

# Материалы с молекулярными отпечатками: синтез, свойства, применение

Г.В.Лисичкин, Ю.А.Крутяков

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет  
119992 Москва, Ленинские горы, факс (495) 932–8846

Обзор посвящен методу молекулярного импринтинга — технике получения молекулярных отпечатков. Рассмотрены физико-химические основы и механизмы ковалентного и нековалентного молекулярного импринтинга с целью создания органических полимерных сорбентов, способных к молекулярному распознаванию. Значительное внимание уделено получению молекулярных отпечатков на минеральных носителях. Обсуждены механизмы молекулярного распознавания в адсорбции. Кратко рассмотрены области применения материалов с молекулярными отпечатками.

Библиография — 112 ссылок.

## Оглавление

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| I. Введение                                                       | 998  |
| II. Классификация методов молекулярного импринтинга               | 999  |
| III. Физико-химические основы молекулярного импринтинга           | 1005 |
| IV. Молекулярный импринтинг на минеральных носителях              | 1007 |
| V. Применение материалов, способных к молекулярному распознаванию | 1014 |
| VI. Заключение                                                    | 1015 |

## I. Введение

Метод молекулярного импринтинга заключается в получении органических или неорганических полимеров, способных распознавать молекулы, которые использовались в качестве молекулярных шаблонов (темплатных молекул) при их синтезе.<sup>1–10</sup> Распознавание становится возможным благодаря присутствию в структуре таких полимеров участков (так называемых отпечатков), способных к специфическим (комплементарным) взаимодействиям с молекулами-шаблонами или близкими к ним по структуре соединениями. В понятие комплементарности входит соответствие отпечатка шаблону как по форме и размеру, так и по наличию в отпечатке дополняющих функциональных групп, способных к взаимодействию с функциональными группами шаблона.

Методика получения полимерных материалов с молекулярными отпечатками включает три этапа. На первом этапе

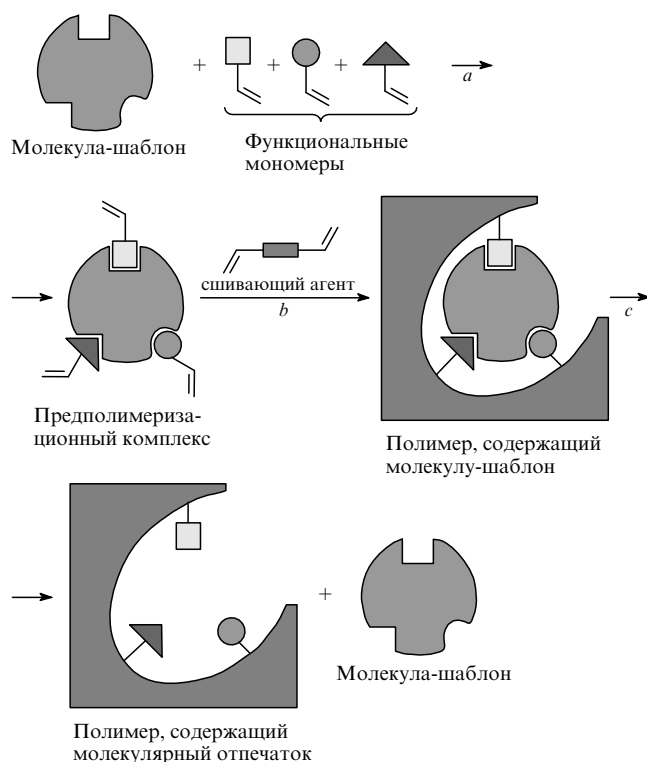
готовится смесь функциональных мономеров и молекулярного шаблона. При этом происходит так называемая предорганизация — образование межмолекулярных предполимеризационных комплексов между молекулами мономеров и вещества-шаблона (рис. 1). Эти комплексы могут образовываться как за счет ковалентных связей (ковалентный молекулярный импринтинг), так и за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий (водородных связей, ион-ионных и ион-дипольных взаимодействий и т.д.). В последнем случае говорят о нековалентном молекулярном импринтинге. На втором этапе в результате полимеризации (поликонденсации) предполимеризационных комплексов с большим избытком сшивающего агента образуется полимерная матрица, содержащая участки с фиксированным расположением функциональных групп, задаваемым молекулярным шаблоном. Третий этап состоит в удалении молекулярного шаблона из полимерной сетки с помощью жидкостной экстракции (в случае нековалентного импринтинга) или химического расщепления связей темплатной молекулы с полимером (в случае ковалентного импринтинга). В результате в материале образуются полости, которые в идеале должны быть комплементарны по размеру, форме и расположению функциональных групп молекулярному шаблону.

Можно ожидать, что синтезированный материал будет обладать высокой специфичностью по отношению к молекулам шаблона или близких к нему по строению соединений. Подобную специфичность в природе проявляют антитела, поэтому материалы, полученные методом молекулярного импринтинга, часто называют имитаторами антител («anti-body mimics»).

**Г.В.Лисичкин.** Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией органического катализа Химического факультета МГУ. Телефон: (495) 939–4638, e-mail: lisich@petrol.chem.msu.ru  
Область научных интересов: химия привитых поверхностных соединений.

**Ю.А.Крутяков.** Аспирант той же лаборатории.  
Телефон: (495) 939–3666, e-mail: yurii@petrol.chem.msu.ru  
Область научных интересов: химия поверхности, синтез поверхностно-модифицированных материалов, молекулярный импринтинг.

Дата поступления 24 ноября 2005 г.



**Рис. 1.** Синтез полимерных материалов с отпечатками.  
*a* — образование предполимеризационного комплекса между функциональными мономерами и шаблоном; *b* — процесс образования полимерной матрицы, содержащей в своей структуре молекулы шаблона; *c* — удаление молекулярного шаблона из полимерной матрицы и образование полостей, комплементарных темплатной молекуле.

## II. Классификация методов молекулярного импринтинга

Существует несколько способов классификации методов синтеза полимерных материалов, способных к молекулярному распознаванию: 1) по природе полимерной матрицы, 2) по способу получения комплекса между функциональным мономером и молекулярным шаблоном, 3) по структуре получаемых отпечатков.

В зависимости от природы функциональных мономеров, используемых при синтезе полимерных матриц, все материалы, способные к молекулярному распознаванию, можно разбить на органические и неорганические. Для синтеза органических матриц, содержащих молекулярные отпечатки, используют органические функциональные мономеры и сшивающие агенты, содержащие связи  $C=C$ . Неорганические матрицы обычно получают поликонденсационными методами, чаще всего с использованием функционализированных силанов в качестве мономеров и тетраэтоксисилана в качестве сшивающего агента.

В зависимости от способа получения предполимеризационного комплекса между функциональным мономером и молекулярным шаблоном методы создания материалов, способных к молекулярному распознаванию, принято делить на импринтинг в предорганизованных системах (предполимеризационный комплекс синтезируют заранее) и импринтинг в самоорганизующихся системах (комплекс образуется непосредственно в процессе полимеризации). Импринтинг в предорганизованных системах известен как ковалентный импринтинг, так как комплекс образуется в результате ковалентных

взаимодействий. Молекулярный импринтинг в самоорганизующихся системах называется нековалентным. В этом случае предполимеризационный комплекс формируется в результате нековалентных межмолекулярных взаимодействий между темплатными молекулами и функциональными мономерами.

Наконец, молекулярные отпечатки можно создавать на поверхности (2D-imprinting) или в объеме (3D-imprinting) в присутствии подходящего растворителя. Кроме того, полимерные слои, способные к молекулярному распознаванию, можно наносить на готовую подложку (в качестве таких подложек обычно используют неорганические оксидные носители, на поверхности которых равномерно распределены гидроксильные группы<sup>†</sup>). Отсюда следует третья классификация — по структуре получаемых отпечатков.

### 1. Неговалентный молекулярный импринтинг

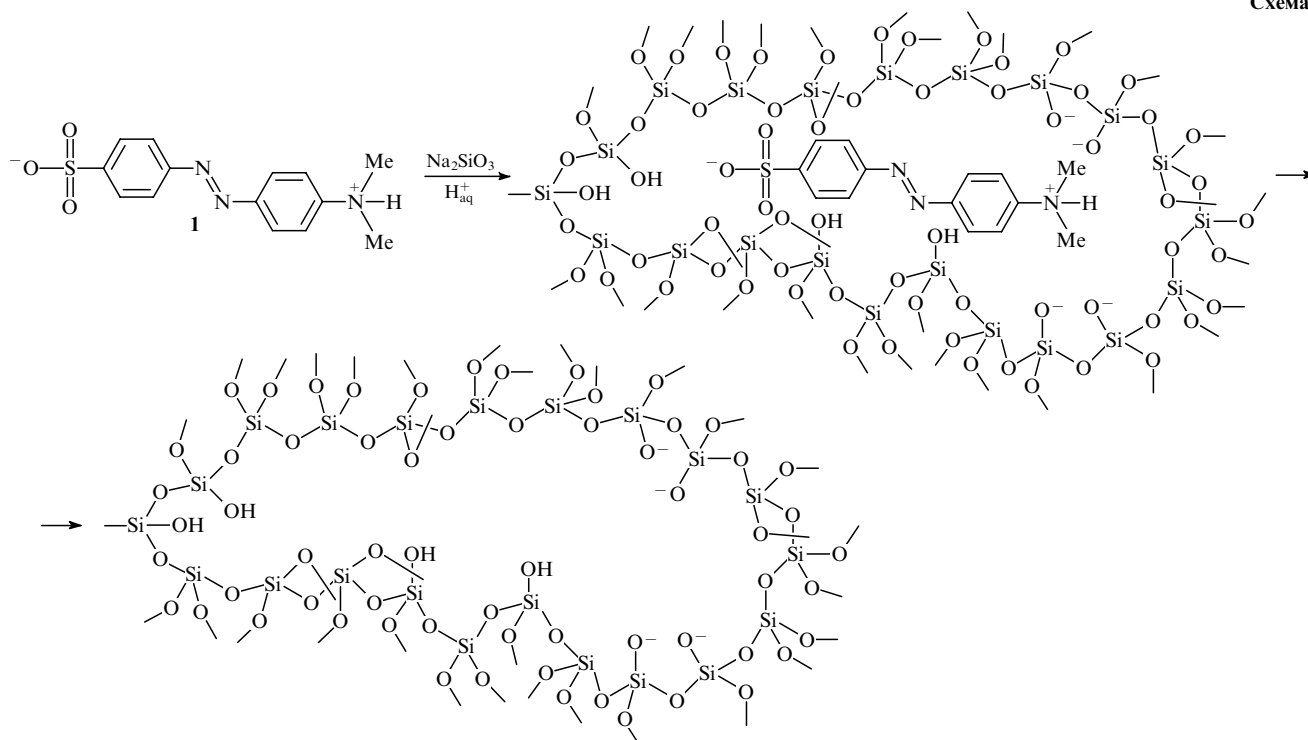
В методе нековалентного импринтинга при проведении полимеризации функциональных мономеров с большим количеством сшивающего реагента в присутствии молекул шаблона образуется высокосшитый полимер, содержащий в своей структуре молекулы шаблона. Молекулы шаблона фиксируются в полимерной сетке за счет нековалентных взаимодействий (водородных связей, электростатических или  $\pi$ – $\pi$  взаимодействий) с функциональными группами мономеров. После удаления шаблона, которое обычно достигается экстракцией органическим растворителем, в полимерной сетке остаются участки, в которых пространственное расположение функциональных групп комплементарно расположению соответствующих функциональных групп в молекуле шаблона. Благодаря своей относительной простоте и универсальности нековалентный подход нашел в настоящее время наиболее широкое распространение среди методов молекулярного импринтинга.

Первые адсорбенты, обладающие повышенной специфичностью к молекулярному шаблону, были получены в начале 1930-х годов Поляковым.<sup>11</sup> Он показал, что сформированный в присутствии различных алкилбензолов силикагель обладает повышенной (примерно на 15%) селективностью к адсорбции именно того углеводорода, который использовался при его синтезе. В дальнейшем эти опыты были продолжены с вовлечением более широкого круга темплатных молекул.<sup>12,13</sup> В 1960 г. Патрикеев, Баландин и соавт. опубликовали работу<sup>14</sup>, в которой было показано, что размер пор и адсорбционные свойства силикагелей зависят от типа введенного на стадии их синтеза вещества-формователя (шаблона). Полученные таким путем силикагели играют роль молекулярного сита по отношению к молекулам вещества-формователя.

Идея об изменении адсорбционных свойств твердых адсорбентов путем введения на стадии их синтеза веществ-формователей была независимо высказана Полингом. Он поручил ее экспериментальную проверку своему ученику Дикки. Позволяя «твердой структуре сорбента формироваться в присутствии соединения, для которого синтезировался искомый специфический сорбент», Дикки показал,<sup>15</sup> что полученный материал действительно способен селективно удерживать вещество, использовавшееся в качестве молекулярного шаблона при его синтезе. Так, при синтезе адсорбента для красителей метилового оранжевого (1) и этилового оранжевого (2) в одном из опытов раствор сили-

<sup>†</sup> В случае кремнезема поверхностная концентрация гидроксильных групп составляет  $4.6 \text{ nm}^{-2}$ . На поверхности металлов гидроксильные группы образуются в результате окисления и последующего гидроксидирования.

Схема 1

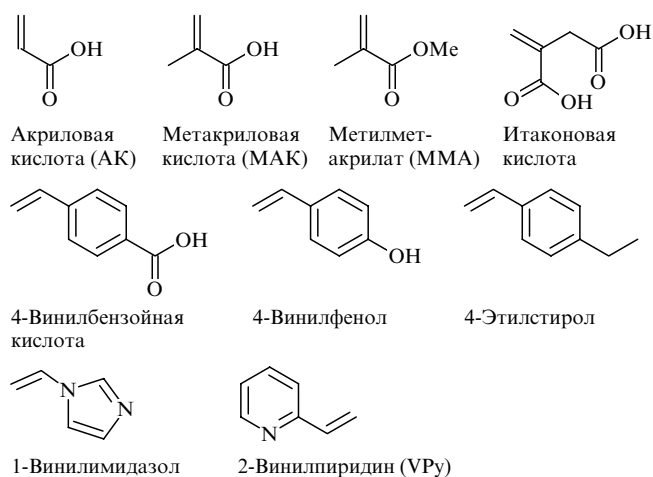


ката натрия подкислили в присутствии красителя метилового оранжевого (1), в результате получили гидрогель, содержащий в своей структуре молекулы этого красителя (схема 1). Оказалось, что образовавшийся после высушивания гидрогеля и экстракционного удаления красителя материал адсорбирует вдвое большее количество метилового оранжевого (1), чем этилового оранжевого (2).

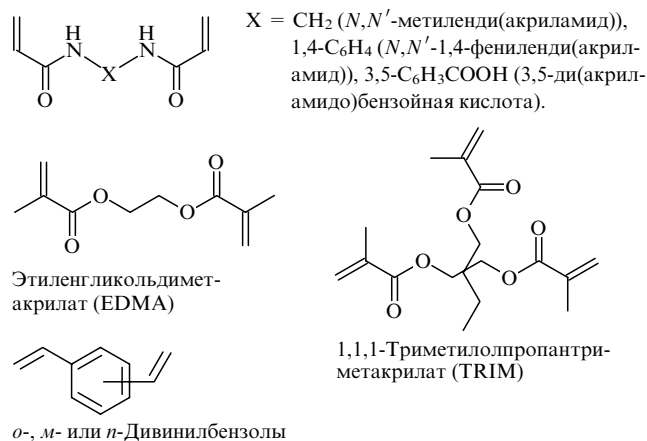
Позже взгляды Дикки на механизм процесса молекулярного распознавания были скорректированы Вульфом,<sup>16,17</sup> который показал, что движущей силой молекулярного распознавания является не столько соответствие формы и размера полости в полимерном материале размеру и форме шаблона, сколько наличие комплементарности между функциональными группами молекулы-шаблона и центра распознавания.

Ниже приведены примеры функциональных мономеров и сшивающих агентов, используемых при получении селективных сорбентов методом нековалентного молекулярного импринтинга.<sup>18</sup>

#### А. Функциональные мономеры

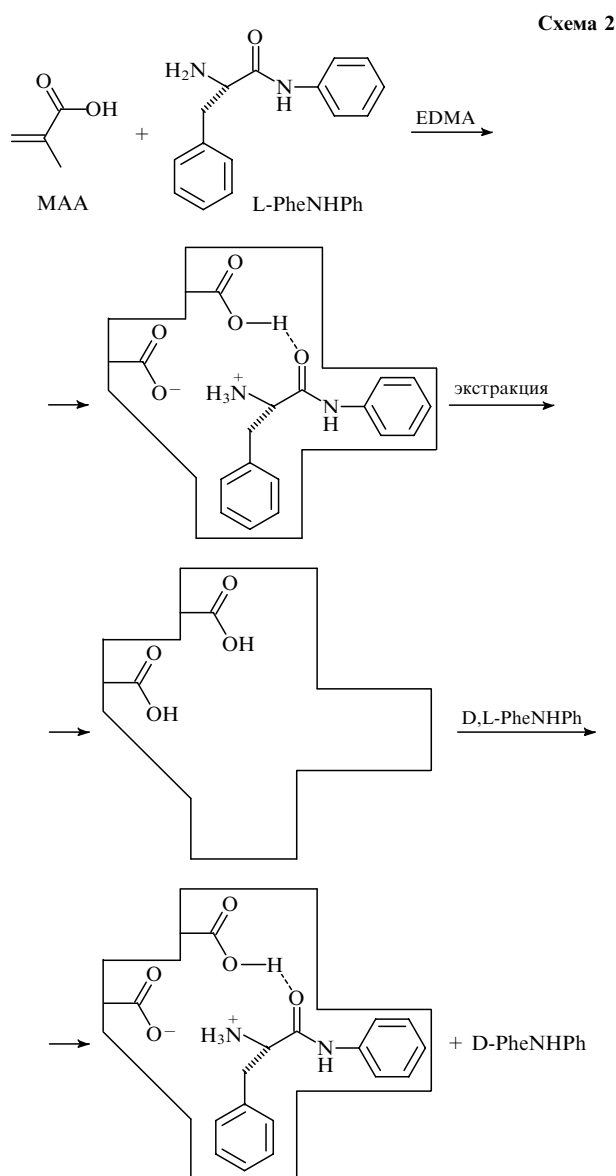


#### Б. Сшивающие реагенты



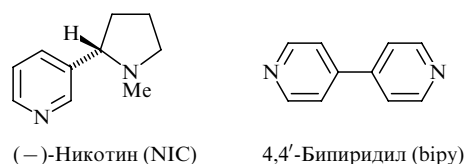
Функциональные мономеры подбираются таким образом, чтобы на стадии синтеза полимера между ними и функциональными группами темплатной молекулы осуществлялось взаимодействие. В качестве функционального мономера наиболее часто используют метакриловую кислоту, так как она способна образовывать комплексы со многими молекулами-шаблонами: с аминами — посредством ионной связи; с амидами, карбаматами, спиртами и др. — за счет водородной связи. Известно, что электростатические взаимодействия сильнее ван-дер-ваальсовых (в частности, водородных), поэтому полимеры, способные к образованию ионных связей с темплатными молекулами, обладают большей селективностью, чем те, которые связываются только за счет водородных связей. Это обстоятельство было использовано при приготовлении хиральных стационарных фаз для разделения рацематов методом ВЭЖХ (например, для разделения анидов D- и L-фенилаланина, схема 2).<sup>19–21</sup>

Изучение природы молекулярного распознавания темплатных молекул полимерами, полученными методом нековалентного импринтинга, представляет сложную задачу.



К настоящему времени имеется сравнительно небольшое число публикаций, посвященных механизму такого распознавания.

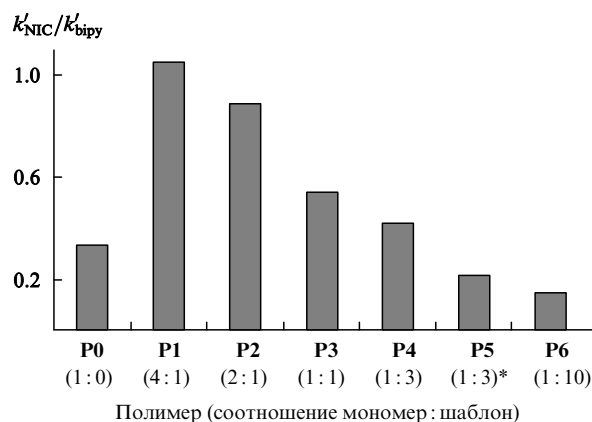
Образование нековалентных межмолекулярных комплексов мономер–шаблон в предполимеризационных системах доказано с помощью УФ- и ЯМР-спектроскопии,<sup>19, 22</sup> а также хроматографическими методами. В частности, в работе<sup>23</sup> изучено влияние мольного соотношения функциональный мономер : шаблон в предполимеризационной смеси на хроматографические характеристики получаемых сорбентов. Была приготовлена серия полимеров на основе метакриловой кислоты (функциональный мономер) и этиленгликольдиметакрилата (сшивающий агент) в отсутствие молекулярного шаблона (контрольный образец **P0**) и в его присутствии (темплатные образцы **P1–P6**). В качестве молекулярного шаблона использовали (–)-никотин. Мольное соотношение функциональный мономер : шаблон варьировали в пределах от 4:1 до 1:10. Оказалось, что мольное соотношение метакриловая кислота : никотин существенно влияет на количество и качество специфических адсорбционных центров, формирующихся в процессе полимеризации, о чем свидетельствуют результаты хроматографического разделения смеси (–)-никотина и 4,4'-бипиридила на таких полимерах.



Было найдено, что избыток (–)-никотина в предполимеризационной смеси отрицательно влияет на селективность получаемого сорбента по отношению к никотину (рис. 2, полимеры **P4–P6**), о чем свидетельствуют низкие значения отношений селективностей разделения никотина и 4,4'-бипиридила ( $k'_{\text{NIC}}/k'_{\text{bipy}}$ ) на полимерах **P4–P6** (см. рис. 2), а также тот факт, что добавление уксусной кислоты в реакционную смесь в процессе синтеза полимера **P5** приводит к меньшей селективности разделения этих соединений на данном полимере по сравнению с **P4** из-за конкуренции метакриловой и уксусной кислот за связывание никотина. Это можно объяснить смещением равновесия между предполимеризационными комплексами **3–5** в сторону образования комплексов **3** и **4** (схема 3). Небольшой избыток мономера, наоборот, способствует увеличению селективности сорбента (полимеры **P1** и **P2**), что связано с предпочтительным образованием комплекса **5**. Однако большой избыток метакриловой кислоты ведет к появлению большого числа неспецифических центров связывания в полимерном сорбенте, что снижает его селективность.

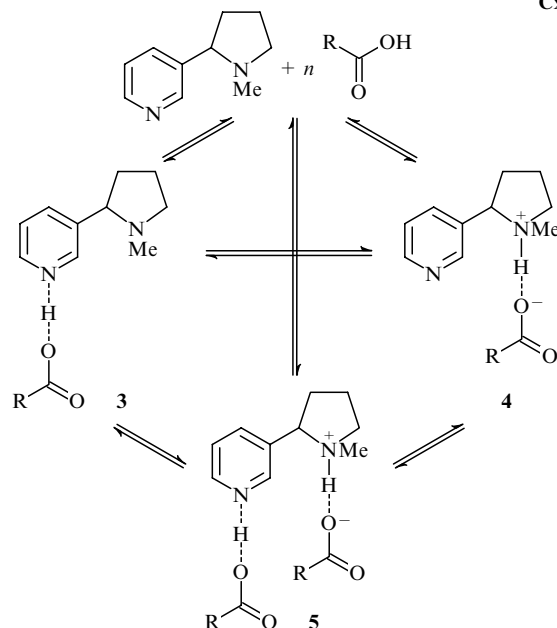
В силу того что селективность полученных сорбентов является результатом предорганизации молекул мономера с молекулами шаблона, можно предположить, что образование комплекса **5** наилучшим образом способствует формированию высокоселективных адсорбционных центров в полимерной сетке. Полимеризация с участием комплексов **3** и **4**, очевидно, приводит к образованию участков с меньшим сродством к темплатной молекуле, хотя не стоит забывать о том, что слабые взаимодействия темплатных молекул со сшивающим агентом (этиленгликольдиметакрилатом) способны частично скомпенсировать недостаток метакриловой кислоты.

Идея применения винилпиридинов в качестве функциональных мономеров основного характера впервые была высказана авторами работы<sup>24</sup>. Они приготовили три вида сорбентов: с использованием 2-винилпиридина (сорбент **A**), метакриловой кислоты (сорбент **B**) и обоих мономеров, взятых в мольном соотношении 1:1 (сорбент **C**). При синтезе этих сорбентов в присутствии Вос-*L*-триптофана (в качестве



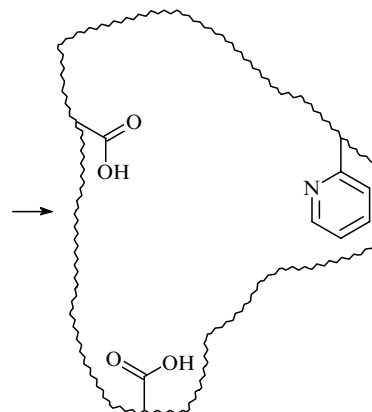
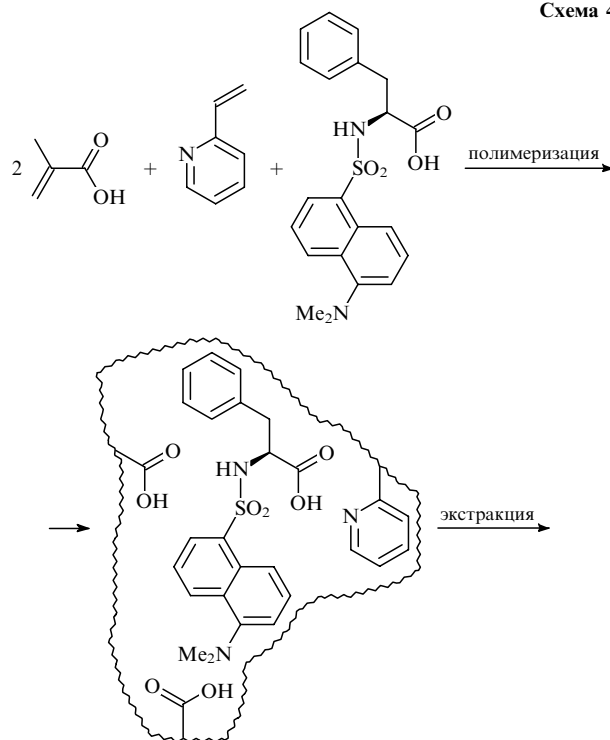
**Рис. 2.** Отношение факторов селективности хроматографического разделения (–)-никотина и 4,4'-бипиридила на образцах **P0–P6**.<sup>23</sup> Описание полимеров **P0–P6** см. в тексте.

Схема 3



молекулярного шаблона) и последующем их использовании для хроматографического разделения рацемата Вос-D,L-триптофана оказалось, что наиболее высокие значения параметров разделения достигаются на сорбенте **С**, несколько меньшие — на сорбенте **А** и самые низкие — на сорбенте **В**. Аналогичные результаты были получены и при использовании в качестве шаблона дансил-L-фенилаланина (схема 4). Авторы полагают, что для образования предполимеризационного комплекса, способствующего формированию селективных центров адсорбции, необходимо присутствие в реакционной смеси обоих мономеров: метакриловой кислоты — для связывания аминогрупп, а 2-винилпиридина — для связывания COOH-групп аминокислоты.

Схема 4



Для подтверждения выдвинутой гипотезы был проведен хроматографический анализ сорбентов, полученных в присутствии аналогов 2-винилпиридина и метакриловой кислоты, не способных к полимеризации, а именно в присутствии пиридина и уксусной кислоты. В обоих случаях наблюдались низкие значения параметров разделения рацематов по сравнению с сорбентами, приготовленными с использованием двух функциональных мономеров одновременно. Это свидетельствует о том, что в образовании предполимеризационного комплекса принимают участие молекулы обоих мономеров.

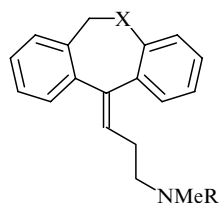
## 2. Ковалентный молекулярный импринтинг

В методе ковалентного импринтинга комплекс между молекулой-шаблоном и функциональным мономером, способным вступать в реакцию полимеризации со сшивающим агентом в подходящем растворителе, синтезируют заранее. При полимеризации такого комплекса с избытком сшивающего агента образуется полимер, содержащий в своем составе химически связанные молекулы шаблона. На заключительном этапе под действием соответствующих химических реагентов происходит разрушение химических связей темплатных молекул с матрицей и их высвобождение. Образовавшиеся после удаления шаблона полости характеризуются более четким (комплементарным темплатной молекуле) положением функциональной группы, которая участвовала в комплексеобразовании, чем это достигается в методе нековалентного импринтинга.

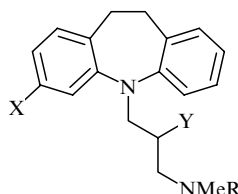
По сравнению с нековалентным импринтингом метод импринтинга в предорганизованных системах является значительно более трудоемким в отношении как выбора темплатной молекулы, так и проведения эксперимента. Неудивительно поэтому, что примеры использования такого подхода встречаются в литературе значительно реже, чем примеры применения нековалентного подхода.

Впервые метод ковалентного импринтинга был применен Вульфом и сотр.<sup>25</sup> В качестве темплатной молекулы использовался фенил- $\alpha$ -D-маннопиранозид, который функционализировали 4-винилфенилбороновой кислотой. Образовавшееся соединение вводили в реакцию полимеризации. После удаления гликозида получали полости, содержащие боронатные функциональные группы.

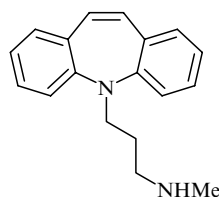
В работе<sup>26</sup> сообщается об использовании метода ковалентного импринтинга для синтеза сорбента **P4** (см. табл. 1), высокоселективного к нортриптилину и другим трициклическим антидепрессантам:



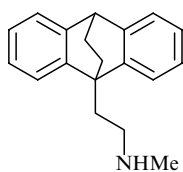
Нортиптилин (NOR):  $X = CH_2$ ,  $R = H$ ;  
Амитриптилин (АМІ):  $X = CH_2$ ,  $R = Me$ ;  
Доксепин (DOX):  $X = O$ ,  $R = Me$ .



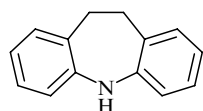
Десипрамин (DES):  $X = Y = R = H$ ;  
Имипрамин (ІМІ):  $X = Y = H$ ,  $R = Me$ ;  
Тримипрамин (ТRІ):  $X = H$ ,  $Y = R = Me$ ;  
Кломипрамин (СLО):  $X = Cl$ ,  $Y = H$ ,  
 $R = Me$ .



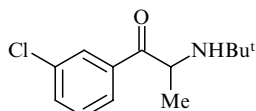
Протриптилин (PRO)



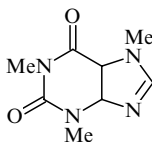
Мапротилин (MAP)



Иминодибензил (IDB)



Бупропион (BUP)



Кофеин (CAF)

Функционализацию нортриптилина и приготовление специфического сорбента **P4** проводили в соответствии со схемой 5. Для сравнения сорбционных свойств полученного методом ковалентного импринтинга сорбента **P4** со свой-

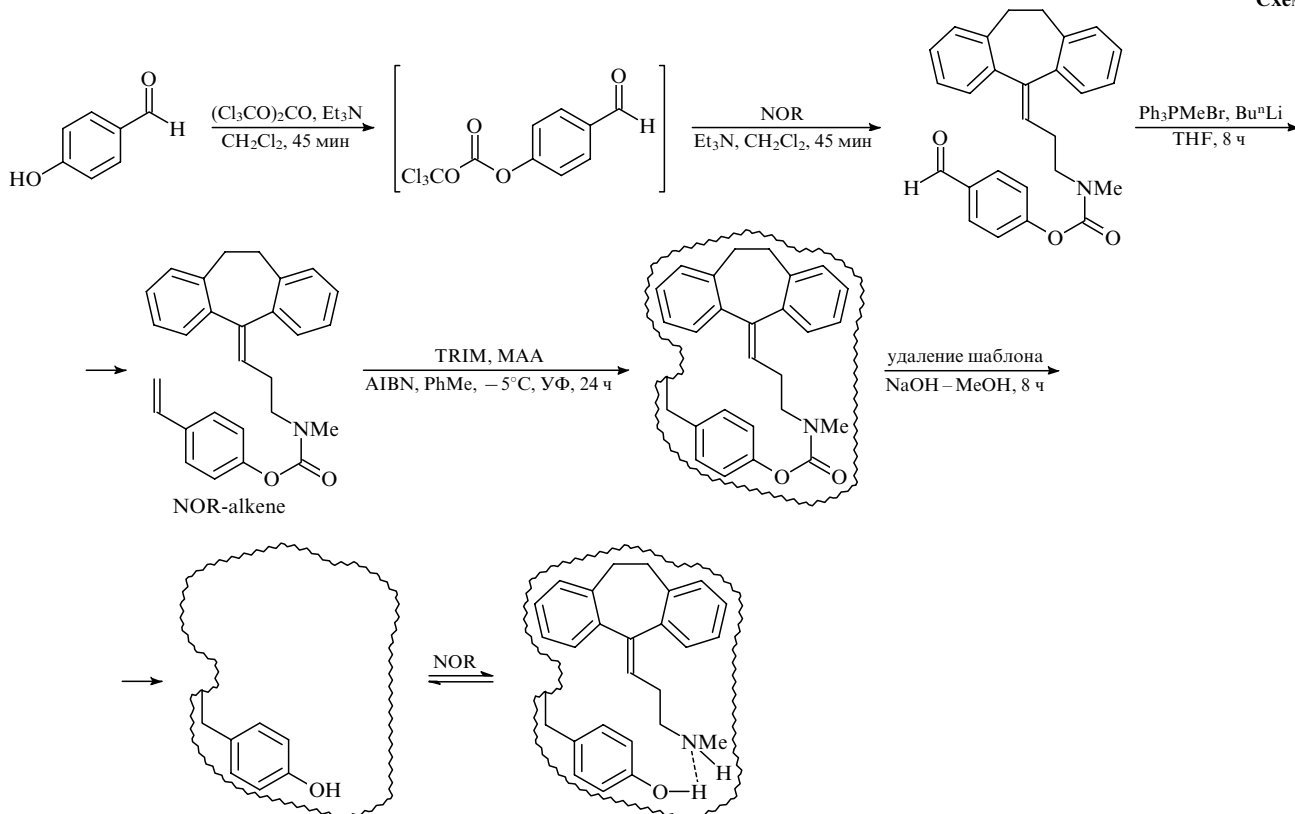
Таблица 1. Методы синтеза полимерных сорбентов, изученных в работе <sup>26</sup>.

| Полимерные сорбенты (обозначение)                          | Шаблон (мол. %) | Сшивающий агент TRIM, мол. % | Функциональный мономер (мол. %)                             |
|------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <i>Сорбенты, не содержащие молекулярного отпечатка NOR</i> |                 |                              |                                                             |
| <b>P1</b>                                                  | —               | 96                           | 4-Винилфенол (4)                                            |
| <b>P2</b>                                                  | —               | 64                           | Метакриловая кислота (24) + стирол (12)                     |
| <b>P3</b>                                                  | —               | 63                           | 4-Винилфенол (12) + стирол (12) + метакриловая кислота (13) |
| <i>Сорбенты, содержащие молекулярный отпечаток NOR</i>     |                 |                              |                                                             |
| <b>P4</b>                                                  | NOR-alkene (4)  | 96                           | Не добавлялся                                               |
| <b>P5</b>                                                  | NOR (4)         | 60                           | 4-Винилфенол (12) + стирол (12) + метакриловая кислота (12) |
| <b>P6</b>                                                  | NOR (2)         | 98                           | Не добавлялся                                               |
| <b>P7</b>                                                  | NOR (2)         | 62                           | Метакриловая кислота (24) + стирол (12)                     |

вами других полимерных сорбентов, применяемых для сорбции таких трициклических соединений, была синтезирована серия сорбентов на основе метакриловой кислоты и триметилпропантриметакрилата. Сорбенты **P1–P3** получали обычной полимеризацией в отсутствие шаблона, сорбенты **P5–P7** — методом нековалентного импринтинга в присутствии нортриптилина (NOR) (табл. 1).

Проведено хроматографическое изучение полученных сорбентов. Осуществлен скрининг ряда трициклических антидепрессантов и близких к ним по физиологическому

Схема 5



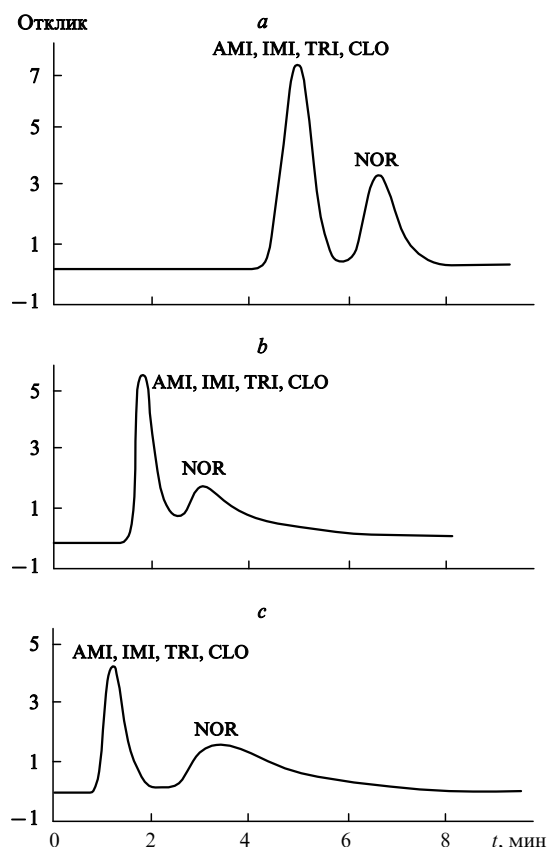
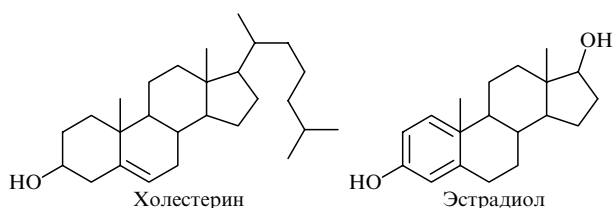
**Таблица 2.** Факторы удерживания соединений на различных сорбентах.

| Соединение | Факторы удерживания ( <i>k</i> ) соединений на сорбентах |      |      |      |
|------------|----------------------------------------------------------|------|------|------|
|            | 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 |

действию соединений. В табл. 2 приведены значения факторов удерживания (*k*) этих соединений на сорбентах **P4–P7**, содержащих молекулярный отпечаток NOR. Как и следовало ожидать, значение фактора удерживания нортриптилина на сорбентах **P4**, **P5** и **P7** значительно выше, чем других изученных соединений. Следует отметить, что сорбент **P6**, при синтезе которого не использовались функциональные мономеры, характеризуется меньшими значениями *k*. Этот факт подтверждает, что роль функциональных групп очень важна для молекулярного распознавания. Сорбция соединений, содержащих вторичный атом азота (PRO, DES, MAP), на полимерах **P4**, **P5** и **P7** происходит менее эффективно, чем сорбция нортриптилина, но более эффективно, чем сорбция соединений, содержащих третичный атом азота (AMI, IMI, CLO, TRI). Этот результат может быть объяснен тем, что алкильные заместители у атома азота затрудняют образование водородной связи N...HO–P. То обстоятельство, что BUP и IDB имеют меньшие значения факторов удерживания, чем NOR, хотя тоже являются вторичными аминами, свидетельствует о влиянии формы и размеров молекулярного отпечатка на молекулярное распознавание.

Обычно полимерные сорбенты, полученные методом нековалентного молекулярного импринтинга, обладают более низкой эффективностью при хроматографическом отделении аналита, использовавшегося в качестве молекулярного шаблона, чем сорбенты, полученные методом ковалентного импринтинга. Это проявляется в сильном размывании пика выхода основного вещества.<sup>27,28</sup> Авторам работы<sup>26</sup> удалось добиться существенного улучшения формы хроматографического пика NOR на полимере **P4**, полученном методом ковалентного импринтинга (рис. 3,а), по сравнению с формой пиков NOR на сорбентах **P5** и **P7**, синтезированных с помощью нековалентного импринтинга (рис. 3,б,с).

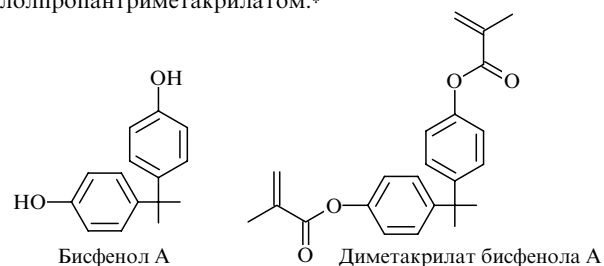
Метод ковалентного импринтинга был использован также для получения сорбента, селективно адсорбирующего холестерин.<sup>29</sup> Синтез полимерного сорбента осуществлен с применением холестерил(4-винилфенил)карбоната и этиленгликольдиметакрилата в качестве сшивающего агента. Для сравнения сорбционных свойств этого сорбента со свойст-

**Рис. 3.** Хроматограммы, иллюстрирующие эффективность сорбентов **P4** (а), **P5** (б) и **P7** (с) в разделении смеси трициклических антидепрессантов.

вами сорбентов, полученных методом нековалентного импринтинга, были приготовлены два образца с добавлением метакриловой кислоты и 4-винилпиридина соответственно. Проведено хроматографическое разделение смеси холестерина с β-эстрадиолом.

Разделение было достигнуто на всех сорбентах, однако полимер, полученный методом ковалентного импринтинга, обладал значительно большей адсорбционной емкостью по отношению к холестерину и характеризовался в пять раз большей хроматографической эффективностью разделения по сравнению с полимерами, полученными методом нековалентного импринтинга.

В работе<sup>30</sup> описан синтез полимера, селективно адсорбирующего бисфенол А (2,2-бис(4-гидроксифенил)пропан). Для этого диметакрилат бисфенола А вводили в реакцию полимеризации с триэтиленгликольдиметакрилатом или с триметилпропантриметакрилатом.<sup>‡</sup>



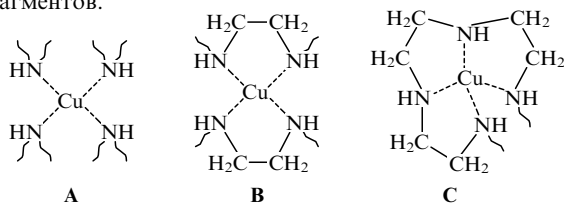
‡ Определенную трудность составил процесс химического удаления бисфенола А из полимера с помощью раствора гидроксида натрия.

Изучено удерживание бисфенола А, его аналогов, а также некоторых гормонов на полученном полимерном сорбенте. Показано, что лучше всех удерживаются соединения с двумя гидроксильными группами в 4,4'-положениях, имеющие жесткую структуру и по молекулярным размерам близкие к бисфенолу А.

В начале 1970-х гг. В.А.Кабановым и др.<sup>31–33</sup> был разработан оригинальный метод синтеза полимерных материалов, трехмерная сетка которых «настроена» на сорбцию определенных ионов. Комплементарность между 3D-участками полимерной сетки и ионами металлов заданного типа достигалась путем предварительной конформационной настройки<sup>§</sup> макромолекул несшитого полимера на эти ионы, последующей фиксации заданной конформации межмолекулярным сшиванием и удаления ионов металла (шаблонов) из системы. Следует подчеркнуть, что комплементарность не существует сама по себе, а возникает в процессе адсорбции искомого иона и проявляется в уменьшении энергетических и энтропийных затрат, требующихся для конформационной перегруппировки сегментов макромолекул при комплексообразовании с металлом.

В общих чертах методика получения таких «настроенных» сорбентов состоит в следующем:<sup>34</sup> к разбавленному раствору несшитого полимера в органическом растворителе (например, к 5%-ному раствору частично кватернизованного поли(4-винилпиридина) в этаноле) прибавляют водно-спиртовой раствор соли переходного металла (например, 0,2 М раствор  $\text{CuCl}_2$ ) и раствор аммиака для осаждения металлополимерного комплекса. После сушки металлополимерный комплекс смешивают со сшивающим агентом. Образовавшийся сшитый полимер промывают разбавленной  $\text{HCl}$  для удаления ионов металла. После десорбции ионов металла конформации участков цепей в сетке, в которой находились эти ионы, естественно, меняются, однако благодаря сшивке топологические характеристики полимерной матрицы в целом сохраняются, что благоприятствует повторной сорбции тех же ионов металла.

В работе<sup>35</sup> проведено систематическое исследование связи между строением комплексов «полимерная матрица – ион металла» и эффективностью распознавания. Объектами исследования служили сшитые полимеры, синтезированные на основе олигомеров полиэтиленimina (ПЭИ) и эпихлоргидрина с аммиаком. Перед сшиванием смесь ПЭИ обрабатывали раствором солей меди(II) и никеля(II) (концентрация ионов варьировалась от 1 до 3 ммоль  $\cdot$  г<sup>-1</sup> ПЭИ). Предварительное изучение методом ЭПР показало, что в растворе ПЭИ присутствует несколько видов комплексов  $\text{Cu}^{2+}$  с ПЭИ, отличающихся степенью искажения плоско-квадратной координации иона  $\text{Cu}^{2+}$  и количеством этилендиаминовых фрагментов.



Комплекс А образуется в результате взаимодействия иона  $\text{Cu}^{2+}$  с аминогруппами, принадлежащими четырём разным цепям; а комплекс В — за счет взаимодействия с двумя этилендиаминовыми фрагментами, принадлежащими двум цепям. Возможно также существование комплекса С, в котором все аминогруппы принадлежат одной цепи ПЭИ.

§ Изменение конформации полимерной цепи в результате комплексообразования с ионами металла.

Очевидно, что такие же по составу комплексы могут находиться и в фазе сорбента. При низких степенях протонирования аминогрупп в сорбентах присутствуют в основном комплексы типа В и С, а при высоких — комплексы А. Было установлено, что при использовании ненастроенных на ионы  $\text{Cu}^{2+}$  сорбентов преимущественно образуются комплексы А или даже трехаминные комплексы. Напротив, в настроенных сорбентах преобладают комплексы типа С. С помощью спектроскопии ЭПР доказано, что при использовании протонированной формы сорбента увеличение количества меди приводит к перестройке комплексов от межцепочечных к внутрицепочечным. Таким образом, введение большого количества меди способствует фиксации наиболее благоприятных для комплексообразования с медью конформаций макромолекул, которые реализуются в растворе, когда молекулы обладают максимальной подвижностью. Действительно, изучение адсорбционных свойств сорбента, полученного в присутствии большого количества меди, показало, что он обладает максимальной сорбционной емкостью и скоростью сорбции. Это обстоятельство способствует формированию однородных активных центров, что является важным условием получения селективных катализаторов.

В работе<sup>36</sup> описан синтез настроенных на этилбензол катализаторов, представляющих собой комплексы кобальта с сополимером диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты и акриловой кислоты. В кинетических экспериментах по жидкофазному окислению этилбензола молекулярным кислородом было показано, что скорость окисления на катализаторе, структура которого была сформирована в присутствии этилбензола, значительно превышает скорость этой реакции на таком же катализаторе, полученном обычным путем без направленного формирования структуры.

### III. Физико-химические основы молекулярного импринтинга

Несмотря на кажущуюся прозрачность и относительную простоту схемы получения полимерных сорбентов, способных к молекулярному распознаванию, а также ясность модели процесса распознавания, остается еще много нерешенных проблем, в частности, не до конца ясна физическая природа нековалентных взаимодействий, ответственных за образование комплексов шаблон – мономер; до сих пор нет универсальной модели, позволяющей описывать распределение центров распознавания по энергиям.

Имеется относительно небольшое число работ, посвященных физико-химическим основам молекулярного импринтинга. В обзоре<sup>37</sup> рассмотрены факторы, которые управляют процессом формирования полимерных систем, получаемых методом молекулярного импринтинга. Первой стадией процесса формирования полимерных систем, способных к молекулярному распознаванию, является образование предполимеризационного комплекса между молекулярным шаблоном и функциональными мономерами за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий. Стабильность этого комплекса (определяющая, в конечном счете, способность получаемого материала к молекулярному распознаванию) зависит от многих факторов, в частности от термодинамических. Изменение свободной энергии Гиббса ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) в результате образования предполимеризационного комплекса шаблон – мономер описывается уравнением

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{t+r}} + \Delta G_{\text{r}} + \Delta G_{\text{h}} + \Delta G_{\text{vib}} + \Sigma \Delta G_{\text{p}} + \Delta G_{\text{conf}} + \Delta G_{\text{vdW}}.$$

Здесь слагаемые  $\Delta G_i$  отражают изменение энергии Гиббса за счет поступательного и вращательного движения ( $\Delta G_{\text{t+r}}$ ); ограничения вращения при комплексообразовании ( $\Delta G_{\text{r}}$ );

гидрофобных взаимодействий ( $\Delta G_h$ ); остаточных колебательных мод ( $\Delta G_{vib}$ ); суммы полярных взаимодействий шаблон – мономер ( $\Sigma \Delta G_p$ ); неблагоприятных конформационных изменений ( $\Delta G_{conf}$ ); неблагоприятных ван-дер-ваальсовых взаимодействий ( $\Delta G_{vdw}$ ).

В конечном счете значение  $\Delta G_{bind}$  определяет число центров молекулярного распознавания и их распределение по энергиям (степень гетерогенности). Очевидно, что чем стабильнее предполимеризационный комплекс, тем выше его концентрация в равновесной предполимеризационной смеси, а следовательно, тем больше центров распознавания будет присутствовать в образовавшемся полимере и тем эффективнее будет процесс распознавания исходного молекулярного шаблона. Вероятность комплексообразования и стабильность комплексов шаблон – мономер зависят от природы всех компонентов (шаблона, мономеров, растворителя и т.д.), присутствующих в предполимеризационной смеси, а также от внешних условий (давления, температуры и т.д.). Сила взаимодействий типа мономер – мономер, шаблон – шаблон, растворитель – мономер, растворитель – шаблон влияет на равновесие реакции комплексообразования молекулы шаблона с функциональным мономером и, следовательно, на количество и «качество» получающихся центров молекулярного распознавания.

Второй стадией является процесс полимеризации (поликонденсации), протекающий с участием сшивающего агента, комплекса шаблон – мономер и других компонентов смеси. Ясно, что оптимальные условия полимеризации могут отличаться от условий, благоприятствующих образованию предполимеризационного комплекса. Например, при проведении процесса полимеризации часто необходимо поддерживать повышенную температуру, однако если учесть, что комплекс функциональный мономер – шаблон образуется только за счет электростатических взаимодействий или водородных связей, то повышение температуры является нежелательным, так как ослабляет эти взаимодействия.

На третьей стадии происходит удаление шаблона с последующим высвобождением центров молекулярного распознавания. Следует отметить, что при высокой степени сшивки полимера не всегда удается полностью удалить шаблон, в результате чего некоторое количество молекул шаблона остается включенным в полимерную матрицу. Это приводит к снижению предела обнаружения аналита. При проведении аналитических исследований с участием такого полимера происходит постепенное вымывание шаблона из полимера, в результате чего предел обнаружения аналита повышается.

В работе<sup>38</sup> описаны различные способы удаления молекулярного шаблона из полимерной матрицы. Авторы предложили несколько эффективных методик удаления шаблона, в частности, использовать при экстракции ультразвуковую или микроволновую обработку; осуществлять экстракцию сверхкритическим  $CO_2$ , содержащим в качестве добавки органический растворитель; использовать для отмывки полимера безводную муравьиную, уксусную или трифторуксусную кислоту. Установлено, что в общем случае в процессе экстракции целесообразней применять растворитель, использовавшийся при синтезе полимера.

Другой проблемой, с которой неизбежно приходится сталкиваться при синтезе полимеров (особенно при получении сорбентов методом нековалентного молекулярного импринтинга), способных к молекулярному распознаванию, является энергетическая неоднородность<sup>†</sup> образующихся адсорбционных центров. Обычно в синтезированном поли-

мерном сорбенте имеется определенное количество центров распознавания, обладающих высоким сродством к исходному молекулярному шаблону (доля высокоспецифических центров молекулярного распознавания, по некоторым данным, может колебаться от 0 до 35% (см.<sup>39,40</sup>)); некоторое число адсорбционных центров, обладающих низким сродством; а также набор адсорбционных центров, промежуточных по своим энергетическим характеристикам между этими двумя типами. Таким образом, всегда имеется некое распределение центров распознавания по энергиям.

Известно, что эффективность и селективность хроматографического разделения на полимерах, полученных методом молекулярного импринтинга, сильно зависят от количества разделяемой смеси, поступающей в колонку. Разделение проходит эффективно и селективно при небольшом количестве образца и плохо при значительном количестве.<sup>41</sup>

Существует несколько общих экспериментальных подходов к доказательству того, что материал, полученный по методу молекулярного импринтинга, лучше распознает молекулярный шаблон среди остальных компонентов смеси. В любом случае для корректного сравнения необходим сорбент, приготовленный в идентичных условиях и с теми же количествами реагентов, но в отсутствие молекулярного шаблона. Для доказательства наличия эффекта молекулярного импринтинга необходимо сравнить адсорбцию молекулярного шаблона на материале, приготовленном в его присутствии (так называемый темплатный образец), и на материале, синтезированном в отсутствие темплатных молекул (так называемый контрольный образец). Сравнение проводят либо в динамическом, либо в статическом режиме. В динамическом режиме (хроматографическое изучение) синтезированные полимеры (в том числе и контрольный образец) играют роль неподвижной фазы, а о наличии эффекта импринтинга судят по хроматографическим параметрам (времени и факторам удерживания, факторам и индексам разделения), полученным для различных компонентов разделяемой смеси, которая включает также молекулярный шаблон. В статическом режиме, как правило, измеряют равновесные величины адсорбции молекулярного шаблона на темплатном и контрольном образцах или адсорбцию различных веществ и отдельно молекулярного шаблона на темплатном образце и сравнивают полученные данные.

Выше отмечалось, что практически всегда при синтезе полимерных сорбентов методом молекулярного импринтинга имеет место распределение центров распознавания по энергиям. Для оценки доли высокоспецифических центров распознавания по отношению к темплатным молекулам необходимо изучить распределение адсорбционных центров по энергиям.

Наиболее простая модель, предполагающая наличие только двух (реже трех) типов центров распознавания, — билингмюровская (или трилингмюровская) изотерма:

$$a = \frac{a_{01} K_1 C}{1 + K_1 C} + \frac{a_{02} K_2 C}{1 + K_2 C}$$

$$\left( \text{или } a = \frac{a_{01} K_1 C}{1 + K_1 C} + \frac{a_{02} K_2 C}{1 + K_2 C} + \frac{a_{03} K_3 C}{1 + K_3 C} \right),$$

где  $a$  — равновесная адсорбция, моль  $\cdot$  г<sup>-1</sup>;  $C$  — равновесная концентрация адсорбата в растворе, моль  $\cdot$  л<sup>-1</sup>;  $a_{01}$ ,  $a_{02}$  ( $a_{03}$ ) — количество центров распознавания первого и второго (третьего) типов соответственно, моль  $\cdot$  г<sup>-1</sup>;  $K_1$ ,  $K_2$  ( $K_3$ ) — константы адсорбции на этих центрах, л  $\cdot$  моль<sup>-1</sup>.

Эта модель была использована для аппроксимации экспериментально полученных в работах<sup>41–43</sup> изотерм адсорбции. Для нахождения параметров  $a_{01}$ ,  $a_{02}$ ,  $K_1$ ,  $K_2$  изотерму

<sup>†</sup> Неоднородность адсорбционных центров служит ограничением для применения таких полимеров в качестве неподвижных фаз для ВЭЖХ.

адсорбции строили в координатах  $a/C - a$  и аппроксимировали полученную кривую двумя пересекающимися линиями. По углам наклона и отрезкам, отсекаемым этими прямыми на оси ординат, находили  $a_{01}$ ,  $K_1$  и  $a_{02}$ ,  $K_2$  для центров распознавания первого и второго типов соответственно. Однако следует признать, что модель, предполагающая наличие только двух типов центров распознавания, достаточно ограничена, поэтому было предложено использовать другие модели.

В одной из таких моделей для аппроксимации экспериментального набора точек использовали изотерму Фрейндлиха:<sup>44</sup>

$$a = KC^m,$$

где  $m$  — константа ( $0 < m < 1$ ). Авторы проверили применимость уравнения Фрейндлиха для описания экспериментальных изотерм адсорбции на примере 12 различных сорбентов, полученных методом нековалентного молекулярного импринтинга. Было найдено, что 11 из 12 изотерм хорошо ( $R > 0.95$ ) аппроксимируются уравнением Фрейндлиха. Основным недостатком этого уравнения является его неприменимость в области больших концентраций, так как адсорбция не может неограниченно возрастать при увеличении концентрации, как это следует из уравнения Фрейндлиха.

Более универсальной является модель,<sup>45</sup> в которой для описания экспериментальных изотерм используют уравнение Ленгмюра — Фрейндлиха:

$$a = \frac{a_{\max} KC^m}{1 + KC^m},$$

где  $a_{\max}$  — максимальная адсорбция, моль  $\cdot$  г<sup>-1</sup>;  $K$  — константа, связанная со средней константой адсорбции ( $K_0$ ) уравнением  $K_0 = K^{1/m}$ ;  $m$  — индекс гетерогенности ( $0 < m < 1$ ). При  $m = 1$  изотерма Ленгмюра — Фрейндлиха переходит в изотерму Ленгмюра, при  $C \rightarrow 0$  или при  $K \rightarrow 0$  — в изотерму Фрейндлиха.

Показано,<sup>45</sup> что аппроксимация экспериментального набора точек изотермой Ленгмюра — Фрейндлиха применима в случае материалов, синтезированных как методом нековалентного, так и ковалентного импринтинга. Основным достоинством этой модели является возможность получения данных о распределении центров распознавания по энергиям, если известны параметры  $a_0$ ,  $K$  и  $m$ . В работе<sup>45</sup> предложен метод, с помощью которого можно получить требуемое распределение. Построение кривой распределения адсорбционных центров по энергиям позволяет сравнивать эффективность молекулярного распознавания на самых различных материалах вне зависимости от их природы и природы молекулярного шаблона. Следует отметить, что рассчитывать распределение можно лишь в том диапазоне концентраций, в котором была построена экспериментальная изотерма. Недостатком этой модели является то, что для получения разумных значений  $a_0$ ,  $K$  и  $m$  требуется большое количество экспериментальных данных.

#### IV. Молекулярный импринтинг на минеральных носителях

Разработаны два подхода к получению молекулярных отпечатков на минеральных носителях — импринтинг в объеме (3D-импринтинг) и импринтинг на поверхности минеральной подложки (2D-импринтинг).

##### 1. Импринтинг в объеме минерального носителя

Получение молекулярных отпечатков в объеме минерального носителя предполагает, что формирование структуры

минерального носителя происходит в присутствии молекулярного шаблона. Авторами работы<sup>46</sup> была предпринята попытка выявить набор факторов, влияющих на распознавание шаблона. С этой целью были выбраны 6 пар соединений: метиловый красный — *n*-метиловый красный, метиловый оранжевый — этиловый оранжевый, гистидин-аланин — гистидин-лейцин, метиловый красный — этиловый красный, 2,7-диамино-9-флуоренон — 3,3'-диаминодифенилметан, D,L-гистидин — L-гистидин.

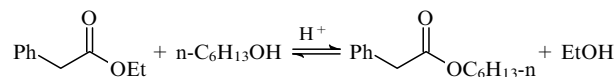
Для изучения эффекта импринтинга сравнивали адсорбцию молекулярного шаблона (одного соединения из какой-либо пары) и похожего на него структурно соединения (второго соединения из выбранной пары) на приготовленном методом молекулярного импринтинга образце.

Полученные результаты показали, что при использовании *n*-метилового красного в качестве шаблона эффект импринтинга выражен гораздо сильнее, чем при использовании метилового красного. В целом при исследовании сравнительной адсорбции перечисленных выше пар соединений установлено, что эффект наблюдается лишь для первых трех пар соединений. Основываясь на полученных результатах, авторами были сделаны следующие выводы:

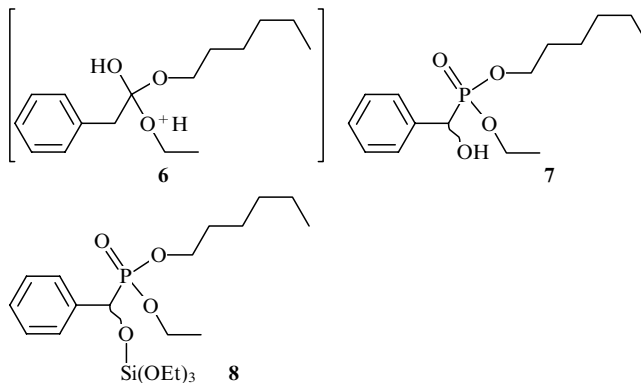
- для обеспечения распознавания молекулярного шаблона необходимо наличие трех или более центров взаимодействия между распознаваемой молекулой и отпечатком;
- для молекулярного распознавания важнее расположение функциональной группы в молекулярном шаблоне, чем его размер;
- для распознавания хиральных молекул необходимы более сильные взаимодействия или большее число центров взаимодействия.

К сожалению, в работе<sup>46</sup> не приводятся данные о диаметре пор и размере удельной поверхности полученных образцов. Не исключено, что эти факторы могли быть причиной наблюдаемого эффекта.

В работе<sup>47</sup> описан синтез силикагеля, способного специфически катализировать реакцию переэтерификации этилового эфира фенилуксусной кислоты.



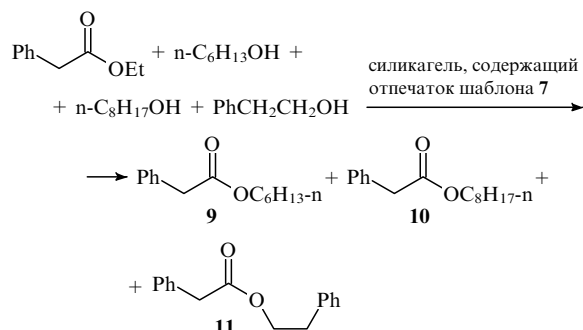
Переходным состоянием в этом процессе является структура **6**, поэтому в качестве шаблона было выбрано соединение **7**. Для того чтобы включить это соединение в структуру образующегося силикагеля, было синтезировано производное **8**, которое после сополиконденсации с тетраэтоксисилоном и последующего удаления прокаливанием должно было «оставить» центры распознавания, комплементарные переходному состоянию реакции переэтерификации.



Для сравнения был синтезирован контрольный образец силикагеля (в отсутствие молекулярного шаблона), причем образцы силикагеля, приготовленные в присутствии молеку-

лярного шаблона и без него, имели одинаковые площадь поверхности и распределение пор по размерам.

Для проверки этой гипотезы на полученном методом ковалентного импринтинга силикагеле была исследована реакция перэтерификации этилового эфира фенилуксусной кислоты с использованием эквимолярной смеси 1-октанола, 1-гексанола и 2-фенилэтанола.



Полученные результаты свидетельствовали о преимущественном образовании *n*-гексилового и *n*-октилового эфиров фенилуксусной кислоты (соотношение **9**:**10**:**11** составляло 7:8:1), что, на первый взгляд, могло свидетельствовать о наличии полостей, комплементарных аналогу переходного состояния для данной реакции. При проведении реакции в гомогенной фазе или при использовании контрольного образца перэтерификация с указанными тремя спиртами протекала с приблизительно одинаковой скоростью.

Однако впоследствии было установлено,<sup>48,49</sup> что полученные результаты не могут служить доказательством влияния эффекта импринтинга на ход реакции перэтерификации. Во-первых, тщательные исследования синтезированных материалов с помощью спектроскопии твердотельного ЯМР <sup>31</sup>P и термогравиметрического анализа показали, что молекула шаблона не связана ковалентно с образцом, а лишь адсорбирована на нем. Следовательно, можно поставить под сомнение образование специфических полостей, т.е. наблюдаемая селективность в реакции перэтерификации не может быть однозначно объяснена как результат эффекта молекулярного импринтинга. Во-вторых, из общих соображений следует, что присутствие в реакционной смеси аналога переходного состояния должно ингибировать реакцию перэтерификации, однако в работе<sup>47</sup> такого ингибирования не наблюдалось. Более того, в последующей работе<sup>49</sup> авторы не смогли воспроизвести свои собственные результаты по селективной перэтерификации. По-видимому, селективность, наблюдаемая в работе<sup>47</sup>, скорее может быть объяснена разными скоростями диффузии спиртов и эфиров в микропорах. Аналогичные результаты — а именно, зависимость селективности от скорости диффузии, а не от наличия специфических центров распознавания — были получены в работах<sup>50,51</sup> при использовании материалов, синтезированных золь-гель-методом. Из приведенных примеров очевидны следующие недостатки применения золь-гель-метода в технологии молекулярного импринтинга: плохая воспроизводимость результатов, связанная с трудностью контроля размера пор в процессе синтеза; вероятность ошибочного наблюдения эффекта импринтинга, связанная с диффузионными явлениями в микропорах. Некоторых недостатков можно избежать, если получать отпечатки на поверхности минеральных носителей.

## 2. Модифицирование поверхности минеральных носителей

Выше уже отмечалось, что присутствие шаблона на стадии синтеза сорбентов влияет на их хроматографические свойства,<sup>52,53</sup> а также на активность и селективность стереоспецифичных катализаторов.<sup>54–56</sup> Эта практика используется и при получении материалов с определенной пространственной структурой.<sup>57–59</sup>

Весьма существенно, что большинство описанных в литературе методик получения организованных поверхностей с использованием молекулярных шаблонов имеют один общий недостаток — стабильность образовавшихся на них отпечатков невысока. Например, при работе с модифицированными кремнеземами в водных средах может произойти перестройка их поверхности, в результате чего сформированные отпечатки будут размываться и исчезать. Поэтому наибольший интерес вызывают материалы с закрепленными молекулярными отпечатками, которые представляют собой ковалентно-фиксированные структуры. Такие структуры могут быть получены с помощью химического модифицирования поверхности.<sup>60,61</sup>

Возможность создания на поверхности неорганических носителей, в частности кремнезема, упорядоченных структур обусловлена равномерным покрытием ее гидроксильными группами.

Методы модифицирования поверхности оксидных носителей, приводящие к образованию распознающих материалов, можно разделить на четыре группы:

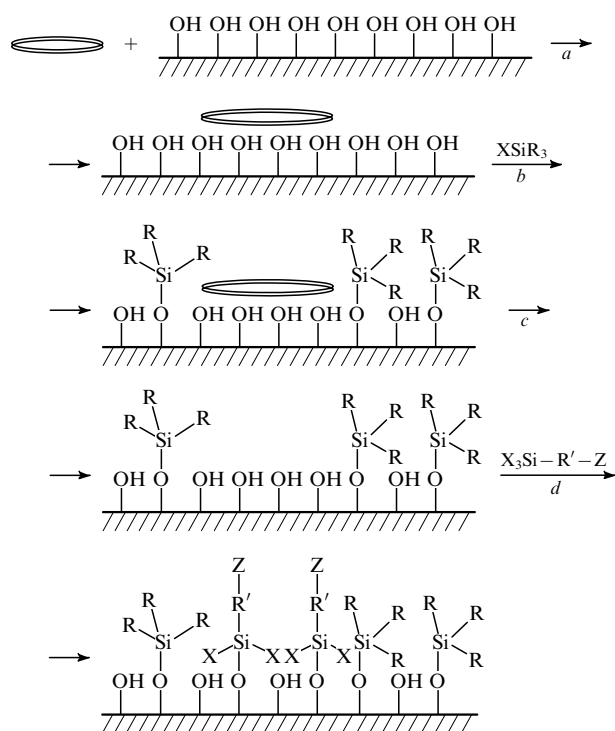
- 1) предварительная адсорбция молекулярного шаблона и дальнейшее химическое модифицирование свободных участков поверхности;
- 2) многоточечное закрепление на поверхности сложных молекул с последующим удалением центрального скрепляющего фрагмента;
- 3) закрепление на поверхности носителя силанов (поликонденсация в порах) в присутствии молекулярных шаблонов;
- 4) закрепление на частицах минерального оксида или в его порах полимерного слоя, способного к молекулярному распознаванию.

Имеется довольно полный обзор<sup>62</sup>, посвященный получению химически модифицированных оксидных поверхностей, способных к молекулярному распознаванию.

### а. Метод с предварительной адсорбцией шаблона

Этот метод включает стадии предварительной адсорбции шаблона, химического модифицирования оставшейся свободной поверхности и удаления шаблона (рис. 4). В результате такого модифицирования на поверхности носителя остаются участки, которые по форме соответствуют шаблону, а по химическим свойствам отличаются от подвергнутой модификации поверхности.

Для создания ультратонких слоев оксида кремния японские авторы использовали метод CVD (Chemical Vapour Deposition). С этой целью тетраметоксисилан (ТМОС) осаждали из газовой фазы на оксидные носители. В качестве носителей применяли цеолит,<sup>63</sup> оксиды алюминия,<sup>64–66</sup> титана и циркония,<sup>66,67</sup> олова<sup>68</sup> или силикалит.<sup>69</sup> Если предварительно обработать поверхность носителя альдегидом (например, бензальдегидом), то на ней образуются участки с хемосорбированным стабильным бензоат-анионом.<sup>70</sup> Последующая обработка такой поверхности ТМОС приводит к модификации только свободных участков поверхности. Данный метод был применен, в частности, для модифицирования поверхности  $\gamma$ -оксида алюминия.<sup>71</sup> Изучение адсорбции бензальдегида на таких образцах показало, что они обладают молекулярно-ситовыми свойствами по отношению к бензальдегиду. Найдено, что формирование силоксановой сетки при адсорбции тетраметоксисилана на поверхности обработанного бензальдегидом  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  предотвращается благодаря наличию на ней молекул шаблона — бензальдегида.



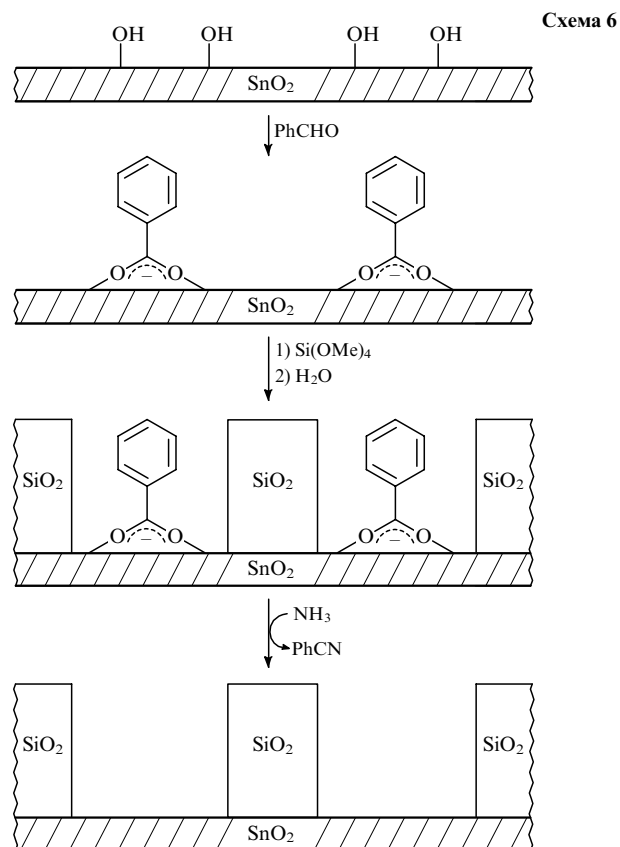
**Рис. 4.** Получение молекулярных отпечатков в привитом слое. *a* — адсорбция шаблона, *b* — модифицирование непокрытой поверхности, *c* — десорбция шаблона, *d* — модифицирование «отпечатков».

Были изучены также системы на основе оксида олова.<sup>72,73</sup> После адсорбции бензальдегида (плотность прививки  $1.49 \text{ nm}^{-2}$ ) или  $\alpha$ -нафталальдегида ( $0.77 \text{ nm}^{-2}$ ) на поверхности оксида олова ее обрабатывали ТМОС, после чего проводили гидролиз. Цикл «обработка ТМОС–гидролиз» повторяли несколько раз. В результате поверхностная концентрация атомов кремния составила 6.2 или 2.9 атомов на  $1 \text{ nm}^2$  соответственно, что превышает монослойное заполнение свободной поверхности. Альдегид удаляли действием аммиака (схема 6).

Изучение адсорбции тех же альдегидов, а также 2-хлор- и 2,6-дихлорбензальдегидов показало, что все они лучше сорбируются на немодифицированной поверхности оксида олова. Из модифицированных оксидом кремния образцов лучшие результаты получены для образцов, в которых в качестве шаблона использовался  $\alpha$ -нафталальдегид. Однако они вели себя как молекулярные сита только при высоком содержании кремния (4.5 и 6.2 атомов на  $1 \text{ nm}^2$ ).

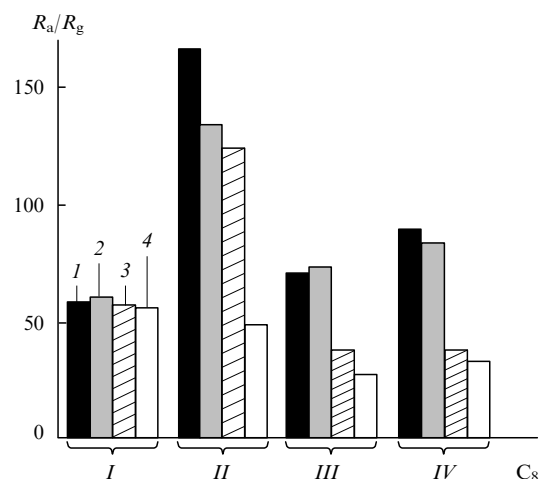
В работе<sup>74</sup> изучены электропроводность и каталитическая активность оксида олова (образец 1) и образцов  $\text{SiO}_2$ , осажденных на оксид олова по аналогичной методике с использованием в качестве шаблонов  $\alpha$ -нафталальдегида (образец 2), бензальдегида (образец 3) и масляного альдегида (образец 4). Было найдено, что при адсорбции углеводородов  $\text{C}_8$  различного строения на этих образцах их сопротивление сначала резко уменьшалось, а затем медленно росло, поэтому сравнения проводили в точке минимума. В качестве критерия изменения электропроводности использовали отношение сопротивления исходного образца ( $R_a$ ) к сопротивлению образца с адсорбированными углеводородами ( $R_g$ ) (рис. 5).

О каталитической активности образцов 1–4 судили по конверсии линейных, разветвленных и циклических углеводородов  $\text{C}_6$  в процессе их окислительной деструкции до  $\text{CO}_2$  (рис. 6). Предпринята попытка найти зависимость актив-



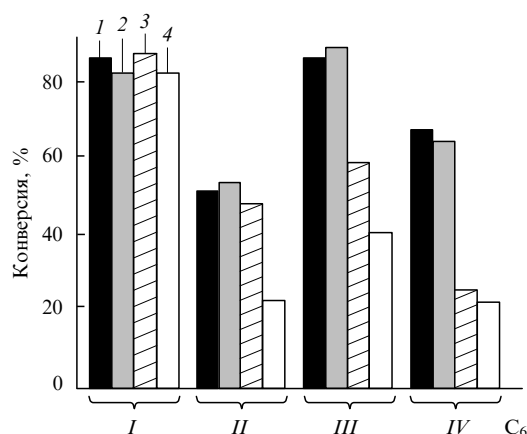
ности образцов 1–4 в процессе окислительного крекинга углеводородов  $\text{C}_6$  от размера молекулярного отпечатка и его соответствия размеру адсорбируемого углеводорода (табл. 3).

Идея использования молекулярных отпечатков для получения ковалентно привитых островковых структур была предложена Фадеевым в 1986 г.<sup>75</sup> Он отметил, что химическое модифицирование поверхности, на которой адсорбированы молекулы-шаблоны, позволяет «закрепить» отпечатки



**Рис. 5.** Изменение электропроводности образцов  $\text{SnO}_2$  (1) и  $\text{SiO}_2/\text{SnO}_2$  (2–4) в результате адсорбции на них различных углеводородов  $\text{C}_8$  (I–IV) при 643 K.<sup>74</sup>

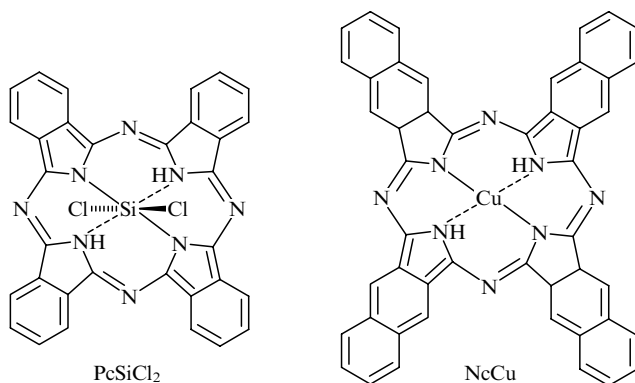
I — *n*-октан, II — 2-метилгептан, III — 2,3-диметилгексан, IV — циклооктан. Образцы 2–4 получали по методу предварительной адсорбции шаблона:  $\alpha$ -нафталальдегида (2), бензальдегида (3) и масляного альдегида (4).



**Рис. 6.** Окисление алканов C<sub>6</sub> при 643 К на образцах SnO<sub>2</sub> (I) и SiO<sub>2</sub>/SnO<sub>2</sub> (2–4).<sup>74</sup>  
I — *n*-гексан, II — 2-метилпентан, III — 2,3-диметилбутан, IV — циклогексан. Описание образцов 1–4 дано в подписи к рис. 5.

и тем самым повысить их стабильность. В дальнейшем можно проводить модифицирование полученных «отпечатков», используя стандартные методы химии поверхности.

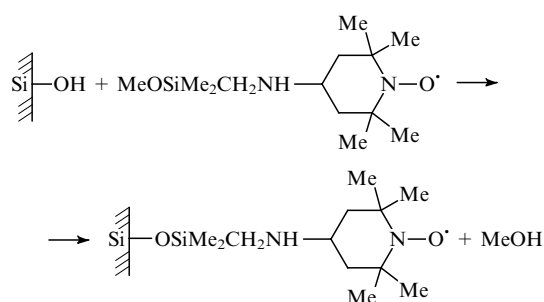
Для получения «четких» отпечатков шаблон должен адсорбироваться на поверхности однозначно и достаточно сильно, чтобы не смываться в процессе модифицирования. Вместе с тем адсорбция шаблона должна быть обратимой, чтобы его можно было удалить с поверхности после проведения химического модифицирования. В работе<sup>75</sup> было предложено использовать в качестве шаблонов фталоцианины металлов, в частности фталоцианин дихлорида кремния (PcSiCl<sub>2</sub>) и нафталоцианин меди (NcCu).



Фталоцианины достаточно прочно (но обратимо) адсорбируются на кремнеземе, имеют большую посадочную пло-

щадку, легко модифицируются. Кроме того, они являются отличными хромофорами, что облегчает их детектирование в растворе и в адсорбированном состоянии. Условия адсорбции нафталоцианина меди на поверхности силохрома 120 (опыт I) и фталоцианина дихлорида кремния на силохроме 120, модифицированном 3-(аминопропил)триэтоксисиланом (опыт II), а также условия последующего модифицирования поверхности и удаления шаблона приведены в табл. 4.

Контроль полноты адсорбции и десорбции фталоцианинов с поверхности кремнезема осуществляли спектрофотометрически. Для доказательства образования отпечатков в привитом слое после удаления адсорбированных шаблонов использовали метод парамагнитных меток с применением нитроксильных радикалов.<sup>76–78</sup> Для этого образец обрабатывали избытком нитроксильного радикала.



Сравнение спектров ЭПР темплатных образцов, полученных с использованием шаблонов, и контрольных образцов с заведомо равномерным распределением парамагнитной метки на поверхности показало, что в темплатных образцах молекулы метки находятся ближе друг к другу. Данные о расстояниях между соседними метками и о количестве меток, полученные методом ЭПР, соответствуют данным, рассчитанным исходя из площади поверхности кремнезема, размеров и количества отпечатков. Сравнение адсорбционных свойств темплатных и контрольных образцов показало увеличение адсорбционной емкости темплатных образцов по отношению к молекулам соответствующих шаблонов. Эти данные свидетельствуют об образовании на поверхности кремнезема соответствующих островковых наноструктур.

Большая серия работ посвящена разработке методов синтеза катализаторов, способных к молекулярному распознаванию. Идея метода состоит в использовании при синтезе катализаторов в качестве молекулярного шаблона соединений, строение которых близко к строению переходного состояния в изучаемой каталитической реакции. В работах<sup>79–87</sup> описан синтез энантиоселективных катализаторов на основе силикагеля, содержащих отпечатки *R*- или *S*-энантиомеров различных органических соединений, в частности отпечатки (*R*)- или (*S*)-5-фенилимидазолидин-2,4-диона (5-фенилгидантоина (12)).<sup>87</sup>

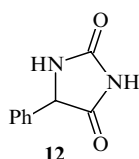
**Таблица 3.** Молекулярные размеры шаблонов, использованных для модифицирования поверхности олова, и чувствительность полученных сорбентов к C<sub>6</sub>-алканам.

| Шаблон            | Размер молекулы-шаблона, нм | <i>n</i> -Гексан<br>(0.36 × 0.48) | 2-Метилпентан<br>(0.37 × 0.60) | 2,3-Диметилбутан<br>(0.57 × 0.62) | Циклогексан<br>(0.43 × 0.61) |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Без шаблона       | —                           | в                                 | в                              | в                                 | в                            |
| α-Нафталдегид     | 0.37 × 0.92                 | в                                 | в                              | в                                 | в                            |
| Бензальдегид      | 0.37 × 0.67                 | в                                 | в                              | н                                 | н                            |
| Масляный альдегид | 0.36 × 0.48                 | в                                 | н                              | н                                 | н                            |

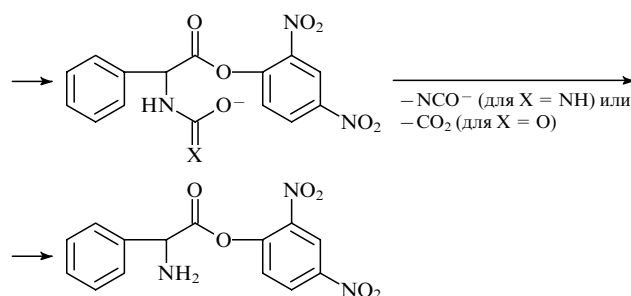
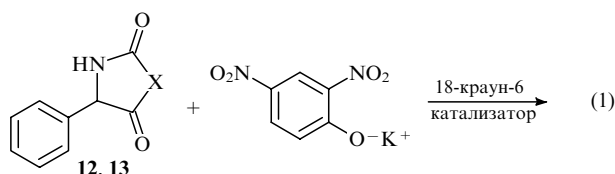
**Примечание.** Приняты следующие обозначения: в — высокая чувствительность, н — низкая чувствительность. Размеры молекул C<sub>6</sub> даны в нанометрах.

**Таблица 4.** Условия адсорбции шаблона на поверхности кремнезема, последующей модификации поверхности и удаления молекул-шаблонов.

| Опыт | Исходная поверхность                                     | Молекула-шаблон     | Условия адсорбции шаблона                | Количество адсорбированного шаблона, мкмоль · м <sup>-2</sup> | Условия модифицирования поверхности с адсорбированным шаблоном | Условия удаления шаблона с поверхности                                        | «Результирующая» поверхность                                      |
|------|----------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| I    | Силохром 120                                             | NcCu                | Раствор в толуоле (~ 10 <sup>-6</sup> М) | 0.0017                                                        | Обработка триметилхлорсиланом в газовой фазе при 60°C          | Обработка смесью хлорангидрида триметилуксусной кислоты и морфолина в гексане | «Островки» исходного кремнезема на «фоне» монослоя триметилсилана |
| II   | Силохром 120, модифицированный аминопропильными группами | PcSiCl <sub>2</sub> | Раствор в толуоле (~ 10 <sup>-6</sup> М) | 0.0057                                                        | Обработка этилакрилатом в изопропиловом спирте при 60°C        | Экстракция толуолом с добавлением уксусной кислоты в аппарате Сокслета        | «Островки» аминопропильных групп на «фоне» этилакриламида         |



С этой целью поверхность чистого SiO<sub>2</sub> обрабатывали концентрированной HCl для получения силанольных групп, отмывали и допировали ионами Al<sup>3+</sup> (добавляли хлорид алюминия и нагревали до 80°C в течение 3 ч) для получения замещенных алюминием активных центров (кислотных центров Льюиса). После такой обработки к силикагелю добавляли раствор шаблона (5-фенилгидантоина) и выдерживали образцы в течение недели при pH 4, затем экстрагировали шаблон в аппарате Сокслета до его полного удаления с поверхности. Полученные катализаторы были испытаны в реакциях *R*- и *S*-изомеров 5-фенилгидантоина (**12**) и 4-фенил-1,3-оксазолидин-2,5-диона (**13**) с 2,4-динитрофеноксидом калия. Кинетические параметры реакции (1) для X = O приведены в табл. 5.



X = NH (**12**), O (**13**); катализатор — силикагель с отпечатком (*R*)- или (*S*)-5-фенилгидантоина.

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что константы скорости реакций существенно различаются в зависимости от типа применяемого катализатора. Наибольшая скорость достигается при использовании катализатора той же конфигурации (*R* или *S*), что и соответствующий субстрат. Полученные результаты можно объяснить образованием хиральных полостей на поверхности силикагеля (рис. 7). Эти полости и определяют стереоселективность катализатора. Исследование температурной зависимости скорости каталитической реакции позволило рассчитать активационные параметры для каждого типа катализатора. Энергия активации *S*-субстрата на *S*-катализаторе ниже энергии активации *R*-субстрата на *S*-катализаторе. Возможность получения стереоспецифичных катализаторов с использованием

**Таблица 5.** Кинетические параметры каталитической реакции (1), протекающей с использованием катализатора, полученного методом матричных отпечатков.<sup>87</sup>

| Конфигурация отпечатка 5-фенилгидантоина на поверхности катализатора | Конфигурация субстрата <b>13</b> | $K_M \cdot 10^{-4}$ , моль · л <sup>-1</sup> | $k_{\max} \cdot 10^{-4}$ , с <sup>-1</sup> | $k_{\text{cat}} \cdot 10^2$ , с <sup>-1</sup> | $k_{\text{cat}}/K_M \cdot 10^5$ , моль <sup>-1</sup> · с <sup>-1</sup> · л | Энантиселективность <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>R</i>                                                             | <i>R</i>                         | 1.93                                         | 5.64                                       | 4.29                                          | 22.2                                                                       | 1.34                             |
|                                                                      | <i>S</i>                         | 2.14                                         | 4.68                                       | 3.56                                          | 16.6                                                                       |                                  |
| <i>S</i>                                                             | <i>R</i>                         | 5.26                                         | 7.13                                       | 4.87                                          | 9.25                                                                       | 2.01                             |
|                                                                      | <i>S</i>                         | 7.16                                         | 4.82                                       | 3.29                                          | 4.60                                                                       |                                  |
| <i>RS</i> (см. <sup>b</sup> )                                        | <i>R</i>                         | 5.02                                         | 5.45                                       | 4.76                                          | 9.48                                                                       | 1.0                              |
|                                                                      | <i>S</i>                         | 5.02                                         | 5.45                                       | 4.76                                          | 9.48                                                                       |                                  |

**Примечание.** Принятые обозначения:  $K_M$  — константа Михаэлиса–Ментен;  $k_{\max}$  — максимальное наблюдаемое значение константы скорости, рассчитанное по реакции первого порядка;  $k_{\text{cat}}$  — значение  $k_{\max}$ , нормированное к количеству каталитических центров в 50 мг катализатора. <sup>a</sup> Определена из отношения  $k_{\text{cat}}/K_M$  для (*R*)- и (*S*)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2,5-диона. <sup>b</sup> Катализатор получен с использованием рацемата в качестве шаблона.

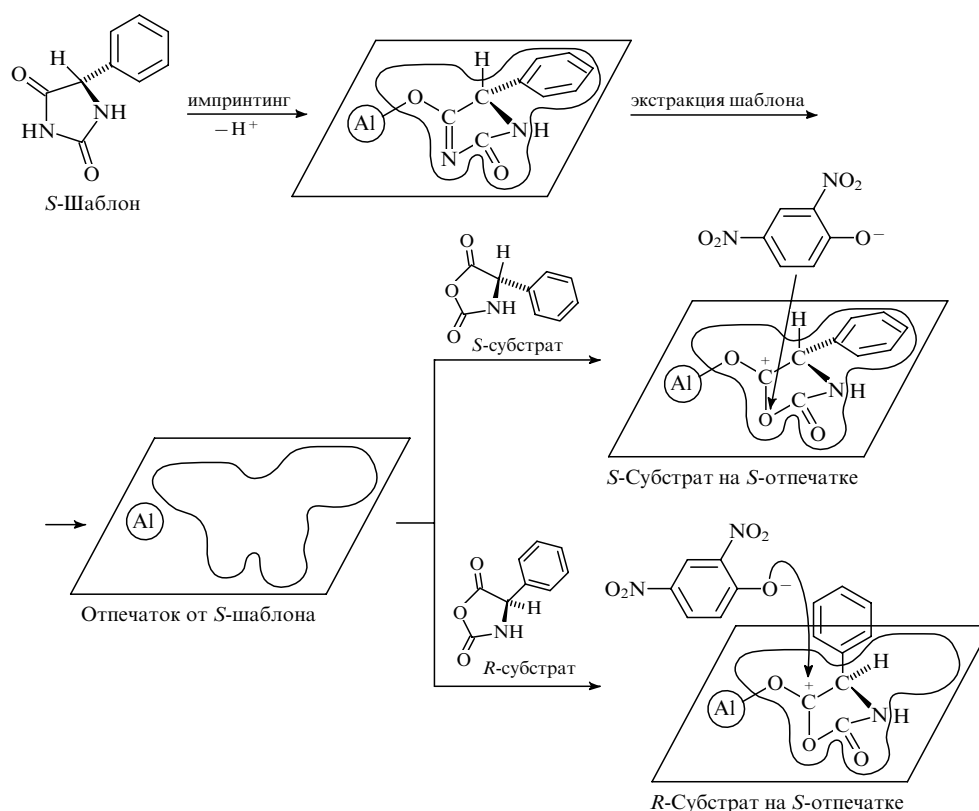
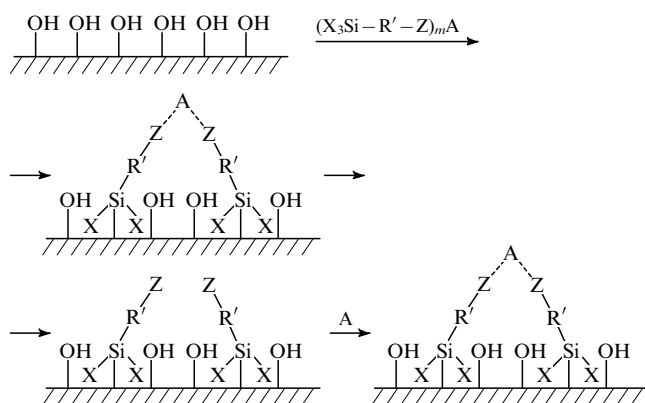


Рис. 7. Схема энантиоселективного катализа на отпечатке, полученном с использованием *S*-шаблона.<sup>87</sup>

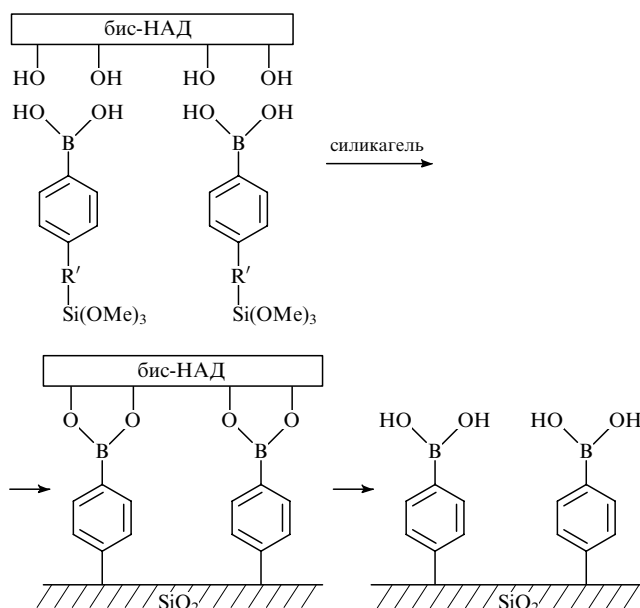
метода молекулярных отпечатков была подтверждена на примере других каталитических реакций (см. работы<sup>88, 89</sup>).

#### б. Многоточечное закрепление сложных молекул

Суть метода многоточечного закрепления сложных молекул (например,  $(X_3Si-R'-Z)_m A$ ) на поверхности оксидов состоит в получении сорбентов, в которых функциональные группы *Z* оказываются закрепленными на определенном расстоянии от поверхности сорбента, благоприятном для последующего селективного связывания фрагмента *A* таких молекул.



Таким путем был осуществлен синтез селективного к никотинамидадениндинуклеотиду (НАД) сорбента, содержащего боронатные группы на фиксированном расстоянии друг от друга.<sup>90, 91</sup> В основе синтеза лежит известная реакция фенолбороновой кислоты с фрагментами сахара в составе бис(никотинамидадениндинуклеотида) (бис-НАД).



В качестве модификатора поверхности силикагеля использовали продукт реакции 4-[(MeO)<sub>3</sub>SiR']C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>B(OPr)<sub>2</sub> с двумя разновидностями бис-НАД с различной длиной спейсера (7 и 17Å) между НАД.

Для улучшения свойств сорбента после закрепления модификатора проводили дополнительную силинизацию поверхности силикагеля додецилтриэтоксисилоном, фенилтриэтоксисилоном, *N*-(2-аминоэтил)-3-аминопропилтриметоксисилоном и бис(2-гидроксиэтил)аминопропилтриэтоксисилоном. Полученные сорбенты использовали для хроматографического определения бис-НАД с помощью метода ВЭЖХ. Найдено, что удержание каждой из разновидностей

тей бис-НАД на сорбенте, полученном с использованием именно этой разновидности НАД, было вдвое большим, чем на сорбенте, полученном с использованием другой разновидности.

В работе<sup>92</sup> описано модифицирование поверхности силикагеля с применением комплекса  $\text{Ru}[\text{bipy-CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OEt})_3]_3$ . После гидролиза комплекса по связи  $\text{CH}=\text{N}$  на поверхности силикагеля остаются три аминогруппы, закрепленные на определенном расстоянии друг от друга. Такие сорбенты могут использоваться для избирательной сорбции рутения или в качестве пьезокварцевого датчика. Можно осуществить дальнейшее модифицирование этих аминогрупп с целью получения сорбентов для ВЭЖХ.<sup>93</sup>

#### в. Метод закрепления силанов в присутствии молекулярного шаблона

В основе самого простого метода получения сорбентов с молекулярными отпечатками лежит реакция поликонденсации алкоксисиланов в порах (или на поверхности) силикагеля, проводимая в присутствии шаблона (рис. 8).

В работе<sup>91</sup> описан синтез сорбентов на основе силикагеля, селективных к заданному красителю. К пористому силикагелю, пропитанному красителем (роданиновым голубым или сафранином О), добавили смесь фенилтриэтоксисилана, *N*-(2-аминоэтил)-3-аминопропилтриметоксисилана и бис(2-гидроксиэтил)аминопропилтриэтоксисилана и провели реакцию поликонденсации.

На основе той же смеси силанов, а также силана, содержащего фрагмент 3-аминофенилбороновой кислоты, были получены сорбенты, содержащие отпечатки трансферина и бычьего сывороточного альбумина.<sup>91</sup> Селективность была обнаружена только у сорбента, полученного в присутствии трансферина.

Силикагели, содержащие отпечатки рибина и его А- и В-цепей, были приготовлены полимеризацией в порах силикагеля, пропитанного этими соединениями, смеси тетраэтоксисилана и бис(2-гидроксиэтил)аминопропилтриэтоксисилана.<sup>94</sup> Каждый из трех полученных силикагелей связывал

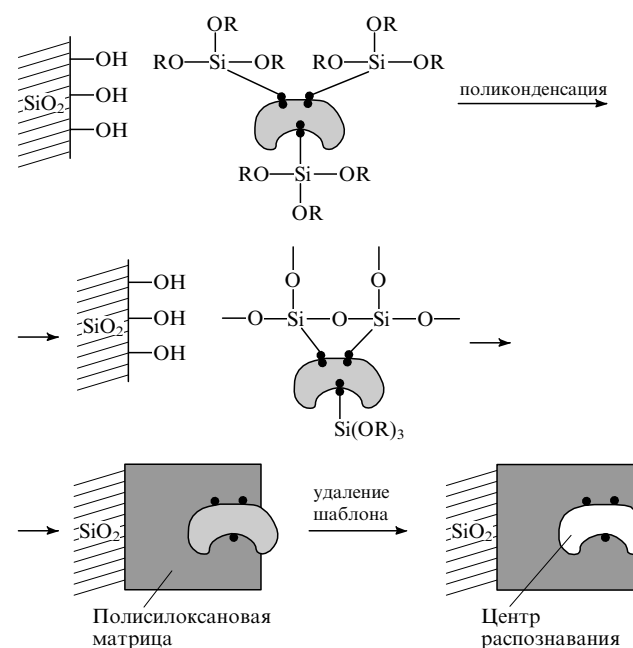


Рис. 8. Схема гидролитической поликонденсации алкоксисиланов у поверхности силикагеля в присутствии молекулярного шаблона.

почти исключительно объект, служивший молекулярным шаблоном. Позже похожий метод был использован для получения силикагелей, содержащих отпечатки *N*- $\alpha$ -децил-D-фенилаланил-2-аминопиридина.<sup>95</sup>

#### г. Синтез полимеров, способных к молекулярному распознаванию

Методы получения органических полимеров для молекулярного распознавания разработаны достаточно хорошо. Однако набухаемость, лабильность и недостаточная проницаемость полимеров ограничивают их применение. Эти ограничения могут быть в значительной мере преодолены, если закрепить тонкий слой полимера на поверхности частиц пористого силикагеля или в его порах. Прочное связывание достигается за счет предварительного химического закрепления на поверхности силикагеля функциональных групп, способных в дальнейшем вовлекаться в реакцию полимеризации.

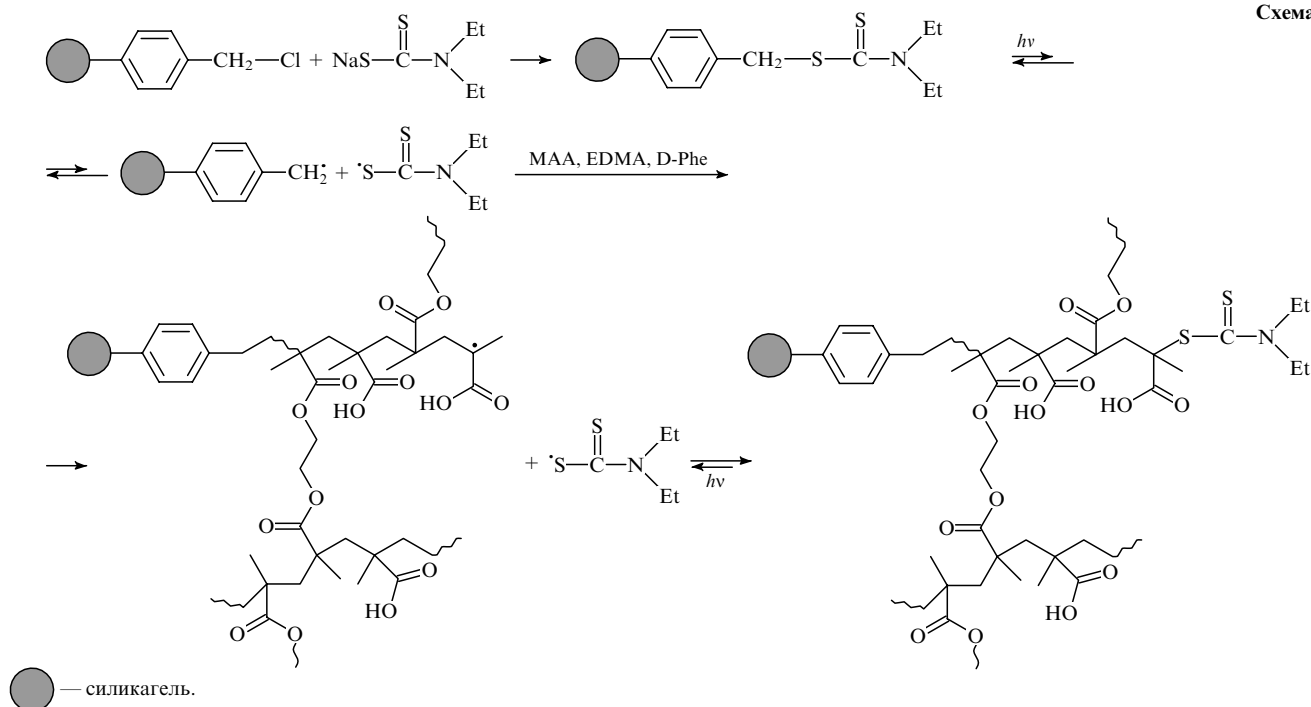
Данный метод был использован при получении сорбентов для хроматографического определения имидазола.<sup>40</sup> Сначала закрепляли на поверхности силикагеля 3-(триметоксисилил)пропилметакрилат, затем добавляли диметакрилат этиленгликоля, *N*-(4-винилфенил)иминодиацетат меди и один из молекулярных шаблонов имидазольного ряда (1,4- и 1,3-бис(имидазол-1-илметил)бензол или 4,4'-бис(имидазол-1-илметил)бифенил) и полимеризовали в присутствии инициатора — азобис(изобутиронитрила). Полученный материал паковали в колонки для ВЭЖХ, заменяли в нем ионы меди ионами цинка и использовали для хроматографирования имидазола или молекул-шаблонов. Наблюдалось предпочтительное связывание молекул, служивших шаблонами для приготовления образцов.

В качестве молекулярного шаблона можно использовать также комплекс *N*-(4-винилфенил)иминодиацетата меди с L-, D- и L,D-фенилаланинами и другими аминокислотами.<sup>96,97</sup> Селективность хроматографического разделения D,L-фенилаланина на сорбенте, полученном при применении в качестве молекулярного шаблона комплекса меди с D-фенилаланином, составила 1.65, а для разделения D,L-тирозина на том же сорбенте — 1.56. На этой же колонке была разделена рацемическая смесь  $\alpha$ -метилфенилэтиламина (селективность 1.32), однако рацемат  $\alpha$ -метилгидрокориновой кислоты разделить не удалось.

Действуя на закрепленные на поверхности силикагеля активные хлорбензильные группы *N,N'*-диэтилдитиокарбаматом натрия, удалось получить чувствительный к УФ-облучению инициатор радикальной полимеризации.<sup>98</sup> Он использовался в реакции радикальной полимеризации метакриловой кислоты и этиленгликольдиметакрилата в присутствии анидов L- или D-фенилаланина (L- или D-Phe) в качестве шаблона (схема 7). Те же материалы были получены в отсутствие шаблона. Факторы разделения ( $\alpha = k'_L/k'_D$ , где  $k'_L$  и  $k'_D$  — факторы удерживания L- и D-Phe) энантиомерных молекул шаблона на колонках для ВЭЖХ, заполненных сорбентами, которые были приготовлены в присутствии L-Phe и D-Phe, а также в их отсутствие, составляют 2.4, 0.35 и 1 соответственно.

Аналогичным путем получали сорбенты для разделения анидов L- и D-фенилаланина. Для этого на поверхности пористых кремнезёмов Si-1000, Si-300 и Si-100 и непористого силикагеля закрепляли радикальный азоинициатор, а затем проводили полимеризацию MAA и EDMA в присутствии анида L-фенилаланина.<sup>99</sup> Оптимальное разделение анидов L- и D-фенилаланина в ходе хроматографического анализа с фактором до 7 было достигнуто при толщине полимерной пленки 6–7 нм.

Схема 7



Силикагель с закрепленными винильными группами был использован в процессе сополимеризации акрилоилциклодекстрина и  $N,N'$ -метилendi(акриламида) в присутствии молекулярных шаблонов — L-Phe-L-Phe или D-Phe-D-Phe.<sup>100</sup> Некоторые результаты применения хроматографических колонок, заполненных такими сорбентами, приведены в табл. 6.<sup>101</sup>

Аналогичным образом проводили модифицирование поверхности капилляров для капиллярного электрофореза.<sup>102</sup> Первоначально поверхность капилляров обрабатывали (метакрилоилоксипропил)триметоксисилоном, добавляли в капиллярные колонки предполимеризационную смесь, состоящую из мономеров, сшивающего агента (TRIM), радикального инициатора (2,2'-азобис(изобутиронитрила)) и темплатных молекул ((*S*)-пропранолола, (*S*)-метопролола или (*S*)-атенолола). После окончания полимеризации темплатные молекулы удаляли с помощью экстракции ацетонитрилом, метанолом или смесью метанол–уксусная кислота. Заполненные таким образом колонки были использованы для разделения ряда органических соединений.

**Таблица 6.** Времена удерживания аминокислот, пептидов и *m*-нитрофенола на хроматографических колонках с различными носителями.<sup>101</sup>

| Соединение           | Время удерживания (в мин) на носителях <sup>a</sup> |       |       |
|----------------------|-----------------------------------------------------|-------|-------|
|                      | A                                                   | B     | C     |
| L-Phe-L-Phe          | 9.61                                                | 10.20 | 10.62 |
| D-Phe-D-Phe          | 9.68                                                | 9.73  | 11.73 |
| L-Phe                | 4.21                                                | 4.27  | 4.34  |
| D-Phe                | 4.17                                                | 4.25  | 4.32  |
| <i>m</i> -Нитрофенол | 24.65                                               | 21.47 | 23.65 |

<sup>a</sup> Носители, не содержащие молекулярных отпечатков (A) и содержащие отпечатки L-Phe-L-Phe (B) и D-Phe-D-Phe (C).

## V. Применение материалов, способных к молекулярному распознаванию

Полимеры с молекулярными отпечатками вызывают большой интерес ученых и инженеров. Это связано прежде всего с интенсивным поиском селективных сорбентов (в том числе для ВЭЖХ), материалов для мембран и сенсоров, искусственных антител (рис. 9).

Сорбенты на основе полимеров с молекулярными отпечатками обладают рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с обычными сорбентами. Они характеризуются высоким химическим сродством и селективностью по отношению к целевым молекулам (в некоторых случаях сравнимой с селективностью биомолекул); высокой стабильностью, превосходящей стабильность биомолекул; относительно легкой адаптацией к различным практическим приложениям; относительно невысокой стоимостью.<sup>101</sup>

Наиболее часто полимеры с молекулярными отпечатками применяются для разделения и концентрирования (см., например, обзор<sup>103</sup>). Продолжается поиск эффективных



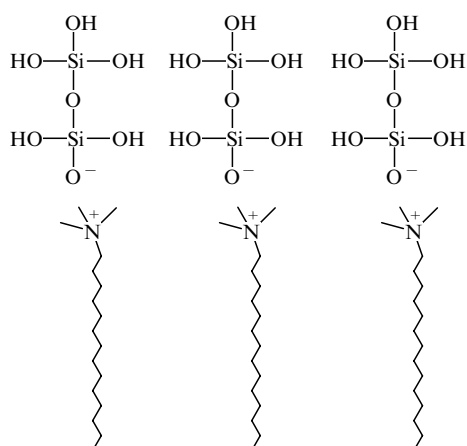
**Рис. 9.** Схематическое распределение областей применения полимеров с молекулярными отпечатками (по данным работы<sup>101</sup>).

сорбентов для глубокой очистки воды<sup>†</sup> и переработки промышленных и бытовых отходов. Только в США затраты на производство сорбентов для хроматографических колонок составляют более 500 млн долларов, причем на долю полимеров с молекулярными отпечатками приходится 1–3% от общего оборота.<sup>101</sup> В фармацевтической промышленности наиболее динамичной является биофармацевтическая отрасль (получение и очистка рекомбинантных белков и моноклональных антител). Применению сорбентов с молекулярными отпечатками для разделения белков посвящена работа<sup>104</sup>.

Ведутся интенсивные разработки химических сенсоров на основе полимеров с молекулярными отпечатками. Они рассматриваются как альтернатива биосенсорам, которые характеризуются низкой стабильностью и высокой стоимостью. К настоящему времени уже разработаны сенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками для обнаружения некоторых гербицидов,<sup>105</sup> сахаров,<sup>106</sup> лекарств,<sup>107</sup> нуклеиновых кислот,<sup>108</sup> отравляющих веществ<sup>109</sup> и др.

К рассматриваемым в настоящем обзоре объектам вплотную примыкают пористые материалы, в которых размер пор также задается шаблоном. В этом случае в качестве шаблона выступают поверхностно-активные вещества (ПАВ), только их размеры превышают молекулярные и определяются геометрической структурой мицелл ПАВ. В 1992 г. появилось сообщение<sup>110</sup> о синтезе первого структурированного мезопористого материала — MCM-41 (Mobil Composition of Matter), — основными достоинствами которого являются узкое распределение пор по размерам и их регулярность (результат гексагональной упаковки линейных цилиндрических пор).

Для объяснения причин образования упорядоченной структуры у мезопористых материалов Беком и сотр.<sup>111</sup> был предложен так называемый LCT-механизм (Liquid Crystal Templating mechanism). Они предположили, что формирование упорядоченной структуры обусловлено образованием в растворе ПАВ (с концентрацией выше критической концентрации мицеллообразования) мицелл, которые являются шаблонами при синтезе MCM-41 и родственных материалов. Сначала образуются сферические, а затем цилиндрические мицеллы, которые при взаимодействии с силикатом дают так называемые мицеллярные стержни.



На втором этапе происходит гексагональное упорядочение мицеллярных стержней с образованием своеобразного композита, содержащего связанные органический и неорга-

нический слои. После прокаливания полученного композита и удаления органической составляющей получается неорганическая структура, характеризующаяся гексагональным упорядочением цилиндрических пор одинакового диаметра.

Синтезу, физико-химическим и каталитическим свойствам мезопористых титан-силикатных материалов посвящен недавно опубликованный обзор<sup>112</sup>.

## VI. Заключение

Анализ приведенных в обзоре данных свидетельствует о значительном интересе исследователей к синтезу материалов, способных к молекулярному распознаванию. Наиболее впечатляющие результаты к настоящему времени достигнуты в области синтеза органических полимерных материалов, что объясняется широкими возможностями варьирования химической природы мономеров, сшивающих агентов, а также лабильностью структуры полимера.

Работ, посвященных конструированию минеральных матриц с отпечатками, пока мало. Подход, основанный на функционализации поверхности путем многоточечного закрепления сложных молекул, может найти применение только для решения очень специфического круга задач. Сорбенты, полученные в результате модифицирования свободных после адсорбции шаблона участков поверхности, также находят ограниченное применение, так как на поверхности образуются отпечатки, комплементарные использованному шаблону только геометрически.

Материалы, полученные в результате поликонденсации силоксанов или полимеризации органических полимеров в порах носителя в присутствии молекулярного шаблона, представляются более перспективными в силу своей универсальности. Можно надеяться, что минеральные носители с отпечатками, прежде всего кремнеземы, найдут применение в ВЭЖХ.

Как литературные данные, так и собственный опыт авторов свидетельствуют о том, что ясность идеи молекулярного импринтинга в некоторой степени обманчива. Достижение желаемого результата часто лимитируется неопределенностью механизма исследуемого процесса и, как следствие, значительной неоднородностью получающихся адсорбционных центров. Поэтому неудивительно, что только в редких случаях удастся добиться более чем 30%-ного увеличения специфичности распознающего материала, тогда как биологическая эволюция создала абсолютно специфичные материалы, реализованные во взаимодействии «антиген–антитело». Не исключено, что использование для синтеза распознающих материалов методов молекулярной биологии, в особенности применение аптамеров, окажется более перспективным, чем попытки химического моделирования биологических процессов. Тем не менее синтез и использование искусственных материалов с молекулярными отпечатками получают все большее развитие в научных исследованиях и занимают все более прочные позиции во многих прикладных областях.

Авторы выражают признательность С.З.Бернадюку и А.В.Буряку за полезные обсуждения данной работы.

## Литература

1. C.Alexander, L.Davidson, W.Hayes. *Tetrahedron*, **59**, 2025 (2003)
2. P.A.G.Cormack, A.Z.Elorza. *J. Chromatogr., B*, **804**, 173 (2004)
3. M.E.Diaz-Garcia, R.B.Laino. *Microchim. Acta*, **149**, 19 (2005)
4. F.L.Dickert, P.A.Lieberzeit, O.Hayden, S.Gazda-Miarecka, K.Halikias, K.J.Mann, C.Palfinger. *Sensors*, **3**, 381 (2003)
5. T.Y.Guo, L.Y.Zhang, G.J.Hao, M.D.Song, B.H.Zhang. *Prog. Chem.*, **16**, 638 (2004)
6. J.Haginaka. *Anal. Bioanal. Chem.*, **379**, 332 (2004)

<sup>†</sup> См., например, D.M.Han, G.Z.Fang, X.P.Yan. *J. Chromatogr., A*, **1100**, 131 (2005).

7. J.-D.Marty, M.Mauzac. *Adv. Polym. Sci.*, **172**, 1 (2005)
8. R.J.Umpleby, S.C.Baxter, A.M.Rampey, G.T.Rushton, Y.Z.Chen, K.D.Shimizu. *J. Chromatogr., B*, **804**, 141 (2004)
9. L.Ye, K.Haupt. *J. Anal. Bioanal. Chem.*, **378**, 1887 (2004)
10. B.Adhikari, S.Majumdar. *Prog. Polym. Sci.*, **29**, 699 (2004)
11. М.В.Поляков. *Журн. физ. химии*, **2**, 799 (1931)
12. М.В.Поляков, Л.П.Кулешина, И.Е.Неймарк. *Журн. физ. химии*, **10**, 100 (1937)
13. М.В.Поляков, П.М.Стадник, М.В.Парицкий, И.М.Малкин, Ф.С.Духина. *Журн. физ. химии*, **4**, 454 (1933)
14. В.В.Патрикеев, А.А.Баландин, Е.И.Клабуновский, Ю.С.Мардашев, Г.И.Максимова. *Докл. АН СССР*, **132**, 850 (1960)
15. F.H.Dickey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **35**, 227 (1949)
16. G.Wulff, A.Sarhan. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 341 (1972)
17. G.Wulff, A.Sarhan, K.Zabrocki. *Tetrahedron Lett.*, **14**, 4329 (1973)
18. B.Sellergren. *RAC-Trends Anal. Chem.*, **16**, 310 (1997)
19. B.Sellergren, M.Lepistö, K.Mosbach. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5853 (1988)
20. M.Lepistö, B.Sellergren. *J. Org. Chem.*, **54**, 6010 (1989)
21. B.Sellergren. *Chirality*, **1**, 63 (1989)
22. M.J.Whitcombe, L.Martin, E.N.Vulfson. *Chromatographia*, **47**, 457 (1998)
23. H.S.Andersson, J.G.Karlsson, S.A.Piletsky, A.-C.Koch-Schmidt, K.Mosbach, I.A.Nicholls. *J. Chromatogr., A*, **848**, 39 (1999)
24. O.Ramström, L.I.Andersson, K.Mosbach. *J. Org. Chem.*, **58**, 7562 (1993)
25. G.Wulff, R.Vesper, R.Grobe-Einsler, A.Sarhan. *Makromol. Chem.*, **178**, 2799 (1977)
26. M.A.Khasawneh, P.T.Vallano, V.T.Remcho. *J. Chromatogr., A*, **922**, 87 (2001)
27. B.Sellergren, K.J.Shea. *J. Chromatogr., A*, **635**, 31 (1993)
28. B.Sellergren, K.J.Shea. *J. Chromatogr., A*, **690**, 29 (1995)
29. C.-C.Hwang, W.-C.Lee. *J. Chromatogr., A*, **962**, 69 (2002)
30. T.Ikegami, W.S.Lee, H.Nariai, T.Takeuchi. *Anal. Bioanal. Chem.*, **378**, 1898 (2004)
31. В.А.Кабанов. *Успехи химии и физики полимеров*. Химия, Москва, 1973. С. 283
32. А.с. 502907 СССР; *Бюл. изобрет.*, (6), 58 (1976)
33. V.A.Kabanov, A.A.Efendiev, D.D.Orujev. *J. Appl. Polym. Sci.*, **24**, 259 (1979)
34. В.А.Кабанов, Л.С.Молочников, С.А.Ильичев, О.Н.Бабкин, Ю.М.Султанов, Д.Д.Оруджев, А.А.Эфендиев. *Высокомолекулярные соединения. Сер. А*, **28**, 2459 (1986)
35. L.S.Molochnikov, E.G.Kovalyova, A.A.Zagorodni, M.Muhammed, Yu.M.Sultanov, A.A.Efendiev. *Polymer*, **44**, 4805 (2003)
36. А.А.Эфендиев, Д.Д.Оруджев, Т.Н.Шахтахтинский, В.А.Кабанов. *Кинетика и катализ*, **27**, 520 (1986)
37. I.A.Nicholls, K.Adbo, H.S.Andersson, P.O.Andersson, J.Ankarloo, J.Hedin-Dahlström, P.Jokela, J.G.Karlsson, L.Olofsson, J.Rosengren, S.Shoravi, J.Svenson, S.Wikman. *Anal. Chim. Acta*, **435**, 9 (2001)
38. A.Ellwanger, C.Berggren, S.Bayoudh, C.Crecenzi, L.Karlsson, P.K.Owens, K.Ensing, P.Cornack, D.Sherrington, B.Sellergren. *Analyst*, **126**, 784 (2001)
39. B.Sellergren. *ACS Symp. Ser.*, **703**, 49 (1998)
40. S.D.Plunkett, F.H.Arnold. *J. Chromatogr., A*, **708**, 19 (1995)
41. G.Vlatakis, L.I.Andersson, R.Muller, K.Mosbach. *Nature (London)*, **361**, 645 (1993)
42. B.Sellergren. *Makromol. Chem.*, **190**, 2703 (1989)
43. M.F.Lulka, J.P.Chambers, E.R.Valdes, R.G.Thompson, J.J.Valdes. *Anal. Lett.*, **30**, 2301 (1997)
44. R.J.Umpleby, S.C.Baxter, M.Bode, J.K.Berch, R.N.Shah, K.D.Shimizu. *Anal. Chim. Acta*, **435**, 35 (2001)
45. R.J.Umpleby, S.C.Baxter, Y.Z.Chen, R.N.Shah, K.D.Shimizu. *Anal. Chem.*, **73**, 4584 (2001)
46. X.Gong, J.Liu, W.D.Samuels. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, **604**, 311 (2000)
47. J.Heilmann, W.F.Maier. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 471 (1994)
48. W.R.Ahmad, M.E.Davis. *Catal. Lett.*, **40**, 109 (1996)
49. W.F.Maier, W.BenMustapha. *Catal. Lett.*, **46**, 137 (1997)
50. M.Hunnius, A.Rufinska, W.F.Maier. *Microporous Mesoporous Mater.*, **29**, 389 (1999)
51. C.Pinel, P.Loislil, P.Gallezot. *Adv. Mater.*, **9**, 582 (1997)
52. L.Andersson, B.Sellergren, K.Mosbach. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5211 (1984)
53. P.K.Dhal, F.H.Arnold. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7417 (1991)
54. K.Morihara, M.Kurokawa, Y.Kamata, T.Shimada. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 358 (1992)
55. Y.K.Lu, X.P.Yan. *Chinese J. Anal. Chem.*, **33**, 254 (2005)
56. K.Morihara, E.Tanaka, Y.Takeuchi, K.Miyazaki, N.Yamamoto, Y.Sagawa, E.Kawamoto, T.Shimada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 499 (1989)
57. C.C.Freyhardt, R.F.Lobo, S.Khodabandeh, J.E.Lewis, M.Tsapatsis, M.Yoshikawa, M.A.Comblor, M.Pan, M.M.Helmkamp, S.I.Zones, M.E.Davis. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7299 (1996)
58. N.Lingappan, V.Krishnasamy. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1125 (1996)
59. S.Ashtekar, C.V.V.Satyanarayana, D.K.Chakrabatry. *Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci.*, **106**, 621 (1994)
60. Г.В.Лисичкин, А.Я.Юффа. *Гетерогенные металлокомплексные катализаторы*. Химия, Москва, 1981
61. Г.В.Лисичкин, Г.В.Кудрявцев, А.А.Сердан, С.М.Староверов, А.Я.Юффа. *Модифицированные кремнеземы в сорбции, катализе и хроматографии*. Химия, Москва, 1986
62. Г.В.Лисичкин, Р.Ю.Новоторцев, С.З.Бернадюк. *Коллоид. журн.*, **66**, 437 (2004)
63. M.Niwa, Y.Murakami. *J. Phys. Chem. Solids*, **50**, 487 (1989)
64. M.Niwa, N.Katada, Y.Murakami. *J. Phys. Chem.*, **94**, 6441 (1990)
65. M.Niwa, T.Hibino, N.Katada, Y.Murakami. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 289 (1989)
66. N.Katada, T.Tsubouchi, M.Niwa, Y.Murakami. *Appl. Catal., A*, **124**, 1 (1995)
67. M.Niwa, N.Katada, Y.Murakami. *J. Catal.*, **134**, 340 (1992)
68. N.Katada, M.Niwa. *Chem. Vap. Deposition*, **2**, 125 (1996)
69. H.A.Begum, N.Katada, M.Niwa. *Microporous Mesoporous Mater.*, **46**, 13 (2001)
70. M.Niwa, K.Suzuki, M.Kishida, Y.Murakami. *Appl. Catal.*, **67**, 297 (1991)
71. N.Kodakari, K.Tomita, K.Iwata, N.Kodakari, K.Tomita, K.Iwata, N.Katada, M.Niwa. *Langmuir*, **14**, 4623 (1998)
72. N.Kodakari, N.Katada, M.Niwa. *Appl. Surf. Sci.*, **121/122**, 292 (1997)
73. N.Kodakari, N.Katada, M.Niwa. *Chem. Vap. Deposition*, **3**, 59 (1997)
74. T.Tanimura, N.Katada, M.Niwa. *Langmuir*, **16**, 3858 (2000)
75. А.Ю.Фадеев, Р.Ю.Новоторцев, Г.В.Лисичкин. *Кинетика и катализ*, **41**, 112 (2000)
76. А.Л.Бучаченко, А.М.Вассерман. *Стабильные радикалы*. Химия, Москва, 1973
77. А.И.Кокорин, К.И.Замараев, Г.Л.Григорян, А.И.Кокорин, К.И.Замараев, Г.Л.Умгриян, В.П.Иванов, Э.Г.Розанцев. *Биофизика*, **17**, 34 (1972)
78. А.И.Кокорин, В.И.Пармон, Г.М.Жидомиров. В кн. *Стабильные радикалы*. Наука, Москва, 1980. С. 129
79. T.Shimada, K.Nakanishi, K.Morihara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 954 (1992)
80. T.Matsuishi, T.Shimada, K.Morihara. *Chem. Lett.*, 1921 (1992)
81. T.Shimada, R.Kurazona, K.Morihara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 836 (1993)
82. K.Morihara, S.Kawasaki, M.Kofuji, T.Shimada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 906 (1993)
83. K.Morihara, S.Doi, M.Takiguchi, T.Shimada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2977 (1993)
84. K.Morihara, T.Iijima, H.Utsui, T.Shimada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3047 (1993)
85. T.Shimada, R.Hirose, K.Morihara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 227 (1994)

86. K.Morihara, M.Takiguchi, T.Shimada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1078 (1994)
87. T.Matsuishi, T.Shimada, K.Morihara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 748 (1994)
88. K.Mosbach. *Trends Biochem. Sci.*, **19**, 9 (1994)
89. J.Mathew, O.Buchardt. *Bioconjugate Chem.*, **6**, 524 (1995)
90. O.Norrlöw, M.-O.Månsson, K.Mosbach. *J. Chromatogr.; A*, **396**, 374 (1987)
91. M.Glad, O.Norrlöw, B.Sellergren, N.Siegbahn, K.Mosbach. *J. Chromatogr.; A*, **347**, 11 (1985)
92. K.-O.Hwang, Y.Yakura, F.S.Ohuchi, T.Sasaki. *Mater. Sci. Eng., C*, **3**, 137 (1995)
93. K.-O.Hwang, T.Sasaki. *J. Mater. Chem.*, **8**, 2153 (1998)
94. M.F.Lulka, S.S.Iqbal, J.P.Chambers, E.R.Valdes, R.G.Thompson, M.T.Goode, J.J.Valdes. *Mater. Sci. Eng. C*, **11**, 101 (2000)
95. M.A.Markowitz, P.R.Kust, J.Klaehn, G.Deng, B.P.Gaber. *Anal. Chim. Acta*, **435**, 177 (2001)
96. S.Vidyasankar, M.Ru, F.H.Arnold. *J. Chromatogr.; A*, **775**, 51 (1997)
97. F.H.Arnold, S.Striegler, S.Vidyasankar. *ACS Symp. Ser.*, **703**, 109 (1998)
98. B.Ruckert, A.J.Hall, B.Sellergren. *J. Mater. Chem.*, **12**, 2275 (2002)
99. C.Sulitzky, B.Ruckert, A.J.Hall, F.Lanza, K.Unger, B.Sellergren. *Macromolecules*, **35**, 79 (2002)
100. T.Akiyama, T.Hishiya, H.Asanuma, M.Komiyama. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **41**, 149 (2001)
101. S.A.Piletsky, S.Alcock, A.P.F.Turner. *Trends Biotechnol.*, **19**, 9 (2001)
102. L.Schweitz, L.I.Andersson, S.Nilsson. *Analyst*, **127**, 22 (2002)
103. С.Г.Дмитриенко, В.В.Ирха, А.Ю.Кузнецова, Ю.А.Золотов. *Журн. аналит. химии*, **59**, 902 (2004)
104. S.Hjertin, J.L.Liao, K.Nakazato, Y.Wang, G.Zamaratskaia, H.X.Zhang. *Chromatographia*, **44**, 227 (1997)
105. S.Kröger, A.P.F.Turner, K.Mosbach, K.Haupt. *Anal. Chem.*, **71**, 3698 (1999)
106. C.-T.Chen, G.Chen, Z.Guan, D.Lee, F.H.Arnold. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, **37**, 216 (1996)
107. V.M.Mirsky, T.Hirsch, S.A.Piletsky, O.S.Wolfbeis. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 1108 (1999)
108. P.Turkewitsch, B.Wandelt, G.D.Darling, W.S.Powell. *Anal. Chem.*, **70**, 2025 (1998)
109. A.L.Jenkins, O.M.Uy, G.M.Murray. *Anal. Chem.*, **71**, 373 (1999)
110. C.T.Kresge, M.E.Leonowicz, W.J.Roth, J.C.Vartuli, J.S.Beck. *Nature (London)*, **359**, 710 (1992)
111. J.S.Beck, J.C.Vartuli, W.J.Roth, M.E.Leonowicz, C.T.Kresge, K.D.Schmitt, C.T.-W.Chu, D.H.Olson, E.W.Sheppard, S.B.McCullen, J.B.Higgins, J.L.Schlenker. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10834 (1992)
112. О.А.Холдеева, Н.Н.Трухан. *Успехи химии*, **75**, 460 (2006)

## MOLECULARLY IMPRINTED MATERIALS: SYNTHESIS, PROPERTIES, APPLICATIONS

**G.V.Lisichkin, Yu.A.Krutyakov**

*Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University  
Leninskie Gory, 119992 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932-8846*

This review is devoted to the method of molecular imprinting, *i.e.*, the technique of obtaining molecular imprints. The physicochemical grounds and the mechanism of covalent and non-covalent molecular imprinting concerned with the synthesis of molecular imprinted organic polymers are considered. The attention is focused on obtaining molecular imprints on mineral supports. The mechanisms of molecular recognition and adsorption are discussed. The application fields of molecularly imprinted materials are considered.

Bibliography — 112 references.

*Received 24th November 2005*