



پلیمرهای قالب مولکولی، اجزاء و روش‌های تولید*

هادی خدایی سپه رود

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران

khodaei_hadi@yahoo.com

دکتر محمد تقی وردینی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

دکتر اسماعیل علیپور

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سراسری تبریز، تبریز، ایران

چکیده

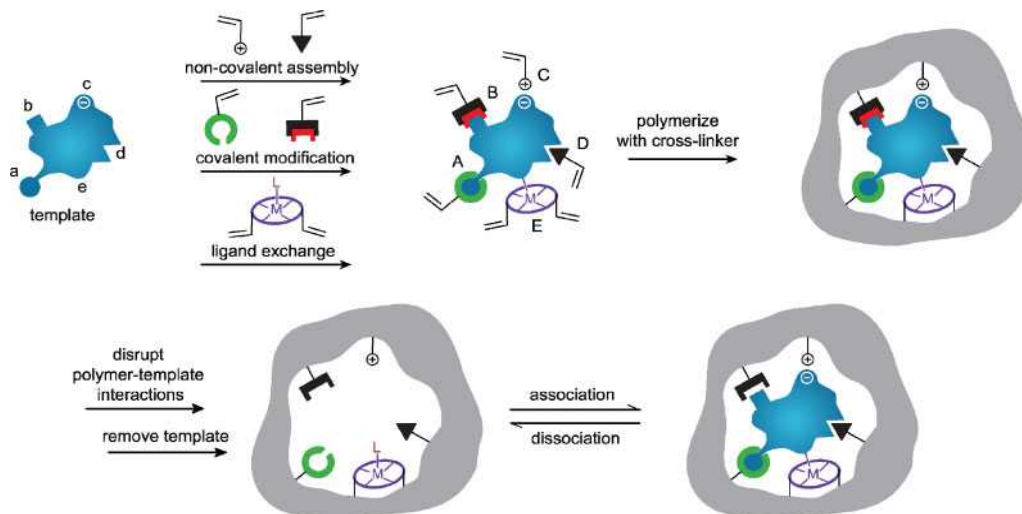
پلیمرهای قالب مولکولی نشان دهنده رده جدیدی از موادی هستند که به صورت مصنوعی تولید شده و دارای جایگاه‌های شناسایی اختصاصی می‌باشند. از زمان کشف آنها در سال ۱۹۷۲، پلیمرهای قالب مولکولی توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب نموده‌اند. به عنوان ابزار انتخابی عملکرد اختصاصی در شناسایی مولکول‌های هدف، راحتی آماده‌سازی و ارزان بودن تهیه پلیمرهای قالب مولکولی موجب استفاده روز افزون آن‌ها در تکنیک‌های جداسازی مانند غشاها، بیوسگرها و تکنیک‌های تجزیه‌ای استخراج فاز جامد، کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا، کروماتوگرافی الکتروفوز و ... گردیده است. در این مطالعه اجزاء پلیمرهای قالب مولکولی، روش‌های به کار گرفته شده جهت قالب گذاری مولکولی و شیوه‌های پلیمریزاسیون جهت تولید پلیمرهای قالب مولکولی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است.

کلید واژه: قالب گذاری مولکولی، پلیمر قالب مولکولی، کاربردهای پلیمر قالب مولکولی.

۱- معرفی:

پلیمرهای قالب مولکولی (MIPs) از نظر کاربرد و ساختار مشابه آنتی بادی‌ها هستند که دارای عملکرد اختصاصی در شناسایی مولکول هدف می‌باشند. تفاوت میان پلیمرهای قالب مولکولی و آنتی بادی‌ها در این است که آنتی بادی‌ها دارای یک یا تعداد محدودی جایگاه برای شناسایی مولکول‌های هدف هستند در حالی که پلیمرهای قالب مولکولی دارای چند صد تا چندین هزار جایگاه برای شناسایی مولکول‌های هدف می‌باشند. پلیمرهای قالب مولکولی به عنوان ابزار انتخابی دارای خواص و کاربردهای فراوان صنعتی، دارویی و کشاورزی هستند. از خواص منحصر به فرد پلیمرهای قالب مولکولی می‌توان به موارد هم‌چون میل زیاد پلیمرهای قالب مولکولی برای انتخاب گری و ترکیب شدن با مولکول‌های هدف (مشابه آنتی بادی‌ها می‌باشد)، پایداری بسیار بالا در مقایسه با مولکول‌های زیستی، قابلیت استفاده تحت شرایط

سخت (دمای بالا و پایین، محیط‌های سمی، pH اسیدی و بازی و ...)، سادگی تهیه پلیمرهای قالب مولکولی، هزینه پایین تهیه پلیمرهای قالب مولکولی و قابلیت استفاده مکرر از پلیمرهای قالب مولکولی اشاره نمود [۱]. استفاده از پلیمرهای قالب مولکولی در زمینه‌های صنعتی، دارویی، کشاورزی و محیط زیست بر اساس تکنیک‌های تولید غشاها [۲]، حسگرها [۳] و مطالعات تجزیه‌ای [۴] نظیر استخراج فاز جامد [۵] (SPE)، کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) و کروماتوگرافی الکتروفوز (CE) می‌باشد. در فرآیند تهیه پلیمرهای قالب مولکولی با توجه به نوع روش پلیمریزاسیون و پلیمر تولیدی، اجزائی مانند قالب، مونومر، اتصال دهنده عرضی، آغازگر، حلال پلیمریزاسیون، حلال شوینده مورد نیاز می‌باشد. در شکل ۱ به تفصیل روش‌ها و اجزاء مورد نیاز قالب گذاری مولکولی آمده است.



شکل ۱- مراحل تشکیل پلیمرهای قالب مولکولی.

بنابراین این مواد تهیه شده حاوی مکان‌های تشخیص ویژه‌ای هستند که قادرند به صورت بسیار انتخابی با گونه قالب نسبت به سایر ترکیبات با ساختمان مشابه پیوند مجدد برقرار کنند. پلیمرهای قالب مولکولی عموماً در روش‌های تجزیه‌ای که نیاز

به

پلیمرهای قالب مولکولی از واکنش کوپلیمریزاسیون بین مونومر عاملی و اتصال دهنده عرضی در حضور یک مولکول قالب، به صورت یک شبکه‌ی سه بعدی پلیمری با اتصال عرضی قوی حاصل می‌شوند. پس از تشکیل مولکول‌های قالب را از ساختار حاصل خارج می‌کنند که نتیجه آن ایجاد مکان‌های پیوندی با شکل و اندازه و گروه‌های عاملی منطبق با قالب می‌باشد.

برای ایجاد مکان‌های پیوندی با ساختمان منسجم و مشخص مناسب نیستند. به علاوه پروتئین‌ها علاوه بر ساختمان اول (توالی پروتئین به صورت رشته‌ای از اسیدهای آمینه) دارای ساختمان دوم (نظم موضعی در حین تاشدگی پروتئین) و ساختمان سوم (حالت سه بعدی پروتئین بعد از پیچش) نیز می‌باشند که این امر بر روی فرآیند قالب گذاری در طول اعمال شرایط پلیمریزاسیون (دما و تابش UV) تاثیر می‌گذارد. همچنین پیوند مجدد مولکول‌های قالب به علت آسان نبودن نفوذ به مکان‌های پیوندی پلیمرهای قالب مولکولی مشکل می‌باشد.

۲-۲- مونومر عاملی:

انتخاب دقیق مونومر عاملی از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد تا بر هم کنش‌های مورد نیاز با قالب که منجر به تشکیل کمپلکس پیش پلیمر می‌شود به درستی انجام گیرد. در روش قالب زنی کوالانسی تغییر نسبت مونومر عاملی به قالب اثر محسوسی ندارد زیرا قالب فقط با تعداد مشخصی از مونومر-های عاملی به نسبت استوکیومتری وارد کمپلکس می‌شود و فقط همین مونومرها نقش فعالی را در سیستم واکنش ایفا می‌کنند در واقع مونومرهای عاملی با یک نسبت استوکیومتری خاص و ثابت با قالب واکنش می‌دهند.

برای قالب گذاری غیر کوالانسی میزان نسبت بهینه قالب به مونومر به صورت تجربی به دست می‌آید [۷]. با توجه به آنکه تشکیل کمپلکس پیش پلیمر میان قالب و مونومر عاملی تابع یک تعادل می‌باشد لذا افزایش غلظت مونومر باعث جابجایی تعادل به سمت تشکیل کمپلکس می‌شود و نتیجه این می‌باشد که تعداد مکان‌های پیوندی نهایی که در پلیمر انتظار تشکیل آن‌ها می‌رفت افزایش می‌یابد و فاکتورهای انتخابگری و ظرفیت پلیمر افزایش می‌یابد. نکته مهم دیگر این است که گروه‌های عاملی موجود در مونومر عاملی انتخاب شده با گروه‌های عاملی قالب هم‌خوانی داشته باشد تا امکان بر هم کنش‌های مفید به وجود آید.

۲-۳- اتصال دهنده عرضی:

اتصال دهنده عرضی در یک پلیمر قالب مولکولی به طور کلی سه نقش را ایفا می‌کند:

- کنترل مورفولوژی پلیمری (ماتریکس پلیمری).

انتخابگری بالایی دارند مورد استفاده قرار می‌گیرند. اثر قالب گذاری ذاتاً یک اثر سه بعدی می‌باشد و صرفاً بر مبنای انطباق گروه‌های عاملی میان قالب و مونومر عاملی و سازگاری با اتصال دهنده عرضی نمی‌باشد بلکه ساختمان فضایی، شکل و اندازه‌ی قالب و نحوه‌ی آرایش فضایی اجزاء نیز در تشکیل مکان‌های پیوندی کاملاً موثر می‌باشد. بنابراین در خاصیت انتخاب گری این مواد هم‌خوانی میان گروه‌های شرکت کننده، اندازه و شکل مولکول‌ها کاملاً موثر می‌باشد. به کارگیری موفقیت آمیز این مواد مربوط به شناخت کافی پارامترهای موثر در خصوصیات آن‌ها در طول فرآیند پلیمریزاسیون و تهیه این مواد می‌باشد [۶].

۲- اجزاء سازنده پلیمرهای قالب مولکولی:

۲-۱- قالب:

در فرآیند تهیه پلیمرهای قالب مولکولی نوع قالب به کار رفته اهمیت اساسی دارد. زیرا حصول هدف نهایی یعنی تشخیص مولکولی به میزان بر هم کنش میان قالب و مونومر عاملی به کار رفته در جهت ایجاد کمپلکس پیش پلیمر پایدار اولیه و ایجاد مکان‌های پیوندی مناسب در ساختار پلیمر قالب مولکولی وابسته است.

صلبیت مولکول‌های قالب از جمله شرط‌های مهم می‌باشد. هرچه میزان آزادی حرکت این ساختمان‌های مولکولی (شاخک‌ها و گروه‌های عاملی متصل) بیشتر باشد احتمال ایجاد مکان‌های قالب مولکولی منسجم نیز کمتر می‌شود. به علاوه، مولکول قالب باید با شرایط پلیمریزاسیون رادیکال آزاد هم‌خوانی داشته باشد و خود در فرآیند پلیمریزاسیون شرکت نکند به عبارت دیگر در طول انجام پلیمریزاسیون بی طرفی خود را حفظ نماید در غیر این صورت استراتژی پلیمریزاسیون را باید تغییر داد.

یکی از جنبه‌های قابل توجه قالب گذاری مولکولی کاربرد آن برای دامنه وسیعی از قالب‌ها است، اما همه‌ی مولکول‌ها به طور مستقیم قابلیت قالب گذاری را ندارند. در بیشتر موارد از مولکول‌های ارگانیک کوچک به عنوان قالب استفاده شده است اگرچه از مولکول‌های بزرگتر نیز مانند پروتئین‌ها به عنوان قالب استفاده شده است. دلیل اصلی این است که قالب‌های بزرگتر کمتر صلب و بی حرکت هستند و بنابراین

■ تضمین پایداری و فرم مکان های پیوندی ایجاد شده.

■ پایداری مکانیکی.

به منظور دستیابی به یک پلیمر با ساختار تخلخل دائمی و حصول یک پلیمر با مقاومت مکانیکی بالا، استفاده از نسبت های بالای اتصال دهنده عرضی برای قالب گذاری مولکولی مفید می باشد هم چنین استفاده از مقادیر بالای اتصال دهنده عرضی برای نگهداری و حفظ مکان های پیوندی یک ضرورت می باشد. به عبارت دیگر، در پلیمرهایی با درصد بالای اتصال دهنده عرضی ساختار سه بعدی میکرو حفره های ایجاد شده پایدار می گردد و این امر می تواند تضمین کننده انطباق شکل و گروه های عاملی مکان ها با مولکول های قالب باشد.

۲-۴-۶- حلال:

انتخاب صحیح حلال می تواند موجب تولید ماکرو تخلخل در ساختار پلیمر قالب مولکولی گردد و سطح تماس آن را افزایش دهد. در جریان پلیمریزاسیون، مولکول های حلال وارد ساختار پلیمر گشته و در مرحله تیمار از آن خارج می گردند، فضاهای خالی به جا مانده موجب پیدایش تخلخل در ساختار پلیمر قالب مولکولی می شود.

در قالب گذاری مولکولی اصولاً حلال ها را به نام پروژن (مولد تخلخل) می نامند. تخلخل های ایجاد شده نفوذپذیری پلیمر، در نتیجه سنتیک فرآیند استخراج توسط این مواد را افزایش می دهند. باید توجه داشت که در واکنش پلیمریزاسیون رادیکالی خود حلال توسط آغازگر می تواند مورد حمله قرار گیرد و به صورت رادیکالی در آید و در نتیجه در تشکیل زنجیره و ساختمان پلیمر تاثیر داشته باشد. لذا حلال مورد استفاده می تواند بر میزان سطح داخلی حفرات، درصد بازیافت مولکول الگو، آماس پذیری پلیمر و نهایتاً در جداسازی موثر واقع شود. در نهایت حلال مورد استفاده باید بتواند تمام اجزاء تشکیل دهنده واکنش را در خود حل نماید و همچنین در روش غیر کوالانسی مانع بر هم کنش های میان قالب و مونومر عاملی که عموماً از نوع پیوند هیدروژنی می باشد نگردد. حلال های آپروتیک و کم قطبی مناسب ترین حلال ها برای این منظور هستند. البته باید به این

نکته اشاره کرد اگر نیروهای آبنگیز برای تشکیل کمپلکس قالب مونومر عاملی مورد نیاز باشد، استفاده از حلال های قطبی تر مانند مخلوط متانول آب مناسب خواهد بود.

۲-۵- آغازگرها:

بسیاری از آغازگرها با ساختار شیمیایی مختلف می توانند به عنوان منبع رادیکال آزاد در واکنش پلیمریزاسیون رادیکال آزاد مورد استفاده قرار گیرند. معمولاً میزان استفاده آن ها در مقایسه با مقدار مونومر عاملی به کار رفته کم می باشد.

سرعت و روش تخریب یک آغازگر و تبدیل آن به رادیکال آزاد توسط روش اجرای واکنش پلیمریزاسیون قابل کنترل می باشد. برای مثال آغازگر AIBN (آزو ایزو بوتیر نتریل) می تواند به آسانی توسط فتولیز یا ترمولیز تخریب شده و تولید رادیکال های آزاد پایدار با مرکز کربن نماید و باعث رشد زنجیره های وینیلی گردد. همچنین AIBN می تواند متیل متاکریلات (مونومر عاملی) را تحت شرایط حرارتی یا فتو شیمیایی تبدیل به پلی (متیل متاکریلات) کند.

آغازگری که انتخاب می شود در حلال انتخاب شده باید محلولیت مناسبی داشته باشد و در محدوده دمای مناسب قابلیت تولید رادیکال آزاد را داشته باشند. در برخی موارد مولکول قالب، مونومر عاملی و یا اتصال دهنده عرضی قادر به تحمل دمای بالایی نیستند. لذا برای جلوگیری از صدمه زدن به این مواد، مخصوصاً مولکول قالب از آغازگرهایی با دمای شروع کنندگی پایین استفاده می شود. افزایش دما حرکت و جنبش مولکول های قالب را به شدت زیاد می کند و اثر منفی بر روی تشکیل مکان های پیوندی منسجم می گذارد. بررسی های انجام شده نشان داده است که پلیمرهای سنتز شده در دمای پایین انتخابگری بهتری دارند [۸].

۲-۶- اثر دما:

مطالعات مختلف نشان داده است که پلیمریزاسیون در دماهای پایین موجب تولید پلیمرهای قالب مولکولی با انتخابگری بهتر می شود. برای انجام پلیمریزاسیون در دماهای پایین لازم است که از روش پلیمریزاسیون فتوشیمیایی استفاده شود. موسباچ و همکارانش اثر دما را برای انتخاب گری انانتیومری پلیمر قالب گذاری شده توسط L-phenylalanin (یک

روش می‌توان به سرعت کم دوباره برقراری پیوند کوالانسی با مولکول‌های قالب به عنوان عامل محدود کننده استفاده از این روش برای بسیاری از کاربردها مانند کروماتوگرافی و نیز قالب گذاری گستره محدودی از ترکیبات (الکل‌ها، آلدهیدها، کتون‌ها، آمین‌ها و کربوکسیلیک اسیدها) اشاره نمود.

۳-۲- روش غیر کوالانسی:

در قالب گذاری غیر کوالانسی واکنش میان مونومر عاملی و قالب در طول پلیمریزاسیون مشابه واکنش میان پلیمر و قالب در مرحله دوباره برقراری پیوند می‌باشد که بر اساس نیروهای غیر کوالانسی (پیوند هیدروژنی، به اشتراک گذاشتن یون و پیوند دوقطبی دوقطبی) مابین قالب و مونومر عاملی قبل از پلیمریزاسیون می‌باشد [۱۶،۱۵]. این روش برای اولین بار توسط موسباچ و همکارانش ارائه شده است [۱۷]. این روش تا کنون بیشترین کاربرد را در تهیه پلیمرهای قالب مولکولی داشته است و دلیل اصلی آن نیز شرایط ساده آزمایشگاهی و وجود مونومرهای عاملی مختلف به صورت تجاری می‌باشد که قادرند تقریباً با هر نوع قالب بر هم کنش ایجاد کنند. با این وجود این روش هم عاری از محدودیت نمی‌باشد. بر هم کنش میان مونومر و قالب تابع یک تعادل می‌باشد. بنابراین برای جابه‌جایی تعادل به سمت تشکیل مونومر-قالب، مقدار زیادی از مونومر باید مصرف گردد و نتیجه آن این است که مازاد مونومر به کار گرفته شده در ماتریکس‌های پلیمری جا گرفته و منجر به تولید و شکل‌گیری مکان‌های پیوندی غیر انتخابی می‌شود. بیشترین مونومر استفاده شده نیز اولین مونومر استفاده شده برای قالب گذاری غیر کوالانسی یعنی متاکریلیک اسید می‌باشد که توسط موسباچ به کار گرفته شد [۱۷] و دانشمندان دیگر از متاکریلیک اسید برای قالب گذاری گستره وسیعی از مواد استفاده کرده‌اند [۱۸-۲۲]. مونومرهای اسیدی دیگری مانند: ۴-وینیل بنزویک‌اسید [۲۳]، آکریلیک‌اسید [۲۴] نیز برای قالب گذاری ترکیبات گسترده‌ای به کار رفته است. ترکیب کردن مونومرهای عاملی برای افزایش خواص پیوندی پلیمرهای قالب مولکولی نیز به کار گرفته شده که از آن جمله می‌توان به ترکیب کردن ۲- وینیل‌پیریدین با متاکریلیک‌اسید اشاره کرد [۲۶،۲۵].

آمینواسید) مورد بررسی قرار دادند. پلیمر سنتز شده در دمای صفر درجه سانتی‌گراد به روش فوتوشیمیایی انتخاب‌گری بهتری را در مقایسه با پلیمر سنتز شده در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به روش حرارتی نشان می‌دهد [۹،۸]. مطابق اصل لوشاتلیه چون تشکیل کمپلکس در محلول پیش پلیمر مابین قالب و مونومر عاملی یک فرآیند گرمازا می‌باشد، کاهش دما سبب جابه‌جایی تعادل به سمت تشکیل کمپلکس می‌شود. بنابراین اثر مثبتی را بر روی شکل‌گیری و بالا بردن کیفیت مکان‌های پیوندی حاصل در پلیمر نهایی دارد.

۳-۳- مروری بر روش‌های قالب گذاری مولکولی:

قالب گذاری مولکولی به تهیه مواد جامد (معمولاً پلیمرهای سنتزی) دارای مکان‌هایی که از لحاظ شکل و عملکرد گروه‌های آن مکمل مولکول قالب باشد اطلاق می‌گردد. به طور سنتی دو شیوه برای تولید پلیمرهای قالب مولکولی به کار می‌رود که در ابتدا توسط دانشمندانی نظیر وولف و موسباچ معرفی گردیده است و شامل پیوند کوالانسی و غیر کوالانسی قالب به مونومر در مرحله اول تهیه پلیمرهای قالب مولکولی می‌باشد. علاوه بر این روش‌های دیگری برای قالب گذاری مولکول‌ها و به کار برده می‌شود [۱].

۳-۱- روش کوالانسی:

روش کوالانسی در سال ۱۹۷۷ توسط وولف و سارهان ابداع گردید [۱۰]. در این روش در اثر واکنش قالب با مونومر عاملی و ایجاد پیوند کوالانسی برگشت‌پذیر میان آن‌ها، قالب خود به یک مونومر با قابلیت پلیمریزاسیون تبدیل می‌گردد. مونومر عاملی و قالب با هم مخلوط می‌شوند تا پیوند کوالانسی برگشت‌پذیر مابین آن‌ها تشکیل گردد. این قالب با قابلیت پلیمریزاسیون در حضور اتصال دهنده عرضی به یک پلیمر مشبک (cross-linked) تبدیل می‌شود.

استفاده از باز شیف یک روش بسیار کاربردی جهت قالب زنی قالب‌های آمینی و یا آلدهیدی می‌باشد. آمینو اسیدها [۱۱ و ۱۲] و مونومرهای آلدهیدی [۱۳ و ۱۴] با استفاده از این روش قالب‌دار گشته‌اند. مزیت این روش در این می‌باشد که گروه‌های عاملی باقی مانده در مکان‌های پیوندی فقط با مکان‌های پیوندی قالب واکنش می‌دهند و از معایب این

برای اجتناب کردن از ازدحام در جایگاه‌های پیوندی و برای اینکه دوباره برقراری پیوند غیر کوالانسی صورت پذیرد، وایت کامب یک روش گروه میانجی را معرفی کرد [۳۵،۳۶]. در اولین مورد قالب کلاسترول بوسیله یک کربونیل میانجی به ۴-وینیل فنل متصل گشته و موجب تولید ۴-وینیل فنیل کربنات به عنوان قالب-مونومر می‌شود. بعد از پلیمریزاسیون، کلاسترول به وسیله روش هیدرولیز از پلیمر خارج شده و در جایگاه پیوندی گروه فنلیک هیدروکسیل که قادر به واکنش با کلاسترول بوسیله برقراری پیوند هیدروژنی می‌باشد باقی می‌ماند. گروه کربونیل نیز به صورت کربن دی اکسید خارج شده و موجب وجود آمدن فضای کافی بین گروه‌های عاملی برای برقراری پیوند هیدروژنی می‌شود. نشان داده شده است که پلیمر قالب مولکولی تولید شده برای کلاسترول با استفاده از این روش دارای عملکرد بهتری نسبت به پلیمر قالب مولکولی تولید شده بوسیله روش غیر کوالانسی، زمانیکه به عنوان فاز ساکن در (HPLC) استفاده می‌شود می‌باشد [۳۷].

۳-۴- قالب گذاری گونه‌های یونی:

روش‌های متفاوتی برای قالب دار کردن یون‌های فلزی وجود دارد [۳۸].

■ روش اول:

شامل متصل کردن پلیمرهای خطی دارای گروه‌هایی که توانایی برقراری پیوند با فلز را دارند به همدیگر می‌باشد. اولین کار در این زمینه توسط نیشیده [۳۸-۴۰] صورت پذیرفت، وی و همکارانش با بهم متصل کردن پلی (۴-وینیل پیریدین) در حضور یون‌های فلز واسطه با ترکیبات دی‌برمو این کار را انجام دادند.

■ روش دوم:

این روش یک روش بسیار مهم در قالب گذاری گونه‌های یونی می‌باشد و شامل تشکیل اولیه کمپلکس میان یون فلزی و لیگند دارای توانایی تبدیل شدن به پلیمر می‌باشد، لیگند به عنوان مونومر عاملی بوده که بعداً بوسیله متصل کننده عرضی پلیمر می‌شود [۴۱].

مزیت این روش در سادگی مراحل آماده سازی آن بوده که به طور چشمگیری باعث گسترش آن گردیده و سرعت کم خارج کردن قالب و سرعت کم پیوند قالب با لیگند به عنوان معایب این روش می‌باشند.

استفاده از والین دارای توانایی تبدیل شدن به پلیمر به عنوان مونومر عاملی برای قالب دار کردن دی‌پتیدها نشان داد که شناسایی بهینه مولکول هدف زمانی به دست می‌آید که نسبت ۲:۱ قالب: مونومر استفاده شده باشد [۲۷].

۳-۳- روش نیمه کوالانسی:

روش نیمه کوالانسی تلاش می‌کند تا مزایای روش کوالانسی و غیر کوالانسی را یکجا جمع کند. در این روش نیز شکل گیری کمپلکس اولیه میان قالب و مونومر از طریق برهم کنش‌های کوالانسی انجام می‌گیرد اما پیوند مجدد قالب با ساختار پلیمر از طریق برهم کنش‌های غیر کوالانسی می‌باشد [۲۸].

دو حالت متفاوت برای توصیف روش نیمه کوالانسی وجود دارد:

■ مونومر و قالب به صورت مستقیم به هم متصل شده باشند:

در این روش از استر به عنوان اتصال دهنده استفاده می‌شود. اولین کار در زمینه استفاده از روش نیمه کوالانسی به وسیله سلرژن برای قالب گذاری پارا- فنیل آلانین اتیل استر گزارش گردید. در این روش یک ساختار مشابه که دارای دو گروه پلیمر شونده بود به وسیله اتصال دهنده استر به هم متصل گردید و بعد از هیدرولیز گروه‌های کربوکسیلیک اسید در مکان‌های پیوندی پلیمر باقی مانده، با آمینو اسید توسط پیوند از نوع هیدروژنی و الکتروستاتیک پیوند برقرار می‌کند [۲۹].

قالب‌های مانند تستسترون [۳۰]، بیس- فنل ای [۳۱] و نیترو فنل [۳۲] با استر و به وسیله روش نیمه کوالانسی قالب‌دار گردیده‌اند. روش نیمه کوالانسی با استفاده از استرها به عنوان متصل کننده فقط به مواد پلیمری محدود نمی‌گردد، همچنین در TiO_2 و سنتز هسته‌ها با ساختار دنداندار^۶ به کار برده می‌شود [۳۴،۳۳].

■ مونومر و قالب با استفاده از یک گروه میانجی به هم متصل شده باشند:

پذیرد. باید پلیمر حاصله آسیاب و الک شود تا ذرات با توزیع و اندازه‌ی مناسب حاصل شوند. روش پلیمریزاسیون توده‌ای ساده و سریع می‌باشد و نیاز به مهارت بالای آزمایشگاهی جهت سنتز پلیمر ندارد. اما پروسه آسیاب و الک کردن پلیمر سنتز شده بسیار پرزحمت می‌باشد و در نهایت ممکن است قسمت اعظم پلیمر از بین برود و یا فضاهای هتروژن و ناهم‌هنگام ایجاد شود.

به همین دلیل در سال‌های اخیر روش‌های سنتزی جدیدی برای تهیه پلیمرهای قالب مولکولی جهت رفع مشکلات کاربردی این مواد ارائه گردیده است. پلیمریزاسیون ترسیبی، سوسپانسیون، متورم سازی دو مرحله‌ای و پلیمریزاسیون امولوسیونی به عنوان روش‌های جایگزین پیشنهاد گردیده است.

۴-۳- پلیمریزاسیون ترسیبی:

در روش پلیمریزاسیون ترسیبی در حضور مازاد حلال پلیمریزاسیون صورت می‌پذیرد. همزمان با پیشرفت پلیمریزاسیون زنجیره‌های رشد یافته پلیمر در فاز مایع غیر قابل حل گشته و رسوب می‌کنند. ذرات کروی با ابعاد در حد میکرومتر و حتی نانومتر با استفاده از این روش با کنترل مناسب پارامترهای تاثیر گذار حاصل می‌شود [۴۷].

۴-۴- پلیمریزاسیون به روش سوسپانسیون:

این روش توسط مایز در ۱۹۹۶ پیشنهاد گردید. در این روش مخلوط پلیمریزاسیون به صورت قطراتی در مایعاتی مانند آب یا پرفلوروکربن واجد سورفاکتانت معلق می‌شود، پلیمریزاسیون در این قطره‌ها با مکانیسم رادیکال آزاد انجام می‌شود. در واقع هر کدام از این قطرات شبیه یک راکتور عمل می‌نماید و حصول ذرات پلیمری با توجه به حجم قطرات مورد انتظار می‌باشد. با استفاده از این روش ذرات پلیمری با توزیع اندازه در گستره‌ی ۵ تا ۵۰ میکرومتر قابل سنتز بوده که به مقدار سورفاکتانت استفاده شده و سرعت بهم زدن وابسته می‌باشد [۴۸].

یون‌های پالادیوم و اورانیل با استفاده از وینیل پیریدین به عنوان مونومر عاملی بوسیله لیگندی که دارای توانایی تبدیل شدن به پلیمر نبوده قالب‌دار گردیده است [۴۲].

۳-۵- قالب گذاری با حد واسط یونی:

یون‌های فلزی این توانایی را دارند تا با گستره وسیعی از گروه‌های عاملی، به اشتراک گذاشتن الکترون‌ها از اتم‌های تکی لیگندها گرفته تا اوربیتال‌های غیر پوشیده‌ی کئوردیناسیون خارجی فلزات واکنش دهند و قدرت این واکنش‌ها می‌تواند در حد ضعیف، متوسط و پیوند قوی مانند پیوندهای کوالانسی که بسته به فلز، حالت اکسیداسیون و ساختار لیگند تغییر کند. در نتیجه عدد کئوردیناسیون فلز به عنوان وسیله‌ای مناسب جهت تشکیل پیوند بین قالب و مونومر عاملی در ساختن پلیمرهای قالب مولکولی به کار برده می‌شود [۴۳]. کمپلکسی که برای قالب‌دار کردن استفاده می‌شود در حالت عمومی شامل لیگند دارای توانایی پلیمر شدن برای تشکیل کمپلکس با یون فلزی (عموما یون‌های فلزات واسطه) که با تغییر عدد کئوردیناسیون به قالب متصل می‌گردد می‌باشد.

این روش در ابتدا توسط فوجی ابداع گردید و در قالب گذاری آمینو اسیدها به کار گرفته شد [۴۴]. گروه آرنولد فلزات و لیگندهای توانایی پلیمر شدن متفاوتی را برای قالب گذاری قالب‌هایی شامل بیسمیدازول در ماتریکس‌های آلی مورد مطالعه قرار دارد [۴۵].

Cu^{2+} به عنوان فلز کئوردیناسیون کننده برای سنتز پلیمرهای انتخاب کننده کربو هیدرات‌ها به کار برده شده است [۴۶].

۴-۴- روش‌های مختلف تولید پلیمرهای قالب

مولکولی:

۴-۲- پلیمریزاسیون به روش توده‌ای:

روش رایج برای تشکیل پلیمرهای قالب مولکولی، پلیمریزاسیون توده‌ای می‌باشد پلیمریزاسیون توده‌ای از مخلوط کردن تمامی ترکیبات (مونومر عاملی، قالب، اتصال دهنده عرضی، آغازگر) در غیاب حلال آلی صورت می‌-

۴-۵- پلیمریزاسیون امولوسیونی:

در پلیمریزاسیون امولوسیونی مقدار سورفاکتانت استفاده شده نسبت به روش سوسپانسیون بیشتر بوده و منجر به تشکیل میسل می‌شود. آغازگرهای به کار رفته در این روش محلول در آب می‌باشند و قادرند ذرات پخش شده در محلول و خارج از میسل های تشکیل شده را پلیمریزه کنند. با پیشرفت پلیمریزاسیون این قطرات، ذرات دیگر به تدریج از میسل خارج شده و پلیمریزه می‌شوند. اندازه ذرات تشکیل شده در حدود ۰/۰۵ تا ۲ میکرومتر می‌باشد و توزیع همگنی بوجود می‌آید [۴۹].

۴-۶- پلیمریزاسیون به شیوه آماس:

در پلیمریزاسیون به شیوه آماس چند مرحله‌ای، چندین مرحله آماس کردن ذرات اولیه تشکیل شده پلیمری قبل از پیشرفت

کامل پلیمریزاسیون انجام می‌گیرد و ابعاد و اندازه ی ذرات تشکیل شده و حتی تعداد آنها کاملاً قابل کنترل می‌باشد. این روش موجب تولید ذرات پلیمری در گستره ۲ تا ۵۰ میکرومتر می‌شود [۵۰].

روش‌های ذکر شده جایگزین مناسبی برای روش پلیمریزاسیون توده‌ای می‌باشند که تولید پلیمر یک‌پارچه می‌کنند و در کاربردهای پلیمرهای قالب مولکولی به عنوان فاز ساکن استخراج کننده در SPE یا فاز ساکن در کروماتوگرافی که نیاز به آسیاب و الک کردن دارد می‌باشد.

شناسایی و به کارگیری این مواد سنتزی می‌باشد. با توجه به حجم عظیم مطالعات صورت پذیرفته در این زمینه استفاده از منابع پایه جهت درک مناسب مفاهیم موجود در این زمینه به عنوان یکی از اصول اساسی و مهم به شمار می‌آید. امید است این مطالعه توانسته باشد اطلاعات اولیه در این زمینه را برای علاقه مندان فراهم بیاورد.

بحث و نتیجه گیری:

بازتاب رشد انفجاری در زمینه استفاده از پلیمرهای قالب مولکولی را می‌توان از افزایش چشم گیر مقالاتی که در این زمینه منتشر می‌شوند تشخیص داد. تهیه و تولید پلیمرهایی با عمل کرد بالا جهت شناسایی اختصاصی مولکول های هدف نیازمند مطالعه در مورد اجزاء و روش های به کار گرفته شده جهت تولید،

منابع

- [1] Alexander, C., Hakan, S., Andersson, Lars, I., Richard J., 2006. Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years up to and including 2003. *Mol. Recognit.*; 19: 106-180.
- [2] Ulbricht, M., 2004. Membrane separations using molecularly imprinted polymers. *Journal of Chromatography B*, 804 113-125
- [3]. Ye, L., and Haupt, K., 2004. Molecularly imprinted polymers as antibody and receptor mimics for assays, sensors and drug discovery. *Anal. Bioanal. Chem.*, 378:1887-1897
- [4]. Lars I., Andersson., 2000. Molecular imprinting: developments and applications in the analytical chemistry field, *Journal of Chromatography B*, 745 3-13.
- [5]. Yang, H.H., Zhou, W.H., Guo, X.C., Chen, F.R., Zhao, H.Q., Lin, L.M. and Wang, X.R. 2009. Molecularly imprinted polymer as SPE sorbent for selective extraction of melamine in dairy products. *Talanta*, 80:821-825.
- [6]. Ekberg, B., and Msbach, K., 1989. Molecular imprinting: A technique for producing specific separation materials. *Trends Biotechnol.*, 7:92-96
- [7]. Kim, H., and Spivak, D. A., 2003. New insight into non-covalently imprinted polymers. *J. Am. Chem. Soc.*, 125:11269-11275.
- [8]. OShannessy, D. J., Ekberg, B., and Mosbach, K., 1989. Molecular imprinting of Amino acid derivatives at low temperature using photolytic homolysis of azobisnitriles. *Anal. Biochem.* 177:144-149.
- [9]. Kempe, M., and Mosbach, K., 1991. Binding studies on substrate and enantio-selective molecularly imprinted polymers, *Anal. Lett.*, 24:1137-1145.

- [10]. Wulff, G., Vesper, R., Grobe, M. and sarahan, A., 1977. An Enzyme-analogue built polymers, on the synthesis of polymers containing chiral cavities and their use for the resolution of racemates. *Makromol. Chem.*, 178:2799-2816.
- [11]. Wulff, G., Best, W., Akelah, A., 1984. Enzyme-analogue built polymers—17: investigations on the racemic resolution of amino-acids. *React. Polym. Ion Exch. Sorb.* 2: 167–174. DOI: 10.1016/0167-6989(84)90132-6.
- [12]. Wulff, G., Vietmeier, J., 1989. Enzyme-analogue built polymers—26: enantioselective synthesis of amino-acids using polymers possessing chiral cavities obtained by an imprinting procedure with template molecules. *Makromol. Chem.* 190: 1727–1735. DOI: 10.1002/macp.1989.021900724.
- [13]. Wulff, G., Heide, B., Helfmeier, G., 1986. Molecular recognition through the exact placement of functional-groups on rigid matrices via a template approach. *J. Am. Chem. Soc.* 108: 1089–1091. DOI: 10.1021/ja00265a045.
- [14]. Shea, KJ, Stoddard, GJ, Shavelle, DM, Wakui, F., Choate, RM, 1990. Synthesis and characterization of highly crosslinked polyacrylamides and polymethacrylamides—a new class of macroporous polyamides. *Macromolecules* 23: 4497–4507. DOI: 10.1021/ma00223a001.
- [15]. Sellergren, B., 1989. Molecular imprinting by noncovalent interactions tailor-made chiral stationary phases of high selectivity and sample load-capacity. *Chirality* 1: 63–68. DOI: 10.1002/chir.530010112.
- [16]. Sellergren, B, 2001. in *Molecularly Imprinted Polymers: Man-Made Mimics of Antibodies and their Applications in Analytical Chemistry, Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, Vol. 23, Sellergren B (Ed.). Elsevier: Amsterdam; 113–184.
- [17]. Arshady, R., And Mosbach, K, 1981. Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Makromol. Chem.*, 182: 687-692.
- [18]. Nomura, Y, Muguruma, H, Yano, K, Kugimiya, A, McNiven, S, Ikebukuro, K, Karube, I, 1998. Selective recognition of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid using a molecularly imprinted polymer. *Anal. Lett.* 31: 973–980.
- [19]. Kim, JM., Chong, BO., Ahn, KD., 1998. Molecular recognition by hydroquinidine-imprinted polymers. *Bull. Kor. Chem. Soc.* 19: 143–145.
- [20]. Dong, H., Tong, AJ., Li, LD., 2003. Syntheses of steroidbased molecularly imprinted polymers and their molecular recognition study with spectrometric detection. *Spectrochim. Acta, A* 59: 279–284. DOI: 10.1016/S1386-1425(02)00179-8.
- [21]. Spivak, DA., Shea, KJ., 1998. Binding of nucleotide bases by imprinted polymers. *Macromolecules* 31: 2160–2165. DOI: 10.1021/ma971310d.
- [22]. Kempe, M., 2000. Oxytocin receptor mimetics prepared by molecular imprinting. *Lett. Pept. Sci.* 7: 27–33. DOI: 10.1023/A:1008919213207
- [23]. Andersson, L., Sellergren, B., Mosbach, K., 1984. Imprinting of amino-acid derivatives in macroporous polymers. *Tet.Lett.* 25: 5211–5214. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)81566-5.
- [24]. Sellergren, B., Ekberg, B., Mosbach, K., 1985. Molecular imprinting of amino-acid derivatives in macroporous polymers—demonstration of substrate-selectivity and enantio-selectivity by chromatographic resolution of racemic mixtures of amino-acid derivatives. *J. Chromatogr.*
- [25]. Ramström, O., Andersson, LI., Mosbach, K., 1993. Recognition sites incorporating both pyridinyl and carboxy functionalities prepared by molecular imprinting. *J. Org. Chem.* 58: 7562–7564. DOI: 10.1021/jo00078a041.
- [26]. Ramström, O., Ye, L., Gustavsson, PE., 1998. Chiral recognition by molecularly imprinted polymers in aqueous media. *Chromatographia* 48: 197–202.
- [27]. Yano, K., Nakagiri, T., Takeuchi, T., Matsui, J., Ikebukuro, K., Karube, I., 1997. Stereoselective recognition of dipeptide derivatives in molecularly imprinted polymers which incorporate an L-valine derivative as a novel functional monomer. *Anal. Chim. Acta* 357: 91–98. DOI: 10.1016/S0003-2670(97)00554-0
- [28]. Umpleby, RJ., Bode, M., Shimizu, KD., 2000. Measurement of the continuous distribution of binding sites in molecularly imprinted polymers. *Analyst* 125: 1261–1265. DOI: 10.1039/b002354j.
- [29]. Sellergren, B., Andersson, L., 1990. Molecular recognition in macroporous polymers prepared by a substrate-analog imprinting strategy. *J. Org. Chem.* 55: 3381–3383. DOI: 10.1021/jo00297a074.
- [30]. Sneshkoff, N., Crabb, K., BelBruno, JJ., 2002. An improved molecularly imprinted polymer film for recognition of amino acids. *J. Appl. Polym. Sci.* 86: 3611–3615. DOI: 10.1002/app.11227.
- [31]. Joshi, VP., Kulkarni, MG., Mashelkar, RA., 2000. Enhancing adsorptive separations by molecularly imprinted polymers: role of imprinting techniques and system parameters. *Chem. Eng. Sci.* 55: 1509–1522. DOI: 10.1016/S0009-2509(99)00419-4.
- [32]. Caro, E., Masque, N., Marce, RM., Borrull, F., Cormack, PAG., Sherrington, DC., 2002. Non-covalent and semi-covalent molecularly imprinted polymers for selective on-line solid-phase extraction of 4-nitrophenol from water samples. *J. Chromatogr. A* 963: 169–178. DOI: 10.1016/S0021-9673(02)00360-6
- [33]. Zimmerman, SC., Zharov, I., Wendland, MS., Rakow, NA., Suslick, KS., 2003. Molecular imprinting inside dendrimers. *J. Am. Chem. Soc.* 125: 13504–13518. DOI: 10.1021/ja0357240.

- [34]. Zimmerman, SC., Wendland, MS., Rakow, NA., Zharov, I., Suslick, KS., 2002. Synthetic hosts by monomolecular imprinting inside dendrimers. *Nature* 418: 399–403. DOI: 10.1038/nature00877
- [35]. Whitcombe, MJ., Rodriguez, ME., Vulfson, EN., 1994. In *Separation for Biotechnology 3*, Pyle DL (ed.). Royal Society of Chemistry: Cambridge; 565–571.
- [36]. Whitcombe, MJ., Rodriguez, ME., Villar, P., Vulfson, EN., 1995. A new method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by molecular imprinting synthesis and characterization of polymeric receptors for cholesterol. *J. Am. Chem. Soc.* 117: 7105–7111. DOI: 10.1021/ja00132a010.
- [37]. Hwang, CC., Lee, WC., 2002. Chromatographic characteristics of cholesterol-imprinted polymers prepared by covalent and non-covalent imprinting methods. *J. Chromatogr. A* 962: 69–78. DOI: 10.1016/S0021-9673(02)00559-9.
- [38]. Tsukagoshi, K., Murata, M., Maeda, M., 2001. In *Molecularly Imprinted Polymers: Man-Made Mimics of Antibodies and their Applications in Analytical Chemistry, Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, Vol. 23, Sellergren B (ed.). Elsevier: Amsterdam; 245–269.
- [39]. Nishide, H., Tsuchida, E., 1976. Selective adsorption of metal ions on poly(4-vinylpyridine) resins in which the ligand chain is immobilized by crosslinking. *Makromol. Chem.* 177: 2295–2310. DOI: 10.1002/macp.1976.021770807.
- [40]. Nishide, H., Deguchi, J., Tsuchida, E., 1976. Selective adsorption of metal ions on crosslinked poly(vinylpyridine) resin prepared with a metal ion as a template. *Chem. Lett.* 169–174.
- [41]. Krebs, JF., Borovik, AS., 1998. In *Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers*, ACS Symposium Series, Vol. 7, Bartsch RA, Maeda M (eds). The American Chemical Society: Washington, DC; 159–169.
- [42]. Gladis, JM., Rao, TP., 2003. Synthesis and analytical applications of uranyl ion imprinted polymer particles. *Anal. Lett.* 36: 2107–2121. DOI: 10.1081/AL-120023705
- [43]. Plunkett, S., Dhal, PK., Arnold, FH., 1992. In *Harnessing Biotechnology for the 21st Century*, ACS Conference Preceedings Series, Ladisch MR, Bose A (eds). American Chemical Society: Washington, DC; 244–247.
- [44]. Fujii, Y., Matsutani, K., Kikuchi, K., 1985. Formation of a specific coordination cavity for a chiral amino-acid by template synthesis of a polymer Schiff base cobalt(III) Complex. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 415–417. DOI: 10.1039/C39850000415
- [45]. Arnold, FH., Striegler, S., Sundaresan, V., 1998. In *Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers*, ACS Symposium Series, Vol. 703, Bartsch RA, Maeda M (eds). The American Chemical Society: Washington, DC; 109–118.
- [46]. Striegler, S., 2003. Carbohydrate recognition in crosslinked sugar-templated poly(acrylates). *Macromolecules* 36: 1310–1317. DOI: 10.1021/ma0258071.
- [47]. Ye, L., Cormack, P. A., and Mosbach, K., 1999. Molecularly imprinted monodisperse microspheres for competitive radioassay. *Anal. Commun.* 36: 35-38.
- [48]. Mayes, A. G., and Mosbach, K., 1996. Molecularly imprinted polymer Beads: Suspension Polymerization Using a Liquid Perfluorocarbon as Dispersing Phase. *Anal. Chem.*, 3769_3774.
- [49]. Moral, N., and Mayes, A. G., 2004. Comparative study of imprinted polymer particles prepared by different polymerization methods. *Anal. Chim. Acta.*, 504: 15-21
- [50]. Hosoya, K., Yoshizako, K., Tanaka, N., Kimata, K., Araki, T. and Haginaka, J., 1994. Uniform-size Macroporous Polymer-based Stationary Phase for HPLC Prepared Through Molecular imprinting Technique. *Chem. Lett.*, 23:1437-1438.