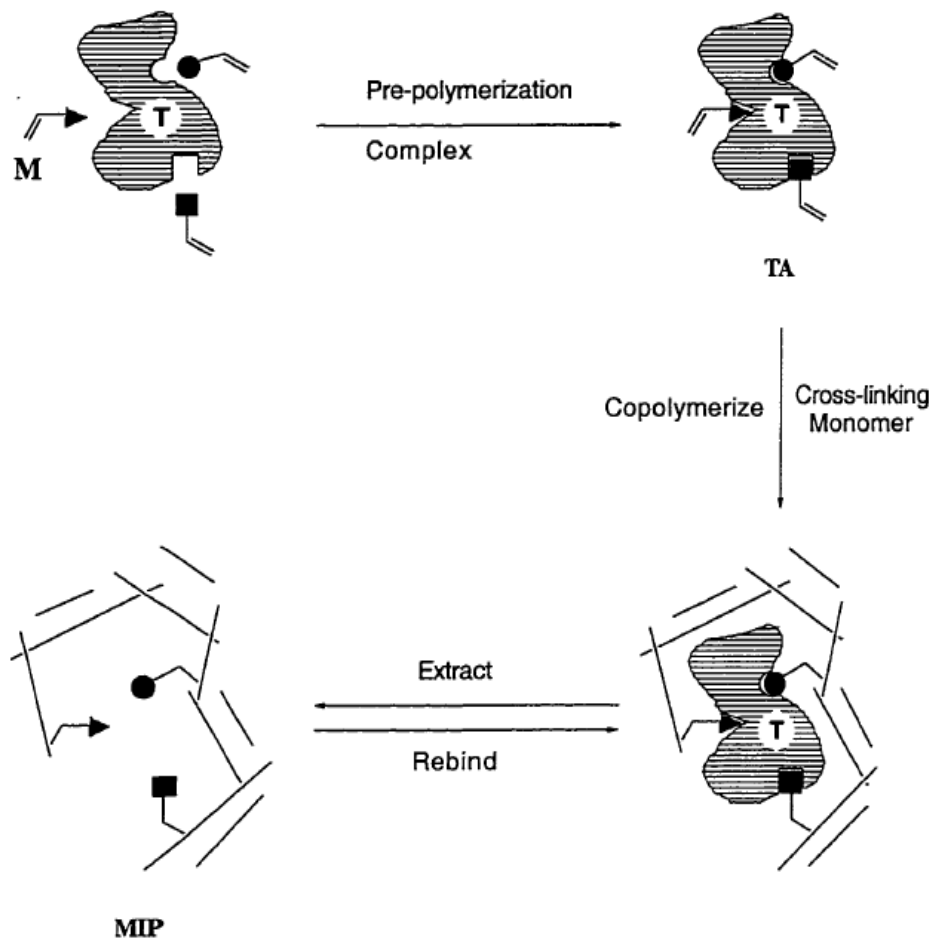
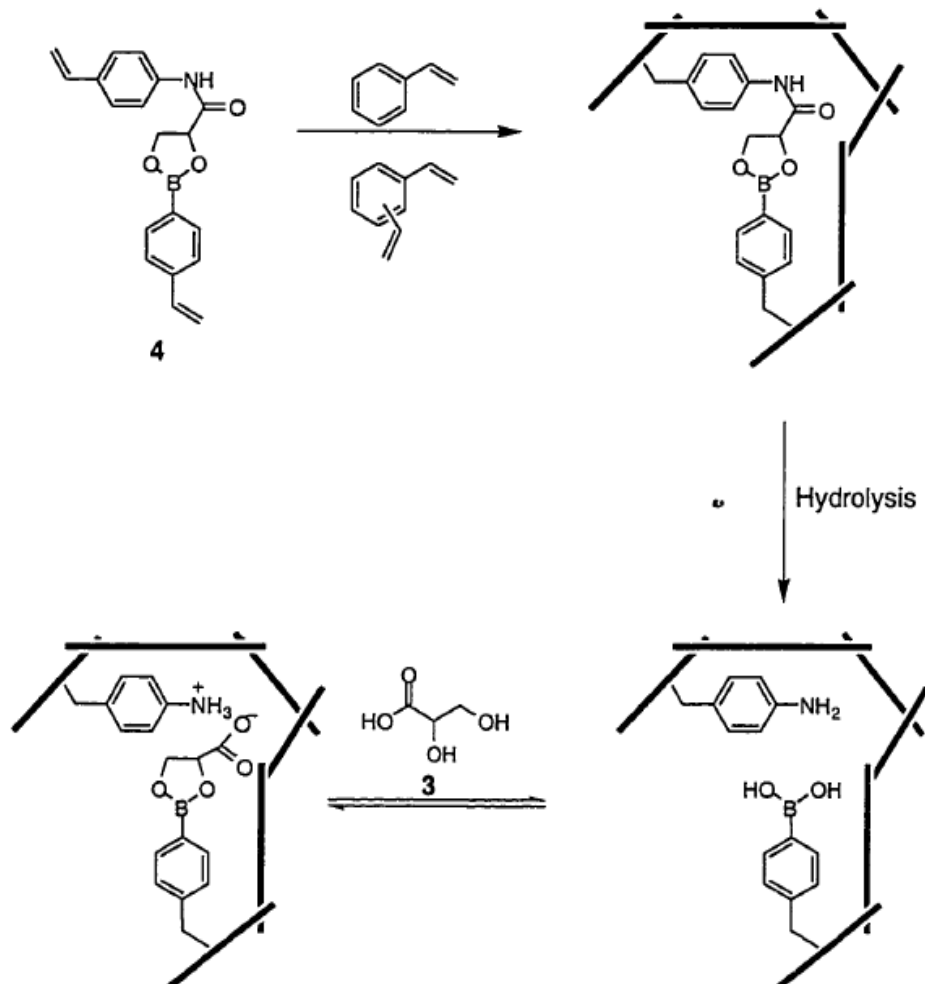


قالب زنی مولکولی فرآیندی است برای سنتز موادی که دارای سایت‌های تشخیص ویژه برای مولکول‌های کوچک اند. فرآیند با مولکول هدف مورد نظر (مولکول الگو) شروع می‌شود. مولکول هدف دو کارکرد دارد. اول، یک شیء سه بعدی است که اطراف آن می‌تواند یک حفره درون پلیمر تشکیل شود. دوم، گروه‌های عاملی روی مولکول الگو می‌توانند، در بسیاری موارد، گروه‌های عاملی مونومرها را از پیش آرایش دهند. این باعث می‌شود که مونومرهای عاملی با جهت‌گیری خاصی که مکمل مولکول الگوست وارد ماتریس پلیمری شوند.

آرایش مونومرهای عاملی بوسیله مولکول الگو هم با نیروهای کوالانت [۴-۱] و هم با نیروهای غیرکوالانت نظیر پیوند هیدروژنی [۷-۵]، الکترواستاتیک [۹-۸] و برهمکنش‌های هیدروفوبی [۱۰] انجام می‌گیرد. علاوه، استفاده از کمپلکس‌های کنوردیناسیونی بعنوان مولکول الگو یا پیوند عاملی نیز بررسی شده‌اند [۱۱-۱۰].



اولین گزارش یک پلیمر آلی قالب زنی توسط وولف در سال ۱۹۷۲ ارائه شد. (۱۹) D-glyceric acid (۳) بروش کوالانت به ۲,۳-0-p-vinylphenyl boronic ester پیوند شد. این کمپلکس مولکول الگو-مونومر عاملی (۴) بعد وارد پلیمر دی‌وینیل بنزن شد (شکل ۱-۳) (۱۹ و ۲۰). این پیشرفت‌های مهم، جایگذاری مونومرهای عاملی برای برهمکنش بهینه با مولکول الگو را ممکن کرد.



شکل ۱-۳

کار عمده دیگر در زمینه قالب زنی مولکول‌ها توسط موسباخ و همکاران در سال ۱۹۸۴ هنگامیکه روش جدیدی برای تشکیل کمپلکس پیش پلیمریزاسیون با استفاده از برهمکنش‌های غیر کوالانت را معرفی کردند، صورت گرفت. (۲۱) بجای قالب‌زنی مولکول‌های هدف بروش کوالانت، یک کمپلکس مولکول هدف با استفاده از برهمکنش‌های الکترواستاتیک و پیوند هیدروژنی تشکیل شد تا مونومرهای عاملی را در پلیمر جای دهد. از زمان این پیشرفت‌های اولیه، انفجاری از پژوهش‌ها در زمینه قالب زنی مولکولی در نشریات علمی صورت گرفته است. (۲۴، ۲۲، ۱۳)

مخلوط واکنش پلیمریزاسیون از مولکول الگو به همراه مونومر های عاملی و مقدار اضافی مونومر های شبکه کننده (کلاً بیش از ۸۰٪) تشکیل شده است. یک حلال خنثی (پروژن) و آغاز گر رادیکال آزاد بقیه محلول پلیمری را می سازد. اکثر پلیمرهای قالب مولکولی با استفاده از برهمکنش های غیر کووالانت بین مولکول الگو و مونومر عاملی صورت می گیرد. این باعث سهولت زیاد این نوع سیستم می شود چون نیازمند هیچ مرحله سنتزی برای پیوند کووالانسی الگو به مونومر نیست. بعلاوه، جداسازی الگو بدون نیاز به مراحل شیمیایی اضافی انجام می شود. پلیمریزاسیون حرارتی یا آغازش نوری فورمولاسیون منجر به ساخت پلیمری نامحلول با درجه بالایی از شبکه شدن حاوی مولکول الگو، می شود. مولکول الگو را از شبکه پلیمری پس از یک مرحله شکست پیوند در مورد قالب زنی غیر کووالانت جداسازی می شود. بطور ایده آل، آنچه در ماتریس پلیمری که دارای حفره های سه بعدی است که مکمل مولکول الگو از نظر شکل و اندازه و جهتگیری گروه های عاملی باقی می ماند.

برجسته ترین مشخصه MIP ها قابلیت آنها به پیوند یک مولکول هدف بطور اختصاصی است. اندازه گیری این قابلیت اختصاصی و پارامترهای مربوط با پیوند طبیعتاً مورد توجه پژوهشگران است. تعیین این پارامترها معمولاً براساس اطلاعاتی که بررسی های باز پیوندی یا آزمایشات کروماتوگرافی به دست می آیند. این اطلاعات به دست آمده از آزمایشات عموماً شامل غلظت های بالا و پایین سایت های پیوندی و متوسط ثابت تشکیل کمپلکس برای این سایت هاست.

در بیشتر موارد متوسط ثابت تشکیل کمپلکس نشان دهنده یک طیف گسترده از سایت ها با تمایلات مختلف است. این گوناگونی سایت های اتصال یکی از پارامترهای مشکل آفرین در قالب زنی مولکولی می باشد اما روش هایی در متون علمی برای محاسبه سایت های پیوندی در روی جامدات گزارش شده است (۲۵-۲۶).. تعداد کمی از این ها در ارتباط با MIPs می باشد. بهترین روش برای تحلیل اطلاعات پیوند MIPs توسط Scatchard تحلیل شده است (۲۷). آخرین آنها روش جدیدی نظیر آنچه که اخیراً گزارش شده است یعنی کار برد روش طیف تمایلی را به است (۲۸-۲۹).

۴-۱- قالب زنی کووالانسی

روش قالب زنی کووالانسی نیازمند سنتز مشتق قابل پلیمریزه شدن مولکول الگو است. پیوندهای کووالانت طوری انتخاب می شوند که شکست آنها بعد از پلیمریزاسیون ممکن باشد. پس از مرحله گسست گروه های عاملی با مولکول قالب گیری شده از طریق تشکیل مجدد پیوند کووالانت یا برهمکنش های غیر کووالانت برهم کنش می کنند. بعضی از پیوندهای کووالانت رایج برای این هدف از این قرار هستند: کربوسیلیک اسید، استرهای بروئیک^۵، کتالها^۶، بازهای شیف^۷ هستند. در این زمینه کمپلکس های فلزی نیز دخیل هستند که می توانند به ملکول های الگو متصل و آنها جهت دهی دهند (۳۴-۳۶). مثال نمونه کمپلکس کووالانسی مولکول الگو در جدول زیر داده شده است

^۵ Boronic acid

^۶ ketals

^۷ Schiff bases

Type of Linkage	Template	Monomer	Complex	Ref.
Ketal				33
Schiff Base				2
Boronic Ester				31
Metal complex				35

جدول ۱-۱

روش کووالانسی پیش آرایش چندین مزیت نسبت به روش‌های غیر کووالانسی دارد، شاید مهمترین آن این باشد که نیازمند هیچ مونومر عاملی اضافی نیست، این باعث می‌شود که تعداد پیوندهای غیر اختصاصی بین آنالیت و ماتریکس پلیمری به حداقل برسد. یک برهمکنش غیر اختصاصی در این مورد بین آنالیت و سایت پیوندی معین به وجود می‌آید. علاوه بر این، قالب‌زنی کووالانسی سایت‌های پیوندی بخوبی طراحی شده را ایجاد می‌کنند بنابراین توزیع سایت‌های پیوندی با تمایلات متغیر به مولکول الگو کم می‌شود معایب بالقوه این تکنیک شامل مراحل اضافی لازم برای سنتز کمپلکس الگو/مونومر و گسست شیمیایی مولکول الگو از پلیمر می‌باشد. اگر پیوند مجدد که از طریق بازتشکیل پیوندهای کووالانت تشکیل می‌گردد صورت پذیرد، بایستی سرعت باز پیوند آهسته باشد و برای برخی کاربردها نظیر جداسازی کروماتوگرافی مناسب نیست.

۱-۵- پلیمریزاسیون قالب‌زنی غیر کووالانت

قالب‌زنی غیر کووالانسی از برهمکنش‌های ضعیف‌تر بین مونومر عاملی و مولکول الگو و مونومر شبکه‌کننده برای جای دادن گروه‌های عاملی و شکل دادن حفره پیوندی استفاده می‌کند. برهمکنش‌هایی که عموماً بیشتر مورد استفاده اند از این قرار هستند: پیوندهای هیدروژنی (۳۷ و ۲۱) الکترواستاتیک (۳۸) Pi-Pi (۳۹)، برهمکنش‌های هیدروفوبی (۱۰). برخی مثال‌های نمونه وار کمپلکس الگوی غیر کووالانت در جدول زیر داده شده است.

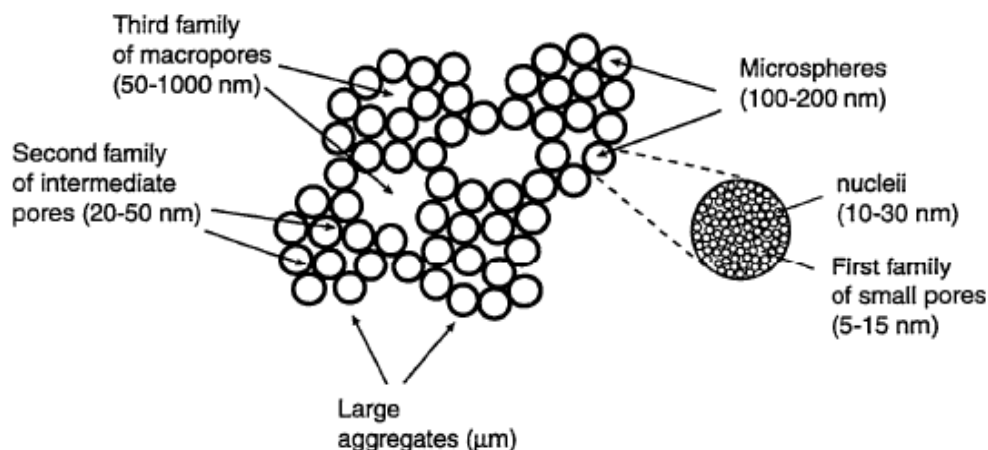
Type of Linkage	Template	Monomer	Complex	Ref.
Electrostatic				38
Hydrogen Bond				6,37
				21

شکل ۴-۱

روش غیر کووالانت دارای مزیت نسبی اجرایی آن نسبت به روش کووالانت است، مراحل عملی کمتری دارد و سازگاری بیشتری با روش های اتوماتیک و ترکیبی دارد. بعلاوه، نوع و شمار مولکول های الگوی مناسب بیشتر از انهایی است که بروش کووالانت می توان تهیه کرد است. اما، این روش محدود به مولکول الگو هایی است که بتوانند برهمکنش تا حدی قوی با مونومر های عاملی داشته باشند. مضافاً، معمولاً به مقدار اضافی مونومر عاملی در مخلوط پلیمری نیاز است که نتایج دلخواه را تضمین کند. با توجه به این نیاز، پلیمرهایی که به این روش تهیه می شوند حاوی تعداد زیادی گروه های عاملی اند که در جذب های غیر اختصاصی شرکت می کنند. باین دلیل، غالباً لازم است که نسبت مولکول الگو به گروه های عاملی را بهینه شود تا انتخابگری را حداکثر و در عین حال برهمکنش های غیر اختصاصی را به حداقل برسد.

۶-۱- ماتریس پلیمری

پلیمر های مورد استفاده در قالب زنی مولکولی با کمی استثنا، پلیمرهایی با درجه شبکه شدگی بالای خلل و فرج دار بزرگ (مشبک بزرگ) هستند. مورفولوژی پلیمر های ماکروپروس پیچیده است و تحت تاثیر تعدادی فاکتور های دخیل از جمله دانسیته شبکه کننده و حلال (پروژن) مورد استفاده در پلیمریزاسیون است. در کوچکترین مقیاس، پلیمر متشکل از هسته های پلیمری بهم پیوسته است (شکل زیر). اندازه هسته ها که توده پلیمری خلل و فرج دار را تشکیل می دهند بین ۳۰-۱۰ نانومتر تغییر می کند. این هسته ها در میکروسفر های بزرگتر (گویچه ها) با اندازه ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر مجتمع می شوند. این میکوسفرها مجتمع های بزرگتری را تشکیل می دهند که اندازه آنها می تواند به چندین میکرون برسند.



شکل ۱-۵

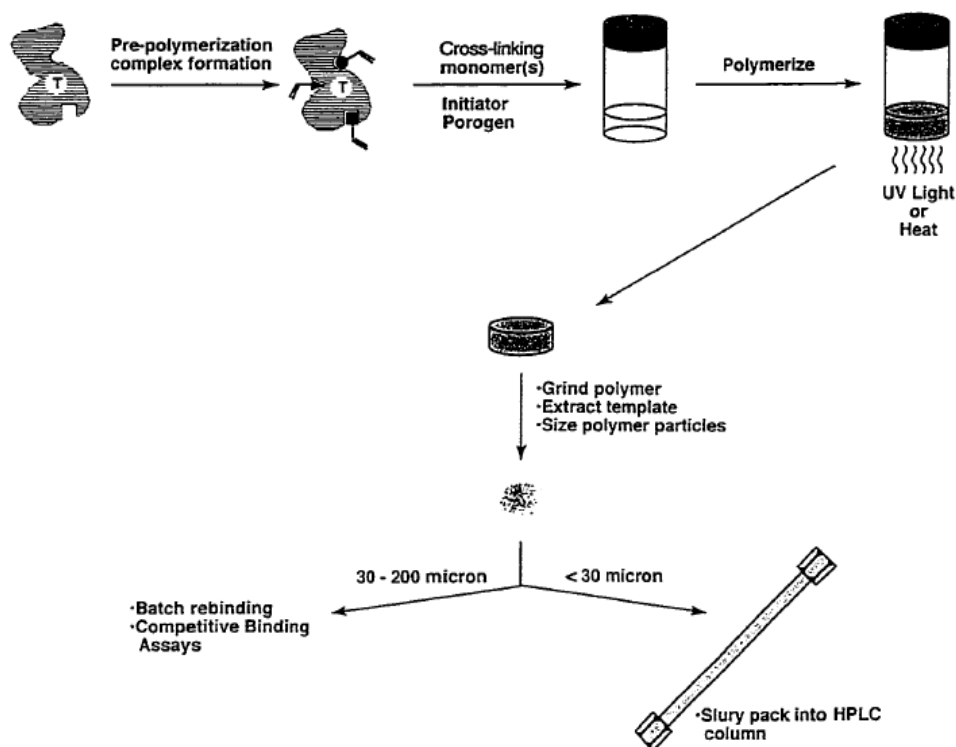
حفرات در پلیمر ماکروپروس در عمل متشکل از فضاهای خالی بین تجمعات بزرگ (ماکروپورها، بقطر ۵۰-۲۰ نانومتر)، یا در بین خود گویچه‌ها یک خوشه (مزوفور، بقطر < 2 نانومتر). مساحت سطح و توزیع اندازه حفرات آرایش داخلی گویچه‌ها و خوشه‌ها در پلیمر ماکروپروس را منعکس می‌کند و عمدتاً بستگی به ترکیب مخلوط پلیمری و شرایط واکنش دارد. مؤثرترین متغیرهایی که مساحت سطح و توزیع اندازه ذرات را تعیین می‌کند درصد مونومر شبکه‌کننده است، نوع و مقدار حلال (پروژن)، غلظت آغازگر رادیکالی و دمای واکنش هستند. مساحت سطح نمونه وار پلیمر قالبی در گستره $100-400 \text{ m}^2/\text{g}$ قرار دارد. توزیع اندازه ذرات بمقدار زیادی، به نوع ماتریس پلیمری بستگی دارد و می‌تواند از حفره متوسط تاحفره بزرگ، تغییر کند.

چند سیستم پلیمری برای استفاده در تکنولوژی قالب زنی مولکولی ابداع شده‌اند. اکنون، در درجه اول اکریلات، استایرن، و یا مواد برپایه سیلان بررسی شده‌اند، اکثریت سیستم‌های مورد استفاده براساس شبکه‌کننده‌ها و مونومرهای اکریلات قرار دارند. روش کار پلیمریزاسیون رادیکالی مورد استفاده برای این سیستم‌ها به دلایلی مناسب‌تراند. واکنش پلیمریزاسیون معمولاً خیلی سریع بوده و با حرارت یا تابش نور آغاز می‌شود. بعلاوه، پلیمریزاسیون رادیکال آزاد با طیف گسترده‌ای از حلال‌ها و مولکول‌های الگو سازگار است.

حلال مورد استفاده در پلیمریزاسیون نقش مهمی در فرآیند قالبگیری دارد. حلال بر قدرت برهمکنش‌های غیر کوالات علاوه بر مورفولوژی پلیمر اثر می‌گذارد. در کل، پروژن‌های قطبی‌تر انتخابگری کمتری را باعث می‌شوند. اما، تاثیر پروژن روی مورفولوژی پلیمرها ممکن است جبران این عقبگرد آشکار را بکند. خواص خلل و فرج دار بودن ماتریس پلیمر بشدت به نوع پروژن مورد استفاده دارد.

پلیمرهای قالب گیری معمولاً از طریق پلیمریزاسیون توده‌ای تهیه می‌شوند (شکل ۱/۴). این روش یک پلیمر یکپارچه‌ای که بعداً بایستی برای جداسازی مولکول الگو انجام شود. تولید می‌کند. پلیمر یکپارچه به ذرات ریزتری آسیاب می‌شود تا برای استفاده تجزیه‌ای آماده شود. در مورد قالب گیری غیر کوالات، رهائش مولکول الگو از پلیمر غالباً توسط حلالی مثل متانل صورت می‌گیرد. در برخی موارد، استفاده از کمی اسید برای کمک به جدا کردن الگو مفید است. با سیستم‌های قالب گیری کوالات شرایط برای حذف الگو با الزاماتی جهت گسست پیوند شیمیایی الگو-مونومر تعیین می‌شود.

استخراج مولکول الگو پس از آسیاب پلیمر و بدنبال آن سایزبندی کردن ذرات حاصله است. در برخی موارد روش تجزیه ای استفاده کننده از MIP ها اندازه ذرات مورد نیاز را تعیین می کند. برای مثال کاربرد آنها در جداسازی نظیر HPLC به اندازه ذرات کوچک ($25\mu\text{m}$) و توزیع ذرات باریک نیاز دارد. از طرف دیگر، تجزیه با پیوند پیمانه ای (Batch) را می توان با ذرات بزرگتر انجام داد که کار با آن آسانتر و بکارگیری مواد ساده تر است.



شکل ۱-۶ مراحل تهیه و فرآیند MIP

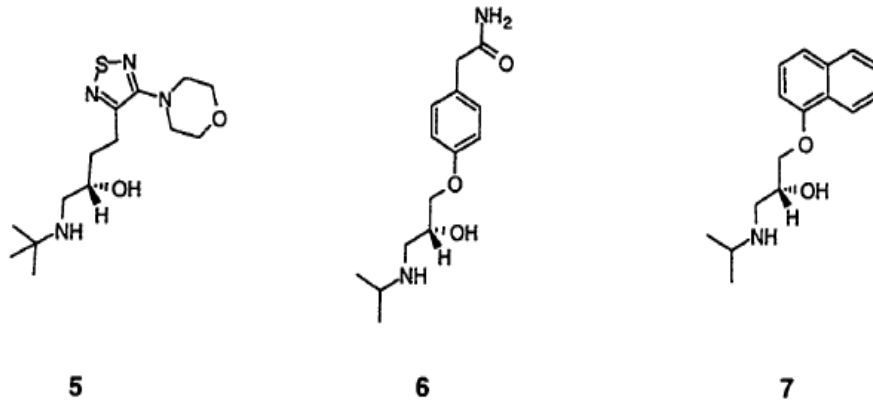
۷-۱- کاربرد های پلیمر قالب مولکولی

۱-۷-۱- جداسازی

کاربرد MIP ها بعنوان فاز ساکن در کروماتوگرافی، بیشترین کار پژوهشی روی آن صورت گرفته است. قالب زنی یک راه ساده و مستقیمی را برای تهیه مواد جداسازی انتخابی از پیش معین را فراهم می کند. لیست مولکول هایی را که مورد آزمون قرار گرفته اند شامل بیومولکول ها نظیر آمینواسیدها (۲۱ و ۴۲) پپتیدهای کوچک (۴۳:۴۴)، پروتئین ها (۴۵ و ۴۵)، کربوهیدرات ها (۴۶) بازهای نوکلوتید (۳۷)، استروئیدها (۴۷) و تعدادی از مولکول دارویی کوچک است.

در زمینه جداسازی، مسئله تفکیک انانتیومر ها با استفاده از MIP ها در مرکز توجه بسیاری از پژوهش ها بوده است. شماری از فازهای ساکن کایرال (CSP) تجاری وجود دارند که برای جداسازی انانتیومر ها استفاده می شوند. CSP های قالبی یک نظم و ترتیب شویش قابل پیش بینی دارند که CSP های تجاری موجود فاقد آنند.

اولین نمونه استفاده از MIP ها بعنوان CSP ها توسط موسباخ وهمکارانش (۵۰) گزارش شد. در این گزارش موسباخ جداسازی انانتیومری مستقیم β -گیرنده (-)-تیمولول (شکل-۲-۱) را با استفاده از یک فاز ساکن کایرال تهیه شده بروش قالب زنی مولکولی انجام دادند.



شکل-۲-۱- ساختار گیرنده بتا- آدرنرژیک تیمول (۵)، اتنول (۶) و پروپانول

با وجودی که عمده پژوهش های جداسازی بر روی تهیه فاز های ساکن برای HPLC متمرکز شده است (۵۱). MIP ها نیز برای تکنیک های تجزیه ای دیگری مورد استفاده قرار گرفته اند.

یکی از کاربردهای مهم MIP ها در استخراج فاز جامد (SPE) است (۵۲-۵۴). انتخابگری ار پیش تعیین شده پلیمرهای قالبی و داشتن انتخابگری بالی جاذب ها می تواند این سیستم ها را بسیار کارا سازد. مواد SPE قالب مولکولی توانایی خود را برا بهبود حساسیت برای آنالیز نمونه های زیست محیطی مقادیر بسیار کم از طریق استخراج حجم های بزرگ نمونه نشان داده است. الکتروفورز کاپیلاری با استفاده از فاز ساکن قالب مولکولی و رانش فاز متحرک الکترواسمزی نیز بررسی شده اند (۵۵-۵۶). این روش پتانسیل را دارد که عملکرد بهتری نسبت به HPLC داشته باشد و نیز مزیت به حد اقل رسانی مصرف مواد شیمیایی بویژه مولکول الگو را دارد. استفاده از غشاهای پلیمر قالب مولکولی برای انتقال مولکول ها زمینه تحقیقات وسیع است (۵۷-۵۸). جداسازی برپایه غشاءها بالقوه دارای کارایی بیشتر نسبت به تکنیک های جداسازی رقیب است. کاربردهای بالقوه آن در صنایع جداسازی گاز ها، پتروشیمی و دارویی وجود دارد.

۲-۷-۱- گیرنده های مصنوعی

عیارسنج پیوندی برای تعیین مقادیر کم ترکیبات سرم خون و سایر سیستم ها و برای غربال کردن ترکیبات متمایل به یک گیرنده بکار می روند. عیار سنج از این نوع به یک گیرنده اختصاصی، اغلب یک آنتی بادی که اختصاصاً به مولکول مورد بررسی نیاز دارد. آنتی بادی ها غالباً خواص بسیار عالی تشخیصی برای مولکول متقابل (آنتی ژن) نشان می دهد. اما، کاربرد آنها در شرایط سخت بخاطر حساسیت محدود آن است و آنچه که می توان در نظر داشت هزینه بالای تولید آن است. آنتی بادی های مصنوعی و گیرندهایی که بروش قالب زنی

مولکولی تهیه می شوند از نظر تئوری مکمل جاذب همتهای طبیعی اشان هستند. چندین بررسی نشان داده که پلیمرهای قالب مولکولی می توانند بعنوان نسخه های مصنوعی آنتی بادی ها عمل کنند و بعنوان اجزای در ایمنی سنجی بکار روند. این بررسی ها با استفاده از روش های رادیولیگاند پیوندی و روش پیوند پیمانهای مقایسه شده اند. (۶۱-۵۹)

اولین کاربرد پلیمر قالب مولکولی بعنوان جزء تشخیص در یک عیارسنج لیگاند پیوندی رادیو نشان برای تشخیص دیازپام و توفیلین در سرم انسانی بود. نتایج حاصله قابل مقایسه با روش تثبیت شده برای این داروها بود. روش بکار گرفته برای این تحقیق استفاده از ممانعت پیوند رادیونشان به آنالیت در سرم بود. مقدار رادیولیگاند متصل به پلیمر معکوساً متناسب با غلظت آنالیت در سرم بود.

۳-۷-۱- کاتالیست ها

یکی از چالش برانگیزترین کاربردهای پلیمر قالب مولکولی ساخت کاتالیست های طراحی شده است. بدلیل قابلیت آرایش دادن گروه های عاملی در ماتریس پلیمری MIPها خود را وارد این کاربرد کرده اند. روش های تهیه MIP های کاتالیستی شامل: (۱) استفاده از یک الگو که گروه های کاتالیست داخل سایت های پیوندی (۲) استفاده از حالت گذرا مشابه مولکول الگو (۳) استفاده از کمپلکس های کتوردینه برای تاثیر گذاری روی واکنش کاتالیستی.

۴-۷-۱- سنسور ها

MIPها بعنوان عناصر تشخیص در ابزار های حسگر شیمیایی استفاده می شوند. حسگرهای زیستی از عنصر تشخیصی مثل یک آنتی بادی یا آنزیم به همراه یک مبدل استفاده می برند. یک سیگنال شیمیایی حاصله از پیوند آنالیت به گیرنده که بعداً به یک سیگنال الکتریکی یا نوری تبدیل می شود را بتواند رصد شود. در بسیاری موارد، توسعه اجزاء تشخیص دهنده فراتر از روشهای تبدیل سیگنال نظیر نوری، مقاومتی، موج اکوستیک سطحی (SAW) یا اندازه گیری ظرفیت الکتریکی قرار می گیرد. پتانسیل قابل توجهی برای ابزارهای حسگر شیمیایی چنانچه اجزاء تشخیص دهنده موجود باشند.

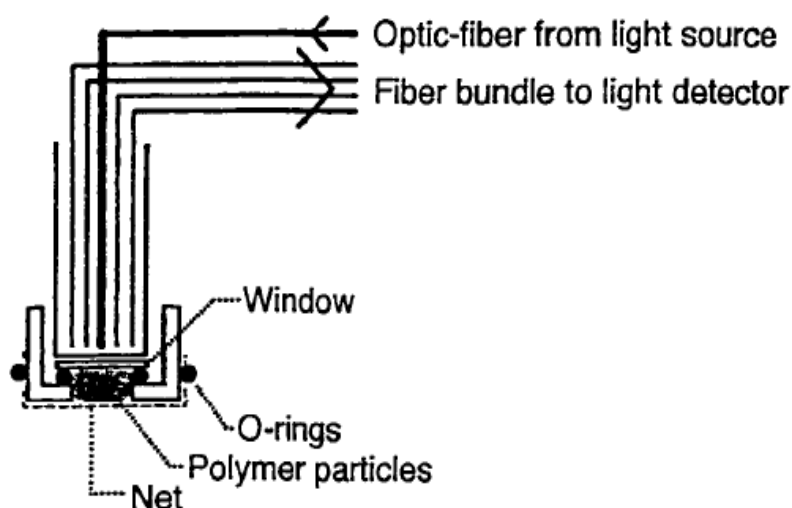
مزیت های بالقوه ای که با استفاده از MIP ها بعنوان عنصر تشخیص دهنده بجای گیرنده های بیولوژیکی حاصل می شود. از آنجاییکه MIP ها گیرنده هایی مصنوعی اند، ذخیره ای مجازی از آنالیت ها دارند. بعلاوه، MIP ها در مقابل شرایط نامساعد پایدارند که قابل قیاس با حسگر های برپایه بیولوژیکی نیست. مضافاً، قابلیت آن ها برای بکارگیری عنصر سیگنال دهنده، نظیر میله فلوتورسانس، که در مجاورت سایت پیوندی می توان در سنسور استفاده کرد. ممکن است سنسورهایی با آرایه ای از پلیمرهای قالبی برای تعدادی از آنالیت ها جهت ساخت یک سنسور تکی که قادر به شناسایی مواد متعدد باشد، بکار برد. برخی از مثال های کاربرد سنسور های MIP و گستره تشخیص آنها در جدول زیر نشان داده شده است.

Class	Analyte	Functional Monomer	Detection Range	Ref.
Fluorimetry	Dansyl-L-phenylalanine	MAA, 2VPy	0-30 $\mu\text{g/mL}$	64
	cAMP	DMASVBP+HEMA	0.1-100 μM	65
Conductometry	Atrazine	DEAEM	0.01-0.5 mg/L	66
Amperometry	Morphine	MAA	0.1-10 $\mu\text{g/mL}$	67
Luminescence	PMP	Eu(III)+DVMB	0.125-150000 $\mu\text{g/L}$	34,68
pH	Glucose	STACNCu	0-25 mM	35

جدول ۱-۲

استفاده از اسپکتروسکوپی لومینانس ترکیب شده با فایبر اپتیک سیستم‌هایی برای کاربرد سنسورها مهیا می‌کند. استفاده از پلیمر قالب‌زنی مولکولی در ترکیب با این سیستم می‌تواند انتخابگری شیمیایی را به این نوع سنسور ها اضافه کند. این تکنولوژی برای تشخیص انواع زیادی از ترکیبات شامل عوامل عصبی^۸، علف کش^۹، مولکول های دارویی (۶۵) و بیو مولکول ها بکار می‌رود. (۷۱-۶۵)

موسباخ و همکاران با استفاده از یک ابزار حسگر الیاف-نوری بر پایه MIP یک آمینو اسید فلئورسانس نشان(دانسیل-ال-فنیل آلانین) (۶۴) را نشان دادند. این مواد با استفاده از MAA و ۲-وینیل پیریدین بعنوان مونومر ها و EGDMA بعنوان مونومر شبکه کننده تهیه شدند. یک سیستم ساخته شد که در آن ذرات پلیمر در مقابل نوک الیاف نوری با استفاده از یک تور نایلون نگه داشته شد.



شکل ۱-۷

در هر دو سیستم، پلیمر ها افزایش تمایلی به انانتیومر قالب شده نشان می‌دهد. این افزایش در فلئورسانس در سیستم الیاف نوری را نشان داد. مضافاً، قابلیت دنبال کردن افزایش در غلظت با رصد افزایش فلئورسانس نشان می‌دهد. پیوند آنالیت به پلیمر می‌تواند

^۸ NERVE AGENT

^۹ HERBICIDES

در یک زمان واقعی در همان زمان رخ دهد که برای رسیدن به حالت ثابت ۴ ساعت بود این زمان اتصال مجدد با زمان تعادل این سیستم
قابلی ارتباط دارد.

References

- 1) Wulff, G.; Kirstein, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 684-686.
- 2) Shea, K. J.; Stoddard, G. J.; Shavelle, D. M.; Wakui, F.; Choate, R. M. *Macromolecules* **1990**, *23*, 4497-4507.
- 3) Bystrom, S. E.; Borje, A.; Akermark, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2081-2083.
- 4) Whitcombe, M. J.; Rodriguez, M. E.; Villar, P.; Vulfson, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7105-7111.
- 5) Kempe, M.; Mosbach, K. *J. Chromatogr.* **1995**, *691*, 317-323.
- 6) Spivak, D.; Gilmore, M. A.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4388-4393.
- 7) Hart, B. R.; Rush, D. J.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 460-465.
- 8) Sellergren, B.; Shea, K. J. *J. Chromatogr.* **1993**, *654*.
- 9) Matsui, J.; Kato, T.; Takeuchi, T.; Suzuki, M.; Yokoyama, K.; Tamiya, E.; Karube, I. *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 2223-2224.
- 10) Yu, C.; Ramstrom, O.; Mosbach, K. *Anal. Lett.* **1997**, *30*, 2123-2140.
- 11) Dhal, P. K.; Arnold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7417-7418.
- 12) Gamez, P.; Dunjic, B.; Pinel, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8779-8782.
- 13) Wulff, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1812-1832.
- 14) Haupt, K.; Mosbach, K. *Trends Biotechnol.* **1998**, *16*, 468-475.
- 15) Muldoon, M. T.; Stanker, L. H. *Chem. Ind.* **1996**, 204-207.
- 16) Dickey, F. H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1949**, *35*, 227 Proceedings of the National Academy of Science.
- 17) Dickey, F. H. *J. Phys. Chem.* **1955**, *59*, 695.
- 18) Curti, R.; Colombo, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3961.
- 19) Wulff, G.; Sarhan, A.; Zabrocki, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1972**, *11*, 341.
- 20) Wulff, G.; Sarhan, A.; Zabrocki, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *44*, 4329-4332.
- 21) Andersson, L.; Sellergren, B.; Mosbach, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *1984*, 45.
- 22) Shea, K. J. *Trends Polym. Sci.* **1994**, *2*, 166-173.
- 23) Ramstrom, O.; Ansell, R. J. *Chirality* **1998**, *10*, 195-209.
- 24) Mosbach, K.; Ramstrom, O. *Bio-Technology* **1996**, *14*, 163-170.
- 25) Re, N. J. *Colloid. Interf. Sci.* **1994**, *166*, 191.
- 26) Ruzic, I. *Mar. Chem.* **1996**, *53*, 1-15.
- 27) Scatchard, G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1949**, *51*, 660.
- 28) Umpleby, R. J.; Bode, M.; Shimizu, K. D. *Analyst* **2000**, *125*, 1261-1265.
- 29) Umpleby, R. J.; Shimizu, K. D. *Polym. Prep.* **2001**, *42*, 671-672.
- 30) Sellergren, B.; Andersson, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3381-3383.
- 31) Wulff, G.; Minarik, M. *J. Liq. Chromatogr.* **1990**, *13*, 2987-3000.
- 32) Shea, K. J.; Stoddard, G. J.; Sasaki, D. Y. *Macromolecules* **1989**, *22*, 4303-4308.
- 33) Shea, K. J.; Sasaki, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4109-4120.
- 34) Jenkins, A. L.; Uy, O. M.; Murray, G. M. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 373-378.
- 35) Chen, G. H.; Guan, Z. B.; Chen, C. T.; Fu, L. T.; Vidyasankar, S.; Arnold, F. H. *Nat. Biotechnol.* **1997**, *15*, 354-357.
- 36) Dhal, P. K.; Arnold, F. H. *Macromolecules* **1992**, *25*, 7051-7059.
- 37) Shea, K. J.; Spivak, D. A.; Sellergren, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3368-3369.
- 38) Wulff, G.; Schonfeld, R. *Adv. Matls.* **1998**, *10*, 957+.

- 39) Lubke, M.; Whitcombe, M. J.; Vulfson, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13342-13348.
- 40) Guyot, A. *Synthesis and Separations Using Functional Polymers*; John Wiley & Sons: New York, 1989.
- 41) Lloyd, L. L. *J. Chromatogr.* **1991**, *544*, 201-217.
- 42) Sellergren, B.; Ekberg, B.; Mosbach, K. *J. Chromatogr.* **1985**, *347*, 1-10.
- 43) Rachkov, A.; Minoura, N. *J. Chromatogr.* **2000**, *889*, 111-118.
- 44) Hart, B. R.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2072-2073.
- 45) Dabulis, K.; Klibanov, A. M. *Biotechnol. Bioeng.* **1992**, *39*, 176-185.
- 46) Nilsson, K. G. I.; Sakaguchi, K.; Gemeiner, P.; Mosbach, K. *J. Chromatogr.* **1995**, *707*, 199-203.
- 47) Sreenivasan, K. *J. App. Pol. Sci.* **1997**, *68*, 1863-1866.
- 48) Vlatakis, G.; Andersson, L. I.; Muller, R.; Mosbach, K. *Nature* **1993**, *361*, 645-647.
- 49) Andersson, L. I. *J. Chromatog. B* **2000**, *739*, 163-173.
- 50) Fischer, L.; Muller, R.; Ekberg, B.; Mosbach, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9358-9360.
- 51) Remcho, V. T.; Tan, Z. *J. Anal. Chem.* **1999**, *71*, 248A-255A.
- 52) Rashid, B. A.; Briggs, R. J.; Hay, J. N.; Stewenson, D. *Anal. Commun.* **1997**, *34*, 303-305.
- 53) Sellergren, B. *Trends Anal. Chem.* **1999**, *18*, 164-174.
- 54) Stevenson, D. *Trends Anal. Chem.* **1999**, *18*, 154-158.
- 55) Lin, J. M.; Nakagama, T.; Uchiyama, K.; Hobo, T. *Chromatographia* **1996**, *43*, 585-591.
- 56) Vallano, P. T.; Remcho, V. T. *J. Chromatogr.* **2000**, *887*, 125-135.
- 57) Mathewkrotz, J.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8154-8155.
- 58) Hedborg, E.; Winquist, F.; Lundstrom, I.; Andersson, L. I.; Mosbach, K. *Sens. Actuators, A* **1993**, *37-8*, 796-799.
- 59) Haupt, K. *React. Funct. Polym.* **1999**, *41*, 125-131.
- 60) Owens, P. K.; Karlsson, L.; Lutz, E. S. M.; Andersson, L. I. *Trends Anal. Chem.* **1999**, *18*, 146-154.
- 61) Ye, L.; Cormack, P. A. G.; Mosbach, K. *Anal. Commun.* **1999**, *36*, 35-38.
- 62) Mosbach, K. *Protein Eng.* **1995**, *8*, 54-54.
- 63) Beach, J. V.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 379-380.
- 64) Kriz, D.; Ramstrom, L.; Svensson, A.; Mosbach, K. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 2142-2144.
- 65) Turkewitsch, P.; Wandelt, B.; Darling, G. D.; Powell, W. S. *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 2025-2030.
- 66) Piletsky, S. A.; Piletskaya, E. V.; Elgersma, A. V.; Yano, K.; Karube, I.; Parhometz, Y. P.; Elskaya, A. V. *Biosens. Bioelectron.* **1995**, *10*, 959-964.
- 67) Kriz, D.; Mosbach, K. *Anal. Chim. Acta.* **1995**, *300*, 71-75.
- 68) Jenkins, A. L.; Uy, O. M.; Murray, G. M. *Anal. Commun.* **1997**, *34*, 221-224.
- 69) Kroger, S.; Turner, A. P. F.; Mosbach, K.; Haupt, K. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3698-3702.
- 70) Bjarnason, B.; Chimuka, L.; Ramstrom, O. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2152-2156.
- 71) Hirayama, K.; Kameoka, K. *Bunseki Kagaku* **2000**, *49*, 29-33.

علیرغم غنی بودن متون علمی در باره تکنولوژی قالب زنی مولکولی که طی دهه های اخیر انتشار یافته است، مکانیسمهای شناسایی مولکولها و کنترل منطقی آنها کاملاً شناخته نشده‌اند بنابراین مانع از بهینه سازی روش قالب زنی مولکولی شده است. قابلیت شناسایی مولکولی به چندین عامل نظیر مکمل بودن از نظر شکلی، مکمل بودن از نظر گروه‌های عاملی، تداخلات ناشی از محیط اطراف بستگی دارد. نظیر مکمل بودن گروه عاملی، با وجود اینکه تمامی برهمکنش‌های غیر کووالانسی قابلیت کاربرد برای شناسایی مولکولی بین یک مولکول هدف و یک سایت شناساگر تشکیل شده توسط قالب زنی مولکولی را دارد و ماهیت مولکول الگو و مونومرها و خود واکنش پلیمریزاسیون کیفیت و کارایی محصول پلیمری را تعیین می‌کند. مضافاً، کمیت و کیفیت سایت‌های شناسنده پلیمر قالب‌گیری مولکولی یک عملکرد مستقیم مکانیسم‌ها و میزان برهمکنش‌های موجود در مخلوط پیش از پلیمریزاسیون است. تشخیص پلیمر یک حافظه القایی را ایجاد می‌کند که سایت‌های شناسنده را قادر می‌سازد بطور انتخابگر گونه‌های قالب زده را بشناسد.

مولکول قالب‌گیری شده، طی فرآیند قالب‌زنی و پیوند مجدد با پلیمر از طریق برهمکنش‌های غیر کووانت نظیر یونی، هیدروفوبی و پیوند هیدروژنی صورت می‌گیرد. پیوند هیدروژنی از میان برهمکنش‌ها بیشترین نقش را برهمکنش‌های تشخیص مولکولی دارد. از اینجا است که از اکریلیک اسید و متا اکریلیک اسید بعنوان مونومر عاملی استفاده می‌شود چون دارای گروه کربوکسیلیک بعنوان دهنده و گیرنده هیدروژن عمل می‌کند. این برهمکنش‌های غیر کووالانسی براحتی قابل برگشت‌اند که معمولاً از طریق شستشوی با یک اسید، باز یا متانول صورت می‌گیرد و باعث تسهیل رهایش مولکول الگو از شبکه پس از پلیمریزاسیون می‌شود. علاوه بر تنوع کلی فرآیند نیز پیوند و باز پیوند مولکول الگو بصورت برگشت‌پذیر می‌شود.

موسباخ و همکارانش [۳۵-۳۶] مثال‌های متعدد از MIP از مونومرهای (مثل: متا اکریلیک اسید (MAA)، و اکریل امید (AM) و یک مونومر شبکه‌کننده مثلاً: اتیلن گلیکول دی متا اکریلات (EDMA) در حلال پروژن نظیر کلروفرم، تولوئن، تترا هیدروفوران و استونیتریل تهیه کردند. بیشتر MIPها بروش قالب زنی غیر کووالانسی تهیه می‌شوند و سیستم‌های معمول براساس مونومرهای متا اکریلیک نظیر متا اکریلیک اسید بنا شده‌اند زیرا گروه کربوکسیل اغلب بعنوان گروه اتصالی پیوند هیدروژنی و گروه عاملی اسیدی قالب زنی مولکولی، شبکه‌کننده EDMA عمل می‌کند. پلیمرهایی که با شبکه‌کننده سه عاملی پنتا اریتریتول تری اکریلات و تری متیلو پروپان تری متا اکریلات (TRIM) نسبت به اتمهایی که با EDMA به لحاظ ظرفیت بار گذاری و تفکیک بهتر برتری دارند.

نیکولاس [۳۵-۳۶] محاسبات ترمودینامیکی تشخیص MIP را مطالعه کرد. او بیان داشت که درجه تشکیل کمپلکس الگودر لحظه تعادل توسط تغییر در مقدار انرژی آزاد گیبس در هریک از حالت‌های برهمکنش‌های الگو-مونومر عاملی تعیین می‌شود. هنگام فاز پیش آرایبی تحت کنترل ترمودینامیکی است، کمپلکس مونومر(ها)-الگو در معرض کشش کنفورماسیونی و برهم کنش‌های واندروالسی قرار نمی‌گیرند. مضافاً، MIP در حین فرایند، بدلیل درجه بالای شبکه شدن، کنفورماسیون اش دچار

تغییرات کمی می‌شود. بدلیل اینکه پلیمریزاسیون و فرآیند پیوند مجدد ملکول الگو کلاً در حلال لیئوفیلیک انجام می‌گیرد، از برهمکنش‌های هیدروفوبی می‌توان صرف‌نظر کرد.

کیم و همکارانش [۳۷] خواص ترمودینامیکی کوپلیمرهای قالب مولکولی اف موک-ال-تریئوفان را بررسی کرده و آنها به دو روش متفاوت تهیه کردند. خواص ترمودینامیکی دو MIP متفاوت تهیه شده سه نوع سایت پیوندی همزمان در سطح اشان را نشان داد. سایت‌های دارای انرژی بالا فقط مولکول‌های قالب‌گیری شده یا الگو را جذب می‌کنند. بیشتر سایت‌های با انرژی متوسط مولکول الگو و آنتی‌پد را جذب می‌کنند اما، بخشی از فقط ملکول الگو را جذب می‌کنند. نهایتاً، سایت‌های با انرژی پایین برهم کنش‌های غیر گزینشی مولکول‌های الگو و آنتی‌پد آنها را بوجود می‌آورند. بر روی کوپلیمرهای قالب‌گیری نشده فقط دو نوع سایت وجود دارد. سایت‌های با انرژی بالا کمی انرژی کمتری از سایت‌های با انرژی متوسط MIP دارند و سایت‌های با انرژی پایین خواصی نزدیک به سایت‌های انرژی پایین بر روی MIP دارند. MIP یکپارچه دارای سایت‌های غیر انتخاب‌گر کمتری از MIP های تهیه شده به روش توده‌ای هستند.

یک لایه از روغن معدنی بروی سطح پلیمر نشانده می‌شود تا یک محیط هیدروفوب در سایت‌های اتصالی ایجاد کند و خواص تشخیص دهنده‌گی آن را در حلال‌های قطبی بهبود بخشد، توسط پیلتنسکا [۳۸] مورد بررسی قرار گرفت. کارایی پلیمر در استونیتریل نشان داد که پلیمر اصلاح شده دارای خواص گزینشگری افزونتری در مقایسه با پلیمرها اصلاح نشده هستند. بهبود سه برابری قدرت تشخیص مولکول الگو (COCAINE) به دست آمد. در همین عین برای مولکول نایژه (مورفین) بهبودی در حد ۱/۳ برابر به دست آمد. بررسی پایداری روغن معدنی پوششی بر روی پلیمر نشان داد که اثر آن تا زمان طولانی باقی می‌ماند. این روش را نمی‌توان برای گسترش دامنه شرایط آزمایش که در آن پلیمر قالب مولکولی بخوبی عمل نماید به کار برد.

۲-۲- اثر گذاری تشخیص مولکولی خاص

سنتز پلیمر قالب مولکولی یک روند کمپلکس شیمیایی را دنبال می‌کند و نیازمند درک خوبی از تعادل شیمیایی، تئوری تشخیص مولکولی، ترمودینامیک و شیمی پلیمر به منظور دستیابی به درجه بالایی از شناسایی مولکولی است [۳۹-۴۳]. پلیمرها بایستی نسبتاً صلب بوده تا ساختار حفره پس از جدا کردن الگو حفظ گردد. از طرف دیگر، پلیمرها بایست دارای انعطاف بالا بوده تا ایجاد تعادل بین رهايش و اتصال مولکول الگو در حفره صورت گیرد. این دو خاصیت متضاد هم‌اند و یک بهینه‌سازی از هر دو لازم است. نزاع بین طراحی و سنتز یک پلیمر قالب مولکولی یک دورنمای گیج‌کننده برای یک آزمایشگر مبتدی است، حداقل بدلیل متغییرهای آزمایشی جداگانه موجود در آن است. مثلاً ماهیت الگو، مونومرهای عاملی، شبکه‌کننده‌ها، حلالها و آغازگرها، روش آغاز و مدت زمان پلیمریزاسیون. مضافاً، بهینه‌سازی محصولات پلیمری با توجه به اینکه بایستی متغییرهای زیادی را در نظر گرفت، که هر کدام بالقوه بر خواص شیمیایی، مورفولوژی، توانایی شناسایی اثر می‌گذارند مشکل می‌سازد. خوشبختانه، در برخی موارد امکان دارد که بطور منطقی پیش‌بینی کرد که اگر هر کدام از متغییرهای فوق‌الذکر مثلاً نسبت شبکه‌کننده چگونه باعث تغییرات در خواص پلیمر می‌شود [۴۴-۴۸].

مولکول الگو در تمامی فرآیندهای قالب‌زنی مولکولی اهمیت اساس در جهت دهی آرایش یابی گروه‌های عاملی که به مونومرهای عاملی قفل می‌شوند، دارد. از نقطه نظر سازگاری با روش پلیمریزاسیون رادیکالی، الگو بایستی از نظر شیمیایی در شرایط پلیمریزاسیون خنثی باشد و چنانچه الگو در واکنش‌های رادیکالی شرکت می‌کند یا به هر دلیلی در شرایط پلیمریزاسیون پایدار نباشد، باید از روش‌های آلترناتیو استفاده کرد. بررسی‌های منطقی ذیل در مورد مولکول الگو انجام شود: (۱) آیا مولکول الگو دارای گروه پلیمرشونده است؟ (۲) آیا مولکول الگو دارای گروه عاملی است که بالقوه جلوی پلیمریزاسیون را گرفته یا کند کرده؟ (۳) آیا مولکول الگو در برابر دما بالاویا تابش UV پایدار می‌ماند؟ قالب‌زنی مولکول‌های الی (مثل: داروها، افت کش‌ها، اسیدهای امینه و پپتیدها، بازهای نوکلئوتید، استروئیدها و قندها) اکنون بخوبی تثبیت شده و تقریباً روتین است. الگوهای فعال نوری در بسیاری موارد برای بهینه کردن بکار می‌روند. در این موارد دقت ساختار قالب (حفره با سایتهای اتصال‌ی) توسط قابلیت اش برای تفکیک راسمیک که می‌تواند به روش ناپیوسته یا با کاربرد آن پلیمر بعنوان ساپورت کروماتوگرافی سنجیده شود.

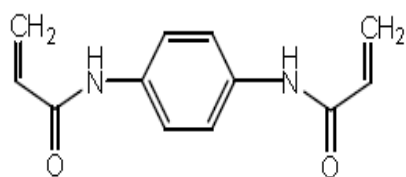
یکی از خواص دیگر روش قالب‌زنی مولکولی آنست که می‌توان برای طیف گسترده‌ای از آنالیت‌ها بکاربرد اما، نه همه مولکول‌های الگو مستقیماً را میتوان برای فرآیند قالب مولکولی بکار برد. غالب MIP روتین از مولکول‌های آلی کوچک بعنوان الگو استفاده می‌کنند. با وجود این، روش‌های استاندارد برای ترکیبات آلی بزرگتر نظیر پروتئین‌ها، سلول‌ها، پیشنهاد شده‌اند برای مولکول‌های بزرگتر هنوز در حال تلاش‌اند. دلیل اصلی آن است که مولکول‌های بزرگتر کمتر صلب بوده و بنابراین ایجاد حفره‌های پیوندی بخوبی طراحی شده در فرایند قالب‌گیری را تسهیل نمی‌کنند. علاوه بر این، ساختار ثانوی و سومی بیو مولکول‌های بزرگ نظیر پروتئین‌ها وقتی که در معرض حرارت و نور شکافت حین سنتز پلیمر قالب مولکولی قرار می‌گیرند، متأثر شوند. باز پیوند نیز مشکل است زیرا مولکول‌های بزرگ نظیر پپتیدها و پروتئین‌ها براحتی برای اشغال مجدد حفره‌های گیرنده داخل شبکه پلیمری نمی‌شوند.

۴-۲- مونومرها

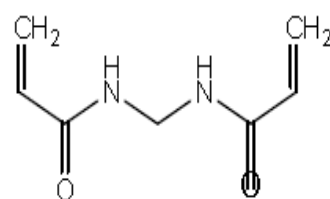
انتخاب دقیق مونومر عاملی یک از اولویت مهم برای ایجاد برهمکنش‌های مکمل با مولکول الگو و سوبستراست. (تصویر ۲) در مورد قالب‌زنی مولکولی بروش غیر کووالانسی، اثرات تغییر نسبت مونومر عاملی به الگو نیازی نیست زیرا الگو تعداد مونومرهای عاملی که می‌توانند پیوند یابند را تعیین می‌کنند، مضافاً، مونومرهای عاملی به نسبت استوکیومتری اتصال می‌یابند. در مورد قالب‌زنی غیر کووالانت نسبت بهینه مونومر/الگو از طریق ارزیابی چند پلیمر ساخته شده با فورمولاسیون‌های مختلف با افزایش مقدار الگو بدست می‌آید [۴۹]. دلیلی که برای آن تصور می‌شود، تشکیل کمپلکس محلول بین مونومر عاملی و الگو است که تحت کنترل اصل لوشاتلیه قرار دارد. بار کاربرد اصل لوشاتلیه به کمپلکس تشکیل شده پیش از پلیمریزاسیون، افزایش غلظت اجزاء یا میل به پیوند با کمپلکس در مخلوط پیش پلیمریزاسیون یک افزایش در میزان کمپلکس پیش پلیمر را پیش بینی می‌کند. در همین ارتباط یک افزایش در تعداد سایتهای اتصال گیرنده در پلیمر قالب‌گیری شده بوجود می‌آید، در نتیجه افزایشی در اتصالات یا فاکتور انتخابگری در هر گرم پلیمر بوجود می‌آید.

از مکانیسم کلی تشکیل سایتهای پیوندی MIP، مونومرهای عاملی مسئول برهمکنش‌های پیوندی در سایتهای قالب‌زنی شده هستند و برای روش قالب‌زنی غیر کووالانت، معمولاً در مقادیر زیادی نسبت به تعداد مول‌های الگو بکار برده می‌شود تا تشکیل مجتمع‌های مونومر عاملی-الگو را بهبود دهد. خیلی مهم است که گروه عاملی الگو و گروه عاملی مونومر بطریقی سازگار مکمل باشند (مثلاً دهنده هیدروژن با گیرنده هیدروژن) تا حداکثر تشکیل کمپلکس بدست آمده و در نتیجه بهره قالب‌زنی

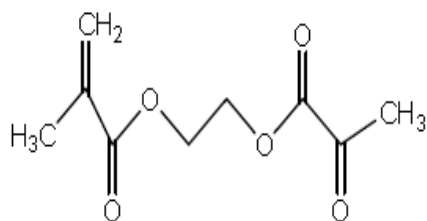
افزایش یابد. نگهداری بهتر و تفکیک از طریق دو کوپلیمر قالب زنی نسبت به پلیمر قالب زنی یگانه بدست می‌آید که در افزایش تمایل MIP به نمونه بعنوان نتیجه اثر مشترک سایت‌های اتصال‌ی نشان داده می‌شود. اما، مهم است که درجه فعالیت مونومرها به حدی باشد که کوپلیمریزاسیون را تسهیل کند.



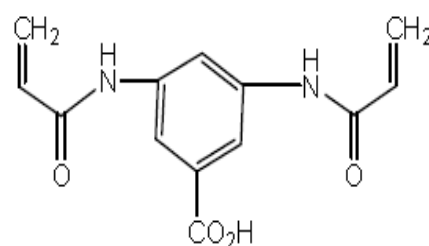
N,N'-1,4-phenylenediacrylamine



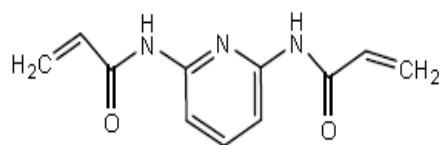
N,N'-methylene diacrylamide



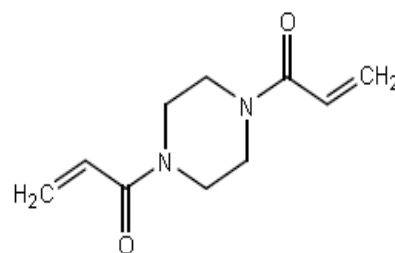
ethylene glycol dimethacrylate



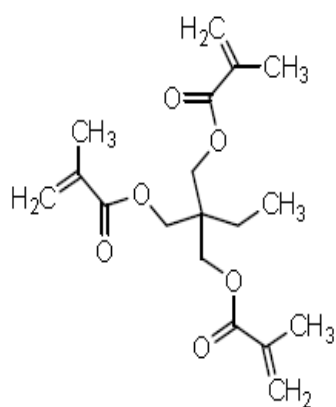
3,5-bis(acryloylamido)benzoic acid



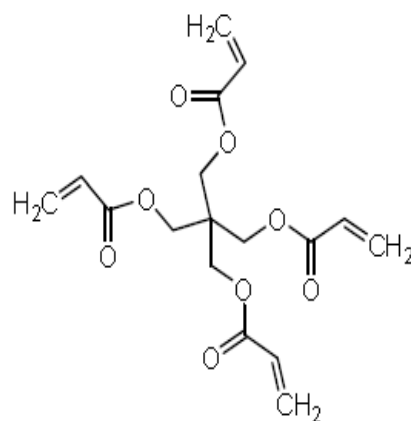
2,6-bisacryloylamidopyridine



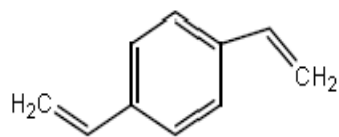
1,4-diacryloyl piperazine



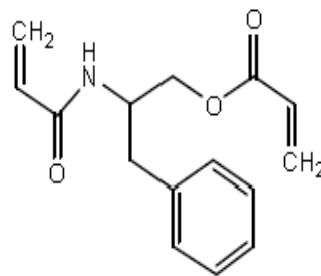
trimethylpropane trimethacrylate



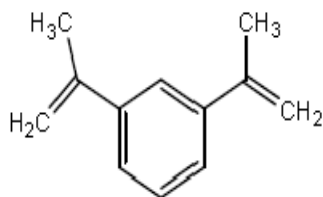
pentaerythritol tetraacrylate



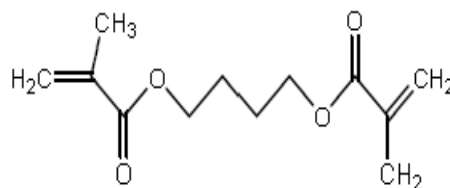
divinylbenzene



N,O-bisacryloyl-phenylalaninol



1,3-diisopropenyl benzene



tetramethylene dimethacrylate

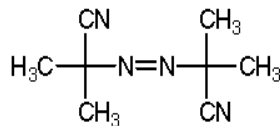
شکل ۲-۱ ساختار شیمیایی شبکه کننده های معمول مورد استفاده در قالب زنی غیر کووالانت

بسیاری از آغازگرهای شیمیایی با خواص شیمیایی متفاوت را می توان بعنوان منبع رادیکالها در پلیمریزاسیون رادیکالی به کار برد (تصویر ۴). معمولاً به مقدار کمتری در مقایسه با مونومرها مثلاً: ۱٪ وزنی یا ۱٪ مولی نسبت به کل مولهای پیوندهای دوگانه پلیمر شونده به کار برد.

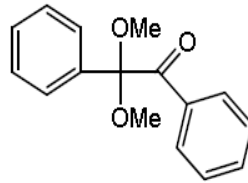
سرعت و حالت تجزیه آغازگر به رادیکالها را می توان بطرفی از جمله حرارت، تابش نور، وسایل الکتروشیمیایی بسته ماهیت شیمیایی آغاز و کنترل کرد. مثلاً، آغازگر آزو آزوبیس ایزوبوتیرو نیتریل (AIBN) به نحو مناسبی از طریق نورکافت (UV) یا شکافت گرمایی تا رادیکالهای با مرکز- کربن پایدار شده که قادر به آغاز کردن گسترش تعداد مونومرهای وینیلی بعنوان یک نمونه نمادین استفاده از AIBN و در حقیقت سایر آغازگرها جهت پلیمریزاسیون مونومرهای وینیلی، AIBN می تواند متیل متا اکریلات تحت شرایط حرارتی یا فتوشیمیایی تا تولید پلی(متیل متا اکریلات) را پلیمریزه کند.

گاز اکسیژن پلیمریزاسیون رادیکالی آزاد را کند می کند، بنابراین به منظور به حداکثر رسانی انتشار مونومر بایستی باز تولید بچ-به-بچ^{۱۰} را بهبود بخشید، حذف اکسیژن محلول بلافاصله قبل از شکل گیری توصیه می شود. حذف اکسیژن محلول با اولتراسونیک یا با عبور گاز خنثایی مانند: نیترو/زن یا آرگون از محلول انجام داد.

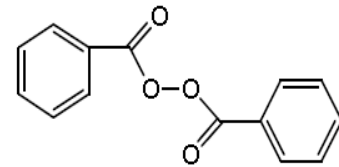
^{۱۰} Batch-to-batch



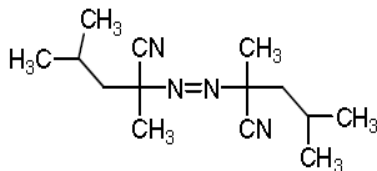
azobisisobutyronitrile



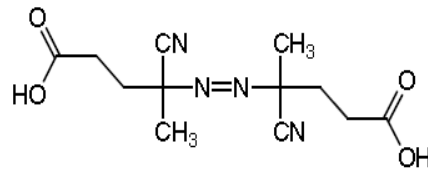
dimethylacetal of benzil



benzoylperoxide



azobisdimethylvaleronitrile



4,4'-azo(4-cyanovaleric acid)

شکل ۲-۲ ساختار شیمیایی آغازگرهای مورد استفاده در قالب گیری مولکولی غیر کووالان

۲-۵- شرایط پلیمریزاسیون

چندین تحقیق نشان داده است که پلیمریزاسیون MIPs در دماهای پایین پلیمرهای با انتخابگری بیشتر نسبت به پلیمرهای که در دماهای بالاتر سنتز می‌شوند بالاتر دارند. معمولاً بیشتر افراد از دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به عنوان دمای پلیمریزاسیون استفاده می‌کنند اما آغاز واکنش پلیمریزاسیون خیلی سریع است به همین دلیل کنترل آن خیلی مشکل است که همین منجر به تکرارپذیری کمتر قالب‌زنی مولکولی می‌شود. بعلاوه دماهای نسبتاً بالا یک اثر منفی بر روی پایداری کمپلکس دارد که تکرارپذیری فازهای ساکن یکپارچه را کاهش می‌دهد و در ستون‌های کروماتوگرافی باعث کاهش فشار زیاد ستون می‌شود، بنابراین دمای نسبتاً پایین با زمان طولانی‌تر واکنش انتخاب می‌شود تا پلیمریزاسیون تکرارپذیرتر بدست آید. در جاهای که تشکیل کمپلکس توسط تشکیل پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود دماهای پایین‌تر ترجیح داده می‌شود و تحت این شرایط آغازگرهای فتوشیمیایی به خوبی جایگزین می‌شود، و به خوبی در دماهای پایین اجرا می‌شود. برای مثال مسباح و همکارانش (۵۱-۵۰) تحقیقی را بر روی انتخاب‌گری پلیمر قالب‌زنی نانانیومر ۱-PheNHPH نشان دادند، یک پلیمر به طور حرارتی در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و پلیمر دیگر در دمای صفر درجه سانتی‌گراد پلیمر شد. نتایج نشان دادند که پلیمری که در دمای پایین‌تر انجام شد نسبت به پلیمری که به طور حرارتی تهیه شده بود گزینشگرتر است. دلیل این امر بر اساس اصل لوشاتلیه توجیح می‌شود که پیش‌بینی می‌کند که در دماهای پایین‌تر تشکیل کمپلکس قبل از پلیمریزاسیون بهتر پایدارتر است. بنابراین تعداد و احتمال و کیفیت سایت‌های پیوندی را افزایش می‌دهد.

پلیمرهای قالب‌زنی مولکولی را می‌توان به فرم‌های فیزیکی گوناگونی متناسب با کاربرد مورد نظر تهیه کرد (جدول ۱). روش سنتی برای تهیه MIPs از طریق پلیمریزاسیون محلول و سپس آسیاب کردن مکانیکی پلیمر توده‌ای بدست آمده برای تهیه ذرات کوچک و الک کردن ذرات به اندازه دلخواه آنها در که قطرهای گسترده میکرومتر [۵۳-۵۲] اند در آورد. در واقع این روش از نظر عملی سریع و ساده است نیازمند هیچ مهارت عملی و دستگاه پیچیده‌ای نیست. ذرات $25\mu\text{m}$ < در کاربردهای کروماتوگرافی استفاده می‌شود. این ذرات خرد شده و الک شده ستونهای HPLC متعارف را پر می‌کنند و نیز برای فاز ساکن صفحات TLC، بدام انداخته در ستون‌های موبین با استفاده از ژل‌های اکریل امید یا ماتریس سیلیکاتی استفاده می‌شود.

علیرغم سادگی پلیمریزاسیون توده‌ای و بهینه سازی شرایط قالب زنی نسبتاً راحت، اما روش پلیمریزاسیون توده‌ای بهر حال نقائصی دارد. اول از همه، ذرات حاصل از آخرین مرحله الک کردن شکل و اندازه نامنظم دارند، برخی سایت‌های برهمکنش کننده در حین آسیاب تخریب شده و در نتیجه منجر به اثری منفی روی عملکرد کروماتوگرافی شده و ظرفیت بارگذاری MIP به نسبت مقدار نظری را کاهش می‌دهد. بعلاوه، روند آسیاب و الک کردن دشوار و باعث هدر رفتن مقدار قابل توجه از پلیمر مفید که بین ۵۰٪ تا ۷۵٪ مقدار اولیه پلیمر می‌شود. چون یک بخشی از پلیمر فقط می‌تواند بعنوان پرکن استفاده کرد، این روش مقدار زیادی مولکول الگو را مصرف می‌کند. نهایتاً، نه کمترین، با توجه به ماهیت گرمایزا بودن پلیمریزاسیون توده‌ای را نمی‌توان بدون خطر گرم شدن بیش از حد نمونه بزرگتر کرد.

گونزالز و همکارانش [۵۵] بطور سیستماتیک MIP سنتز شده غیرکوالانسی از طریق پلیمریزاسیون توده ای با استفاده از دیوکسین بعنوان مولکول الگو را بررسی کردند. این پلیمرها تحت شرایط مختلف یعنی تغییر مونومرهای بکار رفته (متا اکریلیک اسید یا ۲-وینیل پیریدین)، حلال‌های پروژن (استونیتریل یا دی کلرومتان) سنتز شدند و از پلیمریزاسیون و استخراج مختلف را بکار بردند. پلیمریزاسیون تحت نور UV یا در حمام آب کنترل شده دمایی انجام شد. این پلیمرهای تولید شده باکنفورماسیون ساختاری مختلف و خصوصیات (سختی، خلل و فرج، نرمی، ظرفیت بارگذاری، استحکام و غیره). ظرفیت پیوندی، اختصاصی بودن پیوند و ظرفیتهای شیمیایی و حرارتی این MIP ها بررسی و مشخص شد که به خصوصیات مورفولوژی سطحی آنها بستگی دارد.

قالب زنی مولکولی ۲-آمینوپیریدین در پلیمریزاسیون توده ای اکریلیک وسول-ژل پایه پلیمریتوسط اومانوی [۵۶] ساخته شد. هر دو سیستم پلیمری درجه‌ای از تمایل در باز پیوند مولکول الگوی اولیه و مضافاً تعدادی از آنالوگ‌های ساختمانی آن را آشکار کردند. پیوند مجدد در کلروفورم، استونیتریل و متانول انجام شد تا نقش پیوند هیدروژنی در قالب زنی مشخص شود. پلیمر قالب‌زنی اکریلی ۵۰٪ مولکول الگو را طی پیوند مجدد در کلروفورم در مقایسه با سول ژل نگه داشته بود. اما، این تمایل بالا برای سل-ژل با پیوند بیشتر غیر اختصاصی همراه بود. پلیمر اکریلی تفاوت گذاری کمتری بین پلیمر قالب‌گیری و پلیمر مرجع برای ۲-آمینوپیریدین (۳-apy) نشان داد که بمعنی انتخابگری بالاتر MIP پلیمر برای ۲-apy نسبت به ۳-apy را نشان می‌داد.

^{۱۱} Bulk polymerization

MIP format	Benefits	Limitations
Bulk polymerization	Polymerization simplicity and universality, No require particular skills or sophisticated instrumentation	Tedious procedures of grinding, sieving, and column packing, Irregular particle in size and shape, low performance.
Suspension polymerization	spherical particles, Highly reproducible results, Large scale possible	Phase partitioning of complicates system, Water is incompatible with most imprinted procedures, Specialist surfactant polymers required
Multi-step swelling polymerization	Monodisperse beads of controlled diameter, Excellent particle for HPLC	Complicated procedures and reaction conditions, Need for aqueous emulsions,
Precipitation polymerization	Imprinted microspheres, Uniform size and high yields	Large amount of template High dilution factor
Surface polymerization	Monodisperse product, Thin imprinted layers	Complicated system, Time consuming
In-situ polymerization	One-step, in-situ preparation, Cost-efficient, good porosity	Extensive optimization required for each new template system

جدول ۲-۱ خلاصه MIP تهیه شده بروشهای مختلف

۲-۶-۲- پلیمریزاسیون غوطه‌وری چند مرحله ای

در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی برای توسعه روش‌های جایگزین برای تهیه فازهای ساکن قالب مولکولی صورت گرفته است که از نظر کارایی و خواص انتقال جرم برتر بوده‌اند. پلیمرهای قالب زنی با اندازه ذرات کروی میکرومتری از چندین طریق تهیه شده‌اند [۵۷-۵۹]. ذرات کروی یکنواخت با استفاده از روش چند مرحله ای غوطه‌وری به دست آمده‌اند [۶۰-۶۳]. ذرات را می‌توان مستقیماً بشکل دانه‌های کروی با قطر کنترل شده تهیه کرد. دانه‌های تهیه شده به این روش را می‌توان با وارد کردن ذرات اکسید آهن مغناطیسی کرد. علیرغم اینکه ذرات حاصل به این روش نسبتاً از نظر اندازه و شکل برای کاربردهای کروماتوگرافی مناسبند اما

نیازمند روش کارهای پیچیده و شرایط واکنش ویژه است و سوسپانسیون آبی مورد استفاده در این روش ممکن است با قالب گیری مولکولی تداخل پیدا کند و بنابراین منجر به کاهش انتخابگری این ذرات که هنوز رضایت بخش نیستند شود.

MIP با شکل یکنواخت برای د-کلروفنیرامی (CP) -و-بروم فنیرامین (BP) از روش پلیمریزاسیون غوطه وری چند مرحله ای تهیه شده و با استفاده از مخلوط بافری فسفات و استون نیتریل بعنوان فاز متحرک [۶۴]. انا تیومرهای CP و BP به صورت یک کاتیون تک لایه روی پلیمر MA-CO-EDMA حداکثر نگهداری را دارد و یک کاتیون دو دندانه ای روی پلیمر TFMAA-CO-EDMA نگه داشته شده اند. برهمکنش های تبادل یونی و هیدروفوبی می تواند بطور عمده برای جذب و جداسازی انا تیومری CP و BP بر روی هر دو پلیمر MAA-CO-EDMA و TFMAA-CO-EDMA در فاز متحرک آبی-آلی بکار برده اند.

۳-۶-۲- پلیمریزاسیون تعلیقی

یک روش نسبتاً ساده برای تهیه ساپورت های قالب مولکولی که IMIP نامیده می شود، توسط پلیمریزاسیون تعلیقی تولید می شود [۶۸]. فاکتورهای انتخابگری MIP و IMIP برای بیس فنول A (BPA) به ترتیب ۴/۴۵ و ۴/۴۳ بودند. بنابراین، مشخص شد که مقادیر قابلیت تشخیص مولکولی برای IMIP و MIP یکسانند. هر گاه MI-SPE با IMIP با هم بکار برده شوند و بدنبال آن LC-MS برای آنالیز آب رودخانه استفاده شود حد تشخیص BPA ۱ ppm با انتخابگری بالا خواهد بود.

۴-۶-۲- پلیمریزاسیون رسوبی

ذرات MIP ریز کروی شکل با اندازه های یکنواخت تر را می توان با استفاده از پلیمریزاسیون رسوبی که سطح فعال تری را با دستکاری اجزاء اش بدست آورد. با توجه به پلیمریزاسیون رسوبی که این تکنیک بکار می گیرد در آن دانه های نانو-ژل و سپس رشد منظم ذرات ناشی از الحاق الگومرهای دیگر از محیط اطراف صورت می گیرد [۷۶-۷۸]. علی رغم بازده بیشتر، مقدار مولکول الگوی بیشتری بدیل رقت بالا برای فرایند سنتز آن نیاز مند است. سهولت دستیابی به تهیه ذرات پلیمری قالب مولکولی با انتخاب گری بالای به مورفین با استفاده از پلیمریزاسیون رسوبی توسط هو و همکارانش صورت گرفت [۷۹]. چون مولکول الگو مورفین هیدروکلراید در محلول بسیار رقیق است فرض می شود که اثر pH را می توان در سیستم نادیده گرفت. MIP تهیه شده بر روش پلیمریزاسیون رسوبی ذرات یکنواختی را تولید می کند و این یک روش موثر برای ساخت MIP است. از طریق کنترل نقطه جداسازی در فرایند شبکه شدن، آغاز کردن با محلول رقیق مونومر یک محصول با ذرات کروی ریز و یکنواخت با بازده بالا را می توان بدست آورد. در مقایسه با سایر روش های معمولی، این ذرات قابلیت تشخیص و گیرندگی در شناسایی مورفین بدون صرف وقت جهت آسیاب و الک کردن ارائه کرد. پیوند مجدد MIP بر روش رسوبی در محلول حاوی مورفین عملکرد بهتری نسبت به NIP را نشان داد.

با گیانی [۸۰] دانه های پلی ستایرن تقریباً تک پراکنده بر روش رسوبی در استونیتریل تهیه کرد و این ذرات ارزان و آسان تهیه شده مناسب برای جایگزینی سیلیکای گران قیمت گرید کروماتوگرافی در MIP پیوندی را ارائه داد. عملکرد کروماتوگرافی یک ستون پر شده با این دانه های قالب شده با یک ستون دیگر پر شده با ذرات نامنظم حاصل از آسیاب پلیمر قالبی توده ای مقایسه گردید. این نتایج سازگار با تأثیر روش پلیمریزاسیون بر روی مورفولوژی پلیمره سنتز شده و نه تنها بر خواص تشخیص مولکولی ناشی از فرایند قالب زنی ملکولی آن بودند.

پیوند زنی لایه های MIP بر روی دانه‌های پیش تهیه شده اخیراً یک روش جالب و آشکارا عمومی برای بدست آوردن مواد قالب‌زنی شده با گرید-کرماتوگرافی ارائه شده است. در این روش لایه های نازک قالب‌زنی شده بطور موفقیت آمیزی به عنوان پوشش روی سیلیکای خلل و فرج دار به چند طریق پلیمریزاسیون رادیکالی روی سطح دانه ها گسترانده شدند [۸۲-۸۳].

یک لایه قالب زنی شده مختص یک مولکول روی سطح وسیع پلیمر مورد استفاده بدون تأثیرگذاری خواص توده ای آن توسط اسرینیواسان [۸۳] تهیه شد. متدولوژی ساده است و سطح اصلاح شده را می توان در کاربرد های مختلفی نظیر جداسازی، شناسایی، کاربرد پزشکی و غیره بکار برد. سی و همکاران [۸۴] یک سطح تقلیدی قالب مولکولی فسفوتری استر ازیرا با استفاده MAH-Cu(II) بعنوان یک مونومر کیلات-فلز جدید تهیه کردند. نتایج فعالیت پاراکسان هیدرولیتیک نشان داد که فعالیت هیدرولیتیک PIB ها بالاتر از NIB هاست. تهیه پلیمر ساده و ارزان است و نتایج حاصله فعالیت کاتالیتیکی دانه های ریز فقط ۱۷٪ کاهش پس از استفاده مکرر را نشان می دهد.

تکنیک قالب زنی با استفاده از امولسیون اب-در-روغن (W/O) برای تهیه یک غشای قالب مولکولی -یون فلزی توسط آراکی [۸۵] بکار برده شد. غشای روی (II) بطور موفقیت آمیزی بروش پلیمریزاسیون امولسیونی با استفاده از ۱,۱۲-dodecandiol ، O,O-diphenylphosphonic acid (مولکول عاملی میزبان) ، ۱-glutamin acid ، (پایدار کننده امولسیون) diioylester ribtol ، divinyl benzene (مونومر تشکیل دهنده ماتریس پلیمری) . برای دست یابی به غشاهای پایدار مکانیکی منعطف برای کاربردهای عملی، پلیمریزاسیون در حضور لاستیک اکریلونیتریل-بوتادیان و غشاهای هیدروفیل شده پلی (تترافلوئورواتیلن) انجام شد. استفاده از لاستیک اکریلونیتریل-بوتادیان و یک ساپورت جامد خلل و فرج دار در ماتریس پلیمری باعث بهبود انعطاف و استحکام مکانیکی غشای قالب زنی شده است. مکانیسم تراوش یون های فلزی را مربوط به سایتهای پیوندی در غشاها نسبت داده می شود.

۶-۶-۲- پلیمریزاسیون قالب زنی یکپارچه

تکنولوژی قالب زنی مزیت های ستون‌های یکپارچه و تکنولوژی قالب زنی مولکولی را با هم ترکیب کرده که از طریق پلیمریزاسیون ساده رادیکالی قالب گیری مستقیماً در داخل ستون کروماتوگرافی تا مرحله ای بدون مشقت آسیاب و الک کردن، و انباشتن ستون صورت می گیرد. انتظار می رود MIP یکپارچه جداسازی را بهبود داده و تجزیه مستقیم سرعت و عملکرد بالا را پس از پلیمریزاسیون در خود ستون ممکن سازد. ماتسویو همکاران [۸۷-۸۸] از تکنیک پلیمریزاسیون در محل را برای تهیه پلیمر قالب مولکولی استفاده کردند. مولکول الگو، مونومر عاملی، شبکه کننده و آغازگر در مخلوط حلالهای پروژنی (سیکلو هگزانول و ۱-دودکانول) حل می شوند و مخلوط گاز زدایی کرده و داخل ستون فولادی ضد زنگ ریخته می شود. پس از پلیمریزاسیون مولکول الگو و حلالهای پروژن با شستشوی با متانل-اسید استیک خارج می کنند. تکنولوژی قالب مولکولی یکپارچه بدلیل سهولت تهیه ، تکرارپذیری ، انتخابگری، حساسیت بالا و انتقال جرم سریع توجه زیادی را به خودش جلب کرده است. بعلاوه، تهیه این نوع MIP بدلیل مصرف مقدار خیلی کمتر مولکول الگو به صرفه است . مضافاً، خلل و فرج بیشتر و در نتیجه عبور دهی بیشتر و مساحت سطح بیشتر برای مولکول های کوچک و بیومولکول های بزرگ آنرا مناسب ساخته است. فاز های ساکن قالب‌زنی مولکولی یکپارچه عرصه گسترش یابنده و سریعی را در تهیه فاز های ساکن در سالهای اخیر را بوجود آورده است [۸۹].

نسبت ترکیبی مخلوط و دمای پلیمریزاسیون ساختار و خواص جداسازی را بدون فرایند دیگری تعیین می کند. کلید تهیه موفقیت آمیز در ستون MIP یکپارچه هم ترکیب مخلوط پیش پلیمر و حلالهای پروژن و زمانبندی دقیق واکنش پلیمریزاسیون است. به منظور مقایسه روش های مختلف پلیمریزاسیون، مایز و همکاران [۹۰] سه نوع MIP را از طریق توده ای، غوطه وری چند مرحله ای و روش پیوند زنی با استفاده از β -BLOCKER بعنوان مولکول الگو را تهیه کردند. در آن پژوهش پلیمر قالب مولکولی یکپارچه برای جداسازی انانتیومری داروها در HPLC بهترین عملکرد را داشت. پلیمریزاسیون درجا قابلیت تشخیص مشابهی داشته و این مزایا یعنی تهیه یک مرحله ای و بازده بالا را نیز دارد. ماتسویی و هوانگ [۹۱-۹۳] یک سری از پلیمرهای قالب مولکولی یکپارچه با سینکونین و مشتقات آمینو اسیدها به عنوان مولکول الگو تعیین کردند. جداسازی انانتیومرهای مربوطه انجام شد اما مکانیسم جدا سازی ذکر نشده است در سال های اخیر استفاده از محیط های یکپارچه برای جداسازی برای جداسازی کروماتوگرافی بهتر در کروماتوگرافی با عملکرد بالا و الکتروکروماتوگرافی کاپیلاری مورد توجه قرار گرفته است (۱۰۲-۹۴).

غشاهای قالب زنی یکپارچه با پلیمریزاسیون مخلوط متا اکریلیک اسید و شبکه کننده دی متیل اکریلات و داخل ساپورت دارای خلل و فرج ریز پر شده کاغذ KIELCZYNSKI (۱۰۳) این غشاهای به طور انتخابی برای مولکول های الگو قابل عبور هستند. اما انتقال سایر گونه ها با محدودیت همراه است. گزینش گیری فضایی اندازه گیری شده از ۱/۱ تا ۳/۷ بسته به سیستم مورد استفاده و حضور سینکونین در مخلوط مونومر باعث می شود که غشاء تراوایی بیشتر داشته باشد در حالی که سینکونیدین تراوایی آنرا کاهش می دهد. بهینه سازی غشاء پلیمری قالبی بر حسب تعداد سایت های پیوندی و انتخاب گیری نسبت به انانتیومر الگو بایستی با بهینه سازی خلل و فرج و برهمکنش های مولکول الگو با گروه های عاملی مرتبط بشود. وقتی که غشاء های یکپارچه EDMA و EDMA:MAA به طریقی قابل پیش بینی عمل می کنند یعنی انتقال سینکونا کولوئید به دنبال آن الگو برداری از مولکول الگو غشاهای خانواده TEGMA برتری فوقالعاده ای را برای انتقال سینوکونیدین به نحو موثری نشان می دهد.

۷-۲- نتیجه گیری و چشم انداز آینده

قالب زنی مولکولی به عنوان یک تکنیک برای ایجاد سایت های پیوندی گیرنده های مصنوعی با یک "حافظه" برای شکل و موقعیت های گروه های عاملی مولکول الگو در بسیاری از زمینه های شیمی تجزیه در سال های اخیر توجه روز افزونی را جلب کرده است. اما هنوز کارهای فراموش شده ای باقی مانده است که باید حل شود. یکی از هدف های خاص تهیه پلیمرهای قالب مولکولی با توزیع یکنواخت سایت های پیوندی مشابه با آنتی بادی های تک قطبی است. روش های نوین سنتز با سهولت و انتخاب گیری بیشتر هدف عمده دیگر است. بهینه سازی عملکرد پلیمرها در سیستم های آبی، تجزیه کمی نمونه های حقیقی و قالب زنی بیومولکول های بزرگ نیز مطلوب اند. تکنولوژی قالب مولکولی هم اکنون علایق صنعتی روز افزونی ایجاد کرده است و یک تقاضا برای کاربردهای تجاری برای این پلیمرها قابل توجه ای وجود دارد. تکنولوژی قالب زنی مولکولی تنها اصلی است که باید نشان داده شود بلکه کاربرد آن در آینده نشان داده شود