

УДК 546.2

В.В. Бойко, С.В. Рябов, І.В. Бабич, Ю.Ю. Керча

СИНТЕЗ ТА ЗАСТОСУВАННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ІМПРИНТОВАНИХ ПОЛІМЕРІВ НА ОСНОВІ ЦИКЛОДЕКСТРИНІВ

Розглянуто шляхи та методи одержання молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП) на основі циклодекстринів. Зокрема, охарактеризовано одержання МІП з використанням як шаблонів органічних молекул різних розмірів і природи, показана залежність сорбційних та селективних властивостей МІП від способу їх синтезу.

ВСТУП. Останнім часом на основі аналізу біологічних об'єктів розробляється новий напрямок у полімерному матеріалознавстві: дизайн та синтез матеріалів, що імітують деякі з властивостей біологічних систем. Процеси, які відбуваються в біологічних системах, а саме: імунна реакція, регуляторні функції, ферментативний каталіз та інгібування, йонний перенос, дія лікарських препаратів тощо, безпосередньо пов'язані із розпізнаванням структури певних сполук через утворення специфічних комплексів, що складаються з двох або більше молекул, які знаходяться в динамічному взаємозв'язку. В синтетичній органічній хімії для позначення партнерів, що утворюють такий комплекс, прийняті терміни “хазяїн” та “гість” [1]. Саме механізм розпізнавання молекули “гостя” специфічними ділянками, що утворюються полімерними молекулами “хазяїна” (рецептора), лежить в основі використання молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП) (або полімерів з молекулярними відбитками). Інтенсивний науковий і прикладний інтерес до цих полімерних матеріалів зумовлений можливістю одержувати синтетичні рецептори для самих різних молекул — пестицидів, лікарських препаратів, амінокислот, пептидів, стероїдів, низькомолекулярних вуглеводів тощо [2—17].

Слід зазначити, що значна кількість публікацій, присвячених МІП, стосується використання як функціональних мономерів циклодекстринів (ЦД), що є типовими природними молекулами-рецепторами і здатні утворювати комплекси “гість—хазяїн” з широким колом органічних та деяких неорганічних молекул та йонів [17—19]. Унікальна властивість циклодекстринів селективно взаємодіяти з комплементарними їм за геометричними розмірами субстратами робить їх досить перспективними об'єктами для супрамолекулярної хімії [20, 21]. Велике значення має і те, що ЦД — природні продукти, нетоксичні для людського організму (во-

ни виробляються ензимами з крохмалю та широко використовуються як добавки до харчових продуктів, у косметиці, фармацевтиці тощо).

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ТА ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЦИКЛОДЕКСТРИНІВ. Циклодекстрини являють собою циклічні олігосахариди, які побудовані із D(+)-глюкопіранозних залишків, з'єднаних між собою 1,4- α -глікозидними зв'язками. Найбільш відомими є α -, β - та γ -ЦД, які містять шість, сім та вісім таких залишків у макроциклі відповідно. Циклодекстрини мають конформацію торoidalного тіла з гідрофобною внутрішньою порожниною, при цьому всі гідроксильні групи (їх 14) розташовані на зовнішній поверхні молекули (тобто поза порожниною). Діаметр внутрішньої порожнини становить, Å: 4.7—5.3 для α -ЦД; 6.0—6.5 для β -ЦД та 8.0 для γ -ЦД [18]. Схематично структура α -, β - та γ -ЦД наведена на рис. 1.

Наявність асиметричних атомів вуглецю та гідрофобної хіральної порожнини обумовлює властивості циклодекстринів утворювати в водних розчинах комплекси включення з молекулами різної хімічної природи та розмірів. Рушійними силами комплексоутворення є гідрофобні, кулонівські, диполь-дипольні, ван-дер-ваальсові взаємодії, а також виникнення водневих зв'язків між функціональними групами ЦД та “гостя” [22, 23]. Структура комплексів визначається оптимальним розташуванням у просторі гідрофобних і гідрофільних частин “гостя” і “хазяїна”. На вузькому (нижньому) вінці конуса молекули ЦД розташовані первинні гідроксильні групи (положення б), на широкому (верхньому) — вторинні гідроксили (положення 2, 3) (рис. 1). Завдяки різній реакційній здатності гідроксильних груп (у положеннях 2, 3 та б) можна здійснювати регіоселективну хімічну модифікацію ЦД [24—26] для зміни його фізико-хімічних властивостей (наприклад, покращення розчинності в органічних розчинниках), а також для

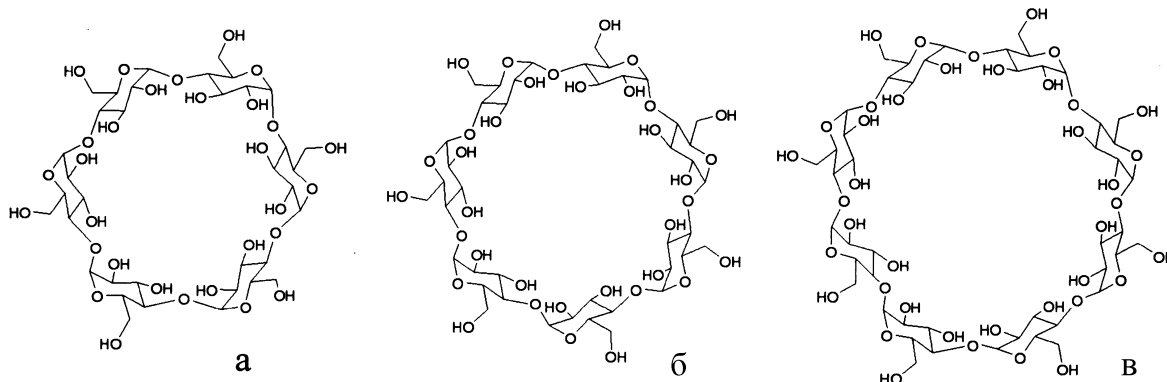


Рис. 1. Структура циклодекстринів: *a* — α -ЦД; *б* — β -ЦД; *в* — γ -ЦД.

введення функціональних груп, що здатні прищеплюватися до різних поверхонь та полімерних підкладінок.

Хімічна модифікація однієї або декількох гідроксильних груп ЦД, розташованих на нижньому вінці (положення б) макроцикла, здійснюється селективним введенням однієї або відповідного числа функціональних (нуклеофільних) груп, тобто реакцією нуклеофільного заміщення. В літературі описаний ряд сульфовмісних ЦД, які є корисними інтермедіатами для подальшого синтезу інших похідних ЦД, в тому числі аміноциклодекстринів. Моногалогеновані та *пер*-галогеновані циклодекстрини — цікаві прекурсори для створення більш складних об'єктів та комплексних структур, а також синтезу 6-деокси-ЦД похідних. Широко використовується також реакція силілювання, завдяки якій здійснюють захист первинних гідроксилів ЦД.

Вторинні гідроксильні групи (2-ОН та 3-ОН положення) менш реакційноздатні, ніж первинні, тому основна методологія функціоналізації цих груп заснована на синтезі епоксипохідних ЦД з наступною реакцією епокси-ЦД з нуклеофілами.

Циклодекстрини, а також похідні, утворені функціоналізацією ЦД, можуть використовуватись як потенційні хіральні селектори для розділення енантіомерів, для дизайну наночарів у хімічних сенсорах, як сорбенти для очистки стічних вод, у медичній практиці для створення полімерних носіїв для лікарських препаратів з контрольованим виходом активної речовини, для підвищення стабільності та стійкості до гідролізу і окисненню біологічно активних та лікарських речовин, усунення неприємного смаку та запаху тощо [27—40].

Для синтезу молекулярно-імпринтованих полімерів використовують як безпосередньо вихідні ЦД, так і різноманітні похідні на їх основі.

МЕТОДИ СИНТЕЗУ МОЛЕКУЛЯРНО-ІМПРИНТОВАНИХ ЦИКЛОДЕКСТРИНІВ. Загальні принципи формування МІП на основі циклодекстринів мало відрізняються від таких, що стосуються інших мономерів. Спочатку готують передполімеризаційний комплекс на основі мономеру та молекули-шаблону, в якому молекули мономеру і шаблону зв'язуються нековалентними або ковалентними зв'язками. Після цього молекули мономеру полімеризують методом фото- або термopolімеризації, чи зшивають біфункціональними агентами (у випадку ЦД), а далі із зшитого полімеру, що утворився, видаляють молекулу-шаблон.

Загальна схема одержання МІП на основі ЦД (МІП-ЦД) наведена на рис. 2.

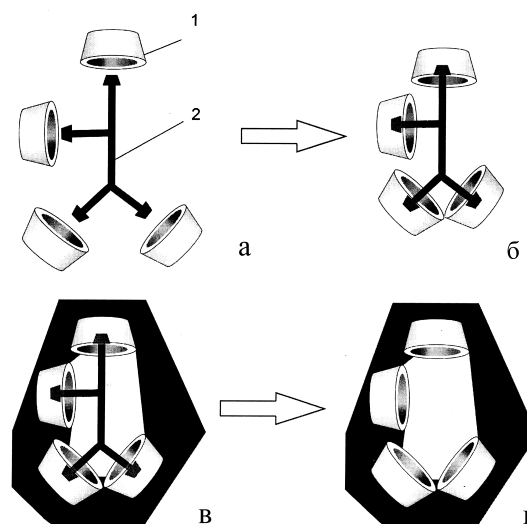


Рис. 2. Схема молекулярного імпринтування з використанням циклодекстрину: *a* — вихідна суміш; *б* — передполімеризаційний комплекс; *в* — зшитий циклодекстрин у присутності молекули-темплату; *г* — МІП; 1 — циклодекстрин; 2 — темплат.

Відомо декілька підходів і шляхів синтезу МП-ЦД: у середовищі органічних розчинників (диметилсульфоксиду (ДМСО), хлороформу тощо) (метод А), у воді (метод Б), термічною полімеризацією (метод В), осаджувальною полімеризацією, в емульсії ДМСО/полідиметилсилоксану (ПДМС) (метод Г) та інші. В залежності від мети та заданих молекул-аналітів можна вибирати придатний метод імпринтування.

Метод А. Синтез МП-ЦД у середовищі органічних розчинників [41—44]. Як правило, за цим методом синтез відбувається з використанням дізоціанатів як зшиваючих біфункціональних агентів [42, 43, 45—49]. На першій стадії, як і при синтезі інших МП, формують комплекс між ЦД та молекулою-шаблоном (темплатом), з якої необхідно утворити відбитки, у мольному співвідношенні 3:1 або 2:1. Після цього проводиться хімічна зшивка молекул циклодекстрину толуїлен-, гексаметилен-, або дифенілметандізоціантом, які реагують з гідроксилами ЦД з утворенням уретанових зв'язків. Оскільки кількість ЦД у реакційній суміші є у надлишку по відношенню до темплата, взаємодія дізоціанатів з молекулами темплата на протязі поліконденсації мінімізована. Найбільш прийнятним розчинником для проведення таких реакцій є диметилсульфоксид (ДМСО). У цьому розчиннику комплекси включення між ЦД та молекулами-темплатами реалізуються найбільш успішно [50], що задовольняє одну з основних вимог методу молекулярного імпринтування [12]. Крім того, ДМСО є інертним по відношенню до ізоціанату, в той час як вода досить швидко реагує з останнім і перешкоджає утворенню поперечних зшивок.

Типовий протокол синтезу такий: β -ЦД (4,4 ммоль) та темплат (наприклад, холестерол — 1.5 ммоль) розчиняють у безводному ДМСО (50 мл), потім додають ТДІ (28 ммоль). Після перемішування на магнітній мішалці при температурі 65 °С протягом 2 год одержаний полімер висаджують у воду, промивають ацетоном і розтирають у ступці. Порошок промивають гарячою водою, тетрагідрофураном та гарячим етанолом, після чого висушують під вакуумом при температурі 40 °С впродовж 24 год.

Так були синтезовані рецептори для стероїдів (холестеролу, стигмастеролу), 4,4'-(1,4-фенілендіізопропіліден)бісфенолу, *N*-феніл-1-нафтиламіну, деяких амінокислот. При цьому, як показано в роботі [41], ЦД-МП, що синтезований у присутності холестеролу шляхом зшивки ГМДІ або толу-

їлен-2,4-дізоціанатом в ДМСО, є ефективним для даного темплату, на відміну від β -ЦД, зшитого епіхлоргідрином у присутності холестеролу у водно-лужному середовищі, для якого адсорбуюча здатність відносно холестеролу була майже нульовою. Встановлено, що імпринтований (нековалентно зв'язаний) холестерол можна повністю видалити з МП обробкою останнього етанолом, що дуже важливо для подальшого практичного використання.

У роботі [43] приводяться результати використання β -ЦД-МП як стаціонарної фази у високоефективній рідинній хроматографії (елюент: вода—ацетонітрил) для визначення гідрофобних біомолекул, зокрема холестеролу, стигмастеролу, тестостерону, прогестерону і т.п., які водночас виступали як молекули-темплати при формуванні згаданих МП. Показано, наприклад, що для неімпринтованого полімеру фактор утримування (*k*) для холестеролу становив 0.1, але, якщо поліконденсація протікала в присутності холестеролу як темплату, даний показник зростав у 21 раз, тобто $k=2.05$. Для інших стероїдів фактор утримування на холестерол-імпринтованих β -ЦД був значно меншим, хоча за структурою вони подібні до холестеролу, зокрема для стигмастеролу $k=0.59$. Цей факт є свідченням того, що імпринтування обумовлює наявність у β -ЦД-полімері специфічних сайтів зв'язування, комплементарних до молекул-темплатів. Аналогічні результати були одержані, якщо замість холестеролу використовували як шаблон стигмастерол: фактор утримування підвищувався з 0.42 (для неімпринтованого полімера) до 2.5 для МП- β -ЦД при тих же умовах хроматографування.

Слід відзначити, що при умові використання як мономера α -ЦД замість β -ЦД, імпринтовані α -ЦД-полімери не проявляли жодної активності по відношенню до молекул стероїдів. Це може свідчити про те, що головну роль при селективному зв'язуванні молекул-аналітів у даному випадку відіграє саме розмір порожнини в імпринтованих полімерах, а не функціональні групи ЦД.

Синтез МП-ЦД у середовищі органічних розчинників має переваги в одержанні штучних рецепторів для речовин, важкорозчинних у воді. В роботі [43] використовували цей метод для розпізнавання аналога токсичної сполуки діоксину — феноксатіну в високоефективній рідинній хроматографії. “Традиційне” молекулярне імпринтування для діоксину затруднено, а для імпринтування

методом А діоксин може бути хорошим темплатом, тому що цей метод базується на утворенні комплексів включення ЦД з гідрофобними темплатами жорсткої структури. Показано, що суміші феноксатііну і *p*-терфенілу не можна розділити неімпринтованим полімером, тому що час утримання цих сполук достатньо близький (1.8 для *p*-терфенілу та 3.7 для феноксатііну), в той же час імпринтування підвищує різницю в часі утримання цих молекул (1.8 для *p*-терфенілу та 7.3 для феноксатііну) і сприяє їх розділенню. Таким чином, в імпринтуванні за методом А гідрофобні взаємодії, які зазвичай не селективні, можуть бути використані для селективного і спільного розпізнавання гідрофобних молекул.

Досліджена можливість одержання рецепторів на основі ЦД-МПП для визначення стероїдів у розчині хлороформу [44]. В даному випадку β -ЦД функціоналізували метакрилатними групами. Модифікований β -ЦД-МА кополімеризували з 2-гідроксиетилметакрилатом (ГЕМА) у присутності холестеролу як темплата, при нагріванні за наявності ініціатора полімеризації – азо-біс-ізо-бутиронітрилу. Полімер, що утворився, подрібнювали та інтенсивно промивали хлороформом для видалення темплатних молекул. Паралельно синтезували контрольний полімер без імпринтованих молекул. Порівняння даних по адсорбції холестеролу з суміші останнього з тестостероном показало, що ЦД-МПП адсорбує в 3 рази більшу кількість холестеролу з суміші, ніж контрольний неімпринтований зразок.

У роботі [51] наведені результати дослідження ЦД-МПП, зшитого 1,6-ГМДІ, в розчині ДМСО для селективного визначення білірубину — важливої біологічно активної молекули, що утворюється внаслідок розкладу гемоглобіну. ЦД-МПП одержували згідно з наведеною вище методикою. Встановлено, що білірубін-імпринтований β -ЦД демонструє високу селективну здатність по відношенню до даного темплату з буферного фосфатного розчину (рН 7.4) навіть у присутності в зразках інших сполук (зокрема, тестостерону).

Метод Б. Синтез МПП-ЦД у водному середовищі [52–57]. Даний метод полягає у використанні похідних циклодекстрину з акрилатними або метакрилатними групами, попередньо синтезованих, наприклад, згідно з методикою, описаною в роботі [58]. Перевагами підходу з використанням акрилатів та метакрилатів ЦД є те, що реакції проводяться у водному середовищі, без вико-

ристання органічних розчинників, що є сприятливим для утворення більш стійких комплексів включення з молекулою-шаблоном, що підвищує ефективність імпринтування. Крім того, можливість використання ЦД-МПП у водному середовищі є важливою для визначення розчинних у воді стероїдів, пептидів та інших біологічних молекул, що дозволяє безпосередньо здійснити використання даної технології в харчовій та медичній індустріях.

У роботі [52] наведений синтез у воді ЦД-МПП рецепторів для розпізнавання дипептидів. Цей синтез полегшується при використанні 6-*O*-глікозил- β -ЦД, який краще розчиняється у воді, ніж нативний β -ЦД. Як зшиваючий агент використовувалася *N,N'*-метиленбісакриламід, а персульфат калію виступав як ініціатор радикальної полімеризації. Після полімеризації полімер промивали різними розчинниками, аналогічно описаному для методу А.

Одержані 6-*O*-глікозил- β -ЦД-МПП ефективно і селективно зв'язували темплати з фізіологічних розчинів.

Встановлено [53], що ЦД-МПП, які одержані у водному середовищі, мають більшу адсорбційну здатність по відношенню до молекул-темплатів (ванкоміцину, цефазоліну та ін.), ніж ті, що були отримані в ДМСО.

Було також запропоновано новий підхід для створення у водному середовищі рецепторів для нанорозмірних молекул-“гостей” [54], який полягає в тому, щоб організувати декілька молекул “хазяїна” таким чином, аби кожна з них співпадала з певним фрагментом (функціональною групою) заданого “гостя”. За цих умов тільки один з нанорозмірних “гостей” у системі, що аналізується, може бути селективно зв'язаним. Кожна з молекул “хазяїна” в такому впорядкованому ансамблі зв'язує тільки певну частину заданого “гостя”, але ансамбль як ціле розпізнає виключно “гостя”, що визначається. Зв'язування інших “гостей” мінімізовано через нестачу зв'язків у двох (або більше) молекулах “хазяїна” та/або стеричних затруднень. У межах цієї методології масштаб молекулярного розпізнавання може знаходитись від ангстремів до нанометрів.

Щоб побудувати такі впорядковані ансамблі, використовується метод молекулярного імпринтингу, де як “хазяїн” виступає ЦД. По-перше, молекули “хазяїна” (якщо необхідно, то після хімічного модифікування) зв'язуються із заданим “гостем” у розчині. Потім у комплексах “хазяїн—гість” молекули “хазяїна” зшиваються. Завдяки такій проце-

дурі молекули “хазяїна” формують полімерні структури. Згодом кожна з молекул “хазяїна” точно розпізнає невеликий, але точний фрагмент (наприклад, $5 \times 5 \text{ \AA}$) заданого нанорозмірного гостя, вони впорядковано утворюють рецептор, і таким чином заданий гість селективно зв'язується. За цією методологією були побудовані штучні рецептори для похідних пептидів, антибіотиків тощо [54].

Досліджено [59] вплив розташування винільних груп у похідних β -ЦД на ефективність імпринтингу деяких похідних амінокислот та олігопептидів у воді. Так, було синтезовано два види вінілових мономерів β -ЦД, в яких вінільні групи прикріплені або до верхнього, або ж до нижнього вінця β -ЦД. Одержані функціональні мономерні застосовували в імпринтингу по відношенню до похідних амінокислот та олігопептидів у водному середовищі. Моно-3-(N-акрил-амідо)-3-деокси-альтро- β -ЦД (3-ААМ-ЦД) показав значний ефект для енантіоселективного розпізнавання захищених амінокислот, таких як N-бензилкарбонілтирозин (Z-Tip). Однак імпринтований полімер з моно-3-(N-акриламідом)-6-деокси-альтро- β -ЦД (6-ААМ-ЦД) виявив слабку енантіоселективність. Згідно з даними NOESY в передорганізаційному комплексі в D_2O ароматичні частки Z-Tip включалися в порожнину зі сторони верхнього вінця 3-ААМ-ЦД. Вінільні групи розташовувалися поряд з темплатом і полімеризувалися таким чином, що детальна форма темплата точно копіювалася в полімерній матриці. У випадку 6-ААМ-ЦД форма темплата не може точно відбиватися через те, що вінільні групи розміщувалися на протилежній стороні порожнини, і, таким чином, зшивка відбувалася на значній відстані від темплатної молекули. З іншого боку, імпринтовані полімери, що синтезовані з обох типів β -ЦД-вінілових мономерів, були ефективними для розпізнавання послідовностей тетрапептидів, які складаються з двох гліцинів та двох фенілаланінів, хоча їхня селективність була незначною. У цих полімерах навіть β -циклодекстринові залишки 6-ААМ-ЦД розташовувалися комплементарно до фенольних кілець і зв'язували їх.

У роботі [60] наведені результати дослідження МП, одержаних у водному середовищі з бісакрилоїл- β -ЦД і 2-акрилоїламідом-2,2'-диметилпропансульфоновою кислотою (AMPSA) як функціональних мономерів, та зшитих N,N'-диакрилоїлпіперазином у присутності темплатів — енантіомерів фенілаланіну (D-Phe та L-Phe). МП використовували як хіральні стаціонарні фази в вискоэффек-

тивній рідинній хроматографії. Синтезовані МП демонстрували селективність по відношенню до обох відповідних темплатів. Хроматографічними та флуоресцентними дослідженнями було показано, що найбільш високу селективність по відношенню до молекул темплатів мали ті ділянки розпізнавання, які містили як ЦД, так і AMPSA-функціональні групи.

Метод В. Термічна полімеризація. Термічною полімеризацією, зокрема, одержували синтетичний рецептор на креатинін [61]. Останній виводиться з людського організму через нирки, тому його концентрація є важливим клінічним показником.

Методика синтезу даного виду МП була такою: в 1 мл водного розчину NaOH при 65°C розчиняли 1 г β -ЦД. Потім швидко додавали різні кількості креатиніну (7.5—60 мг), які містили 0.5 мг NaNH_4 . Після перемішування розчину повільно додавали 0.5 мл епіхлоргідрину (зшиваючий агент). Мольне співвідношення β -ЦД до зшиваючого агента становило 1:10. Полімерна маса була одержана після 5 год реакції. Потім МП висушували під вакуумом та подрібнювали. Частки полімеру промивали метанолом для повної екстракції креатиніну та просіювали крізь сито з розміром комірок 100—170 меш, щоб одержати порошок з розміром частинок 75—90 мкм. Неімпринтований полімер одержували аналогічним чином без додавання креатиніну.

Здатність до сорбції креатиніну одержаними МП визначали за допомогою вискоэффективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). У кожному досліджуваному розчині концентрація креатиніну становила 10 мг/дЛ.

Як видно з табл. 1, незалежно від співвідношення β -ЦД—темплат кількість адсорбованого креатиніну вище, ніж у неімпринтованого полімеру. Авторами показано, що більшою адсорбцією відрізняється МП, у якого співвідношення ЦД : темплат становить 3:2.

Таблиця 1

Кількість адсорбованого креатиніну в залежності від мольного співвідношення β -ЦД/креатинін

β -ЦД : темплат	Креатинін, мг/г	β -ЦД : темплат	Креатинін, мг/г
3:2	5.98 ± 0.525	12:1	1.98 ± 0.450
3:1	4.91 ± 0.100	Неімпринтований полімер	1.53 ± 0.240
6:1	1.88 ± 0.150		

Досліджено розділення креатиніну в суміші з такими його структурними аналогами, як креатин, N-гідрокси-сукцинімід та 2-піролідон. Результати адсорбції з розчинів подвійних та потрійних сумішей зазначених речовин показують, що молекулярно-імпринтований β -ЦД демонструє досить ефективно розпізнавання креатиніну. Таким чином, встановлено, що креатинін-імпринтований полі- β -ЦД має специфічну розпізнавальну властивість і значний потенціал для визначення креатиніну в біологічних рідинах.

Метод Г. Одержання мікросфер молекулярно-імпринтованого циклодекстрину в емульсії ДМ СО/ПДМС (полідиметилсілоксан) [62, 63]. Наведеними вище методами синтезу МП-ЦД отримують у вигляді порошків. Між тим використання таких матеріалів у фармацевтиці є досить проблематичним, тому що є необхідність одержання порошків з однорідними частинками за розмірами та формою.

У статті [62] приведені результати синтезу МП-ЦД, одержаних у вигляді мікросфер (МС) в емульсії ДМСО/ПДМС з використанням холестеролу як темплатної молекули. Потім здійснювали розпізнавання холестеролу у присутності прогестерону, тестостерону, тестостерон пропіонату і тестостерон енантату.

Встановлено, що найменший діаметр МС МП-ЦД був одержаний при температурі реакції 95 °С. Зміною в'язкості ПДМС можна варіювати розмір часток МС МП-ЦД. Так, при в'язкості ПДМС 50 та 1000 мм²/с діаметр частинок МС МП-ЦД дорівнював, відповідно, 146 та 43 мкм. Співвідношення β -ЦД та зшиваючого агента (2,4-ТДІ) становило 1:10.

У табл. 2 представлені показники адсорбуючої здатності МС МП-ЦД, одержаного при температурі 95 °С, в'язкості ПДМС 100 мм²/с, по відношенню до різних стероїдів. Як видно з даної таблиці, адсорбуюча здатність МС МП-ЦД по відношенню до стероїдів, близьких за структурою до холестеролу, аналогічна для МП-ЦД і вища, ніж у неімпринтованих полімерів. Цей факт свідчить про те, що холестерол-специфічна адсорбуюча здатність зберігається і в мікросферах.

Метод Д. Прищеплення на силікагель [64—67]. Для одержання МП на основі ЦД існує також метод, який базується на його прищепленні на силікагель [64—66] або полігліцидилметакрилат (ПГДМА) [67]. Молекулярно-імпринтований ЦД-полімер, іммобілізований на силікагель, викорис-

Т а б л и ц я 2

Адсорбуюча здатність МС МП-ЦД до стероїдів (%)

Стероїд ("гість")	Мікросфери*		ЦД-полімери*	
	I	II	I	II
Холестерол	51	34	60	16
Прогестерон	54	51	47	35
Тестостерон	32	28	27	18
Тестостерон пропіонат	48	43	43	27
Тестостерон енантат	59	52	55	30

* I — імпринтовані; II — неімпринтовані.

товували для адсорбції холестеролу [64] або як стаціонарну фазу в ВЕРХ для розділення енантіомерів амінокислоти — фенілаланіну (L-Phe та D-Phe), а також деяких антибіотиків [65]. У такий спосіб було одержано МП з використанням триптофану (молекула-шаблон). За допомогою високоефективної рідинної хроматографії визначено, що одержаний МП селективно відділяв триптофан від інших амінокислот та розділяв його енантіомери.

Прививкою на силікагель були одержані синтетичні рецептори на деякі фізіологічно активні олігопептиди [66]. Як функціональні мономери використовувались амінопохідні β -ЦД: моно-3-(N-акриламід)-3-деокси- β -ЦД та моно-6-(N-акриламід)-3-деокси- β -ЦД. Досліджено селективність одержаних МП по відношенню до γ -ендорфіну.

Аналогічно, але з використанням ПГДМА, було одержано МП для урсолової кислоти та продемонстровано його ефективність при розділенні з олеанолевою кислотою. Встановлено, що при синтезі таких МП ефективним є використання двох мономерів — ЦД та акриламід (АА), що пов'язано з утворенням комплексів як за рахунок гідрофобної взаємодії з порожниною ЦД, так і водневих зв'язків з функціональними групами АА. Для МП, одержаних цим методом, на відміну від інших МП, є характерним наявність двох центрів з високою та низькою зв'язуючою здатністю по відношенню до шаблону. Для цих центрів, за методом Скатчарда, розраховували рівноважну константу дисоціації та максимальну сорбційну ємність.

Таким чином, показано, що на основі природних молекул-макроциклів, якими є циклодекстрини, використовуючи методи молекулярного імпринтингу, можна створювати синтетичні рецептори

для широкого спектру речовин зі застосуванням їх у хімічній, біотехнологічній, фармацевтичній та інших галузях промисловості.

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены основные пути и методы получения молекулярно-импринтированных полимеров (МИП) на основе циклодекстринов. В частности, охарактеризовано получение МИП с использованием в качестве шаблонов органических молекул разных размеров и природы, показана зависимость сорбционных и селективных свойств МИП от способа их синтеза.

SUMMARY. The main directions for design and development of molecularly-imprinted polymers (MIPs) based on cyclodextrins are summarized. Particularly, obtaining of MIPs involving organic molecules-templates, having different forms and size are described. Dependency of MIPs' binding ability and selectivity on the methods of their synthesis are being discussed.

1. Химия комплексов “гость—хозяин”. Синтез, структуры и применение / Под ред. Р. Регтле, Э. Вебера. -Пер. с англ. -М.: Мир, 1988.
2. Haupt K., Mosbach K. // Chem. Rev. -2000. -**100**. -P. 2495—2504.
3. Piletsky S.A., Alcock S., Turner A.P.F. // Trends in Biotechnology. -2001. -**19**. -P. 3—11.
4. Molecularly imprinted polymers-man-made mimics of antibodies and their application in analytical chemistry / Ed. B. Sellegren. -Amsterdam: Elsevier, 2001.
5. Komiyama M., Takeuchi T., Mukawa T., Asanuma H. Molecular Imprinting: From Fundamentals to Applications. -Weinheim: Wiley-VCH, 2003.
6. Mayes A.G., Whitcombe M.J. // Adv. Drug Delivery Rev. -2005. -**57**, № 12. -P. 1742—1778.
7. Spivak D.A. // Ibid. -2005. -**57**, № 12. -P. 1779—1794.
8. Yan M., Ramstrom O. Molecularly Imprinted Materials: Science and Technology / Ed. Marcel Decker. -New York, 2005.
9. Лисичкин Г.В., Крутяков Ю.А. // Успехи химии. -2006. -**75**, № 10. -С. 998—1017.
10. Бойко В.В., Рябов С.В., Кобріна Л.В., Керча Ю.Ю. // Полімер. журн. -2008. -**30**, № 2. -С. 97—110.
11. Сергеева Т.А., Сергеева Л.М., Бровко О.О. // Там же. -2009. -**31**, № 3. -С. 199—206.
12. Бойко В.В., Кобилінський С.М., Рябов С.В., Керча Ю.Ю. // Укр. хім. журн. -2010. -**76**, № 1. -С. 51—59.
13. Mayes A.G., Andersson L.I., Mosbach K. // Anal. Biochem. -1994. -**222**. -P. 483—488.
14. Aherne A., Alexander C., Payne M.J. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -1996. -**118**. -P. 8771—8772.
15. Jenkins A.L., Yin R., Jensen J.L. // Analyst. -2001. -**126**. -P. 798—802.
16. Ye L., Yu Y., Mosbach K. // Ibid. -2001. -**126**. -P. 760—765.
17. Zhy Q.Z., Haupt K., Knopp D., Niessner R. // Anal. Chim. Acta. -2002. -**468**. -P. 217—229.
18. Szejtli J. // Chem. Rev. -1998. -**98**, № 5. -P. 1743—1754.
19. Del Valle E.M.M. // Process Biochem. -2004. -**39**. -P. 1033—1046.
20. Donze C., Coleman A.W. // J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem. -1993. -**16**. -P. 1—15.
21. Connors K.A. // Chem. Rev. -1997. -**97**. -P. 1325—1358.
22. Liu L., Guo Q.-X. // Ibid. -1998. -**98**, № 5. -P. 1875—1918.
23. Liu L., Guo Q.-X. // J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem. -2002. -**42**. -P. 1—14.
24. Khan A.R., Forgo P., Stine K.J., D'Souza V.T. // Chem. Rev. -1998. -**98**. -P. 1977—1996.
25. Takahashi K. // Ibid. -1998. -**98**. -P. 2013—2033.
26. Рябов С.В. Автореф. дис. ... докт. хим.наук. -Київ, 2007.
27. Loftsson T. // J. Pharm. Sci. -1996. -**85**. -P. 1017—1025.
28. Pariot N., Edwards-Levy F., Andry M.C., Levy M.-C. // Int. J. Pharm. -2000. -**211**. -P. 19—27.
29. Suzuki I., Egava Y., Mizukawa Y. et. al. // Chem. Commun. -2002. -P. 164—165.
30. Ruderisch A., Pfeiffer J., Schurig V. // J. Chromatogr. A. -2003. -**994**. -P. 127—135.
31. Hishiya T., Asanuma H., Komiyama M. // Polymer J. -2003. -**35**, № 5. -P. 440.
32. Vekama K. // Chem. Pharm. Bull. -2004. -**52**. -P. 900—915.
33. Davis M.E., Brewster M.E. // Nat. Rev. Drug Discov. -2004. -**3**. -P. 1023—1035.
34. Shimpi S., Chauhan B., Shimpi P. // Acta. Pharm. -2005. -**55**, № 2. -P. 139—156.
35. Szejtli J., Fenyvesi E. // Cyclodextrin News. -2005. -**19**. -P. 213—216.
36. Szejtli J., Fenyvesi E. // Ibid. -2005. -**19**. -P. 241—245.
37. Li Fenghyu, Sun Xiaomei, Zhang Haizhen et al. // J. Appl. Polym. Sci. -2007. -**105**, № 6. -P. 3418—3425.
38. Потехина Е.В., Ананьев І.А., Шаповалова Е.Н. и др. // Журн. аналит. химии. -2007. -**62**, № 2. -С. 128—137.
39. Карцова Л.А., Стрельникова Е.Г. // Там же. -2007. -**62**, № 8. -С. 797—801.
40. Белякова Л.А., Варварин А.М., Паляница Б.Б. и др. // Тез. докл. Всеукр. конф. з міжнарод. участю “Хімія, фізика та технологія поверхні наноматеріалів”. -Київ, 28–30 травня, 2008. -С. 112—113.
41. Asanuma H., Kakazu M., Shibata M. et al. // Supramol. Sci. -1998. -**5**, № 3–4. -P. 417—421.
42. Hishiya T., Shibata M., Kakazu M. et al. // Macromolecules. -1999. -**32**, № 7. -P. 2265—2269.
43. Asanuma H., Hishiya T., Komiyama M. // J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chem. -2004. -**50**. -P. 51—55.
44. Sreenivasan K. // J. Appl. Polymer Sci. -1998. -**70**. -P. 15—18.
45. Asanuma H., Kakazu M., Shibata M. et al. // Chem. Commun. -1997. -P. 1971, 1972.
46. Ng S.M., Narayanaswamy R. // Sensors and Actuators B. -2009. -**139**. -P. 156—165.
47. Xu Z., Xu L., Kuang D. et al. // Materials Science

- and Engineering C. -2008. -**28**. -P. 1516—1521.
48. *Esmaeili M.A., Yazdanparast R.* // *Biochim. Biophys. Acta.* -2007. -**1770**. -P. 943—950.
49. *Hishiya T., Asanuma H., Komiyama M.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -2002. -**124**, № 4. -P. 570—575.
50. *Bender M.L., Komiyama M.* *Cyclodextrin Chemistry.* -Berlin: Springer, 1978.
51. *Yu Yang, Yuanyuan Long, Qing Cao et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -2008. -**606**. -P. 92—97.
52. *Asanuma H., Kajiya K., Hishiya T., Komiyama M.* // *Chem. Lett.* -1999. -P. 665.
53. *Asanuma H., Akiyama T., Kajiya K. et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -2001. -**435**. -P. 25—33.
54. *Asanuma H., Hishiya T., Komiyama M.* // *Adv. Materials.* -2000. -**12**, №.14. -P. 1019—1030.
55. *Matsui T., Osawa T., Shirasaka K. et al.* // *J. Inclus. Phenomena and Macrocyclic Chem.* -2006. -**56**. -P. 39—44.
56. *Song S.-H., Shirasaka K., Katayama M. et al.* // *Macromolecules.* -2007. -**40**. -P. 3530—3532.
57. *Zhang W., Qin L., He X.-W. et al.* // *J. Chromatography A.* -2009. -**1216**. -P. 4560—4567.
58. *Harada A., Furue M., Nozacura S.* // *Macromolecules.* -1976. -**9**. -P. 701—703.
59. *Osawa T., Shirasaka K., Matsui T. et al.* // *Ibid.* -2006. -**39**, № 7. -P. 2460—2466.
60. *Piletsky S.A., Andersson H. S., Nicholls I.A.* // *Ibid.* -1999. -**32**, № 3. -P. 633—636.
61. *Tsai H.-A., Syu M.-J.* // *Biomaterials.* -2005. -**26**. -P. 2759—2766.
62. *Egawa Y., Shimura Y., Nowatari Y. et al.* // *Inter. J. Pharm.* -2005. -**293**. -P. 165—170.
63. *Xiao Hong-bo, Wu Hao* // *J. Hunan City Univ. Nat. Sci.* -2007. -**106**, № 1. -P. 320—326.
64. *Soares C.M.F., Zanin G.M., Moraes F.F. et al.* // *J. Inclus. Phenomena and Macrocyclic Chem.* -2007. -**57**. -P. 79—82.
65. *Liu H., Liu C., Yang X. et al.* // *Anal. Chim. Acta.* -2008. -**628**. -P. 87—94.
66. *Song S.-H., Shirasaka K., Hirokawa Y. et al.* // *Supramol. Sci.* -2010. -**22**, № 3. -P. 149—155.
67. *Qin L., He X.-W., Li W.-Y., Zhang Y.-K.* // *J. Chromatography A.* -2008. -**1187**. -P. 94—102.

Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ

Надійшла 07.06.2010