

УДК 541.138

Подходы к созданию энантиоселективных электрохимических сенсоров

В. В. Янилкин, Н. В. Настапова, А. В. Торопчина

ВИТАЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЯНИЛКИН — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (ИОФХ). Область научных интересов: электрохимия органических соединений.

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА НАСТАПОВА — кандидат химических наук, научный сотрудник ИОФХ. Область научных интересов: электрохимия органических соединений.

АСИЯ ВАСИЛЬЕВНА ТОРОПЧИНА — кандидат химических наук, младший научный сотрудник ИОФХ. Область научных интересов: электрохимия органических соединений.

420088 Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, факс (843)273-22-53,
E-mail yan@iopc.knc.ru

Введение

Биологическая жизнь на земле гомохиральна, основана почти исключительно на *L*-аминокислотах и *D*-сахарах. Соответственно, в хиральных физиологически активных соединениях, лекарственных препаратах разные энантиомеры обычно проявляют различную биологическую активность. Это обстоятельство стимулировало производство энантиочистых лекарственных средств (мировое потребление 35 млрд. дол. США в 1994 г. [1] и 115 млрд. дол. США в 1999 г. [2]) и развитие исследований в области асимметрического синтеза, разделения, распознавания и количественного определения энантиомеров. Для решения аналитических задач достаточно успешно применяются рентгеноструктурный анализ, хроматографию, поляриметрию, ЯМР-спектроскопию и др. В последние годы начаты исследования по дискриминации электрохимического отклика оптических антиподов с целью создания энантиоселективных электрохимических сенсоров (ЭЭС). В данном обзоре обобщены результаты этих исследований.

Потенциометрические мембранные сенсоры

Мембранные ионоселективные электроды получили признание и нашли широкое применение в аналитической практике. Эти электроды являются потенциометрическими сенсорами и пригодны для определения заряженных частиц — анионов и катионов. На основе ионоселективных мембран, исходя из классических представлений, разработаны потенциометрические сенсоры для количественного определения более пятидесяти различных ионов, среди которых наибольшее признание и широкое применение в практике нашли стеклянные электроды для определения концентрации ионов водорода [3–6]. Первые попытки создания энантиоселективных электрохимических сенсоров основаны на тех же технологиях их изготовления с тем лишь отличием, что используются хи-

ральный заряженный субстрат и хиральный нейтральный ионофор.

Обычно [7–18] измерения проводят в следующей правильно разомкнутой цепи **I**:

Hg; Hg₂Cl₂, KCl (нас.) / иссл. р-р // мембрана // р-р сравнения / AgCl; Ag **(I)**

Если мембрана содержит энантиочистый лиганд (ионофор) **L**, электродвижущая сила этой цепи выражается уравнением (1) [12, 14]:

$$E_L = E_{0,L} + s_L \lg(a_F + K_{FE}^{pot}(L)a_E + \sum_j K_{FJ}^{pot} \cdot a_j^{1/z_j}) \quad (1)$$

где E_L — разность потенциалов в цепи **I**; $E_{0,L}$ — разность потенциалов, включающая все скачки потенциала в цепи **I**, не зависящие от концентрации измеряемых и интерферирующих (мешающих) ионов; s_L — член уравнения Нернста, равный $2,303RT/zF$ (R — универсальная газовая постоянная, T — абсолютная температура, z — заряд иона, F — число Фарадея), при $z = 1$ и $T = 298$ К $s_L = 59$ мВ); a_F , a_E , a_j — активности энантиомерного иона **F**, его оптического антипода **E** и интерферирующих ионов **J** в исследуемом растворе; $K_{FE}^{pot}(L)$ — коэффициент энантиоселективности (предпочтение мембраны к иону **E** относительно иона **F**; K_{KJ}^{pot} — коэффициент селективности (предпочтение мембраны к интерферирующим ионам по сравнению с ионом **F**).

Чем меньше коэффициент энантиоселективности, тем более селективен отклик мембранного потенциала на ионы **F** в присутствии ионов **E**. Чем меньше коэффициент селективности, тем более селективен отклик мембранного потенциала на ионы **F** в присутствии ионов **J**.

При малом влиянии интерферирующих ионов **J** на потенциал последним членом можно пренебречь и уравнение (1) принимает вид

$$E_L = E_{0,L} + s_L \lg(a_F + K_{FE}^{pot}(L)a_E) \quad (2)$$

Если энантиомерные ионы **F** и **F** связываются ионофором **L** в стехиометрическом соотношении 1:1, то образуются диастереомерные комплексы **FL** и **FL** с различными константами устойчивости K_{FL} и K_{FL} , соответственно. Коэффициент энантиоселективности определяется соотношением констант устойчивости комплексов:

$$K_{FE}^{pot}(L) = K_{FL} / K_{FL} \quad (3)$$

Аналогичные уравнения (4)–(6) получаются при использовании в мембране другого энантиомерно чистого ионофора **L**

$$E_{\underline{L}} = E_{0,\underline{L}} + s_{\underline{L}} \cdot \lg \left(a_{\underline{F}} + K_{FE}^{pot}(L) \cdot a_{\underline{F}} + \sum_J K_{FJ}^{pot} \cdot a_J^{1/z_J} \right) \quad (4)$$

$$E_{\underline{L}} = E_{0,\underline{L}} + s_{\underline{L}} \cdot \lg(a_{\underline{F}} + K_{FE}^{pot}(L) \cdot a_{\underline{F}}) \quad (5)$$

$$K_{FE}^{pot}(L) = K_{FL} / K_{FL} \quad (6)$$

Если же мембрана содержит оба энантиомерных ионофора **L** и **L**, коэффициент энантиоселективности описывается более сложной функцией

$$K_{FE}^{pot} = \frac{K_{FL}c_L + K_{FL}c_{\underline{L}}}{K_{FL}c_L + K_{FL}c_{\underline{L}}} \quad (7)$$

где c_L и $c_{\underline{L}}$ — концентрации ионофоров **L** и **L** в мембране.

Энантиоселективность мембранного электрода может быть выражена не только через коэффициент энантиоселективности, но и в электрических единицах как разность двух электродвижущих сил, измеренных в растворе энантиомерных **F** и **F**:

$$\Delta E_{F/F} = E_{F,L} - E_{F,L} \quad (8)$$

Электродвижущая сила двухмембранной цепи **II**: Ag; AgCl, р-р сравнения/ мембрана 1 с **L**/исследуемый р-р/мембрана 2 с **L**/ р-р сравнения, AgCl; Ag (**II**), в которой одна мембрана содержит один энантиомерный ионофор **L**, а другая его оптический антипод **L**, равна [12–14]:

$$\Delta E_{L/L} = E_{\underline{L}} - E_L \quad (9)$$

Когда мембрана и раствор не содержат других хиральных элементов, кроме хиральных ионофоров **L**, **L** и исследуемых ионов **F**, **F**, выполняются равенства (10)–(15):

$$K_{FL} = K_{FL} \quad (10)$$

$$K_{FL} = K_{FL} \quad (11)$$

$$K_{FE}^{pot}(L) = K_{FE}^{pot}(L) \quad (12)$$

$$s_{\underline{L}} = s_L = s \quad (13)$$

$$\sum_J K_{FJ}^{pot} = \sum_J K_{FJ}^{pot} \quad (14)$$

В этом случае

$$\Delta E_{L/L} = E_{0,\underline{L}} - E_{0,L} + s \lg \left(\frac{a_{\underline{F}} + K_{FE}^{pot}(\underline{L})a_{\underline{F}} + \sum_J K_{FJ}^{pot} \cdot a_J^{1/z_J}}{a_{\underline{F}} + K_{FE}^{pot}(\underline{L})a_{\underline{F}} + \sum_J K_{FJ}^{pot} \cdot a_J^{1/z_J}} \right) \quad (15)$$

Для рацемической смеси (50% **F** и 50% **F**)

$$\Delta E_{L/L} = E_{0,\underline{L}} - E_{0,L} \quad (16)$$

При очень малых величинах K_{FE}^{pot} , т.е. при высокой селективности мембран к исследуемым ионам **F** и **F** или очень малых концентрациях интерферирующих ионов разность потенциалов в двухмембранной системе описывается уравнением (17):

$$\Delta E_{L/L} = E_{0,\underline{L}} - E_{0,L} + s \lg \left(\frac{a_{\underline{F}} + K_{FE}^{pot}(\underline{L}) \cdot a_{\underline{F}}}{a_{\underline{F}} + K_{FE}^{pot}(\underline{L}) \cdot a_{\underline{F}}} \right) \quad (17)$$

Учитывая равенство коэффициентов активности ионов **F** и **F** по уравнению (17), становится возможным определение энантиомерного избытка иона **F** (**ee**, в %)

$$ee = \frac{c_F - c_{\underline{F}}}{c_F + c_{\underline{F}}} \cdot 100\% = \frac{(a_F / a_{\underline{F}}) - 1}{(a_F / a_{\underline{F}}) + 1} \cdot 100\% \quad (18)$$

$$\text{где } \frac{a_F}{a_{\underline{F}}} = \frac{1 - E_K K_{FE}^{pot}(\underline{L})}{E_K - K_{FE}^{pot}(\underline{L})} \quad (19)$$

$$E_K = \exp \left(2,303 \frac{\Delta E - (E_{0,\underline{L}} - E_{0,L})}{s} \right) \quad (20)$$

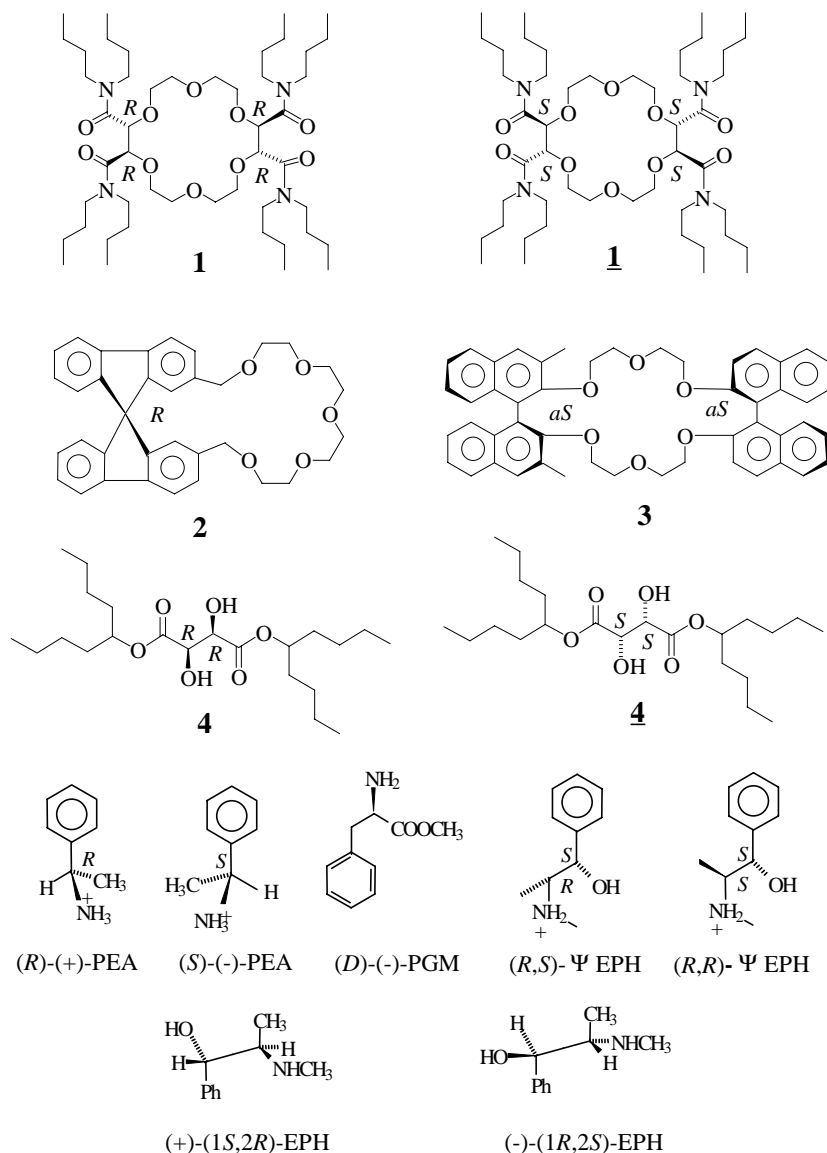
Асимметрическую разность потенциалов ($E_{0,\underline{L}} - E_{0,L}$) можно определить измерением эдс цепи **II** с использованием в исследуемом растворе ахиральных ионов или рацемата. Коэффициент энантиоселективности $K_{FE}^{pot}(\underline{L})$ можно определить также с помощью цепи **II** с использованием раствора одного чистого энантиомерного иона, например **F**:

$$K_{FE}^{pot}(\underline{L}) = \exp \left(2,303 \frac{\Delta E_F - (E_{0,\underline{L}} - E_{0,L})}{s} \right) \quad (21)$$

При высокой энантиоселективности мембран

$$\Delta E_{L/L} = E_{0,\underline{L}} - E_{0,L} + s \lg(a_{\underline{F}}/a_F) \quad (22)$$

Двухмембранный потенциометрический сенсор в два раза чувствительней к изменению соотношения энантиомеров по сравнению с одномембранной потенциометрической системой, поскольку энантиоселективность удваивается на двух мембранах. Основываясь на таких теоретических предпосылках, выполнен цикл работ с использованием одно- и двухмембранных систем [7–32]. В качестве ионофора использовались хиральные макроциклические полиэфиры **1–3** [7–14], эфиры винной кислоты **4** [12, 14], гидрофобизированные производные α - и β -циклодекстринов **5** [15–19], **6** [25–33], мальтодекстрины [20–24, 30–32].



Субстратами служили протонированные первичные и вторичные амины. В основном использовали стандартные пластифицированные поливинилхлоридные мембраны, содержащие около 1% ионофора, 65–70% пластификатора [2-нитрофенилоктиловый эфир или ди(5-нонил)адипинат] и около 30% поливинилхлорида. В некоторых случаях, в частности, при использо-

вании в качестве ионофора эфиров винной кислоты **4**, ионофор выполнял еще и функцию пластификатора [12, 14]. Иногда в мембрану вводили и липофильные анионы, например тетраакс[3,5-бис(трифторметил)-фенил]борат натрия [18].

С использованием энантиоочищенных макроциклических краун-эфиров **1–3** в качестве ионофоров [1% (масс)] в мембране в одномембранной системе типа **I** исследована селективность и энантиоселективность потенциометрического сенсора по отношению к протонированному α -фенилэтиламину (PEA⁺), эфедрину (EPH⁺), псевдоэфедрину (Ψ EPH⁺), метилому эфиру фенилглицина (PGM⁺) [7–12]. Лучшие результаты показал ионофор **1** по отношению к протонированному α -фенилэтиламину (PEA⁺). Этот ионофор более чувствителен к (R)- α -фенилэтиламмонии ($s = 57,9 \pm 1$ мВ при 20 °С в области концентраций от 10^{-1} до 10^{-3} M, нижний предел обнаружения снижается с уменьшением содержания interfering ионов и достигает величины 10^{-5} M в их отсутствие). Однако и этот ионофор имел низкую селективность и энантиоселективность (табл. 1). Коэффициент селективности K_{PEAJ}^{pot} варьировался в интервале от 10 до $6 \cdot 10^{-4}$ в зависимости от природы interfering иона, в качестве которого использовали ионы щелочных, щелочноземельных металлов, аммония, протонированные норадреналин, допамин, метиловый эфир фенилглицина, эфедрин, псевдоэфедрин, норэфедрин, β -фенилэтиламин, амфетамин, фенилизобутиламин, 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин.

Соответственно, низкую энантиоселективность показывают и двухмембранные потенциометрические системы с ионофорами **1, 3** (субстрат — α -фенилэтиламмоний) [13, 14] и ионофором **4** (эфедриний) [12–14]. Как и ожидалось, лучшие результаты получены с ионофором **1**. В буферном растворе (pH 7) максимальное значение энантиоселективной разности потенциалов получено для (+)-(R)- α -фенилэтиламмония $\Delta E_{L/L} = 25,1$ мВ (для $c_{(+)} \geq 10^{-4}$ M и $c_{(-)} = 0$), что соответствует коэффициенту энантиоселективности $K_{FE}^{pot} = 0,26$.

α -, β - и γ -Циклодекстрины представляют собой хиральные макроциклические соединения, состоящие из 6, 7 и 8 глюкопиранозных субъединиц, имеют тороидальную гидрофобную полость с внутренним диаметром 5,7, 7,8 и 9,5 Å, соответственно. Они сами по себе и их производные достаточно эффективны в энантиоселективном распознавании хиральных ароматических субстратов [34], их используют в качестве

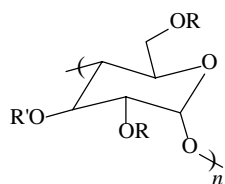
Таблица 1

Энантиоселективность ионофора **1**, выраженная в виде разности потенциалов ΔE_{FF} и коэффициента энантиоселективности K_{FE}^{pot} (L) [11]

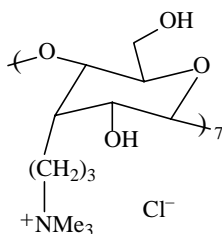
Катион (0,1 M)	ΔE_{FF} , мВ	K_{FE}^{pot} (L)
PEA ⁺	25,1 ± 0,1	2,65 ± 0,01
EPH ⁺	2,3 ± 2,0	1,09 ± 0,09
Ψ EPH ⁺	4,2 ± 2,0	1,18 ± 0,08
PGM ⁺	4,4 ± 1,9	1,19 ± 0,09

неподвижной хиральной фазы в хроматографии [35]. Поэтому именно гидрофобизированные производные этих соединений применяли в качестве хиральных ионофоров в мембранах в последующих исследованиях по потенциометрическому энантиоселективному распознаванию хиральных катионов [15—18, 33].

Гидрофобизацию циклодекстринов проводили ацилированием и введением длинноцепных алкильных заместителей (октил, додецил). Применяли одномембранную цепь типа **I**, мембрану модифицировали 2,6-ди-О-алкил- или пералкил- α - и β -циклодекстринами **5а—5ж** [15—18], а также циклодекстрином **6** [33]:



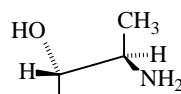
- 5а:** $n = 6$, $R = C_8H_{17}$, $R' = H$ или C_8H_{17}
- 5б:** $n = 6$, $R = C_8H_{17}$, $R' = Me$ или C_8H_{17}
- 5в:** $n = 6$, $R = C_8H_{17}$, $R' = H$
- 5г:** $n = 6$, $R = C_8H_{17}$, $R' = Ac$
- 5д:** $n = 6$, $R = C_{12}H_{25}$, $R' = H$
- 5е:** $n = 7$, $R = C_{12}H_{25}$, $R' = H$
- 5ж:** $n = 7$, $R = C_8H_{17}$, $R' = H$ или C_8H_{17}



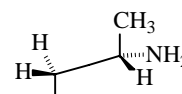
6

Субстратами служили протонированные энантио-чистые эфедрин, амфетамин, норэфедрин, деоксиэфедрин (метамфетамин), пропранолол. Во всех случаях образуются диастереомерные комплексы между циклодекстринами и субстратами, при этом (+)-энантиомер связывается сильнее. Наблюдается вполне приемлемая селективная чувствительность к изучаемым катионам в присутствии ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и физиологического раствора, $K_{FJ}^{pot} \leq 10^{-2}$. Энантиосе-

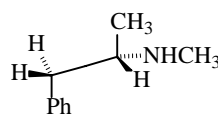
лективность мембраны определяется как размерами гидрофобной полости циклодекстрина, так и природой субстрата и природой вводимых алкильных групп (табл. 2).



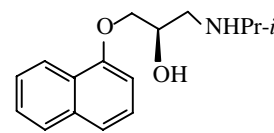
(+)-(1*S*,2*R*)-норEPH



(*S*)-(+)-Амфетамин



(*S*)-(+)-Метамфетамин



(*R*)-(+)-Пропранолол

Хиральная дискриминация в целом невысокая, она того же порядка, что и в макроциклических ионофорах **1—3**, хотя в некоторых случаях она выше. Например энантиоселективность связывания гидрохлорида пропранолола 2,6-ди-О-додецил- β -циклодекстрином составляет $\Delta E_{F/E} = 30$ мВ. Такую же энантиоселективность проявляет и 3-О-ацетил-2,6-ди-О-октил- α -циклодекстрин по отношению к иону эфедриния. Существенно более высокая энантиоселективность найдена для поли-О-октил- α -циклодекстрина в отношении протонированных деоксиэфедрина ($\Delta E_{F/E} = 164,0$ мВ) и амфетамина ($\Delta E_{F/E} = 88,5$ мВ). Однако к последним результатам довольно настороженно относятся и сами авторы работ [16, 18], отмечая необычность электродного отклика (низкий наклон $s = 12$ мВ, без указания предела обнаружения).

Поливинилхлоридная мембрана конструкционно трудно воспроизводима [30, 36], поэтому предложена новая конструкция потенциометрического энантиоселективного мембранного электрода. Он представляет собой углеродно-пастовый электрод с импрегнированным раствором хирального ионофора, в качестве которого использовали хлорид 2-гидрокси-3-триметиламмонийпропил- β -циклодекстрина **6** [19, 25—30]

Таблица 2

Электродный отклик ион-селективных мембранных электродов на основе алкилированных циклодекстринов в качестве ионофоров на аммониевые катионы [16, 18]

Ионофор	Анализируемый субстрат	Наклон s , мВ	Предел обнаружения, $-\lg[c]$	ΔE_{FF} , мВ	K_{FE}^{pot} (L)
5а	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-EPH ⁺	56,0	5,3	25,0	0,39
5б	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-EPH ⁺	42,5	2,0	3,0	0,89
5в	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-EPH ⁺	24,0	—	24,0	0,41
5г	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-EPH ⁺	58,0	3,2	29,0	0,34
5д	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-EPH ⁺	55,0	—	9(3)	—
5ж	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-EPH ⁺	56,0	—	8,0	—
5а	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-norEPH ⁺	58,0	5,0	11,0	0,66
5а	(+)-(<i>S</i>)-Метамфетамин H ⁺	12,0	—	164,0	—
5а	(+)-(<i>S</i>)-Амфетамин H ⁺	50,0	3,6	88,5	—
5е	(+)-(<i>S</i>)-Амфетамин H ⁺	61,5	—	39,0	—
5е	(+)-(<i>R</i>)-Пропранолол H ⁺	58	4,5	30	—

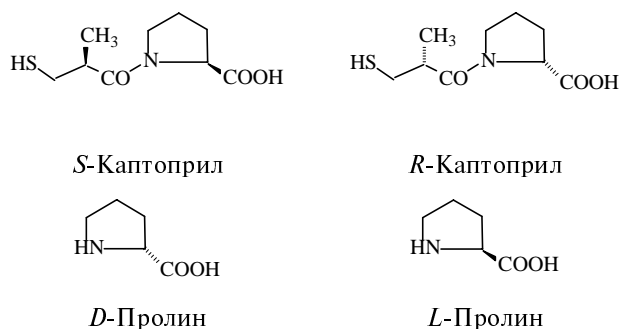
и мальтодекстрин [20—24, 30—32]. В работах прямо не указано, что является мембраной, но отмечено, что мембрана жидкая. По-видимому, в качестве мембраны используют парафиновое масло.

В цитратном буферном растворе полученный мембранный электрод демонстрирует высокую чувствительность по отношению к *S*-каптоприлу (предел обнаружения $2 \cdot 10^{-7}$ моль/л), широкую линейную область (10^{-6} — 10^{-2} моль/л) с нернстовским наклоном *s* и высокую селективность и энантиоселективность (табл. 3).

Таблица 3

Селективность и энантиоселективность модифицированного β-циклодекстрином 6 углеродно-пастового электрода при определении *S*-каптоприла [19]

Интерферирующее вещество (J)	K_{sel}^{pot}	ΔE_{FF} , мВ
<i>R</i> -Каптоприл	$3,8 \cdot 10^{-4}$	181,2
<i>D</i> -Пролин	$1,4 \cdot 10^{-4}$	—
Поливинилпирролидон	$1,2 \cdot 10^{-4}$	—
<i>L</i> -Пролин	$2,9 \cdot 10^{-2}$	—



Потенциал электрода не зависит от кислотности среды в интервале pH 3—7 и от ионов металлов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Такую же высокую энантиоселективность демонстрирует мембранный электрод по отношению к *S*-периндоприлу [25], *S*-килазаприлу, *S*-пентаприлу, *S*-трандолаприлу [26] и *S*-рамиприлу [27]. Еще лучшие результаты при определении *S*-каптоприла и других субстратов получены с данной конструкцией мембранного электрода при модификации мембраны мальтодекстринами трех типов [DE 4,0—7,0, 13,0—17,0, 16,5—19,5] (табл. 4) [20—24, 30—32]. Мальтодекстрины это мальтоолиго- и полисахаридные смеси, получаемые из крахмала частичным кислотным и/или

энзиматическим гидролизом [37, 38]. Они характеризуются декстрозным эквивалентом (DE), который соответствует процентному содержанию восстанавливающего сахара (для глюкозы DE = 100). Чем выше DE, тем выше степень гидролиза крахмала и, следовательно, короче олигомерные частицы, присутствующие в смеси [39].

Потенциометрические сенсоры со всеми типами мальтодекстринов показали высокую чувствительность и хорошую энантиоселективность. Энантиоселективность снижается с увеличением DE мальтодекстрина. Этот результат согласуется с результатами капиллярного электрофореза [40]. В этом методе также показано более эффективное разделение энантиомеров мальтодекстринами с низким DE. Для потенциометрического сенсора с мальтодекстрином с DE = 4,6—7 отмечается более высокая селективность, большая устойчивость потенциала и наклона *s* и лучшая воспроизводимость по сравнению с результатами для сенсора на основе β-циклодекстрина 6 при сохранении чувствительности сенсора.

Конформация мальтодекстринов зависит от среды и может меняться от гибкой спирали до сферы [40]. Гидрофобная полость сферической структуры, состоящей из 6—8 глюкозидных субъединиц, очень похожа на полость циклодекстринов, но более подвижна, что ведет к более эффективному связыванию субстрата [40]. Считается, что с увеличением DE увеличивается полость сферы, становится возможным связывание и другого энантиомера и поэтому снижается энантиоселективность мембранного сенсора [21].

Высокая энантиоселективность, высокая чувствительность, простота конструкции и технологии изготовления сенсора, малое время установления и долговременная стабильность потенциала ($\pm 0,2$ мВ в течение месяца [21]) делают весьма привлекательной данную конструкцию сенсора. Поэтому мы попытались воспроизвести этот сенсор для определения некоторых субстратов [41]. Однако углеродно-пастовые электроды, изготовленные и модифицированные мальтодекстрином DE = 13,0—17,0 по литературным методикам [20—24], в наших экспериментах не дали аналитического сигнала на хиральные аминокислоты (*L*-фенилаланин, *L*-пролин) и гидрохлорид рацемического пропранолола. Потенциал потенциометрического сенсора не воспроизводился и мало отличался от такового для фонового раствора.

Сенсоры на основе хиральной полости, темплатно формируемой на поверхности электрода

Таблица 4

Селективность при определении *S*-каптоприла энантиоселективными потенциометрическими мембранными электродами, модифицированными мальтодекстринами, $T = 25$ °C [21]

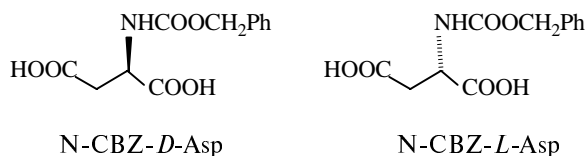
Интерферирующее вещество (J)	K_{sel}^{pot} , при DE		
	4,6—7,0	13,0—17,0	16,5—19,5
<i>R</i> -каптоприл	0	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$8,8 \cdot 10^{-4}$
<i>D</i> -пролин	0	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$
Поливинилпирролидон	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$7,6 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-4}$
<i>L</i> -пролин	$3,1 \cdot 10^{-3}$	$8,5 \cdot 10^{-3}$	$9,3 \cdot 10^{-3}$

На поверхности электрода хиральная полость может быть сформирована в результате химических и электрохимических реакций или физических процессов. Одним из первых примеров, имеющих отношение к ЭЭС, является конструирование хирального колоночного электрода с хиральной матрицей, формируемой темплатно полимеризацией метакриловой кислоты в присутствии анилида *L*-фенилаланина [42]. Полученный электрод трудно назвать сенсором, это скорее электрохимический детектор в колоночной хроматографии. Хотя подготовка та-

кого модифицированного электрода трудоемка и результаты детектирования неудовлетворительны, тем не менее роль этой работы огромна, поскольку она дает определенные представления о возможности темплатного создания системы для эффективного разделения и распознавания энантиомеров.

Хиральную матрицу получают электрохимической полимеризацией ахиральных и хиральных мономеров в присутствии хирального темплата. Электрохимическим окислением замещенных анилинов в присутствии хиральных аминов [43, 44], камфорсульфоновой кислоты [45], хирального дикарбазольного производного [46], пирролов [47–52] в присутствии *L*-глутамата и камфорсульфоновой кислоты получают хиральные поверхностные пленки соответствующих полимеров. Однако полученные модифицированные электроды показали низкую хиральную дискриминацию.

Основываясь на идеологии темплатного формирования хиральной полости, в работах [53, 54] исследовали возможность распознавания и определения хиральных аминокислот потенциометрическим сенсором. В качестве электродного материала служило стекло, покрытое тонким слоем ИТО (indium tin oxide). Поверхность ИТО-электрода модифицировали монослоем ковалентно связанного октадецилсилоксана при сорбции октадецилтрихлорсилана (ODS) и гидролиза остаточными количествами воды по методике, описанной в работах [55, 56] в присутствии одного из энантиомеров *N*-карбобензоиласпарагиновой кислоты (*N*-CBZ-Asp):



Аминокислота (хиральный темплат) и октадецилтрихлорсилан (силилирующий агент) сорбируются

на полярной твердой поверхности ИТО из раствора $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ (2:3 по объему) при 20 °С в течение 3 мин. Оптимальными являются следующие концентрации: *CBZ-L-Asp* $1,88 \cdot 10^{-2}$ – $3,7 \cdot 10^{-2}$ М, *ODS* $8,0 \cdot 10^{-4}$ М. После формирования хиральной матрицы электроды промывают CHCl_3 (30×1 мл) для удаления хиральной аминокислоты и затем сушат 12 ч при комнатной температуре.

Сенсоры были малочувствительными к аминокислотам в буферных средах и проявляли высокую чувствительность, селективность и энантиоселективность в чистой воде без фоновых электролитов. Потенциометрический сенсор *N*-CBZ-*L*-Asp/*ODS*/*ITO*, изготовленный темплатно в присутствии *N*-CBZ-*L*-Asp, был чувствителен к *N*-CBZ-*L*-Asp, имел наклон $s \sim 30$ мВ в интервале концентраций $5 \cdot 10^{-6}$ – $8 \cdot 10^{-3}$ М и 180 мВ в интервале $1,4 \cdot 10^{-3}$ – $1,2 \cdot 10^{-2}$ М. Этот сенсор давал значительно меньший отклик на *CBZ-L-Glu*, *L-Glu*, *L-Asp*, *L-Phe* и *CBZ-D-Asp*. Коэффициент селективности составлял $K_{FJ}^{pot} = 1,0 \cdot 10^{-3}$, а коэффициент энантиоселективности $K_{DL}^{pot} = 9,0 \cdot 10^{-3}$. Аналогичные свойства проявлял сенсор, сформированный в присутствии другого энантиомера аминокислоты *N*-CBZ-*D*-Asp, но уже по отношению не к описанным выше аминокислотам, а к их соответствующим оптическим антиподам. Энантиоселективность сенсоров сохранялась не только при использовании энантиомерно чистых аминокислот, но и в случае рацемической смеси. Такая же высокая энантиоселективность наблюдалась для потенциометрического сенсора *L-Glu*/*ODS*/*ITO* по отношению к *L-Glu* и *L-Asp*/*ODS*/*ITO* сенсора по отношению к *L-Asp*.

Объяснение наблюдаемого феномена, данное авторами [53, 54], выглядит вполне вероятным. В среде $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ аминокислота слабо диссоциирует и в основном существует в молекулярной форме. При

Объяснение наблюдаемого феномена, данное авторами [53, 54], выглядит вполне вероятным. В среде $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ аминокислота слабо диссоциирует и в основном существует в молекулярной форме. При

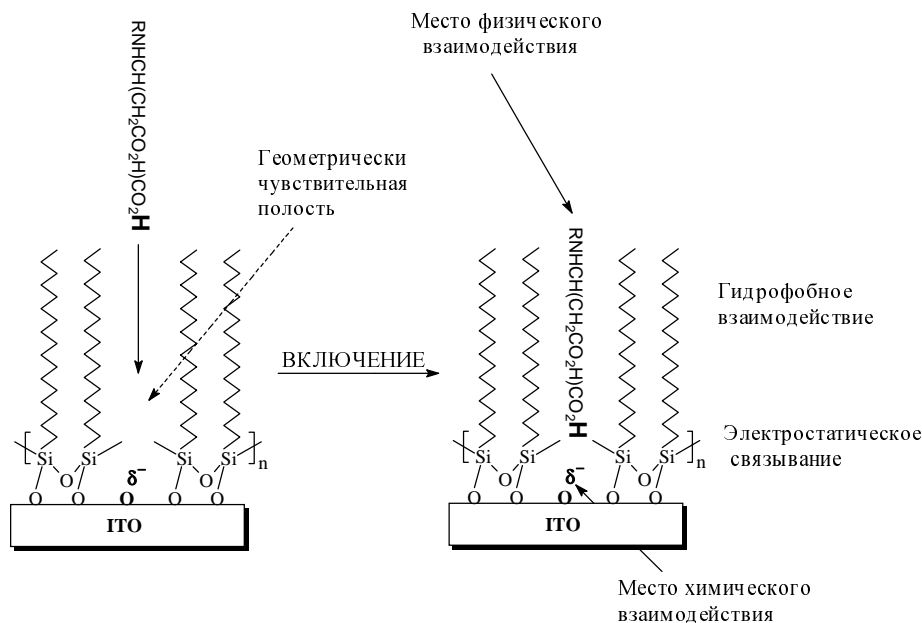


Рисунок. Формирование хиральной матрицы на поверхности ИТО

формировании хиральной матрицы ориентация аминокислоты на поверхности ИТО определяется электростатическим взаимодействием между полярными оксидами ИТО и полярными карбоксильными группами аминокислоты, что показано на рисунке.

В таком модифицированном электроде хиральная матрица октадецилсилоксана выполняет функцию хирального селектора по отношению к разным энантиомерам аминокислоты. Модифицированная хиральная матрица создает более предпочтительный доступ к поверхности ИТО адсорбирующихся на ней молекул того же энантиомера, что и при темплатном формировании хиральной матрицы. Поскольку потенциал ИТО-электрода зависит от pH, появление аминокислоты на поверхности ИТО-электрода изменяет потенциал электрода. Поэтому тот энантиомер, который предпочтительно попадает в хиральную полость, в большей степени меняет потенциал электрода по сравнению со средой без кислоты.

Электрохимическое окисление щелочных водных растворов (pH 13) сульфата меди(II) с аминокислотами на золотом и платиновом электродах приводит к осаждению на электроде пленки CuO [57, 58]. При анодном электроосаждении CuO на поверхности монокристаллических Au(001) [58, 59] или Cu(111) [60] в присутствии хиральных темплатов, таких как комплексы Cu(II) с винной кислотой и аминокислотами (аланином и валином), в 3 M NaOH при 30 °C образуется хиральная пленка CuO. Рентгеноструктурные исследования показали, что на поверхности Cu(111) в присутствии комплекса (*S,S*)-тарtrate Cu(II) получается пленка CuO ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$), а в присутствии (*R,R*)-тарtrate Cu(II) — пленка CuO ($\bar{1}11$). Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) установлено, что в 0,1 M растворе NaOH электрод Cu/CuO ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$) более активен при окислении (*S,S*)-тарtrate иона, в то время как Cu/CuO ($\bar{1}11$) — при окислении (*R,R*)-тарtrate иона [60]. На Au(001)-электроде пленка CuO, выращенная из растворов комплексов *L*-винной кислоты, имеет ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$) ориентацию с энантиомерным избытком *ee* 95%, а из растворов *D*-винной кислоты — ($\bar{1}11$) ориентацию с *ee* 93% [58, 59].

Пленки CuO, осажденные из растворов хиральных аминокислот, имеют два типа хиральной ориентации, однако показывают значительно меньший энантиомерный избыток. Пленки, выращенные из растворов *L*-аланина и *L*-валина, имеют избыток ($\bar{1}11$) и ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$) ориентаций, а из растворов *D*-аланина и *D*-валина — избыток ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$) и (111). Пленка CuO, осажденная из раствора ахирального глицина, содержит рацемическую смесь ($\bar{1}11$) и ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$) ориентаций. Хиральные пленки CuO, полученные на монокристалле Au(001) и поликристаллическом Au, показывают такую же различную активность в процессах электроокисления разных энантиомеров винной кислоты, что и при осаждении на электроде Cu(111), и совершенно не проявляют функцию хирального дискриминатора при окислении аминокислот. Да и наблюдающаяся хиральная дискриминация по отношению к энантиомерам винной кислоты невысокая и электроды с хи-

ральной пленкой CuO, полученные описанным способом, вряд ли можно рассматривать в качестве потенциальных энантиоселективных электрохимических сенсоров на эти соединения.

Необходимо отметить еще одну работу по созданию потенциометрического мембранного сенсора для количественного определения гидрохлорида пропранолола [61]. Хотя в этом случае исследовали рацемическую смесь, а не отдельные энантиомеры, тем не менее, работа заслуживает внимания, поскольку электродноактивная матрица в мембране формировалась темплатно и, не обладая макрохиральностью, возможно имеет микрохиральность. Измерения проводили, используя электрохимическую цепь типа I. Электрод с мембраной предварительно выдерживали в 0,05 M растворе пропранололгидрохлорида. Мембраны имели следующий состав (масс.%): поливинилхлорид — 35, диоктилфталат — 60, электродноактивное вещество (ЭАВ) — 5. ЭАВ получали осаждением пропранолола из водных растворов фосфорномолибденовой и кремнемолибденовой кислотами. Полученные потенциометрические сенсоры проявляли высокую чувствительность (нижний предел обнаружения $7,8 \cdot 10^{-7}$ моль/л), имели широкий диапазон линейности ($2,0 \cdot 10^{-6}$ – $2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л) и малое время (25–30 с) отклика в определении пропранололгидрохлорида при нейтральных значениях pH в фосфатном буферном растворе. Примечательно, что атенолол, близкий по структуре к пропранололу, практически не мешает его определению ($K_{sel}^{pot} \leq 2,8 \cdot 10^{-4}$).

Модификация электродов хиральными редокс-медиаторами

Энзимы. Известно, что энзимы проявляют высокую субстратную селективность. Это свойство использовано при создании широко применяемых на практике биосенсоров на глюкозу, лактат, глутамат и мочевую кислоту [62]. Известно также, что энзимы проявляют и высокую энантиоселективность. Так, оксидаза *D*-аминокислот избирательно окисляет *D*-аминокислоты, а алкогольдегидрогеназа селективно окисляет один энантиомер хиральных спиртов, практически не затрагивая другой. С точки зрения создания сенсоров задача сводится к иммобилизации фермента на поверхности электрода и преобразованию результатов биохимической реакции в электрохимический сигнал.

Были исследованы электрохимические характеристики оксидазы *D*-аминокислот, иммобилизованных в проводящем редокс-полимере [63]. На стеклоуглеродный электрод электрохимически осаждали Au-пленку. На этом электроде проводили темплатное электроокисление меркаптогидрохинона (0,5 мМ) при 20 °C в атмосфере азота при постоянном потенциале +0,5 В (отн. Ag, AgCl/KCl_{нас.}) в фосфатном буферном растворе (pH 6,4) в присутствии оксидазы *D*-аминокислот. Осаждающийся на электроде полимеркапто-*n*-бензохинон является проводящим редокс-полимером, обратимо восстанавливающимся до полимеркаптогидрохинона, и имеет включения оксидазы *D*-аминокислот. В присутствии *D*-аминокислот (*D*-пролин, *D*-фенилаланин, *D*-аланин, *D*-валин, *D*-лейцин) на модифицированном электроде появляется анодный ток при потенциале +0,3 В, что связано с их электрокаталитическим энзиматическим окислением. Поли-

меркапто-*n*-бензохинон при этом является не только иммобилизирующей матрицей, но и медиатором — переносчиком электронов между Au-электродом и оксидазой *D*-аминокислот.

Энантиоселективность модифицированного электрода проверена на примере фенилаланина (10 мМ) с использованием *D*-, *L*- и *DL*-форм. Быстрое возрастание тока окисления при +0,3 В наблюдалось только в случае *D*- и *DL*-форм. Ток для *D*-формы вдвое превышал ток для *DL*-формы. Ток для *L*-формы соответствовал фоновому значению. Таким образом, модифицированный Au стеклоуглеродный (СУ) электрод, получаемый иммобилизацией оксидазы *D*-аминокислот в полимермеркапто-*n*-бензохиноне, сохраняет нативную специфичность по отношению к *D*-аминокислотам и является *D*-аминокислотным амперометрическим биосенсором.

Амперометрические биосенсоры на основе оксидаз *L*- и *D*-аминокислот были использованы также для детектирования ряда субстратов [64—78], в частности, *S*-каптоприла [64], *S*- и *R*-периндоприла [65, 66]. Энзим не иммобилизовывался на электроде, а был импрегнирован в углеродную пасту в виде водного раствора. Оксидаза в фосфатном буферном растворе (рН 7,00) в присутствии кислорода окисляет аминокислоты до кетокислот с выделением пероксида водорода, ток окисления которого регистрируется при потенциале +0,65 В отн. нас.к.э. Сенсоры проявляют высокую чувствительность, линейную зависимость тока от концентрации субстрата в области микро- и наномолярных концентраций, имеют высокую энантиоселективность. Например ток окисления на углеродно-пастовом электроде, модифицированном оксидазой *D*-аминокислот, селективно реагирует на *R*-периндоприл в присутствии *S*-периндоприла ($-pK_{sel}^{amp} = 3,30$), в то время как сенсор на основе оксидазы *L*-аминокислот энантиоселективно чувствует *S*-периндоприл ($-pK_{sel}^{amp} = 4,00$) и *S*-каптоприл ($-pK_{sel}^{amp} = 2,48$).

Редокс-медиаторы. Ахиральные редокс-медиаторы (переносчики электронов, катализаторы) широко применяют в электроорганическом синтезе [79], а также в энантиоселективном энзиматическом электросинтезе [80]. Они, выполняя функцию переносчика электронов между электродом и субстратом или энзимом, ускоряют процессы окисления или восстановления субстратов. Использование ахиральных редокс-медиаторов в сочетании с хиральным селектором или хиральных редокс-медиаторов, непосредственно реагирующих с хиральным или прохиральным субстратом, может привести к энантиоселективности процесса.

Группой японских исследователей показано [81], что вторичные спирты и диолы энантиоселективно окисляются в кетоны и лактоны, соответственно, на графитовом электроде, покрытом тонким слоем полиакриловой кислоты (ПАК) с иммобилизованным 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илокси (4-амино-ТЕМПО) в присутствии (—)-спартеина с высоким выходом по веществу и току при постоянном потенциале +0,60 В отн. Ag/AgCl. В дальнейшем они усовершенствовали систему, используя в качестве хирального селектора хиральный ТЕМПО — (6*S*,7*R*,10*R*)-1-оксо-1-аза-4-амино-2,2,7-триметил-10-изопропилспиро[5,5]-ундекан [81].

На модифицированном электроде (хиральный ТЕМПО-ПАК/СУ) согласно данным ЦВА и препаративного электролиза энантиоселективно окисляется (*S*)-(—)-1-фенилэтанол из рацемической смеси до фенилметилкетона. Энантиомерный избыток не прореагировавшего (*R*)-(+)-1-фенилэтанола составляет $ee > 99\%$. Интересно, что в реакции окисления 2-фенилпропанола, имеющего фенильную группу в β -положении к гидроксилу, этот же хиральный электрод совершенно не проявляет энантиоселективности. Высокую энантиоселективность модифицированный хиральным ТЕМПО стеклоуглеродный электрод проявляет и при окислении 3-метилпентан-1,5-диола. В этом случае получается (*S*)-(+)-3-метил- δ -валеролактон с $ee 99,4\%$. Если в последнем случае окисление проводится химически или электрохимически на немодифицированном электроде в присутствии не иммобилизованного на поверхности, а растворенного хирального ТЕМПО, энантиоселективность процесса существенно снижается до $ee 29,8$ и $38,8\%$, соответственно.

Результаты ЦВА на модифицированном хиральным ТЕМПО, в принципе, могут быть использованы для аналитического приложения метода. Вполне может быть создан амперометрический сенсор с хиральным ТЕМПО для количественного определения энантиомерного состава 1-фенилэтанола.

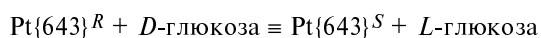
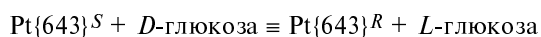
Хиральные (salen)-комплексы металлов проявляют высокую энантиоселективность в процессах эпокси-дирования олефинов [82], гидролиза эпоксидов [83]. В то же время известно, что ахиральные (salen)-комплексы металлов — эффективные медиаторы при восстановлении кислорода [84], органических субстратов [85—87]. Основываясь на этих данных, мы попытались осуществить энантиоселективное восстановление галогенциклопропанов, используя хиральные (salen)-комплексы Ni(II) и Co(II) [88]. Полярнографическим методом было установлено, что эти субстраты эффективно восстанавливаются электрохимически генерируемыми комплексами металлов низкой степени окисления. Однако результаты препаративного электролиза, подтверждая восстановление субстрата, свидетельствовали о том, что ни в одном случае процесс восстановления не протекает энантиоспецифично.

Модификация поверхности электродов хиральным селектором

Существуют два способа придания хиральности поверхности электродов. С одной стороны, использование хиральных поверхностей монокристаллических металлов, с другой — адсорбция или хемосорбция на поверхности ахиральных электродов хиральных соединений. В асимметрическом химическом синтезе успешно применяют ахиральные каталитически активные металлы, модифицированные хиральными селекторами [89, 90]. При этом достигается достаточно высокая энантиоселективность, в частности, энантиоселективно гидрируются β -кетоефиры на никелевом катализаторе в присутствии винной кислоты [91—93], а α -кетоефиры — на Pt-катализаторе в присутствии алкалоидов Cinchona [94—98]. В повседневной практике в электрохимических исследованиях используют ахиральные поликристаллические электроды, в том числе и из каталитически активных металлов. описа-

ны процессы электрохимического восстановления и окисления на таких электродах различных субстратов в присутствии хиральных растворителей, фоновых солей, алкалоидов. Однако успехи были скромными, и энантиоселективность в большинстве случаев была низкой ($ee < 40\%$) [99]. По этой причине, по-видимому, до настоящего времени не описаны примеры применения ахиральных электродов, модифицированных хиральными селекторами, для аналитических целей.

Хиральные поверхности металлов [100–105], кварца [106], перхлората натрия и других неорганических кристаллов [107] проявляют свойства энантиоспецифических адсорбентов по отношению к некоторым хиральным органическим субстратам. При использовании в качестве рабочей поверхности электрода хиральной поверхности металлов для электрохимически активных субстратов в определенных условиях различная энергия адсорбции энантиомеров субстратов отчетливо сказывается на их электрохимических свойствах. На ЦВА-кривых углеводов появляются дополнительные пики окисления на хиральной поверхности монокристаллов платины при определенном сочетании хиральности грани и хиральности углевода [104]. Циклические вольтамперограммы $5 \cdot 10^{-3} M$ раствора *D*-глюкозы на $Pt\{643\}^S$ и *L*-глюкозы на $Pt\{643\}^R$ в $0,1 M H_2SO_4$ тождественны, точно также как ЦВА-кривые *D*-глюкозы на $Pt\{643\}^R$ и *L*-глюкозы на хиральной поверхности $Pt\{643\}^S$:



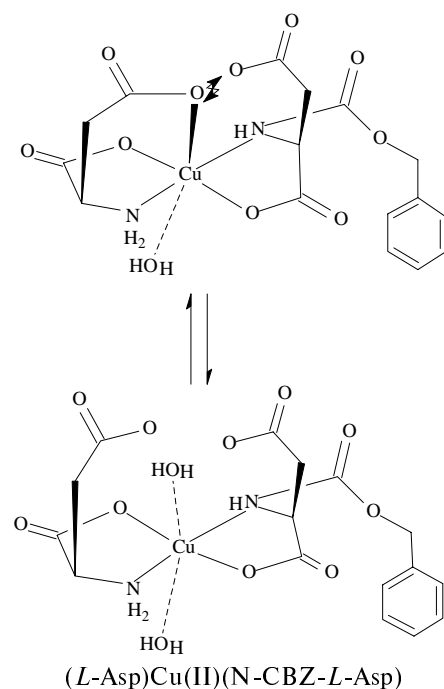
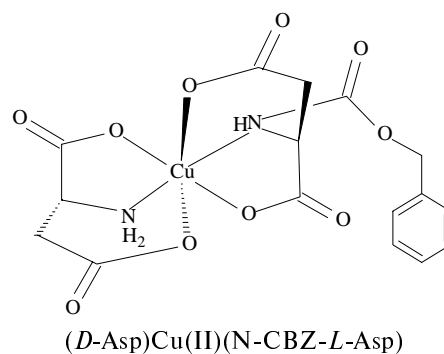
Однако ЦВА-кривые двух энантиомеров глюкозы на одной и той же хиральной поверхности различаются. Для *D*-глюкозы на $Pt\{643\}^S$ и *L*-глюкозы на $Pt\{643\}^R$ появляется дополнительный пик при $+0,33 V$ (отн. Pd-H), который отсутствует для *D*-глюкозы на $Pt\{643\}^R$ и *L*-глюкозы на $Pt\{643\}^S$. Такая же хиральная дискриминация по отношению к двум энантиомерам глюкозы наблюдается и на хиральных $Pt\{321\}$, $Pt\{531\}$, $Pt\{431\}$. Аналогичная хиральная дискриминация регистрировалась при окислении на хиральной поверхности платиновых электродов других сахаров: *D*- и *L*-маннозы на $Pt\{321\}^R$ и $Pt\{321\}^S$, *D*- и *L*-арабинозы на $Pt\{643\}^R$ и $Pt\{643\}^S$. О возможности аналитического приложения наблюдаемого феномена не сообщается.

Модификация субстратов путем комплексообразования с хиральным селектором

Многоточечное связывание двух энантиомеров хиральных субстратов с одним энантиомером хирального селектора приводит к образованию двух диастереомеров. Эти диастереомеры могут различаться термодинамической стабильностью и другими свойствами, что приведет к различию их электрохимических свойств. Был предложен простой и эффективный энантиораспознающий метод [108, 109] — хиральная лигандообменная потенциометрия (chiral ligand exchange potentiometry CLEP), который сочетает лигандный обмен [110, 111] с потенциометрией. Идея CLEP заключается в том, что комплекс хирального селектора *L* с ионом металла обладает различным сродством к двум энантиомерам субстрата (*F*, *E*). Соответственно образующиеся смешанно-лигандные диастереомерные

комплексы (*LMF* и *LM \bar{E}*) имеют различную структуру, различную термодинамическую стабильность и различную электрохимическую реакционную способность.

Авторы проиллюстрировали работоспособность идеи на примере комплексов меди(II) с аминокислотами. CLEP включал ИТО-электрод в контакте с раствором хирального селектора *N*-CBZ-*L*-Asp, который, претерпевая лигандный обмен с лабильными координационными комплексами $[Cu(II)(L\text{-Asp})_2]$ и $[Cu(II)(D\text{-Asp})_2]$, дает диастереомерные комплексы $[(N\text{-CBZ-}L\text{-Asp})Cu(II)(L\text{-Asp})]$ и $[(N\text{-CBZ-}L\text{-Asp})Cu(II)(D\text{-Asp})]$. Используемые аминокислоты содержат две карбоксильные группы и амино-группу, следовательно, являясь тридентатными лигандами, склонны к образованию троевязанных комплексов. В комплексе $[(N\text{-CBZ-}L\text{-Asp})Cu(II)(D\text{-Asp})]$ два троевязанных с ионом $Cu(II)$ лиганда не испытывают стерических препятствий, в то время как в комплексе $[(N\text{-CBZ-}L\text{-Asp})Cu(II)(L\text{-Asp})]$ возникают стерические ограничения:



Поэтому различная термодинамическая стабильность смешанно-лигандных диастереомерных комплексов будет определять различную стерео- и энантиоселективность процессов их образования. Кроме того, это же обстоятельство при определенных значе-

ниях рН приводит к различному суммарному заряду комплексного иона.

На платиновом и медном электродах различие в свойствах (термодинамика, заряд) двух смешанно-лигандных комплексов не приводит к различию потенциалов электродов в их присутствии. Однако потенциал ИТО оказался чувствительным к природе диастереомерного комплекса. Если к смеси сульфата меди(II) ($2,5 \cdot 10^{-6} M$) с *D*-Asp или *L*-Asp ($8,77 \cdot 10^{-6} M$) добавляется небольшое количество *N*-CBZ-*L*-Asp ($5,0 \cdot 10^{-7} M$) в 0,1 *M* KCl-фталатном буферном растворе (рН 2,3) различие в потенциалах составляет существенную величину –125,2 мВ. По мнению авторов, это связано с различным суммарным зарядом диастереомерных комплексов. В случае комплекса (*N*-CBZ-*L*-Asp)Cu(II)(*D*-Asp) заряд комплексного иона $z = -2$, поэтому отклик потенциала на $\lg C_{D-Asp}$ с наклоном составляет 29,6 мВ. Во втором случае только две β -карбоксильные группы связаны с ионом меди, а другие две при рН 2,3 полностью протонированы. Следовательно, суммарный заряд комплексного иона $z = 0$ и наклон для комплекса с *L*-Asp около 0 мВ. Специфическая чувствительность ИТО электрода объясняется способностью наноразмерных зерен их монокристаллов распознавать природу субстрата.

Заключение

В обзоре дан анализ опубликованных работ в зарождающемся новом направлении на стыке электрохимии и стереохимии по созданию энантиоселективных электрохимических сенсоров (ЭЭС). Рассмотрены приемы и подходы к созданию ЭЭС, включающие использование хиральных металлов, модификацию поверхности электродов хиральными селекторами, энзимами, хиральными редокс-медиаторами, темплатное формирование на поверхности электродов хиральных матриц, модификацию мембран хиральными ионофорами и модификацию субстратов путем комплексообразования с хиральным селектором. Обобщены результаты исследований, непосредственно направленных на создание потенциометрических и амперометрических ЭЭС, а также работ, в которых показана дискриминация электрохимического отклика оптических антиподов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 04-03-32828).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stinson S.C.* Chem. Eng. News., 1994, Sept. 19, p. 38.
2. *Stinson S.C.* Ibid., 2000, Oct. 23, p. 55.
3. *Лакиминараянайах Н.* Мембранные электроды. Пер. с англ. под ред. А.А. Белюстина. Л.: Химия, 1979, 360 с.
4. *Morf W.E.* The principles of ion-selective and of membrane transport. Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier, 1981, p. 432.
5. *Johnson R.D., Bachas L.G.* Anal. Bioanal. Chem., 2003, v. 376, p. 328.
6. *Buhlmann P., Pretsch E., Bakker E.* Chem. Rev., 1998, v. 98, p. 1593.
7. *Thoma A.P., Cimerman Z., Fiedler U. e. a.* Chimia, 1975, v. 29, p. 344.
8. *Thoma A.P., Viviani-Nauer A., Schellenberg K.H. e.a.* Helv. Chim. Acta, 1979, v. 62, p. 2303.
9. *Yasaka Y., Yamamoto T., Kimura K. e.a.* Chem. Lett., 1980, p. 769.
10. *Simon W., Prelog V.* Ibid., 1981, p. 439.
11. *Bussmann W., Lehn J.-M., Oesch U. e. a.* Helv. Chim. Acta, 1981, v. 64, p. 657.
12. *Bussmann W., Simon W.* Ibid., 1981, v. 64, p. 2101.
13. *Bussmann W., Morf W.E., Vigneron J.-P. e. a.* Ibid., 1984, v. 67, p. 1439.
14. *Morf W.E., Bussmann W., Simon W.* Ibid., 1984, v. 67, p. 1427.
15. *Bates P.S., Katakya R., Parker D. J.* Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, p. 153.
16. *Bates P.S., Katakya R., Parker D. J.* Chem. Soc., Perkin Trans.2, 1994, p. 669.
17. *Parker D., Katakya R.* Chem. Commun., 1997, p. 141.
18. *Gafni A., Cohen Y., Katakya R. e. a.* J.Chem.Soc., Perkin Trans.2, 1998, p. 19.
19. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Talanta, 1999, v. 48, p. 1139.
20. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Ibid., 2000, v. 51, p. 969.
21. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Fresenius J. Anal. Chem., 2001, v. 370, p. 33.
22. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Electrochemical Sensors in Bioanalysis. New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 2001, 288 p.
23. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Cryst. Eng., 2001, v. 4, p. 113.
24. *Stefan R.-I., Aboul-Enein H.Y., van Staden J.F.* Sensors Update, 2002, v. 10, p. 123.
25. *Stefan R.-I., van Staden J.K.F., Aboul-Enein H.Y.* Chirality, 1999, v. 11, p. 631.
26. *Stefan R.-I., van Staden J.K.F., Aboul-Enein H.Y.* Electroanalysis, 1999, v. 11, p. 192.
27. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Baiulescu G.-E. e. a.* Chem. Analit., 1999, v. 44, p. 417.
28. *Aboul-Enein H.Y., Stefan R.-I.* Crit. Rev. Anal. Chem., 1998, v. 28, p. 259.
29. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Electroanalysis, 1999, v. 11, p. 1233.
30. *Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y.* Combin. Chem. High Throughput Screen., 2000, v. 3, p. 445.
31. *Stefan R.-I., Nejem R.M., van Staden J.F. e. a.* Electroanalysis, 2004, v. 16, p. 1730.
32. *Ozoemena K.I., Stefan R.-I.* Sensors and Actuators, B: Chemical, 2004, v. B98, p. 97.
33. *Sun C.J., Sun X.X., Aboul-Enein H.Y.* Anal. Lett., 2004, v. 37, p. 2259.
34. *Hartley J.H., James T.D., Ward C.J.* J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 2000, p. 3155.
35. *Шнигуин О.А., Ананьев И.А., Буданова Н.Ю. и др.* Успехи химии, 2003, т. 72, с. 1167.
36. *Stefan R.-I., Aboul-Enein H.Y.* Accred. Qual. Assur., 1998, v. 3, p. 194.
37. *D'Hulst A., Verbeke N.* Enantiomer, 1997, v. 2, p. 69.
38. *D'Hulst A., Verbeke N.* Electrophoresis, 1994, v. 15, p. 854.
39. *D'Hulst A., Verbeke N.* Chirality, 1994, v. 6, p. 225.
40. *Soini H., Stefansson M., Riekkola M.L. e. a.* Anal. Chem. 1994, v. 66, p. 3477.
41. *Янилкин В.В., Настапова Н.В., Торпичина А.В. и др.* (в печати).
42. *Andersson L.I., Miyabayashi A., O'Shannessy D.J. e. a.* J. Chromatogr., 1990, v. 516, p. 323.
43. *Aboutanos V., Barisci J.N., Kane-Maguire L.A.P. e. a.* Synth. Met., 1999, p. 89.
44. *Strounina E.V., Kane-Maguire L.A.P., Wallace G.G.* Ibid., 1999, p. 129.
45. *Majidi M.R., Kane-Maguire L.A.P., Wallace G.G.* Polymer, 1994, v. 35, p. 3113.
46. *Diamant Y., Furmanovich E., Landau A. e. a.* Electrochim. Acta, 2003, v. 48, p. 507.
47. *Deore B., Chen Zh., Nagaoka T.* Anal. Chem., 2000, v. 72, p. 3989.

48. Pleus S., Schulte B. J. *Solid State Electrochem.*, 2001, v. 5, p. 522.
49. Moutet J.C., Saint-Aman E., Tran-Van F. e. a. *Adv. Mater.*, 1992, v. 4, p. 511.
50. Pleus S., Schwientek M. *Synth. Met.*, 1998, v. 95, p. 233.
51. Han G., Chen F., Yuan J., Shi G. *Gaofenzi Xuebao*, 2004, v. 2, p. 165.
52. Shiigi H., Yakabe H., Kishimoto M. e. a. *Microchim. Acta*, 2003, v. 143, p. 155.
53. Zhou Y., Nagaoka T. *Chem. Sens.*, 1998, v. 14, Suppl. B, p. 101.
54. Zhou Y, Yu B, Levon K. *Chem. Mater.*, 2003, v. 15, p. 2774.
55. Sagiv J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 92.
56. Neizer L., Sagiv J. *Ibid.*, 1983, v. 105, p. 674.
57. Nakaoka K, Ogura K. *J. Electrochem. Soc.*, 2002, v. 149, p. C579.
58. Kothari H.M., Kulp E.A., Boonsalee S. e. a. *Chem. Mater.*, 2004, v. 16, p. 4232.
59. Switzer J.A., Kothari H.M., Poizot P. e. a. *Nature*, 2003, v. 425, p. 490.
60. Bohannon E.W., Kothari H.M., Niciu I.M. e. a. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, v. 126, p. 488.
61. Картамышев С.В., Рясенский С.С., Горелов И.П. *Хим.-фармацевт. ж.*, 2002, т. 36, с. 50.
62. Wilson G.S., Hu Y. *Chem. Rev.*, 2000, v. 100, p. 2693.
63. Arai G., Noma T., Hayashi M. e. a. *J. Electroanal. Chem.*, 1998, v. 452, p. 43.
64. Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y. *Anal. Chim. Acta*, 2000, v. 411, p. 51.
65. van Staden J.F., Stefan R.-I., Aboul-Enein H.Y. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 2000, v. 367, p. 178.
66. Stefan R.-I., van Staden J.F., Mulaudzi L.V. e. a. *Anal. Chim. Acta*, 2002, v. 467, p. 189.
67. Stefan R.-I., Radu G.L., Aboul-Enein H. Y. e. a. *Current Trends in Analytical Chemistry*, 1998, v. 1, p. 135.
68. Stefan R.-I., Aboul-Enein H.Y., Radu G.L. *Prep. Biochem. & Biotechn.*, 1998, v. 28, p. 305.
69. Aboul-Enein H.Y., Stefan R.-I., Radu G.-L. *Pharm. Dev. Techn.*, 1999, v. 4, p. 251.
70. Aboul-Enein H.Y., Stefan R.-I., Radu G.L. *Prep. Biochem. & Biotechn.*, 1999, v. 29, p. 55.
71. Aboul-Enein H.Y., Stefan R.-I., van Staden J.F. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 1999, v. 29, p. 323.
72. Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y. *Biosens. Bioelectron.*, 2000, v. 15, p. 1.
73. Aboul-Enein H.Y., Stefan R.-I., Litescu S. e. a. *J. Immunoassay & Immunochemistry*, 2002, v. 23, p. 181.
74. Stefan R.-I., Nejem R.M., van Staden J.F. e. a. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 2003, v. B94, p. 271.
75. Stefan R.-I., Bala C., Aboul-Enein H.Y. *Ibid.*, 2003, v. B92, p. 228.
76. Stefan R.-I., Bokretzion R.G., van Staden J.F. e. a. *Talanta*, 2003, v. 60, p. 983.
77. Stefan R.-I., van Staden J.F., Bala C. e. a. *J. Pharm. & Biomed. Anal.*, 2004, v. 36, p. 889.
78. Stefan R.-I., van Staden J.F., Aboul-Enein H.Y. *Talanta*, 2004, v. 64, p.151.
79. Маїрановский В.Г. В сб. *Электросинтез мономеров (Прогресс электрохимии органических соединений)*. М.: Наука, 1980, с. 244.
80. Steckhan E. *Topics in Current Chemistry*, 1994, v. 170, p. 83.
81. Kashiwagi Y., Kurashima F., Kikuchi C. e. a. *Symp. on Role of Electrogenenerated Active Species in Organic Synthesis*, Okayama, Japan, 1997, Abs, p. 27.
82. Cozzi P.G. *Chem. Soc. Rev.*, 2004, v. 33, p. 410.
83. Larrow J.F., Jacobsen E.N. *Topics Organomet. Chem.*, 2004, v. 6., p. 123.
84. Yamamoto K., Oyaizu K., Tsuchida E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, v. 118, p. 12665.
85. Mubarak M.S., Peters D.G. *J. Electroanal. Chem.*, 1995, v. 388, p. 195.
86. Klein L.J., Aleman K.S., Peters D.G. e. a. *Ibid.*, 2000, v. 481, p. 24.
87. Aleman K.S., Peters D.G. *Ibid.*, 1998, v. 451, p. 121.
88. Янилкин В.В., Струнская Е.И., Настанова Н.В. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2003, с. 876.
89. *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*. Eds. G. Jannes, V. Dubois. New York: Plenum Press, 1995, 228 p.
90. Smith G.V., Notheisz F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. San Diego: Academic Press, 1999, 352 p.
91. Hoek A., Sachtler W.M.H. *J. Catal.*, 1979, v. 58, p. 276.
92. Isumi Y. *Adv. Catal.*, 1983, v. 32, p. 215.
93. Keane M.A. *Langmuir*, 1997, v. 13, p. 41.
94. Garland M., Blaser H.-U. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, v. 112, p. 7048.
95. Sutherland I.M., Ibbotson A., Moyes R.B. e. a. *J. Catal.*, 1990, v. 125, p. 77.
96. Augustine R.L., Tanielyan S.K., Doyle L.K. *Tetrahedron Asymm.*, 1993, v. 4, p. 1803.
97. Blaser H.-U., Garland M., Jallet H.P. *J. Catal.*, 1993, v. 144, p. 569.
98. Borszky K., Mallat T., Baiker A. *Catal. Lett.*, 1996, v. 41, p. 199.
99. Tallec A. *Bull. Soc. Chim. France*, 1985, p. 743.
100. Ahmadi A., Attard G., Feliu J. e. a. *Langmuir*, 1999, v. 15, p. 2420.
101. Attard G.A., Ahmadi A., Feliu J.M. e. a. *J. Phys. Chem. B*, 1999, v. 103, p. 1391.
102. Zhao X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, v. 122, p. 12584.
103. Gellman A.J., Horvath J.D., Buelow M.T. *J. Mol. Catal. A*, 2001, v. 167, p. 3.
104. Attard G.A. *J. Phys. Chem. B*, 2001, v. 105, p. 3158.
105. Sholl D.S., Asthagiri A., Power T.D. *Ibid.*, 2001, v. 105, p. 4771.
106. Soai K., Osanai S., Kadowaki K. e. a. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, v. 121, p. 11235.
107. Sato I., Kadowaki K., Soai K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2000, v. 39, p. 1510.
108. Levon K., Yu B., Zhou Y. *U.S.Pat.Appl.Publ.*, 2003, US 2003230496 A1, 17 p.
109. Zhou Y., Yu D., Levon K. e. a. *Electroanalysis*, 2004, v. 16, p. 955.
110. Davankov V.A. *J. Chromatogr. A*, 2003, v. 1000, p. 891.
111. Davankov V.A. *Ligand Exchange Chromatography*. Eds. V.A. Davankov, J.D. Navratil, H.F. Walton. Boca Raton: CRC Press, 1988, p. 47.