

بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

رساله دکتری شیمی معدنی

طراحی، سنتز و بررسی ذرات متخلخل اصلاح شده به وسیله گروه های آلی و ارزیابی آن به
عنوان یک نانو سیستم هدفمند در تحویل دارو و کاربردهای کاتالیزوری

نگارنده: آزاده گل محمدپور

اساتید راهنما:

دکتر بهرام بهرامیان

دکتر مهدی خوبی

تیر ۱۳۹۷

شماره: ۱۸۰۳
تاریخ: ۹۷/۴/۳۱
ویرایش:

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

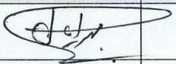
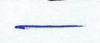
پیوست شماره ۲

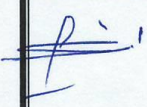
دانشکده: شیمی

گروه: شیمی

رساله دکتری آقای/ خانم آزاده گل محمدپور

تحت عنوان: طراحی، سنتز و بررسی ذرات متخلخل اصلاح شده به وسیله گروه های آلی و ارزیابی آن به عنوان یک نانو سیستم هدفمند در تحویل دارو و کاربردهای کاتالیزوری در تاریخ ۹۷/۴/۲۸ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد/ رساله دکتری ارزیابی گردید و با درجه عالی..... مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	اساتید مشاور	امضاء	اساتید راهنما
	نام و نام خانوادگی:		نام و نام خانوادگی: دکتر بهرام بهرامیان
	نام و نام خانوادگی:		نام و نام خانوادگی: دکتر مهدی خوبی

امضاء	نماینده تحصیلات تکمیلی	امضاء	اساتید داور
	نام و نام خانوادگی: دکتر علی کیوانلو		نام و نام خانوادگی: دکتر مهدی میرزایی
			نام و نام خانوادگی: دکتر غلامحسین گریوانی
			نام و نام خانوادگی: دکتر عظیم ملک زاده

سپاس خدای را که سخنوران، درستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند
و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند.

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام
است و وجودم جز هدیه وجودشان نیست

به پدرم، استوارترین تکیه گاهم، که زندگی ام را مدیون عطوفت دستان پر مهرش هستم
به مادرم، گرمترین نگاه سبز زیبای زندگیم، که چشمان و قلبش عشق را به من هدیه داده است
به خواهران و برادر عزیزم، همسفرانی که گرمای امیدبخش و پر عاطفه وجود عزیزشان دلگرمی
زندگی ام بوده است

و به او، که بودنش نشانه لطف الهی در زندگی من است، چرا که بی شک بدون وجود او طی
این مسیر بسیار سخت مینمود

هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران
مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم.

امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما
ره آوردی گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار کنم، باشد که حاصل تلاشم
نسیم گونه غبار خستگیان را بزدايد.

پروردگارا حسن عاقبت ، سلامت و سعادت را برای آنان مقدر نما.

شکرشایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق را هم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم.

تشکر و سپاس از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان که با همراهی شان همواره طی مسیر را برایم هموار کردند دلسوزانه راهنمایم بودند و با امتنان از مساعدت‌های استادم جناب آقای دکتر مهدی خوبی که سهم به سزایی در پیشبرد این پروژه داشتند. با سپاس از جناب آقای دکتر مهدی میرزایی که همواره از محضر ایشان آموختم.

امید است روزی پاسخگوی محبت شما بزرگواران باشم.

و با قدردانی قلبی از استاد عزیزم، پروفسور عباس شفیعی، که اگر چه فرصت شاگردی بنده در محضر ایشان زیاد نبود، اما همواره صمیمانه قدردان راهنمایی‌ها و لطف بی دریغ آن بزرگوار خواهم بود.

روحشان در آرامش و قرین رحمت الهی.

و در پایان با سپاس بی دریغ خدمت دوستان گران مایه‌ام در دانشگاه صنعتی شاهرود خانم‌ها دکتر دوستی و دکتر فغانی و همچنین دوستان عزیزم در دانشگاه علوم پزشکی تهران خانم‌ها دکتر قلی بگلو، دکتر فرخنده و دکتر رهنما فر که مرا صمیمانه و مشفقانه یاری داده اند. با تشکر خالصانه خدمت همه کسانی که به نوعی مرا در به انجام رساندن این مهم یاری نموده‌اند و ذکر نامشان و قدردانی از محبتشان در این جا نمی‌گنجد.

تعهد نامه

اینجانب آزاده گل محمدپور دانشجوی دوره دکتری رشته شیمی معدنی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه طراحی، سنتز و بررسی ذرات متخلخل اصلاح شده به وسیله گروه های آلی و ارزیابی آن به عنوان یک نانو سیستم هدفمند در تحویل دارو و کاربردهای کاتالیزوری تحت راهنمایی دکتر بهرام بهرامیان متعهد می شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.

چکیده

امروزه نانو ذرات به دلیل دارا بودن خواص ویژه ای که به دلیل اندازه ریز ذرات و مساحت سطح زیاد در آن‌ها ایجاد شده است، توجه بسیاری را به خود جلب کرده اند. از میان کاربردهای متعدد آن‌ها بکارگیری آن‌ها، استفاده از نانو ذرات در فرآیندهای دارویی و کاتالیزوری در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است. از یک طرف، فعالیت کاتالیزوری اپوکسایش آلکن‌ها با استفاده از دو سیستم کاتالیزگری ناهمگن متفاوت بررسی شد. سیستم اول بر اساس کمپلکس مولیبدن تثبیت شده بر روی بستر خاک رس سپیولیت اسیدی اصلاح شده با لیگاند آلی آمینوپروپیل تری متوکسی سیلان تهیه شد. سیستم کاتالیزوری دوم بر اساس تهیه نانو MOF های مغناطیسی جدید هسته-پوسته از طریق سنتز همزمانی نانوذرات فلزی آلی MOF بر دور هسته نانوذرات مغناطیسی عامل دار شده از پیش تهیه شده صورت گرفته است. . سرانجام فعالیت کاتالیزوری و به دنبال آن بهینه سازی پارامترهای موثر در بازده کاتالیزوری بررسی شد. هر دو سیستم فعالیت کاتالیزوری بالایی در اپوکسایش آلکن از خود نشان دادند. از طرفی دیگر، در مورد مطالعه دارویی، طراحی و تهیه سه نانو ذره فلزی آلی MOF بارگیری شده با داروی حساس به نور ICG به عنوان داروی حساس به نور به منظور ارزیابی و مقایسه همزمان خواص ضد میکروبی در درمان فتودینامیکی عفونت‌های دندانی علیه باکتری‌های افاکالیس بررسی شدند. نانو حامل‌ها توانایی بالایی در کاهش باکتری‌های دندانی از خود نشان دادند. علاوه بر آن، سنتز نانو ذره فلزی آلی MOF اصلاح شده با گروه آلی بتاسیکلودکسترین بارگیری شده با داروی آلدرونیت که به وسیله لایه نازکی از هیدروکسی آپاتیت با عنوان عامل پوشش دهنده کپسوله شده است نیز به عنوان سیستم نانو حامل جهت مطالعه پروفایل رهایش آهسته آلدرونیت طراحی و تهیه شد. نانو حامل پوشش داده شده، رهایش کنترل شده با سرعت آهسته در بازه زمانی طولانی از خود نشان داد.

ساختار تمامی ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های به دست آمده از طیف سنجی‌ها تایید گردید.

واژگان کلیدی: نانو ذره، MOF، خاک رس، سپیولیت، کاتالیزگر، اپوکسایش، ICG، آلدرونیت، عفونت‌های دندانی، ضد باکتری، پوکی استخوان، سیکلودکسترین، درمان فتودینامیکی، مولیبدن، نانوذره مغناطیسی

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

<u>ردیف</u>	<u>عنوان</u>	<u>نام مجله</u>	<u>آدرس</u>
۱	Molybdenum complex supported on amine-functionalized natural sepiolite-type clay mineral as a recyclable inorganic-organic hybrid catalyst for epoxidation of alkenes	Materials Chemistry and Physics	DOI 10.1016/j.matchemphys.2018.03.087
۲	Slow Released Delivery of Alendronate Using β -Cyclodextrine Modified Fe-MOF Encapsulated Porous Hydroxyapatite	Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials	DOI 10.1007/s10904-018-0871-2
۳	Antimicrobial photodynamic therapy assessment of three indocyanine green-loaded metal-organic frameworks against <i>Enterococcus faecalis</i>	Photodiagnosis and photodynamic therapy	Revised
۴	Molybdenum complex supported on amine-functionalized natural sepiolite-type clay mineral as a recyclable catalyst for epoxidation of alkenes	25th Iranian Seminar of Organic Chemistry	September 2-4, 2017 Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran
۵	Alendronate delivery ability of a novel designed β -cyclodextrine modified Fe-based MOF	25th Iranian Seminar of Organic Chemistry	September 2-4, 2017 Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

فهرست مطالب

۱	مقدمه.....	۲
۱-۱	ترکیبات متخلخل.....	۲
۱-۱-۱	نانوذرات متخلخل و کاربرد آنها.....	۲
۲-۱	بخش اول.....	۴
۱-۲-۱	کاربردهای دارویی نانوذرات متخلخل.....	۴
۳-۱	معایب استفاده متداول از داروها.....	۵
۴-۱	سیستم‌های تحویل دارو.....	۷
۵-۱	چارچوب‌های فلزی آلی (MOF).....	۸
۱-۵-۱	تهیه MOFها.....	۹
۲-۵-۱	MOFها، مواد منعطف و پویا.....	۱۰
۳-۵-۱	معایب MOFها.....	۱۱
۴-۵-۱	روش‌های تهیه MOFها.....	۱۲
۱-۴-۵-۱	سنتز گرمایی و سالوترمال.....	۱۳
۲-۴-۵-۱	سنتز یونوترمال.....	۱۴
۳-۴-۵-۱	سنتز مایکروویو.....	۱۴
۵-۵-۱	حصول تخلخل دائم در MOFها.....	۱۵
۶-۵-۱	کاربردهای MOFها.....	۱۶
۱-۶-۵-۱	MOFها برای دارورسانی.....	۱۶
۷-۵-۱	ویژگی‌های مهم MOFها برای دارورسانی.....	۱۷
۸-۵-۱	افزایش عملکرد MOFها از طریق اصلاح سطح.....	۱۸
۶-۱	سیکلودکسترین (CD).....	۱۹
۷-۱	آلندرونیت سدیم.....	۲۱
۱-۷-۱	آلندرونیت در درمان پوکی استخوان.....	۲۲
۸-۱	هیدروکسی آپاتیت‌ها.....	۲۳
۹-۱	نانوحامل‌های دارویی جهت درمان فتودینامیکی عفونت‌های دندانی.....	۲۵
۱۰-۱	درمان فتودینامیکی.....	۲۶
۱۱-۱	گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر.....	۲۷
۱۲-۱	مولکول حساس به نور (PS).....	۲۸
۱-۱۲-۱	ایندوسیپانین گرین (ICG).....	۲۸
۱-۱-۱۲-۱	معایب استفاده از ICG.....	۲۹
۱۳-۱	واکنش‌های فتوشیمیایی PSها.....	۳۰
۱-۱۳-۱	فرآیندهای نوع I.....	۳۰
۲-۱۳-۱	فرآیندهای نوع II.....	۳۲

۱۴-۱	مکانیسم درمان فتودینامیکی	۳۳
۱۵-۱	نانوذرات در PDT	۳۵
۱۶-۱	مروری بر مطالعات گذشته در راستای بررسی فعالیت‌های دارویی نانوذرات بارگیری شده با داروهای آندرونیت .	
۳۶	سديم و ايندوسيانين گرین	
۱۷-۱	بخش دوم	۴۳
۱۷-۱-۱	کاربردهای کاتالیزگری نانو ذرات متخلخل	۴۳
۱۸-۱	استفاده از کاتالیزگر مناسب جهت تهیه کاتالیزگر ناهمگن	۴۳
۱۸-۱-۱	خاک‌های رس	۴۴
۱۸-۱-۱-۱	سپیولیت	۴۸
۱۹-۱	MOF ها برای کاتالیزگرهای ناهمگن	۵۰
۲۰-۱	مروری بر مطالعات گذشته در راستای بررسی فعالیت‌های کاتالیزگری اپوکسایش ناهمگن به کمک بسترهای	
۵۰	خاک رس و MOF ها	
۲	بخش تجربی	۵۶
۲-۱	تکنیک‌های عمومی	۵۶
۲-۱-۱	مواد اولیه	۵۶
۲-۱-۲	دستگاه‌ها	۵۶
۲-۲	تهیه کاتالیزگر سپیولیت	۵۸
۲-۲-۱	تهیه بستر سپیولیت اسیدی	۵۸
۲-۲-۲	عامل‌دار کردن بستر سپیولیت اسیدی (Sep-Am)	۵۸
۲-۲-۳	سنتز دی اکسو بیس (۴و۲ پنتان دی اوناتو) مولیدنوم $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	۵۸
۲-۲-۴	نشان دادن فلز مولیدن روی سپیولیت اسیدی عامل دار شده (Sep-Am-MoO_2)	۵۹
۲-۲-۵	سیستم کاتالیزوری ناهمگن Sep-Am-MoO_2 در اپوکسایش آلکن ها	۵۹
۲-۲-۵-۱	بررسی و انتخاب حلال مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO_2	۵۹
۲-۲-۵-۲	بررسی و انتخاب اکسیژن دهنده مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO_2	۶۰
۲-۲-۵-۳	بررسی اثر زمان در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن	
	Sep-Am-MoO_2	۶۱
۲-۲-۵-۴	بررسی و انتخاب مقدار کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO_2	۶۱
۲-۲-۵-۵	بررسی اثر انتخاب مقدار اکسیژن دهنده در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO_2	۶۱
۲-۲-۵-۶	روش کار عمومی برای اپوکسایش دیگر آلکن ها در حضور کاتالیزگر ناهمگن	۶۲
۲-۲-۵-۷	اپوکسایش ترانس استیلبن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن	
	Sep-Am-MoO_2	۶۲

۸-۵-۲	اپوکسایش ترانس استیلین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن	۶۳
۹-۵-۲	بررسی بازیابی کاتالیزگر ناهمگن در اپوکسایش سیکلواکتن	۶۴
۳-۲	تهیه کاتالیزگر مغناطیسی MOF	۶۴
۱-۳-۲	تهیه نانو ذرات مغناطیسی دارای گروه عاملی بنزن دی کربوکسیلیک اسید به روش سنتز همزمانی	۶۴
۲-۳-۲	تهیه کاتالیزگر مغناطیسی چارچوب فلزی آلی کبالت (Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF)	۶۴
۳-۳-۲	تهیه کاتالیزگر مغناطیسی چارچوب فلزی آلی نیکل (Fe ₃ O ₄ -BDC@Ni-MOF)	۶۵
۴-۳-۲	تهیه کاتالیزگر مغناطیسی چارچوب فلزی آلی روی (Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF)	۶۶
۵-۳-۲	سیستم‌ها کاتالیزوری ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF, Fe ₃ O ₄ -BDC@Ni-MOF, Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۶
۱-۵-۳	انتخاب حلال مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۷
۲-۵-۳	بررسی و انتخاب اکسیژن دهنده مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۷
۳-۵-۳	بررسی اثر زمان در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۸
۴-۵-۳	بررسی و انتخاب مقدار کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۸
۵-۵-۳	بررسی اثر مقدار اکسیژن دهنده در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۹
۶-۵-۳	روش کار عمومی برای اپوکسایش آلکن‌ها در حضور کاتالیزگر ناهمگن Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF	۶۹
۷-۵-۳	بررسی بازیابی کاتالیزگر ناهمگن در اپوکسایش سیکلواکتن	۷۰
۴-۲	تهیه نانوذرات چارچوب فلزی آلی (MOF) بارگیری شده با داروی ایندوسیانین گرین	۷۰
۱-۴-۲	تهیه نانو ذره فلزی آلی Fe-MIL-88B-NH ₂	۷۰
۲-۴-۲	تهیه نانو ذره فلزی آلی Fe-MIL-101-NH ₂	۷۱
۳-۴-۲	تهیه نانو ذره فلزی آلی Al-MIL-101-NH ₂	۷۱
۴-۴-۲	بارگیری داروی ایندوسیانین گرین درون نانوذرات فلزی آلی تهیه شده	۷۲
۵-۴-۲	ارزیابی کارایی و گنجایش بارگیری نانوذرات فلزی آلی بارگیری شده با ICG	۷۳
۶-۴-۲	ارزیابی میزان پایداری داروی ICG پس از بارگیری درون نانوذرات فلزی آلی در مقایسه با ICG تنها	۷۳
۷-۴-۲	تهیه نمونه	۷۴
۸-۴-۲	کشت باکتری	۷۵

۷۶.....	۹-۴-۲ منبع نوری
۷۶.....	۱۰-۴-۲ نمونه برداری میکروبی از کانال ها
۷۷.....	۱۱-۴-۲ طراحی مطالعه
۷۷.....	۱۲-۴-۲ بررسی اثر درمان فتودینامیکی ضد میکروبی بر روی افکالیس
۷۸.....	۱-۱۲-۴-۲ بررسی میزان کاهش CFU/MI بر روی افکالیس در طی درمان فتودینامیکی
۷۸.....	۲-۱۲-۴-۲ ارزیابی توانایی تشکیل بیوفیلم در افکالیس
۷۸.....	۳-۱۲-۴-۲ بررسی شرایط (qRT-PCR) و آنالیز بیان ژن
۷۹.....	۱۳-۴-۲ آنالیزهای آماری
۷۹.....	۵-۲ تهیه نانو حامل فلزی آلی کپسوله شده با پلیمر جهت کنترل شده داروی آندرونیت
۷۹.....	۱-۵-۲ تهیه نانو ذره چارچوب فلزی آلی Fe-MIL-88B-NH ₂
۸۰.....	۲-۵-۲ عامل دار کردن بتا سیکلودکسترین به وسیله پارا تولوئن سولفونیل کلراید (Ts-β-CD)
۸۰.....	۳-۵-۲ اصلاح سطح نانو ذره فلزی آلی به وسیله بتا سیکلودکسترین (β-CD@Fe-MIL-88B)
۸۱.....	۴-۵-۲ بارگیری داروی آندرونیت درون نانو ذره اصلاح شده با بتا سیکلودکسترین
۸۱.....	۵-۵-۲ کپسوله کردن حامل داروی آندرونیت با هیدروکسی آپاتیت
۸۲.....	۶-۵-۲ رهائش دارو به روش برون تنی
۸۲.....	۷-۵-۲ محاسبه میزان رهائش برون تنی داروی آندرونیت
۸۲.....	۸-۵-۲ ارزیابی کارایی و گنجایش بارگیری نانوذره فلزی آلی حامل داروی آندرونیت Alen@β-CD@Fe-MIL-88B
۸۸.....	۱-۳ تهیه کاتالیزگر بر پایه سپیولیت و بررسی کارایی آن در اپوکسایش آلکن ها
۸۸.....	۱-۱-۳ اسیدی کردن سپیولیت
۸۶.....	۲-۱-۳ تهیه کاتالیزگر Sep-Am-MoO ₂
۹۰.....	۳-۱-۳ شواهد تشکیل کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO ₂
۱۰۰.....	۴-۱-۳ بررسی واکنش کاتالیزگری اپوکسایش آلکن به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگر Sep-Am-MoO ₂
۱۰۲.....	۱-۴-۱-۳ بررسی اثر حلال
۱۰۴.....	۲-۴-۱-۳ اثر اکسنده
۱۰۵.....	۳-۴-۱-۳ اثر زمان
۱۰۶.....	۴-۴-۱-۳ اثر دما
۱۰۷.....	۵-۴-۱-۳ اثر مقدار کاتالیزگر
۱۰۸.....	۶-۴-۱-۳ اثر نسبت اکسنده به واکنشگر
۱۰۹.....	۷-۴-۱-۳ اپوکسایش آلکن ها توسط TBHP در حضور کاتالیزگر Sep-Am-MoO ₂
۱۱۲.....	۵-۱-۳ بررسی مکانیسم واکنش اپوکسایش سیکلواکتان توسط TBHP در حضور کاتالیزگر Sep-Am-MoO ₂
۱۱۳.....	۶-۱-۳ بررسی مقایسه فعالیت کاتالیزگری Sep-Am-MoO ₂ در دو حالت همگن و ناهمگن
۱۱۴.....	۷-۱-۳ بررسی مقایسه فعالیت سیستم کاتالیزوری Sep-Am-MoO ₂ در مقایسه با مطالعات پیشین
۱۱۵.....	۸-۱-۳ واکنش اپوکسایش به وسیله Sep-Am-MoO ₂ در مقادیر بالا
۱۱۵.....	۹-۱-۳ بازیابی و شستشوی کاتالیزگر
۱۱۸.....	۱۰-۱-۳ نتیجه گیری
۱۱۸.....	۲-۳ تهیه نانو کاتالیزگرهای مغناطیسی بر پایه MOF ها و بررسی کارایی آن ها در اپوکسایش آلکن ها

- ۱۱۸ ۱-۲-۳ تهیه نانوذرات مغناطیسی عامل دار شده با آمینوبزن دی کربوکسیلیک اسید $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$
- ۱۱۹ ۲-۲-۳ تهیه کاتالیزگرهای $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co/Ni/Zn-MOF}$
- ۱۲۱ ۳-۲-۳ شواهد تشکیل نانوذرات مغناطیسی MOF
- ۴-۲-۳ بررسی واکنش کاتالیزوری اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگرهای
- ۱۳۱ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$
- ۱۳۳ ۵-۲-۳ بهینه کردن شرایط واکنش اپوکسایش $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$
- ۱۳۵ ۱-۵-۲-۳ بررسی اثر حلال
- ۱۳۷ ۲-۵-۲-۳ اثر اکسنده
- ۱۳۸ ۳-۵-۲-۳ اثر زمان
- ۱۳۹ ۴-۵-۲-۳ اثر دما
- ۱۴۰ ۵-۵-۲-۳ اثر مقدار کاتالیزگر
- ۱۴۱ ۶-۵-۲-۳ اثر نسبت اکسنده به کاتالیزگر
- ۱۴۲ ۷-۵-۲-۳ اپوکسایش دیگر آلکن ها به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$
- ۱۴۴ ۶-۲-۳ بررسی مکانیسم اپوکسایش سیکلواکتن توسط کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$
- ۱۴۵ ۷-۲-۳ بررسی بازیابی و شستشوی کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$
- ۱۴۷ ۸-۲-۳ نتیجه گیری
- ۱۴۸ ۳-۳ تهیه نانوحامل های دارویی بر پایه MOF ها جهت درمان فتودینامیکی عفونت های دندانی
- ۱۴۹ ۱-۳-۳ شواهد تشکیل نانوحامل های دارویی MOF-ICG
- ۱۵۴ ۲-۳-۳ بررسی کارایی و گنجایش بارگیری ICG به وسیله MOF ها به وسیله داده های طیف سنجی
- ۱۵۵ ۳-۳-۳ بررسی پایداری محلول های ICG آزاد و بارگیری شده درون ساختار MOF ها
- ۱۵۷ ۴-۳-۳ اثر درمان فتودینامیکی ضد میکروبی بر روی CFU count باکتری های دندانی ا.فکالیس
- ۱۵۹ ۵-۳-۳ اثر درمان فتودینامیکی ضد میکروبی بر روی تشکیل بیوفیلم های باکتری های دندانی ا.فکالیس
- ۱۶۱ ۶-۳-۳ اثر درمان فتودینامیکی ضد میکروبی بر روی بیان ژن *esp* باکتری های دندانی ا.فکالیس
- ۱۶۳ ۷-۳-۳ نتیجه گیری
- ۱۶۵ ۴-۳ تهیه نانو حامل دارویی بر پایه MOF جهت بارگیری داروی آلدرونیت در درمان پوکی استخوان
- ۱۶۶ ۱-۴-۳ شواهد تشکیل نانوحامل دارویی $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B@HAp}$
- ۱۷۶ ۲-۴-۳ تعیین کارایی و گنجایش بارگیری داروی آلدرونیت درون حفرات نانو ذرات Fe-MIL-88B-NH_2
- ۳-۴-۳ اندازه گیر میزان رهائش دارو از درون حفرات $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B}$ و
- ۱۷۷ $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B@HAp}$ به وسیله طیف سنجی UV-vis
- ۱۷۸ ۴-۴-۳ تحلیل پروفایل های رهائش دارو
- ۱۷۹ ۵-۴-۳ نتیجه گیری
- ۱۸۰ ۵-۳ پیشنهادات و آینده نگری

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۲: داده‌های NMR ترانس استیلین و ترانس استیلین اپوکسید.....	۶۰
جدول ۲-۲: داده‌های NMR سیس استیلین و سیس استیلین اپوکسید.....	۶۰
جدول ۳-۲: مقادیر مختلف از نانو ذره و دارو جهت تعیین گنجایش بارگیری نانو ذره	۶۹
جدول ۴-۲: پایداری ICG و MOF-ICG ها پس از ۱۰ روز	۷۱
جدول ۵-۲: آلودگی میکروبی پس از استریل شدن نمونه‌ها Fe-101-ICG , Al-101-ICG , Fe-88-ICG و کنترل ..	۷۲
جدول ۶-۲: مقادیر مختلف از نانو ذره و دارو جهت تعیین گنجایش بارگیری نانو ذره	۸۰
جدول ۱-۳: ترکیبات شیمیایی خاک رس Sep و Sep-Am	۹۳
جدول ۲-۳: پارامترهای ساختاری و فواصل برای نمونه‌های Sep و کاتالیزگر Sep-Am-MoO ₂	۹۹
جدول ۳-۳: اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن در حضور اکسنده TBHP کاتالیز شده به وسیله Sep-Am-MoO ₂	۱۰۱
تحت شرایط رفلاکس	۱۰۱
جدول ۴-۳: اپوکسایش آلکن‌ها در حضور TBHP به وسیله Sep-Am-MoO ₂ تحت شرایط رفلاکس.....	۱۰۱
جدول ۵-۳: مقایسه نتایج به دست آمده از اپوکسایش سیکلوآکتن به وسیله کاتالیزگر جدید Sep-Am-MoO ₂ با	۱۰۱
مطالعات پیشین	۱۱۴
جدول ۶-۳: اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن با TBHP در شرایط رفلاکس به وسیله کاتالیزگر بازیابی شده	۱۱۷
جدول ۷-۳: مقادیر عناصر موجود در نمونه‌های نانو ذرات مغناطیسی MOF	۱۲۷
جدول ۸-۳: مقادیر اشباع مغناطیسی نانو ذرات مغناطیسی MOF	۱۲۷
جدول ۹-۳: خواص فیزیکی نمونه‌های تازه تهیه شده و بازیابی شده از نانو ذرات مغناطیسی MOF	۱۲۷
جدول ۱۰-۳: مقایسه فعالیت کاتالیزگری نانوذرات مغناطیسی مختلف به عنوان کاتالیزگرهای مختلف در	۱۲۷
فعالیت‌های اپوکسایش	۱۳۲
جدول ۱۱-۳: اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن در حضور TBHP کاتالیز شده به وسیله Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF تحت ..	۱۳۲
شرایط رفلاکس	۱۳۳
جدول ۱۲-۳: پوکسایش آلکن‌ها در حضور TBHP به وسیله Fe ₃ O ₄ -BDC@Co-MOF تحت شرایط رفلاکس.....	۱۴۳
جدول ۱۳-۳: اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن با TBHP در شرایط رفلاکس به وسیله کاتالیزگر بازیابی شده	۱۴۶
جدول ۱۴-۳: کارایی و گنجایش بارگیری مولکول‌های ICG به وسیله MOF ها.....	۱۵۵
جدول ۱۵-۳: پایداری ICG آزاد و MOF-ICG ها بعد از ۱۰ روز	۱۵۷
جدول ۱۶-۳: مساحت سطح و حجم کلی حفرات نمونه خالی و بارگیری شده با داروی آلدرونیت	۱۷۳
جدول ۱۷-۳: مقادیر کارایی و گنجایش بارگیری داروی آلدرونیت توسط نانو ذره	۱۷۶

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱: نمودار غلظت دارو در پلاسما به صورت تابعی از زمان، پس از استعمال دو نوبت اشکال دارویی خوراکی....	۶
متداول	۶
شکل ۲-۱: نمودار غلظت دارو در پلاسما به صورت تابعی از زمان، پس از استعمال اشکال دارویی رهایش کنترل شده ..	۸
شکل ۳-۱: شمای مولکول بتاسیکلودکسترین	۲۱

- شکل ۴-۱: تصویر شماتیکی بتاسیکلودکسترین ۲۲
- شکل ۵-۱: ساختار مولکولی آلدرونیست سدیم ۲۳
- شکل ۶-۱: ساختار مولکولی هیدروکسی آپاتیت ۲۴
- شکل ۷-۱: شمای قرارگیری اتم‌ها در مولکول هیدروکسی آپاتیت ۲۹
- شکل ۸-۱: ساختار مولکولی ICG ۳۱
- شکل ۹-۱: واکنش‌های فوتو شیمیایی در یک نگاه ۳۴
- شکل ۱۰-۱: مکانیسم درمان فوتودینامیکی (PDT) در حضور ماده حساس به نور (PS) و نور ۳۹
- شکل ۱۱-۱: ترکیب نانو ذرات لیپوزومی و مغناطیسی در بارگیری آلدرونیست ۳۸
- شکل ۱۲-۱: نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت در بارگیری آلدرونیست ۳۹
- شکل ۱۳-۱: استفاده از نانو ذره پلیمری در بارگیری ICG ۳۹
- شکل ۱۴-۱: استفاده از ICG در درمان سرطان ۴۰
- شکل ۱۵-۱: استفاده از لیپوزوم در بارگیری ICG برای درمان فوتودینامیکی سرطان ۴۱
- شکل ۱۶-۱: بکارگیری MIL-100 در بارگیری ICG ۴۱
- شکل ۱۷-۱: بارگیری ICG توسط گرافن اکساید مغناطیسی ۴۲
- شکل ۱۸-۱: استفاده از گرافن اکساید عامل دار شده در بارگیری ICG ۴۲
- شکل ۱۹-۱: استفاده از ترکیب گرافن اکساید-هیدروکسی آپاتیت در بارگیری آلدرونیست ۴۵
- شکل ۲۰-۱: ساختار شماتیکی چند گروه از خاک‌های رس ۴۸
- شکل ۲۱-۱: ساختار شماتیکی خاک رس ۵۱
- شکل ۲۲-۱: استفاده از MOF-5 در اپوکسایش ۵۲
- شکل ۲۳-۱: بکارگیری نانو ذرات مغناطیسی MOF در اپوکسایش اولفین‌ها ۵۲
- شکل ۲۴-۱: کاربرد MOF انانتیوگزین در اپوکسایش اولفین‌ها ۷۶
- شکل ۱-۲: تصویر لیزر دی‌اد بکار رفته ۹۲
- شکل ۱-۳: طیف FT-IR مربوط به Sep، Sep-Am و Sep-Am-MoO₂ ۹۴
- شکل ۲-۳: نمودار TGA-DTG نمونه‌های Sep و Sep-Am-MoO₂ ۹۵
- شکل ۳-۳: تصویر آنالیز XPS از نمونه کاتالیزور Sep-am-MoO₂ ۹۶
- شکل ۴-۳: طیف XPS نمونه‌ی (A) Sep-Am-MoO₂ و (B) C 1s و (C) Mo 3d Sep-Am-MoO₂ و ...
- شکل ۵-۳: الگوی پراش XRD برای (a) Sep، (b) Sep-Am-MoO₂ و (c) کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ بازیابی شده ۹۷
- شکل ۶-۳: پروفایل توزیع اندازه حفرات در Sep و Sep-Am-MoO₂ ۹۸
- شکل ۷-۳: ایزوترم جذب نیتروژن برای Sep و Sep-Am-MoO₂ ۱۰۰
- شکل ۸-۳: تصاویر Fe-SEM نمونه‌های (a) Sep، (b) Sep-Am و (c) Sep-Am-MoO₂ ۱۰۴
- شکل ۹-۳: نتایج بررسی حلال‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ ۱۰۵
- شکل ۱۰-۳: نتایج بررسی اکسندها مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ ۱۰۶
- شکل ۱۱-۳: نتایج بررسی زمان‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ ۱۰۶

شکل ۳-۱۲: نتایج بررسی دماهای مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂.. ۱۰۷

شکل ۳-۱۳: تایج بررسی مقادیر کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂.. ۱۰۸

شکل ۳-۱۴: نتایج بررسی نسبت اکسند به واکنشگر اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂.. ۱۰۹

شکل ۳-۱۵: نتایج بررسی بازایی‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂..... ۱۱۶

شکل ۳-۱۶: طیف‌های FT-IR نمونه‌های نانوذره مغناطیسی تهیه شده..... ۱۲۲

شکل ۳-۱۷: الگوی پراش XRD از نمونه نانوذرات مغناطیسی تهیه شده و بازایی شده ۱۲۴

شکل ۳-۱۸: تصاویر میکروسکوپ الکترونی نمونه‌های Fe₃O₄-BDC@Co-MOF, Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF ۱۲۵

شکل ۳-۱۹: طیف سنجی پراکندگی انرژی (EDS) نمونه‌های Fe₃O₄-BDC@Co-MOF, Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF ۱۲۶

شکل ۳-۲۰: منحنی‌های اشباع شدگی مغناطیسی نمونه‌های Fe₃O₄-BDC@Co-MOF, Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF ۱۲۸

شکل ۳-۲۱: ایزوترم‌های جذب و واجذب نیتروژن نمونه‌های Fe₃O₄-BDC@Co-MOF, Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF .. ۱۲۸

شکل ۳-۲۲: نمودارهای BJH مربوط به نمونه‌های Fe₃O₄-BDC@Co-MOF, Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF و ۱۳۰

شکل ۳-۲۳: نتایج بررسی حلال‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF ۱۳۷

شکل ۳-۲۴: نتایج بررسی اکسندها مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF ۱۳۸

شکل ۳-۲۵: نتایج بررسی زمان‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF ۱۳۹

شکل ۳-۲۶: نتایج بررسی دماهای مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF ۱۴۰

شکل ۳-۲۷: نتایج بررسی مقادیر کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF ۱۴۱

شکل ۳-۲۸: نتایج بررسی نسبت اکسند به واکنشگر در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر ۱۴۲

شکل ۳-۲۹: نتایج بررسی بازایی‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن بوسیله کاتالیزگر ناهمگن ۱۴۶

شکل ۳-۳۰: طیف‌های FTIR مربوط به Fe-MIL-101-NH₂, Fe-MIL-88B-NH₂ و Al-MIL-101-NH₂ ۱۵۱

شکل ۳-۳۱: الگوهای پراش XRD نمونه‌های Fe-MIL-101-NH₂, Fe-MIL-88B-NH₂ و Al-MIL-101-NH₂ ۱۵۲

شکل ۳-۳۲: تصاویر Fe-SEM نمونه‌های Fe-MIL-101-NH₂, Fe-MIL-88B-NH₂ و Al-MIL-101-NH₂ ۱۵۳

شکل ۳-۳۳: تصاویر میکروسکوپ الکترونی از حضور بیوفیلیم‌های افکالیس در دندان‌ها ۱۵۳

شکل ۳-۳۴: طیف‌های UV-Vis مربوط به ICG, Fe-88-ICG, Fe-101-ICG و Al-101-ICG ۱۵۴

شکل ۳-۳۵: طیف UV-vis مولکول‌های ICG آزاد، Fe-88-ICG, Fe-101-ICG و Al-101-ICG بعد از ۱۰ روز ۱۵۶

شکل ۳-۳۶: اثرات کاهش CFU/mL باکتری‌های /فکالیس MOF ها و MOF-ICG ها بدون و در حضور تابش لیزر ۱۵۷

شکل ۳-۳۷: اثرات بازداری MOF ها و MOF-ICG ها بر روی توانایی تشکیل بیوفیلیم‌های /فکالیس ۱۶۱

شکل ۳-۳۸: اثر MOF‌های بارگیری شده با ICG بر روی سطح بیان mRNA ژن *esp* باکتری /فکالیس ۱۶۲

شکل ۳-۳۹: طیف FT-IR نانوذره Fe-MIL-88B-NH₂ در مراحل مختلف اصلاح، بارگیری داروی آندرونیت و ۱۶۷

پوشش دهی به وسیله هیدروکسی آپایتیت..... ۱۶۷

شکل ۳-۴۰: الگوی پراش XRD نمونه‌های Fe-MIL-88B-NH₂، Alen@β-CD@Fe-MIL-88B و
 ۱۷۰ Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp
 شکل ۳-۴۱: نمودارهای TGA مربوط به Fe-MIL-88B-NH₂، Alen@β-CD@Fe-MIL-88B و
 ۱۷۲ Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp
 شکل ۳-۴۲: نمودار جذب و وادذب نیتروژن در نمونه‌ها Fe-MIL-88B و Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp ..
 ۱۷۳
 شکل ۳-۴۳: ایزوترم توزیع اندازه حفرات در نانو ذره قبل و بعد از بارگیری دارو
 ۱۷۴
 شکل ۳-۴۴: تصاویر Fe-SEM نمونه‌های Fe-MIL-88B-NH₂ تهیه شده در دو حالت
 ۱۷۶

فهرست طرح‌ها

طرح ۳-۱: اسیدی کردن سطح خاک رس
 ۸۹
 طرح ۳-۲: تهیه Sep-Am و Sep-Am-MoO₂
 ۸۹
 طرح ۳-۳: مکانیسم پیشنهاد شده برای اپوکسایش آلکن با TBHP به وسیله Sep-Am-MoO₂
 ۱۱۳
 طرح ۳-۴: تهیه نانو ذره Fe₃O₄-BDC
 ۱۱۹
 طرح ۳-۵: تهیه نانوذرات مغناطیسی کبالت، نیکل و روی-MOF
 ۱۲۰
 طرح ۳-۶: مکانیسم پیشنهاد شده برای اپوکسایش آلکن با TBHP به وسیله Fe₃O₄-BDC@Co-MOF
 ۱۴۵
 طرح ۳-۷: روش تهیه نانو حامل‌های دارویی MOF-ICG
 ۱۴۸
 طرح ۳-۸: روش انجام درمان فوتودینامیکی
 ۱۴۹
 طرح ۳-۹: تهیه نانوذره آلی فلزی اصلاح شده با گروه آلی بتاسیکلودکسترین
 ۱۶۵
 طرح ۳-۱۰: تهیه نانوحامل دارو به وسیله بارگیری آلدرونیت توسط نانوذره MOF و پوشش دهی سطح نانو

 حامل به وسیله هیدروکسی آپاتیت
 ۱۶۶
 طرح ۳-۱۱: پروفایل رهایش داروی آلدرونیت در گذر زمان از نانو حامل‌های Alen@β-CD@Fe-MIL-88B و

 ۱۷۹ Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp

فهرست پیوست‌ها

پیوست ۱: الگوی پراش XRD نانوذره Fe₃O₄-BDC
 ۱۹۵
 پیوست ۲: الگوی پراش XRD نانوذره Co-MOF
 ۱۹۵
 پیوست ۳: الگوی پراش XRD نانو ذره Ni-BTC
 ۱۹۶
 پیوست ۴: الگوی پراش XRD نانو ذره Zn-BTC
 ۱۹۶
 پیوست ۵: الگوی پراش XRD نانو ذره Al-MIL-101-NH₂
 ۱۹۷
 پیوست ۶: الگوی پراش XRD نانو ذره Fe-MIL-101-NH₂
 ۱۹۷
 پیوست ۷: الگوی پراش XRD نانوذره Fe-MIL-88B-NH₂
 ۱۹۸
 پیوست ۸: الگوی پراش XRD نانوذره هیدروکسی آپاتیت
 ۱۹۸
 پیوست ۹: مقادیر جذب خوانده شده نمودارهای UV مربوط به نانوحامل‌های بارگیری شده با داروی آلدرونیت
 ۱۹۹

پیوست ۱۰:	طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترانس استیلبن	۱۹۹
پیوست ۱۱:	طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به سیس استیلبن	۲۰۰
پیوست ۱۲:	طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به اپوکسید سیس استیلبن با کاتالیزگر Sep-Am-MoO _۲	۲۰۰
پیوست ۱۳:	طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به اپوکسید سیس استیلبن با کاتالیزگر Sep-Am-MoO _۲	۲۰۱

فصل اول

مقدمه

۱ مقدمه

۱-۱ ترکیبات متخلخل

مواد متخلخل، به دسته‌ای از ترکیبات دارای حفره، منفذ و کانال که عمق آن‌ها بیشتر از پهنای آن‌هاست اطلاق می‌شود. تخلخل این ترکیبات بر اساس اندازه، ترتیب، شکل حفرات و ترکیبات تشکیل دهنده آن‌ها و علاوه بر آن میزان تخلخل آن‌ها براساس نسبت حجم کل حفرات به حجم کل ماده سنجیده می‌شود. این ترکیبات به دلیل کوچک بودن و تخلخل بالا، مساحت سطح بالایی دارند که در میزان کارایی آن‌ها از جمله در کاربردهای کاتالیزوری، جذب آلودگی‌ها در فعالیتهای محیط زیستی و رهایش دارو تاثیر گذار است [۱]. بر این اساس، آیوپاک نانو ذرات را بر اساس اندازه حفرات به سه دسته مختلف [۲] تقسیم کرده است: دسته اول مواد ماکرومتخلخل مانند سرامیک و آئروژل‌ها هستند که دارای حفراتی بزرگ تر از ۵۰ نانومترند. در حالی که دسته دوم دارای حفرات بین ۲-۵۰ نانومتر می‌باشند که آن‌ها را مواد مزومتخلخل می‌نامند. سیلیس مزومتخلخل، که در آن دیواره‌های سیلیس بی شکل را ایجاد می‌کنند مثالی از این دسته است. دسته سوم مواد با حفرات کوچک تر از ۲ نانومتر می‌باشند که می‌توان از این دسته به حفرات زئولیت ها و MOF ها اشاره کرد. دسته سوم به عنوان میکرومتخلخل‌ها طبقه بندی می‌شوند. ذکر این نکته ضروری است که MOF ها با توجه به تنوع اندازه و شکل حفرات، هم می‌توانند میکرو حفره و هم مزو حفره باشند.

۱-۱-۱ نانو ذرات متخلخل و کاربردهای آن‌ها

فناوری نانو به عنوان علم مهندسی مواد در مقیاس ۱ تا ۱۰۰ نانومتر تعریف می‌شود. ابعاد بسیار کوچک مواد نانوساختار و در عین حال دارا بودن تخلخل بالا منجر به افزایش مساحت سطح در آن‌ها شده که نهایتاً منجر به بروز مجموعه‌ای از خواص ویژه می‌شود. بهره برداری از این ویژگی‌های جدید، هسته فناوری نانو است. تا کنون از این ویژگی‌های خاص نانو مواد در مطالعات فراوانی استفاده شده است.

مواد متخلخل با ساختارهای حفره دار و ویژگی های سطحی در بسیاری از زمینه های علوم کاربردی و مهندسی کاربرد دارند. از جمله مواد متخلخل مورد بررسی ژئولیت، کربن متخلخل، اکسیدهای فلزی، نانولوله ها، مواد لایه ای، نیتريد فلزات، پلیمر، ژل، فیبر، سرامیک، شیشه، غشاء و مواد ترموالکتریک هستند. کاهش اندازه ذرات یا منافذ به مقیاس نانومواد منجر به خواص غیر معمول مانند مساحت سطح بسیار بالا و افزایش واکنش پذیری می شود [3].

مواد متخلخل به طور گسترده در اطراف ما وجود دارد و در بسیاری از جنبه های زندگی روزمره نقش مهمی ایفا می کنند؛ که از میان آنها می توان مدیریت انرژی، عایق حرارتی، جذب صدا، و فیلتراسیون مایع را می توان نام برد. جامدات بسیار متخلخل دارای استحکام ساختاری نسبتا بالا و چگالی کم هستند، بنابراین جامدات متخلخل اغلب به عنوان سازه های ساختاری در طبیعت، از جمله در چوب و استخوان ها مورد استفاده قرار می گیرند، در حالی که در کاربردهای تکنولوژیکی مواد متخلخل تنها خواص ساختاری مد نظر نیستند.

در این مطالعه تمرکز بر روی تهیه و طراحی نانو ذرات متخلخل جهت مطالعه دارویی در رهایش کنترل شده دارو به بافت و درمان فوتودینامیکی ضد میکروبی می باشد، در حالی که از طرف دیگر تهیه این نانو ذرات به بررسی کاربردهای کاتالیزوری تخصیص داده شده اس

۱-۲ بخش اول

۱-۲-۱ کاربردهای دارویی نانو ذرات متخلخل

امروزه پیشرفت سریع در روش های کشف دارو سبب افزایش تصاعدی تولید داروهای جدید شده است. در دهه های اخیر به دلیل متنوع بودن خواص فیزیکی و شیمیایی داروهای گوناگون نیاز شدیدی به سیستم

دارورسانی هوشمندانه حس شده است. از مهمترین علت‌های این نیاز مکانیزم عمل بسیاری از داروهاست که نه تنها خواص درمانی مناسبی ندارند بلکه عوارض جانبی زیادی نیز از خود نشان می‌دهند، چرا که علاوه بر نقطه اثر ویژه خودشان در نواحی دیگر بدن نیز اثر می‌گذارند. برای اینکه یک دارو از نظر درمانی موثر بماند، لازم است تا رسیدن به محل اثر محافظت شده و در عین حال ویژگی‌های زیستی و شیمیایی آن حفظ شود.

تاکنون تحقیقات زیادی در این زمینه صورت گرفته است و اخیراً با ورود نانوتکنولوژی به عرصه تحقیقات علوم دارویی استفاده از این فن آوری در دست یابی به دارورسانی هدفمند بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته است. محققان بر این باورند که با توجه به اینکه ذرات در اندازه‌های نانو دارای خواص ویژه ای می‌شوند می‌توانند در رفع مشکلات رایج دارورسانی مفید واقع شوند [۴]. در واقع استفاده از حامل‌های متخلخل به دلیل مساحت سطح بالای آن در افزایش میزان بارگیری دارو و به دنبال آن کمک به رهایش کنترل شده آن، بخشی از رشد در زمینه تحقیقات بر روی نانو ذرات متخلخل است [۵]. در عین حال عموماً تولید این ذرات نیازمند روش‌های بسیار پیچیده ای نیست. از نانو ذرات در حل مشکلات عمده دارورسانی از جمله دارورسانی پروتئین‌ها [۶]، دارورسانی سرطان [۷]، کنترل عفونت‌های داخلی سلول [۸]، کاهش مقاومت چند دارویی، تحویل کنترل شده دارو به بافت [۹] و استفاده در درمان سلول‌های میکروبی به کمک درمان فوتودینامیکی [۱۰] استفاده می‌شود. دو مورد آخر همان گونه که پیش تر بیان شد موضوع مورد مطالعه بخش دارویی در این تحقیق بوده است.

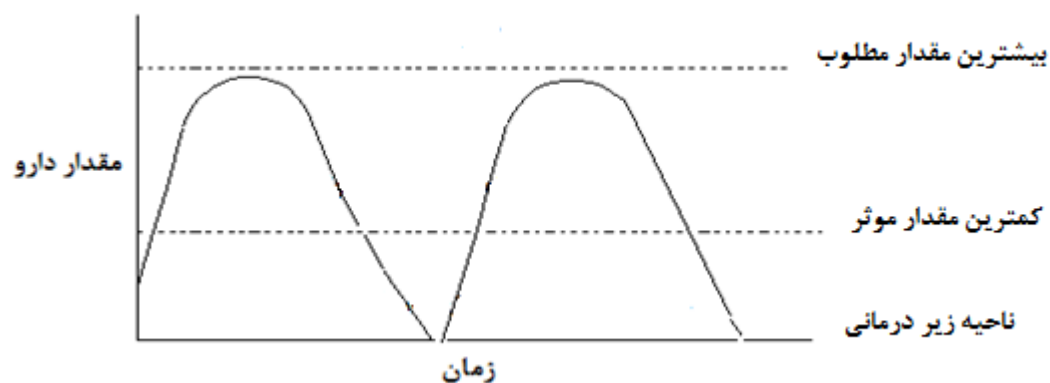
۱-۳ معایب استفاده متداول از داروها

روش‌های متداول درمان بیماری شامل مصرف مقدار معینی از عامل درمانی در اشکال دارویی رایج چون قرص‌ها و کپسول‌ها به صورت چندین نوبت مرتب در طول شبانه روز می‌باشد. بعد از مصرف، دارو به ترتیب

طی مراحل زیر جذب سیستم گردش خون می شود:

- پراکندگی دارو از ماتریس اشکال دارویی
- انحلال دارو در سیال آبی ناحیه معده‌ای- روده‌ای
- پراکندگی دارو از سیال آبی ناحیه معده‌ای- روده‌ای به بافت‌های اطراف
- جذب دارو در سرتاسر دیواره ناحیه معده‌ای- روده‌ای
- ورود به سیستم گردش خون و نشت در محل مناسب فعالیت

در سیستم‌های دارورسانی خوراکی رایج، دارو از اشکال دارویی طی مدت زمان کوتاهی رها شده و جذب سیستم گردش خون می شود. در چنینی شرایطی، شروع و مدت اثر عمل درمانی توسط مرحله جذب کنترل می شود. بعد از استعمال دارو، ممکن است جذب دارو از اشکال دارویی خوراکی متداول، سریع باشد. در شکل (۱-۱) نمودار غلظت دارو در پلاسما به صورت تابعی از زمان، پس از استعمال دو نوبت از اشکال دارویی خوراکی رایج نشان داده شده است. در این نمودار سه ناحیه مشاهده می‌شود. ناحیه زیر درمانی که غلظت دارو در سیستم گردش خون برای دادن پاسخ درمانی کافی نیست. ناحیه درمانی ناحیه ای است که کنترل دارویی بهینه است و سرانجام ناحیه ای که غلظت دارو از بیشترین مقدار مطلوب بالاتر است.

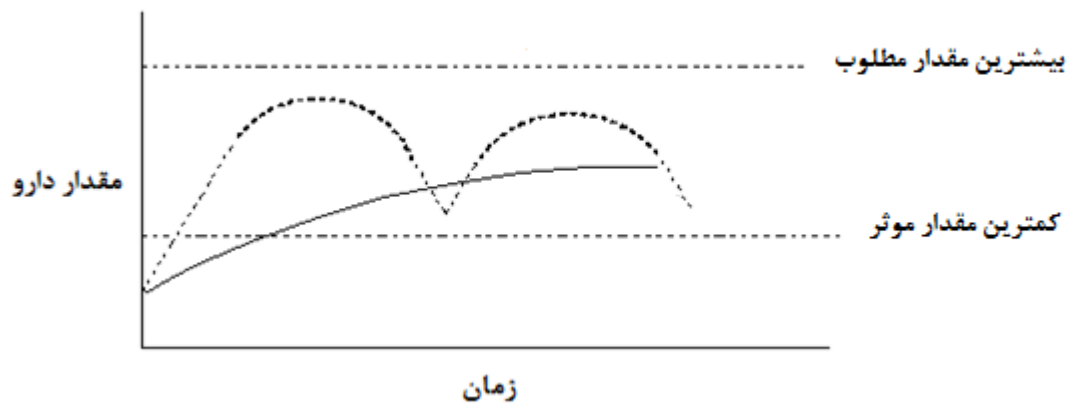


شکل (۱-۱): نمودار غلظت دارو در پلاسما به صورت تابعی از زمان، پس از استعمال دو نوبت اشکال دارویی خوراکی متداول [۱۱]

هر چند که اشکال دارویی خوراکی متداول ممکن است برای درمان اختلالات حاد و مزمن مورد استفاده قرار گیرند اما استعمال این داروها مشکلات نامطلوبی را نیز به همراه دارد و آن عبارت از این است که هنگام استعمال دارو بدن به صورت ناگهانی با غلظتی از آن، که بیش از حد موثر است رو به رو می شود و پس از مدتی که دارو تحلیل رفت، جذب بدن یا دفع می شود، غلظتش از حد موثر پایین تر می افتد و فرد مجبور است به دفعات در فاصله‌های معینی، دارو مصرف کند و هر بار بدن را با نوسان‌های شدید غلظت دارو مواجه سازد، که امری مطلوب نیست.

چنین مشکلاتی ممکن است با استفاده از سیستم‌های دارورسانی که رهایش دارو و در نتیجه جذب در سیستم گردش خون توسط خود اشکال دارویی در آن‌ها کنترل می شود حل شود. مصرف چنین سیستم‌هایی، تکرار پذیری و پیش بینی رهایش دارو را بالا برده و علاوه بر آن به دلیل کنترل مقدار داروی موجود در پلاسما، سیستم‌های رهایش کنترل شده به مقدار داروی کمتری نیاز دارند. از طرفی نبود انتخاب پذیری و تشخیص بافت بیمار خود باعث آسیب به بافت‌های سالم می شود.

بنابراین آگاهی کافی از خواص فیزیکوشیمیایی هر دو جز تشکیل دهنده فرمولاسیون یعنی عامل درمانی و حامل دارویی ضروری است چرا که موجب می شود تا سیستم‌های رهایش کنترل شده طوری طراحی شوند که دفعات استعمال دارو به طور چشمگیری کاهش یافته (شکل ۱-۲) و غلظت عامل درمانی برای مدت زمان طولانی در ناحیه درمانی نگه داشته شده و در نتیجه بروز عوارض جانبی کاهش یابد.



شکل (۱-۲): نمودار غلظت دارو در پلاسما به صورت تابعی از زمان، پس از استعمال اشکال دارویی رهایش کنترل شده [۱۱]

۴-۱ سیستم‌های تحویل دارو

توسعه و تولید داروهای جدید بسیار گران و زمانبر است. به این منظور سیستم تحویل دارو به منظور بهبود کارایی داروهای قدیمی و رفع خیلی از مشکلات سیستم‌های سنتی از جمله توزیع زیستی غیر ویژه، فقدان حلالیت در آب و زیست سازگاری پایین در جهت رهایش دارو و در سرعت کنترل شده به شدت مورد توجه محققان قرار گرفته است. استفاده از نانو ذرات به غلبه بر مقاومت بدن در مقابل داروها که مانعی دیگر در عملکرد داروها به روش سنتی می باشند، کمک می کند [۱۲].

مولکول‌های داروی فعلی به دلیل توزیع ویژه خود، اثر درمانی محدودی بر بدن دارند که در نتیجه منجر به افزایش دز دارو، از بین رفتن سریع دارو، سینتیک دارویی ضعیف و اثرات جانبی بالا می شود. خیلی از این ضعف‌ها با استفاده از فرمولاسیون نانو ذره ای رفع می شود. دارویی که ساختار نانو ذره داشته باشد به دلیل دارا بودن سینتیک دارویی بهتر، کارایی بالاتری دارد. موفقیت‌های کلینیکی اخیر نانو ذرات دارویی و درمانی

از جمله داکسیل^۱ و ابراکسان^۲ نشان دهنده توانایی این روش است [۱۳]. در واقع فرآیند انتقال دارو به منظور استفاده از ترکیبات دارویی برای رسیدن به اثرات درمانی بهتر در انسان‌ها و حیوانات می باشد. به این منظور خیلی از سیستم‌های تحویل دارو که شامل لیپوزوم‌ها، میکروحفره‌ها، ژل‌ها، پرو دراگ‌ها، سیکلودکسترین‌ها، ترکیبات سیلیکا و بسیاری موارد دیگر می باشند، فرمول بندی شده اند [۷، ۱۴]. از جدیدترین و کارآمدترین این نانوذرات متخلخل، چارچوب‌های فلزی آلی هستند.

۱-۵ چارچوب‌های فلزی آلی (MOF^۳)

اسامی زیادی برای مواد هیبریدی بلورین متخلخل وجود دارد. به جز MOF، پلیمرهای کئوردیناسیونی متخلخل^۴، پلیمرهای آلی میکرومتخلخل^۵، چارچوب‌های فلزی آلی میکرومتخلخل^۶ و شبکه‌های کئوردیناسیونی^۷ نام‌های دیگری هستند که در مقالات مورد استفاده قرار گرفته اند. MOF‌ها به عنوان ترکیب هیبرید آلی- معدنی، به دلیل گروه‌های عاملی قابل تغییر در ساختارشان و همچنین دارا بودن حفرات با اندازه قابل تغییر، مناسب جهت انجام فعالیت‌های کاتالیزوری و تحویل دارو هستند [۱۵، ۱۶]. این دسته از ترکیبات به دلیل دارا بودن هر دو جز آلی (لیگاند‌های آلی) و معدنی (فلزات) در ساختارشان، مزیت استفاده از هر دوی مواد آلی (زیست سازگاری و توانایی ذخیره بالای دارو) و مواد معدنی (رهایش کنترل شده) را دارا می باشد. هر چند بزرگترین ضعف استفاده از MOF‌ها اندازه حفرات کوچک آن‌هاست با قطرهایی که عموماً در دامنه میکروپور قرار می گیرد و منجر به کاهش بارگیری دارو می شود. برای حل این مشکل دسته

^۱ Doxil

^۲ Abraxane

^۳ Metal organic framework

^۴ Porous coordination polymers

^۵ Microporous organic polymers

^۶ Microporous metal-organic frameworks

^۷ Coordination network

ای از MOF ها به نام MIL^۱ ها با اندازه حفراتی در دامنه مزوحفرت سنتز شده اند [17]. همان گونه که پیش از این ذکر شد، تمایل به طراحی تخلخل ساختاری برای اهداف خاص، از مدت ها پیش وجود داشته و هنوز نیز ادامه دارد. هدف از این طراحی ها، ایجاد محیطی ویژه درون فضای حفرت به منظور تسهیل فرآیندی خاص است که نه تنها روی سطح انجام می شود بلکه به طور عمده در فضای داخلی ماده متخلخل صورت می گیرد. هر چند که کنترل اندازه، شکل و کارایی فضای خالی در مواد متخلخل یک چالش بزرگ است اما این ویژگی ها در MOF ها قابل حصول است [۱۸، ۱۹].

۱-۵-۱ تهیه MOF ها

در این ترکیبات کاتیون های فلزی یا کلاسترها، متصل کننده^۲ و لیگاندهای آلی چند اتمی آنیونی رابط^۳، از طریق پیوندهای کئوردیناسیونی به طور منظم و به صورت یک شبکه سه بعدی خود آرایی^۴ می کنند. ترکیب متصل کننده ها و رابط ها را می توان به صورت آرایش بلوک های ساختمانی لگو^۵ در نظر گرفت. از آن جایی که انتخاب فلزها و رابط ها و هم چنین نحوه اتصال آن ها بی نهایت است، تعداد MOF های ممکن نیز بی نهایت است. لیگاندها را اتصال دهنده های آلی دارای گروه های دهنده مانند پیریدیل ها، سیانیدها، کربوکسیلات ها و ایمیدازول ها و یون های فلزی آن را فلزات قلیایی، واسطه، فلزات گروه ۱۳ و لانتانیدها می توانند تشکیل دهند [20, 21]. SBU^۶ ها شامل واحدهای ساختمانی اولیه از فلزها و کلاسترهای فلزی کاتیونی و رابط های آلی آنیونی است. با این که روش هایی مانند شیمی شبکه وجود دارند، اما هنوز طراحی چارچوب-های مورد نظر با مشکلات بسیاری مواجه است. به علت انعطاف پذیری رابط ها و حالت های کئوردیناسیونی

^۱ Material lavoiser institute

^۲ connector

^۳ linker

^۴ Self-assembled

^۵ LOGO

^۶ Structural building unit

متفاوت فلزات، پیش بینی ساختار محصول نهایی با چالش‌های بسیاری همراه است. تاثیر شرایط سنتزی مانند دما، زمان حرارت دهی، حلال، PH و ... نیز باید مد نظر قرار گیرند. بنابراین انتظارات خود از یک ساختار را فقط میتوانیم از نتایج موجود بنا نهیم.

۱-۵-۲ MOF ها ، مواد منعطف و پویا

برخی MOF ها در حالی که منعطفند، به اندازه کافی در حفظ ساختار محکمند. حرکت در چارچوب می تواند با تغییر شرایط خارجی، مانند دما، فشار، محیط شیمیایی و ... اتفاق بیفتد. ساختار MOF ها می تواند خود را برای قرار گرفتن گاز یا مایع ورودی، تنظیم کند. این مهم همچنین به برهم کنش‌های میزبان-میهمان و میهمان-میهمان بستگی دارد. حفرات یا کانال‌ها می توانند به هنگام پر شدن یا تخلیه شدن درون کانال‌ها و حفرات به صورت برگشت پذیر جمع یا گسترده شوند، بدون اینکه پیوندی شکسته شود. این نوع از پاسخ، اثر دینامیک یا اثر تنفسی^۱ نامیده می شود. شبکه‌های منعطف باید هم فضای کافی برای قرار گرفتن مولکول‌های میهمان داشته باشند و هم دارای نقاط ضعیف تر و کمتر سخت باشند تا شبکه بتواند تغییر کند. از طرفی اثر تنفسی می تواند وابسته به انعطاف پذیری محلی در رابط‌ها باشد که در آن جا کلاسترهای فلزی در محل کئوردینه شدن به رابط‌ها، منعطف بوده و بتوانند زوایای پیوندی را بدون شکستن پیوندها، مقداری تغییر دهند. این جابجایی می تواند در حد چندین آنگستروم باشد که منجر به تغییرات بسیار بزرگی در حجم حفره می شود. مثالی که اغلب از آن یاد می‌شود، MIL-53 یا چارچوب فلز-آلی Cr(bdc) است که در اثر فرآیندهای برگشت پذیر آبدار شدن و بی آب شدن، حجم سلول واحد حدود ۳۰ درصد می تواند تغییر می کند. این حفرات هنگامی که در معرض آب قرار می گیرند، جمع می شوند و

^۱ Breathing effect

هنگامی که آب از آن‌ها خالی می‌شود، گسترش می‌یابند. در بعضی MOF ها مانند MIL-88D، تفاوت حجم سلول واحد بین حالت باز و بسته بسیار متحیر کننده است [۲۴-۲۲].

۱-۵-۳ معایب MOF ها

MOF ها معمولاً به منظور حذف گونه‌های مهمان در حفرات حرارت داده می‌شوند و چارچوب بسیاری از آن‌ها در طی حرارت دهی فرو می‌ریزد. تخلخل و نظم MOF ها از بین رفته و جامد بی‌شکلی تشکیل می‌شود. طبیعت با فضاهای خالی جدال دارد و MOF ها نیز به اندازه کافی محکم نیستند که در برابر فروپاشی شبکه مقاومت کنند. گاهی اوقات مایعات یا گازهایی برای حمایت از شبکه لازم است. در برخی موارد، MOF ها فقط با قرار گرفتن در معرض هوا بی‌شکل می‌شوند. در صورتی که قرار است این ترکیبات در صنعت استفاده شوند، پایداری گرمایی آن‌ها باید مورد مطالعه قرار گیرد [۲۵، ۲۶].

به این منظور، اتصالات، ابعاد و پایداری SBU ها مواردی هستند که باید در نظر گرفته شوند. از ویژگی‌های مهم همه آن‌ها قدرت پیوند بالا بین کلاسترهای اکسید فلزی و رابط‌هاست. حساسیت MOF ها نسبت به بخار آب یکی از معایب مهم برای بسیاری از کاربردهاست. تعداد کمی از MOF ها مانند ZIF-8، MIL-74، Al-MIL-101، Cr-MIL-101 و Al-MIL-53 در برابر رطوبت، در طی آزمایشات پایداری بخار، پایداری خوبی از خود نشان داده‌اند. از طرف دیگر، MOF-69C، MOF-508 و MOF-5 در مجاورت بخار آب ناپایدارند و جابجایی رابط‌ها در آن‌ها اتفاق می‌افتد [۲۷]. با وجودی که ایراداتی این چنین ممکن است وجود داشته باشد، بایستی درمورد این که چگونه MOF ها می‌توانند استفاده شوند، فکر کرد. درهم‌تنیدگی^۱ پدیده دیگری است که می‌تواند باعث بروز مشکل شود. چارچوب می‌تواند با چارچوب یکسان دیگری درگیر شود که سبب کاهش فضای خالی می‌شود اما مساحت سطح را افزایش می‌دهد. این پدیده می‌تواند حتی

^۱ interpenetration

در مواردی که MOF ها برای ذخیره گاز استفاده می شود، مفید باشند. مثال های متفاوتی از درجه در هم تنیدگی وجود دارد [۲۸]. استفاده از حلال هایی با دانسیته بالاتر، محلول های رقیق تر برای انجام واکنش و رابط هایی با گروه عاملی بیشتر (افزایش ممانعت فضایی) و استفاده از طراحی رابط مثال هایی برای اجتناب از این پدیده اند. چارچوب های غیر در هم تنیده و محصولات جانبی را می توان با استفاده از جداسازی بر حسب دانسیته مانند استفاده از حلال هایی با چگالی های متفاوت از هم تمیز داد [۲۹].

وجود رابط های پیچیده، MOF ها را بسیار خاص می کند. تهیه گران قیمت MOF ها، به خصوص قیمت مواد اولیه، به ویژه رابط های آلی امکان استفاده از این مواد را در کاربردهای صنعتی محدود می سازد. با این حال در صورتی که استفاده از MOF ها در کاربردهای خاصی بر هزینه های تحمیلی بر آن در صنعت غلبه کند، بسیار ارزشمند است.

۱-۵-۴ روش های تهیه MOF ها

روش های متعددی برای تهیه MOF ها در سال های اخیر گسترش یافته اند [۳۰]. روش های سنتی مانند سنتز گرمایی و سالوترمال^۱، با روش های دیگری مانند یونوترمال^۲، میکروویو، الکتروشیمی و سنتزهای مکانوشیمیایی^۳ همراه شدند. تمام این روش ها در این جا توضیح داده می شوند.

به طور کلی هر نمک فلزی، مانند نیترات و استات، همراه با رابط های آلی، معمولاً رابط هایی بر پایه کربوکسیلیک اسیدها یا پیریدیل ها، در یک حلال یا مخلوطی از حلال ها می توانند تولید MOF کنند. بر خلاف پروسه سنتز سایر مواد از جمله زئولیت ها، در این جا نیاز به هیچ الگوی^۴ اضافی به عنوان هدایت کننده ساختار^۵ نیست. مسئله بسیار مهم این است که رابط های آلی و واحدهای ساختمانی فلزی که بصورت

^۱ solvothermal

^۲ ionothermal

^۳ mechanochemical

^۴ template

^۵ Structure directing agent

درجا^۱ شکل می گیرند، در طی کل واکنش صدمه ندیده باقی بمانند. بنابراین باید شرایط واکنش را که در آن گروه‌های عاملی و پیکربندی رابطه‌ها ثابت باقی می‌ماند و می‌تواند پیوندهای قوی با یون‌های فلزی ایجاد کنند را به دقت مشخص کرد. پارامترهای سنتز مانند دما، زمان حرارت دهی، سرعت گرم و سرد کردن، حلال، PH، غلظت، نوع ظرف واکنش و ... باید به دقت کنترل شود تا بتوان شرایط سنتزی بهینه را تعیین کرد. یک راه برای شروع، تغییر یک پارامتر در هربار به صورت سیستماتیک است. بنابراین تفاوت در ویژگی-های محصول را باید به پارامترهای سنتزی مشخصی مربوط کرد. اغلب تکنیک‌هایی با توان عملیاتی بالا استفاده می‌شوند که منتهی به پویش شرایط واکنش بسیار کارآمدتر می‌شوند. روش‌های متنوعی برای سنتز MOFها به همراه ایجاد تخلخل دائمی در آنها در زیر بیان می‌شود.

۱-۴-۵-۱ سنتز گرمایی و سالوترمال

سنتز گرمایی و سالوترمال متدوال ترین روش‌های مورد استفاده برای ساختن MOFهاست. در اینجا انتخاب حلال بر اساس توانایی آن در حل کردن رابط آلی است. در هر دو روش سنتز گرمایی و سالوترمال، واکنش در اتوکلاو از جنس فولاد ضد زنگ که داخل آن ظرف تفلونی^۲ قرار گرفته است، انجام می‌شود. مخلوط واکنش به طور معمول در دماهایی بین ۸۰ تا ۲۲۰ درجه سانتیگراد در طی چند ساعت تا چندین روز حرارت دهی می‌شود. درمقایسه با روش مایکروویو، الکتروشیمی و مکانوشیمیایی، استفاده از اتوکلاو روشی آهسته محسوب می‌شود. با این حال، بهترین روش سنتز برای این ترکیبات روش سنتز هیدروترمال می‌باشد که در آن از حلال‌های قطبی با نقطه جوش بالا و دمای بالا استفاده می‌شود تا فلزات و اجزا آلی را به خوبی در خود حل کند و کلاسترهای فلز-لیگاند ایجاد کند. این کلاسترهای فلز-لیگاند که به عنوان واحد

¹ In Situ

² Teflon-lined stainless steel autoclave

ساختاری ثانویه نامیده شده‌اند، باعث ایجاد هندسه جدیدی در ساختار می شوند که باعث ایجاد سختی و جهت یابی خاصی در ساختار نهایی MOF می‌شود.

۱-۵-۴-۲ سنتز یونوترمال

سنتز یونوترمال، همان طور که از نام آن مشخص است، شامل مایعات یونی^۱ است که به عنوان حلال مورد استفاده قرار می گیرد [۳۱، ۳۲]. مایعات یونی دارای ویژگی‌های جذابی هستند و برای تهیه بسیاری از ساختارهای جدید مورد استفاده قرار می گیرند. قطبیت بالا و ساختار از قبل مشخص آن‌ها، قابلیت حل کردن فوق العاده‌ای را به آن‌ها می‌دهد. به علت پایداری حرارتی بالا و دارا بودن فشار بخار پایین، مایعات یونی برای واکنش‌هایی در دمای بالا مانند واکنش در اتوکلاو یا میکروویو بسیار مناسبند.

۱-۵-۴-۳ سنتز میکروویو

سنتز به کمک میکروویو را می توان جهت کاهش زمان و یا دمای واکنش و افزایش خلوص محصول در تهیه MOF-ها بکار برد [۳۳]. سنتز میکروویو در شیمی آلی در دهه اخیر به علت زمان واکنش کوتاه توجه زیادی را به خود جلب کرده است. سپس این نوع سنتز برای تهیه زئولیت‌ها و اخیراً برای تولید چارچوب‌های فلز-آلی مورد استفاده قرار گرفت. از مزایای چشمگیر این روش، سرعت واکنش بالا، راندمان و گزینش پذیری بالا، میزان هدر رفت پایین و امکان کنترل اندازه ذرات محصول در اندازه های کوچکتر در مقایسه با روش‌های سنتی می‌باشد. پیشرفت سریع و یکنواخت هسته زایی در کل مخلوط، منجر به تولید بلورهایی با کیفیت بالا و توزیع اندازه ذرات باریک در مقیاس زمانی کوتاهی می شود. به جای چند روز، آن طور که در روش سنتز سالوترمال است، سنتز MOFها در این روش تنها چند دقیقه زمان می برد و محصول ظرف یک ساعت قابل جمع آوری است. این واقعیت که دستگاه میکروویو به جهت قدرت پرتو دهی و تنظیمات واکنش در

¹ Ionic liquid

² Pre-organized

دستگاه‌های مختلف، متفاوت است منجر به عدم قطعیت در تکرارپذیری آزمایشات شده است. این محدودیت یکی از موضوعات مورد بحث در بین دانشمندان در زمینه‌های مختلف است.

۱-۵-۵ حصول تخلخل دائم در MOFها

فضای خالی درون MOFها، معمولاً با مولکول‌های مهمان یا مواد اولیه واکنش نکرده بعد از سنتز پر می‌شود. برای فعال کردن این مواد و ایجاد تخلخل دائمی در آن‌ها، این گونه‌های اضافی باید حذف شوند. حفرات یا کانال‌ها می‌توانند با حرارت در اتمسفرهای مختلف مانند هوا یا اتمسفر بی اثر (گاز نیتروژن) و حتی تحت خلا یا فشار محیط خالی شوند. حلالی که در طی سنتز از آن استفاده می‌شود، می‌تواند با حلال دیگری که نقطه جوش پایین تری دارد و تخلیه آن از درون حفرات MOFها ساده تر است، جایگزین شود [۳۴].

استفاده از خشک کردن فوق بحرانی (SCD) روش آرام دیگری در مقابل روش خشن حرارت دهی برای حذف حلال است. استفاده از CO_2 فوق بحرانی، MOFهایی با تخلخل دائمی به وجود آورده است که در صورتی که حلال این مواد هنگام استفاده از حرارت خارج می‌شدند، جامدی بی شکل با حفرات بلاک شده به دست می‌آمد [۳۵]. در صورتی که حلال‌هایی با نقطه جوش بالا مانند DMF یا DEF در سنتز MOFها استفاده شود، معمولاً خارج کردن تمام مولکول‌های حلال از درون حفرات به سختی امکان پذیر است. این حلال‌ها ابتدا می‌توانند با حلال دیگر مانند اتانول با نقطه جوش پایین جایگزین شوند. سپس CO_2 مایع را در مجاورت با MOF قرار می‌دهیم که با حرارت دهی بیشتر در فشار پایین، CO_2 فوق بحرانی به وجود می‌آید. هنگامی که فشار و دما کاهش می‌یابد، CO_2 و حلال‌های باقی مانده می‌توانند حفرات MOF را ترک کرده و در نهایت ماده فعالی را از خود به جای بگذارند [۳۶]. این روش معمولاً منجر به تهیه MOFهایی با مساحت سطح داخلی و ظرفیت جذب بالا می‌شود.

۱-۵-۶ کاربردهای MOF ها

پارامترهایی مانند مساحت سطح بالا همراه با تخلخل قابل توجه با حفرات نانومتری و امکان تولید MOF ها از مواد اولیه ساده برای فرآیندهای صنعتی ویژگی‌هایی هستند که برای آینده موفقیت آمیز MOF ها ضروری هستند. این ترکیبات به دلیل طبیعت خاصی که دارند کاندیدهای مناسبی برای دامنه وسیعی از کاربردها هستند [۱۷] که از آن جمله می‌توان کاربرد به عنوان کاتالیزگر [۳۷]، تحویل دارو [۳۸]، حسگر [۳۹]، لومینسانس [۴۰]، رسانایی [۴۱] و هدایت یونی [۴۲] را نام برد. البته لازم به ذکر است که کاربردها به این موارد محدود نمی‌شوند.

۱-۵-۶-۱ MOF ها برای دارورسانی

روش‌های تحویل دارو به دو سیستم آلی و معدنی تقسیم بندی شده‌اند. مزیت سیستم‌های آلی، زیست سازگاری بالا و توانایی دریافت بالای داروها می‌باشد با این حال هنوز این مواد در رهایش کنترل شده دارای ضعف می‌باشند. درحالی که مواد تحویل دهنده معدنی، به دلیل دارا بودن شبکه‌ای متخلخل، قادر به تحویل داروهای جذب شده در سرعت کنترل شده‌اند در حالی که دارای گنجایش ذخیره محدود می‌باشند. از این رو، از MOF ها به عنوان دسته‌ای از ترکیبات هیبریدی آلی-معدنی با تخلخل و مساحت سطح بالا جهت مطالعات در راستای کاربردهای دارورسانی استفاده شده است [۴۳]. هنگامی که بحث بر سر استفاده از MOF ها در سیستم‌های بیولوژیکی می‌باشد، MOF های زیست سازگار یا MOF های زیستی^۱ مطرح می‌شوند [۴۴]. در حقیقت در این موارد هدف جذب دارو درون چارچوب فلز-آلی و سپس انتقال دارو به درون بدن است. برای این منظور مسائل دیگر مانند کنترل میزان بارگذاری و آزاد سازی دارو، ظرفیت رسانش، سرعت آزاد سازی، میزان داروی رسانده شده، پایداری MOF درون بدن و از همه مهم‌تر سمیتی که درون

^۱ bioMOF

بدن دارد باید مورد توجه قرار گیرد. تا کنون داده‌های سمیت بسیار محدودی در مورد MOFها وجود دارد و مطالعات بیشتری مورد نیاز است. در راستای رسیدن به این مهم، گزینه‌های فلز، رابط و حلال بسیار محدود است.

۱-۵-۷ ویژگی‌های مهم MOFها برای دارورسانی

MOFها را می‌توان به صورت مواد میزبان برای جذب و نگهداری گونه‌های مهمان در نظر گرفت. در صورتی که یک MOF برای مقاصد دارورسانی استفاده شود، معیارها و ویژگی‌های لازمی را باید در نظر گرفت.

(۱) ورودی کانال‌ها و حفرات باید به اندازه کافی برای ورود و خروج داروی مورد نظر بزرگ باشد. علاوه بر این، مهم است که تا حد توان قبل از استفاده از MOF به عنوان حامل دارو، حفرات و کانال‌ها از گونه‌های مهمان و مولکول‌های حلال خالی شود تا فضای خالی کافی برای قرار گرفتن دارو در آن وجود داشته باشد.

(۲) چارچوب باید به اندازه کافی محکم باشد تا بتواند پایداری فیزیکی و شیمیایی و در پی آن ساختار و تخلخل را حفظ کند.

(۳) چارچوب باید ترکیبی زیست سازگار داشته باشد. تاکنون نتایج سمیت مربوط به MOFها بسیار محدود است. داده‌ها عمدتاً محدود به ارزیابی سمیت فلزات و رابط‌ها به تنهایی است. واضح است که باید فلزاتی استفاده شوند که سمیت قابل قبولی از خود نشان دهند. این بحث نیز وجود دارد که در نظر گرفتن یک ترکیب در کاربردهای پزشکی، وابسته به فاکتورهای متعددی مانند کاربرد، تعادل بین خطرها و مزایا، سینتیک تجزیه، جمع‌شدگی در بافت و ... است. بنابراین تمام فلزات و رابط‌ها می‌توانند برای چنین کاربردهایی در دوزهای مختلف با توجه به شرایط بالا بررسی شوند.

۴) مسئله مهم دیگر این است که باید مطمئن شد که جذب دارو درون ماده متخلخل و نه بر روی سطح آن انجام شده باشد. تعیین گونه‌های موجود در داخل کانال‌ها یا حفرات معمولاً کار بسیاری دشواری است. بهترین راه برای اثبات برهمکنش بین سطح داخلی حفرات و گونه‌های مهمان، استفاده از پراش پرتو ایکس تک بلور است. در صورتی که این امکان وجود داشته باشد، موقعیت اتمی تمام گونه‌های مورد نظر مشخص می‌شود.

۵) اندازه ذرات نیز فاکتور مهمی است که روی نتایج تاثیر دارد. هرچه اندازه ذرات کوچک تر باشد، مساحت سطح بیشتری در اختیار است و در نتیجه میزان جذب افزایش می‌یابد.

۱-۵-۸ افزایش عملکرد MOF ها از طریق اصلاح سطح

تمایل زیادی به تغییر خواص فیزیکی و شیمیایی MOF به وسیله عامل دار کردن آن‌ها جهت اصلاح و بهبود واکنش‌های مهمان-میزبان در آن‌ها وجود دارد. در این راستا تلاش‌های بسیاری شده است که نهایتاً دو روش اصلاح سازی پیش از سنتز^۱ و پس از سنتز^۲ شناخته شده‌اند.

از آنجایی که به منظور بهبود عملکرد دارورسانی با ترکیبات MOF، لازم است که حلالیت این ترکیبات و همچنین زیست سازگاری آن‌ها افزایش یابد، لذا در این مطالعه، ترکیباتی مانند سیکلودکسترین به جهت دارا بودن حلالیت بالا در محیط آبی و همچنین هیدروکسی آپاتیت‌ها به عنوان ترکیبات زیست سازگار به منظور اصلاح سطح MOF مورد نظر استفاده شده‌اند. این اصلاح سطح منجر به افزایش توان بارگیری داروی آلدورنیت سدیم از یک طرف و بهبود کارایی سیستم تهیه شده در رهایش کنترل شده دارو از طرف دیگر شده است که در فصل آینده در مورد آن‌ها به تفصیل توضیح داده خواهد شد.

¹ Presynthesis

² Postsynthesis

۱-۶-سیکلودکسترین^۱ (CD)

سیکلودکسترین‌ها که گاهی اوقات سیکلوآمیلاز^۲ نیز نامیده می‌شوند، یک خانواده مهم از ترکیبات قندی هستند که در یک حلقه الیگوساکاریدی بهم متصل شده‌اند. آن‌ها همچنین به نام‌های سیکلومالتاز^۳ و دکسترین‌های شاردینگر^۴ نامیده می‌شوند. این قندها در نتیجه واکنش درون مولکولی تجزیه نشاسته به وسیله آنزیم سیکلودکسترین گلوکانو ترنسفراز^۵ تشکیل شده‌اند. این ترکیبات اولیگومرهای حلقوی هستند که از مونومرهای 1 و 4 α -دی-گلوکز تشکیل شده‌اند و توانایی تشکیل کمپلکس‌ها با مولکول‌های فراوانی را دارند. با توجه به این توانایی، سیکلودکسترین‌ها موضوع مطالعات قابل توجهی در دو دهه گذشته بوده-اند [۴۵]. سیکلودکسترین‌ها (CD) مولکول‌های میزبان شناخته شده هستند که بسته به تعداد الیگوساکارید-های حلقوی متشکل نام‌گذاری می‌شوند. به این ترتیب، سیکلودکترین‌ها به نام α -CD (شش)، β -CD (هفت) و γ -CD (هشت) بنا بر تعداد واحدهای گلیکوزیدی که به گلیکوپیرانوزها متصل‌اند، شناخته شده‌اند. شکل یک مولکول سیکلودکسترین همان گونه که در شکل (۱-۳) مشاهده می‌شود، به شکل یک مخروط با حفره مرکزی است که دارای ویژگی آب‌گریزی به دلیل وجود پیوندهای C-C، C-H و C-O-C است می‌باشد، در حالی که سطح بیرونی آن، جایی که گروه‌های OH قرار گرفته‌اند، حلالیت خوب مولکول در حلال‌های قطبی و خواص آبدوستی آن را تضمین می‌کند. این ساختار مولکولی توانایی ایجاد ترکیبات

¹ cyclodextrine

² cycloamyloses

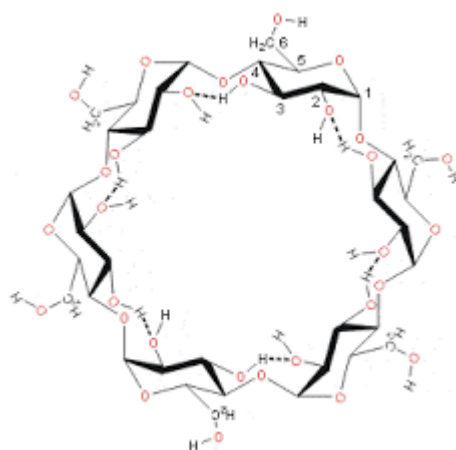
³ cyclomaltoses

⁴ Schardinger dextrans

⁵ cyclodextrin glucanotransferase (CGTase)

(مهمان-میزبان) با مولکول‌های آلیفاتیک و آروماتیک را دارا می باشد. سیکلودکسترین‌ها با اهداف متعدد در کاربردهای دارویی ساخته شده اند که از جمله آن‌ها کمک به بهبود زیست سازگاری داروها بوده است [۴۶].

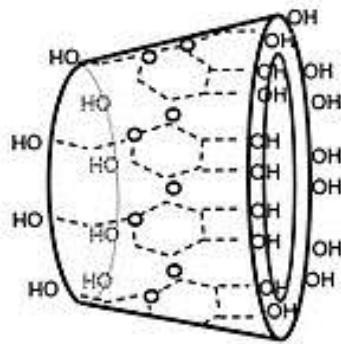
بتا سیکلودکسترین عموماً در دسترس‌ترین، ارزان‌ترین و کاربردی‌ترین نوع از سیکلودکسترین‌ها می باشد. سیکلودکسترین‌ها در دو نوع اصلی کریستاله می شوند: ساختار کانال و ساختار قفس که بستگی به نوع سیکلودکسترین و ترکیب مهمان دارد. این ساختارهای کریستالی نشان می دهد که سیکلودکسترین‌ها در کمپلکس‌ها، ساختار پیش بینی شده حلقوی را با تمام واحدهای گلوکوپیرانوز در ساختار کانفورماسیون صندلی اتخاذ می کنند.



شکل (۱-۳): شمای مولکول بتاسیکلودکسترین

مولکول‌های سیکلودکسترین دارای یک شکل مخروطی با حفره‌هایی هستند که عمق حدود ۷/۹ آنگستروم دارند. قطر بالا و پایین ساختار β -سیکلودکسترین (β -CD) بین ۶/۰ تا ۶/۵ آنگستروم می‌باشد. شکل (۱-۴). گروه‌های هیدروکسیل سیکلودکسترین در سطح بیرونی مولکول قرار می گیرند، که شامل مولکول‌های هیدروکسیل اولیه در سمت باریک و هیدروکسیل‌های ثانویه در قسمت وسیع تر آن می‌باشند که نهایتاً باعث می شود سیکلودکسترین‌ها محلول در آب شوند ، اما به طور همزمان حفره داخلی هم ایجاد می کند

که خصلت آب گریزی دارد [۴۷, ۴۸]. به علت دارا بودن حفره داخلی آب گریز، سیکلودکسترین‌ها می‌توانند به طور جزئی یا کامل خود را با مولکول‌های با وزن مولکولی کم لیپیدی و حتی پلیمری تطبیق دهند.



شکل (۱-۴): تصویر شماتیکی بتاسیکلودکسترین

۷-۱ آلندرونیت سدیم^۱

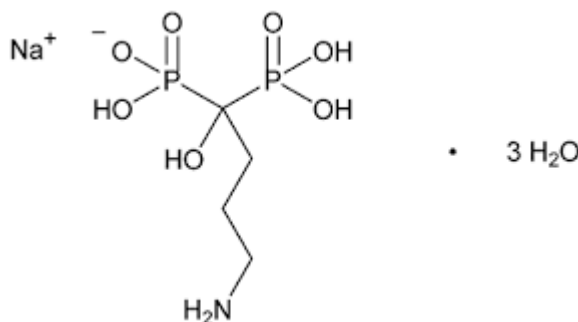
آلندرونیت سدیم با نام تجاری فوزاماکس^۲ دارویی است که در درمان پوکی استخوان به کار می‌رود. آلندرونیت سدیم ماده‌ای است کریستالی، محلول در آب و به سختی محلول در اتانول که نقطه ذوبی نزدیک $233-235^{\circ}\text{C}$ دارد. این ترکیب با نام شیمیایی (۴-آمینو ۱-هیدروکسی بوتیلیدن) بیس فسفونیک اسید مونوسدیم^۳ دارای شش پیوند هیدروژنی گیرنده و پنج پیوند چرخشی می‌باشد که قطبی بودن ماده را تقویت می‌کند که در شکل (۱-۵) نمایش داده شده است. آلندرونیت سدیم یکی از معروف‌ترین داروها از دسته بیس فسفونات‌ها می‌باشد. بیس فسفونات‌ها بر مبنای تفاوت در مکانیسم مولکولی‌شان و یا تفاوت در ساختار زنجیر جانبی‌شان به دو دسته‌ی بیس فسفونات‌های غیر نیتروژن‌دار (نسل اول) و نیتروژن‌دار (نسل دوم) تقسیم می‌شوند. دسته اول تاثیر خود را از طریق تبدیل شدن به آنالوگ‌های غیر قابل هیدرولیز ATP در مایع بین سلولی سلول‌های استئوکلاست اعمال می‌کند. در حالی که دسته قوی تر یعنی نیتروژن‌دار

^۱ Alendronate sodium

^۲ Fosamax

^۳ (4-amino 1-hydroxybutylidene) bisphosphonic acid monosodium salt, trihydrate

یکی از آنزیم‌های مسیر سنتز موالونات یعنی FPPS را غیر فعال می‌کنند. بیس فسفونات‌های غیر نیتروژن دار خود به دو گروه آمینو آلکیلی (نسل دوم) و هتروسیکلی (نسل سوم) تقسیم می‌شوند [۴۹، ۵۰].



شکل (۱-۵): ساختار مولکولی آلدرونیت سدیم

آلدرونیت سدیم ماده‌ای است فاقد کروموفور که تعیین مقدار آن را با روش‌های ساده‌ی اسپکترومتری چالش برانگیز نموده است. در تحقیقاتی که تا کنون انجام شده از روش‌های تیتراسیون، HPLC با دتکتور فلوریمتر و یا دتکتور UV با استفاده از عوامل مشتق ساز و یا کتون‌های تبادل یون^۱ استفاده شده است.

۱-۷-۱ آلدرونیت در درمان پوکی استخوان

پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری متابولیکی استخوان است که هزینه‌های سرسام‌آوری را بر نظام بهداشت و سلامت کشورها تحمیل می‌کند. این بیماری به عنوان یک اختلال اسکلتی با از دست دادن توده استخوانی، کاهش قدرت استخوانی و افزایش خطر شکستگی استخوان شناخته شده است. بیماری با افزایش سن، به ویژه در زنان یائسه، پیشرفت می‌کند. بیس فسفونات‌ها باعث افزایش تراکم مواد معدنی استخوان به وسیله مهار جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها می‌شوند و به همین دلیل خطر شکستگی را کاهش می‌دهند [۵۱]. تا به حال چندین فرمولاسیون حاوی بیس فسفونات‌ها برای مدیریت پوکی استخوان استفاده شده است. آلدرونیت سدیم به عنوان یک بیس فسفونات است که به شدت جذب استخوان را مهار کرده و

^۱ ion exchange

برای درمان پوکی استخوان استفاده می شود [۵۲]. مطالعات مداخله درازمدت در این راستا نشان داده است که درمان پیوسته آلدرونیت با یک اثر درمانی پایدار بر تراکم استخوان و بازسازی آن مرتبط است.

۸-۱ هیدروکسی آپاتیت ها

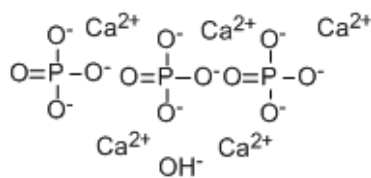
هیدروکسی آپاتیت $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ اصلی ترین عضو استخوان است و به عنوان ماده سرامیکی قابل کاشت^۱ در دندان و بافت های استخوانی شناخته شده است. شکل (۱-۶). هیدروکسی آپاتیت یک نوع ماده زیستی سرامیکی است که خواص و ساختار آن شباهت به فاز معدنی استخوان دارد. این ماده نه تنها یک ماده زیست سازگار، هدایت کننده استخوانی^۲، القای استخوانی^۳، غیرسمی، ضد التهاب و غیر ایمن^۴ است، بلکه دارای توانایی تشکیل پیوند با بافت اطراف استخوان پس از کاشت نیز می باشد [۵۳، ۵۴]. هیدروکسی آپاتیت هنگامی که به عنوان پوشش برای برخی از پروتئازها استفاده می شود، مدت زمان درمان و افزایش کیفیت پذیرش بدن را بهبود می بخشد. این ویژگی ها برای تعیین خواص مکانیکی، سازگاری زیستی، شیمیایی و فیزیکی آن مفید است. تلاش های قابل توجهی برای بهبود خواص مکانیکی هیدروکسی آپاتیت ها بوسیله تشکیل کامپوزیت انجام شده است. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در حال حاضر به عنوان ابزار کاربردی در تحویل در کاربردهای مختلف پزشکی که عبارتند از تحویل عوامل رشد، آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد سرطان، آنزیم ها و آنتی ژن ها برای واکسیناسیون آزاد سازی آهسته مورد استفاده قرار می گیرند [۵۵، ۵۶]. پوشش های نانوساختار در سال های اخیر با توجه به افزایش ویژگی های مکانیکی، توجه زیادی را به خود جلب کرده اند.

^۱ Implantation

^۲ osteoconductive

^۳ osteoinductive

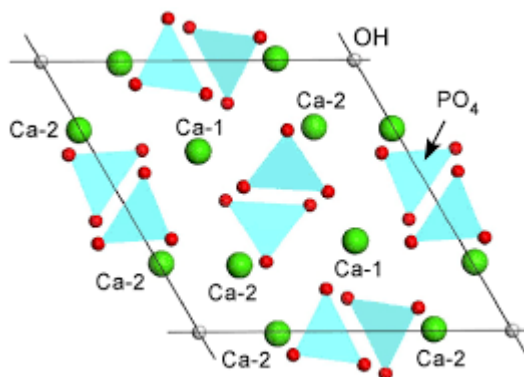
^۴ Non-immunologic



شکل (۱-۶): ساختار مولکولی هیدروکسی آپاتیت

استفاده از هیدروکسی آپاتیت هابه عنوان زیست مواد ابتدا به شکل متراکم آن آغاز شد اما پس از آن نوع متخلخل آن بیشتر مورد توجه قرار گرفت از آنجا که دارای زیست سازگاری و زیست جذبی بالایی بوده اند. از طرفی از آنجایی که اندازه حفرات آن برای بارگیری دارو مناسب است به عنوان نامزد مناسب در بارگیری و تحویل دارو معرفی شد [۵۷، ۵۸]. مهمترین دلیلی که از آن در مطالعات تحویل دارو استفاده شده است به دلیل شباهت ساختار شیمیایی، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری ویژه آن با بافت استخوان بوده است.

شکل (۱-۷).



شکل (۱-۷): شمای قرارگیری اتم‌ها در مولکول هیدروکسی آپاتیت

نسبت مولی کلسیم به فسفر در هیدروکسی آپاتیت‌ها از ۱/۲ تا ۲ متغیر است. نسبت مولی استوکیومتری هیدروکسی آپاتیت ۱/۶۷ است، هر چند که این، همان مقدار مشاهده شده در بدن نیست چرا که در بدن مولکول‌های کوچک دیگری مانند کربن، نیتروژن، آهن و عناصر دیگری نیز درگیرند. این زیست مواد در حد وسیعی به روش‌های سنتز شیمیایی مختلفی از جمله هم رسوبی، هیدروترمال، ته نشینی شیمیایی مرطوب، سل-ژل، مایکروویو و ... می توانند تهیه شود [۵۹، ۶۰]. از متداولترین روش‌ها، روش شیمیایی هم رسوبی از

محلول آبی یون‌های کلسیم، فسفات و هیدروکساید است که در محیط قلیایی بلورهای نامحلول هیدروکسی آپاتیت را تشکیل می‌دهند. مطالعات گسترده از عملکرد طولانی مدت و طول عمر نمونه‌هایی که با هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده اند به طور قابل توجهی توجه محققان در این زمینه را به خود جلب کرده است [۶۱، ۶۲].

۹-۱ نانو حامل‌های دارویی جهت درمان فتودینامیکی عفونت‌های دندانی

یکی از بخش‌های درمان عفونت‌های ریشه دندانی، مدیریت میکروارگانیزم‌ها و محصولات جانبی آن است که هدف آن از بین بردن میکروارگانیزم‌هایی است که در داخل سیستم کانال ریشه آلوده قرار دارند [۶۳]. پیچیدگی سیستم کانال ریشه و افزایش مقاومت باکتری باعث می‌شود از بین بردن کامل میکروارگانیزم‌ها از کانال‌های ریشه آلوده از طریق روش‌های مرسوم استفاده از ابزار دقیق، آبیاری و داروهای داخل قدام غیر ممکن شود [۶۴]. انتروکوکوس فکالیس^۱، یک باکتری گرم مثبت بی هوازی است که یکی از غالب‌ترین باکتری‌های جدا شده از کانال‌های ریشه پس از شکست اندودونتیک^۲ است. این گونه به میزان قابل توجهی مقاوم است و درمان‌های معمول ضد عفونی کننده بر روی آن تنها باعث کاهش جزئی این گونه می‌شوند [۶۵]. گزارش‌ها نشان می‌دهند که این باکتری به آبیاری‌های ضد میکروبی رایج مانند هیپوکلریت سدیم، هیدروکسید کلسیم و کلرهگزیدین به علت تشکیل بیوفیلم مقاوم است [۶۶]. شواهد نشان می‌دهد که باکتری‌ها در ماتریس‌های بیوفیلم به عوامل ضد میکروبی در مقایسه با هم‌تایان پلانکتونی آنها (تا ۱۰۰۰ برابر مقاوم‌تر) مقاوم‌تر هستند [۶۷]. علاوه بر این، برخی از درمان‌های ضد عفونی شیمیایی نیز به دلیل عوارض جانبی آسیب‌های بافت یا آسیب‌های ناشی از نشت ادامه پیدا نکردند [۶۸]. بنابراین، ضروری است که روش‌های ضد عفونی ریشه را برای بهبود نتایج درمان عفونت‌های اندودونتیک توسعه دهیم [۶۹، ۷۰]. درمان موفق

^۱ Enterococcus faecalis

^۲ endodontic

عفونت اندودونتیک نیاز به تکنیک ضد عفونی کننده موثر مانند درمان فوتودینامیک^۱ (PDT) دارد [۶۹, ۷۱, ۷۲]. دلیل این امر که به درمان فوتودینامیک در میان سایر درمان‌ها توجه بخصوصی شده است این واقعیت است که به دنبال آن نه تنها کانال ریشه ضد عفونی می‌شود، بلکه همچنین حفظ و یا احتمالاً بهبود پایداری شیمیایی/ مکانیکی دندان بهبود می‌یابد. اصل درمان فوتودینامیک مبتنی بر یک ماده حساس به نور^۲ غیر سمی است که توسط طول موج‌های خاص فعال می‌شود. در پی این فعال شدن، گونه‌هایی تشکیل می‌شوند که شامل ذرات واکنش پذیر سیتوتوکسی از جمله ذرات اکسیژن رادیکالی^۳ (ROS) هستند که نهایتاً می‌توانند به طور مستقیم اجزاء زیر سلولی را از بین ببرند [۷۱-۷۳].

۱-۱۰ درمان فوتودینامیکی

PDT که بعضی اوقات فتوترابی نامیده می‌شود، نوعی فتوترابی است که شامل نور و مواد حساس به نور است و در ارتباط با اکسیژن مولکولی برای تشخیص مرگ سلولی (فوتوتوکسیتیک) استفاده می‌شود. کارایی PDT بستگی به عوامل متعددی نظیر نوع و غلظت PS، دوز انرژی، زمان تابش نور و زمان انکوباسیون ماده حساس به نور و هم چنین وابسته به پارامترهای لیزر از جمله طول موج، چگالی قدرت و زمان تابش دارد [۷۱]. PDT توانایی کشتن سلول‌های میکروبی، از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها را ثابت کرده است [۷۴]. این تکنیک درمانی به طور قابل توجهی در درمان آکنه و علاوه بر آن طیف وسیعی از بیماری‌های پزشکی، از جمله پسروریازیس و آترواسکلروز، به طور بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اثر بخشی بالای این روش درمانی همچنین در درمان‌های ضد ویروسی، از جمله تبخال ثابت شده است. به علاوه گزارشات در زمینه استفاده از این روش در درمان سرطان‌های بدخیم شامل سر و گردن، ریه، مثانه و پوست حاکی از عملکرد خاص این روش می‌باشد [۷۵]. مطالعات جهت به کارگیری این تکنولوژی به منظور دست یابی به

¹ Photodynamic therapy

² photosensitizer

³ Radical oxygen species

درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات در یک نمونه سگ [۷۶] و همچنین در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مورد آزمایش قرار گرفته است [۷۷]. این استراتژی به عنوان یک استراتژی درمان شناخته می شود که حداقل تهاجم و حداقل سمیت را دارا می باشد. علاوه بر این، این تکنیک در دیگر درمان های مبتنی بر نور و لیزر مانند درمان زخم لیزر و جوان سازی، و یا حذف موها توسط پالس نور نیز استفاده می شود با این تفاوت که در این موارد نیازی به ماده حساس به نور ندارد [۷۸]. مولکول های حساس به نور برای استریل کردن پلاسمای خون و آب به منظور حذف ویروس ها و میکروب های منتقله از راه خون و برای استفاده در کشاورزی، از جمله علف کش ها و حشره کش ها، استفاده شده اند. مزایای درمان فوتودینامیکی کاهش نیاز به عمل جراحی ظریف و بازسازی طولانی و حداقل تشکیل بافت زخم و ریزش مو می باشد. از طرفی، از عوارض جانبی آن می توان به ایجاد حساسیت به نور در بافت پوست اشاره کرد [۷۸]. در کاربردهای PDT نیاز به سه جزء: مولکول حساس به نور، یک منبع نور و اکسیژن بافت می باشد [۷۵]. طول موج منبع نور باید برای تهییج مولکول های حساس به نور در جهت تولید رادیکال ها و یا گونه های اکسیژن واکنش مناسب باشد. این ها رادیکال های آزاد (نوع I) هستند که از طریق جذب الکترون یا انتقال آن از مولکول سوبسترا و واکنش با اکسیژن فعال به نام اکسیژن منفرد (نوع II) تولید شده اند.

۱-۱۱ گونه های اکسیژن واکنش پذیر

در هوا و بافت، اکسیژن مولکولی (O_2) در یک حالت سه گانه قرار دارد، در حالی که تقریباً تمام مولکول های دیگر در حالت یگانه هستند. واکنش های بین مولکول های سه گانه و یگانه از نظر مکانیک کوانتومی ممنوع است، و اکسیژن را در شرایط فیزیولوژیکی نسبتاً غیر واکنشی قرار میدهد [۷۹]. هنگامی که یک ماده حساس به نور در حالت تحریک شده باشد، می تواند با اکسیژن سه گانه مولکولی (3O_2) ارتباط برقرار کند و رادیکال ها و گونه های اکسیژن واکنش دهنده (ROS) را تولید کند. این گونه ها عبارتند از اکسیژن مجزا

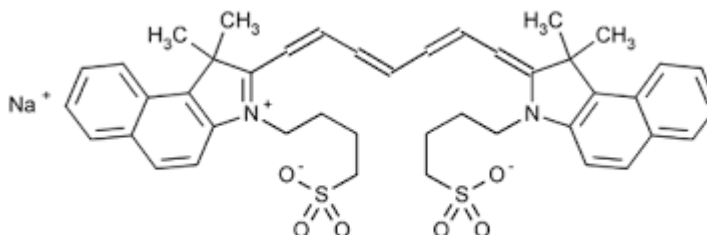
(1O_2)، رادیکال‌های هیدروکسیل (OH) و یون‌های سوپراکسید (O_2^-) [۷۸]. آن‌ها می‌توانند با اجزای سلولی مانند لیپیدهای غیر اشباع، بقایای اسید آمینه و اسیدهای نوکلئیک ارتباط برقرار کنند. در صورتی که آسیب اکسیداتیوی کافی اتفاق بیفتد، این امر منجر به مرگ سلول هدف می‌شود.

۱-۱۲ مولکول حساس به نور (PS)

یک PS ایده آل جهت انجام درمان PDT، بایستی دارای سطح پایین سمیت در تاریکی، تعامل بالا با سلول‌های میکروبی و حضور نوارهای جذب در طول موج‌های (۶۰۰-۹۰۰ نانومتر) که در آن حداکثر نفوذ نور به بافت مشاهده می‌شود باشد تا نفوذ نور به بافت به اندازه کافی اتفاق افتد.

۱-۱۲-۱ ایندوسیانین گرین^۱ (ICG)

۴ و ۵-بنزوندایندو تری کربوسیانیل که نام علمی ICG می‌باشد، همان گونه که در شکل (۱-۸) مشاهده می‌شود، یک تری کربوسیانیل تایید شده توسط اداره غذا و دارو ایالات متحده آمریکا است که به طور گسترده‌ای برای مطالعات تشخیص پزشکی از جمله ارزیابی خروجی قلب، عملکرد کبد و تجسم مجراهای شبکه و کروئیدی به طور گسترده استفاده می‌شود. اخیراً علاقه به استفاده از ICG به عنوان PS در PDT با توجه به این واقعیت است که این رنگ دارای یک نوار جذب قوی (بین ۷۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر) است که باعث نفوذ عمیق‌تر درون بافت بدون ایجاد حرارت قابل ملاحظه می‌شود [۸۰].



¹ Indocyanine green

۱-۱۲-۱ معایب استفاده از ICG

ICG دارای جذب نزدیک به مادون قرمز (NIR) است که به نظر می‌رسد یک PS کارآمد در برابر باکتری‌های دهانی گرم مثبت و گرم منفی است. با این حال، محدودیت‌های متعددی از مولکول‌های ICG، مانند تجمع وابسته به غلظت در محلول‌های آبی، برخورد کم با سلول‌های میکروبی و تحویل ضعیف به محل هدف، بی‌ثباتی در محلول‌های آبی و همچنین در مقابل حرارت و نور منجر به کاهش کارایی^۱ aPDT می‌شود.

ICG به راحتی به لیپوپروتئین که یک پروتئین سرم موجود در پلاسما است متصل می‌شود، که منجر به حذف سریع دارو از بدن (نیمه عمر حدود ۲-۴ دقیقه) شده و هم چنین موجب ناپایداری درون تنی^۲ و برون تنی^۳ می‌شود. گزارش‌های بسیاری در مورد ناپایداری ICG در محلول‌های آبی مانند آب، محلول نمک، پلاسما و خون وجود دارد. در محلول‌های آبی، ICG تحت تغییرات فیزیکی و شیمیایی مانند تجمع و تجزیه غیر قابل برگشت قرار می‌گیرد. چنین تغییراتی منجر به تغییر رنگ، کاهش جذب نور، کاهش فلورسانس و تغییر در حداکثر طول موج جذب می‌شود [۸۱]. بنابراین، یک محصول ICG تزریقی با پایداری رضایت بخش در محلول‌های آبی، داشتن گردش طولانی در بدن و توانایی قرار گرفتن در محل مورد نظر، مورد توجه است. یکی از رویکردهای جدید برای دستیابی به این هدف می‌تواند استفاده از سیستم نانوذرات زیست سازگار و زیست تخریب پذیر باشد که ICG درون آن‌ها به دام افتاده اند [۸۲].

^۱ Antimicrobial photodynamic therapy

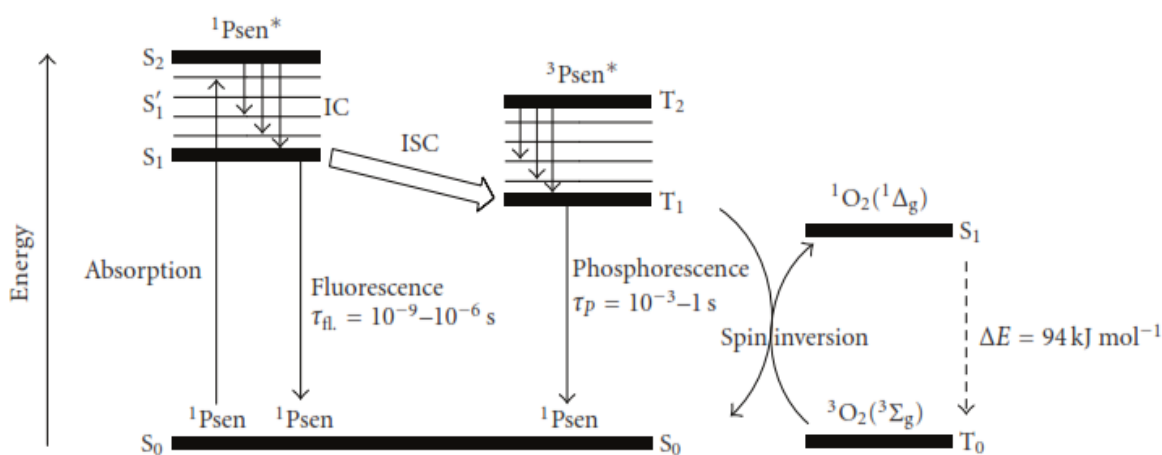
^۲ in vitro

^۳ in vivo

بنابراین، آینده PDT تا حد زیادی بستگی به معرفی PS های موثرتر دارد. علاوه بر فرایندهای فتوشیمیایی، عوامل متعددی در کارایی aPDT، مانند هدف گیری میکروارگانیسم ها نقش دارند. تغییرات در مولکول ICG به منظور بهبود خواص فتودینامیکی آن در مطالعات اخیر مورد توجه قرار گرفته است.

۱-۱۳ واکنش های فتوشیمیایی PS ها

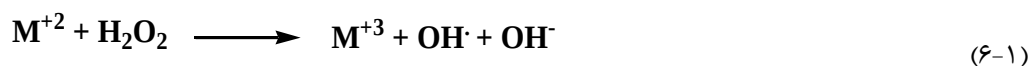
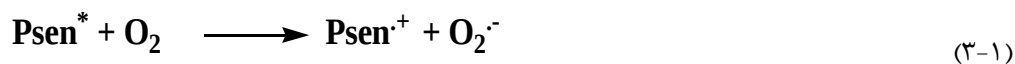
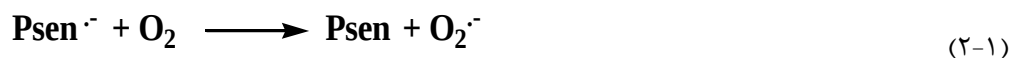
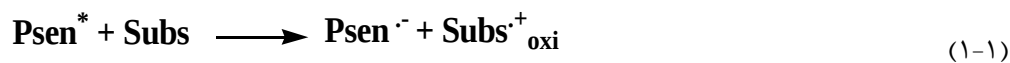
مولکول های حساس به نور در حالت تحریکی سه گانه می توانند از طریق روش های نوع I و II واکنش نشان دهند که در شکل (۹-۱) آورده شده است. فرآیندهای نوع I می توانند شامل یک ماده حساس به نور در حالت تحریکی یگانه یا سه گانه (T_1 , S_1) باشد هر چند که به دلیل طول عمر کوتاه حالت تحریکی یگانه، مولکول حساس به نور می تواند تنها زمانی که به طور دقیق با یک سوبسترا مرتبط است واکنش دهد. فرآیندهای نوع II شامل تعامل مستقیم ماده حساس به نور در حالت تحریک شده سه گانه (T_1) با اکسیژن مولکولی (3O_2 , $^3\Sigma_g$) می باشد. به هر حال در هر دو نوع، تعامل با مواد نرمال اکسید شونده یا قابل احیا است [۸۳].



شکل (۹-۱): واکنش های فتوشیمیایی در یک نگاه

۱-۱۳-۱ فرآیندهای نوع I

فرآیندهای نوع I خود به دو نوع یک و دو تقسیم می‌شود. نوع یک که در معادلات (۱-۱) تا (۷-۱) آورده شده اند، شامل انتقال الکترون (اکسیداسیون) از یک مولکول سوپسترا به مولکول حساس به نور در حالت تهییجی است که تولید یک رادیکال آنیون حساس به نور (Ps^-) و یک رادیکال کاتیون سوپسترا (Subs^+) می‌کند. اکثریت رادیکال‌هایی که از واکنش‌های نوع یک تولید می‌شوند، سریع با اکسیژن مولکولی (O_2) واکنش می‌دهند و تولید مخلوطی از واسطه‌های اکسیژن می‌کنند. به عنوان مثال، مولکول حساس به نور رادیکال آنیون می‌تواند بلافاصله با اکسیژن مولکولی ($^3\text{O}_2$) واکنش دهد تا رادیکال آنیون سوپراکسید ($\text{O}_2^{\cdot-}$) را تولید کند که نهایتاً می‌تواند با تولید رادیکال هیدروکسیل بسیار واکنش دهنده ($\text{OH}^\bullet$) منجر به تولید رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک شود. این فرایند در تخریب اکسیداتیو اسیدهای چرب و سایر چربی‌ها رایج است [۸۳].



فرآیند دو شامل انتقال یک اتم هیدروژن (کاهش) به مولکول حساس به نور در حالت تحریکی می باشد، که در معادلات (۸-۱) تا (۱۰-۱) نمایش داده شده اند. این باعث می شود که رادیکال های آزاد که توانایی واکنش با اکسیژن مولکولی را دارند یک مخلوط پیچیده از واسطه های اکسیژن فعال را که شامل پراکسید- هاست تولید کنند [۸۳].



۱-۱۳-۲ فرایندهای نوع II

فرایندهای نوع II در معادلات (۱۱-۱) و (۱۲-۱) نمایش داده شده اند. این فرایندها شامل تعامل مستقیم ماده حساس به نور در حالت تحریکی سه گانه با اکسیژن مولکولی در حالت پایه ($^3\Sigma_g, ^3\text{O}_2$) است که یک انتقال اسپین مجاز است. در این جا ماده حساس به نور در حالت تحریک شده و اکسیژن مولکولی در حالت پایه از یک حالت اسپینی می باشند (T). هنگامی که مولکول حساس به نور با اکسیژن مولکولی مواجه می شود، فرآیند نابودی سه گانه سه گانه اتفاق می افتد ($^3\text{O}_2 \rightarrow ^1\text{O}_2$). گونه های اکسیژن یگانه واکنش پذیر ($^1\text{O}_2$) که از طریق فرایند نوع II تولید می شوند، نزدیک به محل تولید خود در شعاع حدود ۲۰ نانومتر با طول عمر حدود ۴۰ نانو ثانیه در سیستم های بیولوژیکی به وجود می آیند. اکسیژن یگانه تنها می تواند با ساختارهایی که در داخل این شعاع هستند ارتباط برقرار کند. ROS واکنش ها را با بسیاری از بیومولکول ها آغاز می کند که این تعاملات سبب آسیب و تخریب بالقوه به غشای سلولی و غیر فعال شدن آنزیم و مرگ سلول می شود [۸۳].





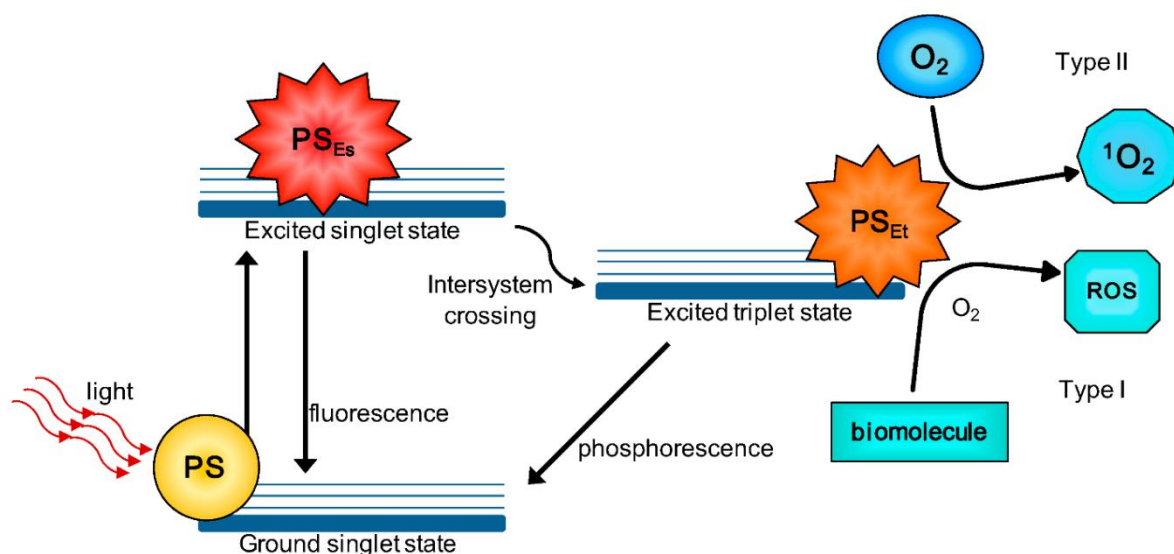
احتمال دارد که در حضور اکسیژن مولکولی و به عنوان یک نتیجه مستقیم از پرتوهای حاصل از مولکول‌های حساس به نور، هر دو مسیر I و II نقش مهمی در اختلال مکانیسم‌های سلولی و ساختار سلولی داشته باشند. با این وجود، شواهد قابل توجهی نشان می‌دهد که فرآیند اکسیژنه شدن نوری نوع II در القای آسیب سلولی که نتیجه تعامل بین مولکول‌های حساس به نور تابش داده شده و اکسیژن مولکولی است غالب باشد [۸۳].

۱۴-۱ مکانیسم درمان فوتودینامیکی

درمان فوتودینامیک یک درمان محتمل غیر تهاجمی است. PDT معمولاً یک فرایند دو مرحله ای است که شامل استفاده از ماده حساس به نور (رنگ حساس به نور، PS) می‌باشد که منجر به جذب و نگهداری انتخابی در سلول‌های هدف می‌شود. همان گونه که در مکانیسم فرآیند در شکل (۱-۱۰) آورده شده است، PS که در حالت پایه قرار دارد (S₀) است با قرار گرفتن در معرض نور با طول موج مناسب فعال می‌شود و در نتیجه ابتدا به حالت تحریک شده یگانه^۱ الکترونیکی S₁ منتقل می‌شود و سپس از طریق تبادل الکترون درون سیستمی به حالت تهییجی سه گانه^۲ منتقل می‌شود (T₁) [۷۸]. انتقال انرژی از طریق به اصطلاح واکنش‌های فتوشیمیایی منجر به تولید گونه‌های اکسیژن رادیکالی (ROS) در سلول‌های هدف می‌شود.

¹ Singlet

² triplet



شکل (۱-۱۰): مکانیسم درمان فوتودینامیکی (PDT) در حضور ماده حساس به نور (PS) و نور

اکسیژن منفرد، پایه‌ای‌ترین و اصلی‌ترین عنصر فتوتوکسیک^۱ است که بیشترین مقدار PS را تولید می‌کند و انباشت آن منجر به استرس اکسیداتیو سلول‌ها می‌شود که نهایتاً منجر به ایجاد توالی خاص سلولی مسیرها در مرگ و میر سلول‌های نابالغ می‌شود [۸۴]. در واقع ابتدا یک ماده حساس به نور با سمیت ناچیزی که در تاریکی دارد، به صورت سیستمیک یا موضعی، در غیاب نور به کار می‌رود. هنگامی که یک مقدار کافی از ماده حساس به نور در بافت بیمار ظاهر می‌شود، حساسیت به نور با قرار گرفتن در معرض نور برای یک دوره مشخص فعال می‌شود. میزان نور انرژی کافی برای تحریک مولکول‌های حساس به نور فراهم می‌کند، در حالی که این میزان برای آسیب رساندن به بافت سالم همسایه به اندازه کافی نیست. نهایتاً اکسیژن فعال سلول‌های هدف را می‌کشد. به نظر می‌رسد اکسیژن منفرد، واسطه اصلی مرگ سلولی ناشی از PDT است. به علت نیمه عمر کوتاه اکسیژن رادیکالی، تخریب نوری تنها در نزدیکی محلی که مولکول حساس به نور قرار گرفته است رخ می‌دهد. بنابراین میزان سمیت نوری تا حد زیادی به میزان تجمع درون سلولی و قرار گیری درون سلولی نانوذرات بارگیری شده با مولکول‌های حساس به نور وابسته است [۸۵]. در مورد مواد

^۱ phototoxic

حساس به نور (PS) با بار منفی (به عنوان مثال PS های آنیونی) مانند ^۱ICG، کاهش کارایی PDT بیشتر مربوط به کاهش تعامل بین PS و سطح سلول میکرو ارگانسیم های منفی است که تولید ROS را در طول فعال سازی نوری کاهش می دهد. به منظور بهبود اتصال ICG به میکرو ارگانسیم ها، مطالعات توسعه استفاده از کانژوگه های نانو-PS را جهت درمان فوتودینامیک نشان می دهد.

۱-۱۵ نانوذرات در PDT

با وجود بسیاری از ویژگی های مثبت PDT در درمان ، PDT هنوز به دلیل برخی از ویژگی های ذاتی PS ها در تنظیمات بالینی سازگار نیست. اکثر PS ها آب گریز با حلالیت پایین در آب هستند. بنابراین، آن ها به راحتی تحت شرایط فیزیولوژیکی تجمع می کنند، که به شدت بازده کوانتومی تولید ROS را کاهش می دهد. حتی در مورد برخی از PS های اصلاح شده برای افزایش حلالیت آب، تجمع انتخاب پذیر آن ها در بافت ها و سلول های هدف باقی مانده برای استفاده بالینی موفقیت آمیز ناکافی است. در این راستا، توسعه سیستم های تحویل موثر که داروهای PS را در بر می گیرد و آن ها را به بافت ها و سلول های هدف انتقال می دهند و موانع بیولوژیکی بحرانی را برای تحویل متعارف PS از سر راه برمی دارند، ضروری است. به تازگی، نانومواد در ترکیب با PS ها در PDT مورد توجه قرار گرفته اند، زیرا می توانند بر محدودیت های حیاتی داروهای PS معمولی غلبه کنند. نانومواد می تواند به طور قابل ملاحظه ای باعث افزایش حلالیت داروهای PS در آب از طریق افزایش خواص آب دوستی شود و در نتیجه جذب سلولی آن ها را افزایش می دهد. هنگامی که داروهای PS به عنوان نانوذرات از نانومواد تهیه می شود، می توانند با هدف افزایش نفوذ پذیری و حفظ (EPR) به سول های هدف رسانده شوند [۸۶].

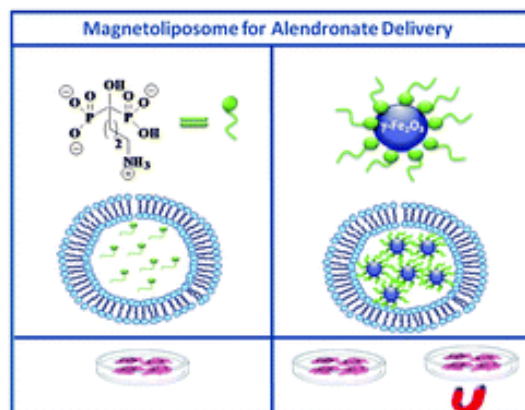
^۱ Indocyanine green

تا به امروز، نانوذرات متعددی با استفاده از انواع نانومواد آلی و معدنی جهت تحویل PS بررسی شده‌اند. با استفاده از نانومواد آلی مانند لیپوزوم‌ها و نانوذرات پلیمری که برای PDT استفاده شده‌اند، تحویل سالم و کنترل شده داروهای PS با استفاده از مواد زیست سازگار و زیست تخریب پذیر انجام شده است. دارا بودن انعطاف پذیری برای ترکیبات متنوع، یکی دیگر از مزایای استفاده از نانومواد آلی است. از طرفی نانومواد معدنی با توجه به ویژگی‌های الکترونوری قابل تنظیم با استفاده از شکل و اندازه آن‌ها، پتانسیل بالایی برای PDT دارند. بنابراین، آن‌ها می‌توانند ویژگی‌های اضافی برای داروهای PS مانند تشخیص و تصویربرداری پیشنهاد دهند. جدا از مزایای هر کدام، هر دوی آن‌ها به عنوان راه حلی موثر برای غلبه بر نقاط ضعف داروهای متداول PS هستند که خود مرتبط با پایداری آن‌ها در شرایط فیزیولوژیکی و تحویل انتخاب پذیر دارو به مکان‌های هدف با استفاده از عامل دار کردن سطح است [۸۷]. مواد PS به طور کلی با نانوحامل‌های آلی و معدنی از طریق روش‌های فیزیکی به کمک برخورد‌های الکترواستاتیکی و آب گریزی بین PS‌ها و نانوحامل‌ها و همچنین به روش‌های شیمیایی با استفاده از واکنش‌های کانژوگه شدن با یکدیگر ترکیب شده‌اند.

۱-۱۶ مروری بر مطالعات گذشته در راستای بررسی فعالیت‌های دارویی نانوذرات بارگیری شده با

داروهای آلدرونیت سدیم و ایندوسیاین گرین

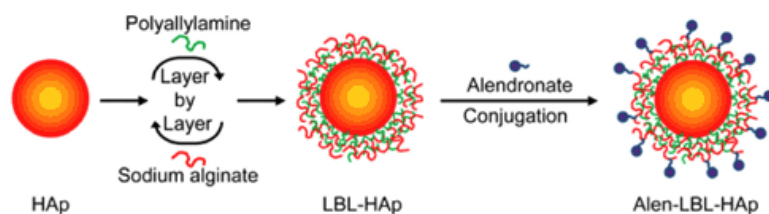
در سال ۲۰۱۱ از ترکیب نانوذرات لیپوزمی با نانوذرات مغناطیسی برای بارگیری آلدرونیت استفاده شد. شکل (۱-۱۱). علاوه بر آن تاثیر وجود و عدم وجود نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 را بر روی سمیت سیستم بررسی کردند و نهایتا دریافتند که بین حضور نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 و سمیت بالا در برخورد با سلول‌های سرطانی ارتباط مستقیم وجود دارد [۸۸].



شکل (۱-۱۱): ترکیب نانو ذرات لیپوزومی و مغناطیسی در بارگیری آندرونیت

در سال ۲۰۱۵ از نانوذرات پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید که در محیط هیدروژل برای بارگیری داروی آندرونیت قرار گرفته بودند جهت درمان پوکی استخوان استفاده شد. در این جا داروی آندرونیت در داخل پلیمر به روش امولسیون جامد-روغن-آب تهیه شد. پروفایل رهایش دارو نهایتا در طی ۲۵ روز بررسی شد [۸۹].

در سال ۲۰۱۶، نانو ذره‌های هیدروکسی آپاتیت تهیه شدند و سپس به وسیله پلیمر پلی آمیدو آمین و آلژینات به روش لایه به لایه پوشش داده شدند. شکل (۱-۱۲). نهایتا داروی آندرونیت به این نانو ذره کانتوگه شد و خواص درمانی سیستم بررسی شد. نتایج درمانی قابل قبولی از مطالعه به دست آمد [۹۰].



شکل (۱-۱۲): نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در بارگیری آندرونیت

در سال ۲۰۱۵، میلادی از نانوذرات کیتوزان زیست سازگار برای افزایش بارگیری و رهایش داروی آندرونیت استفاده کردند [۹۱].

در سال ۲۰۱۳ میکروکره‌های هیدروکسی آپاتیت به روش امولسیون آب درروغن تهیه شدند و برای حمل و رهایش داروی آلدرونیت استفاده شد. نتایج، توانایی میکروساختار هیدروکسی آپاتیت را در رهایش محلی آلدرونیت نشان داد [۹۲].

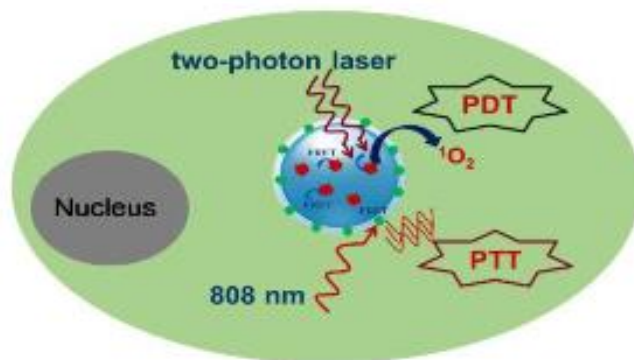
میلادی و همکارانش از پلیمرهای پلی کاپرولاکتون بارگیری شده با آلدرونیت جهت درمان پوکی استخوان استفاده نمودند. از نتایج این گونه برآمد که وزن مولکولی پلیمر بر روی نحوه رهایش دارو تاثیر گذار است. مطالعات برون تنی نیز توسط این گروه بررسی شد [۹۳].

در سال ۲۰۱۲ لیپوزوم‌هایی از آلدرونیت ساخته شدند و سپس توسط کیتوزان پوشش داده شدند. مطالعات درون تنی و برون تنی آن‌ها به دنبال رهایش داروی آلدرونیت بررسی شدند. نتایج بارگیری سلولی، زیست سازگاری بالا و کارایی این سیستم را ثابت کرد [۹۴].

تان^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نانوذره هسته پوسته از نقره-پلی آنیلین تهیه کردند و پلی اتیلن گلیکول را بر روی آن نشاندند. از این سیستم برای بارگیری ICG استفاده شد. این نانوسامانه به عنوان یک نانوکامپوزیت دارای قابلیت تصویربرداری در فوتوتراپی استفاده شد [۹۵].

نانو ذره پلیمری پلی-ال-لیزین با ICG و پورفیرین-پلاتین (۲+) بارگیری شد. شکل (۱-۱۳). از این سیستم در درمان فوتودینامیکی دو فوتونه و همچنین در فوتودرمان استفاده شد. ترکیب دو درمان با هم نتایج درمانی بهتری در مقایسه با بکارگیری مجزای آن‌ها نشان داد [۹۶].

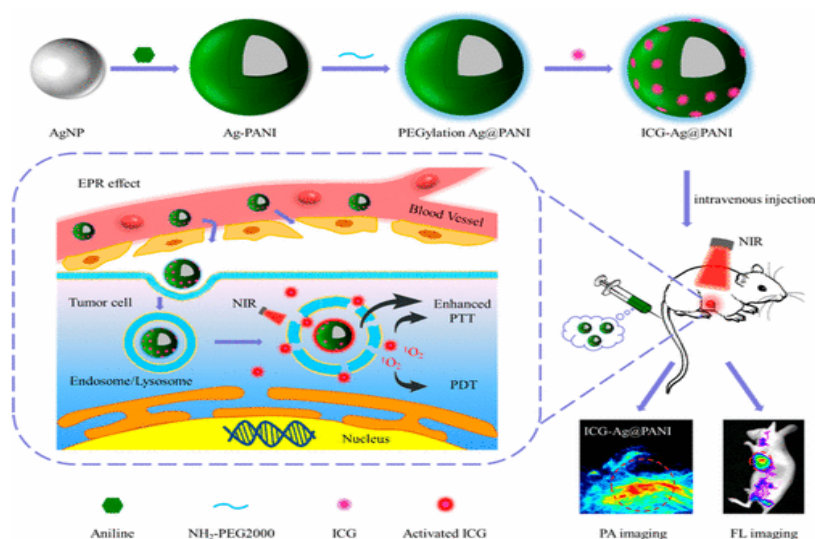
^۱ Tan



شکل (۱-۱۳): استفاده از نانو ذره پلیمری در بارگیری ICG

در سال ۲۰۱۳ سیلیکات‌های اصلاح شده با گروه‌های آلی که به روش سل-ژل تهیه شده بودند در بارگیری ICG بکار رفتند. شکل (۱-۱۴). نتایج در مقابله با سلول‌های سرطانی نتایج مشابهی در مورد سیستم طراحی شده و خود ICG به تنهایی نشان داد در حالی که میزان پایداری ICG درون ساختار و مدت اثر درمان افزایش یافت [۹۷].

گروهی دیگر در درمان سرطان پوست در موش با تزریق ICG و استفاده از فوتوتراپی بهره گرفتند. سیستم نتیجه ضد توموری و ضد التهابی خوبی از خود نشان داد [۹۸].

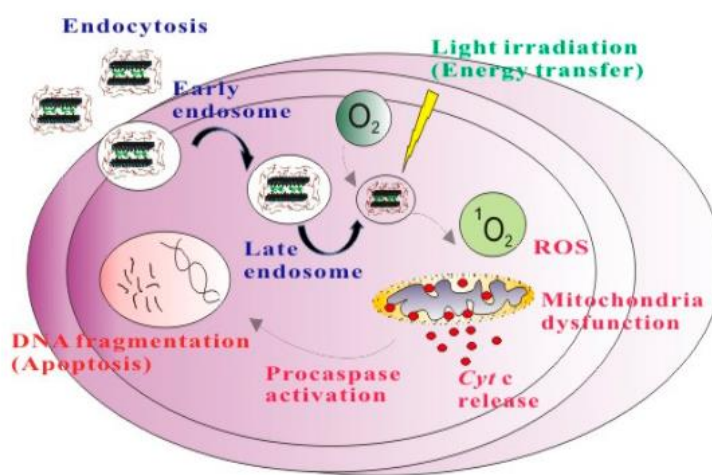


شکل (۱-۱۴): استفاده از ICG در درمان سرطان

از واکنش سدیم تیوسولفات و تتراکلرواورثات برای تهیه نانو پوسته سولفیدی طلا-طلا تهیه کردند. سپس آن را با ICG بارگیری کردند و بررسی اثر درمانی فوتوتراپی سلول سرطانی استفاده کردند [۹۹].

وی^۱ و همکارانش بر روی کیتوزان لایه هیدروکسید منیزیم-آلومینیوم نشاندهند. ICG درون لایه های با بار مثبت کیتوزان به دام انداخته شد. نتایج به دست آمده پایداری حرارتی و نوری افزایش یافته‌ای را نشان داد [۱۰۰].

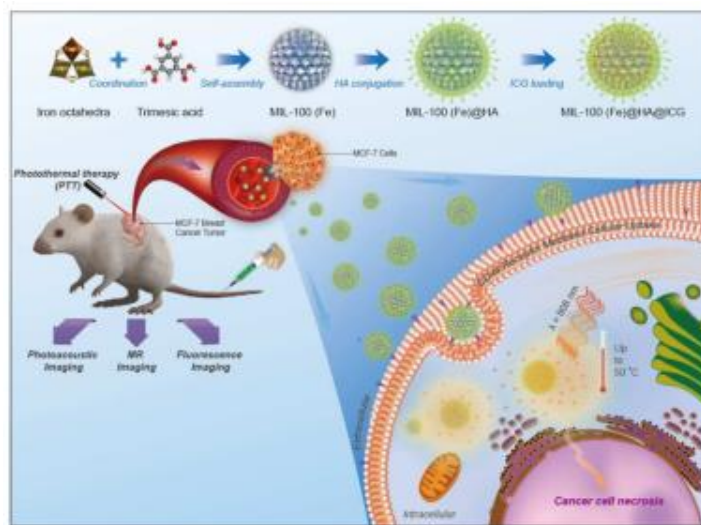
لیپوزوم نانو ذره دیگری بود که ICG را درون آن نشاندهند و در مطالعات فوتوتراپی ناحیه طول موج قرمز نزدیک در ۸۰۸ نانومتر استفاده کردند. شکل (۱-۱۵). از این سیستم در مقابله با سلول‌های سرطان پستان استفاده شد [۱۰۱].



شکل (۱-۱۵): استفاده از لیپوزوم در بارگیری ICG برای درمان فوتودینامیکی سرطان

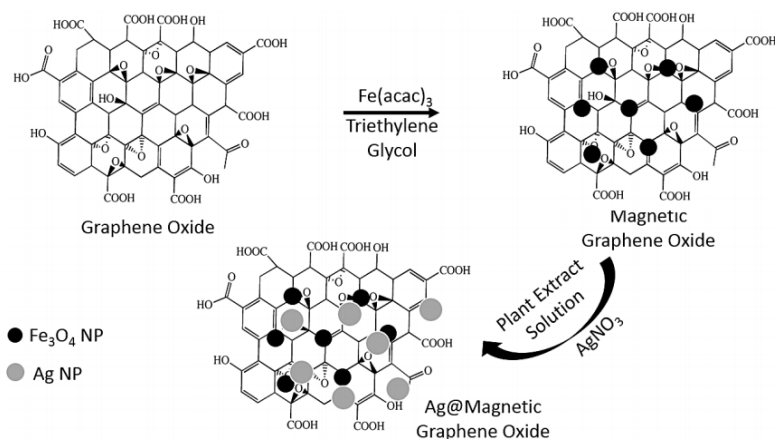
از Fe-MIL-100 به عنوان چارچوب آلی فلزی به عنوان بستری برای نشاندهنده هیولورونیک اسید و سپس بارگیری ICG استفاده شد. شکل (۱-۱۶). این سیستم برای درمان سلول‌های سرطان پستان MCF-7 به شیوه فوتوتراپی استفاده شد [۱۰۲].

^۱ Wei



شکل (۱-۱۶): بکارگیری MIL-100 در بارگیری ICG

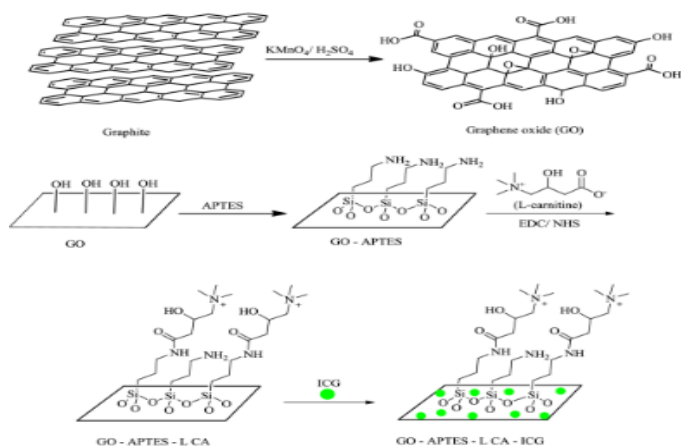
گروهی از محققین، سنتز زیستی کامپوزیت‌های مختلفی از نانو ذرات نقره بر روی گرافن اکساید مغناطیسی جهت بارگیری داروی ICG را گزارش کردند. شکل (۱-۱۷). دلیل انتخاب نانوذرات نقره خصلت ضد میکروبی ذاتی آن‌ها بوده است. سپس توانایی ضد میکروبی سیستم طراحی شده در مقابل بسیاری از باکتری‌ها از جمله ا. فکالیس مطالعه شد و متعاقباً نتایج رضایت بخشی به دست آمد [۱۰۳].



شکل (۱-۱۷): بارگیری ICG توسط گرافن اکساید مغناطیسی

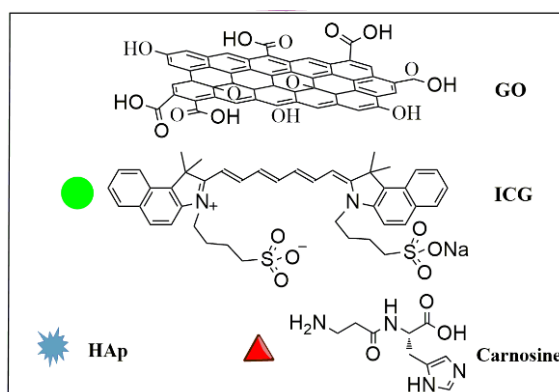
دکتر اکبری و همکارانش در سال ۲۰۱۷ از نانو ذرات گرافن اکساید برای بارگیری ICG در درمان عفونت‌های دندانی علیه باکتری انتروکوکوس فکالیس استفاده کردند، در حالی که همزمان تشکیل بیوفیلم و

خاصیت ضد میکروبی این سیستم را در مقابله با این باکتری بررسی کردند. شکل (۱-۱۸). نتایج قابل قبولی در عین نیاز کمتر به استفاده از ICG در عین رسیدن به پایداری و کارایی بالاتر به دست آمد [۱۰۴].



شکل (۱-۱۸): استفاده از گرافن اکساید عامل دار شده در بارگیری ICG

همین گروه در سال ۲۰۱۸ با استفاده از طراحی بر روی نانو ذره گرافن اکساید کانژوگه شده با گروه آلی کارنوزین که هیدروکسی آپاتیت بر روی آن قرار گرفته بود، روند مطالعاتی مشابه با مورد قبلی را در مقابل باکتری استروپتوکوکوس متانوس استفاده کردند. شکل (۱-۱۹). این سیستم خواص ضد میکروبی بهبود یافته ای در مقایسه با سیستم قبلی از خود نشان داد [۱۰۵].



شکل (۱-۱۹): استفاده از ترکیب گرافن اکساید-هیدروکسی آپاتیت در بارگیری ICG

۱-۱۷ بخش دوم

۱-۱۷-۱ کاربردهای کاتالیزوری نانو ذرات متخلخل

امروزه کاتالیزورها نقش مهمی در تولید مواد شیمیایی بازی می‌کنند. به این منظور از نانو مواد استفاده می‌شود که پتانسیل لازم جهت بهبود بخشیدن به کارایی، گزینش پذیری و بازدهی فرآیندهای کاتالیزگری را دارا می‌باشند. نسبت بالای مساحت سطح به حجم بدین معنی است که کاتالیزگر خیلی بیشتری به طور فعال در واکنش شرکت می‌کند که این یعنی صرفه جویی فوق العاده‌ای در مواد، تجهیزات، نیروی کار و زمان [۱۰۶]. گزینش پذیری بالا به معنی اتلاف کمتر مواد و ناخالصی کمتر همراه با به دست آمدن محصول مورد نظر است که خود می‌تواند دلیلی برای کاهش اثرات زیست محیطی باشد. از نانو ذرات تا به حال در مطالعات کاتالیزوری بسیار متنوعی استفاده شده است. در این مطالعه تمرکز بر روی بررسی کاربردهای کاتالیزوری نانوذرات متخلخل در فعالیت‌های کاتالیزوری جهت اپوکسایش اولفین‌ها بوده است.

۱-۱۸ استفاده از بستر مناسب جهت تهیه کاتالیزگر ناهمگن

از آنجایی که انجام یک فرآیند کاتالیزوری ناهمگن بر حسب فعالیت، گزینش پذیری و طول عمر کاتالیزگر ارزیابی می‌شود، [۲۴ و ۲۵] نه تنها انتخاب موادی که دارای خواص کاتالیزوری مطلوب هستند حائز اهمیت است، بلکه ساخت کاتالیزگر با ساختمان و پایداری مناسب نیز از اهمیت خاصی برخوردار است. یکی از ابزارهای مهم در کنترل ساختار و مقاومت یک کاتالیزگر انتخاب یک بستر مناسب است. بستر به موادی گفته می‌شود که قسمت بدنه کاتالیزگر را تشکیل می‌دهند و ترکیبات فعال روی آن‌ها قرار می‌گیرند. بستر کاتالیزگر اغلب فعالیت کاتالیزوری ندارد و بر اساس میزان مساحت سطح و منافذ آن روی فعالیت و گزینش پذیری کاتالیزگر تاثیر می‌گذارند. [۲۶] نگهدارنده نسبت به مواد فعال کاتالیزوری ارزان‌تر بوده و اغلب دارای

مساحت سطح زیادی می‌باشد. بنابراین با توزیع فلزات در سطح آن و افزایش مساحت سطح فعال، فعالیت کاتالیزوری آن افزایش می‌یابد. فعالیت کاتالیزوری به تعداد مراکز فعال و نیز توزیع این مراکز بستگی دارد [۲۷]. در این مطالعه، از خاک رس به عنوان بستری مناسب برای تثبیت فلز مولیبدن در اپوکسایش اولفین‌ها استفاده شده است. در مطالعه‌ای دیگر هم چنین از نانوذرات MOF مغناطیسی به عنوان بستر و همزمان به عنوان نگهدارنده مرکز فلزی در اپوکسایش اولفین‌ها استفاده شده است.

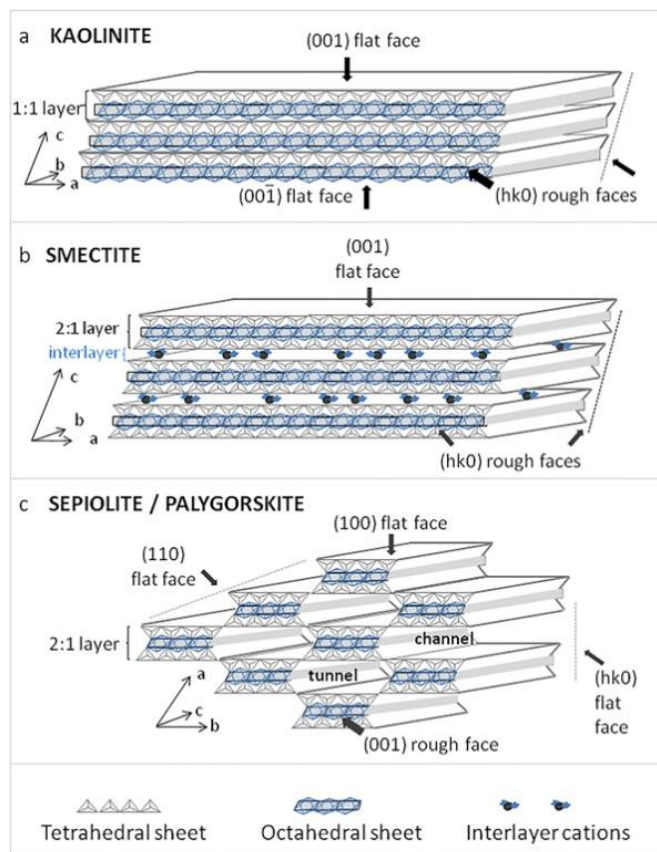
۱-۱۸-۱ خاک‌های رس

علاوه بر ژئولیت‌ها جامدات معدنی زیادی با ساختارهای منظم و فضاهای سه بعدی داخلی وجود دارند که سیلیکات‌های لایه‌ای نامیده شده و تعویض کننده‌های خوبی می‌باشند. این مواد ساختمان شبکه‌ای لایه‌ای دارند که در آن‌ها اکسی‌آنیون‌ها در دولایه قرار گرفته و لایه‌ها با کاتیون‌های هیدراته از هم جدا شده‌اند و فضای بین لایه‌ها توانایی پذیرش مولکول‌های بزرگ را دارا می‌باشند. لایه‌ها در این مواد توانایی افزایش حجم را دارند و این خصلت بستگی به ماهیت حلال، کاتیون معاوضه شونده، بار لایه‌ها و توزیع بار در لایه‌ها دارد [۱۰۷]. حتی در بعضی شرایط لایه‌ها می‌توانند به اندازه ۱۰ نانومتر به وسیله حلال آب از یکدیگر فاصله بگیرند.

مواد معدنی خاک رس، مصنوعی یا طبیعی، یک طبقه مهم، فراوان و کم هزینه با مواد منحصر به فرد هستند که خواص تورم، تداخل و تبادل یونی دارند. شکل (۱-۲۰). مواد معدنی خاک رس همچنین ویژگی‌های سطحی گسترده‌ای را نشان می‌دهند که شامل اصلاح سطح از طریق واکنش‌های تبادل یونی و اصلاح شیمیایی با اورگانوسیلان‌ها (ارگانوکلروسیلان‌ها و ارگانوسایلوکسان‌ها) می‌باشند [۱۰۸]. در اولین مورد، حضور مکان‌های تبادل کاتیون در لبه‌ها یک مسیر آسان برای جابجایی با ویژگی‌های خاص را فراهم می‌کند. در مورد دوم، اورگانوسیلان‌ها^۱ به لبه‌های خاک رس با واکنش‌های تراکمی بین گروه‌های هیدروکسیل

^۱ organosilane

سطحی و گروه‌های کلرو و آلکوکسی ارگانوسیلان متصل می‌شوند، بدین ترتیب پیوندهای کوالانسی Si-O-Si یا Al-O-Al ایجاد می‌شود [۱۰۹].



شکل (۱-۲۰): ساختار شماتیکی چند گروه از خاک‌های رس

برای این مواد کاربردهای تجاری کمی شناخته شده است. در سال ۱۹۴۰ در کراکینگ کاتالیزوری، خاک-های رس اسیدی در مقیاس بالا به کار می‌رفتند و اخیراً نیز در صنعت پتروشیمی از این گونه کاتالیزورها استفاده می‌شود، زیرا مولکول‌های نفتی به اندازه‌ای بزرگ هستند که نمی‌توانند وارد حفرات مولکول‌های دیگر از جمله زئولیت‌ها شوند. ولی این مواد به علت لایه‌ای بودن راحت‌تر می‌توانند آن‌ها را در خود جای دهند. همچنین کمپلکس‌های فلزات واسطه می‌توانند وارد لایه‌ها و حفرات شده و نقش کاتالیزوری ایفا کنند.

برای تشخیص خواص فیزیکی خاک‌های معدنی لازم است که ابتدا اطلاعاتی را در مورد ترکیب این خاک‌ها داشته باشیم. تکنیک‌هایی نظیر X-ray، آنالیز حرارتی و میکروسکوپ الکترونی این امر را به آسانی برای ما میسر می‌سازد. مطالعات نشان می‌دهد که خاک‌های معدنی ذرات بسیار ریزی هستند، حتی کمتر از چند میکرون و از نظر شیمیایی همان طور که ذکر شد ساختار آن‌ها از آب و آلومینوسیلیکات تشکیل شده است. البته گاهی در ساختارشان آهن، منیزیم و یا هر دوی آن‌ها دیده می‌شود. همچنین این خاک‌ها شامل مقادیر قابل ملاحظه‌ای از عناصر قلیایی و قلیایی خاکی نیز هستند.

به طور کلی می‌توان خاک‌های رس را به نه دسته طبقه بندی کرد:

۱- آلفان^۱

۲- کائولینیت^۲

۳- هالوسیت^۳

۴- مونت موریلونیت^۴

۵- ایلیت^۵

۶- کلریت^۶

۷- ورمیکولیت^۷

۸- خاک‌های رس معدنی لایه ای^۸

^۱ Allophan

^۲ Kaolinite

^۳ Halloysite

^۴ Montmorillonite

^۵ Illite

^۶ Chlorite

^۷ Vermiculite

^۸ Mixed-layer clay minerals

۹- سپیولیت^۱، آتاپولژیت^۲ و پلی گروسکیت^۳

در مجموع دو واحد ساختاری وجود دارد که ساختار اغلب خاک‌های معدنی را توصیف می‌کند:

- اولین واحد یک لایه از چهاروجهی‌های Si-O می باشد که در یک شبکه دو بعدی هشت وجهی قرار گرفته‌اند و هر چهار وجهی سه تا از اکسیژن‌های خود را با چهار وجهی‌های دیگر مشارکت می دهند. ضخامت این واحد در حد ۴/۷ انگستروم می‌باشد.
- واحد ساختاری دوم شامل دو لایه انباشته^۴ از اکسیژن یا یون‌های هیدروکسیل است که با یون‌های فلزی مثل Al، Mn و Fe ساختار چهاروجهی را تشکیل داده اند.

۱-۱-۱۸-۱ سپیولیت

سپیولیت متعلق به خانواده ای از خاک رس به نام سپیولیت- پلی گروسکیت می‌باشد که در شکل (۱-۲۱) آورده شده است. سپیولیت با فرمول شیمیایی $(\text{Si}_{12}\text{O}_{30}\text{Mg}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_{4.8}\text{H}_2\text{O})$ یک خاک رس طبیعی معدنی و فیبری با کانال‌هایی با ضخامت $0.37 \times 1/06$ نانومتر موازی با طول فیبر است. اندازه فیبرها متغیر است، اما به طور متوسط $800 \times 25 \times 4$ نانومتر معمولی است. بنابراین منجر به ایجاد یک جامد با یک سطح خارجی با همان اندازه ای که از سطح میکروپور به دست می آید، می‌شود [۱۱۰]. ساختار سپیولیت، در برخی از جنبه‌ها، شبیه به دیگر سیلکات‌های تری اکتاهدرال با نسبت ۲: ۱ مانند تالک^۵ است اما دارای اختلالات و تبدیل صفحه‌های سیلیکا است که موجب ایجاد تونل‌ها و واحد ساختاری در آن‌ها می شود. در واحدهای درونی، تمام گوشه‌های سیلیسی چهاروجهی به واحدهای مجاور متصل می شوند، در حالی که در

^۱ Sepiolite

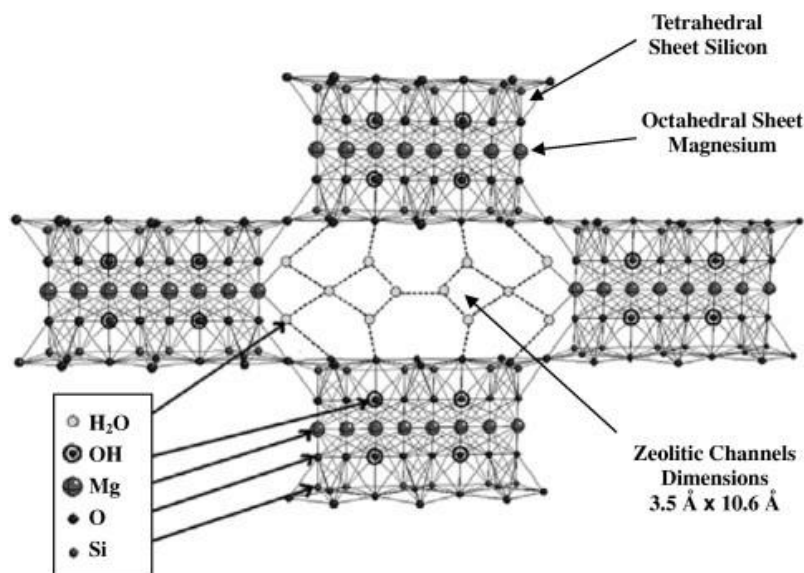
^۲ Attapulgite

^۳ polygroskite

^۴ Close-packed

^۵ talc

واحدهای بیرونی، در برخی از گوشه‌ها، اتم‌های Si هستند که به مولکول‌های هیدروکسیل متصل هستند (Si-OH).



شکل (۱-۲۱): ساختار شماتیکی خاک رس

این ساختار منحصر به فرد باعث نفوذ گونه‌های آلی و معدنی به ساختار می‌شود و سپیولیت را به عنوان یکی از گزینه‌های مهم در کاربردهای جذب، رئولوژیکی^۱ و کاتالیزوری اختصاص می‌دهد. برای افزایش مساحت سطح خاک رس معدنی و به دست آوردن جامداتی با تخلخل بالا و همچنین تعداد زیادی مراکز اسیدی، از روش‌های اسیدی جهت اصلاح سپیولیت‌ها استفاده شده است [۱۱۰]. در طی استفاده از روش‌های اسیدی در سپیولیت، مقادیر متفاوتی از یون‌های ساختاری Mg^{+2} بسته به شدت اسید به کار برده شده حذف می‌شوند. اگر اثر اسید بر روی خاک به اندازه کافی تهاجمی باشد، کاتیون‌های هشت وجهی^۲ حل می‌شود در حالی که صفحه‌های چهار وجهی^۳ به شکل ژل سیلیسیم آزاد بی شکل^۴ در می‌آیند که در محلول اسیدی نامحلول هستند. با این حال، با توجه به استفاده نسبی از اسید، شبکه کریستالی سپیولیت کاملاً

^۱ rheological

^۲ octahedral

^۳ tetrahedral

^۴ amorphous

مختل نمی شود. به علت همبستگی بین مقدار یون‌های Mg^{+2} از سپیولیت و خواص آن، عمدتاً منجر به افزایش ناحیه سطح و توانایی جذب سپیولیت فعال اسیدی شده می‌شود [۱۱۱].

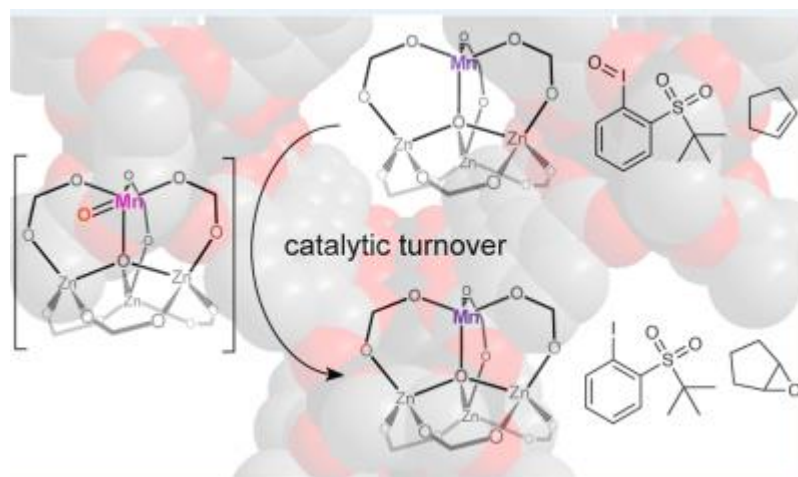
۱-۱۹ MOF ها برای کاتالیزگرهای ناهمگن

به عنوان دسته‌ای از مواد متخلخل تائید شده است که MOF ها در فرآیندهای کاتالیزوری بسیار مفیدند. به لحاظ تئوری حفرات MOF ها می‌توانند به صورت سیستماتیک تنظیم شوند به طوری که کاربرد کاتالیزوری خاصی را بهینه کند. علاوه بر میزان بالای مرکز فلزی در MOF ها، یکی از ویژگی‌های برجسته این مواد ماهیت بلورینگی بالای آن‌هاست که منجر به ایجاد موقعیت‌های فعال فراوانی در آن‌ها می‌شود که با هم تفاوتی ندارند. MOF های فراوانی برای کاربردهای کاتالیزوری گزارش شده‌اند. در این MOF ها کاربردهای کاتالیزوری شکل و اندازه گزین وابسته به تخلخل و حضور مراکز فلزی فعال به لحاظ کاتالیزوری می‌باشد [۱۱۲].

۱-۲۰ مروری بر مطالعات گذشته در راستای بررسی فعالیت‌های کاتالیزگری اپوکسایش ناهمگن

به کمک بسترهای خاک رس و MOF ها

اخیراً استابس و همکارانش چارچوب آلی فلزی MOF-5 را ابتدا سنتز کردند و سپس به وسیله واکنش تبادل فلز، فلز روی را با منگنز جایگزین کردند. شکل (۱-۲۲). نتایج، توانایی بالای فلز منگنز در ساختار برای انتقال اتم اکسیژن و اپوکسایش اولفین‌های حلقوی را نشان داد [۱۱۳].



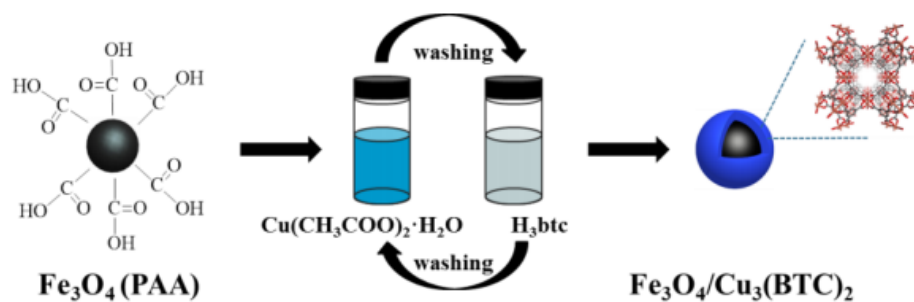
شکل (۱-۲۲): استفاده از MOF-5 در اپوکسایش

از طبقه MOF ها، همچنین چارچوب فلزی آلی دیگری بر مبنای فلز کبالت تهیه گردید و سپس اپوکسایش اولفین‌های آروماتیک در مجاورت حلال DMF و با اتم اکسیژن مولکولی به عنوان اکسنده در حضور آن بررسی شد. نتایج نشان داد که در مقایسه با زئولیت‌های بر پایه کبالت به میزان بسیار کمتری از کاتالیزگر جهت انجام واکنش نیاز بود [۱۱۴].

در سال ۲۰۱۵ دکتر فرزانه و همکارش توانایی MOF های بر پایه فلز منگنز و لیگاند بنزن دی کربوکسیلیک اسید را در حضور اکسنده ترشیوبوتیل هیدرو پراکسید و حلال استونیتریل در اکسایش آلکان‌ها و آلکن‌ها بررسی کردند [۱۱۵].

لی^۱ و همکارانش نانوذرات Fe_3O_4 را بر روی پلی اکریلیک اسید نشاندهند و سپس چارچوب آلی فلزی $Cu_3(BTC)_2$ را به عنوان پوشش بر روی آن قرار دادند. شکل (۱-۲۳). درواقع آن‌ها ترکیب هسته-پوسته سوپرپارامغناطیسی از MOF مگنتیک با پلیمر آلی تهیه کردند و اکسایش الکل‌ها و اولفین‌ها را در شرایط هوازی در حضور اکسیژن مولکولی انجام دادند [۱۱۶].

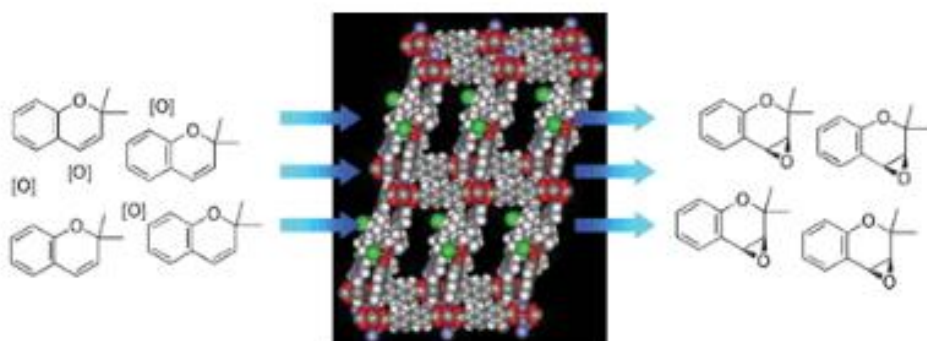
^۱ Li



شکل (۲۳-۱): بکارگیری نانوذرات مغناطیسی MOF در اپوکسایش اولفین‌ها

NU-1000 به عنوان یک MOF بر پایه فلز روی سنتز شد و سپس اکسید مولیبدن بر روی آن جهت اپوکسایش سیکلوهگزن قرار گرفت. هیچ گونه شستشوی فلز مولیبدن از روی سطح قبل و بعد از کاتالیزگر نشان داده نشد [۱۱۷].

MOF دیگری بر پایه روی با نام $\text{Zn}_2(\text{bpd})_2 \cdot \text{L} \cdot 10 \text{ DMF} \cdot 8 \text{ H}_2\text{O}$ تهیه شد. شکل (۲۴-۱). این نمونه در حضور ۲-ترشیوبوتیل سولفونیل یدوسیل بنزن به عنوان اکسنده، خواص انانتیوگزینی جالبی در اپوکسایش اولفین‌ها از خود نشان داد [۱۱۸].



شکل (۲۴-۱): کاربرد MOF انانتیوگزین در اپوکسایش اولفین‌ها

در سال ۲۰۰۷ از خاک بنتونیت به عنوان بستر کاتالیزوری برای اپوکسایش هگزن در کنار آب و ید با افزایش همزمانی پتاسیم هیدروکساید استفاده گردید. این گروه نتایج مشابهی گرفتند زمانی که یون نقره را بین لایه‌های بنتونیت قرار دادند [۱۱۹].

علاوه بر آن از خاک رس بنتونیت به عنوان کاتالیزگر سبز برای اپوکسایش سیکلوهگزن استفاده کردند. به این منظور سطح خاک رس را با فلزات کروم و وانادیوم اصلاح کردند و به این ترتیب خاصیت اسیدیته لوئیس و برونستد سیستم طراحی شده را همزمان افزایش دادند [۱۲۰].

در سال ۲۰۱۴ سطح خاک رس بنتونیت به وسیله هتروپلی اسید $H_4[PVMo_{11}O_{40}].13 H_2O$ اصلاح شد و سپس فلز مولیبدن آن با فلز وانادیوم جایگزین شد. این سیستم برای اپوکسایش سیکلوهگزن با پراکسید هیدروژن استفاده شد [۱۲۱].

در سال ۲۰۰۹ گروهی، فلز نیکل را درون لایه‌های خاک رس، جایی که محل حضور آلومینیوم بوده، به وسیله تبادل کاتیون و به دنبال آن کلسینه کردن نشانند و از آن در مطالعه اپوکسایش سیکلواکتن و اکسایش سیکلوهگزان در حضور اکسندهای مختلف بهره جستند [۱۲۲].

در سال ۲۰۱۱ بر روی خاک رس مونت موریلونیت تبادل کاتیونی انجام دادند که نتیجه آن تشکیل اکسید آهن هماتیت بین لایه‌ها بود. سپس از آن در مطالعه اکسایش تولوئن استفاده کردند [۱۲۳].

با توجه به مطالبی که در مورد اهمیت بالای وجود تخلخل و دارا بودن ابعاد در اندازه نانو برای دستیابی به کاربردهای نوین بیان شده است، هدف از این مطالعه، سنتز و طراحی ذرات متخلخل بر پایه خاک رس سپیولیت و MOF و بررسی فعالیت‌های کاتالیزوری و دارویی آن‌ها با توجه به نحوه طراحی سیستم‌های مورد نظر بوده است.

فصل دوم

بخش تجربی (مواد و روش ها)

۲ بخش تجربی

۲-۱ تکنیک‌های عمومی

۲-۱-۱ مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری فلوکا^۱ و مرک^۲ خریداری شده و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفته اند. حلال‌ها از شرکت مرک تهیه شدند. خاک رس سپیولیت از منبع طبیعی آن واقع در فریمان در شمال شرق کشور تهیه شد. افکالیس ATCC 29212 از مرکز منابع بیولوژیکی ایرانیان در تهران تهیه شد. آگار از شرکت مرک آلمان تهیه شد.

۲-۱-۲ دستگاه‌ها

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Perkin-Elmer 521 موجود در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. طیف‌های ترکیبات پس از تهیه به صورت قرص KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. داده‌های مربوط به آنالیز عنصری (CHNS) با دستگاه Hereans CHN-O-Rapid Analyzer بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه تهران انجام گرفته است. تصاویر Fe-SEM بوسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی تسکن^۳ مدل VEGA-II Tescan و MIRA II LMU و MI0430976IR و آنالیز EDX توسط دستگاه طیف سنجی پراش پرتو ایکس تسکن مدل MIRA II LMU MI0430976IR در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه تهران گرفته شده‌اند. آنالیز حرارتی (TGA-DTA) به وسیله دستگاه Rheometric Scientific STA-1500 در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه صنعتی شریف صورت گرفت. الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های پودری بوسیله دستگاه anX'Pert Pro MPD

^۱Fluka

^۲Merck

^۳ Tescan

شرکت PANalytical با لامپ مس ثبت شد. مساحت سطح، حجم و توزیع اندازه ذرات حفرات توسط دستگاه جذب و واجذب گازنیتروژن مدل ASAP 2000 متعلق به دانشگاه تهران انجام پذیرفت. اندازه‌گیری میزان عناصر موجود در نمونه‌های تهیه شده آنالیز ICP توسط دستگاه Perkin-Elmer مدل DV 5300 دانشگاه صنعتی شریف انجام شد. طیف سنجی نور مرئی توسط دستگاه JASCO Corp مدل UV-530 در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. میزان خاصیت مغناطیسی نمونه‌ها توسط دستگاه VSM مدل LBKFB در دانشگاه کاشان انجام گرفت. آنالیز XPS توسط دستگاه طیف نگاری فوتوالکترن پرتوی ایکس به وسیله دستگاه ESCA 2000 در دانشگاه صنعتی شریف انجام گرفت. اندازه‌گیری بار ذرات توسط دستگاه Malvern در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام پذیرفت. کروماتوگرافی گازی بر روی دستگاه Shimadzu GC-16A دارای ستون فشرده 2-m با سیلیکون نوع DC-200 انجام شد. سنتز میکروویو به وسیله دستگاه MicroSYNTH مدل صنعتی انجام شد. دستگاه اولتراسونیک به کار رفته Cole-Parmer 500 مدل EW-04711-40 در دانشگاه علوم پزشکی تهران بوده است. لیزر دی‌اد مدل DX82, Konftec Taiwan به عنوان یک منبع نور با دانسیته $31/2 \text{ J/cm}^2$ و توان خروجی 250 mW بکار رفت. بیان ژن esp باکتری /فکال/یس به کمک روش آماری quantitative real-time PCR انجام گرفت. میکروپلیت‌های پلی استایرنی^۱ استریل از شرکت Trasadingen ساخت سوئیس تهیه شدند. کیت‌های استخراج^۲ RNA از شرکت GeneAll Biotechnology ساخت کره فراهم شدند.

^۱ sterile polystyrene microplate

^۲ Extraction Kit

۲-۲ تهیه کاتالیزگر سپیولیت

۲-۲-۱ تهیه بستر سپیولیت اسیدی

جهت اسیدی کردن خاک رس ابتدا سپیولیت به مدت دو ساعت در دمای 110°C در آون نگهداری شد. سپس مرحله اسیدی شدن آن طبق گزارش قبلی انجام شد [۱۲۴]، به این شکل که میزان ۱۰ میلی گرم از سپیولیت در ۱۰۰ میلی لیتر محلول ۴ مولار HCl پخش شده و سوسپانسیون حاصل به مدت ۱۰ ساعت در دمای اتاق هم‌زده شد. سپس محلول به دست آمده با سانتریفیوژ صاف شد و به دفعات مکرر به کمک آب مقطر شستشو داده شد تا تمام یون‌های کلرید باقی مانده از آن جدا شوند. سرانجام نمونه فعال شده با اسید برای بار دیگر به مدت دو ساعت در دمای 110°C در آون نگهداشته شد.

۲-۲-۲ عامل‌دار کردن بستر سپیولیت اسیدی (Sep-Am)

مقدار ۱ گرم از بستر خاک رس اسیدی تهیه شده در ۴۰ میلی لیتر از حلال تولوئن هم‌زده شد. سپس به مخلوط حاصل میزان ۰/۵ میلی لیتر (۸۷ میلی گرم) از لیگاند آمینو پروپیل تری متوکسی سیلان (APTMS) اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۲۴ ساعت تحت شرایط رفلاکس در حضور گاز بی اثر نیتروژن قرار گرفت. بستر عامل‌دار شده به شکل پودر سفید به دست آمده سرانجام به کمک سانتریفیوژ صاف شد، با حلال اتانول شستشو داده شد و در دمای 100°C خشک و نگهداری شد [۱۲۵].

۲-۲-۳ سنتز دی اکسو بیس (۲ و ۴ پنتان دی اوناتو) مولیبدنوم (VI) $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$

۳ گرم (۲/۴mmol) آمونیوم پارامولیبیدات $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ با ۶ میلی لیتر محلول آمونیاک (۱۵٪) مخلوط شده، هم‌زده شد. سپس به این محلول ۷ ml از ۲ و ۴ پنتان دی اون (acac) اضافه گردید. محلول زرد روشنی به دست آمد. پس از آن ۵ ml از اسید نیتریک غلیظ (دانسیته ۱/۴۲) آرام آرام به مخلوط اضافه

گشته و به همراه آن شدید هم‌زده شد. مخلوط به دست آمده در دمای 80°C حرارت داده شد و رنگ زرد مایل به سبزی به دست آمد. سپس در دمای اتاق سرد شد و رسوب زرد رنگی حاصل شد. جامد به دست آمده بعد از ۵/۰ ساعت با فیلتر تحت خلاء جدا شد و با آب و اتانول شستشو داده شده و در جریان هوا خشک گردید [۱۲۶].

۲-۴-۲ نشان دادن فلز مولیبدن بر روی سپیولیت اسیدی عامل‌دار شده (Sep-Am-MoO₂)

ابتدا مقدار ۲۳/۰ گرم از $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (۷/۰ میلی لیتر) در ۳۰ میلی لیتر اتانول حل شد و سپس ۱ گرم از بستر خاک رس اسیدی عامل‌دار شده به آن اضافه گردید. مخلوط حاصل به مدت ۲۴ ساعت تحت شرایط رفلکس قرار گرفت. پس از آن کاتالیزگر به دست آمده با حلال اتانول داغ به خوبی شستشو داده شد تا تمام کمپلکس مولیبدن واکنش نداده با شستن خارج شوند. سپس پودر سبز رنگ بدست آمده به مدت ۶ ساعت در دمای 110°C قرار گرفت.

۲-۴-۵ سیستم کاتالیزوری ناهمگن Sep-Am-MoO₂ در اپوکسایش آلکن‌ها

فعالیت کاتالیزوری کاتالیزگر مورد نظر پس از تهیه، مورد آزمایش قرار گرفت. بدین ترتیب که پارامترهای مختلف که می‌توانستند در کارایی آن تاثیرگذار باشند به ترتیب مورد بررسی قرار گرفتند. در ذیل به تفصیل در مورد آن‌ها توضیح داده شده است.

۲-۴-۵-۱ بررسی و انتخاب حلال مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل

هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

برای بررسی اثر حلال ۶ واکنش موازی و مشابه برای سیکلواکتن انجام شد. بدین ترتیب که در هر بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری، ۷۷ میلی گرم (۷/۰ میلی مول) واکنشگر سیکلواکتن، ۲۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن

Sep-Am-MoO₂, ۲ میلی لیتر حلال (استون، نیترویل، متانول، استون، کلروفرم، دی کلرو متان و دی کلرو اتان) و ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) اکسیژن دهنده ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید (TBHP) با هم مخلوط شدند. مخلوط‌های فوق با همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال مورد نظر و فشار اتمسفر تحت شرایط رفلکس در مدت زمان ۱۰۰ دقیقه بهم‌زده شدند. پیشرفت واکنش‌ها با دستگاه کروماتوگرافی گازی (GC) دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۳) و شکل (۳-۹) آورده شده است.

۲-۵-۲-۲ بررسی و انتخاب اکسیژن دهنده مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن توسط

ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

برای بررسی اثر اکسیژن دهنده، ۴ واکنش موازی و مشابه برای سیکلواکتن انجام شد. در هر بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری، ۷۷ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) سیکلواکتن و ۲۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن با هم مخلوط شدند. سپس ۴۲۸ میلی گرم (۱/۴ میلی مول) سدیم پریدات همراه با ۰/۵ میلی مول تترابوتیل آمونیوم به عنوان کاتالیزگر انتقال فاز، ۰/۲ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) هیدروژن پراکسید، ۱۸۸ میلی گرم (۱/۴ میلی مول) اوره-هیدروژن پراکسید و ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید (TBHP) به ۴ بالن اضافه شد و مدت زمان ۱۰۰ دقیقه در دمای نقطه جوش حلال مورد نظر و فشار اتمسفر با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. اکسیژن دهنده‌های هیدروژن پراکسید، سدیم پریدات و اوره-هیدروژن پراکسید در حلال استونیترویل مورد بررسی قرار گرفتند در حالی که اکسیژن دهنده هیدروژن پراکسید در حضور حلال دی کلرو اتان نیز مورد آزمایش قرار گرفت. پیشرفت واکنش در تمامی موارد با کروماتوگرافی گازی (GC) دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۳) و شکل (۳-۱۰) آورده شده است.

۲-۵-۳ بررسی اثر زمان در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید

در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

به یک بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری مقادیر ۷۷ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) سیکلواکتن، ۲۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن و ۲ میلی لیتر حلال دی کلرو اتان اضافه گردید. سپس ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به هر کدام اضافه شد و مخلوطها به وسیله همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال و فشار اتمسفر تحت شرایط رفلاکس در مدت زمانهای متفاوت همزده شدند. پیشرفت واکنشها با GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۳) و شکل (۳-۱۱) آورده شده است.

۲-۵-۴ بررسی و انتخاب مقدار کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل

هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

در این قسمت ۴ سیستم طراحی شد. سیستم ۱ در غیاب کاتالیزگر انجام شد. در سیستمها ۷۷ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) سیکلواکتن، ۲ میلی لیتر حلال دی کلرو اتان و مقادیر متفاوتی از کاتالیزگر با هم مخلوط شدند. سپس ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به هر کدام از واکنشها اضافه گردید. مخلوطهای فوق با همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال و فشار اتمسفر در مدت زمان بهینه ۷۵ دقیقه همزده شد. پیشرفت واکنشها با GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۳) و شکل (۳-۱۳) آورده شده است.

۲-۵-۵ اثر مقدار اکسیژن دهنده در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل

هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر هتروژن Sep-Am-MoO₂

در ۴ بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری مقادیر ۷۷ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) سیکلواکتن، ۱۵ میلی گرم

کاتالیزگر هتروژن و ۲ میلی لیتر حلال دی کلرواتان با هم مخلوط شدند. سپس مقادیر متفاوتی از ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به هر کدام اضافه شد. مخلوطها با همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال و فشار اتمسفر تحت شرایط رفلاکس به مدت ۷۵ دقیقه همزده شدند. پیشرفت واکنشها با GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۳) و شکل (۳-۱۴) آورده شده است.

۲-۲-۵-۶ روش کار عمومی برای اپوکسایش دیگر آلکنها در حضور کاتالیزگر ناهمگن

در ۵ بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری ۵۲/۵ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) سیکلوهگزن، ۷۱/۹۶ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) استایرن، ۸۲/۶ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) آلفا متیل استایرن، ۸۵/۴ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) ۱-اکتن، ۵۸/۹۱ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) ۱-هگزن، ۱۵ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن و ۲ میلی لیتر حلال دی کلرو متان اضافه شد. سپس ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به مخلوط واکنش اضافه گردید و با همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال و فشار اتمسفر در مدت زمانهای مختلف بر حسب ساعت همزده شد. پیشرفت واکنش با GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۴) آورده شده است.

۲-۲-۵-۷ اپوکسایش ترانس استیلبن به وسیله ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید در حضور

کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

روش کار بدین ترتیب است که ۱۲۶/۱۷ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) از ترانس استیلبن، ۲ میلی لیتر دی کلرواتان و ۱۵ میلی گرم از کاتالیزگر هتروژن Sep-Am-MoO₂ با هم مخلوط شدند. سپس ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به مخلوط فوق اضافه گردید و با همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال و فشار اتمسفر تحت شرایط رفلاکس به مدت زمان ۲ ساعت همزده شد. سپس مخلوط فوق صاف، مواد اولیه باقیمانده و محصول (محلول زیر صافی) با ۳ میلی لیتر دی کلرواتان (۳ بار و

هر بار ۱ میلی لیتر) استخراج و حلال زیر هود تبخیر گردید. از مخلوط حلال طیف $^1\text{H NMR}$ گرفته شد و بازده واکنش ها محاسبه گردید. طیف های مربوطه در پیوست های ۱۰ و ۱۲ آورده شده اند.

جدول (۱-۲): داده های NMR ترانس استیلین و ترانس استیلین اپوکسید

ترانس استیلین	ترانس استیلین و محصول	آلکن
۶/۹ (S, ۲H)	۴/۸ (S, ۲H), ۴/۱ (S, ۲H)	H NMR (DMSO), δ (ppm)

۲-۵-۸ اپوکسایش سیس-استیلین به وسیله ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید در حضور

کاتالیزگر هتروژن Sep-Am-MoO₂

روش کار مانند ترانس-استیلین است به این صورت که ۱۲۶/۱۷ میلی گرم (۰/۷ میلی مول) از سیس-استیلین، ۲ میلی لیتر حلال دی کلرو اتان و ۱۵ میلی گرم از کاتالیزگر هتروژن Sep-Am-MoO₂ باهم مخلوط شدند. سپس ۰/۴ میلی لیتر (۱/۴ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به مخلوط فوق اضافه گردید و با همزن مغناطیسی در دمای نقطه جوش حلال و فشار اتمسفر تحت شرایط رفلکس به مدت زمان ۲ ساعت هم زده شد. سپس مخلوط فوق صاف، مواد اولیه، باقی مانده و محصول (محلول زیر صافی) با ۳ میلی لیتر دی کلرو اتان شستشو داده شد. محلول زیر صافی به مدت یک شب زیر هود نگهداشته شد تا حلال آن کاملاً خارج شد. از مخلوط واکنش طیف $^1\text{H NMR}$ گرفته شد و بازده واکنش ها محاسبه گردید. طیف های مربوطه در پیوست های ۱۱ و ۱۳ آورده شده اند.

جدول (۲-۲): داده های NMR سیس استیلین و سیس استیلین اپوکساید

سیس استیلین	سیس استیلین و محصول	آلکن
۶/۴۷ (S, ۲H)	۴/۵ (S, ۲H), ۶/۷ (S, ۲H)	H NMR (DMSO), δ (ppm)

۲-۵-۹ بررسی بازیابی کاتالیزگر ناهمگن در اپوکسایش سیکلو اکتن

بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلو اکتن در شرایط بهینه واکنش انجام گرفت و پس از هر بار واکنش اپوکسایش سیکلو اکتن با کاتالیزگر، محتوای هر واکنش صاف شده و چندین بار با حلال دی کلرواتان شستشو داده شده، سپس رسوب حاصله خشک گردید و دوباره برای اپوکسایش سیکلو اکتن مورد استفاده قرار گرفت. نتایج این آزمایش در شکل (۳-۱۵) و جدول (۳-۶) آورده شده است.

۲-۳ تهیه نانو کاتالیزگر مغناطیسی MOF

۲-۳-۱ تهیه نانو ذرات مغناطیسی دارای گروه عاملی بنزن دی کربوکسیلیک اسید به روش سنتز

هم‌زمانی^۱ ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-BDC}$)

روش کار مطابق با مطالعه از پیش انجام شده در این زمینه بوده است [۱۲۷]. مقدار ۰/۶ گرم (۲/۴۷ میلی مول) از نمک آهن (II) ($\text{FeSO}_4 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$) و ۱/۱۷ گرم (۴/۳۳ میلی مول) از نمک آهن (III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) در ۵۰ میلی لیتر آب دیونیزه^۲ به خوبی هم‌زده شد. مخلوط حاصل سپس به مدت ۳۰ دقیقه تحت گاز نیتروژن در دمای 70°C هم‌زده شد. مخلوط ۱/۵ گرم از آمینو بنزن دی کربوکسیلیک اسید در ۱۰ میلی لیتر آب دیونیزه به سرعت به مخلوط نمک فلزی اضافه شد و به مدت یک ساعت کامل هم‌زده شد. سپس ۱۰ میلی لیتر محلول آمونیاک (۲۵٪) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد و به مدت ۱/۵ ساعت با دور چرخش تند به سرعت هم‌زده شد. پودر مغناطیسی سیاه رنگ به دست آمده به وسیله آهن ربا صاف شد و به دفعات متعدد با آب شستشو داده شد تا آمونیاک باقی مانده به خوبی شسته شود. سرانجام پودر مورد نظر در دسیکاتور تحت خلا در طول شب نگهداشته شد.

¹ In situ

² Deionized water

۲-۳-۲ تهیه کاتالیزگر مغناطیسی چارچوب فلزی آلی کبالت ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$)

۰/۱ گرم از نانو ذره مغناطیسی آمین‌دار در ۴۰ میلی لیتر از حلال متانول تحت تابش امواج دستگاه اولتراسونیک به مدت ۵ دقیقه قرار گرفت. سپس ۱ گرم ($\frac{3}{5}$ میلی مول) از نمک فلزی نیترات کبالت ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) در ۷۰ میلی لیتر حلال متانول اضافه شد و به مدت پنج دقیقه دیگر در معرض امواج اولتراسونیک قرار گرفت. در بالن دیگری ۲/۲۵ گرم ($\frac{27}{5}$ میلی مول) لیگاند ۲-متیل ایمیدازول به ۳۰ میلی لیتر حلال متانول اضافه شد. مخلوط حاصل به مخلوط قبلی اضافه شد و تحت تابش اولتراسونیک قرار گرفت. سرانجام مخلوط به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت نگهداشته شد. پودر بادمجانی تیره رنگ به دست آمده به کمک آهن ربا صاف و با حلال متانول شستشو داده شد و در دسیکاتور تحت خلا نگهداشته شد تا کاملاً حلال از میان حفرات خارج شده و پودر خشک شود [۱۲۸].

۳-۳-۲ تهیه کاتالیزگر مغناطیسی چارچوب فلزی آلی نیکل ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$)

۰/۱ گرم نانو ذره مغناطیسی در ۵ میلی لیتر حلال دی متیل فرمامید (DMF) به مدت ۱۰ دقیقه تحت تابش اولتراسونیک قرار گرفت. سپس ۰/۲۹ گرم ($\frac{1}{5}$ میلی مول) از نمک فلزی نیترات نیکل ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$) در ۳ میلی لیتر از حلال DMF به صورت جداگانه هم‌زده شد و به مخلوط قبلی اضافه شد. سرانجام میزان ۰/۲۱ گرم ($\frac{1}{5}$ میلی مول) از لیگاند بنزن تری کربوکسیلیک اسید (BTC) در ۳ میلی لیتر از حلال DMF به مخلوط واکنش اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه دیگر تحت تابش اولتراسونیک قرار گرفت. مخلوط به دست آمده به مدت ۱۰ دقیقه در داخل بالن در دستگاه مایکروویو صنعتی با دمای 60°C و توان ۷۰۰ وات قرار گرفت. پودر قهوه‌ای رنگ به دست آمده با استفاده از آهن ربا صاف شد، با حلال DMF و سپس اتانول شستشو داده شد و در دسیکاتور به مدت یک شب تحت خلا قرار گرفت [۱۲۹].

۲-۳-۴ تهیه کاتالیزگر مغناطیسی چارچوب فلزی آلی روی ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$)

۰/۱ گرم نانو ذره مغناطیسی به ۷ میلی لیتر حلال اتانول اضافه شد. ۰/۱ گرم (۱ میلی مول) از نمک فلزی نیترات روی ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$) در ۳ میلی لیتر حلال اتانول به مخلوط نانو ذره مغناطیسی اضافه شد و تحت تابش اولتراسونیک قرار گرفت. در نهایت ۰/۳۵ گرم (۰/۱۶ میلی مول) از لیگاند آلی بنزن تری کربوکسیلیک اسید در ۵ میلی لیتر حلال اتانول به مخلوط قبلی اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه تحت تابش اولتراسونیک قرار گرفت. سرانجام مخلوط به دست آمده به مدت ۱۲ ساعت در دمای 120°C درون اتوکلاو نگهداری شد. پس از مدت زمان مشخص و سرد شدن اتوکلاو، پودر قهوه ای رنگ به دست آمده به وسیله آهن ربا صاف شد، با حلال اتانول شستشو داده شد و تحت خلا در دسیکاتور یک شب نگهداشته شد تا کاملاً خشک شود [۱۳۰].

۲-۳-۵ سیستم‌های کاتالیزوری ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ ، $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و

$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ در اپوکسایش آلکن‌ها

کاتالیزگرهای تهیه شده جهت بررسی فعالیت کاتالیزوری خود مورد آزمایش قرار گرفتند. از آنجایی که نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@Zn-MOF}$ توانایی در تبدیل آلکن اولیه به محصول از خود نشان نداد، از گروه کاتالیزگرهای موثر تهیه شده حذف گردید. این در حالی بود که از نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@Ni-MOF}$ میزان متوسطی فعالیت کاتالیزوری مشاهده شد. لذا این نمونه برای مرحله بعدی جهت انجام آزمایشات مربوط به بهینه سازی پارامترها، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج به دست آمده از بهینه سازی‌ها، تغییر خاصی در روند پیشبرد واکنش و تولید محصول به وسیله آن به دست ندادند. در نتیجه تنها نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@Co-MOF}$ به عنوان کاتالیزگر قوی و موثر در اپوکسایش آلکن‌ها، جهت مطالعات بیشتر مرحله به مرحله بهینه شد که توضیحات

مربوط به آن به تفصیل در ذیل آورده شده‌اند. نتایج مربوط به بازده ابتدایی به دست آمده از کاتالیزورها در جدول (۳-۱۰) بخش (۳-۱۳) آورده شده است.

۲-۳-۵-۱ بررسی و انتخاب حلال مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیوبوتیل

هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

برای بررسی اثر حلال ۴ واکنش موازی و مشابه برای سیکلواکتن انجام شد. بدین ترتیب که در هر بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری، ۵۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) واکنشگر سیکلواکتن، ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@Co-MOF}$ ، ۱ میلی لیتر حلال (استونیتریل، متانول، کلروفرم و دی کلرواتان) و ۰/۲۸ میلی لیتر (۱ میلی مول) اکسیژن دهنده ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید (TBHP) با هم مخلوط شدند. همچنین یک واکنش در غیاب حلال و با حضور باقی واکنشگرها جهت بررسی تاثیر حلال در بازده کاتالیزوری آماده گردید. مخلوط‌های فوق به وسیله همزن مغناطیسی در دمای جوش حلال مورد نظر و فشار اتمسفر در شرایط رفلکس به مدت ۳ ساعت هم‌زده شدند. واکنش نمونه فاقد حلال نیز در دمای 85°C انجام گرفت. پیشرفت واکنش‌ها با دستگاه کروماتوگرافی گازی (GC) دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۱۱) و شکل (۳-۲۳) آورده شده است.

۲-۳-۵-۲ بررسی و انتخاب اکسیژن دهنده مناسب در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله

ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

برای بررسی اثر اکسیژن دهنده، ۴ واکنش موازی و مشابه برای سیکلواکتن انجام شد. در هر بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری، ۵۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) سیکلواکتن و ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن با هم مخلوط شدند. سپس ۲۱۴ میلی گرم (۱ میلی مول) سدیم پیریدات همراه با ۰/۵ میلی مول تتراپوتیل آمونیوم

به عنوان کاتالیزگر انتقال فاز، ۰/۱ میلی لیتر (۱ میلی مول) هیدروژن پراکسید، ۹۴ میلی گرم (۱ میلی مول) اوره-هیدروژن پراکسید و ۰/۲۸ میلی گرم (۱ میلی مول) به ۴ بالن جداگانه اضافه شد و مدت زمان ۳ ساعت بدون حلال در دمای °C ۸۵ و فشار اتمسفر با همزن مغناطیسی همزده شد. همچنین یک واکنش در عدم حضور اکسنده در حالی که باقی واکنشگرها وجود داشتند نیز جهت بررسی اثر اکسنده در دستیابی به بازده بالاتر مورد بررسی قرار گرفت. پیشرفت واکنش در تمامی موارد توسط کروماتوگرافی گازی (GC) دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۱۱) و شکل (۳-۲۴) آورده شده است.

۲-۳-۵-۳ بررسی اثر زمان در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید

در حضور کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

به یک بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری مقادیر ۵۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) سیکلواکتن و ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن اضافه گردید. سپس ۰/۲۸ میلی لیتر (۱ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به هر کدام اضافه شد و مخلوطها با همزن مغناطیسی بدون حلال و در دمای °C ۸۵ در فشار اتمسفر و شرایط رفلاکس در مدت زمانهای متفاوت همزده شدند. پیشرفت واکنشها به وسیله GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۱۱) و شکل (۳-۲۵) آورده شده است.

۲-۳-۵-۴ بررسی و انتخاب مقدار کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیو بوتیل

هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

در این قسمت ۷ سیستم طراحی شد. سیستم ۱ در غیاب کاتالیزگر انجام شد. در تمامی سیستمها ۵۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) سیکلواکتن و مقادیر متفاوتی از کاتالیزگر با هم مخلوط شدند. سپس ۰/۲۸ میلی لیتر (۱ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به هر کدام از واکنشها اضافه گردید. مخلوطهای فوق با همزن مغناطیسی در دمای °C ۸۵ و فشار اتمسفر و غیاب حلال در مدت زمان بهینه ۲/۵ ساعت همزده

شدند. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۱۱) و شکل (۳-۲۷) آورده شده است.

۲-۳-۵-۵ بررسی اثر مقدار اکسیژن دهنده در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله ترشیو بوتیل

هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

در ۷ بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری مقادیر ۵۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) سیکواکتن و ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن با هم مخلوط شدند. سپس مقادیر متفاوتی از ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به هر کدام اضافه شد. یکی از واکنش‌ها بدون حضور اکسنده مورد بررسی قرار گرفت. مخلوط‌ها با همزن مغناطیسی در دمای 85°C و بدون حضور حلال تحت فشار اتمسفر و شرایط رفلاکس به مدت ۲/۵ ساعت هم‌زده شدند. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۱۱) و شکل (۳-۲۸) آورده شده است.

۲-۳-۵-۶ روش کار عمومی اپوکسایش آلکن‌ها در حضور کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

MOF در ۵ بالن ته گرد ۱۰ میلی لیتری ۳۷/۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) سیکلو هگزن، ۵۱/۴ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) استایرن، ۵۹ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) آلفا متیل استایرن، ۶۱ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) ۱-اکتن، ۴۲/۰۷ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) ۱-هگزن و ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر هتروژن اضافه شد. سپس ۰/۲۸ میلی لیتر (۱ میلی مول) ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به مخلوط واکنش اضافه گردید و با همزن مغناطیسی در غیاب حلال و دمای 85°C تحت فشار اتمسفر و در مدت زمان‌های مختلف بر حسب ساعت هم‌زده شد. پیشرفت واکنش به وسیله GC دنبال شد. نتایج در جدول (۳-۱۲) آورده شده است.

۲-۳-۵-۷ بررسی بازیابی کاتالیزگر ناهمگن در اپوکسایش سیکلو اکتن

بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلو اکتن مشابه روش کار عمومی شرح داده شده در بخش (۲-۵) انجام شد و پس از هر بار واکنش اپوکسایش سیکلو اکتن با کاتالیزگر، محتوای هر واکنش به وسیله آهنربا صاف شده و چندین بار با حلال دی کلرواتان شستشو داده شده، سپس رسوب حاصله خشک گردید و دوباره برای اپوکسایش سیکلو اکتن مورد استفاده قرار گرفت. نتایج این آزمایش در جدول (۳-۱۳) و شکل (۳-۲۹) آورده شده است.

۲-۴ تهیه نانو ذرات چارچوب فلزی آلی (MOF) بارگیری شده با داروی ایندوسیانین

گرین^۱ (ICG) جهت مطالعات درمان فوتودینامیکی (PDT) (MOF-ICG)

۲-۴-۱ تهیه نانو ذره فلزی آلی Fe-MIL-88B-NH₂

ابتدا ۰/۳۲ گرم از سورفکتانت Pluronic F127 (به عنوان یک کوپلیمر سه بلوکی غیر یونی با فرمول شیمیایی اتوکسی-پروپوکسی-اتوکسی)^۲ در ۲۶/۷ میلی لیتر آب دیونیزه کاملاً حل شد. ۰/۱۷۸ گرم (۰/۶۶ میلی مول) از نمک آهن (III) FeCl₃. 6 H₂O در ۱/۶۶ میلی لیتر آب دیونیزه حل شد و به محلول قبلی اضافه شد. محلول به مدت یک ساعت هم‌زده شد و سپس به آن ۰/۷۵ میلی لیتر اسید استیک اضافه شد. (برای ساختن نانو ذره در دو اندازه، بار دیگر در این مرحله مقدار ۲ میلی لیتر اسید استیک اضافه شد که منجر به تولید همان نانو ذره در اندازه و مورفولوژی متفاوت شد.) در این مرحله اضافه کردن اسید استیک منجر به بروز تغییر رنگ واضحی در محلول شد. مشاهده تغییر رنگ نشان داد که هر چه حجم اسید استیک اضافه شده بیشتر باشد، تغییر رنگ از محلول زرد رنگ به سمت قهوای تیره رنگ تر می باشد. در نهایت

^۱ Indocyanine green

^۲ EO₉₇PO₆₉EO₉₇

مقدار ۰/۱۲ گرم (۰/۶۹۲ میلی مول) از لیگاند آلی آمینو بنزن دی کربوکسیلیک اسید به محلول در حال هم خوردن اضافه شد. سوسپانسیون حاصل به مدت دو ساعت دیگر هم‌زده شد. مخلوط به دست آمده به اتوکلاو منتقل شد و در دمای 110°C به مدت ۲۴ ساعت حرارت دید. پودر سیاه رنگ به دست آمده به وسیله سانتریفیوژ با چرخش ۱۵۰۰ دور بر ثانیه صاف شد و با حلال آب و اتانول شستشو داده شد. در نهایت پودر جامد به دست آمده در آون خلا به مدت یک شبانه روز برای استفاده‌های بعدی نگه داری شد [۱۳۱].

۲-۴-۲ تهیه نانو ذره فلزی آلی Fe-MIL-101-NH₂

۰/۱۳۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) از نمک فلزی آهن (FeCl₃. 6 H₂O (III) و ۹۰/۵ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) از لیگاند آلی آمینو بنزن دی کربوکسیلیک اسید در ۲۵ میلی لیتر آب دیونیزه به خوبی حل شدند. مخلوط به دست آمده پس از هم خوردن به اتوکلاو منتقل شدند و در دستگاه صنعتی مایکروویو به مدت ۵ دقیقه با توان ۴۵۰ وات و دمای 60°C قرار داده شد. پودر قهوه‌ای رنگ به دست آمده به وسیله سانتریفیوژ با چرخش ۱۰۰۰۰ دور بر ثانیه صاف شده، با حلال آب و اتانول شستشو داده شد و در آون خلا به مدت یک شبانه روز نگهداری شد تا کاملاً خشک شود [۱۳۲].

۳-۴-۲ تهیه نانو ذره فلزی آلی Al-MIL-101-NH₂

۰/۸۵ گرم (۴/۶۷ میلی مول) از لیگاند آلی آمینو بنزن دی کربوکسیلیک اسید در ۳۵ میلی لیتر از حلال DMF حل شد. همزمان در بالن دیگری ۱/۱۴ گرم (۴/۷۲ میلی مول) از نمک فلزی آلومینیوم AlCl₃.9H₂O در ۱۵ میلی لیتر آب دیونیزه حل شد. محتویات دو بالن به هم اضافه شدند و برای ۱۵ دقیقه هم‌زده شدند. مخلوط به دست آمده به اتوکلاو منتقل شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای 150°C قرار گرفت. پودر سفید رنگ به دست آمده به کمک سانتریفیوژ با چرخش ۱۰۰۰۰ دور بر ثانیه صاف شد و به کمک حلال DMF شستشو داده شد. نهایتاً پودر جامد به دست آمده در آون خلا به مدت یک شبانه روز نگهداری شد تا کاملاً

خشک شود [۱۳۳].

۲-۴-۴ بارگیری داروی ایندوسیانین گرین (ICG) درون نانو ذرات فلزی آلی تهیه شده

۰/۵ میلی لیتر محلول ICG در آب به غلظت ۱ mg/mL و مقدار ۶ میلی لیتر از محلول‌های نانوذره فلزی آلی در بافر فسفاتی^۱ (PBS) با pH: ۷/۴ به غلظت ۱ mg/mL به صورت جداگانه تهیه شدند. سپس مقادیر مختلفی از این دو نمونه به همراه بافر در ۴ ویال جداگانه جهت تعیین بالاترین میزان گنجایش دارو توسط نانو ذرات، ریخته شدند. مقادیر در جدول (۳-۲) آورده شده‌اند.

جدول (۳-۲): مقادیر مختلف از نانو ذره و دارو جهت تعیین گنجایش بارگیری نانو ذره

شماره ویال	نانو ذره (μL)	ICG (μL)	PBS (μL)
۱	۶۲۵	۱۲۵	۲۲۵۰
۲	۱۰۲۵	۱۲۵	۱۸۵۰
۳	۱۸۷۵	۱۲۵	۱۰۰۰
۴	۲۵۰۰	۱۲۵	۳۷۵

مخلوط‌های به دست آمده به خوبی با فویل آلومینیومی پوشانده شدند تا از نفوذ هر گونه نوری به درون نمونه‌ها جلوگیری کنند. سپس داخل دستگاه شیکر^۲ به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴°C قرار داده شدند. پس از گذشت زمان تعیین شده نمونه‌ها به وسیله دستگاه سانتریفیوژ با چرخش ۱۳۰۰۰ دور بر ثانیه صاف شدند و در تاریکی نگه داشته شدند.

^۱ Phosphate buffer saline

^۲ shaker

۲-۴-۵ ارزیابی کارایی و گنجایش بارگیری نانو ذرات فلزی آلی بارگیری شده با ICG

برای این منظور پس از گذشت ۲۴ ساعت از بارگیری نانوذرات که در بخش ۲-۴-۵ توضیح داده شد، پس از سانتریفیوژ کردن نمونه و کنار گذاشتن نمونه جامد در تاریکی، محلول رویی^۱ نمونه‌ها جهت به دست آمدن مقدار داروی ICG بارگیری نشده جدا شدند و جذب آن‌ها در ۷۸۰ nm که مربوط به جذب داروی ICG در این طول موج می باشد خوانده شد. همزمان محلول‌های استاندارد با غلظت‌های مختلفی از ICG در حلال آب نیز تهیه شدند و میزان جذب آن‌ها نیز در طول موج ۷۸۰ nm خوانده شد. محاسبات با کشیدن نمودار کالیبراسیون و به کمک معادلات زیر محاسبه شدند:

$$(۱-۲) \quad 100 \times \text{وزن اولیه دارو} / \text{وزن داروی بارگیری شده} = (\text{ILE}, \%) \text{ کارایی بارگیری}$$

$$(۲-۲) \quad 100 \times \text{وزن نهایی محصول} / \text{وزن داروی بارگیری شده} = (\text{ILC}, \%) \text{ گنجایش بارگیری}$$

نتایج به دست آمده در جدول (۳-۱۴) آورده شده‌اند.

۲-۴-۶ ارزیابی میزان پایداری داروی ICG پس از بارگیری درون نانوذرات فلزی آلی در مقایسه

با ICG تنها

محلول ICG تنها با غلظت ۱۰۰۰ $\mu\text{g/ml}$ و سه محلول نانوذره آلی فلزی بارگیری شده با ICG (-Fe-MIL-88-ICG, Fe-MIL-101-ICG و Al-MIL-101-ICG) با غلظت ۱۰۰ $\mu\text{g/ml}$ نسبت به ICG (که حجم نهایی ICG به کار رفته در نانو ذره یک دهم حجم مصرفی ICG به تنهایی بود) تهیه شدند. محلول‌ها پس از تهیه شدن به خوبی با فویل آلومینیومی پوشانده شدند و در دمای ۴°C در یخچال به مدت ۱۰ روز نگهداری شدند. پس از گذشت مدت زمان معین، نمونه‌ها با سانتریفیوژ صاف شدند و جذب محلول رویی

¹ supernatant

آن‌ها در طول موج ۷۸۰ nm خوانده شد. نتایج در جدول (۲-۴) آورده شده اند.

جدول (۲-۴): پایداری ICG و MOF-ICG ها پس از ۱۰ روز				
نمونه	Free ICG	Fe-88-ICG	Fe-101-ICG	Al-101-ICG
(%) پایداری	5	67	86	83

۲-۴-۷ تهیه نمونه

ابتدا بیست عدد دندان آسیاب کوچک که مربوط به آرواره انسان بوده است تهیه شده و به وسیله محلول سدیم هیپوکلریت ۲۵/۵ % (NaOCl) به مدت نیم ساعت ضدعفونی شد. فاکتورهای مهم مختلفی به منظور انتخاب این دندان‌ها جهت انجام آزمایشات مربوطه در نظر گرفته شد. از آن جمله می‌توان انجام رادیوگرافی پری اپیکال^۱، دارا بودن ریشه صاف، تک کاناله بودن دندان، انتخاب دندان‌هایی که پیش از این تحت درمان کانال ریشه قرار نگرفته باشند، عدم وجود هیچ گونه ترک خوردگی، شکستگی و آهکی شدنی در دندان و در کل عدم مشاهده تغییرات آسیب شناسی یا آناتومی در دندان‌ها، را می‌توان نام برد.

دسترسی به کانال ریشه (به اندازه ۱۵ mm از طول ریشه دندان) به کمک تیغ‌های استریل شده بدون اسپری کردن آب انجام شد. در طول انجام کار هنگامی که نوک فایل از سر دندان ظاهر شد، با کم کردن یک میلی متر ثبت شد و ابزارها در فایل‌های # ۲۰ و K۲۵ به منظور تمیز نگهداشتن کانال ریشه نگهداری شدند. بعد از تعویض هر یک از ابزارها، فرآیند آبیاری به وسیله ۵ ml محلول سالین (۰/۹٪) انجام گرفت و سپس نوک ریشه‌ها به وسیله دو لایه لاک ناخن مهر و موم شد. هر یک از نمونه‌ها در یک لوله جداگانه در دمای °C ۱۲۱ به مدت پانزده دقیقه اتوکلاو شدند. برای تضمین اینکه هیچگونه آلودگی میکروبی پس از استریل شدن وجود ندارد، پنج دندان به صورت تصادفی انتخاب شدند و در انکوبار به مدت ۴۸ ساعت در دمای

^۱ periapical radiograph

۳۷°C بر روی BHI قرار گرفتند^۱. در نهایت یک محیط کشت شفاف پس از انکوباسیون، استریل شدن کامل نمونه‌ها را تأیید کرد. نتایج در جدول (۵-۲) آورده شده‌اند.

جدول (۵-۲): آلودگی میکروبی پس از استریل شدن نمونه‌های Fe-101-ICG , Al-101-ICG , Fe-88-ICG و کنترل

گروه	Fe-101-ICG	Al-101-ICG	Fe-88-ICG	کنترل
CFU/ml ($\times 10^6$)	۲/۳	۳/۲	۴/۷	۱۴
	۲/۴	۳/۴	۵/۲	۱۲
	1/2	۳/۳	۴/۶	۱۲
	۱/۹	۳/۳	۳/۴	۱۹
	۲/۶	۲/۹	۵/۱	۱۶

۲-۴-۸ کشت باکتری

باکتری ا. فکالایس بر روی آگارهای قلبی مغزی در دمای ۳۷°C به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شد. یک سوسپانسیون از باکتری ا. فکالایس در آگار با افزودن چند کولونی منفرد بر روی آگارهای با غلظت $10^8 \times 1/5$ (CFU/mL و با تنظیم دانسیته نوری آن در ۶۰۰ nm با طیف سنج و شمارش کولونی تهیه شد.

در مورد نمونه‌های دندانی، هر دندان استریل شده در یک لوله از پیش استریل شده که شامل ۲ ml محلول ا. فکالایس بوده است، غوطه ور شد و سپس تحت شرایط هوازی در دمای ۳۷ °C به مدت دو هفته کشت داده شد. به جهت تأیید رشد ا. فکالایس، محیط هر دو روز یک بار با محیط تازه عوض می‌شد. تصاویر

^۱ brain heart infusion

میکروسکوپ الکترونی (SEM) حضور بیوفیلم‌های ا.فکالیس را در پنج نمونه دندانی که به صورت تصادفی انتخاب شده بود، نشان داد. نتایج در شکل (۳-۳۳) بخش (۳-۱۹) آورده شده اند.

۲-۴-۹ منبع نوری

نور مورد نیاز برای مطالعات درمان فوتودینامیکی ضد میکروبی از طریق سیستم لیزر دی‌اد در 810 nm با دانسیته انرژی 38 J/cm^2 و خروجی 250 mW در طول یک دقیقه داده شد [۱۳۴]. تصویر دستگاه لیزر به کار رفته در شکل (۲-۱) آورده شده است.



شکل (۲-۱): تصویر لیزر دی‌اد بکار رفته

۲-۴-۱۰ نمونه برداری میکروبی از کانال‌ها

تمامی روش‌ها به وسیله یک اتاق جریان نازک استریل شده انجام گرفت. بعد از درمان، هر نمونه به وسیله قرار گیری دو کاغذ استریل خشک به شماره ۳۰ در کانال به مدت ۶۰ ثانیه خشک شد. برای ارزیابی فعالیت ضد میکروبی پروتکل‌های درمانی، ۱/۰ گرم از ماده دندانی از سطح دیواره کانال ریشه جمع آوری شد. این چپس‌های دندانی سپس درون لوله‌های استریل شده ای که حاوی ۱ ml محلول نرمال سالین بوده اند به مدت ۳۰ ثانیه چرخید^۱. پس از آن ۱۰ μL از هر لوله که حاوی چپس‌های دندانی بودند به ستون ۱ منتقل شده و به اندازه ده برابر از ستون ۱ به سمت ستون ۵ رقیق تر شدند. سرانجام ۱۰ μL از هر محلول رقیق

^۱ vortex

شده بر روی آگارها کشت داده شد و در انکوباتور به مدت ۲۴ ساعت در دمای °C ۳۷ قرار گرفت. سرانجام مقدار CFUs/mL در آزمایشات به کمک روش Miles and Misra انجام گرفت [۱۳۵].

۲-۴-۱۱ طراحی مطالعه

برای ارزیابی تفاوت اثر درمان فوتودینامیک ضد میکروبی بر روی ICG تنها و MOF-ICG ها تهیه شده، آزمایش در گروه‌های مختلف که شامل باکتری ا.فکالیس نیز می باشد انجام شد:

الف: گروه ICG تنها (در غلظت نهایی $1000 \mu\text{g}/\text{ml}$)

ب: ICG + گروه لیزر (در غلظت نهایی $1000 \mu\text{g}/\text{ml}$ از ICG + تابش در انرژی با دانسیته $31/2 \text{ J}/\text{cm}^2$)

ج: گروه MOF ها (در غلظت نهایی $1000 \mu\text{g}/\text{ml}$)

د: گروه MOF-PDT ها (در غلظت نهایی $1000 \mu\text{g}/\text{ml}$)

ه: گروه MOF-ICG (در غلظت نهایی $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ از ICG)

و: گروه MOF-ICG-PDT (در غلظت نهایی $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ از ICG + تابش در انرژی با دانسیته J/cm^2 $31/2$)

ز: گروه کنترل (تنها سوسپانسیون باکتری)

۲-۴-۱۲ بررسی اثر درمان فوتودینامیکی ضد میکروبی بر روی ا.فکالیس

اثر درمان فوتودینامیکی ضد میکروبی بر روی واحدهای تشکیل دهنده شمارش کولونی (CFUs)، پتانسیل شمارش بیوفیلم و پروفایل بیان ژن esp باکتری ا.فکالیس در مطالعه برون تنی در حضور نانو ذرات Fe-MIL-88، Fe-MIL-101 و Al-MIL-101 که حامل مولکول حساس به نور ICG بوده‌اند، انجام شد.

۲-۴-۱۲-۱ بررسی میزان کاهش CFU/mL بر روی ا.فکالیس در طی درمان فتودینامیکی

اثرات ضد میکروبی گروه‌ها در مقابل باکتری ا.فکالیس بر پایه مطالعات قبلی انجام شد [۶۷]. به طور خلاصه $100 \mu\text{L}$ از کشت باکتری ا.فکالیس تازه ($1 \times 10^6 \text{ CFU/mL}$) به $96 \mu\text{L}$ میکروپلیت پلی استایرنی اضافه شد. بر اساس گروه‌ها $100 \mu\text{L}$ از هر ماده حساس به نور (ICG, MOF-ICG) به طور جداگانه به میکروپلیت‌های طراحی شده اضافه شد. بعد از آن میکروپلیت‌ها به مدت ۵ دقیقه در تاریکی قرار گرفتند و سپس تحت تابش نور قرار گرفتند. این در حالی است که گروه‌های الف، ج و د در معرض تابش قرار نگرفتند و گروه کنترل اصلاً تحت درمان قرار نگرفت. سپس مقادیر CFUs/mL براساس مطالعات قبلی انجام شد [۱۳۶].

۲-۴-۱۲-۲ ارزیابی توانایی تشکیل بیوفیلم در ا.فکالیس

براساس روش‌های قبلی [۶۷]، $10^5 \times 1/5 \text{ CFU/mL}$ از سوسپانسیون ا.فکالیس موجود در میکروپلیت‌های پلی استایرنی استریل، در معرض تابش قرار گرفتند. سپس پلیت‌ها به طور کامل با بافر فسفات^۱ با $7/4 = \text{pH}$ شستشو داده شده و به کمک رنگ هگزامتیل پاراروزالین^۲ (wt/vol) $1/0.1\%$ که خاصیت ضد قارچی و ضد میکروبی دارد و سپس با اتانول 96% لکه دار شدند. سرانجام به وسیله بافر فسفات^۱ و پس از آن به وسیله اسید استیک (vol/vol) 33% شستشو داده شد. (اندازه گیری جذب‌ها به وسیله دستگاه خوانش میکروپلیت در طول موج 570 nm انجام شد).

۲-۴-۱۲-۳ بررسی شرایط (qRT-PCR) و آنالیز بیان ژن

^۴RNA به وسیله کیت‌های استخراج RNA همان گونه که قبلاً گزارش شده است جدا شد [۱۳۷]. به دلیل

^۱ Phosphate buffer saline

^۲ Hexamethyl pararosaline

^۳ Quantitative real-time PCR

^۴ Ribonucleic acid

حساسیت روش qRT-PCR،^۱ DNA از RNA استخراج شده به وسیله درمان جدایی^۲ RNA و DNA از بین رفت. سپس DNA مکمل از طریق کیت سنتزی بر اساس پروتکل سازنده تهیه شد و آنالیز qRT-PCR بر اساس گزارشات قبلی انجام شد [۱۳۸، ۱۳۹]. پرایمرهایی که در این روش استفاده شدند بر اساس نرم افزار Primer 3 مدل ۴/۰ طراحی شدند. سطوح بیان ژن هدف به وسیله روش Livak and Schmittgen آنالیز شدند [۱۴۰].

۲-۴-۱۳ آنالیزهای آماری

ارزیابی نتایج به دست آمده از اندازه گیری‌های شمارش کولونی، بیان ژن و تشکیل بیوفیلم به روش‌های آماری به کمک آنالیز دو سویه واریانس آنووا^۳ به پیروی از روش ترکیز^۴ انجام گرفت. برای به دست آوردن بالاترین درجه صحت از نتایج به دست آمده، تمام آزمایش‌ها حداقل سه بار تکرار شدند و سرانجام نتایج به عنوان میانگین $\pm$ انحراف استاندارد^۵ گزارش شدند. سطح معنی دار مقدار ۰/۰۵ قرار داده شد.

۲-۵ تهیه نانو حامل فلزی آلی کپسوله شده با پلیمر جهت رهایش کنترل شده

آلندرونیت

۲-۵-۱ تهیه نانو ذره چارچوب فلزی آلی Fe-MIL-88B-NH₂

این نانو ذره به شکلی که در بخش ۲-۴-۱ شرح داده شد، تهیه شد [۱۳۱].

^۱ Deoxyribonucleic acid

^۲ RNase-free DNase I

^۳ ANOVA

^۴ Tukey's

^۵ mean $\pm$ standard deviation (SD)

۲-۵-۲ عامل دار کردن بتا سیکلودکسترتین به وسیله پاراتولوئن سولفونیل کلراید (Ts- β -CD)

محلولی از ۶/۵۶ گرم (۱۶۴ mmol) از سود در ۲۰ ml آب دیونیزه تهیه شد. در بالن دیگری ۶۰ گرم (mmol) ۵۲/۸ بتاسیکلودکسترتین با ۵۰۰ ml آب دیونیزه مخلوط شد. سپس محلول سود تهیه شده قطره قطره به سوسپانسیون بتاسیکلودکسترتین اضافه شد. به دنبال افزودن سود، تغییر بارز از سوسپانسیون سفید رنگ به محلول شفاف زرد رنگ مشاهده شد. ۱۰ گرم پاراتولوئن سولفونیل کلراید (۵۲/۸ mmol) در ۳۰ ml استونیتریل خشک حل شد. محلول به دست آمده قطره قطره به محلول بتاسیکلودکسترتین در طول ۳۰ دقیقه اضافه شد. مخلوط به دست آمده به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق به خوبی هم زده شد. بعد از گذشت مدت زمان تعیین شده، محلول زیر صافی با ۱ M HCl تا اندازه ای اسیدی شد که PH آن به حدود ۲-۳ برسد. در نهایت محلول به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری شد. پس از خارج کردن محلول از یخچال، با حلال استون خشک به خوبی شستشو داده شد و سپس در دمای اتاق در طول شب نگهداری شد تا به خوبی خشک شود.

۲-۵-۳ اصلاح سطح نانوذره فلزی آلی به وسیله بتاسیکلودکسترتین (β -CD@Fe-MIL-88B)

ابتدا ۲۰۰ میلی گرم از نانو ذره Fe-MIL-88B-NH₂ به ۵۰ ml حلال DMF خشک اضافه شد و سوسپانسیون به دست آمده به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. سپس ۰/۱ گرم (۱ mmol) تری اتیل آمین خشک به سوسپانسیون نانوذره اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه تحت تابش اولتراسونیک قرار گرفت. به این مخلوط، ۱/۱۳۴ گرم (۱ mmol) از بتاسیکلودکسترتین عامل دار شده با پارا تولوئن سولفونیل کلراید که در بخش ۲-۱۶-۲ توضیح داده شد، اضافه شد و تحت گاز بی اثر به مدت یک شب هم زده شد. ماده جامد به دست آمده صاف شد، با حلال DMF و اتانول به خوبی شستشو داده شد و به مدت ۱۲ ساعت در دمای اتاق

در آون خلا نگهداشته شد.

۲-۵-۴ بارگیری داروی آلدرونیت درون نانو ذره اصلاح شده با بتاسیکلودکسترین β -Alen@ CD@Fe-MIL-88B)

محلول ۰/۰۱ N (۰/۰۲۹ گرم) از نمک سدیم در آب دیونیزه به عنوان حلال تهیه شد. سپس ۱۰۰ میلی گرم از نانو ذره آلی فلزی اصلاح شده با بتاسیکلودکترین β -CD@Fe-MIL-88B که تهیه آن در بخش ۲-۳-۱۶ توضیح داده شد، به محلول ۰/۹۷۵ گرم (۳ mmol) از داروی سدیم آلدرونیت در محلول نمک سدیم تهیه شده اضافه شد و به مدت ۳ روز به آرامی همزده شد. پودر به دست آمده به خوبی صاف شد و با حلال آب شسته شد تا هرگونه داروی آلدرونیت بارگیری نشده جدا شود. سرانجام پودر به دست آمده در آون خلا به مدت ۲۴ ساعت نگهداشته شد تا کاملاً خشک شود.

۲-۵-۵ کپسوله کردن حامل داروی آلدرونیت با هیدروکسی آپاتیت

۰/۱ گرم از نانو حامل β -Alen@CD@Fe-MIL-88B تهیه شده در بخش ۲-۱۶-۴ در ۲۰ ml آب دیونیزه پخش شد و تحت تابش الوتراسونیک قرار گرفت. سپس در دو بالن به صورت جداگانه ۰/۶۴۶ mmol (۴/۷۵) از پتاسیم هیدروژن فسفات KH_2PO_4 در ۱۵ ml آب دیونیزه حل شد. همزمان در بالن دیگری ۰/۷۵۵ گرم (۳/۲ mmol) از نمک کلسیم نترات $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ در ۱۰ ml آب دیونیزه حل شد. PH هر دو محلول به ۱۱ رسید و سپس همزمان دو محلول قطره قطره به سوسپانسیون نانو حامل دارو در طول مدت ۱۰ دقیقه اضافه شدند. مخلوط به سرعت از قهوه ای روشن به کرم تغییر رنگ داد. اجازه داده شد که مخلوط به مدت ۲ ساعت در دمای 90°C هم بخورد. بعد از کامل شدن واکنش مخلوط تا رسیدن به دمای اتاق سرد شد و در طول شب در دمای اتاق نگهداری شد تا به خوبی رشد کند.^۱ سپس پودر جامد به دست

^۱ aged

آمده با سانتیفریوژ صاف شد، با حلال آب شستشو داده شد و در آون خلا در دمای اتاق نگهداری شد.

۲-۵-۶ رهایش دارو به روش برون تنی

به منظور مطالعه پروفایل رهایش دارو، ۱۰ میلی گرم از دو نمونه ی $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B}$ و $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B@HAp}$ ، در ۳ ml از بافر فسفاتی بافر فسفاتی^۱ با $\text{pH}=7$ پخش شد و در دو کیسه دیالیز جداگانه قرار گرفت. کیسه دیالیزها داخل محلول بافر فسفاتی با $\text{pH}=7$ در داخل دو بشر قرار گرفتند. مخلوطها به مدت ۲۸ روز در دمای اتاق با چرخش ۱۰۰ دور بر ثانیه همزده شدند. در زمانهای مشخص میزان ۲ ml از محلول بشرها بر داشته شد و فوراً به همان میزان از محلول بافر فسفاتی تازه داخل بشر اضافه شد. نمونه ها جهت خواندن میزان جذب آنها در مرحله بعدی در یخچال نگهداری شدند.

۲-۵-۷ محاسبه میزان رهایش برون تنی داروی آلدرونیت

از دستگاه UV-Vis در طول موج ۲۹۰ nm برای انجام محاسبات میزان داروی آزاد شده در طول زمانهای مختلف استفاده شد. به دلیل غیر فعال بودن داروی آلدرونیت در ناحیه مرئی، از روش گزارش شده در مطالعات پیشین استفاده شد [۱۴۱]. مانند بخش ۲-۱۰-۱ ابتدا نمودار کالیبراسیون از دارو آماده شد. به این منظور محلولهای با غلظت مختلف از داروی آلدرونیت به عنوان استوک اولیه تهیه شد. به منظور فعال شدن آلدرونیت در ناحیه مرئی، ۱۷/۵ ml از پرکلریک اسید ۱۱/۵ M (HClO_4) در ۵۰ ml آب دیونیزه حل شد. در بالنی دیگر ۰/۱۳۵ گرم از نمک آهن (III) $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ در ۱۰۰ ml از آب دیونیزه حل شد و به محلول قبلی اضافه شد. نقش نمک آهن در اینجا تشکیل کمپلکس فعال در ناحیه مرئی با مولکولهای آلدرونیت آزاد شده می باشد. از طرفی ۵ mM از محلول تازه تهیه شده آلدرونیت در پرکلریک اسید ۲ M به خوبی حل شد و به عنوان استوک اولیه به دست آمد. استوک به دست آمده حداقل می تواند به مدت ۱۰

^۱ Phosphate buffer saline

روز در دمای °C ۸-۴ در تاریکی پایدار باقی بماند. با رقیق سازی‌های مناسب از این محلول‌ها، استوک‌های ثانویه به دست آمد. از داده‌های جذب به دست آمده از استوک‌های ثانویه، نمودار کالیبراسیون به دست آمد. مشابه همین از ترکیب نمونه‌های رهایش داروی آلدرونیت که در مدت زمان‌های مشخص جدا شده بود با محلول نمک آهن و همزدن به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق، کمپلکس تهیه شد. میزان جذب نمونه‌ها هم خوانده شد. به کمک نمودار کالیبراسیون، میزان داروی بارگیری شده و پروفایل رهایش دارو به دست آمد.

۲-۵-۸ ارزیابی کارایی و گنجایش بارگیری نانو ذره فلزی آلی حامل داروی آلدرونیت @Alen

(β-CD@Fe-MIL-88B)

به منظور تعیین میزان کارایی و گنجایش نانو ذره Fe-MIL-88B در بارگیری داروی آلدرونیت، همزمان محلول‌های با غلظت ۱۱ mg/ml از ۴ mg از نانو ذره در بافر فسفاتی با pH=۷ و ۲ mg از داروی آلدرونیت در بافر به طور جداگانه ساخته شد. سپس در ۲۲ ویال جداگانه به ترتیب مقادیر متناظر با آنچه در جدول (۲-۶) آورده شده است ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در شیکر با سرعت ۱۵۰ دور در دقیقه و دمای °C ۴ هم‌زده شد.

جدول (۲-۶): مقادیر مختلف از نانو ذره و دارو جهت تعیین گنجایش بارگیری نانو ذره

شماره ویال	نانو ذره (μL)	آلدرونیت (μL)	PBS (μL)
۱	۱۰	۵۰	۲۹۴۰
۲	۲۰	۵۰	۲۹۳۰
۳	۳۰	۵۰	۲۹۲۰
۴	۴۰	۵۰	۲۹۱۰
۵	۵۰	۵۰	۲۹۰۰
۶	۶۰	۵۰	۲۸۹۰

ادامه جدول (۲-۶)

شماره ویال	نانو ذره (μL)	آلندرونیت (μL)	PBS (μL)
۷	۷۰	۵۰	۲۸۸۰
۸	۸۰	۵۰	۲۸۷۰
۹	۹۰	۵۰	۲۸۶۰
۱۰	۱۰۰	۵۰	۲۸۵۰
۱۱	۱۲۵	۵۰	۲۸۲۵
۱۲	۱۵۰	۵۰	۲۸۰۰
۱۳	۱۷۵	۵۰	۲۷۷۵
۱۴	۲۰۰	۵۰	۲۷۵۰
۱۵	۲۲۵	۵۰	۲۷۲۵
۱۶	۲۵۰	۵۰	۲۷۰۰
۱۷	۲۷۵	۵۰	۲۶۷۵
۱۸	۳۰۰	۵۰	۲۶۵۰
۱۹	۳۲۵	۵۰	۲۶۲۵
۲۰	۳۵۰	۵۰	۲۶۰۰
۲۱	۳۷۵	۵۰	۲۵۷۵
۲۲	۴۰۰	۵۰	۲۵۵۰

پس از بارگیری دارو به وسیله نانو ذره، ۱ ml از محلول رویی به کمک سانتریفیوژ کردن جدا شد و میزان گنجایش و کارایی بارگیری جذب مشابه معادلات (۲-۱) و (۲-۲) در بخش ۲-۷ شرح انجام گرفت.

فصل سوم

بحث و نتیجه گیری

امروزه نانو ذرات به علت دارا بودن خواص منحصر به فرد از جمله مساحت سطح، تخلخل و گنجایش بالای حفرات در مطالعات تمامی رشته‌ها بالاخص شیمی بسیار برجسته و تاثیر گذار عمل کرده‌اند. در این میان، دو دسته از پر مخاطب‌ترین زمینه‌ها در استفاده از نانوذرات، مطالعه اثرات و کاربردهای کاتالیزوری و دارویی آن‌ها می باشد. در این بخش به صورت جداگانه درمورد نتایج به دست آمده از این مطالعه در راستای این دو کاربرد به تفصیل بحث خواهد شد.

اهمیت تهیه کاتالیزگر کارآمد و در عین حال مقرون به صرفه جهت بهبود نتایج به دست آمده در سیستم‌های صنعتی موجب شده است تا توجه گروه بزرگی از محققین شیمی در سال‌های اخیر به این مهم جلب شود. در این راستا، کاتالیزگرهای اپوکسایش به جهت دارا بودن اهمیت به سزا در تهیه اپوکسیدها به عنوان حد واسط‌های مهم صنعتی سهم زیادی از مطالعات در زمینه تهیه ترکیبات جدید کاتالیزگری را به خود اختصاص داده است. تحقیق بر روی سنتز انواعی از این ترکیبات به شکل نانو ذره به دلیل بهبود نتایج همچنان به طور گسترده ادامه دارد. به دلیل اهمیت بالای این مطلب، در این پژوهش، دو نانو سیستم جدید بر پایه نانوذرات معدنی جهت بررسی کاربردهای کاتالیزوری در واکنش‌های اپوکسایش آلکن‌ها با روشی ساده و بهره بالا تهیه گردیدند.

در بخش اول بحث و بررسی مطالعه کاتالیزوری، در این پژوهش ابتدا از منبع طبیعی خاک رس موجود در معادن فریمان در شمال شرق ایران، خاک رس اسیدی تهیه شد (طرح ۳-۱). سپس به منظور افزایش تثبیت فلزی، ابتدا خاک رس فعال شده به وسیله لیگاند آلی آمین‌دار، عامل‌دار شده و سپس تثبیت فلز مولیبدن بر روی سطح آن مطابق با طرح (۳-۲) انجام گردید. این کاتالیزگر جهت بررسی کاربردهای کاتالیزگری

اپوکسایش بررسی و اثر پارامترهای مختلف به جهت تعیین شرایط بهینه واکنش و همچنین قدرت بازیابی سیستم در چند نوبت متوالی مورد بررسی قرار گرفتند.

در بخش دوم بحث و بررسی مطالعه کاتالیزوری، با توجه به سادگی کار با نانو ذرات مغناطیسی در بازیابی و همچنین عدم نیاز نانو ذرات آلی فلزی MOF به تثبیت فلز بر روی بستر جهت ایجاد خاصیت کاتالیزوری (به دلیل دارا بودن فلز در ساختار اصلی ماده)، نانو کاتالیزگرهای مغناطیسی جدید بر پایه شبکه های فلزی آلی MOF که حاوی فلزات کبالت، روی و نیکل بوده اند به شکل تشکیل ساختار هسته- پوسته¹ (هسته: نانو ذره مغناطیسی، پوسته: شبکه فلزی آلی MOF) برای اولین بار تهیه گردیدند. به این منظور ابتدا نانوذرات مغناطیسی تهیه شدند. سپس با شبکه های فلزی آلی MOF پوشش داده شدند تا کاتالیزگرهای مورد نظر تهیه گردند. خواص کاتالیزوری سیستم‌ها برای اپوکسایش آلکن‌ها در شرایط مختلف و همچنین در مقایسه با هم مطالعه شد. در اینجا نیز پس از تأیید وجود کارایی کاتالیزوری، شرایط بهینه و بازیابی مطالعه شد.

در بخش سوم، این پژوهش، با توجه به اهمیت نانو ذرات در مطالعات دارویی به شرحی که در فصل نخست این رساله پیش از این بیان شده است، نانو حامل‌های دارویی بر پایه نانو ذرات فلزی آلی MOF طراحی و تهیه گردید. به دنبال آن خاصیت ضد میکروبی این نانوحامل‌ها در درمان عفونت‌های دندانی به وسیله بارگیری داروی حساس به نور ICG و از طریق روش درمانی انجام شد. همچنین کارایی سیستم‌ها به تنهایی و در مقایسه با هم بررسی گردید.

در انتها، به دلیل گنجایش بالای نانو ذرات در بارگیری دارو و سهولت امکان ایجاد طراحی‌های جدید بر روی آن‌ها جهت کنترل رهایش دارو، نانو حامل دارویی جدید دیگری بر پایه نانوذره فلزی آلی MOF طراحی

¹ Core-shell

گردید. در این جا نانوذره مورد نظر در چندین مرحله پی در پی با گروه‌های آلی اصلاح سطح گردید و نهایتاً پتانسیل آن در رهایش کنترل شده داروی آندرونیت به منظور درمان پوکی استخوان مطالعه شد. علاوه بر آن در این مطالعه، به دلیل فراهم آوردن شرایط رهایش کنترل شده دارو و در عین حال افزایش زیست سازگاری سیستم و همچنین به دلیل ایجاد امکان مقایسه بین سیستمی در پروفایل رهایش دارو، سطح خارجی نانو حامل تهیه شده پس از بارگیری دارو به وسیله تشکیل پوشش هیدروکسی آپاتیت که ساختاری مشابه بافت تشکیل دهنده دندان و استخوان در بدن دارد، پوشش داده شد.

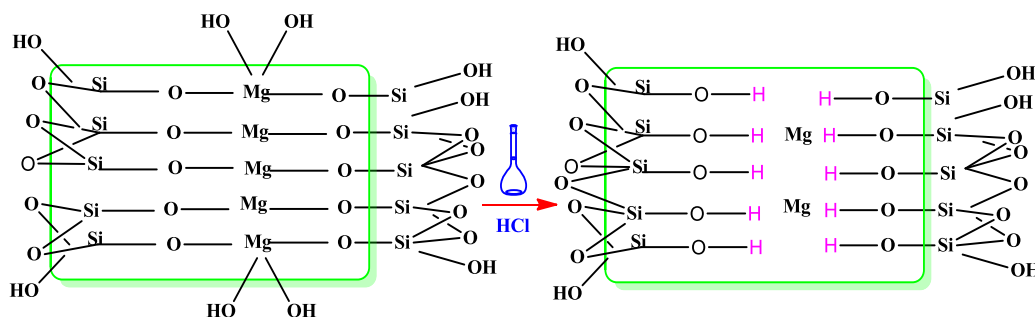
۳-۱ تهیه کاتالیزگر بر پایه خاک رس سپیولیت و بررسی کارایی آن در اپوکسایش

آلکن‌ها

۳-۱-۱ اسیدی کردن سپیولیت

برای اسیدی کردن سپیولیت مطابق طرح (۳-۱)، ابتدا به منظور افزایش مساحت سطح و تخلخل ساختار بستر، سطح خاک رس سپیولیت به وسیله محلول HCl به خوبی اسیدی گردید. ساختار سپیولیت به شکلی است که در بلوک‌های درونی، تتراهدرال‌های سیلیکایی به بلوک‌های مجاور متصل‌اند، در حالی که در بلوک‌های بیرونی در بعضی گوشه‌ها اتم‌های سیلیسیم به گروه‌های هیدروکسیل متصل‌اند: Si-OH. تراکم این گروه‌های سیلانول بر روی سطح بسیار زیاد است. با این وجود، با اسیدی کردن سپیولیت‌ها می‌توان تعداد گروه‌های سیلانول و به دنبال آن مساحت سطح را به نحو چشمگیری افزایش داد. در طی فرآیند افزودن اسید به خاک، بسته به میزان اسیدی شدن، مقادیر متفاوتی از یون‌های ساختاری Mg^{+2} از درون ساختار سپیولیت‌ها حذف می‌شوند. اگر شدت فرآیند به اندازه کافی بالا باشد، کاتیون‌های اکتاهدرال کاملاً حل می‌شوند در حالی که صفحات تتراهدرال به شکل سیلیکاژل‌های آمورف در می‌آیند که در محلول اسیدی قابل حل نیستند. اما اگر اثر اسیدی شدن جزئی باشد، شبکه‌های کریستالی سپیولیت به طور کامل از بین نمی‌رود.

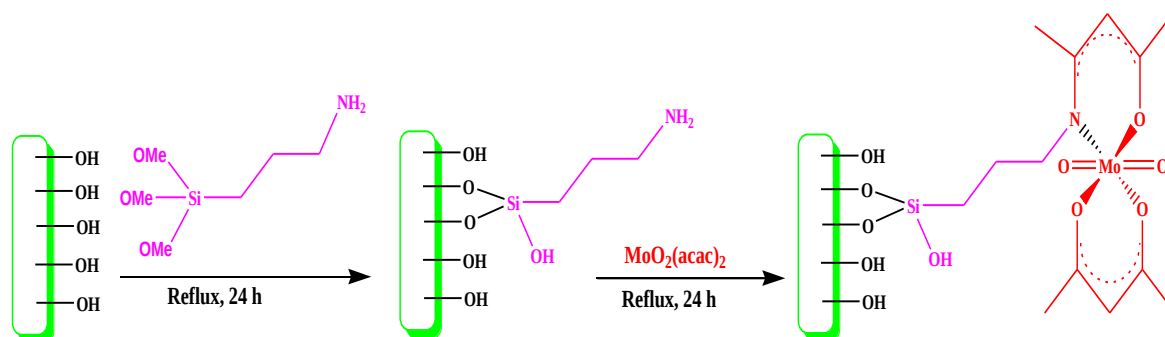
روند [۱۲۴].



طرح (۳-۱): اسیدی کردن سطح خاک رس سپیولیت

۳-۱-۲ تهیه کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂

به این منظور همان گونه که در طرح (۳-۲) نمایش داده شده است، ابتدا سطح خاک رس اسیدی به وسیله لیگاند آلی آمینو پروپیل تری متوکسی سیلان در مجاورت حلال خشک تولوئن عامل دار گردید. به این شکل گروه‌های هیدروکسیل سطحی با لیگاندهای APTMS جابجا می‌شوند آمین دار کردن سطح بستر، کمک شایانی جهت فراهم کردن محل مناسب برای تثبیت کمپلکس مولیبدن می‌کند. فرآورده آمین دار شده در قدم بعدی با کمپلکس $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ در حلال اتانول رفلکس گردید تا به وسیله تراکم بین گروه‌های آمینی پیوند شده با گروه‌های کربونیلی لیگاند استیل استونات، کاتالیزگر مورد نظر تهیه شود.



طرح (۳-۲) تهیه Sep-Am و Sep-Am-MoO₂

۳-۱-۳ شواهد تشکیل کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

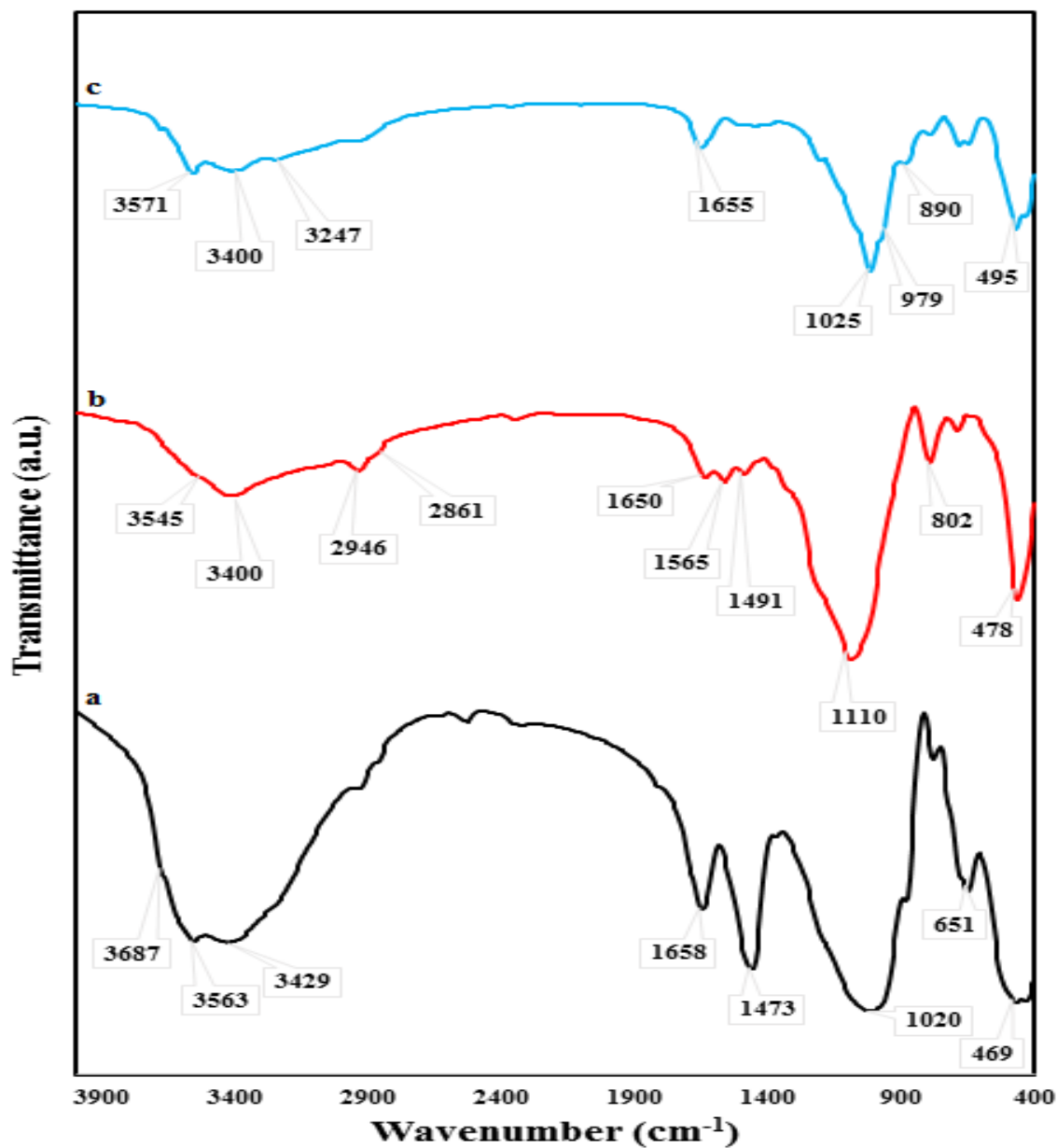
ساختار این کاتالیزگر در مراحل مختلف با استفاده از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، فلوئورسانس اشعه X^۱، آنالیز عنصری (CHN)، پلاسما جفت شده القایی (ICP)، آنالیز حرارتی (TGA)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (FE-SEM)، طیف سنجی فوتوالکترون اشعه X^۲، طیف سنجی اشعه ایکس نمونه‌های پودری XRD و آنالیز جذب نیتروژن BET مورد تأیید قرار گرفت.

طیف FT-IR مربوط به Sep خام (a)، Sep-Am (b)، Sep-Am-MoO₂ (c) در شکل (۳-۱) مشاهده می‌شود. آنالیز FT-IR جهت به دست آوردن اطلاعات از گروه‌های عاملی متصل به بستر انجام شد. نوارهای ناحیه بین ۴۰۰۰-۳۰۰۰ cm⁻¹ برای Sep (a) مربوط به وجود انواع مختلفی از آب‌های جذب شده، کثوردینه شده و زئولیتی و همچنین حضور گروه‌های هیدروکسیل سطحی بر روی اتم‌های سیلیسیم و منیزیم می‌باشند. نوار موجود در ۱۶۵۰ cm⁻¹ فرکانس خمشی مولکول‌های آب را نشان می‌دهد. نوارهای شاخص سیلیکاتی در ناحیه ۱۲۰۰-۴۰۰ cm⁻¹ ظاهر شده‌اند. ارتعاشات مربوط به گروه‌های Si-O-Si صفحه‌های تتراهدرال در مراکز ۱۰۲۰ cm⁻¹ و ۴۶۹ cm⁻¹ مشاهده می‌شوند. نوار موجود در ۱۰۷۰ cm⁻¹ مربوط به فرکانس کششی پیوند Si-O می‌باشد [۱۲۴]. فرکانس کششی پیوند Mg-OH در ۶۵۱ cm⁻¹ قابل مشاهده است. در طیف سپیولیت عامل‌دار شده (b)، علاوه بر نوارهای مشاهده شده برای سپیولیت (a) نوارهای جدیدی در ۳۴۰۰-۳۲۰۰ cm⁻¹ مشاهده می‌شود که مربوط به فرکانس ارتعاشی پیوندهای N-H می‌باشد. دو نوار موجود در ۱۴۹۱ و ۱۵۶۵ به فرکانس خمشی گروه‌های آمینی نسبت داده شده‌اند. فرکانس ارتعاشی گروه‌های -CH₂- آلیفاتیک که در زنجیرهای پروپیل عامل‌های سیلانی (MSPA) وجود داشته‌اند، به عنوان نوارهای جذبی

^۱ X-ray fluorescence

^۲ X-ray photoelectron spectroscopy

جدیدی در ناحیه $2800-2900\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده‌اند که مربوط به فرکانس ارتعاشی متقارن و نامتقارن پیوندهای C-H می باشد و در طیف سپیولیت (a) دیده نشده اند. نوارهای موجود در ناحیه بین cm^{-1} $1370-1470$ مربوط به فرکانس خمشی پیوندهای H-N-H و H-C-H می‌باشند. پیوندهای CH_2 - در زنجیرهای پروپیل بین نواحی $1200-1400\text{ cm}^{-1}$ قابل مشاهده است. به این ترتیب به وضوح اتصال لیگاند آلی بر روی Sep قابل تائید است. در طیف FT-IR کاتالیزگر Sep-A س-MoO₂ (c) نوار شاخص ظاهر شده در 1658 cm^{-1} که به فرکانس ارتعاشی C=N مربوط است مشاهده می‌شود. ظهور این نوار به تشکیل پیوند ایمینی نسبت داده می‌شود که می‌تواند احتمال اتصال کمپلکس MoO₂(acac)₂ به بستر را از طریق تراکم بین گروه‌های آمین لیگاند و گروه‌های کربونیل لیگاندهای استیل استونات تائید کند. ارتعاش‌های Mo=O در فرکانس‌های پایین تر در نواحی 890 cm^{-1} و 979 مشاهده شده است که با نوارهای مربوط به گروه‌های Si-OH هم‌پوشانی دارند. به این ترتیب اتصال کمپلکس مولیبدن به سطح بستر سپیولیت عامل‌دار شده به خوبی تائید شد. فرآیندهای انجام گرفته برای عامل‌دار کردن سپیولیت هیچ تغییری در ساختار و ویژگی‌های آن به وجود نیاورده است.



شکل (۳-۱): طیف FT-IR مربوط به (a) Sep، (b) Sep-Am، و (c) Sep-Am-MoO₂.

برای بررسی کمی وجود عناصر معدنی و شیمیایی موجود در ترکیب نمونه خاک رس از چندین آنالیز به شکل متوالی بهره گرفته شد. در این راستا پیش از همه آنالیز فلوئورسانس اشعه X انجام شد که در جدول (۳-۱) نتایج آن آورده شده است. نتایج XRF نشان داد که عناصر سیلیسیم و منیزیم قسمت عمده ای از

خاک رس ترکیبات معدنی سپیولیت را تشکیل می‌دهند. همچنین درصدی از عناصر دیگر همچون کلسیم، مس، آهن، آلومینیوم، نیکل و استرانسیوم نیز در این نمونه طبیعی دیده می‌شود.

به منظور تعیین میزان درصد آمین متصل شده به بستر در نمونه (Sep-Am) که پس از عامل‌دار کردن سطح سپیولیت با لیگاند آمینی به دست آمد، از آنالیز عنصری (CHN) کمک گرفته شد. نتیجه آنالیز محتوی نیتروژن را ۲/۵۵٪ نشان داد. این مقدار در واقع معادل با ۱/۸۲ mmol از گروه‌های آمینی است که با پیوند کوآلانسی به سطح ۱g از خاک رس سپیولیت متصل شده‌اند. علاوه بر آن آنالیز انجام شده بر روی نمونه Sep-Am-MoO₂ که با دستگاه پلاسمای جفت شده القایی (ICP) انجام گرفت، مقدار تثبیت mmol g⁻¹ ۰/۴۷ نمونه مولیبدن را گزارش کرد که معادل ۲۶٪ از گروه‌های آمین بر روی سطح نمونه بوده است.

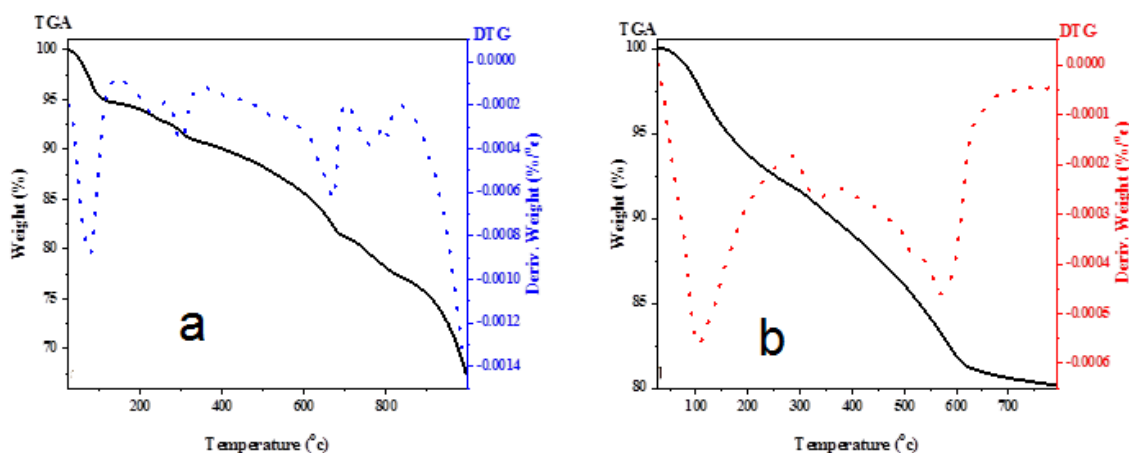
جدول (۱-۳): ترکیبات شیمیایی (wt%) خاک رس طبیعی Sep و Sep-Am

Sample	SiO ₂	MgO	CaO	CuO	Fe ₂ O ₃	Al ₂ O ₃	NiO	SrO	Mo	LOI(Loss on ignition)
Sep	۴۸/۲۵	۱۷/۲۹	۲/۷۶	۱/۲۸	۰/۴۴	۰/۲۶	۰/۲۲	۰/۰۲	-	۲۹/۳۸

برای بررسی پایداری گرمایی نمونه‌های Sep و Sep-Am-MoO₂ آنالیز حرارتی TGA/DTG به کار گرفته شد که در شکل (۲-۳) نشان داده شده است. در برخی از مطالعات پیشین که در این زمینه انجام شده است، کاهش وزنی در دماهای متعددی مشاهده شده بود چرا که سپیولیت یک منیزیم سیلیکات هیدراته است و دارای آب جذب شده، آب زئولیتی، آب کئوردینه و گروه‌های هیدروکسیل می‌باشد. نمودار TGA مربوط به نمونه Sep در شکل ۲-۳ a در بازه‌ی دمایی ۸۰۰-۳۰۰ °C کاهش وزن به اندازه ۲۴٪ را نشان داد. اگر بخواهیم به صورت جداگانه تفصیل دهیم، کاهش وزن زیر دمای ۶۸۰ °C به میزان ۲۰٪ مشاهده شد که می‌تواند به آب زئولیتی، آب کئوردینه و گروه‌های هیدروکسیل نسبت داده شود که همراه با آن چهار قله در نمودار DTG در حدود ۱۰۰ °C، ۲۸۰ و ۶۶۰ و ۷۱۰ °C دیده شد. باقی کاهش وزن نزدیک به دمای ۹۰۰ °C

۸۰۰ اتفاق افتاد که مربوط به از دست دادن آب نمونه سپیولیت انیدرید بوده است. با توجه به گزارش‌های پیشین، نهایتاً این کاهش وزن می‌تواند منجر به از دست دادن ساختار شود [۱۴۲].

در مورد نمونه Sep-Am-MoO₂، علاوه بر مشاهده رفتار حرارتی شاخص Sep، یک قله نیز بین ۳۰۰-۲۵۰ دیده شد که می‌تواند به تجزیه گروه‌های آلی نسبت داده شود. از آنجایی که دمای تجزیه گروه‌های آلی با دمای از دست دادن مولکول‌های آب در نمونه Sep هم‌پوشانی دارد، تعیین صحیح میزان گروه‌های آلی از دست رفته در ساختار Sep-Am-MoO₂ سخت بود. هر چند پایداری نهایی ماده باقی مانده در دمای ۸۰۰^o تشکیل مولکول‌های MgSiO₃ و MoO₃ را پیشنهاد می‌دهد [۱۴۲].

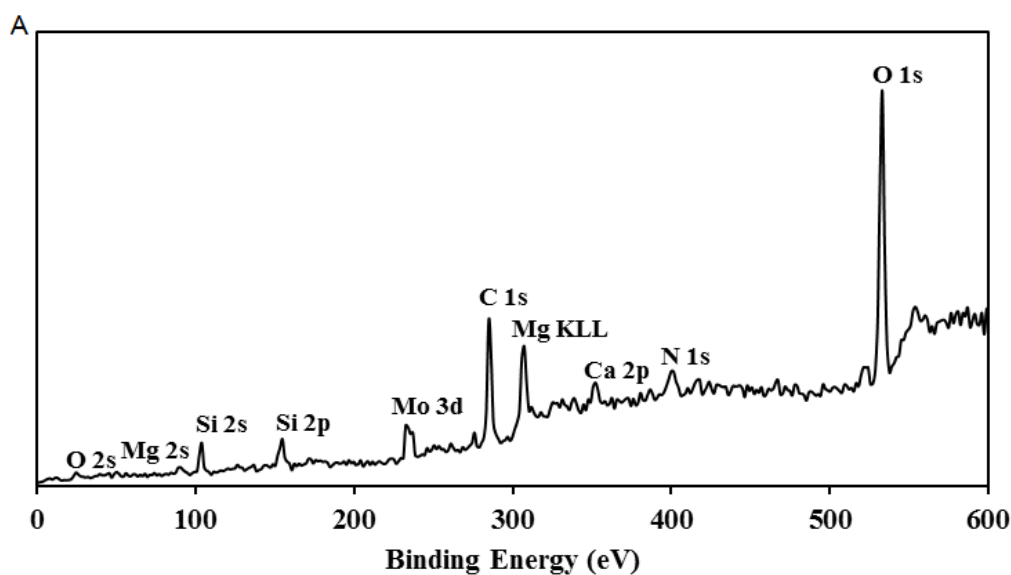


شکل (۳-۲): نمودار TGA-DTG نمونه‌های Sep (a) و Sep-Am-MoO₂ (b)

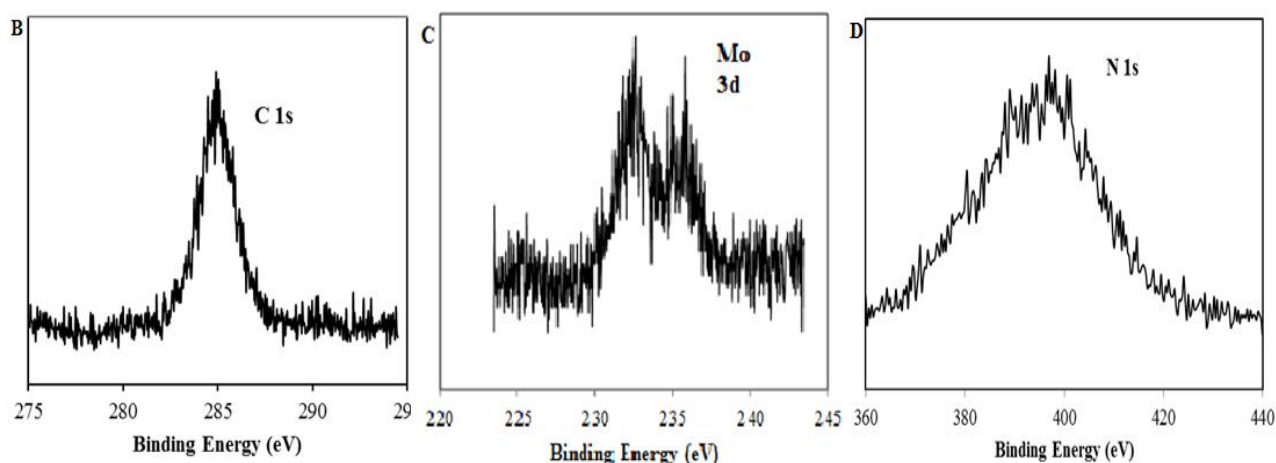
به منظور بررسی ترکیبات عنصری بر روی سطح Sep طیف سنجی فوتوالکترون اشعه ایکس^۱ به کار گرفته شد. اندازه گیری‌های XPS با مرجع قرار دادن نسبت به انرژی پیوندی C1s با اندازه ۲۸۴/۶ eV به عنوان استاندارد اولیه انجام گرفت. همان طور که در طیف XPS مربوط به نمونه Sep-Am-MoO₂ در شکل (۳-۳) مشاهده می‌شود، طیف شامل خطوط مرکزی Si، Mg، O و Ca است که تشکیل دهنده‌های طبیعی خاک

^۱ XPS

رس سیپولیت می‌باشند. همچنین تعدادی نوار در eV ۳۹۸/۰، ۲۸۴/۶ و ۲۳۰-۲۳۵ مربوط به نواحی $N1s$ ، $Mo3d$ و $C1s$ وجود دارند که می‌توانند به ترتیب به اتم‌های کربن، نیتروژن و مولیبدن گروه‌های متصل شده نسبت داده شوند که در شکل‌های B-D (۳-۴) نشان داده شده‌اند. این نتایج حضور گروه‌های آلی آمینی و کمپلکس مولیبدن را بر روی سطح سیپولیت ثابت می‌کند که مطابق با داده‌های به دست آمده از طیف FT-IR نمونه Sep-am-MoO₂ می‌باشد که در شکل C (۳-۱) پیش از این آورده شده است. به علاوه نوارهای اصلی اطراف eV ۲۳۱/۰ و ۲۳۴/۰ به ترتیب با $Mo3d_{5/2}$ و $Mo3d_{3/2}$ مطابقت دارند که تائید کننده حضور اتم‌های مولیبدن با حالت اکسایش $+6$ در پیوند با کاتالیزگر می‌باشند [۱۴۳].

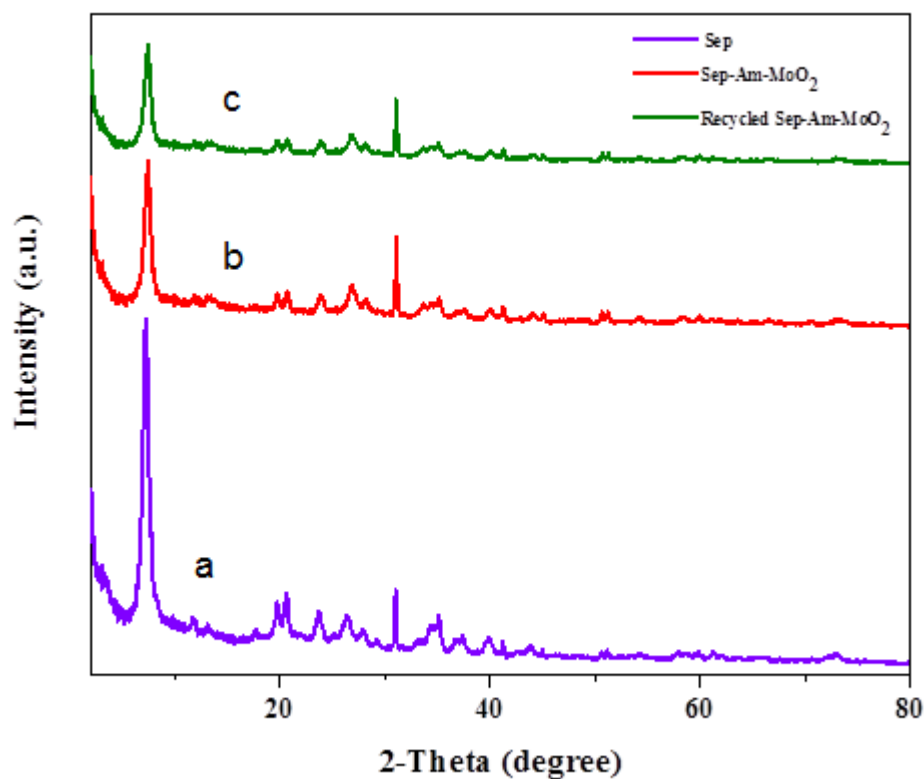


شکل (۳-۳): تصویر آنالیز XPS از نمونه کاتالیزور Sep-am-MoO₂



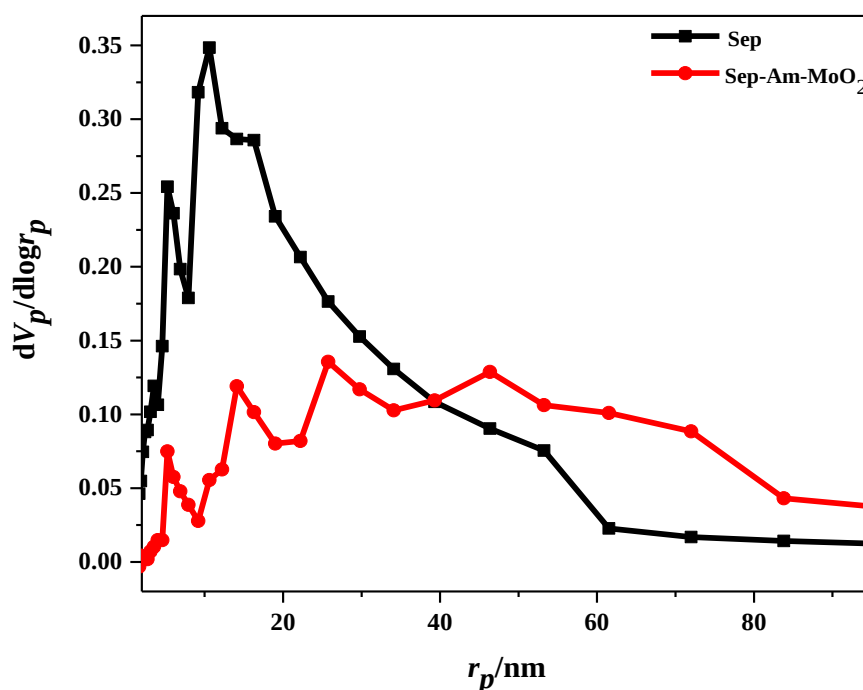
شکل (۳-۴): طیف XPS نمونه‌ی Sep-Am-MoO₂ (A) C 1s و Sep-Am-MoO₂ (B) Mo 3d، Sep-Am-MoO₂ (C) و Sep-Am-MoO₂ (D) N 1s در Am-MoO₂

به منظور تشخیص ساختمان بلوری Sep و کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂، الگوی XRD بررسی شد. همان‌گونه که در شکل a (۳-۵) نشان داده شده است، بازتاب‌های اصلی $2\theta = 7.29^\circ$ ، 11.69° ، 19.77° ، 20.60° ، 23.72° ، 26.31° ، 33.10° و 35.10° با صفحات Sep در (110) ، (130) ، (060) ، (131) ، (260) ، (080) ، (510) و (191) مطابقت دارند (کارت JCPDS شماره ۰۵۹۵-۱۳). علاوه بر آن الگوی XRD برای نمونه Sep دو بازتاب در 31.00° و 41.19° نشان داد که به ناخالصی دولومیت مربوط می‌باشد [۱۴۴]. بازتاب‌های شاخص و d-value کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ نشان داد که تقریباً هیچ تغییری به دنبال تثبیت کمپلکس مولیبدن بر روی بستر Sep رخ نداده است.



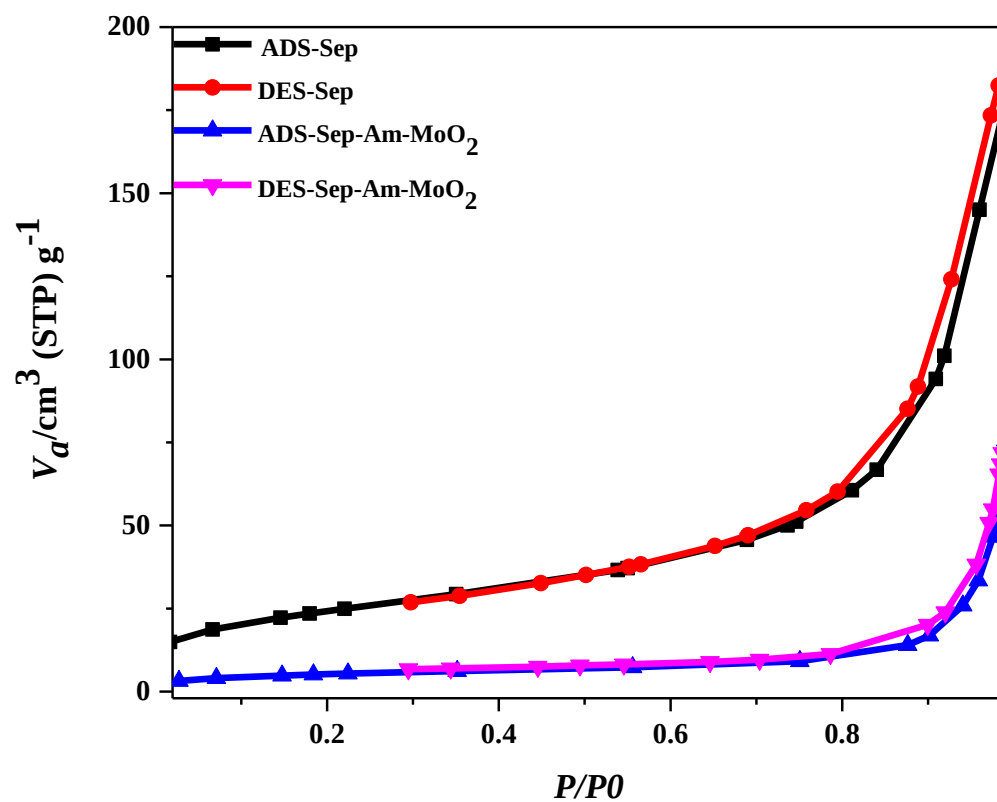
شکل (۳-۵): الگوی پراش XRD برای (a) Sep، (b) Sep-Am-MoO₂ و (c) Sep-Am-MoO₂ بازیابی شده. ایزوترم‌های جذب و واجذب و توزیع اندازه حفره متناظر نمونه‌های Sep و کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ در شکل‌های (۳-۶) و (۳-۷) به ترتیب آورده شده‌اند. به طور متوسط قطر حفره در Sep و کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ در دامنه‌ی بین ۵۰-۲ nm و بخشی از آن بالاتر از ۵۰ nm توزیع شده‌اند که با توجه به آن پیشنهاد می‌شود که هر دوی نمونه‌های Sep و Sep-Am-MoO₂ شامل حفرات مزوپور و ماکروپور هستند که بر اساس مطالعات پیشین می‌باشد [۱۴۵]. هر دو ایزوترم از نوع IV با یک حلقه پسماند باریک نوع H₄ است که مطابق با طبقه بندی آیوپاک می‌باشد [۱۴۶]. علاوه بر آن جابه جایی حلقه پسماند نسبت به فشار نسبی $(P/P_0) = 1$ شاهدی بر وجود ماکروپورها در نمونه‌های Sep و Sep-Am-MoO₂ می‌باشد [۱۴۷].

مساحت سطح ویژه بر اساس نتایج به دست آمده از آنالیز جذب و واجذب نیتروژن^۱ برای نمونه‌های Sep و Sep-Am-MoO₂ به ترتیب ۸۴ m² g⁻¹ و ۱۹ به دست آمدند که با حجم حفرات ۰/۲۲ cm³ g⁻¹ و ۰/۰۹۲ مطابقت دارند. قطر حفره از ۱۰/۴۹ nm برای Sep طبیعی به ۱۹/۱۲ nm برای Sep-Am-MoO₂ افزایش یافت. داده‌ها در جدول (۳-۲) آورده شده‌اند. بر طبق مطالعات گزارش شده، متوسط قطر حفره در Sep عامل‌دار شده بیشتر از Sep است که می‌توان آن را با کاهش تخلخل میکرو و بخشی از تخلخل مزوی Sep که به دنبال عامل‌دار کردن به وجود آمده است، توضیح داد [۱۴۸]. در مقایسه با Sep طبیعی، کاهش شدید در مساحت سطح ویژه BET و حجم حفره به دلیل افزایش کمپلکس دی اکسو مولیبدینیوم (VI) پدیدار شده است که مشابه روند مشاهده شده در گزارش‌های دیگر است. [۱۴۵، ۱۴۹]



شکل (۳-۶): پروفایل توزیع اندازه حفرات در Sep و Sep-Am-MoO₂

^۱ Brunauer-Emmett-Teller (BET)

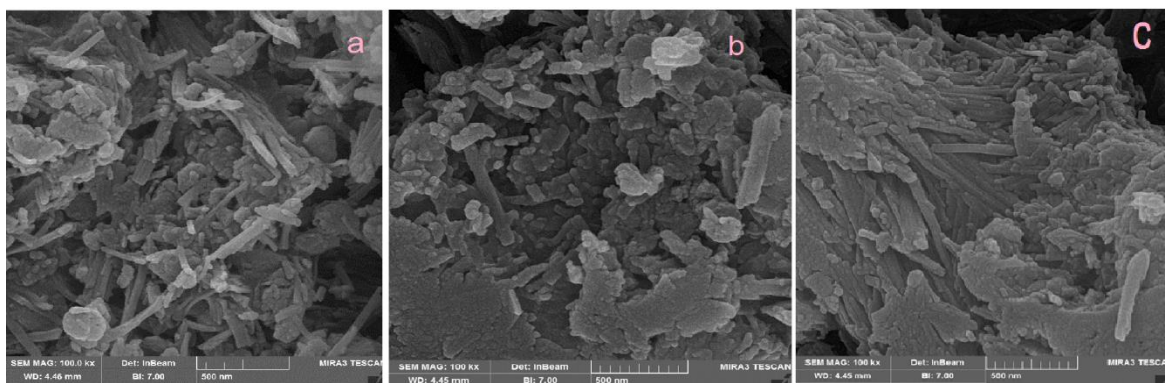


شکل (۷-۳): ایزوترم جذب نیتروژن برای Sep و Sep-Am-MoO₂

جدول (۲-۳): پارامترهای ساختاری برای نمونه‌های Sep و کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂

نمونه	مساحت BET (m ² /g)	حجم حفره (cm ³ /g)	اندازه حفره (nm)	مقدار d110 (nm)
Sepiolite	۸۴	۰/۲۲۱۸	۱۰/۴۹۵	۱۱/۸۶۵
Sep-Am-MoO ₂	۱۹	۰/۰۹۱۶	۱۹/۱۲۴	۱۲/۱۲۵

به منظور بررسی تغییرات مورفولوژی نمونه‌ها، از تصاویر میکروسکوپ الکترونی^۱ استفاده شد. تصاویر به دست آمده در شکل (۳-۸)، نشان می‌دهد که مورفولوژی ذرات خاک رس پفکی با ورقه‌های لوله شده است. بعد از متصل شدن گروه‌های آمینی و کمپلکس $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ بر روی سطح Sep جهت تولید ترکیب هیبریدی آلی-معدنی، مورفولوژی همچنان مشابه با Sep طبیعی است و اتصال کوالانسی کمپلکس مولیبدن بر روی بستر تاثیر به خصوصی بر مورفولوژی ذرات نگذاشته است.



شکل (۳-۸): تصاویر Fe-SEM نمونه‌های Sep (a) و Sep-Am (b) و Sep-Am-MoO₂ (c)

۳-۱-۴ بررسی واکنش کاتالیزوری اپوکسایش آلکن به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگر Sep-

Am-MoO₂

در ابتدا فعالیت کاتالیزوری کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ در حضور اکسنده ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید برای اپوکسایش آلکن سیکلواکتن به عنوان مدل واکنش تحت شرایط مختلف انجام شد. به منظور بهینه کردن شرایط واکنش، اثر پارامترهای مختلف بر روی درصد تبدیل و انتخاب پذیری واکنش بررسی شد. نتایج بهینه کردن پارامترها در جدول (۳-۳) آورده شده است.

^۱ FE-SEM

جدول (۳-۳): اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن در حضور اکسنده TBHP کاتالیز شده به وسیله Sep-Am-MoO₂ تحت شرایط رفلکس

انتخاب پذیری (%)	درصد ^c تبدیل	نسبت مولی اکسنده/واکن شگر	زمان (min)	بارگیری ^b مولیبدن (mol%)	اکسنده	حلال ^a (ml)	کاتالیزگر (mg)	ردیف
>۹۹	۱۰ (۱۰)	۲	۱۰۰	۱/۴	TBHP	CH ₃ CN	۲۰	۱
>۹۹	۱۴ (۱۴)	۲	۱۰۰	۱/۴	TBHP	CH ₃ COCH ₃	۲۰	۲
>۹۹	۱۰ (۱۰)	۲	۱۰۰	۱/۴	TBHP	CH ₃ OH	۲۰	۳
>۹۹	۲۷ (۲۷)	۲	۱۰۰	۱/۴	TBHP	CH ₂ Cl ₂	۲۰	۴
>۹۹	۶۵ (۶۵)	۲	۱۰۰	۱/۴	TBHP	CHCl ₃	۲۰	۵
>۹۹	۹۸ (۹۸)	۲	۱۰۰	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۶
-	-	۲	۱۰۰	۱/۴	NaIO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O	۲۰	۷
>۹۹	۳۲ (۳۲)	۲	۱۰۰	۱/۴	H ₂ O ₂	CH ₃ CN	۲۰	۸
>۹۹	۲۵ (۲۵)	۲	۱۰۰	۱/۴	H ₂ O ₂ /urea	CH ₃ CN	۲۰	۹
-	-	۲	۱۰۰	۱/۴	H ₂ O ₂	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۰
>۹۹	۳۲ (۳۲)	۲	۱۵	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۱
>۹۹	۵۸ (۵۸)	۲	۳۰	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۲
>۹۹	۷۸ (۵۹)	۲	۴۵	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۳
>۹۹	۸۷ (۸۷)	۲	۶۰	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۴
>۹۹	۹۸ (۹۸)	۲	۷۵	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۵
>۹۹	۹۸ (۹۸)	۲	۹۰	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۱۶
-	-	۲	۷۵	۰/۰	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۰	۱۷

ادامه جدول (۳-۳)

انتخاب پذیری (%)	درصد ^c تبدیل	نسبت مولی اکسنده/واکن شگر	زمان (min)	بارگیری مولیبدن ^b (mol%)	اکسنده	حلال ^a (ml)	کاتالیزگر (mg)	ردیف
>۹۹	۲۵(۲۵)	۲	۷۵	۰/۳۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۵	۱۸
>۹۹	۴۶(۴۶)	۲	۷۵	۰/۷۰	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۱۰	۱۹
>۹۹	۹۸(۹۸)	۲	۷۵	۱/۰۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۱۵	۲۰
>۹۹	۹۸(۹۸)	۲	۷۵	۱/۴	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۲۰	۲۱
>۹۹	۳۲(۳۲)	۱	۷۵	۱/۰۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۱۵	۲۲
>۹۹	۵۹(۵۹)	۱/۵	۷۵	۱/۰۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۱۵	۲۳
>۹۹	۹۸(۹۸)	۲/۵	۷۵	۱/۰۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	۱۵	۲۴
>۹۹	۸(۸)	۲	۷۵	۱/۰۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	Sep (۱۵)	۲۵
>۹۹	۷(۸)	۲	۷۵	۱/۰۵	TBHP	C ₂ H ₄ Cl ₂	Sep-Am (۱۵)	۲۶

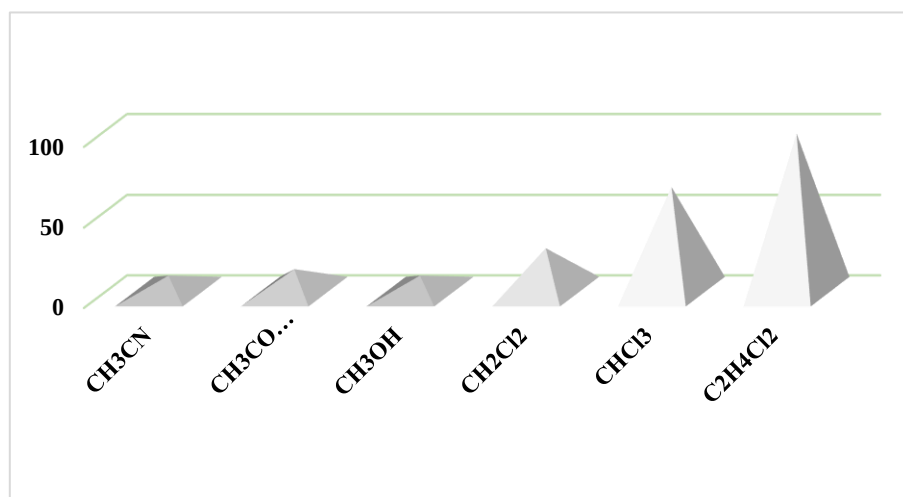
^a مقدار حلال ۲ ml است.^b برای ۰/۷ mmol سیکلواکتن محاسبه شده است.^c بازده به وسیله دستگاه GC بر اساس سیکلواکتن اولیه اندازه گیری شده است.

۳-۴-۱-۱ بررسی اثر حلال

در قدم اول به منظور بررسی اثر حلال‌های مختلف و ثابت‌های دی‌الکتریکی آن‌ها بر روی فرآیند اپوکسایش، یک سری از حلال‌ها استفاده شدند که در جدول (۳-۳) ردیف ۱-۶ آورده شده اند. متانول، استون و استونیتریل (به عنوان حلال‌های کئوردینه شونده) در مقایسه با حلال‌های هالوژن دار (به عنوان حلال‌های

غیر کئوردینه شونده) استفاده شدند و بازده واکنش به وسیله دستگاه کروماتوگرافی گازی بررسی شد. توالی بازده واکنش بر اساس نوع حلال استفاده شده به ترتیب ۱ و ۲-دی کلرواتان < کلروفرم < دی کلرومتان < استون < متانول < استونیتریل به دست آمد. نتایج در شکل (۳-۹) نشان داده شده است و همانطور که مشاهده می‌شود که حلال‌های غیر کئوردینه شونده در مقایسه با حلال‌های قطبی بازده کاتالیزگری بیشتری در واکنش اپوکسایش از خود به جای گذاشتند.

جهت تشکیل محصول اپوکسید مورد نظر، ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید باید به مرکز مولیبدن (VI) کئوردینه شود تا انتقال اکسیژن به واکنش دهنده رخ دهد. اگر از حلال‌های کئوردینه شونده قوی استفاده شود، از آنجایی که آن‌ها توانایی بالایی در اتصال به مرکز فلزی مولیبدن دارند، نهایتاً باعث کاهش کئوردیناسیون بین اکسیژن پراکسید و مرکز Mo(VI) می‌شود. در واقع به همان اندازه که در این حالت، توانایی کئوردیناسیون حلال با Mo(VI) ساده تر می‌شود، به همان میزان می‌تواند مانع کئوردیناسیون TBHP با مرکز فلزی فعال شده و در نتیجه موجب کند شدن فرآیند واکنش شود که به کاهش بازده اپوکسایش می‌انجامد [۱۵۰، ۱۵۱]. به همین دلیل است که درصد تبدیل کمی در حلال‌های استون، متانول و استونیتریل مشاهده شده است.



شکل (۳-۹): نتایج بررسی حلال‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

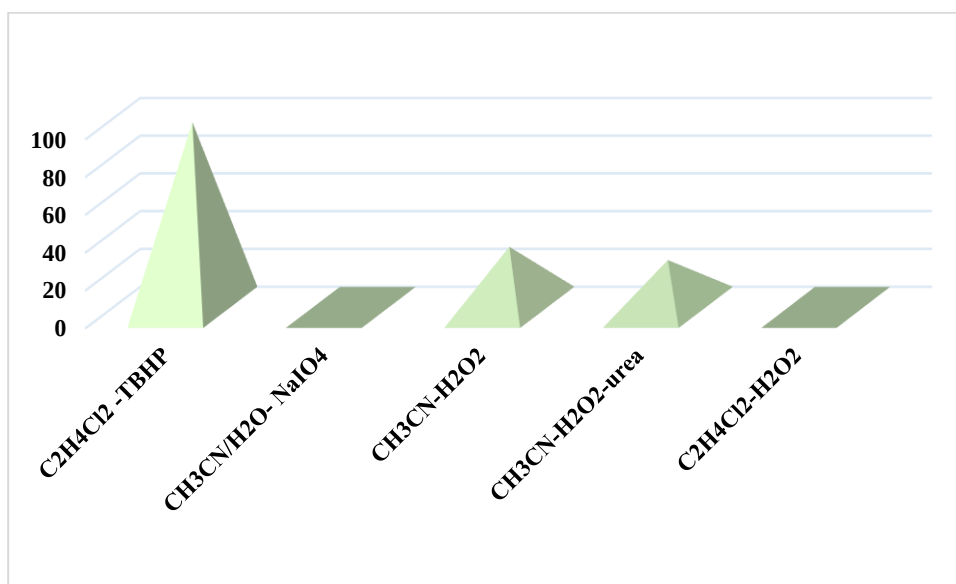
شرایط: سیکلواکتن: ۰/۷ mmol, کاتالیزگر: ۲۰ میلی گرم، حلال: ۲ ml, زمان: ۱۰۰ دقیقه، TBHP: ۱/۴ mmol

۳-۴-۱-۲ اثر اکسنده

به منظور بررسی اثر اکسنده بر روی بازده اپوکسایش، یک سری از اکسنده‌ها که شامل ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید (TBHP) (۸۰٪)، هیدروژن پراکسید آبی (۳۰٪)، سدیم پریدات (NaIO₄) و اوره-هیدروژن پراکسید (UHP) می‌باشند، در اپوکسایش سیکلواکتن بررسی شدند که در جدول (۳-۳) ردیف ۷-۱۰ آورده شده است.

نتایج به دست آمده که در شکل (۳-۱۰) آورده شده اند، نشان داد که NaIO₄ توانایی ناچیزی در اکسایش کردن سیکلواکتن دارد. همچنین H₂O₂ به طور جداگانه در حضور حلال‌های ۱ و ۲-دی کلرواتان و استونیتریل استفاده شد که به طور قابل مقایسه‌ای بازده بیشتری در حضور استونیتریل از خود نشان داد (جدول ۳-۳). در غیاب اکسنده فرآیند واکنش هیچ پیشرفتی نکرد. سرانجام ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید (*tert*-BuOOH) به عنوان اکسنده اصلی بیشترین بازده کاتالیزگری را به جای گذاشت زیرا نحوه انتقال اکسیژن از این اکسنده‌ها به وسیله فلز مرکزی به آلکن‌ها از مکانیسم‌های متفاوتی تبعیت می‌کند و این

به وسیله کمپلکس مولیبدن در حلال‌های غیر قطبی نسبت به اکسندهای دیگر راحت تر صورت می‌گیرد. زیرا طی بررسی‌های انجام شده در مراجع به انرژی اکتیواسیون کمتری نیاز دارد [۱۸۲]. بنابراین، اکسنده ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید در حلال ۱-۲ دی کلرواتان به عنوان اکسنده برتر برای ادامه بررسی‌ها انتخاب شد. علاوه بر آن دلیل دیگر کارآمدتر بودن ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید می‌تواند به علت وجود پیوند ضعیف O-O در آن نسبت به H_2O_2 باشد. محصول فرعی واکنش (ترشیو بوتیل الکل) به سادگی به کمک تقطیر جدا می‌شود و می‌تواند بازیابی شود یا در دیگر فرآیندهای صنعتی استفاده شود [۱۵۲].



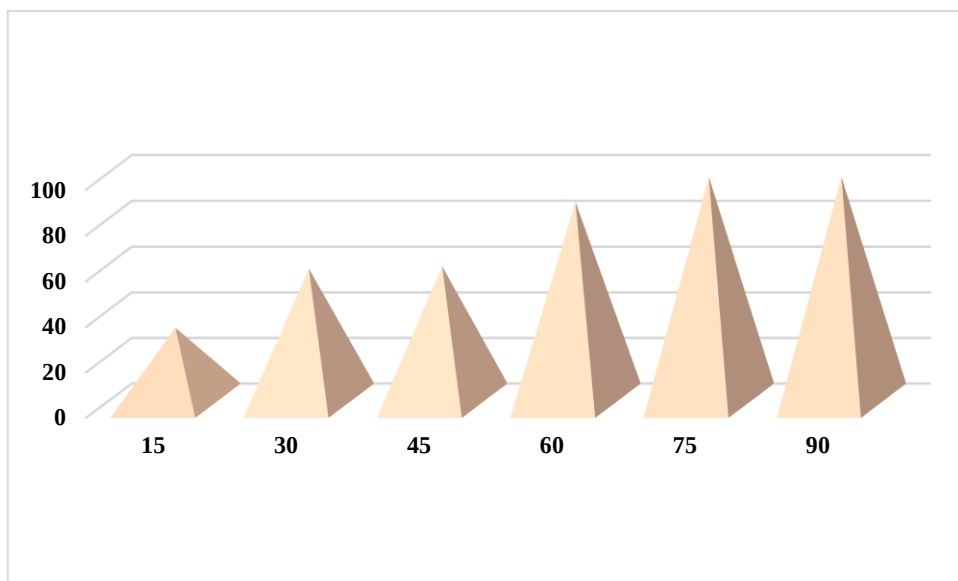
شکل (۳-۱۰): نتایج بررسی اکسندهای مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

شرایط: سیکلو اکتن: ۰/۷ mmol , کاتالیزگر: ۲۰ میلی گرم، حلال: ۲ml, زمان: ۱۰۰ دقیقه، اکسنده: ۱/۴mmol

۳-۴-۱-۳ اثر زمان

به منظور تعیین این که آیا طولانی کردن مدت زمان بر روی بازده کاتالیزوری اثر گذار است یا خیر، واکنش در بازه‌های زمانی مختلفی انجام گرفت. نتایج مشاهده شده بر اساس نمودار رسم شده در شکل (۳-۱۱)

مشاهده شد که هرچه زمان واکنش بیشتر شود، بازده واکنش افزایش می‌یابد تا زمانی که به بالاترین بازده ممکن برسد. پس از آن دیگر هیچ افزایشی در بازده دیده نمی‌شود. (جدول (۳-۳)، ردیف ۱۱-۱۶)

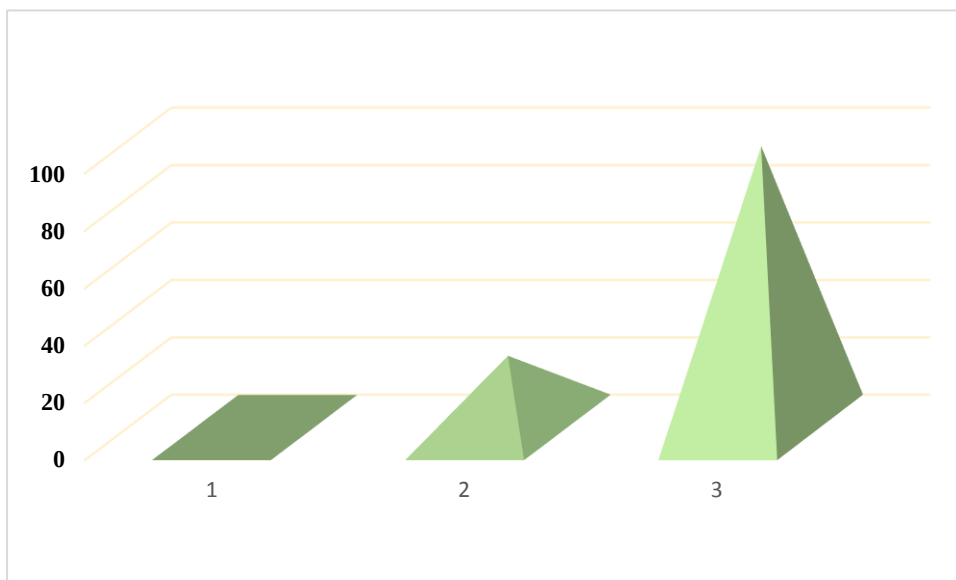


شکل (۳-۱۱) : نتایج بررسی زمان‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

شرایط: سیکلواکتن: ۰/۷ mmol , کاتالیزگر: ۲۰ میلی گرم، حلال: ۲ ml، TBHP: ۱/۴ mmol

۳-۴-۱-۴ اثر دما

برای بررسی اثر دما بر روی بازده اپوکسایش، واکنش با حفظ باقی پارامترها در شرایط ثابت در سه دمای ۲۵ °C، ۴۰ و ۸۴ (نقطه جوش حلال دی کلرواتان)، انجام گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که در دمای ۲۵ °C هیچ تبدیلی مشاهده نشد و در دمای ۴۰ °C درصد تبدیل سیکلواکتن تنها ۲۵٪ بوده است. این در حالی است که افزایش دما از ۴۰ °C به ۸۴ °C درصد تبدیل را از ۲۵٪ به ۹۸٪ افزایش داد. بنابراین دمای ۸۴ °C به عنوان دمای بهینه برای مطالعات بعدی انتخاب شد. نتایج به صورت نمودار در شکل (۳-۱۲) آورده شده است.



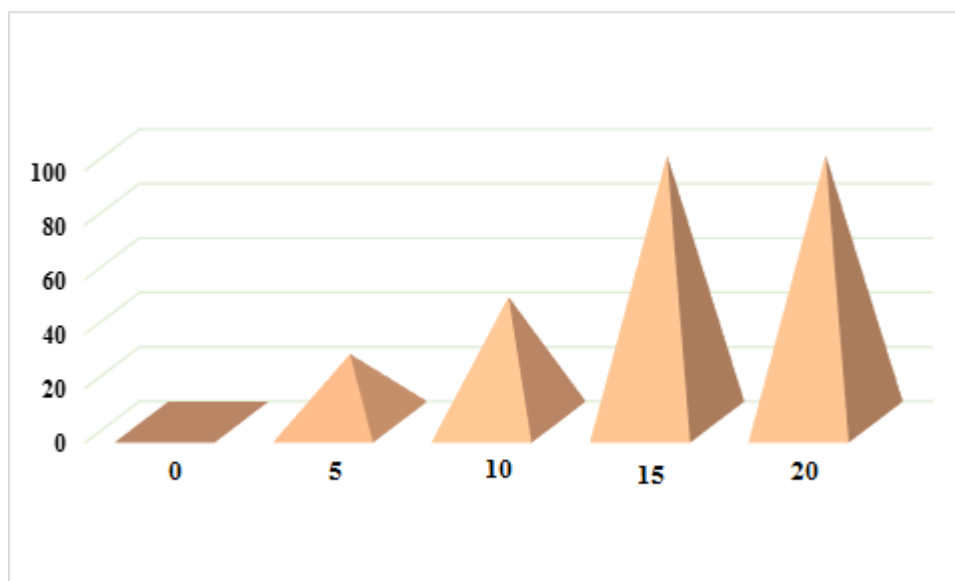
شکل (۳-۱۲): نتایج بررسی دماهای مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

شرایط: سیکلواکتن: ۰/۷ mmol, کاتالیزگر: ۱۵ میلی گرم، حلال: ۲ ml، TBHP: ۱/۴ mmol

۳-۴-۵ اثر مقدار کاتالیزگر

از یک طرف مقدار کاتالیزگر فاکتور کلیدی در اپوکسایش است که به طور مستقیم بر روی بازده اپوکسایش اثر می‌گذارد و از طرف دیگر، امکان استفاده از کمترین مقدار آن در واکنش منجر به استفاده از آن به عنوان کاتالیزگر مقرون به صرفه جهت کاربردهای صنعتی می‌شود. در این راستا، کارایی کاتالیزوری آن در مقادیر بین ۲۰-۵ mg مطالعه شد. همچنین از یک سیستم به عنوان سیستم س با حضور تمامی واکنشگرها بدون وجود کاتالیزگر استفاده شد تا لزوم نیاز به کاتالیزگر ثابت شود. عدم مشاهده هیچ گونه بازده در نمونه شاهد تأیید کننده اهمیت حضور کاتالیزگر جهت انجام فرآیند کاتالیزوری بود. علاوه بر آن مقدار کاتالیزگر رابطه مستقیمی با بازده اپوکسایش دارد، به طوری که مقدار ۱۵ mg بالاترین مقدار محصول را به دست داد و به عنوان مقدار بهینه استفاده شد و با افزایش مقدار کاتالیزگر به بیش از این میزان، افزایش کارایی مشاهده نشد. افزایش بازده کاتالیزوری به دنبال افزایش میزان کاتالیزگر موجود در واکنش، می‌تواند به افزایش مراکز

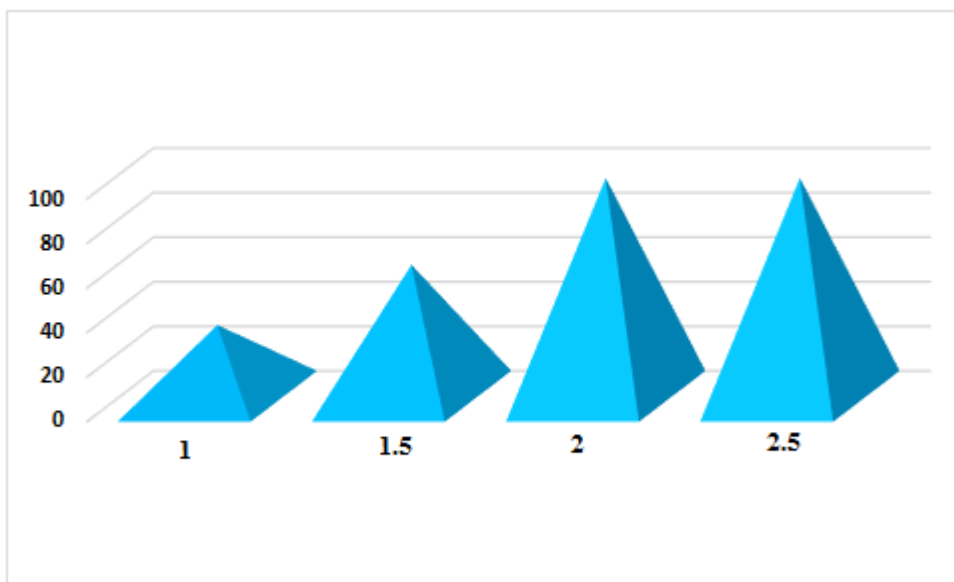
کاتالیزوری فعال برای اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن نسبت داده شود. نتایج در جدول (۳-۳) ردیف ۲۱-۱۷ و شکل (۳-۱۳) آورده شده است.



شکل (۳-۱۳): نتایج بررسی مقادیر مختلف کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلوآکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-
 شرایط: سیکلو آکتن: ۰/۷ mmol ، حلال: ۲ ml ، زمان: ۷۵ دقیقه، اکسنده: ۱/۴ mmol

۳-۴-۱-۶ اثر نسبت اکسنده به واکنشگر

مهمترین عاملی که به شکل مثبت در فرآیند اپوکسایش کاتالیزوری تاثیر گذار است نسبت اکسنده به کاتالیزگر است. نتایج به دست آمده که در جدول (۳-۳) ردیف ۱۵ و ۲۱-۲۳ آورده شده اند، نشان دادند که بهترین نسبت اکسنده TBHP به کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ مقدار ۲ می باشد. هرچند افزایش نسبت به ۲/۵ تاثیر چندانی در افزایش بازده کاتالیزگری نگذاشته است، اما کاهش مقدار آن به شکل بارزی سبب کاهش میزان درصد محصول خواهد شد. شکل (۳-۱۴).



شکل (۳-۱۴): نتایج بررسی نسبت اکسنده به واکنشگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-

MoO₂، شرایط: سیکلو اکتن: ۰/۷ mmol، کاتالیزگر: ۱۵ میلی گرم، حلال: ۲ml، زمان: ۷۵ دقیقه، اکسنده: ۱/۴mmol

۳-۴-۱-۷ اپوکسایش آلکن‌ها به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂

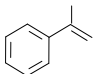
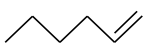
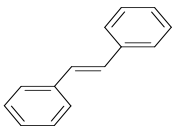
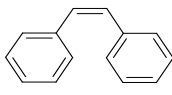
به دلیل کارایی بالای کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ در اپوکسایش سیکلواکتن، فعالیت کاتالیزوری آن در اپوکسایش آلکن‌های دیگری نیز به همین شکل بررسی شد که نتایج آن‌ها در جدول (۳-۴) آورده شده‌اند. یک سیستم شاهد بدون کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ (یا در حضور Sep یا Sep-Am) نیز در نظر گرفته شد و درصد تبدیل کمی حتی پس از گذشت ۵ ساعت از خود نشان داد، در حالی که در حضور کاتالیزگر دامنه وسیعی از آلکن‌های خطی و حلقوی توانستند به شکل کارامدی (بین ۶۰-۱۰۰٪) و به صورت انتخاب پذیر به اپوکسید متناظر تبدیل شوند. زمانی که جهت تکمیل واکنش به آلکن‌های حلقوی برای انجام واکنش کاتالیزوری داده شد، کمتر از آلکن‌های خطی است، و به طور شگفت انگیزی فعالیت و انتخاب پذیری بالاتری از خود نشان دادند. این می‌تواند مربوط به دانسیته الکترونی بالاتر آلکن‌های حلقوی در مقایسه با آلکن‌های خطی باشد که به دستیابی آسان‌تر اکسنده به مراکز الکترونی کمک می‌کند. به عنوان مقایسه، سیکلواکتن

۱۰۰٪ انتخاب پذیری و ۹۸٪ تبدیل نشان داد، در حالی که سیکلوهگزن (با دو اتم کربن کمتر و به دنبال آن دانسیته الکترونی پایین تر) ۸۹٪ انتخاب پذیری و ۹۷٪ تبدیل از خود نشان داد. α-متیل استایرن در مقایسه با استایرن کمی درصد تبدیل بالاتر و در مقابل انتخاب پذیری پایین تری در زمان کمتر نشان داد، که باز هم می تواند به دانسیته الکترونی بالاتر آن در نتیجه وجود گروه متیل الکترون دهنده ای که به حلقه متصل است نسبت داد. ۱-اکتن و ۱-هگزن به عنوان آلکن های خطی با ویژگی الکترون دهنده گی پایین تر انتخاب شدند که درصد تبدیل پایین تری نشان دادند. در مقایسه راندمان کاتالیزوری این دو آلکن خطی با هم دیگر، ۱-هگزن تبدیل بالاتری نشان داد که می تواند مربوط به ممانعت فضایی بیشتر اطراف ۱-اکتن به دلیل حمل گروه هگزیل به وسیله پیوند دوگانه آن باشد، که بزرگتر از گروه بوتیلی است که پیوند دوگانه ۱-هگزن با خود حمل می کند [۱۵۳]. از آنجایی که این قضیه رسیدن آلکن به اتم اکسیژن اکسنده را سخت می کند، منجر به کاهش سرعت واکنش می شود. هر چند درمورد ترانس-استیلبن، واکنش اپوکسایش انتخاب پذیری چشمگیر ۱۰۰٪ را در تولید اپوکسید مورد نظر در طول ۲ ساعت از خود نشان داد، با این وجود در اپوکسایش سیس-استیلبن مخلوطی از اپوکسید سیس و ترانس-استیلبن با نسبت زیاد اپوکسید سیس به ترانس به دست آمد.

جدول (۳-۴): اپوکسایش آلکن ها در حضور TBHP به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂ و کاتالیزگر همگن MoO₂(acac)₂ تحت شرایط رفلکس^a

Sep-Am-MoO ₂					MoO ₂ (acac) ₂	
آلکن	درصد تبدیل اپوکسید ^b	انتخاب پذیری (%)	زمان (min)	TOF (h ⁻¹)	MoO ₂ (acac) ₂ تبدیل (%)	(%) انتخاب پذیری
	۹۸ (۹۸)	۱۰۰	۷۵	۷۴/۱۶	۹۱	۱۰۰

ادامه جدول (۳-۴)

Sep-Am-MoO ₂					MoO ₂ (acac) ₂	
آلکن	درصد تبدیل پوکسید ^b	(%) انتخاب پذیری	زمان (min)	TOF (h ⁻¹)	MoO ₂ (acac) ₂ (%) تبدیل	(%) انتخاب پذیری
	۹۷ (۸۹) ^c	۹۱/۷۵	۷۵	۶۷/۳۵	۹۰	۸۲
	۹۳ (۸۷) ^d	۹۳/۵۴	۱۰۰	۴۹/۵۷	۷۸	۵۲
	۹۵ (۸۲) ^e	۸۶/۳	۹۰	۵۱/۷۱	۹۰	۶۱
	۸۳ (۸۳)	۱۰۰	۱۸۰	۲۶/۱۷	۶۹	۶۹
	۶۱ (۶۱)	۱۰۰	۱۸۰	۱۹/۲۳	۴۳	۴۳
	۱۰۰ (۱۰۰) ^f	۱۰۰ (ترانس) ^g	۱۲۰	۴۷/۲۹	۸۵	۱۰۰
	۹۵ (۹۵) ^f	۹۰ (سیس) و ۵ (ترانس) ^h	۱۲۰	۴۵	۷۷	۴۰ (سیس) و ۳۷ (ترانس) ^h

^a شرایط واکنش: آلکن (۰/۷ mmol)، TBHP (۱/۴ mmol)، کاتالیزگر (۱۵ mg)، ۰/۰۰۷۴ mmol مولیبدن، (۲ ml) C₂H₂Cl₂.

^b بازده GC بر اساس آلکن اولیه است.

^c محصول فرعی ۸٪ است.

^d محصول فرعی ۶٪ است.

^e محصول فرعی ۱۳٪ است.

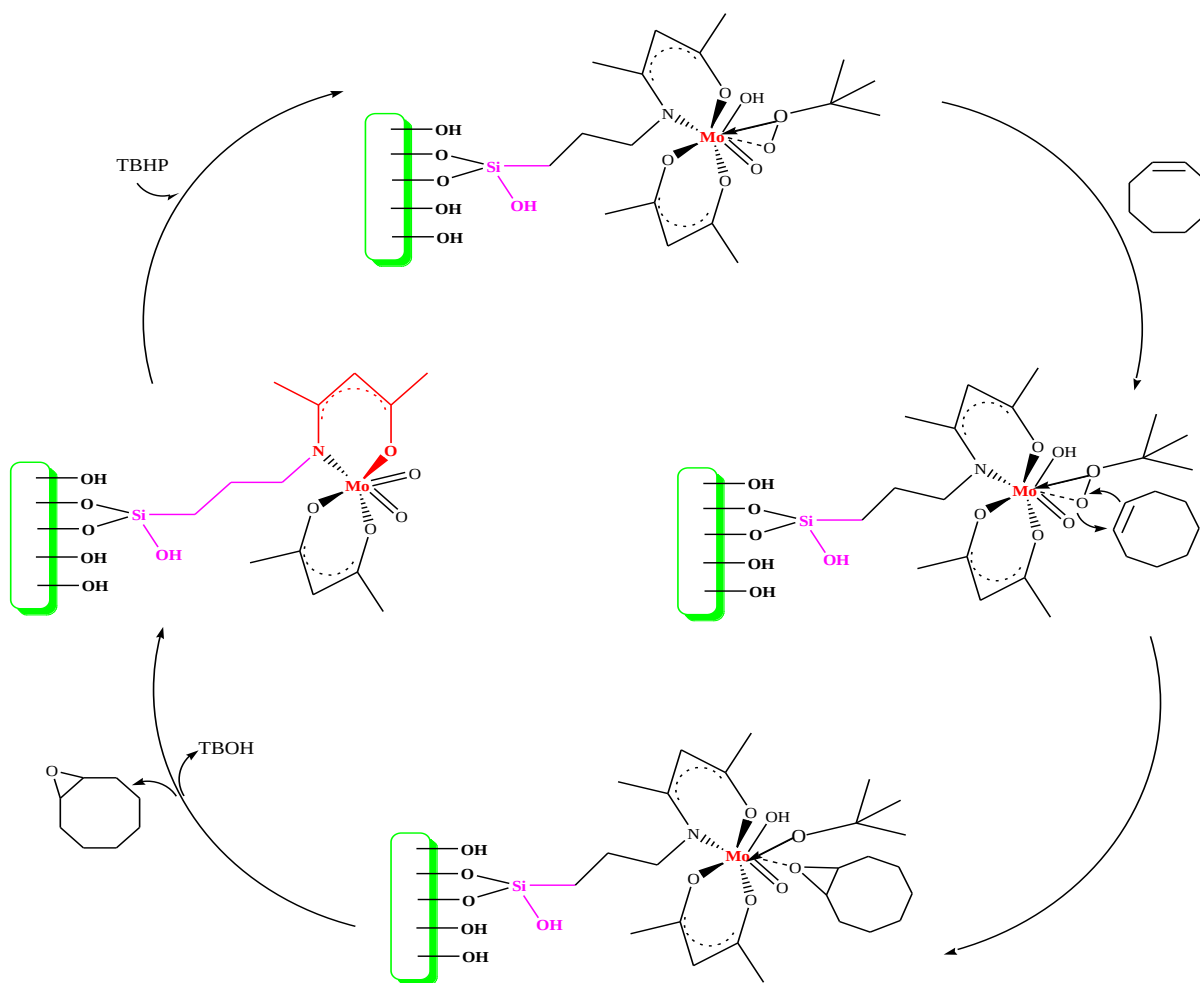
^f داده‌های 1H NMR و GLC راندمان گزارش شده را تأیید می‌کنند.

^g بر اساس داده‌های 1H NMR ایزومر ترانس تنها محصول هست.

^h بر اساس داده‌های 1H NMR هر دو ایزومر ترانس و سیس به دست آمدند.

۳-۱-۵ بررسی مکانیسم واکنش کاتالیزوری

بر اساس نتایج تجربی و دیگر گزارش‌ها [۱۵۴-۱۵۶]، مکانیسم اپوکسایش سیکلو اکتن به وسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ در طرح ۳-۳ نمایش داده شده است. چرخه کاتالیزوری شامل انتقال پروتون TBHP به یکی از اتم‌های اکسیژن انتهایی گروه MoO₂ و کئوردیناسیون آنیون t-BuOO⁻ به مرکز اسید لوئیس اتم مولیبدن می‌باشد. به دنبال آن آلکن به مرکز یون فلزی نزدیک می‌شود. در مرحله بعد، اپوکسید تشکیل شده و آنیون ترشیوبوتیل پراکسید تبدیل به آنیون ترشیوبوتوکسید می‌شود.



طرح (۳-۳): مکانیسم پیشنهاد شده برای اپوکسایش آلکن با TBHP به وسیله Sep-Am-MoO₂

۳-۱-۶ مقایسه فعالیت کاتالیزگری Sep-Am-MoO₂ در دو حالت همگن و ناهمگن

برای مقایسه، فعالیت کاتالیزوری کاتالیزگر ناهمگن تثبیت شده بر روی بستر Sep-Am-MoO₂ با گونه همگن آن MoO₂(acac)₂ برای اپوکسایش آلکن‌ها در حضور TBHP به عنوان اکسنده در حلال CH₂Cl₂ تحت شرایط توضیح داده شده مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج کاتالیزوری در جدول (۳-۴) آورده شده‌اند. تثبیت MoO₂(acac)₂ بر روی بستر Sep-Am به شدت فعالیت کاتالیزگری و انتخاب پذیری جهت تولید اپوکسیدهای متناظر را افزایش می‌دهد. به عنوان مثال درصد تبدیل استایرن در حضور کاتالیزگر Sep-

Am-MoO₂ ۹۰/۸٪ و انتخاب پذیری اپوکسید ۶۳/۷٪ به دست آمد. در مقایسه با سیستم همگن، اثر قابل توجه کاتالیزگر ناهمگن می‌تواند مربوط به دلایل زیر باشد:

ناهمگن کردن کمپلکس فلز واسطه می‌تواند مانع دیمر شدن مکان‌های فعال و کاهش تولید دیمرهای μ -اکسو و μ -پراکسو و دیگر گونه‌های پلیمری شود که این اتفاق هر از گاهی در سیستم کاتالیزگری همگن رخ می‌دهد. علاوه بر آن افزایش فعالیت کاتالیزوری سیستم ناهمگن می‌تواند در نتیجه اتصال قوی بین بستر سپولیت و کمپلکس فلزی باشد. این مکانیسم به سادگی واکنش‌های سریع تر آلکن‌های غنی از الکترون را در مقابل با آلکن‌های ضعیف از نظر الکترون توضیح می‌دهد.

۳-۱-۷ مقایسه فعالیت سیستم کاتالیزوری Sep-Am-MoO₂/TBHP با مطالعات پیشین

نتایج این مقایسه در جدول (۳-۵) آورده شده است. سیستم کاتالیزوری MoO₂(acac)₂ که بر روی Sep قرار گرفته است، فرکانس تبدیل (TOF) بالاتری از خود نشان دادند. در مقایسه با دیگر سیستم‌های کاتالیزوری، روش پیشنهاد شده در مورد مقدار کاتالیزگر و زمان واکنش نتایج بهتری از خود نشان داد. در واقع کاتالیزگر بهینه شده درصد تبدیل بهتری در مدت زمان واکنش و مقدار کاتالیزگر کمتری نشان داد.

جدول (۳-۵): مقایسه نتایج به دست آمده از اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ با مطالعات پیشین

کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mmol)	زمان (h)	راندمان (%)	مقدار سیکلواکتن (mmol)	TOF (h ⁻¹)	مرجع
Mo(CO) ₆ @PS	۰/۰۱	۲/۵	۱۰۰	۰/۲۵	۱۰	[157]
MoO ₂ salen-SBA-15	۰/۰۰۲۶	۸	۴۹/۱	۵	۲۵/۶	[158]
MoO ₂ (acac) ₂ / MCM41	۰/۰۰۸۷	۲۴	۳۰	۸	۱/۱۴	[159]
Mo-APTS-AC	۰/۰۶۰	۸	۹۹	۸	۱۶۵	[160]

ادامه جدول (۳-۵)

کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mmol)	زمان (h)	راندمان (%)	مقدار سیکلواکتن (mmol)	TOF (h ⁻¹)	مرجع
MoO(O ₂) ₂ /UiO-66-NH ₂ -TC	۰/۰۱۲	۱	۹۴	۰/۵	۳۹/۱۶	[161]
Sep-Am-MoO ₂	۰/۰۰۷۴	۷۵(min)	۹۸	۰/۷	۷۴/۱۶	This work

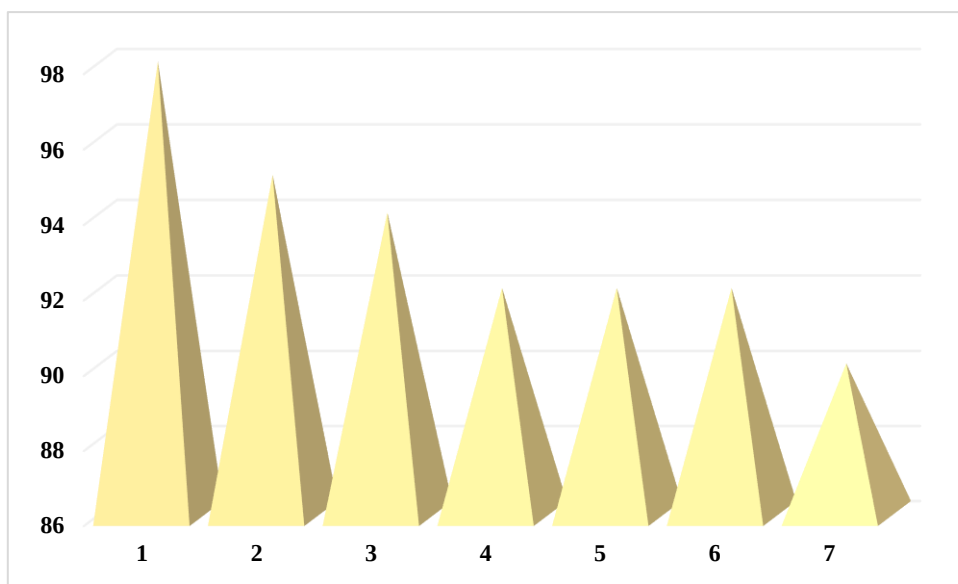
۳-۱-۸ واکنش اپوکسایش به وسیله Sep-Am-MoO₂ در مقادیر بالا

واکنش اپوکسایش سیکلواکتن همچنین در مقادیر بالا (۵۰ برابر) انجام گرفت. به این منظور یک بالن ته گرد ۲۵۰ ml با ۷۵۰ mg کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂، ۳۵ mmol، ۱۰۰ ml حلال CH₂Cl₂ و ۷۰ mmol اکسنده tert-BuOOH پر شد. مخلوط واکنش تا ۸۴ °C به مدت ۷۵ دقیقه حرارت داده شد. نتایج نشان داد که بازده اپوکسید تقریباً مشابه اندازه آزمایشگاهی می باشد (۱۰۰٪ انتخاب پذیری برای ۱ و ۲-سیکلواکتن اپوکسید و ۹۴٪ بازده به وسیله دستگاه GC تعیین شد. همچنین ۹۰٪ بازده برای محصول جدا شده به دست آمد).

۳-۱-۹ بازیابی و شستشوی کاتالیزگر

توانایی کاتالیزگر ناهمگن در بازیابی برای دفعات متعدد با تقریباً بدون کاهش راندمان، به عنوان مزیت اصلی آن ها نسبت به کاتالیزگرهای همگن به حساب می آید. در این جا برای مطالعه بازیابی کاتالیزگر، کاتالیزگر صاف شد، شستشو داده شد و خشک شد و سپس برای دفعه بعدی استفاده شد. این کار به دفعات تکرار شد. نتایج به دست آمده نشان دهنده میزان کمی کاهش در فعالیت کاتالیزوری پس از هفت بار بازیابی بوده

است که در جدول (۳-۶) و شکل (۳-۱۵) آورده شده اند. این مطلب تأیید کننده وجود پیوندهای قوی بین اتم‌های مولیبدن با گروه عاملی آمین موجود بر روی سطح سیپولیت است که حتی پس از شستشو هم این پیوند به خوبی حفظ می‌شود.



شکل (۳-۱۵): نتایج بررسی بازیابی‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Sep-Am-MoO₂

شرایط: سیکلواکتن: ۰/۷ mmol , کاتالیزگر: ۱۵ میلی گرم، حلال: ۲ml, زمان: ۷۵ دقیقه، اکسنده: ۱/۴mmol

علاوه بر آن به منظور نشان دادن ناهمگنی کاتالیزگر، تست شستشو انجام داده شد که در آن شرایط بهینه واکنش به کار رفت. به این منظور، کاتالیزگر با سانتریفیوژ کردن مخلوط واکنش بعد از ۳۵ دقیقه جدا شد و واکنش بدون حضور کاتالیزگر تا ۷۵ دقیقه ادامه داد. نتایج نشان داد که با خروج کاتالیزگر واکنش متوقف شده و پیشرفت بیشتری در واکنش جهت تبدیل سیس-سیکلو اکتن به اپوکسید متناظر آن ایجاد نمی‌شود. در حالی که واکنش هنگامی که در حضور کاتالیزگر به حالت معمول ادامه یافت، درصد تبدیل بیشتری از خود نشان داد.

علاوه بر آن، مقدار مولیبدن در کاتالیزگری که هفت بار بازیابی شده است، به وسیله تکنیک پلاسما جفت شده القایی اندازه گیری شد. نتیجه مشاهده شده ($0/45 \text{ mmol g}^{-1}$) بسیار نزدیک مقدار به دست آمده از کاتالیزگر تازه تهیه شده ($0/47 \text{ mmol g}^{-1}$) بود. این نتایج ثابت کرد که کاتالیزگر تهیه شده بسیار پایدار و ناهمگن است، و در عین حال کارایی کاتالیزوری بالایی به دفعات مکرر دارد. ساختار کاتالیزگر بازیابی شده نیز به وسیله آنالیز XRD بررسی شد. همان گونه که در شکل c (۳-۵) مشاهده شده است، ساختار کاتالیزگر Sep-Am-Mo پس از هفت بار بازیابی هیچ تغییری نکرده است.

جدول (۳-۶): اپوکسایش سیس-سیکلوآکتن با TBHP در شرایط رفلکس به وسیله کاتالیزگر بازیابی شده^a

شماره دفعات	راندمان اپوکسید (%) ^b	TOF (hr^{-1}) ^c	مولیبدن شسته شده (%) ^d
۱	۹۸	۷۴/۱۶	یافت نشد
۲	۹۵	۷۱/۸۹	یافت نشد
۳	۹۴	۷۱/۱۳	یافت نشد
۴	۹۲	۶۹/۶۱	یافت نشد
۵	۹۲	۶۹/۶۱	یافت نشد
۶	۹۲	۶۹/۶۱	یافت نشد
۷	۹۰	۶۸/۱۰	یافت نشد

^a آلکن ($0/7 \text{ mmol}$)، TBHP ($1/4 \text{ mmol}$)، کاتالیزگر (15 mg)، $0/074 \text{ mmol}$ مولیبدن، $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ (2 ml)، زمان (75 min)

^b داده های GC بر اساس سیکلوآکتن اولیه می باشد.

^c TOF: (مول واکنش گر)/(راندمان)/(مول کاتالیزگر)(زمان)

^d به وسیله آنالیز ICP تعیین شد.

۳-۱-۱۰ نتیجه گیری

این تحقیق یک کاتالیزگر مولیبدن جدید، قابل بازیابی و دارای انتخاب پذیری بالا از طریق تثبیت کمپلکس مولیبدن بر روی سطح سپیولیت طبیعی عامل دار شده به وسیله تری(متوکسی سیلیل) پروپیل آمین (MSPA) برای اپوکسایش آلکن ها طراحی و معرفی شد. ارزیابی نتایج به دست آمده تائید کرد که $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ به خوبی بر روی سطح سپیولیت عامل دار شده متصل شده است. علاوه بر آن، مشخص شد که فعالیت این کاتالیزگر از نظر زمان واکنش، بازده، قیمت، انتخاب پذیری و فرکانس تبدیل در مقایسه با دیگر کاتالیزگرهای گزارش شده بسیار بهتر است. علاوه بر آن، کاتالیزگر Sep-Am-MoO₂ می تواند به راحتی از مخلوط واکنش با صاف کردن ساده، جدا شده و بازیابی شود و برای دفعات مکرر استفاده شود.

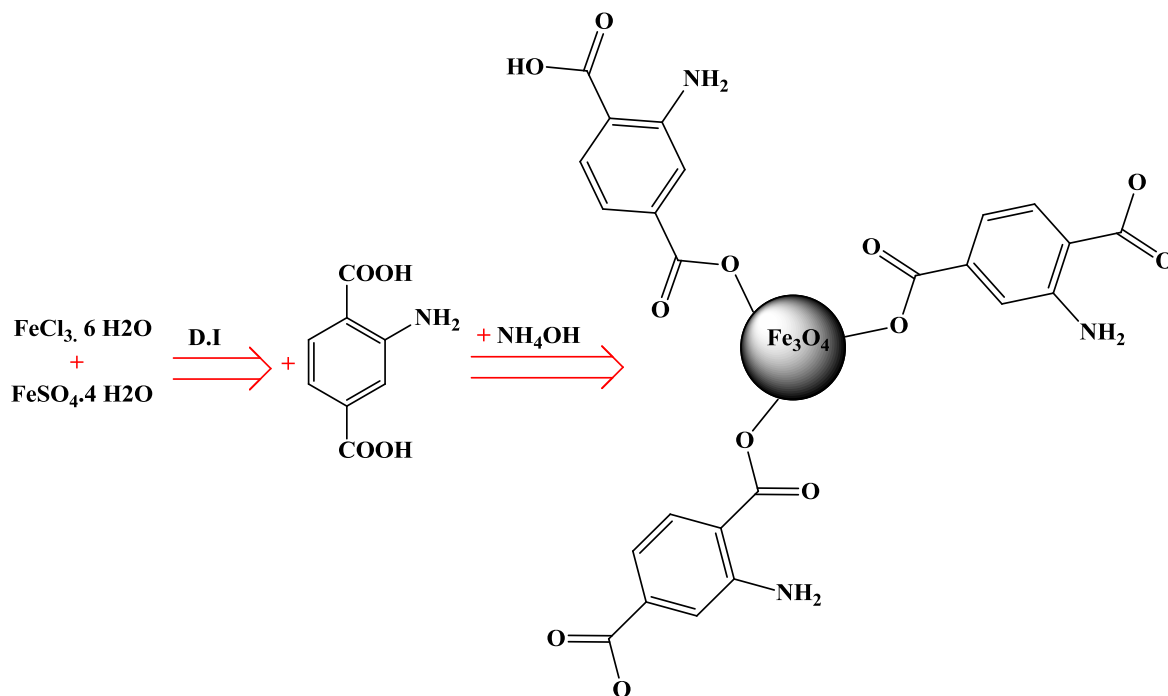
سرانجام وجود مواد خام ارزان و در دسترس، با فعالیت کاتالیزگری بالا، مراحل تهیه آسان و انتخاب پذیری جهت تهیه محصول اصلی، قابلیت بازیابی و عدم مشاهده مولیبدن در تست شستشو، می تواند این کاتالیزگر را به عنوان گزینه کارامدی برای کاربردهای صنعتی معرفی کند.

۳-۲ تهیه نانو کاتالیزگرهای مغناطیسی بر پایه MOF ها و بررسی کارایی آن ها در اپوکسایش آلکن ها

۳-۲-۱ تهیه نانوذرات مغناطیسی عامل دار شده با آمینو بنزن دی کربوکسیلیک اسید- Fe_3O_4 BDC

برای تهیه این نانوذرات همان طور که در طرح (۳-۴) نشان داده شده است، پیش ماده های نمک فلزات آهن (II) و (III) ابتدا در حلال آب دیونیزه به خوبی تحت شرایط بی اثر حل شده، سپس لیگاند بنزن دی کربوکسیلیک اسید که از پیش در حلال آب تا اندازه ای حل شده بود، به محلول فوق اضافه شد و پس از

گذشت مدت زمان مشخص، محلول آمونیاک جهت انجام فرآیند هیدرولیز فلز، به مخلوط اضافه گشته و با دور تند همزده شد تا نانو ذره مورد نظر تهیه شود.

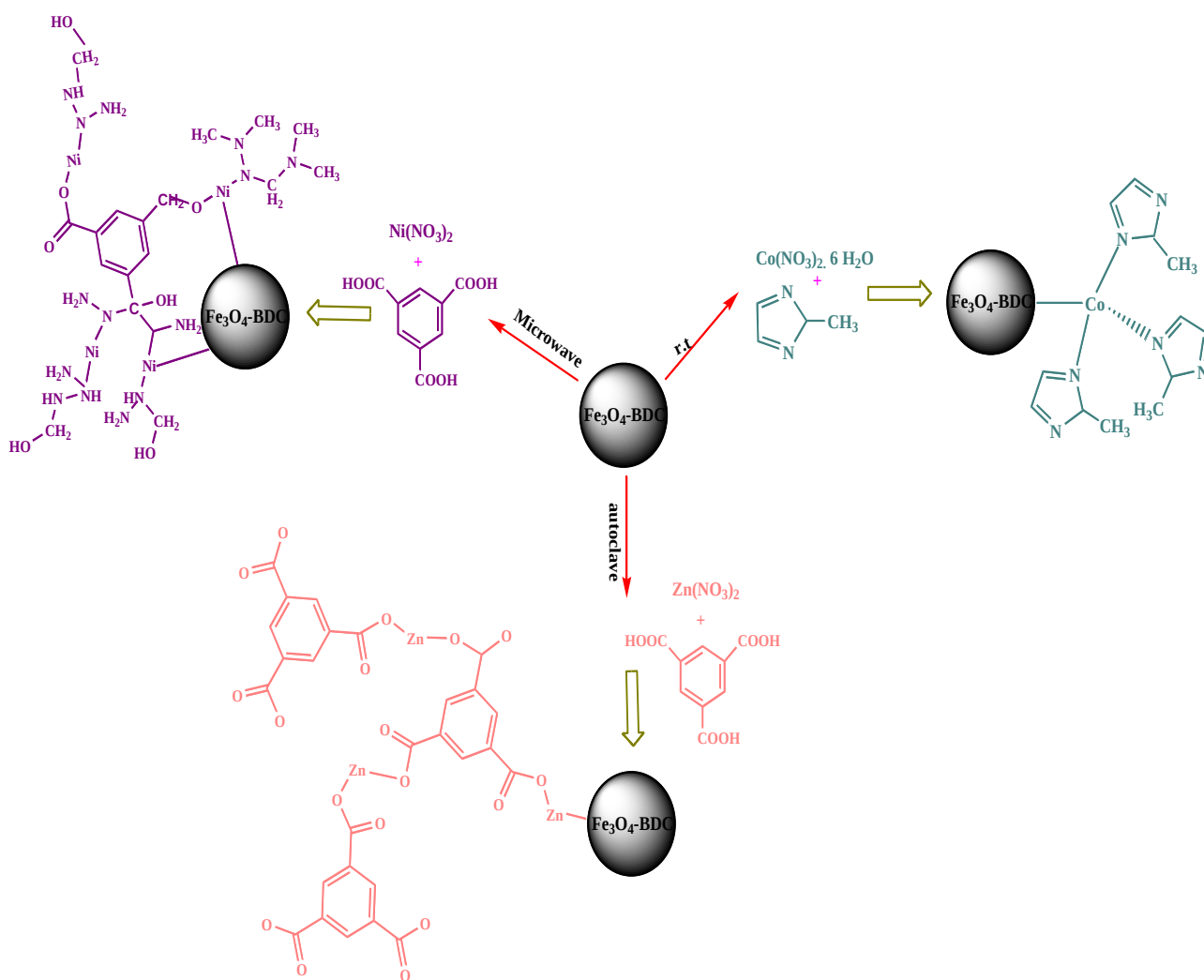


طرح (۳-۴): تهیه نانو ذره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$

۲-۲-۳ تهیه کاتالیزگرهای $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co/Ni/Zn-MOF}$

برای تهیه این کاتالیزگرها مطابق طرح (۳-۵)، ابتدا نانو ذره مغناطیسی عامل دار تهیه شده در بخش قبلی در حلال مورد نظر حل گشته و به کمک دستگاه اولتراسونیک به خوبی پخش گردید. سپس با توجه به اینکه قصد تهیه کدام یک از سه نوع MOF مورد نظر را داشته ایم، نوع نمک مربوط به تهیه آن انتخاب و در حلال مربوط به خود از پیش حل گشته و سپس به مخلوط نانو ذره مغناطیسی که در واقع در اینجا نقش هسته مغناطیسی را به عهده دارد، اضافه گردید. در این مرحله، بین گروه‌های کربوکسیل لیگاندهای بنزن دی کربوکسیلیک موجود بر روی سطح نانو ذره مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ با فلز اضافه شده اتصال

برقرار می‌شود. قدم بعدی اضافه کردن لیگاند مربوطه که پیش از این در حلال خود به خوبی حل شده است می‌باشد. اضافه شدن لیگاند در حقیقت مواد اولیه لازم برای ساخت نانو ذرات MOF را تکمیل و در نتیجه پوسته‌های MOF به دور هسته‌های نانوذرات مغناطیسی عامل‌دار شده تشکیل می‌گردند. در هر مرحله جهت اطمینان از پخش و ترکیب یکنواخت مواد، از دستگاه اولتراسونیک کمک گرفته شد. پس از اضافه شدن کامل پیش ماده‌ها نهایتاً بسته به نوع MOF مورد نظر جهت تهیه از روش‌های هم‌زدن در دمای اتاق، فرآیند سولوترمال و یا میکروویو برای تشکیل نانو ذرات MOF به دور نانوذرات مغناطیسی استفاده گردید.



طرح (۳-۵): تهیه نانوذرات مغناطیسی کبالت، نیکل و روی-MOF [۱۲۹]

۳-۲-۳ شواهد تشکیل نانو ذرات مغناطیسی MOF

ساختار نانو ذرات مغناطیسی تهیه شده به وسیله طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، الگوی پراش اشعه ایکس (XRD)، تصاویر FE-SEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی)، طیف سنجی پراکندگی انرژی (EDS)، پلاسمای جفت شده القایی (ICP)، مغناطیس سنج اشباع ارتعاشی (VSM) و ایزوترم‌های جذب و واجذب نیتروژن (BET) مورد تأیید قرار گرفتند.

طیف‌های FT-IR در شکل (۳-۱۶) آورده شده است. مطابقت نوارهای مشاهده شده با گزارش‌های پیش از این، دال بر تشکیل نانو ذرات مورد نظر بوده است.

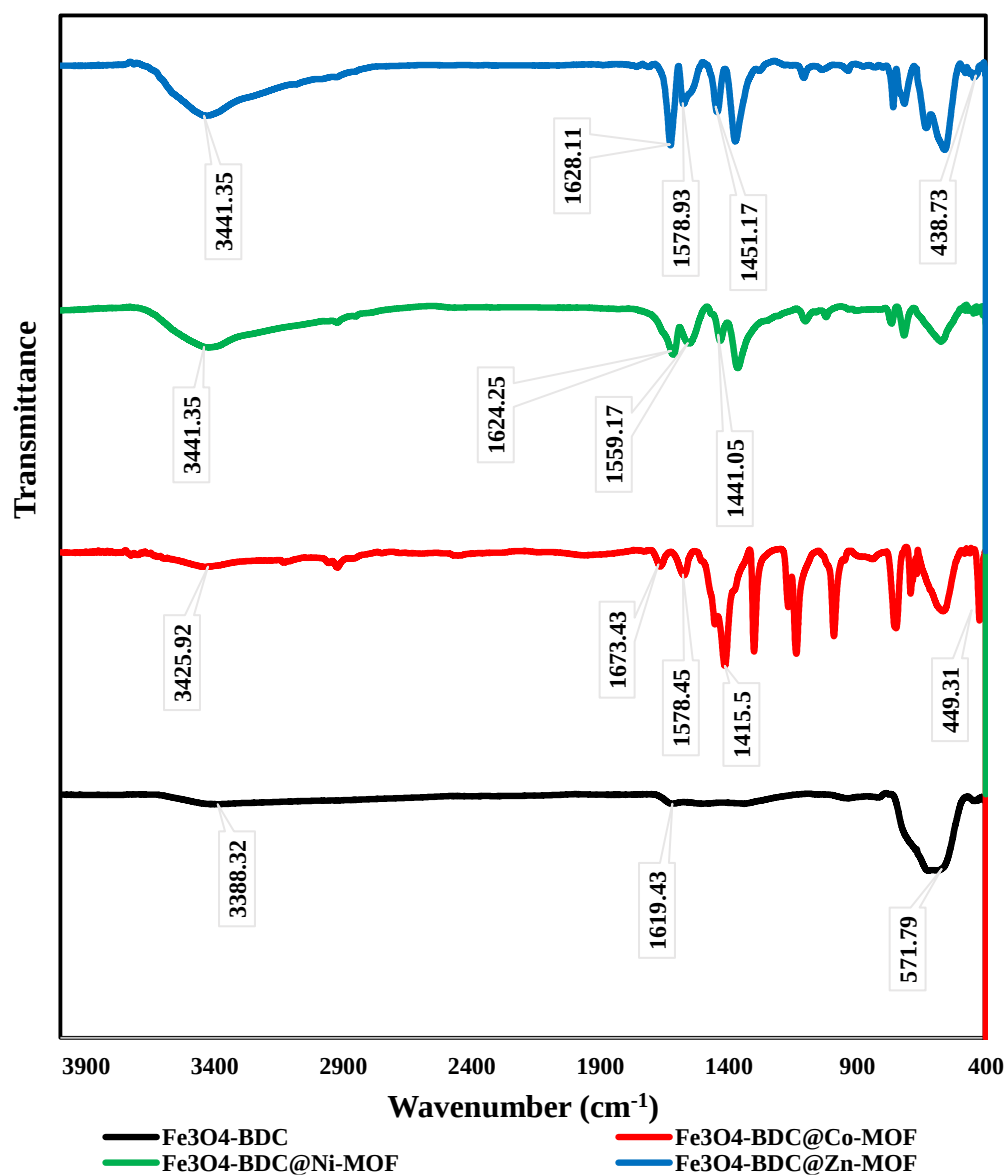
در مورد نانو ذره مغناطیسی عامل‌دار $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ تهیه شده، نوارهای موجود در 1619 و 3388 cm^{-1} دال بر وجود گروه‌های هیدروکسیل موجود بر روی سطح نانوذره می‌باشند. تشکیل پیوند بین اتم فلزی آهن با اکسیژن Fe-O در 571 cm^{-1} مشاهده شده است.

نانوذره مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ دارای نواری در 449 cm^{-1} می‌باشد که بازگو کننده تشکیل پیوند Co-N بین فلز کبالت و پیش ماده آلی ۲-متیل ایمیدازول می‌باشد. علاوه بر آن تشکیل پیوند Co-O بین MOF تشکیل شده و کربوکسیلات‌های نانو ذره مغناطیسی با نوار Fe-O تقریباً در حوالی ناحیه 500 cm^{-1} همپوشانی دارد. نوار مشاهده شده در 3425 cm^{-1} تأیید کننده پروتونه شدن لیگاند آلی می‌باشد.

در مورد نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ ، نوارهای شاخص Ni-O و Ni-N که به ترتیب تأیید کننده تشکیل MOF مورد نظر و همچنین تشکیل پیوند بین نانوذره مغناطیسی و MOF می‌باشد، در نواحی 510 و 560 cm^{-1} ظاهر می‌شوند که در این جا به دلیل همپوشانی با نوار تشکیل پیوند Fe-O قابل تشخیص نمی‌باشند.

نوار موجود در ناحیه 438 cm^{-1} می‌تواند نشان‌دهنده پیوند Zn-O جهت تشکیل نانو ذره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ مورد نظر باشد. در تمامی موارد نوارهای موجود بین نواحی 1400 – 1600 cm^{-1} نشان

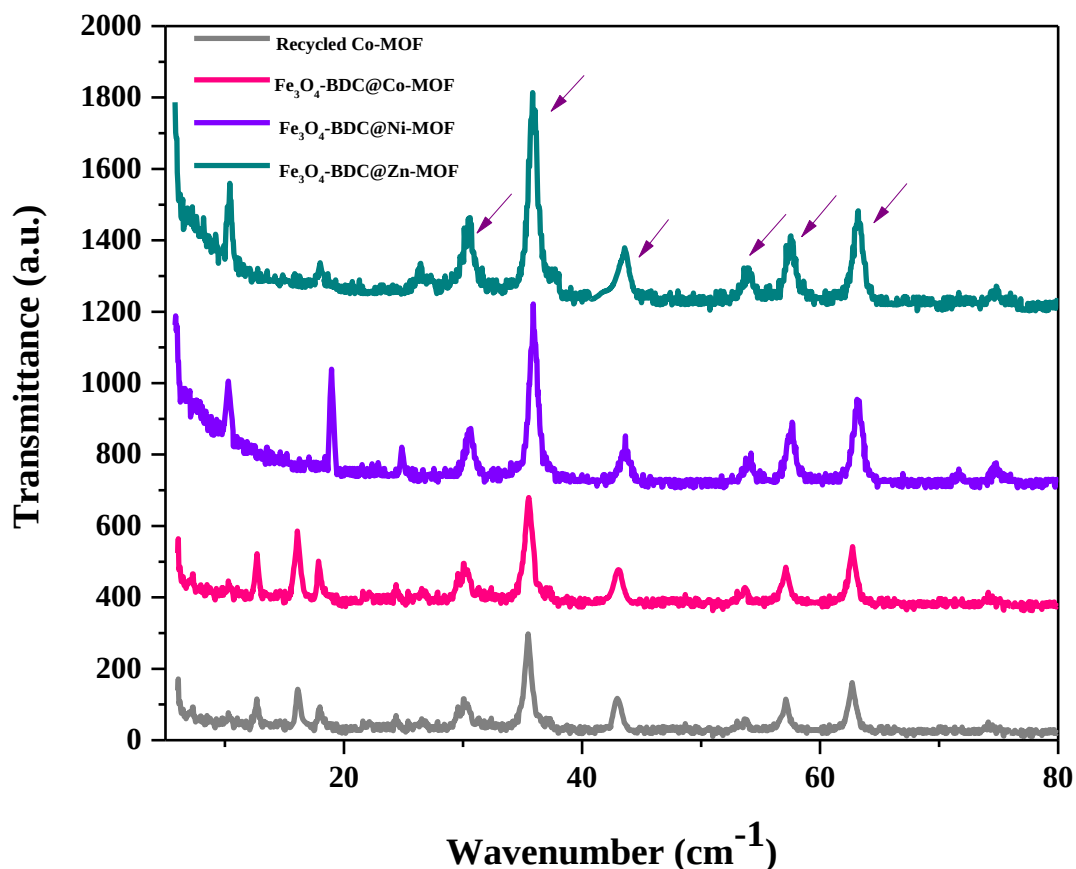
دهنده وجود پیوندهای C=O، C=C و C-O مربوط به گروه‌های کربوکسیلات و همچنین حلقه‌های آروماتیک می‌باشند. علاوه بر آن در مورد هر سه نانو ذره مغناطیسی MOF، پیوندهای C-N و CN-CHO مربوط به گروه‌های آلی آلیفاتیک حوالی ناحیه $900-1100\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده اند.



شکل (۱۶-۳): طیف‌های FT-IR نمونه‌های نانوذره مغناطیسی تهیه شده

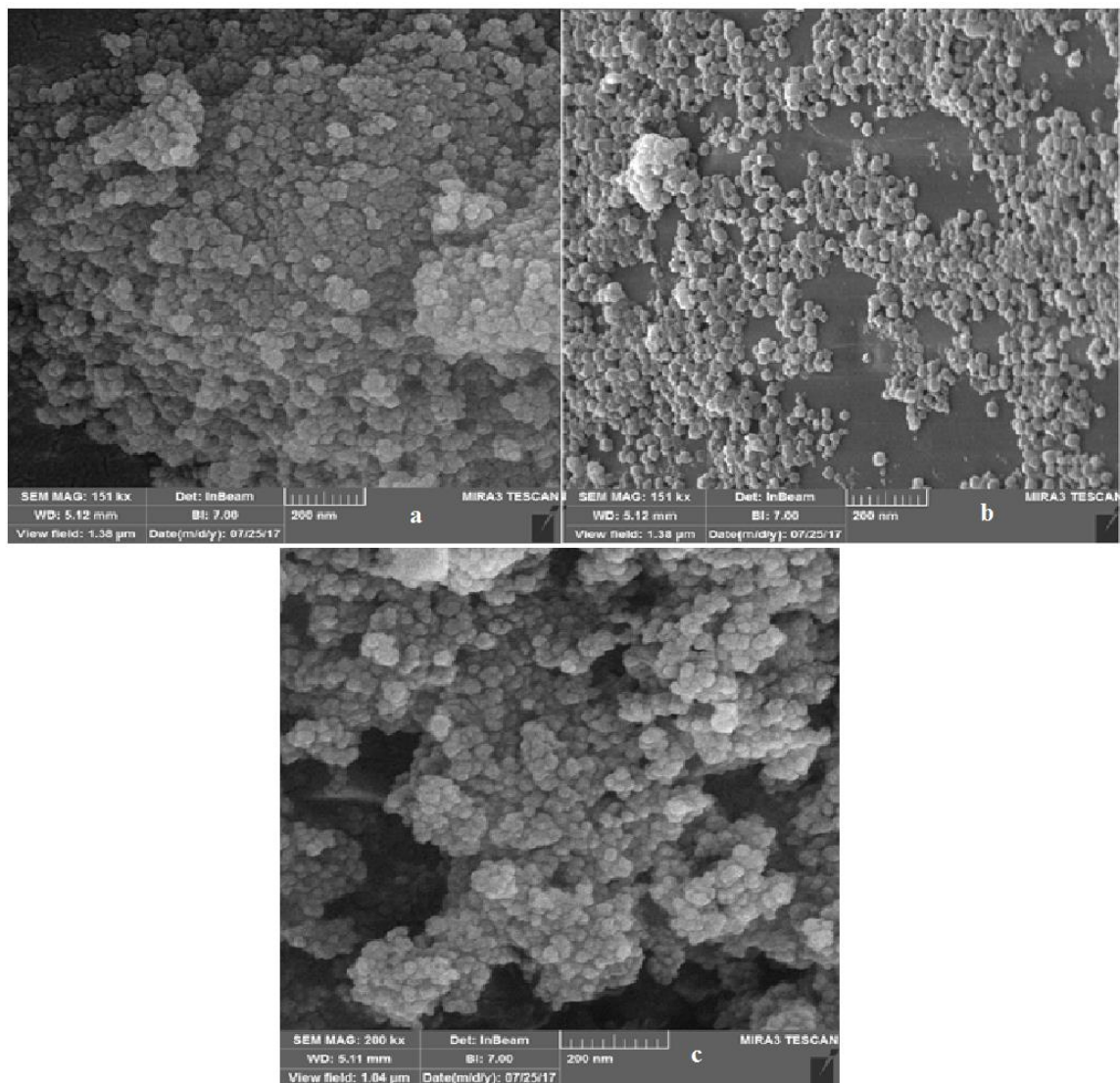
علاوه بر آن از الگوهای پراش اشعه ایکس (XRD) نیز جهت تائید ساختارهای تشکیل شده استفاده گردید. الگوی پراش اشعه ایکس نمونه‌های پودری، $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ ، $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ و همچنین نمونه Co-MOF بازیابی شده در شکل (۳-۱۷) آورده شده اند. در تمامی موارد، پراش اشعه ایکس به شکل نوارهایی دیده شده که کاملاً با الگوی پیش از این معرفی شده که در فصل چهارم به پیوست‌های شماره ۱، ۲، ۳ و ۴ آورده شده اند، مطابقت دارند. محل بروز نوارهای شاخص مربوط به نانو ذره مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ با فلش در شکل (۳-۱۷) نشان داده شده است. علاوه بر آن در الگوی XRD نمونه‌های نانو ذرات فلزی آلی مغناطیسی کبالت، نیکل و روی، بازتاب‌های شاخص و d-value تائید کننده عدم وجود هیچ گونه ناخالصی و تشکیل نمونه‌های تهیه شده در فاز خالص تک بلوری می‌باشد. همان گونه که در شکل (۳-۱۷) نشان داده شده است، بازتاب‌های اصلی $2\theta = 30^\circ$ ، 35° ، 43° ، 57° ، 63° در نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ با صفحات Fe_3O_4 در (220) ، (311) ، (400) ، (511) ، (440) مطابقت دارند. از داده‌های به دست آمده از پهنای پیک در نصف ارتفاع، اندازه ذرات $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ نزدیک به ۱۲ nm به دست آمد.

علاوه بر آن، الگوی پراش نمونه پودری $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ مغناطیسی پس از چندین بار استفاده و بازیابی نیز در شکل (۳-۱۷) آورده شده است. همان گونه که مشخص است، ساختار فاز بلوری نانو ذره دست نخورده باقی مانده و تنها با کاهش کمی در شدت نوارهای مربوط به Co-MOF همراه بوده است، در حالی که شدت نوارهای $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ ثابت باقی مانده است. کاهش شدت نوارها را می‌توان به از بین رفتن بخشی از ساختارها و یا حضور گروه‌هایی همچون مواد اولیه و حتی محصولات در داخل حفرات که می‌توانند باعث کاهش بلورینگی نمونه‌ها شوند نسبت داد. به طور کلی عدم مشاهده هیچ گونه تغییری در ساختار پس از انجام واکنش‌های پی در پی و بازیابی، تائید کننده پایداری نانو ذره و در نتیجه معرفی آن به عنوان گزینه‌ای کارآمد جهت انجام فعالیت‌های کاتالیزگری می‌باشد.



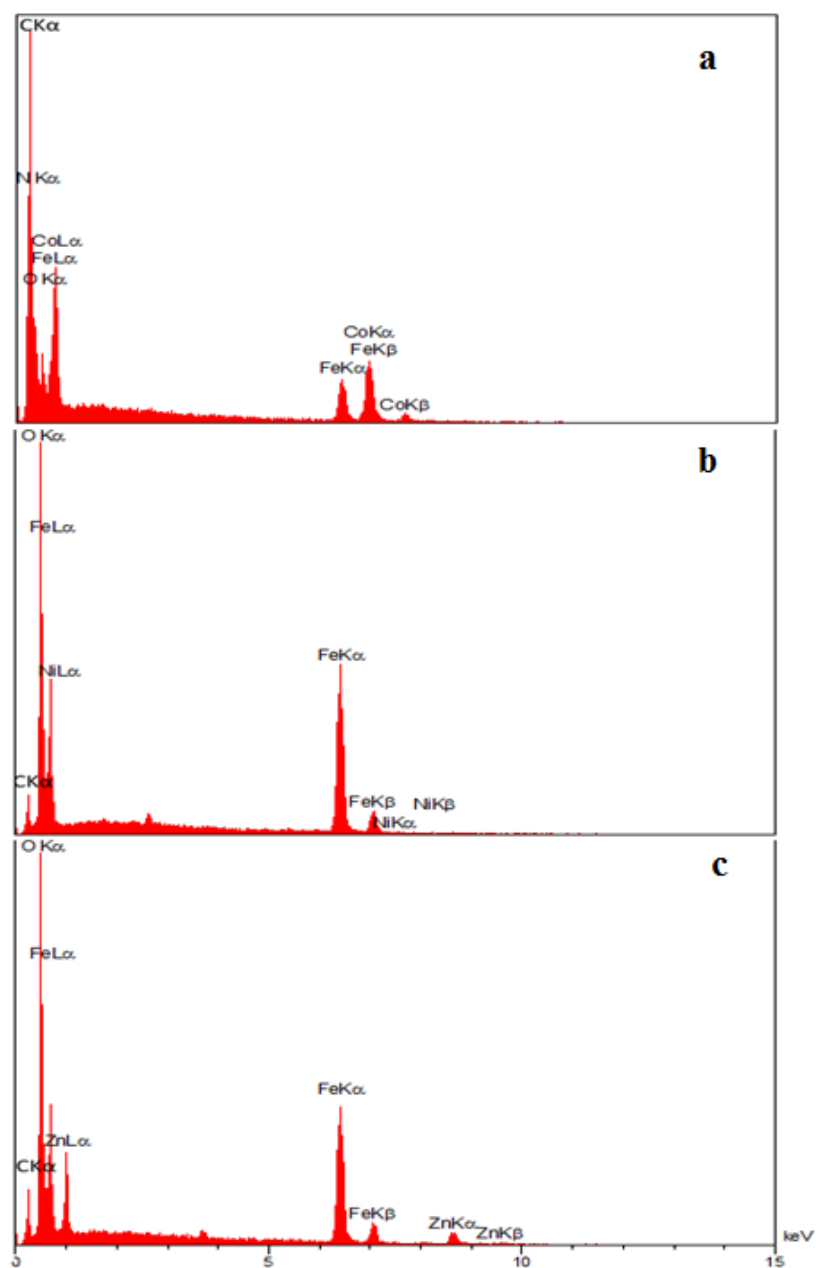
شکل (۳-۱۷): الگوی پراش XRD از نمونه‌های نانوذرات مغناطیسی تهیه شده و بازیابی شده

از تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی FE-SEM که در شکل (۳-۱۸) آورده شده اند، برای مشاهده مورفولوژی و دامنه اندازه ذرات در نمونه‌ها استفاده شد. مورفولوژی تمامی ذرات به شکل کروی و دامنه ابعاد ذرات در نمونه‌های $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ بین ۱۵-۳۰ nm به دست آمد، در حالی که در مورد نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ این دامنه عریض تر و همچنین با ابعاد بزرگ تر بین ۳۰-۵۰ nm مشاهده شد. علاوه بر آن نانوذره مغناطیسی کبالت در مقایسه با نانوذرات مغناطیسی نمونه‌های نیکل و روی، اندازه ذرات بزرگ تر، همگنی نمونه بیشتر و در عین حال چسبندگی بسیار کمتری مشاهده شده است. این مطلب می تواند به تفاوت بین روش‌های به کار رفته در تهیه نانو ذرات نسبت داده شود.



شکل (۳-۱۸): تصاویر میکروسکوپ الکترونی نمونه‌های a: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$, b: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$, c: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$

همزمان با تصویر برداری از سطح نانو ذرات، طیف پراکندگی انرژی به منظور تعیین درصد عناصر و میزان توزیع همگن ذرات در نقاط مختلف نمونه‌ها نیز گرفته شده است که در شکل (۳-۱۹) آورده شده است. داده‌ها و تصاویر حاکی از وجود عناصر تشکیل دهنده نانوذرات مغناطیسی که شامل کربن، اکسیژن، نیتروژن، آهن و فلزات کبالت، نیکل و روی در هریک از نمونه‌ها می‌باشد.



شکل (۳-۱۹): طیف سنجی پراکندگی انرژی (EDS) نمونه‌های a: Fe₃O₄-BDC@Co-MOF، b: Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF،

c: Fe₃O₄-BDC@Zn-MOF

علاوه بر آن، جهت تعیین دقیق درصد عنصر آهن و هر یک از عناصر کبالت، روی و نیکل به ترتیب در نمونه های $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ ، $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و $\text{Zn-MOF Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@}$ از طیف سنجی نشر نوری پلاسمای جفت شده القایی بهره گرفته شد. نتایج به دست آمده در جدول (۷-۳) آورده شده اند.

جدول (۷-۳): مقادیر عناصر موجود در نمونه های نانو ذرات مغناطیسی MOF

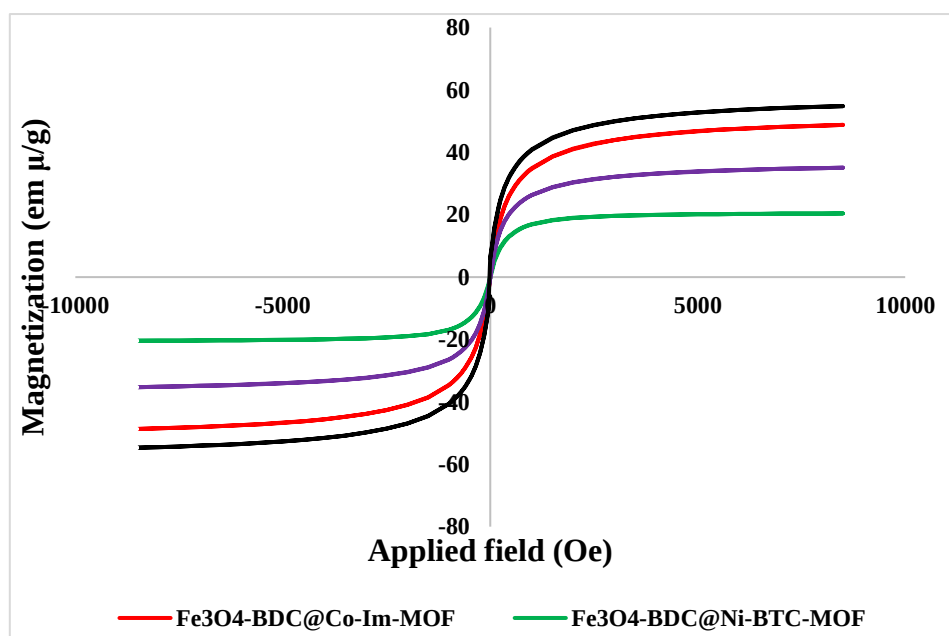
مقدار عنصر (mmol) /g نمونه	Fe	Co	Ni	Zn
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$	۰/۲۳۲	۰/۱۰۱	-	-
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$	۰/۴۴۶	-	۰/۱۵۳	-
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$	۰/۲۶۱	-	-	۰/۰۴۵

تعیین خواص مغناطیسی نانو ذرات به کمک آنالیز مغناطیس سنج اشباع ارتعاشی انجام گرفت که نتایج آن در شکل (۳-۲۰) آورده شده اند. در این بررسی ها همان طور که از داده های موجود در جدول (۳-۸) مشخص است، منحنی های مغناطیسی نمونه نانو ذره خالص $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ اشباع شدگی کمی بیشتری نسبت به باقی ذرات از خود نشان داده است. این می تواند به خاصیت دی الکتریکی نمونه های غیر فعال مغناطیسی MOF مربوط باشد که مانند پوسته ای اطراف سطح هسته نانو ذره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ را در طی مرحله سنتز پوشش می دهند.

جدول (۳-۸): مقادیر اشباع مغناطیسی نانو ذرات مغناطیسی MOF

نمونه	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$
اشباع شدگی مغناطیسی (em μ /g)	۵۴/۶۸	۴۸/۷۹	۳۵/۰۷	۲۰/۴۱

با این وجود تمامی نمونه‌ها پاسخ‌های مغناطیسی قدرتمندی در میادین مختلف مغناطیسی از خود نشان دادند. مقادیر اشباع مغناطیسی که به کمک منحنی‌های حلقه‌ای^۱ به دست آمده است وجود مقادیر بالای نانو ذره مغناطیسی را در نمونه‌های MOF مغناطیس و در نتیجه خاصیت مغناطیسی بالای این نمونه‌های هسته-پوسته پیشنهاد می‌کنند. بر طبق داده‌ها، مقدار نانو ذرات مغناطیسی موجود در نمونه‌های Fe_3O_4 -BDC@Co-MOF، Fe_3O_4 -BDC@Zn-MOF و Fe_3O_4 -BDC@Ni-MOF به ترتیب ۸۹/۲۲، ۶۴/۱۳ و ۳۱/۵۵ درصد به دست آمدند.



شکل (۳-۲۰): منحنی‌های اشباع شدگی مغناطیسی نمونه‌های Fe_3O_4 -BDC@Ni-MOF، Fe_3O_4 -BDC@Co-MOF

و Fe_3O_4 -BDC@Zn-MOF

از نتایج این طور به دست می‌آید که با افزایش ضخامت پوسته غیر مغناطیس MOF مقدار اشباع شدگی مغناطیسی تغییر می‌کند. علاوه بر آن، میزان پراکندگی ذرات در حضور میدان مغناطیسی خارجی در آزمایشگاه بررسی شد که نشان دهنده خاصیت پارامغناطیسی بالای ذرات در حضور آهن ربای قوی و تمایل

^۱ hysteresis loop

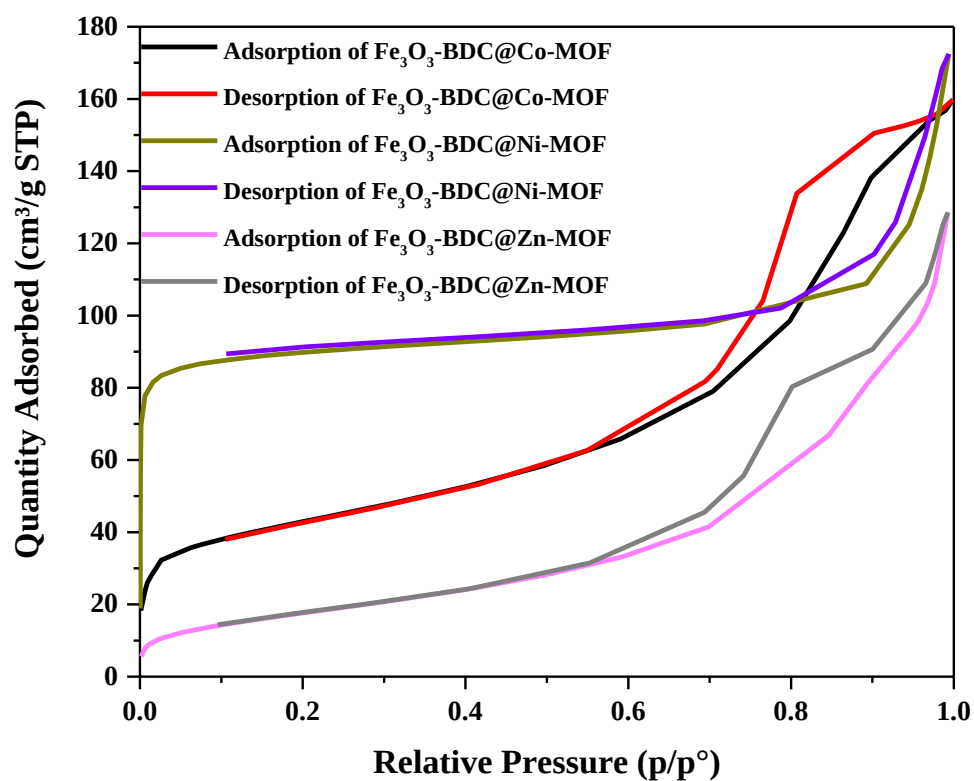
به جذب به سمت آن در دمای اتاق می‌باشند. در حالی که در عدم حضور آهن ربا نمونه‌ها به صورت ته نشین باقی ماندند.

ایزوترم‌های جذب و واجذب نیتروژن و همچنین توزیع اندازه ذرات و حجم حفرات در قالب نمودارهای BET و BJH به ترتیب در شکل‌های (۳-۲۱) و (۳-۲۲) آورده شده اند. مقادیر مساحت سطح و حجم حفرات به دست آمده از نمونه‌های تازه تهیه شده $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ ، $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ در جدول (۳-۹) آورده شده اند. از آنجایی که متوسط قطر حفرات در دامنه 2-50nm پراکنده شده اند، می‌توان وجود حفرات میکرو را در تمامی ساختارها پیشنهاد کرد.

جدول (۳-۹): خواص فیزیکی نمونه‌های تازه تهیه شده و بازیابی شده از نانوذرات مغناطیسی MOF

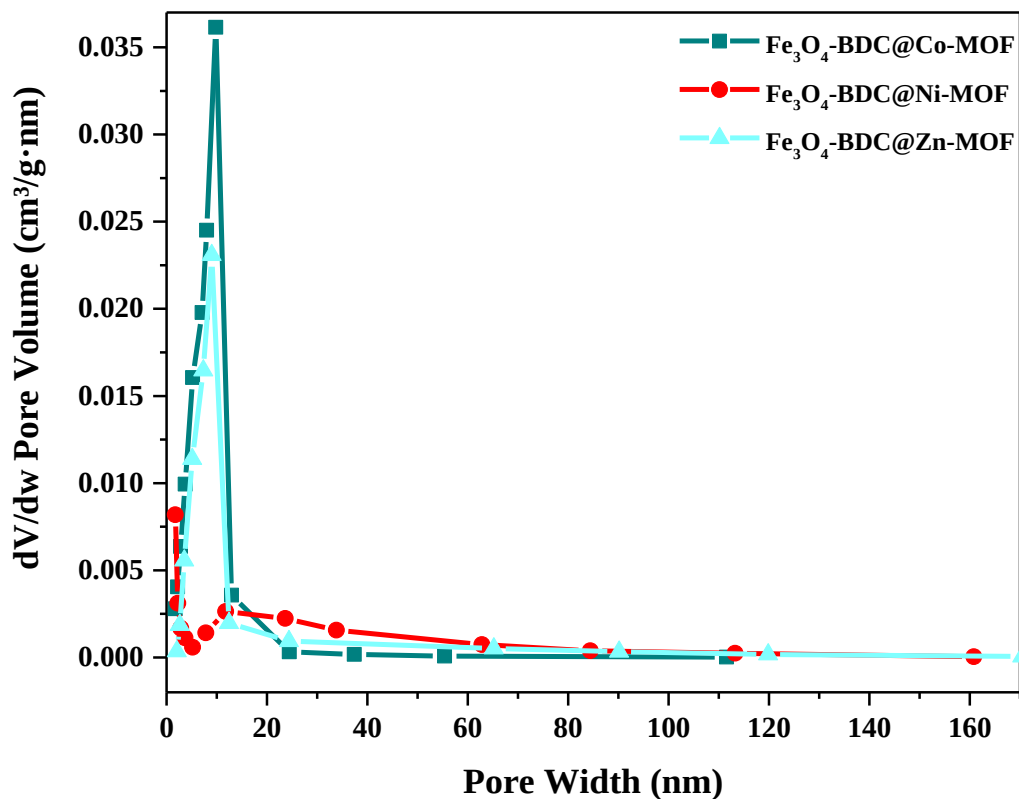
نمونه ها	مساحت سطح ویژه (m^2/g)	حجم حفرات (cm^3/g)	اندازه حفرات (nm)
Co-MOF	۱۴۷/۴۴	۰/۲۲	۷/۶
Zn-MOF	۶۵/۹۹	۰/۲۰	۱۰/۲
Ni-MOF	۲۸۲/۲۴	۰/۱۴	۱۵/۳

ایزوترم‌های مربوط به نمونه‌های $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ نشان دهنده ایزوترم نوع (II) در ساختار آن‌ها می‌باشند. البته در مورد نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ یک حلقه پسماند هم در ایزوترم واجذب نیتروژن دیده می‌شود که برای $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ وجود ندارد. در حالی که نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ یک ایزوترم نوع (IV) با یک حلقه پسماند را مطابق با طبقه بندی آیوپاک نمایش می‌دهد.



شکل (۳-۲۱): ایزوترم‌های جذب و واجذب نیتروژن نمونه‌های $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ ، $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$

علت تفاوت زیاد بین مساحت سطح و حجم حفرات به دست آمده از نمونه‌ها می‌تواند به تفاوت در ساختار بلوری و نحوه چیدمان ذرات در پلیمرها که منجر به تشکیل شبکه‌های متفاوت با اندازه و حجم متفاوت در حفرات می‌شود اشاره کرد.



شکل (۳-۲۲): نمودارهای BJH مربوط به نمونه‌های Fe₃O₄-BDC@Co-MOF، Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF و Fe₃O₄-BDC@Zn-MOF

۳-۲-۴ بررسی واکنش کاتالیزوری اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگر-

های Fe₃O₄-BDC@Zn-MOF و Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF، Fe₃O₄-BDC@Co-MOF

در ابتدا فعالیت کاتالیزوری سه کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF، Fe₃O₄-BDC@Ni-MOF و Fe₃O₄-

BDC@Zn-MOF و همچنین نانو ذره مغناطیسی Fe₃O₄-BDC جهت انجام بررسی مقایسه‌ای در حضور

اکسنده ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید برای اپوکسایش آلکن سیکلواکتن به عنوان مدل واکنش بررسی شد.

نتایج به دست آمده از تمامی نمونه‌ها به همراه یک واکنش شاهد بدون کاتالیزگر در جدول (۳-۱۰) آورده

شده است. توانایی این نانو ذرات MOF مغناطیسی در تبدیل آلکن اولیه به اپوکسید به این ترتیب به دست آمد: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF} < \text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF} < \text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$. همان گونه که از داده‌ها بر می‌آید، نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$ توانایی بسیار پایینی در فعالیت کاتالیزوری اپوکسایش حتی کمتر از نانو ذره مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$ از خود نشان داد. در حالی که نانو ذره مغناطیسی $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ فعالیت کاتالیزگری متوسطی نشان داد. نانوذره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ تقریباً به طور کامل مواد اولیه را به محصول تبدیل کرد که گویای مناسب بودن این نانوذره به عنوان گزینه مناسب جهت انجام فعالیت‌های کاتالیزوری می‌باشد. از مقایسه نتایج می‌توان نتیجه گرفت که ذرات فلزی فاکتور بسیار تاثیرگذاری در میزان فعالیت کاتالیزوری می‌باشد چرا که بسته به نوع فلز، نتایج بسیار متفاوتی جهت تولید محصول به دست آمد. علاوه بر آن یک واکنش شاهد هم در عدم حضور کاتالیزگر انجام گرفت و راندمان بسیار ناچیزی از خود نشان داد. نتیجه به دست آمده تأیید کننده لزوم وجود کاتالیزگر جهت تولید محصول می‌باشد.

جدول (۳-۱۰): مقایسه فعالیت کاتالیزگری نانوذرات مغناطیسی مختلف به عنوان کاتالیزگرهای مختلف در فعالیت‌های اپوکسایش، شرایط: سیکلو اکتن: ۵/۰ mmol, کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم، بدون حلال، زمان: ۳ ساعت، TBHP: ۱ mmol

انتخاب پذیری اپوکسایش	درصد تبدیل	کاتالیست
> ۹۹	۶	-
> ۹۹	۹۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$
> ۹۹	۳۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$
> ۹۹	۸	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Zn-MOF}$
> ۹۹	۱۲	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC}$

از آنجایی که دو نانو ذره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ قدرت بالاتری جهت انجام فعالیت اپوکسایش از خود نشان دادند، در مرحله بعدی به منظور بهینه کردن شرایط واکنش، اثر پارامترهای

مختلف بر روی درصد تبدیل و انتخاب پذیری آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. با بررسی نتایجی که از داده‌های حاصل از تغییر پارامترها در شرایط مختلف برای نمونه‌های Fe_3O_4 - و $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ به BDC@Ni-MOF دست آمد، مشاهده شد که هیچ گونه تفاوتی در میزان فعالیت کاتالیزگری به دنبال بهینه کردن شرایط واکنش مربوط به نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ حاصل نشد. بنابراین ذکر داده‌های مربوط به آن بی دلیل بوده و تنها در ذیل تاثیر پارامترهای مختلف بر روی نانوذره $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ به تفصیل بررسی خواهد شد.

۳-۲-۵ بهینه کردن شرایط واکنش اپوکسایش با $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

نتایج بهینه کردن پارامترهای مختلف تاثیر گذار بر شرایط واکنش در حضور کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ در قالب جدول (۳-۱۱) آورده شده است.

جدول (۳-۱۱): اپوکسایش سیس-سیکلواکتن در حضور اکسنده TBHP کاتالیز شده به وسیله $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ تحت شرایط رفلکس

انتخاب پذیری (%)	تبدیل اپوکسید (%) ^c	TOF (h^{-1})	نسبت مولی اکسنده به واکنشگر	زمان (h)	بارگیری کاتالیزگر ^b $(\text{mol}\%) \times 10^{-6}$	اکسنده	حلال ^a (ml)	کاتالیزگر (mg)	ردیف
>۹۹	۲۵	۴/۵۸	۲	۳	۹/۱	TBHP	CH_3CN	۳۰	۱
>۹۹	۱۸	۳/۲۹	۲	۳	۹/۱	TBHP	CH_3OH	۳۰	۲
>۹۹	۶۸	۱۲/۴۵	۲	۳	۹/۱	TBHP	CHCl_3	۳۰	۳
>۹۹	۷۵	۱۳/۷۳	۲	۳	۹/۱	TBHP	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	۳۰	۴
>۹۹	۹۵	۱۷/۳۹	۲	۳	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۵

ادامه جدول (۱۱-۳)

ردیف	کاتالیزگر (mg)	حلال ^a (ml)	اکسنده	بارگیری کاتالیزگر ^b (mol%) $\times 10^{-6}$	زمان (h)	نسبت مولی اکسنده به واکنشگر	TOF (h ⁻¹)	تبدیل اپوکسید (%) ^c	انتخاب پذیری (%)
۶	۳۰	-	H ₂ O ₂	۹/۱	۳	۲	۱۰/۰۷	۵۵	>۹۹
۷	۳۰	-	H ₂ O ₂ /urea	۹/۱	۳	۲	۵/۶۷	۳۱	>۹۹
۸	۳۰	-	NaIO ₄	۹/۱	۳	۲	۰	۰	-
۹	۳۰	-	-	۹/۱	۳	۲	۱/۰۹	۶	>۹۹
۱۰	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۰/۵	۲	۲۰/۸۷	۱۹	>۹۹
۱۱	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۱	۲	۱۸/۱۳	۳۳	>۹۹
۱۲	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۱/۵	۲	۲۰/۱۴	۵۵	>۹۹
۱۳	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۲	۲	۲۰/۸۷	۷۶	>۹۹
۱۴	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۲/۵	۲	۲۰/۸۷	۹۵	>۹۹
۱۵	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۳	۲	۱۷/۳۹	۹۵	>۹۹
۱۶	۰	-	TBHP	۰	۲/۵	۲	۱/۰۹	۵	>۹۹
۱۷	۵	-	TBHP	۱/۵۲	۲/۵	۲	۷۲/۳۶	۲۲	>۹۹
۱۸	۱۰	-	TBHP	۳/۰۵	۲/۵	۲	۸۰/۳۲	۴۹	>۹۹
۱۹	۱۵	-	TBHP	۴/۵۸	۲/۵	۲	۷۳/۱۴	۶۷	>۹۹
۲۰	۲۰	-	TBHP	۶/۱	۲/۵	۲	۷۲/۹۵	۸۹	>۹۹
۲۱	۳۰	-	TBHP	۹/۱	۲/۵	۲	۲۱/۰۹	۹۶	>۹۹
۲۲	۳۵	-	TBHP	۱۰/۷	۲/۵	۲	۴۴/۳۹	۹۵	>۹۹

ادامه جدول (۱۱-۳)

انتخاب پذیری (%)	تبدیل اپوکسید (%) ^c	TOF (h ⁻¹)	نسبت مولی اکسنده به واکنشگر	زمان (h)	بارگیری کاتالیزگر (mol%) ^b × ۱۰ ⁻⁶	اکسنده	حلال ^a (ml)	کاتالیزگر (mg)	س
-	۰	۰	-	۲/۵	۹/۱	-	-	۳۰	۲۳
>۹۹	۲۱	۴/۶۱	۰/۲۵	۲/۵	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۲۴
>۹۹	۴۶	۱۰/۱۰	۰/۵	۲/۵	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۲۵
>۹۹	۸۳	۱۸/۲۴	۰/۷۵	۲/۵	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۲۶
>۹۹	۹۶	۲۱/۰۹	۱	۲/۵	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۲۷
>۹۹	۹۶	۲۱/۰۹	۱/۵	۲/۵	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۲۸
>۹۹	۹۶	۲۱/۰۹	۲	۲/۵	۹/۱	TBHP	-	۳۰	۲۹

^a مقدار حلال ۱ ml است.^b برای ۰/۵ mmol سیکلواکتن محاسبه شده است.^c بازده به وسیله دستگاه GC بر اساس سیکلواکتن اولیه اندازه گیری شده است.

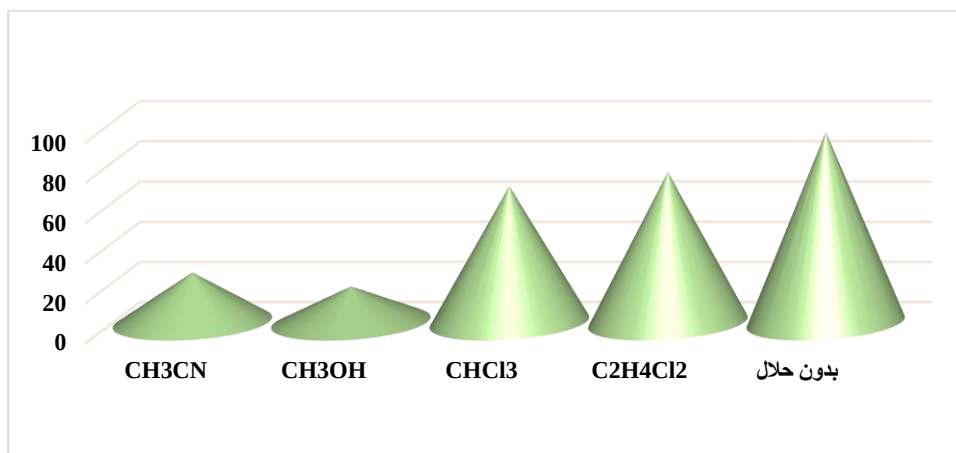
۳-۲-۵-۱ بررسی اثر حلال

در قدم اول به منظور بررسی اثر حلال‌های مختلف و ثابت‌های دی‌الکتریکی آن‌ها بر روی فرآیند اپوکسایش، یک سری از حلال‌ها استفاده شدند که در جدول (۱۱-۳) ردیف ۱-۵ آورده شده‌اند. متانول و استونیتریل (به عنوان حلال‌های کئوردینه شونده) در مقایسه با حلال‌های هالوژن دار کلروفرم و دی‌کلرواتان (به عنوان حلال‌های غیر کئوردینه شونده) استفاده شدند و بازده واکنش به وسیله دستگاه کروماتوگرافی گازی بررسی شد. علاوه بر آن در یک سیستم، واکنش کاتالیزوری بدون حلال نیز انجام گرفت و نتیجه پیگیری شد. توالی

بازده واکنش بر اساس نوع حلال استفاده شده به ترتیب: بدون حلال < ۲و۱-دی کلرواتان < کلروفرم < استونیتریل < متانول به دست آمد. مقایسه نتایج بر اساس ثابت دی الکتریکی حلال‌ها نشان داد که حلال‌های غیر کئوردینه شونده در مقایسه با حلال‌های قطبی بازده کاتالیزگری بیشتری در واکنش اپوکسایش از خود به جای گذاشتند.

همان طور که در مورد سیستم کاتالیزگری خاک رس در بخش (۳-۱-۴-۱) توضیح داده شد، جهت تشکیل محصول اپوکسید مورد نظر باید ترشید بوتیل هیدروژن پراکسید به مرکز فلز کبالت کئوردینه شود تا انتقال اکسیژن به واکنش دهنده رخ دهد. هنگامی که از حلال‌های کئوردینه شونده قوی استفاده شد، از آنجایی که آن‌ها توانایی بالایی در اتصال به مرکز فلزی کبالت دارند، باعث کاهش کئوردیناسیون بین اکسیژن پراکسید و مرکز Co شدند. در واقع به همان اندازه که در این حالت، توانایی کئوردیناسیون حلال به فلز ساده تر می‌شود، به همان میزان می‌تواند مانع کئوردیناسیون TBHP با مرکز فلزی فعال شده و در نتیجه موجب کند شدن فرآیند واکنش می‌شود که به کاهش بازده اپوکسایش می‌انجامد [۱۵۰، ۱۵۱]. به همین دلیل درصد تبدیل کمی در حلال‌های متانول و استونیتریل مشاهده شد.

اما نکته قابل توجه در این مطالعه در مقایسه با دیگر مطالعات، راندمان تقریباً کامل واکنش بدون افزودن حلال می‌باشد که می‌توان از آن به عنوان نقطه قوت این مطالعه به دلیل مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی و بی خطر بودن برای محیط زیست یاد کرد. علت را شاید بتوان به مساحت سطح بسیار بالای نانو ذره در عین وجود فلزات فعال زیاد بر روی سطح و همچنین به نوع فلز به دلیل قدرت بالا جهت انجام فرآیند اپوکسایش نسبت داد. تعداد زیاد مراکز فلزی که در ساختار اصلی MOF حضور دارند در مقایسه با سیستم‌های پیشین که تنها مقادیر کمی از فلز مورد نظر بر روی سطح تثبیت می‌شد، می‌تواند مساحت سطح فلزی فعال زیادی فراهم آورد که نیاز به وجود حلال برای کمک به رساندن آلکن و اکسنده را به سطح کاتالیزگر از بین می‌برند.

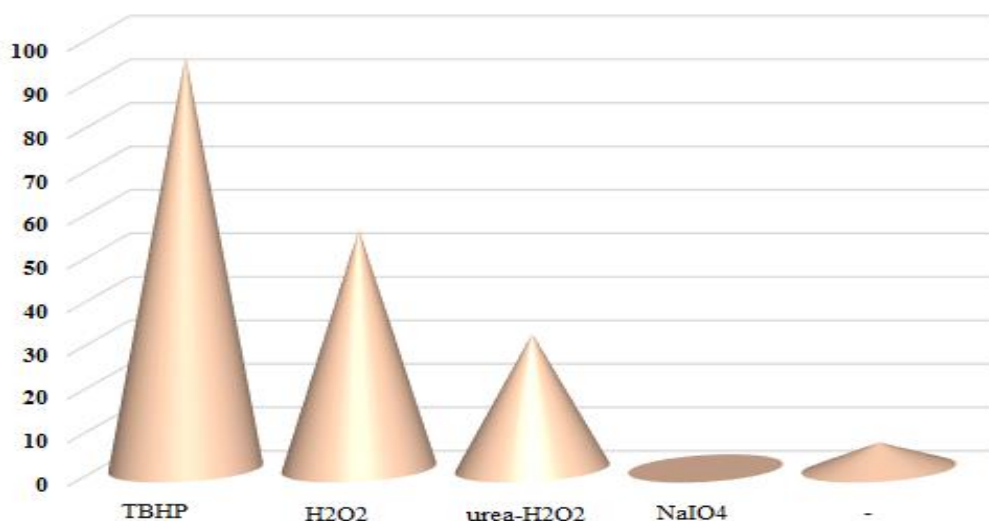


شکل (۳-۲۳): نتایج بررسی حلال‌های مختلف در اپوکسایش سیکلوکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Fe₃O₄-BDC@Co-MOF، شرایط: سیکلوکتن: ۰/۵ mmol، کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم، حلال: ۱ ml، زمان: ۳ ساعت، TBHP: ۱ mmol

۳-۲-۵-۲ اثر اکسنده

به منظور بررسی اثر اکسنده بر روی بازده اپوکسایش، یک سری از اکسنده‌ها که شامل ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید TBHP (۸۰٪)، هیدروژن پراکسید آبی (۳۰٪)، سدیم پریدات (NaIO₄) و اوره-هیدروژن پراکسید (UHP) مورد مطالعه قرار گرفت. و یک سیستم نیز بدون اکسنده بررسی شد که نتایج آن در جدول (۳-۱۱) ردیف ۵-۹ و شکل (۳-۲۴) آورده شده است. همانطور که دیده می‌شود NaIO₄ ناتوان در اکسید کردن سیکلوکتن بوده است، به طوری که پس از گذشت ۳ ساعت هیچ راندمانی نشان نداد. همچنین واکنشی که در غیاب اکسنده انجام گرفت بعد از گذر این زمان تنها ۶٪ راندمان نشان داد. H₂O₂ و H₂O₂/urea به ترتیب ۵۵٪ و ۳۱٪ بازده از خود نشان داد. سرانجام ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید *tert*-BuOOH به عنوان اکسنده اصلی بازده کاتالیزگری قابل مقایسه‌ای را به جای گذاشت زیرا نحوه انتقال اکسیژن از این اکسنده ها توسط فلز مرکزی به آلکن ها از مکانیسم های متفاوتی تبعیت می کند. اما انتقال اکسیژن از اکسنده ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به آلکن ها توسط کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF راحت تر صورت می گیرد، زیرا طی بررسی های انجام شده در مراجع به انرژی اکتیواسیون کمتری نیاز دارد [۱۸۲]. بنابراین، اکسنده ترشیو بوتیل هیدروژن پراکسید به عنوان اکسنده برتر برای ادامه بررسی ها انتخاب شد. علاوه بر

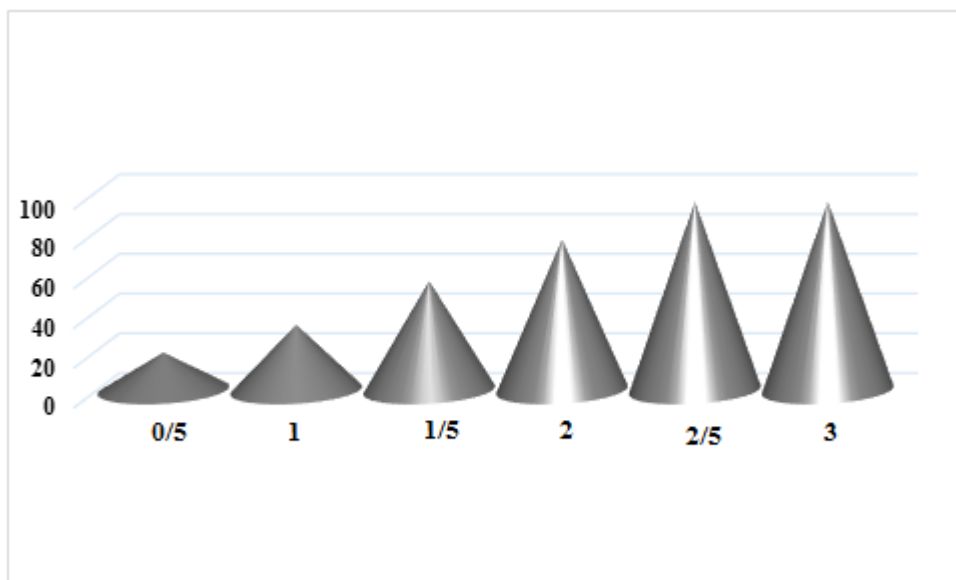
آن دلیل دیگر کارآمدتر بودن ترشیوبوتیل هیدروژن پراکسید می‌تواند به وجود پیوند ضعیف O-O در آن نسبت به H_2O_2 نسبت داده شود. محصول فرعی واکنش (ترشیوبوتیل الکل) می‌تواند به سادگی به کمک تقطیر جدا شده و بازیابی شود یا در دیگر فرآیندهای صنعتی استفاده شود [۱۵۲].



شکل (۳-۲۴): نتایج بررسی اکسندهای مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن $Fe_3O_4-BDC@Co$ MOF، شرایط: سیکلواکتن: ۰/۵ mmol، کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم، بدون حلال، زمان: ۳ ساعت، اکسیدانت: ۱ mmol

۳-۲-۵-۳ اثر زمان

به منظور تعیین این که آیا طولانی کردن مدت زمان بر روی بازده کاتالیزوری اثر گذار است یا خیر، واکنش در بازه‌های زمانی مختلفی انجام گرفت. نتایج نشان داد که هرچه زمان واکنش بیشتر شود، بازده واکنش افزایش می‌یابد تا زمانی که به بالاترین بازده ممکن برسد. پس از آن دیگر هیچ افزایشی در بازده دیده نمی‌شود. (جدول (۳-۱۱)، ردیف ۱۰-۱۵)

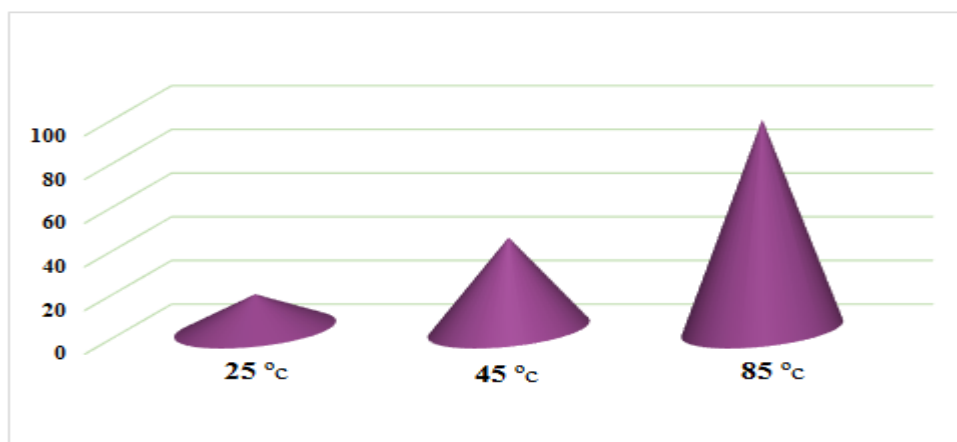


شکل (۳-۲۵): نتایج بررسی زمان مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

شرایط: سیکلواکتن: ۰/۵ mmol, کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم، بدون حلال، اکسنده: ۱ mmol

۳-۲-۵-۴ اثر دما

برای بررسی اثر دما بر روی بازده اپوکسایش، واکنش کاتالیزوری با حفظ باقی پارامترها در شرایط ثابت در سه دمای 25°C ، 45°C و 85°C انجام گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که در دماهای 25°C و 45°C به ترتیب میزان ۱۶ و ۴۶ درصد تبدیل نشان داد. این در حالی است که افزایش دما از 45°C به 85°C ۸۵ درصد تبدیل را از ۴۶٪ به ۹۵٪ افزایش داد. بنابراین دمای 85°C به عنوان دمای بهینه برای مطالعات بعدی انتخاب شد. داده‌ها به صورت نمودار در شکل (۳-۲۶) آورده شده اند.



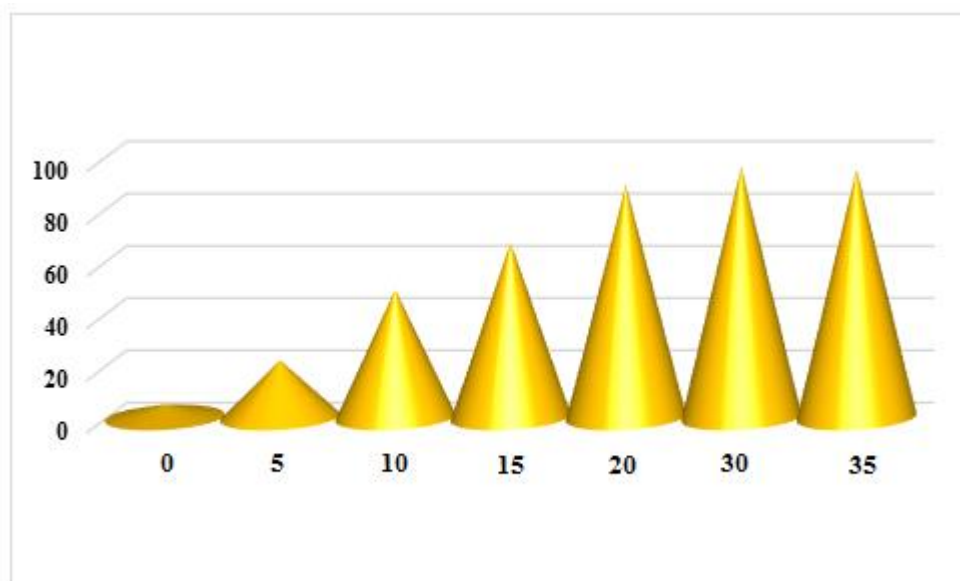
شکل (۳-۲۶): نتایج بررسی دماهای مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

شرایط: سیکلواکتن: ۰/۵ mmol, کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم, بدون حلال, زمان: ۲/۵ ساعت, اکسنده: ۱ mmol

۳-۲-۵-۵ اثر مقدار کاتالیزگر

از یک طرف مقدار کاتالیزگر فاکتور کلیدی در اپوکسایش است که به طور مستقیم بر روی بازده اپوکسایش اثر می‌گذارد و از طرف دیگر، امکان استفاده از کمترین مقدار آن در واکنش منجر به استفاده از آن به عنوان کاتالیزگر مقرون به صرفه جهت کاربردهای صنعتی می‌شود. در این راستا، اثر مقدار کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ ، در مقادیر بین ۵-۳۵ mg مطالعه شد. همچنین از یک سیستم به عنوان سیستم شاهد با حضور تمامی واکنشگرها بدون وجود کاتالیزگر استفاده شد تا لزوم نیاز به کاتالیزگر ثابت شود. عدم مشاهده هیچ گونه بازده کاتالیزوری در نمونه شاهد تأیید کننده اهمیت حضور کاتالیزگر جهت انجام فرآیند کاتالیزوری بود. علاوه بر آن از آزمایش‌ها این گونه برآمد که مقدار کاتالیزگر رابطه مستقیمی با بازده اپوکسایش دارد، به طوری که مقدار ۳۰ mg بالاترین مقدار محصول را از خود نشان داد و به عنوان مقدار بهینه استفاده شد چرا که با افزایش مقدار کاتالیزگر به بیش از این میزان، افزایش کارایی مشاهده نشد. نتایج در جدول (۳-۱۱) ردیف ۱۶-۲۲ آورده شده اند. افزایش بازده کاتالیزوری به دنبال افزایش میزان

کاتالیزگر موجود در واکنش، می‌تواند به افزایش مراکز کاتالیزوری فعال برای اپوکسایش سیکلواکتن نسبت داده شود.

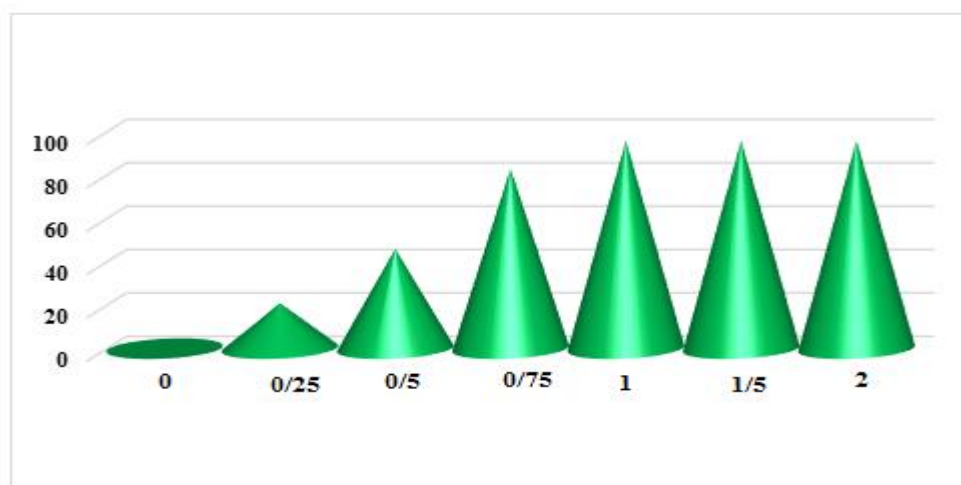


شکل (۳-۲۷): نتایج بررسی مقادیر مختلف کاتالیزگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Fe_3O_4 -

BDC@Co-MOF . شرایط: سیکلواکتن: ۰/۵ mmol, بدون حلال, زمان: ۲/۵ ساعت, اکسنده: ۱ mmol

۳-۲-۵-۶ اثر نسبت اکسنده به واکنشگر

مهمترین عاملی که به شکل مثبت در فرآیند اپوکسایش کاتالیزگری تاثیر گذار است نسبت اکسنده به کاتالیزگر است. نتایج به دست آمده که در جدول (۳-۱۱) ردیف ۲۳-۲۹ آورده شده اند، نشان دادند که بهترین نسبت اکسنده TBHP به کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ مقدار ۱ به دست آمد. هرچند افزایش نسبت به ۱/۵ تاثیر چندانی در افزایش بازده کاتالیزگری نگذاشته است، اما کاهش مقدار آن به شکل بارزی سبب کاهش میزان درصد محصول شد.



شکل (۳-۲۸): نتایج بررسی نسبت اکسنده به واکنشگر در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن Fe₃O₄-

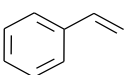
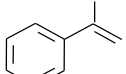
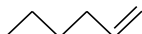
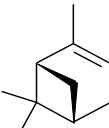
BDC@Co-MOF، شرایط: سیکلو اکتن: ۰/۵ mmol، کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم، بدون حلال، زمان: ۲/۵ ساعت

۳-۲-۵-۷ اپوکسایش دیگر آلکن‌ها به وسیله TBHP در حضور کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF

به دلیل کارایی بالای کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF در اپوکسایش سیکلواکتن، فعالیت کاتالیزوری آلکن‌های دیگر نیز به همین شکل بررسی شد که نتایج آن‌ها در جدول (۳-۱۲) آورده شده اند. در حضور کاتالیزگر دامنه وسیعی از آلکن‌های خطی و حلقوی توانستند به شکل کارآمد (بین ۹۶-۴۶٪) و به صورت انتخاب پذیر به اپوکسید متناظر تبدیل شوند. زمانی که جهت تکمیل واکنش به آلکن‌های حلقوی برای انجام واکنش کاتالیزگری داده شد، کمتر از آلکن‌های خطی است. این در حالی است که فعالیت و انتخاب پذیری بالاتری از آن‌ها در مقایسه با آلکن‌های خطی گزارش شده است. این می‌تواند مربوط به دانسیته الکترونی بالاتر آلکن‌های حلقوی در مقایسه با آلکن‌های خطی باشد که کمک به دستیابی آسان تر اکسنده به مراکز الکترونی می‌کند. به عنوان مقایسه، سیکلواکتن ۱۰۰٪ انتخاب پذیری و ۹۶٪ تبدیل نشان داد، در حالی که سیکلوهگزن (با دو اتم کربن کمتر و به دنبال آن دانسیته الکترونی پایین تر) ۹۲٪ انتخاب پذیری و ۹۱٪ تبدیل از خود نشان داد. α-متیل استایرن در مقایسه با استایرن کمی درصد تبدیل بالاتر و انتخاب

پذیری مشابه در زمان کمتر نشان داد، که باز هم می‌تواند به دانسیته الکترونی بالاتر آن در نتیجه وجود گروه متیل الکترون دهنده ای که به حلقه متصل است نسبت داد. α -پایین به عنوان یک آلکن دیگر، درصد تبدیل بالا (حدود ۸۹٪) و انتخاب پذیری بالایی از خود نشان داد. ۱-اکتن و ۱-هگزن به عنوان آلکن‌های خطی با ویژگی الکترون دهنده‌گی پایین تر انتخاب شدند که درصد تبدیل پایین تری نشان دادند. در مقایسه راندمان کاتالیزوری این دو آلکن خطی با هم دیگر، ۱-هگزن تبدیل بالاتری نشان داد که می‌تواند مربوط به ممانعت فضایی بیشتر اطراف ۱-اکتن به دلیل حمل گروه هگزیل به وسیله پیوند دوگانه آن باشد، که بزرگتر از گروه بوتیلی است که پیوند دوگانه ۱-هگزن با خود حمل می‌کند [۱۵۳]. از آنجایی که این قضیه رسیدن آلکن به اتم اکسیژن اکسنده را سخت می‌کند، منجر به کاهش سرعت واکنش می‌شود.

جدول (۳-۱۲): اپوکسایش آلکن‌ها در حضور TBHP به وسیله $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ تحت شرایط رفلکس^a

ردیف	آلکن	درصد تبدیل ^b	درصد اپوکسید	انتخاب پذیری (%)	TOF (h^{-1})	زمان (ساعت)
۱		۹۶	۹۶	۱۰۰	۲۱/۰۹	۲/۵
۲		۹۱ ^c	۸۴	۹۲/۳۰	۲۰	۲/۵
۳		۸۲ ^d	۷۵	۹۱/۴۶	۱۸/۰۲	۴
۴		۹۰ ^e	۸۳	۹۲/۲۲	۱۹/۷۸	۳
۵		۵۵	۵۵	۱۰۰	۱۲/۰۸	۴
۶		۴۶	۴۶	۱۰۰	۱۰/۱۰	۴
۷		۸۹ ^f	۸۱	۹۱/۰۱	۱۹/۵۶	۳

^a شرایط واکنش: آلکن (۵ mmol)، TBHP (۱ mmol)، کاتالیزگر (۳۰ mg)، بدون حلال

^b بازده GC بر اساس آلکن اولیه است.

^c محصول فرعی ۷٪ است.

^d محصول فرعی ۷٪ است.

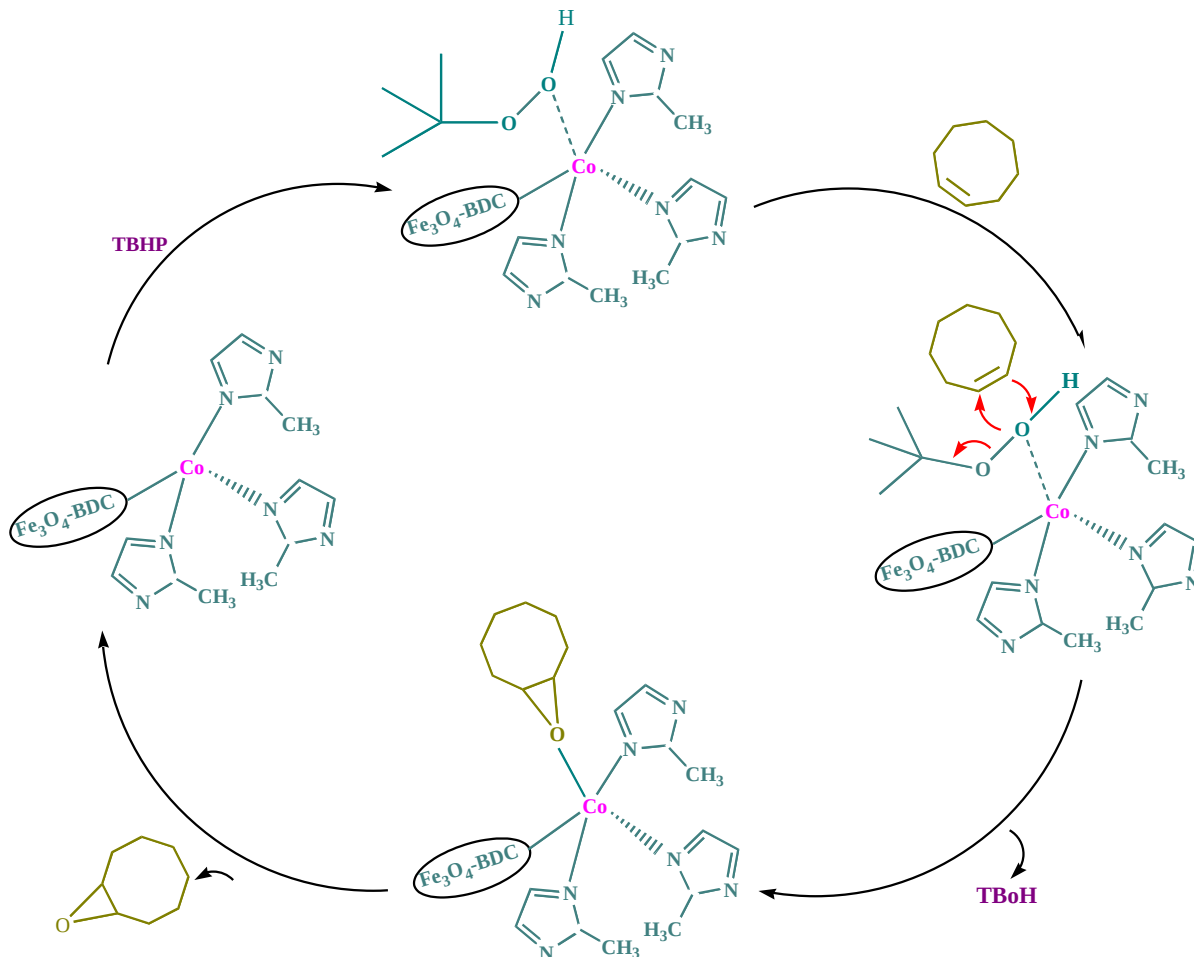
^e محصول فرعی ۷٪ است.

^f محصول فرعی ۸٪ است.

۳-۲-۶ بررسی مکانیسم واکنش اپوکسایش سیکلواکتن توسط کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-

MOF

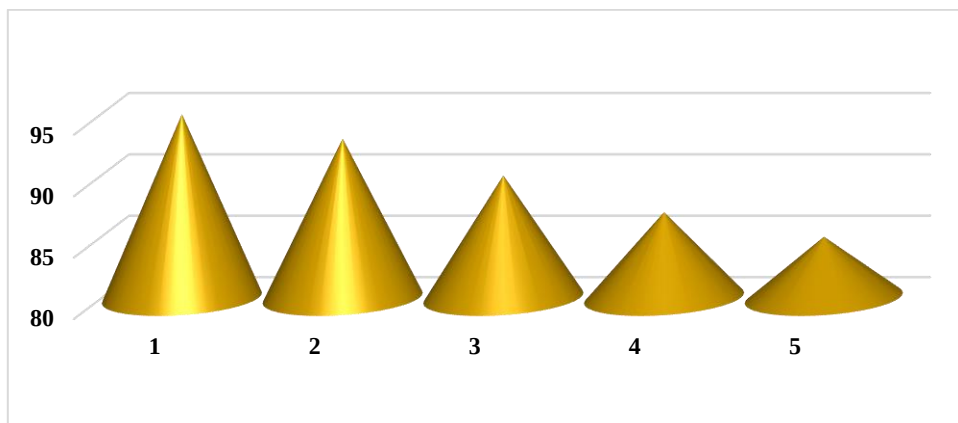
بر اساس نتایج تجربی و دیگر گزارش‌ها [۱۵۴-۱۵۶]، مکانیسم اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر Fe₃O₄-BDC@Co-MOF در طرح (۳-۶) نمایش داده شده است. چرخه کاتالیزگری شامل نزدیک شدن یکی از اکسیژن‌های TBHP به فلز کبالت و اتصال آنیون t-BuOO⁻ به مرکز اسید لوئیس اتم کبالت می‌باشد. به دنبال آن آلکن به عنوان نوکلئوفیل به مرکز یون فلزی کبالت نزدیک شده و اپوکسید مورد نظر تشکیل شده و ترشیوبوتانول به شکل مجصول جانبی خارج می‌شود.



طرح (۳-۶): مکانیسم پیشنهاد شده برای اپوکسایش آلکن با TBHP به وسیله $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

۳-۲-۷ بازیابی و شستشوی کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

توانایی کاتالیزگر ناهمگن در بازیابی برای دفعات متعدد با تقریباً بدون کاهش راندمان، به عنوان مزیت اصلی آن‌ها نسبت به کاتالیزگرهای همگن به حساب می‌آید. در این جا برای مطالعه بازیابی، کاتالیزگر صاف، شستشو و خشک شد و سپس برای دفعه بعدی استفاده شد. این کار به دفعات تکرار شد. نتایج به دست آمده نشان دهنده میزان کمی کاهش در فعالیت کاتالیزوری پس از پنج بار بازیابی بوده است. نتایج در جدول (۳-۱۳) آورده شده اند. این مطلب تأیید کننده وجود پیوندهای قوی ایجاد شده بین فلز کبالت و لیگاند در ساختار MOF تهیه شده است که حتی پس از شستشو هم این پیوند به خوبی حفظ می‌شود.



شکل (۳-۲۹): نتایج بررسی بازیابی‌های مختلف در اپوکسایش سیکلواکتن به وسیله کاتالیزگر ناهمگن $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$

شرایط: سیکلواکتن: ۵/۰ mmol, کاتالیزگر: ۳۰ میلی گرم, بدون حلال, زمان: ۲/۵ ساعت, اکسنده: ۱ mmol

علاوه بر آن به منظور نشان دادن ناهمگنی کاتالیزگر، تست شستشو انجام شد که در آن شرایط بهینه واکنش به کار رفت. به این منظور، پس از گذشت یک ساعت کاتالیزگر به وسیله آهنربا از مخلوط واکنش جدا شد و واکنش بدون حضور کاتالیزگر تا یک ساعت دیگر همچنان ادامه داده شد، اما پیشرفت بیشتری در واکنش جهت تبدیل سیکلواکتن به اپوکسید متناظر آن نشان داده نشد. در حالی که واکنش هنگامی که در حضور کاتالیزگر به حالت معمول ادامه یافت، درصد تبدیل بیشتری از خود نشان داد.

جدول (۳-۱۳): اپوکسایش سیس-سیکلواکتن با TBHP در شرایط رفلکس به وسیله کاتالیزگر بازیابی شده^a

کبالت شسته شده (%) ^d	TOF (hr^{-1}) ^c	راندمان اپوکسید (%) ^b	دفعات بازیابی
یافت نشد	۲۰/۸۷	۹۵	۱
یافت نشد	۲۰/۴۳	۹۳	۲
یافت نشد	۱۹/۷۸	۹۰	۳
یافت نشد	۱۹/۱۲	۸۷	۴
یافت نشد	۱۸/۶۸	۸۵	۵

^a آلکن (5 mmol)، TBHP (1 mmol)، کاتالیزگر (30 mg)، بدون حلال، زمان (۲/۵ ساعت)

^b داده های GC بر اساس سیکلواکتن اولیه می باشد.

^c TOF: (مول واکنش گر)/(راندمان)/(مول کاتالیزگر)(زمان)

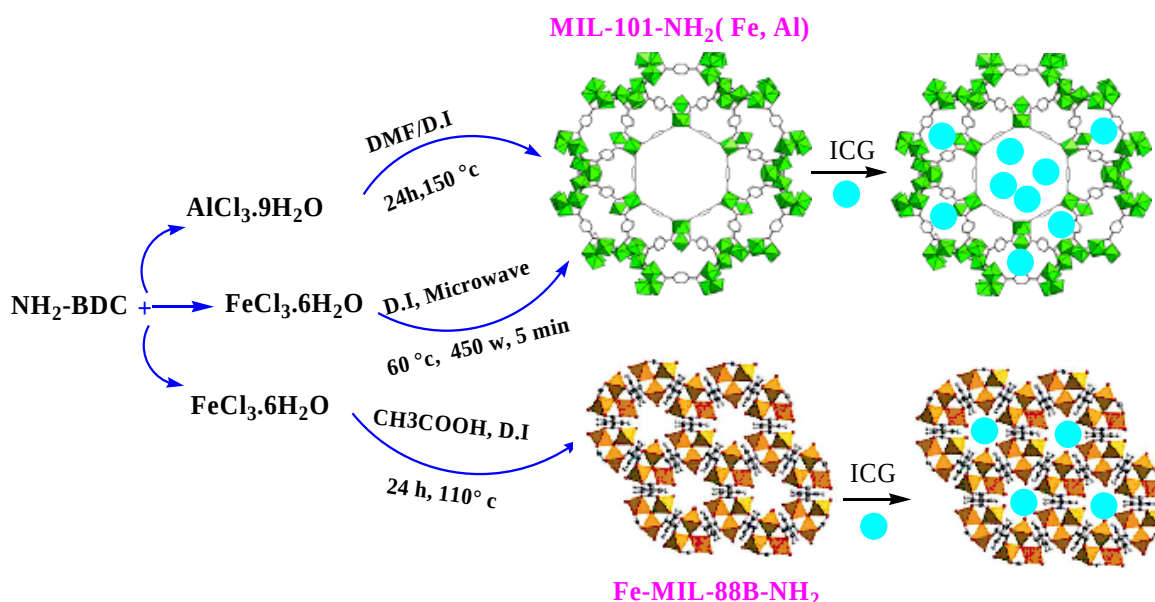
^d به وسیله آنالیز ICP تعیین شد.

۳-۲-۸ نتیجه گیری

این تحقیق یک کاتالیزگر مغناطیسی جدید بر پایه نانوذره فلزی آلای MOF، قابل بازیابی و دارای انتخاب پذیری بالایی را برای اپوکسایش آلکن ها طراحی و معرفی کرد. ارزیابی نتایج به دست آمده نشان دهنده فعالیت کاتالیزوری و انتخاب پذیری بالای سیستم کاتالیزوری تهیه شده بوده است. در مقایسه بین مراکز فلزی کبالت، نیکل و روی در قدرت کاتالیزوری واکنش های اپوکسایش، نانوذره مغناطیسی MOF تهیه شده بر اساس کبالت بالاترین راندمان را از خود نشان داد. کاتالیزگر بر پایه روی در تبدیل آلکن اولیه به اپوکسید متناظر آن فعالیتی از خود نشان نداد و کاتالیزگر حاوی فلز نیکل فعالیت متوسطی از خود نشان داد. علاوه بر آن، نکته حائز اهمیت در مورد کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Co-MOF}$ ، پاسخ آن به تغییر پارامترهای موثر جهت بهینه کردن شرایط واکنش در مقایسه با نمونه $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-BDC@Ni-MOF}$ و علاوه بر آن عدم نیاز به حلال جهت انجام واکنش است که آن را به عنوان کاتالیزگری بی خطر برای محیط زیست معرفی می کند. مورد جالب توجه دیگر جداسازی آسان کاتالیزگر از محیط واکنش به وسیله آهنربا به دلیل دارا بودن خاصیت مغناطیسی است که علاوه بر این که کار با آن را بسیار آسان کرده است، میزان هدر رفت نمونه در هربار جداسازی بسیار کاهش یافته و به راحتی به دفعات مکرر قابل بازیابی می باشد. این نکته می تواند به عنوان برتری این کاتالیزگر از نظر صرفه اقتصادی حائز اهمیت باشد.

۳-۳ تهیه نانو حامل‌های دارویی بر پایه MOF ها جهت درمان فوتودینامیکی عفونت‌های دندانی

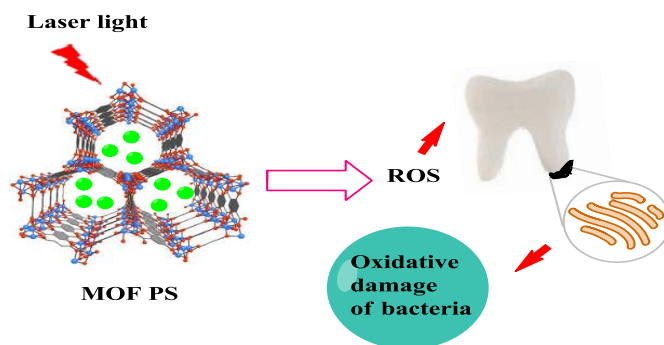
به این منظور ابتدا سه نانو ذره MOF بر پایه فلزات آهن و آلومینیوم در دو ساختار کریستالی MIL-101 و MIL-88B تهیه کردیم: (Fe-MIL-101-NH₂, Fe-MIL-88B-NH₂, Al-MIL-101-NH₂). سپس مطابق با طرح (۷-۳) در راستای تهیه نانوحامل، داروی ICG به عنوان ماده حساس به نور غیر سمی فعال در ناحیه مرئی درون ساختار بارگیری شد.



طرح (۷-۳): روش تهیه نانو حامل‌های دارویی MOF-ICG

سپس این نانو حامل به وسیله تابش در طول موج مشخص فعال شد تا بتواند گونه‌های سیتوتوکسیک اکسیژن فعال که توانایی از بین بردن سلول‌های هدف را دارند تولید کنند. روند درمان فوتودینامیکی در طرح (۸-۳) نمایش داده شده است. دلیل استفاده از نانو ذره MOF در اینجا استفاده از ویژگی مساحت سطح و تخلخل بالای آن در افزایش میزان بارگیری و به دنبال آن افزایش پایداری ICG می‌باشد. دلیل

انتخاب این روش درمانی در اینجا موثر بودن آن در از بین بردن باکتری‌های انتروکوکوس فکالیس به عنوان عفونت‌های مقاوم ریشه دندانی می‌باشد.



طرح (۳-۸): روش انجام درمان فوتودینامیکی

۳-۱-۳ شواهد تشکیل نانوحامل‌های دارویی MOF-ICG

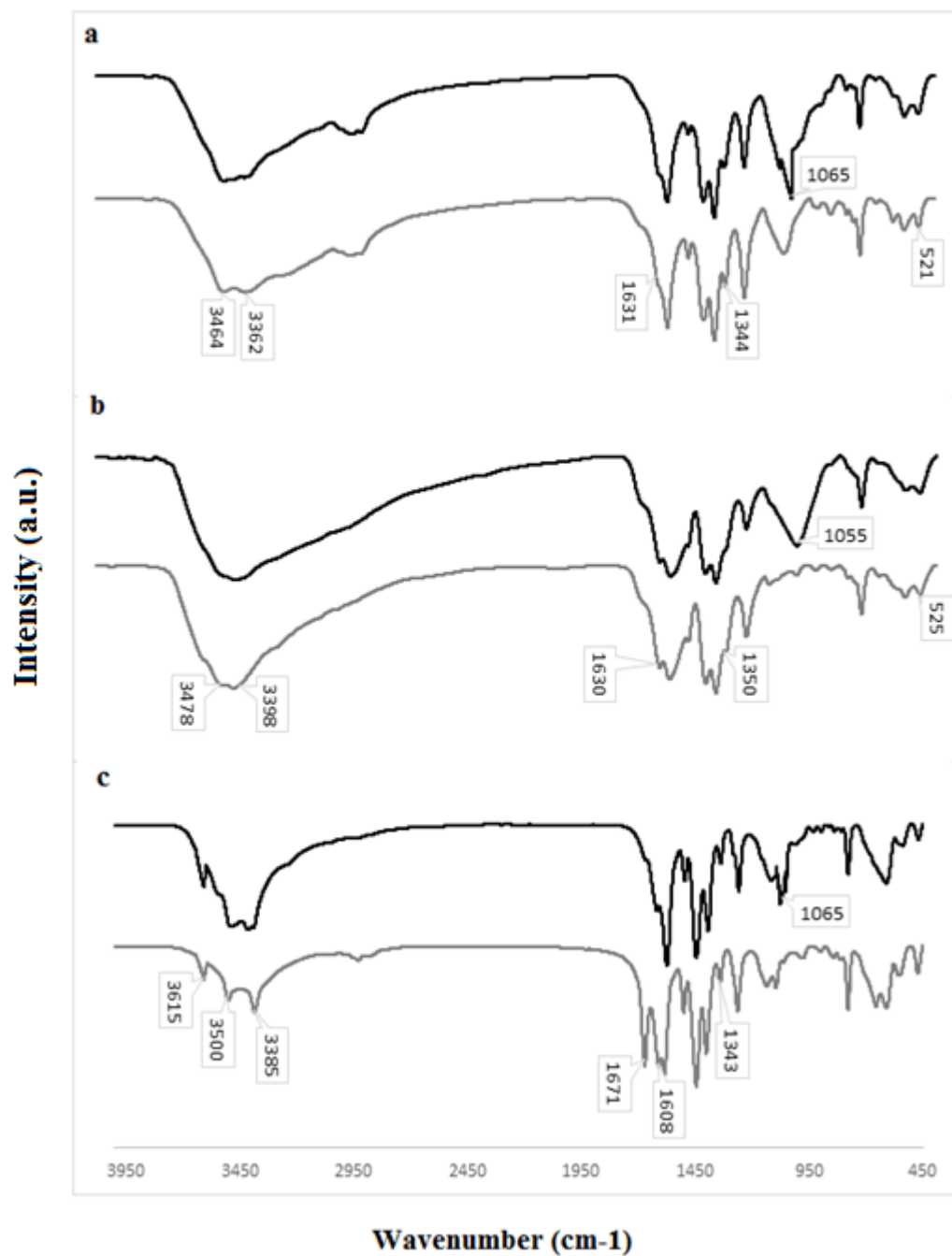
ساختار نانوحامل سنتز شده با استفاده از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، الگوی پراش اشعه ایکس (XRD)، تصاویر FE-SEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی)، و طیف سنجی UV-vis مورد تأیید قرار گرفت.

طیف FT-IR برای تأیید وجود گروه‌های عاملی و تشکیل ساختار MOF ها به کار گرفته شد. داده‌ها در شکل (۳-۳۰) آورده شده‌اند. در مورد نمونه Fe-MIL-88B-NH₂ که در شکل a (۳-۳۰) آورده شده است، وجود گروه‌های آمین اولیه منجر به بروز فرکانس‌های ارتعاشی متقارن و نامتقارن در 3464 cm^{-1} و 3362 cm^{-1} شده است. فرکانس خمشی پیوند H-N-H در 1631 cm^{-1} به شکل یک شانه ظاهر شده است که نشان دهنده حضور گروه‌های NH₂-BDC در ساختار MOF ها می‌باشد. عدم وجود هیچگونه نواری در 1700 cm^{-1} نشان دهنده شسته شدن کامل اسید استیک اضافه شده در مرحله سنتز می‌باشد. نوار شاخص Fe-O در 521 cm^{-1} دیده شد که می‌تواند تأیید کننده تشکیل پیوند بین گروه‌های کربوکسیل لیگاند با فلز آهن و نهایتاً تشکیل MOF باشد [۱۶۲]. همچنین فرکانس‌های ارتعاشی C-N در 1344 cm^{-1} ظاهر شد.

در مورد نمونه Fe-MIL-101-NH₂ که در شکل b (۳-۳۰) مشاهده می‌شود، نوارهای ظاهر شده در cm^{-1} ۳۳۹۸ و cm^{-1} ۳۴۷۸ نشان دهنده وجود پیوندهای NH₂ در نمونه می‌باشند، در حالی که نوارهای خمشی مربوطه به شکل شانه ای در cm^{-1} ۱۶۳۰ ظاهر شده اند. نوار موجود در cm^{-1} ۵۲۵ مربوط به پیوند Fe-O می‌باشد. فرکانس‌های کششی مربوط به پیوند C-N در cm^{-1} ۱۳۵۰ مشاهده شده است.

همانطور که از مشاهده نوارهای Al-MIL-101-NH₂ که در c (۳-۳۰) به دست می‌آید، نوارهای ظاهر شده در cm^{-1} ۳۳۸۵ و cm^{-1} ۳۵۰۰ را می‌توان به ارتعاشات کششی پیوندهای آمینی نسبت داد. نوارهای خمشی مربوطه در cm^{-1} ۱۶۰۸ دیده شده اند. علاوه بر آن ظهور نواری در cm^{-1} ۱۶۷۱ نشان دهنده حضور حلال DMF در نمونه است. نوار شاخص تشکیل پیوند Al-OH در ناحیه بالای طول موج در cm^{-1} ۳۶۱۵ ظاهر شد [۱۳۳]. فرکانس کششی پیوندهای C-N در cm^{-1} ۱۳۴۳ ظاهر شده است.

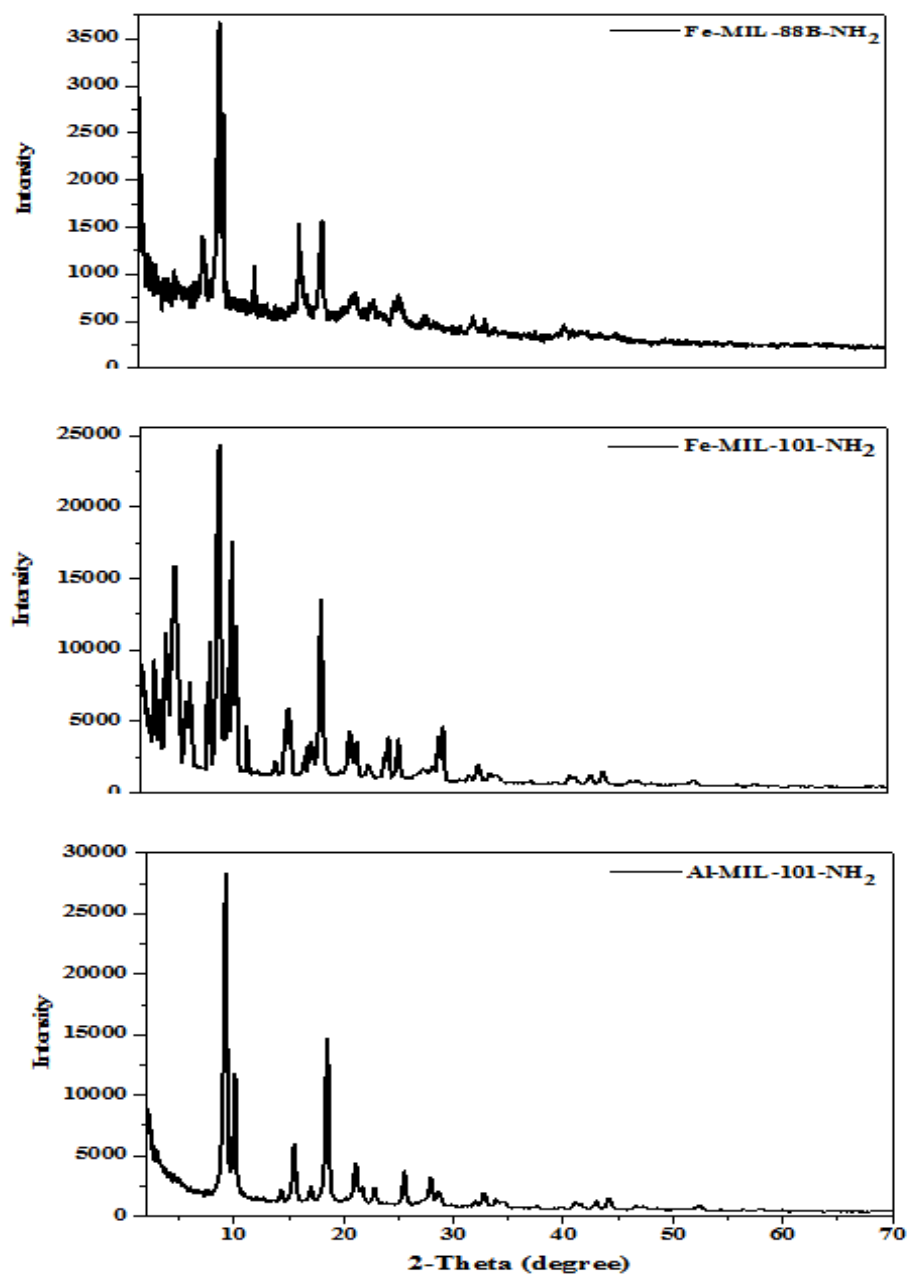
از طیف FT-IR همچنین برای تأیید تثبیت داروی ICG درون حفرات MOF ها نیز استفاده شد که طیف‌های مربوطه با رنگ مشکی نمایش داده شده اند. فرکانس‌های ارتعاشی پیوندهای S=O، C-S و S-O که مربوط به حضور مولکول‌های ICG درون ساختار می‌باشند، برای نمونه‌های Fe-MIL-88B-NH₂، Fe-MIL-101-NH₂ و Al-MIL-88B-NH₂ به ترتیب در cm^{-1} ۱۰۶۵، cm^{-1} ۱۰۵۵ و cm^{-1} ۱۰۶۵ ظاهر شدند [۱۰۴]. علاوه بر این مولکول ICG دارای پیوندهای C=N، C=C و C-N نیز می‌باشد که به دلیل همپوشانی با نوارهای MOF قابل تشخیص نمی‌باشند.



شکل (۳-۳۰): طیف‌های FTIR مربوط به Fe-MIL-88B-NH₂ (a)، Fe-MIL-101-NH₂ (b) و Al-MIL-101-NH₂ (c).
(طوسی: MOF ها، مشکی: MOF-ICG)

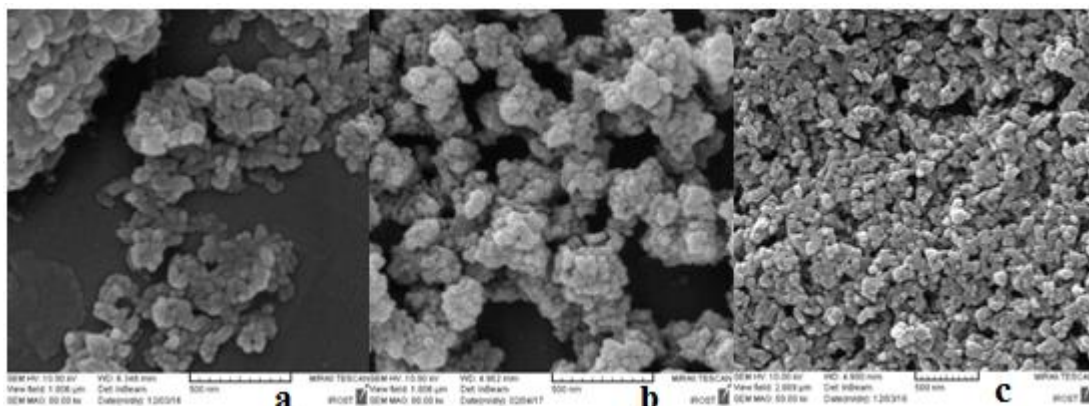
الگوی XRD نمونه‌ها همان طور که در شکل (۳-۳۱) آورده شده اند، تأیید کننده حضور نوارهای شاخص

MOF ها می باشد که کاملاً با الگوهای که پیش از این گزارش شده اند و به پیوست در فصل چهارم شکل های ۵، ۶ و ۷ آورده شده اند، مطابقت دارند. در حقیقت داده های به دست آمده تشکیل فاز خالص MOF ها را تحت شرایط ذکر شده بدون وجود هیچ گونه ناخالصی تأیید می کنند [۱۳۱، ۱۶۳].



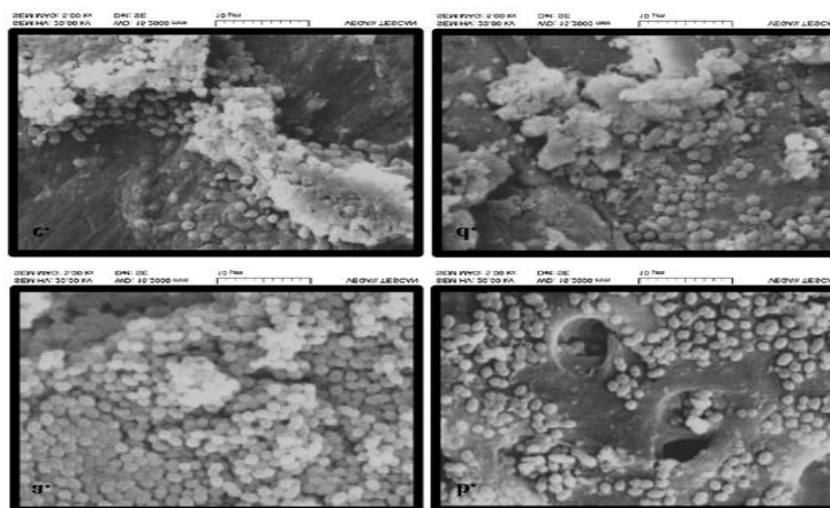
شکل (۳-۳۱): الگوهای پراش XRD نمونه های Fe-MIL-88B-NH₂، Fe-MIL-101-NH₂ و Al-MIL-101-NH₂.

از تصاویر میکروسکوپ الکترونی FE-SEM نیز برای تشخیص مورفولوژی و اندازه ذرات استفاده شد. همان گونه که در شکل (۳۲-۳) مشاهده می‌شود، هر سه ساختار MOF تشکیل شده دارای مورفولوژی کروی با اندازه ذرات بین ۵۰-۹۰ nm می‌باشند.



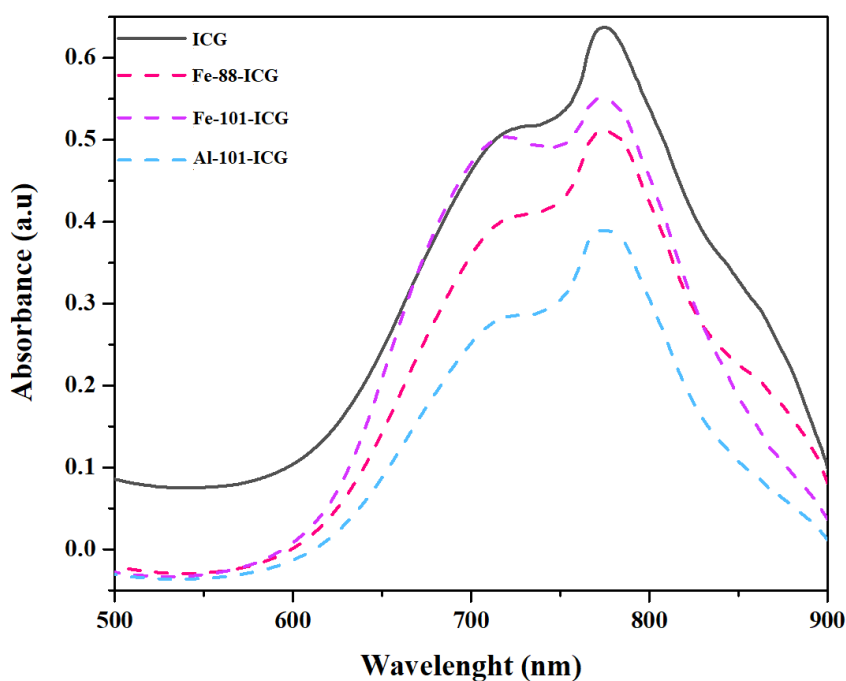
شکل (۳۲-۳): تصاویر Fe-SEM نمونه‌های (a) Fe-MIL-88B-NH₂, (b) Fe-MIL-101-NH₂ و (c) Al-MIL-101-NH₂.

علاوه بر آن، تصاویر میکروسکوپ الکترونی از چند نمونه دندانی که فرصت رشد باکتری افکالیس در داخل ریشه داشتند در شکل (۳۳-۳) آورده شده‌اند، نشان دهنده رشد بیوفیلم‌های افکالیس می‌باشد.



شکل (۳۳-۳): تصاویر میکروسکوپ الکترونی از حضور بیوفیلم‌های افکالیس در دندان‌ها

علاوه بر آن برای تأیید تثبیت ICG درون ساختار MOF ها و همچنین وجود نوارهای جذبی شاخص ICG آزاد، از اسپکتروسکوپی UV-Vis استفاده شد. شکل (۳-۳۴) داده‌های طیف سنجی UV-Vis را نشان می‌دهد. محلول آبی MOF های بارگیری شده با ICG نوار جذبی در ۷۸۰ nm نشان داد [۱۶۴]. مقایسه طیف‌های جذبی مولکول آزاد ICG و مولکول‌های MOF که با ICG بارگیری شده اند، به وضوح بارگیری ICG را درون میکروحفرات MOF نشان می‌دهد که مربوط به پیوندهای آب گریز و π - π بین MOF ها و ICG می‌باشد. [۱۶۵].



شکل (۳-۳۴): طیف‌های UV-Vis مربوط به ICG، Fe-88-ICG، Fe-101-ICG و Al-101-ICG

۳-۳-۲ بررسی گنجایش و کارایی بارگیری ICG به وسیله MOF ها به کمک داده‌های طیف

سنجی UV-vis

برای دست یابی به آنالیز کمی نمونه‌های MOF-ICG، کارایی بارگیری مولکول‌های ICG (ILE) و گنجایش بارگیری مولکول‌های ICG (ILC) به کمک طیف سنجی UV-Vis محاسبه شد و نتایج در جدول (۳-۱۴)

آورده شده اند. با توجه به نتایج، تفاوت بارزی بین توانایی بارگیری مولکول‌های MOF بر پایه MIL-101-NH₂ دیده نشده است، در حالی که در مورد Fe-MIL-88B-NH₂ میزان بارگیری کمی کمتر گزارش شده است. این نتیجه می‌تواند تأیید کننده این مطلب باشد که گنجایش بارگیری MOF ها تا حد زیادی به ساختار آن‌ها بستگی دارد از آنجایی که ساختارهای مشابه میزان بارگیری تقریباً مشابهی از خود نشان دادند. این قضیه این گونه می‌تواند توضیح داده شود که در ساختارهای بر پایه MIL-101-NH₂ که در مقایسه با Fe-MIL-88B-NH₂ مساحت سطح و حجم حفرات بیشتری دارند و علاوه بر آن ساختار شبکه پلیمری آن‌ها به صورت سخت و غیر قابل انعطاف می‌باشد، گنجایش بارگیری مولکول‌های مهمان بیشتر می‌باشد. ساختار Fe-MIL-88B-NH₂ علاوه بر دارا بودن مساحت سطح کمتر، انعطاف پذیرند که می‌تواند منجر به کمتر شدن گنجایش آن‌ها در بارگیری مولکول‌های مهمان شود.

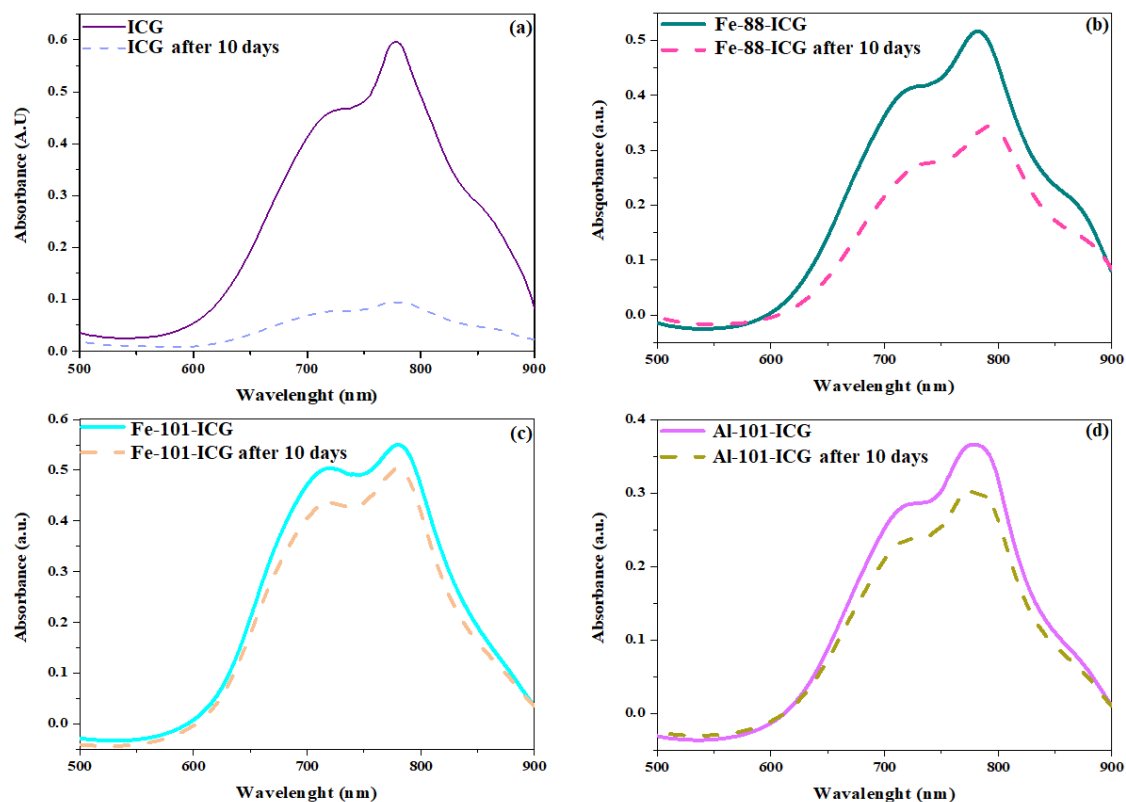
جدول (۳-۱۴): کارایی و گنجایش بارگیری مولکول‌های ICG به وسیله MOF ها

نمونه	Fe-MIL-88B-NH ₂	Fe-MIL-101-NH ₂	Al-MIL-101-NH ₂
ILE (%)	۸۸/۹۸ ± ۰/۳۶	۹۴/۷۲ ± ۰/۳۳	۹۵/۱۱ ± ۰/۳۷
ILC (%)	۱۰/۵۷ ± ۰/۳۴	۱۶/۹۳ ± ۰/۳۲	۱۸/۱۷ ± ۰/۳۱

۳-۳-۳ بررسی پایداری محلول‌های ICG آزاد و بارگیری شده درون ساختار MOF ها

ناپایداری ICG یکی از عمده ترین نقاط ضعف این مولکول است به طوری که روی کارایی طولانی مدت آن تأثیر بسزایی می‌گذارد، چرا که طول عمر آن در محلول‌های آبی یا هنگامی که در معرض نور قرار می‌گیرند بسیار ناچیز است و فوراً تجزیه می‌شوند. در این مطالعه میزان پایداری مولکول ICG به تنهایی و همچنین پس از بارگیری درون نانو ذرات به شکل نانو حامل‌های دارویی MOF-ICG در محلول آبی پس از گذشت

۱۰ روز اندازه گیری شدند. نتایج در جدول (۳-۱۵) و شکل (۳-۳۵) با کمک اسپکتروسکوپی UV-vis آورده شده اند.



شکل (۳-۳۵): طیف UV-vis مولکول ICG آزاد، (b) Fe-88-ICG، (c) Fe-101-ICG و (d) Al-101-ICG بعد از ۱۰ روز همانطور که از داده‌های جدول (۳-۱۵) بر می آید، ۹۵٪ از مولکول ICG آزاد پس از گذشت ۱۰ روز تجزیه شد که تقریباً می‌توان آن را تجزیه کامل مولکول ICG در این مدت زمان عنوان کرد. این در حالی است که بارگیری مولکول ICG درون حفرات نانوذرات MOF منجر به افزایش چشمگیری در پایداری آن می‌شود، به طوری که به ترتیب نانوحامل‌های Fe-MIL-101-NH₂، Al-MIL-101-NH₂ و Fe-MIL-88B-NH₂ پس از گذر این مدت زمان به اندازه ۱۴٪، ۱۷٪ و ۳۳٪ تجزیه شدند (جدول ۳-۱۵). این نتایج در مقایسه با نتیجه به دست آمده از پایداری ICG آزاد گویای محافظت موفقیت آمیز مولکول ICG به وسیله نانوذرات

MOF در مقابل خود تجمعی و ناپایداری آن‌ها در محلول‌های آبی و همچنین کارایی قابل قبول این نانو ذرات MOF به کار رفته به عنوان حامل‌های ارزشمند با گنجایش بالا در بارگیری این مولکول‌ها می‌باشد.

جدول (۳-۱۵): پایداری ICG آزاد و MOF-ICG ها بعد از ۱۰ روز

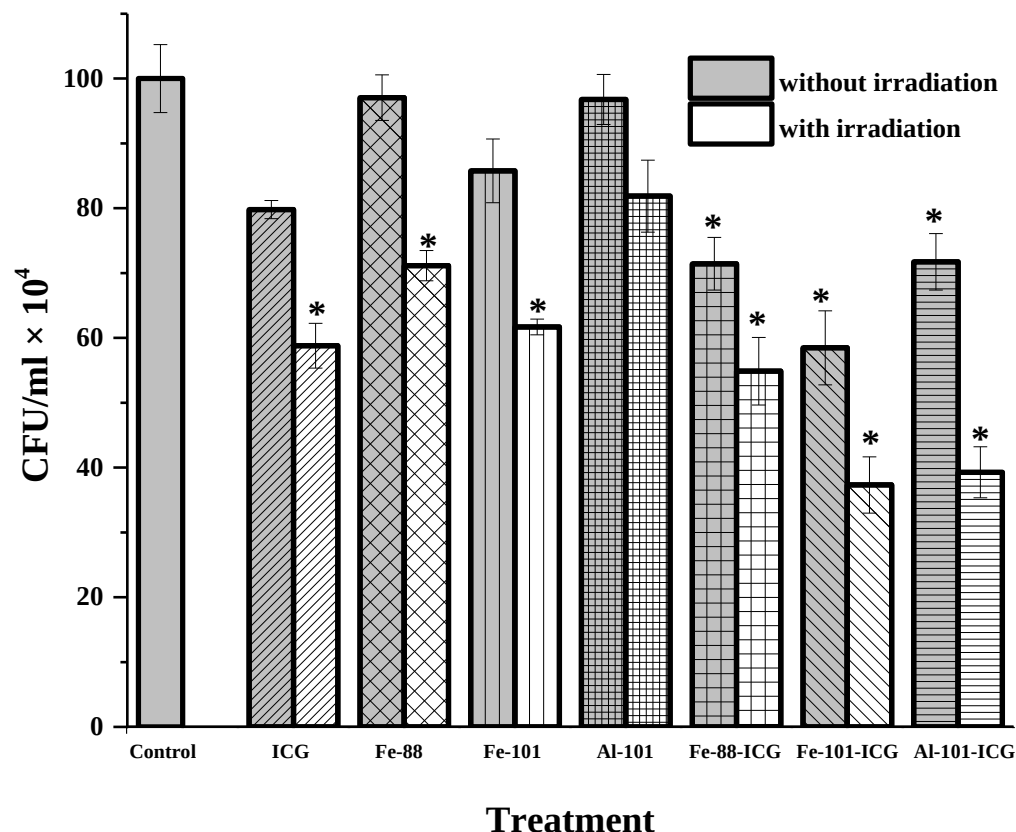
نمونه	Free ICG	Fe-MIL-88B-NH ₂ -ICG	Fe-MIL-101- NH ₂ -ICG	Al-MIL-101-NH ₂ -ICG
پایداری (%)	۵	۶۷	۸۶	۸۳

۳-۳-۴ اثر درمان فوتودینامیکی ضد میکروبی (aPDT) بر روی CFU count باکتری‌های دندانی

۱. فکالیز

بر طبق نتایج این مطالعه که در شکل (۳-۳۶) آورده شده است، نانو حامل Fe-MIL-101-NH₂ به تنهایی بدون قرار گرفتن در معرض تابش لیزر می‌تواند به اندازه قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش تعداد باکتری‌های /فکالیز شود. با این حال این مقدار معنادار نمی‌باشد ($P > 0.05$). کاهش CFUs/mL باکتری‌های /فکالیز به ترتیب برای نانو ذرات آزاد Al-MIL-101-NH₂، Fe-MIL-88B-NH₂ و Fe-MIL-101-NH₂ به اندازه ۲/۹٪، ۳/۲٪ و ۱۴/۲٪ گزارش شده است. قابلیت زیست پذیری باکتری‌ها به طور قابل ملاحظه ای پس از قرار گرفتن MOF ها به تنهایی در معرض لیزر دی‌اد در طول موج ۸۱۰nm کاهش یافت، به طوری که Al-MIL-101-NH₂، Fe-MIL-88B-NH₂ و Fe-MIL-101-NH₂ بدون وجود مولکول‌های ICG و تنها با قرار گرفتن در معرض نور لیزر دی‌اد توانستند قابلیت زیست پذیری باکتری‌های /فکالیز را به ترتیب به اندازه ۱۸/۱٪، ۲۸/۸٪ و ۳۸/۳٪ کاهش دهند که گویای پتانسیل MOF ها به تنهایی در عمل به عنوان مواد حساس به نور می‌باشد [۱۶۶، ۱۶۷].

علاوه بر آن گروه‌های نانوحامل دارویی MOF-ICG بدون وجود تابش لیزر تعداد باکتری‌های /فکال/یس را به اندازه ۲۸/۲٪، ۲۸/۵٪ و ۴۱/۵٪ به ترتیب در مورد Fe-MIL-88B-NH₂، Al-MIL-101-NH₂-ICG و ICG کاهش دادند. همچنین نشان داده شد که Fe-MIL-88B-NH₂-ICG، Al-MIL-101-NH₂-ICG و Fe-MIL-101-NH₂-ICG هنگامی که تحت تابش لیزر قرار گرفتند، به طرز معناداری زیست پذیری باکتری‌های /فکال/یس را تا ۴۵/۱٪، ۶۰/۷٪ و ۶۲/۶٪ به ترتیب کاهش دادند ($P < 0.05$). نتایج به دست آمده نشان داد اثرات ضد میکروبی نانوحامل‌های بارگیری شده داروی MOF-ICG هنگامی که در معرض تابش لیزر نوری دی‌اد قرار می‌گیرند، از مولکول‌های آزاد ICG، MOF‌های خالی که در معرض نور قرار گرفتند و همچنین MOF-ICG‌هایی که پرتو لیزر به آن‌ها تابیده نشده، بالاتر است [۱۶۸]. علاوه بر آن خود داروی ICG به تنهایی و پس از تابش لیزر نیز مطالعه شد. از داده‌ها اینگونه برآمد که این دو به ترتیب به اندازه ۲۰/۲۱٪ و ۴۱/۲۰٪ کاهش در CFU از خود نشان دادند. مقایسه این داده‌ها با باقی داده‌ها نشان داد که نانو ذرات MOF به صورت آزاد از هر دوی ICG و ICG-PDT نتایج ضد میکروبی ضعیفتری داشته‌اند، در حالی که بارگیری ICG درون هر سه نانو ذره باعث افزایش کارایی ضد میکروبی بیش از ICG به تنهایی شد اما هنوز کارایی از ICG پس از تابش لیزر کمتر بوده است. نهایتاً هنگامی که داروی ICG درون حفرات نانو ذرات MOF بارگیری شد و سپس تحت تابش لیزر قرار گرفت، به بالاترین میزان کارایی در مرگ و میر باکتری‌ها دست یافت. به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که ICG و تابش لیزر به همراه هم، اثر کارآمدی بر روی فعالیت‌های ضد میکروبی می‌گذارند.



شکل (۳-۳۶): اثرات کاهش CFU/mL باکتری‌های /فکالایس MOF ها و MOF-ICG ها بدون و در حضور تابش لیزر. * نشان دهنده $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

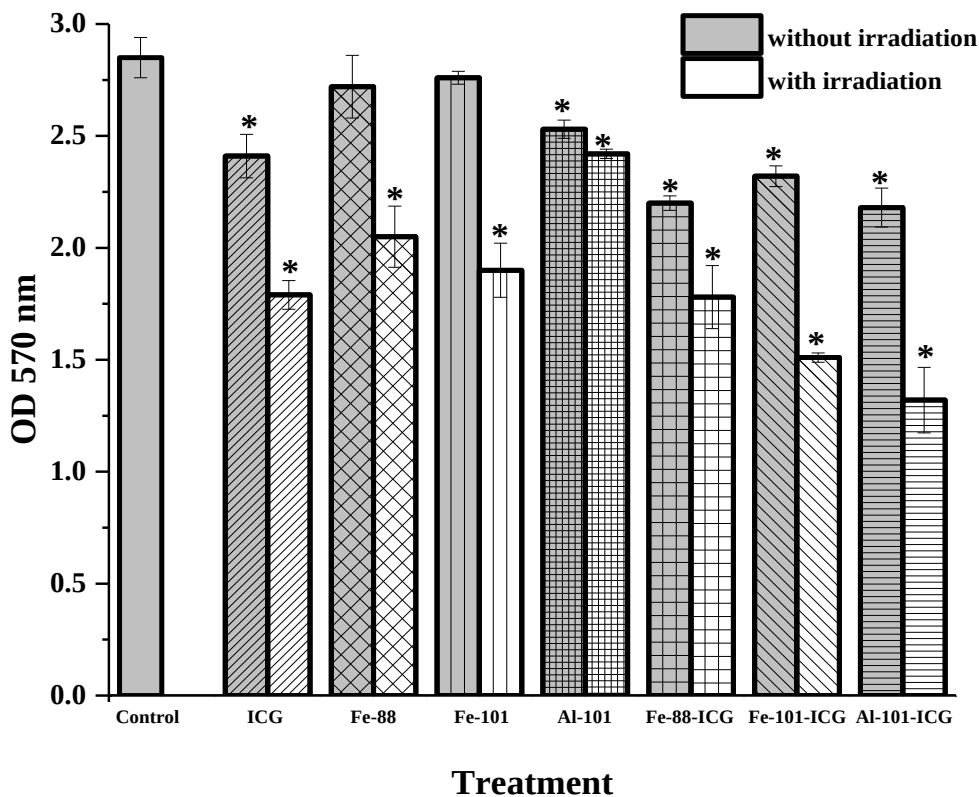
۳-۳-۵ اثر درمان فوتودینامیکی ضد میکروبی (aPDT) بر روی تشکیل بیوفیلم‌های باکتری‌های

دندانی /فکالایس

هرچند تشکیل بیوفیلم /فکالایس به طریق غیرمعناداری پس از درمان با MOF تنها کاهش یافتند ($P > 0.05$)، اما تشکیل بیوفیلم پس از قرار گرفتن MOF تنها در معرض تابش لیزر با طول موج ۸۱۰ nm به اندازه قابل توجهی کاهش پیدا کرد ($P < 0.05$). با توجه به مشاهدات شکل (۳-۳۷)، فعالیت ضد میکروبی گروه‌های $Al-MIL-101-NH_2$ ، $Fe-MIL-88B-NH_2$ و $Fe-MIL-101-NH_2$ هنگامی که در معرض تابش

لیزر قرار گرفتند، به شکل قابل توجهی تشکیل بیو فیلم‌های افکالیس را به ترتیب تا ۱۵/۱٪، ۲۸/۱٪ و ۳۳/۳٪ کاهش می‌دهند ($P < 0.05$). این مقادیر هنگامی که فعالیت ضد میکروبی نانو ذرات Fe-MIL-101-NH₂، Fe-MIL-88B-NH₂ و Al-MIL-101-NH₂ در معرض تابش نور قرار نگرفتند هم اندازه گیری شد و تنها ۳/۱٪، ۴/۵٪ و ۱۱/۲٪ کاهش در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید ($P > 0.05$).

کاهش تشکیل بیو فیلم برای نمونه‌های Fe-MIL-101-NH₂-ICG، Fe-MIL-88B-NH₂-ICG و Al-MIL-101-NH₂-ICG قبل از این که در معرض تابش لیزر قرار بگیرد، ۱۸/۶٪، ۲۲/۸٪ و ۲۳/۵٪ گزارش شد، در حالی که پس از تابش لیزر دی‌اد این مقادیر به ترتیب برای Fe-MIL-88B-NH₂-ICG، Fe-MIL-101-NH₂-ICG و Al-MIL-101-NH₂-ICG به اندازه ۳۷/۵٪، ۴۷/۱٪ و ۵۳/۸٪ کاهش یافتند ($P < 0.05$). این پدیده به دلیل اثر مولکول‌های ICG در کشتن باکتری‌ها تحت تابش لیزر می‌باشد. داده‌های به دست آمده از کاهش بیوفیلم‌ها در مورد ICG و ICG-PDT به ترتیب میزان ۱۵/۴۳٪ و ۳۷/۱۹٪ نشان داد که از خود نانوذرات به تنهایی بیشتر بوده است، اما هنگامی که نانوذرات MOF به وسیله داروی ICG بارگیری شدند کارایی بیشتری از بکارگیری ICG به تنهایی از خود نشان دادند. با این حال میزان کارایی MOF-ICG از خود ICG-PDT کمتر بوده است. سرانجام بهترین نتیجه زمانی به دست آمد که نانوذرات پس از بارگیری ICG تحت تابش لیزر قرار گرفتند به طوری که به طرز چشمگیری افزایش کارایی در جلوگیری از تشکیل بیوفیلم‌ها از خود نشان دادند. به طور کلی نتایج به دست آمده نشان داد که ICG و تابش لیزر به همراه بیشترین اثر را به عنوان پارامترهای تعیین کننده در فعالیت‌های ضد میکروبی دارا می‌باشند. البته مطالعات بسیاری تاثیر مولکول‌های حساس به نور را هنگامی که تحت تابش لیزر قرار می‌گیرند، در تولید رادیکال‌های اکسیژن و توقف تولید بیو فیلم‌ها گزارش کرده اند [۱۶۹].



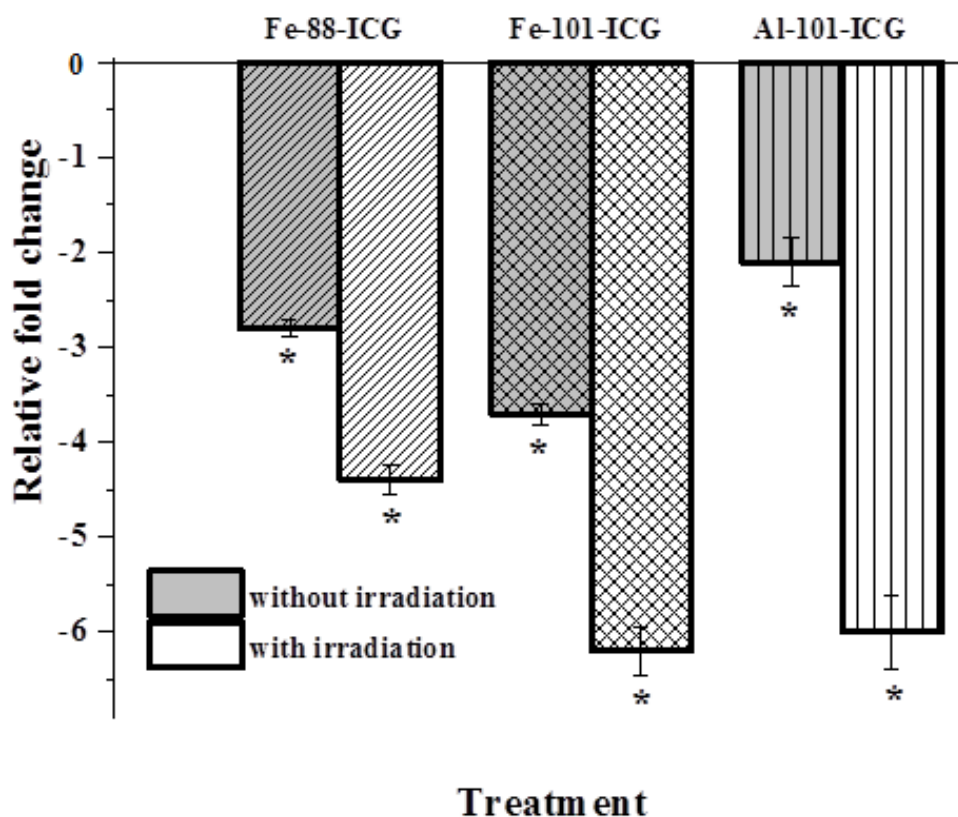
شکل (۳-۳۷): اثرات بازداري MOF ها و MOF-ICG ها بر روي توانايي تشكيل بيوفيلم ها/فکاليس. * نشان دهنده $P < 0.05$ در مقايسه با گروه کنترل مي باشد.

۳-۳-۶ اثر درمان فوتوديناميكي ضد ميكروبي (aPDT) بر روي بيان ژن *esp* باكتري هاي دنداني

۱.فکاليس

بر اساس نتايج به دست آمده که در شکل (۳-۳۸) نمايش داده شده است، Fe-، Al-MIL-101-NH₂-ICG و MIL-88B-NH₂-ICG با بيان ژن *esp* باكتري /فکاليس را در عدم حضور تابش ليزر به ترتيب به اندازه ۲/۱-، ۳/۷- و ۲/۸- برابر کاهش دادند ($P < 0.05$). اين نتايج پس از اعمال درمان ضد ميكروبي فوتوديناميكي ميزان سطح بيان ژن *esp* باكتري /فکاليس را در مورد Fe-MIL-88B-NH₂،

Al-MIL-101-NH₂-ICG و Fe-MIL-101-NH₂-ICG به اندازه ۴/۴-، ۶/۰- و ۶/۲- گزارش شد. تمام گروه‌هایی که در معرض درمان ضد میکروبی فوتودینامیکی قرار گرفته اند، کاهش معناداری در بیان ژن *esp* باکتری‌های /فکال/یس به عنوان پارامتر مهمی در کاهش بیان ژن باکتری‌ها از خود نشان داده اند. این نتایج تأیید کننده این مطلب بود که MOF ها زمانی که مولکول‌های ICG را بارگیری می‌کنند و سپس در معرض تابش نور لیزر قرار می‌گیرند، بیشترین اثر را در کاهش بیان ژن *esp* باکتری‌های /فکال/یس دارند که کاملاً با نتایج مطالعات دیگر که پیش از این گزارش شده است در توافق قرار دارد [۱۷۰].



شکل (۳-۳۸): اثر MOF های بارگیری شده با ICG بر روی سطح بیان mRNA ژن *esp* باکتری /فکال/یس. * نشان دهنده $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

۳-۷ نتیجه گیری

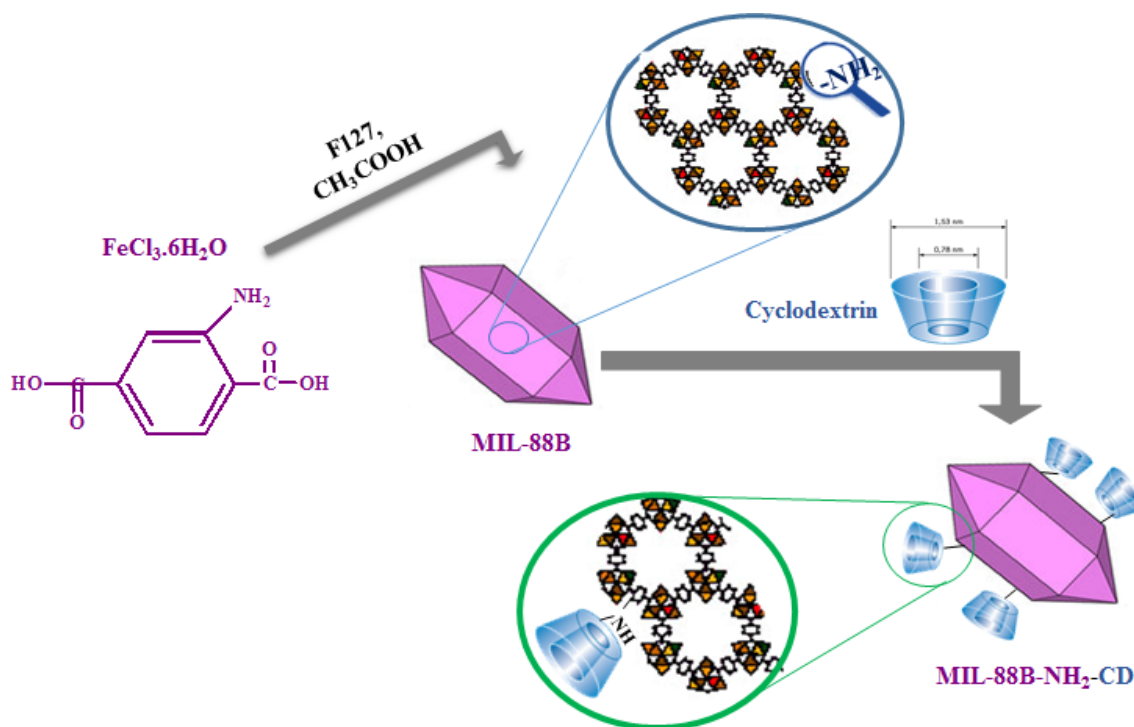
همانگونه که پیشتر بیان شد، ا.فکاليس یکی از عوامل اصلی ایجاد عفونت‌های دندانی اولیه (۴۰٪) و دائم (۲۴٪-۷۷٪) شناخته شده است و تاکنون هیچ درمانی موفق نشده است تا به طور کامل آن‌ها را از بین ببرد. درمان ضد میکروبی فوتودینامیکی یک از روش‌های غیر تهاجمی و یک روش درمانی پاتولوژیکی موثر می‌باشد که از مواد حساس به نور و خود نور همزمان در آن استفاده می‌شود تا به شیوه شکست ناپذیری بتواند عفونت‌های دندانی را از بین ببرد. با توجه به بعضی از نقاط ضعف ICGها به عنوان مواد حساس به نور که شامل ویژگی آب دوستی و کشش بالای آن به تجزیه شدن در محیط آبی می‌باشد، نانو مواد برای غلبه بر این مشکلات وارد این عرصه شده اند [۱۷۴-۱۷۱]. از آن جایی که ما قصد تهیه و استفاده از نانوذره پایدار و با گنجایش بالایی جهت بهبود درمان فوتودینامیکی داشتیم، در این مطالعه از نانو ذرات هیبریدی آل-معدنی به نام MOFها استفاده کردیم. با توجه به این که MOFها در مقایسه با دیگر نانو ذرات تخلخل بهتر و به دنبال آن توانایی بارگیری بالاتر ماده حساس به نور را دارا می‌باشند، در این جا از سه نانو ذره MOF برای بارگیری ICG جهت درمان فوتودینامیکی و افزایش میزان بارگیری و پایداری استفاده شده است. نتایج به دست آمده در این مطالعه بازگو کننده توانایی MOFها به عنوان حامل‌هایی توانمند در درمان های فوتودینامیکی زمانی که از حساس کننده به نور ICG استفاده می‌شود بوده است. نقطه قوت نتایج این مطالعه در دو نکته می‌باشد: اولین مزیت طراحی این سیستم، افزایش چشمگیر پایداری ICGها زمانی که درون حفرات MOFها بارگیری شده اند پس از گذشت ۱۰ روز در مقایسه با حالتی که از ICG تنها استفاده شده است می‌باشد و علاوه بر آن این نانوحامل‌ها فعالیت‌های ضد میکروبی قابل قبولی در مقایسه با سیستم‌های پیش از این معرفی شده از خود نشان دادند، در حالی که میزان ICG استفاده شده در آن‌ها یک دهم میزان به کار رفته در مورد نمونه ICG تنها بود ($100 \mu\text{g/ml}$) که این قضیه خود نشان مثبتی از کارایی

بالای سیستم در عین ارزان بودن آن به نسبت باقی سیستم‌ها می‌باشد. در میان این سه نانو ذره، Fe-MIL-88B-NH₂ هنگامی که به عنوان حامل ICG استفاده شد، کمترین میزان پایداری را از خود نشان داد. این مطلب را می‌توان به ساختار بلوری نانو ذرات نسبت داد، چرا که در این نمونه به دلیل مساحت سطح و حجم حفرات بزرگتر و علاوه بر آن طبیعت انعطاف پذیر آن و قابلیت تنفسی، ذرات بارگیری شده می‌توانند با تغییر حجم حفرات که به دنبال قرار گرفتن در حلال یا تغییر دمای محیط رخ می‌دهد، راحت تر از درون ساختار خارج شوند. این در مقایسه با سیستم‌های بر پایه MIL-101 می‌باشد که ساختاری کاملاً سخت و غیر قابل انعطاف و علاوه بر آن حفرات بزرگتری دارا می‌باشند [۱۷۵]. با در نظر گرفتن این نکته می‌توان نتیجه گرفت که نانو حامل‌های بر پایه MIL-101 انتخاب‌های بهتری برای بارگیری به جهت کمک به افزایش چشمگیر پایداری ICG‌ها درون حفرات می‌باشند. جمع بندی نتایج به دست آمده از فعالیت‌های ضد میکروبی نانو ذرات نشان داد که استفاده همزمان از بارگیری ICG و استفاده از لیزر دی‌اد کمک به دست یابی به بیشترین سطح، در از بین بردن باکتری ا.فکالایس کرده است. در حالی که استفاده هر کدام به تنهایی، اگر چه در بعضی موارد تغییرات قابل توجهی نشان داد، اما بیشترین میزان مرگ و میر باکتری‌ها در استفاده همزمان این دو فاکتور مهم در درمان فوتو دینامیکی به دست آمده است. در نتیجه وجود هر دو مورد به همراه هم در درمان عفونت دندانی موثر می‌تواند باشد. یکی از جالب ترین نکات به دست آمده از نتایج نشان دهنده توانایی ضد میکروبی بالاتر نانوذرات بر پایه آهن (Fe-MIL-88B-, Fe-MIL-101-NH₂, NH₂) می‌باشد. این نتیجه می‌تواند گویای پتانسیل ذاتی ضد میکروبی عنصر آهن باشد [۱۷۶-۱۷۹]. در نتیجه می‌توان از بین سه نانو MOF، Fe-MIL-101-NH₂ را به دلیل دارا بودن فلز آهن (به دلیل خاصیت ضد میکروبی آن) و حجم و مساحت سطح بالای حفرات و همچنین ساختار بلوری سخت و غیر قابل انعطاف که به ترتیب منجر به افزایش گنجایش این نانوذره در بارگیری ICG و کاهش رهایش آن که منجر به افزایش پایداری ICG می‌شود، به عنوان بهترین گزینه معرفی کرد [۱۸۰].

۳-۴ تهیه نانو حامل دارویی بر پایه MOF جهت بارگیری داروی آلدرونیت در درمان پوکی

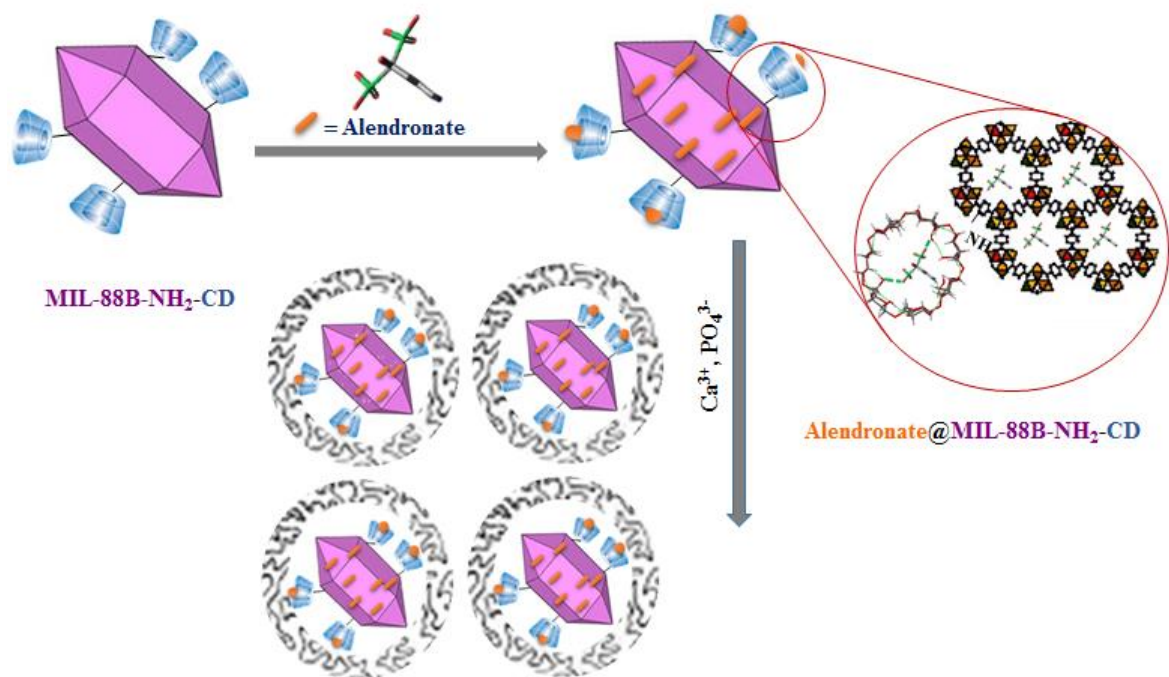
استخوان

به منظور تهیه نانو حامل دارویی ابتدا نانو ذره Fe-MIL-88B-NH₂ تهیه و به وسیله گروه آلی بتاسیکلودکسترین مطابق با طرح (۹-۳) اصلاح شد. دلیل استفاده از بتاسیکلودکسترین کمک به افزایش مساحت سطح بستر می‌باشد. هر چند نانو ذره Fe-MIL-88B-NH₂ به خودی خود مساحت سطح و تخلخل بالایی دارد، اما گروه آلی بتاسیکلودکسترین نیز دارای حفرات بزرگ است و علاوه بر آن به افزایش حلالیت و زیست سازگاری نانو حامل می‌کند.



طرح (۹-۳): تهیه نانوذره فلزی آلی اصلاح شده با گروه آلی بتاسیکلودکسترین

سپس نانو ذره اصلاح شده به وسیله داروی آلدرونیت بارگیری شد و نهایتاً جهت کنترل میزان رهایش دارو، نانو حامل مورد نظر به وسیله هیدروکسی آپاتیت طبق طرح (۱۰-۳) پوشش داده شد.

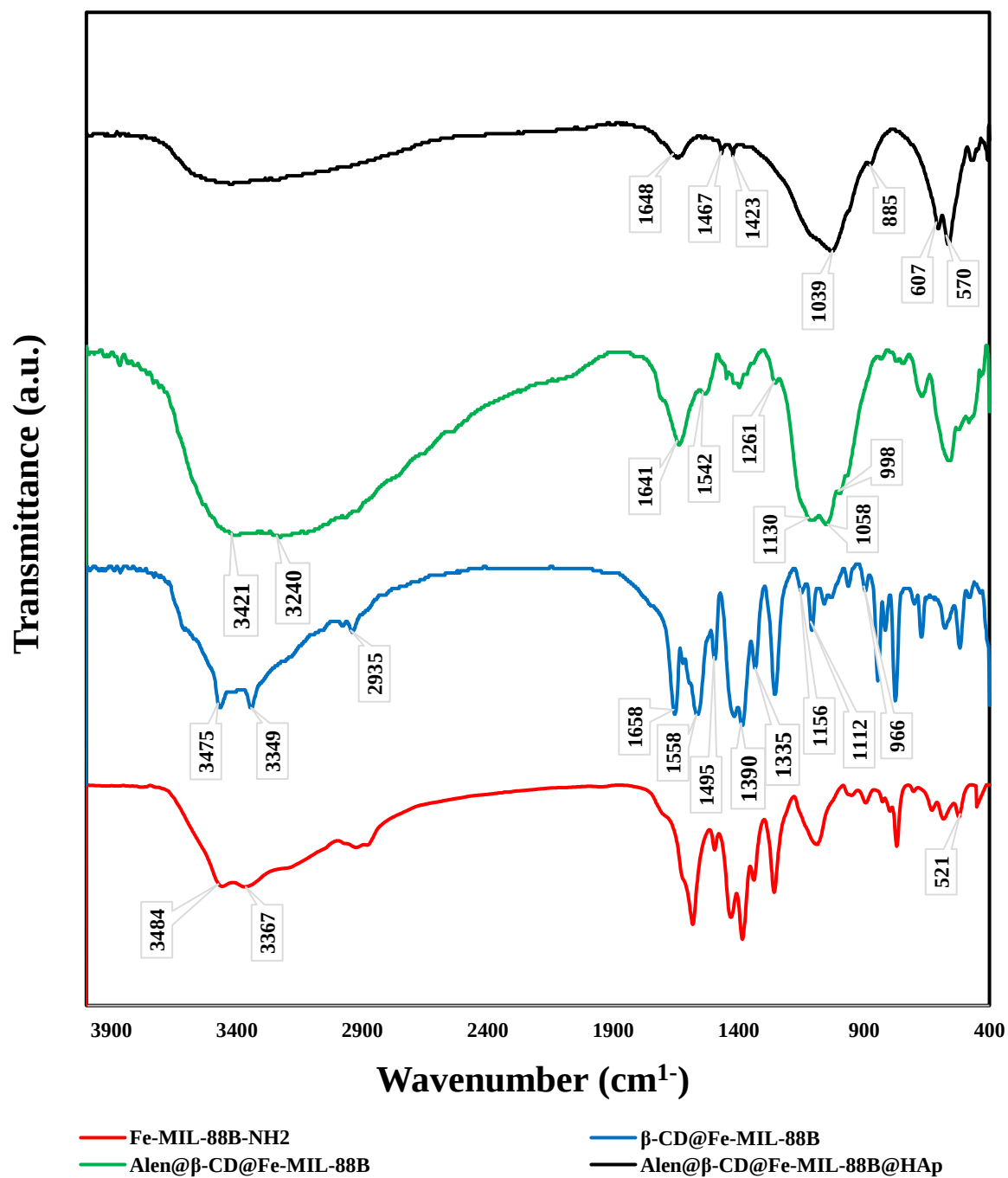


طرح (۳-۱۰): تهیه نانوحامل دارو به وسیله بارگیری آلدرونیت توسط نانوذره MOF و پوشش دهی سطح نانو حامل به وسیله هیدروکسی آپاتیت

ساختار نانو حامل دارویی مورد نظر در مراحل مختلف سنتز با طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، آنالیز حرارتی (TGA)، تصاویر FE-SEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی)، الگوی پراش اشعه ایکس (XRD)، اسپکتروسکوپی UV-vis و BET مورد تأیید قرار گرفت.

۳-۴-۱ شواهد تشکیل نانوحامل دارویی Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp

همان گونه که در طیف FT-IR مربوط به نانو ذره Fe-MIL-88B-NH₂ در شکل (۳-۳۹) آورده شده است، دو فرکانس ارتعاشی در ۳۴۸۴ و ۳۳۶۷ cm⁻¹ مربوط به وجود گروه‌های آمین نوع اول در ساختار MOF را نشان می‌دهد. عدم وجود هر گونه نواری در ۱۷۰۰ cm⁻¹ تأیید کننده شستشوی کامل اسید استیک به کار رفته در مرحله سنتز آن می‌باشد. نوار مشخصه Fe-O در ۵۲۱ cm⁻¹ نشان دهنده اتصال لیگاندهای کربوکسیل به فلز آهن می‌باشند.



شکل (۳-۳۹): طیف FT-IR نانوذره Fe-MIL-88B-NH₂ در مراحل مختلف اصلاح، بارگیری داروی آلدرونیت و پوشش دهی به وسیله هیدروکسی آپاتیت

در مورد نمونه β -CD@Fe-MIL-88B، یک نوار شاخص در 3349 cm^{-1} دیده می‌شود که مربوط به فرکانس کششی نوار O-H می‌باشد. فرکانس کششی مربوط به پیوند C-H در 2935 cm^{-1} ظاهر شد در حالی که نوار خمشی H-C-H در 1495 cm^{-1} دیده شده است. نوار در 1335 cm^{-1} می‌تواند به نوارهای خمشی C-H، C-O-H و H-C-H نسبت داده شود که با هم همپوشانی کرده اند. نوارهای مربوط به فرکانس‌های ارتعاشی پیوندهای C-O، C-C و C-O-H نیز با یکدیگر همپوشانی کرده و در 1112 cm^{-1} مشاهده شدند. علاوه بر آن، فرکانس مربوط به بتاسیکلودکسترتین که شامل اتصالات α -و β می‌باشد در 966 cm^{-1} دیده شده است. واکنش پیش ماده بتاسیکلودکسترتین با پاراتولوئن سولفونیل کلراید منجر به تشکیل پیوند جدیدی در 1390 cm^{-1} می‌شود که می‌تواند به فرکانس ارتعاشی متقارن پیوند S=O نسبت داده شود، در حالی که نوار نامتقارن متناظر آن در 1156 cm^{-1} مشاهده شده است. کئوردیناسیون مولکول بتاسیکلودکسترتین به MOF منجر به ظهور نوارهای جدیدی در 1558 cm^{-1} و 1658 cm^{-1} می‌شود که به تشکیل پیوند NH-O آمین‌های آروماتیک نوع اول MOF و گروه هیدروکسیل بتاسیکلودکسترتین نسبت داده می‌شود.

پس از بارگیری آندرونیت و تشکیل نمونه $\text{Alen}@\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B}$ ، نوارهای شاخص آندرونیت در ناحیه $900\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شد که مربوط به فرکانس‌های ارتعاشی C-O و P=O می‌باشد. نوار شاخص نامتقارن پیوند P=O در 1261 cm^{-1} به شکل یک شانه ظاهر می‌شود در حالی که نوار متناظر غیر متقارن در پیوند P-O در فرکانس‌های 1058 cm^{-1} و 1130 cm^{-1} دیده شده است. شانه ظاهر شده در 998 cm^{-1} مربوط به فرکانس ارتعاشی غیر متقارن پیوند P-OH می‌باشد. فرکانس معمول N-H نیز در 3421 cm^{-1} و 3240 cm^{-1} دیده شد در حالی که فرکانس‌های خمشی متناظر آن‌ها در 1542 cm^{-1} و 1641 cm^{-1} مشاهده شدند.

در نمونه $\text{Alen}@\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B@HAp}$ ، پوشش دهی نانو حامل داروی آندرونیت به وسیله

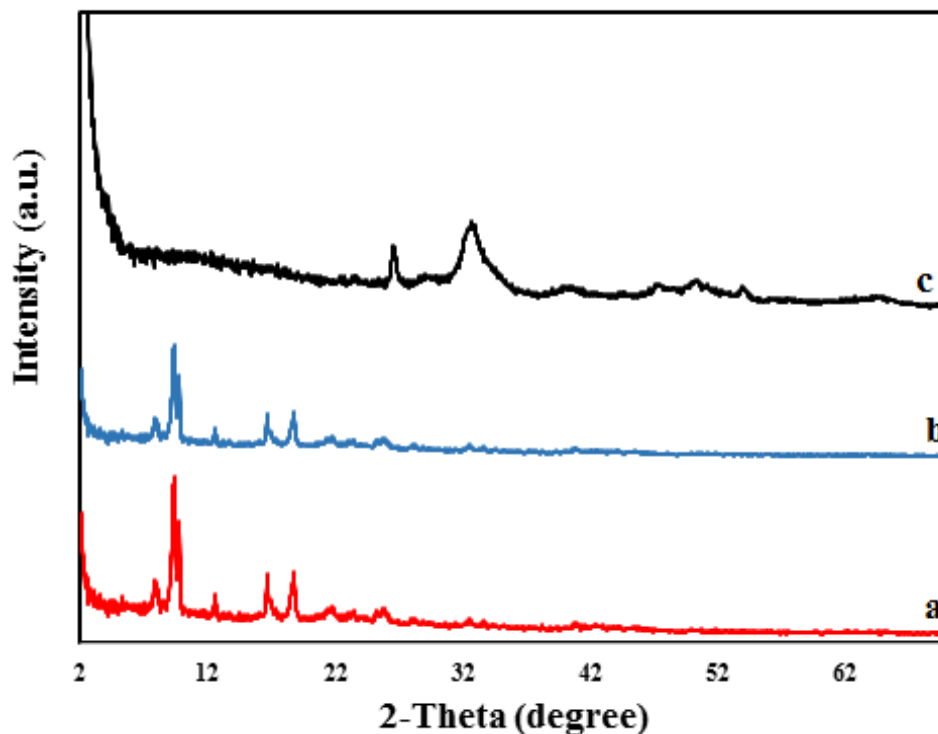
هیدروکسی آپاتیت منجر به ظهور یک نوار جدید در 570 cm^{-1} و نوار دیگری در حدود 607 cm^{-1} شده است که تأیید کننده حضور فرکانس‌های خمشی پیوندهای مولکول PO_4^{3-} می‌باشد. نوارهای موجود در cm^{-1} 1039 و 1648 به وجود گروه‌های هیدروکسیل و همچنین آب جذب شده در ساختار نسبت داده شده اند. شانه جدید در 885 cm^{-1} ، 1423 و 1467 نشان دهنده ملحق شدن گروه‌های CO_3^{2-} به درون شبکه هیدروکسی آپاتیت می‌باشد.

همچنین به منظور تشخیص شبکه ساختاری و وجود یا عدم وجود ناخالصی در ساختارهای تهیه شده، از الگوی پراش XRD استفاده شد. الگوهای پراش مربوطه در شکل (۳-۴۰) آورده شده اند. در مورد نمونه Fe-MIL-88B-NH₂ شدت بالای نوارهای پراشی نشان دهنده ساختار بلوری کامل و عدم وجود هرگونه ناخالصی در نمونه تهیه شده است که با الگوی پراشی که پیش از این گزارش شده و به پیوست در شکل (۴-۷) آورده شده است، مطابقت دارد.

الگوی مربوط به نمونه اصلاح شده و بارگیری شده با داروی Alen@β-CD@Fe-MIL-88B هیچ گونه نوار جدیدی نشان نداد در حالی که شدت نوارها به نسبت نمونه خالص Fe-MIL-88B-NH₂ کاهش یافتند. این می‌تواند تأیید کننده بارگیری داروی آلدرونیت درون حفرات MOF باشد که منجر به کاهش بلورینگی ساختار Fe-MIL-88B-NH₂ شده است، در حالی که الگوی پراش ساختار کاملاً حفظ شده است.

در مورد نمونه Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp، نوارهای جدیدی که در $2\theta = 27$ ، 32 ظاهر شده اند و همچنین بروز نوارهای ضعیف بین $2\theta = 40$ - 55 می‌تواند مربوط به تشکیل مولکول هیدروکسی آپاتیت باشد که با الگوی پراشی که پیش از این گزارش شده است و به پیوست در فصل چهارم در شکل (۴-۸) آورده شده است، مطابقت دارد. علاوه بر آن غیاب نوارهای شاخص مربوط به Fe-MIL-88B-NH₂ می‌تواند به دلیل پرشدن حفرات MOF و پوشش دهی کامل سطح نانو حامل Alen@β-CD@Fe-MIL-88B به

وسیله مولکول هیدروکسی آپاتیت باشد.



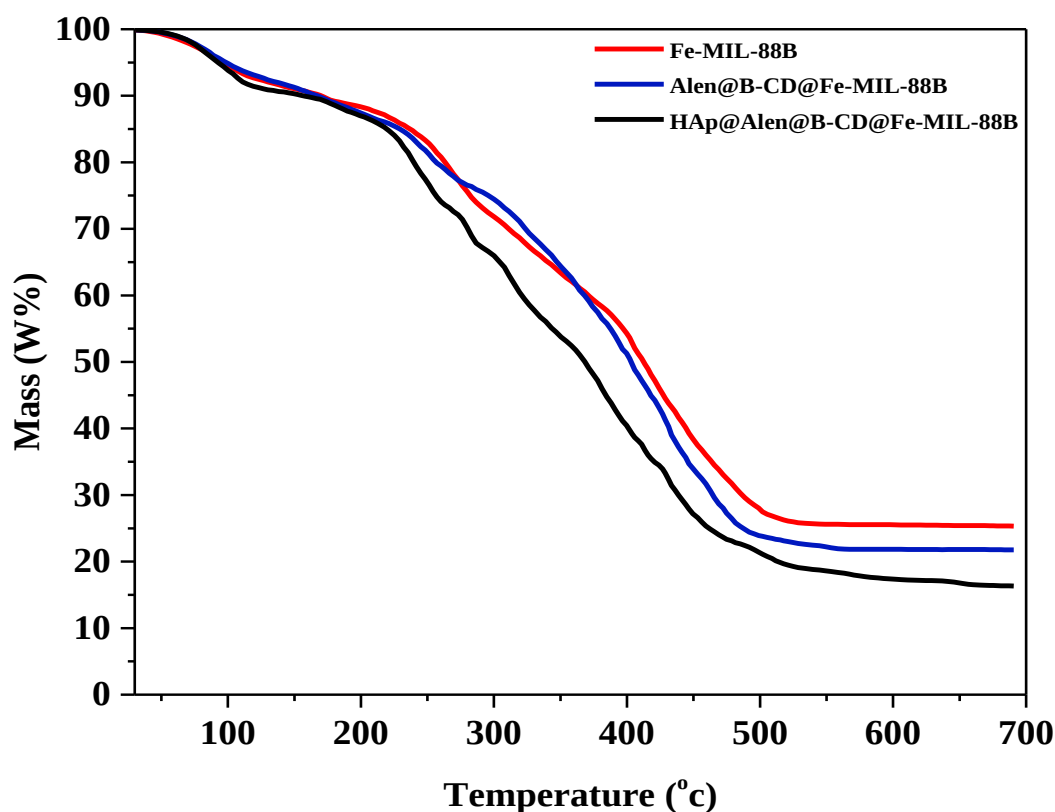
شکل (۳-۴): الگوی پراش XRD نمونه‌های (a) Fe-MIL-88B-NH_2 , (b) $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B}$ و (c) $\text{Alen@}\beta$

به منظور تعیین پایداری حرارتی نمونه‌ها، آنالیز TGA انجام گرفت که در شکل (۳-۴۱) نشان داده شده است. آنالیز نمونه‌ها تا دمای 700°C تحت جو نیتروژن با سرعت افزایش دمای $10^\circ\text{C}/\text{min}$ انجام گرفت. همان گونه که مشاهده می‌شود نمودار TGA نمونه Fe-MIL-88B-NH_2 شامل سه مرحله کاهش وزن بین دمای $200-450^\circ\text{C}$ می‌باشد. برای توضیح بیشتر می‌توان گفت که اولین افت وزنی که در پایین تر از دمای 100°C اتفاق افتاده است (۹٪) مربوط به حذف آب‌های به دام افتاده در داخل حفرات می‌باشد. دومین افت وزنی که بین دمای $160-265^\circ\text{C}$ رخ داده (۱۲٪) می‌تواند مربوط به از هم گسیختگی ساختار سورفکتانت F127 باشد که در این محدوده اتفاق می‌افتد. سومین و بزرگترین افت وزنی که از دمای 290°C شروع

می‌شود و شامل ۴۸٪ افت وزنی می‌شود، سازگار با تجزیه ساختار خود نانو ذره Fe-MIL-88B-NH₂ می‌باشد. مشابه همین فرآیند کاهش وزن با کمی تغییر در نقاط مشخص در مورد نمونه‌های Alen@β-CD@Fe-MIL-88B و Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@Hap نیز تکرار شد.

در مورد نمونه Alen@β-CD@Fe-MIL-88B افت وزنی زیر دمای °C ۲۶۰ مشابه نمونه قبلی است، چرا که از دست دادن آب موجود در حفرات و تجزیه سورفکتانت باقی مانده در این ناحیه رخ می‌دهد. افت وزنی اتفاق افتاده بین دمای °C ۲۹۰-۲۶۰ مربوط به تجزیه ساختار گروه آلی بتاسیکلودکسترین اصلاح شده بر روی نانوذره می‌باشد که به دنبال آن یک کاهش جزئی دیگر در وزن نمونه بین دمای °C ۳۱۰-۲۹۰ نشان دهنده تجزیه داروی آلدرونیت بارگیری شده در داخل حفرات می‌باشد. همزمان با تجزیه آلدرونیت، تجزیه ساختار اصلی Fe-MIL-88B-NH₂ شروع شده و تقریباً تا دمای °C ۴۵۰ ادامه می‌یابد. به این ترتیب برای نمونه Alen@β-CD@Fe-MIL-88B در مقایسه با نانو ذره Fe-MIL-88B-NH₂، درصد کلی افت وزن کمی افزایش یافته است که می‌تواند به دلیل حضور گروه‌های آلی بیشتر بر روی آن باشد.

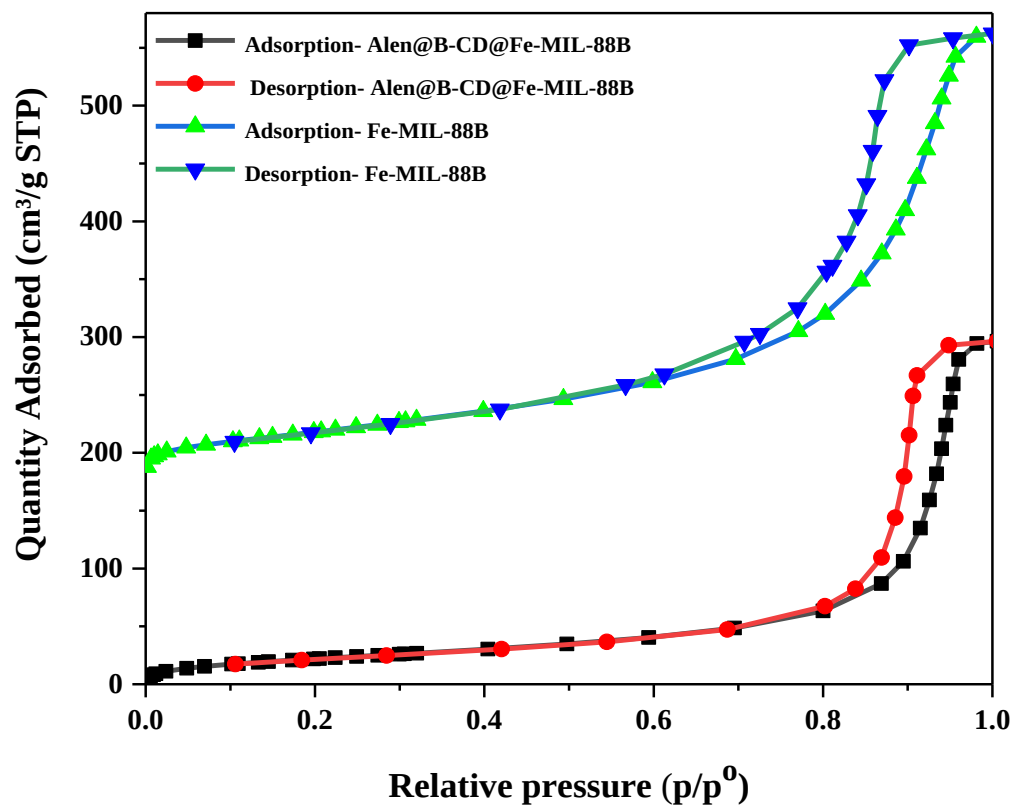
در مورد نمونه Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@Hap تفاوت اصلی در افت وزنی مربوط به گروه‌های هیدروکسی آپاتیت قرار گرفته به دور نانو حامل دارویی می‌باشد. افت وزنی بین دمای °C ۶۷۰-۲۱۷ می‌تواند مربوط به حذف از بین رفتن حلال شیمیایی جذب شده درون ساختار به همراه تجزیه بخشی از کربنات‌ها و گروه‌های آلی مربوط به هیدروکسی آپاتیت در ساختار باشد. به نظر می‌رسد که فرآیندهای کربن زدائی و به دنبال آن هیدروکسیل زدائی هیدروکسی آپاتیت بالای دمای °C ۶۷۰ آغاز شده و تا دماهای بالاتر ادامه یابد.



شکل (۳-۴۱): نمودارهای TGA مربوط به Fe-MIL-88B-NH₂، Alen@β-CD@Fe-MIL-88B و Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp

جهت تعیین مساحت سطح و حجم حفرات نمونه‌ها قبل از هر گونه اصلاح و در مرحله پایانی، از روش جذب نیتروژن استفاده شد که نمودار آن‌ها به ترتیب در شکل‌های (۳-۴۲) و (۳-۴۳) آورده شده است. به این منظور از آنالیز جذب و واجذب نیتروژن (BET)^۱ برای تعیین میزان گنجایش داروی آلدورنیت به وسیله نانوذره استفاده شد.

^۱ Brunauer-Emmett-Teller



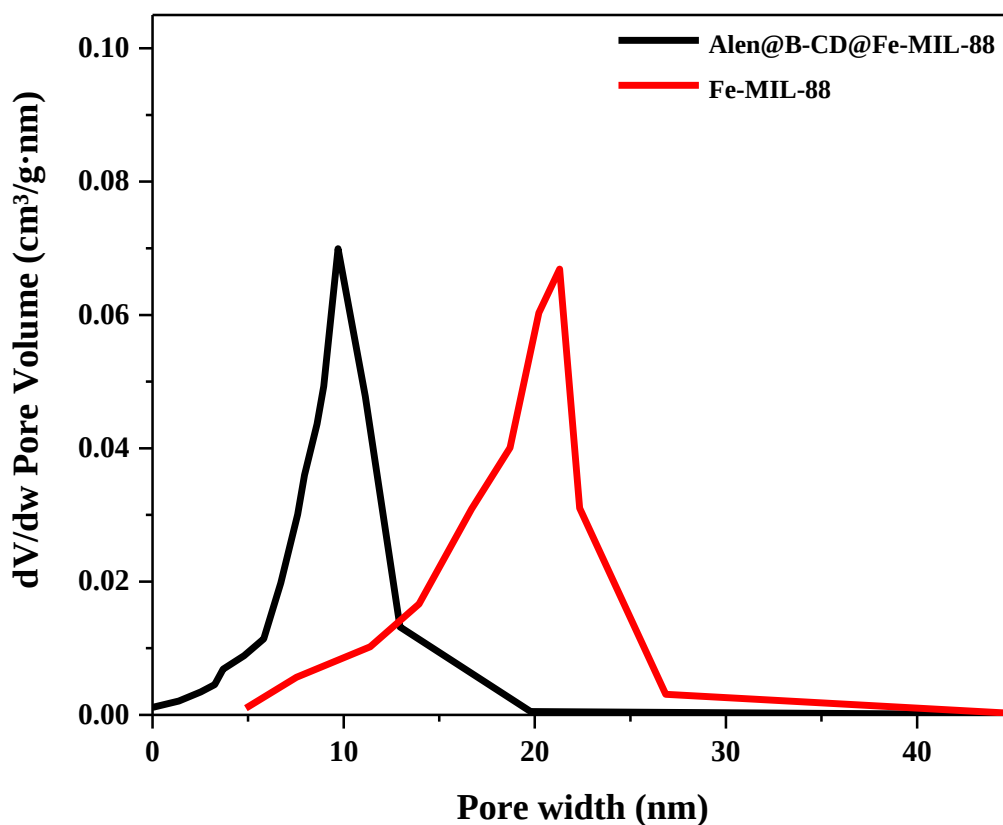
شکل (۳-۴): نمودار جذب و واجذب نیتروژن در نمونه‌های Fe-MIL-88B و Alen@ β -CD@Fe-MIL-88B@HAp

نتایج به دست آمده از مساحت سطح و حجم کلی حفرات نمونه‌های Fe-MIL-88B و Alen@ β -CD@Fe- در جدول (۳-۱۶) آورده شده است.

جدول (۳-۱۶): مساحت سطح و حجم کلی حفرات نمونه خالی و بارگیری شده با داروی آلدرونیت

	Fe-MIL-88B	Alen@ β -CD@Fe-MIL88BS
BET surface area ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	۱۸۷/۹۱	۷۴/۳۰
total pore volume ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	۰/۵۵۶	۰/۲۱۵

نتایج به دست آمده از حجم کلی حفرات نیز به وسیله ایزوترم توزیع اندازه حفرات^۱ BJH در شکل (۳-۴۳) آورده شده است.



شکل (۳-۴۳): ایزوترم توزیع اندازه حفرات در نانو ذره قبل و بعد از بارگیری دارو

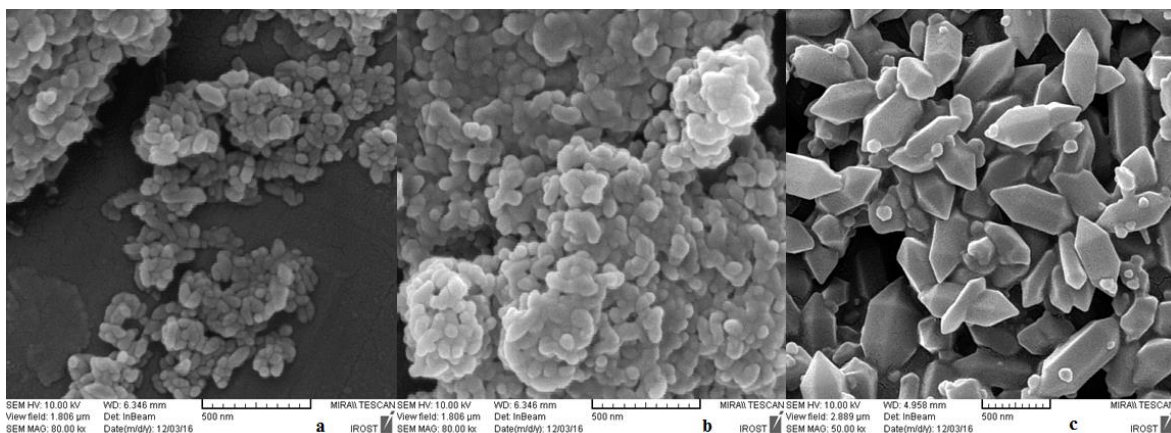
به منظور ارزیابی حجم واقعی حفرات MOF قبل و بعد از بارگیری دارو، مدل BJH به کار رفت. در نمونه Fe-MIL-88B-NH₂ متوسط قطر حفرات نانو ذره بر طبق داده‌های به دست آمده از نمودار BJH که در شکل (۳-۴۳) آورده شده است، حدود ۲۲ nm است که بر اساس طبقه بندی مواد متخلخل در طبقه

^۱ Barret, Joyner, and Halenda

ترکیبات مزوپور قرار می‌گیرد. متوسط قطر حفرات در نمونه اصلاح شده $\text{Alen@B-CD@Fe-MIL-88B}$ حدود 10 nm به دست آمده است که نسبت به نمونه اولیه Fe-MIL-88B-NH_2 کاهش نشان داده است. این مطلب می‌تواند مربوط به پرشدن حفرات MOF توسط داروی آلدرونیت باشد که تأیید کننده داده‌های به دست آمده از الگوی پراش XRD می‌باشد.

از یک طرف، کاهش حجم کلی حفرات بعد از بارگیری دارو در نمونه $\text{Alen@B-CD@Fe-MIL-88B}$ نسبت به نمونه Fe-MIL-88B-NH_2 می‌تواند نمایان‌گر بارگیری دارو درون حفرات ساختار باشد. از طرف دیگر، در مساحت سطح کلی نمونه Fe-MIL-88B-NH_2 نیز پس از بارگیری دارو و تشکیل نمونه $\text{Alen@B-CD@Fe-MIL-88B-NH}_2$ کاهش مشاهده شد که با نتایج قبلی هماهنگی دارد.

تصاویر میکروسکوپ الکترونی FE-SEM نمونه نانوذره Fe-MIL-88B در مرحله اول و بعد از اصلاح، بارگیری و پوشش داده شدن به وسیله هیدروکسی آپاتیت $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B@HAp}$ در شکل (۳-۴۴) آورده شده است. علاوه بر آن از آنجایی که در مراحل تهیه، مقدار اسید استیک به کاررفته می‌تواند بر روی اندازه و مورفولوژی ذرات تأثیر بگذارد، تصاویر FE-SEM مربوط به نمونه Fe-MIL-88B در دو حالت با مقادیر مختلف اسید استیک جهت انجام مقایسه آورده شده است (a و c). همان گونه که در تصاویر مشخص است افزایش حجم اسید به کار رفته منجر به افزایش اندازه و تغییر مورفولوژی نانو ذره شده است. زمانی که حجم مصرفی اسید استیک مصرفی 0.75 ml بوده است، مورفولوژی کروی و اندازه ذرات حدود 50 nm به دست آمده است. با افزایش حجم اسید به 2 ml ، مورفولوژی ذرات به بلورهای دوهیمی شش گوشه با اندازه ذرات نزدیک به 200 nm تغییر یافته است.



شکل (۳-۴): تصاویر Fe-SEM نمونه‌های Fe-MIL-88B-NH₂ تهیه شده در دو حالت (a) (x: 0.04, y: 4) و

(c) (x: 0.04, y: 10) و تصویر نانو حامل (b) HAp@Alen@β-CD@Fe-MIL-88B (x: Pluronic F127, y: acetic acid)

۳-۴-۲ تعیین کارایی و گنجایش بارگیری داروی آندرونیت درون حفرات نانو ذرات Fe-MIL-88B-NH₂

به منظور تعیین توانایی و کشش نانو ذره Fe-MIL-88B در بارگیری داروی آندرونیت، مشابه با توضیحات داده شده در بخش (۲-۵-۸)، محلول‌های با نسبت مختلف از نانو ذره و دارو و بافر با هم ترکیب شده و بارگیری دارو انجام شد. سپس میزان داروی بارگیری شده با کمک جداسازی محلول رویی نمونه‌ها و خواندن میزان جذب آن‌ها به وسیله اسپکتروسکوپی UV-vis انجام شد. مقادیر کارایی و گنجایش نانو ذره به کمک فرمول‌های ذکر شده در بخش (۲-۴-۵) محاسبه شد و سپس بالاترین میزان به دست آمده همان گونه که در جدول (۳-۱۷) آورده شده است گزارش شده و برای مراحل بعدی به عنوان مقدار بهینه انتخاب شد. سمیت مقدار بهینه در دامنه قابل قبول بر اساس مطالعات پیشین بوده است [۱۸۱, ۱۸۲].

جدول (۳-۱۷): مقادیر کارایی و گنجایش بارگیری داروی آندرونیت توسط نانو ذره

نمونه	ILE (%)	ILC (%)
Alen@β-CD@Fe-MIL-88B	۹۲/۳۱ ± ۰/۳۶	۲۱/۷۳ ± ۰/۳۱

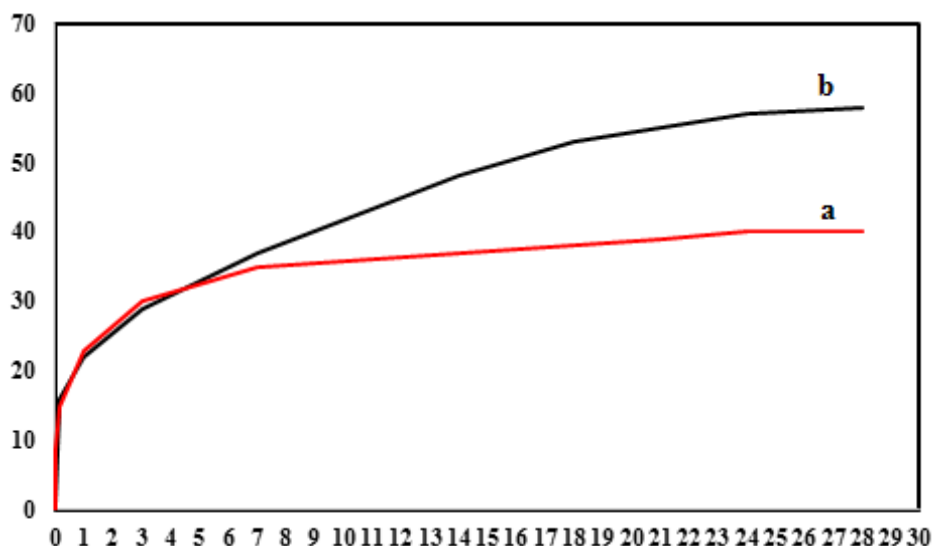
۳-۴-۳ اندازه گیری میزان رهائش دارو از درون حفرات Alen@β-CD@Fe-MIL-88B و

UV-vis Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp به کمک طیف سنجی

از آنجایی که دارروی آلدرونیت در ناحیه مرئی و فرابنفش جذبی ندارد نمی‌توان به راحتی و تنها با خواندن میزان جذب محلول‌ها در مدت زمان‌های مختلف، میزان داروی رها شده از درون حفرات را اندازه گیری کرد. به این دلیل از نمک آهن پیش از این برای ایجاد کمپلکس با آلدرونیت آزاد شده که در ناحیه مرئی جذب به همراه خواهد داشت استفاده شد. در این جا نیز، همان گونه که در بخش (۲-۵-۷) توضیح داده شد محلول ۵ mM نمک آهن $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ در ۲ M HClO_4 به عنوان محلول استوک آهن تهیه شد. محلول استوک آلدرونیت هم برای رسم منحنی کالیبراسیون مربوطه، همان طور که قبلاً گفته شد، ۵ mM از آلدرونیت در ۲ M HClO_4 به عنوان استوک اولیه آماده شد. سپس از محلول استوک اولیه آلدرونیت به ترتیب با برداشتن ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ و ۴۰ و ۵۰ و ۶۰ و ۷۰ میکرولیتر و حل شدن در حجم مشخصی از HClO_4 محلول‌های استوک ثانویه ساخته شد. جذب این محلول‌ها پس از اضافه شدن ۱ ml از محلول استوک آهن به هر کدام، بستن فویل به دور آن‌ها و هم خوردن به مدت ۱۰ دقیقه تا تشکیل کمپلکس به وسیله اسپکتروسکوپی UV-vis خوانده و منحنی کالیبراسیون رسم شد. از محلول استوک آهن به ترتیب به تمامی نمونه‌های رهائش در زمان‌های مختلف نیز اضافه و بقیه مراحل برای تشکیل کمپلکس در آن‌ها نیز انجام شد و سپس میزان جذب آن‌ها بین ناحیه ۴۰۰-۲۰۰ خوانده و نمودارها به دست آمد. سرانجام از روی داده‌های جذب خوانده شده و به کمک نمودار کالیبراسیون، میزان داروی رها شده در گذر زمان از هر دو نمونه به دست آمد.

۳-۴-۴ تحلیل پروفایل‌های رهایش دارو

به منظور مطالعه پتانسیل رهایش نانو حامل‌ها، آلدرونیت به عنوان دارو در این جا به دلیل رفتار بازدارنده آن در پوکی استخوان انتخاب شد و نانو ذره Fe-MIL-88B هم جهت بارگیری دارو به کار رفت. جهت بررسی پروفایل رهایش دارو، نانو حامل‌های Alen@ β -CD@Fe-MIL-88B و Alen@ β -CD@Fe-MIL-88B جهت مشخص شدن نقش هیدروکسی آپاتیت در سرعت و نحوه رهایش دارو به کار رفتند. همان گونه که در طرح (۳-۱۱) دیده می‌شود، رهایش ابتدایی سریعی برای نانو حامل Alen@ β -CD@Fe-MIL-88B در مقایسه با نمونه دیگر مشاهده شد که این می‌تواند به قرار گرفتن بخشی از دارو بر روی سطح نانو ذره و نه در داخل حفرات مرتبط باشد که نهایتاً منجر به رهایش سریعتر آن شده است. سپس به دنبال این رهایش سریع پس از گذشت دقایق ابتدایی، سرعت رهایش کاهش پیدا کرد که می‌تواند نشان دهنده قرار گیری کامل باقی داروی آزاد شده درون حفرات β -CD@Fe-MIL-88B باشد. این درحالی بود که در مورد نمونه Alen@ β -CD@Fe-MIL-88B@HAp رهایش سریع در یک ساعت ابتدایی پروفایل رهایش مشاهده نشد اما با گذشت زمان میزان رهایش دارو در مقایسه با نمونه Alen@ β -CD@Fe-MIL-88B کمی بیشتر افزایش یافت. این روند می‌تواند تائید کننده نقش موثر پوشش دهی هیدروکسی آپاتیت در اطراف نانو حامل دارو باشد که منجر به کنترل سرعت رهایش دارو در دقایق ابتدایی و به دنبال آن رهایش کنترل شده در گذر زمان می‌شود.



طرح (۳-۱۱): پروفایل رهایش داروی آلدرونیت در گذر زمان از نانو حامل‌های (a) $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B}$ و $\text{Alen@}\beta\text{-CD@Fe-MIL-88B@HAp}$ (b)

۳-۴-۵ نتیجه گیری

در این کار از نانو ذره Fe-MIL-88B به منظور طراحی سیستم رهایش کنترل شده دارو استفاده شد. از آنجایی که این نانو ذره ساختار انعطاف پذیر دارد و در مطالعات پیشین هم گزارش شده است، نانوذرات MOF انعطاف پذیر به دلیل تغییر اندازه حفراتشان در حضور حلال یا با تغییر دما، ممکن است بخشی از داروی بارگیری شده آن‌ها از حفراتشان آزاد شود. برای غلبه بر این نقطه ضعف و همچنین افزایش قدرت بارگیری دارو، از گروه‌های آلی بتاسیکلودکسترین برای بارگیری داروی آلدرونیت از طریق اتصال کوالانسی بین گروه‌های هیدروکسیل آن با گروه‌های آمین نانو ذره استفاده شد. داروی آلدرونیت در این جا جهت کمک به بازداری از پوکی استخوان به کار رفت. در واقع این دارو بسیار آب دوست می‌باشد و به خودی خود در بدن به زودی از بین می‌رود. استفاده از روش بارگیری آن در داخل حفرات نانو ذره و همچنین در داخل حفرات بتاسیکلودکسترین سبب افزایش پایداری آن در آب می‌شود. برای کنترل رهایش دارو، از پوشش هیدروکسی آپاتیت، در اطراف نانو حامل تهیه شده استفاده شد. از طرفی علت انتخاب هیدروکسی آپاتیت

به دلیل بافت مشابه استخوانی آن می‌باشد که با هدف موجود در این کار هماهنگ می‌باشد. سرانجام با بررسی پروفایل رهایش دارو نیز، نانو حامل پوشش دهی شده با هیدروکسی آپاتیت می‌تواند به عنوان یکی از گزینه‌های انتخابی مناسب به عنوان پوشش جهت به کار گیری در رهایش کنترل شده باشد.

۳-۵ پیشنهادات و آینده نگری

با توجه به راندمان خوب نانوکاتالیزگرهای مغناطیسی MOF در فرآیند اپوکسایش آلکن و عدم نیاز به تثبیت فلز که خود منجر به حفظ فلز و عدم شستشوی آن در طی انجام واکنش می‌شود، طراحی سیستم‌های کاتالیزوری مغناطیسی جدید بر پایه MOF‌های حاوی فلزات مس و کبالت جهت کاربردهای کاتالیزوری بیولوژیکی به کمک آنزیم‌ها پیشنهاد می‌شود.

از طرف دیگر MOF‌ها به جهت دارا بودن پتانسیل بالا در بارگیری مولکول‌های مهمان، گزینه خوبی در بررسی فعالیت‌های دارویی می‌باشند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، MOF‌ها مشابه کار گزارش شده [۱۸۳]، به شکلی تهیه شوند که در آن‌ها داروی مورد نظر خود به عنوان لیگاند در طی مرحله سنتز MOF به کار برده شود و منجر به تحویل هدفمند و سمیت کاهش یافته ای در سیستم طراحی شده برای بدن شود. از طرفی در مورد درمان پوکی استخوان به وسیله داروی آلدرونیت، پیشنهاد ما استفاده از داروی آلدرونیت در حامل‌های MOF به جای لیگاند، طراحی سیستم با گروه‌های آلی جهت کمک به رهایش هدفمند دارو به بافت استخوانی و رهایش کنترل شده آن می‌باشد. در مورد درمان فوتودینامیکی طراحی و تهیه MOF‌های جدید بر پایه فتالوسیانین‌ها به عنوان لیگاند که دارای ویژگی‌های حساس به نور می‌باشند، می‌تواند دریچه ای تازه به روی درمان‌های موثرتر فوتودینامیکی و کاهش هزینه های مربوط به خرید و بارگیری داروهای گران مانند ICG و از همه مهمتر کاهش موثر میکروارگانیزم‌های موجود در عفونت‌های دندانی و حتی درمان سرطان‌ها باز کند.

- [1]. N. Michailidis, A. Tsouknidas, L.-P. Lefebvre, T. Hipke, N. Kanetake, Production, characterization, and applications of porous materials, *Advances in Materials Science and Engineering*, 2014 (2014) 1-2.
- [2]. C. Altavilla, E. Ciliberto, *Inorganic nanoparticles: synthesis, applications, and perspectives*, CRC Press, USA, 2016. 25-27.
- [3]. L.G. Max, Z.X. Song, *Nanoporous materials: science and engineering*, World Scientific, 2004, 35-38.
- [4]. S. Bamrungsap, Z. Zhao, T. Chen, L. Wang, C. Li, T. Fu, W. Tan, Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system, *Nanomedicine*, 7 (2012) 1253-1271.
- [5]. G. Jeon, S.Y. Yang, J.K. Kim, Functional nanoporous membranes for drug delivery, *Journal of Materials Chemistry*, 22 (2012) 14814-14834.
- [6]. V. Lee, *Peptide and protein drug delivery*, Crc Press, USA, 1990 173-177.
- [7]. K. Cho, X. Wang, S. Nie, D.M. Shin, Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clinical cancer research*, 14 (2008) 1310-1316.
- [8]. Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Kakimaru, Y. Shimizu, A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 42 (1998) 112-116.
- [9]. A. Deshpande, C. Rhodes, N. Shah, A. Malick, Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22 (1996) 531-539.
- [10]. N. Nafee, A. Youssef, H. El-Gowell, H. Asem, S. Kandil, Antibiotic-free nanotherapeutics: hypericin nanoparticles thereof for improved in vitro and in vivo antimicrobial photodynamic therapy and wound healing, *International journal of pharmaceutics*, 454 (2013) 249-258.
- [11]. D. Jones, *Pharmaceutical applications of polymers for drug delivery*, iSmithers Rapra Publishing, 2004 35-43.
- [12]. G. Tiwari, R. Tiwari, B. Sriwastawa, L. Bhati, S. Pandey, P. Pandey, S.K. Bannerjee, Drug delivery systems: An updated review, *International journal of pharmaceutical investigation*, 2 (2012) 2-12.
- [13]. M.E. Davis, D.M. Shin, Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer, *Nature reviews Drug discovery*, 7 (2008) 771-779.
- [14]. A. Uppadhyay, V. Dixit, Bioadhesive liposomes bearing levonorgestrel as controlled drug delivery system, *Die Pharmazie*, 53 (1998) 421-428.
- [15]. V. Isaeva, L. Kustov, The application of metal-organic frameworks in catalysis, *Petroleum Chemistry*, 50 (2010) 167-180.
- [16]. L. Wang, M. Zheng, Z. Xie, Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise, *Journal of Materials Chemistry B*, (2018) 2345-2349.
- [17]. R.J. Kuppler, D.J. Timmons, Q.-R. Fang, J.-R. Li, T.A. Makal, M.D. Young, D. Yuan, D. Zhao, W. Zhuang, H.-C. Zhou, Potential applications of metal-organic frameworks, *Coordination Chemistry Reviews*, 253 (2009) 3042-3066.

- [18]. Z. Zou, S. Li, D. He, X. He, K. Wang, L. Li, X. Yang, H. Li, A versatile stimulus-responsive metal–organic framework for size/morphology tunable hollow mesoporous silica and pH-triggered drug delivery, *Journal of Materials Chemistry B*, 5 (2017) 2126-2132.
- [19]. A. Dhakshinamoorthy, A.M. Asiri, H. Garcia, Tuneable nature of metal organic frameworks as heterogeneous solid catalysts for alcohol oxidation, *Chemical Communications*, 53 (2017) 10851-10869.
- [20]. Y.-R. Lee, J. Kim, W.-S. Ahn, Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review, *Korean Journal of Chemical Engineering*, 30 (2013) 1667-1680.
- [21]. V.V.e. Butova, M.A. Soldatov, A.A. Guda, K.A. Lomachenko, C. Lamberti, Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization, *Russian Chemical Reviews*, 85 (2016) 280-286.
- [22]. M. Alhamami, H. Doan, C.-H. Cheng, A review on breathing behaviors of metal-organic-frameworks (MOFs) for gas adsorption, *Materials*, 7 (2014) 3198-3250.
- [23]. M. Ma, A.I. Bétard, I. Weber, N.S. Al-Hokbany, R.A. Fischer, N. Metzler-Nolte, Iron-based metal–organic frameworks MIL-88B and NH₂-MIL-88B: high quality microwave synthesis and solvent-induced lattice “breathing”, *Crystal Growth & Design*, 13 (2013) 2286-2291.
- [24]. A. Schneemann, V. Bon, I. Schwedler, I. Senkovska, S. Kaskel, R.A. Fischer, Flexible metal–organic frameworks, *Chemical Society Reviews*, 43 (2014) 6062-6096.
- [25]. A.J. Howarth, Y. Liu, P. Li, Z. Li, T.C. Wang, J.T. Hupp, O.K. Farha, Chemical, thermal and mechanical stabilities of metal–organic frameworks, *Nature Reviews Materials*, 1 (2016) 15018-15021.
- [26]. M. Bosch, M. Zhang, H.-C. Zhou, Increasing the stability of metal-organic frameworks, *Advances in Chemistry*, 2014 (2014) 182327-182335.
- [27]. N.C. Burtch, H. Jasuja, K.S. Walton, Water stability and adsorption in metal–organic frameworks, *Chemical reviews*, 114 (2014) 10575-10612.
- [28]. D.C. Ford, D. Dubbeldam, R.Q. Snurr, V. Künzel, M. Wehring, F. Stallmach, J.r. Kärger, U. Müller, Self-diffusion of chain molecules in the metal–organic framework IRMOF-1: simulation and experiment, *The journal of physical chemistry letters*, 3 (2012) 930-933.
- [29]. C.R.A. Catlow, V. Van Speybroeck, R. van Santen, *Modelling and Simulation in the Science of Micro-and Meso-porous Materials*, Elsevier, 2017.
- [30]. N. Stock, S. Biswas, Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites, *Chemical reviews*, 112 (2011) 933-969.
- [31]. T.P. Vaid, S.P. Kelley, R.D. Rogers, Structure-directing effects of ionic liquids in the ionothermal synthesis of metal–organic frameworks, *IUCrJ*, 4 (2017) 380-392.
- [32]. R.E. Morris, Ionothermal synthesis—ionic liquids as functional solvents in the preparation of crystalline materials, *Chemical Communications*, (2009) 2990-2998.
- [33]. J. Klinowski, F.A.A. Paz, P. Silva, J. Rocha, Microwave-assisted synthesis of metal–organic frameworks, *Dalton Transactions*, 40 (2011) 321-330.
- [34]. H.J. Park, D.W. Lim, W.S. Yang, T.R. Oh, M.P. Suh, A Highly Porous Metal–Organic Framework: Structural Transformations of a Guest-Free MOF Depending on Activation Method and Temperature, *Chemistry-A European Journal*, 17 (2011) 7251-7260.

- [35]. L. Peng, J. Zhang, Z. Xue, B. Han, X. Sang, C. Liu, G. Yang, Highly mesoporous metal–organic framework assembled in a switchable solvent, *Nature communications*, 5 (2014) 4465-4470.
- [36]. A. Zhang, Q. Zhang, H. Bai, L. Li, J. Li, Polymeric nanoporous materials fabricated with supercritical CO₂ and CO₂-expanded liquids, *Chemical Society Reviews*, 43 (2014) 6938-6953.
- [37]. L. Jiao, Y. Wang, H.L. Jiang, Q. Xu, Metal–Organic Frameworks as Platforms for Catalytic Applications, *Advanced Materials*, (2017) 2345-2356.
- [38]. M.X. Wu, Y.W. Yang, Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy, *Advanced Materials*, (2017) 3663-3669.
- [39]. P. Kumar, A. Deep, K.-H. Kim, Metal organic frameworks for sensing applications, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 73 (2015) 39-53.
- [40]. Y. Cui, B. Chen, G. Qian, Luminescent properties and applications of metal-organic frameworks, in: *Metal-Organic Frameworks for Photonics Applications*, Springer, 2013, pp. 27-88.
- [41]. L. Sun, M.G. Campbell, M. Dincă, Electrically conductive porous metal–organic frameworks, *Angewandte Chemie International Edition*, 55 (2016) 3566-3579.
- [42]. S. Horike, D. Umeyama, S. Kitagawa, Ion conductivity and transport by porous coordination polymers and metal–organic frameworks, *Accounts of chemical research*, 46 (2013) 2376-2384.
- [43]. C.-Y. Sun, C. Qin, X.-L. Wang, Z.-M. Su, Metal-organic frameworks as potential drug delivery systems, *Expert opinion on drug delivery*, 10 (2013) 89-101.
- [44]. A.C. McKinlay, R.E. Morris, P. Horcajada, G. Férey, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, BioMOFs: metal–organic frameworks for biological and medical applications, *Angewandte Chemie International Edition*, 49 (2010) 6260-6266.
- [45]. E.M. Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process biochemistry*, 39 (2004) 1033-1046.
- [46]. R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R. Khar, Cyclodextrins in drug delivery: an updated review, *Aaps Pharmscitech*, 6 (2005) E329-E357.
- [47]. P. Jansook, S.V. Kurkov, T. Loftsson, Cyclodextrins as solubilizers: formation of complex aggregates, *Journal of pharmaceutical sciences*, 99 (2010) 719-729.
- [48]. T. Loftsson, M. Masson, M.E. Brewster, Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes, *Journal of pharmaceutical sciences*, 93 (2004) 1091-1099.
- [49]. G.T. Reddy, T.P. Kumar, K. Veena, Formulation and evaluation of alendronate sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in periodontitis, *Drug delivery*, 12 (2005) 217-222.
- [50]. K. Imai, Alendronate sodium hydrate (oral jelly) for the treatment of osteoporosis: review of a novel, easy to swallow formulation, *Clinical interventions in aging*, 8 (2013) 681.
- [51]. K.M. Hosny, O.A.A. Ahmed, R.T. Al-Abdali, Enteric-coated alendronate sodium nanoliposomes: a novel formula to overcome barriers for the treatment of osteoporosis, *Expert opinion on drug delivery*, 10 (2013) 741-746.

- [53]. H. Veena, D. Prasad, Evaluation of an aminobisphosphonate (alendronate) in the management of periodontal osseous defects, *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14 (2010) 40.-48
- [53]. M. Prakasam, J. Locs, K. Salma-Ancane, D. Loca, A. Largeteau, L. Berzina-Cimdina, Fabrication, properties and applications of dense hydroxyapatite: a review, *Journal of functional biomaterials*, 6 (2015) 1099-1140.
- [54]. A. Chetty, I. Wepener, M.K. Marei, Y. Kamary, R.M. Moussa, Synthesis, properties, and applications of hydroxyapatite, in, Nova Science Publishers, 2012 4436-4450.
- [55]. J. Shepherd, R. Friederichs, S. Best, Hydroxyapatite (HAp) for biomedical applications, in, Elsevier, 2015 2912-2930.
- [56]. M.F. Maitz, Applications of synthetic polymers in clinical medicine, *Biosurface and Biotribology*, 1 (2015) 161-176.
- [57]. S.S. Syamchand, G. Sony, Multifunctional hydroxyapatite nanoparticles for drug delivery and multimodal molecular imaging, *Microchimica Acta*, 182 (2015) 1567-1589.
- [58]. S. Jafari, K. Adibkia, Application of hydroxyapatite nanoparticle in the drug delivery systems, *J Mol Pharm Org Process Res*, 3 (2015) 1-2.
- [59]. S. Cox, Synthesis Method of Hydroxyapatite, Lucideon (formerly Ceram), (2012) 1-10.
- [60]. S. Koutsopoulos, Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: a review study on the analytical methods, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 62 (2002) 600-612.
- [61]. R. Gadow, A. Killinger, N. Stiegler, Hydroxyapatite coatings for biomedical applications deposited by different thermal spray techniques, *Surface and Coatings Technology*, 205 (2010) 1157-1164.
- [62]. S. Zhang, Hydroxyapatite coatings for biomedical applications, CRC press, 2013.
- [63]. R. Ng, F. Singh, D.A. Papamanou, X. Song, C. Patel, C. Holewa, N. Patel, V. Klepac-Ceraj, C.R. Fontana, R. Kent, Endodontic photodynamic therapy ex vivo, *Journal of endodontics*, 37 (2011) 217-222.
- [64]. D.E. Böttcher, N.T. Sehnem, F. Montagner, C.C.F. Parolo, F.S. Grecca, Evaluation of the effect of *Enterococcus faecalis* biofilm on the 2% chlorhexidine substantivity: An in vitro study, *Journal of endodontics*, 41 (2015) 1364-1370.
- [65]. M. Barbosa-Ribeiro, A. De-Jesus-Soares, A.A. Zaia, C.C. Ferraz, J.F. Almeida, B.P. Gomes, Antimicrobial susceptibility and characterization of virulence genes of *Enterococcus faecalis* isolates from teeth with failure of the endodontic treatment, *Journal of endodontics*, 42 (2016) 1022-1028.
- [66]. M. Pourhajibagher, A. Bahador, Is antimicrobial agents can considered as effective weapons against endodontic infections by *Enterococcus faecalis*?, *Der Pharma Chemica*, 7 (2015) 196-200.
- [67]. M. Pourhajibagher, M. Mokhtaran, D. Esmaeili, A. Bahador, Assessment of biofilm formation among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burned patients, *Der Pharm. Lett.*, 8 (2016) 225-229.
- [68]. C. Komine, Y. Tsujimoto, A small amount of singlet oxygen generated via excited methylene blue by photodynamic therapy induces the sterilization of *Enterococcus faecalis*, *Journal of endodontics*, 39 (2013) 411-414.

- [69]. V. Chrepa, G.A. Kotsakis, T.C. Pagonis, K.M. Hargreaves, The effect of photodynamic therapy in root canal disinfection: a systematic review, *Journal of endodontics*, 4 (2014) 891-898.
- [70]. A. Persadmehr, C.D. Torneck, D.G. Cvitkovitch, V. Pinto, I. Talior, M. Kazembe, S. Shrestha, C.A. McCulloch, A. Kishen, Bioactive chitosan nanoparticles and photodynamic therapy inhibit collagen degradation in vitro, *Journal of endodontics*, 40 (2014) 703-709.
- [71]. N. Chiniforush, M. Pourhajibagher, S. Shahabi, A. Bahador, Clinical approach of high technology techniques for control and elimination of endodontic microbiota, *Journal of lasers in medical sciences*, 6 (2015) 139-143.
- [72]. M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, S. Shahabi, R. Ghorbanzadeh, A. Bahador, Sub-lethal doses of photodynamic therapy affect biofilm formation ability and metabolic activity of *Enterococcus faecalis*, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 15 (2016) 159-166.
- [73]. T. Rödiger, S. Endres, F. Konietschke, O. Zimmermann, H.G. Sydow, A. Wiegand, Effect of fiber insertion depth on antibacterial efficacy of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* in root canals, *Clinical oral investigations*, 21 (2017) 1753-1759.
- [74]. R. Saini, N.V. Lee, K.Y. Liu, C.F. Poh, Prospects in the application of photodynamic therapy in oral cancer and premalignant lesions, *Cancers*, 8 (2016) 83.
- [75]. J. Chen, L. Keltner, J. Christophersen, F. Zheng, M. Krouse, A. Singhal, S.-s. Wang, New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy, *The Cancer Journal*, 8 (2002) 154-163.
- [76]. J. Swartling, O.V. Höglund, K. Hansson, F. Södersten, J. Axelsson, A.-S. Lagerstedt, Online dosimetry for temoporfin-mediated interstitial photodynamic therapy using the canine prostate as model, *Journal of biomedical optics*, 21 (2016) 028002.
- [77]. J. Swartling, J. Axelsson, G. Ahlgren, K.M. Kälkner, S. Nilsson, S. Svanberg, K. Svanberg, S. Andersson-Engels, System for interstitial photodynamic therapy with online dosimetry: first clinical experiences of prostate cancer, *Journal of biomedical optics*, 15 (2010) 58003-58010.
- [78]. J. Leanne B, B. Ross W, Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers, *Metal-based drugs*, 2008 (2008) 12-20.
- [79]. E. Skovsen, J.W. Snyder, J.D. Lambert, P.R. Ogilby, Lifetime and diffusion of singlet oxygen in a cell, *The Journal of Physical Chemistry B*, 109 (2005) 8570-8573.
- [80]. K. Skřivanová, J. Škorpíková, J. Švihálek, V. Mornstein, R. Janisch, Photochemical properties of a potential photosensitizer indocyanine green in vitro, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 85 (2006) 150-154.
- [81]. V. Saxena, M. Sadoqi, J. Shao, Degradation kinetics of indocyanine green in aqueous solution, *Journal of pharmaceutical sciences*, 92 (2003) 2090-2097.
- [82]. J. Panyam, V. Labhasetwar, Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue, *Advanced drug delivery reviews*, 55 (2003) 329-347.
- [83]. V. Saxena, M. Sadoqi, J. Shao, Enhanced photo-stability, thermal-stability and aqueous-stability of indocyanine green in polymeric nanoparticulate systems, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 74 (2004) 29-38.

- [84]. C. Triantaphylidès, M. Krischke, F.A. Hoeberichts, B. Ksas ,G. Gresser, M. Havaux, F. Van Breusegem, M.J. Mueller, Singlet oxygen is the major reactive oxygen species involved in photooxidative damage to plants, *Plant physiology*, 148 (2008) 960-968.
- [85]. F.-J. Schmitt, G. Renger, T. Friedrich, V.D. Kreslavski, S.K. Zharmukhamedov, D.A. Los, V.V. Kuznetsov, S.I. Allakhverdiev, Reactive oxygen species: re-evaluation of generation, monitoring and role in stress-signaling in phototrophic organisms, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1837 (2014) 835-848.
- [86]. S.S. Lucky, K.C. Soo, Y. Zhang, Nanoparticles in photodynamic therapy, *Chemical reviews*, 115 (2015) 1990-2042.
- [87]. X. Jia, L. Jia, Nanoparticles improve biological functions of phthalocyanine photosensitizers used for photodynamic therapy, *Current drug metabolism*, 13 (2012) 1119-1122.
- [88]. Benyettou, I. Chebbi, L. Motte, O. Seksek, Magnetoliposome for alendronate delivery, *Journal of Materials Chemistry*, 21 (2011) 4813-4820.
- [89]. U. Posadowska, M. Parizek, E. Filova, M. Wlodarczyk-Biegun, M. Kamperman, L. Bacakova, E. Pamula, Injectable nanoparticle-loaded hydrogel system for local delivery of sodium alendronate, *International journal of pharmaceutics*, 485 (2015) 31-40.
- [90]. S.-J. Hwang, J.-S. Lee, T.-K. Ryu, R.-H. Kang, K.-Y. Jeong, D.-R. Jun, J.-M. Koh, S.-E. Kim, S.-W. Choi, Alendronate-modified hydroxyapatite nanoparticles for bone-specific dual delivery of drug and bone mineral, *Macromolecular Research*, 24 (2016) 623-628.
- [91]. K. Miladi, S. Sfar, H. Fessi, A. Elaissari, Enhancement of alendronate encapsulation in chitosan nanoparticles, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 30 (2015) 391-396.
- [92]. J.H. Lee, I.H. Ko, S.-H. Jeon, J.-H. Chae, J.H. Chang, Micro-structured hydroxyapatite microspheres for local delivery of alendronate and BMP-2 carriers, *Materials Letters*, 105 (2013) 136-139.
- [93]. K. Miladi, S. Sfar, H. Fessi, A. Elaissari, Encapsulation of alendronate sodium by nanoprecipitation and double emulsion: From preparation to in vitro studies, *Industrial crops and products*, 72 (2015) 24-33.
- [94]. H.-K. Han, H.-J. Shin, D.H. Ha, Improved oral bioavailability of alendronate via the mucoadhesive liposomal delivery system, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46 (2012) 500-507.
- [95]. X. Tan, J. Wang, X. Pang, L. Liu, Q. Sun, Q. You, F. Tan, N. Li, Indocyanine green-loaded silver nanoparticle@ polyaniline core/shell theranostic nanocomposites for photoacoustic/near-infrared fluorescence imaging-guided and single-light-triggered photothermal and photodynamic therapy, *ACS applied materials & interfaces*, 8 (2016) 34991-35003.
- [96]. X.-H. Wang, H.-S. Peng, W. Yang, Z.-D. Ren, X.-M. Liu, Y.-A. Liu, Indocyanine green-platinum porphyrins integrated conjugated polymer hybrid nanoparticles for near-infrared-triggered photothermal and two-photon photodynamic therapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 5 (2017) 1856-1862.
- [97]. S.M. El-Daly, A.M. Gamal-Eldeen, M.A. Abo-Zeid, I.H. Borai, H.A. Wafay, A.-R.B. Abdel-Ghaffar, Photodynamic therapeutic activity of indocyanine green entrapped

in polymeric nanoparticles, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 10 (2013) 173-185.

[98]. A.M. Gamal-Eldeen, L.M. Fouad, S.M. El-Daly, E.A. El-Hussieny, E.S. El Denshary, Photodynamic therapeutic role of indocyanine green in tumor-associated inflammation in skin cancer, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 11 (2014) 239-249.

[99]. F. Ghorbani, N. Attaran-Kakhki, A. Sazgarnia, The synergistic effect of photodynamic therapy and photothermal therapy in the presence of gold-gold sulfide nanoshells conjugated Indocyanine green on HeLa cells, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 17 (2017) 48-55.

[100]. P.-R. Wei, Y. Kuthati, R.K. Kankala, C.-H. Lee, Synthesis and characterization of chitosan-coated near-infrared (nir) layered double hydroxide-indocyanine green nanocomposites for potential applications in photodynamic therapy, *International journal of molecular sciences*, 16 (2015) 20943-20968.

[101]. C.S. Shemesh, C.W. Hardy, S.Y. David, B. Fernandez, H. Zhang, Indocyanine green loaded liposome nanocarriers for photodynamic therapy using human triple negative breast cancer cells, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 11 (2014) 193-203.

[102]. sW. Cai, H. Gao, C. Chu, X. Wang, J. Wang, P. Zhang, G. Lin, W. Li, G. Liu, X. Chen, Engineering Phototheranostic Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Multimodal Imaging-Guided Cancer Therapy, *ACS applied materials & interfaces*, 9 (2017) 2040-2051.

[103]. I. Ocsoy, M. Temiz, C. Celik, B. Altinsoy, V. Yilmaz, F. Duman, A green approach for formation of silver nanoparticles on magnetic graphene oxide and highly effective antimicrobial activity and reusability, *Journal of Molecular Liquids*, 227 (2017) 147-152.

[104]. T. Akbari, M. Pourhajibagher, F. Hosseini, N. Chiniforush, E. Gholibegloo, M. Khoobi, S. Shahabi, A .Bahador, The effect of indocyanine green loaded on a novel nano-graphene oxide for high performance of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis*, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 20 (2017) 148-153.

[105]. E. Gholibegloo, A. Karbasi, M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, A. Ramazani, T. Akbari, A. Bahador, M. Khoobi, Carnosine-graphene oxide conjugates decorated with hydroxyapatite as promising nanocarrier for ICG loading with enhanced antibacterial effects in photodynamic therapy against *Streptococcus mutans*, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, (2018) 128-136.

[106]. S.B. Singh, P.K. Tandon, Catalysis: a brief review on nano-catalyst, *J Energy Chem Eng*, 2 (2014) 106-115.

[107]. S. Guggenheim, R. Martin, Definition of clay and clay mineral: joint report of the AIPEA nomenclature and CMS nomenclature committees, *Clays and clay minerals*, 43 (1995) 255-256.

[108]. G.L. Gaines Jr, H.C. Thomas, Adsorption studies on clay minerals. II. A formulation of the thermodynamics of exchange adsorption, *The Journal of Chemical Physics*, 21 (1953) 714-718.

[109]. D. Carroll, Ion exchange in clays and other minerals, *Geological Society of America Bulletin*, 70 (1959) 749-779.

- [110]. A. Vicoso, A. Gomes, B. Soares, C. Paranhos, Effect of sepiolite on the physical properties and swelling behavior of rifampicin-loaded nanocomposite hydrogels, *Express Polym Lett*, 3 (2009) 518-524.
- [111]. E. Galan, Properties and applications of palygorskite-sepiolite clays, *Clay Minerals*, 31 (1996) 443-453.
- [112]. L. Ma, W. Lin, Designing metal-organic frameworks for catalytic applications, in: *Functional Metal-Organic Frameworks: Gas Storage, Separation and Catalysis*, Springer, 2009, pp. 175-205.
- [113]. A.W. Stubbs, L. Braglia, E. Borfecchia, R.J. Meyer, Y. Román-Leshkov, C. Lamberti, M. Dincă, Selective Catalytic Olefin Epoxidation with MnII-Exchanged MOF-5, *ACS Catalysis*, 8 (2017) 596-601.
- [114]. M.J. Beier, W. Kleist, M.T. Wharmby, R. Kissner, B. Kimmerle, P.A. Wright, J.D. Grunwaldt, A. Baiker, Aerobic Epoxidation of Olefins Catalyzed by the Cobalt-Based Metal–Organic Framework STA-12 (Co), *Chemistry-A European Journal*, 18 (2012) 887-898.
- [115]. F. Farzaneh, L. Hamidipour, Mn-Metal Organic Framework as Heterogenous Catalyst for Oxidation of Alkanes and Alkenes, *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 27 (2016) 31-37.
- [116]. J. Li, H. Gao, L. Tan, Y. Luan, M. Yang, Superparamagnetic core–shell metal–organic framework Fe₃O₄/Cu₃ (BTC) 2 microspheres and their catalytic activity in the aerobic oxidation of alcohols and olefins, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016 (2016) 4906-4912.
- [117]. H. Noh, Y. Cui, A.W. Peters, D.R. Pahls, M.A. Ortuño, N.A. Vermeulen, C.J. Cramer, L. Gagliardi, J.T. Hupp, O.K. Farha, An exceptionally stable metal–organic framework supported molybdenum (VI) oxide catalyst for cyclohexene epoxidation, *Journal of the American Chemical Society*, 138 (2016) 14720-14726.
- [118]. S.-H. Cho, B. Ma, S.T. Nguyen, J.T. Hupp, T.E. Albrecht-Schmitt, A metal–organic framework material that functions as an enantioselective catalyst for olefin epoxidation, *Chemical communications*, (2006) 2563-2565.
- [119]. K.S. Corrêa, R.B. Bernini, M. Mattos, M.R. de Aguiar, A.W. Guarino, A new environmental friendly clay catalyst for one-pot coiodination and epoxidation of alkenes, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18 (2007) 1509-1514.
- [120]. N. Belaidi, S. Bedrane, A. Choukchou-Braham, R. Bachir, Novel vanadium-chromium-bentonite green catalysts for cyclohexene epoxidation, *Applied Clay Science*, 107 (2015) 14-20.
- [121]. S. Boudjema, E. Vispe, A. Choukchou-Braham, J. Mayoral, R. Bachir, J. Fraile, Preparation and characterization of activated montmorillonite clay supported 11-molybdo-vanado-phosphoric acid for cyclohexene oxidation, *RSC Advances*, 5 (2014) 6853-6863.
- [122]. G. Mata, R. Trujillano, M. Vicente, S. Korili, A. Gil, C. Belver, K. Ciuffi, E. Nassar, G. Ricci, A. Cestari, (Z)-cyclooctene epoxidation and cyclohexane oxidation on Ni/alumina-pillared clay catalysts, *Microporous and Mesoporous Materials*, 124 (2009) 218-226.
- [123]. F.G. Nogueira, J.H. Lopes, A.C. Silva, R.M. Lago, J.D. Fabris, L.C. Oliveira, Catalysts based on clay and iron oxide for oxidation of toluene, *Applied Clay Science*, 51 (2011) 385-389.

- [124]. S. Lazarević, I. Janković-Častvan, D. Jovanović, S. Milonjić, D. Janačković, R. Petrović, Adsorption of Pb^{2+} , Cd^{2+} and Sr^{2+} ions onto natural and acid-activated sepiolites, *Applied Clay Science*, 37 (2007) 47-57.
- [125]. Ö. Demirbaş, M. Alkan, M. Doğan, Y. Turhan, H. Namli, P. Turan, Electrokinetic and adsorption properties of sepiolite modified by 3-aminopropyltriethoxysilane, *Journal of hazardous materials*, 149 (2007) 650-656.
- [126]. H.M. Benway, S.R. Alin, E. Boyer, W.-J. Cai, P.G. Coble, J.N. Cross, M.A. Friedrichs, M. Goni, P. Griffith, M. Herrmann, A science plan for carbon cycle research in North American coastal waters. Report of the Coastal CARbon Synthesis (CCARS) community workshop, August, 2014 (2016) 19-21.
- [127]. A. Dalvand, R. Nabizadeh, M.R. Ganjali, M. Khoobi, S. Nazmara, A.H. Mahvi, Modeling of Reactive Blue 19 azo dye removal from colored textile wastewater using L-arginine-functionalized Fe_3O_4 nanoparticles: Optimization, reusability, kinetic and equilibrium studies, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 404 (2016) 179-189.
- [128]. C. Rösler, A. Aijaz, S. Turner, M. Filippousi, A. Shahabi, W. Xia, G. Van Tendeloo, M. Muhler, R.A. Fischer, Hollow Zn/Co Zeolitic Imidazolate Framework (ZIF) and Yolk-Shell Metal@ Zn/Co ZIF Nanostructures, *Chemistry-A European Journal*, 22 (2016) 3304-3311.
- [129]. F. Israr, D. Chun, Y. Kim, D.K. Kim, High yield synthesis of Ni-BTC metal-organic framework with ultrasonic irradiation: role of polar aprotic DMF solvent, *Ultrasonics sonochemistry*, 31 (2016) 93-101.
- [130]. M. Anbia, H. Pazoki, Sorption of Methane and Carbon Dioxide on Nano Porous Zinc Carboxylate Metal-organic Framework, *International Journal of Environmental Research*, 10 (2016) 421-426.
- [131]. M.-H. Pham, G.-T. Vuong, A.-T. Vu, T.-O. Do, Novel route to size-controlled Fe-MIL-88B-NH₂ metal-organic framework nanocrystals, *Langmuir*, 27 (2011) 15261-15267.
- [132]. P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J.F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging, *Nature materials*, 9 (2010) 172.
- [133]. P. Serra-Crespo, E.V. Ramos-Fernandez, J. Gascon, F. Kapteijn, Synthesis and characterization of an amino functionalized MIL-101 (Al): separation and catalytic properties, *Chemistry of Materials*, 23 (2011) 2565-2572.
- [134]. N. Chiniforush, M. Pourhajibagher, S. Parker, S. Shahabi, A. Bahador, The in vitro effect of antimicrobial photodynamic therapy with indocyanine green on *Enterococcus faecalis*: Influence of a washing vs non-washing procedure, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 16 (2016) 119-123.
- [135]. B. Bolhari, M. Pourhajibagher, F. Bazarjani, N. Chiniforush, M.R. Rad, S. Pirmoazen, A. Bahador, Ex vivo assessment of synergic effect of chlorhexidine for enhancing antimicrobial photodynamic therapy efficiency on expression patterns of biofilm-associated genes of *Enterococcus faecalis*, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, (2018) 227-232.
- [136]. A.A. Miles, S. Misra, J. Irwin, The estimation of the bactericidal power of the blood, *Epidemiology & Infection*, 38 (1938) 732-749.

- [137]. Y. Choi, M.-Y. Kang, J.-H. Lee, W.-H. Kang, J. Hwang, J.-K. Kwon, B.-C. Kang, Isolation and characterization of pepper genes interacting with the CMV-P1 helicase domain, *PloS one*, 11 (2016) 146-320.
- [138]. M. Pourhajibagher, A. Monzavi, N. Chiniforush, M.M. Monzavi, S. Sobhani, S. Shahabi, A. Bahador, Real-time quantitative reverse transcription-PCR analysis of expression stability of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* fimbria-associated gene in response to photodynamic therapy, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 18 (2017) 78-82.
- [139]. M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, S. Shahabi, S. Sobhani, M.M. Monzavi, A. Monzavi, A. Bahador, Monitoring gene expression of *rcpA* from *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* versus antimicrobial photodynamic therapy by relative quantitative real-time PCR, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 19 (2017) 51-55.
- [140]. K.J. Livak, T.D. Schmittgen, Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$ method, *methods*, 25 (2001) 402-408.
- [141]. J. Kuljanin, I. Janković, J. Nedeljković, D. Prstojević, V. Marinković, Spectrophotometric determination of alendronate in pharmaceutical formulations via complex formation with Fe (III) ions, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 28 (2002) 1215-1220.
- [142]. R.L. Frost, J. Kristóf, E. Horváth, Controlled rate thermal analysis of sepiolite, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 98 (2009) 423-436.
- [143]. J.-C. Dupin, D. Gonbeau, I. Martin-Litas, P. Vinatier, A. Levasseur, Amorphous oxysulfide thin films MOySz (M= W, Mo, Ti) XPS characterization: structural and electronic peculiarities, *Applied Surface Science*, 173 (2001) 140-150.
- [144]. A. Tabak, E. Eren, B. Afsin, B. Caglar, Determination of adsorptive properties of a Turkish Sepiolite for removal of Reactive Blue 15 anionic dye from aqueous solutions, *Journal of Hazardous Materials*, 161 (2009) 1087-1094.
- [145]. J. Zhang, P. Jiang, Y. Shen, W. Zhang, G. Bian, Covalent anchoring of Mo (VI) Schiff base complex into SBA-15 as a novel heterogeneous catalyst for enhanced alkene epoxidation, *Journal of Porous Materials*, 23 (2016) 431-440.
- [146]. J. Rouquerol, F. Rouquerol, P. Llewellyn, G. Maurin, K.S. Sing, Adsorption by powders and porous solids: principles, methodology and applications, Academic press, USA, 2013.
- [147]. D. Angın, T.E. Köse, U. Selengil, Production and characterization of activated carbon prepared from safflower seed cake biochar and its ability to absorb reactive dyestuff, *Applied Surface Science*, 280 (2013) 705-710.
- [148]. V. Marjanović, S. Lazarević, I. Janković-Častvan, B. Jokić, D. Janačković, R. Petrović, Adsorption of chromium (VI) from aqueous solutions onto amine-functionalized natural and acid-activated sepiolites, *Applied Clay Science*, 80 (2013) 202-210.
- [149]. A. Carrero, R. van Grieken, I. Suarez, B. Paredes, Development of a new synthetic method based on in situ strategies for polyethylene/clay composites, *Journal of Applied Polymer Science*, 126 (2012) 987-997.
- [150]. F.E. Kühn, M. Groarke, É. Bencze, E. Herdtweck, A. Prazeres, A.M. Santos, M.J. Calhorda, C.C. Romão, I.S. Gonçalves, A.D. Lopes, Octahedral bipyridine and bipyrimidine dioxomolybdenum (VI) complexes: Characterization, application in

catalytic epoxidation ,and density functional mechanistic study, Chemistry-A European Journal, 8 (2002) 2370-2383.

[151]. S. Rayati, N. Rafiee, A. Wojtczak, cis-Dioxo-molybdenum (VI) Schiff base complexes: Synthesis, crystal structure and catalytic performance for homogeneous oxidation of olefins, Inorganica Chimica Acta, 386 (2012) 27-35.

[152]. J.-M. Brégeault, Transition-metal complexes for liquid-phase catalytic oxidation: some aspects of industrial reactions and of emerging technologies, Dalton Transactions, (2003) 3289-3302.

[153]. M. Bagherzadeh, M. Zare, T. Salemnoush, S. Özkar, S. Akbayrak, Immobilization of dioxomolybdenum (VI) complex bearing salicylidene 2-picoloyl hydrazone on chloropropyl functionalized SBA-15: A highly active, selective and reusable catalyst in olefin epoxidation, Applied Catalysis A: General, 475 (2014) 55-62.

[154]. P. Panster, S. Wieland, B. Cornils, W. Herrmann, Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds 2, Wiley-VCH, Weinheim, (1996) 323-340.

[155]. J. Sobczak, J. Ziolkowski, The catalytic epoxidation of olefins with organic hydroperoxides, Journal of Molecular Catalysis, 13 (1981) 11-42.

[156]. S. Huber, M. Cokoja, F.E. Kuehn, Historical landmarks of the application of molecular transition metal catalysts for olefin epoxidation, Journal of Organometallic Chemistry, 751 (2014) 25-32.

[157]. Y.M. Sani, W.M.A.W. Daud, A.A. Aziz, Activity of solid acid catalysts for biodiesel production: a critical review, Applied Catalysis A: General, 470 (2014) 140-161.

[158]. S. Tangestaninejad, M. Moghadam ,V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Torki, Preparation and characterization of molybdenum hexacarbonyl encapsulated in polystyrene and its application as an efficient and reusable catalyst for epoxidation of alkenes with tert-BuOOH, Comptes Rendus Chimie, 14 (2011) 604-610.

[159]. Y. Yang, S. Hao, Y. Zhang, Q. Kan, Oxovanadium (IV) and dioxomolybdenum (VI) salen complexes tethered onto amino-functionalized SBA-15 for the epoxidation of cyclooctene, Solid State Sciences, 13 (2011) 1938-1942.

[160]. A .Sakthivel, J. Zhao, G. Raudaschl-Sieber, M. Hanzlik, A.S. Chiang, F.E. Kühn, Heterogenization of chiral molybdenum (VI) dioxo complexes on mesoporous materials and their application in catalysis, Applied Catalysis A: General, 281 (2005) 267-273.

[161]. M .Masteri-Farahani, S. Abednatanzi, Molybdenum complex tethered to the surface of activated carbon as a new recoverable catalyst for the epoxidation of olefins, Applied Catalysis A: General, 478 (2014) 211-218.

[162]. N.D. Shooto, D.E. Dixon, W. Donbebe, L.M. Sikhwivhilu, Iron based metal organic framework as an effective lead ions remover from aqueous solution: Thermodynamic and kinetics studies, Hemijska Industrija, 71 (2017) 221-223.

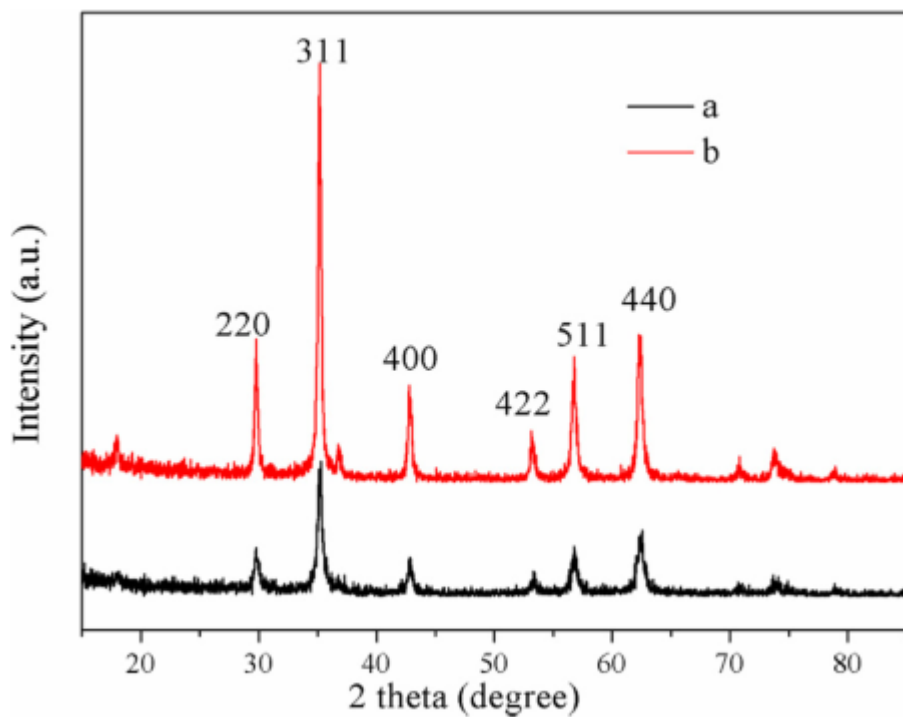
[163]. L. Bromberg, Y. Diao, H. Wu, S.A. Speakman, T.A. Hatton, Chromium (III) terephthalate metal organic framework (MIL-101): HF-free synthesis, structure, polyoxometalate composites, and catalytic properties, Chemistry of Materials, 24 (2012) 1664-1675.

[164]. J. Chen, C. Liu, G. Zeng, Y. You, H. Wang, X. Gong, R. Zheng, J. Kim ,C. Kim, L. Song, Indocyanine green loaded reduced graphene oxide for in vivo

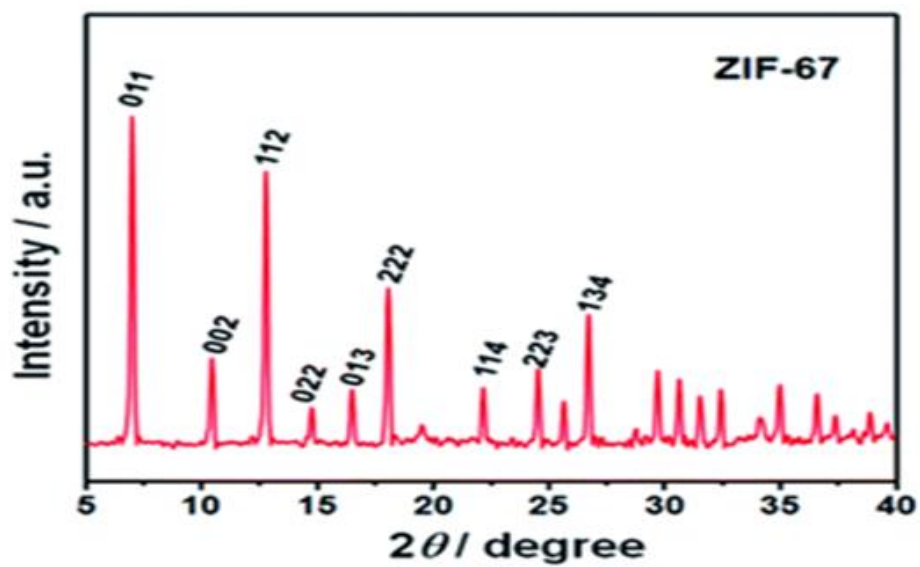
- photoacoustic/fluorescence dual-modality tumor imaging, *Nanoscale research letters*, 11 (2016) 85-91.
- [165]. I. Ocsoy, N. Isiklan, S. Cansiz, N. Özdemir, W. Tan, ICG-Conjugated magnetic graphene oxide for dual photothermal and photodynamic therapy, *RSC advances*, 6 (2016) 30285-30292.
- [166]. L. Zhang, P. Cui, H. Yang, J. Chen, F. Xiao, Y. Guo, Y. Liu, W. Zhang, F. Huo, B. Liu, Metal–Organic Frameworks as Promising Photosensitizers for Photoelectrochemical Water Splitting, *Advanced Science*, 3 (2016) 1500241-1500248.
- [167]. K. Lu, C. He, W. Lin, Nanoscale metal–organic framework for highly effective photodynamic therapy of resistant head and neck cancer, *Journal of the American Chemical Society*, 136 (2014) 16712-16715.
- [168]. N. Topaloglu, M. Gulsoy, S. Yuksel, Antimicrobial photodynamic therapy of resistant bacterial strains by indocyanine green and 809-nm diode laser, *Photomedicine and laser surgery*, 31 (2013) 155-162.
- [169]. B. Fückel, D.A. Roberts, Y.Y. Cheng, R.G. Clady, R.B. Piper, N. Ekins-Daukes, M.J. Crossley, T.W. Schmidt, Singlet oxygen mediated photochemical upconversion of NIR light, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2 (2011) 966-971.
- [170]. L. Misba, S. Kulshrestha, A.U. Khan, Antibiofilm action of a toluidine blue O-silver nanoparticle conjugate on *Streptococcus mutans*: a mechanism of type I photodynamic therapy, *Biofouling*, 32 (2016) 313-328.
- [171]. T. Lajunen, L.-S. Kontturi, L. Viitala, M. Manna, O. Cramariuc, T. Róg, A. Bunker, T. Laaksonen, T. Viitala, L. Murtomäki, Indocyanine green-loaded liposomes for light-triggered drug release, *Molecular pharmaceutics*, 13 (2016) 2095-2107.
- [172]. H.-J. Yoon, H.-S. Lee, J.-Y. Lim, J.-H. Park, Liposomal Indocyanine Green for Enhanced Photothermal Therapy, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9 (2017) 5683-5691.
- [173]. G. Ferrauto, F. Carniato, E. Di Gregorio, L. Tei, M. Botta, S. Aime, Large photoacoustic effect enhancement for ICG confined inside MCM-41 mesoporous silica nanoparticles, *Nanoscale*, 9 (2017) 99-103.
- [174]. A.M. Gamal-Eldeen, S.M. El-Daly, I.H. Borai, H.A. Wafay, A.-R.B. Abdel-Ghaffar, Photodynamic therapeutic effect of indocyanine green entrapped in polymeric nanoparticles and their anti-EGFR-conjugate in skin cancer in CD1 mice, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 10 (2013) 446-459.
- [175]. W. Lin, Nanoscale metal-organic frameworks for photodynamic therapy and cancer immunotherapy (Conference Presentation), in: *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXVI*, International Society for Optics and Photonics, 2017, pp. 100-470.
- [176]. L. Wang, C. Hu, L. Shao, The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future, *International journal of nanomedicine*, 12 (2017) 1227-1232.
- [177]. M. Caamano, M.C. Morales, Iron oxide nanoparticle improve the antibacterial activity of erythromycin, *Journal of Bacteriology & Parasitology*, 7 (2016) 141-149.
- [178]. J.Y. Kim, H.-J. Park, C. Lee, K.L. Nelson, D.L. Sedlak, J. Yoon, Inactivation of *Escherichia coli* by nanoparticulate zerovalent iron and ferrous ion, *Applied and environmental microbiology*, 76 (2010) 7668-7670.

- [179]. B. Claes, T. Boudewijns, L. Muchez, G. Hooyberghs, E.V. Van der Eycken, J. Vanderleyden, H.P. Steenackers, D.E. De Vos, Smart Metal–Organic Framework Coatings: Triggered Antibiofilm Compound Release, *ACS applied materials & interfaces*, 9 (2017) 4440-4449.
- [180]. S. Bhattacharjee, C. Chen, W.-S. Ahn, Chromium terephthalate metal–organic framework MIL-101: synthesis, functionalization, and applications for adsorption and catalysis, *RSC Advances*, 4 (2014) 52500-52525.
- [181]. J. Gu, M. Huang, J. Liu, Y. Li, W. Zhao, J. Shi, Calcium doped mesoporous silica nanoparticles as efficient alendronate delivery vehicles, *New Journal of Chemistry*, 36 (2012) 1717-1720.
- [182]. N.O. Hodgins, J.T. Wang, A.C. Parente-Pereira, M. Liu, J. Maher, K.T. Al-Jamal, In vitro potency, in vitro and in vivo efficacy of liposomal alendronate in combination with $\gamma\delta$ T cell immunotherapy in mice, *Journal of Controlled Release*, 241 (2016) 229-241.
- [183]. H. Su, F. Sun, J. Jia, H. He, A. Wang, G. Zhu, A highly porous medical metal–organic framework constructed from bioactive curcumin, *Chemical Communications*, 51 (2015) 5774-5777.
- [184]. V. Silva, P. Andrade, M. Silva, L.D.L.S. Valladares, J.A. Aguiar, Synthesis and characterization of Fe₃O₄ nanoparticles coated with fucan polysaccharides, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 343 (2013) 138-143.
- [185]. T. Truong, T.M. Hoang, C.K. Nguyen, Q.T. Huynh, N.T. Phan, Expanding applications of zeolite imidazolate frameworks in catalysis: synthesis of quinazolines using ZIF-67 as an efficient heterogeneous catalyst, *RSC Advances*, 5 (2015) 24769-24776.
- [186]. B. Wu, X.-c. Lin, L. Ge, L. Wu, T.-w. Xu, A Novel Route for Preparing Highly Proton Conductive Membrane materials with Metal-Organic Frameworks (MOFs) 49(2013) 143-147.
- [187]. D.N. Ungureanu, N. Angelescu, R.M. Ion, E.V. Stoian, C.Z. Rizescu, Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanopowders by chemical precipitation, *Bojkovic, Z.; Kacprzyk, J.; Mastorakis, N.* (2011) 296-301.

پیوست‌ها

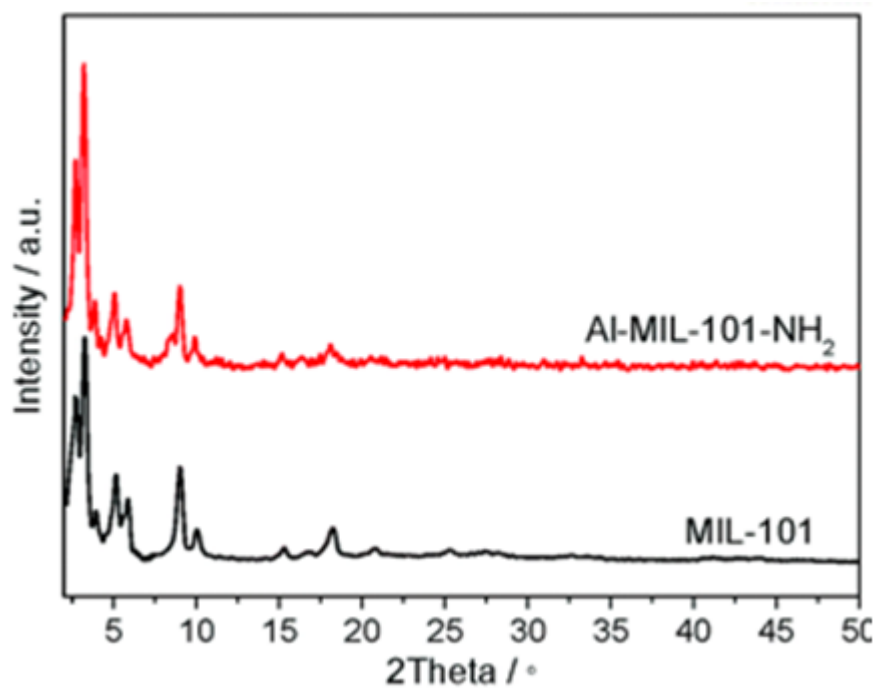


پیوست (۱): الگوی پراش XRD نانوذره Fe_3O_4 [184]

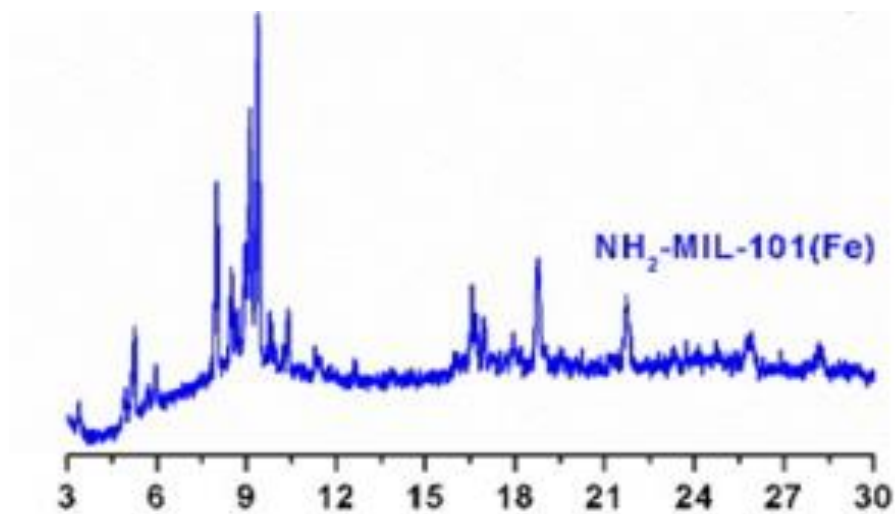


پیوست (۲): الگوی پراش XRD نانوذره Co-MOF [185]

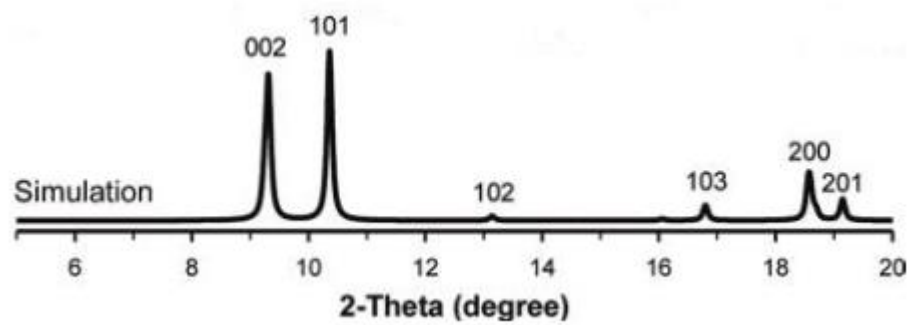




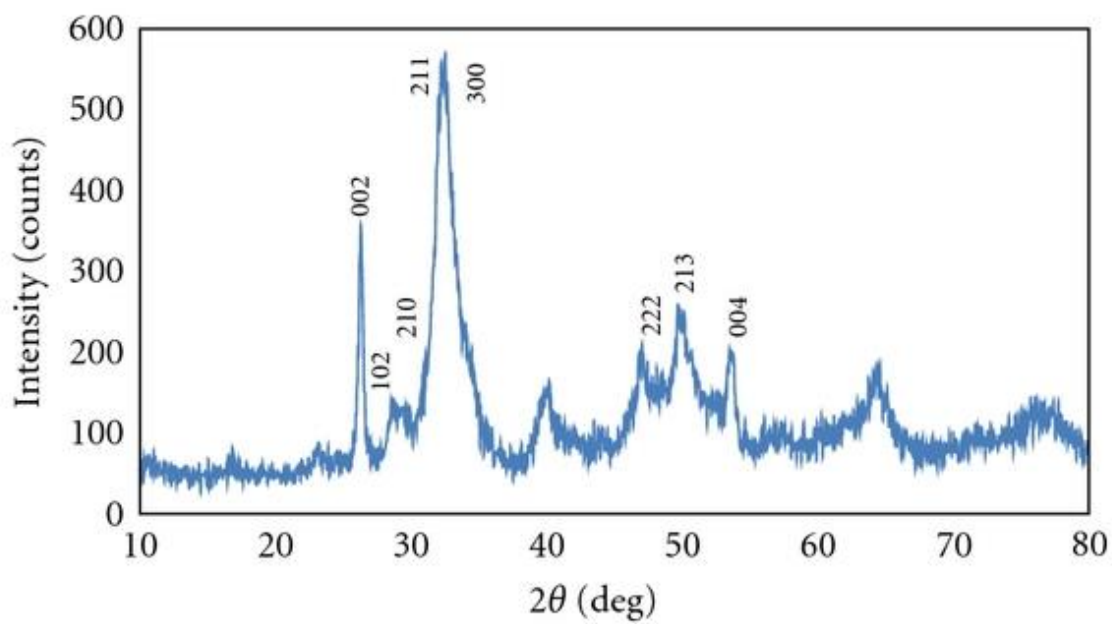
پیوست (۵): الگوی پراش XRD نانو ذره Al-MIL-101-NH_2 [133]



پیوست (۶): الگوی پراش XRD نانو ذره Fe-MIL-101-NH_2 [186]



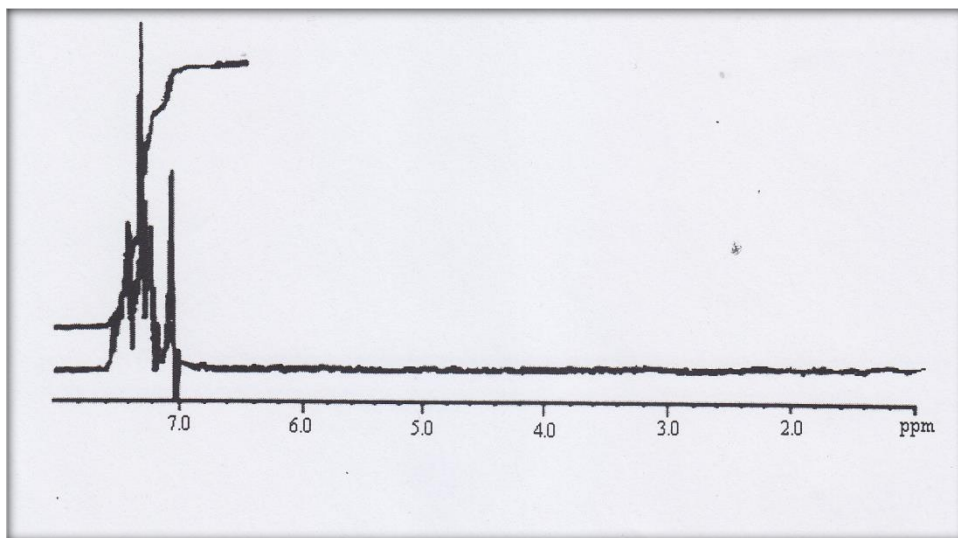
پیوست (۷): الگوی پراش XRD نانوذره Fe-MIL-88B-NH₂ [۱۳۱]



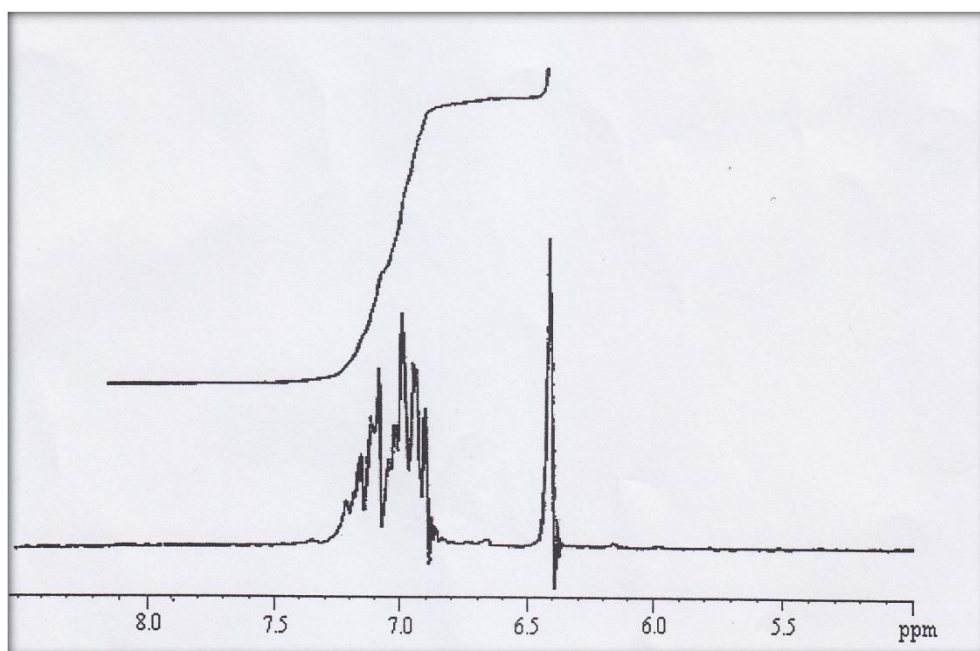
پیوست (۸): الگوی پراش XRD نانوذره هیدروکسی آپاتیت [۱۸۷]

پیوست (۹): مقادیر جذب خوانده شده از نمودار UV مربوط به نانوحامل‌های بارگیری شده با داروی آندرونیت طی ۲۸ روز

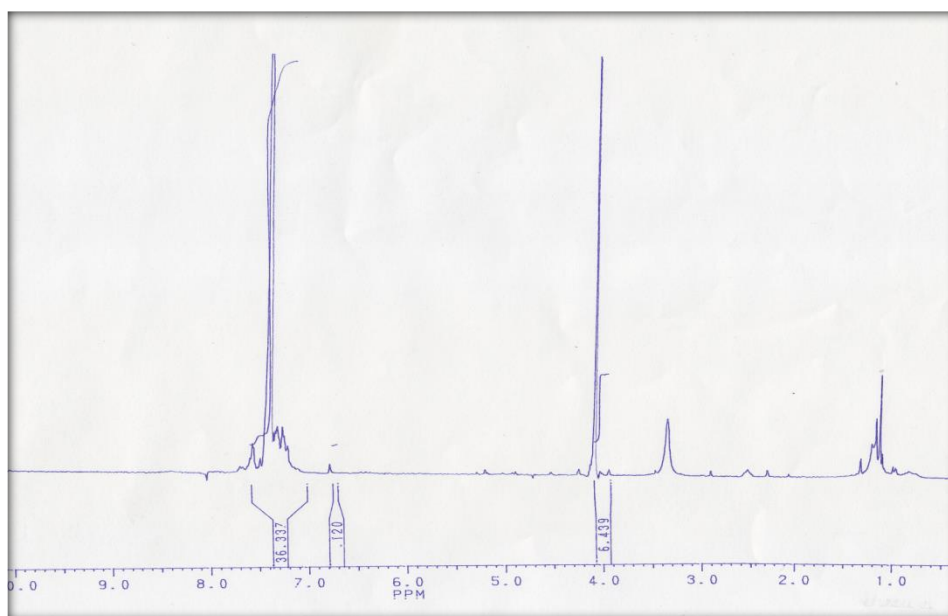
مقدار جذب		
زمان (روز)	Alen@β-CD@Fe-MIL-88B@HAp	Alen@β-CD@Fe-MIL-88B
۰	۰	۰
۰/۰۲	۰/۱۰	۰/۰۹
۱/۸	۰/۱۶	۰/۱۵
۱	۰/۲۲	۰/۲۳
۳	۰/۲۹	۰/۳۰
۷	۰/۳۷	۰/۳۵
۱۴	۰/۴۸	۰/۳۷
۱۸	۰/۵۳	۰/۳۸
۲۱	۰/۵۵	۰/۳۹
۲۴	۰/۵۷	۰/۴۰
۲۸	۰/۵۸	۰/۴۰



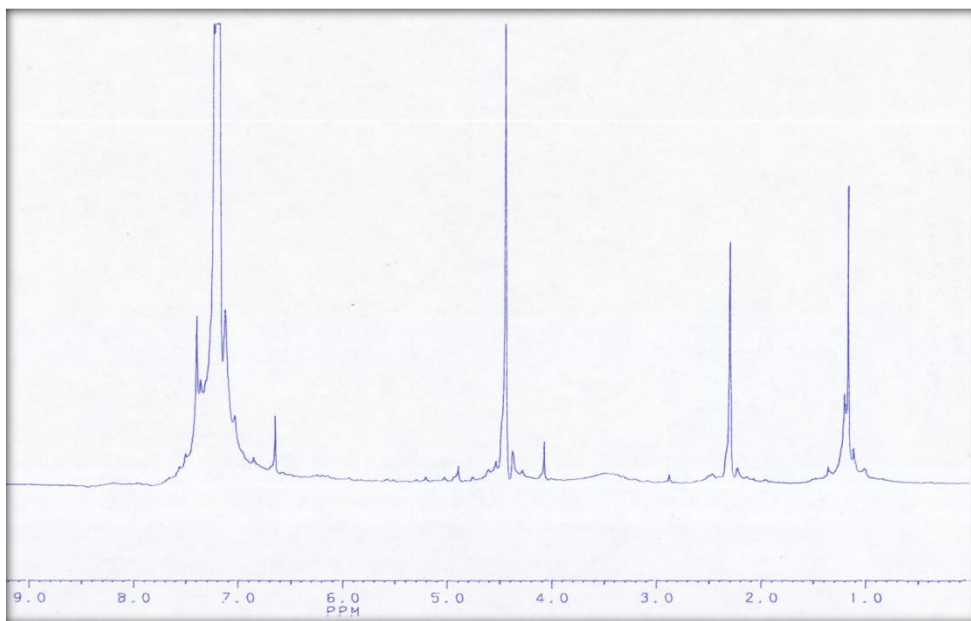
پیوست (۱۰): طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ترانس استیلبن



پیوست (۱۱): طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به سیس استیلین



پیوست (۱۲): طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به اپوکسید ترانس استیلین با کاتالیست Sep-AmS-MoO₂



پیوست (۱۳): طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به اپوکسید سیس استیلین با کاتالیست Sep-Am-MoO₂

Abstract

Nowadays, nanoparticles have attracted much attention due to their unique characteristic as the result of comprising small size and high surface area. Among various applications, applying nanoparticles in catalysis and drug delivery process has attracted more attention in this study. In one hand, catalytic property of alkene epoxidation has been detected using two different heterogeneous catalysis. The first system was synthesized based on a molybdenum complex supported on amine-functionalized natural sepiolite-type clay mineral as a recyclable inorganic-organic hybrid catalyst. The second catalytic system was based on the preparation of novel core-shell nano magnetic MOFs via in-situ synthesis of different nano MOFs as shells over the surface of pre-synthesized amine functionalized magnetic nanoparticles. Finally, the epoxidation activity and following optimization of different effective parameters on the catalytic yield has been detected. Both systems shown high catalytic activity in epoxidation of alkenes. On the other hand, in terms of drug studies, the design and synthesis of three novel MOF nanoparticles loaded with ICG as a light-sensitive drug has been carried out to evaluate their antimicrobial activity in photodynamic therapy treatment of dental infections caused by *E. fecallis* bacteria in root canal. The nano carriers showed high potential in decreasing oral bacteria. Additionally Alendronate loaded β -Cyclodextrine modified Fe based MOF encapsulated Hydroxyapatite as a thin layer coating agent has been designed and synthesized as a drug carrier system to study the alendronate slow release profile. The coated nano carrier showed controlled release in slow rate in long period.

The structure of all synthesized compounds was confirmed using various spectrophotometric data.

Key words: nanoparticles, MOF, clay, sepiolite, catalyst, epoxidation, ICG, alendronate, dental infections, antibacterial, osteoporosis, cyclodextrin, photodynamic therapy, molybdenum, magnetic nanoparticle



Faculty of Chemistry

Ph.D Thesis in Inorganic Chemistry

**Design, synthesis and characterization of organically modified mesoporous particles
and its evaluating as an efficient targeted drug delivery nanosystem and catalytic
applications**

By: Azade Golmohamadpour

Supervisors:

Dr. Bahram Bahramian

Dr. Mehdi Khoob

July 2018