

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 623**

51 Int. Cl.:
G01N 21/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04821372 .2**
96 Fecha de presentación: **04.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1733211**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Polímeros molecularmente impresos procesables**

30 Prioridad:
08.04.2004 US 560668 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2012

73 Titular/es:
**THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY
34TH AND CHARLES STREETS
BALTIMORE, MD 21218, US**

72 Inventor/es:
**SOUTHARD, Glen, E. y
MURRAY, George, M.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 380 623 T3

DESCRIPCIÓN

Polímeros molecularmente impresos procesables

Referencia a solicitudes de patente relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. con N.º de serie 60/560.668 presentada el 8 de abril de 2004.

Declaración de interés gubernamental

La presente invención se realizó con ayudas gubernamentales de acuerdo con el contrato N.º F08650-03-C-D012 concedido por las fuerzas aéreas de EE. UU. El gobierno tiene determinados derechos en la invención.

Antecedentes de la invención

10 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a polímeros molecularmente impresos que comprenden lantánidos quelados y a un procedimiento para prepararlos.

2. Antecedentes de la técnica

15 Numerosos compuestos de organofósforo se usan como pesticidas y agentes nerviosos. Por ejemplo, los pesticidas a base de organofósforo, incluyendo el paraoxón, el paratión y la diazinona se usan ampliamente en la industria agrícola y la contaminación ambiental resultante está bien documentada. Debido a su toxicidad y relativamente alta solubilidad en agua, los pesticidas a base de organofósforo suponen una clara amenaza para el agua potable y la vida acuática. Por lo tanto, es necesario monitorizar los niveles de estos materiales en aguas residuales industriales, aguas de escorrentía agrícolas y otros entornos para determinar el cumplimiento de las normativas estatales y federales y otras

20 directrices de seguridad, así como la eficacia de los tratamientos de aguas residuales. Además, los gases nerviosos a base de organofósforo, incluyendo el tabún y los compuestos de organofósforo sarín y somán, son especialmente preocupantes como armas químicas que pueden usarse en el campo de batalla o por terroristas en zonas pobladas por civiles. La preocupación acerca del uso de estos compuestos químicos, así como las fugas desde las existencias almacenadas envejecidas, requieren el desarrollo de dispositivos portátiles de uso sencillo que puedan proporcionar capacidades de monitorización en tiempo real para tales compuestos.

25 Los sensores químicos deben cumplir dos objetivos: (1) el desarrollo de un elemento de reconocimiento químico específico que permita identificar una molécula o clase de molécula y (2) un medio de transducción de señales en el que la presencia de la molécula provoque un cambio medible en una propiedad física del material. Aunque estos objetivos no siempre pueden separarse, el diseño exitoso de sensores químicos requiere que se satisfagan ambos.

30 La mayoría de los enfoques de transducción se basan en mediciones ópticas, de resistencia, de onda acústica de superficie, o capacitivas. Estos procedimientos bien desarrollados dominan en gran medida debido a su facilidad de funcionamiento, sensibilidad y coste. Sin embargo, los elementos de reconocimiento químico de estos detectores están muy por detrás. De hecho, la mayoría de los informes sobre sensores químicos sugieren que podrían fabricarse muchos otros dispositivos si se dispusiera de unidades de reconocimiento químico adecuadas. El elemento que falta es un enfoque general para el reconocimiento químico que permita el diseño racional y el ensamblaje de

35 materiales en una forma estable y reutilizable. La presente invención resuelve este problema basándose en la fabricación de polímeros molecularmente impresos (PIM). En general, un PIM se describe como un vaciado o molde de plástico de la molécula de interés, donde el reconocimiento se basa en la forma, como en una cerradura y una llave. Los PIM se preparan añadiendo la molécula de interés a una solución de moléculas de unión que pueden incorporarse químicamente en un polímero. Véase la FIG. 1. Estos aglutinantes suelen tener una afinidad por el objetivo y forman un complejo.

40 Las interacciones que mantienen estos complejos juntos incluyen interacciones π - π , enlaces de hidrógeno, enlaces metal-ligando e incluso la formación de enlaces covalentes, pero deben ser reversibles. El aglutinante debe tener también una funcionalidad química que le permita unirse de manera irreversible a los polímeros. Los grupos vinilo son un grupo funcional común usado para preparar muchos polímeros, p. ej., polietileno, poliestireno, polivinilalcohol y polivinilcloruro. El complejo objetivo-aglutinante se disuelve en un exceso de monómero de matriz (por ejemplo, estireno) y, posiblemente, otros aditivos tales como un reticulador y porógenos (disolventes).

45 En la fabricación de un sensor típico, se obtiene una masa plástica sólida, constituida por la matriz y el aglutinante, que se une químicamente a la matriz de polímero/reticulador y a la molécula objetivo. Es posible retirar el objetivo, dado que está unido de forma reversible al aglutinante. La cavidad que deja tiene permanentemente la forma del objetivo.

50 Los sensores para compuestos de organofósforo pueden basarse en la luminiscencia de un ion de lantánido. Véase,

por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 6.749.811 B2, que se incorpora en el presente documento por referencia. El procedimiento se potencia cuando el lantánido tiene ligandos de sensibilización. Si los ligandos pueden polimerizarse, puede fabricarse un sensor de PIM. Sin embargo, los mejores ligandos de sensibilización, tales como las β -dicetonas, pueden perder su capacidad para complejar un lantánido cuando se añade un sustituyente de vinilo. En consecuencia, lo que se necesita es algún otro medio de polimerización para fabricar PIM adecuados para sensores.

El documento WO/034043 describe un dispositivo sensor para detectar un analito que comprende un polímero molecularmente impresos que contiene un lantánido quelado, estando quelado el ion de lantánido con los derivados polimerizados de uno o más ligandos, seleccionados del grupo que consiste en ácido 4-vinilbenzoico, metil-3,5-divinilbenzoato, oxima de 4-vinil-2-hidroxi-benzaldehído, 2-hidroxi-1,2-di-4-vinilfeniletanona (derivado vinílico de oxima de benzoína), vinildibenzoilmetano, divinildibenzoilmetano, 1,10-fenentrolina vinil sustituida y mezclas de dos o más de ellos.

En John Hopkins APL Technical Digest, volumen 25, número 1 (2004), páginas 44 a 49, se divulgan más polímeros molecularmente impresos que comprenden ligandos de vinil dibenzoil metano.

Sumario de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un polímero molecularmente impresos para detectar un analito objetivo. El procedimiento comprende las etapas de (a) proporcionar un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o distintos restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido; (b) hacer reaccionar el complejo con un analito objetivo para proporcionar un aducto que contiene el analito objetivo; (c) copolimerizar el aducto con un monómero en condiciones eficaces de polimerización para proporcionar un polímero; y (d) retirar el analito objetivo del polímero para proporcionar el polímero molecularmente impresos, en el que en un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT), que es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de polímeros grandes con una distribución de pesos moleculares estrecha y que implica el resto de transferencia de cadena del ligando de β -dicetona y en el que en la etapa (d) se obtiene un polímero molecularmente impresos por RAFT y en el que el resto de transferencia de cadena se selecciona del grupo que consiste en éter ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo.

De acuerdo con una segunda realización de la presente invención, se proporciona un polímero que comprende el producto de reacción de (a) un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido, siendo el complejo capaz de unir un analito que se quiere detectar; (b) un monómero; y (c) un agente de reticulación opcional, comprendiendo el polímero el producto de reacción de (a) un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido, siendo el complejo capaz de unir un analito que se quiere detectar; (b) un monómero; y (c) un agente de reticulación opcional obtenido mediante un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT), que es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de un polímero superior con una distribución de pesos moleculares estrecha y que implica el resto de transferencias de cadena del ligando de β -dicetona y en el que en la etapa (d) se obtiene un polímero molecularmente impresos por RAFT y en el que el resto de transferencia de cadena se selecciona del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo, en el que dicho polímero sufre un cambio de luminiscencia detectable tras la exposición al analito que se quiere detectar.

De acuerdo con una tercera realización de la presente invención, se proporciona un polímero molecularmente impresos, obteniéndose el polímero molecularmente impresos mediante las etapas de (a) proporcionar un producto de reacción de (i) un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en el que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido y (ii) un analito objetivo; (b) copolimerizar el producto de reacción de la etapa (a) con monómero y un agente de reticulación opcional en condiciones eficaces de polimerización para formar un polímero; un polímero molecularmente impresos obtenido mediante las etapas de (a) proporcionar un producto de reacción de (i) un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en el que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido y (ii) un analito objetivo; (b) copolimerizar el producto de reacción de la etapa (a) con monómero y un agente de reticulación opcional para formar un polímero en un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT), que es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de un polímero superior con una distribución de pesos moleculares estrecha y que implica el resto de transferencia de cadena del ligando de β -dicetona y en el que en la etapa (d) se obtiene un polímero molecularmente impresos por RAFT y en el que el resto de transferencia de cadena se selecciona del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo y (c) retirar el analito objetivo del polímero para proporcionar un polímero molecularmente impresos que se une selectivamente al analito objetivo y sufre un cambio de luminiscencia detectable cuando el analito objetivo se une a él y (c) retirar el analito objetivo del polímero para proporcionar un polímero molecularmente impresos que se une selectivamente al analito objetivo y sufre un cambio de

luminiscencia detectable cuando el analito objetivo se une a él.

Breve descripción de los dibujos

A continuación se describen diversas realizaciones con referencia a los dibujos, en los que:

- La FIG. 1 es diagrama de flujo esquemático que ilustra un procedimiento conocido molecularmente impresos para obtener un polímero molecularmente impresos; y,
- La FIG. 2 es un diagrama de flujo esquemático que ilustra los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos 1 a 5.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

- La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un polímero molecularmente impresos para sensibilizar la luminiscencia de lantánidos, proporcionando en el presente documento múltiples criterios de selectividad para un analito objetivo, p. ej., un compuesto de organofósforo, y prácticamente eliminar la posibilidad de lecturas de falso positivo. Los elementos lantánidos, también conocidos como los elementos de transición interna, consisten en los elementos que tienen números atómicos de 57 a 71. Como se usa en el presente documento, el término "lantánido" se refiere a los siguientes elementos de la tabla periódica: lantano (La), cerio (Ce), praseodimio (Pr), neodimio (Nd), prometio (Pm), samario (Sm), europio (Eu), gadolinio (Gd), terbio (Tb), disprosio (Dy), holmio (Ho), erbio (Er), tulio (Tm), iterbio (Yb) y lutecio (Lu). En la presente invención, se elige un lantánido como transductor porque los iones trivalentes de los lantánidos tienen propiedades espectroscópicas excelentes tales como tiempos de vida de luminiscencia largos y anchos de bandas estrechos, normalmente de unos pocos nanómetros. Los iones de lantánidos preferidos que presentan una luminiscencia estrecha incluyen los iones +3 de samario, europio, disprosio, terbio y neodimio, siendo el europio el más preferido.

- Como se usan en el presente documento, las expresiones "molécula molecularmente impresos", "polímero molecularmente impresos" y "PIM" se refieren a una estructura molecular de tipo molde que tiene restos interactivos preorganizados que complementan el espaciado de los sitios de unión de una plantilla o molécula de plantilla. Los restos interactivos puede ser, por ejemplo, grupos químicos de ligandos de afinidad. La organización geométrica de los restos interactivos confiere características de unión selectivas para la sustancia de plantilla sobre el polímero de impresión. Se pretende que la expresión "interacciones de unión selectiva" se refiera a la unión preferente y reversible mostrada por un polímero de impresión por su molécula de plantilla (p., ej., compuesto de organofósforo) en comparación con otras moléculas no de plantilla. La unión selectiva incluye tanto la afinidad como la especificidad del polímero de impresión por su molécula de plantilla.

- Los orígenes de las moléculas molecularmente impresos se remontan a la idea de Linus Pauling de que el organismo ensamblaba un nuevo complemento de proteína (es decir, un anticuerpo) usando el intruso exógeno como plantilla. Aunque posteriormente se determinó que no es así como se seleccionan los anticuerpos *in vivo*, este concepto de la plantilla estimuló significativamente la investigación y el pensamiento. La impresión molecular crea sitios de reconocimiento específico en materiales, tales como materiales orgánicos poliméricos. Las técnicas molecularmente impresos conocidas implican materiales de reticulación en presencia de un monómero o mezcla de monómeros funcional. La molécula de plantilla interacciona con una porción complementaria de un monómero funcional, covalentemente o mediante otras interacciones tales como enlaces iónicas, hidrófobas o enlaces de hidrógeno, de manera que pueden proporcionarse sitios de reconocimiento para la molécula de plantilla en el material de sustrato. La molécula de plantilla se retira después del sustrato para dejar un "cavidad" o sitio de reconocimiento. Pauling razonó que se obtenía la especificidad de forma usando un antígeno objetivo para disponer la forma complementaria de un anticuerpo. Por tanto, a una molécula no específica se le puede dar la forma del contorno de un objetivo específico y, cuando se retira el objetivo, se mantiene la forma para dar al anticuerpo una tendencia a volverse a unir al antígeno. Este procedimiento se conoce como "impresión molecular" o "creación de plantillas".

- El objetivo o la molécula de plantilla dirige el posicionamiento del anticuerpo de encapsulación mediante las interacciones que tienen lugar entre determinados sitios del objetivo y sitios complementario del anticuerpo. Los sitios que permiten las asociaciones complementarias son determinadas disposiciones de átomos que muestran una atracción electrostática de un tipo específico. Estas disposiciones atómicas localizadas se denominan a veces "grupos funcionales". Los grupos funcionales de una molécula ayudan a definir las propiedades químicas generales de la molécula. En general, los PIM deberían mostrar una topología lo más parecida posible a la de la molécula de plantilla. Por ejemplo, si la molécula de plantilla tiene un grupo catiónico en una ubicación específica, entonces el PIM debería tener un grupo aniónico en esa ubicación.

- La producción sintética de polímeros con unión selectiva por un catión específico se logra proporcionando polímeros con cavidades recubiertas con grupos complejantes o "ligandos" dispuestos para coincidir con la carga, el número de coordinación, la geometría de coordinación y el tamaño del catión objetivo. Los polímeros complejantes de aniones se preparan de manera similar, pero normalmente emplean un ion metálico atrapado que tiene una alta afinidad por el anión en cuestión. Estos polímeros que contienen cavidades se producen usando un ion específico como plantilla alrededor del cual se autoensamblarán, y después se polimerizarán, ligandos complejantes monoméricos. Los ligandos complejantes son los que contienen grupos funcionales que se sabe que forman complejos estables con el

ion específico y complejos menos estables con otros iones.

Cuando los iones de lantánidos se quelan con ligandos adecuados, se obtiene una potenciación significativa de la intensidad de la luminiscencia. Los complejos de lantánidos quelados de la presente invención proporcionan un medio de análisis sensible con límites de detección bajos cuando se incorporan en un PIM. Por ejemplo, los iones de lantánidos pueden formar complejos con diversas moléculas orgánicas tales como β -dicetonas, ácidos poliaminopolicarboxílicos (EDTA y similares), (poli)piridinas y calixarenos. Además, los ligandos que contienen cromóforos orgánicos que poseen propiedades fotofísicas proporcionan complejos de lantánidos altamente luminiscentes. Véase, p. ej, Jenkins, A., et al., "Ultratrace Determination of Selected Lanthanides by Luminescence Enhancement", Anal. Chem., 68 (17):2974-2980 (1996) (cuya divulgación completa se incorpora en el presente documento por referencia). Con una selección cuidadosa de los ligandos complejantes, pueden sintetizarse complejos metálicos mezclando cantidades estequiométricas de una sal metálica de lantánido y el/los ligando(s) complejantes(s) en una solución acuosa y evaporando casi hasta sequedad. Para obtener un rendimiento casi cuantitativo del compuesto de complejo deseado, se prefiere evaporar hasta sequedad agua o mezclas de alcohol/agua del metal lantánido y el ligando en proporciones estequiométricas. En una realización, para preparar complejos que contienen aniones objetivos, pueden emplearse complejos de ligandos mezclados que tienen una proporción estequiométrica de uno a uno de anión objetivo y complejo. Esto puede lograrse sintetizando complejos de iones de metales lantánidos con el número de coordinación adecuado de ligandos de unión ajustada de manera que un solo analito objetivo podría unirse reemplazando un sustituyente unido muy débilmente.

La presente invención se refiere a un PIM obtenido a partir de un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible ("RAFT"). La RAFT es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de un polímero superior con una distribución de pesos moleculares estrecha. El procedimiento implica un agente de transferencia de cadena tal como, por ejemplo, un agente de ditioéster. El procedimiento permite el uso de un amplio espectro de monómeros y una topología y morfología altamente controladas. Dado que no implica la conjugación con un anillo aromático de β -dicetona, no interfiere con la capacidad de formación de complejos del ligando. En consecuencia, el procedimiento de RAFT prepara de manera ventajosa PIM por RAFT que contienen lantánidos para la detección de moléculas objetivo tales como compuestos de organofósforo. Los límites de detección están en el intervalo bajo de partes por mil millones mediante espectroscopía de luminiscencia y no tienen interferencias de los compuestos de fósforo que no se usan como especie de impresión. Los polímeros de estrella por RAFT descritos en el presente documento son particularmente deseables porque proporcionan cinéticas rápidas y tienen una alta solubilidad y procesabilidad.

En general, la polimerización por RAFT se describe en las patentes de EE. UU. N.º 6.747.111, 6.737.488, 6.642.318 y 6.458.968 y en la publicación extranjera WO 98/01478, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

El procedimiento de polimerización de estrella por RAFT para preparar un PIM de la presente invención comprende las etapas de:

(a) proporcionar un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido;

(b) hacer reaccionar el complejo de la etapa (a) con un analito objetivo para proporcionar un aducto que contiene el analito objetivo;

(c) copolimerizar el aducto de la etapa (b) con un monómero y un agente de reticulación opcional en condiciones eficaces de polimerización para proporcionar un polímero; y

(d) retirar el analito objetivo del polímero para proporcionar el PIM.

Estas etapas se describen con más detalle a continuación.

Proporcionar el complejo de lantánido

El lantánido preferido para su uso en el presente documento es el europio trivalente (Eu^{+3}) y el PIM de la presente invención se ejemplificará con europio, aunque pueden emplearse alternativamente otros lantánidos, como se describe anteriormente. El ligando L es una β -dicetona que, en general, tiene la estructura:



en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y que contiene un resto de transferencia de la cadena; R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono y R^3 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno.

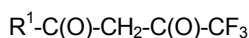
En una realización, el grupo hidrocarburo de R^1 es un grupo alquilo sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo;

un grupo arilo sustituido o no sustituido, p. ej., un grupo fenilo, un grupo naftilo y similares; un grupo alcarilo sustituido o no sustituido, p. ej., el grupo 2-metilfenilo (grupo o-tolilo), el grupo 3-metilfenilo (grupo m-tolilo), el grupo 4-metilfenilo (grupo p-tolilo), el grupo 2,3-dimetilfenilo (grupo 2,3-xililo), el grupo 3,4-dimetilfenilo (grupo 3,4-xililo), el grupo 2,4,6-trimetilfenilo (grupo mesitilo) y similares; un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, p. ej., el grupo fenilmetilo (grupo bencilo), el grupo feniletilo (grupo fenetilo), el grupo trifenilmetilo (grupo tritilo) y similares; un grupo aromático monocíclico sustituido o no sustituido, p. ej., benceno, metilbenceno (tolueno), 1,2-dimetilbenceno (o-xileno), 1,3-dimetilbenceno (m-xileno), 1,4-dimetilbenceno (p-xileno), 1,3,5-trimetilbenceno (mesitileno), 1,2,3-trimetilbenceno, 1,2,4-trimetilbenceno, tetrametilbenceno, pentametilbenceno, etilbenceno, n-propilbenceno, isopropilbenceno (cumeno), 1-isopropil-4-metilbenceno (p-cimeno), n-butilbenceno, 2-butilbenceno, isobutilbenceno, tert-butilbenceno, n-pentilbenceno, ciclopentilbenceno, neopentilbenceno, ciclohexilbenceno, 1-ciclohexil-4-metilbenceno, ciclooctilbenceno y similares; o un grupo hidrocarburo aromático policíclico sustituido o no sustituido, p. ej., bifenilo, bifenileno, terfenilo, naftaleno, azuleno, antraceno, fenantreno, trifenileno, pireno, 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1-etilnaftaleno, 2-etilnaftaleno, 2,21-dimetilbifenilo, difeniletano, 1,2-dieniletano, 1,8-difeniloctano y similares.

Los restos de transferencia de cadena útiles incluyen, pero no se limitan a, grupos de éster ditiocarboxílico (-S-C(S)R) en los que R es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, incluyendo, a modo de ejemplo, grupos alifáticos lineales o ramificados, cicloalifáticos y aromáticos y grupos cicloalifáticos y aromáticos sustituidos con uno o más grupos alifáticos lineales o ramificados, cicloalifáticos y/o aromáticos; tritiocarboxilatos; yoduros de bencilo; grupos hidroxilo (-OH), grupos cetona, grupos alcoxi (-OR), grupos carboxilo (-COOH), grupos éster (-COOR), grupos aldehído (-CHO), grupos acilo (-C(O)R), grupos amida (-C(O)NH₂), grupos amida sustituidos (-C(O)NHR), -C(O)NR₂), grupos amino (-NH₂), grupos amino sustituidos (-NHR, -NR₂), grupos nitro (-NO₂), grupos nitroso (-NO), grupos ciano sustituidos y no sustituidos (-CN), grupos cianato (-OCN), grupos isocianato (-NCO), grupos tiocianato (-SCN), grupos isotiocianato (-NCS), grupos tiol (-SH) y similares.

En otra realización de la presente invención, un R² es hidrógeno y el otro R² es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, R³ es un grupo de haluro de alquilo de fórmula (-R⁴)₃CX₃ en la que R⁴ es un grupo hidrocarburo de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, t es 0 o 1 y X es un halógeno, p. ej., Cl, F, Br, I, siendo el preferido el F. En otra realización, R³ es igual a R¹.

En una realización preferida de la presente invención, el ligando L es una β-dicetona fluorada que tiene la estructura:

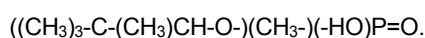


en la que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono e incluye un resto de transferencia de cadena. El resto de transferencia de cadena incluye, preferentemente, una funcionalidad de éster ditiocarboxílico (p. ej., RC(S)-S-) en la que R tiene el significado establecido anteriormente; un tritiocarbonato y/o un yoduro de bencilo. Preferentemente, R¹ es un grupo aromático tal como los grupos benceno y/o naftaleno.

En general, el complejo puede formarse haciendo reaccionar tres moles de ligando (el mismo ligando o ligandos mezclados) con aproximadamente un mol de haluro de lantánido tal como EuCl₃. En general, esta reacción se lleva a cabo en una solución acuosa en presencia de un hidróxido alcalino (p. ej., NaOH). Preferentemente, el ligando se disuelve en primer lugar en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), y la reacción se termina mediante la adición de un alcohol (p. ej., metanol). El complejo precipitado se extrae por filtración con purificación adicional.

Hacer reaccionar el complejo de lantánido con el analito

La reacción del complejo de lantánido con el analito objetivo (p. ej., un compuesto de organofósforo) puede llevarse a cabo disolviendo en primer lugar el analito objetivo en un disolvente adecuado y haciéndolo reaccionar después con el complejo a una temperatura desde la ambiente hasta de aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo suficiente (p. ej., de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas). Si se desea, la reacción realizarse en una atmósfera inerte (p. ej., en nitrógeno, argón, etc.). El aducto resultante puede separarse después mediante técnicas conocidas. Un analito de organofósforo objetivo preferido es un compuesto que tiene la fórmula (R⁵)(R⁶)(R⁷)P=O, en la que R⁵, R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan individualmente de entre grupos inorgánicos u orgánicos, con la condición de que al menos un grupo sea orgánico. Los grupos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aquellos seleccionados de entre H, -OH, halógeno (p. ej., F, Cl, Br, I), nitrilo (CN), nitro (NO₂) y grupos orgánicos tales como, por ejemplo, grupos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos, con o sin heteroátomos tales como, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi y similares. El compuesto de organofósforo se ejemplifica en el presente documento con el uso de hidrogenofosfato de dimetilo [(CH₃O)₂P(O)H] o metilfosfonato de pinacolilo ("PMP") que tiene la fórmula:



Polimerización

El PIM se prepara por polimerización por RAFT de un monómero usando el el aducto de L₃M-analito objetivo.

Pueden usarse una amplia variedad de monómeros para sintetizar el PIM de acuerdo con los principios de la presente invención. Los ejemplos no limitantes adecuados de monómeros que pueden usarse para preparar un PIM

de la presente invención incluyen metilmetacrilato, metacrilatos de otros alquiles, alquilacrilatos, acrilatos y metacrilatos de alilo o arilo, cianoacrilato, estireno, metilestireno, ésteres de vinilo, incluyendo acetato de vinilo, cloruro de vinilo, metil vinil cetona, cloruro de vinilideno, acrilamida, metacrilamida, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, ácido 2-acetamido acrílico; metacrilato de 2-(acetoxiacetoxi)etilo, 1-acetoxi-1,3-butadieno; 2-acetoxi-3-butenonitrilo, 4-acetoxiestireno; acroleína; dietilacetel de acroleína; dimetilacetel de acroleína; acrilamida; ácido 2-acrilamidoglicólico; ácido 2-acrilamido-2-metil propano sulfónico; ácido acrílico; anhídrido acrílico; acrilonitrilo; cloruro de acrilato; (R)-acriloxi-, '-dimetil-g-butirolactona; N-acriloxi succinimida-acriloxitris(hidroxitmetil) aminometano; cloruro de N-acrilato; N-acrilato pirrolidinona; N-acrilato-tris(hidroxitmetil)amino metano; 2-clorino etil metacrilato; N-(3-aminopropil)metacrilamida; (o, m, o p)-amino-estireno; t-amilmetacrilato; 2-(1-aziridinil)etil metacrilato; 4-benciloxi-3-metoxiestireno; ácido 2-bromoacrilico; 4-bromo-1-buteno; 3-bromo-3,3-difluoropropano; 6-bromo-1-hexeno; 3-bromo-2-metacrilonitrilo; ácido 2-(bromometil)acrilico; 8-bromo-1-octeno; 5-bromo-1-penteno; cis-1-bromo-1-propeno; -bromoestireno; p-bromoestireno; bromotrifluoro etileno; ($\pm$)-3-buten-2-ol; 1,3-butadieno; ácido 1,3-butadien-1,4-dicarboxílico 3-butenal dietil acetel; 1-buteno; 3-buten-2-ol; 3-butenil cloroformiato; 2-butilacroleína; -t-butilacrilamida; butil acrilato; butil metacrilato; (o,m,p)-bromoestireno; t-butil acrilato; (R)-carvona; (S)-carvona; (-)-carvil acetato; ácido cis 3-cloroacrilico; 2,4-dimetil-2,6-heptadien-1-ol; 2-cloroetil vinil éter; 2-clorometil-3-trimetilsilil-1-propeno; 3-cloro-1-buteno; 3-cloro-2-clorometil-1-propeno; 3-cloro-2-metil propeno; 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetileno; 3-cloro-1-fenil-1-propeno; m-cloroestireno; o-cloroestireno; p-cloroestireno; 1-cianovinil acetato; 1-ciclopropil-1-(trimetilsiloxi)etileno; 2,3-dicloro-1-propeno; 2,6-dicloroestireno; 1,3-dicloropropeno; 2,4-dietil-2,6-heptadienal; 1,9-decadieno; 1-deceno; 1,2-dibromoetileno; 1,1-dicloro-2,2-difluoroetileno; 1,1-dicloropropeno; 2,6-difluoroestireno; dihidrocarveol; ($\pm$)-dihidrocarvona; (-)-dihidrocarvil acetato; 3,3-dimetilacrilaldehído; N,N'-dimetilacrilamida; ácido 3,3-dimetilacrilico; cloruro de 3,3-dimetilacrilato; 2,3-dimetil-1-buteno; 3,3-dimetil-1-buteno; 2-dimetil aminoetil metacrilato; 1-(3-butenil)-4-vinilbenceno; 2,4-dimetil-2,6-heptadien-1-ol; 2,4-dimetil-2,6-heptadienal; 2,5-dimetil-1,5-hexadieno; 2,4-dimetil-1,3-pentadieno; 2,2-dimetil-4-pentenal; 2,4-dimetilestireno; 2,5-dimetilestireno; 3,4-dimetilestireno; 1-dodeceno; 3,4-epoxi-1-buteno; 2-etil acroleína; etil acrilato; 2-etil-1-buteno; ($\pm$)-2-etilhexil acrilato; ($\pm$)-2-etilhexil metacrilato; 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol triacrilato; 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol trimetacrilato; etil metacrilato; etil vinil éter; etil vinil cetona; etil vinil sulfona; (1-etilvinil)tributil estaño; m-fluoroestireno; o-fluoroestireno; p-fluoroestireno; glicol metacrilato (hidroxietil metacrilato); GA GMA; 1,6-heptadieno; ácido 1,6-heptadienoico; 1,6-heptadien-4-ol; 1-hepteno; 1-hexen-3-ol; 1-hexeno; hexafluoropropeno; 1,6-hexanodiol diacrilato; 1-hexadeceno; 1,5-hexadien-3,4-diol; 1,4-hexadieno; 1,5-hexadien-3-ol; 1,3,5-hexatrieno; 5-hexen-1,2-diol; 5-hexen-1-ol; hidroxiisopropil acrilato; 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno; isoamil metacrilato; isobutil metacrilato; isopreno; 2-isopropenilaminilina; isopropenil cloroformiato; 4,4'-isopropiliden dimetacrilato; 3-isopropil- α - α -dimetilbenceno isocianato; isopulegol; ácido itacónico; cloruro de itaconalilo; ($\pm$)-linalol; linalil acetato; p-menta-1,8-dieno; p-menta-6,8-dien-2-ol; metilenoamino acetonitrilo; metacroleína; cloruro de [3-(metacrilatoilamino)-propil]trimetilamonio; metacrilamida; ácido metacrilico; anhídrido metacrilico; metacrilonitrilo; cloruro de metacrilato; 2-(metacrilatoiloxi)etil acetoacetato; (3-metacrilatoisopropilo) trimetoxi silano; metilsulfato de 2-(metacrilatoiloxi)etil trimetil amonio; 2-metoxi propeno (isopropenil metil éter); metil-2-(bromometil)acrilato; 5-metil-5-hexen-2-ona; metil metacrilato; N,N'-metileno bisacrilamida; 2-metilen glutaronitrilo; 2-metilen-1,3-propanodiol; 3-metil-1,2-butadieno; 2-metil-1-buteno; 3-metil-1-buteno; 3-metil-1-buten-1-ol; 2-metil-1-buten-3-ino; 2-metil-1,5-heptadieno; 2-metil-1-hepteno; 2-metil-1-hexeno; 3-metil-1,3-pentadieno; 2-metil-1,4-pentadieno; ($\pm$)-3-metil-1-penteno; ($\pm$)-4-metil-1-penteno; ($\pm$)-3-metil-1-penten-3-ol; 2-metil-1-penteno; -metil estireno; t-metil-estireno; t-metilestireno; 3-metilestireno; metil vinil éter; metil vinil cetona; metil-2-viniloxirano; 4-metilestireno; metil vinil sulfona; 4-metil-5-viniltiazol; mirceno; t-nitroestireno; 3-nitroestireno; 1-nonadeceno; 1,8-nona-dieno; 1-octadeceno; 1,7-octadieno; 7-octen-1,2-diol; 1-octeno; 1-octen-3-ol; 1-pentadeceno; 1-penteno; 1-penten-3-ol; ácido t-2,4-pentenoico; 1,3-pentadieno; 1,4-pentadieno; 1,4-pentadien-3-ol; 4-penten-1-ol; 4-penten-2-ol; 4-fenil-1-buteno; fenil vinil sulfuro; fenil vinil sulfonato; sal sódica del ácido 2-propeno-1-sulfónico; fenil vinil sulfóxido; 1-fenil-1-(trimetilsiloxi)etileno; propeno; safrol; estireno (vinil benceno); sal sódica del ácido 4-estireno sulfónico; cloruro de sulfonilo de estireno; sal potásica de 3-sulfopropil acrilato; sal sódica de 3-sulfopropil metacrilato; tetracloroetileno; tetraciano etileno; ácido trans 3-cloroacrilico; 2-trifluorometil propeno; ácido 2-(trifluorometil)propenoico; 2,4,4'-tri-metil-1-penteno; 3,5-bis(trifluorometil)estireno; 2,3-bis(trimetilsiloxi)-1,3-butadieno; 1-undeceno; vinil acetato; ácido vinil acético; 4-vinil anisol; 9-vinil antraceno; vinil behenato; vinil benzoato; vinil bencil acetato; vinil bencil alcohol; 3-vinil bencil cloruro; 3-(vinil bencil)-2-cloroetil sulfona; 4-(vinil bencil)-2-cloroetil sulfona; N-(p-vinil bencil)-N,N'-dimetil amina; 4-vinil bifenil (4-fenil estireno); vinil bromuro; 2-vinil butano; vinil butil éter; 9-vinil carbazol; vinil carbinol; vinil cetil éter; vinil cloroacetato; vinil cloroformiato; vinil crotonato; vinil ciclohexano; 4-vinil-1-ciclohexeno; dióxido de 4-vinilciclohexeno; vinil ciclopenteno; vinil dimetilclorosilano; vinil dimetiletoxosilano; vinil difenilfosfina; vinil 2-etil hexanoato; vinil 2-etilhexil éter; vinil éter cetona; vinil etileno; vinil etileno hierro tricarbonilo; vinil ferroceno; vinil formiato; vinil hexadecil éter; viniliden fluoruro; 1-vinil imidazol; vinil yoduro; vinil laurato; bromuro de vinil magnesio; vinil mesitileno; vinil 2-metoxi etil éter; vinil metil diclorosilano; vinil metil éter; vinil metil cetona; 2-vinil naftaleno; 5-vinil-2-norbomeno; vinil pelargonato; vinil fenil acetato; ácido vinil fosfónico; bis(2-cloroetil)éster; vinil propionato; 4-vinil piridina; 2-vinil piridina; 1-vinil-2-pirrolidinona; 2-vinil quinolina; 1-vinil silatrano; vinil sulfona; sal sódica de ácido vinil sulfónico; o-vinil tolueno; p-vinil tolueno; vinil triacetoxisilano; vinil tributil estaño; tricloruro de vinilo; triclorosilano de vinilo; triclorosilano de vinilo (triclorovinilsilano); trietoxisilano de vinilo; trietilsilano de vinilo; trifluoroacetato de vinilo; trimetoxi silano de vinilo; vinil trimetil noniléter; vinil trimetil silano; bromuro de vinil trifenilfosfonio (bromuro de trifenil vinil fosfonio); vinil tris-(2-metoxietoxi) silano; vinil 2-valerato y similares.

También pueden usarse en el PIM uretanos, carbonato y epoxis terminados con acrilato o insaturados de otro modo. Un ejemplo de un carbonato insaturado es el alil diglicol carbonato. Las epoxis insaturadas incluyen, pero no se limitan a, glicidil acrilato, glicidil metacrilato, alil glicidil éter y 1,2-epoxi-3-alil propano.

Los agentes de reticulación que confieren rigidez o integridad estructural al PIM son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen acrilatos o metacrilatos di-, tri- y tetrafuncionales, divinilbenceno (DVB), alquilen glicol y polialquilen glicol diacrilatos y metacrilatos, incluyendo etilen glicol dimetacrilato (EGDMA) y etilen glicol diacrilato, vinil o alil acrilatos o metacrilatos, divinilbenceno, dialildiglicol dicarbonato, dialil maleato, dialil fumarato, dialil itaconato, ésteres de vinilo tales como divinil oxalato, divinil malonato, dialil succinato, trialil isocianurato, los dimetacrilatos o diacrilatos de bis-fenol A o bis-fenol A etoxilado, metilen o polimetilen bisacrilamida o bismetacrilamida, incluyendo hexametilen bisacrilamida o hexametilen bismetacrilamida, di(alquen)aminas terciarias, triacrilato de trimetilol propano, tetraacrilato de pentaeritritol, divinil éter, divinil sulfona, dialil ftalato, trialil melamina, 2-isocianatoetil metacrilato, 2-isocianatoetilacrilato, 3-isocianatopropilacrilato, 1-metil-2-isocianatoetil metacrilato, 1,1-dimetil-2-isocianatoetil acrilato, tetraetilen glicol diacrilato, tetraetilen glicol dimetacrilato, trietilen glicol diacrilato, trietilen glicol dimetacrilato, hexanodiol dimetacrilato, hexanodiol diacrilato, divinil benceno; 1,3-diviniltetrametil disiloxano; 8,13-divinil-3,7,12,17-tetrametil-21H,23H-porfina; ácido 8,13-divinil-3,7,12,17-tetrametil-21H,23H-propiónico; sal disódica del ácido 8,13-divinil-3,7,12,17-tetrametil-21H,23H-propiónico; 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraorospiro[5,5]undecano; dicloruro de divinil estaño y similares.

La polimerización puede llevarse a cabo de forma ordenada o en porógeno, o disolvente, que puede ser cualquier disolvente adecuado para los fines descritos en el presente documento. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno, metoxietanol y similares y mezclas.

Pueden usarse todas las condiciones adecuadas eficaces para polimerizar los monómeros de la presente invención para producir un PIM sin disociar el complejo de lantánido quelado-analito. Los monómeros de la presente invención pueden polimerizarse por polimerización por radicales libres y similares.

Puede usarse cualquier iniciador de radicales libres térmico o de UV conocido por los expertos en la técnica en la polimerización por radicales libres preferida. Los ejemplos de iniciadores térmicos y de UV incluyen peróxido de benzoilo, peróxido de acetilo, lauril peróxido, azo-bisisobutironitrilo (AIBN), peracetato de t-butilo, peróxido de cumilo, peróxido de t-butilo, hidroperóxido de t-butilo, bis(isopropil)peroxi=dicarbonato, benzoil metil éter, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), peroctoato de terciarilbutilo, peróxido ftálico, dietoxiacetofenona y peroxipivalato de terciarilbutilo, dietoxiacetofenona, 1-hidroxiciclohexil fenil cetona, 2,2-dimetoxi-2-feniacetofenona y fenotiazina, disulfuro de diisopropilxantógeno, 2,2'-azobis(-2-amidinopropano); 2,2'-azobisisobutironitrilo-; 4,4'-azobis-(ácido 4-cianoaléico); 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo)-; 2,2'-azo-bis-(2,4-dimetilvaleronitrilo); y similares y sus mezclas.

La elección del monómero y el agente de reticulación se determinará por las propiedades químicas (hidrofilicidad, estabilidad química, grado de reticulación, capacidad para insertarse en otras superficies, interacciones con otras moléculas, etc.) y físicas (porosidad, morfología, estabilidad mecánica, etc.) deseadas para el polímero. Las cantidades de complejo de lantánido quelado-analito, monómero y agentes de reticulación deberían elegirse para proporcionar un polímero reticulado que muestre la integridad estructural, la porosidad y la hidrofilicidad deseadas. Las cantidades pueden variar ampliamente, dependiendo de la naturaleza específica/reactividades del complejo de lantánido quelado/analito, monómero y agente de reticulación elegido, así como de la aplicación específica y entorno en el que se empleará el polímero en última instancia. Las cantidades relativas de cada reactivo pueden variar para alcanzar las concentraciones deseadas de complejos de lantánido quelado-analito en la estructura de soporte del polímero. Normalmente, la cantidad de complejo de lantánido quelado-analito será del orden de aproximadamente 0,01 mmol a aproximadamente 100 mmol en porcentaje de monómero. El disolvente, la temperatura y los medios de polimerización pueden variarse con el fin de obtener materiales poliméricos de características físicas o químicas óptimas, por ejemplo, porosidad, estabilidad e hidrofilicidad. El disolvente también se elegirá basándose en su capacidad para solubilizar todos los diversos componentes de la mezcla de reacción.

En general, las polimerizaciones se llevan a cabo en solución en masa mediante el procedimiento por radicales libres. Normalmente, para la polimerización en masa la cantidad de complejo de lantánido quelado-analito será del orden de aproximadamente 0,01 mmol a aproximadamente 100 mmol en porcentaje de monómero, de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 moles en porcentaje de monómero y de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 moles en porcentaje de agente de reticulación y aproximadamente 1 mol en porcentaje de un iniciador de radicales libres, se disuelven en una solución acuosa/disolvente orgánico de dos fases. La mezcla de reacción se sitúa bajo una atmósfera inerte y se calienta hasta una temperatura de desde aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C durante de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas. Como apreciará fácilmente un experto en la técnica, las polimerizaciones estirénicas pueden iniciarse térmicamente. Es particularmente ventajoso preparar un copolímero de bloque empleando dos o más de los monómeros anteriores (véase la FIG. 2).

Cuando se completa la polimerización, el polímero reticulado puede lavarse, molerse criogénicamente hasta conseguir un polvo fino uniforme y/o eluirse intensamente con disolventes apolares para eliminar todo el complejo de lantánido-analito sin reaccionar. Las etapas de molienda y/o congelación en nitrógeno líquido pueden usarse para maximizar el área de superficie y permitir el acceso de los diversos reactivos y muestras. La congelación permite que el polímero se haga lo suficientemente frágil para poder molerlo y evita las distorsiones del polímero por el calor de la fricción.

La eliminación de la molécula objetivo deja un polímero macroporoso con cavidades moleculares complementarias que incluyen complejos de lantánidos que tienen una afinidad de unión específica por la molécula objetivo. Véase la

FIG. 2. La molécula objetivo que comprende, por ejemplo, un compuesto de organofósforo, puede disociarse del sitio de unión del complejo de iones metálicos dentro del polímero de una manera que no afecta de manera adversa a la cavidad impresa. En realizaciones en las que la molécula objetivo se une covalentemente al monómero funcional, puede usarse cualquier procedimiento apropiado para escindir el enlace covalente, aunque el enlace covalente formado debería escindirse, preferentemente, bajo condiciones adecuadas para liberar la molécula de impresión después de que se forme el PIM, sin afectar de manera adversa a las características de unión selectiva del PIM. Para lograr esto, puede usarse acetona, isopropanol, metanol u otro disolvente orgánico adecuado para hinchar los polímeros resultantes, permitiendo un mayor acceso a los iones de metales coordinados, debido a que las resinas impresas tienen una cantidad relativamente baja de funcionalización y son principalmente matrices no iónicas. El enlace covalente que se escinde para liberar la molécula impresa puede proporcionar, opcionalmente, un sitio iónico o polar adicional para el diseño y la impresión de la molécula de impresión. En realizaciones preferidas en las que el analito objetivo se asocia con el lantánido de una manera no covalente, el analito unido de manera no covalente sencillamente se lixivia o se retira por lavado después de la polimerización. Por ejemplo, para resinas impresas de compuestos de organofósforo, después de la retirada de monómero sin reaccionar, puede mezclarse una solución acuosa ácida 1 N en los lavados de acetona, aumentando la fase acuosa ácida en cada lavado secuencial, para retirar la molécula impresa de las cavidades. En determinadas realizaciones preferidas, se usa un disolvente ácido que tiene un pH de aproximadamente 4,5 o menos. En otras realizaciones preferidas determinadas, la acción de la masa de resina se usa para reemplazar un anión objetivo con un anión fácilmente intercambiable sumergiendo el polímero en una solución que contiene el anión fácilmente intercambiable a un pH adecuado.

El polímero de la invención puede prepararse en una amplia variedad de formas que van desde polvos a perlas o macroestructuras tales como películas, placas, barras, membranas o recubrimientos u otros materiales.

Como puede apreciarse por el experto en la técnica, no se pretende que los esquemas sintéticos y realizaciones preferidos descritos anteriormente y en los ejemplos que figuran a continuación comprendan una lista exhaustiva de todos los medios por los que puede sintetizarse el polímero descrito y reivindicado en el presente documento. Se entenderá que los materiales y condiciones especificados son importantes en la puesta en práctica de la invención, pero que no se excluyen los materiales y condiciones no especificados siempre que no eviten realizar los beneficios de la invención. Otros procedimientos y materiales de partida adecuados resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas descritas a lo largo de descripción escrita pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para obtener la presente invención.

En los siguientes ejemplos, se prepararon polímeros molecularmente impresos procesables (PIM) mediante polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT) seguida por metátesis de cierre de anillo (RCM) para generar el PIM procesable. El núcleo del polímero consistió en un complejo de europio (III) tri(β -dicetonato) sustituido con ditiobenzoato. El β -dicetonato fue el anión de (ácido ditiobenzoico 1-[4-(4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona)-naftalen-1-il]-etil éster (HDBNTFA). El HDBNTFA se preparó mediante la condensación de ácido ditiobenzoico con 4,4,4-trifluoro-1-(4-vinil-naftalen-1-il)-butano-1,3-diona en tetracloruro de carbono. El complejo de tris DBNTFA europio sirvió como un sustrato de polimerización para tres polímeros ramificados mediados por RAFT. Las ramas eran copolímeros de bloque AB donde el bloque A era 1-but-3-enil-4-vinilbenceno y el bloque B era estireno. Los but-3-enilos del bloque A se hicieron reaccionar por RCM con catalizador de Grubb de 2ª generación para dar un núcleo reticulado intramolecularmente. El PIM reticulado intramolecularmente era soluble en disolventes orgánicos comunes y tenía un peso molecular de aproximadamente 50.000 unidades de masa atómica (uma) y una distribución de peso molecular (DPM) de aproximadamente 1,3.

Todas las reacciones y manipulaciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón usando técnicas de línea de Schlenk estándar. Los disolventes secos, cuando fueron necesarios, se destilaron a partir de Na/benzofenona (aromáticos y éteres) o CaH_2 (hidrocarburos halogenados y no halogenados).

Se realizó RMN en un espectrómetro Bruker AC-200 MHz o en espectrómetro Anasazi 90 MHz; se realizó FT-IR en un Bomems MB-122; se realizó GC/MS en un Shimadzu QP 5050A. Los datos de peso moleculares determinaron mediante HPLC en un Varian Prostar modelo 430 equipado con una columna PLgel 5um MiniMix C de 250 x 4,6 de Polymer Laboratories. La HPLC se calibró con el kit de calibrado de poliestireno S-M-10 y el módulo GPC del de Galaxy Software realizó los cálculos relacionados.

Todos los productos químicos fueron proporcionados por Sigma-Aldrich o Strem, a menos que se indique lo contrario, y se usaron sin purificación adicional. La vinil naftoil trifluoroacetona (VNTFA) y el 1-but-3-enil-4-vinilbenceno se sintetizaron mediante procedimientos publicados anteriormente. El ácido ditiobenzoico se sintetizó por medios descubiertos por Rizzardo et al.

En la FIG. 2 se presenta un diagrama de flujos del procedimiento de síntesis como se ilustra en los ejemplos 1-5.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la síntesis del ligando, (ácido ditiobenzoico 1-[4-(4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona)-naftalen-1-il]-etil éster (HDBNTFA). Se pusieron juntos vinil naftoil trifluoroacetona (2,92 g, 10 mmol), ácido ditiobenzoico (1,54 g, 10 mmol) y tetracloruro de carbono (6 ml) en un matraz de fondo redondo de 15 ml de equipado con un condensador

de reflujo bajo una atmósfera de argón. La reacción se calentó hasta 70 °C durante 16 horas, cuando una 2ª alícuota de ácido ditiobenzoico (0,77 g, 5 mmol) y la reacción se continuó durante otras 4 horas. El disolvente se retiró mediante vacío y el producto final se aisló por cromatografía en columna a través de gel de sílice con hexanos/cloroformo 60/40 como eluyente para dar un aceite rojo viscoso (2,2 g, 50 % de rendimiento).

5 Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la síntesis del complejo de europio, $(\text{DBNTFA})_3\text{Eu} \cdot x \text{H}_2\text{O}$. Se disolvió HDBNTFA (1,0 g, 2,24 mmol) sintetizado en el ejemplo 1 en THF (5 ml) en un matraz de 15 ml de fondo redondo y se añadió hidróxido de sodio 1,0 M (2,46 ml) gota a gota. Se añadió una solución de cloruro de europio hexahidratado (0,274 g, 0,75 mmol) en agua (2 ml) y el matraz se equipó con un condensador de reflujo. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas antes de añadir metanol en exceso al final de la reacción. El precipitado se retiró por filtración, se secó, se disolvió en éter, se filtró de nuevo y se precipitó en hexanos. El precipitado se aisló mediante filtración, lo que dio un sólido rojo (750 mg, 66 % de rendimiento).

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la reacción del complejo de europio con el analito objetivo (dimetil hidrógenofosfato) y un monómero para proporcionar un PIM, es decir, $(\text{DBNTFA})_3\text{Eu} \cdot 2(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ -tris(poli-1-but-3-enil-4-vinilbenceno). Se pusieron $(\text{DBNTFA})_3\text{Eu} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 26 μmol), 1-but-3-enil-4-vinilbenceno (880 mg, 5,62 mmol), dimetilhidrogenofosfato (6 mg, 52 μmol) y 2,2'-azobis (2,4-dimetil valeronitrilo) (1,5 mg, 6 μmol) en un matraz de reacción y el matraz se sometió a 3 ciclos de congelación/bombeo/descongelación. El matraz se dejó bajo una atmósfera de argón y se calentó hasta 50 °C durante 7 horas, cuando se retiró el exceso de 1-but-3-enil-4-vinilbenceno mediante vacío.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación de un copolímero de bloque $(\text{DBNTFA})_3\text{Eu} \cdot 2(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ -tris(poli-1-but-3-enil-4-vinilbenceno-bloque-poliestireno). Se añadió estireno (1,56 g, 15 mmol) al matraz de reacción de la reacción anterior. El matraz se sometió a 3 ciclos de congelación/bombeo/descongelación y se calentó hasta 100 °C durante 72 horas antes de que se retirara el exceso de estireno mediante vacío.

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de $(\text{DBNTFA})_3\text{Eu} \cdot 2(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ -tris(poli-1-but-3-enil-4-vinilbenceno-bloque-poliestireno)-reticulado. Se pusieron $(\text{DBNTFA})_3\text{Eu} \cdot 2(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ -tris(poli-1-but-3-enil-4-vinilbenceno-bloque-poliestireno) (500 mg) y catalizador de rutenio (50 mg, 59 μmol) en un matraz de Schlenck de 250 ml. El matraz se vació y se volvió a llenar 3 veces con argón. Se añadió cloruro de metileno (150 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 18 horas y después a temperatura ambiente otras 6 horas. La solución se filtró a través de gel de sílice, la solución se concentró y el polímero reticulado se precipitó por adición de metanol. Se recogió un polvo blanco (355 mg).

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la polimerización por RAFT de L_3Eu -PMP con metacrilato, en la que L es DBNTFA, ácido ditiobenzoico 1-[4-(4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona)-naftalen-1-il]-etil éster.

Se pusieron 16 Mmol de etilenglicol dimetacrilato, 8 mmol de metilmetacrilato, 4 ml de disolvente tolueno, 0,44 mmol de 2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo) que está disponible como iniciador V-65 de Waco, 0,029 mmol de PMP y L_3Eu en un matraz de reacción de vidrio desechable equipado con un agitador de barra. La solución se sometió a tres ciclos de congelación/bombeo/descongelación con relleno de argón. La solución se situó en un baño de aceite, se calentó hasta 60 °C durante 18 horas antes de retirar el disolvente y el monómero sin reaccionar por calentamiento hasta 60 °C bajo vacío (66,6 Pa) durante 4 horas. El polímero de color salmón resultante se molió con un molino congelador hasta obtener un polvo fino.

Ejemplo 7

Se realizó esencialmente el mismo procedimiento que el ejemplo 6, salvo que los monómeros usados fueron 22 mmol de divinilbenceno y 11 moles estireno. El polvo de color salmón resultante se molió con un molino congelador hasta obtener un polvo fino.

Ejemplo 8

El PIM resultante del ejemplo 6 se limpió por extracción con disolvente con isopropanol para retirar el PMP. Se sometió a prueba al isopropanol para detectar todo el europio lixiviado y se observó que no tenía nada, lo que demuestra que el complejo está plenamente incorporado en el polímero y que el europio no se extrae por lavado.

Ejemplo comparativo A

- 5 Se preparó PIM usando ligando mezclados 3-vinildibenzoilmetano y naftoiltrifluoroacetona complejados con europio sin usar ningún resto de transferencia de cadena en una matriz de metilmetacrilato y etilenglicol dimetacrilato. El analito objetivo fue el PMP. La polimerización se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6. El PIM resultante se limpió con isopropanol para eliminar el PMP. Sin embargo, se extrajeron por lavado cantidades significativas de europio en el disolvente.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar polímero molecularmente impresos para detectar un analito objetivo que comprende las etapas de:

- 5 (a) proporcionar un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido;
- (b) hacer reaccionar el complejo con un analito objetivo para proporcionar un aducto que contiene el analito objetivo;
- (c) copolimerizar el aducto con un monómero para proporcionar un polímero; y
- 10 (d) retirar el analito objetivo del polímero para proporcionar el polímero molecularmente impresos, en el que la etapa (c) se lleva a cabo en un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT), que es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de un polímero superior con una distribución de pesos moleculares estrecha y que implica el
- 15 resto de transferencia de cadena del ligando de β -dicetona y en el que en la etapa (d) se obtiene un polímero molecularmente impresos por RAFT y en el que el resto de transferencia de cadena se selecciona del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el elemento lantánido M es europio.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que los ligandos L_3 son cada uno el mismo ligando.

20 4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dos ligandos de L_3 son iguales y el tercer ligando es diferente.

5. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los ligandos de β -dicetona tienen la estructura:



25 en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, que contiene un resto de transferencia de cadena; R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono y R^3 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que R^3 es un haluro de alquilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el haluro de alquilo es $-CF_3$.

30 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el éster ditiocarboxílico es de la fórmula general $-S-C(S)R$ en la que R es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 20 carbonos.

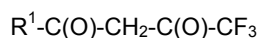
9. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el analito objetivo es un compuesto de organofósforo.

35 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el compuesto de organofósforo tiene la fórmula $(R^5)(R^6)(R^7)P=O$, en la que R^5 , R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan individualmente de entre grupos inorgánicos u orgánicos, a condición de que al menos un grupo sea orgánico.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que los grupos inorgánicos se selecciona del grupo que consiste en H, $-OH$, F, Cl, Br, I, CN y $-NO_2$, y los grupos orgánicos son grupos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos, con o sin heteroátomos.

40 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el compuesto de organofósforo se selecciona de un grupo que consiste en dimetil hidrógeno fosfato y pinacolil metil fosfonato.

13. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada ligando de β -dicetona L es una β -dicetona que tiene la estructura:



45 en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que incluye como resto de transferencia de cadena un resto seleccionado del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que además se usa un agente de reticulación en la etapa (c).

15. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la etapa de copolimerización (c) se realiza en

presencia de un iniciador.

16. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la etapa de retirar el analito objetivo comprende lavar el polímero con una solución que puede lixiviar el analito.

5 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la solución de lixiviación incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetona, isopropanol, metanol, N, N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona y sus mezclas.

18. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 17, en el que la etapa de copolimerización (c) se realiza de manera ordenada.

19. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el polímero es un copolímero de bloque.

10 20. Un polímero que comprende el producto de reacción de (a) un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M , en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido, siendo el complejo capaz de unir un analito que se quiere detectar; (b) un monómero; y (c) un agente de reticulación opcional obtenido en un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT), que es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de un polímero superior con una distribución de pesos moleculares estrecha y que implica el resto de transferencias de cadena del ligando de β -dicetona y en el que el resto de transferencia de cadena se selecciona del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo, en el que dicho polímero sufre un cambio de luminiscencia detectable tras la exposición al analito que se quiere detectar.

20 21. El polímero de la reivindicación 20, en el que los ligandos de β -dicetona tienen la estructura:



25 en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y que contiene un resto de transferencia de cadena; R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono y R^3 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno.

22. El polímero de la reivindicación 21, en el que R^3 es un haluro de alquilo.

23. El polímero de la reivindicación 22, en el que el haluro de alquilo es $-CF_3$.

30 24. El polímero de la reivindicación 20, en el que el elemento lantánido M es europio y el resto de transferencia de cadena es un éster ditiocarboxílico de la fórmula general $-S-C(S)R$ en la que R es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 20 carbonos.

25. El polímero de la reivindicación 20, en el que el analito es un compuesto de organofósforo.

26. El polímero de la reivindicación 25, en el que el compuesto de organofósforo se selecciona de un grupo que consiste en dimetil hidrógeno fosfato y pinacolil metil fosfonato.

27. El polímero de la reivindicación 20, en el que cada ligando L es una β -dicetona fluorada que tiene la estructura:



en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que incluye como resto de transferencia de cadena un éster ditiocarboxílico y el elemento lantánido M es europio.

28. El polímero de la reivindicación 20, en el que el polímero es un copolímero de bloque.

29. Un polímero molecularmente impresos obtenido mediante las etapas de

40 (a) proporcionar un producto de reacción de (i) un complejo que comprende un compuesto de fórmula general L_3M en la que L es igual o diferente y es un ligando de β -dicetona que contiene el mismo o diferentes restos de transferencia de cadena y M es un elemento lantánido y (ii) un analito objetivo;

45 (b) copolimerizar el producto de reacción de la etapa (a) con monómero y un agente de reticulación opcional para formar un polímero en un procedimiento de polimerización al que se hace referencia como transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT), que es una polimerización por radicales libres controlada y garantiza la formación de un polímero superior con una distribución de pesos moleculares estrecha y que implica el resto de transferencia de cadena del ligando de β -dicetona y en el que el resto de transferencia de cadena se selecciona del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo y

(c) retirar el analito objetivo del polímero para proporcionar un polímero molecularmente impresos que se une

selectivamente al analito objetivo y sufre un cambio de luminiscencia detectable cuando el analito objetivo se une a él.

30. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que los ligandos L_3 son cada uno el mismo ligando.

- 5 31. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que los ligandos de β -dicetona tienen la estructura:



- 10 en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, que contiene un resto de transferencia de cadena; R^2 puede ser igual o diferente y es hidrógeno o un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono y R^3 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno.

32. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 31, en el que R^3 es un haluro de alquilo.

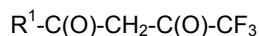
33. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 32, en el que el haluro de alquilo es $-CF_3$.

- 15 34. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que el elemento lantánido M es europio y el resto de transferencia de cadena es un éster ditiocarboxílico de la fórmula general $-S-C(S)R$ en la que R es un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 20 carbonos.

35. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que el analito es un compuesto de organofósforo.

- 20 36. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que el compuesto de organofósforo se selecciona de un grupo que consiste en dimetil hidrógeno fosfato y pinacolil metil fosfonato.

37. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que cada ligando L es una β -dicetona fluorada que tiene la estructura:



- 25 en la que R^1 es un grupo hidrocarburo que incluye como resto de transferencia de cadena un resto seleccionado del grupo que consiste en éster ditiocarboxílico, tritiocarbonato y yoduro de bencilo y el elemento lantánido M es europio.

38. El polímero molecularmente impresos de la reivindicación 29, en el que el polímero es un copolímero de bloque.

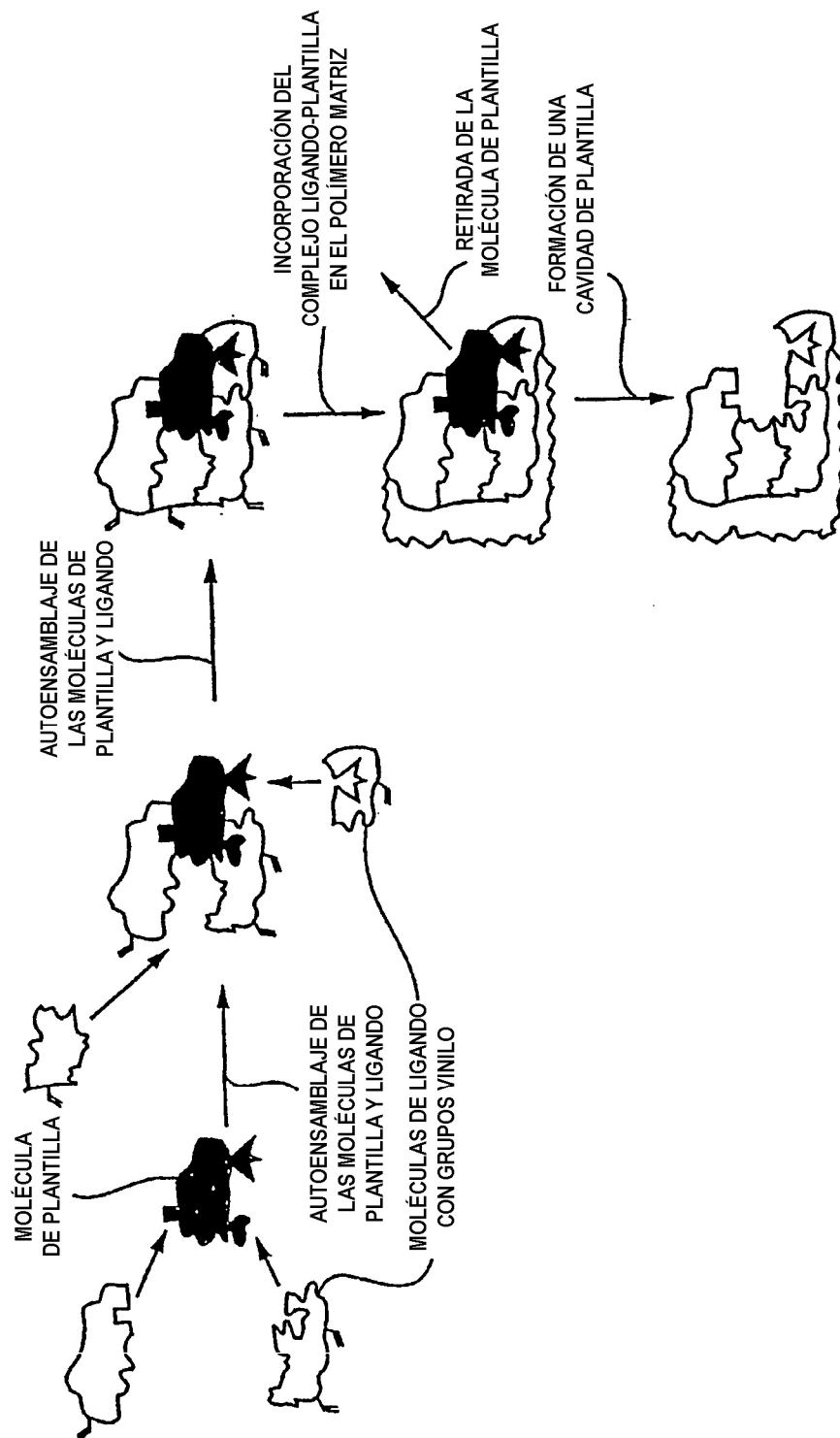


FIG. 1
(Técnica anterior)

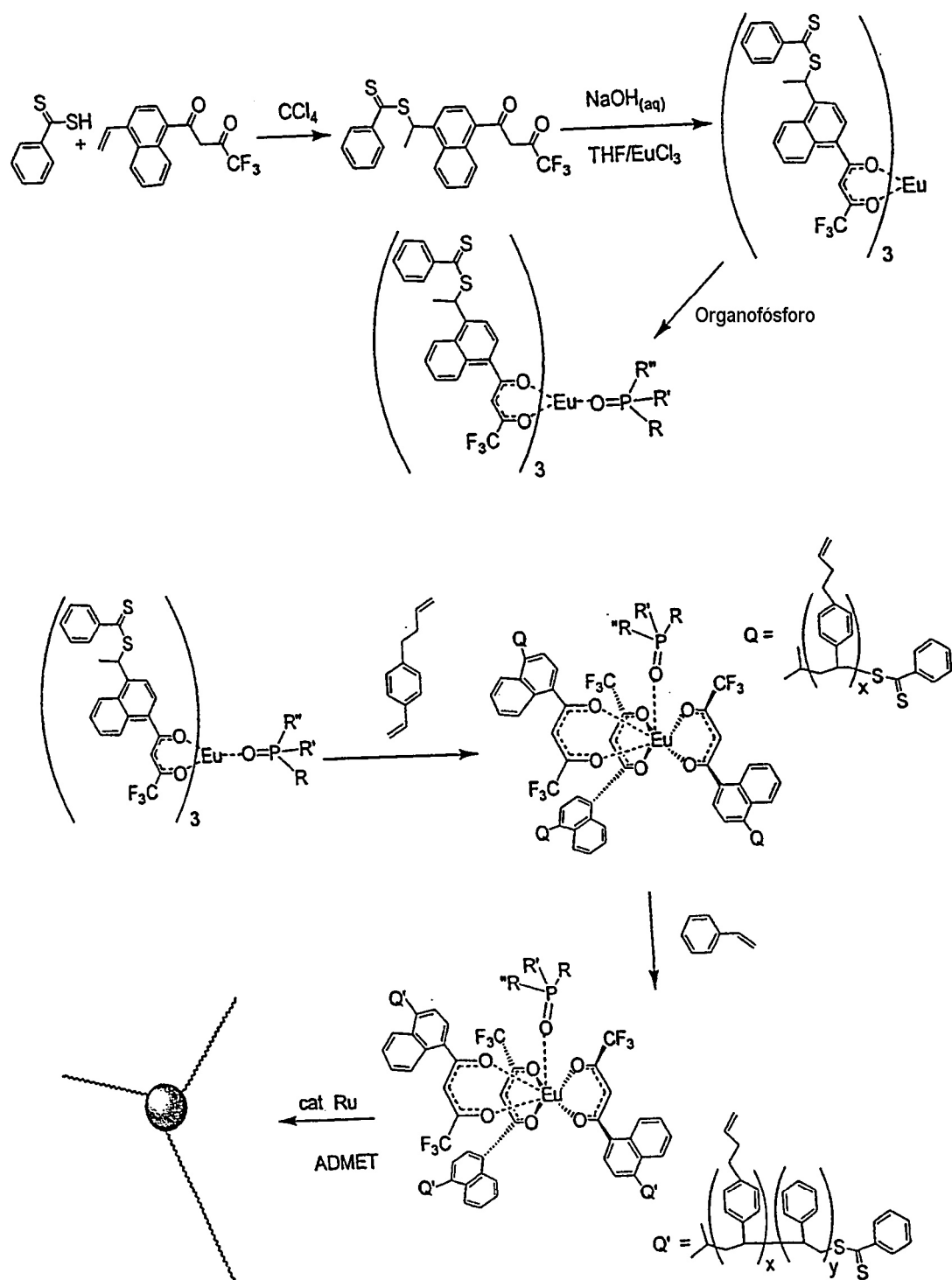


FIG. 2