

Касьмова Э.Дж.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОТПЕЧАТКИ ПОЛИМЕРОВ

E.Dzh. Kasymova

MOLECULAR IMPRINTED POLYMERS

УДК: 543 + 547. 992

Дана общая характеристика методов образования молекулярных отпечатков: свойства распознавания, способности молекулы – «гость», влияния растворителя, срока действия молекулярных отпечатков.

It is given general feature of the methods of the formation molecular imprinted, characteristic of the recognition, abilities of the molecule - "guest", influences of the solvent, duration molecular imprinted.

Предприняты значительные усилия для синтеза систем, имитирующие природные процессы молекулярного распознавания [1,2]. Первые исследования связаны с приготовлением низкомолекулярных кольцевых систем, которые могли связывать данный ион с низкомолекулярными молекулами: краун эфиры [3], криптаты [4,5], циклофаны [6], циклодекстрины [7]. Были разработаны методы синтеза молекулярных отпечатков полимера. Принципиальное отличие полимеризации и сшивки функциональных мономеров с низким уровнем энергии и ковалентных взаимодействий, заключается в том, что ранее расположенный темплат (шаблон), необходимо, «заморозить» и получить «отпечатки». Последующее удаление темплатных молекул из трехмерной сетки представляют поры определенного размера и геометрии. Это позволяет признать существование темплата (отпечатка). Под влиянием работ Лайнуса Полинга в 1940 году была написана концепция этого метода, в которой изложены возможности действия антител [8].

Первые селективные сорбенты были получены осаждением силикогеля в присутствии метилового оранжевого и его производных [9]. Эти материалы представляют широкий спектр применения. Таким образом, были изучены материалы, используемые для хирального распознавания [10] или извлечения пестицидов. Хотя, были получены материалы с низкой возможностью селективности и коротким сроком действия, это направление исследований было закрыто.

Принципы метода молекулярных отпечатков были изложены в работах Дж. Вульфа в 1975 году [11], затем в работах Мосбаха в 1984 году [12]. Простота использования, относительно низкая стоимость и широкий спектр возможностей молекул – «гостя» положило начало развития этого метода, что свидетельствуют увеличение числа публикаций [13]. Область применения отпечатков в полимерной сетке весьма разнообразна. Например, извлечение энантимеров, распознавание элементов под действием чувствительных датчиков (сенсоров), катализа-

торов, приготовление систем для стереочувствительных синтезов и селективных сорбентов.

Подготовка материалов начинается с позиционирования функциональных мономеров вокруг темплата. Темплат взаимодействует с возможными местами мономера ковалентными и не ковалентными связями (водородной, Ван-дер-Ваальсовыми, π - π и т. д.). Затем сшивают, где происходит «заморозка» геометрии пор в полимерной сетке. Темплат извлекают, оставляя полимер с полостями, способных к молекулярному распознаванию. Образование отпечатков в полимерной сетке начинается с выбора молекул темплата. Эта молекула является материалом, который фиксирует места в своей памяти. Выбор остается ограниченным, хотя, функциональные мономеры доступны и чувствительны к взаимодействиям. В зависимости от сферы изучения были использованы различные молекулы: аминокислоты, производные сахарозы, стероидов, нуклеотидов, пестицидов, красителей, ионы металлов, более инертных молекул (антрацен, бензол и его производные) и даже более сложные молекулы, такие как белки и ферменты. Для этого были использованы некоторые типы мономеров. Были также синтезированы системы такие, как полиуретаны, полипирролы и полимидазола. Вызывают интерес силикаты и золь-гель стекла.

На первом этапе взаимодействия происходит образования комплекса между функциональными мономерами и темплатом. Структура и стабильность определяются поведением молекулярных отпечатков в полимере. Взаимодействия должны быть достаточно сильными и мобильными, чтобы темплат и молекула «гость» могли взаимодействовать на более поздних этапах. Эти взаимодействия должны быть быстрыми и обратимыми. Для данной цели имеет решающее значение оптимальный выбор различных компонентов.

Могут быть выделены различные методы в зависимости от того какая связь существует между темплатом и молекулой «хозяин», т. е. ковалентная или не ковалентная: ковалентные взаимодействия, этот подход предполагает формирование легко извлекаемого комплекса [14]. Первый пример отпечатков в полимерной сетке был представлен группой ученых Вульфа, где использовали обратимые образования эфирных связей между диолом и 4-винилфенилборной кислоты [15]. Скорость реакции систем между эфиром и борной кислотой сравнимы со скоростями систем не ковалентных связей [16].

Можно отметить, что системы с использованием различных борных кислот приводит к взаимодействию с темплатом, где образуются молекулярные отпечатки, что обеспечивает более высокое разрешение рацемических смесей, чем те которые состоят из одной борной кислоты [17]. Также были использованы соединения с ковалентными связями Шиффовы основания [18], эфиров [19], амидов [20], кеталей [21]. Однако их медленная кинетика взаимодействия между мономером и темплатом, привела к необходимости исключить их применения. Хотя, эти ковалентные связи обеспечивают определенные полости, где функциональные мономеры ограничивают выбор, следовательно, ограничивается использование темплата.

Нековалентные взаимодействия: этот подход проще в использовании и он может адаптировать темплат к более широкому диапазону использования. Здесь «гость» взаимодействует с одним из нескольких функциональных мономеров [22] в виде комплекса. Стабильность комплекса зависит от различных компонентов, присутствующих в смеси. Силы, участвующие во взаимодействиях могут включать: ионные [23], водородные [24], π-π связи [25] и гидрофобные взаимодействия [26]. Нестабильность комплекса является сформированной в системе, основанной на этих типах взаимодействия, они часто приводят к образованию молекулярных отпечатков полимера, которые менее точны, чем те, которые образованы за счет ковалентных связей. С другой стороны, скорость обмена «гость-хозяин» более быстрая и молекулярные отпечатки полимера подходят для использования в хроматографии. Среди наиболее часто используемых мономеров являются карбоновые кислоты (м-акриловая, винилбензойная кислоты), сульфокислоты и гетероциклические основания (винилпиридин, винилимидазол).

В настоящее время, большие усилия прилагаются, для расширения диапазона темплатов, которые могут быть использованы и для улучшения специфичности «не ковалентных» молекулярных отпечатков в полимере. Первые разработанные системы не отличались высокой избирательностью. Был проведен эксперимент, где условия эксперимента оптимизированы (процесс синтеза, соотношения «хозяин-гость», элюент и т.п.), Мосбах и другие получили соединения с аналогичной избирательностью, у которых образованы ковалентные связи. Из-за происходящих слабых взаимодействий, необхо-

димо добавить большое количество функционального мономера для сдвига равновесия в сторону образования комплекса (типичный мономер: гость в соотношении 4:1). Это приводит к формированию, отпечатков внутри сетки, а также происходит снижение специфичности молекулярных отпечатков в полимере. В хроматографических приложениях наблюдаются расширения пиков. Для решения этой проблемы, были использованы новые мономеры и темплат.

Молекулярные отпечатки полимера определяют форму и геометрию полостей. Наиболее широко используется метод, состоящий в приготовлении массы полимера, который затем размалывают и сортируют. Полученные частицы (рис.1(1)), используют в различных приложениях [27-29]. Были разработаны и другие методы для использования молекулярных отпечатков в хроматографии. Для электрофореза [30] полимеры получают в колонках [31] и капиллярных системах. Предприняты усилия для получения более однородных материалов. Это было сделано двумя способами: «прививки» или «покрытия» частицами, которые представляют собой молекулярные отпечатки. Частицы покрывали кремнеземом или триметилпропан триметакрилатом [32-39]. Свек и Фроше, использовавшие этот процесс, назвали его «два шага набухания». Первый шаг состоит в производстве полистирольной подложки гранул и второй в полимеризации внутри них молекулярных отпечатков, что приводит к образованию сферических гранул [40], а также получение полимерных гранул через процессы эмульсии и суспензии [41-46]. Получены сферические отпечатки частиц, которые используются в качестве стационарной фазы в хроматографии (рис.6(2)). Изучены формирования тонких слоев и мембран, для аналитических приложений и в качестве сенсоров. Молекулярные отпечатки полимеров образуются непосредственно на поверхности электродов [47] или частицы молекулярных отпечатков полимера находятся вместе, благодаря связывающему веществу для получения материалов аналогичные тем, которые используются для тонкослойной хроматографии [48]. В первом методе нет этапа дробления, следовательно, снижается риск деформации пор. Метод отпечатков поверхности изучен в работах [49-55], где темплат растворяют в присутствии функционального мономера, предварительно комплекс прививают на активированной поверхности (кремнезем или стеклянная поверхность).

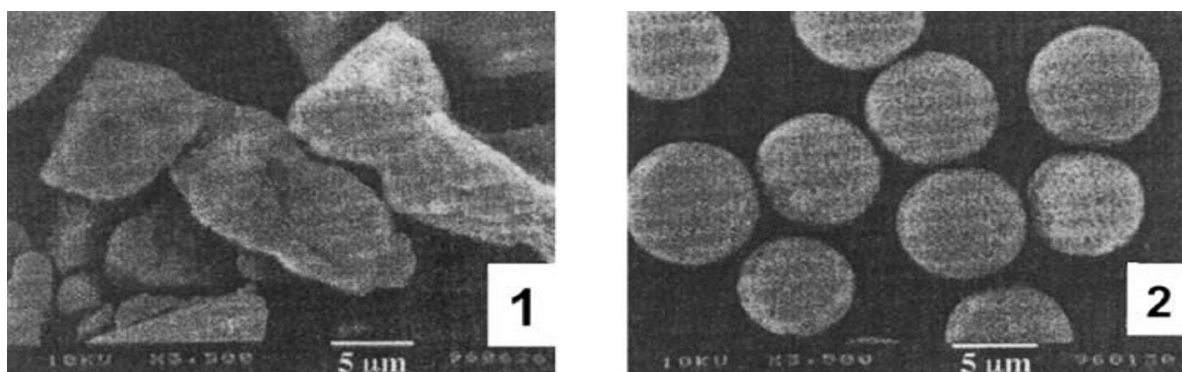


Рис. 1. 1 - молекулярные отпечатки полимера, полученные седиментацией; 2 - молекулярные отпечатки полимера, полученные в эмульсионных процессах.

Этот подход может оказаться особенно интересным для распознавания макромолекул такие, как белки, которые представляют намного больше проблем при вставке и извлечения темплата, чем низкомолекулярные соединения [56]. Использование подобных методов, при сорбции металла, также может переходить с мест на поверхность [57]. В последнее время развиваются такие направления, как синтез проницаемых молекулярных отпечатков. Молекула – «гость» является вставкой на очень пористом материале (подложка сетки), затем вокруг него проводится полимеризация. Подложку сетки уничтожают, оставив высокопористые молекулярные отпечатки полимера, которые подходят для хроматографических приложений [58].

Этап извлечения темплатных молекул (молекул – шаблона)

Извлечения темплатов происходит, через легко, гидролизуемые ковалентные и не ковалентные связи, которые составляют около 90% [59]. Оставшиеся молекулы находятся в зонах очень высокой сшивки. Эта проблема усугубляется с макромолекулами, где снижается эффективность извлечения за счет стерических помех. Кроме того, синтез молекулярных отпечатков полимеров требует большого количества молекул – «гость» (от 50 до 500 ммоль на грамм полимера).

Условия извлечения должны быть оптимизированы для получения большого количества темплатов, около 99% [60,61].

На этапе извлечения используются соответствующие растворители. Сам процесс часто оказывается продолжительным, это зависит от участия системы, поэтому автоматизация этапов промывания для промышленного применения остается проблемной. Формы полостей и местонахождение функциональных групп дополняют друг друга в молекуле – «гость», при извлечении темплата из трехмерного пространства.

Влияние растворителя

Эта область мало изучена, выбор растворителя является особенно важным в оптимизации свойств молекулярных отпечатков полимеров.

Для нековалентных систем, на этапах синтеза и полимеризации растворитель играет важную роль в том, что влияет на тип и силу возникающих взаимодействий. Они сильно зависят от полярности и коэффициента диссоциации. Например, молекулярные отпечатки полимера состоят из этиленгликоля диметакрилата и метакриловой кислоты, которые полимеризованы вокруг атразина, лучший эффект был получен с неполярными растворителями, как толуол и дихлорметан [62]. Молекулярные отпечатки полимеров, которые получены на ковалентных взаимодействиях, незначительно зависят от типа растворителя [63].

Растворитель создает поры и в сочетании с другими параметрами такими, как температура, которая влияет на морфологию материала (размер и форма полостей). Макропористая сетка является предпочтительнее, для хроматографических приложений. Полости становятся более доступными, время процесса распознавания увеличивается, а время удержания частиц сокращается. Например, использование ацетонитрила, как растворителя для акрилатных сеток приводит к образованию макропористой структуры, чем хлороформ [64].

При проверке свойств молекулярных отпечатков полимера, растворитель изменяет морфологию сетки через процессы набухания. Например, в акрилатных системах большее набухание происходит в хлорированных растворителях, как хлороформ и дихлорметан, чем тетрагидрофуран или ацетонитрил. Набухаемость может уменьшать способность распознавания. Поэтому разумно использовать аналитический растворитель, структура которого ближе к синтетическому растворителю, чтобы создать идентичные микро – среды, в которых преобладают сетки первоначального приготовления [65]. В настоящее время, получены молекулярные отпечатки полимеров, синтезированные из

органических соединений. Их переносят в водные системы, которые широко используются (белковые распознавания) [66,67]. Это создает определенные проблемы в системе двух типов, которые существенно отличаются Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями для органических систем и гидрофобными взаимодействиями, а также комплексообразованием в водной среде [68].

Способность молекулы – «гость»

Как отмечалось выше, определенное количество молекулярных отпечатков полимера остается недоступным. Это связано с остаточными темплатами, которые чрезмерно сшиты или подвержены деформации сетки. В ковалентных системах от 80% до 90% оккупированные отпечатки могут быть снова освобождены, в не ковалентных системах от 10% до 15% [69]. Поэтому не ковалентные системы имеют низкую способность материалов. На рис.13 показано различие в поведении, которое описано в работах [70]. После извлечения темплата происходит деформация мест распознавания, связанная с набуханием молекулярных отпечатков полимеров, благодаря растворителю или релаксации полимерных цепей, которые препятствуют повторной вставке. Если молекула – «гость» связана ковалентными взаимодействиями (рис.8(1)), то связывание происходит исключительно с определенными внутренними отпечатками полостей, которые набухают преимущественно действию вставки. Для не ковалентных систем (рис.8(2)), в связи с внедрением избытка функционального мономера, $\frac{3}{4}$ мест определены вне полостях. Набухание происходит по всему полимеру и приводит к необратимой деформации отпечатков. Эти процессы подчеркивают, что использующиеся функциональные мономеры могут взаимодействовать в стехиометрических пропорциях с темплатом. Молекулярные отпечатки полимера характеризуется низкой способностью для молекулы – «гость» (0.1мг на 1г молекулярных отпечатков полимера). Развитие новых полимерных систем с участием новых сшивающих веществ (трифункциональных или более) привело к значительному росту их способностей. Некоторые системы в состоянии связывать до 1мг рацемической смеси пептидов с 1г молекулярных отпечатков полимера [71].

Специфика распознавания

Повторная вставка молекулы – «гость» или молекул с аналогичной структурой определены специфичностью распознавания, которое создает легко идентифицирующий сигнал. Из-за низкой способности сетки использование молекулярных отпечатков полимера создает некоторые проблемы. Были рассмотрены два подхода в решении данной проблемы:

Прямое измерение взаимодействия между сеткой и молекулой – «гость», т. е. введение флуоресцентных зондов через функциональный

мономер или через молекулу – «гость», что позволит определить точно изменения в ближайшем окружении [72]. Использование молекулярных отпечатков полимера, в распознавании элементов – сенсоров привели к развитию этого метода.

На основе анализа состава растворителя на хроматографе можно получить большой объем информации о сетке (способность, специфичность, константы диссоциаций и т. д.). Аналогичные анализы проводят в статических условиях, где молекулярные отпечатки полимеров помещают в раствор известного состава. Появление или исчезновение всплывающих молекул можно оценить, благодаря введенным изотопным меченым атомам [73] или спектроскопическому анализу [74]. Результаты полученных молекулярных отпечатков полимеров следует рассматривать вместе с результатами полученными в сетке того же химического состава, синтезированных в тех же условиях, но в отсутствие темплата.

Исследования показали, что функции полости является главным фактором в процессе распознавания, где форма полости в целом уличает избирательность. Эксперименты доказали, что распознавание полостей хиральных молекулярных отпечатков полимера вызывает хиральность всей полимерной структуры.

Срок действия молекулярных отпечатков полимера

Молекулярные полимерные отпечатки обладают хорошей физической стабильностью (механическая устойчивость к высоким давлениям и температурам) и хорошей химической стабильностью (устойчивость к основаниям, кислотам, органическим растворителям и ионам металлов). Молекулярные полимерные отпечатки можно использовать более 100 раз, хранить при комнатной температуре без потерь их специфического распознавания. Эти свойства придают молекулярным отпечаткам полимеров множество преимуществ, в сравнении с их аналогами.

Литература:

1. a) Fischer E (1894) Ber Dtsch Chem Ges 27:2985; b) Lichtenthaler FW (1994) Angew Chem Int Ed Engl 33:2364
2. a) Koshland DE (1965) Angew Chem Int Ed Engl 33:2375; b) Yankeelov JA, Koshland DE J Biol Chem 240:1593
3. Lichtenthaler FW (1994) Angew Chem Int Ed Engl 33:2364
4. a) Vugt F (ed) (1991) Supramolecular chemistry. Wiley (London); b) Hoss R, Vugt F (1994) Angew Chem Int Ed Engl 33:375
5. Cram DJ (1988) Angew Chem Int Ed Engl 27:1009
6. Pedersen P (1988) Angew Chem Int Ed Engl 27:1021
7. Lehn JM (1988) Angew Chem Int Ed Engl 27:89
8. Schneider HJ (1991) Angew Chem Int Ed Engl 30:1417
9. Wenz G (1994) Angew Chem Int Ed Engl 33:803

10. Lerner RA, Benkovic SJ, Schulz RG (1991) *Science* 252:659
11. Pauling L (1940) *J Am Chem Soc* 60:2643; b) Pauling L (1949) *Chem Eng News* 27:913
12. Dickey FH (1949) *Proc Natl Acad Sci USA* 35:227; b) Dickey FH (1955) *J Phys Chem* 59:695
13. Curti R, Colombo U (1952) *J Am Chem Soc* 74:3961; b) Beckett AH, Anderson P (1957) *Nature (London)* 179:1074
14. Bernhard SB (1952) *J Am Chem Soc* 74:4946
15. a) Wulff G, Sarhan A (1972) *Angew Chem Int Engl* 11:341; b) Wulff G, Sarhan A, Zabrocki K (1973) *Tetrahedron Lett* 4329; c) Wulff G, Sarhan A (1978) *US Patent* 4727730
16. Andersson LI, Sellergren B, Mosbach K (1984) *Tetrahedron Lett* 25:5211
17. Wulff G (1995) *Angew Chem Int Ed Engl* 34:1812
18. Shea KJ (1994) *Trends Polym Sci* 2:166
19. Bartsch RA, Maeda M (eds) (1997) *ACS Symposium Series*, p 703
20. Mosbach K (1994) *Trends Biochem* 19:9
21. Anderson HS, Nicholls IA (1997) *Recent Res Dev Pure Appl Chem* 1:133
22. Takeuchi T, Matsui J (1996) *Acta Polymer* 47:471
23. a) Haupt K, Fradet A (2001) *Actualité Chimique* 4:23; b) Haupt K (2002) *Nature Biotechnol* 50:5; c) Haupt K (2003) *Chem Commun* 2:171; d) Haupt K, Mosbach, K (2000) *Chem Rev* 100:2495
24. Steinke J, Sherrington DC, Dunkin IR (1995) *Adv Polym Sci* 123:81
25. Bruggemann O (2002) In: Freitag R (ed) *Synthetic polymers for biotechnology and medicine*. Landes Bioscience (ISBN: 1-58706-027-2)
26. a) Lepistu M, Sellergren B (1989) *J Org Chem* 54:6010; b) Hamase K, Iwashita K, Zaitu K (1999) *Anal Sci* 15:411; c) Whitcombe MJ, Vulfson EN (2001) *Adv Mater* 31:467
27. a) Fischer E (1894) *Ber Dtsch Chem Ges* 27:2985; b) Lichtenthaler FW (1994) *Angew Chem Int Ed Engl* 33:2364; c) Mayes AG, Andersson LI, Mosbach K (1994) *Anal Biochem* 222:483
28. a) Whitcombe MJ, Rodriguez ME, Villar P, Vulfson EN (1995) *J Am Chem Soc* 117:7105; b) Asanuma H, Kakazu M, Shibata M, Hishiyama T, Komiyama M (1997) *Chem Commun* 1971; c) Piletsky SA, Piletskaya EV, Sergeeva TA, Panasyuk TL, El'skaya AV (1999) *Sens Actuators B Chem* 60:216; d) Hwang CC, Lee WC (2002) *J Chromatogr A* 962:69
29. a) Shea KJ, Spivak D, Sellergren B (1993) *J Am Chem Soc* 115:3368; b) Krotz JM, Shea KJ (1996) *J Am Chem Soc* 118:8154; c) Spivak D, Gilmore MA, Shea KJ (1997) *J Am Chem Soc* 119:4388; d) Matsui J, Tachibana Y, Takeuchi T (1998) *Anal Commun* 35:225
30. a) Matsui J, Miyoshi Y, Doblhoff-Dier O, Takeuchi T (1995) *Anal Chem* 67:4404; b) Muldoon MT, Stanker LH (1997) *Anal Chem* 69:803; c) Matsui J, Kubo H, Takeuchi T (1998) *Anal Sci* 14:699
31. a) Vlatakis G, Andersson LI, Müller R, Mosbach K (1993) *Nature* 361:645; b) Kabayashi T, Wang HY, Fujii N (1995) *Chem Lett* 927; c) Wang HY, Kabayashi T, Fujii N (1996) *Langmuir* 12:4850; d) Wang HY, Kabayashi T, Fukaya T, Fujii N (1997) *Langmuir* 13:5396; e) Kobayashi T, Wang HY, Fujii N (1998) *Anal Chim Acta* 365:81; f) Ye L, Cormack PAG, Mosbach K (1999) *Anal Commun* 36:35
32. Andersson HS, Koch-Schmidt AC, Ohlson S, Mosbach K (1996) *J Mol Recognit* 9:675
33. Vlatakis G, Andersson LI, Müller R, Mosbach K (1993) *Nature* 361:645
34. Andersson LI, Müller R, Vlatakis G, Mosbach K (1995) *Proc Natl Acad Sci* 92:4788
35. a) Sellergren B (1994) *J Chromatogr* 673:133; b) Sellergren B (1994) *Anal Chem* 66:1578
36. a) Haupt K, Noworyta K, Kutner W (1999) *Anal Commun* 36:391; b) Bowman MAE, Allender CJ, Brain KR, Heard CM (1998) *Drug development assay approaches, including molecular imprinting and biomarkers*. Reid R, Hill H, Wilson I (eds), Royal Society of Chemistry, 25:37; c) Andersson LI (1996) *Anal Chem* 68:111
37. Kido H, Miyajima T, Tsukagoshi K, Maeda M, Takagi M (1992) *Anal Sci* 8:749
38. Bae SY, Zeng X, Murray GM (1998) *J Anal At Spectrom* 13:1177
39. Rosatzen T, Andersson LI, Simon W, Mosbach K (1991) *J Chem Soc Perkin Trans 2* 1261
40. a) Matsui J, Kato T, Takeuchi T, Suzuki M, Yokoyama K, Tamiya E, Karube I (1993) *Anal Chem* 65:2223; b) Hosoya K, Yoshikako K, Tanaka N, Kimata K, Araki T, Haginaka J (1994) *Chem Lett* 1437
41. Dickert FL, Besenbuck H, Tortschanoff M (1998) *Adv Mater* 10:149
42. a) Shea KJ, Dougherty TK (1986) *J Am Chem Soc* 108:1091; b) Shea KJ, Sasaki DY (1989) *J Am Chem Soc* 111:3442; c) Shea KJ, Sasaki DY (1991) *J Am Chem Soc* 113:4109; d) Shea KJ, Sasaki DY, Stoddard GJ (1989) *Macromolecules* 22:1722; e) Shea KJ, Dougherty TK (1986) *J Am Chem Soc* 108:1091
43. Ratner BD, Shi H (1999) *Curr Opin Solid State Mater Sci* 4:395
44. Rich JO, Mozhaev VV, Dordick JS, Clark DS, Khmel'nitsky Y L (2002) *J Am Chem Soc* 124:5254
45. Hosoya K, Shirasu Y, Kimata K, Tanaka N (1998) *Anal Chem* 70:943
46. Arshady R, Mosbach K (1981) *Makromol Chem* 182:687
47. Andersson LI, Sellergren B, Mosbach K (1984) *Tetrahedron Lett* 25:5211
48. Sellergren B, Lepistu M, Mosbach K (1988) *J Am Chem Soc* 110:5853
49. Matsui J, Miyoshi Y, Takeuchi T (1995) *Chem Lett* 1007
50. Fischer L, Müller R, Ekberg B, Mosbach K (1991) *J Am Chem Soc* 113:9358
51. Kugimiya A, Takeuchi T (1999) *Anal Chim Acta* 395:251
52. Norrluw O, Glad M, Mosbach K (1984) *J Chromatogr* 299:29
53. Ramström O, Ye L, Yu C, Gustavsson PE (1997) *Molecular and ionic recognition with imprinted polymers*. ACS Symposium 703, p 82
54. Dunkin IR, Lenfeld J, Sherrington DC (1993) *Polymer* 34:77
55. Beach JV, Shea KJ (1994) *J Am Chem Soc* 116:379
56. McNiven S, Kato M, Levi R, Yano K, Karube I (1998) *Anal Chim Acta* 365:69
57. Shea KJ, Dougherty TK (1986) *J Am Chem Soc* 108:1091
58. Dhal PK, Arnold FH (1991) *J Am Chem Soc* 113:7417
59. Wulff G, Gross T, Schunfeld R (1997) *Angew Chem Int Ed Engl* 36:1962
60. Chen H, Olmstead MM, Albright RL, Devenyi J, Fish RH (1997) *Angew Chem Int Ed Engl* 36:642
61. a) Wulff G (1986) *Polym Reagents Catal* 308:186; b) Wulff G (1993) *Trends Biotechnol* 11:85

62. Matsui J, Nicholls IA, Karube I, Mosbach K (1996) Anal Chim Acta 335:71
63. Sarhan A, Wulff G (1982) Makromol Chem 183:85
64. a) Glad M, Norrlin O, Sellergren B, Siegbahn B, Mosbach K (1985) J Chromatogr 347:11; b) Venton DL, Gudipati E (1995) Biochim Biophys Acta 1250:126
- Molecular Imprinting: State of the Art and Perspectives 3165. Dickert FL, Forth P, Lieberzeit P, Tortschanoff M (1998) Fresenius J Anal Chem 360:759
65. Malitesta C, Losito I, Zamboni PG (1999) Anal Chem 71:285
66. Haupt K (1997) Molecular and ionic recognition with imprinted polymers. ACS Symposium 703, p 135
67. Kriz D, Ramström O, Svensson A, Mosbach K (1995) Anal Chem 67:2142
68. Kempe M, Fischer L, Mosbach K (1993) J Mol Recognit 6:25
69. Leonhardt A, Mosbach K (1987) Reactive Polym 6:285
70. Katz A, Davis ME (2000) Nature 403:286
71. a) Wulff G, Lauer M, Böhnke H (1984) Angew Chem Int Ed Engl 23:741; b) Wulff G, Stellbrink H (1990) Recl Trav Chim Pays Bas 109:216
72. a) Wulff G, Vesper W (1978) J Chromatogr 167:171; b) Wulff G, Vietmeier J, Poll HG (1987) Makromol Chem 188:731; c) Wulff G, Schauhoff S (1991) J Org Chem 56:395
73. a) Sarhan A, Wulff G (1982) Makromol Chem 183:1603; b) Sarhan A, Wulff G (1982) Makromol Chem 183:2469

Рецензент: к.хим.н. Литвиненко Т.А.