

# ZASTOWANIE CYKLODEKSTRYN W TECHNOLOGII WDRUKOWANIA MOLEKULARNEGO

## APPLICATION OF CYCLODEXTRINS IN MOLECULAR IMPRINTING TECHNOLOGY

**Katarzyna Pokajewicz, Anna Poliwoda\*,  
Piotr Wieczorek**

*Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Opolski,  
pl. Kopernika 11a, 45-040 Opole  
\*e-mail: Anna.Poliwoda@uni.opole.pl*

---

### Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Cyklodekstryny

2. Polimery z nadrukiem cząsteczkowym

2.1. Natura źródłem inspiracji

2.2. Technika wdrukowania cząsteczkowego

2.2.1. Typy wdrukowania

2.2.2. Zdolność rozpoznawania molekularnego

2.2.3. Wpływ różnych czynników na zdolność rozpoznawania molekularnego

2.3. Techniki syntezy MIP

2.4. Zastosowanie MIP

3. Zastosowanie cyklodekstryn do polimeryzacji materiałów sorpcyjnych z nadrukiem cząsteczkowym

3.1. Cyklodekstryny jako monomery funkcyjne

3.2. Cyklodekstryny jako modyfikatory powierzchni

3.3. Cyklodekstryny jako nośniki

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr Katarzyna Pokajewicz** w roku 2003 ukończyła studia zawodowe na wydziale Przyrodniczo-Technicznym Uniwersytetu Opolskiego oraz w roku 2005 magisterskie na Wydziale Chemii tej samej uczelni. W 2009 uzyskała stopień doktora nauk chemicznych na tym samym wydziale. Następnie przez 11 lat pracowała w firmach prywatnych, takich jak Sigma-Aldrich, Honeywell i Merck. Do pracy badawczej powróciła w październiku 2020 roku, kiedy została zatrudniona na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii UO. Jej zainteresowania naukowe obejmują instrumentalne techniki analityczne oraz metody przygotowania próbki do analizy. Aktualnie zainteresowania naukowe skupiają się wokół analizy chemicznej produktów naturalnych o potencjale leczniczym.



<https://orcid.org/0000-0003-3234-7925>

**Prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek** w roku 1978 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Na tej uczelni w 1982 r. obronił pracę doktorską. Od 1981 r. pracuje w Instytucie/Wydziale Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu, później Uniwersytetu Opolskiego. Habilitował się w zakresie chemii na Politechnice Wrocławskiej w 2001 r., a w 2008 r. otrzymał tytuł Profesora, profesor zwyczajny Uniwersytetu Opolskiego (od 2009). Z-ca Dyrektora Instytutu Chemii (1999-2005), Dyrektor Instytutu Chemii (2005-2008), Prorektor UO ds. badań i współpracy z zagranicą (2008-2012), Dziekan Wydziału Chemii (2012-2019), Dyrektor Instytutu Chemii (2019-). Laureat wielu nagród, w tym Nagrody PTChem na najlepszą pracę naukową im. Prof. Kemuli (1998 r.), 3 nagród ministra (1987, 1989, 2002), Medalu KEN. Odbył wiele staży w renomowanych ośrodkach zagranicznych: w 1980 Instytut Chemii Makromolekularnej Czechosłowackiej Akademii Nauk w Pradze (6 mies.); w 1994 (6 mies.) grant Swedish Natural Science Research Council; 1997/1998 (6 mies.) - stypendium Swedish Institute, Uniwersytet w Lund, visiting researcher. 1995/1996 (6 mies.) - stypendium DAAD, Uniwersytet Techniczny w Monachium, docent. Przebywał jako visiting professor w Uniwersytetach w Gironie, Lund, Bath, Bayreuth, Banskiej Bistricy. Specjalność – chemia organiczna, chemia analityczna, techniki rozdzielania związków organicznych, rozdzielanie i oznaczanie czystości optycznej stereoizomerów, chromatografia i inne metody separacyjne (HPLC, GC, CZE), metody przygotowania próbek, substancje biologicznie aktywne.



<https://orcid.org/0000-0002-0016-0114>

**Dr hab. Anna Poliwoda, prof. UO** jest absolwentką Instytutu Chemii Uniwersytetu Opolskiego uzyskując kolejno tytuł zawodowy magistra w 2001 roku oraz stopnie doktora nauk chemicznych w 2006 roku i doktora habilitowanego w 2019 roku. Aktualnie jest zatrudniona na Wydziale Chemii UO na stanowisku profesora nadzwyczajnego. Specjalizuje się w opracowywaniu nowych procedur analitycznych do wydzielenia, zateżania, oznaczania oraz identyfikacji związków biologicznie czynnych z użyciem różnych metod ekstrakcji oraz zaawansowanych technik analizy instrumentalnej. Opracowuje również nowe układy sorpcyjne, w tym materiały oparte na polimerach z odciskiem cząsteczkowym oraz z wykorzystaniem tzw. bioodpadów. Wykorzystuje technikę HPLC-MS oraz CE w identyfikacji nowo zsyntezowanych związków organicznych, oraz substancji wyizolowanych z produktów naturalnych, próbek środowiskowych i biologicznych, a także do monitorowania przebiegu procesów biotransformacji proleków, nutraceutyków i ksenobiotyków. W latach 2001 – 2004 odbyła kilkumiesięczne staże na Wydziale Chemii Uniwersytetu w Lund (Szwecja, grantu Swedish Natural Science Research Council). Brała udział jako główny wykonawca w 7 grantach badawczych finansowanych ze środków zewnętrznych.



<https://orcid.org/0000-0002-0339-3861>

## ABSTRACT

In the last decade molecular imprinted polymers (MIP) have gained great interest in the area of selective recognition various type substances. Scientific work in this field is carried out very intensively - the methods of synthesis are modified and improved, new types of hydride materials are created, as well as new reagents for synthesis. In this case, cyclodextrins (CD) and their analogues show good molecular recognition ability for its unique physical and chemical properties and suitable cavity structure. As a result, these supramolecular ligands can perform various functions in the MIP technology, and the resulting polymeric materials are characterized by high selectivity and binding specificity (recognition) of analytes structurally matched to the MIP cavity. Of particular importance is the fact that cyclodextrins enable the imprinting not only of low-molecular-weight biologically active compounds, but also of high-molecular molecules (proteins, peptides). The numerous hydroxyl groups available in cyclodextrins are active sites that can form different types of linkages. They can be cross-linked with one another, or they can be derivatized to produce monomers that can form linear or branched networks. This article provides a detailed review of MIPs based on CD and their application in the field of separation science and analytical chemistry in recent years. The discussion is grouped according to the different role of CD in MIPs, that is, functional monomer, carrier modifier, etc.

Keywords: cyclodextrins, molecularly imprinted polymers, molecular recognition, selectivity

Słowa kluczowe: cyklodekstryny, polimery z nadrukiem cząsteczkowym, rozpoznanie molekularne, selektywność

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AA	- kwas akrylowy
AAm	- akrylamid
ABM	- abamektyna
AIBN	- azobis(izobutyronitryl)
BPA	- bisfenol A
[BMIM]BF <sub>4</sub>	- tetrafluorboran 1-butylo-3-metyloimidazolu
CD	- cyklodekstryny
DBP	- ftalan dibutyli
DEHP	- ftalan bis(2-etyloheksylu)
DMF	- dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DVB	- diwinylobenzen
EGDMA	- dimetakrylan glikolu etylenowego
EPI	- epichlorohydryna
HEMA	- metakrylan 2-hydroksyetylu
HMDI	- diizocyjanian heksametylenu
MAA	- kwas metakrylowy
MBAAm	- N,N-metylenobisakryloamid
MeCN	- acetonitryl
MIP	- polimer z nadrukiem cząsteczkowym
MIT	- technika wdrukowania cząsteczkowego
NIPAAm	- N-izopropylakryloamid
PCNS	- porowate nanosfery węglowe
PBS	- buforowana fosforanem sól fizjologiczna
SPE	- ekstrakcja do fazy stałej
SPME	- mikroekstrakcja do fazy stałej
TDI	- diizocyjanian toluilenu
TFN	- tetrafluorotereftalonyl

## WPROWADZENIE

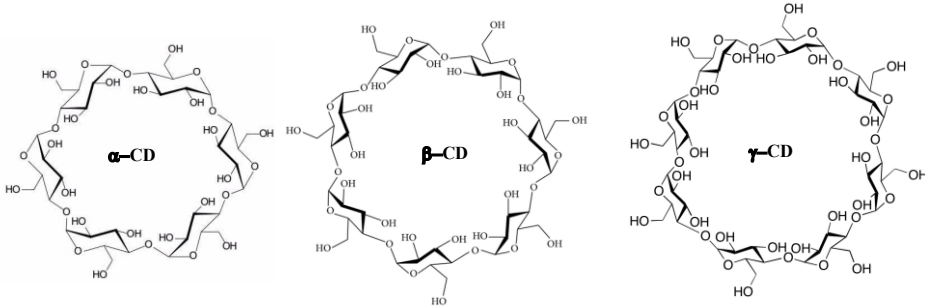
Skuteczne monitorowanie obecności i stężenia związków chemicznych w środowisku i w żywych organizmach wymaga uwzględnienia faktu, że z reguły występują one w niskich stężeniach, poniżej granicy wykrywalności powszechnie stosowanych metod instrumentalnych. Uniemożliwia to ich bezpośrednią analizę. Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że próbki rzeczywiste są złożonym i skomplikowanym materiałem badawczym, w którym często poziom zanieczyszczeń przewyższa stężenie właściwego analitu. Dlatego też wymagane jest wprowadzenie do procedury analitycznej dodatkowego etapu przygotowania próbki, zwykle czasochłonnego i decydującego o wiarygodności otrzymanych wyników. Pomimo wielu dostępnych metod izolacji i wzbogacania śladowych ilości analitów, wciąż poszukuje się nowych, efektywniejszych technik umożliwiających wydzielenie śladowych ilości związków z próbek o skomplikowanym składzie matrycy, jakimi są próbki środowiskowe, czy żywności. Spośród wielu technik stosowanych na etapie przygotowania próbki najliczniejszą grupę stanowią techniki ekstrakcyjne, a szczególnym zainteresowaniem cieszą się bezrozpuszczalnikowe techniki przygotowania próbki do analizy, do których zaliczana jest ekstrakcja do fazy stałej (*ang. solid-phase extraction, SPE*) z wykorzystaniem różnych materiałów sorpcyjnych.

Najkorzystniejszymi cechami, takimi jak prostota, wysoka selektywność i stosunkowo niewielkie koszty charakteryzują się polimery z nadrukiem cząsteczkowym (*ang. molecularly imprinted polymers, MIP*) stosowane jako sorbenty w ekstrakcji do fazy stałej. W procesie polimeryzacji takich sorbentów powstają trójwymiarowe wnęki komplementarne kształtem, wielkością i rodzajem wiązań względem związku, który został wykorzystany jako cząsteczka wzorcowa. Materiały takie mogą być następnie wielokrotnie używane bez utraty swoich właściwości wiążących i zdolności zapamiętywania. Wymaga to jednak otrzymania specyficznych, indywidualnych sorbentów dla określonego związku lub grupy związków. Jest to możliwe poprzez zastosowanie odpowiednich monomerów zdolnych do rozpoznawania i/lub wiązania cząsteczek wzorca. Wysoka selektywność MIP, określanych jako „syntetyczne receptory”, przyczyniła się do coraz powszechniejszego ich wykorzystania, nie tylko w technikach ekstrakcyjnych, choć w tym obszarze stosowane są zdecydowanie najczęściej, ale także w wielu innych zastosowaniach (sensory, kataliza, przemysł farmaceutyczny). W ostatnich latach szczególnym zainteresowaniem w dziedzinie wdrukowania molekularnego cieszą się cyklodekstryny i ich pochodne.

### 1. CYKLODEKSTRYNY

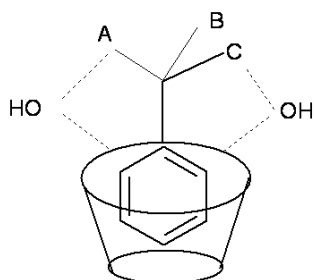
Cyklodekstryny (CD) to cykliczne oligosacharydy utworzone w wyniku cyklizacji jednostek  $\alpha$ -D-glukopiranozydowych. Najważniejsze z nich to powszechnie stosowane cykliczne oligomery glukozy zawierające sześć ( $\alpha$ -cyklodekstryna), siedem ( $\beta$ -cyklodekstryna)

lub osiem ( $\gamma$ -cyklodekstryna) cząsteczek tego cukru w pierścieniu, połączonych wiązaniami 1,4- $\alpha$ -glikozydowymi (Rys. 1). Otrzymuje się je w wyniku enzymatycznej hydrolizy skrobi (amylaza z *Bacillus macerans*). Średnica pierścienia cyklodekstryny zależy od liczby cząsteczek cukru i w przypadku  $\alpha$ -cyklodekstryny wynosi 0,45 nm [1].



Rysunek 1. Budowa cyklodekstryn  
Figure 1. Structure of cyclodextrin

Cyklodekstryny mają budowę ściętego stożka, którego wewnątrz ma charakter lipofilowy, ponieważ składa się tylko z hydrofobowych grup C-H i glikozydowych atomów tlenu tworząc hydrofobową wnękę, której szerokość i głębokość decydują o możliwości wiązania hydrofobowego fragmentu danego związku. Natomiast wszystkie grupy hydroksylowe cząsteczek glukozy znajdują się po zewnętrznych stronach pierścienia. W związku z tym, do wnętrza może wnikać cząsteczka lipofilowa (lub jej niepolarny fragment), a obecność grup hydroksylowych w zewnętrznej części umożliwia tworzenie wiązań wodorowych i ułatwia rozpuszczalność powstałego kompleksu w wodzie. Stąd wynikają różne zastosowania cyklodekstryn. Dzięki takiej budowie w cząsteczkach cyklodekstryn może zachodzić wiązanie innych cząsteczek lub jonów w kompleksie inkluzyjnym typu gość-gospodarz. Warunkiem powstawania kompleksu jest, aby cząsteczka mieściła się całkowicie lub tylko częściowo w cząsteczce cyklodekstryny. Kompleks ten stabilizowany jest przez wiązania hydrofobowe tworzone we wnękę cyklodekstryny oraz wiązania wodorowe pomiędzy podstawnikami przy atomie węgla kompleksowanego związku, a grupami wodorotlenowymi cyklodekstryny. Wynika z tego również zdolność rozpoznawania struktury cząsteczek na podstawie różnorodnych oddziaływań międzycząsteczkowych. Oprócz wymienionych wyżej oddziaływań hydrofobowych i wiązań wodorowych, również oddziaływania elektrostatyczne, dipol-dipol, czy Van der Waalsa uczestniczą w wiązaniu cząsteczek analitów [2]. Sposób wiązania substancji przez cząsteczki cyklodekstryn przedstawiono schematycznie na Rys. 2.



Rysunek 2. Schemat wiązania substancji przez cyklodekstryny

Figure 2. Diagram of substance binding by cyclodextrins

Ze względu na obecność wielu grup hydroksylowych w cząsteczkach cyklodekstryn możliwe jest otrzymywanie różnorodnych pochodnych tych oligocukrów. Modyfikacje chemiczne, takie jak acetylowanie, karboksymetylo-sulfonowanie, czy hydroksypropylowanie prowadzone są w celu zmiany ich właściwości fizykochemicznych, a także rozmiaru wnętrza i rozpuszczalności zarówno cyklodekstryn, jak i ich kompleksów inkluzyjnych. Z tego powodu te oligocukry i ich pochodne są używane do modyfikowania właściwości fizykochemicznych różnych substancji (związków), takich jak rozpuszczalność, maskowanie barwy, smaku czy zapachu, wiązania substancji lotnych lub toksycznych, selektywnego wiązania i wydzielania substancji ze skomplikowanych mieszanin oraz w analizie leków, alkaloidów, pestycydów, alkoholi, a także aminokwasów i ich pochodnych [3]. Dodatkową zaletą tych oligomerów, wynikającą z możliwości tworzenia wiązań wodorowych pomiędzy podstawnikami przy asymetrycznym atomie węgla badanej substancji, a grupami wodorotlenowymi cyklodekstryny, jest możliwość ich zastosowania w procedurach rozdzielania enancjomerów i oznaczania czystości optycznej stereoisomerów [4-6]. Ważną zaletą tych związków jest możliwość podstawienia grup hydroksylowych grupami zawierającymi wiązania nienasycone, czyli na przykład grupami akryloilowymi, allilowymi, winylowymi czy arylo/alkenylosililowymi. Tak zmodyfikowane cyklodekstryny ze względu na wysokie powinowactwo do wielu związków niskocząsteczkowych, mogą zatem być użyteczne w otrzymywaniu MIP o wysokiej selektywności. Tym bardziej, że mogą być zastosowane zarówno w formie monomerów, dimerów jak i polimerów [3].

## 2. POLIMERY Z NADRUKIEM CZĄSTECZKOWYM

### 2.1. NATURA ŹRÓDŁEM INSPIRACJI

W toku ewolucji natura wykształciła mnóstwo efektywnych rozwiązań, które człowiek naśladuje i wykorzystuje w opracowywanych technologiach. Rozpoznanie molekularne to niezwykle ciekawa i użyteczna właściwość enzymów, przeciwciał

i innych receptorów białkowych. Umożliwiają one dokonywanie trudnych, skomplikowanych reakcji chemicznych lub wykrycie i wiązanie określonych substancji chemicznych w bardzo małych stężeniach. Nie dziwne jest zatem, że podejmowane są liczne próby wykorzystania zjawiska rozpoznania molekularnego w różnych metodach, technologiach i wynalazkach. Obecnie, przede wszystkim, zjawisko to znajduje zastosowanie w szeroko rozumianej biologii molekularnej i biotechnologii, gdzie używa się naturalne lub modyfikowane biomolekuły. Alternatywne podejście zakłada uzyskanie całkowicie sztucznych, nie bazujących na aminokwasach i nukleotydach, receptorów uzyskanych w drodze syntezy chemicznej. Kompleksy supramolekularne typu gość-gospodarz z wykorzystaniem cyklodekstryn, eterów koronowych czy kaliksarenów to jedne z pierwszych zastosowań rozpoznania molekularnego nieopartego na naturalnych biopolimerach. Badania nad nimi zapoczątkowały rozwój nowej generacji materiałów. Jakkolwiek ta tradycyjna chemia gość-gospodarz jest dość ograniczona pod względem rodzaju cząsteczek gospodarzy i ich funkcjonalności. Wraz z rozwojem chemii materiałowej i rosnącym zapotrzebowaniem na wielofunkcyjność badacze zwrócili uwagę na różne systemy rozpoznawania molekularnego zaprojektowane chemicznie, w tym technikę wdrukowania molekularnego [7,8].

## 2.2. TECHNIKA WZDRUKOWANIA CZĄSTECZKOWEGO

Technika wdrukowania cząsteczkowego (ang. *molecular imprinting technique*, MIT) pozwala na tworzenie komplementarnych miejsc receptorowych w matrycy polimerowej. Jej początki sięgają lat 30-tych XX-go wieku, gdy Pollyakov badał otrzymanie krzemionki w obecności benzenu. Od lat 70–80 XX-go wieku i opracowania przez Wulffa i Sarhana technologii wdrukowania kowalencyjnego oraz przez Mosbacha technologii niekowalencyjnego wdrukowania, technika MIT uległa rozwojowi i popularyzacji – szczególnie na przestrzeni ostatniego dziesięciolecia [7,9-12]. Znalazła ona zastosowanie do tworzenia nowoczesnych materiałów służących między innymi jako różnego rodzaju sorbenty, sztuczne przeciwciała, elementy sensorów, systemów katalitycznych oraz systemów kontrolowanego dostarczania leków [12].

Technika wdrukowania cząsteczkowego umożliwia uzyskanie polimeru z nadrukiem cząsteczkowym pożądanej substancji. Synteza MIP jest prostą i niedrogą procedurą. Pomimo upływu lat, rozwoju technologii syntez, podstawowe jej założenia pozostają niezmienione. W skrócie, MIP jest wytwarzany poprzez zmieszanie cząsteczki wzorcowej (czyli substancji „odciskanej”, „obudowywanej”) z monomerami funkcyjnymi, sieciującymi oraz inicjatorem rodnikowym, w odpowiednim rozpuszczalniku, najczęściej aprotonowym. Następnie mieszanina reakcyjna jest naświetlana światłem UV lub poddawana działaniu ciepła w celu

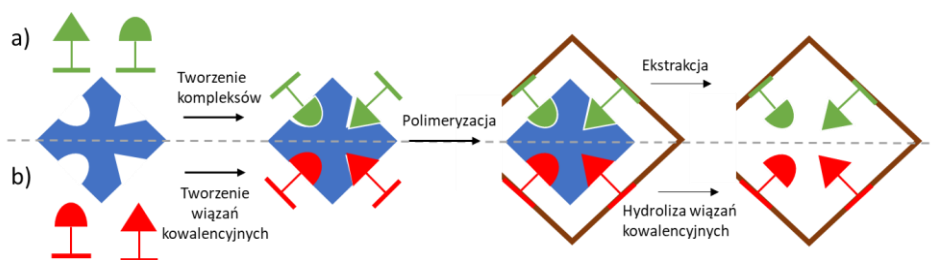


zainicjowania polimeryzacji. Kompleksy utworzone między cząsteczką wzorca i monomerami funkcjonalnymi zostają ustabilizowane i zabudowane w sztywnym, silnie usieciowanym polimerze. Proces tworzenia MIP porównać można zatem do tworzenia trójwymiarowego rusztowania wokół użytego wzorca. Po zakończeniu polimeryzacji i usunięciu wzorca z polimeru, powstają puste wnęki, komplementarne przestrzennie i chemicznie do substancji wzorcowej. W idealnej sytuacji powstały materiał jest zdolny do selektywnego, efektywnego i wielokrotnego przyłączania wybranej cząsteczki wzorca [12-14]

Polimery z nadrukiem molekularnym są dość odpornymi materiałami, wykazują wysoką odporność fizyczną i chemiczną. Zwłaszcza jeśli porównamy je do receptorów biologicznych. Są trwałe, można je długo przechowywać w temperaturze pokojowej bez utraty efektywności i można je wielokrotnie wykorzystywać. Wykazują także wysoką wytrzymałość mechaniczną, odporność na ciepło, ciśnienie oraz wobec agresywnych mediów chemicznych, w których biomolekuły uległyby już denaturacji. Ponadto MIP charakteryzuje znacznie łatwiejszy proces przygotowania i w konsekwencji – ich niższy koszt [12-14].

### 2.2.1. Typy wdrukowania

Opierając się na charakterze oddziaływań pomiędzy monomerami funkcyjnymi a wzorcem, można wyróżnić trzy strategie wdrukowania molekularnego: niekowalencyjne, kowalencyjne oraz semikowalencyjne (Rys. 3.).



Rysunek 3. Ideowy diagram niekowalencyjnej (a) i kowalencyjnej (b) techniki wdrukowywania molekularnego

Figure 3. Conceptual diagram of non-covalent (a) and covalent (b) molecular imprinting techniques

Wdrukowanie kowalencyjne polega na związaniu wzorca z monomerami funkcyjnymi polimeru za pomocą odwracalnych wiązań kowalencyjnych. W procesie syntezy MIP najpierw tworzone są wiązania kowalencyjne między grupami funkcyjnymi wzorca i grupami funkcyjnymi monomerów, następnie dokonywana jest polimeryzacja. W uzyskanej sieci polimeru wciąż kowalencyjnie związane są cząsteczki wzorca, które w dalszych krokach muszą być usunięte. Rozer-

wanie wiązań kowalencyjnych musi odbywać się w warunkach nie naruszających struktury wnęki wiążącej, tak aby była ona dalej zdolna do selektywnego wiązania wzorca. Uzyskany MIP, oczyszczony z cząsteczek wzorca, musi być zdolny do ponownego i selektywnego wiązania za pomocą wiązań kowalencyjnych. Nie jest to proste, dlatego obecnie metody wdrutowania kowalencyjnego opierają się na tworzeniu łatwo odwracalnych wiązań kowalencyjnych, takich jak tworzenie ketali i acetalu, estrów boranowych, oraz zasad Schiff'a. Sprawia to, że obecnie MIP otrzymane w technice wdrutowania kowalencyjnego, stosowane są wobec ograniczonej liczby substancji wzorcowych, należących głównie do dioli, aldehydów, ketonów i amin. Wysoka stabilność powstałych produktów wzorzec-monomer i ich stechiometryczna ilość w mieszaninie polimeryzacyjnej minimalizuje ryzyko powstania wiązań niespecyficznych. Prowadzi to do uzyskania homogenicznych miejsc wiążących o dużej selektywności względem wzorca. Jednakże ograniczona ilość dostępnych monomerów funkcyjnych, pozwalających na tworzenie łatwo odwracalnych wiązań kowalencyjnych, jak i samych wzorców zdolnych do takich oddziaływań, jest głównym czynnikiem limitującym aplikacyjność tej strategii wdrutowania molekularnego [13-15].

Podobną strategią wdrutowania molekularnego jest wdrutowanie semikowalencyjne. W strategii tej wzorzec też jest przed polimeryzacją wiązany kowalencyjnie z monomerem funkcyjnym, ale ponowne wiązanie wzorca do MIP odbywa się już tylko za pomocą oddziaływań niekowalencyjnych. Selektywność polimerów uzyskanych w strategii wdrutowania semikowalencyjnego jest mniejsza od tych uzyskanych w strategii wdrutowania kowalencyjnego, a ponadto wymagany jest niestandardowy proces syntezy wymagający syntetyka o dużym doświadczeniu [13,14].

Przedstawione powyżej strategie, pomimo oczywistej zalety w postaci selektywności uzyskanego polimeru, są znacznie rzadziej stosowane w praktyce niż strategia wdrutowania niekowalencyjnego. W procesie tym, przed polimeryzacją tworzone są kompleksy wzorzec-monomer funkcyjny. Opierają się one na oddziaływaniach niekowalencyjnych, takich jak wiązania wodorowe, elektrostatyczne, siły Van der Waalsa i oddziaływania hydrofobowe. Po polimeryzacji, na drodze ekstrakcji rozpuszczalnikowej, dokonuje się oczyszczenia powstałego polimeru z cząsteczek wzorca. Ponowne wiązanie cząsteczek wzorca lub ich strukturalnych analogów odbywa się także na podstawie oddziaływań niekowalencyjnych. Ze względu na naturę tych oddziaływań, powstałe kompleksy charakteryzują się mniejszą stabilnością niż te tworzone w procesie wdrutowania kowalencyjnego. Ponadto by przesunąć równowagę reakcji w prawo – w kierunku tworzenia się kompleksu wzorzec-monomer, konieczne jest zastosowanie nadmiaru monomerów funkcyjnych w stosunku do wzorca. Skutkuje to uzyskaniem bardziej

heterogenicznych, mniej selektywnych wnęk wiążących. Pomimo tej wady strategia wdrুকowania niekowalencyjnego jest nieporównanie bardziej popularna, gdyż: (i) procedura syntezy jest znacznie prostsza, (ii) usunięcie cząsteczek wzorca z synteżowanego MIP jest równie proste i nie wymaga hydrolizy, tylko ekstrakcji rozpuszczalnikiem, (iii) istnieje szeroki wybór dostępnych monomerów funkcyjnych, zdolnych do oddziaływań z wieloma potencjalnymi wzorcami [12-14,16]. Dalsze informacje w tym rozdziale dotyczą polimerów opartych na strategii wdrুকowania niekowalencyjnego.

### 2.2.2. Zdolność rozpoznawania molekularnego

Zdolność rozpoznania molekularnego cząsteczki wzorca przez MIP wynika z obecności w nim selektywnych wnęk. Selektyność ta wynika głównie z komplementarności rozmiaru i kształtu wnęk względem wzorca oraz ich komplementarności funkcyjnej. Komplementarność funkcyjna wynika natomiast z obecności specyficznych, niekowalencyjnych interakcji wzorca z MIP (wiązania wodorowe, jonowe, oddziaływania hydrofobowe i siły van der Waalsa). Rozpuszczalnik może znacząco wpływać na te oddziaływania, zatem pośrednio jest także bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na zdolność rozpoznania molekularnego. Najczęściej wykorzystywaną interakcją w rozpoznaniu molekularnym MIP są wiązania wodorowe. Stąd duża popularność w syntezie MIP kwasu akrylowego i metakrylowego jako monomerów funkcyjnych. Mogą one działać jednocześnie jako donor i akceptor protonu ze względu na obecność grupy karboksylowej. Te oparte na wiązaniach wodorowych oddziaływania wzorec-MIP można łatwo i odwracalnie przerwać, przemywając kompleks wodnym roztworem kwasu, zasady lub metanolem.

Charakter chemiczny wzorca, monomerów funkcyjnych, jak i sama reakcja polimeryzacji determinują jakość powstałego polimeru, jego zdolność rozpoznawania molekularnego (selektyność) i zdolność sorpcyjną. Ilość i jakość powstałych wdrুকowanych molekularnie miejsc rozpoznawania jest pochodną zakresu i mechanizmów interakcji wzorec-monomer obecnych w mieszaninie prepolimeryzacyjnej, jak i podczas procesu polimeryzacji. Stąd niezwykle ważna jest optymalizacja procesu syntezy MIP, dobranie odpowiednich reagentów i ustalenie ich najbardziej korzystnego składu ilościowego [12]. Proces optymalizacji syntezy MIP jest praco- i materiałochłonny, gdyż zbadać należy wpływ różnych zestawów odczynników i w różnych stosunkach ilościowych, a następnie scharakteryzować uzyskany materiał. Z pomocą przychodzą tu techniki modelowania molekularnego. Umożliwiają one m.in. *in silico* oszacowanie energii oddziaływań pomiędzy cząsteczką wzorca oraz polimerem funkcyjnym w środowisku danego rozpuszczalnika. W wielu przypadkach, użycie docelowo wykrywanej cząsteczki

(analitu) jako wzorca do syntezy MIP jest niemożliwe. Trzeba w tych przypadkach korzystać z jego analogów strukturalnych [17].

Warunki rozpoznania molekularnego narzucają też pewne ograniczenia co do zastosowania niekowalencyjnego wdrukowania molekularnego dla niektórych cząsteczek wzorców. Na stabilność kompleksu wzorzec-monomer bardzo duży wpływ ma środowisko, w którym jest on tworzony. Oddziaływania niekowalencyjne monomer funkcyjny – wzorzec są najmocniejsze w otoczeniu hydrofobowym. Inaczej jest w środowisku polarnym, w którym oddziaływania pomiędzy cząsteczką wzorca a monomerem są znacznie słabsze. Wyzwaniem czasem może też być ograniczona rozpuszczalność cząsteczki wzorca w mieszaninie reakcyjnej. Kolejnym problemem może być też wymóg występowania kilku miejsc oddziaływań monomerów funkcyjnych z cząsteczką wzorca. Kompleksy oparte na jednej grupie funkcyjnej wzorca skutkują powstaniem MIP z ograniczoną selektywnością, a w konsekwencji ich niewielką użytecznością. Stąd w celu uzyskania największego powinowactwa polimeru stosuje się nieraz jednocześnie wiele monomerów funkcyjnych, tak aby zwiększyć ilość punktów interakcji [12].

### 2.2.3. Wpływ różnych czynników na zdolność rozpoznawania molekularnego

Uzyskanie efektywnych i selektywnych polimerów z nadrukiem molekularnym jest procesem złożonym chemicznie i wymaga dobrego zrozumienia teorii rozpoznawania molekularnego, równowagi chemicznej, termodynamiki i chemii polimerów. Poza omawianymi już wyżej możliwościami interakcji wzorca z polimerem ważne są też jego właściwości fizyczno-mechaniczne. Z jednej strony polimer musi być odpowiednio usieciowany i sztywny, tak aby selektywne węzły mogły utrzymać swój kształt. Z drugiej strony musi być na tyle elastyczny, by zapewnić odpowiednio szybkie uwalnianie i ponowne przyłączenie danej cząsteczki. Te dwie właściwości są ze sobą sprzeczne i konieczna jest optymalizacja warunków syntezy MIP uwzględniająca rodzaj i ilość substancji wzorcowej, monomerów funkcjonalnych i środków sieciujących, rozpuszczalnika i inicjatora, a także samej długości trwania procesu polimeryzacji i jej warunków [12,13,18].

Kluczowym składnikiem mieszaniny polimeryzacyjnej jest wzorzec. Wybrany wzorzec musi być obojętny chemicznie w warunkach polimeryzacji, nie posiadać grup funkcyjnych umożliwiających jego polimeryzację lub hamowanie polimeryzacji wolnorodnikowej. Musi być też odporny na podwyższoną temperaturę i/lub światło UV. Ponadto liczą się też względy praktyczne – w niektórych sytuacjach wybrany wzorzec jest nieosiągalny w wymaganej ilości lub bardzo kosztowny. Istnieje wtedy, wspomniana już powyżej, możliwość zastosowania jako wzorca substancji podobnej do niej strukturalnie – jej analogu o zbliżonym rozmiarze, kształcie i grupach funkcyjnych. Rozwiązanie to może mieć dodatkowo zalety w postaci np. zwiększo-

nej rozpuszczalności analogu w mieszaninie reakcyjnej lub wyeliminowania dla sorbentów MIP wykorzystywanych w analizie śladowej. Ewentualny wyciek cząsteczek wzorca z MIP-u ogranicza jego użyteczność. Jeśli użyta cząsteczka wzorcowa jest tożsama z oznaczanym analitem, to jego wyciek z niedopłukanego sorbentu powoduje zafalszowanie wyników analizy, negatywnie wpływa na granicę wykrywalności/oznaczalności, dokładność i precyzję oznaczeń [13,19-21].

Kolejnym niezwykle ważnym, bo warunkującym kompatybilność funkcjonalną w rozpoznaniach molekularnych, jest dobór odpowiednich monomerów funkcyjnych. Monomer funkcyjny i cząsteczka wzorca (lub jej analog) muszą być względem siebie komplementarne. W procesie syntezy sorbentów MIP stosuje się trzy różne typy monomerów funkcyjnych: (i) monomery o charakterze kwasowym, np. kwas metakrylowy, kwas akrylowy, (ii) monomery o charakterze alkalicznym, np. 4-winylopirydyna i (iii) monomery o charakterze obojętnym, np. styren, akrylamid i akrylonitryl. Aby przesunąć równowagę reakcji w prawo, w kierunku tworzenia kompleksu wzorzec-monomer funkcyjny, konieczne jest użycie nadmiaru monomerów w stosunku do wzorca. Jednocześnie ich zbyt duży nadmiar jest niekorzystny, gdyż prowadzi do tworzenia się niespecyficznego oddziaływań między monomerem a wzorcem (poza wnękami wiążącymi). Dlatego stosunek molowy monomerów do wzorca wynosi zazwyczaj 4:1. Zwykle zapewnia on utworzenie stabilnego kompleksu i uzyskanie pożądanego efektu wdrukowania. Ponadto zastosowanie dwóch różnych monomerów funkcyjnych może także korzystnie wpłynąć na powinowactwo wzorca do MIP [22,23].

Za „połączenie” i „scementowanie” całej struktury polimeru z odciskiem molekularnym odpowiedzialne są środki sieciujące. Są to specjalne monomery z co najmniej dwoma wiązaniami podwójnymi, zdolne do łatwej polimeryzacji w trójwymiarową sieć. W syntezie MIP pełnią one ważne funkcje: (i) odpowiadają za morfologię polimeru, (ii) stabilizują wnęki rozpoznania molekularnego i (iii) nadają odpowiednią sztywność i trwałość. Najpopularniejszym środkiem sieciującym jest dimetakrylan glikolu etylenowego (EGDMA) i diwinylobenzen (DVB). Dla użyteczności powstałego polimeru korzystne jest wysokie usieciowanie, często o stopniu usieciowania 80% lub więcej. Dlatego najczęściej stosowany stosunek molowy reagentów do polimeryzacji MIP – matryca/monomer funkcyjny/środek sieciujący wynosi 1:4:20. Poza stosunkiem ilościowym środka sieciującego, należy także dobrze dobrać jego rodzaj. Jego reaktywność powinna pasować do reaktywności monomeru funkcyjnego. Gdy jest ona zbliżona, będą one wspólnie tworzyły łańcuch polimerowy, a gdy będą się one różniły – przewagę w tworzeniu łańcucha ma monomer o wyższej reaktywności [12-14,23,24].

Reakcja pomiędzy wszystkimi opisanymi wyżej reagentami, tj. kompleksami wzorzec-monomer funkcyjny, niezwiązanymi monomerami funkcyjnymi i sieciują-

cymi, zachodzi zazwyczaj na drodze polimeryzacji wolnorodnikowej. Do jej inicjalizacji wymagane jest źródło wolnych rodników. W tym celu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się inicjatora – substancję łatwo rozkładającą się na rodniki pod wpływem promieniowania UV lub podwyższonej temperatury. Popularnymi inicjatorami są np. azobis(izobutyronitryl) (AIBN) lub nadtlenek benzoilu. Inicjator wykorzystywany jest najczęściej w niewielkiej ilości i stanowi zazwyczaj 1% wagowy reagentów. Jego rodzaj i ilość wpływają na morfologię powstałego MIP oraz selektywność powstałych w nim wnęk [13,14,24,25].

Poza bezpośrednimi reagentami w mieszaninie polimeryzacyjnej znajduje się także rozpuszczalnik. Zapewnia on jednofazowe medium umożliwiające kontakt reagentów, dlatego powinien on dobrze rozpuszczać wszystkie składniki mieszaniny polimeryzacyjnej. Jak już wcześniej wspomniano, charakter rozpuszczalnika wpływa na oddziaływania niekowalencyjne pomiędzy wzorcem i monomerem funkcyjnym. Jeśli tworzony kompleks opiera się na oddziaływaniach o charakterze polarnym (wiązania wodorowe), stosuje się zwykle rozpuszczalniki niepolarne, takie jak chloroform i toluen. Bardziej polarne rozpuszczalniki, takie jak np. acetonitryl i metanol, prowadzą do zmniejszenia niekowalencyjnych oddziaływań w mieszaninie pre-/polimeryzacyjnej. Aczkolwiek nie jest to sztywną regułą i stosowanie polarnych rozpuszczalników w odpowiednio dobranych warunkach jest też czasem stosowane i skuteczne. Ponadto rozpuszczalnik jest odpowiedzialny za zapewnienie odpowiedniej porowatości powstającego polimeru. Z tego powodu rozpuszczalnik często określa się mianem porogenu. Rodzaj i ilość użytego rozpuszczalnika wpływają na wielkość porów, ich homogeniczność i powierzchnię właściwą powstałego polimeru. Duże pory ułatwiają kontakt cząsteczek wzorca z wnękami wiążącymi. Duża powierzchnia właściwa wpływa także na pojemność sorpcyjną powstałego polimeru. Oba czynniki są korzystne w zastosowaniach MIP jako sorbentów chromatograficznych [12,24,26,27].

#### 2.2.4. Techniki syntezy MIP

Chemia polimerów oferuje wiele metod polimeryzacji, którymi można dokonać syntezy polimeru z odciskiem cząsteczkowym. Każda z nich ma swoje wady i zalety, a jej wybór jest determinowany przez pożądane cechy fizykochemiczne projektowanego polimeru, jak i dostępne instrumentarium i doświadczenie zespołu naukowego. W przypadku produkcji sorbentów MIP do wykorzystania w ekstrakcji lub chromatografii, najczęściej stosuje się polimeryzację w bloku, rzadziej polimeryzację strąceniową, emulsyjną lub inne metody polimeryzacji. Opis tych technik nie leży w zakresie tej pracy. Zainteresowanych odsyłamy do dostępnej polskojęzycznej literatury na ten temat, m.in. do prac [14] i [13]. Na skutek polimeryzacji w bloku uzyskiwane są ziarna polimeru o najniższej jakości, chara-

których kształt jest nieregularny i różny wielkością. Ziarno o wyższej jakości, sferyczne i bardziej homogeniczne, może być uzyskane w procesie polimeryzacji strąceniowej i suspensyjnej. Cząstki te są jednak w całości porowate, co powoduje, że mała liczba miejsc wiązania jest blisko powierzchni cząstki. Wiele miejsc rozpoznawania wzorca/analitu jest słabo dostępne wewnątrz ziarna. Wpływa to niekorzystnie na transfer masy i w konsekwencji ogranicza aplikacyjność sorbentów MIP, szczególnie wobec analitów wysokocząsteczkowych, takich jak białka. W chromatografii cieczowej, remedium na ten problem, okazały się sorbenty typu rdzeń-powłoka (ang. *core-shell*). Umożliwiły one znaczące zwiększenie sprawności rozdzielania i od około 15 lat są powszechnie stosowane w laboratoriach. W przypadku syntezy sorbentów MIP także wykorzystuje się tę technologię modyfikacji powierzchniowej. Polimeryzację można prowadzić na powierzchni różnych nośników stanowiących rdzeń dla powstających cząstek. Uzyskane hybrydowe ziarna polimeru charakteryzują się często wysoką jakością, regularnym sferycznym kształtem i homogenicznością. Nośnikami mogą być między innymi ziarna krzemionki, kropki kwantowe, nanocząstki węgla, nanocząstki magnetyczne oraz nanocząstki srebra i złota. Dlatego materiały hybrydowe, poza zdolnością rozpoznania molekularnego (warunkowaną filmem polimeru MIP), mogą wykazywać także ciekawe właściwości warunkowane przez rdzeń (nośnik), jak na przykład wysoką odporność mechaniczną, właściwości optyczne, magnetyczne lub dużą gęstość elektronową. Dzięki temu mogą być zastosowane w wielu innowacyjnych aplikacjach, m.in. jako sorbenty magnetyczne czy znaczniki fluorescencyjne do mikroskopii i sensorów [13,14,20,28,29].

#### 2.4. ZASTOSOWANIA MIP

Wyjątkowe właściwości MIP, ich zdolność rozpoznania molekularnego i jednocześnie odporność na szereg czynników fizyczno-chemicznych, sprawiają że istnieje dla nich potencjalnie całe spektrum różnych zastosowań w chemii, biotechnologii, medycynie i farmacji. Aktualnie najczęściej wykorzystywane są one jako sorbenty w analizie chemicznej, gdzie zastosowane mogą być jako wypełnienia do kolumn chromatograficznych i do różnych urządzeń do ekstrakcji. Zwykle stosowane są jako sorbent w ekstrakcji do fazy stałej. Istnieją tu już od wielu lat rozwiązania komercyjnie dostępne. Polimery z nadrukiem cząsteczkowym wykorzystywane też są często w sensoryce, do tworzenia rozmaitych czujników, opierających się na różnych zasadach działania, w tym fluorescencji czy mikrowadze kwarcowej. Ponadto są one wykorzystywane do tworzenia testów pseudoimmunologicznych oraz w katalizie enzymopodobnej, gdzie używa się ich w roli przeciwciał i enzymów [30].

Polimery MIP są też używane do badań nad systemami kontrolowanego dostarczania leku. Polimer ze związanym przez niego selektywnie lekiem, może służyć jako rezerwuar leku i uwalniać go w pożądanym tempie i/lub pod wpływem danego bodźca. Taki inteligentny system dostarczania leku mógłby dostarczać lek do docelowych miejsc i uwalniać tam zaplanowaną dawkę. Zapewniałoby to wzrost skuteczności leku i minimalizowałoby ewentualne skutki uboczne [31].

### 3. ZASTOSOWANIE CYKLODEKSTRYN DO POLIMERYZACJI MATERIAŁÓW SORPCYJNYCH Z NADRUKIEM CZĄSTECZKOWYM

Różnorodność oddziaływań typu gość-gospodarz oraz zdolność rozpoznawania związków chemicznych w oparciu o wielkość wnęki cyklodekstryny i możliwość tworzenia wielokrotnych interakcji molekularnych, to główne zalety techniki wdrukowania molekularnego z wykorzystaniem tych ligandów supramolekularnych. Najczęściej w syntezie polimerów z nadrukiem cząsteczkowym cyklodekstryny i ich pochodne pełnią rolę monomerów funkcyjnych, i dotyczy to zarówno polimeryzacji w bloku oraz MIP osadzonym na różnych nośnikach w oparciu o technologię modyfikacji powierzchniowej [3,32-34]. W literaturze opisano również przypadki, kiedy cyklodekstryny mogą pełnić bezpośrednio funkcję nośników stanowiących rdzeń dla powstającej na ich powierzchni warstwy MIP. Ta możliwość wynika bezpośrednio z obecności, na powierzchni CD, licznych grup funkcyjnych [35,36]. Interesującą kwestią w odniesieniu do efektywności rozpoznania molekularnego z zastosowaniem cyklodekstryn jest fakt, że mogą one tworzyć kompleksy inkluzyjne o różnej stechiometrii, a powstające połączenia supramolekularne mają szereg unikalnych właściwości. W przypadku sieci polimerowych, w których powstają kompleksy gość-gospodarz o stechiometrii 1:1, cyklodekstryny są ze sobą połączone w sposób dowolny (losowy), co zakłada przypadkową orientację. Ale kiedy w tworzenie sieci polimerowych, w układzie z kompleksami gość-gospodarz, zaangażowanych jest więcej cząsteczek CD, to struktura wzorca (gościa) wymusza określoną orientację i uporządkowanie sieci tych supramolekularnych ligandów, i często lepszą selektywność i specyficzność otrzymanego w ten sposób MIP [3].

To szerokie spektrum funkcji, które mogą pełnić cyklodekstryny w technologii wdrukowania molekularnego, wynika bezpośrednio z możliwości tworzenia przez nie kompleksów inkluzyjnych typu gość-gospodarz [37]. Niepolarny charakter wnęki CD ułatwia tworzenie kompleksów inkluzyjnych z hydrofobową cząsteczką „gościa” o odpowiednim rozmiarze. Z kolei warstwa zewnątrz CD jest hydrofilowa, w rezultacie kompleksy inkluzyjne są lepiej rozpuszczalne w wodzie niż cząsteczka „gościa” i dlatego cyklodekstryny pozwalają tworzyć kompleksy inkluzyjne z niepolarnymi cząsteczkami (gośćmi) w rozpuszczalnikach polarnych. Ta właści-



wość cyklodekstryn nabiera szczególnego znaczenia w sytuacji wyboru właściwego czynnika porotwórczego (rozpuszczalnika), odpowiedzialnego za zapewnienie odpowiedniej porowatości otrzymywanego MIP, i środowiska reakcji polimeryzacji. W ten sposób ogranicza się w znacznym stopniu niepożądane konkurowanie ze sobą cząsteczek wzorca i cząsteczek polarnych rozpuszczalników porogennych w tworzeniu oddziaływań niekowalencyjnych z stosowanym w procesie klasycznej polimeryzacji monomerem funkcyjnym. Takie układy inkluzyjne można wykorzystać do konkretnych zastosowań, np. jako skuteczne adsorbenty w procesach rozdzielania (w ekstrakcji do fazy stałej SPE, mikroekstrakcji do fazy stałej SPME, oraz ekstrakcji rozpuszczalnikowej i technikach chromatograficznych), a także w katalizie enzymatycznej i do otrzymywania postaci leków o przedłużonym uwalnianiu. W kolejnych podrozdziałach scharakteryzowano rolę cyklodekstryn w technologii otrzymywania materiałów polimerowych z nadrukiem cząsteczkowym, a w Tabeli 1 przedstawiono przykłady MIP na bazie CD, które znalazły zastosowanie w procesach rozdzielania.

### 3.1. CYKLODEKSTRYNY JAKO MONOMERY FUNKCYJNE

Rodzaj zastosowanego monomeru funkcyjnego, jak już wcześniej opisano, jest kluczowy w technologii wdrukowania molekularnego, bo w oparciu o niego tworzone są specyficzne miejsca wiążące w MIP. By zatem osiągnąć najlepszy efekt wdrukowania, monomer i wzorzec powinny być komplementarne względem siebie, gdyż biorą udział w tworzeniu trójwymiarowej sieci polimerowej. Cyklodekstryny mogą być bezpośrednio stosowane jako monomer funkcyjny, bez żadnych modyfikacji. W literaturze opisano szereg zastosowań natywnych cyklodekstryn, jako monomerów funkcyjnych, do syntezy różnych adsorbentów na bazie polimerów z nadrukiem cząsteczkowym [38]. Przy czym najpopularniejszą i jednocześnie najtańszą cyklodekstryną stosowaną bezpośrednio jako monomer funkcyjny do otrzymywania MIP jest  $\beta$ -CD. Ta właściwość jest bezpośrednio związana z mocno zróżnicowaną i nietypową rozpuszczalnością cyklodekstryn w wodzie. W temperaturze pokojowej rozpuszczalność dla poszczególnych cyklodekstryn przedstawia się następująco:  $\alpha$ -CD = 14,5g/100ml;  $\beta$ -CD = 1,85 g/100ml;  $\gamma$ -CD = 23,2 g/100ml wody. W przypadku  $\beta$ -CD ograniczona rozpuszczalność wynika z możliwości tworzenia wiązań wodorowych zarówno wewnątrz kompleksu inkluzyjnego oraz wiązań międzycząsteczkowych przez poszczególne cyklodekstryny. Dzięki temu mechanizmowi, wokół cząsteczki  $\beta$ -CD tworzy się pas wiązań wodorowych co nadaje sztywność całej cząsteczce. Dla porównania, w cząsteczce  $\alpha$ -CD jedna jednostka glukopiranozy nie ma możliwości utworzenia wiązań, więc grupy OH mogą brać udział tylko w procesie rozpuszczania w wodzie tworząc międzycząsteczkowe wiązania wodorowe [39].

Najczęściej w syntezie MIP z cyklodekstrynami zastosowanie znajduje metoda polimeryzacji zol-żel, gdzie w wyniku zasadowej hydrolizy grup alkoksylowych, a następnie reakcji grup hydroksylowych cyklodekstryn z grupami funkcyjnymi środka sieciującego, powstają wysoce specyficzne wnęki wiążące [3]. W tej technologii powstały między innymi MIP z odciskiem kreatyniny [38], naryngeniny [40] i znanego insektycydu abamektyny [41].

Powszechność stosowania  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD oraz  $\gamma$ -CD wynika bezpośrednio z ich ogólnej dostępności na rynku. Jednak obecność w strukturze wyłącznie grup hydroksylowych ogranicza zdolność inkluzji cząsteczek „gościa”. Dlatego często obszar zastosowania macierzystych cyklodekstryn można rozszerzyć przeprowadzając modyfikację chemiczną jednej lub większej liczby I i II rzędowych grup hydroksylowych. W ten sposób można między innymi zwiększyć „elastyczność” cząsteczki oraz w prosty sposób rozwiązać problem słabej rozpuszczalności. Modyfikowane cyklodekstryny okazały się być skutecznym monomerem funkcyjnym w selektywnym wiązaniu między innymi takich analitów jak cholesterol [42], cytochrom C [43]. Chemiczne modyfikacje wnęki cyklodekstryn przyczyniają się bowiem do zmian w ich właściwościach, co niejednokrotnie zwiększa ich przydatność. Strategia modyfikacji zależy od przeznaczenia produktu końcowego.

Najczęściej stosowana strategia przygotowania sieci CD/MIP, z wykorzystaniem modyfikowanych CD, polega na kopolimeryzacji (chemicznej lub wolnorodnikowej) pochodnych CD z innymi powszechnie stosowanymi monomerami funkcyjnymi, takimi jak kwas akrylowy (AA), kwas metakrylowy (MAA), metakrylan 2-hydroksyetylu (HEMA) i N-izopropylakryloamid (NIPAAm), etc. [3]. Synteza MIP na drodze kopolimeryzacji zwiększa selektywność i specyficzności wiązania badanych analitów. W przypadku syntezy MIP z dwufunkcyjnymi monomerami efektywność adsorpcji jest większa, bo wzrasta charakter hydrofobowy wnęki i zdolność tworzenia wiązań wodorowych również z cząsteczkami MAA czy AA. Ponadto, w przypadku sorbentów na bazie kopolimerów z kwasem metakrylowym, efektywność ekstrakcji jest większa, niż kiedy stosowany jest AA, bo wzrasta udział wiązań wodorowych.

Na efektywność wiązania (rozpoznawania molekularnego) istotny wpływ ma również rodzaj stosowanego środka sieciującego oraz użyty w procesie polimeryzacji stosunek molowy monomer funkcyjny/środek sieciujący. Słabsze usieciowanie (MIP z mniejszą ilością czynnika sieciującego) ogranicza stabilność i trwałość trójwymiarowej struktury całego polimeru oraz rozkład i unieruchomienie selektywnych wnęk wiążących. Natomiast nadmierne usieciowanie MIP blokuje niektóre aktywne wnęki, co w konsekwencji zmniejsza zdolność adsorpcji i selektywność MIP w których używane są CD. W grupie najczęściej stosowanych

środków sieciujących w przypadku MIP z macierzystymi cyklodekstrynami wykorzystywane są diazocyjaniany, w tym diizocyjanianotoluen (TDI) oraz diizocyjanian heksametylenu (HMDI). W tym przypadku jako porogenu używa się rozpuszczalników aprotonowych takich jak dimetylosulfotlenek (DMSO) oraz dimetyloformamid (DMF). Woda nie może być stosowana, ponieważ szybko reaguje z diizocyjanianem, co niestety uniemożliwia skuteczny proces sieciowania polimerów MIP. Ale obecność wody nie przeszkadza w żaden sposób w syntezie MIP z zastosowaniem innych środków sieciujących, w tym EGDMA. Poza tym formowanie kompleksów inkluzyjnych w wodzie jest bardziej efektywne niż w DMSO [3,34].

### 3.2. CYKLODEKSTRYNY JAKO MODYFIKATORY POWIERZCHNI

W celu ominięcia pewnych niedogodności związanych ze stosowaniem klasycznych metod polimeryzacyjnych, coraz popularniejsza staje się synteza polimerów z nadrukiem cząsteczkowym na różnych podparciach (nośnikach charakteryzujących się dużą powierzchnią właściwą), pozwalając w ten sposób otrzymać adsorbenty zapewniające powstawanie wnęk wiążących o większej specyficzności, selektywności i lepiej zdefiniowanym kształcie. W przypadku syntezy adsorbentów z nadrukiem cząsteczkowym w polimeryzacji na bazie modyfikacji powierzchni najczęściej stosuje się silikażel oraz materiały wykazujące właściwości magnetyczne ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), tlenek grafenu oraz różne biopolimery (np. chitozan). Zwykle otrzymane w ten sposób adsorbenty mają większą kompatybilność z wodą i większą pojemność sorpcyjną w środowisku wodnym (nawet powyżej  $120 \text{ mg g}^{-1}$ ). W literaturze opisano wiele zastosowań CD, szczególnie  $\beta$ -CD, do otrzymywania polimerów z nadrukiem cząsteczkowym w formie modyfikatorów warstwy powierzchniowej [43-49]. Przykładowo na silikażelu unieruchomiono cienką warstwę polimeru MIP z odciskiem cząsteczki oligopeptydu, stosując w procesie wdrukowania molekularnego 6-AAm- $\beta$ -CD i kwas akrylowy jako mieszane monomery funkcyjne, oraz N,N'-metylenobisakryloamid (MBAAm) jako środek sieciujący [46]. Otrzymany w ten sposób MIP wykazywał wysoką selektywność wiązania. Natomiast tiolowe pochodne  $\beta$ -CD, w kopolimeryzacji z kwasem metakrylowym i EGDMA jako środkiem sieciującym, pozwoliły na efektywną modyfikację powierzchni cząsteczek chitozanu zmodyfikowanych materiałem magnetycznym z wnękami selektywnie wiążącymi znany ksenoestrogen, bisfenol A [45].

MIP otrzymane na bazie CD, w technice modyfikacji powierzchniowej, zdecydowanie charakteryzują się większą pojemnością sorpcyjną w porównaniu do MIP bez zastosowania tych ligandów supramolekularnych. Szczególne znaczenie ma

fakt, że wykorzystanie cyklodekstryn umożliwia w drukowanie nie tylko niskocząsteczkowych związków biologicznie aktywnych, ale co istotne również molekuł wielkocząsteczkowych (białek, peptydów), których oznaczenie w diagnostyce i analizie klinicznej jest kluczowe i niezbędne [43,44].

### 3.3. CYKLODEKSTRYNY JAKO NOŚNIK

Obecność na powierzchni cyklodekstryn licznych grup funkcyjnych (grup hydroksylowych), stanowi idealne miejsce do obudowania porowatej drobiny polimerem. Cyklodekstryny mogą tworzyć porowate nanosfery (PCNS), które można skutecznie modyfikować polimerami z nadrukiem cząsteczkowym, co daje możliwość wykorzystania ich do co raz to nowych i ciekawych zastosowań [36,50,51]. Tego rodzaju strategię użyto między innymi do otrzymania MIP do selektywnej ekstrakcji tiofuranu [50]. W tym przypadku, jako monomer funkcyjny, użyto kwas maleinowy, a jako środek sieciujący EGDMA. Otrzymane wysokie wartości współczynnika w drukowania MIP/NIP ( $IF=5,5$ ) potwierdziły skuteczność syntezy tego rodzaju materiału sorpcyjnego. W tym miejscu należy podkreślić, że ten obszar stosowania cyklodekstryn jest dopiero rozwijaną technologią i nadal stanowi wyzwanie dla syntezy organicznej.

### UWAGI KOŃCOWE

Podsumowując, w ostatnim dziesięcioleciu polimery z nadrukiem cząsteczkowym zyskały dużą popularność w świecie nauki. Prace naukowe na tym polu są prowadzone bardzo intensywnie – modyfikowane i ulepszone są metody syntezy, powstają nowe rodzaje materiałów hybrydowych, a także nowe odczynniki do syntezy. W technologii w drukowania molekularnego popularność zyskały cyklodekstryny, co wynika bezpośrednio z możliwości tworzenia kompleksów inkluzyjnych z praktycznie nieograniczoną liczbą związków chemicznych, w oparciu o różnorodne oddziaływania niekowalencyjne. To sprawia, że te ligandy supramolekularne mogą pełnić w technologii MIT różną funkcję, a powstałe materiały polimerowe charakteryzują się wysoką selektywnością i specyficznością wiązania (rozpoznawania) analitów strukturalnie dopasowanych do wnęki MIP. Szczególne znaczenie ma fakt, że cyklodekstryny umożliwiają w drukowanie nie tylko niskocząsteczkowych związków biologicznie aktywnych, ale również molekuł wielkocząsteczkowych (białek, peptydów).

Tabela 1. Przykładowe procedury otrzymywania MIP używając cyklodekstryn lub ich analogów.

Table 1. Selected procedures for the preparation of MIP using cyclodextrins or their analogs.

WZORZEC	MONOMER FUNKCYJNY	ŚRODEK SIECIUJĄCY	ROZPUSZCZALNIK POROGENNY	TECHNIKA WDRUKOWANIA	WSPÓŁCZYNNIK WDRUKOWANIA	LITERATURA
DBP	$\alpha$ -CD	TFN	DMF:H <sub>2</sub> O (2:1 <sub>v/v</sub> )	polimeryzacja w bloku	2,6	[52]
ABM	$\beta$ -CD	HMDI	DMSO/ [BMIM]BF <sub>4</sub>	zol -żel	3,3	[41]
Kreatynina	$\beta$ -CD	EPI	NaOH	zol -żel	5,04	[38]
Naryngenina	$\beta$ -CD	HMDI	DMSO	zol -żel	1,53	[40]
Cholesterol	cynamoilo- $\beta$ -CD	HMDI lub TDI	DMSO	zol -żel	2	[42]
Cytochrom C	winylo- $\beta$ -CD	MBAAm	DMF	modyfikacja powierzchni mikrosfer Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /krzemionka	4,5	[43]
Ftalan DEHP	metyloakryloilo- $\beta$ -CD	EGDMA	DMSO/MeCN	modyfikacja powierzchni tlenku grafenu	---	[49]
Tryptofan	$\beta$ -CD/AA	MBAAm	DMF	modyfikacja powierzchni krzemionki	7,61	[47]
$\gamma$ -Endorfina	6-AA- $\beta$ -CD/AA	MBAAm	DMF	modyfikacja powierzchni krzemionki	4	[46]
BPA	maleoilo $\beta$ -CD/MAA	EGDMA	DMSO/water (9:1 <sub>v/v</sub> )	modyfikacja powierzchni nanocząstek Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /chitozan	3	[45]
Lizozym	akryloilo- $\beta$ -CD/AA	MBAAm	PBS	modyfikacja powierzchni krzemionki	4,5	[44]

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] F. Seidi, A.A. Shamsabadi, M. Amini, M. Shabani, D. Crespy, *Polym. Chem.*, 2019, **10** (27), 3674.
- [2] J. Wankar, N.G. Kotla, S. Gera, S. Rasala, A. Pandit, Y.A. Rochev, *Adv. Func.Mater.*, 2020, **30** (44), 1909049.
- [3] X. Zhao, Y. Wang, P. Zhang, Z. Lu, Y. Xiao, *Macromol. Rapid Commun.*, 2021, **42** (9), 2100004.
- [4] S. Fanali, *J Chromatogr A*, 2000, **875** (1-2), 89.
- [5] E. Rudzińska, A. Poliwoda, L. Berlicki, A. Mucha, P. Dzygiel, P.P. Wieczorek, P. Kafarski, *J Chromatogr A*, 2007, **1138** (1), 284.
- [6] P. Wieczorek, *Stereoisomers Separation*, in *Electromigration Techniques: Theory and Practice*, B. Buszewski, E. Dziubakiewicz, and M. Szumski, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 237.
- [7] O.I. Parisi, F. Francomano, M. Dattilo, F. Patitucci, S. Prete, F. Amone, F. Puoci, *J Function. Biomater.*, 2022, **13** (1), 12.
- [8] W. Chen, X. Tian, W. He, J. Li, Y. Feng, G. Pan, *BMC Materials*, 2020, **2** (1), 1.
- [9] G. Wulff, *Microchim. Acta*, 2013, **180** (15), 1359.
- [10] G. Wulff, A. Sarhan, K. Zabrocki, *Tetrahedron Lett.*, 1973, **14** (44), 4329.
- [11] R. Arshady, K. Mosbach, *Die Makromol. Chem.*, 1981, **182** (2), 687.
- [12] H. Yan, K.H. Row, *International J Mol. Sci.*, 2006, **7** (5), 155.
- [13] A. Poliwoda, P. Wieczorek, *Bioanalitika w nauce i życiu* Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa 2020.
- [14] M. Marć, J. Namieśnik, P. Wieczorek, *Przem.Chem.*, 2017, **96** (6), 7.
- [15] G. Vlatakis, L.I. Andersson, R. Müller, K. Mosbach, *Nature*, 1993, **361** (6413), 645.
- [16] E. Turiel, A. Martín-Esteban, *Anal. Chim. Acta*, 2010, **668** (2), 87.
- [17] M. Marć, T. Kupka, P.P. Wieczorek, J. Namieśnik, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2018, **98**, 64.
- [18] A. Katz, M.E. Davis, *Macromolecules*, 1999, **32** (12), 4113.
- [19] V. Pichon, F. Chapuis-Hugon, *Anal Chim Acta*, 2008, **622** (1-2), 48.
- [20] M. Marć, P.P. Wieczorek, *Sci. Total Environ.*, 2020, **724**, 138151.
- [21] M. Marć, P.P. Wieczorek, Chapter One - Introduction to MIP synthesis, characteristics and analytical application, in *Comprehensive Analytical Chemistry*, M. Marć, Editor. 2019, Elsevier, Amsterdam, 1.
- [22] E. Turiel, M. Díaz-Álvarez, A. Martín-Esteban, *J Chromatogr A*, 2016, **1432**, 1.
- [23] M. Marć, M. Bystrzanowska, K. Pokajewicz, M. Tobiszewski, *Mater.*, 2021, **14** (22), 7078.
- [24] P.A. Cormack, A.Z. Elorza, *J Chromatogr B, Anal. Technol. Biomed. Life Sci*, 2004, **804** (1), 173.
- [25] E.V. Piletska, A.R. Guerreiro, M.J. Whitcombe, S.A. Piletsky, *Macromolecules*, 2009, **42** (14), 4921.
- [26] G. Vasapollo, R.D. Sole, L. Mergola, M.R. Lazzoi, A. Scardino, S. Scorrano, G. Mele, *Int. J of Mol. Sci.*, 2011, **12** (9), 5908.
- [27] S. Scorrano, L. Longo, G. Vasapollo, *Anal. Chim. Acta*, 2010, **659** (1-2), 167.
- [28] M. Dinc, C. Esen, B. Mizaikoff, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2019, **114**, 202.
- [29] M. Sobiech, P. Luliński, P.P. Wieczorek, i M. Marć, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2021, **142**, 116306.
- [30] C. Alexander, H.S. Andersson, L.I. Andersson, R.J. Ansell, N. Kirsch, I.A. Nicholls, J. O'Mahony, M.J. Whitcombe, *J Mol. Recognit.*, 2006, **19** (2), 106.
- [31] S. Dhanashree, M. Priyanka, K. Manisha, K. Vilasrao, *Curr. Drug Deliv.*, 2016, **13** (5), 632.
- [32] H. Asanuma, T. Hishiya, M. Komiyama, *Adv. Mater.*, 2000, **12** (14), 1019.
- [33] A.H. Karoyo, L.D. Wilson, *Nanomater.*, 2015, **5** (2), 981.

- [34] F. Feng, Z.M. Liu, Z.G. Xu, *Adv. Mater. Res.*, 2015, **1101**, 256.
- [35] J. Shang, X. Le, J. Zhang, T. Chen, P. Theato, *Polym. Chem.*, 2019, **10** (9), 1036.
- [36] N. Suda, H. Sunayama, Y. Kitayama, Y. Kamon, T. Takeuchi, *R. Soc. Open Sci*, 2017, **4** (8), 170300.
- [37] E.M.M. Del Valle, *Process Biochem.*, 2004, **39** (9), 1033.
- [38] H.-A. Tsai, M.-J. Syu, *Biomaterials*, 2005, **26** (15), 2759.
- [39] J.Z. Szejtli, *Cyclodextrin technology* Kluwer Academic Publishers Dordrecht; Boston 1988.
- [40] X. Zheng, X.L. Ma, H.F. Xie, S.B. Li, Y.X. Ren, Z. Chen, *Adv.Mater.s Res.*, 2011, **284-286**, 1850.
- [41] S. Farooq, B. Chen, S. Ahmad, I. Muhammad, Q. Hussain, H. Wu, *Nanomater.*, 2022, **12** (6), 1017.
- [42] K. Wybrańska, K. Szczubiałka, M. Nowakowska, *J Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2008, **61** (1), 147.
- [43] X. Zhang, N. Zhang, C. Du, P. Guan, X. Gao, C. Wang, Y. Du, S. Ding, X. Hu, *Chem. Eng. J.*, 2017, **317**, 988.
- [44] W. Zhang, L. Qin, X.-W. He, W.-Y. Li, Y.-K. Zhang, *J Chromatogr. A*, 2009, **1216** (21), 4560.
- [45] D. Huang, Z. Tang, Z. Peng, C. Lai, G. Zeng, C. Zhang, P. Xu, M. Cheng, J. Wan, R. Wang, *J Taiwan Inst. Chem. Eng.*, 2017, **77**, 113.
- [46] S.-H. Song, K. Shirasaka, Y. Hirokawa, H. Asanuma, T. Wada, J. Sumaoka, M. Komiyama, *Supramol. Chem.*, 2010, **22** (3), 149.
- [47] L. Qin, X.-W. He, W.-Y. Li, Y.-K. Zhang, *J Chromatogr A*, 2008, **1187** (1), 94.
- [48] J. Pan, X. Zou, X. Wang, W. Guan, Y. Yan, J. Han, *Chem Eng J*, 2010, **162** (3), 910.
- [49] C. Wang, L. Cheng, L. Zhang, Y. Zuo, *J Sep. Sci.*, 2019, **42** (6), 1248.
- [50] S. Hua, Y. Hu, L. Zhao, L. Cao, X. Wang, J. Gao, C. Xu, *Energy & Fuels*, 2019, **33** (12), 12637.
- [51] Y. Zhou, H. Liu, J. Li, Z. Sun, T. Cai, X. Wang, S. Zhao, B. Gong, *J Chromatogr A*, 2020, **1613**, 460684.
- [52] J. Dolai, H. Ali, N.R. Jana, *ACS Appl. Polymer Mater.*, 2020, **2** (2), 691

Praca wpłynęła do Redakcji 18 maja 2022 r.

