



(19)  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 032 430 A1** 2006.02.09

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 032 430.1**

(22) Anmeldetag: **03.07.2004**

(43) Offenlegungstag: **09.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C08J 7/16** (2006.01)  
**C08J 5/20** (2006.01)

(71) Anmelder:  
**Universität Dortmund, 44227 Dortmund, DE**

(74) Vertreter:  
**Schneiders & Behrendt Rechts- und  
 Patentanwälte, 44787 Bochum**

(72) Erfinder:  
**Sellergren, Börje, 58239 Schwerte, DE; Titirici, M.  
 Magdalena, 44141 Dortmund, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu  
 ziehende Druckschriften:  
**US2003/00 88 028 A1**  
**WO 01/19 886 A1**  
**BAUM,M.,BRITTAIN,J.:Synthesis of Polymer  
 Brushes**

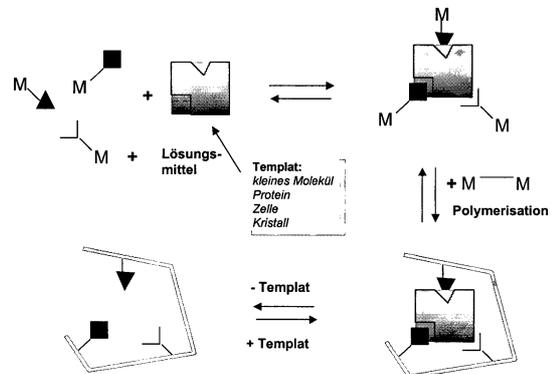
**on Silicate Substrates via Reversible Addition  
 Fragmentation Chain Transfer  
 Technique.In:Macromolecules, 2002, 35,  
 S.610-615;  
 ISSN 0024-9297;;  
 BAUM,M.,BRITTAIN,W.J.:Synthesis of  
 homopolymer  
 and diblock copolymer brushes on silicate  
 substrates by reversible addition fragmentation  
 chain transfer technique.In:Polymer Preprints,  
 2001, 42(1), S.586, 587; ISSN 0032-3934;;  
 BAUM,M.,BRITTAIN,W.J.:Synthesis fo ploymer  
 brushes on silicate substrates by reversible  
 addition fragmentation chain transfer  
 technique.In:Polymer Preprints, 2000,  
 41(2),S.1315-16; ISSN 0032-3934;;**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von molekular geprägten Polymeren**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von molekular geprägten Polymeren (MIP), welche als dünner Film auf der Oberfläche eines Trägermaterials aufgebracht werden, wobei zur Polymerisation eine Suspension aus mindestens einem funktionellen Monomer, einem Templat und einem Initiator verwandt werden, bei dem RAFT-Agenzien eingesetzt werden.



## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von molekular geprägten Polymeren, welche als dünner Kunststofffilm auf der Oberfläche eines Trägermaterials aufgebracht werden, wobei zur Polymerisation eine Suspension aus mindestens einem Monomer, einem Templat und einem Initiator verwandt werden.

### Stand der Technik

**[0002]** Im Bereich der Medizin, der Chemie, der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und der Biotechnologie, insbesondere in der Diagnostik, in der Arzneimittelentwicklung, in der Umweltkontrolle, in der Lebensmittelkontrolle, in der Dopingkontrolle u. v. m., werden effiziente Trenn- und Reinigungsverfahren für substanzspezifische Stoffe benötigt. Es handelt sich hierbei u.a. um Biomoleküle wie Enzyme, Aminosäurenderivate, Peptide, Nukleotide, monoklonale Antikörper, Ionen, Antigene, Aminosäuren, Proteine, DNA-Basen, Kohlenhydrate, Arzneimittel, Pestizide, Nukleinsäuren, Viren, Bakterien oder Zellen.

**[0003]** Zur Trennung und Aufreinigung werden, abhängig von dem jeweiligen Trennproblem, unterschiedliche Trennverfahren miteinander kombiniert, um die Trennung zu optimieren. Üblicherweise werden Chromatographieverfahren, wie die HPLC, die Gelpermeationschromatographie, die Ionenaustauschchromatographie oder die Affinitätschromatographie angewandt. Die Nachteile sind geringe Anreicherungsfaktoren, begrenzte Stabilität (Affinitätschromatographie) und geringes Bindungspotential der aktivierten Bindungsstellen auf dem ursprünglichen Chromatographieträger.

**[0004]** Neuerdings werden sogenannte molekular geprägte Polymere (MIP, molecular imprinted polymer) verwandt. Sie sind auf die Erkennung von kleinen Molekülen in komplexen biologischen Proben programmiert. Das Schlüssel-Schloss-Prinzip aus biologischen Prozessen wird hierbei als Vorbild herangezogen.

**[0005]** Konventionell werden derartige MIPs aus einer Lösung des Targetmoleküls (Template) und eines 3D-vernetzbaaren Kunststoffmonomers (funktionelle Monomeren) erzeugt. Dabei wird um das Templat herum ein hochvernetztes Polymer gebildet. Nach der Polymerisation wird das Templat herausgelöst. Das Polymer ist somit ein Trägermaterial mit spezifischer räumlicher Anordnung seiner funktionellen Gruppen, welches Hohlräume mit zum Templat komplementären Formen und Funktionalitäten besitzt. Dementsprechend hat es eine sehr hohe Affinität zum Templat. Das Prinzip der MIP-Herstellung ist in **Fig. 1** dargestellt.

**[0006]** Üblicherweise werden MIPs mittels der Copolymerisation von herkömmlichen Monomeren, wie Methacrylsäure (MAA), 2- or 4- vinylpyridin (VPY), N,N-diethylaminoethylmethacrylat (DEAEMA) und Methacrylamid (MAAM), mit crosslink-Monomeren, wie Ethylenglycoldimethacrylat (EDMA), Divinylbenzol (DVB), Trimethylolpropanetrimethacrylat (TRIM), Pentaerythritoltriacrylat (PETRA) und Methylenbisacrylamid (MBA) in Gegenwart eines Templates hergestellt. Als Template werden kleine Moleküle, Makromoleküle, Zellen, Viren, Mikroorganismen oder Kristalle verwandt.

**[0007]** Herstellungsbedingungen für eine optimale Bindung der Template führen oft zu unerwünschten Eigenschaften in der Polymorphologie, wie Partikel, verschiedene Porengröße und Unebenheiten auf der Oberfläche. Um geprägte Polymermaterialien mit homogener Morphologie zu erhalten, werden nach dem Stand der Technik verschiedene Polymerisationsmethoden verwandt, wie die Suspensions- oder Emulsionspolymerisation, die Dispersionspolymerisation oder die Fällungspolymerisation. Nachteil dieser Verfahren ist die große Empfindlichkeit bei kleinen Veränderungen hinsichtlich der Synthesebedingungen. Auch bei einer geringfügigen Änderung der Template müssen die Herstellungsbedingungen komplett geändert werden. Darüber hinaus können nur begrenzte Monomere und Lösungsmittel eingesetzt werden. Des weiteren können nur kleinere Moleküle als Template genutzt werden. Die Erkennung von Makromolekülen ist nicht immer gegeben. Die geprägten Bindungsstellen sind sterisch oft behindert und zeigen keine optimale Selektivität auf.

**[0008]** Eine Möglichkeit, diese Probleme zu lösen, ist die Bildung eines Kunststofffilms auf der Oberfläche eines Trägermaterials, wie etwa auf Kieselgel oder auf organischen Trägermaterialien. Bei der Herstellung der MIP-Kunststofffilme unterscheidet man zwischen der „grafting to„ und der „grafting from„-Methode. Die Herstellung beruht einerseits auf der Reaktion von auf der Oberfläche des Trägermaterials gebundenen Gruppen mit den erzeugten Polymerketten, andererseits von auf der Oberfläche des Trägermaterials gebundenen immobilisierten Initiatoren. Die Methoden sind in **Fig. 2** dargestellt.

**[0009]** Aus der PCT/SE/00/01776 ist die Herstellung von molekular geprägten Kunststoff-Filmen mittels der radikalischen Polymerisation unter Einsatz von immobilisiertem Azo-Initiator bekannt. Das Verfahren zeigt eine

Verbesserung des geprägten Polymers hinsichtlich des Herstellungsprozesses, der molekularen Erkennung und der kinetischen Eigenschaften.

**[0010]** Die Herstellung ist jedoch mit anderen Nachteilen verbunden. Bei der Initiierung werden auch freie bewegliche Radikale gebildet, so dass die Bildung von Agglomeraten nur schwer zu verhindern ist, d. h. wenn die Lösung agglomeriert, kommt das Verfahren zum Stillstand. Weiterhin kann eine bestimmte Schichtdicke sehr schwer kontrolliert und hergestellt werden, was bei der Trennung von u. a. Enantiomeren von besonderer Bedeutung ist. Aufgrund dieser Nachteile ist die industrielle Nutzung dieses Verfahrens gemäß PCT/SE/00/01776 erschwert.

**[0011]** Um die radikalische Polymerisation zu kontrollieren, also der Agglomeration entgegenzuwirken, wurde aus dem Stand der Technik der Einsatz von immobilisierten Iniferters (z. B. Benzyl-N,N-dithiocarbamat) vorgeschlagen. Allerdings zeigen diese Polymermaterialien eine geringere Trennleistung. Außerdem erlaubt dieses Verfahren nur eine photolytische Initiierung.

#### Aufgabenstellung

**[0012]** Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem die radikalische Polymerisation kontrolliert und die Agglomeration verhindert wird und mit dem homogene MIP-Kompositmaterialien mit bestimmter Schichtdicke hergestellt werden können.

**[0013]** Zur Lösung schlägt die Erfindung ein Verfahren der eingangs genannten Art vor, bei dem RAFT-Agenzien eingesetzt werden.

**[0014]** Mit Hilfe der Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerisation ist es möglich, die radikalische Polymerisation zu kontrollieren. Aus dem Stand der Technik ist die RAFT-Technik zur Herstellung strukturierter Molekülverbände bekannt.

**[0015]** Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass sich die RAFT-Technik besonders gut für die Herstellung von MIP-Filmen bzw. MIP-Kompositmaterialien eignet. Durch die Bildung einer Gleichgewichtsreaktion zwischen entstandenen Radikalen und reversiblen Kettenüberträger-substanzen mittels des Mechanismus der RAFT-Polymerisation kann der radikalische Polymerisationsprozess gesteuert werden. Insbesondere durch diese Steuerung kann somit die Agglomeration weitestgehend verhindert werden. Störende Agglomerate müssen nicht durch mehrere Aufreinigungsschritten entfernt werden. Die Ausbeute wird somit erhöht.

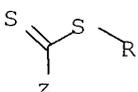
**[0016]** Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können verschiedene immobilisierte Initiatoren eingesetzt werden, so dass es sich für die Herstellung von MIPs im industriellen Maßstab besonders gut eignet. Vorzugsweise werden Azo-basierte Initiatoren, Iniferters wie Benzyl-N,N-diethylcarbamat oder Peroxide verwandt. Solche Initiatoren können alternativ auch in Lösung zugegeben werden oder auch immobilisiert und zusätzlich in Lösung eingesetzt werden.

**[0017]** Überraschenderweise können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gleichmäßige, homogene Polymerfilme hergestellt werden. Eine geringe Dicke des Polymerfilms erlaubt eine hohe Zugänglichkeit der geprägten Bindungsstellen und damit eine günstige Austauschkinetik. Sie ist insbesondere für die Trennung von Racematen von besonderer Bedeutung. Es hat sich herausgestellt, dass bei einer durchschnittlichen Dicke des Films von 1 bis 5 nm das beste Ergebnis erzielt wird. Dünne MIP-Filme können auf diese Weise erzeugt werden.

**[0018]** Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten MIPs weisen eine hohe Zugänglichkeit, hohe Selektivität, bessere Kinetik, höhere Trennfaktoren und hohe Homogenität auf.

**[0019]** Die Ausdrücke MIPs, MIP-Kompositmaterialien und Polymerfilme werden hier als Synonyme verwendet.

**[0020]** Besonders bevorzugt hat das erfindungsgemäße RAFT-Agenz folgende allgemeine Struktur:

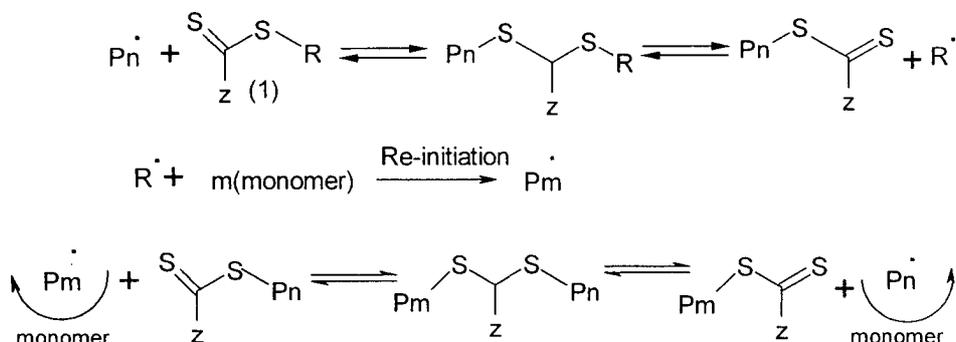


wobei R eine homolytische Gruppe darstellt, welche die Polymerisation initiiert und Z eine Gruppe ist, welche

der Thiocarbonyl-Gruppe erlaubt mit Radikalen zu reagieren.

**[0021]** Vorzugsweise ist Z eine Phenylgruppe und R eine Cumylgruppe, insbesondere (2-phenyl)isopropyl. Es hat sich herausgestellt, dass sich diese funktionalen Gruppen für die Gleichgewichtsreaktion besonders gut eignen.

**[0022]** Die Gleichgewichtsreaktionen gemäß



wobei Pn und Pm Polymerketten sind, ermöglichen die Steuerung der radikalischen Polymerisation.

**[0023]** Es hat sich des weiteren gezeigt, dass die Initiierung sowohl mit Hilfe von UV-Strahlen als auch bei hoher Temperatur möglich ist.

**[0024]** Bevorzugt besteht das Trägermaterial aus porösem oder nicht-porösem, planar oder nicht-planar, anorganischem oder organischem Material. Besonders bevorzugt werden als Trägermaterial poröse Kieselgelpartikel verwandt.

**[0025]** Als Templat können organische oder anorganische Bestandteile eingesetzt werden. Vorzugsweise dienen als Template Ionen, Antikörper, Antigene, Aminosäuren, Peptide, Proteine, DNA-Basen, Kohlenhydrate, Arzneimittel, Pestizide, Nukleinsäuren, Viren, Bakterien oder Zellen.

**[0026]** Des weiteren betrifft die Erfindung das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte molekular geprägte Polymermaterial, welches eine oder mehrere molekular geprägte oder ungeprägte Polymerfilme aufweist. Diese können aus gleichen und/oder verschiedenen Monomeren bestehen.

**[0027]** Es ist vorstellbar, hydrophile Polymerschichten auf eine molekular geprägte Schicht zu polymerisieren. Dieses so gewonnene Material kann für die Unterdrückung von unspezifischen Bindungen in wässrigen Systemen genutzt werden.

**[0028]** Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten molekular geprägten Polymermaterialien können in der substanzspezifischen Stofftrennung zur Aufkonzentrierung, Reinigung, Abtrennung oder analytischen Bestimmung von Substanzen in der Chromatographie, in der Katalyse oder in der Biosensoren-Technik genutzt werden.

**[0029]** Außerdem ist es vorstellbar, das erfindungsgemäße Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von MIPs zu verwenden. Beispielsweise können Säulenreaktoren verwandt werden, welche mit Thermostaten ausgestattet sind, die zur Initiierung der Polymerisation erhitzt werden. Auch können die Reaktoren mit einem für UV-Licht durchlässigen Fenster ausgerüstet sein, um ebenfalls die Polymerisation zu initiieren. Es werden initiator-modifizierte Partikel durch den Säulenreaktor gegeben; auf dem Weg nach unten werden sie mittels UV-Licht oder Temperatur zur Polymerisation angeregt. Somit bestimmt die Verweilzeit der Partikel an der Initiierungsstelle der Säule die Dicke des Polymerfilms.

**[0030]** Nachstehend wird anhand von Beispielen das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert: Zur Herstellung des MIP-Films werden zunächst poröse Kieselgelpartikel mit Azo-Initiatoren modifiziert. Hierbei werden herkömmliche Verfahren aus dem Stand der Technik verwandt, etwa das Verfahren nach Revillon durch Kupplung von 4,4'-azobis(4-cyanopentansäure) (ACPA) mit Kieselgel, modifiziert mit (3-aminopropyl)triethoxysilan (Si-APS), oder mit Glycidoxypropyltrimethoxysilan (Si-GPS).

**[0031]** Das RAFT-Agenz, bevorzugt 2-phenylprop-2-yl-dithiobenzoat wird gemäß dem Verfahren von Benice-

wicz [Sudalai, A.; Kanagasabapathy, S.; Benicewicz, B., Org. Lett., 2000, 20, 3213] synthetisiert.

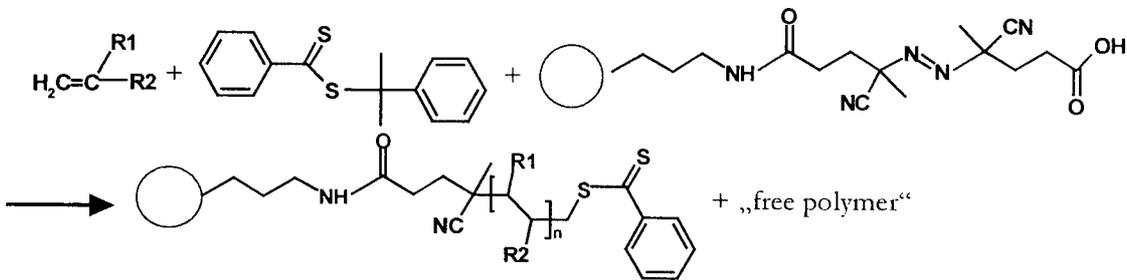
### Ausführungsbeispiel

#### Beispiel 1: MIP-Kompositmaterial nach dem erfindungsgemäßen Verfahren

**[0032]** Zur Herstellung des MIP-Kompositmaterials werden benötigt:

1 g	Azo-modifizierte Kieselgelpartikel
0,24 g	LPA: L-Phenylalaninanilid (Templat)
0,2 g	RAFT-Agenz: 2-phenylprop-2-yl-dithiobenzoat
0,68 ml	MAA: Methacrylsäure (Funktionelles Monomer)
7,6 ml	EDMA: Ethylenglycolbismethacrylat (crosslink-Monomer)
11,2 ml	Toluol

**[0033]** Kieselgelpartikel werden zunächst in einer Polymerisationsmischung aus LPA, RAFT-Agenz, EDMA suspendiert, wobei die Mischung in Toluol gelöst ist. Anschließend wird die Polymerisation mittels UV-Licht initiiert, gemäß der Reaktionsgleichung:



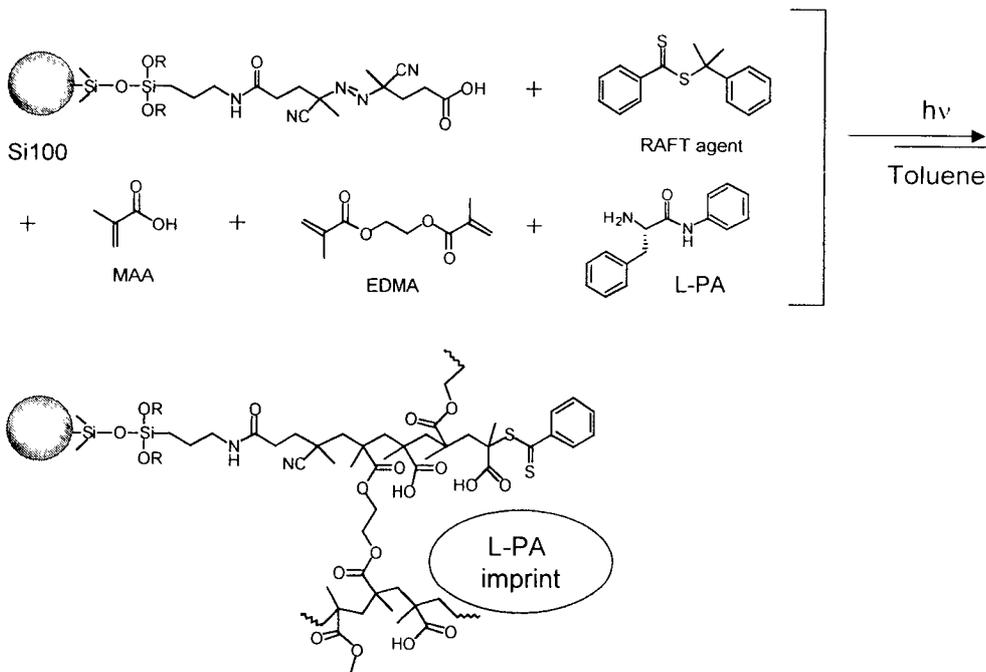
**[0034]** Während dieser Zeit wird die Mischung mit Stickstoff gespült. Nach der Polymerisation wird der MIP-Kompositmaterial mittels der Soxhlet-Extraktion mit Methanol gewaschen und danach getrocknet.

#### Beispiel 2: MIP-Kompositmaterial nach dem erfindungsgemäßen Verfahren

1 g	Azo-modifizierte Kieselgelpartikel
0,24 g	L-PA: L-Phenylalaninanilid (Templat)
0,2 g	RAFT-Agenz: 2-phenylprop-2-yl-dithiobenzoat
0,68 ml	MAA: Methacrylsäure (Funktionelles Monomer)
5,3 ml	EDMA: Ethylenglycolbismethacrylat (crosslink-Monomer)
2,0 ml	HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat
12 ml	1,1,1-Trichlorethan

**[0035]** Die Polymerisation wird ebenfalls gemäß Beispiel 1 initiiert.

**[0036]** Die folgende Reaktionsgleichung



zeigt die mit Hilfe des RAFT-Agenz unterstützte Prägung des L-PA auf poröser Kieselgeloberfläche.

Beispiel 3: Beschichtung des MIP-Kompositmaterials für die Trennung von Enantiomeren in wässrigen Medien

**[0037]** Das MIP-Kompositmaterial aus Beispiel 1 wird in einer Polymerisationsmischung aus

5,0 ml  
10,0 ml

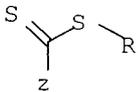
HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat  
Methanol

und als freie Radikalinitiator AIBN (Azo-N,N'-bis-isobutyronitril) suspendiert. Nach der Polymerisation werden die Partikel mittels der Soxhlet-Extraktion gewonnen und getrocknet. Man erhält ein MIP-Kompositmaterial mit einem inneren L-PA selektiven Film und einen äußeren hydrophilen Film.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von molekular geprägten Polymeren (MIP), welche als dünner Film auf der Oberfläche eines Trägermaterials aufgebracht werden, wobei zur Polymerisation eine Suspension aus mindestens einem funktionellen Monomer, einem Templat und einem Initiator verwandt werden, **dadurch gekennzeichnet**, dass RAFT-Agenzien eingesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das RAFT-Agenz die allgemeine Struktur



besitzt, wobei

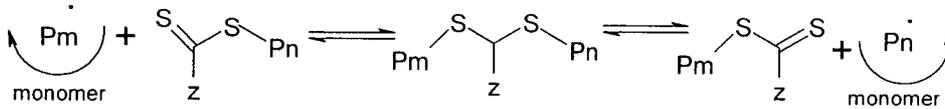
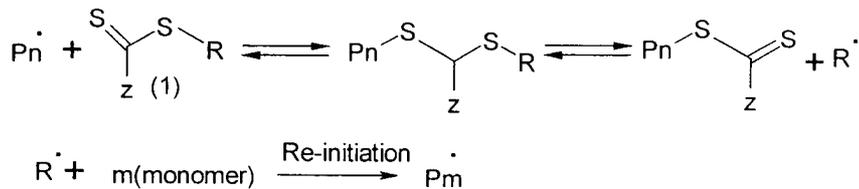
R eine homolytische Gruppe ist, welche die Polymerisation initiiert und

Z eine Gruppe ist, welche der Thiocarbonyl-Gruppe erlaubt mit Radikalen zu reagieren.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R eine Phenylgruppe ist.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Cumylgruppe, bevorzugt (2-phenyl)isopropyl, ist.

5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Gleichgewichtsreaktion gemäß



erfolgt,  
wobei  $P_n$  und  $P_m$  Polymerketten sind.

6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Initiierung mittels UV-Strahlen und/oder bei hoher Temperatur erfolgt.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial aus porösem oder nicht-porösem, planar oder nicht-planar, anorganischem oder organischem Material besteht.

8. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass vorzugsweise das Trägermaterial aus porösem Kieselgelpartikel besteht.

9. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Templat aus organischen oder anorganischen Bestandteilen besteht.

10. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Template Ionen, Antikörper, Antigene, Aminosäuren, Peptide, Proteine, DNA-Basen, Kohlenhydrate, Arzneimittel, Pestizide, Nukleinsäuren, Viren, Bakterien oder Zellen dienen.

11. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Initiator Azo-basierte Initiatoren, Iniferters, vorzugsweise Benzyl-N,N-diethylcarbamate oder Peroxide, verwandt werden.

12. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass immobilisierte Initiatoren verwandt werden.

13. Molekular geprägtes Polymermaterial nach einem der vorstehenden Ansprüche.

14. Molekular geprägtes Polymermaterial nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es aus einem oder mehreren molekular geprägten Polymer-Filmen besteht.

15. Molekular geprägtes Polymermaterial nach Ansprüchen 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die molekular geprägten Polymer-Filme aus gleichem und/oder verschiedenen Monomeren bestehen.

16. Verwendung von MIP-Kompositmaterialien zur Trennung und Anreicherung von Molekülen in der Chromatographie, sowie zur Verwendung in der Katalyse oder in der Sensor-Technik.

17. Verwendung des Verfahrens nach einem der vorstehenden Ansprüche zur kontinuierlichen Herstellung von MIP.

18. Verwendung der RAFT-Technik zur Herstellung von molekular geprägten Polymeren (MIP), welche als dünner Film auf der Oberfläche eines Trägermaterials aufgebracht werden, wobei zur Polymerisation eine Suspension aus mindestens einem funktionellen Monomer, einem Templat und einem Initiator verwandt werden.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

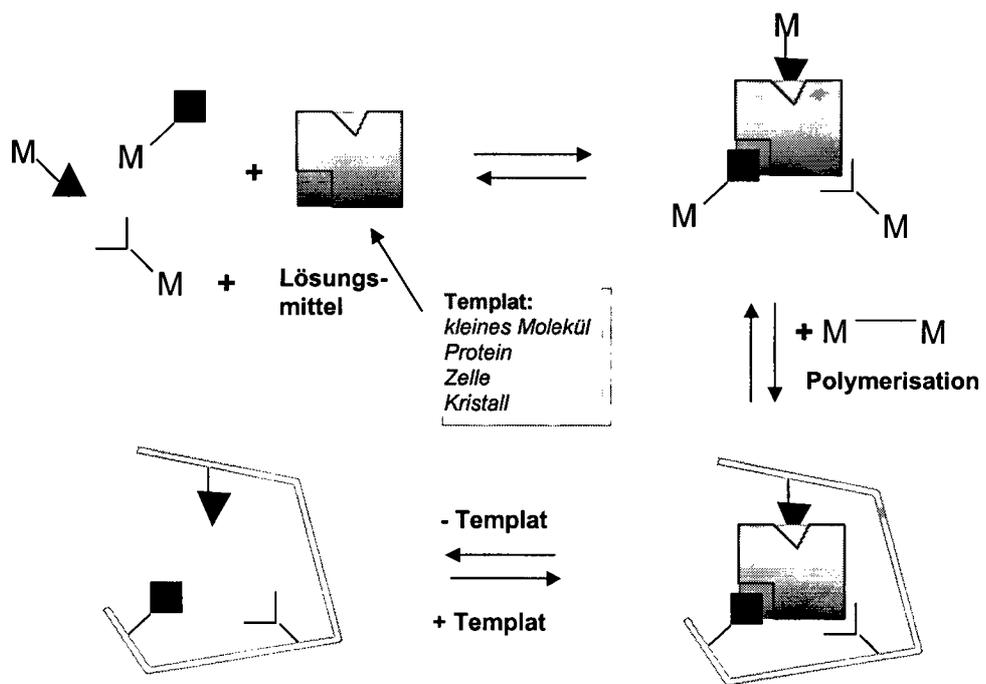


Fig. 2

