

ZASTOSOWANIE MODELOWANIA MOLEKULARNEGO W PROJEKTOWANIU I OCENIE WŁAŚCIWOŚCI POLIMERÓW ZE ŚLADEM MOLEKULARNYM

Monika Pawłowska

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa
Tel. +22 5720643, e-mail: monikapawłowska@vp.pl

Otrzymany 24.05.2012, zaakceptowany 15.06.2012, zamieszczony 30.07.2012

STRESZCZENIE

W pracy zaprezentowano przegląd literaturowy dotyczący zastosowania metod obliczeniowych w procesie projektowania, wytwarzania i analizowania właściwości molekularnie imprintowanych polimerów.

SŁOWA KLUCZOWE: molekularnie imprintowane polimery, modelowanie molekularne, mechanika kwantowa, mechanika molekularna.

ABSTRACT

DESIGN AND PROPERTIES ANALYSIS OF MOLECULARLY IMPRINTED POLYMERS. MOLECULAR MODELING METHOD APPLICATION.

The main objective of this article is presentation of molecular modeling application in rational design, synthesis and properties analysis of molecularly imprinted polymers.

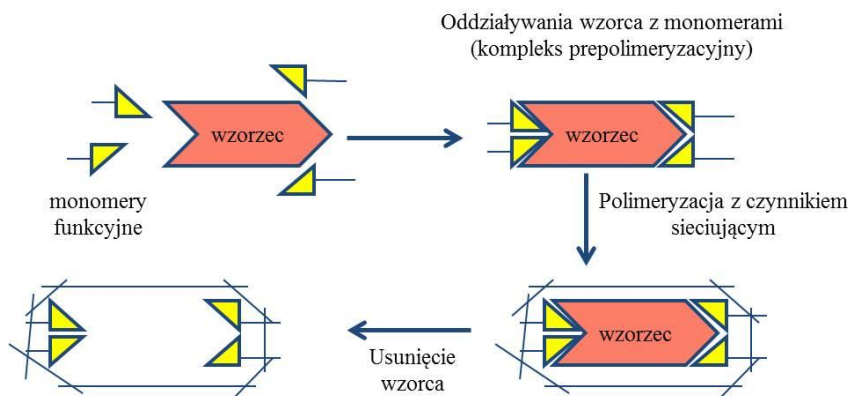
KEYWORDS: molecularly imprinted polymers, molecular modeling, quantum mechanics, molecular mechanics.

1. Wprowadzenie

Imprintacja molekularna jest szybko rozwijającą się techniką, polegającą na syntezie polimerów posiadających właściwość specyficznego wychwytywania określonej substancji lub jej analogów. Przygotowanie molekularnie imprintowanych polimerów (MIP) polega na kopolimeryzacji monomerów funkcyjnych i monomerów sieciujących w obecności cząsteczek wzorca w odpowiednim rozpuszczalniku. Podczas procesu polimeryzacji tworzą się kompleksy prepolimeryzacyjne, które następnie przekształcane są w wysoce usieciowane polimery. Po usunięciu cząsteczek wzorca z uzyskanego produktu powstają trójwymiarowe wnęki, komplementarne pod względem kształtu i właściwo-

ści chemicznych do wzorca (Ryc. 1). Tak powstały polimer może wychwytywać cząsteczki wzorca wielokrotnie i selektywnie [1,2].

Polimery z odciskiem molekularnym charakteryzują się dużą stabilnością chemiczną i termiczną. Posiadają wiele zalet w porównaniu z ich biologicznymi odpowiednikami (takimi jak przeciwciała czy naturalne receptory): niski koszt, łatwość przygotowania, stabilność podczas przechowywania, wysoką odporność mechaniczną, odporność na podwyższoną temperaturę i ciśnienie, wysoką odporność na czynniki chemiczne [1,3]. Są wykorzystywane do:



Ryc. 1. Schemat procesu imprintacji molekularnej.

- ilościowego oznaczania substancji w tabletkach, materiale biologicznym, żywności [4-6];
- pozyskiwania i oczyszczania substancji pochodzenia roślinnego [7,8];
- analizy skażenia środowiska [9,10];
- izolowania i identyfikacji patogenów [11];
- jako nośniki uwalniające substancję leczniczą [12].

Dążenie do szerokiego wykorzystania imprintowanych polimerów w medycynie może być uzasadnione pozytywnymi wynikami badań *in vivo*, w których zastosowano MIP na modelu zwierzęcym w celu neutralizacji melityny - głównego składnika jadu pszczelego. Eksperyment polegał na dożylnym podaniu myszom cytotoksycznie działającej melityny, a następnie zaaplikowaniu nanocząstek molekularnie imprintowanych tym związkami. Kolejnym etapem była obserwacja oraz badania bioanalityczne zwierząt eksperymentalnych. Wynikiem przeprowadzonego doświadczenia było znaczne zmniejszenie śmiertelności i objawów toksycznego działania melityny u zwierząt, którym podano MIP, w stosunku do grupy kontrolnej. Powyższe rezultaty dowodzą, że syntetyczne, imprintowane nanocząstki, charakteryzujące się zdolnością selektywnego rozpoznawania określonej struktury, mogą efektywnie funkcjonować w krwiobiegu żywych zwierząt [13].

Pomimo szybkiego rozwoju wiedzy i technologii dotyczącej molekularnej imprintacji, jeszcze wiele pozostało do zrobienia w celu scharakteryzowania i zrozumienia fizycznych podstaw powstawania MIP i mechanizmu wychwytywania określonych analitów przez MIP. Lepsze zrozumienie procesu imprintacji pozwala zaprojektować polimery o najbardziej pożądanych dla nas właściwościach. Powyższy cel wymaga uzyskania wiedzy na temat oddziaływań międzymolekularnych w kompleksie prepolimeryzacyjnym, zjawisk zachodzących podczas procesu polimeryzacji oraz czynników wpływających na oddziaływania polimer - analit. Aby móc zrozumieć wymienione wyżej procesy rekomendowane jest korzystanie z nowych metod umożliwiających badania na poziomie molekularnym.

Pierwsze próby opisu procesu imprintacji opierały się na matematycznych i fizycznych rozważaniach związanych z użyciem funkcji termodynamicznych [14]. Stworzenie odpowiedniego oprogramowania oraz wzrost mocy obliczeniowej komputerów w ciągu ostatnich dwóch dekad pozwoliły na wykorzystanie w tym celu symulacji komputerowych opartych na matematycznym opisie zjawisk. Obecnie modelowanie molekularne znajduje zastosowanie w dziedzinie molekularnej imprintacji polimerów, umożliwiając:

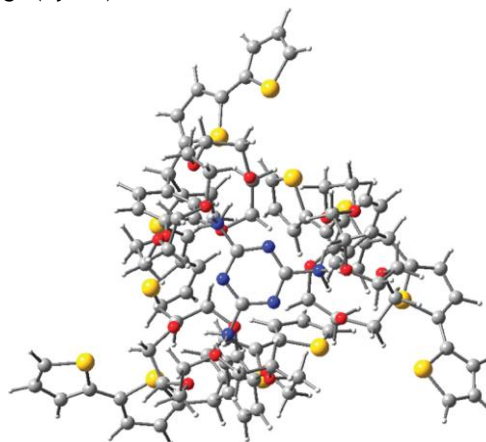
- dobór odpowiednich monomerów funkcyjnych do danej syntezy;
- ustalenie stosunku ilościowego pomiędzy związkiem wzorcowym a monomerami używanymi w syntezie;
- wybór odpowiedniego dla danej syntezy rozpuszczalnika;
- analizę właściwości otrzymanego polimeru.

Wśród stosowanych technik obliczeniowych wyróżniamy metody mechaniki molekularnej i mechaniki kwantowej (półempiryczne, ab initio oraz metodę DFT). Zostały one opracowane do dokładnego charakteryzowania badanych układów, przy rozsądnym koszcie obliczeń. Dzięki temu, że mechanika kwantowa opisuje strukturę elektronową układu, pozwala ona na znacznie dokładniejsze odwzorowanie występujących w nim oddziaływań niekowalencyjnych, niż wcześniej stosowane metody [14]. W większości

prac badawczych metody kwantowo-mechaniczne zostały wykorzystane do opisu interakcji występujących w kompleksie prepolimeryzacyjnym oraz do symulacji wychwytu wzorca przez MIP.

2. Analiza struktury kompleksu prepolimeryzacyjnego

Najpopularniejszy sposób zastosowania metod modelowania molekularnego w projektowaniu polimerów z odciskiem molekularnym stanowią symulacje, których celem jest przewidywanie najbardziej prawdopodobnej struktury kompleksu prepolimeryzacyjnego. Przykładem wykorzystującym tę metodologię jest praca wykonana przez Pietrzyk i wsp. [15], w której za pomocą metody DFT, na poziomie B3LYP/3-21G(d) wykonano modelowanie kompleksu prepolimeryzacyjnego, składającego się ze sprotonowanej cząsteczki melaminy oraz trzech cząsteczek monomeru funkcyjnego (Ryc. 2).



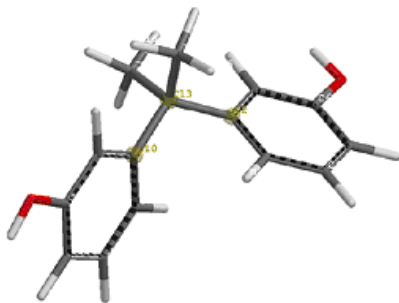
Ryc. 2. Zoptymalizowana struktura kompleksu prepolimeryzacyjnego zawierającego potrójnie sprotonowaną molekulę melaminy (wzorca) oraz trzy cząsteczki monomeru - bis(2,2'-bitienylo)-benzo-[18-korona-6]metanu [15].

Funkcjonał B3LYP oraz bazę 6-311+G(d,p) zastosowali również Riahi i wsp. [16] w celu otrzymania modelu oddziaływań monomer - wzorec w kompleksie prepolimeryzacyjnym. Wzorcem była chlorfeniramina (CPA), natomiast monomerem kwas metakrylowy (MAA). Wykonano symulacje dla układów składających się z CPA oraz MAA w stosunkach molowych: 1:1; 1:2; 1:3. W przypadku kompleksu o składzie 1:1 wykonano obliczenia uwzględniając różne miejsca oddziaływania cząsteczki wzorca z monomerem funkcyjnym. Najbardziej stabilny kompleks uzyskano dla układu o składzie 1:3. Modelowanie wykonano również dla mieszanin prepolimeryzacyjnych zbudowanych z MAA oraz difenhydraminy (DHA) - związku o strukturze bardzo zbliżonej do struktury wzorca. Kompleksy zawierające DHA charakteryzowały się znacznie mniejszą stabilnością niż te, które w swoim składzie posiadały CPA. Wyniki teoretyczne zostały potwierdzone badaniami eksperymentalnymi - współczynnik retencji¹ przy zastosowaniu kolumny wypełnionej polimerem imprintowanym CPA był ponad jedenastokrotnie wyższy dla CPA niż dla DHA.

¹ Współczynnik retencji k definiuje wzór: $k = (t_R - t_M) / t_M$, gdzie: t_R = czas retencji; t_M = czas retencji związku nie zatrzymanego.

Apodaca i wsp. [17] zastosowali metodę PM3 podczas modelowania oddziaływań w kompleksach prepolimeryzacyjnych składających się z bisfenolu A (BPA, wzorca) oraz monomerów funkcyjnych: 2-(2,5-di(tiofen-2-ylo)tiofen-3-ylo)etanolu (G0 3TOH) i kwasu 2-(9H-karbazol-9-ylo) octowego (CbzCOOH), użytych w różnych proporcjach. Otrzymane wyniki sugerują powstawanie stabilnego kompleksu, składającego się z reagentów w stosunku molowym 1:3:1 (BPA:CbzCOOH:G0 3TOH). Stabilność analizowanego układu jest determinowana poprzez tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy składnikami kompleksu. Otrzymane wyniki symulacji komputerowych zostały potwierdzone wynikami eksperymentalnymi - analiz był najsilniej wiązany przez polimer otrzymany poprzez elektropolimeryzację układu o składzie w stosunku molowym podanym powyżej. W swojej pracy autorzy przeanalizowali również w jaki sposób zmienia się orientacja przestrzenna wzorca podczas procesu polimeryzacji. Badali wartość kąta pomiędzy atomami C2-C13-C10 (Ryc. 3) w zależności od rodzaju i ilości ww. monomerów funkcyjnych. Największą wartość kąta uzyskano dla układu w stosunku molowym 1:3:1 (BPA:CbzCOOH:G0 3TOH). Oznacza to, że pierścienie fenyłowe bisfenolu A oddalają się od siebie pod wpływem obecności monomerów w celu uformowania wiązań wodorowych z udziałem grup hydroksylowych przyłączonych do pierścieni.

Podobną metodę wykorzystano podczas modelowania oddziaływań kwas foliowy (wzorec) - dendron tertiofenu (monomer). Najtrwalszy układ uzyskano dla kompleksu prepolimeryzacyjnego zbudowanego z jednej cząsteczki wzorca i dwóch cząsteczek monomeru. Wyniki uzyskane za pomocą metod obliczeniowych zostały potwierdzone metodami spektralnymi (^1H NMR oraz UV) [18].



Ryc. 3. Struktura bisfenolu A. Na żółto zaznaczono kąt pomiędzy atomami C2-C13-C10 [17].

Kolejnym sposobem wykorzystania modelowania molekularnego jest wybór najbardziej odpowiedniego monomeru funkcyjnego do syntezy. Istota powyższej strategii opiera się na obliczaniu energii oddziaływań pomiędzy wzorcem a różnymi monomerami funkcyjnymi w kompleksach prepolimeryzacyjnych. Wynik takich symulacji służy jako wskazówka do wyboru optymalnego monomeru funkcyjnego do syntezy. Powyższa metodologia została zastosowana w pracy Alizadeh [19], w której obliczenia posłużyły do zaprojektowania polimeru imprintowanego pirydoksyną. Autor rozważał energie oddziaływań monomer - wzorec uwzględniając pięć różnych monomerów funkcyjnych (kwas metakrylowy (MAA), alliloaminę (AAm), kwas akrylowy (AA), winylopirydynę (VP) oraz metakrylan 2-hydroksyetylu (HEMA)) na poziome B3LYP/6-31G. W celu zweryfikowania otrzymanych wyników wykonano syntezy trzech różnych polimerów - wykorzystujących AA, MAA oraz HEMA

jako monomery funkcyjne oraz zbadano zdolność do adsorpcji wzorca przez uzyskane materiały. Badania eksperymentalne potwierdziły przewidywania teoretyczne: najkorzystniejsze własności posiadał polimer zbudowany z kwasu akrylowego.

Kowalska i wsp. [20] wykorzystwała metodę B3LYP/6-31G(d,p) do badań interakcji pomiędzy harmanem a monomerami funkcyjnymi w kompleksach prepolimeryzacyjnych. Autorka wykorzystwała dwa różne monomery (MAA oraz HEMA). Wykonała symulacje stosując różne ilości monomeru funkcyjnego (harman : monomer): 1:1; 1:2; 1:3; 1:4. W analizie uwzględniono energię oddziaływań w kompleksie prepolimeryzacyjnym, entalpię asocjacji oraz ilość miejsc oddziaływań wzorca z monomerami. Najbardziej optymalnym układem okazał się system zawierający cztery molekuly MAA na jedną molekulę wzorca. Posiadał on najniższe wartości energii i entalpii oraz największą ilość miejsc oddziaływania harmanu z MAA. Ten sam funkcjonal, o którym wspomniano powyżej, wykorzystali Li i wsp. [21] w badaniach oddziaływań 2,4-dichlorofenolu z różnymi monomerami funkcyjnymi (kwasem akrylowym (AA), kwasem itakonowym (IA), kwasem metakrylowym (MAA), metakrylamidem (MAAM), kwasem 2-trifluorometakrylowym (TFMAA) i 2-winylopirydyną (2-VP)). Symulacje wykonano stosując proporcje monomer : wzorec 1:1 oraz 2:1. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem liczby monomerów funkcyjnych wzrasta energia oddziaływań, co oznacza, że wzorec ma więcej niż jedno miejsce oddziaływania z monomerami funkcyjnymi. Najkorzystniejsze wyniki zaobserwowano dla MAAM jako monomeru funkcyjnego i użyto go do syntezy imprintowanego polimeru.

2.1. Analiza oddziaływania w kompleksie prepolimeryzacyjnym z uwzględnieniem porogenu²

Metody teoretyczne pozwalają nie tylko na wybór odpowiedniego monomeru funkcyjnego do syntezy MIP, ale również umożliwiają dobór najkorzystniejszego porogenu. Gholivand i wsp. [22], zastosowali metodę HF/6-31G(d) do zaprojektowania polimeru imprintowanego furosemidem. Autorzy przeanalizowali poniżej wymienione związki w celu dokonania teoretycznej selekcji najkorzystniejszego monomeru funkcyjnego: akrylamid (AAM), 4-winylopirydyna (4-VP), kwas metakrylowy, kwas akrylowy (AA), kwas trifluorometakrylowy (TFMAA), akrylonitryl (AKN), metakrylamid (MAAM). Optymalizacja geometrii została wykonana dla układów monomer - wzorec w stosunku molowym 1:1; 2:1; 3:1. Obliczenia wykonano najpierw w fazie gazowej, a następnie symulacje powtórzone, uwzględniając obecność różnych rozpuszczalników (aceton, acetonitryl, metanol i DMSO) wykorzystując metodę PCM (ang. Polarizable Continuum Model). W przypadku fazy gazowej najkorzystniejszą wartość energii oddziaływań monomer - wzorec otrzymano dla TFMAA. Po uwzględnieniu porogenu zaobserwowano znaczne obniżenie wartości energii oddziaływań we wszystkich kompleksach, a najkorzystniejszym monomerem w każdym rozpuszczalniku okazał się AAM. Ze względu na dobrą rozpuszczalność furosemidu w acetonie, to ten porogen został wybrany do syntezy. W celu zweryfikowania wy-

² Porogen to określenie rozpuszczalnika. Charakteryzuje go zdolność do tworzenia porów (wnęk) w polimerze podczas syntezy.

ników otrzymanych podczas obliczeń wykonano syntezę trzech różnych polimerów, stosując AKN, 4-VP oraz AAM jako monomery funkcyjne oraz aceton jako porogen. Wyniki eksperymentu (współczynniki imprintacji³, IF) potwierdziły wyniki symulacji komputerowych.

Podobną procedurę zastosowali Khodadadian i wsp. [23] wykorzystując metodę B3LYP/6-31G(d) do zaprojektowania polimeru imprintowanego acetazolamidem. Przeanalizowali oddziaływania wzorca z różnymi monomerami funkcyjnymi: AAM, 4-VP, MAA, AA, TFMAA, AKN, MMA, MAAM. Optymalizacja geometrii została wykonana dla układów monomer - wzorec w stosunku molowym 1:1; 2:1; 3:1. Obliczenia wykonano najpierw w fazie gazowej, a następnie symulacje powtórzono, uwzględniając obecność różnych rozpuszczalników (aceton, acetonitryl, metanol, DMSO i woda) za pomocą metody PCM. Najkorzystniejszy układ zawierał akrylamid jako monomer funkcyjny oraz aceton jako porogen. W celu zweryfikowania wyników otrzymanych podczas obliczeń wykonano syntezę trzech różnych polimerów, stosując AKN, 4-VP i AAM jako monomery funkcyjne oraz aceton jako porogen. Badania izoterm adsorpcji potwierdzają przewidywania teoretyczne - MIP zbudowany z AAM charakteryzuje się największą ilością miejsc wiążących oraz jest najbardziej homogeniczny.

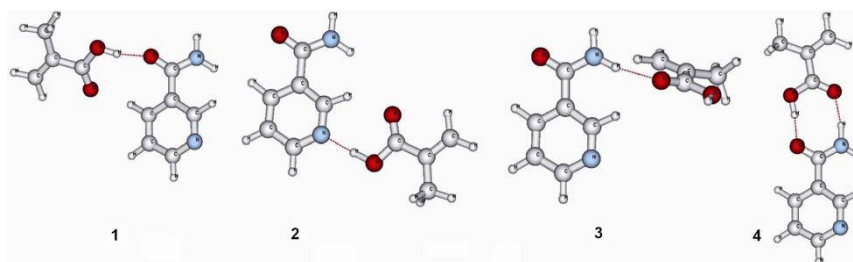
Różne metody obliczeniowe wykorzystali Del Sole i wsp. [24] w celu zoptymalizowania struktury kompleksu prepolimeryzacyjnego zawierającego nikotynamid (wzorec) oraz cząsteczki kwasu metakrylowego (monomer). Autorzy porównali wyniki uzyskane za pomocą funkcjonalów DFT i metody MP2. Obliczenia wykonano dla układów zawierających MAA i wzorec w stosunku 1:1; 2:1; 3:1; 4:1. Dla modeli 1:1 rozpatrywano siłę oddziaływań pomiędzy różnymi atomami nikotynamidu a cząsteczką MAA. Najsilniejsze oddziaływanie występowało dla układu nr 4 (Ryc. 4). Wraz ze zwiększaniem ilości monomerów wzrastała stabilizacja całego układu. Autorzy porównywali także wartości energii oddziaływań w kompleksie prepolimeryzacyjnym w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika. Najmniej korzystne wartości uzyskano po uwzględnieniu acetonitrylu jako porogenu, co związane było z tworzeniem silnych wiązań wodorowych wzorec - acetonitryl (które również przeanalizowano). Przeprowadzone badania teoretyczne znalazły odzwierciedlenie w wynikach eksperymentalnych - polimer, dla którego w syntezie zastosowano acetonitryl jako porogen wykazywał znacznie słabszy efekt imprintacji niż polimer otrzymany z użyciem chloroformu. Metodą teoretyczną, która najlepiej odzwierciedlała rezultaty doświadczenia była metoda DFT.

Diñero i wsp. [25,26] zastosowali modelowanie molekularne wykorzystując metodę DFT, w celu znalezienia najbardziej odpowiedniego monomeru i najkorzystniejszego rozpuszczalnika do syntezy polimeru z odciskiem molekularnym kwasu homowanilinowego (metabolitu dopaminy). Autorzy porównywali dwa monomery funkcyjne [25]: kwas metakrylowy oraz 4-winylopirydynę w celu zbadania wpływu grup kwasowych i zasadowych na stabilność kompleksu prepolimeryzacyjnego. Dodatkowo wykonano bada-

nia dla kwasu 2-trifluorometakrylowego oraz 2-metylo-metakrylamidu [26]. Ponadto interakcje pomiędzy cząsteczkami rozpatrywano w pięciu rozpuszczalnikach (toluenie, chloroformie, dichlorometanie, acetonitrylu, DMSO). Najbardziej stabilne struktury znaleziono w wyniku optymalizacji na poziomie B3LYP/6-31G(d). Aby znaleźć optymalną konformację przestrzenną wykonano dodatkowe obliczenia, używając rozszerzonej bazy (B3LYP/6-311+G(d,p)). Wpływ rozpuszczalnika został wzięty pod uwagę poprzez uwzględnienie wartości stałej dielektrycznej w obliczeniach, wykonanych metodą PCM. Pierwszym etapem badań było zoptymalizowanie struktur wszystkich reagentów. W wyniku tej procedury wybrano najbardziej trwały konformer kwasu homowanilinowego, który zawierał wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy grupą hydroksylową a metoksyową. Następnie dokonano optymalizacji kompleksów monomer - wzorec, w stosunku molowym 1:1 oraz 1:2, uwzględniając wpływ różnych rozpuszczalników. Najbardziej stabilne kompleksy prepolimeryzacyjne tworzył kwas 2-trifluorometakrylowy, niezależnie od zastosowanego rozpuszczalnika. Najlepszym porogiem okazał się toluen. Bardziej trwałe kompleksy tworzyły się przy zastosowaniu stosunku molowego monomer : wzorec 2:1, zatem miejsce wiążące polimeru powinno posiadać dwie grupy funkcyjne oddziałujące z zastosowanym wzorcem. W przypadku wszystkich badanych monomerów dominującym rodzajem interakcji było wiązanie wodorowe. Analizowano także niespecyficzne oddziaływania wzorca z czynnikiem sieciującym, jednak energia oddziaływań kompleksu utworzonego z wymienionych wyżej składników była prawie trzykrotnie niższa niż kompleksu monomer - wzorec. Modelowanie molekularne oddziaływań z monomerami funkcyjnymi wykonano także dla analogów strukturalnych wzorca: kwasu wanilinomigdałowego, kwasu izowanilinowego i 4-hydroksy-3-metoksyfenyloetanolu. Kwas wanilinomigdałowy oraz kwas izowanilinowy tworzyły kompleksy z kwasem metakrylowym i kwasem 2-trifluorometakrylowym o trwałości zbliżonej do kompleksów utworzonych z wzorcem. Natomiast 4-hydroksy-3-metoksyfenyloetanol znacznie słabiej oddziaływał z monomerem funkcyjnym. Zatem zastąpienie grupy karboksylowej hydroksylową w cząsteczce wzorca w istotny sposób wpływa na rozpoznawanie cząsteczki przez imprintowany polimer. Wyniki otrzymane podczas obliczeń, dotyczące selektywności polimeru, zostały potwierdzone eksperymentalnie za pomocą metod elektrochemicznych (woltametrycznych).

Yao i wsp. [27] modelowanie molekularne zastosowali podczas projektowania polimerów imprintowanych aniliną. W pracy autorzy zajęli się badaniem kompleksów z pięcioma związkami (monomerami): akrylamidem, kwasem akrylowym, metakrylanem metylu, kwasem metakrylowym, kwasem 2-trifluorometakrylowym. Pierwszym wykonanym krokiem było utworzenie kompleksów monomer - wzorec. Następnie układy te zoptymalizowano metodą MP2. Dla każdego z monomerów poszukiwano najbardziej trwałego kompleksu monomer - wzorec. Najwyższą wartość energii oddziaływania otrzymano dla akrylamidu, natomiast najniższą dla kwasu metakrylowego. Następnie tej samej metody użyto do obliczenia energii oddziaływania aniliny z monomerami w kompleksach, w których stosunek molowy

³ Współczynnik imprintacji IF jest wyrażony wzorem: $IF = \frac{n_{MIP}}{n_{NIP}}$, gdzie n_{MIP} - ilość wzorca wychwyconego przez 1g polimeru imprintowanego; n_{NIP} - ilość wzorca wychwyconego przez 1g polimeru nieimprintowanego



Ryc. 4. Schematy wszystkich możliwych kompleksów prepolimeryzacyjnych nikotynamid : kwas metakrylowy w stosunku 1:1 [24].

powyższych składników wynosił 1:2. Również i w tym przypadku najsilniej ze wzorcem oddziaływał akrylamid, natomiast najslabiej kwas metakrylowy. Wpływ rozpuszczalnika został zbadany przy użyciu metody PCM-UAHF (ang. Polarizable Continuum Model - United Atom Hartree - Fock), w celu wyboru najbardziej odpowiedniego porogenu do syntezy polimeru. Obliczenia wykonywano dla sześciu rozpuszczalników (tetrachlorku węgla, benzenu, toluenu, chloroformu, etanolu, acetonitrylu). Symulację wpływu rozpuszczalnika wykonano poprzez uwzględnienie w obliczeniach wartości stałej dielektrycznej każdego z porogonów. Monomerem użytym w tych obliczeniach był akrylamid, natomiast symulację wykonano dla kompleksu o stosunku molowym anilina : monomer 1:1, jak również 1:2. Najkorzystniejsze wyniki otrzymano dla tetrachlorku węgla. W celu zweryfikowania wyników obliczeń wykonano syntezę imprintowanych polimerów. Eksperyment potwierdził przewidywania teoretyczne - polimerem, wykazującym największą zdolność wychwytu aniliny z wody, okazał się związek zsyntetyzowany z użyciem akrylamidu jako monomeru funkcyjnego, natomiast najkorzystniejszym rozpuszczalnikiem był tetrachlorek węgla.

Metoda HF/3-21G została wykorzystana przez Li i wsp. [28] do wyboru warunków syntezy polimeru ze śladem molekularnym tadalafilu. Obliczenia wykonano dla układów monomer wzorzec 4:1, stosując TFMAA, MAA, AA jako monomery funkcyjne. Najkorzystniejsze wyniki otrzymano dla kwasu trifluorometakrylowego. Za pomocą metod teoretycznych wybrano także porogen do syntezy MIP. Przeanalizowano wpływ etanolu, metanolu, wody, chloroformu, toluenu, acetonitrylu i chlorku metylenu na trwałość kompleksu prepolimeryzacyjnego. Najlepszym rozpuszczalnikiem okazał się toluen. Autorzy wykonali syntezę polimeru opierając się na wynikach teoretycznych - stosując TFMAA oraz toluen jako składniki mieszaniny reakcyjnej.

Pole siłowe MMFF94 oraz metodę B3LYP/6-31+G(d,p) wykorzystali Liu i wsp. [29,30] aby dobrać warunki syntezy polimeru imprintowanego paracetamolem. Monomer do syntezy MIP wybrano spośród 17 najczęściej stosowanych monomerów funkcyjnych. Podstawą wyboru była wartość energii oddziaływań pomiędzy monomerami a wzorcem w układzie, w którym stosunek molowy monomer : paracetamol wynosił 4:1. Najkorzystniejsze wyniki otrzymano dla kwasu itakonowego. W celu zweryfikowania danych obliczeniowych wykonano syntezę trzech różnych MIP - zawierających: IA, MAA oraz AA jako monomery funkcyjne. Wartości współczynnika imprintacji dla poszczególnych MIP potwierdziły przewidywania teoretyczne. Rozpuszczalnik do syntezy został wybrany na podstawie obliczeń na poziomie B3LYP/6-31+G(d,p). Rozważano acetonitryl (ACN), metanol (MeOH), tetrahydrofuran (THF) i aceton (tylko dla układu

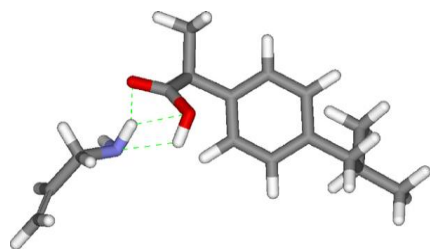
paracetamol - kwas itakonowy). Obliczenia wykonywano uwzględniając najpierw jedynie wartość stałej dielektrycznej charakterystycznej dla danego rozpuszczalnika. Po wykonaniu eksperymentu okazało się, że nie potwierdza on wyników otrzymanych metodami teoretycznymi. Wykonano zatem symulacje oddziaływań wzorca z cząsteczką rozpuszczalnika w stosunku molowym 1:1 i przeanalizowano ich energie. Najslabiej z molekułą wzorca w interakcje wchodził acetonitryl, a w związku z tym najmniej wpływał na trwałość kompleksu monomer - wzorzec. Wynik symulacji potwierdziły dane eksperymentalne - największy efekt imprintacji zaobserwowano dla polimeru zsyntetyzowanego w obecności ACN jako porogenu.

Dong i wsp. [31] zastosowali metodę B3LYP/6-31+G(d,p), aby dobrać odpowiedni rozpuszczalnik do syntezy polimeru ze śladem molekularnym teofiliny, stosując MAA jako monomer funkcyjny. Obliczenia polegały na porównaniu energii zoptymalizowanych konformacji wzorca oraz monomeru funkcyjnego w próżni oraz w trzech różnych rozpuszczalnikach (chloroform, THF, DMSO). Najkorzystniejsze wyniki (najmniejszą różnicę pomiędzy wartością otrzymaną w próżni i w rozpuszczalniku) otrzymano dla chloroformu. Wyniki teoretyczne potwierdzono danymi eksperymentalnymi - największy efekt imprintacji otrzymano dla polimeru zsyntetyzowanego z użyciem chloroformu.

Farrington i wsp. [32] zastosowali metody mechaniki molekularnej i PM3 podczas planowania syntezy imprintowanego polimeru, zdolnego do wychwytu kofeiny z jej roztworów oraz z próbek żywności. Dane uzyskane z modelowania pomogły w doborze stosunku ilościowego molekuły wzorcowej (kofeiny) i monomeru funkcyjnego, a także ułatwiły dobór porogenu. Ponadto modelowanie molekularne dostarczyło danych na temat trwałości termodynamicznej kompleksu prepolimeryzacyjnego. Rozważano trzy różne monomery funkcyjne: MAA, 4-VP oraz 2-VP. Najkorzystniejszą wartość energii oddziaływań otrzymano dla kwasu metakrylowego. Ponadto modelowanie molekularne pozwoliło przewidzieć najbardziej odpowiedni stosunek reagentów użytych podczas syntezy. Wyniki badań wykazały, że po wprowadzeniu drugiej cząsteczki kwasu metakrylowego do rozważanego układu (monomery - wzorzec) i po wykonaniu optymalizacji metodą mechaniki molekularnej znacząco wzrasta energia oddziaływania w tym układzie w porównaniu do energii, obliczonej dla kompleksu kofeina - kwas metakrylowy w stosunku 1:1. Natomiast przyłączenie kolejnych cząsteczek monomeru powoduje tylko niewielkie zmiany energetyczne. Oznacza to, że najbardziej korzystny jest układ tworzony przez dwie cząsteczki kwasu metakrylowego oraz jedną cząsteczkę kofeiny, co sugeruje zastosowanie w syntezie stosunku ilościowego monomer : wzo-

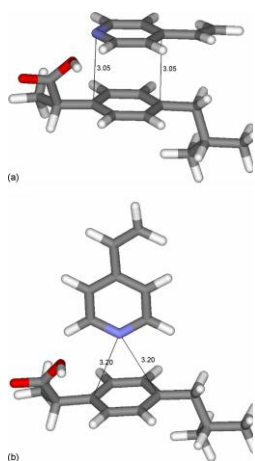
rzec wynoszącego 2:1. Rozważania teoretyczne zostały następnie potwierdzone wynikami otrzymanymi podczas analizy spektralnej NMR i UV.

W kolejnej pracy Farrington i wsp. [33] wykorzystali te same metody, co powyżej w badaniach dotyczących poszukiwania polimerów imprintowanych ibuprofenem, które mogą być stosowane w środowisku wodnym. Najwyższą bezwzględną wartość energii oddziaływania monomer - ibuprofen (wzorzec) otrzymano dla alliloaminy. Duża stabilność powyższego kompleksu została potwierdzona eksperymentalnie - nawet po zastosowaniu drastycznych warunków wymywania wzorca (gorący metanol z 10% kwasem octowym) był on obecny w zsyntetyzowanym polimerze.



Ryc. 5. Zoptymalizowane struktury ibuprofenu i alliloaminy. Liniami przerywanymi zaznaczono wiązania wodorowe [33].

Kolejnymi związkami, dla których na podstawie wartości otrzymanych energii wywnioskowano, że będą tworzyły stabilne kompleksy z ibuprofenem, były 2- i 4-winylopirydyna. Pomiedzy cząsteczkami wzorca oraz powyższych monomerów mogą powstawać wiązania wodorowe. Ponadto możliwe są również oddziaływania π - π pomiędzy pierścieniami aromatycznymi obydwu związków (Ryc. 6).



Ryc. 6. Struktury ibuprofenu i winylopirydyny. Przedstawiono możliwe międzycząsteczkowe oddziaływania, w których udział biorą elektrony π [33].

Oddziaływania pomiędzy elektronami ibuprofenu i winylopirydyny zostały potwierdzone badaniami ^1H NMR. Natomiast wysoką selektywność powyższego polimeru, wynikającą z rozważań teoretycznych, potwierdzono używając metody ekstrakcji do fazy stałej.

Metoda PM3 została zastosowana także przez Sun i wsp. [34], którzy wykonali obliczenia dla kompleksów prepolimeryzacyjnych złożonych z ofloksacyny (wzorzec) oraz kwasu metakrylowego (w stosunku molowym 1:4). Symula-

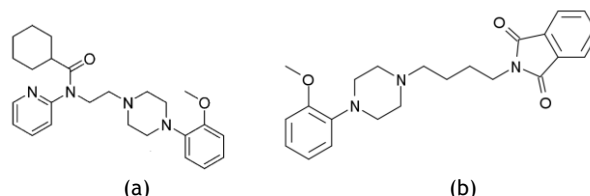
cje wykonano w dwóch układach, uwzględniających różne porogeny: wodę oraz niepolarny rozpuszczalnik organiczny. Wartości energii oddziaływań w kompleksach prepolimeryzacyjnych oraz długości wiązań wodorowych powstających pomiędzy molekułą wzorca a molekułami monomeru funkcyjnego w obydwu układach były porównywalne. Oznacza to, że woda zastosowana jako porogen do syntezy polimeru nie niszczy wiązań wodorowych między ofloksacyną a kwasem metakrylowym.

Rolę wody jako porogenu przeanalizowano w pracy Luliński i wsp. [35] dotyczącej syntezy polimerów imprintowanych dopaminą. Obliczenia przeprowadzono na poziomie PM3. Symulacje wykonano dla układów dopamina : MAA (1:3) oraz dopamina : akrylamid (1:3). W przypadku modelowania kompleksów, bez uwzględnienia wody (rozpuszczalnika), monomery funkcyjne tworzyły silne wiązania wodorowe z cząsteczką dopaminy, zatem analizowane kompleksy były trwałe. Po symulacji układów w boksie wodnym, kompleks z MAA był nadal stabilny, natomiast kompleks z akrylamidem rozpadał się. Eksperyment potwierdził brak imprintacji polimeru zsyntetyzowanego na bazie akrylamidu.

3. Analiza oddziaływania w matrycy polimeru

Innym sposobem zastosowania metod modelowania molekularnego jest ocena właściwości adsorpcyjnych MIP. Wykorzystując metody ab initio oraz DFT (z zastosowaniem różnych baz) Jacob i wsp. [36] zaproponowali sposób oddziaływania polimeru imprintowanego tetrasulfonianem ftalocyjaniny zawierającym Ni(II) z wzorcem. W metodach teoretycznych zastosowano uproszczony model. Wykonano obliczenia energii oddziaływań między fragmentem cząsteczki wzorca (bez grup benzenosulfonowych) a metyloaminą, która odpowiadała terminalnym grupom aminowym łańcucha polimeru (poli(alliloaminowego)). Natomiast oddziaływania grup sulfonowych tetrasulfonianu ftalocyjaniny z polimerem przeanalizowano badając interakcje anionu kwasu benzenosulfonowego z metyloaminą.

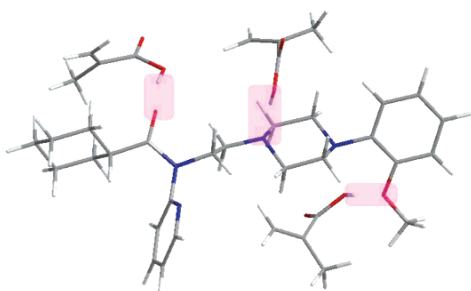
O'Connor i wsp. [37] wykorzystali metodę PM3 w celu określenia sposobu oddziaływania MIP z wzorcem. Jako molekułę wzorcową zastosowano związek WAY - 100635 (selektywny antagonist receptoru 5-HT_{1A}) (Ryc. 7a). Przeanalizowano oddziaływania typu wiązania wodorowego. Model miejsca wiążącego zbudowano na podstawie oddziaływań trzech cząsteczek kwasu metakrylowego z odpowiednimi atomami molekuły wzorcowej (Ryc. 8).



Ryc. 7. a) WAY - 100635; b) NAN-190 [37].

Następnie unieruchomiono molekuły monomerów, usunięto wzorzec, a w jego miejscu umieszczano cząsteczki antagonistów receptoru 5-HT_{1A}, NAN-190 (Ryc. 7b) i spiperonu oraz agonisty tego receptora, buspironu. Cząsteczki antagonistów oddziaływały z monomerami podobnie jak wzorzec, natomiast buspiron wytwarzał jedynie dwa wią-

zania wodorowe podczas interakcji z miejscem wiążącym MIP. Rozważania teoretyczne potwierdzono eksperymentalnie otrzymując wyższe wartości IF dla antagonistów receptora 5-HT_{1A} niż dla buspironu.



Ryc. 8. Model trzech cząsteczek kwasu metakrylowego oddziaływających z molekułą WAY - 100635 [37].

Żotek i wsp. [38] wykorzystali metodę mechaniki molekularnej w celu utworzenia modelu wnęki imprintowanego polimeru. W pierwszym etapie wymodelowano oddziaływanie monomer - wzorec w kompleksie prepolimeryzacyjnym, zbudowanym z czterech molekuł monomeru i jednej cząsteczki wzorca (homowetratryloaminy). W badaniach zastosowano cztery różne monomery: kwas metakrylowy, 1-winyloimidazol, 4-winylopirydynę oraz alliloaminę. Następnie, na podstawie najbardziej trwałej struktury kompleksu prepolimeryzacyjnego, wymodelowano wnękę polimeru. Wiązania podwójne w cząsteczkach monomerów zastąpiono wiązaniami pojedynczymi, co miało odzwierciedlać tworzenie się wiązań C-C podczas procesu polimeryzacji, usunięto molekułę wzorcową i unieruchomiono molekuły monomerów. Tak utworzony model wnęki posłużył do badania selektywności MIP. W miejsce wzorca umieszczano cząsteczki różnych związków i obliczano energie oddziaływania tych molekuł z miejscem wiążącym MIP. Otrzymano wyniki zgodne z danymi eksperymentalnymi (pojemnością polimerów w stosunku do określonych związków).

Metoda HF/3-21G została zastosowana przez Atta i wsp. [39] w celu zbadania oddziaływań monomer (tetraetoksylan w formie zhydrolizowanej) - różne molekuły wzorca (dopamina, norepinefryna, DOPA, epinefryna, tyramina), w stosunku 1:1; 2:1. Następnie zbadano oddziaływanie dimeru disiloksanu z wzorcami. W każdym przypadku najwyższe wartości energii oddziaływań monomer - wzorec otrzymano dla dopaminy. Wyniki zostały potwierdzone eksperymentalnie metodami elektrochemicznymi. Zaobserwowano także wyższe wartości energii oddziaływań dla układów monomer : wzorec w stosunku 2:1 niż dla układów dimer : wzorec, co sugeruje aby mieszać monomery z wzorcem przed rozpoczęciem procesu polimeryzacji.

4. Podsumowanie

Podczas ostatnich kilku lat wielu naukowców wykorzystywało metody modelowania molekularnego do badań nad tworzeniem i analizą molekularnie imprintowanych polimerów. Efekty tych badań są użyteczne w wielu przypadkach, np. w badaniach oddziaływań w kompleksach prepolimeryzacyjnych, czy do wyjaśniania właściwości już otrzymanego polimeru. Warto zwrócić uwagę na to, że modelowanie oddziaływań w matrycy polimerowej znacznie lepiej pozwala przewidzieć cechy polimeru i możliwość jego zastosowania w praktyce niż symulacje interakcji w

kompleksach prepolimeryzacyjnych. Należy jednak pamiętać, że większość badań teoretycznych skupia się na uproszczonych modelach układów polimeryzacyjnych i jeszcze wiele można zaproponować. Tworzenie modeli bardziej zbliżonych do rzeczywistych matryc polimerowych będzie możliwe dzięki rozwojowi metod komputerowych oraz szybkiemu wzrostowi mocy komputerów.

5. Skróty

AA	- kwas akrylowy
AAM	- alliloamina
AAM	- akrylamid
ACN	- acetonitryl
AKN	- akrylonitryl
B3LYP	- jeden z funkcjonatów hybrydowych (ang. Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr)
BPA	- bisfenol A
CbzCOOH	- kwas 2-(9H-karbazol-9-yl)octowy
CPA	- chlorfeniramina
DFT	- teoria funkcjonatu gęstości (ang. Density Functional Theory)
DHA	- difenhydramina
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DOPA	- L-3,4-dihydroksyfenyloalanina
G0 3TOH	- 2-(2,5-di(tiofen-2-yl)tiofen-3-yl)etanol
HEMA	- metakrylan 2-hydroksyetylu
¹ H NMR	- Protonowy Magnetyczny Rezonans Jądrowy (ang. Proton Nuclear Magnetic Resonance)
5-HT	- receptor serotoninowy
IA	- kwas itakonowy
IF	- współczynnik imprintacji (ang. Imprinting Factor)
MAA	- kwas metakrylowy
MAAM	- metakrylamid
MeOH	- metanol
Metoda HF	- Metoda Hartree-Focka
MIP	- molekularnie imprintowane polimery (ang. Molecularly Imprinted Polymer)
MMFF94	- pole siłowe Merck (ang. Merck Molecular Force Field)
MP2	- metoda obliczeń kwantowych ab initio oparta na teorii zaburzeń (ang. Møller - Plesset perturbation theory)
NIP	- polimer kontrolny (ang. Non-imprinted Polymer)
PCM	- jedna z metod modelowania efektu rozpuszczalnikowego (ang. Polarizable Continuum Model)
PCM-UAHF	- jedna z metod modelowania efektu rozpuszczalnikowego (ang. Polarizable Continuum Model - United Atom Hartree - Fock)
PM3	- półempiryczna metoda obliczeń kwantowych (ang. Parametrized Model 3)
UV	- spektroskopia wykorzystująca bliski ultrafiolet (ang. Ultraviolet spectroscopy)
TFMAA	- kwasem 2-trifluorometakrylowym
THF	- tetrahydrofuran
VP	- winylopirydyna

6. Bibliografia

1. Yan, H.; Row, K. H., Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2006, 7, 155-178.
2. Wu, L.; Li, Y., Study on the recognition of templates and their analogues on molecularly imprinted polymer using computational and conformational analysis approaches. *J. Mol. Recognit.*, 2004, 17, 567-574.
3. Piletska, E.; Piletsky, S.; Karim, K.; Terpetschnig, E.; Turner, A., Biotin-specific synthetic receptors prepared using molecular imprinting. *Anal. Chim. Acta*, 2004, 504, 179-183.
4. Shah, K. A.; Peoples, M. C.; Halquist, M. S.; Rutan, S. C.; Karnes, H. T., Microfluidic direct injection method for analysis of urinary 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) using molecularly imprinted polymers coupled on-line with LC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, 54, 368-378.
5. Li, J.; Jiang, F.; Wei, X., Molecularly imprinted sensor based on an enzyme amplifier for ultratrace oxytetracycline determination. *Anal. Chem.*, 2010, 82, 6074-6078.
6. Jafari, M. T.; Rezaei, B.; Zaker, B., Ion mobility spectrometry as a detector for molecular imprinted polymer separation and metronidazole determination in pharmaceutical and human serum samples. *Anal. Chem.*, 2009, 81, 3585-3591.
7. Lopez, C.; Claude, B.; Morin, P.; Max, J.-P.; Pena, R.; Ribet, J.-P., Synthesis and study of a molecularly imprinted polymer for the specific extraction of indole alkaloids from *Catharanthus roseus* extracts. *Anal. Chim. Acta*, 2011, 683, 198-205.
8. Cirillo, G.; Curcio, M.; Parisi, O. I.; Puoci, F.; Iemma, F.; Spizzirri, U. G.; Restuccia, D.; Picci, N., Molecularly imprinted polymers for the selective extraction of glycyrrhizic acid from liquorice roots. *Food Chem.*, 2011, 125, 1058-1063.
9. Dai, C.; Geissen, S.-U.; Zhang, Y.-l.; Zhang, Y.-j.; Zhou, X.-f., Selective removal of diclofenac from contaminated water using molecularly imprinted polymer microspheres. *Environ. Pollut.*, 2011, 159, 1660-1666.
10. Rodríguez, E.; Navarro-Villoslada, F.; Benito-Peña, E.; Marazuela, M. D.; Moreno-Bondi, M. C., Multiresidue determination of ultratrace levels of fluoroquinolone antimicrobials in drinking and aquaculture water samples by automated online molecularly imprinted solid phase extraction and liquid chromatography. *Anal. Chem.*, 2011, 83, 2046-2055.
11. Jenik, M.; Schirhagl, R.; Schirk, C.; Hayden, O.; Lieberzeit, P.; Blaas, D.; Paul, G.; Dickert, F. L., Sensing picornaviruses using molecular imprinting techniques on a quartz crystal microbalance. *Anal. Chem.*, 2009, 81, 5320-5326.
12. Gong, C.; Wong, K.-L.; Lam, M. H. W., Photoresponsive molecularly imprinted hydrogels for the photoregulated release and uptake of pharmaceuticals in the aqueous media. *Chem. Mater.*, 2008, 20, 1353-1358.
13. Hoshino, Y.; Koide, H.; Urakami, T.; Kanazawa, H.; Kodama, T.; Oku, N.; Shea, K. J., Recognition, neutralization, and clearance of target peptides in the bloodstream of living mice by molecularly imprinted polymer nanoparticles: a plastic antibody. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 6644-6645.
14. Nicholls, I. A.; Adbo, K.; Andersson, H. S.; Andersson, P. O.; Ankarloo, J.; Hedén-Dahlström, J.; Jokela, P.; Karlsson, J. G.; Olofsson, L.; Rosengren, J.; Shoravi, S.; Johan Svenson, J.; Wikman, S., Can we rationally design molecularly imprinted polymers? *Anal. Chim. Acta*, 2001, 435, 9-18.
15. Pietrzyk, A.; Kutner, W.; Chitta, R.; Zandler, M. E.; D'Souza, F.; Sannicolò, F.; Mussini, P. R., Melamine acoustic chemosensor based on molecularly imprinted polymer film. *Anal. Chem.*, 2009, 81, 10061-10070.
16. Riahi, S.; Edris-Tabrizi, F.; Javanbakht, M.; Ganjali, M. R.; Norouzi, P., A computational approach to studying monomer selectivity towards the template in an imprinted polymer. *J. Mol. Model.*, 2009, 15, 829-836.
17. Apodaca, D. C.; Pernites, R. B.; Ponnampati, R. R.; Del Mundo, F. R.; Advincula, R. C., Electropolymerized molecularly imprinted polymer film: EIS sensing of bisphenol A. *Macromol.*, 2011, 44, 6669-6682.
18. Apodaca, D. C.; Pernites, R. B.; Ponnampati, R. R.; Del Mundo, F. R.; Advincula, R. C., Electropolymerized molecularly imprinted polymer films of a bis-terthiophene dendron: folic acid quartz crystal microbalance sensing. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2011, 3, 191-203.
19. Alizadeh, T., Development of a molecularly imprinted polymer for pyridoxine using an ion-pair as template. *Anal. Chim. Acta*, 2008, 623, 101-108.
20. Kowalska, A.; Stobiecka, A.; Wysocki, S., A computational investigation of the interactions between harmaline and functional monomers commonly used in molecular imprinting. *J. Mol. Struct.: Theochem* 2009, 901, 88-95.
21. Li, Y.; Li, X.; Dong, C.; Li, Y.; Jin, P.; Qi, J., Selective recognition and removal of chlorophenols from aqueous solution using molecularly imprinted polymer prepared by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization. *Biosens. Bioelectr.*, 2009, 25, 306-312.
22. Gholivand, M. B.; Khodadadian, M.; Ahmadi, F., Computer aided-molecular design and synthesis of a high selective molecularly imprinted polymer for solid-phase extraction of furosemide from human plasma. *Anal. Chim. Acta*, 2010, 658, 225-232.
23. Khodadadian, M.; Ahmadi, F., Computer-assisted design and synthesis of molecularly imprinted polymers for selective extraction of acetazolamide from human plasma prior to its voltammetric determination. *Talanta*, 2010, 81, 1446-1453.
24. Del Sole, R.; Lazzoi, M. R.; Arnone, M.; Della Sala, F.; Cannoletta, D.; G., V., Experimental and computational studies on non-covalent imprinted microspheres as recognition system for nicotinamide molecules. *Molecules*, 2009, 14, 2632-2649.
25. Diñeiro, Y.; Menéndez, M. I.; Blanco-López, M. C.; Lobo-Castañón, M. J.; Miranda-Ordieres, A. J.; Tuñón-Blanco, P., Computational approach to the rational design of molecularly imprinted polymers for voltammetric sensing of homovanillic acid. *Anal. Chem.*, 2005, 77, 6741-6746.
26. Diñeiro, Y.; Menéndez, M. I.; Blanco-López, M. C.; Lobo-Castañón, M. J.; Miranda-Ordieres, A. J.; Tuñón-Blanco, P., Computational predictions and experimental affinity distributions for a homovanillic acid molecularly imprinted polymer. *Biosens. Bioelectr.*, 2006, 22, 364-371.
27. Yao, J.; Li, X.; Qin, W., Computational design and synthesis of molecularly imprinted polymers with high selectivity for removal of aniline from contaminated water. *Anal. Chim. Acta*, 2008, 610, 282-288.
28. Li, Y.; Ding, M.; Wang, S.; Wang, R.; Wu, X.; Wen, T.; Yuan, L.; Dai, P.; Lin, Y.; Zhou, X., Preparation of imprinted polymers at surface of magnetic nanoparticles for the selective extraction of tadalafil from medicines. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, 3, 3308-3315.
29. Liu, Y.; Wang, F.; Tan, T.; Lei, M., Rational design and study on recognition property of paracetamol-imprinted polymer. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2010, 160, 328-342.
30. Liu, Y.; Wang, F.; Tan, T.; Lei, M., Study of the properties of molecularly imprinted polymers by computational and conformational analysis. *Anal. Chim. Acta*, 2007, 581, 137-146.
31. Dong, W.; Yan, M.; Liu, Z.; Wu, G.; Li, Y., Effects of solvents on the adsorption selectivity of molecularly imprinted polymers: Molecular simulation and experimental validation. *Sep. Purif. Technol.*, 2007, 53, 183-188.
32. Farrington, K.; Magner, E.; Regan, F., Predicting the performance of molecularly imprinted polymers: Selective extraction of caffeine by molecularly imprinted solid phase extraction. *Anal. Chim. Acta*, 2006, 566, 60-68.
33. Farrington, K.; Regan, F., Investigation of the nature of MIP recognition: The development and characterisation of a MIP for ibuprofen. *Biosens. Bioelectr.*, 2007, 22, 1138-1146.
34. Sun, H.; Qiao, F., Recognition mechanism of water-compatible molecularly imprinted solid-phase extraction and determination of nine quinolones in urine by high performance liquid chromatography. *J. Chrom. A* 2008, 1212, 1-9.

35. Luliński, P.; Maciejewska, D.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; M., S., Dopamine-imprinted polymers: template-monomer interactions, analysis of template removal and application to solid phase extraction. *Molecules*, 2007, 12, 2434-2449.
36. Jacob, R.; Tate, M.; Banti, Y.; Rix, C.; Mainwaring, D. E., Synthesis, characterization, and ab initio theoretical study of a molecularly imprinted polymer selective for biosensor materials. *J. Phys. Chem. A*, 2008, 112, 322-331.
37. O'Connor, N. A.; Paisner, D. A.; Huryn, D.; Shea, K. J., Screening of 5-HT1A receptor antagonists using molecularly imprinted polymers. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 1680-1689.
38. Żotek, T.; Luliński, P.; Maciejewska, D., A computational model for selectivity evaluation of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine (homoveratrylamine) imprinted polymer towards biogenic compounds. *Anal. Chim. Acta*, 2011, 693, 121-129.
39. Atta, N. F.; Hamed, M. M.; Abdel-Mageed, A. M., Computational investigation and synthesis of a sol-gel imprinted material for sensing application of some biologically active molecules. *Anal. Chim. Acta*, 2010, 667, 63-70.