при виборі пар мономер—шаблон перевагу віддають таким комбінаціям, для яких реалізується максимальне число комплементарних взаємодій, що забезпечують високу стійкість асоціату мономер—шаблон як до початку, так і під час процесу полімеризації [79]. Для підтвердження взаємодій між молекулами мономеру і темплату та розрахунку констант асоціації в роботах [80—83] запропоновано використовувати метод УФ-спектроскопії.

Встановлено [75, 84, 85], що на селективність

МІП впливає і співвідношення мономер—шаблон у реакційній суміші. Слід відзначити, що в більшості випадків ступінь асоціації вищезазначених функціональних мономерів з молекулами-шаблонами недостатня для утворення стабільних комплексів. Тому для зсуву рівноваги в бік комплексоутворення функціональні мономерні беруться, як правило, в 4-кратному надлишку до темплата [86, 87].

Ще одним важливим компонентом реакційної суміші при синтезі МІП є зшиваючий мономер, який забезпечує механічну стабільність полімерної матриці та “закріплює” просторову конфігурацію ділянок (сайтів) молекулярного розпізнавання. При виборі зшиваючого агента враховують його розчинність у предполімеризаційній суміші, а також природу функціонального мономера. Так, наприклад, при синтезі МІП на основі полістиролу як зшиваючі агенти частіше за все використовують ізомери дивінілбензолу [88], а при синтезі МІП на основі акрилової та метакрилової кислот — етиленглікольдиметакрилат (ЕГДМА) [3]. МІП, синтезовані за допомогою цього зшиваючого агента, відрізнялися не тільки специфічністю до молекулярного розпізнавання, але мали хорошу механічну і термічну стійкість та змочуваність, що особливо важливо для одержання полімерних шарів на підкладках. Як зшиваючі агенти використовуються також 2,6-біс-акриламідопіридин [89, 90], гліцерол діакрилати [91, 92], 1,4-фенілен-бісакриламід [93] та інші [6]. Як правило, зшиваючий агент беруть з 20-кратним надлишком по відношенню до функціонального мономера, а вміст його в реакційній суміші становить 70—90 % [94].

Більш детальна інформація щодо вибору природи та співвідношення компонентів реакційної суміші наведена в огляді [7].

На ефективність та селективність, а також на характеристики МІП — питому поверхню та розмір пор — впливає природа розчинника, який використовується при його синтезі. Вважається, що найбільш сприятливими розчинниками для молекулярного імпринтингу є розчинники з низькою діелектричною проникністю (толуол, діхлорметан, хлороформ) [95]. У цих розчинниках нековалентні взаємодії мономер—темплат виявляються більш сильними, ніж в полярних розчинниках, що в кінцевому підсумку призводить до одержання полімерів з кращими властивостями до молекулярного розпізнавання. В той же час в роботі [96] пока-

зано, що при використанні такого полярного розчинника, як ацетонітрил, були одержані високо-селективні по відношенню до хіральних похідних амінокислот молекулярно-імпринтовані полімери на основі акриламідів.

Пориста структура МІП досягається при введенні в реакційну суміш при полімеризації інертного розчинника (порогена), який добре розчиняє мономерні, але практично не розчиняє кінцевий полімерний продукт [97].

Таким чином, правильний вибір реагентів реакційної суміші та їх концентрації дає змогу одержати стабільний предполімеризаційний комплекс, який в подальшому впливає на кількість і “якість” центрів молекулярного розпізнавання, що утворюються при молекулярному імпринтингу.

Другою стадією одержання МІП є процес полімеризації, що протікає за участю предполімеризаційного комплексу, зшиваючого агента та інших компонентів суміші. Як правило, це вільнорадикальна полімеризація, що широко використовується в багатотонажному виробництві пластмас. Цей вибір зумовлений можливістю конверсії різноманітних вінілових мономерів (метилметакрилату, стирола, етилену тощо), їх комерційною доступністю та дешевизною, відсутністю спеціальних вимог щодо чистоти реагентів, відносно м'якими умовами реакції [98]. У зв'язку з тим, що вільнорадикальна полімеризація інгібується в присутності кисню, імпринтингу передують видалення останнього шляхом продування реакційної суміші інертним газом (азотом або аргоном) на протязі 10—15 хв або ультразвуковою обробкою.

Реакція полімеризації складається з трьох етапів — ініціювання, росту полімерних ланцюгів та їх обриву (термінації). Полімеризація може ініціюватися або нагріванням реакційної суміші до 50—60 °С, або ультрафіолетовим випромінюванням. Джерелом вільних радикалів для полімеризації можуть виступати різноманітні ініціатори, наприклад, бензоїлпероксид, азо-біс-діметилвалеронітрил та ін. [9, 72, 75, 99]. Мольне співвідношення ініціатор—мономер, як правило, не перевищує значення 0.01 [87]. Найбільш ефективним ініціатором є азо-біс-ізобутіронітрил, який при нагріванні реакційної суміші до 60 °С або при фотолізі (під дією ультрафіолетового випромінювання) гомолітично розщеплюється на дві молекули ізобутіронітрилу з виділенням молекули азоту та радикалів, здатних ініціювати процес полімеризації.

Стадія росту ланцюгів, зазвичай, набагато швид-

ша, ніж ініціювання — від початку росту нового полімерного ланцюга до утворення високомолекулярної сполуки і наступної термінації проходить всього декілька секунд. Це означає, що високомолекулярний продукт є присутнім у реакційній суміші навіть тоді, коли витрачена кількість мономера мінімальна. На етапі термінації полімеризаційна суміш витримується, як правило, при температурі 60 °С на протязі 24 год.

Оптимальні умови полімеризації можуть відрізнятись від умов, які сприятливі для утворення предполімеризаційного комплексу. Наприклад, якщо комплекс функціональний мономер—темплат утворюється тільки за рахунок електростатичних взаємодій або водневих зв'язків, підвищення температури є небажаним, тому що послаблює ці взаємодії. В деяких роботах відмічається, що синтез МІП можна проводити і при низьких температурах (від 15 до –20 °С), ініціюючи реакцію полімеризації УФ-випромінюванням (365 нм) [99—102]. При цьому вдається одержувати МІП, які мають кращі властивості до молекулярного розпізнавання, тому що комплекс мономер—темплат у предполімеризаційній суміші при низьких температурах є більш стійким.

У результаті полімеризації одержують, як правило, жорсткий пористий полімерний моноліт. Оскільки МІП частіше за все використовуються у вигляді порошку з частками мікронного розміру, цей моноліт механічно розмелюють, при цьому утворюються неоднорідні частки. Гомогенізація за розміром здійснюється шляхом багаторазового просіювання крізь сито із заданим діаметром пор з подальшою седиментацією. В ході цих процедур втрачають полімерний матеріал можуть складати від 50 до 75 % [103]. Розмір часток МІП для використання в хроматографії становить 25—50 мкм у діаметрі, для аналітичних визначень беруться частки діаметром приблизно 25 мкм [97,104].

Кінцева стадія одержання МІП пов'язана зі звільненням молекулярних відбитків від шаблонних молекул. Спосіб видалення шаблону залежить від природи його зв'язків з функціональним мономером. При ковалентному імпринтингу проводиться хімічне руйнування зв'язків, при нековалентному — багаторазова екстракція сумішшю органічних розчинників (як правило, послідовно метанол—оцтова кислота—метанол). У роботі [105] автори запропонували декілька ефективних методик видалення шаблону, зокрема, використовуюва-

ли при екстракції ультразвукову та мікрохвильову обробку; здійснювали екстракцію надкритичним CO<sub>2</sub>, який містив як додаток органічний розчинник; застосовували для відмивання полімеру безводну мурашину, оцтову або трифтороцтову кислоту. Встановлено, що в загальному випадку в процесі екстракції доцільно брати розчинник, який використовували під час синтезу. Висушені під вакуумом частки МІП зберігаються довгий час без втрати їх функціональних властивостей.

Крім полімеризації, в масі існує інший спосіб синтезу МІП — суспензійна полімеризація. В цьому випадку як дисперсійна фаза використовуються рідкі перфторвуглеці [106—109], що практично не змішуються з будь-якими органічними речовинами, завдяки чому є інертним середовищем для полімеризації. Спеціальні полімерні стабілізатори (ПАР) дозволяють одержувати стійкі емульсії компонентів імпринтингу — функціональних мономерів, шаблонів, зшиваючих агентів та розчинників-порогенів. Результатом полімеризації є утворення сферичних полімерних часток, діаметр яких варіюється від 5 до 50 мкм у залежності від умов утворення емульсії та кількості стабілізатора. У таких частинок доступність ділянок молекулярного розпізнавання набагато вища, ніж у традиційно механічно розмелених МІП, що прискорює масоперенесення та зв'язування полімеру з шаблоном. Між тим, при суспензійній полімеризації формуються непористі МІП, що мають невелику кількість доступних для розпізнавання сайтів.

Для одержання молекулярно-імпринтованих полімерів можна використовувати також і дисперсійну полімеризацію [110]. Її відмінність заключається в тому, що процес полімеризації починається в гомогенному середовищі, яке містить всі компоненти реакційної суміші (мономери, ініціатор, розчинники) та поверхнево-активні речовини. З часом полімеризаційна матриця росте, стає нерозчинною, і таким чином утворюються сферичні частки МІП з діаметром від декількох нанометрів до 10 мкм.

Розповсюджений спосіб одержання часток МІП з діаметром від 2 до 50 мкм — двоступеневе набування у воді, який дає змогу точно контролювати розмір часток [111]. За цим способом спочатку формуються невеликі “затравочні” монодисперсні частки, які згодом набухають та агрегуються з краплями мікроемульсії, що містить додаткові мономерні. Набування проходить в два етапи: на першому діє активуючий розчинник (як правило, дибу-

тилфталат) та ініціатор полімеризації, а на другому — мономер. При досягненні заданого розміру набухлі частки полімеризуються. У такий спосіб були одержані полімерні частки, імпринтовані діамінонафталіном [112], пропранолом [113], естрадіолом [114].

Відомий ще один спосіб одержання МПП, так звана преципітаційна полімеризація, коли об'єм розчинника більший, ніж це необхідно для утворення макропористого полімеру [115—118]. В цих умовах первинно сформовані частки полімеру залишаються в неагрегованому стані і їх можна виділити у вигляді мікрогелевого порошку. Цим методом були синтезовані однорідні мікро- та наносферичні частки, які в подальшому були використані для аналізу теофіліну, естрадіолу, кофеїну та інших речовин. Перевагою преципітаційної полімеризації у порівнянні з полімеризацією в масі є вилучення з технологічного процесу таких процедур, як механічне подрібнення, просіювання та багаторазова седиментація, що значно підвищує вихід МПП [118], а також невеликий проміжок часу, необхідний для повторного зв'язування з шаблоном.

Отже, методи одержання полімерів для молекулярного розпізнавання достатньо добре розроблені. Між тим, деякі недоліки цих матеріалів, а саме здатність до набухання, недостатня проникність аналітів у полімерну матрицю тощо, дещо обмежують їх використання. Ці обмеження значною мірою можна подолати шляхом закріплення тонкого шару полімеру на поверхні силікагелю або в його порах. Міцне зв'язування досягається за рахунок попереднього хімічного закріплення на поверхні силікагелю функціональних груп, які здатні в подальшому вступати в реакцію полімеризації. Даний метод було використано при одержанні сорбенту для хроматографічного визначення імідазолу [119]. Для цього спочатку закріплювали на поверхні силікагелю метакрилатні групи за допомогою 3-(тримето-кисиліл)пропіл-метакрилату, після чого додавали діметакрилат етиленгліколю, *N*-(4-вінілфеніл)імінодіацетат міді та один з молекулярних шаблонів імідазольного ряду (1,4- та 1,3-біс(імідазол-1-ілметил)бензол або 4,4-біс(імідазол-1-ілметил)біфеніл) та полімеризували в присутності ініціатора азо-біс-ізобутиро-нітрилу. Одержаний матеріал пакували в колонки для високоефективної рідинної хроматографії та використовували для хроматографічного аналізу імідазолу або молекул-шаблонів, замінюючи в ньому йони міді на йони цинка.

Відомий також імпринтинг на поверхні пористих кварцевих частинок, золота, скла та інших матеріалів [120—124].

Тонкі полімерні шари можна сформувати декількома способами, включаючи нанесення шарів за допомогою центрифугування та напилення. Одним із способів одержання молекулярних відбитків на поверхні є літографія [125, 126]. На поверхні електродів МПП можуть бути синтезовані електрополімеризацією [29, 127], адсорбовані хімічно [128] або фізично [129] за участю ініціаторів полімеризації, а також іммобілізовані хімічно на непровідних поверхнях [130, 131]. Нещодавно розроблений новий метод одержання композитних мембран з молекулярними відбитками, який полягає в попередньому синтезі МПП-шару в розчині з наступним нанесенням його на поверхню пористої полімерної підкладки [132—134]. Головна перевага запропонованого способу полягає в можливості нанесення тонкого селективного шару на поверхню практично будь-якої пористої полімерної підкладки.

Методологія одержання різних типів імпринтованих полімерів, в тому числі нано- та мікросферичних частинок, полімерних шарів та поверхневих відбитків детально описана в огляді [135].

Також слід відзначити, що останнім часом для дизайну молекулярно-імпринтованих полімерів все частіше використовують комбінаторні методи, які дозволяють швидко оптимізувати склад реакційної суміші та технологічні параметри синтезу [136—140]. Ці методи можуть використовуватися як для підбору оптимального рецептора (функціонального мономера) до даного ліганду (шаблонної речовини) шляхом створення бібліотеки МПП, так і для скринінгу (сортування) за допомогою визначеного МПП ряду структурно близьких сполук, розділення яких іншими методами утруднено. Так, для визначення оптимального типу МПП по відношенню до атразину і аметрину було синтезовано ряд полімерів, імпринтованих цими шаблонами, які різнилися за хімічним складом та мольним співвідношенням мономерів, та була створена бібліотека МПП [136, 141]. Виявилось, що найбільш ефективні рецептори для атразину та аметрину одержують, використовуючи як функціональні мономер, відповідно, метакрилову та трифторметакрилову кислоти. Аналогічні результати були одержані при розробці атразин-специфічних МПП-мембран із застосуванням методу молекулярного імпринтингу в комбінації з методом ком-

п'ютерного моделювання [142]. Аналіз даних комп'ютерного моделювання дозволив ідентифікувати метакрилову та ітаконову кислоти, а також акриламід як оптимальні функціональні мономеру для атразину.

Подібний підхід використовувався і для скринінгу імпринтованих тербутилазіном полімерів, синтезованих на основі різних мономерів [137]. У роботі [143] був проведений скринінг комбінаторної бібліотеки стероїдних гормонів з використанням полімерів, імпринтованих кортикостероном та 11- $\alpha$ -гідроксипрогестероном. А в роботах [144] та [145] комбінаторні методи використовувались для визначення оптимальних МІП, відповідно, для пеніциліну та бісфенолу А. Використання в галузі імпринтингу комбінаторних методів присвячений огляд [146].

Окремо можна виділити МІП на основі циклічного олігосахариду, яким є циклодекстрин (ЦД). Для цього типу МІП функцію мономеру виконують молекули ЦД, які здатні утворювати комплекси включення типу "гість-хазяїн" з різними органічними сполуками. Загалом, можна виділити декілька методів синтезу таких МІП. Найбільш поширеним є синтез з використанням діізоціанатів [147—151] як зшиваючих реагентів. На першій стадії, як і при синтезі інших МІП, утворюється комплекс між ЦД та молекулою-шаблоном у співвідношенні 3:1 або 2:1. Після чого проводиться зшивка толуїлен-, гексаметилен- або дифенілметандіізоціантом, які беруться в мольному надлишку, як правило 4–6-кратному. Цим методом були синтезовані МІП для 4,4'-(1,4-фенілєдиізопропіліден)бісфенолу, *N*-феніл-1-нафтиламіну, холестерину, білірубину. Другий метод полягає у використанні попередньо синтезованого похідного циклодекстрину з акрилатними або метакрилатними групами [152—154]. Потім зшиті полімери одержували за рахунок його радикальної кополімеризації з метилен-біс-акриламідом (МБАА), при цьому як шаблони використовували ванкоміцин, цефазолін та деякі олігопептиди [153], лізоцим [154].

Для одержання МІП на основі ЦД застосовували також метод, який базується на його прищепленні на силікагель [155] або полігліцидилметакрилат (ПГДМА) [156], що містили метакрилатні групи. Для полімеризації використовували акриламід (АА) та ЕГДМА або МБАА як зшиваючі агенти. У такий спосіб було одержано МІП з використанням триптофану (молекула—шаб-

лон), а співвідношення ЦД : шаблон : АА : МБАА становило 1:1:4:8,8 відповідно. Показано, що сорбційні властивості зразків є найкращими, якщо з циклодекстриновим похідним кополімеризується акриламід. За допомогою високоефективної рідинної хроматографії визначено, що одержаний МІП селективно відділяв триптофан від інших амінокислот та розділяв його енантіомери. Аналогічно, але з використанням ПГДМА, було одержано МІП для урсолової кислоти та продемонстровано його ефективність при розділенні з олеанолевою кислотою. Як і для попереднього МІП, ефективним є використання двох мономерів — ЦД та АА, що пов'язано з утворенням комплексів як за рахунок гідрофобної взаємодії з порожниною ЦД, так і водневих зв'язків з функціональними групами АА. Для МІП, одержаних цим методом, на відміну від інших МІП, характерним є наявність двох центрів з високою та низькою зв'язуючою здатністю по відношенню до шаблону. Для цих центрів за методом Скатчарда розраховували рівноважну константу дисоціації та максимальну сорбційну ємність.

У роботі [157] здійснювали синтез МІП для креатиніну з використанням ЦД та епіхлоргідрину (ЕГ), який використовувався для зшивки. Авторами показано, що найбільш вдалим є співвідношення ЦД : шаблон = 3:2, і ЦД : ЕГ = 1:10 і досліджено розділення креатиніну від таких його структурних аналогів, як креатин, *N*-гідроксисукцинімід та 2-піролідон.

Перевагами підходу з використанням акрилатів та метакрилатів ЦД є те, що реакції проводяться у водному середовищі, без використання органічних розчинників, що є сприятливим також і для утворення більш стійких комплексів з молекулою-шаблоном.

Таким чином, представлений нами огляд літератури стосовно особливостей синтезу молекулярно-імпринтованих полімерних матеріалів дозволяє констатувати, що цей напрямок сучасної хімії динамічно розвивається і має великі перспективи для вирішення різноманітних прикладних задач.

РЕЗЮМЕ. Проведен обзор научно-технической литературы, направленный на определение принципов и особенностей синтеза различных типов молекулярно-импринтированных полимеров (МИП). Детально проанализированы условия получения МИП при полимеризации в массе и приведены примеры синтеза МИП другими способами — суспензионной, дисперсионной, преципитационной полимеризацией.

SUMMARY. The review presented is dealing with defining of principles and synthesis peculiarities of a different types of molecularly imprinted polymers (MIPs). The main accent is placed on the preparing MIPs, involving bulk polymerization alongside with suspension, dispersion and precipitation polymerization as well.

1. Haupt K., Mosbach K. // Chem. Rev. -2000. -**100**. -P. 2495—2504.
2. Piletsky S.A., Aloccock S., Turner A.P.F. // Trends in Biotechnology. -2001. -**19**. -P. 3—11.
3. *Molecularly Imprinted Polymers — man-Made Mimics of Antibodies and their Application in Analytical Chemistry* / Ed. Sellegren B. -Amsterdam: Elsevier, 2001.
4. Turiel E., Martin- Esteban A. // Anal. Bioanal. Chem. -2004. -**378**. -P. 1876—1886.
5. Ye I., Haupt K. // Ibid. -2004. -**378**. -P. 1876—1886.
6. Mayes A.G., Whitcombe M.J. // Adv. Drug Delivery Rev. -2005. -**57**, № 12. -P. 1742—1778.
7. Spivak D.A. // Ibid. -2005. -**57**, № 12. -P. 1779—1794.
8. Лисичкин Г.В., Крутяков Ю.А. // Успехи химии. -2006. -**75**, № 10. -С. 998—1017.
9. Hongyuan Yan, Kyung Ho Row // Int. J. Mol. Sci. -2006. -7. - P. 155—178.
10. Гендриксон О.Д., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. // Успехи биол. химии. -2006. -**46**. -С. 149—192.
11. Alexander C., Andersson H.S., Andersson L.I. et. al. // J. Mol. Recognit. -2006. -**19**. -P. 106—180.
12. Kempe M., Mosbach K. // J. Chromatogr. Pt A. -1995. -**694**. -P. 3—13.
13. Yu C., Ramström O., Mosbach K. // Anal. Lett. -1997. -**30**. -P. 2123—2140.
14. Takeuchi T., Haginaka J. // J. Chromatogr. Pt B. -1999. -**728**. -P. 1—20.
15. Remcho V.T., Tan Z.J. // Anal.Chem. -1999. -**71**. -P. 248 A—255 A.
16. Suedee R., Songkram C., Petmoreekul A. // J. Pharm. Biomed. Anal. -1999. -**19**. -P. 519—527.
17. Ferrer I., Barcelo D. // Trends Anal.Chem. -1999. -**18**. -P. 180—192.
18. Sellergren B. // J. Membran Sci. -1999. -**157**, № 2. -P. 263—278.
19. Andersson L.I. // J. Chromatogr. Pt B. -2000. -**739**. -P. 163—173.
20. Andersson L.I. // Bioseparation. -2002. -**10**. -P. 229—236.
21. Caro E., Masque N., Marce R.M. et. al. // J. Chromatogr. Pt A. -2002. -**963**. -P. 169—178.
22. Дмитренко С.Г., Ирха В.В., Кузнецова А.Ю., Золотов Ю.А. // Журн. аналит. химии. -2004. -**59**, № 9. -С. 902—912.
23. Wang D., Seung Pyo Hong, Kyung Ho Row // Korean J. Chem. Eng. -2004. -**21**, № 4. -P. 853—857.
24. Дмитренко С.Г., Ирха В.В., Дуйсенбаева Т.Б. и др. // Журн. аналит. химии. -2006. -**61**, № 1. -С. 18—23.
25. Widstrand C., Boyd B., Billing J., Rees A. // Amer. Laboratory. -2007. -№ 10. -P. 25, 26.
26. Jing Tao, Gao Xiao Dan, Wang Peng et al. // Chin. Chem. Lett. -2007. -**18**, №12. -P. 1535—1538.
27. Schweitz L., Andersson L.I., Nilsson S. // J. Chromatogr. Pt A. -1998. -**817**. -P. 5—13.
28. Dickert F.L., Forth P., Lieberzeit P. // J. Anal. Chem. -1998. -**360**. -P. 759—762.
29. Malitesta C., Losito I., Zambonin P.G. // Anal. Chem. -1999. -**71**, № 7. -P. 1366—1370.
30. Dickert F.L., Hayden O. // J. Anal. Chem. -1999. -**364**. -P. 506—511.
31. Dickert F.L., Hayden O., Halikias K.P. // Analyst. -2001. -**126**. -P. 766—771.
32. Lieberzeit P., Hayden O. // Anal. Bioanal. Chem. -2003. -**377**. -P. 540—549.
33. Chianella I., Piletsky S.A., Tothill I.E. et al. // Biosensor and Bioelectronics. -2003. -**18**. -P. 119—127.
34. Dickert F.L., Lieberzeit P., Hayden O. et al. // Sensors. -2003. -**3**. -P. 381—392.
35. Dickert F.L., Hayden O., Bindeus R. et al. // Anal. Bioanal. Chem. -2004. -**378**. -P. 1929—1934.
36. Курьсь Я.И., Нетяга Н.С. // Сенсорная электроника и микросенсорные технологии. -2005. -№ 2. -С. 63—68.
37. Янилкин В.В., Настанова Н.В., Торончина А.В. // Рос. хим. журн. (Журн. Всерос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). -2005. -**49**, № 5. -С. 29—39.
38. Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В.Сільської, В.Д.Походенка. -Київ: Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України, 2006.
39. Arnold B. R., Euler A. C., Jenkins A. L. et al. // Johns Hopkins APL Technical Digest. -1999. -**20**, № 2. -P. 190—198.
40. Greene N.T., Morgan S.L., Shimizu K.D. // Chem. Commun. -2004. -P. 1172—1173.
41. Songjun Li, Xing Huang, Mingxia Zheng et al. // Sensors. -2008. -**8**. -P. 2854—2864.
42. Avila M., Zougagh M., Escarpa A., Ri'os A. // Trends in Analyt. Chem. -2008. -**27**, № 1. -P. 57— 65.
43. Зубов В.П., Иванов А.Е., Жигуе Л.С. и др. // Биоорган. химия. -1999. -**25**, № 11. -С. 15—25.
44. Stevenson D. // J. Chromatogr. B. -2000. -**745**. -P. 39—48.
45. Stricovsky A.G., Kasper D., Grun M. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -2000. -**122**, № 26. -P. 6295—6296.
46. Wulff G. // Chem Rev. -2002. -**102**, № 1. -P. 1—28.
47. Lehn J.-M. Supramolecular Chemistry. -Weinheim: VCH, 1995.
48. Amabilino D.B., Stoddart J.F. // Chem. Rev. -1995. -**95**. -P. 2725—2828.
49. Philp D., Stoddart J.F. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. -1996. -**35**. -P. 1154—1196.
50. Wentz G. // Ibid. -1994. -**33**. -P. 803—822.
51. Kelly T.R., Silva H., Silva R.A. // Nature. -1999. -**401**. -P. 150—151.
52. Koumura N., Zijlstra R.W.J., Delden R.A. et al. // Ibid. -1999. -**401**. -P. 152—155.
53. Cuberes M.T., Schlittler R.R., Gimzewski J.K. // Appl. Phys. Lett. -1996. -**69**. -P. 3016—3018.

54. *Boiko V.B., Rybov C.B., Kobrina L.B., Kercha Yu.Yu.* // *Polimer. zhurn.* -2008. -**30**, № 2. -С. 97—110.
55. *Wulff G.* // *Angev. Chem. Int. Ed. Engl.* -1995. -**34**. -P. 1812—1832.
56. *Mosbach K., Ramstrom O.* // *Bio/Technology.* -1996. -**14**. -P. 163—170.
57. *Ansell R.J., Ramstrom O., Mosbach K.* // *Clin. Chem.* -1996. -**42**. -P. 1506—1512.
58. *Andersson L.I., Mosbach K.* // *J. Chromatogr.* -1990. -**516**. -P. 313—322.
59. *Nicholls I.A., Ramstrom O., Mosbach K.* // *Ibid.* -1995. -**691**. -P. 349—353.
60. *Dunkin I.R., Lenfeld J., Sherrington D.C.* // *Polymer.* -1993. -**34**. -P. 77—84.
61. *Steinke J., Sherrington D.C., Dunkin I.R.* // *Adv. Polym. Sci.* -1995. -**123**. -P. 81—121.
62. *Shea K.J., Sasaki D.Y.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -1989. -**111**. -P. 3442—3444.
63. *Wulff G., Biffis A.* // *Molecularly Imprinted Polymers — man-Made Mimics of Antibodies and their Application in Analytical Chemistry / Ed Sellegren B.* -Amsterdam: Elsevier, 2001. -P. 71—111.
64. *Mayes A.G., Andersson L.I., Mosbach K.* // *Anal. Biochem.* -1994. -**222**. -P. 483—488.
65. *Ye L., Yu Y., Mosbach K.* // *Analyst.* -2001. -**126**. -P. 760—765.
66. *Jenkins A.L., Yin R., Jensen J.L.* // *Analyst.* -2001. -**126**. -P. 798—802.
67. *Zhy Q.Z., Haupt K., Knopp D., Niessner R.* // *Anal. Chim. Acta.* -2002. -**468**. -P. 217—229.
68. *Jingyao Q., Xin Li, Ying Li et al.* // *Front. Chem. Eng. China.* -2008. -**2**, № 1. -P. 109—114.
69. *Muldoon M.T., Stanker L.H.* // *Anal. Chem.* -1997. -**69**. -P. 803—807.
70. *Dauwe C., Sellergren B.* // *J. Chromatogr. A.* -1996. -**753**. -P. 191—199.
71. *Wen Chen, Feng Liu, Yitie Xu et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -2001. -**432**. -P. 277—282.
72. *Lanza F., Hall A.J., Sellergren B. et al.* // *Ibid.* -2001. -**435**. -P. 91—106.
73. *Xizhi Shi, Aibo Wu, Guorun Qu et al.* // *Biomaterials.* -2007. -**28**. -P. 3741—3749.
74. *Masque N., Marce R.M., Borrul F. et al.* // *Anal. Chem.* -2000. -**72**. -P. 4122—4127.
75. *Haupt K., Dzgoev A., Mosbach K.* // *Ibid.* -1998. -**70**. -P. 628—632.
76. *Zhy L., Chen L., Xu X.* // *Ibid.* -2003. -**75**. -P. 6381—6388.
77. *Ramström O., Andersson L.I., Mosbach K.* // *J. Org. Chem.* -1993. -**58**. -P. 7562—7568.
78. *Sellergren B.* // *Trends Anal. Chem.* -1999. -**18**, № 3. -P. 164—174.
79. *Matsyi J., Nicholls I.A., Takeuchi T.* // *Chem. Lett.* -1998. -**11**. -P. 83—86.
80. *Stevenson J., Andersson H.S., Piletsky S.A., Nicolls J.* // *J. Mol. Recognit.* -1998. -**11**. -P. 83—88.
81. *Mullett W.M., Dirie M.F., Lai E.P.C. et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -2000. -**414**. -P. 123—129.
82. *Zhy Q.Z., Haupt K., Knopp D., Niessner R.* // *Ibid.* -2002. -**468**. -P. 217—229.
83. *Liu Y.L., Liu X., Wang J.* // *Anal. Lett.* -2003. -**36**. -P. 1631—1632.
84. *Olsen J., Martin P., Wilson I.D., Jones G.R.* // *Analyst.* -1999. -**124**. -P. 467—471.
85. *Andersson H.S., Karlsson J.G., Piletsky S.A. et al.* // *J. Chromatogr. A.* -1999. -**848**. -P. 39—43.
86. *Yilmaz E., Mosbach K., Haupt K.* // *Anal. Commun.* -1999. -**36**. -P. 167—170.
87. *Cormack P.A.G., Elorza A.Z.* // *J. Chromatogr. B.* -2004. -**804**. -P. 173—182.
88. *Shea K.J., Sasaki D.Y.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -1989. -**111**. -P. 3442—3444.
89. *Tanabe K., Takeuchi T., Matsui J. et al.* // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* -1995. -P. 2303, 2304.
90. *Yano K., Tanabe K., Takeuchi T. et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -1998. -**363**. -P. 111—117.
91. *Sibrian-Vazquez M., Spivak D.A.* // *J. Polym. Sci., A. Polym. Chem.* -2004. -**42**. -P. 3668—3675.
92. *Gore M.A., Karmalkar R.N., Kulkarni M.G.* // *J. Chromatogr., B. Biomed. Sci. Appl.* -2004. -**804**. -P. 211—221.
93. *Norrlow O., Glad M., Mosbach K.* // *J. Chromatogr.* -1984. -**299**. -P. 29—41.
94. *Masque N., Marce R.M., Borrul F.* // *Trends Anal. Chem.* -2001. -**20**. -P. 477—481.
95. *Martin-Esteban A.* // *Fr. J. Anal. Chem.* -2001. -**370**. -P. 795—799.
96. *Meng Z.H., Zhou L.M., Wang J.F. et al.* // *Chinese Chem. Lett.* -1999. -**10**, № 1. -P. 69—72.
97. *Sellergren B., Shea K.J.* // *J. Chromatogr.* -1993. -**635**. -P. 31—49.
98. *Billmeyer F.W.* *Textbook of Polymer Science.* -New York: Wiley, 1984.
99. *Baggiani C., Trotta F., Girandi G. et al.* // *Anal. Commun.* -1999. -**36**. -P. 263—267.
100. *Ferrer I., Lanza F., Tolokan A. et al.* // *Anal. Chem.* -2000. -**435**. -P. 3934—3938.
101. *Bjarnason B., Chimuka L., Ramström O.* // *Ibid.* -1999. -**71**. -P. 2152—2155.
102. *O'Shannessy D.J., Ekberg B., Mosbach K.* // *Anal. Biochem.* -1989. -**177**. -P. 144—149.
103. *Bruggemann O., Haupt K., Ye L. et al.* // *J. Chromatogr. A.* -2000. -**889**. -P. 15—24.
104. *Sellergren B., Shea K.J.* // *Ibid.* -1995. -**690**. -P. 29—39.
105. *Ellwanger A., Berggren C., Bayouhd S. et al.* // *Analyst.* -2001. -**126**. -P. 784—796.
106. *Mayes A.G., Mosbach K.* // *Anal. Chem.* -1996. -**68**. -P. 3769—3774.
107. *Flores A., Cunliffe D., Whitcombe M.J., Vulfson E.N.* // *J. Appl. Polym. Sci.* -2000. -**77**. -P. 1951—1959.
108. *Zhang L., Cheng G., Fu C.* // *React. Func. Polym.* -2003. -**56**. -P. 167—173.
109. *Pang X., Cheng G., Li R. et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -2005. -**550**. -P. 13—17.



110. Barrett K.E.J. Dispersion Polymerization in Organic media. -London: John Wiley and Sons, 1975.
111. Ugelstad J., Mork P.C. // Adv. Colloid Interfacial Sci. -1980. -**13**. -P. 101—140.
112. Hosoya K., Yoshikazo K., Tanaka N. et al. // Chem. Lett. -1994. -**23**. -P. 1437—1438.
113. Haginaka J., Sakai Y., Narimatsu S. // Anal. Sci. -1998. -**14**. -P. 823—826.
114. Haginaka J., Sanbe H. // Chem. Lett. -1998. -**23**. -P. 1089—1090.
115. Ye L., Cormack P., Mosbach K. // Anal. Commun. -**36**. -P. 35—38.
116. Ye L., Weiss R., Mosbach K. // Macromolecules. -2000. -**33**. -P. 8239—8245.
117. Surugiu I., Yilmaz E., Dzgoev A. et al. // Analyst. -2000. -**125**. -P. 13—16.
118. Ye L., Mosbach K. // React. Funct. Polym. -2001. -**48**. -P. 149—157.
119. Plunkett S.D., Arnold F.H. // J. Chromatogr. A. -1995. -**708**. -P. 27—34.
120. Yilmaz E., Haupt K., Mosbach K. // Angev. Chem. Int. Ed. Engl. -2000. -**39**. -P. 2115—2118.
121. Piletsky S.A., Piletskaya E.V., Sergeeva T.A. et al. // Sens. Actuators B. -1999. -**60**. -P. 216—220.
122. Nicholls I.A., Rosengren J.P. // Bioseparation. -2002. -**10**. -P. 301—305.
123. Piacham T., Jossel A., Arwin H. et al. // Anal. Chim. Acta. -2005. -**536**. -P. 191—196.
124. Чегель В., Райтман О., Шуршов Ю. та ін. // Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В. Єльської, В.Д. Походенка. -Київ: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. -С. 145—156.
125. Xia Y., Whitesides G.M. // Angev. Chem. Int. Ed. Engl. -1998. -**37**. -P. 550—575.
126. Hayden O., Mann K.-J., Krassnig S., Dickert F.L. // Ibid. -2006. -**45**. -P. 2626—2629.
127. Пілецький С.А., Курьсь Я.И., Рачков А.Э., Ельська А.В. // Электрохимия. -1994. -**30**, № 9. -С. 1090—1092.
128. Sulitsky C., Ruckert B., Hall A.J. et al. // Macromolecules. -2002. -**35**. -P. 79—91.
129. Panasyuk-Delaney T., Mirsky V.M., Ulbricht M., Wolfbeis O.S. // Anal. Chim. Acta. -2001. -**435**. -P. 157—162.
130. Piletsky S.A., Matuschewski H., Schedler U. et al. // Macromolecules. -2000. -**33**. -P. 3092—3098.
131. Sergeeva T.A., Matuschewski H., Piletsky S.A. et al. // J. Chromatogr. A. -2001. -**907**. -P. 89—99.
132. Kochkodan V., Weigel W., Ulbricht M. // Analyst. -2001. -**126**. -P. 803—809.
133. Пат. України № 66694А МПК 7 B01D 67/00; 69/00. -Опубл. 15.03.2006; Бюл. № 3.
134. 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: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. -С. 145—156.
135. Pirez-Moral N., Mayes A.G. // Bioseparation. -2002. -**10**. -P. 287—299.
136. Takeuchi T., Fukuma D., Matsui J. // Anal. Chem. -1999. -**71**. -P. 285—290.
137. Lanza F., Sellergren B. // Ibid. -1999. -**71**. -P. 2092—2096.
138. Davis M.P., De Biasi V., Perrett D. // Anal. Chim. Acta. -2004. -**504**. -P. 7—14.
139. Lanza F., Sellergren B. // Macromol. Rapid Commun. -2004. -**25**. -P. 59—68.
140. Kempe H., Kempe M. // Ibid. -2004. -**25**. -P. 315—320.
141. Takeuchi T., Fukuma D., Matsui J. // Chem. Lett. -2001. -**30**. -P. 530—531.
142. Сергеева Т.А., Пілецька О.В., Пілецький С.А. та ін. // Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій / За ред. Г.В. Єльської, В.Д. Походенка. -Київ: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 2006. -С. 320—330.
143. Ramstrom O., Ye L., Krook M., Mosbach K. // Anal. Commun. -1998. -**35**. -P. 9—11.
144. Cederfur J., Pei Y.X., Meng Z.H., Kempe M. // J. Com. Chem. -2003. -**5**. -P. 67—72.
145. Navarro-Villoslada F., San Vicente B., Moreno-Bondi M.C. // Anal. Chim. Acta. -2004. -**504**. -P. 149—162.
146. Batra D., Shea K.J. // Curr. Opin. Chem. Biol. -2003. -**7**. -P. 434—442.
147. Ng S.M., Narayanaswamy R. // Sensors and Actuators B. -2009. -**139**. -P. 156—165.
148. Xu Z., Xu L., Kuang D. et al. // Materials Science and Engineering C. -2008. -**28**. -P. 1516—1521.
149. Esmaili M.A., Yazdanparast R. // Biochim. et Biophys. Acta. -2007. -**1770**. -P. 943—950.
150. Yu Yang, Yuanyuan Long, Qing Cao et al. // Anal. Chim. Acta. -2008. -**606**. -P. 92—97.
151. Asanuma H., Kakazu M., Shibata M. et al. // Chem. Commun. -1997. -P. 1971—1972.
152. Sreenivasan K. // J. Appl. Polym. Sci. -1998. -**70**. -P. 15—18.
153. Asanuma H., Akiyama T., Kajiya K. et al. // Anal. Chim. Acta. -2001. -**435**. -P. 25—33.
154. Zhang W., Qin L., He X.-W. et al. // J. Chromatography A. -2009. -**1216**. -P. 4560—4567.
155. Liu H., Liu C., Yang X. et al. // Anal. Chim. Acta. -2008. -**628**. -P. 87—94.
156. Qin L., He X.-W., Li W.-Y., Zhang Y.-K. // J. Chromatography A. -2008. -**1187**. -P. 94—102.
157. Tsai H.-A., Syu M.-J. // Biomaterials. -2005. -**26**. -P. 2759—2766.