

Polymerization
Quarterly, 2021
Volume 11, Number 2
Pages 20-30
ISSN: 2252-0449

A Review on Bio-Based Click Hydrogels Prepared by Diels-Alder Reactions

Abbas Mohammadi* and Alireza Fatahi

Department of Chemistry, University of Isfahan, P.O. Box 8174673441, Isfahan, Iran

Received: 9 April 2020, Accepted: 29 July 2020

Abstract

Due to their hydrophilic network and their high ability to absorb and retain large amounts of water, hydrogels are widely used in medicine, industry, and the environment for different applications such as tissue engineering, drug delivery, and adsorption of pollutants. In addition to synthetic materials, hydrogels can be made from non-toxic, highly biocompatible, and biocompatible bio-based compounds. Recently, Diels-Alder cycloaddition reaction has been used to produce hydrogels with improved properties. Following Diels-Alder reaction, a six-membered ring is formed by the [4+2] cycloaddition between an electron-rich diene and an electron-deficient dienophile. To perform this reaction, no catalyst is required, and moreover no by-products are produced. Other important features of Diels-Alder reactions include insensitivity to various functional groups and thermal reversibility through retro-Diels-Alder reaction. However, by using the Diels-Alder reaction, it is possible to produce biocompatible bio-based hydrogels with an enhanced performance like stimulus-responsivity, self-healing property, and in-situ forming ability for a variety of applications. In this article, after a brief review of hydrogels and click reactions, recent studies and their objectives for the preparation of various bio-based hydrogels using Diels-Alder reactions are discussed.

Key Words

hydrogel,
bio-based polymers,
physical crosslinking,
chemical crosslinking,
Diels-Alder reaction

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: a.mohammadi@sci.ui.ac.ir

مروری بر هیدروژل‌های کلیک زیست‌پایه تهیه‌شده با واکنش‌های دیلز-آلدِر

عباس محمدی^{*}، علیرضا فتاحی

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده شیمی، صندوق پستی ۸۱۷۴۶-۷۳۴۴۱

دریافت: ۱۳۹۹/۱/۲۱، پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۸

هیدروژل‌ها به دلیل قابلیت زیاد جذب و نگهداشت آب، کاربردهای گسترده‌ای را در زمینه‌های پزشکی، صنعتی و محیط زیست نظیر مهندسی بافت، دارورسانی و جذب آلاینده‌های زیستی یافته‌اند. افزون بر مواد سنتزی، هیدروژل‌ها را می‌توان از مواد اولیه زیست‌پایه غیرسمی، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر تهیه کرد. اخیراً از واکنش کلیک دیلز-آلدِر به منظور تهیه هیدروژل‌های کلیک زیست‌پایه با خواص بهبودیافته استفاده شده است. در پی واکنش دیلز-آلدِر یک حلقه شش‌تایی از طریق واکنش [۲+۲] بین یک دیان غنی از الکترون و دیان‌دوست با کمبود الکترون تشکیل می‌شود. برای انجام این واکنش، نه تنها نیازی به کاتالیزگر نیست، بلکه هیچ‌گونه محصول جانبی نیز ایجاد نمی‌شود. از ویژگی‌های مهم دیگر واکنش‌های دیلز-آلدِر می‌توان به عدم حساسیت به انواع گروه‌های عاملی و برگشت‌پذیری گرمایی از طریق واکنش معکوس دیلز-آلدِر اشاره کرد. از این رو، با استفاده از واکنش دیلز-آلدِر، امکان ساخت هیدروژل‌های زیست‌پایه، زیست‌سازگار، پاسخگو به محرک، خودترمیم و درج‌اتشکیل‌شونده در راستای کاربردهای گوناگون فراهم آمده است. در این مقاله، پس از مرور کوتاهی بر هیدروژل‌ها و واکنش‌های کلیک، مطالعات اخیر و اهداف آن‌ها در زمینه تهیه انواع هیدروژل‌های زیست‌پایه با استفاده از واکنش‌های دیلز-آلدِر تشریح شده است.

بسیارش

فصلنامه علمی

سال یازدهم، شماره ۲،

صفحه ۳۰-۲۰، ۱۴۰۰

ISSN: 2252-0449

چکیده



عباس محمدی



علیرضا فتاحی

واژگان کلیدی

هیدروژل،

پلیمرهای زیست‌پایه،

شبکه‌ای شدن فیزیکی،

شبکه‌ای شدن شیمیایی،

واکنش دیلز-آلدِر

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

a.mohammadi@sci.ui.ac.ir

مقدمه

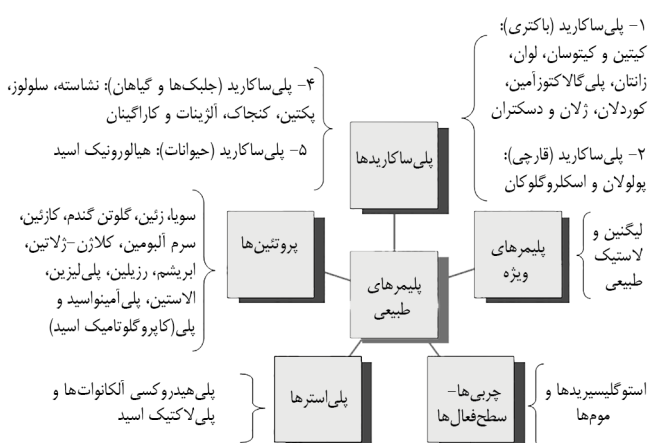
هیدروژل‌ها به دلیل ساختار آب‌دوست و شبکه‌ای قابلیت زیادی در جذب و نگه‌داشت آب دارند. ساختار سه‌بعدی و متورم هیدروژل‌ها نیز به کمک شبکه‌ای شدن فیزیکی یا شیمیایی آن‌ها حفظ می‌شود. ویژگی‌های یادشده، امکان کاربرد آن‌ها را در زمینه‌های گوناگونی نظیر زیست‌پزشکی، دارویی و کشاورزی فراهم می‌سازد [۱].

هیدروژل‌ها را می‌توان براساس منبع تهیه و روش ایجاد پیوندهای عرضی در ساختار آن‌ها طبقه‌بندی کرد. براساس منبع تهیه، هیدروژل‌ها به دو دسته طبیعی و سنتزی تقسیم‌بندی می‌شوند. هیدروژل‌ها ممکن است برپایه پلیمرهای طبیعی از جمله درشت‌مولکول‌های استخراج‌شده از کلاژن حیوانات، گیاهان و جلبک دریایی باشند. از درشت‌مولکول‌های طبیعی مرسوم می‌توان به پلی‌ساکاریدها و پروتئین‌ها اشاره کرد که به ترتیب از واحدهای تکراری گلیکوزیدی و اسید آمینه تشکیل شده‌اند. به طور کلی هیدروژل‌های طبیعی، به‌ویژه پلی‌ساکاریدها، غیرسمی و تخریب‌پذیرند [۲]. در شکل ۱ تعدادی از پلیمرهای طبیعی براساس منابع تولید آن‌ها ارائه شده است [۲].

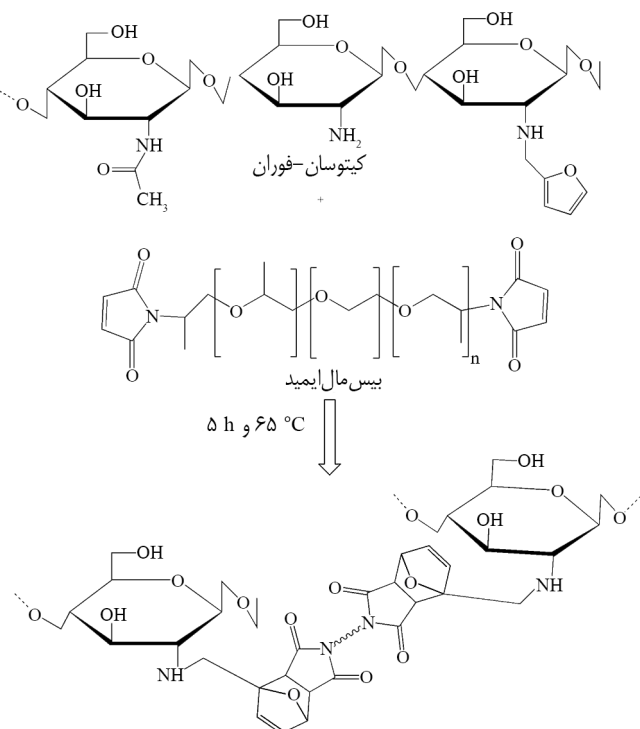
هیدروژل‌ها براساس نوع پیوند عرضی تشکیل‌دهنده ساختارهای شبکه‌ای به دو دسته فیزیکی و شیمیایی دسته‌بندی می‌شوند [۳]. هیدروژل‌های شبکه‌ای شده فیزیکی دارای پیوندهای برگشت‌پذیر هستند و از طریق تغییر در شرایط محیطی نظیر تغییر pH، دما و قدرت یونی تشکیل می‌شوند. این نوع هیدروژل‌ها خواص مکانیکی کم و همچنین پایداری ضعیفی در درازمدت نشان می‌دهند. روش‌های مختلفی در راستای تهیه هیدروژل‌های شبکه‌ای شده فیزیکی نظیر گرمایش-سرمايش محلول پلیمر، برهم‌کنش‌های یونی، کومش کمپلکس (complex coacervation)، ایجاد پیوند

هیدروژنی، ایجاد تجمع ناشی از گرما و خنک‌سازی و انجماد-یخ‌زدایی (freeze-thawing) گزارش شده است [۳]. هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی از تشکیل پیوندهای کووالانسی بین زنجیرهای پلیمری تهیه می‌شوند. معمولاً این هیدروژل‌ها با استفاده از عامل شبکه‌ای‌کننده، روش پیوندزنی و شبکه‌ای شدن تابشی تهیه می‌شوند. با وجود پیوندهای عرضی فیزیکی، پیوندهای عرضی شیمیایی به خواص مکانیکی بهتری در هیدروژل‌ها منجر شده است، ولی عواملی نظیر وجود عوامل شبکه‌ای‌کننده اضافی، حلال‌های آلی، کاتالیزورها یا آغازگرها سبب سمیت در این نوع هیدروژل‌ها می‌شوند [۳]. به‌منظور رفع این مشکلات، اخیراً مطالعات گسترده‌ای درباره واکنش‌های کلیک در ساخت هیدروژل‌های مبتنی بر پیوندهای عرضی شیمیایی انجام گرفته است.

Sharpless و همکاران در سال ۲۰۰۱، واژه شیمی کلیک را برای توصیف واکنش‌های فضاویژه با بازده زیاد و بدون تولید محصول جانبی معرفی کردند [۴،۵]. از جمله ویژگی‌های واکنش‌های کلیک که آن‌ها را برای ساخت زیست‌مواد و هیدروژل‌ها مناسب ساخته است، می‌توان به در دسترس بودن واکنش‌دهنده‌ها، بازده و سرعت واکنش زیاد، گزینش‌پذیری زیاد، شرایط ساده واکنش، عدم حساسیت به انواع گروه‌های عاملی و جداسازی ساده محصول اشاره کرد [۴]. واکنش‌های کلیک به چهار دسته اصلی حلقه‌زایی (cycloaddition reaction)، حلقه‌گشایی هسته‌دوستی، شیمی کربنیل از نوع غیرآلدول، افزایش به پیوندهای چندگانه کربن-کربن (additions to carbon-carbon multiple bonds) تقسیم می‌شوند [۴،۵]. در شکل ۲ انواع واکنش‌های کلیک معرفی شده است. واکنش دیلز-آلدل به‌عنوان قدیمی‌ترین واکنش کلیک توسط Kurt Alder و Otto Diels در سال ۱۹۲۸ گزارش شد. در پی واکنش دیلز-آلدل یک حلقه ۶تایی با واکنش [۴+۲] بین یک دی‌ان غنی از الکترون (معمولاً فوران و مشتقات آن) و یک دی‌ان دوست (dienophil) با کمبود الکترون (به‌طور مثال، مال‌ایمید و مشتقات آن) تشکیل می‌شود. این واکنش بدون محصول جانبی بوده و به کاتالیزگر نیاز ندارد. همچنین، سرعت واکنش در صورت استفاده از آب به‌عنوان حلال به‌علت افزایش اثرهای آب‌گریزی افزایش می‌یابد. در این واکنش، افزون بر پیوندهای کربن-کربن، پیوندهای حاوی ناجوراتم‌ها نیز می‌توانند واکنش حلقه‌زایی را انجام دهند [۵]. از ویژگی‌های مهم واکنش‌های دیلز-آلدل برگشت‌پذیری گرمایی آن‌هاست، که بسته به ساختار ترکیب دی‌ان یا دی‌ان دوست در محدوده‌های دمایی مختلف رخ می‌دهد. معمولاً حلقه ۶تایی



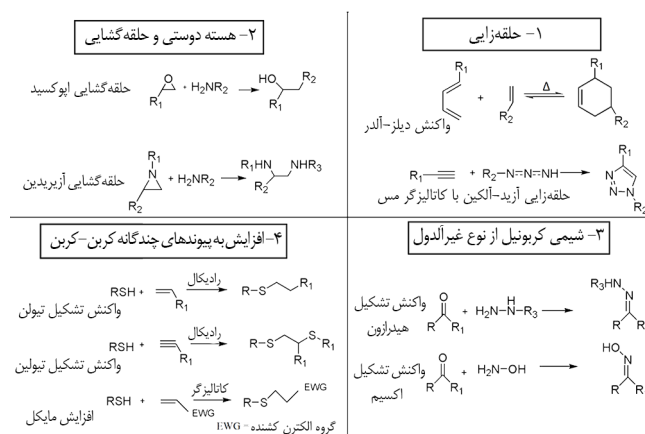
شکل ۱- دسته‌بندی پلیمرهای طبیعی براساس منبع تهیه [۲].



شکل ۳- هیدروژل تشکیل شده از کیتوسان اصلاح شده با فوران و بیس مال ایمید به وسیله واکنش دیلز-آلدر [۷].

باقی مانده در زنجیر اصلی کیتوسان نیروهای دافعه بین زنجیرها افزایش یافته و در پی آن درجه تورم نیز افزایش می‌یابد [۷]. در مطالعه‌ای دیگر Guaresti و همکاران در سال ۲۰۱۷، از کیتوسان‌های اصلاح شده با فوران و مال ایمید، هیدروژل‌هایی را از راه پیوند عرضی شیمیایی ایجاد شده با واکنش دیلز-آلدر، سنتز کردند. بدین منظور، دو کیتوسان اصلاح شده در استیک اسید حل شده و پس از ۵ h در دمای ۶۵ °C تشکیل ژل دادند. شبکه‌های کووالانسی تشکیل شده بین گروه‌های فوران و مال ایمید از طریق حلقه‌زایی دیلز-آلدر، افزون بر افزایش تخلخل سبب بهبود پایداری مکانیکی و ساختاری هیدروژل شده و از حل پذیری زودرس هیدروژل و رهایش سریع دارو جلوگیری می‌کنند. نتایج این مطالعه نشان داد، هیدروژل با محتوای ژل ۶۰٪ دارای بیشترین حساسیت به pH و فعالیت ضدباکتریایی است و مدول ذخیره این هیدروژل آن را برای کاربردهای مهندسی بافت مناسب می‌سازد [۸].

در مطالعه Li و همکاران در سال ۲۰۱۸، هیدروژل هوشمندی برپایه کیتوسان با دو نوع شبکه پیوند عرضی تشکیل شده از واکنش دیلز-آلدر و برهم‌کنش هم‌آرایی (coordination) سنتز کردند. ابتدا، کیتوسان با فوران و کتکول (catechol) اصلاح شد. سپس، در اثر اضافه کردن ترکیب بیس مال ایمیدی و $FeCl_3$ از طریق



شکل ۲- انواع واکنش‌های کلیک [۴].

در حدود ۶۵ °C تشکیل می‌شود، در حالی که واکنش معکوس دیلز-آلدر (retro-DA) در حدود دمای ۱۱۰ °C به تولید مواد اولیه منجر می‌شود [۴،۵]. در ادامه به بررسی مطالعات اخیر درباره هیدروژل‌های طبیعی تهیه شده از اتصالات عرضی با واکنش‌های دیلز-آلدر پرداخته می‌شود.

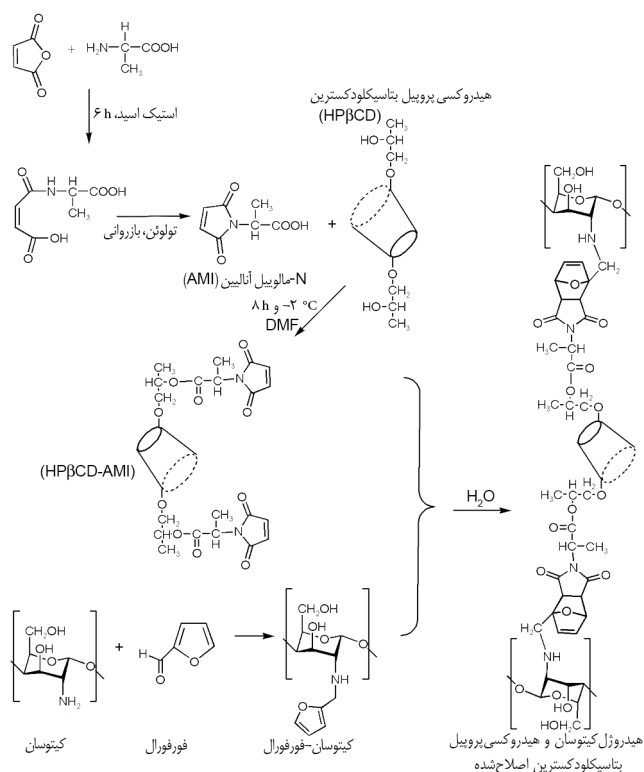
هیدروژل‌های تشکیل شده از کیتوسان

کیتوسان یک پلی ساکارید کاتیونی خطی متشکل از بخش‌های استیل‌دار و بی‌استیل است که از استیل‌زدایی کیتین تهیه می‌شود. کیتوسان در pH‌های خنثی و قلیایی نامحلول و در محیط اسیدی به دلیل پروتون‌دار شدن گروه‌های آمینی حل می‌شود [۶]. کیتوسان در صنایع غذایی به عنوان خوراک دام، در تصفیه پساب‌ها به عنوان عامل ضدباکتری، افزایش مقاومت کششی کاغذ، ساخت پوست مصنوعی، نخ‌های جراحی و عدسی‌های تماسی، لوازم آرایشی و غیره کاربرد دارد [۲].

Guaresti و همکاران در سال ۲۰۱۷، هیدروژلی برپایه کیتوسان را با استفاده از واکنش دیلز-آلدر سنتز کردند. به منظور ساخت هیدروژل کلیک، ابتدا کیتوسان طی یک واکنش شیمیایی دو مرحله‌ای شامل واکنش NH_2 کیتوسان با فورفورال آلدئید و سپس کاهش آن اصلاح شد. سپس، از جفامین ED ۹۰۰ (یک ترکیب بیس مال ایمیدی) به عنوان عامل ایجاد پیوند عرضی استفاده شد. در این مطالعه، با حلقه‌زایی دیلز-آلدر طی ۵ h و در دمای ۶۵ °C اتصالات عرضی شیمیایی ایجاد شد (شکل ۳). با توجه به pH محیط، بیشترین درجه تورم هیدروژل‌ها (در حدود ۲۵۰۰-۳۷۰۰٪ در دمای ۳۷ °C) در نمونه‌های اسیدی مشاهده شد. درواقع، در شرایط اسیدی با پروتون‌دار شدن گروه‌های آمینی

β -D-مانورونیک اسید (واحد M) و α -L-گلوکونیک اسید (واحد G) تشکیل شده است که با پیوندهای $4 \rightarrow \alpha$ متصل شده اند [۱۱]. آلزینات از جلبک های قهوه ای استخراج یا با گونه های باکتری *Pseudomonas* و *Azotobacter* تهیه می شود. هیدروژل های آلزیناتی را می توان از طریق برهم کنش یونی کاتیون های دوظرفیتی مانند Ba^{2+} ، Ca^{2+} و Sr^{2+} با گروه های کربوکسیلاتی واحدهای G تهیه کرد. آلزینات به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، سمیت و هزینه نسبی کم امکان استفاده گسترده در صنایع غذایی، دارویی و مهندسی بافت را دارد [۲، ۱۲].

در مطالعه Garcia و همکاران در سال ۲۰۱۸، هیدروژلی برپایه آلزینات را از طریق واکنش دیلز-آلدر سنتز کردند. در این کار، ابتدا آلزینات با گروه های فوران اصلاح شد. سپس، به منظور تهیه هیدروژل، آلزینات اصلاح شده با جفامین با دو انتهای مال ایمیدی به عنوان عامل ایجاد پیوند عرضی به مدت ۵ h در دمای 65°C واکنش داده شد (شکل ۶). هیدروژل های تهیه شده در این مطالعه در برابر pH پاسخ سریع می دهند، رفتار پالسی بین محیط اسیدی و بازی دارند و ویژگی های مورد نیاز را برای کاربردهای دارورسانی نشان می دهند [۱۳].



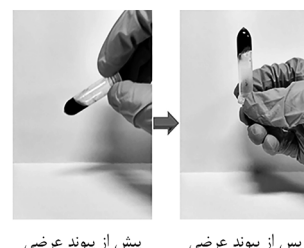
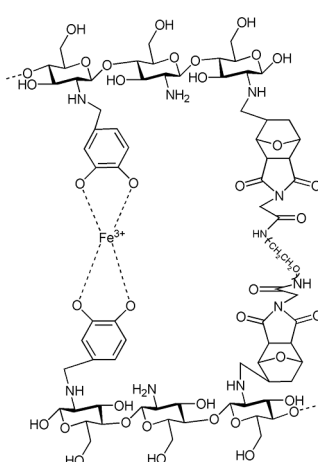
شکل ۵- طرحواره سنتز هیدروژل مبتنی بر کیتوسان اصلاح شده با فورفورال و N-مالویل آلانین متصل شده به HPβCD [۱۰].

واکنش دیلز-آلدر و تشکیل پیوند هم آرا با کتکول هیدروژل با دو نوع شبکه پیوندهای عرضی تهیه شد [۹]. شکل ۴ طرحواره تهیه هیدروژل کیتوسانی با دو نوع شبکه پیوند عرضی را نشان می دهد. در این نوع هیدروژل ها، واکنش دیلز-آلدر خواص مکانیکی و ساختار را در شرایط اسیدی حفظ می کند که طی آن پیوند عرضی هم آرا قابل تشکیل نیست. همچنین، این نوع هیدروژل ها به علت تشکیل پیوند هم آرا میان Fe_3^+ و کتکول خواص هوشمند خودترمیمی را نشان می دهند. نتایج این مطالعه نشان داد، هیدروژل با دو نوع شبکه پیوند عرضی نسبت به هیدروژل با یک نوع شبکه پیوند عرضی، افزون بر داشتن ساختار پایدارتر، از مدول ذخیره بیشتری پیش و پس از فرایند خودترمیمی برخوردار هستند [۹].

Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۸ هیدروژلی برپایه کیتوسان را از طریق واکنش دیلز-آلدر میان کیتوسان اصلاح شده با فورفورال (CF) و N-مالویل آلانین متصل شده به هیدروکسی پروپیل بتاسیکلودکسترین (HPβCD-AMI) در محیط آبی بدون کاتالیزگر یا آغازگر مطابق با طرحواره ارائه شده در شکل ۵، تهیه کردند [۱۰]. مطالعات مربوط به جذب دارو در این پژوهش نشان داد، افزودن سیکلودکسترین به این هیدروژل ظرفیت جذب دارو را افزایش می دهد. افزون بر این، مقدار رهایش متیل نارنجی جذب شده در هیدروژل در بافر PBS، پس از ۲۴ h تنها ۴۸/۸۵٪ است. این نتایج تأییدی بر رهایش پایدار داروهای جذب شده از هیدروژل معرفی شده است [۱۰].

هیدروژل های تشکیل شده از آلزینات

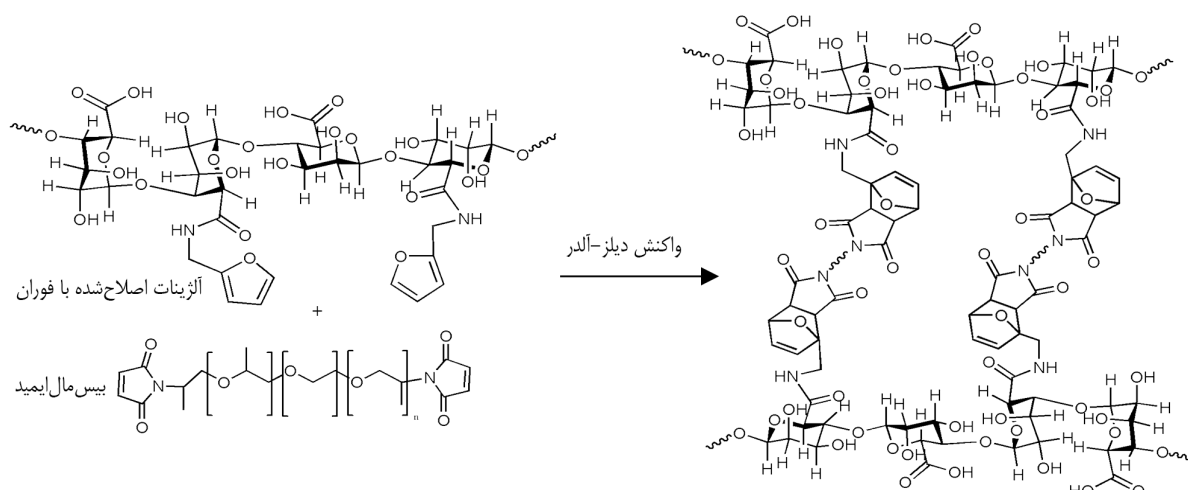
آلزینات، پلی ساکارید خطی طبیعی بوده که از تکرار واحدهای



پس از پیوند عرضی

پیش از پیوند عرضی

شکل ۴- طرحواره تهیه هیدروژل کیتوسانی با دو نوع شبکه پیوند عرضی [۹].



شکل ۶- طرحواره تهیه هیدروژل از آلزینات اصلاح شده با فوران و بیس مال ایمید با استفاده از واکنش دیلر-آلدر [۱۳].

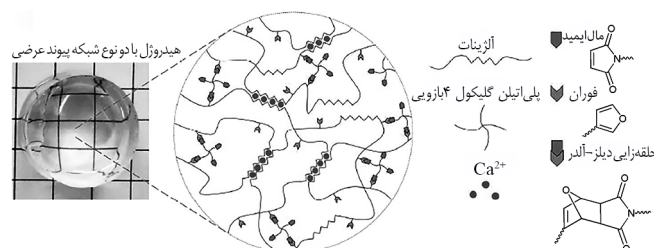
می‌شوند. وجود هم‌زمان دو نوع پیوند کووالانسی و یونی در این هیدروژل‌ها سبب ایجاد چقرمگی زیاد در آن‌ها و همچنین خواص مکانیکی قابل بازیابی می‌شود [۱۵].

هیدروژل‌های تشکیل شده از مشتقات سلولوز

سلولوز، پلیمری خطی است که به‌وسیله گیاهان و بسیاری از باکتری‌ها (به‌عنوان مثال، *Acetobacter xylinum*) سنتز می‌شود. سلولوز فراوان‌ترین پلیمر طبیعی است که در آب و اکثر حلال‌های آلی حل نمی‌شود. حل‌پذیری سلولوز در آب از طریق واکنش‌های مشتق‌سازی آن به شکل کربوکسی متیل سلولوز، متیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل سلولوز افزایش می‌یابد. از سلولوز، مشتقات دیگری نظیر سدیم کربوکسی متیل سلولوز، اتیل هیدروکسی اتیل سلولوز، سلولوز استات و سلولوز نیترات نیز تهیه شده است [۲]. Wang و همکاران در سال ۲۰۱۳، هیدروژل‌هایی برپایه هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز با استفاده از واکنش دیلر-آلدر تهیه کردند. در این مطالعه، ابتدا هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز به‌طور جداگانه با

در مطالعه دیگر Garcia و همکاران در سال ۲۰۱۹، اثر استفاده از بیس مال ایمیدها و تریس مال ایمیدها با جرم‌های مولکولی متنوع به‌عنوان عامل ایجاد پیوند عرضی برای زنجیرهای آلزیناتی اصلاح‌شده با فوران از طریق واکنش دیلر-آلدر بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد، تریس مال ایمید با سه گروه عاملی باعث تشکیل نقاط اتصال بیشتر در شبکه سه‌بعدی و افزایش مدول ذخیره می‌شود. همچنین، افزایش طول زنجیر پیوندهای عرضی باعث افزایش مقدار تورم هیدروژل‌ها شده، در حالی که استفاده از تریس مال ایمید باعث کاهش مقدار تورم هیدروژل‌ها می‌شود. قابلیت رهایش دارو از هیدروژل‌های تهیه‌شده با توجه به ماهیت پیوند عرضی نیز متفاوت بود. مطالعات رهایش دارو نیز نشان داد، پیوندهای عرضی کوتاه‌تر به رهایش سریع داروها منجر شده و استفاده از تریس مال ایمید سبب رهایش پایدارتر و آهسته‌تر در طول زمان می‌شود [۱۴].

Ghanian و همکاران نیز در سال ۲۰۱۸، هیدروژلی برپایه آلزینات با دو نوع شبکه پیوند عرضی شیمیایی (واکنش دیلر-آلدر) و فیزیکی (برهم‌کنش یونی) مطابق شکل ۷ سنتز کردند. به‌منظور انجام واکنش دیلر-آلدر با گروه‌های مال ایمیدی در انتهای پلی‌اتیلن گلیکول چهاربازویی، مشتقات آلزینات با واکنش جزئی گروه‌های کربوکسیل با فورفوریل آمین اصلاح شدند. در این مطالعه، هیدروژل‌های با دو نوع پیوند عرضی نسبت به هیدروژل‌های با پیوند عرضی شیمیایی، شکنندگی کمتری را، به‌دلیل تخلیه انرژی به‌وسیله پیوندهای یونی، نشان دادند. این مشاهدات به ماهیت برگشت‌پذیر پیوندهای ثانویه و فیزیکی پس از شکست نسبت داده



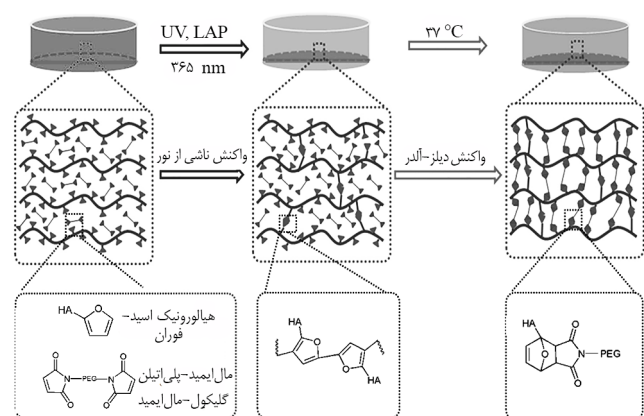
شکل ۷- هیدروژل برپایه آلزینات با دو نوع شبکه پیوند عرضی [۱۵].

N-استیل می‌تواند اصلاح شود [۱۸]. همچنین، هیالورونیک اسید قابلیت اصلاح با ترکیبات فوران و مال ایمیدی را برای انجام واکنش دیلز-آلدر دارد [۱۹،۲۰]. هیالورونیک اسید و مشتقات آن به‌منظور جراحی ارتوپدی، کاربردهای پزشکی و تولید لوازم آرایشی استفاده می‌شوند [۲].

Fan و همکاران در سال ۲۰۱۵، هیدروژل زیست‌سازگاری برپایه هیالورونیک اسید برای کنترل و رهایش دگزامتازون با استفاده از واکنش حلقه‌زایی دیلز-آلدر تهیه کردند. آن‌ها به‌منظور تهیه هیدروژل حاوی دگزامتازون ابتدا هیالورونیک اسید و دگزامتازون را با فوران عامل دار کردند. سپس به مخلوط آن‌ها، هیالورونیک اسید عامل دار شده با مال ایمید را در محلول آبی اضافه کردند. مطالعات انجام شده نشان داد، هیدروژل تهیه شده گرماپاسخگو بوده و دگزامتازون به‌طور تدریجی در محیط کنترل شده رهایش می‌یابد. همچنین نتایج حاصل از کشت سلولی نشان داد، هیدروژل مزبور غیرسمی است و پتانسیل کاربرد در زمینه مهندسی بافت را دارد [۲۱].

در مطالعه‌ای دیگر، Wang و همکاران در سال ۲۰۱۸ هیدروژل قابل تزریق برپایه هیالورونیک اسید را از طریق واکنش شبکه‌ای شدن نوری و واکنش دیلز-آلدر سنتز کردند. هیدروژل اولیه به‌سرعت در مدت ۳۰ s با پیوند عرضی هیالورونیک اسید عامل دار شده با فوران در مجاورت کاتالیزگر لیتیم فنیل-۶،۴،۲-تری متیل بنزویل فسفینات (LAP) و نور UV تشکیل می‌شود. واکنش دیلز-آلدر در دمای ۳۷ °C انجام شده و به تدریج خواص مکانیکی هیدروژل افزایش می‌یابد [۲۲]. شکل ۹ مراحل تشکیل هیدروژل را نشان می‌دهد.

با این روش، استحکام مکانیکی هیدروژل تزریقی تا ۲۱ kPa افزایش می‌یابد و سلول‌های ATDC-5 نیز با موفقیت در هیدروژل

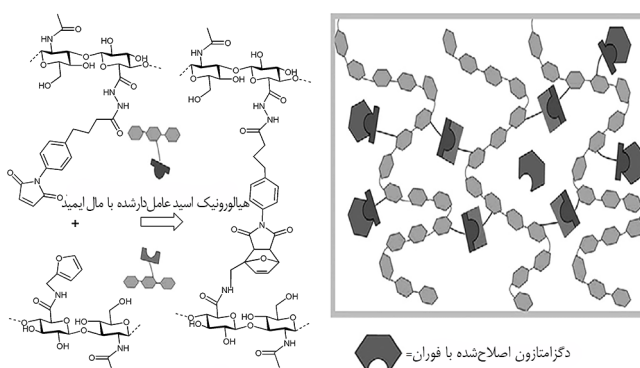


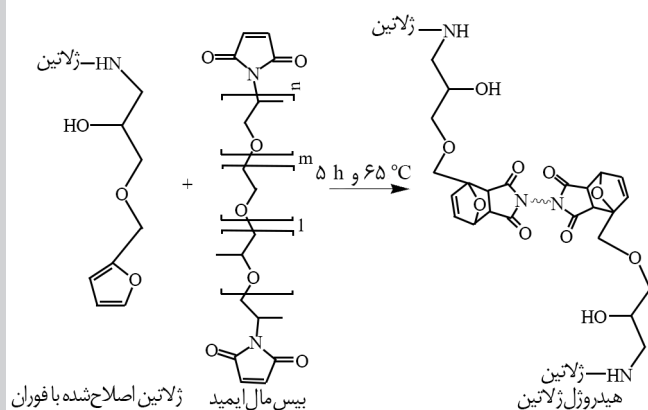
فورفوریل آمین و N-مالوئیل آلانین اصلاح شد. سپس، هیدروژل‌ها با استفاده از واکنش دیلز-آلدر بدون آغازگر و کاتالیزگر تهیه شدند. نتایج این پژوهش نشان داد، زمان ژل شدن با افزایش دما و غلظت محلول کاهش می‌یابد و ازدیاد مقدار آب، سبب افزایش سرعت واکنش دیلز-آلدر می‌شود. بررسی رفتار تورمی نیز نشان داد، این هیدروژل‌ها از تورم زیادی در آب برخوردار هستند و با افزایش دما مقدار آن افزایش می‌یابد. هیدروژل‌های تهیه شده در زمینه‌های مهندسی بافت و دارورسانی کاربرد دارند [۱۶].

Shao و همکاران نیز در سال ۲۰۱۷، تهیه هیدروژل بسیار مقاوم، انعطاف‌پذیر، قابل بازیافت و خودترمیم را از واکنش نانوبلورهای سلولوز اصلاح شده با فورفورال و پلی اتیلن گلیکول با دو انتهای مال ایمید گزارش کردند. نتایج این مطالعه نشان داد، افزایش مقدار اصلاح نانوبلورهای سلولوز با فورفورال سبب ایجاد منافذ کوچک‌تر، بهبود خواص مکانیکی و افزایش بازده خودترمیمی می‌شود [۱۷].

هیدروژل‌های تشکیل شده از هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید (HA) پلی ساکارید خطی با وزن مولکولی زیاد است که توسط حیوانات و تخمیر باکتری‌ها سنتز می‌شود. هیالورونیک اسید گلیکوز آمینوگلیکان خطی شامل بخش‌های β -۱، ۴-D-گلوکورونیک اسید و β -۱، ۳-N-استیل-D-گلوکوز آمین است [۲]. HA در زجاجیه چشم و ماتریس خارج سلولی بافت‌های غضروف یافت می‌شود. HA را با استفاده از روش‌های مختلف می‌توان اصلاح کرد تا خواص مواد حاصل از جمله آب‌گریزی و فعالیت زیستی تغییر یابد. هیالورونیک اسید با استفاده از گروه‌های کربوکسیلیک اسید، گروه‌های هیدروکسیل اولیه و ثانویه و گروه





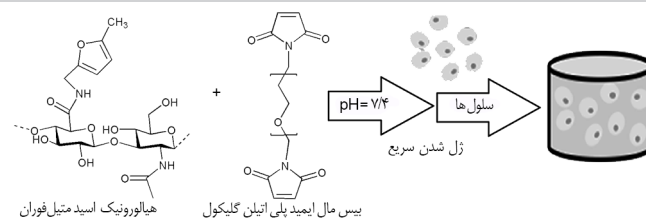
شکل ۱۱- طرحواره تشکیل هیدروژل از طریق واکنش دیلز-آلدر میان ژلاتین اصلاح شده با فوران و بیس مال ایمید [۲۴].

در همین زمینه Garcia و همکاران در سال ۲۰۱۶، به منظور بهبود خواص رئولوژیکی هیدروژل‌های برپایه ژلاتین و کندروایتین سولفات (chondroitin sulfate)، ژلاتین را با فوران اصلاح کرده و از نانوبلورهای سلولوز اصلاح شده با مال ایمید نیز به عنوان عامل ایجاد اتصالات عرضی از طریق واکنش دیلز-آلدر استفاده کردند. در این پژوهش، بررسی خواص رئولوژیکی و رفتار تورمی نمونه‌های تهیه شده نشان داد، حلقه‌زایی کلیک دیلز-آلدر سبب تشکیل هیدروژل‌هایی با مدول ذخیره بیشتر و تورم کمتر می‌شود [۲۵].

هیدروژل‌های تشکیل شده از دکستران

دکستران یک پلی ساکارید باکتریایی خارج سلولی است که از واحدهای خطی α -۱، ۶-D-گلوکوپیرانوز تشکیل شده است. این پلیمر در آب حل شده و در محیط غنی از ساکاروز به وسیله باکتری‌های *Streptococcus*، *Lactobacillus*، *Leuconostoc* تولید می‌شود [۲۶]. دکستران اولین پلیمر میکروبی خارج سلولی بوده که به عنوان پلاسمای خون و در فناوری جداسازی استفاده شده است. دکستران با برخی از یون‌های فلزی کمپلکس داده و شبکه‌ای شده برپایه دکستران در جداسازی و سوانگاری استفاده می‌شود [۲].

در مطالعه Wei و همکاران به عنوان تنها پژوهش در این زمینه در سال ۲۰۱۳، هیدروژل خودترمیم برپایه دکستران را با استفاده از واکنش دیلز-آلدر در شرایط زیستی (pH=۷ و دمای ۳۷ °C) تهیه کردند. هیدروژل یادشده با مخلوط کردن دکستران اصلاح شده با فولون (fulvene) و پلی اتیلن گلیکول دی کلرومالتیک انیدرید در نمک بافر فسفات (PBS) از طریق واکنش دیلز-آلدر مطابق



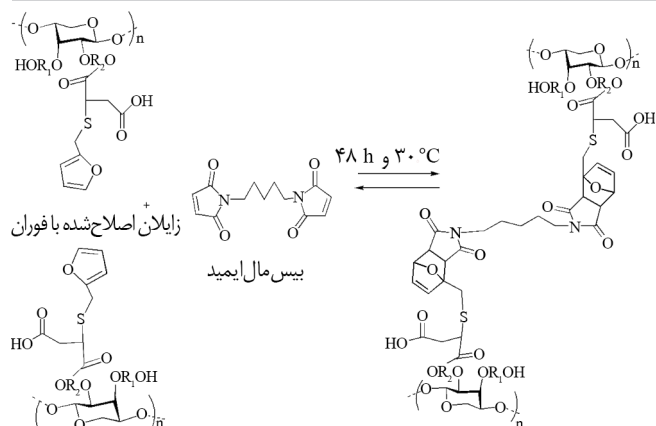
شکل ۱۰- واکنش دیلز-آلدر غنی از الکترون برای کپسولی کردن سلول [۲۳].

تزریقی کپسولی شده و سلول سازگاری (cytocompatibility) خوبی نشان دادند. پیش بینی می‌شود، این هیدروژل با دو نوع پیوند عرضی در مهندسی بافت غضروف قابل استفاده باشد [۲۲]. Smith و همکاران نیز در سال ۲۰۱۸ هیدروژل‌هایی برپایه هیالورونیک اسید اصلاح شده با متیل فوران را مطابق شکل ۱۰ تهیه کردند. این هیدروژل‌ها در pH زیستی ۷/۴، پایداری خود را حفظ کرده و قابلیت کپسولی کردن سلول‌های زنده را دارند. پیش از این، هیدروژل‌های تهیه شده از هیالورونان-فوران و بیس مال ایمید پلی اتیلن گلیکول در pH اسیدی سنتز می‌شدند که در این شرایط امکان کپسولی کردن سلول‌های زنده فراهم نبود. درواقع، با جایگزینی هیالورونان فوران با هیالورونان متیل فوران غنی از الکترون، سرعت حلقه‌زایی دیلز-آلدر و واکنش برگشت دیلز-آلدر در pH زیستی افزایش می‌یابد [۲۳].

هیدروژل‌های تشکیل شده از ژلاتین

ژلاتین از پوست و استخوان‌های جانوران حاصل شده که از آبکافت کلاژن حاصل می‌شود. ژلاتین به راحتی شبکه‌ای می‌شود و زیست تخریب پذیر است. شبکه‌ای شدن در ژلاتین را می‌توان از طریق انواع روش‌های شیمیایی از جمله استفاده از گلو تار آلدهید، کربودی ایمید، آسید آزید، ایزوسیانات و سایر مواد شیمیایی انجام داد. به طور کلی، ژلاتین وزن مولکولی بین ۱۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰۰ دارد و در آب، استیک اسید و پلی هیدریک الکل‌ها محلول و در اکثر حلال‌های آلی نامحلول است [۲].

Garcia و همکاران در سال ۲۰۱۴، هیدروژلی برپایه ژلاتین با استفاده از واکنش دیلز-آلدر بین ژلاتین اصلاح شده با فوران و یک بیس مال ایمید برپایه جفامین طی ۵ h در دمای ۶۵ °C مطابق با شکل ۱۱ تهیه کردند. هیدروژل تهیه شده در این مطالعه پاسخگو به pH بوده و مدول ذخیره نزدیک به بافت کبد، چربی و بافت غده پستان (breast gland tissue) بودند. بنابراین، از این هیدروژل‌ها می‌توان برای ترمیم بافت‌های مزبور استفاده کرد [۲۴].



شکل ۱۳- طرحواره واکنش دیلز-آلدر بین زایلان عامل‌دار شده با فوران و ترکیب بیس مال ایمیدی [۲۹].

آمیلوپکتین تشکیل شده است. نشاسته به دلیل ارزان بودن، در دسترس بودن، زیست‌سازگاری و زیست تخریب‌پذیری مورد توجه قرار گرفته است. نشاسته در صنایع بسته‌بندی، دارورسانی، جاذب‌ها و به عنوان پرکننده در تهیه کامپوزیت‌ها استفاده شده است [۲].

در مطالعه‌ای Gonzalez و همکاران در سال ۲۰۱۸، هیدروژلی برپایه نشاسته را با استفاده از واکنش دیلز-آلدر تهیه کردند. آن‌ها ابتدا نشاسته اصلاح شده با فوران را از طریق واکنش نشاسته با فورفوریل ایزوسیانات سنتز کردند. سپس، هیدروژل‌های شبکه‌ای شده با افزودن بیس مال ایمید برپایه جفامین به محلول آبی نشاسته اصلاح شده، به دست آمد. در ادامه، نانوکامپوزیت هیدروژل‌های حاوی نانوصفحات گرافن به عنوان نانوپرکننده‌های رسانا با استفاده از عصاره‌های مریم گلی (Salvia) به عنوان پایدارکننده تهیه شد. نتایج این مطالعه نشان داد، با افزودن نانوصفحات به هیدروژل‌ها، نه تنها خواص مکانیکی و رسانندگی بهبود می‌یابد، بلکه فعالیت ضد میکروبی در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی ایجاد می‌شود. نتایج این مطالعه به طور امیدبخش برای تهیه هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌های الکتریکی قابل استفاده است [۳۰].

نتیجه‌گیری

در میان روش‌های متعدد فیزیکی و شیمیایی ایجاد پیوند عرضی در پلیمرها، واکنش حلقه‌زایی دیلز-آلدر به دلیل برگشت‌پذیری، عدم ایجاد محصولات جانبی، سرعت زیاد، گزینش‌پذیری، شرایط واکنش ساده و عدم سمیت در تهیه هیدروژل‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار شده است. هیدروژل‌های زیست پایه تهیه شده از این

با شکل ۱۱ تهیه شد. نتایج این مطالعه نشان داد، مدول ذخیره برشی هیدروژل تهیه شده، حدود ۵۰۰۰-۱۲۰ Pa است و می‌تواند به بخش‌هایی از بافت‌های زیستی طبیعی نرم با مدول ذخیره برشی ۱۰۰-۱۰۰۰ Pa مانند بافت‌های عصبی و مغز متصل شود [۲۷].

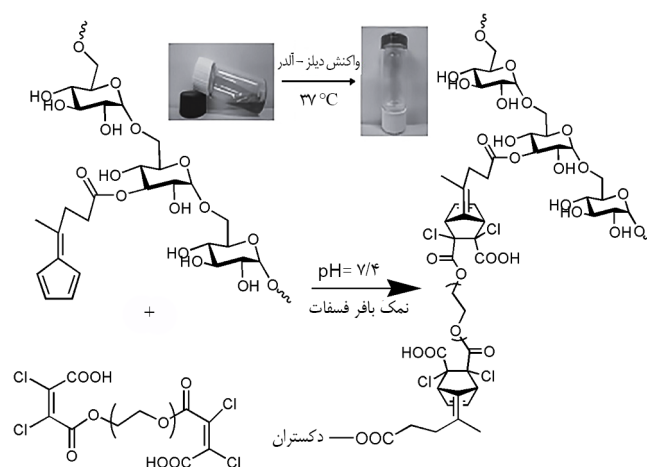
هیدروژل‌های تشکیل شده از زایلان

زایلان (Xylan) به عنوان فراوان‌ترین همی سلولوز بیش از ۳۰٪ از وزن خشک دیواره‌های سلولی گیاهان را تشکیل می‌دهد. برخلاف گیاهانی که در آن‌ها زایلان‌ها با اتصال‌های β -۱ و ۴-D-زایلوز به هم متصل هستند، جلبک‌های دریایی زایلان‌هایی با ساختار شیمیایی مختلف را برپایه زنجیر اصلی β -۱ و ۳-D-زایلوز سنتز می‌کنند [۲۸].

در تنها مطالعه گزارش شده در زمینه تهیه، هیدروژل‌های کلیک زایلان برپایه واکنش دیلز-آلدر، Farhat و همکاران در سال ۲۰۱۹، زایلان را از طریق پیوند با پلی‌کاپرولاکتون به ماده‌ای گرم‌انرم و فرایندپذیر تبدیل کردند. سپس، زایلان گرم‌انرم با اتصال حلقه‌های فوران اصلاح شد. برای تهیه هیدروژل‌ها، زایلان اصلاح شده و ترکیب بیس مال ایمیدی در دمای ۳۰ °C به مدت ۴۸ h با یکدیگر مخلوط شدند (شکل ۱۲). این هیدروژل‌ها حساس به دما و زیست‌سازگار بوده و برای کاربردهای دارورسانی یا مهندسی بافت مناسب هستند [۲۹].

هیدروژل‌های تشکیل شده از نشاسته

نشاسته به وسیله گیاهان سنتز شده و از دو پلیمر اولیه آمیلوز و



شکل ۱۲- تشکیل هیدروژل از طریق واکنش دیلز-آلدر میان دکستران اصلاح شده با فولون و پلی اتیلن گلیکول-دی کلرومالئیک انیدرید [۲۷].

زیست‌پایه به دلیل امکان اصلاح زیست‌مواد و پلیمرهای طبیعی دردسترس با پیش‌ماده‌های لازم برای انجام واکنش دیلز-آلدلر به منظور بهبود خواص گوناگون و فراهم‌سازی استفاده از این هیدروژل‌ها برای کاربردهای زیست‌پزشکی به طور درخور توجهی در جریان است.

مراجع

- Mishra S., Rani P., Sen G., and Dey K.P., *Hydrogels*, Thakur V., and Thakur M. (Eds.), Springer, Singapore, 145-173, 2018.
- Kaplan D.L., *Biopolymers from Renewable Resources*, Kaplan D.L. (Ed.), Springer, Berlin, Heidelberg, 1-29, 1998.
- Gulrez S.K., Al-Assaf S., and Phillips G.O., *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering: From Analysis and Modeling to Technology Applications*, Carpi A. (Ed.), BoD-Books on Demand, 117-150, 2011.
- Jaffry U., Muñoz-Bonilla A., and Herrasti P., Click Chemistry Reactions in Polymer Synthesis and Modification, *Polym. Sci.*, 139-149, 2016.
- García-Astrain C., Martin L., Corcuera M.A., Eceiza A., and Gabilondo N., *Industrial Applications of Renewable Biomass Products*, Goyanes S. and D'Accorso N. (Eds.), Springer, Cham, 117-133, 2017.
- Kalia S. and Averous L., *Biopolymers: Biomedical and Environmental Applications*, Kalia S. and Averous L. (Eds.), John Wiley and Sons, 578-592, 2011.
- Guaresti O., García-Astrain C., Aguirresarobe R.H., Eceiza A., and Gabilondo N., Synthesis of Stimuli-Responsive Chitosan-Based Hydrogels by Diels-Alder Cross-Linking Click' Reaction as Potential Carriers for Drug Administration, *Carbohydr. Polym.*, **183**, 278-286, 2018.
- Guaresti O., García-Astrain C., Palomares T., Alonso-Varona A., Eceiza A., and Gabilondo N., Synthesis and Characterization of a Biocompatible Chitosan-Based Hydrogel Cross-Linked Via 'Click' Chemistry for Controlled Drug Release, *Int. J. Biol. Macromol.*, **102**, 1-9, 2017.
- Li S., Wang L., Yu X., Wang C., and Wang Z., Synthesis and Characterization of a Novel Double Cross-Linked Hydrogel Based on Diels-Alder Click Reaction and Coordination Bonding, *Mater. Sci. Eng.*, **82**, 299-309, 2018.
- Zhang M., Wang J., and Jin Z., Supramolecular Hydrogel Formation between Chitosan and Hydroxypropyl β -Cyclodextrin via Diels-Alder Reaction and its Drug Delivery, *Int. J. Biol. Macromol.*, **114**, 381-391, 2018.
- Mohammadi A., Doctorsafaei A.H., and Zia K.M., Alginate/Calix [4] Arenes Modified Graphene Oxide Nanocomposite Beads: Preparation, Characterization, and Dye Adsorption Studies, *Int. J. Biol. Macromol.*, **120**, 1353-1361, 2018.
- Wang G., Zhu J., Chen X., Dong H., Li Q., Zen L., and Cao X., Alginate Based Antimicrobial Hydrogels Formed by Integrating Diels-Alder "Click Chemistry" and the Thiol-Ene Reaction, *RSC. Adv.*, **8**, 11036-11042, 2018.
- García-Astrain C. and Avérous L., Synthesis and Evaluation of Functional Alginate Hydrogels Based on Click Chemistry for Drug Delivery Applications, *Carbohydr. Polym.*, **190**, 271-280, 2018.
- García-Astrain C. and Avérous L., Synthesis and Behavior of Click Cross-Linked Alginate Hydrogels: Effect of Cross-Linker Length and Functionality, *Int. J. Biol. Macromol.*, **137**, 612-619, 2019.
- Ghanian M.H., Mirzadeh H., and Baharvand H., In Situ Forming, Cytocompatible, and Self-Recoverable Tough Hydrogels Based on Dual Ionic and Click Cross-Linked Alginate, *Biomacromolecules*, **19**, 1646-1662, 2018.
- Wang G.F., Chu H.J., Wei H.L., Liu X.Q., Zhao Z.X., and Zhu J., Click Synthesis by Diels-Alder Reaction and Characterisation of Hydroxypropyl Methylcellulose-Based Hydrogels, *Chem. Pap.*, **68**, 1390-1399, 2014.
- Shao C., Wang M., Chang H., Xu F., and Yang J., A Self-Healing Cellulose Nanocrystal-Poly(ethylene glycol) Nanocomposite Hydrogel via Diels-Alder Click Reaction, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **5**, 6167-6174, 2017.

18. Burdick J.A. and Prestwich G.D., Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications, *Adv. Mater.*, **23**, H41-H56, 2011.
19. Tan H., Rubin J.P., and Marra K.G., Direct Synthesis of Biodegradable Polysaccharide Derivative Hydrogels through Aqueous Diels-Alder Chemistry, *Macromol. Rapid. Commun.*, **32**, 905-911, 2011.
20. Yu F., Cao X., Zeng L., Zhang Q., and Chen X., An Interpenetrating HA/G/CS Biomimic Hydrogel via Diels-Alder Click Chemistry for Cartilage Tissue Engineering, *Carbohydr. Polym.*, **97**, 188-195, 2013.
21. Fan M., Ma Y., Zhang Z., Mao J., Tan H., and Hu X., Biodegradable Hyaluronic Acid Hydrogels to Control Release of Dexamethasone Through Aqueous Diels-Alder Chemistry for Adipose Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng.*, **56**, 311-317, 2015.
22. Wang G., Cao X., Dong H., Zeng L., Yu C., and Chen X., A Hyaluronic Acid Based Injectable Hydrogel Formed via Photo-Crosslinking Reaction and Thermal-Induced Diels-Alder Reaction for Cartilage Tissue Engineering, *Polymers*, **10**, 949, 2018.
23. Smith L.J., Taimoory S.M., Tam R.Y., Baker A.E., Binh Mohammad N., Trant J.F., and Shoichet M.S., Diels-Alder Click-Cross-Linked Hydrogels with Increased Reactivity Enable 3D Cell Encapsulation, *Biomacromolecules*, **19**, 926-935, 2018.
24. García-Astrain C., Gandini A., Peña C., Algar I., Eceiza A., Corcuera M., and Gabilondo N., Diels-Alder "Click" Chemistry for the Cross-Linking of Furfuryl-Gelatin-Polyetheramine Hydrogels, *RSC Adv.*, **4**, 35578-35587, 2014.
25. García-Astrain C., González K., Gurra T., Guaresti O., Algar I., Eceiza A., and Gabilondo N., Maleimide-Grafted Cellulose Nanocrystals as Cross-Linkers for Bionanocomposite Hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **149**, 94-101, 2016.
26. Van Tomme S.R. and Hennink W.E., Biodegradable Dextran Hydrogels for Protein Delivery Applications, *Expert. Rev. Med. Devic.*, **4**, 147-164, 2007.
27. Wei Z., Yang J.H., Du X.J., Xu F., Zrinyi M., Osada Y., Li F. et al., Dextran-Based Self-Healing Hydrogels Formed by Reversible Diels-Alder Reaction under Physiological Conditions, *Macromol. Rapid. Commun.*, **34**, 1464-1470, 2013.
28. Bajpai P., *Xylanolytic Enzymes*, Academic, 9-18, 2014
29. Farhat W., Venditti R., Becquart F., Ayoub A., Majesté J.C., Taha M., and Mignard N., Synthesis and Characterization of Thermoresponsive Xylan Networks by Diels-Alder Reaction, *ACS Appl. Polym. Mater.*, **1**, 856-866, 2019
30. González K., García-Astrain C., Santamaria-Echart A., Ugarte L., Avérous L., Eceiza A., and Gabilondo N., Starch/graphene Hydrogels via Click Chemistry with Relevant Electrical and Antibacterial Properties, *Carbohydr. Polym.*, **202**, 372-381, 2018.