





دانشگاه آزاد اسلامی
واحد اهواز

رساله برای دریافت درجه دکتری

رشته: شیمی

گرایش: آلی

عنوان:

سنتز چارچوب‌های آلی کووالانسی (COF) عامل دارشده نانو ساختار و بررسی کاربرد آنها در سنتز

ترکیبات آلی و دارورسانی

نگارنده:

راضیه فارسی

استاد راهنما:

دکتر محمد کاظم محمدی

استاد مشاور:

دکتر سید جعفر سقائزاد



به نام خدا

منشور اخلاق پژوهش

با یاری از خداوند سبحان و اعتقاد به این که عالم محضر خداست و همواره ناظر بر اعمال انسان و به منظور پاس‌داشت مقام بلند دانش و پژوهش و نظر به اهمیت جایگاه دانشگاه در اعتلای فرهنگ و تمدن بشری، ما دانشجویان و اعضاء هیات علمی واحدهای دانشگاه آزاد اسلامی متعهد می‌گردیم اصول زیر را در انجام فعالیت‌های پژوهشی مد نظر قرار داده و از آن تخطی نکنیم:

- ۱- اصل برائت: التزام به برائت‌جویی از هر گونه رفتار غیرحرفه‌ای و اعلام موضع نسبت به کسانی که حوزه علم و پژوهش را به شائبه‌های غیرعلمی می‌آلایند.
- ۲- اصل رعایت انصاف و امانت: تعهد به اجتناب از هر گونه جانب‌داری غیرعلمی و حفاظت از اموال، تجهیزات و منابع در اختیار.
- ۳- اصل ترویج: تعهد به رواج دانش و اشاعه نتایج تحقیقات و انتقال آن به همکاران علمی و دانشجویان به غیز از مواردی که منع قانونی دارد.
- ۴- اصل احترام: تعهد به رعایت حریم‌ها و حرمت‌ها در انجام تحقیقات و رعایت جانب نقد و خودداری از هرگونه حرمت‌شکنی.
- ۵- اصل رعایت حقوق: التزام به رعایت کامل حقوق پژوهشگران و پژوهیدگان (انسان و حیوان و نبات) و سایر صاحبان حق.

۶- اصل راز داری: تعهد به صیانت از اسرار و اطلاعات محرمانه افراد سازمان‌ها و کشور و کلیه‌ی افراد و نهادهای مرتبط با تحقیق.

۷- اصل حقیقت‌جویی: تلاش در راستای پی‌جویی حقیقت و وفاداری به آن و دوری از هرگونه پنهان‌سازی حقیقت.

۸- اصل مالکیت‌های مادی و معنوی: تعهد به رعایت کامل حقوق مادی و معنوی دانشگاه و کلیه همکاران پژوهش.

۹- اصل منافع ملی: تعهد به رعایت مصالح ملی و در نظر داشتن پیشبرد و توسعه کشور در کلیه مراحل پژوهش



شماره: -----
تاریخ: -----
پیوست: -----

واحد علوم و تحقیقات خوزستان

فرم تعهد نامه اصالت رساله یا پایان نامه

اینجانب راضیه فارسی دانش آموخته مقطع کارشناسی ارشد ناپیوسته / دکتری تخصصی رشته شیمی گرایش آلی که در تاریخ از پایان نامه خود با عنوان:

.....

....

با نمره و درجه دفاع نموده ام، بدین وسیله متعهد می شوم:

۱. این پایان نامه حاصل تحقیق و پژوهش انجام شده توسط اینجانب بوده و در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران (اعم از پایان نامه، کتاب، و مقاله) استفاده نموده ام، مطابق ضوابط و رویه موجود، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در فهرست مربوطه ذکر و درج کرده ام.

۲. این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاهها و موسسات عالی ارائه نشده است.

۳. چنانچه بعد از فراغت از تحصیل، قصد استفاده یا هر گونه بهره برداری اعم از چاپ کتاب، ثبت و اختراع و... از این پایان نامه را داشته باشم، از حوزه معاونت پژوهشی واحد مجوزهای مربوطه را اخذ نمایم و در صورت ارائه مقاله در همایشها و مجلات با ذکر نام دانشگاه آزاد اسلامی واحد

اهواز در کنار نام نویسندگان به نحوی که تعلق اثر به دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز کامل
مسجل باشد حقوق دانشگاه را رعایت نماییم.

۴. چنانچه در هر مقطع زمانی خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می پذیرم و واحد
دانشگاهی مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط ومقررات رفتار نموده ودر صورت ابطال مدرک
تحصیلی ام هیچگونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی: راضیه فارسی

تاریخ و امضاء:

فصل اول

مقدمه

۱-۲- فناوری نانو

نانو تکنولوژی مطالعه ذرات در مقیاس اتمی برای کنترل آن هاست. هدف اصلی اکثر تحقیقات نانو تکنولوژی شکل دهی ترکیبات جدید یا ایجاد تغییراتی در مواد موجود است. از نگاه شیمی دانش نانو دانش جدیدی نیست. از صدها سال پیش با وارد کردن ذرات نانو در ساختار شیشه، شیشه‌هایی به رنگ نارنجی، قرمز، بنفش، یا سبز ساخته شده است. اینشتین در قسمتی از دانشنامه دکترای خود اندازه مولکول قند را یک نانومتر محاسبه کرده بود. با این حساب هم شیشه‌گران باستان و هم اینشتین دانشمندان علم نانو بودند. چیزی که دانش نوین نانو را از آن‌ها متمایز می‌کند به کارگیری فناوری‌های پیشرفته برای ایجاد تغییرات در حد نانومتر است.

در ایالات متحده آمریکا کمیته‌ای برای تعریف مفهوم فناوری نانو تشکیل شد (NNI) که طبق مصوبه آن فناوری نانو شامل موارد زیر می‌شود:

۱. فناوری نانو شامل تحقیقات و فناوری‌هایی است که در آن‌ها تغییرات و بهینه‌سازی در محدوده ۱ تا ۱۰۰ نانومتر ایجاد می‌شود.
۲. فناوری نانو باعث به وجود آمدن و استفاده از ساختارهایی می‌شود که ویژگی‌های جدید و منحصر به فردی به خاطر اندازه کوچکشان دارند.
۳. فناوری نانو بر اساس توانایی ایجاد تغییرات در ابعاد اتمی کار می‌کند.

یک نانومتر برابر با یک میلیاردم متر است (10^{-9} m). برای درک بهتر ابعاد نانو می‌توان گفت اگر توپ تخم مرغی را برابر یک نانومتر در نظر بگیریم، کره زمین تقریباً یک متر خواهد بود. قطر موی انسان حدود ۲۵ هزار نانومتر است و ناخن انسان تقریباً یک نانومتر در ثانیه رشد می‌کند. فاصله بین دواتم کربن برابر ۱۲ تا ۱۵ صدم نانومتر، فاصله بین دو مارپیچ DNA حدود ۲ نانومتر و قطر ویروس کورونا حدود ۱۲۰ نانومتر است [۲۱].



شکل ۱-۱: مقایسه ابعاد نانو، میکرو و ماکرو

۱-۲-۱- تاریخچه نانو

واژه فناوری نانو اولین بار توسط دانشمند ژاپنی Nario Taniguchi در سال ۱۳۵۳ برای توضیح ماشین‌هایی با دامنه کاربردی کوچک‌تر از یک میکرون استفاده شد؛ اما این شروع واقعی این مبحث نبود. رویدادها و کشف‌های دیگر باعث به وجود آمدن و پیشرفت اصلی این فناوری شدند [۳].

۱-۲-۱-۱- فناوری نانو در دوران باستان

قرن ۴ بعد از میلاد: نمونه‌ای از فناوری نانو را می‌توان در نوعی جام رومی مشاهده کرد که در آن با استفاده از نانوذرات طلا و نقره شیشه‌ای ساخته شده است که اگر منبع نور بیرون از جام باشد به رنگ سبز و اگر منبع نور درون جام باشد به رنگ قرمز دیده می‌شود (شکل (۱-۲)).

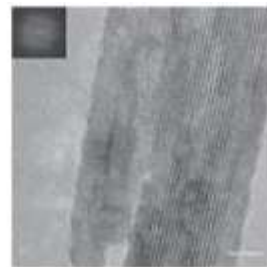


شکل ۲-۱: جام شیشه‌ای در موزه انگلستان. سمت راست منبع نور از داخل جام است و رنگ شیشه قرمز دیده می‌شود و در چپ منبع نور بیرون جام قرار دارد و رنگ جام سبز دیده می‌شود.

قرن ۳ تا ۱۱ هجری: مسلمانان با استفاده از نانوذرات فلزی نقره و مس ظروف سرامیکی رنگارنگ درخشانده و جلا داری می‌ساختند که بعدها این روش ساخت ظروف به اروپا رفت و در آنجا دنبال شد (شکل ۳-۱).



شکل ۳-۱: ظرف سرامیکی رنگارنگ درخشانده متعلق به قرن ۹ بعد از میلاد عراق. محل نگهداری موزه انگلستان.
قرن ۶ تا ۱۱ هجری: شمشیر سابر دمشقی حاوی نانولوله‌های کربن و نانوسیم‌های سیمانی شده است. این ترکیب فوق سبک و بسیار محکم به آن‌ها امکان ساخت شمشیرهای بسیار نازک و خمیده‌ای را می‌داد که بر روی آن طرح‌های اسلیمی و نام صاحب شمشیر مشخص بود (شکل ۴-۱).



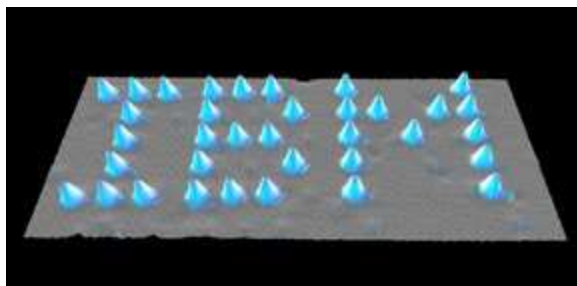
شکل ۱-۴: شمشیر سابر دمشقی. در چپ تصویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی عبوری نانولوله‌های کربن جدا شده از شمشیر سابر دمشق بعد از حل شدن در اسید کلریدریک آورده شده است

۲-۱-۱-۲- فناوری نانو در زمان مدرن

- ۱۲۳۶: هجری شمسی: مایکل فارادی نانوذرات کلوئید طلا یا قوتی را که در شرایط نوری متفاوت رنگ‌های مختلفی داشت کشف کرد.
- ۱۳۱۵: اروین مولر که در آزمایشگاه تحقیقاتی شرکت زیمنس کار می‌کرد «میکروسکوپ نشر میدان» را ساخت که می‌شد با استفاده از آن تصاویری با بزرگنمایی در حدود اتم را دید.
- ۱۳۲۶: گروهی از دانشمندان آزمایشگاه Bell ترانزیستورهای نیمه رسانا را کشف کردند. این کشف باعث پیشرفت بزرگی در دانش نیمه رساناها و منجر به ساخت وسایل الکترونیکی ارزشمندی شد که انسان را وارد عصر اطلاعات کرد.
- ۱۳۲۹: ویکتور لامر و رابرت دینگر تئوری و چگونگی رشد مواد کلوئیدی با اندازه یکسان را ارائه کردند. این تئوری منجر به ساخت کاغذهای خاص، رنگ‌ها، مواد لایه نازک و فناوری دیالیز شد.
- ۱۳۳۰: اروین مولر «میکروسکوپ جریان یون» را ساخت که به وسیله آن می‌شد آرایش اتم‌ها را در لبه فلز تیز دید. وی اولین بار فلز تنگستن را با استفاده از این میکروسکوپ بررسی کرد.
- ۱۳۳۵: آرتور ون هیپل در دانشگاه MIT مفهوم مهندسی مولکولی را پایه ریزی کرد و پیش برد که در نتیجه آن بسیاری از مواد دی‌الکتریک، فروالکتریک و پیزوالکتریک ساخته شدند.

- ۱۳۳۷: جک کیلیبی از شرکت Texas Instruments اولین «مدار مجتمع» را ساخت و به همین دلیل در سال ۱۳۷۹ برنده جایزه نوبل شد.
- ۱۳۳۸: ریچارد فاینمن فیزیکدان دانشگاه فناوری کالیفرنیا سخنرانی معروفی با عنوان «فضای زیادی در زیر وجود دارد» انجام داد و در آن امکان و بررسی مهندسی اتم‌ها را مطرح کرد.
- ۱۳۴۴: گوردون مور از مؤسسان شرکت Intel در مقاله‌ای که در مجله Electronics چاپ شد چندین پیش‌بینی درباره آینده لوازم الکتریکی، ترانزیستورها و IC ها کرد.
- ۱۳۵۳: دانشمند ژاپنی نوریو تانیگوچی از دانشگاه فناوری ژاپن اولین بار از واژه «فناوری نانو» استفاده کرد.
- ۱۳۶۰: گرد بینینگ و هنریش روهرر که در آزمایشگاه IBM در زوریخ کار می‌کردند «میکروسکوپ تونلی روبشی (Scanning Tunneling Microscope)» را ساختند که با استفاده از آن دانشمندان می‌توانستند برای اولین بار اتم‌ها را ببینند و کنترل کنند. آن‌ها در سال ۱۳۶۵ برنده جایزه نوبل شدند.
- ۱۳۶۰: دانشمند روسی الکسی اکیمف ساختارهای نیمه رساناهای نانوکریستال ساخته شده از ذرات کوانتومی در بستر شیشه را کشف کرد و پژوهش‌های گسترده‌ای بر خواص الکتریکی و نوری آن‌ها انجام داد.
- ۱۳۶۴: چند دانشمند توانستند ساختاری از مولکول‌های کربن شبیه به توپ فوتبال به نام Buckminsterfullerenes یا C60 بسازند که ۰٫۷ نانومتر قطر داشت. این گروه در سال ۱۳۷۵ برنده جایزه نوبل شیمی شدند.
- ۱۳۶۴: لوییس بروس از آزمایشگاه Bell «نانوکریستال‌های نیمه رسانای کلوئیدی» یا «ذرات کوانتومی» را ساخت و به همین خاطر در سال ۱۳۸۷ برنده جایزه نوبل شد.
- ۱۳۶۵: گروهی از دانشمندان موفق به اختراع «میکروسکوپ نیروی اتمی» شدند که با کمک آن می‌توانستند ساختار مواد را در ابعاد کمتر از نانومتر ببینند، اندازه بگیرند و کنترل کنند.

- ۱۳۶۸: در آزمایشگاه IBM Don Eigler و Erhard Schweizer توانستند با ۳۵ اتم زنون علامت تجاری شرکت IBM را بسازند که نشان‌دهنده توانایی آن‌ها در کنترل دقیق جایگاه اتم‌ها و ساخت تجهیزات با استفاده از فناوری نانو بود شکل [۱-۵].



شکل ۱-۵: ساخت علامت تجاری شرکت IBM با استفاده از ۳۵ عدد اتم زنون.

- ۱۳۶۹: نخستین شرکت‌های فناوری نانو همچون Nanophase Technologies ، Helix Energy Solutions ، Zyvex Group و Nano-Tex آغاز به کار کردند.

- ۱۳۷۰: Sumio Iijima از شرکت NEC «نانو لوله‌های کربنی» را کشف کرد. این نانو لوله‌ها ویژگی‌های بسیار منحصر به فردی از نظر استقامت، رسانایی الکتریکی و گرمایی دارند.

- ۱۳۷۱: گروهی از دانشمندان در شرکت Mobil Oil مواد کاتالیز شده با مواد نانو را با نام‌های MCM-41 و MCM-48 ساختند که از آن‌ها در صنایع مختلفی همچون نفت و گاز، تصفیه آب، داروسازی و غیره استفاده می‌شود.

- ۱۳۷۲: مونگی باوندی از دانشگاه MIT روش ساخت کنترل شده نانوکریستال‌ها (ذرات کوانتومی) را ابداع کرد و راه را برای پیشرفت‌های بسیاری در زمینه‌های گوناگون از محاسبات زیستی تا مولدهای نیروی خورشیدی باز کرد.

- ۱۳۷۷: کارگروه مشارکتی فناوری نانو (IWGN) تحت نظارت کنسول ملی علوم و فناوری آمریکا تأسیس شد تا درباره علوم و فناوری در مقیاس نانو و آینده این فناوری تصمیم‌گیری کند.

- ۱۳۷۸: چاد میرکین از دانشگاه Northwestern نانولیتوگرافی «dip-pen» را کشف کرد که با استفاده از آن امکان ساخت مدارهای الکتریکی تکرار پذیر و ساخت طرح‌های مختلف از مواد زیستی برای تحقیقات سلولی، حکاکی در مقیاس نانو و کاربردهای دیگر فراهم شد.
- ۱۳۷۹: وسایل ساخته شده با استفاده از فناوری نانو روانه بازار مصرف شدند. این وسایل شامل دست‌اندازهای مقاوم به سایش، توپ‌های گلف با هدایت بهتر، راکت‌های تنیس سبک‌تر، جوراب‌های ضدباکتری دارای نانوذرات نقره، عینک‌های آفتابی شفاف‌تر، لباس‌های ضد لک و ضد آب، لوازم آرایشی و بهداشتی با عمق نفوذ بیشتر، شیشه‌های عینک ضد خش، باتری‌هایی با سرعت شارژ بالاتر و نمایشگرهایی با کیفیت بهتر برای تلویزیون، تلفن همراه و دوربین دیجیتال بودند.
- ۱۳۸۲: گروهی از دانشمندان دانشگاه Rice پوسته نانوذرات طلا را ساختند که اندازه آن‌ها قابل تنظیم بود و می‌شد از آن به عنوان بستری برای ساخت وسایل تشخیصی، اکتشافی، دارو رسانی، جراحی و غیره استفاده کرد.
- ۱۳۸۳: سانی آلبانی اولین دوره دانشگاهی در زمینه فناوری نانو را در آمریکا راه اندازی کرد.
- ۱۳۸۴: دانشمندان دانشگاه انستیتو تکنولوژی کالیفرنیا تئوری محاسبات بر اساس «DNA» و «خود سامانی الگوریتمی» را ارائه دادند که در محاسبات رشد نانوکریستال‌ها از آن استفاده شد.
- ۱۳۸۵: دانشمندان دانشگاه Rice نانو خودرویی بر اساس oligo(phenylene ethynylene) با محورهایی از جنس آلکین و چهار چرخ از جنس C60 ساختند. این خودرو بر اثر افزایش حرارت بر روی بستری از طلا به خاطر چرخش C60 حرکت می‌کرد. در دمای بالای ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد سرعت حرکت این خودرو آن‌قدر زیاد می‌شد که دانشمندان نمی‌توانستند آن را دنبال کنند.
- ۱۳۸۶: دانشمندان دانشگاه MIT با استفاده از ویروس‌های بی‌خطر باتری لیتیوم-یون ساختند که با روشی بسیار کم هزینه و دوستار محیط زیست ساخته می‌شد. این باتری دارای ویژگی‌هایی مشابه باتری‌های معمولی مورد استفاده در خودروهای الکتریکی و وسایل کوچک بود.

- ۱۳۸۹: دانشمندان دانشگاه نیویورک دستگاه‌هایی بر اساس نانو ربات‌های شبیه به DNA ساختند. گروهی از این نانو ربات‌ها توانایی خودسازی داشتند و می‌توانستند در شرایط مناسب نسخه‌های مشابه و پیچیده‌ای از خود بسازند.
- ۱۳۹۰: شرکت IBM سوزن سیلیکونی برای تشخیص مواد در ابعاد نانو و رسم نقشه نانومتری از سطح در کمترین زمان ممکن ساخت. این وسیله قادر است نقشه سطح مورد نظر را با دقت ۱۵ نانومتر تهیه کند [۵].

۱-۳- نانو شیمی و نانو ساختارها

یکی از شاخه‌های جدید از مجموعه علوم نانو، نانو شیمی می‌باشد که سنتز، واکنش پذیری و خواص نانو ذرات را بررسی میکند(۶). کاربرد بسیار وسیع نانو ذرات در واکنش‌های شیمیایی در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی بر تاثیر و اهمیت علوم نانو در علم شیمی صحنه می‌گذارد. در مقیاس نانو مواد ویژگی‌های منحصر بفردی از خود به نمایش می‌گذارند که در ابعاد ماکرو از آنها سر نمی‌زند. بعد از عبور مواد از حالت میکرو ذرات به نانو ذرات، با تغییر برخی خواص فیزیکی مواجه می‌شویم که دو مورد از مهم‌ترین این تغییرات عبارتند از: ورود اندازه ذره به قلمرو اثرات کوانتومی و افزایش نسبت مساحت سطح به حجم، افزایش نسبت مساحت سطح به حجم که به تدریج با کاهش اندازه ذره رخ می‌دهد، باعث غلبه یافتن رفتار اتم‌های واقع در سطح ذره به رفتار اتم‌های درونی خواهد شد. این عمل بر خصوصیات نانو ذره در حالت انزوا و همچنین در ارتباط آن‌ها با دیگر مواد تاثیر گذار می‌باشد. علاوه بر این، با افزایش سطح، واکنش پذیری نانو ذرات به شدت افزایش پیدا می‌کند زیرا تعداد اتم‌ها یا مولکول‌های موجود در سطح در قیاس با تعداد مولکول‌ها یا اتم‌های موجود در توده نمونه بسیار زیاد می‌باشد به گونه‌ای که این ذرات به شدت تمایل به کلوخه‌ای شدن دارند. از این جهت در بعضی مواقع برای حفظ خواص مطلوب نانو ذرات و به خاطر پیشگیری از به هم چسبیدن این مواد، عوامل پایدار کننده رو به این ترکیبات اضافه می‌کنند (۷). قابل ذکر است که مساحت سطح زیاد، عاملی اصلی در عملکرد کاتالیزورها و ساختارهایی همچون الکترودها می‌باشد. به عنوان نمونه با استفاده از این خاصیت می‌توان بازده کاتالیزورهای شیمیایی را به نحو مؤثری بهبود

داد و یا در تولید نانو کامپوزیت ها با استفاده از این ذرات، مواردی مانند فشار سطحی را کاهش داده و منجر به تغییر فاصله بین ذرات یا فاصله بین اتم های ذرات می شود. تغییر در فاصله بین اتم های ذرات و نسبت سطح به حجم بالا در نانو ذرات، تأثیر بسیاری در خواص ماده مانند انرژی آزاد سطح، پتانسیل شیمیایی را دارد که این عمل خود در خواص ترمودینامیکی^۱ ماده (مثل نقطه ذوب) تأثیر گذار می باشد (۸).

به طور کلی نانو ساختارها براساس تعداد ابعاد به چهار دسته کلی تقسیم می شوند که عبارتند از:

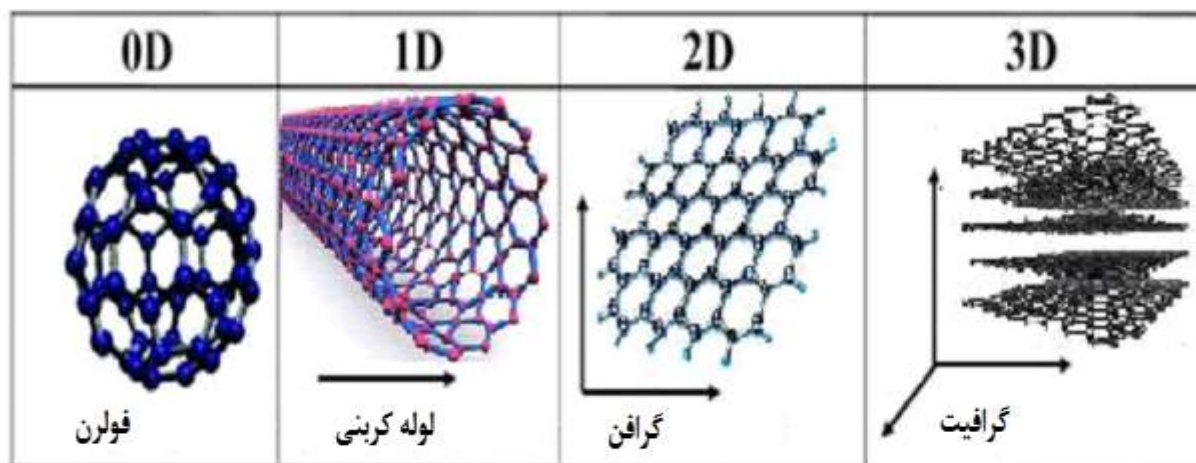
(۱) نانو مواد صفر بعدی: موادی می باشند که در هر سه بعد دارای اندازه ی نانومتری هستند و هیچ بعد آزادی ندارند. بر اساس برخی دسته بندی ها به این دسته از نانوساختارها، نانو ذرات^۲ گفته می شود. سایر اعضای این دسته شامل نانو پودرها، فولرن ها^۳، درخت سان ها^۴ و نقاط کوانتومی^۵ می باشند.

(۲) نانو مواد یک بعدی: موادی هستند که دارای دو بعد در مقیاس نانو و یک بعد آزاد می باشند. نانو میله ها، نانو سیم ها، نانو الیاف، نانو لوله ها همگی جز مواد نانو ساختار تک بعدی می باشند.

(۳) نانو مواد دو بعدی: موادی هستند که دارای دو بعد آزاد و یک بعد در مقیاس نانو می باشند. نمونه ای از این مواد شامل پوشش های سطحی، صفحات گرافن^۶ و یا لایه های نازک^۷ می باشند.

(۴) نانو مواد سه بعدی: یعنی هر سه بعد آنها در مقیاس آزاد می باشند. همانطور که مشاهده می کنید این تعریف با تعریف مواد نانو ساختار در متناقض است، زیرا هیچ یک از سه بعد آن در مقیاس نانو نیست. این دسته شامل مواد توده ای، نانو کامپوزیت ها، نانو حفره ها و یا نانوساختار^۸ می باشند. مواد حجیم نانوساختار موادی می باشند که اندازه واحدهای سازنده مجزای آنها حداقل در یک بعد کمتر از ۱۰۰ نانومتر است. مواد کامپوزیت یا مرکب موادی هستند که از بیش از دو ماده تشکیل شده باشند شکل (۶-۱) [۹ و ۱۰].

۱-Thermodynamic Properties.
2 - Nanoparticle.
3 - Fullerenes.
4 - Dendrimer.
5 - Quantum dots (QD).
6 - Graphene.
7 - Thin Films.



شکل ۶-۱: مواد نانو صفر، یک، دو و سه بعدی

نانو ذرات خود به چند دسته تقسیم میشوند که متداولترین آنها عبارتند از:

الف) نانو ذرات فلزی

ب) نانو ذرات سیلیکا^۱

پ) نانو ذرات عایق و نیمه هادی

ت) نانو ذرات سرامیکی نظیر اکسیدهای فلزی حجم بالا

س) نانوذرات ترکیبی نظیر ساختارهای پوسته-هسته^۲ [۱۱]

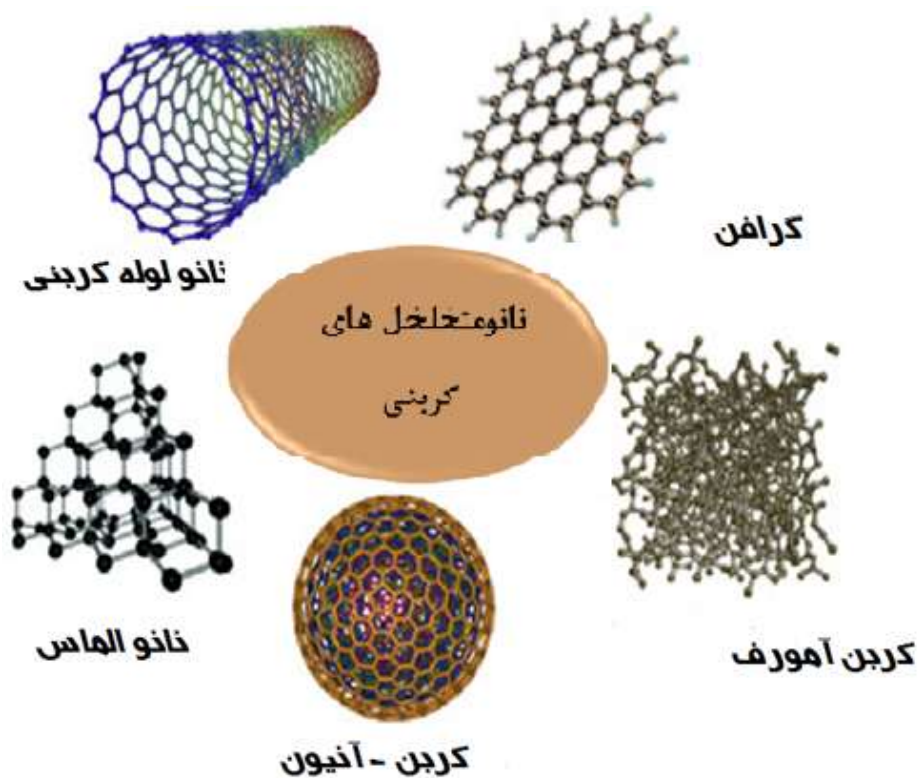
۴-۱- ترکیبات نانومتخلخل

مواد نانومتخلخل به عنوان زیر مجموعه ای از مواد نانو ساختار، با دارا بودن حفراتی در مقیاس نانو متر و مساحت سطح درونی بسیار بالا، قابلیت بسیار بالایی در جذب و برهم کنش با اتم ها، مولکول ها و یون ها داشته و اهمیت زیادی از لحاظ تئوریک و کاربردی پیدا کرده اند. مواد نانومتخلخل دارای حفره هایی در

^۱ - Silica nanoparticles (NPs).

^۲ - Core-Shell.

ابعاد نانو بوده و بسیار متنوع می باشند. سطح ویژه ی بالا، گزینش پذیری شکل و اندازه (از مهم-ترین ویژگی های این مواد است که سبب کاربردهای فراوان کاتالیزوری، تصفیه و جداسازی شده و نقش آن ها را در نانوفناوری پررنگ تر کرده است. پیشرفت این مواد در آینده وابسته به ساخت مواد نانومتخلخل مهندسی شده و کنترل شده برای کاربردهای موردنظر است. زئولیت ها ، کربن و سیلیکای نانومتخلخل، از مهم ترین ساختارهای نانومتخلخل هستند [۱۲و۱۳].



شکل ۱-۷: نانومتخلخل های کربنی

رایج ترین روش سنتز این مواد نانومتخلخل، روش های برپایه الگوست . روش های مشخصه یابی، اندازه و شکل حفره ها را مشخص کرده و در بهینه سازی ساختار کمک می کند. استفاده از تخلخل های این مواد برای ساخت نانوکامپوزیت ها بسیار مهم و کاربردی است. مواد نانومتخلخل معدنی بسیار متنوع تر از مواد نانومتخلخل آلی هستند نانوفناوری، توانمندی تولید و ساخت مواد، ابزار و سیستم های جدید با در دست

گرفتن کنترل در مقیاس نانومتری یا همان سطوح اتمی و مولکولی، و استفاده از خواصی است که در این سطوح ظاهر می شوند. یک نانومتر برابر با یک میلیاردم متر (10^{-9} متر) می باشد. این اندازه ۱۸۰۰۰ بار کوچکتر از قطر یک تار موی انسان است. به طور میانگین ۳ تا ۶ اتم در کنار یکدیگر طولی معادل یک نانومتر را می سازند که این خود به نوع اتم بستگی دارد. به طور کلی، فناوری نانو، گسترش، تولید و استفاده از ابزار و موادی است که ابعادشان در حدود ۱۰۰-۱ نانومتر می باشد [۱۴]. فناوری نانو به سه سطح قابل تقسیم است: مواد، ابزارها و سیستم ها. موادی که در سطح نانو در این فناوری به کار می رود، را نانو مواد می گویند. ماده ی نانو ساختار، به هر ماده ای که حداقل یکی از ابعاد آن در مقیاس نانومتری (زیر ۱۰۰ نانومتر) باشد اطلاق می شود. این تعریف به وضوح انواع بسیار زیادی از ساختارها، اعم از ساخته دست بشر یا طبیعت را شامل می شود. منظور از یک ماده ی نانو ساختار، جامدی است که در سراسر بدنه آن انتظام اتمی، کریستال های تشکیل دهنده و ترکیب شیمیایی در مقیاس چند نانومتری گسترده شده باشند. در حقیقت این مواد متشکل از کریستال ها یا دانه های نانومتری هستند که هر کدام از آنها ممکن است از لحاظ ساختار اتمی، جهات کریستالوگرافی یا ترکیب شیمیایی با یکدیگر متفاوت باشند. همه مواد از جمله فلزات، نیمه هادی ها، شیشه ها، سرامیک ها و پلیمرها در ابعاد نانو می توانند وجود داشته باشند [۱۵].

با توجه به ویژگیهای ساختاری مواد نانومتخلخل، از آنها در موارد زیر استفاده می شود:

(۱) به عنوان تبادل گر یونی^۱

(۲) به عنوان جداکننده^۲

(۳) به عنوان کاتالیزور

(۴) به عنوان حس گر^۳

(۵) به عنوان غشا

(۶) به عنوان مواد عایق [۱۶].

1- Ion Exchanger

2- Separator

3- Sensor

۱-۵-۱- تعریف تخلخل

نسبت حجمی فضای خالی ماده متخلخل به حجم کل ماده تخلخل نامیده می شود. به موادی که تخلخل آنها بین ۰/۲ تا ۰/۹۵ باشد نیز مواد متخلخل^۱ می گویند. حفره ای که متصل به سطح آزاد ماده است حفره باز^۲ نام دارد. از کارایی حفره های باز می توان به صاف کردن، به عنوان غشا، جداسازی، کاربردهای شیمیایی مثل کاتالیزور، کروماتوگرافی اشاره کرد. به حفره ای که دور از سطح آزاد ماده است حفره بسته^۳ می گویند. وجود حفره بسته تنها سبب افزایش مقاومت گرمایی و صوتی و کاهش وزن ماده شده و در کاربردهای شیمیایی سهمی ندارد [۱۷].

۱-۵-۲- دسته بندی مواد نانومتخلخل بر اساس اندازه حفره

اتحادیه جهانی شیمی محض و کاربردی (IUPAC: International Union of Pure and Applied

Chemistry) مواد متخلخل را به صورت زیر نام گذاری کرده است:

۱- میکرومتخلخل^۴: دارای حفره هایی با قطر کمتر از ۲ نانومتر.

۲- مزومتخلخل^۵: دارای حفره هایی با قطر ۲ تا ۵۰ نانومتر.

۳- ماکرومتخلخل^۶: دارای حفره هایی با قطر بیشتر از ۵۰ نانومتر.

۴- بر اساس تعریف مصطلح نانوفناوری، عبارت نانومتخلخل برای موادی که دارای حفره هایی با قطر کمتر از

۱۰۰ نانومتر هستند به کار می رود [۱۸].

¹ - Porosity

² - Porous

³ - Open Pore

⁴ - Closed Pore

⁵ - Microporous

⁶ - mesoporous

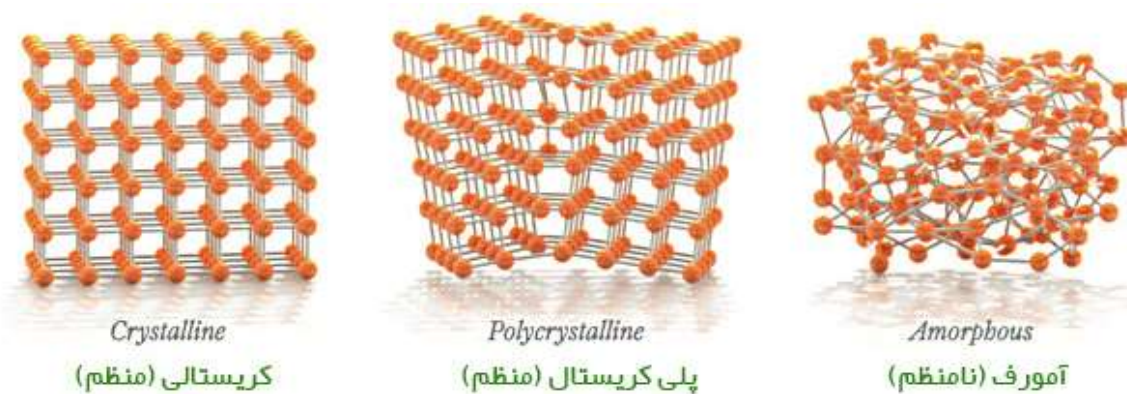
⁷ - Macroporous



شکل ۱-۸: اندازه حفره مواد نانومتخلخل

۱-۵-۳- دسته بندی مواد نانومتخلخل بر اساس نظم ساختار

- ۱- ساختارهای بلوری^۱ یا منظم^۲ که دارای آرایش ساختاری منظمی هستند.
- ۲- ساختارهای بی شکل یا بی نظم^۳ منظم خاصی در آرایش ساختاری خود ندارند [۱۹].



شکل ۱-۹: دسته بندی مواد نانومتخلخل بر اساس نظم ساختار

۴-۵-۱- تقسیم بندی مواد نانومتخلخل آلی

- ۱- مواد کربنی:

¹ - Crystalline
² - Ordered
³ - Amorphous
⁴ - Disordered

کربن فعال؛ کربنی است که حفره های بسیار زیادی دارد. مهم ترین کربن از دسته مواد میکرومتخلخل است.

۲- مواد بسپاری؟

مواد نانومتخلخل بسپاری به دلیل ساختار انعطاف پذیر خود، حفره های پایداری ندارند. تنها چند ترکیب محدود از این نوع وجود دارد [۲۰].

۵-۵-۱- کاربرد مواد نانو متخلخل

از مواد نانو متخلخل برای جداسازی و حذف آلاینده هایی مثل سولفور دی اکسید (SO_2) کربن اکسیدها، نیتروژن اکسید، برای تولید و ذخیره انرژی استفاده می شود. مواد نانومتخلخل برای ساخت کاتالیزورهای بسیار فعال و گزینش پذیر به کار می روند چون: دارای سطح ویژه زیاد و ساختار گزینش پذیری می باشند. مواد نانو متخلخل در واکنشهای کاتالیزوری به عنوان کاتالیزور یا بستر ذرات کاتالیزوری شرکت می کنند. مواد نانومتخلخل به دلیل سطح فعال بالا، نسبت به کوچکترین تغییرات محیط حساس بوده و گزینه خوبی برای حسگرهای گازهای سمی یا قابل اشتعال می باشند [۲۱].

مواد نانومتخلخل با ساختار گزینش پذیری و سطح ویژه عالی، می توانند جداساز و حامل مولکولهای زیستی باشند و در فرآیندهای آزادسازی دارو^۳ شرکت کنند و به عنوان زیست حسگر^۴ به کار روند.

مواد نانومتخلخل برای تهیه موارد زیر نیز به کار می روند:

- صافی های مؤثرتر و غشاهای مجزاکننده بهتر

- غشاهای کاتالیزوری برای فرآیندهای شیمیایی

¹ - Activated Carbon

² - Polymeric

³ - Drug Delivery

⁴ - Biosensor

- ساخت الکترودهای متخلخل برای پیل سوختی^۱ و الکتروشیمی و باتری^۲

- به عنوان عایقهای بسیار مؤثر گرمایی و صوتی [۲۲ و ۲۳]

۶-۱- شیمی سبز^۳

اصطلاح شیمی سبز در رابطه با طراحی محصولات و فرآیندهای شیمیایی است که تولید و استفاده از مواد خطرناک را کاهش داده یا کاملاً از بین می برد. این روش در ایالات متحده با تصویب قانون جلوگیری از آلودگی در سال ۱۹۹۰ آغاز شد. این قانون پایه گذار سیاست های دولتی ایالات متحده برای کاهش یا جلوگیری از آلودگی در منشاء آن، هر کجا که امکان پذیر باشد، بود. این قانون همچنین راهی برای اجرای اقداماتی فراتر از آن چه توسط برنامه های سازمان محافظت از محیط زیست (EPA) ایالات متحده انجام می شود، و برنامه ریزی استراتژی های خلاقانه برای محافظت از سلامتی انسان ها و محیط زیست فراهم کرد. طبق این قانون، کاهش آلودگی در منشاء " اساساً متفاوت و مطلوب تر از مدیریت زباله و کنترل آلودگی است " [۲۴].

اصول دوازده گانه ی شیمی سبز به طور کلی مبتنی بر کمترین تولید ضایعات، کمترین تولید و یا استفاده از مواد زیان بار، استفاده از روش هایی با بیشترین بازدهی و تولید محصولات زیست تخریب پذیر و دارای کمترین اثرات زیان بار محیطی می باشد. امروزه توسعه پایدار و مسائل زیست محیطی مهمترین نگرانی جوامع بشری محسوب می شوند. اگرچه شیمی و مهندسی شیمی برای بسیاری از جنبه های این چالش راه حل ارائه می کنند ولی مواد شیمیایی خود بخشی از این مشکل می باشند. بنابراین طبق اصول این رشته، در طراحی یک واکنش شیمیایی، شیمیدان ها پیش از استفاده از یک ماده شیمیایی یا تولید محصولات مرتبط با آن توجه زیادی به دانشی که در مورد خطرات احتمالی یک ماده شیمیایی برای سلامتی انسان و محیط زیست داریم، می کنند. به بیان دیگر، آنها خطری را که یکی از خواص ماده ایجاد می کند، که می بایست علاوه بر دیگر خواص شیمیایی و فیزیکی ماده

¹ - Fuel Cell

² - Battery

³ - Green chemistry

مورد توجه قرار گیرد، را مورد بررسی قرار می دهند، و موادی را انتخاب می کنند که این خطر را به حداقل

رساند [۲۶و۲۵].



شکل ۱-۱۰: اصول دوازده گانه شیمی سبز

۱-۵-۱- واکنش های بدون حلال از نظر شیمی سبز

واکنش های بدون حلال پنجمین اصل از شیمی سبز که عدم استفاده از حلال است را شامل می شوند. توسعه ی انجام واکنش های شیمیایی در شرایط بدون حلال اگر چه دارای مزایایی همچون به صرفه بودن اقتصادی خالص سازی آسان (عدم نیاز به حذف حلال) سرعت واکنش بالا (بخاطر غلظت بالای واکنش دهنده ها) سازگاری با محیط زیست (عدم حضور حلال) می باشند اما در عین حال دارای اشکالاتی هستند که از آن جمله می توان به:

الف) عدم تشکیل یک محیط کاملاً همگن و رسیدن به یک محلول با ویسکوزیته بالا

ب) ناکارآمدی برای بسیاری از سیستم‌ها اشاره نمود [۲۷].

۶-۱- کاتالیزورها:

یکی از مهم‌ترین اصول شیمی سبز، استفاده از سیستم‌های کاتالیزگری می‌باشد. امروزه اغلب فرآیندهای شیمیایی چه در مقیاس آزمایشگاهی و چه در مقیاس صنعتی با استفاده از کاتالیزورها انجام می‌شوند. زیرا علاوه بر این در حفظ محیط زیست نقش مهمی را ایفا می‌کنند، از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه می‌باشند. واکنش‌های کاتالیزگری در صنعت مدرن بسیار حائز اهمیت می‌باشند [۲۸]. در بسیاری از زمینه‌ها از جمله در زمینه پلیمرها، داروها، مواد مورد نیاز در کشاورزی و محصولات پتروشیمی تحول عظیمی در زمینه طراحی کاتالیزورهای مختلف دیده می‌شوند. در جوامع امروزی، یکی از مباحث اصلی در حفاظت از محیط زیست، طراحی کاتالیزورهایی مطابق با استانداردهای زیست محیطی است چرا که به کمک آن‌ها می‌توان فاضلاب‌های جامد و مایع را تصفیه و یا در نهایت از بین برد. همچنین می‌توان با کاتالیست کردن فرآیندهای شیمیایی در مصرف انرژی صرفه جویی کرد و همچنین توسط کاتالیزورها می‌توان میزان تشکیل محصولات مورد نظر را افزایش داد و از ایجاد فرآورده‌های جانبی جلوگیری کرد [۲۹].

اولین بار واژه کاتالیزگر توسط فولهام شیمیدان بریتانیایی معرفی شد، وی در سال ۱۷۹۴ اولین نظریه کاتالیزگری خود را بر اساس واکنش سوختن کربن در هوا و در مجاورت آب مطرح کرد که آب در این فرآیند، نقش کاتالیزگر را ایفا می‌کرد [۳۰]. در سال ۱۸۱۴ مشابه همین نتایج توسط کیرشهف نیز بدست آمد وی با هیدرولیز نشاسته و تبدیل آن به گلوکز توسط اسید متوجه شد که در این فرایند اسید نقش کاتالیزگر را ایفا می‌کند [۳۱]. دیگر دانشمندی که در سال ۱۸۱۷ گزارشی مبنی بر وقوع پدیده‌ی اکسیداسیون کاتالیز شده منتشر کرد داوی بود که او یک سیم پلاتینی را در مخلوط هوا و گاز ذغال قرار داد و مشاهده کرد که بدون حضور

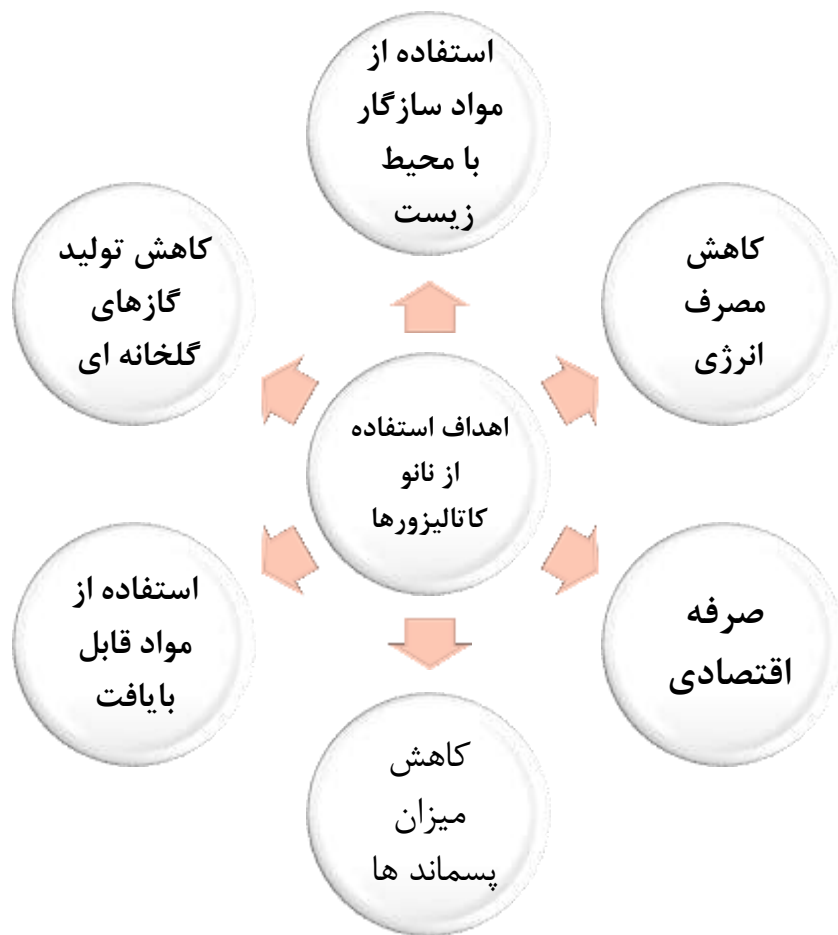
حرارت، سیم مشتعل می‌شود. نکته جالب توجه این بود که سیم پلاتین به تعدد مورد استفاده قرار گرفت که این امر نشان دهنده عدم تغییر در خصلت پلاتین می‌باشد [۳۲]. طی سال‌های متمادی دانشمندان بسیاری درباره پدیده کاتالیزگری شدن واکنشها مطالب مختلف چاپ کردند تا اینکه در سال ۱۸۳۵ برزیوس با انتشار اظهارات خود درباره فرآیند کاتالیز شدن منجر به آغاز عصر جدیدی در علم شیمی شد. وی در نظریه خود عامل تغییر مواد اولیه در طی واکنش را کاتالیزگر نام نهاد و به ذاتی بودن قدرت کاتالیزگر در انجام واکنشها و همچنین ثابت بودن تغییر ماندن ویژگی‌های آن نیز اشاره کرد (۳۳). در سال ۱۸۹۵ اوستوالد، تعریف کاتالیزگر را تکمیل نموده و گفت که کاتالیزگر فقط باعث افزایش سرعت واکنش می‌شود و هیچ تغییری در موقعیت تعادلی آن ایجاد نمی‌کند [۳۴]. امروزه کاتالیزور به عنوان یک ماده شیمیایی تعریف میشود که بدون مصرف شدن، باعث افزایش میزان بهره‌وری، کاهش انرژی مصرفی با بالا بردن سرعت واکنش و کاهش محصولات جانبی بوسیله افزایش گزینش پذیری در طی واکنش می‌شود [۳۵].

بیش از یک قرن است که کاتالیزگرها در صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرند. اولین واکنش-هایی که با کمک کاتالیزگر در صنعت انجام شدند شامل، تولید سولفوریک اسید، تبدیل آمونیاک به نیتریک اسید طی واکنش اکسیداسیون و واکنش‌های هیدروژن‌دار کردن بودند. امروزه کاتالیزگرها در اغلب واکنش‌های صنعتی و بیولوژیکی کاربرد دارند که از مهم‌ترین و جدیدترین موارد، استفاده از آنها به عنوان مبدل‌های کاتالیزگری در ماشین‌ها هستند [۳۶]

۱-۷- نانوکاتالیست‌ها

نانوکاتالیست‌ها موادی مهم در فرایندهای شیمیایی، تولید انرژی، صرفه‌جویی در انرژی، و جلوگیری از آلودگی‌های زیست‌محیطی محسوب می‌شوند. تبدیل نفت خام، زغال سنگ، و گاز طبیعی به سوخت‌ها و تولید محصولات متنوع پتروشیمی و شیمیایی و کنترل انتشار منوکسید کربن، هیدروکربن‌ها، و منوکسید نیتروژن براساس فناوری‌های

کاتالیستی انجام می‌شود. کاتالیست‌ها همچنین اجزای ضروری الکترودها در پیل‌های سوختی هستند. تولید مقادیر زیاد محصولات با استفاده از فراوری مواد خام ارزان‌قیمت، فرایندهای تبدیل شیمیایی غیرمضر برای محیط زیست با مصرف بهینه انرژی، و کاتالیست‌های ارزان‌قیمت با کاهش مصرف یا جایگزینی فلزات گران‌بها انگیزه‌های اصلی توسعه کاتالیست‌های پیشرفته هستند [۳۷]. سنتز نانوذرات فلزات واسطه به‌علت فعالیت کاتالیستی بالای آن‌ها، که به نسبت سطح به حجم بزرگشان مربوط می‌شود، به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. به‌رغم فعالیت کاتالیستی بالا، کاربرد نانوذرات فلزی توسط برخی موانع، مانند جداسازی محصولات از باقیمانده‌ها و استفاده مجدد از نانوکاتالیست‌ها، محدود می‌شود. از آنجا که بهینه‌سازی کاتالیست‌ها نیازمند افزایش تعداد مکان‌های فعال به‌منظور افزایش سطح ویژه است، اندازه ذرات کاتالیست باید کاهش یابد. کاتالیست‌های مدرن معمولاً شامل فازهای فعال چندجزئی هستند که ممکن است شامل یک پایه مناسب باشند که سبب ویژگی‌های منحصربه‌فردی در ذرات کاتالیست می‌شود. ویژگی کلیدی نانوکاتالیست‌ها افزایش نسبت مساحت سطح به حجم در آن‌ها است. اجسام کوچک‌تر مساحت سطح بزرگ‌تری نسبت به حجمشان دارند. یک کاتالیست می‌تواند سرعت یک واکنش را به سه طریق افزایش دهد: انرژی فعال‌سازی واکنش را کاهش دهد، به‌عنوان یک تسهیل‌کننده عمل کند، و زمانی که دو یا چند محصول تشکیل می‌شود، بازده واکنش نسبت به یک جزء را افزایش دهد. بسته به نوع کاربرد، نانوکاتالیست‌ها می‌توانند در تمام روش‌های ذکرشده به‌کار روند. نانوکاتالیست‌ها به دو دلیل موثرتر از کاتالیست‌های معمولی هستند؛ اول، اندازه فوق‌العاده کوچک آن‌ها (۸۰-۱۰ nm) است که منجر به نسبت مساحت سطح به حجم چشمگیری می‌شود؛ دوم اینکه وقتی مواد به اندازه‌های نانو درمی‌آیند، به خواصی دست می‌یابند که این خواص در اندازه ماکروسکوپی وجود ندارند. همچنین، مشخص شده است که اندازه و فاصله بین نانوذرات تأثیرات مهمی بر روی فعالیت کاتالیستی و انتخاب‌پذیری آن‌ها دارد [۳۸ و ۳۹].



شکل ۱-۱: اهداف استفاده از نانوکاتالیزورها

سیستم‌های کاتالیزگری بر اساس حالت فیزیکی آن‌ها در محیط واکنش بطور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱- سیستم‌های کاتالیزگری همگن^۱ - سیستم‌های کاتالیزگری ناهمگن^۲

۱-۶-۱- سیستم‌های کاتالیزگری همگن:

در سیستم‌های کاتالیزگری همگن، سطح فعال کاتالیزگر و واکنشگرها در یک فاز قرار دارند. این سیستم‌ها به علت برهم‌کنش بیشتر و آسان‌تر بین اجزای واکنش منجر به افزایش گزینش‌پذیری و فعالیت کاتالیزگر می‌شوند. اگر چه این کاتالیزگرها در صنایع متنوعی مورد استفاده قرار می‌گیرند اما پس از انجام واکنش، جداسازی این کاتالیزگرها از محصولات نهایی مستلزم استفاده از روش‌های پیچیده و طاقت‌فرسا می‌باشد. از طرفی ممکن است

¹-Homogeneous catalytic system

²-Heterogeneous catalytic system

پس از جداسازی کاتالیزگر، مقدار بسیار کمی از آن حتی در حد ppm یا ppb در محصولات نهایی باقی بماند که جداسازی آن بخصوص در صنعت داروسازی و صنایع غذایی بسیار ضروری می‌باشد. این محدودیت‌ها، استفاده از کاتالیزگرهای همگن را در فرایندهای شیمیایی محدود کرده است [۴۰].

۲-۶-۱- سیستم‌های کاتالیزگری ناهمگن:

کاتالیزگرهای ناهمگن، کاتالیزگرهای هستند که در محیط واکنش قابل انحلال را ندارند و فاز فیزیکی متفاوتی از اجزای واکنش‌دهنده دارند. در این نوع از سیستم‌های کاتالیزگری، اجزای واکنش‌دهنده پس از رسیدن به سطح کاتالیزگر باهم واکنش داده و موجب سنتز محصول واکنش می‌شوند. مهم‌ترین مزیت این دسته از کاتالیزگرها، جداسازی ساده و راحت از محیط واکنش و امکان استفاده مجدد از آن‌ها می‌باشد. اما در بسیاری از موارد فعالیت و گزینش‌پذیری کمتری نسبت به کاتالیزگرهای همگن دارند. اما با وجود فعالیت کمتر کاتالیزگرهای ناهمگن، به دلیل قابلیت بازیافت و استفاده مجدد، نسبت به سیستم‌های کاتالیزگری همگن کاربرد بیشتری دارند (۴۱). برای غلبه بر مشکلات جداسازی کاتالیزگرهای همگن، مولکول‌های فعال کاتالیزگر را با به‌دام انداختن به درون حفرات یا پیوند زدن آن‌ها بر روی بسترهای جامد مانند سیلیکا، آلومینا، کربن فعال، پلیمرها و ... ناهمگن می‌کنند، این فرایند هم می‌تواند از طریق پیوندهای کووالانسی و هم از طریق جذب سطحی مولکول‌های کاتالیزگری بر روی بستر جامد انجام شود، البته اتصال آن‌ها از طریق پیوندهای کووالانسی ارجح می‌باشد، چراکه این پیوندها به اندازه کافی قوی هستند و جدا شدن کاتالیزگر ضمن شستشو را به حداقل رسانده، که موجب پایداری این نوع از کاتالیزگرها در شرایط سخت واکنش، می‌شود. به همین علت با رعایت بیشتری از اصول شیمی سبز در سال‌های اخیر، کاربرد گسترده‌ای در انواع واکنش‌های شیمیایی پیدا کرده‌اند. درحالی‌که کاتالیزگرهای ناهمگنی که از طریق جذب فیزیکی ایجاد می‌شوند اگرچه تا حدودی قابل بازیافت هستند ولی به‌علت پدیده فروشویی^۱ از روی سطح، به‌طور کامل قابل بازیافت و استفاده مجدد نمی‌باشند [۴۱ و ۴۲].

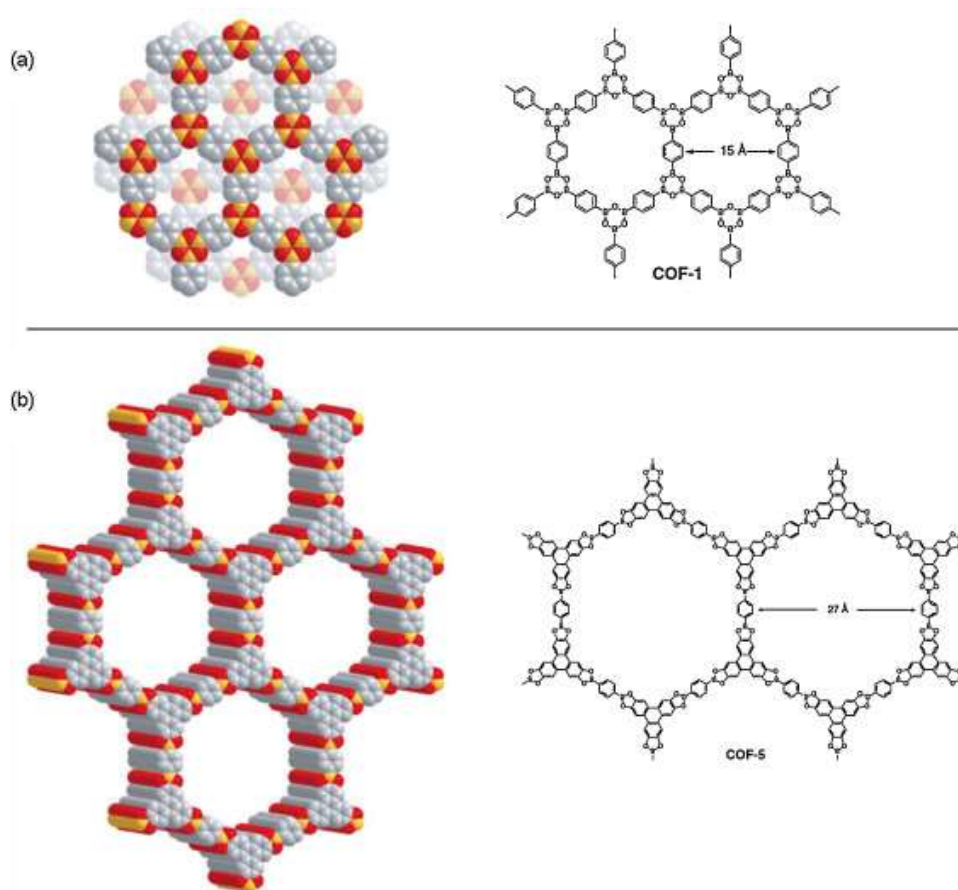
۷-۱- معرفی چارچوب آلی کووالانسی

Covalent Organic Frameworks (COF) به معنی چارچوب های آلی کووالانسی طبقه ای از پلیمرهای متخلخل بلورین هستند که امکان ایجاد مجموعه ای دقیق و منظم از واحدهای آلی یا بلوک های ساختمانی را فراهم می کند. جاذب COF یکی دیگر از جاذب های نوظهوری است که ساختاری مشابه با MOFها دارد. ساختار این نوع جاذب ها که اولین بار در سال ۲۰۰۵ میلادی توسط یاقی وهمکارانش ارائه گردید، بر مبنای اتصال زنجیره های آلی به یکدیگر استوار می باشند اما بر خلاف جاذب های MOF به جای استفاده از مواد معدنی، از اجزای سبکی همچون بور، نیتروژن، کربن، واکسیژن که دارای قابلیت ایجاد پیوندهای قوی کووالانسی هستند در ساختار اصلی آنها استفاده گردیده است. بسته به ابعاد بلوک های ساختمانی، COF ها می توانند به COF های دو بعدی (2D) یا سه بعدی (3D) طبقه بندی شوند [۴۳و۴۴].

COF ها اولین نمونه هایی با دارای توانایی قابلیت کنترل پیوند کووالانسی می باشد، که منجر به گسترش جامدات آلی کووالانسی و خواص آنها می شود. آنها اخیراً نمونه ای از یک پلت فرم مولکولی برای طراحی مواد آلی نویدبخش برای ذخیره گاز، کاتالیست و برنامه های کاربردی دیگر می باشند. شیمی کوانتومی پویا (DCC) منجر به تشکیل پیوندهای کووالانسی برگشت پذیر می شود که می توانند تشکیل، شکسته و اصلاح شوند. که این خصوصیات منجر به شکل گیری ترمودینامیکی ترین سازه های پایدار می شود. در نتیجه محصول نهایی (COF) دارای ساختار کریستالی منظم با ثبات ترمودینامیکی بالا می گردد. برگشت پذیری دینامیکی واکنش های آلی، تنوع بلوک های ساختمانی، حفظ هندسه، سه عامل کلیدی هستند که در ایجاد انگیزه برای طراحی رتیکولار و سنتز COF ها نقش دارند. COF ویژگی هایی نظیر ساختمان سفت و محکم و درعین سبکی (به دلیل عدم وجود اتم های فلزی)، استحکام مناسب در مواجهه با هوا و حلال های آلی، مقاومت بالای حرارتی (تادمای حدود ۶۰۰ درجه سانتی گراد)، چگالی پایین، سطح آزاد بسیار بالا، توانایی کنترل کامل پارامترهای موثر در ساختمان COF نظیر تخلخل و ترکیب در صد را دارا می باشند [۴۷-۴۵].

اولین جاذب های این گروه را می توان به COF₁ , COF₅ اشاره کرد که از واکنش تراکمی بین دی برونیک اسید و هگزا هیدروکسی تری فنیلن حاصل گردیده است. مجموعه ای از ویژگی های مذکور به همراه کثرت مواد آلی و

معدنی، باعث گرایش روز افزون محققین هم در بخش صنعت و دانشگاهی (سنتز و آزمون این گروه ها از جاذب ها) گردیده است [۴۸].



طرح ۱-۱: ساختار COF_1 , COF_5

۱-۷-۱- طراحی و سنتز

طراحی و سنتز COF ها دارای دو موضوع کلیدی است که برای دستیابی به کنترل ترمودینامیکی در واکنش های برگشت پذیر باید در نظر گرفته شود. اول ساختار بلوک های ساختمانی و دوم روش سنتز .

۱-۷-۱-۱- ساختار بلوک های ساختمانی :

برای بدست آوردن COF های بلورین و منظم، ساختار بلوک های ساختمان باید دو مورد را برآورده سازند:

۱- برای تشکیل واکنش COF باید یک واکنش برگشت پذیر باشد

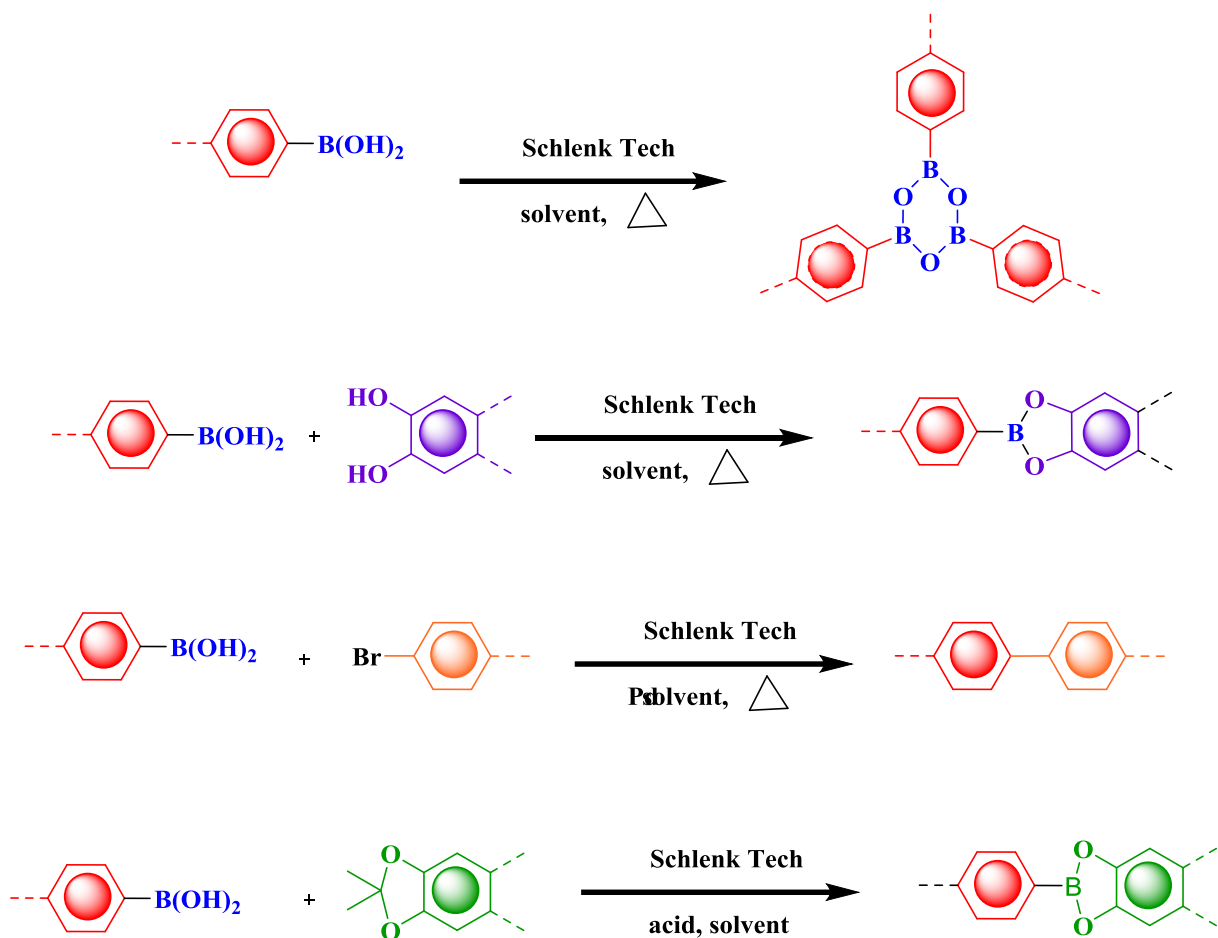
۲- هندسه بلوک ساختمان باید به خوبی حفظ شود

در تشکیل COF با توجه به مورد (۱) بلوک های ساختمانی باید شامل گروه های واکنشی که باعث تشکیل پیوند کووالانسی پویا شوند تشکیل گردند. یعنی هیچ واکنش جانبی برگشت پذیر وجود نداشته باشد، و سیستم واکنش شامل تنها مونومرها، الگومر ها و پلیمرهایی هستند که تحت شرایط کنترل ترمودینامیکی قابل تعویض باشند. با توجه به مورد (۲) بلوک های ساختمانی باید صلب و جهت تشکیل پیوند باید گسسته باشد [۴۹ و ۵۰].

چندین واکنش برگشت پذیر برای رفع نیاز اول برای سنتز COF موفق در شکل زیر بررسی شده است.

۱- COF های مبتنی بر اسید بورونیک

اکثریت چارچوب های شناخته شده متکی بر شیمی بورون هستند به دلیل اینکه اسید بوریک می تواند به صورت خود تراکمی یا دیگر تراکمی با دی الکل ها، بوروکسین شش عضوی و اتصالات استر بورونات پنج عضوی را بدست آورد. COF مبتنی بر بور علاوه بر گرمابخشی، نسبت به حمله حساس وحتى در مواجهه با بخار آب هیدرولیز می شوند.

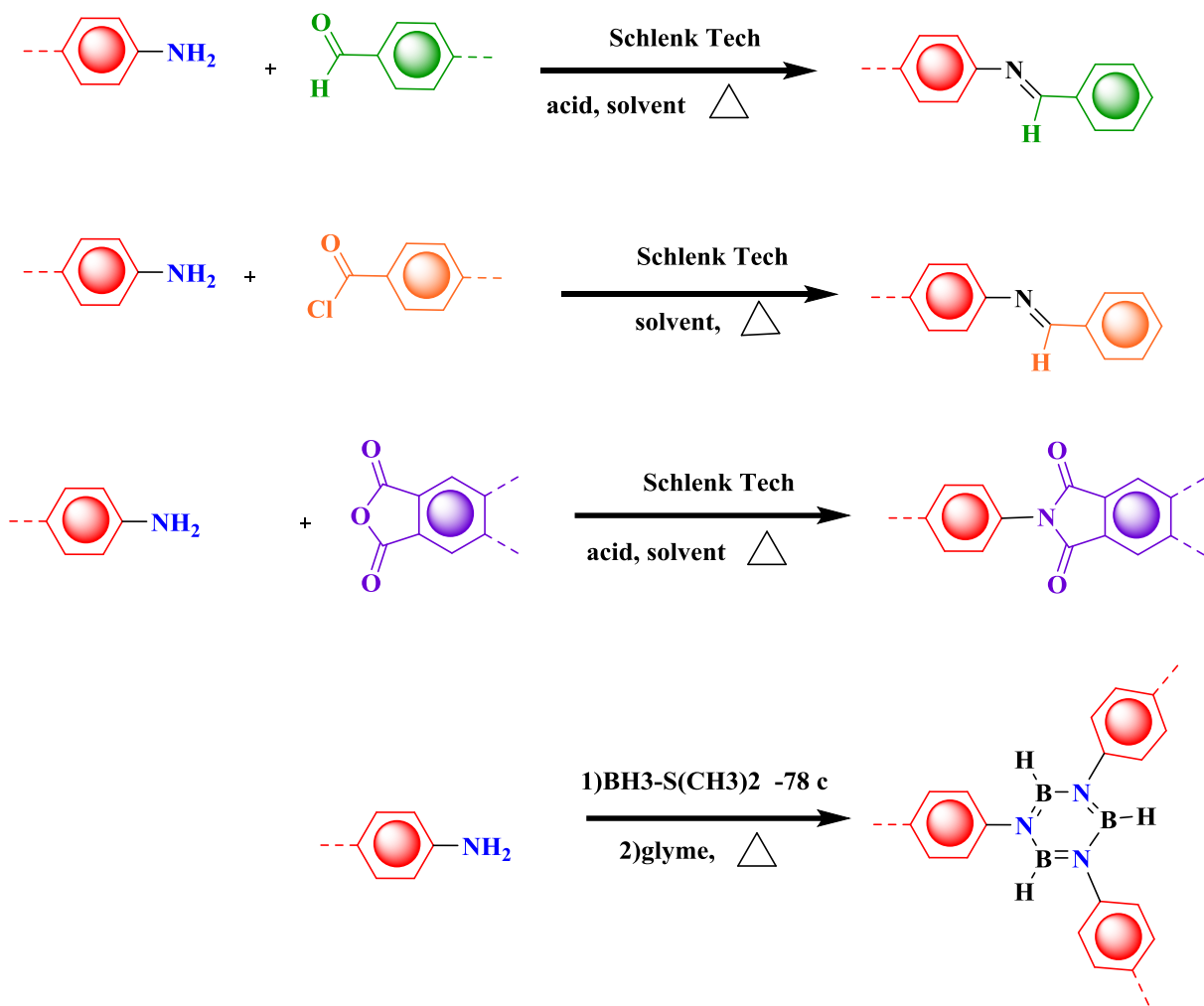


طرح ۱-۲: نمایش شماتیک از واکنشهای شیمیایی پویا برای تهیه COF ها که بر پایه اسید بوریک استفاده می شود.

۲- COF های مبتنی بر ایمین^۱

یک روش جدید برای سنتز کاتالیزور شبکه پلیمری غنی از نیتروژن با مساحت بالا از طریق Schiff-base (تشکیل ایمین) می باشد که شامل تعدادی از مراحل است که برگشت پذیر است. بزرگترین مقدار COF ها بر اساس شیمی مبتنی بر Schiff-base هستند که به طور کلی در اکثر حلال های آلی پایدار و در شرایط آبی واسیدی غیر حساس هستند [۵۱ و ۵۲].

¹- Schiff-base



طرح ۱-۳: نمایش شماتیک از واکنشهای شیمیایی پویا برای تهیه COF ها که از طریق شیمی Schiff-base استفاده می شود.

۲-۱-۷-۱- روش های سنتز:

برای تولید COF های پایدار و کریستالی، سنتز سالوترمال روشی است که بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است با این وجود، دیگر روش ها نیز اخیراً مورد بررسی قرار گرفته اند از جمله مکانیک شیمیایی و شرایط واکنش پذیری مایکروویو نیز کمک می کند..

۱- روش سالوترمال^۱:

¹ - Solvothermal

در این روش مونومرها و مخلوط حلال ها در یک لوله پیرکس بدون گاز برای یک زمان ودمای مشخص حرارت داده می شوند و سپس رسوب جمع آوری شده با حلال های مناسب شسته شده و برای خالص سازی COF به عنوان پودر جامد تحت خلاء خشک می شود. مسائلی مانند حلالیت، سرعت واکنش، هسته کریستال، سرعت رشد هسته کریستال و ساختار خود ترمیمی نکات مهمی در هنگام انتخاب واسطه و شرایط واکنش هستند. ترکیبات و نسبت های حلال عامل مهمی در تعادل بین شکل گیری چارچوب و کریستالی سازی هنگام سنتز COF های بسیار بلوری هستند.

۲- روش ماکروویو!

یک پروتوکل با توان بالا برای واکنش های کووالانسی پویا می باشد در یک راکتور ماکروویو برای سرعت بخشیدن به تشکیل COF ها که چندین مزیت دارد:

۱- سنتز مایکروویو COF ها را به سرعت تولید می کند. بنابراین، سنتز در مقیاس بزرگ ممکن است.

۲- برای سنتز ماکروویو نیاز به لوله بسته شده نیست.

۳- فرایند استخراج حلال ماکروویو ته نشین می شود و ناخالصی ها به طور موثر در چارچوب قرار می گیرد. که باعث بهبود تخلخل می شود.

پروتوکل ماکروویو می تواند یک جایگزین قدرتمند برای روش سالوترمال شود.

۳- روش یونوترمال!

سنتز COF از این روش دارای مقاومت شیمیایی و حرارتی قوی دارند که البته تا حدی برگشت پذیر هستند اغلب

COF های که از این روش سنتز شده است آمورف و فاقد برد بلند هستند.

۴- روش مکانیکی شیمیایی بدون حلال (سنگ زنی)

¹ - Microwave

² - Ionothermal

روش سنتز سنگ زنی بدون حلال به عنوان سنتز دارای فرایند سریع و سازگار با محیط زیست دارای اهمیت است اما تاکنون این روش خیلی در سنتز بسیاری از COF های مبتنی بر Schiff-base موفق نشده است [۵۳-۵۵]

۸-۱- کاربردهای مواد متخلخل در صنعت داروسازی

نقش مواد متخلخل در بهبود سرعت انحلال، به کاهش اندازه ی ذره ای دارو و در نتیجه افزایش سطح مخصوص آن وابسته است (۵۶). بهبود سرعت انحلال داروهای کم محلول در آب، با افزایش سطح مخصوص و کاهش فرم کریستالی دارو میسر خواهد شد. اندازه ی تخلخل ها در حامل های متخلخل، فقط چند برابر از اندازه ی مولکول دارویی بزرگتر است بنابراین تشکیل حالت کریستالی به خاطر محدودیت فضایی در منافذ رخ نمی دهد و دارو در فرم آمورف که محلولیت بالاتری دارد، باقی می ماند.

فراهمی زیستی پایین دارو، می تواند ناشی از سرعت پایین انحلال، نفوذ پذیری کم، و یا محلولیت کم دارو باشد. بهبود هر یک از این عوامل، در بالا بردن فراهمی زیستی موثر خواهد بود. حامل های متخلخل با دانسیته ی اندک، مثل سیلیکون دی اکسید متخلخل (Sylsilia)، کلسیم سیلیکات متخلخل (Florite)، پودر کف پروپیلن (Accurel)، منیزیم آلومینیوم سیلیکات (Neusilin) و سرامیک متخلخل با ساختار منافذ باز یا بسته، یک سطح مخصوص بالایی را برای استفاده در بهبود سرعت انحلال و فراهمی زیستی داروهای کم محلول مثل ملوکسیکام، آسپیرین و ایندومتاسین ایجاد کرده اند [۵۷-۵۹].

۹-۱- دارورسانی هدفمند

امروزه دارورسانی هدفمند به یکی از مهمترین چالش ها در تهیه سامانه های دارورسانی تبدیل شده است. تمرکز پژوهشگران در سامانه های دارورسانی جدید بر پایه رسیدن دارو به محل اثر یا مولکول هدف و همچنین رهایش کنترل شده و اختصاصی دارو با حفظ غلظت، برای مدت زمانی مناسب به بافت هدف به منظور اثربخشی

مناسب تر و کاهش عوارض جانبی داروست. هدف از هر سامانه دارورسانی فراهم کردن مقدار داروی مورد نیاز به محل مناسب در بدن، یا دستیابی سریع به آن و نیز حفظ دوز نگهدارنده ی دارو می باشد. با پیشرفت علم پزشکی به نظر می رسد سامانه های سنتی دارورسانی نیازمند اصلاح و تغییر در جهت بهبود کیفیت دارورسانی و کاهش سمیت داروها می باشند. یکی از مشکلات فرمولاسیون های سنتی محدودیت در به کارگیری حامل هایی است که در بدن به راحتی حل شده، دگراده و حذف می شوند. یک سامانه دارورسانی ایده آل بایستی بی اثر، زیست تخریب پذیر، دارای سازگاری زیستی بالا بوده و برای مصرف بیمار مناسب باشد. همچنین توانایی بارگیری مقدار بالایی از دارو را داشته باشد. در نهایت به آسانی تهیه گردد و فرایند استریلیزاسیون و ساخت به صرفه ای داشته باشد. با پیشرفت علم و فناوری و هم پوشانی علوم مختلف مانند داروسازی، نانوفناوری، پلیمر و زیست شناسی مولکولی، دانشمندان پژوهش های خود را در راستای توسعه این سامانه ها گسترش داده اند. از ساختارهایی که تاکنون در دارورسانی هدفمند استفاده شده است، می توان به نانولیپوزوم ها، نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی جامد، چارچوب های فلزی-آلی و نانوذرات مغناطیسی اشاره کرد [۶۱۶۰].

اگر چه استفاده از چارچوب های آلی کووالانسی در دارورسانی هدفمند هنوز در مراحل اولیه خود به سر می برد، اما تلاش های زیادی برای توسعه سامانه های دارورسانی هدفمند مبتنی بر چارچوب های آلی کووالانسی انجام شده است. دو چارچوب آلی کووالانسی پلی ایمیدی سه بعدی PI-COF-4 و PI-COF-5 اولین چارچوب های آلی کووالانسی بودند که توسط Chen و همکاران برای دارورسانی هدفمند استفاده شدند. این ساختارها بارگذاری بسیار خوب و رهایش کنترل شده خوبی نسبت به ایوپروفن نشان دادند. این نتایج راه را برای توسعه و استفاده از چارچوب های آلی کووالانسی در کاربردهای دارویی هموار کرد. افزون بر این، در گزارش های مشابهی چارچوب آلی کووالانسی تری آزمینی از راه واکنش فریدل-کرافتس معرفی شد و از آن به عنوان حامل دارو برای عکس برداری و درمان سلول های سرطانی استفاده شد [۶۲-۶۴].

۱-۱۰-۱- حامل های دارویی

در سال های اخیر، توجه فراوانی به تهیه نانوذرات به عنوان حامل هایی برای دارورسانی شده است. حامل های نانویی با تغییر خصوصیات فارماکوکینتیک دارو باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می شوند. در ساخت نانوذرات به منظور انتقال داروها، از مواد مختلفی مانند پلیمرها، ذرات فلزی، لیپیدها و ... استفاده می شود که بسته به روش تولید آنها می توان شکل و اندازه متفاوتی از ذرات را تولید نمود. سیستم های دارورسانی مبتنی بر حامل های نانویی اکنون به بازار دارویی جهان وارد شده اند و استفاده از آنها در دارورسانی روز به روز رو به افزایش است. سیستم های انتقال دارو (DDS) به منظور بهبود خواص دارویی و درمانی داروهای مورد استفاده در بیماران ایجاد می شوند و غالباً به صورت یک مخزن، دارو را درون خود دارند. این سیستم ها دارو را به مقدار معین و در محل خاص آزاد نموده، در نتیجه بر فارماکوکینتیک و توزیع دارو در بدن موثر هستند. ذرات نانو به طور گستردهای در دارورسانی استفاده می شوند. در سال های اخیر، توجه فراوانی به تهیه نانوساختارها به عنوان حامل هایی برای دارورسانی شده است، چرا که این ساختارها به دلیل کنترل و آهسته نمودن رهش دارو، حفاظت از مولکول دارویی، اندازه ذره ای کوچکتر از سلول، قابلیت عبور از موانع زیستی جهت رسانش دارو به محل هدف، افزایش ماندگاری دارو در جریان خون، دارورسانی هدفمند و زیست سازگاری می توانند به عنوان یک سیستم دارورسانی بسیار موثر در نظر گرفته شوند، که باعث افزایش کارایی درمانی دارو می شوند. طی نیم قرن اخیر پیشرفت های مختلف علوم مرتبط نظیر علم پلیمر و شیمی، زیستشناسی و نیز علوم مکانیک و فیزیک، همگی توانسته اند بر تنوع انواع نانوحامل ها موثر باشند و دسته بندی های متنوعی از حامل ها را با خصوصیات منحصر بفرد و کارایی متفاوت به علوم پزشکی معرفی نمایند [۶۶و۶۵].

۱-۱۰-۱- تقسیم بندی نانوحاملهای دارویی

به طور کلی حامل های دارویی را می توان در دو گروه عمده حامل های آلی ۱ و حامل های غیر آلی ۲ دسته بندی نمود. هر کدام از این گروه ها خود می تواند به زیرشاخه های کوچکتری تقسیم بندی شود این تقسیم بندی عبارتند از: [۶۷].

❖ انواع نانوهای حامل غیر آلی

➤ نانوذرات سرامیکی

➤ نانوذرات فلزی

➤ نانوذرات مغناطیسی

➤ نانوذرات کربنی

❖ انواع نانوهای حامل آلی

➤ لیپوزوم

➤ نانوذرات لیپیدی جامد

➤ نانوذرات پلیمری

➤ میسل های پلیمری

➤ دندریمرها

➤ پلیمرزوم ها

➤ نانوذرات هیدروژل

۱-۱- رهش دارو^۱

تکنولوژی کنترل رهش دارو تقریباً در سال 1970 پا به عرصه نهاد و به سرعت گسترش پیدا کرد. بسیاری از این سامانه ها مثل لیپوزوم ها، میسل ها، امولسیون ها، دندریمرها، میکرو پارتیکل ها و نانو پارتیکل ها نوید بزرگی در کنترل رهش دارو و هدف درمانی دادند. فرایند بارگیری برای کنترل کردن رهش دارو با استفاده از سامانه های مختلف ارزیابی شد. به عنوان مثال روی ورقه های پلیمری مثل و مواد حاصل از چغندر قند آسولوز

¹ - Drug releas

² - Celphere

کریستالی به عنوان حامل بارگیری داروها مطالعاتی^۱ انجام شد و منجر به رهش هدفمند دارو گردید ولی میزان داروی بارگیری شده به دلیل سطح اندک جاذب، بسیار کم بود. بنابراین بهره گیری از مواد متخلخل که دارای سطح مخصوص بالایی بودند در اولویت قرار گرفت [۶۸]. محققان بسیاری سنتز دسته هایی از حامل های دارویی متخلخل را گزارش نمودند. به نظر می رسد در سال های آتی با ارتقا کارایی این حامل های متخلخل بتوان از آن ها به شکل چشمگیری در سامانه های دارورسانی و بیوتکنولوژی بهره گرفت. زیرا میزان داروی بارگیری شده در این حامل ها برای کنترل رهش و هدف درمانی مناسب ارزیابی شده است. تلاش های تحقیقاتی قابل توجهی در سال های اخیر در زمینه پیشرفت سامانه هایی با حامل متخلخل در دارورسانی انجام شده است زیرا که چندین ویژگی قابل توجه مثل داشتن ساختار پایدار تخلخل ها، یکنواختی آن ها، سطح مخصوص بالا، اندازه ی قابل تنظیم منافذ، محدوده ی باریک در توزیع اندازه ی تخلخل ها، حداقل سمیت، پایداری بالا، سازگاری زیستی و زیست تخریب پذیری آن ها را نسبت به سایر حامل های دارویی ممتاز کرده است [۶۹].

از جاذب های متخلخلی که در صنعت داروسازی به کارگرفته شده اند به اتیل ونیل استات (ماکرو متخلخل)، انواع متعددی از سیلیکا (مزو متخلخل) ، خاک رس، زئولیت، کربن فعال، کلسیم کربنات، سیلیکون دی اکسید متخلخل، پودر کف پروپیلن، کلسیم سیلیکات متخل میکرومتخلخل (، منیزیم آلومینا متاسیلیکات، سرامیک متخلخل، اکسید آهن، زیرکونیوم و تیتانیوم دی اکسید) نانومتخلخل (که بارگیری داروی فنی توئین در آن صورت گرفته است و بسیاری از مواد دیگر نیز می توان اشاره کرد [۷۰].

۱-۱۳- روش های بارگیری دارو در مواد متخلخل

¹ - Nonpareil

جامدهای متخلخل دارای سطوح خیلی بالا با حجم های بسیار ریزند که باعث افزایش ظرفیت جذب می شوند ذیلا روش های بارگیری دارو در جامدهای متخلخل به اختصار شرح داده می شود.

۱-۱۳-۱- روش اختلاط ساده

این روش برای بسیاری از داروها به کار گرفته شده و رایج ترین روش بارگیری و یک روش استاندارد می باشد. در این روش جاذب متخلخل در محلول حاوی دارو قرار می گیرد و برای مدت زمان معینی با مگنت هم زده می شود. سپس به مدت 1 ساعت در همان حالت نگه داشته می شود و به دنبال آن جدا سازی صورت گرفته و در طی ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد خشک می شود. این روش برای داروهایی مثل ایبوفن، دگزا متازون، گریزوفلوئن، رانیتیدین و فروزماید به کار برده شده است.

۱-۱۳-۲- روش تبخیر حلال

در این روش، دارو در حلال با افزودن مقدار ثابتی از جاذب ۲۵۰ میکرون (بارگیری) با محدوده ی اندازه ذره ای

350 شده و در شرایط کنترل شده حلال تبخیر می شود. این روش بارگیری برای داروی ایبوبروفن در ماده ی (Accurel MP 1000) انجام شده است.

۱-۱۳-۳- بارگیری تحت فشار بالا

در این روش، دارو و جاذب با یک نسبت مناسب مخلوط می شوند و در شرایط فشار بالا به مدت 24 ساعت تا وقوع جذب سطحی قرار داده می شوند. سپس شستشو با آب دیونیزه صورت می گیرد تا مقدار داروی بارگیری نشده ی در دمای 65°C اضافی حذف گردد. پودر در خلا و در دمای مدت ۵ ساعت خشک می شود. این روش برای بارگیری بریلیانت بلو به کار گرفته شده است.

۱-۱۳-۴- روش خلاء

جاذب در محلول دارویی قرارداده می شود سپس مخلوط برای زمان مناسبی تحت خلاء قرار می گیرد. جاذب و محلول دارویی به مدت 1 ساعت ساکن می مانند. سپس جامد با کاغذ صافی جداسازی می شود و در دمای 60°C طی 24 ساعت خشک می گردد. بسیاری از داروها مثل دلتیازم هیدروکلراید، بنزوئیک اسید، سدیم بنزوات با روش بارگیری شده اند. روش بارگیری با خلا در سرامیک شیشه ی متخلخل آپاتیت-ولاستونیت برای بارگیری داروهای ایزوپامیسین سولفات و سفمتازول نیز به کار گرفته شده است. داروی ونکومایسین در سرامیک فسفات ی متخلخل به روش خلا بارگیری شده است که نسبت به دیفوزیون ساده ی دارو، یکنواختی در بارگیری و بهبودی در سرعت انحلال مناسبی مشاهده گردیده است بارگیری در خلاء درون حامل سیلیکای مزومتخلخل به منظور کنترل رهش داروی، (HSM) توخالی و همکاریانش گزارش شده است. Xu برموکروزول توسط. همچنین روش خلا برای داروهای هیدروفوبی مثل (فیتونادین) مناسب ارزیابی شده است

۱-۱۳-۵- روش جذب سطحی لایه به لایه (LBL)

این روش برای محلول های آبی داروها در دمای اتاق به کار گرفته می شود. بنابراین این روش برای انکپسوله کردن پلی پپتیدها و داروهای پروتئینی با پایداری کم، مناسب است. اساس این روش بر تجمع خودبخودی لایه های با بار متضاد در سطح جامد با نیروی الکترواستاتیک است که در رهش آهسته ی دارو از تخلخل ها بسیار حائز اهمیت است، ضمن اینکه از رهش انفجاری اولیه ماده جلوگیری یا همان تکنیک خود تجمعی LBL می کند. روش لایه به لایه یک ابزار قدرتمند در کنترل آهسته ی رهش به منظور آهسته LBL دارو است. روش جذب سطحی کردن رهش داروی ایوبروفن با جاذب متخلخل کلسیم کربنات و نیز در تحویل پروتئین هایی مثل آلبومین سرم گاوی، گلوکز اکسیداز، اوره آز و سوپراکسید دیس موتاز به کار گرفته شده است [۷۱].

۱۴-۱- عوامل موثر در جذب سطحی برای فصل مشترک مایع/ جامد و میزان بارگیری دارو توسط

حامل

بارگیری دارو در محلول اصولاً بر اساس جذب سطحی از محلول است. بهینه کردن بارگیری، با تنظیم چند پارامتر امکان پذیر است. یکی از فاکتورهای حیاتی که روی بارگیری دارو اثر دارد انتخاب حلال بارگیری است که جزء دشوارترین مراحل می باشد زیرا الگوی رسمی برای آن ارائه نشده است تا ظرفیت بارگیری را با حلال های مختلف پیش بینی کند. علاوه بر این حذف حلال هم از مسائلی است که در تضمین ایمنی دارو حائز اهمیت می باشد. بسیاری از مطالعات مشخص کرده اند که به کارگیری مخلوطی از حلال ها کارایی بهتری نسبت به بارگیری با یک حلال دارد [۷۲]. ولی به کارگیری چند حلال باعث بالا رفتن احتمال سمیت محصول می شود و از طرف دیگر هم تعدد واکنش ها و تداخلات با دارو و حامل بالا می رود و پروسه را با پیچیدگی مواجه می کند. افزودن کمک حلال یک اثر مثبت در فرایند بارگیری دارد زیرا احتمال دگراداسیون با یک حلال خالص خیلی بالاست [۷۳]. باید توجه داشت که از حلال هایی که باعث القای دگراداسیون دارو می شوند و نیز حلال هایی که احتمال دگراده شدن دارو در آن ها وجود دارد استفاده نشود. قابلیت تبخیر حلال هم از جمله پارامترهای ضروری می باشد. قطبیت حلال و ویژگی های سطحی، نقش مهمی در جذب سطحی توسط حامل های متخلخل بازی می کند [۷۴]. وجود تغییرات بعد از سنتز در مواد متخلخل مثل تغییرات دمایی و افزودن گروه های آمینی هم در بهبود میزان بارگیری بی اثر نیست. از آن جایی که جذب سطحی اساساً گرمازا می باشد افزایش دما موجب کاهش جذب سطحی می شود. [۷۵]. میزان محلولیت دارو هم در پروسه ی بارگیری تاثیر بسزایی دارد. یک مطالعه در زمینه ی انتخاب حلال و اثر آن در بارگیری نشان داده که یکی از شرایط اساسی در انتخاب حلال این است که دارو در آن محلولیت کافی داشته باشد و این به معنای داشتن

بیشینه ی محلولیت نیست زیرا انتخاب چنین حلالی باعث می شود دارو در محلول مانده و جذب سطحی نشود یا حتی ممکن است جذب سطحی رقابتی حلال با جاذب بیشتر از حلال با جذب شونده باشد. پس دقت در انتخاب حلال بایستی به نحوی صورت بگیرد که تمایل دارو به جاذب بیشتر از حلال باشد [۷۶]. علاوه بر میزان بارگیری دارو توسط حامل، اصولاً از pH تاثیر طریق تاثیر بر میزان یونیزاسیون و محلولیت مولکول های ادزوربات صورت می گیرد و در مورد مولکول های دارویی ساده جذب سطحی در اثر یونیزاسیون دارو به حداقل می رسد و جذب سطحی حداکثر، زمانی مشاهده خواهد شد که مولکول های دارو به فرم غیر یونیزه باشند. حداکثر جذب سطحی برای ترکیبات آمفوتریک در نقطه ی ایزو به طور معمول pH الکتریک صورت می گیرد. محلولیت و با هم مرتبط هستند چرا که فرم غیر یونیزه اغلب ترکیبات در حلال های مختلف محلولیت کمی دارد. علاوه بر این pH بر روی دسورپسیون هم می تواند موثر باشد pH سطح مواد متخلخل، ممکن است روی سرعت انحلال خاصی یونیزه می شوند اثر pH دارویی که در محدوده ی گذار باشد. به عنوان مثال سیلیکاژل و کلسیم سیلیکات به قلیایی در سطح، باعث بهبود انحلال داروی دلیل داشتن ظرفیت بالای PH اسیدی مثل ایبوبروفن می شوند جذب سطحی، اندازه ی تخلخل ها و تناسب آن ها در بارگیری دارو اثر گذار باشد [۷۷].

۱-۱۵- واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی (MCRs) واکنش هایی هستند که در آن ها بیش از دو جزء ماده اولیه با هم واکنش داده و به فرآورده تبدیل می شوند. در یک واکنش چند جزئی ایده آل نه تنها می بایست از چند جزء ماده اولیه مختلف استفاده شود بلکه باید تمام یا قسمت اعظم اتم های موجود به فرآورده منتقل شوند [۷۸]. واکنش های چند جزئی به واسطه ی داشتن ویژگی های منحصر به فرد، از اهمیت بالایی برخوردارند. از جمله مزیت

¹ - Multi-component reactions

های واکنش های چند جزئی تک ظرف بودن آن ها است که به دلیل نیاز به صرف انرژی و کار کمتر در مقایسه با واکنش های چند مرحله ای، تمیزتر و ارزان تر می باشند. به دلیل ماهیت تک مرحله ای، هزینه های اضافی برای جداسازی و تخلیص فرآورده های میانی را ندارند و بهره ی واکنش نیز نسبت به واکنش های دو یا چند مرحله ای بیشتر می باشد. واکنش های چند جزئی می توانند فرآورده هایی با تنوع زیاد تولید نموده و کتابخانه ای از مواد شیمیایی را به وجود آورند. از دیگر مزایای واکنش های چندجزئی می توان به اقتصاد اتمی بالای آن ها اشاره نمود. طبق تعریف اقتصاد اتمی^۱ نسبت جرم مولکولی فرآورده به مجموع جرم مولکولی مواد اولیه است. بالا بودن تعداد پیوندهای تشکیل شده، کارایی یا اقتصاد تشکیل پیوند^۲ نیز یکی دیگر از ویژگی های مهم این واکنش هاست.

علاوه بر این واکنش های چندجزئی از اقتصاد ساختاری^۳ بالایی برخوردار بوده و به واسطه ی این مهم، ساخت مولکول هایی با ساختار پیچیده را از مولکول های ساده امکان پذیر می سازند [۷۹].

۱-۱۵-۱- تاریخچه ی واکنش های چند جزئی

واکنش میان چند ترکیب در یک زمان به واکنش چندجزئی معروف است. نتیجه اصلی واکنش های چندجزئی تهیه ی ترکیبات ناجور حلقه می باشد. ترکیبات ناجور حلقه در تهیه ی داروهای بسیاری مورد توجه می باشند. واکنش های چند جزئی ممکن است از حیات هم قدیمی تر باشند. به نظر می رسد که آدنین، یکی از بازهای دئوکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) و ریبونوکلیک اسید (RNA) از پنج مولکول هیدروژن سیانید تشکیل شده باشد. اولین واکنش چندجزئی مهم در سال ۱۸۵۰ میلادی به وسیله ی استرکر کشف شد. در این واکنش آمونیاک و آلدهید در حضور هیدروژن سیانید برای تشکیل آلفا-سیانو آمین متراکم می شوند که ترکیب حاصل به آسانی می تواند به آلفا-آمینو اسید هیدرولیز شود (شکل ۱-۳) [۸۰]. با به خدمت گرفتن استراژی های ترکیبی و تنوع گرا واکنش های چندجزئی، به طور سریع می توان مجموعه متنوعی از مولکولهای پیچیده را به دست آورد. در اینجا ما

¹ - Atom Economy

² - Bond Forming Efficiency or Economy

³ - Structure Economy

نمونه هایی را شرح می دهیم که قبلا به عنوان واکنشهای مهم و موثر چندجزئی در شیمی آلی گزارش شده اند . ترکیبی از واکنش های حلقه زایی، انتقال- فلز، جفت شدن-متقابل مثل واکنش سه جزئی بیگینیلی، پاسرینی و واکنش چهار جزئی اوگی با پیشرفت علم شیمی و نیاز روز افزون مبنی بر تولید محصولات و داروهای با پیچیدگی های بیشتر و با در نظر گرفتن بهینه مصرف انرژی، زمان و مواد شیمیایی، دانشمندان امروزه سعی میکنند که این ترکیبات را تا حد امکان با بهره گرفتن از واکنشهای چند جزئی تولید نمایند. واکنشهای چند جزئی با دلایلی که ذکر شد به سنتز ایده آل نزدیکترند و در این پژوهش سعی شده است که از این واکنشها برای سنتز ترکیبات از یک روش جدید بهره لازم گرفته شود [۸۱].

۱-۱۶- ترکیبات هتروسیکل

بسیاری از ترکیبات آلی شناخته شده، دارای سیستم حلقوی می باشند. ترکیبات حلقوی در شیمی به دو دسته تقسیم میشوند:

۱-۱۶-۱- ترکیبات هوموسیکلیک: ترکیباتی که در آن حلقه فقط از یک نوع اتم مانند کربن و یا اتمهای دیگرمانند نیتروژن و غیره باشد. از این دسته از ترکیبات حلقوی میتوان بنزن، پنتازول، سیکلوهگزا سیلان و یا سیکلوهگزان را نام برد. البته دستهای از ترکیبات که در آن حلقه فقط از اتمهای کربن تشکیل شده باشد به ترکیبات کربوسیکلیک معروفند.

۱-۱۶-۲- ترکیبات هتروسیکلیک^۲: ترکیباتی که در ساختار حلقه علاوه بر کربن یک یا چند نوع هترواتم مانند اکسیژن، نیتروژن و گوگرد داشته باشد که از این دسته می توان به ۱،۲،۳- تری آزول، پیرازولو- فتالازین، پیرانو-

¹ -Homocyclic compounds

² - Heterocyclic Componds

پیرازول اشاره کرد. هتروسیکل ها ترکیبات مهمی در شیمی هستند که در ادامه به اهمیت این ترکیبات پرداخته خواهد شد [۸۲].

ساختارهای هتروسیکلی امروزه گسترده ترین بخش را در شیمی آلی تشکیل می دهند. این ترکیبات نه تنها به خاطر خواص بیولوژیکی و استفاده گسترده شان در صنعت بلکه به خاطر عملکرد فوق العاده شان در جامعه مدرن بشری اهمیت زیادی دارند، به طوری که استفاده آن ها در محدوده گسترده قابل تخمین نیست. عمده محصولات دارویی که از روی ترکیبات طبیعی با فعالیت بیولوژیکی الگو برداری می شوند، ترکیبات هتروسیکل هستند. بنابراین محققین برای طراحی و تولید بهتر محصولات دارویی، آفت کش ها و حشره کش ها بوسیله الگو برداری از ترکیبات طبیعی تحقیقات گسترده ای را انجام داده اند. هتروسیکل ها نقش بسیار مهمی در فرایندهای بیوشیمیایی ایفا و همچنین در سلول های زنده به عنوان گروه های جانبی در بخش های حیاتی، اجزای اساسی و پر اهمیتی هستند. از کاربردهای مهم این ترکیبات به استفاده آنها به عنوان افزودنی و اصلاح کننده در گستره متنوعی از صنایع شامل صنایع مواد آرایشی، بازیافت، ذخیره اطلاعات، پلاستیک، حلال، ضدآکسند، شتاب دهنده ی حرارتی و در نهایت به عنوان یک علم کاربردی می توان اشاره کرد. شیمی هتروسیکل ها یک منبع تمام نشدنی از ترکیبات جدید هستند ترکیبات گسترده ای از اتم های کربن، هیدروژن و هترو اتم ها طراحی و تهیه شده و خواص بیولوژیکی آنها نیز تعیین گردیده است. از بین بیست میلیون ماده شیمیایی شناخته شده تا پایان هزاره دوم پیش از دو سوم آنها کاملاً یا قسمتی آروماتیک و حدود نیمی از آنها ترکیبات هتروآروماتیک بوده اند. بنابراین قابل فهم است که چرا توسعه مواد جدید و راهبردهایی برای سنتز ترکیبات هتروسیکل پیچیده ادامه یافته است [۸۳و۸۴].

اتمهای نیتروژن، اکسیژن و گوگرد معمول ترین اتم های موجود در ساختارهای ترکیبات هتروسیکلی هستند، اما حلقه های هتروسیکلی شامل سایر اتم ها هم به طور گسترده ای شناخته شده اند. هتروسیکل ها را عمدتاً به دو دسته آروماتیک و آلیفاتیک می توان تقسیم بندی کرد. هتروسیکل های آلیفاتیک شامل حلقه های اتری، آمینی، تیواتری، آمیدهای حلقوی و ... هستند. این ترکیبات شامل حلقه های کوچک سه و چهارعضوی و به طور گسترده

حلقه های پنج و شش و هفت عضوی هستند. در مقابل، ترکیبات هتروسیکل آروماتیک و یا هتروآروماتیک نیز وجود دارند که در هتروآروماتیک ها، هترو اتم عضوی از یک حلقه آروماتیک مانند بنزن، که یک یا دو تا الکترون هترواتم در سیستم الکترونی آروماتیک شرکت کرده و در رزونانس با الکترونهای π حلقه آروماتیک است [۸۵].

ترکیباتی که در این پایان نامه، با بهره گرفتن از کاتالیزورهای سبز سنتز شده اند ترکیبات هتروسیکل می باشند. لذا در این قسمت مختصری از خصوصیات این ترکیبات معرفی شده و در طبقه بندی به شرح ذیل ارائه می گردد.

❖ پلی هیدروکینولین ها

❖ پی پیریدین ها

❖ -زانتن ها

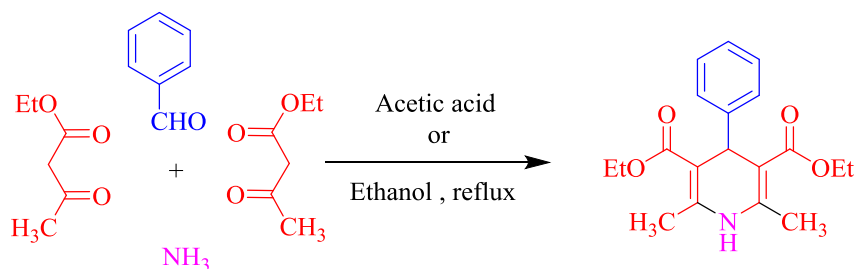
❖ پیرازول ها

۱۷-۱- واکنش هانش

ترکیبات هتروسیکل حلقوی با نیتروژن در طبیعت شایع هستند. از بین هتروسیکل های نیتروژن ، مشتقات ۴،۱-دی هیدروپیریدین (DHP) و پلی هیدروکینولین (PHQ) به دلیل ویژگی های بیولوژیکی قابل توجه قابل توجهی که باعث گسترش برنامه های کاربردی آنها به عنوان اتساع دهنده عروق، گشادکننده برونش، ضد تومور، ضد آترواسکلروتیک، حفاظت محافظتی و محافظت کبدی می شود، مورد توجه قرار گرفته اند. علاوه بر این، این ترکیبات دارای کاربرد دارویی متنوعی مانند محافظت از نورون، فعالیت ضد تجمع پلاکتی و حساسیت شیمیایی هستند که در درمان تومور عمل می کنند. بنابراین، توسعه مسیرهای ساده مصنوعی برای این ترکیبات هتروسیکلیک حاوی نیتروژن از معرف هایی که به راحتی در دسترس هستند، یک وظیفه مهم در سنتز آلی است [۸۸-۸۶].

۱۷-۱-۱- تاریخچه واکنش تراکمی چند جزئی هانش

در سال ۱۸۸۲، شیمیدان آلمانی، آرتور رودولف هانتس برای اولین بار واکنش تراکمی اتیل استواسات، آلدهید و یک منبع نیتروژن همچون آمونیاک یا نمک‌های آمونیوم در حلال اتانول یا استیک اسید تحت شرایط رفلاکس را گزارش کرد. محصول این سنتز سه جزئی تک ظرف که همگام با سرد کردن مخلوط واکنش ته نشین می شود ترکیب دی اتیل-۲،۶-دی متیل-۴-فنیل-۱،۴-دی هیدرو-۳،۵-پیریدین دی کربوکسیلات می باشد که جزء خانواده ۱،۴-دی هیدروپیریدین‌ها محسوب می گردد، برای این ترکیبات هتروسیکل از مخفف DHP استفاده می گردد (طرح ۱-۴). در حالی که نمونه های اولیه این فرآیند تراکمی شامل یک β -کتواستر، آلدهید و آمونیاک بوده است، محدوده این سنتز هتروسیکل اکنون به طور قابل توجهی به وسیله تغییر تمامی سه جزء سازنده گسترش یافته است و بدین وسیله امکان دسترسی به تعداد زیادی از مشتقات ۱،۴-دی هیدروپیریدین‌ها فراهم گردیده است [۸۹].



طرح ۱-۴: واکنش ۱،۴-دی هیدروپیریدین‌ها در حلال اتانول یا استیک اسید

۱-۱۷-۲- بررسی مکانیسم واکنش هانتس

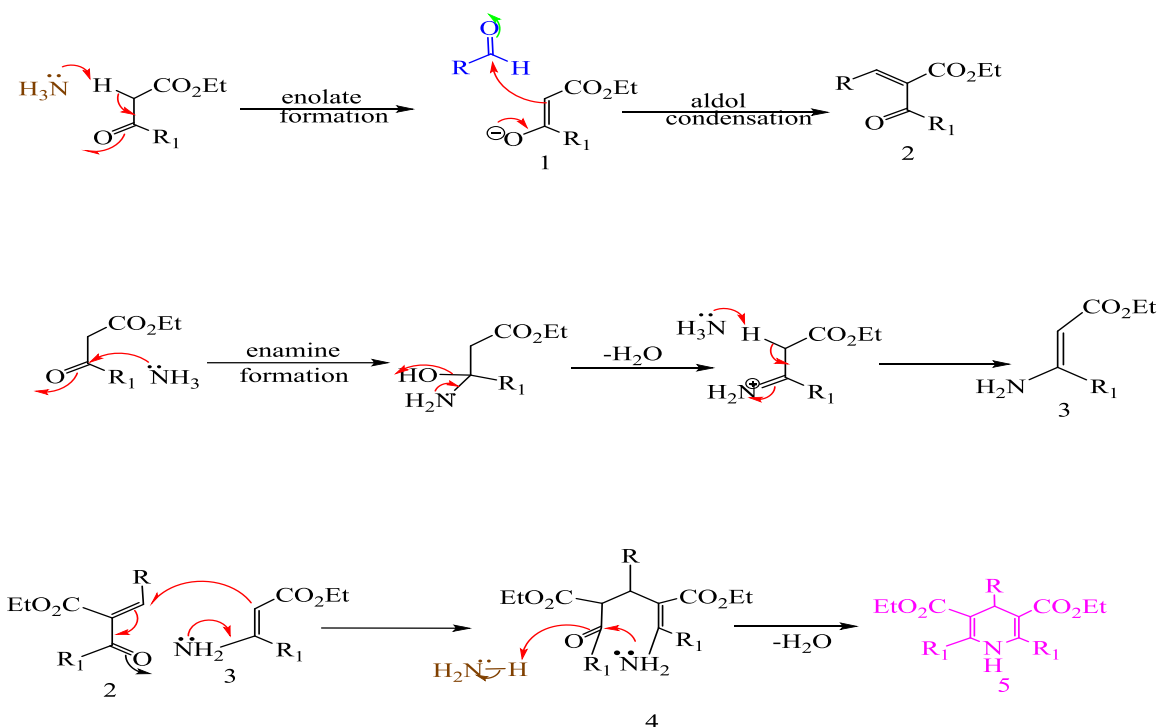
مکانیسم واکنش هانتس در سال ۱۹۸۶ بطور کامل بوسیله ی طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته توسط برسومورد بررسی قرار گرفت و اثبات شد که در مرحله ی اول با حذف هیدروژن اسیدی توسط آمونیاک از β -کتواستر، انولات (ترکیب ۱) ایجاد می شود در ادامه واکنش تراکم آلدولی بین انولات (ترکیب ۱) و آلدهید منجر به تشکیل ساختار α,β -غیر اشباع (ترکیب ۲) می شود. از طرفی از واکنش β -کتواستر با

¹ - Arthur Rudolf Hantzsch

² - Nitrogen Source

آمونیاک انامین مربوطه (ترکیب ۳) تشکیل می شود. از تراکم بین ترکیبات (۲) (۳) حدواسط (۴) بدست می آید که در اثر حلقوی شدن و حذف یک مولکول آب دی هیدروپیریدین (ترکیب ۵) بدست می آید)

طرح ۱-۵ [۹۰].

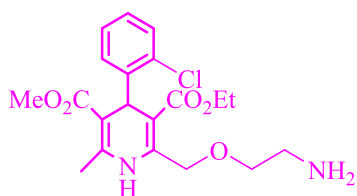


طرح ۱-۵: مکانیسم واکنش هانش

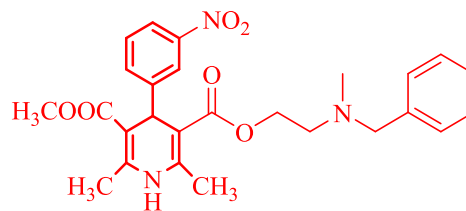
۱-۱۷-۳- اثرات بیولوژیکی و دارویی ۱،۴-دی هیدروپیریدین ها (DHPs)

در دهه گذشته محدوده وسیعی از خواص بیولوژیکی برای مشتقات ۱،۴-دی هیدروپیریدین ها گزارش شده و نحوه عملکرد آن ها به عنوان گشاد کننده و ضد انسداد عروق، اتساع دهنده برونش (راه های هوایی)، محافظ کبد، محافظ سیستم عصبی، ضد تجمع پلاکتی (ضد انعقادی) بررسی شده است. از مهمترین کاربرد آن می

توان از تاثیر آن به عنوان فعال کننده مواد شیمیایی در درمان سرطان نام برد [۹۱]. در طرح (۱-۶) نوع از مهم ترین مشتقات ۱،۴-دی هیدروپیریدین ها با فعالیت بیولوژیکی آورده شده است.



Amlodipine



Nicardipine

طرح ۱-۶: مثال هایی از دی هیدروپیریدین های فعال بیولوژیکی

۱-۱۷-۴- پلی هیدروکینولین ها (PHQs)

پلی هیدروکینولین ها یکی از مشتقات دی هیدروپیریدین ها است که طی یک تراکم چهار جزئی از واکنش آلدئید، دی کتون، دیمیدون و آمونیوم استات تشکیل می شوند. PHQs طبقه ای از داروها هستند که دارای گستره وسیعی از فعالیت های بیولوژیکی بوده به دلیل اهمیت دارویی این ترکیبات، در سال های اخیر فعالیت های زیادی جهت سنتز این ترکیبات انجام گرفته است [۹۲].

۱-۱۸- مقدمه ای برزانتن ها

زانتن ها ترکیبات آلی بلوری هستند که در آن دو حلقه بنزن به یک حلقه پیران مرکزی متصل شده است و از جمله مهم ترین ترکیبات هتروسیکل دارای اتم اکسیژن هستند که منشأ طبیعی دارند و در خاک و گیاهانی مانند ایندیگوفرالانگراسموساً یافت می شوند. برخی از آن ها در آزمایشگاه قابل تهیه هستند. این ترکیب ساختار پایه ی

¹ - Polyhydroquinolines

²-Indigofera longiracemosa

بسیاری از داروها و یک حدواسط مفیدی در تهیه ترکیب های آلی است [۹۳]. زانتن ها از دو گونه گیاهی فاباسیا و کامپوزیتا استخراج شده اند [۹۴]. به تازگی نیز هوانگ^۳ و همکارانش اولین نمونه ی طبیعی از زانتن هالوژنه را از یک گیاه دارویی چینی با خاصیت انعقاد خون گزارش کرده اند [۹۵].

۱-۱۸-۱- خواص دارویی زانتن ها

تهیه زانتن ها بویژه بنزوزانتن در سال های گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. زیرا این ترکیبات دارای خواص متنوع زیستی و دارویی از قبیل ضد ویروس، ضد باکتری و ضد التهاب هستند. همچنین این ترکیبات می توانند در رنگ ها، مواد فلئورسانس حساس به pH که امکان شناسایی بیومولکول ها را فراهم می کنند و همین طور در فن آوری لیزر و سلول های خورشیدی نیز به کار روند. به علاوه ترکیب هایی با پایه ی زانتن، به عنوان حشره کش در فعالیت های کشاورزی مورد استفاده قرار گرفته اند، با داشتن ویژگی های جالب طیفی، کاربرد وسیعی در زمینه ی رنگ دارند، مهارکننده های غیرپپتیدی قوی هستند. در تهیه ی پلی آمیدهای معطر، که به عنوان بسیاری با مقاومت حرارتی بالا و ویژگی های فیزیک و شیمیایی مطلوب توصیف می شوند، کاربرد وسیعی دارند [۹۶].

۱-۱۸-۳- روش سنتز زانتن ها

تاکنون از مواد و روش های گوناگونی برای سنتز این ترکیبات استفاده شده است که به عنوان نمونه به واکنش جفت شدن درون مولکولی فنیل کربونیلی بنزآلدهید و استوفنون، واکنش آریل اکسی منیزیم هالیدها با تری اتیل ارتوفومارات و تراکم بین هیدروکسی بنز آلدهید و ۲- تترالون می توان اشاره کرد زانتن ها و مشتقات آنها همچنین از واکنش بین دو مول ۲- نفتول با آلدهیدها و ترکیبات حلقوی ۱ و ۳- دی کربونیل نیز سنتز می شوند [۹۷].

¹-Fabaseae

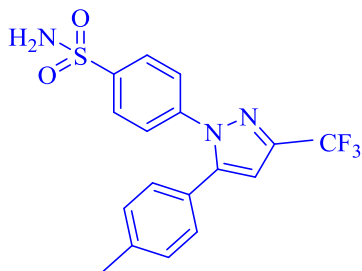
²-Compostae

³-Huang

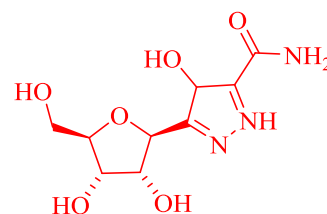
۱-۱۹-۱- پیرازولو-فتالازین ها

۱-۱۹-۱- پیرازول

هتروسیکل های شامل حلقه پیرازول مولکول هایی مهم در سنتز و شیمی دارویی هستند. پیرازول ها به عنوان حلقه فعال بیولوژیکی در بسیاری از مولکول ها حضور دارند. از میان آن ها می توان به مولکول های دارویی برجسته مانند سلکوکسیب^(۱) و پیرازوفورین^(۲) اشاره کرد طرح (۷-۱) [۹۸].



(۱)



(۲)

طرح ۷-۱: ترکیبات دارویی حاوی هسته پیرازول

۱-۱۹-۲- فتالازین

ترکیبات هتروسیکل با هسته ی هیدرازین مانند فتالازین از جمله ترکیبات حایز اهمیت بوده که کاربرد وسیعی در صنایع دارویی، رنگ و پلاستیک پیدا کرده اند [۹۹].

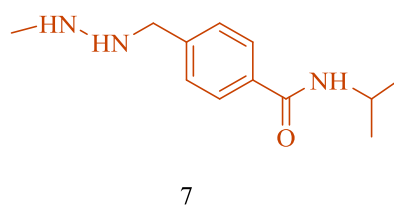
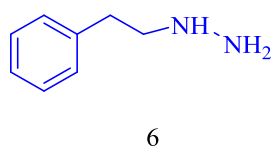
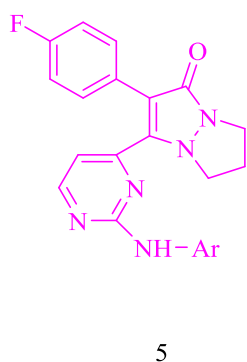
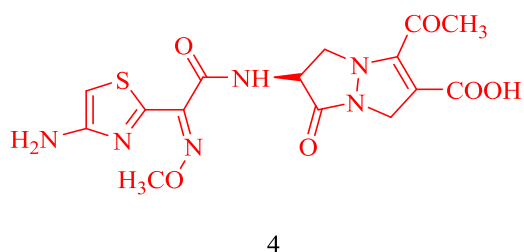
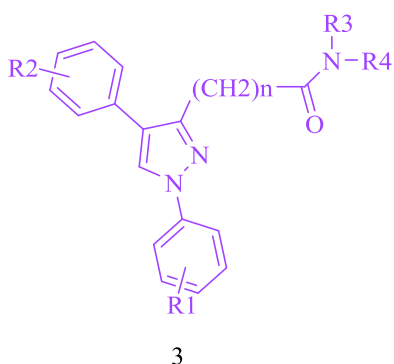
۱-۱۹-۳- اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی مشتقات فتالازین

¹ - Celecoxib

² - Pyrazofurin

ترکیبات دارای هسته هیدرازین در بسیاری از ترکیبات با خواص دارویی دیده شده و به دنبال آن ترکیبات متنوعی از این دسته تهیه و خواص دارویی آنها بررسی شده است. در دهه ی گذشته محدوده ی وسیعی از خواص بیولوژیکی شامل اثرات ضد باکتری، ضد تشنج و ضد ایدز این ترکیبات گزارش شده است. به عنوان مثال در طرح

(۸-۱) ترکیب ۳ دارای خاصیت آنتی بیوتیک، و ترکیب ۴ دارای خاصیت ضد حساسیت است و همچنین برای ترکیب ۵ خاصیت ضدتومور گزارش شده است. ازمشتقات مهم هیدرازین می توان به فنلزین^۱ که به عنوان داروی ضدافسردگی حاد و پروکاربازین^۲ (۷) که در درمان بیماری هادکینز^۳ و تومورهای مغزی مورد استفاده قرار می گیرند اشاره نمود [۱۰۰].



طرح ۸-۱: ترکیبات دارویی حاوی هسته هیدرازین

¹ - Phenelzine

² - Procarbazine

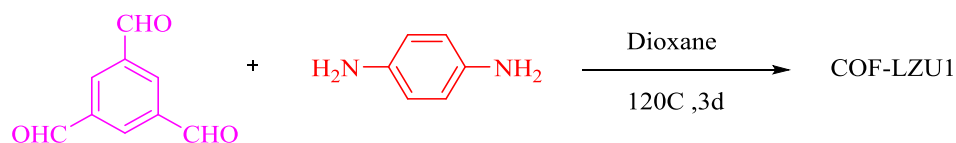
³ - Hodgkin's disease

فصل دوم

مروری بر تحقیقات گذشته

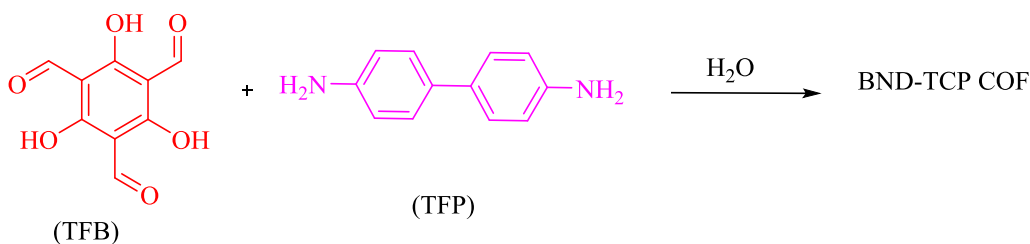
۱-۲- مروری بر سنتزهای چارچوب های آلی کووالانسی

سان یان دینگ و همکارانش در سال ۲۰۱۲ با استفاده از ۱و۳و۵-تری فورمیل بنزن و ۱و۴-دی آمینوبنزن توانستند چارچوب های آلی کووالانسی را به عنوان کاتالیزگر در واکنش سوزوکی به کار ببرند [۱۰۷].



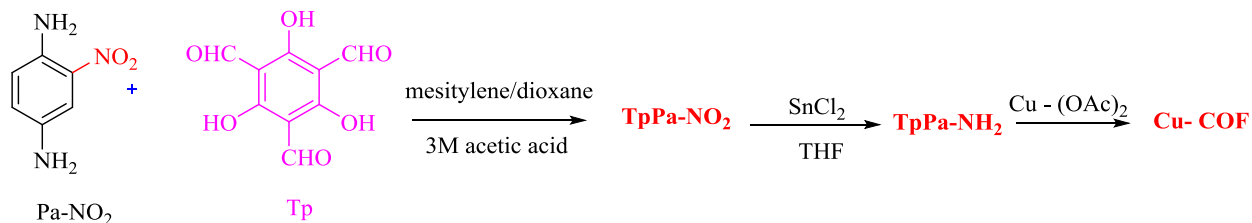
طرح ۱-۲: سنتز COF-LZU1

مایچیل و همکارانش در سال ۲۰۱۸ با استفاده از ۱و۳و۵-تری فورمیل بنزن (TFB) و تری فورمیل فلوروگلوکینول (TFP) توانستند چارچوب های آلی کووالانسی مرتبط با بتا کتوآمین را ارائه دهند [۱۰۸].



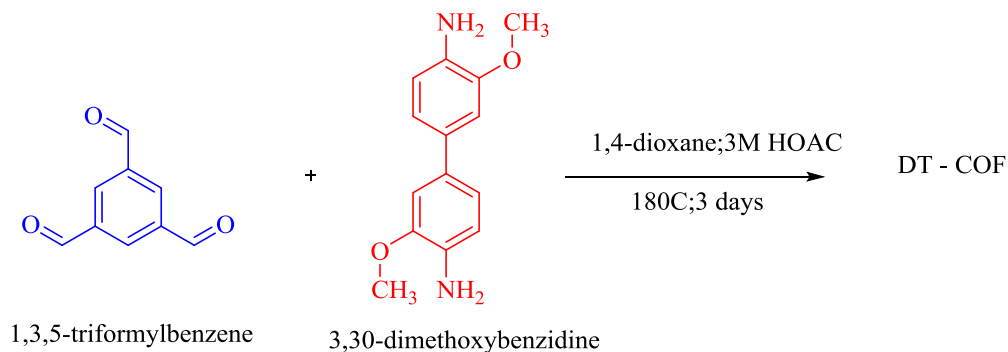
طرح ۲-۲: سنتز BND-TCP COF

دی جین و همکارانش در سال ۲۰۱۹ با استفاده از تری فورمیل فلوروگلوکینول، ۲-نیترو-۱-و ۴-فنیلن دی آمین (Pa-NO₂)، مسیتیلن، ۱-و ۴-دی اوکسان و استیک اسید ترکیب TpPa-NH₂ را به عنوان کاتالیزگر در واکنش نووناگل و ترکیب Cu-COF را در فرآیند اکسیداسیون استایرن با موفقیت ارائه دهند [۱۰۹].



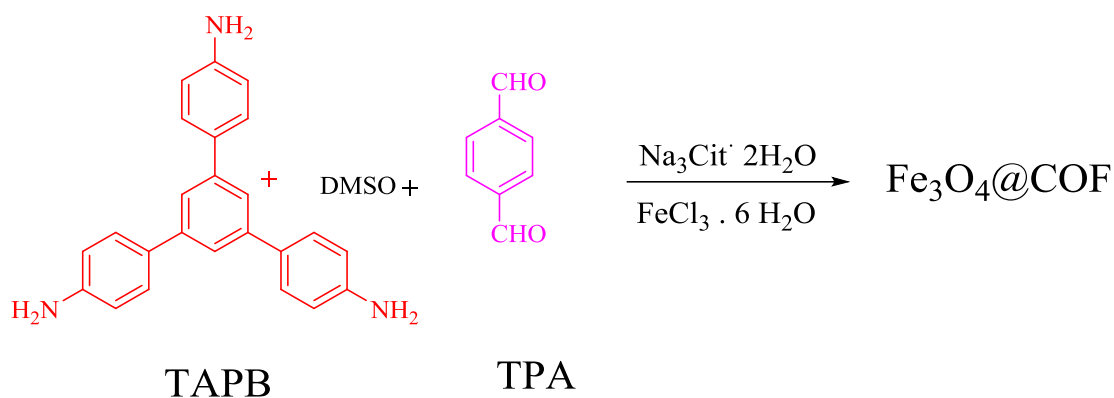
طرح ۳-۲: سنتز Cu-COF

لالهان اکیاز در سال ۲۰۱۹ با استفاده از ۱ و ۳-تری فورمیل بنزن و ۳ و ۳-دی متوکسی بنزیدین چارچوب کوالانسی با نام DT-COF را با عملکرد خوب برای فرآیند دارورسانی گزارش دادند [۱۱۰].



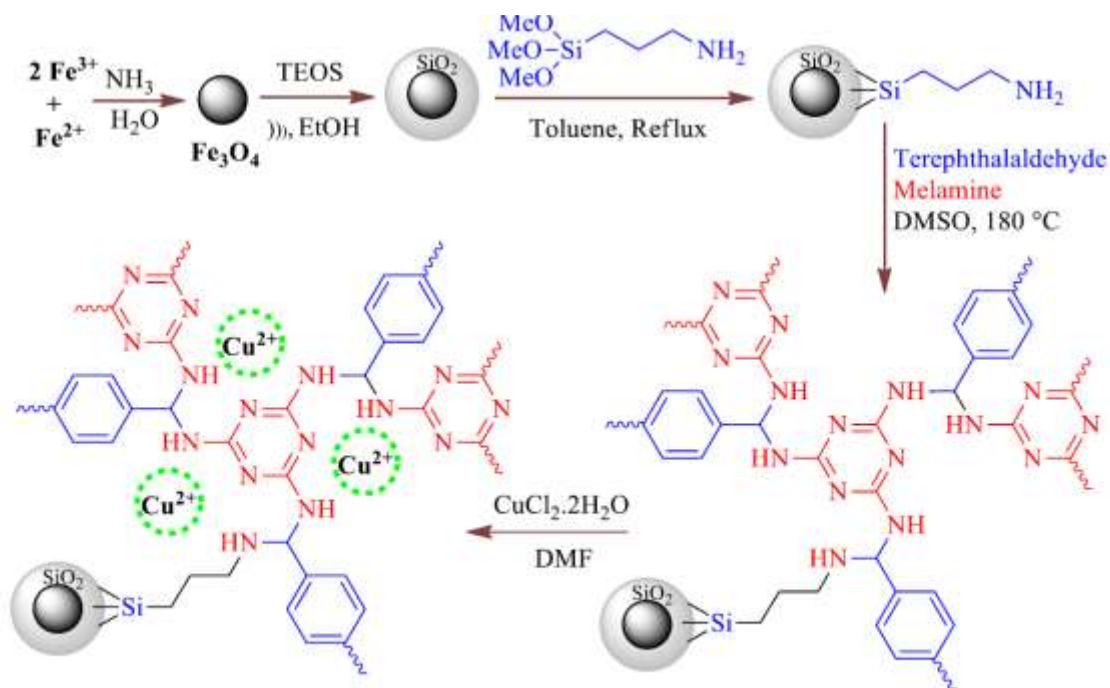
طرح ۴-۲: سنتز DT-COF

یان ایکسیا وهمکارانش در سال ۲۰۱۹ چارچوب کووالانسی مغناطیسی را با استفاده از ۱ و ۳ و ۵-تریاز-۴-آمینوفیل) بنزن (TAPB) و تری فتال دی کربوکسالدید (TPA) در حضور دی متیل سولفوکسید به عنوان جاذب برای حذف کارآمد باکتری های تری کلوسان (TCS) و تری کلوکربن (TCC) از آب ارائه دادند [۱۱۱].



طرح ۲-۵: سنتز $\text{COF}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$

مبینی خالدی وهمکارانش در سال ۲۰۱۷ با استفاده از $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-NH}_2$ ، ملامین و ترفتالدید در حلال دی متیل سولفوکسید در شرایط رفلاکس کوپرپلی مرمغناطیسی به نام (MNPs@PMT) با کاربرد کاتالیستی برای سنتز مشتقات بنزیمیدازول گزارش دادند [۱۱۲].

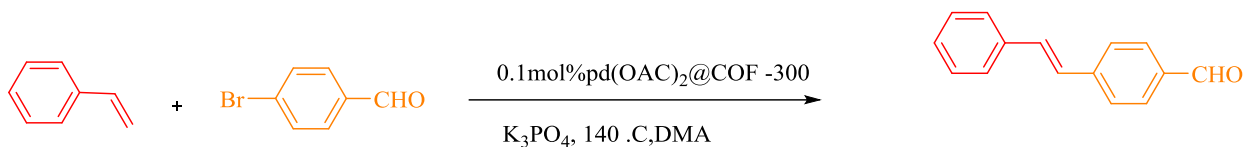


cheme 1 The synthesis path for MNPs@Cu-PMT

طرح ۲-۶: سنتز MNPs@PMT

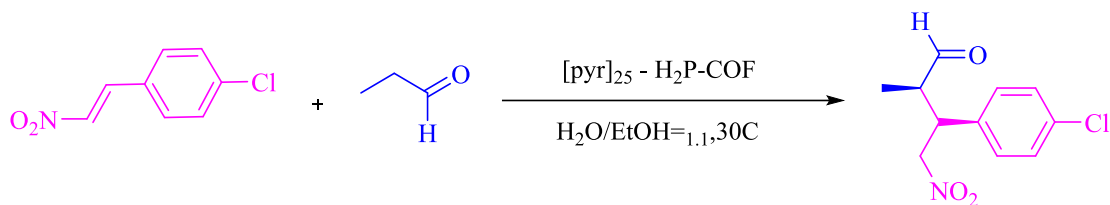
۱-۲-۱- مروری بر کاربرد های COF

گانکالوس و همکاران در سال ۲۰۱۶ استفاده از $\text{Pd}(\text{OAc})_2@ \text{COF-300}$ به عنوان کاتالیزگر در واکنش هک دردمای ۱۴۰ درجه سانتی گراد در حلال DMA را گزارش دادند [۱۱۳].



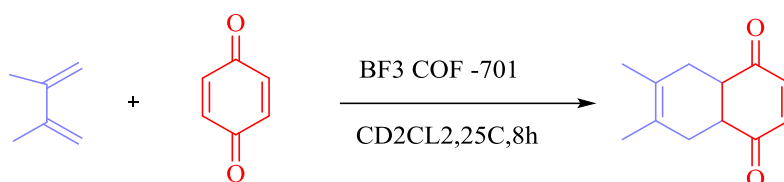
طرح ۲-۷: سنتز واکنش هک با استفاده از کاتالیزور $\text{Pd}(\text{OAc})_2@ \text{COF-300}$

هانگ ایکسو و همکارانش در سال ۲۰۱۴ استفاده از ترکیب $[\text{Pyr}]25\text{-H}_2\text{P-COF}$ به عنوان کاتالیزگر برای واکنش افزایشی مایکل در دردمای ۳۰ درجه سانتی گراد و در حضور حلال آب یا اتانول را گزارش دادند [۱۱۴].



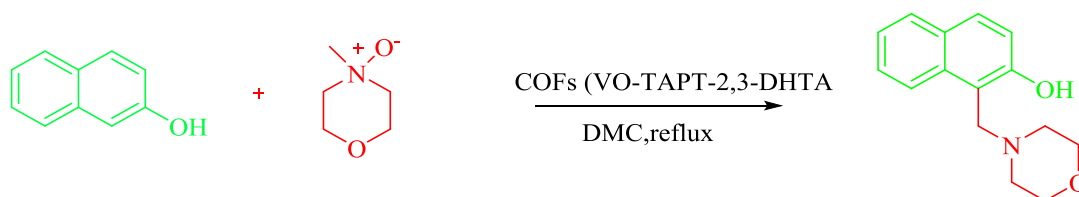
طرح ۲-۸: سنتز واکنش افزایشی مایکل در حضور کاتالیزور [Pyr]₂₅-H₂P-COF

هائولیو و همکارانش در سال ۲۰۱۹ استفاده از ترکیب BF₃⊂COF-701 به عنوان کاتالیزگر در واکنش دیلز-آلدر در دمای محیط و در حلال CD₂Cl₂ را گزارش دادند [۱۱۵].



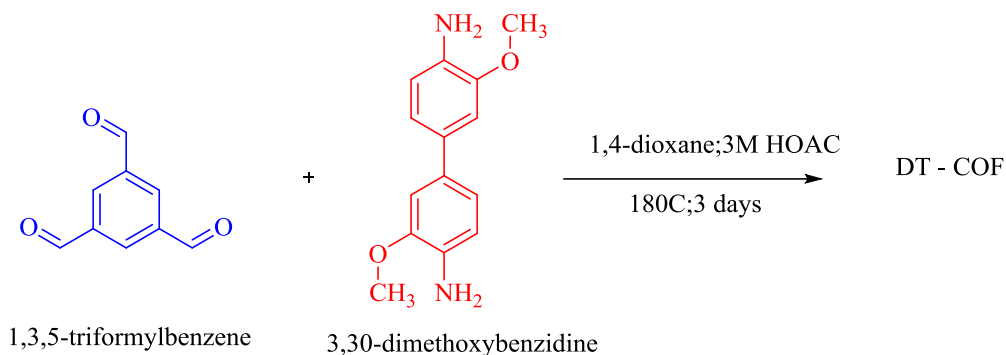
طرح ۲-۹: سنتز واکنش دیلز-آلدر در حضور کاتالیزور BF₃⊂COF-701

در سال ۲۰۱۹ هارش و اردهان ترکیب COFs (VO-TAPT-2,3-DHTA) را به عنوان کاتالیست در واکنش مانیک تحت رفلکس گزارش دادند [۱۱۶].



طرح ۲-۱۰: سنتز واکنش مانیک در حضور کاتالیزور COFs (VO-TAPT-2,3-DHTA)

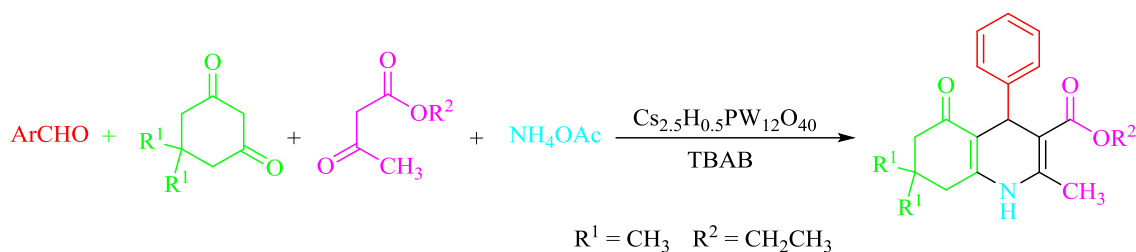
لالهان اکیاز در سال ۲۰۱۹ استفاده از ۱ و ۳ و ۵-تری فورمیل بنزن و ۳ و ۳۰-دی متوکسی بنزیدین چارچوب کوالانسی بانام DT-COF را با عملکرد خوب برای فرآیند دارورسانی گزارش دادند [۱۱۷].



طرح ۲-۱۱: سنتز DT-COF برای فرآیند دارورسانی

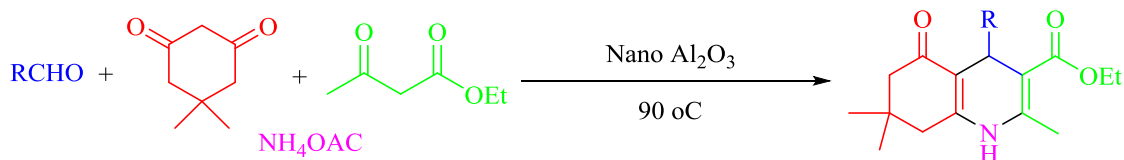
۳-۱- مروری بر واکنش های هانش

خباززاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ کاربرد هتروپلی اسید $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ را به عنوان کاتالیزوری ناهمگن و قابل استفاده مجدد در سنتز مشتقات پلی هیدروکینولین گزارش دادند [۱۱۸].



طرح ۲-۱۲: سنتز واکنش هانش در حضور کاتالیزور هتروپلی اسید $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$

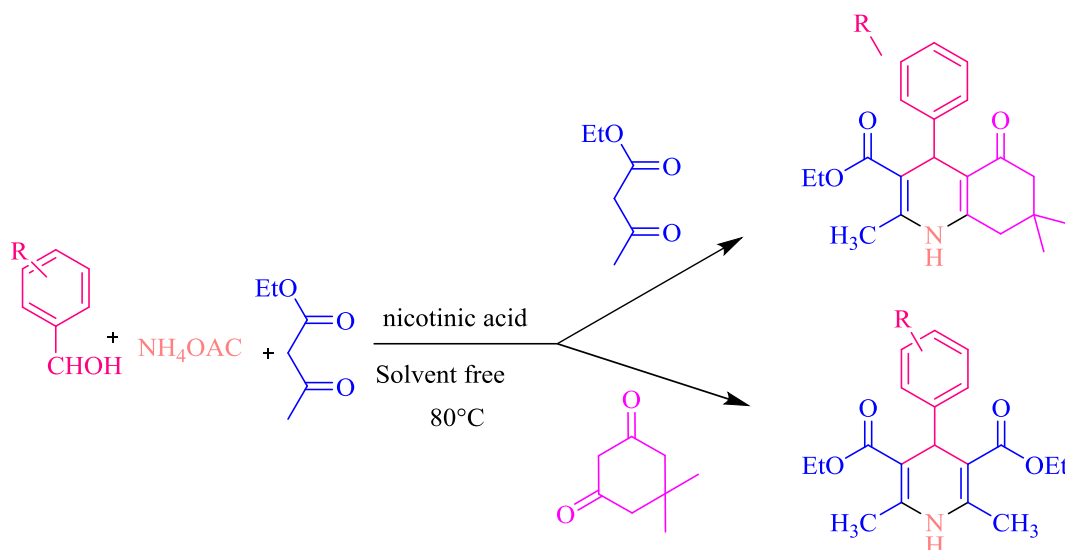
در سال ۲۰۱۳ کیاست و همکارانش کاتالیزور نانوساختار $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ را برای سنتز مشتقات پلی هیدوکینولین در شرایط بدون حلال ارائه دادند [۱۱۹].



طرح ۲-۱۳: سنتز واکنش هانش در حضور کاتالیزور نانوساختار $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$

در سال ۲۰۱۸ داورپناه و همکارانش، نیکوتیک اسید را به عنوان کاتالیزگر سبز و صنعتی برای سنتز مشتقات

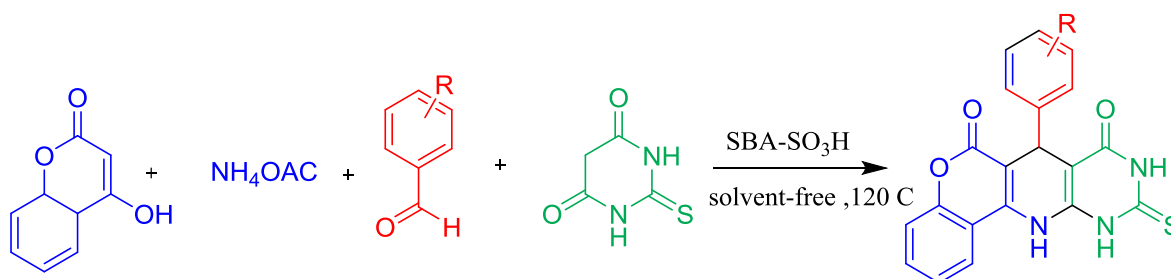
۱ و ۴ دی هیدروپیریدین و مشتقات پلی هیدروکینولین در شرایط بدون حلال ارائه دادند [۱۲۰].



طرح ۲-۱۴: سنتز واکنش هانش در حضور کاتالیزور نیکوتیک اسید

در سال ۲۰۲۰ محمدحسین سیاحی و همکارانش استفاده از SBA-15-SO₃H را به عنوان کاتالیزور در

واکنش ۱ و ۴ دی هیدروپیریدین در شرایط عاری از حلال و در دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد ارائه دادند [۱۲۱].



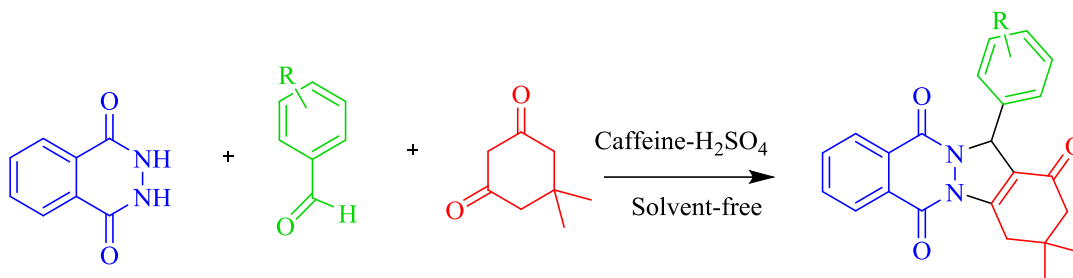
طرح ۲-۱۵: سنتز واکنش هانش در حضور کاتالیزور SBA-15-SO₃H

۱-۴- مروری بر واکنش های فتالازین

در سال ۲۰۱۶ سقائزاد و همکارانش، استفاده از ترکیب کافئین سولفونه شده به عنوان کاتالیزگر در واکنش ۲H-

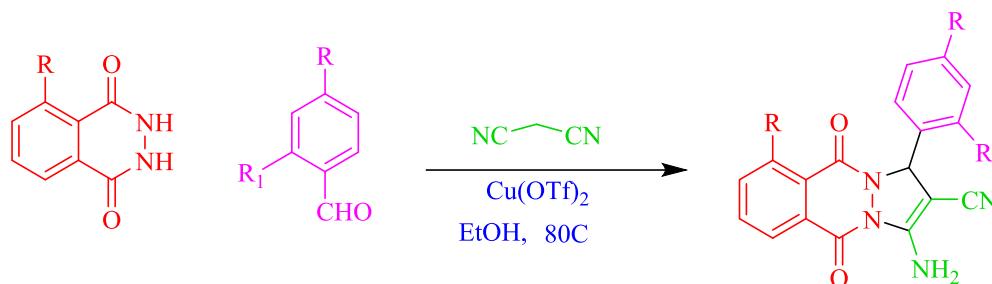
ایندازول (۱ و ۲b) فتالازین تریون در شرایط بدون حلال و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد تحت واکنش سه

جزئی دیمدون فتالهدیرازید و آلدئیدهای آروماتیک ارائه دادند [۱۲۲].



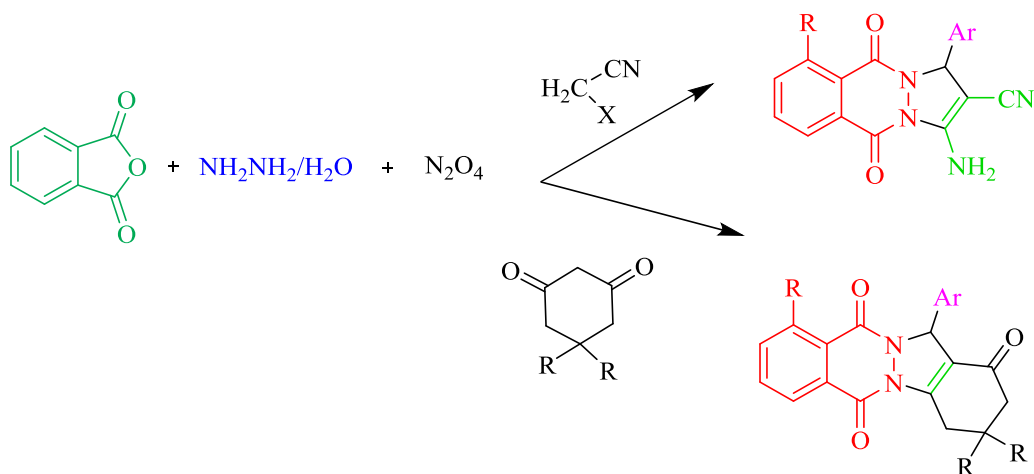
طرح ۲-۱۶: سنتز ۱H-۲H-۱-ایندازول (b-۲و۱) فتالازین تریون در حضور کاتالیزور کافئین سولفونه شده

در سال ۲۰۱۹ کادایرتوران مشتقات H۱ - پیرازول (b-۲و۱) فتالازین-۵ و ۱۰-دی اون ها از واکنش سه جزئی بین فتال هیدرازید، آلدئید های آروماتیک و مالونیتریل در حضور کاتالیزور $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ با استفاده از حلال اتانول و دردمای ۸۰ درجه سانتیگراد را ارائه دادند [۱۲۳].



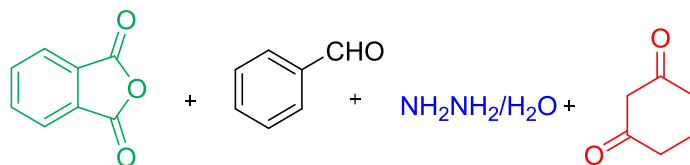
طرح ۲-۱۷: سنتز H۱ - پیرازول (b-۲و۱) فتالازین-۵و۱۰-دی اون ها در حضور کاتالیزور $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

سعید زکی و همکارانش در سال ۲۰۱۹ مشتقات H۱ - پیرازول (b-۲و۱) فتالازین-۵ و ۱۰-دی اون ها و H۲ ایندازول (b-۱و۲) فتالازین-۵و۱۰-تریون ها را بدون کاتالیزور و با استفاده از گلیکول تحت کنترل حرارت ماکروویو ارائه دادند [۱۲۴].



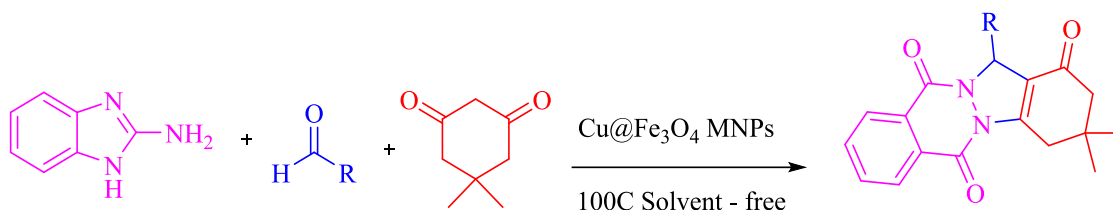
طرح ۲-۱۸: سنتز H۱ - پیرازول (b-۲a) فتالازین-۵ و ۱۰-دی اون ها با استفاده از گلیکول

در سال ۲۰۱۹ محمودی فرد چگینی و همکارانش واکنش چهار جزئی ترکیبات آلدئیدهای معطر، انیدرید فتالیک، هیدرازین مونوهیدرات و دیمدون را با استفاده از $\text{nano-c-Al}_2\text{O}_3 / \text{BFn} / \text{Fe}_3\text{O}_4$ به عنوان یک کاتالیزور ناهمگن برای سنتز مشتقات مشتقات H۱ پیرازول (b-۲a) فتالازین-۵ و ۱۰-دی اون ها را در شرایط بدون حلال ارائه دادند [۱۲۵].



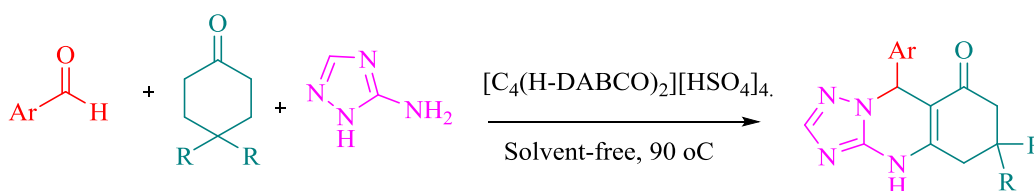
طرح ۲-۱۹: سنتز H۱ - پیرازول (b-۲a) فتالازین-۵ و ۱۰-دی اون در حضور کاتالیزور $\text{nano-c-Al}_2\text{O}_3 / \text{BFn} / \text{Fe}_3\text{O}_4$

لیجینگ جیانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۹ استفاده از $\text{Cu@Fe}_3\text{O}_4$ MNPs به عنوان کاتالیزگر در واکنش تتراهیدروبنزیمیدازو (b-۲a) کینازولین (۲H) اون ها در شرایط بدون حلال و دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد تحت واکنش سه جزئی ۲-آمینوبنزیمیدازول، دیمدون و آلدئیدهای آروماتیک را گزارش دادند [۱۲۶].



طرح ۲-۲۰: سنتز تتراهیدروبنزیمیدازو (b-۲a) کینازولین (۲H) اون ها در حضور کاتالیزور Cu@Fe₃O₄ MNPs

نیلوفرصفری و همکارانش در سال ۲۰۱۹ با استفاده از کاتالیزور [C₄(H-DABCO)₂][HSO₄]₄ سنتز مشتقات ایندازول (b-۱a) فتالازین - تریون را در شرایط بدون حلال و دمای ۹۰ درجه سانتی گراد تحت واکنش سه جزئی (۱و۲و۴) تری آزول کینالوزینون ها، دیمدون و بنزالدهید گزارش دادند [۱۲۷].

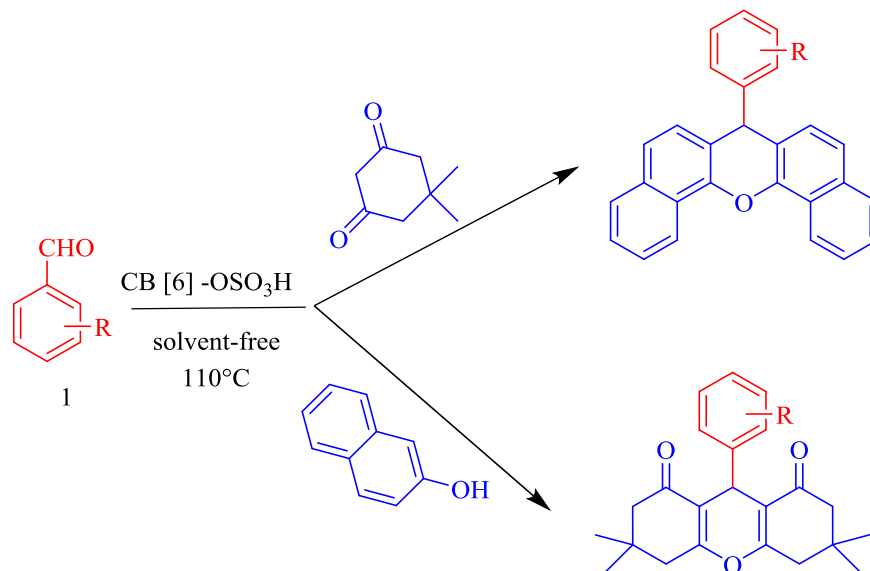


طرح ۲-۲۱: سنتز ایندازول (b-۱a) فتالازین - تریون در حضور کاتالیزور [C₄(H-DABCO)₂][HSO₄]₄

۱-۵- مروری برواکنش های زانتن ها

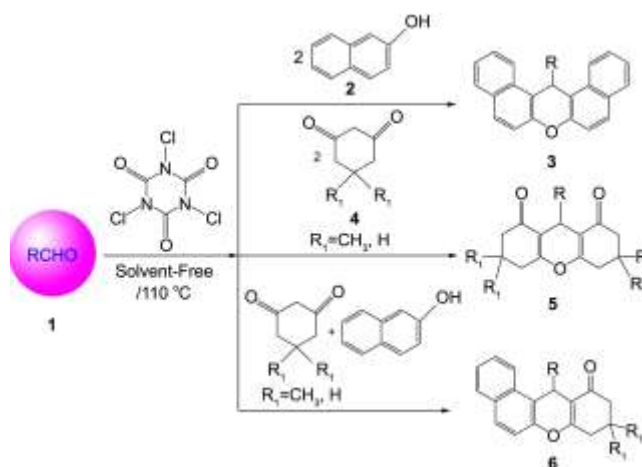
کیاست و همکارانش در سال ۲۰۱۳ استفاده از فسفونیک اسید به عنوان کاتالیزگر برای سنتز سنتز مشتقات ۱,۸-دی اکسو اکتا هیدرو زانتن، ۱۴-آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن در شرایط بدون حلال تحت واکنش سه جزئی β-نفتول یا دیمدون با مواد معطر مختلف آلهید را گزارش دادند [۱۲۸].

سقانژاد و همکارانش در سال ۲۰۱۶ استفاده از CB [6] -OSO₃H به عنوان یک کاتالیزگر برای سنتز مشتقات دی اکسو اکتا هیدرو زانتن، ۱۴-آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن در شرایط بدون حلال و دمای ۱۱۰ درجه سانتی گراد گزارش دادند [۱۲۹].



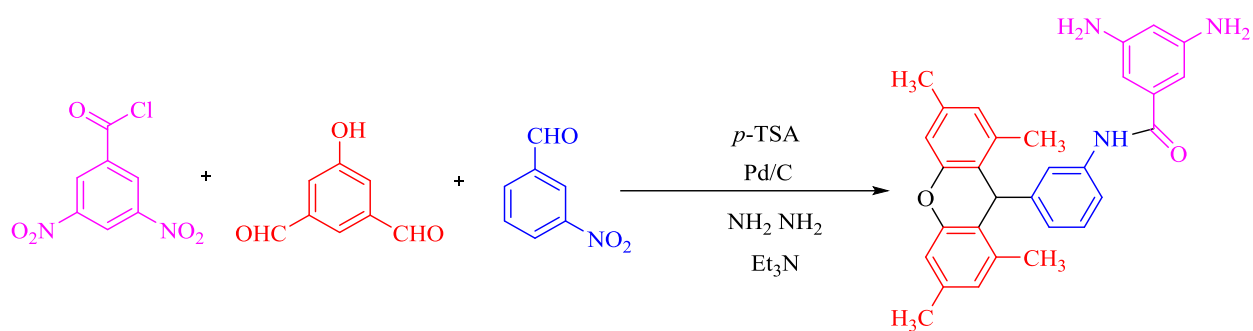
طرح ۲-۲۲: سنتز زانتن ها با استفاده از کاتالیزور فسفونیک اسید

در سال ۲۰۱۱ مالکی و همکارانش استفاده از ۱و۳و۵-تری کلو-۲و۴و۶-تریازین تری کلو ایزوسیانوریک اسید را به عنوان یک کاتالیزگر برای سنتز مشتقات دی اکسواکتاهیدرو زانتن، ۱۴-آریل-۱۴-H دی بنزو (z, a) زانتن در شرایط بدون حلال ارائه دادند [۱۳۰].



طرح ۲-۲۳: سنتز زانتن در حضور کاتالیزور ۱و۳و۵-تری کلو-۲و۴و۶-تریازین تری کلو ایزوسیانوریک اسید

خلیل فقیهی و همکارانش در سال ۲۰۱۸ سنتز ۵۳-دی آمین -N-(۳(۱و۳و۶و۸-تری متیل-۹-ی) فنیل بنزامید را با استفاده از واکنش سه جزئی مخلوطی از ۳،۵-دی متیل فنل، ۳- نیتروبنزالدئید و ۴- تولوئن سولفونیک اسیدمونوهیدرات در حضور کاتالیزور نانوساختار $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ MNPs ارائه دادند [۱۳۱].



طرح ۲-۲۴: سنتز زانتن در حضور کاتالیزور نانوساختار $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ MNPs

فصل سوم

کارهای تجربی

طیفهای IR توسط دستگاه PERKIN ELMER SPECTRUN RX1 در محدوده طول موج

$4000-400 \text{ cm}^{-1}$ با استفاده از قرص پتاسیم برماید گزارش شده است.

طیف های $^1\text{H NMR}$ (۲۵۰-۵۰۰ MHz) و $^{13}\text{C NMR}$ (۶۲,۵-۱۲۵ MHz) با دستگاه طیف سنجی

تبدیل فوریه تشدید مغناطیس هسته ای FT-NMR مدل Bruker Avance DPX، ساخت آلمان، با

استفاده از تترامتیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی در حلال های (DMSO یا CHCl_3) ثبت شده

اند. جا به جایی شیمیایی (δ) برحسب قسمت در میلیون (ppm) و ثابت کوپلاژ (J) برحسب هرتز (Hz)

گزارش شده اند. پیک ها با نمادهای یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چهارتایی (q)، پیک پهن (br)،

دوتایی دوشاخه شده (dd)، سه تایی دوشاخه شده (td) و چندتایی (m) گزارش شده اند.

جهت تعیین الگوی ساختاری ماده نانوحفره سنتز شده، از دستگاه الگوهای پراش اشعه X (XRD) مدل

PW1730 ساخت شرکت PHILIPS هلند $\text{step size} = 0.02 \text{ deg}$ ، $\text{Time Per Step} = 1 \text{ s}$ ، ولتاژ 40 KV،

جریان 30 mA استفاده شد.

طیف SEM با دستگاه میکروسکوپ الکترونی گسیل میدانی Field Emission-SEM با مدل MIRA III

ساخت شرکت TESCAN جمهوری چک گزارش شد. همچنین طیف سنجی تفکیک انرژی ایکس (EDS) به

وسیله همین دستگاه که مجهز به میکروآنالیز EDS نسل دوم مدل SAMX، ساخت فرانسه، می باشد انجام

گردید.

برای تعیین اندازه سطح، قطر و حجم حفرات کاتالیزور از دستگاه ایزوترم جذب و واجذب نیتروژن مدل

BELSORP MINI II ساخت شرکت Bel ژاپن، استفاده شد.

در این مطالعه، تجزیه ی گرما وزنی نمونه های سنتز شده با مدل PL-ThermalSciences PL-STA

1500

U.K بدست آمد.

تمام نقطه ذوب هایی که در این پروژه اندازه گیری شده اند به صورت تصحیح نشده بوده و برحسب درجه سانتی گراد می باشند. نقطه ذوب ها در لوله های موئین سرباز با استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب Electrorhrmal.9100 تعیین شده اند.

۳-۱-۱- کروماتوگرافی لایه نازک (TLC)

برای تعیین زمان انجام واکنش، اطمینان از خلوص محصولات واکنش و همچنین ماده اولیه از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) استفاده شد که از شرکت مرک خریداری شده بود. لامپ UV مورد استفاده دارای طول موج ۲۶۴ و ۹۵۵ نانومتر ساخت شرکت فیلیپ بود.

۳-۱-۲- حلال ها، معرف ها و واکنش دهنده ها

حلال ها و واکنش دهنده های مورد استفاده در این پایان نامه از شرکتهای مرک، فلوکا ۹ و آلدریچ ۴ خریداری شده اند و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفته اند.

۳-۲-۲- روش تجربی بدست آوردن مواد در آزمایشگاه

۳-۲-۱- سنتز چارچوب آلی کووالانسی مبتنی بر ملامین (COF)

ملامین (۴۷۰ میلی گرم، ۳/۷۳ میلی مول) و ترفتالالدئید (۷۵۰ میلی گرم، ۵/۵۹۹ میلی مول) از طریق یک روش سالوترمال معمولی در حلال DMSO (۲۳ میلی لیتر) حل شدند و در اتوکلاو آزمایشگاهی با پوشش تفلون در دمای ۱۸۰ درجه سانتیگراد به مدت ۱۴ ساعت قرار داده شد. سپس محصول جامد بدست آمده با استون اضافی (۳۰ میلی لیتر، ۲ بار) و دی کلرومتان (۳۰ میلی لیتر، ۲ بار) شسته شد. در نهایت، پودر سفیدی بدست آمد که به مدت ۶ ساعت در کوره با دمای ۶۰ درجه سانتیگراد خشک شد شکل (۳-۱).

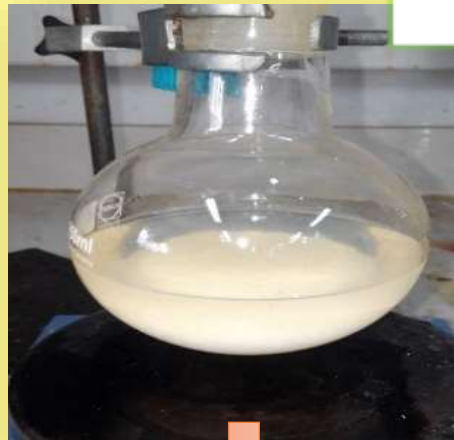
۳-۲-۲- سنتز COF-SO₃H

سولفوناسیون COF با استفاده از اسید کلروسولفونیک انجام شد. در یک سنتز معمولی، ۰,۵ گرم COF را در ۲۰ میلی لیتر کلروفرم در یک ارلن ۲۵ میلی لیتری ته گرد در روی استیرر بدون دما به مدت یک ساعت قرارداده و سپس ۵ میلی لیتر کلروسولفونیک اسید را در CH₂Cl₂ (۱۰ میلی لیتر) اضافه کرده و به صورت قطره ای در مدت زمان ۲ ساعت در دمای اتاق به ظرف واکنش اضافه شد. سرانجام، کاتالیزور تهیه شده چندین بار با کلروفرم شسته و درآون به مدت ۶ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به منظور خشک شدن قرارداده شد. اسیدیته کاتالیزور با افزودن ۰/۰۲ گرم کاتالیزور به ۲۵ میلی لیتر NaCl (1M) تعیین شد که pH محلول پس از ۱ ساعت هم زدن از ۶/۵ به ۲/۴۸ کاهش یافت. بر این اساس، میزان اسیدیته کاتالیزور ۴,۱ میلی مول mmol H⁺/g. تعیین شد طرح (۳-۱).

Melamine (470mg)
terephthalaldehyde
(750 mg)
DMSO (23 mL)
180 °C for 14 h



Washed with acetone
(30 mL × 2)

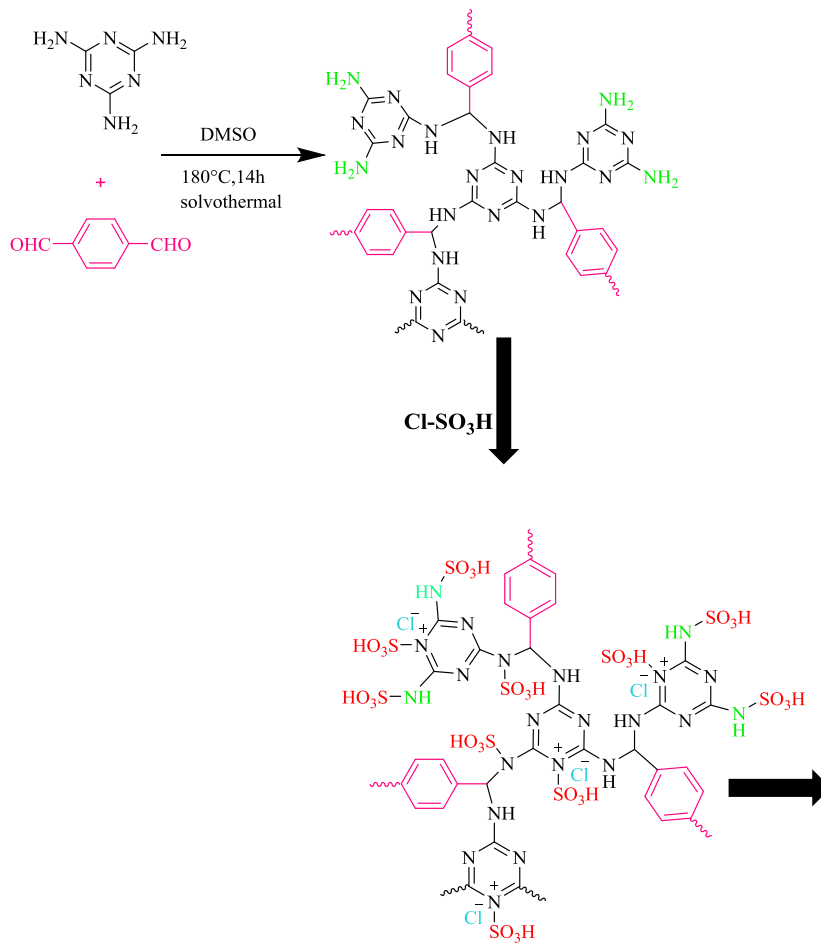


Dichloromethane
(30 mL × 2)



COF

شکل ۱-۳: تصاویر مراحل سنتز COF



طرح ۱-۳: سنتز COF و COF-SO₃H

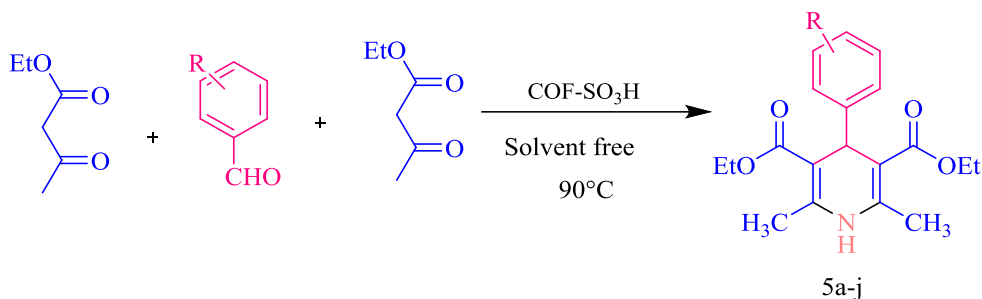
۳-۲-۳- باز یافت کاتالیست و استفاده مجدد از آن

کاتالیزور اسیدی COF-SO₃H پس از اتمام واکنش، از مخلوط واکنش جدا شد و پس از شستشوی کامل با اتانول داغ، و خشک شدن آن در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۵ ساعت برای واکنش بعدی مورد استفاده مجدد قرار گرفت. بازده باز یافت کاتالیزور COF-SO₃H با استفاده از بنزالدهید، دیمدون و استیل استات اتیل به عنوان مولکول های واکنش دهنده تعیین شد. به دنبال این روش باز یافت، کاتالیزور COF-SO₃H برای پنج دوره متوالی مجدداً مورد استفاده قرار گرفت.

۳-۲-۵- روش عمومی برای سنتز مشتقات ۱،۴-دی هیدروپیریدین کاتالیز شده توسط نانوذرات

COF-SO₃H تحت شرایط بدون حلال

مخلوطی از اتیل استواسات (۰،۲۶ گرم، ۲ میلی مول)، آمونیوم استات (۰،۱۵۴ گرم، ۲ میلی مول)، آریل آلدهید (۱ میلی مول) در حضور COF-SO₃H (۰،۰۲ گرم) به عنوان کاتالیزور اسید در یک لوله آزمایش در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد در شرایط بدون حلال روی حمام روغن قرار داده شد. مراحل پیشرفت واکنش توسط TLC بررسی شد. پس از اتمام واکنش همانطور که توسط TLC مشاهده شد، اتانول داغ را به مخلوط واکنش اضافه نموده و کاتالیزور از طریق کاغذ صافی جداسازی شد. سپس محصول پس از تبلور با اتانول و آب با بازده ۸۶ تا ۹۷٪ بدست آمد طرح (۳-۲).

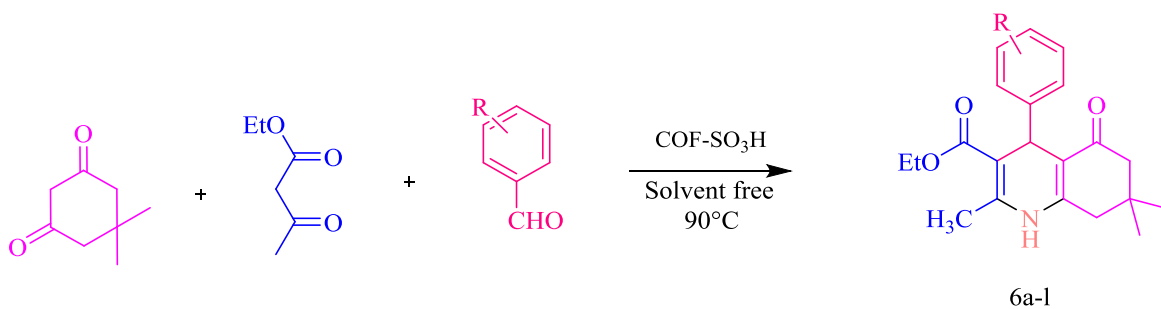


طرح ۳-۲: روش عمومی برای سنتز مشتقات ۱،۴-دی هیدروپیریدین

۳-۲-۶- روش عمومی برای سنتز مشتقات پلی هیدروکینولین که توسط نانوذرات COF-SO₃H

تحت شرایط بدون حلال

مخلوطی از آریل آلدئید (۱ میلی مول)، دیمدون (۰،۱۴ گرم، ۱ میلی مول)، اتیل استواسات (۰،۱۳ گرم، ۱ میلی مول)، آمونیوم استات (۰،۱۱۵ گرم، ۱،۵ میلی مول)، در حضور COF (۰،۰۲ گرم) به عنوان کاتالیزور اسید در یک لوله آزمایش در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد در شرایط بدون حلال روی حمام روغن قرار داده شد. مراحل پیشرفت واکنش توسط TLC بررسی شد. پس از اتمام واکنش، اتانول داغ را به مخلوط واکنش اضافه نموده و کاتالیزور از طریق کاغذ صافی جداسازی شد. سپس محصول پس از تبلور با اتانول و آب با بازده ۸۶ تا ۹۷٪ بدست آمد شکل (۳-۲)، طرح (۳-۳).



طرح ۳-۳: روش عمومی برای سنتز مشتقات پلی هیدروکینولین



COF-SO₃H
Solvent free
90°C



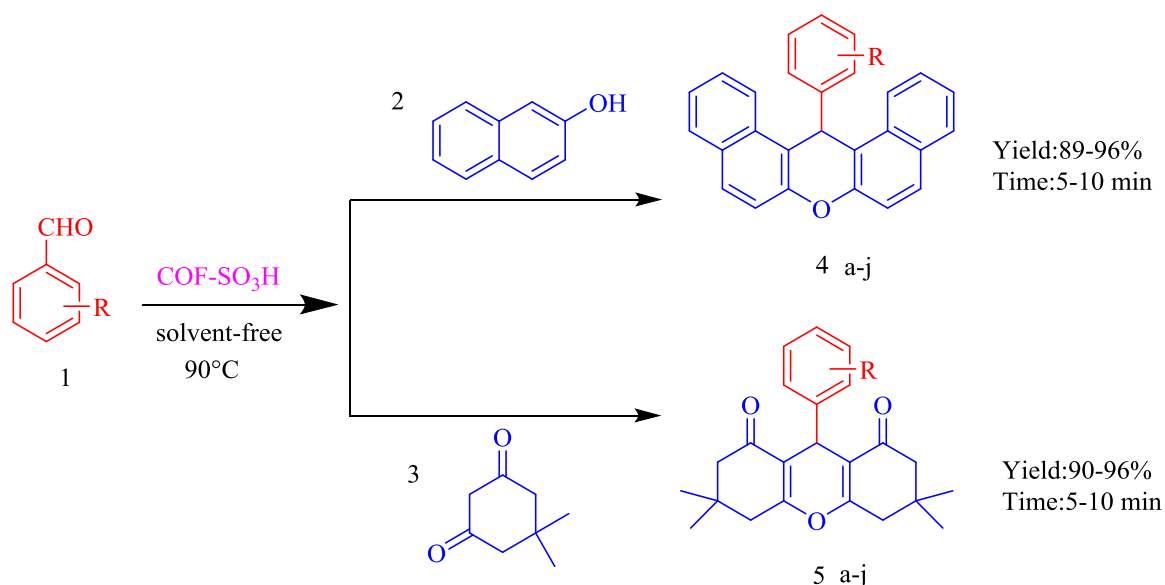
حل شدن در اتانول داغ





۳-۲-۷- روش عمومی برای سنتز مشتقات زانتن ها

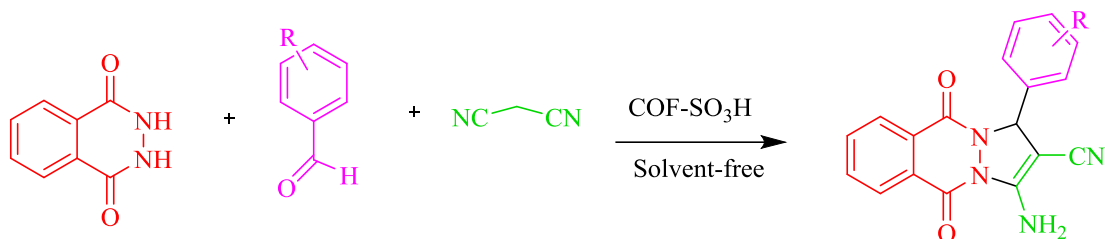
مخلوطی از آلدهیدهای مختلف (۱ میلی مول)، دیمدون یا ۲-نفتول (۲ میلی مول) در حضور COF-SO₃H (۰/۰۲ گرم) به عنوان کاتالیزور اسید در یک لوله آزمایش بدون حلال روی حمام روغن در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد برای مدت زمان مناسب مخلوط شد. پیشرفت واکنش توسط TLC بررسی شد. پس از اتمام واکنش همانطور که توسط TLC مشاهده شد، اتانول داغ به مخلوط واکنش اضافه و پس از حل شدن مخلوط واکنش کاتالیزور فیلتر شد سپس محصول پس از تبلور با اتانول و آب با بازده ۸۶ تا ۹۷٪ بدست آمد. طرح (۳-۴)



طرح ۳-۴: روش عمومی برای سنتز مشتقات زانتن ها

۸-۲-۳- روشی معمول برای سنتز مشتقات H1-پیرازولو[b-1,2]فتالازین-۵،۱۰-دی اون

مخلوطی از مالونونیتریل (۰,۰۷ گرم، ۱ میلی مول)، بنزالدئید (۰,۱۲ گرم، ۱ میلی مول)، فتال هیدرازید (۰,۱۶ گرم، ۱ میلی مول) و COF-SO₃H (۰,۰۲ گرم، ۲۰ درصد مول) به عنوان کاتالیزور اسید در یک لوله آزمایش بدون حلال روی حمام روغن در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد برای مدت زمان مناسب مخلوط شد. پیشرفت واکنش توسط TLC بررسی شد. پس از اتمام واکنش همانطور که توسط TLC مشاهده شد، ابتدا محصول خام نامحلول در دی کرومتان حل شده و سپس سانترفیوژ نموده و محلول رویی را سرریز و وکاتالیزور را جداسازی نموده و بعد از آن حلال را تبخیر نموده و محصول خام با تبلور مجدد از اتانول داغ برای تهیه محصول خالص شد (طرح ۳-۵).

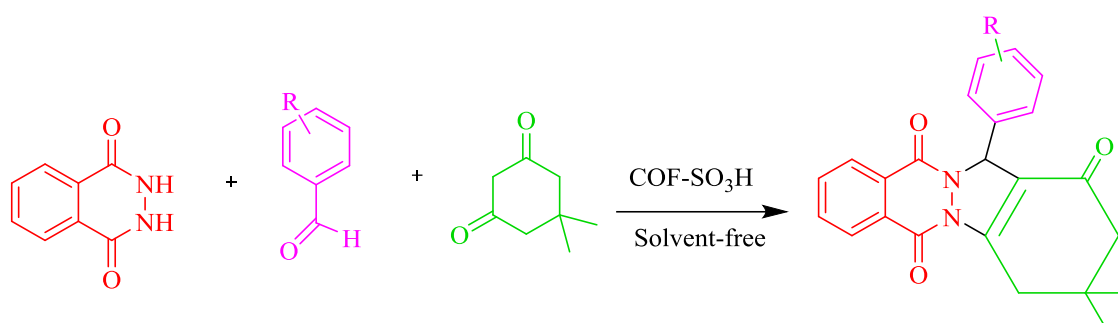


طرح ۳-۵: روشی معمول برای سنتز مشتقات H1-پیرازولو[b-1,2]فتالازین-۵،۱۰-دی اون

۹-۲-۳- روش عمومی برای سنتز مشتقات H2-ایندازول[b-1,2]فتالازین تریون

مخلوطی از دیمدون (۰,۱۴ گرم، ۱,۰ میلی مول)، فتال هیدرازید (۰,۱۶ گرم، ۱,۰ میلی مول)، یک آلدهید معطر (۱,۱ میلی مول) و COF-SO₃H (۰,۰۲ گرم، ۲۰ درصد مول) به عنوان کاتالیزور اسید در یک لوله آزمایش بدون حلال روی حمام روغن در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد برای مدت زمان مناسب مخلوط شد. پیشرفت واکنش توسط TLC بررسی شد. پس از اتمام واکنش همانطور که توسط TLC مشاهده شد، ابتدا محصول خام نامحلول در دی کرومتان حل شده و سپس سانترفیوژ نموده و محلول رویی را سرریز و وکاتالیزور را جداسازی

نموده و بعد از آن حلال را تبخیر نموده و محصول خام با تبلور مجدد از اتانول داغ برای تهیه محصول خالص شد
 طرح (۳-۶).



طرح ۳-۶: روش عمومی برای سنتز مشتقات ۲H-ایندازول [b-1,2] فتالازین تریون

۳-۲-۱۰- بارگذاری داروی فولیک اسید بر ترکیب نانوساختار COF

به منظور انجام فرآیند بارگذاری داروی فولیک اسید بر نانوساختار COF، ابتدا داروی فولیک اسید حل شده در آب (یک صدم گرم) به حامل نانو ساختار COF (چهارصدم) افزوده شد. پس از هم زدن مخلوط به دست آمده در یک ظرف دربسته به مدت و به مدت ۲۴ ساعت روی همزن مغناطیسی در محیط تاریک، با دستگاه تبخیرکننده چرخان، حلال نمونه ها تبخیر شد. برای اطمینان از عدم وجود حلال در پودر زرد رنگ به دست آمده به مدت ۵ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد در آن قرار داده شد. برای ارزیابی میزان بارگذاری داروی فولیک اسید در نانوساختار، محلول زیرین باقی مانده پس از صاف کردن نمونه را با استفاده از دستگاه UV در طول موج ۲۹۵ نانومتر اندازه گیری می کنیم.

۳-۲-۱۱- بررسی رهائش داروی فولیک اسید بارگذاری شده

مقدار ۰,۰۱ گرم از ترکیب تولیدی حاوی دارو درون ۲۰ میلی لیتر ل از محیط های شبیه سازی شده معده با (PH=۵,۵)، خون (PH=۷,۴) و روده با (PH= ۸,۹) قرار داده شد. این مخلوط با دور همزن 100 دور بر دقیقه همزده شد. نمونه برداری در زمان های متفاوت و در حالت سکون انجام می شد. به منظور ثابت ماندن حجم

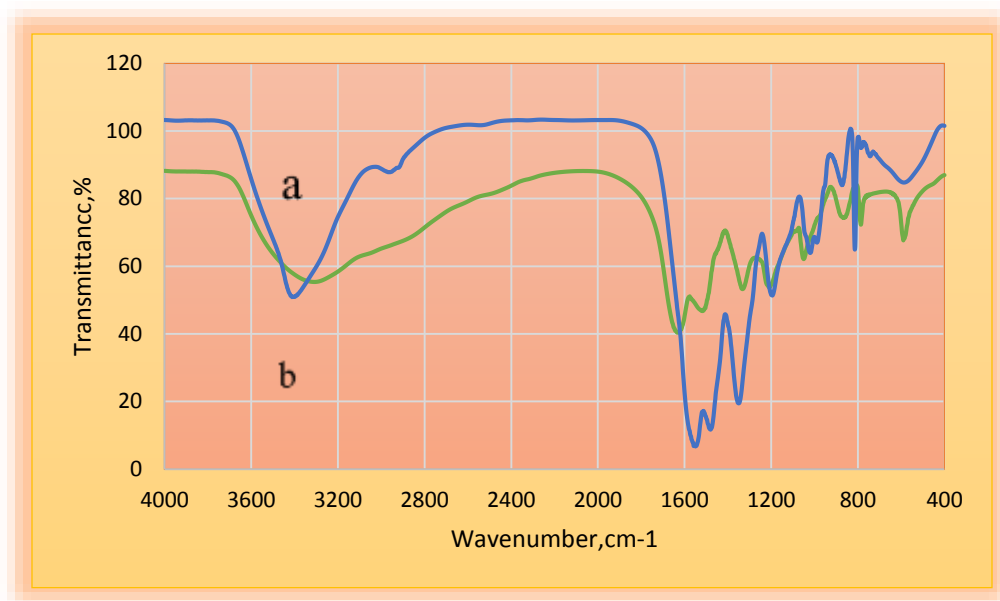
محلول، پس از هر نمونه برداری مقدار مساوی با حجم نمونه برداشته شده از محلول شبیه سازی شده مربوط جایگزین می شد. مقدار فولیک اسید موجود در نمونه های جمع آوری شده با دستگاه طیف نوری در طول موج بیشینه ۲۹۵ نانومتر، اندازه گیری شد.

فصل چهارم

بحث و نتیجه

۴-۲-۱- نتایج حاصل از داده های طیفی FT-IR

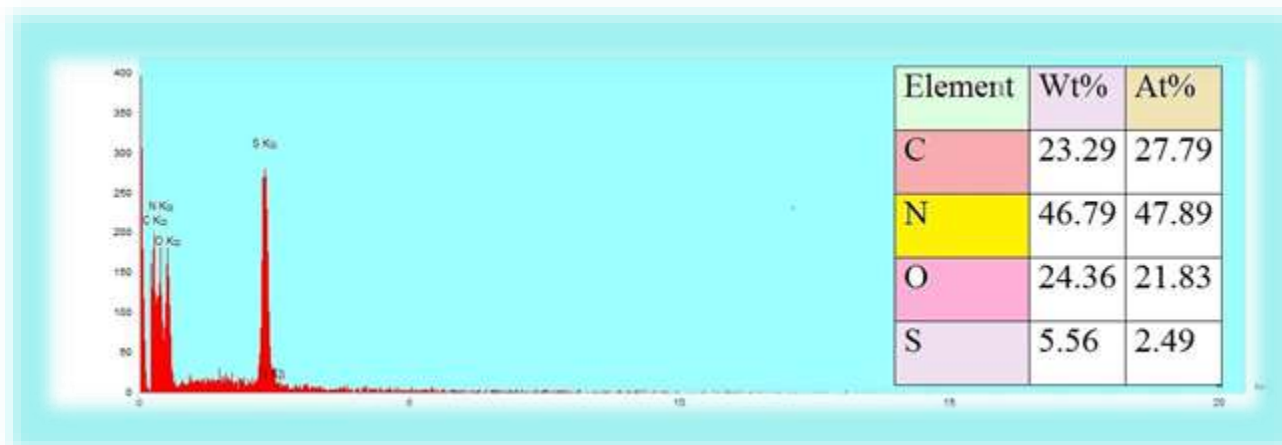
طیف‌سنجی تبدیل فوریه یک تکنیک اندازه‌گیری است که به وسیله ی آن، بر اساس اندازه‌گیری هم دوسی منبع تابشی، طیف بدست می‌آید. که در این عمل از اندازه‌گیری‌های قلمروی زمانی و فضایی تابش‌های الکترو مغناطیسی استفاده می‌شود. طیف مادون قرمز تبدیل شده فوریه (FTIR) COF (FTIR) سنتز شده و COF-SO₃H در شکل (۴-۱) نشان داده شده است. در طیف COF، IR (شکل a)، ارتعاش کششی پیوند NH در ۳۴۰۸ cm⁻¹ که به صورت گسترده مشاهده می‌شود، به دلیل وجود پیوندهای NH متعدد در COF می‌باشد. حلقه های آروماتیک در پیک های ۱۵۴۸ و ۱۴۷۴ سانتی متر مشاهده می‌شوند (ارتعاش C = C و C = N). در طیف COF-SO₃H (شکل b) می‌توان نوارهای حدود ۱۰۱۸-۱۲۰۰ cm⁻¹ را به ارتعاشات کششی SO₃H نسبت داد. این نتایج معرفی موفقیت آمیز گروه های SO₃H به چارچوب اصلی پلیمری COF را نشان می‌دهد. همچنین عملکرد موفقیت آمیز COF با گروههای SO₃H می‌تواند از طریق تجزیه و تحلیل EDX تأیید شود.



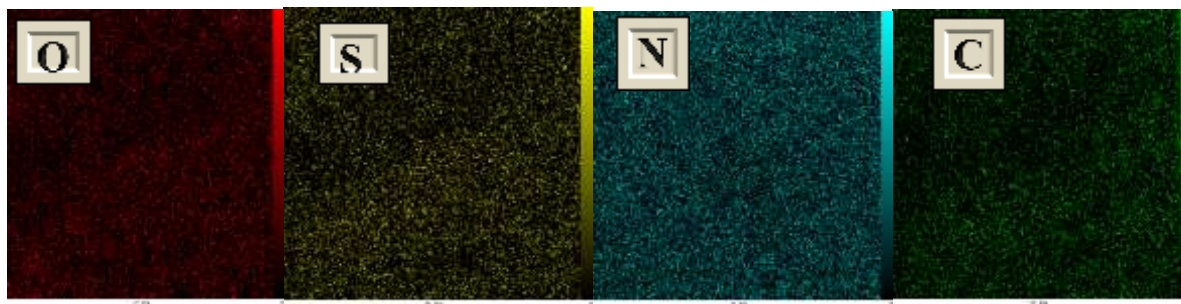
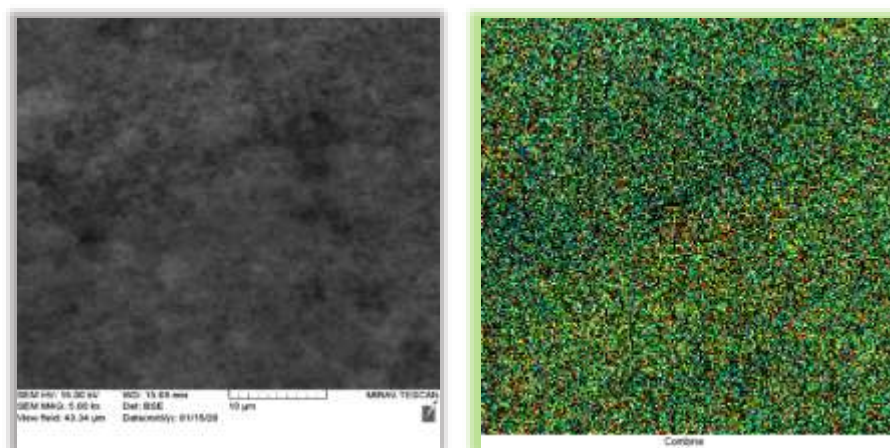
شکل ۴-۱: طیف IR مربوط به COF (شکل a) و COF-SO₃H (شکل b)

۴-۲-۲- بررسی طیف سنجی تفکیک انرژی پرتو ایکس (EDX)

طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDS یا EDX) یک روش تحلیلی است که برای تجزیه و تحلیل ساختاری یا خصوصیات شیمیایی یک نمونه به کار می‌رود. در آنالیز EDX امکان شناسایی عناصر تشکیل دهنده نمونه به شکل نیمه کمی وجود خواهد داشت. همانطور که در شکل (۴-۲) نشان داده شده است وجود گونه های O، N، C و S در COF-SO₃H بدست آمده تأیید می شود. تصاویر نقشه برداری EDS از COF-SO₃H (شکل ۴-۳) پراکندگی همگن C، N، O و S را در شبکه پلیمر نشان داد. محتوای بارگیری گوگرد ۵،۵۶ درصد وزنی است و می توان از آن به عنوان معیار تأیید عملکرد موفق سولفونیک اسید برنوساختار COF دانست.



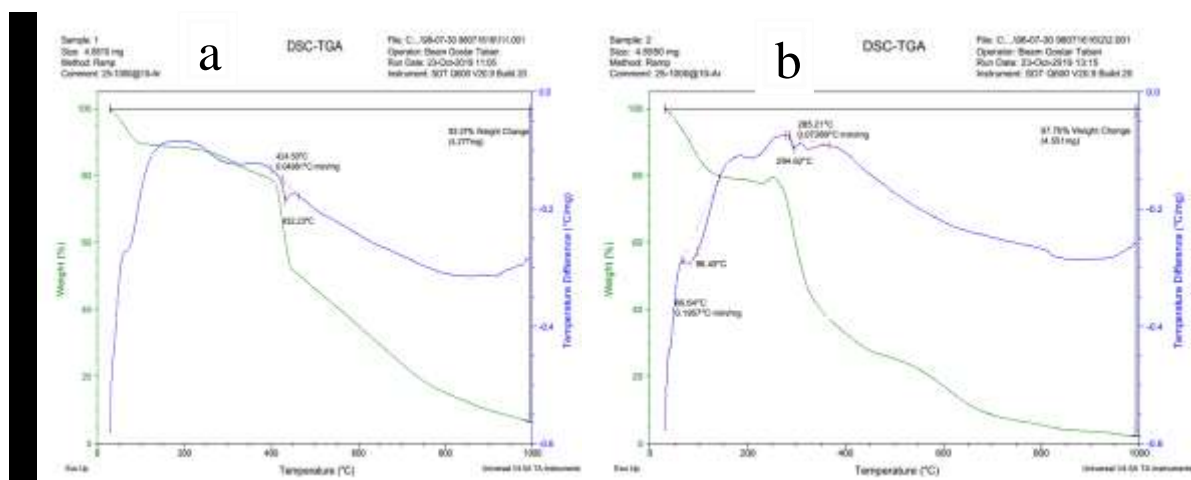
شکل ۴-۲: نمودار طیف EDX ترکیب COF-SO₃H



شکل ۴-۳: تصاویر نقشه برداری EDX از COF-SO₃H

۴-۲-۳- نتایج حاصل از آنالیز وزن سنجی حرارتی TGA

آنالیز وزن سنجی حرارتی، تکنیکی است که در آن مقدار مشخصی از ماده به عنوان تابعی از دما یا زمان تحت یک برنامه دما و اتمسفر کنترل شده، بررسی می شود. پایداری حرارتی برای پلیمرهای COF سنتز شده و مواد سولفونه شده COF-SO₃H با اندازه گیری TGA در دامنه دمایی ۰ تا ۱۰۰۰ درجه سانتی گراد تعیین شده است. نمودارهای TG نمونه ها در شکل (۴-۴) نشان داده شده است. برای COF، هیچ تجزیه ساختاری تا دمایی ۴۳۲ درجه سانتیگراد وجود ندارد، اما پس از آن، شکاف های چارچوب پلیمری COF شروع می شود. در نمودار حرارتی سنجی COF-SO₃H، زیر ۲۰۰ درجه سانتیگراد کاهش وزن ۲۰ درصدی مشاهده می شود که به مولکول های آب مقاطع و جذب شده در نمونه نسبت داده می شود. پس از آن ساختار COF-SO₃H تا دمایی ۲۹۴ درجه سانتیگراد پایدار بوده است که کاهش وزن در ابتدا به تدریج به دلیل شکستن گروه اسید سولفونیک و در نهایت برای تجزیه ساختار آلی COF ایجاد می شود.



شکل ۴-۵: نمودارهای آنالیز وزن سنجی حرارتی TGA، COF (a) و COF-SO₃H (b)

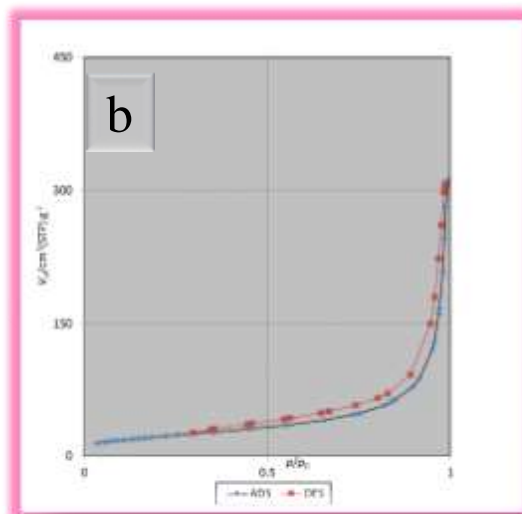
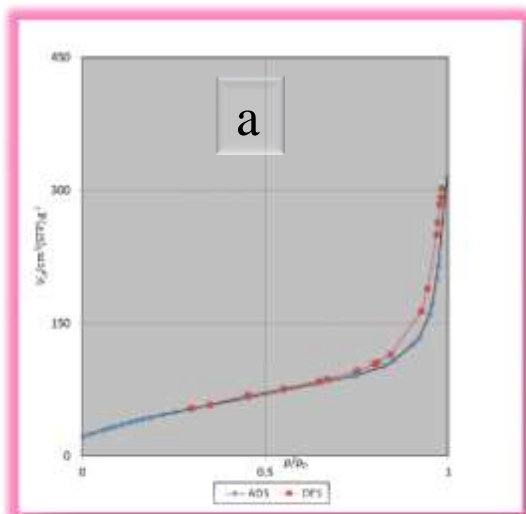
۴-۲-۴- شناسایی ترکیبات COF و COF-SO₃H با استفاده از آنالیز جذب-واجذب گاز نیتروژن (BET):

آنالیز BET یکی از روش های اندازه گیری و بررسی تخلخل های سطحی می باشد. از بین روش های مختلف مورد استفاده در تعیین میزان تخلخل، روش BET مبتنی بر جذب گاز می باشد. در این روش یک لایه کامل از

مولکول‌های ماده جذب شونده روی سطح قرار می‌گیرند. با دانستن ضخامت متوسط یک مولکول می‌توان سطحی که یک مولکول اشغال می‌کند را محاسبه نمود و براساس میزان ماده جذب شده، مساحت سطح کل نمونه را اندازه‌گیری کرد. همان‌طور که در شکل (۴-۶) مشخص است، این دیاگرام یک ایزوترم نوع IV با حلقه جذب-واجذب پرشیب در ناحیه فشار نسبی (P/P0) بین ۰/۴ تا ۰/۸ است که از مشخصه‌های ترکیبات مزوحفره می‌باشد. مساحت سطح COF $166.11 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ و حجم منافذ کل حدود $0.4352 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ بدست آمد پس از سولفوناسیون مساحت پلیمر سولوفونه شده به $79.327 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ با حجم منافذ کل $0.4474 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ کاهش می‌یابد. جدول (۴-۱). با کمال تعجب، اگر چه سطح کاهش یافته است اما حجم منافذ و اندازه منافذ افزایش یافته است، این را می‌توان به پیوندهای انعطاف پذیر نسبت داد که می‌تواند در محیط اسیدی شکسته و اصلاح شود (به عنوان مثال پیوندهای آمینال) تا منافذ بتواند نفس بکشد. و همچنین این نشان دهنده عملکرد خارجی بیشتر از داخلی است.

جدول ۴-۱: مقایسه ویژگی‌های ساختاری حاصل از آنالیز COF BET و COF-SO₃H

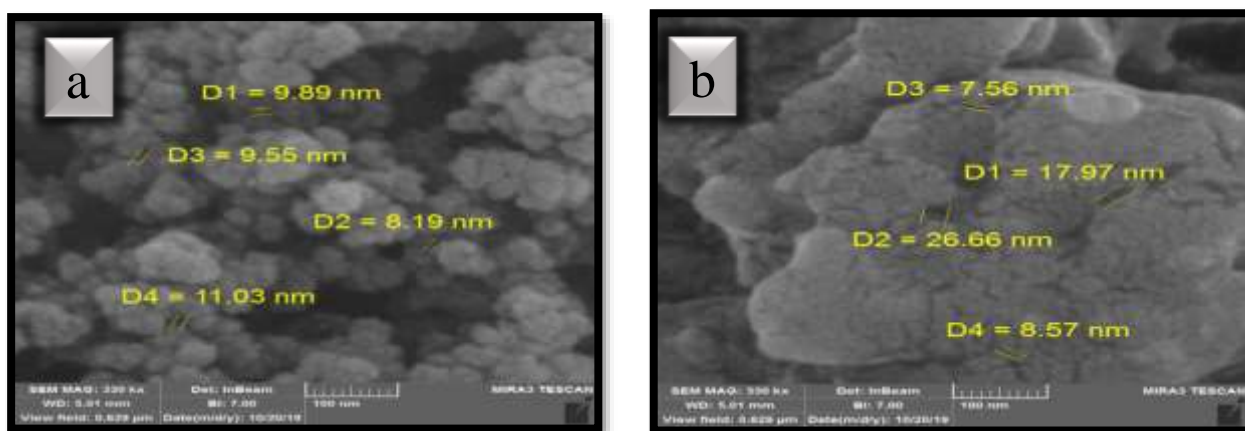
نمونه	مساحت سطح ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)	حجم حفرات کل (cm^3g^{-1})	قطر حفرات (nm)
COF	166.11	0.4352	10.48
COF-SO ₃ H	79.327	0.4474	22.562



شکل ۴-۶: نمودار آنالیز جذب-وا جذب نیتروژن (BET) COF: (a) و COF-SO₃H (b)

۴-۲-۵- نتایج حاصل از آنالیز میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM)

جهت تعیین مورفولوژی سطح ماده ی سنتز شده تکنیک SEM مورد استفاده قرار گرفت. تکنیک میکروسکوپ الکترونی روبشی SEM تصاویری از سطح نمونه با بزرگنمایی بالا را به نمایش می گذارد. خصوصیات ریخت شناسی و ساختاری مواد COF و COF-SO₃H، با استفاده از تجزیه و تحلیل SEM انجام شد (شکل ۴-۷). می توان تصور کرد که COF و COF-SO₃H دارای ساختار نانو با اندازه متوسط حدود ۱۰ نانومتر هستند.



شکل ۴-۷: تصویر آنالیز میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) COF (a) و COF-SO₃H (b)

۴-۳- کاربرد نانوکاتالیزگر COF-SO₃H در سنتز مشتقات هانش

پس از سنتز و شناسایی کاتالیزگر COF-SO₃H، این نانوکاتالیزگر برای سنتز مشتقات هانش مورد استفاده قرار گرفت. ترکیبات هتروسیکلیک حاوی نیتروژن به دلیل فعالیت دامنه دارویی گسترده ای که دارند، مانند ضد تومور، ضد آترواسکلروتیک، وازودیلاتور، محافظت کبدی، برش دهنده برونش و فعالیت ضد دیابت توجه ویژه ای را به خود جلب کرده اند. ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین (DHP) و پلی هیدروکینولین (PHQ) به عنوان هتروسیکل های نیتروژن دار با توجه به دامنه گسترده ای از کاربردهای بیولوژیکی، موقعیت منحصر به فردی در شیمی دارویی دارند. بنابراین، توسعه روش های مصنوعی آسان برای تهیه این هتروسیکل های حاوی نیتروژن از اهمیت بسیاری برخوردار هستند.

۴-۳-۱- بهینه‌سازی شرایط واکنش برای سنتز مشتقات تترازول در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

برای برای بهینه‌سازی شرایط واکنش برای سنتز مشتقات هانش، واکنش بنزآلدهید، اتیل استوآستات و آمونیوم استات (۱، ۲، ۳) به عنوان یک واکنش مدل در حضور مقادیر مختلف کاتالیزور و در دامنه‌ای از دماهای مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این بررسی در جدول (۲-۴) خلاصه شده است.

جدول (۲-۴): بهینه‌سازی شرایط واکنش او ۴ دی هیدروپیریدین استفاده از مقادیر مختلف کاتالیزور و در دماهای

مختلف


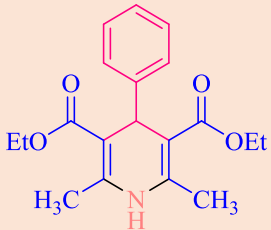
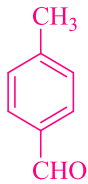
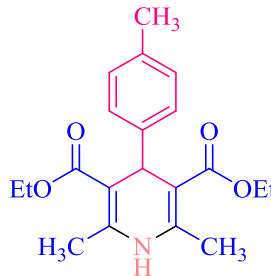
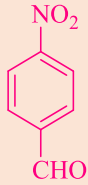
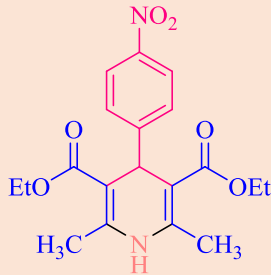
ردیف	(میلی مول) آمونیوم استات	(گرم) کاتالیست	(سانتی گراد) دما	(دقیقه) زمان	(درصد) بازده
۱	۲	۰,۰۲	۸۰	۱۵	۹۱
۲	۱,۵	۰,۰۲	۸۰	۲۰	۸۹
۳	۲	۰,۰۱	۸۰	۳۰	۷۶
۴	۲	۰,۰۲	۹۰	۱۰	۹۳
۵	۲	۰,۰۲	۱۰۰	۱۰	۹۱
۶	۱	۰,۰۲	۸۰	۴۵	۶۲
۷	۱,۵	۰,۰۲	۹۰	۱۵	۹۰
۸	۲	۰,۰۳	۹۰	۱۰	۸۶

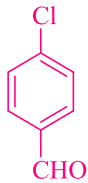
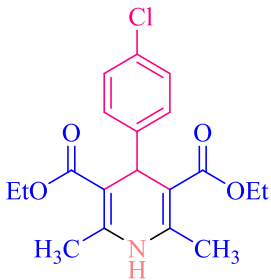
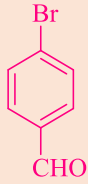
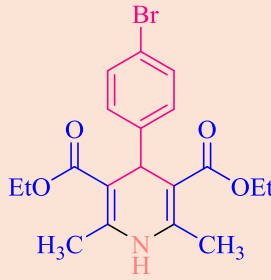
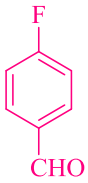
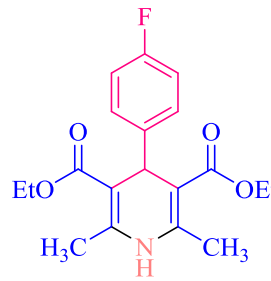
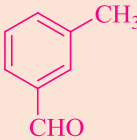
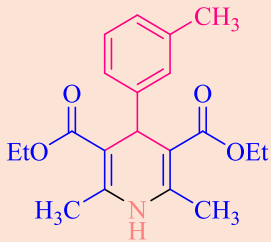
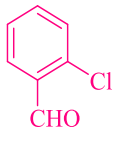
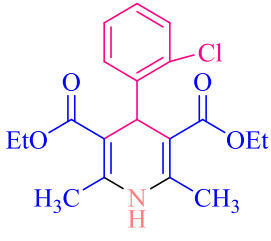
۴-۳-۲- سنتز مشتقات هانش در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

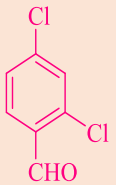
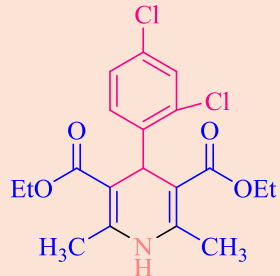
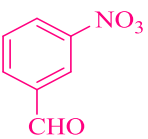
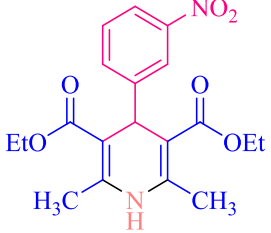
پس از بهینه‌سازی شرایط واکنش، جهت گسترش دامنه‌ی کاربرد این کاتالیزور در سنتز ترکیبات هانش عمومیت این روش در طیف وسیعی از آلدئیدهای آروماتیک، آمونیوم استات و اتیل استو استات (۱، ۲، ۳) تحت شرایط عاری از حلال در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفتند. همانطور که در جدول (۳-۴) مشاهده می‌شود تغییرات ساختاری مربوط به آلدئید و جایگزین‌ها بر روی حلقه آروماتیک تاثیر قابل توجهی در این تغییر ندارد، زیرا محصولات تولید شده با بازدهی بسیار عالی با زمان واکنش نسبتاً کوتاه بدست

آمدند. این نتایج ما را برای ارزیابی روند آماده سازی مشتقات پلی هیدروکینولین تحت همان شرایط واکنش تشویق می کند. بنابراین، تولید آلدهیدهای آروماتیک مختلف با استفاده از اتیل استواسات، دیمدون و آمونیوم استات (۱، ۱۱، ۲) تحت شرایط واکنش بهینه سنتز ۱-۴ دی هیدروپیریدین انجام شد. محصولات با بازده بالا (۸۷٪ - ۹۶٪) به دست آمد. نتایج بدست آمده در (جدول ۴-۴) ذکر شده است.

جدول ۴-۳: سنتز مشتقات ۱-۴ دی هیدروپیریدین در حضور کاتالیزور $\text{COF-SO}_3\text{H}$ در شرایط عاری از حلال و دمای 90°C


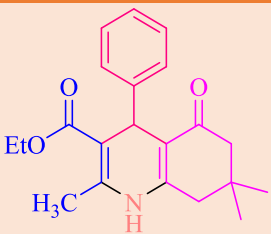
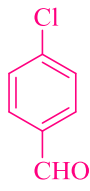
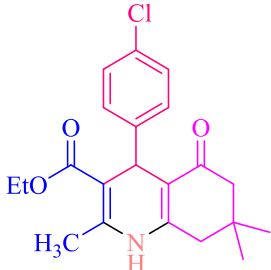
ردیف	آلدهیدهای آروماتیک	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)	نقطه ذوب (سانتی گراد)	نقطه ذوب مرجع (سانتی گراد)
۱		 5a	۱۰	۹۳	۱۵۷-۱۵۹	۱۵۸-۱۶۰ ^{۱۳۲}
۲		 5b	۱۰	۹۵	۱۳۶-۱۳۸	۱۳۵-۱۳۷ ^{۱۳۲}
۳		 5c	۵	۹۵	۱۲۸-۱۳۰	۱۳۰-۱۳۲ ^{۱۳۳}

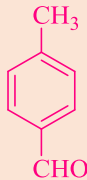
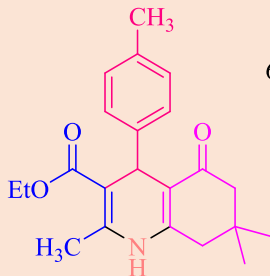
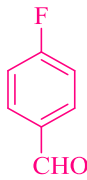
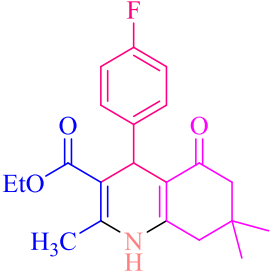
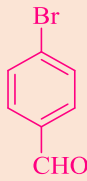
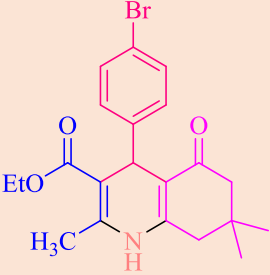
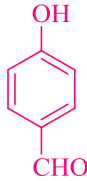
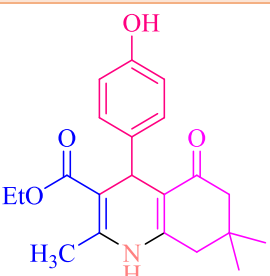
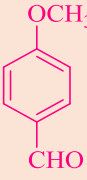
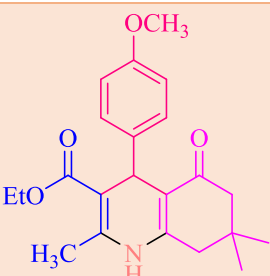
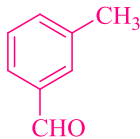
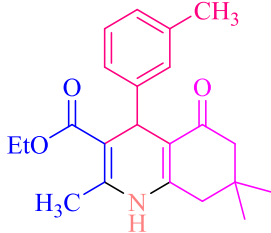
۴		 5d	۵	۹۵	۱۴۲-۱۴۴	۱۴۴-۱۴۵ ^{۱۳۳}
۵		 5e	۵	۹۶	۱۶۲-۱۶۴	۱۶۰-۱۶۲ ^{۱۳۳}
۶		 5f	۱۰	۹۲	۱۵۵-۱۵۷	۱۵۳-۱۵۶ ^{۱۳۳}
۷		 5g	۱۰	۹۲	۱۲۳-۱۲۵	۱۲۲-۱۲۴ ^{۱۳۴}
۸		 5h	۱۰	۸۷	۲۱۴-۲۱۶	۲۱۶-۲۱۸ ^{۱۳۴}

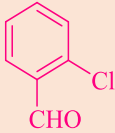
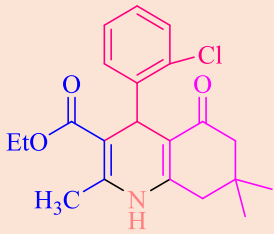
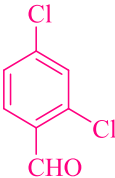
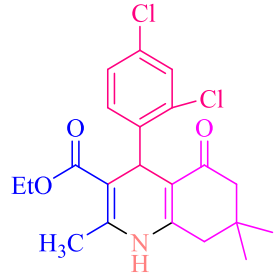
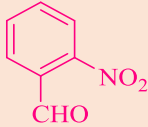
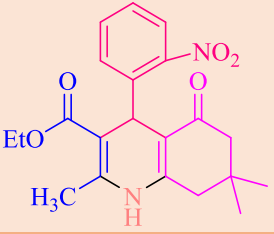
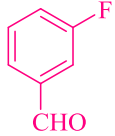
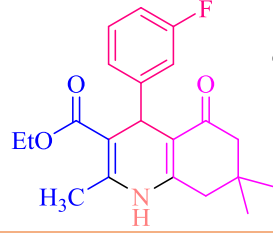
۹		 5i	۱۰	۹۰	۱۰۸-۱۱۰	۱۰۸-۱۱۰ ^{۱۳۴}
۱۰		 5j	۵	۹۴	۱۶۵-۱۶۷	۱۶۶-۱۶۸ ^{۱۳۴}

جدول ۳-۴: سنتز مشتقات پلی هیدروکینولین در حضور کاتالیزور COF-SO₃H در شرایط عاری از حلال و دمای °C

۹۰

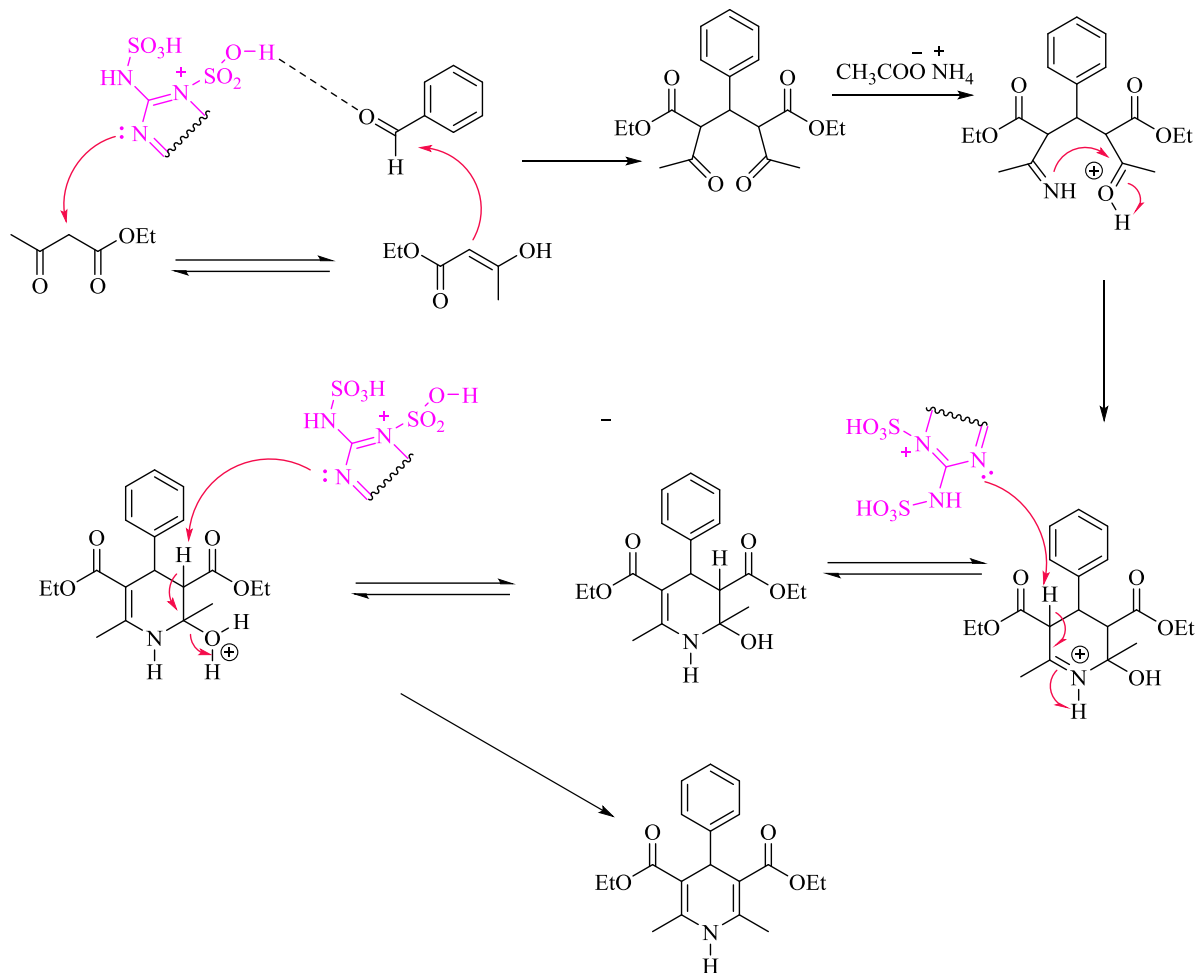
ردیف	مشتق های آلدهیدی	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب (°C)	مرجع نقطه ذوب (°C)
۱		 6a	۵	۹۶	۲۰۳-۲۰۱	۲۰۲-۲۰۴ ^{۱۳۰}
۲		 6b	۵	۹۵	۲۴۴-۲۴۲	۲۴۴ ^{۱۳۵} -۲۴۴

۳		 6c	۵	۹۶	۲۶۴-۲۶۲	۲۶۲ ^{۱۳۵} -۲۶۰
۴		 6d	۵	۹۶	۱۸۸-۱۸۶	۱۸۷ ^{۱۳۶} -۱۸۵
۵		 6e	۵	۹۵	۲۵۱-۲۴۹	۲۵۲-۲۵۴ ^{۱۳۷}
۶		 6f	۱۰	۸۸	۲۳۶-۲۳۴	۲۳۴ ^{۱۳۷} -۲۳۲
۷		 6g	۱۰	۸۷	۲۵۳-۲۵۱	۲۵۵ ^{۱۳۷} -۲۵۴
۸		 6h	۵	۹۰	۲۵۹-۲۵۷	۲۵۸ ^{۱۳۷} -۲۵۶

۹			۱۰	۹۲	۲۰۹-۲۰۷	۲۱۰ ^{۱۳۷} -۲۰۸
۱۰			۵	۹۴	۲۴۴-۲۴۲	۲۴۲ ^{۱۳۷} -۲۴۰
۱۱			۵	۹۲	۲۰۶-۲۰۴	۲۰۶ ^{۱۳۷} -۲۰۴
۱۲			۱۰	۹۳	۲۴۳-۲۴۱	۲۴۵ ^{۱۳۷} -۲۴۲

۳-۳-۴- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز هانش در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

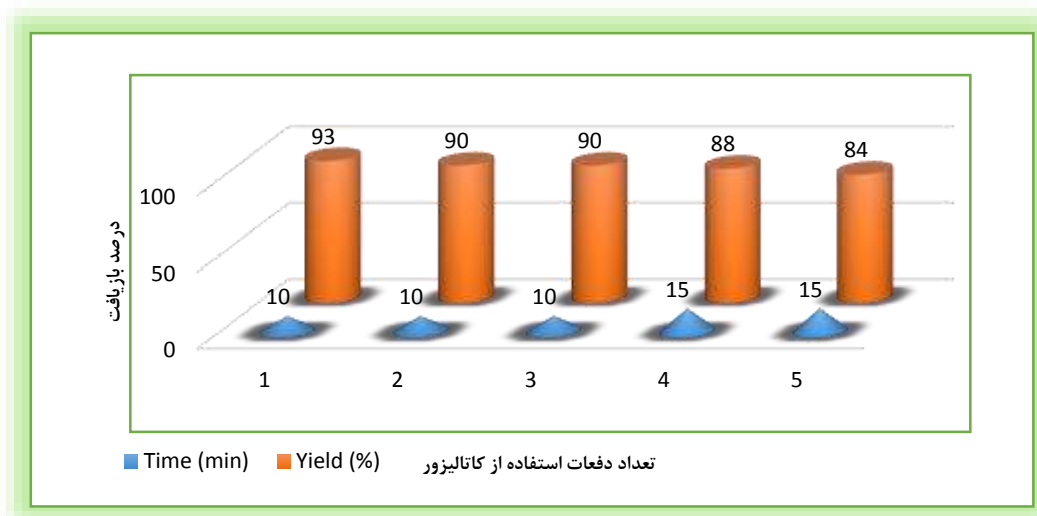
بر اساس گزارشات پیشین در زمینه سنتز مشتقات هانش با استفاده از کاتالیزگرهای مختلف در منابع علمی، مکانیسم زیر برای سنتز هانش پیشنهاد می‌شود. در ابتدا می‌توان فرض کرد که این واکنش از طریق یک تجمع هیدروژن و یک واکنش تراکم نووناگل انجام می‌شود. پس از حمله هسته‌ای از دیگر مولکول اتیل استوات، تشکیل ایمین بعدی با آمونیاک آزاد شده از آمونیوم استات اتفاق می‌افتد. پس از حذف آب، ۱،۴-دی هیدروپیریدین آماده می‌شود (طرح ۱-۴).



طرح ۴-۱: مکانیسم سنتز هانش در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

۴-۳-۴- باز یافت و استفاده مجدد از کاتالیزگر COF-SO₃H در واکنش سنتز هانش

با توجه به اصول شیمی سبز و همچنین اظهارات شیمی پایدار، قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزور در واکنش اتیل استواسات، بنزآلدئید و آمونیوم استات مورد بررسی قرار گرفت. در این حالت پس از اتمام واکنش، کاتالیزور پس از جداسازی توسط اتانول ۳ الی ۴ مرتبه شسته شد و پس از آن در دمای ۶۰ درجه به مدت ۶ ساعت در آون خشک شد و سپس کاتالیزور بازیابی شده جهت واکنش های مشابه مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داده شده در شکل (۴-۸) نشان می دهد که کاتالیزور می تواند حداقل برای پنج دوره فقط با کاهش جزئی فعالیت کاتالیزوری مورد استفاده قرار گیرد.



شکل ۴-۸: نمودار بازبافت و استفاده مجدد از نانو کاتالیزور $\text{COF-SO}_3\text{H}$

۵-۳-۴- مقایسه کارایی کاتالیزگر $\text{COF-SO}_3\text{H}$ با دیگر کاتالیزگرهای بکار رفته برای سنتز هانش

در نهایت، برای نشان دادن برتری روش حاضر در مقایسه با سایر کاتالیزورها، ما نتایج کاتالیزور خود را با نتایج کاتالیزورهای که جهت سنتز واکنش DHP و PHQ گزارش شده بود مقایسه کردیم، نتایج نشان داده شده در جدول (۴-۹) حاکی از این هست که برخی از مراحل قبلی به زمان واکنش طولانی (و ۴، ۳، ۵، ۶) یا بارگذاری کاتالیزور زیاد نیاز داشته اند (ورودی ۱، ۲، ۵، ۷). این نتایج به وضوح نشان می دهد که روش ارائه شده می تواند به عنوان یک کاتالیزور اسیدی مفید در سنتز آلی استفاده شود.

جدول ۴-۱۰: مقایسه کاتالیزور نانوساختار $\text{COF-SO}_3\text{H}$ با دیگر کاتالیست ها در سنتز هانش

ردیف	کاتالیست	شرایط واکنش		زمان (دقیقه)	بازده (درصد)	مقدار کاتالیست بارگذاری شده	مرجع
		حلال	سانتی/دما/گراد				
۱	2,4,6-trichloro (1,3,5)triazine	بدون حلال	۲۵	۳۰	۹۴	۱۰مول %	[۱۳۸]
۲	ionic liquid	اتانول	رفلاکس	۸	۹۷	۱۰مول %	[۱۳۹، ۱۴۰]
۳	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	اتانول	r.t	۳۰۰	۹۰	۵مول %	[۱۴۱]
۴	silica gel/ NaHSO_4	بدون حلال	r.t	۳۶۰	۸۵	۵مول %	[۱۴۲]

۵	L-proline	اتانول	رفلاکس	-۴۲۰ ۳۶۰	۸۱-۹۲	۱۰مول %	[۱۴۳]
---	-----------	--------	--------	-------------	-------	---------	-------

۴-۳-۶- اطلاعات طیفی مربوط به دومونه از محصولات هانش بدست آمده :

2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-(4-Bromophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (6e) (Table 3 entry 5) : Yield :95%; m.p 249–251°C (Lit. 252–254°C)³⁸; IR (KBr) ν_{\max} : 3273, 3203, 3074, 1703, 1648, 1279, 1213.; ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.18 (t, *J* 7 Hz, 3H), 2.09–2.26 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 4.06 (q, *J* 6.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.15 (d, *J* 8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* 8 Hz, 2H). ¹³C NMR (250 MHz, CDCl₃): 15.2, 20.3, 28.0, 30.4, 33.6, 37.3, 41.9, 51.6, 60.9, 106.6, 112.6, 120.8, 130.8, 131.9, 144.8, 147.1, 149.6, 168.2, 196.6.

4-(3-nitro-phenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (5j) (Table 2 entry 10): Yield: 94% ; m.p 166-168 °C (Lit. 166-168°C)⁴²; IR (KBr) ν_{\max} : 3345.61, 3091.14, 2987.30, 1689.11, 1648.32, 1373.61; ¹H- NMR (ppm): (t, 6H, CH₃) 1.215, (s, 6H, CH₃) 2.294, (m, 4H, CH₂) 4.086, (s, 1H, CH) 4.951, (s, 1H, NH) 6.125, (d, 2H, CH) 7.324, (d, 2H, CH) 7.165; ¹³C- NMR (ppm): 18.9, 13.6, 30.8, 130.5, 60.6, 148.2, 123.7, 145.7, 100.8, 165.8, 142.7.

۴-۴- کاربرد نانوکاتالیزگر COF-SO₃H در سنتز مشتقات زانتن ها

زانتن ها جزء دسته ی مهمی از هتروسیکل های فعال از نظر زیستی بوده و به دلیل داشتن نقش های فراوان مانند کاربرد در صنایع رنگ، فناوری لیزرو خواص درمانی و بیولوژیکی توجه ویژه ای را به خود جلب کرده است. بنابراین، توسعه روش های سنتز آسان برای تهیه این هتروسیکل ها از اهمیت بسیاری برخوردار هستند. رایج ترین روش سنتز زانتن دیون ها شامل تراکم آلدئید ها با دیمدون در حضور کاتالیزگر های تترابوتیل آمونیوم هیدروژن سولفات، PMA – SiO₂، MCM-41-SO₃H، H₂SO₄ در آب و غیره می باشد. با این وجود در برخی از روش های موجود اشکالاتی از قبیل آلودگی های محیطی ناشی از استفاده ی حلال های آلی، زمان طولانی واکنش، سمی بودن شرایط واکنش، راندمان های غیر رضایت بخش و روش کار پیچیده، وجود دارد. بنابراین ارائه روشی کارآمد و آسان برای غلبه بر این مشکلات امری ضروری می باشد در این پژوهش روشی سبز

و کارآمد برای سنتز مشتقات زانتن ها با راندمان های بالا از تراکم آلدهید های گوناگون و دیمدون که توسط کاتالیزگر مذکور تحت شرایط بدون حلال انجام می شود، گزارش کردیم. مزیت های عمده روش حاضر عبارتند از: شرایط واکنش بدون حلال، راندمان خوب تا عالی و سنتز آسان.

۴-۴-۱- بهینه سازی شرایط واکنش برای سنتز مشتقات زانتن ها در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

برای بررسی کارایی کاتالیزور COF-SO₃H، در تهیه مشتقات ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن ، واکنش بین ۱ میلی مول بنزالدهید و ۲ میلی مول بتافتول در شرایط بدون حلال انتخاب شد. به عنوان یک بستر مدل ساده در ابتدا ما تلاش خود را برای شناسایی مناسب ترین شرایط واکنش برای سنتز مشتقات ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن ادامه دادیم. اثر پارامترهای مختلف واکنش مانند دمای واکنش، مقدار کاتالیزور و زمان واکنش در واکنش مدل بررسی شد. همانطور که مطالعات بهینه سازی در جدول (۴-۱۱) نشان داده شده است، هنگامی که واکنش در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد با حضور ۰/۰۲ گرم COF-SO₃H انجام شد، عملکرد عالی در مدت زمان کوتاهی بدست آمد (جدول ۲ ، ورودی ۶).


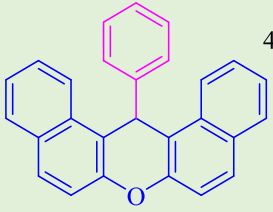
جدول (۴-۱۱): بهینه سازی شرایط واکنش ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن با استفاده از مقادیر مختلف کاتالیزور و در دماهای مختلف

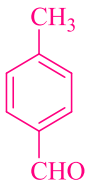
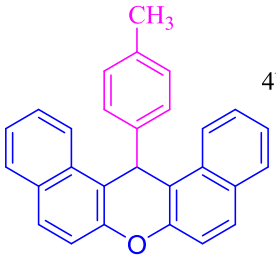
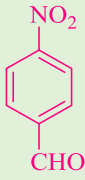
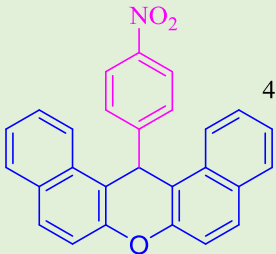
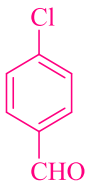
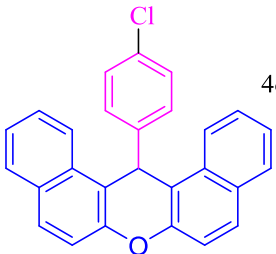
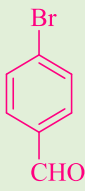
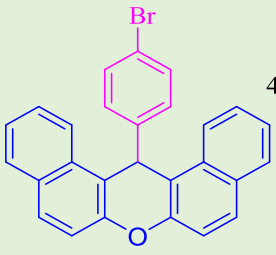
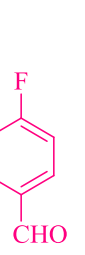
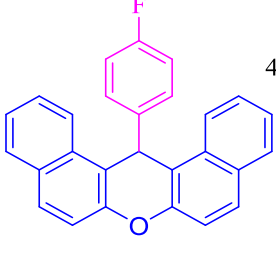
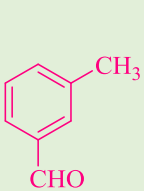
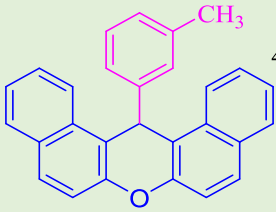
ردیف	کاتالیست (گرم)	دما (سانتی گراد)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	۰	۱۰۰	۳۶۰	۹
۲	۰,۰۱	۹۰	۳۰	۷۹
۳	۰,۰۱	۱۰۰	۲۵	۸۲
۴	۰,۰۲	۱۰۰	۵	۹۲
۵	۰,۰۲	۹۰	۵	۹۴
۶	۰,۰۲	۸۰	۱۵	۸۶
۷	۰,۰۳	۸۰	۱۵	۹۰
۸	۰,۰۳	۹۰	۵	۹۰
۹	۰,۰۳	۱۰۰	۵	۹۵

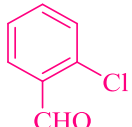
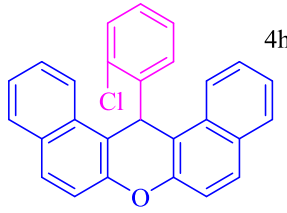
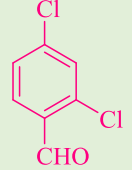
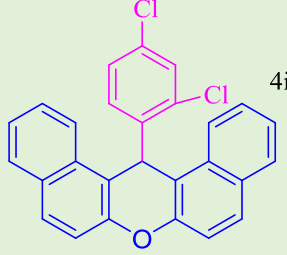
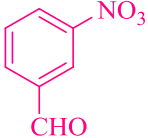
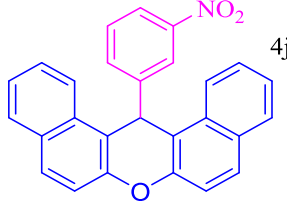
۴-۴-۲- سنتز مشتقات زانتن در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

با استفاده از این شرایط بهینه شده، جهت گسترش دامنه ی کاربرد این کاتالیزور در سنتز مشتقات زانتن عمومیت این روش در طیف وسیعی از آلدئیدهای آروماتیک، آمونیوم استات و اتیل استو استات (۲،۲،۱) تحت شرایط عاری از حلال در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد مورد بررسی قرار گرفتند. قابل ذکر است که تنوع ساختاری مربوط به آلدئید و جایگزینهای آن بر روی حلقه معطر تأثیر قابل توجهی در این تغییر نداشت، زیرا مشتقات ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن در راندمان بالا تا عالی با زمان واکنش کوتاه بدست آمدند. جدول (۱۲-۴)، ورودی (۱-۱۰).. پس از استفاده موفقیت آمیز از کاتالیزور نانوساختار COF-SO₃H در سنتز ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن در بازده خوب، تصمیم گرفتیم کاربرد آن را برای تهیه ۱۰۸-دی اکسواکتاهیدرو زانتن آزمایش کنیم. بنابراین با واکنش بین دیمدون (۲ میلی مول) و آلدئیدهای معطر مختلف (۱ میلی مول) تحت شرایط مشابهی که برای تهیه ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن ها استفاده شد، سنتز مشتقات ۸ و ۱-دی اکسواکتاهیدرو زانتن ها تولید گردید، همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، محصولات با بازده خوب و زمان کوتاه به دست آمد (جدول ۴-۱۳، ورودی ۱-۱۰).

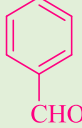
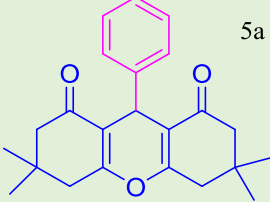
جدول ۴-۱۲: سنتز مشتقات ۱۴ آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن ها در حضور کاتالیزور COF-SO₃H در شرایط عاری از حلال و دمای ۹۰°C


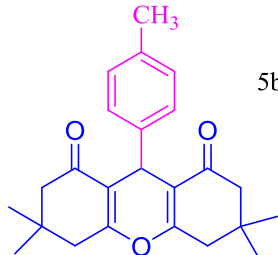
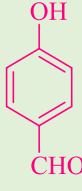
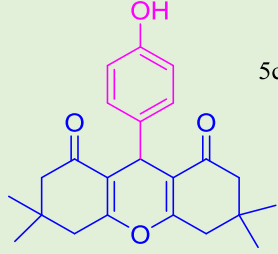
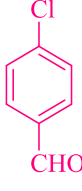
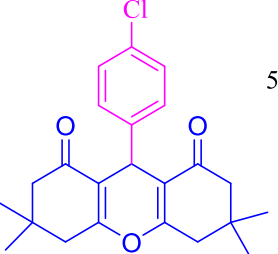
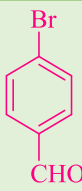
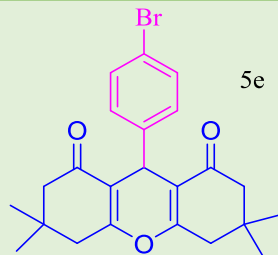

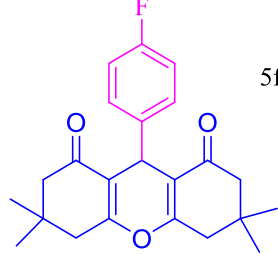
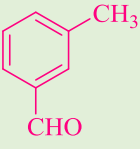
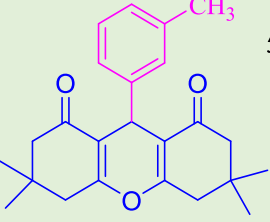
ردیف	R	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب (سانتی گراد)	نقطه ذوب سانتی (مرجع گراد)
۱			۵	۹۴	۱۹۱-۱۹۳	۱۹۰-۱۹۱ ^{۱۴}

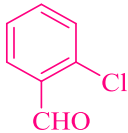
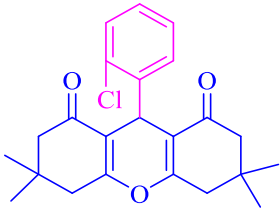
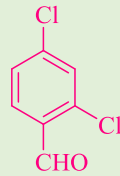
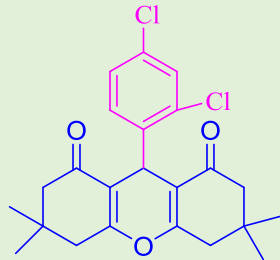
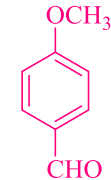
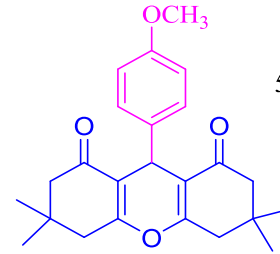
۲		 4b	۱۰	۹۶	۲۲۵-۲۲۷	۲۲۷-۲۲۸ ^{۱۴۴}
۳		 4c	۵	۹۶	۳۱۲-۳۱۴	۳۱۰-۳۱۲ ^{۱۴۴}
۴		 4d	۵	۹۶	۲۸۹-۲۹۱	۲۸۵-۲۸۷ ^{۱۴۵}
۵		 4e	۵	۹۵	۲۹۸-۳۰۰	۲۹۶-۲۹۷ ^{۱۴۵}
۶		 4f	۵	۹۵	۲۴۱-۲۴۳	۲۳۹-۲۴۰ ^{۱۴۵}
۷		 4g	۱۰	۸۹	۱۹۷-۱۹۸	۱۹۸-۲۰۰ ^{۱۴۵}

۸		 4h	۱۰	۹۰	۲۱۶-۲۱۸	۲۱۴-۲۱۶ ^{۱۴۵}
۹		 4i	۵	۹۰	۲۵۰-۲۵۲	۲۵۳-۲۵۳ ^{۱۴۵}
۱۰		 4j	۵	۹۲	۲۱۲-۲۱۳	۲۱۱-۲۱۲ ^{۱۴۵}

جدول ۴-۱۳: سنتز مشتقات ۸ و ۱-دی اکسو اکتا هیدرو زانتن ها در حضور کاتالیزور $\text{COF-SO}_3\text{H}$ در شرایط عاری از حلال و دمای 90°C

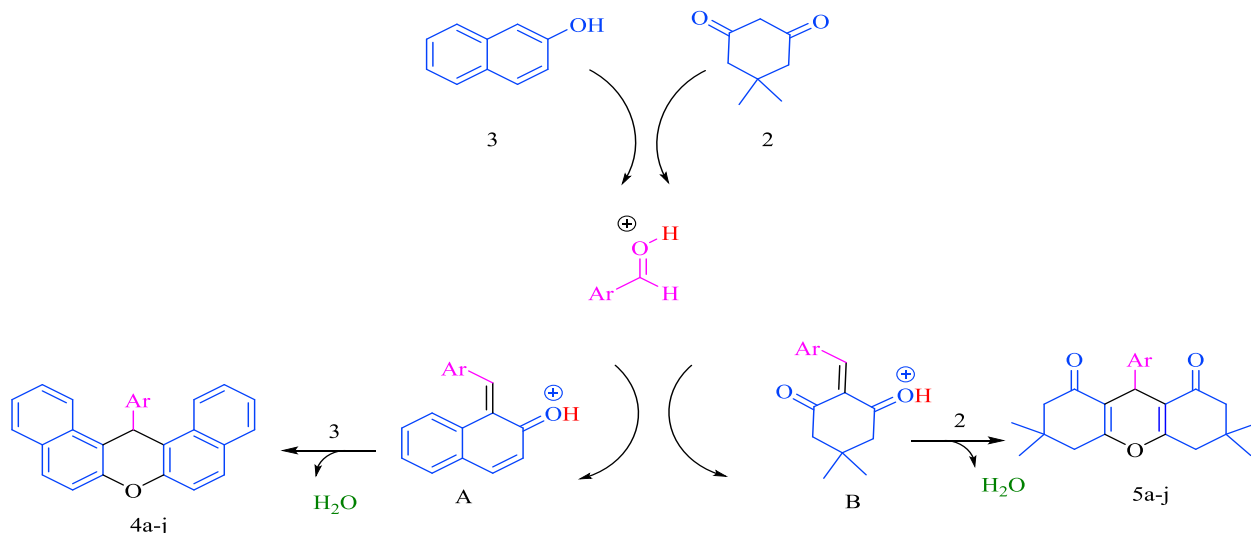
ردیف	آلدهیدهای آروماتیک	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب (سانتی گراد)	نقطه ذوب (سانتی مرجع گراد)
۱		 5a	۵	۹۶	۲۰۵-۲۰۷	۲۰۴-۲۰۶ ^{۱۴۶}

۲		 5b	∆	۹۵	۲۱۷-۲۱۹	۲۱۶-۲۱۸ ^{۱۴۶}
۳		 5c	۱۰	۹۰	۲۴۴-۲۴۶	۲۴۶-۲۴۸ ^{۱۴۷}
۴		 5d	∆	۹۶	۲۲۸-۲۳۰	۲۲۶-۲۲۸ ^{۱۴۷}
∆		 5e	∆	۹۵	۲۳۸-۲۴۰	۲۴۰-۲۴۱ ^{۱۴۷}
۶		 5f	∆	۹۱	۲۲۶-۲۲۷	۲۲۴-۲۲۶ ^{۱۴۷}
۷		 5g	۱۰	۹۴	۲۰۶-۲۰۸	۲۰۶-۲۰۸ ^{۱۴۸}

۸		 5h	۱۰	۹۳	۲۲۵-۲۲۷	۲۲۴-۲۲۵ ^{۱۴۸}
۹		 5i	۱۰	۹۵	۲۴۸-۲۵۰	۲۵۱-۲۵۳ ^{۱۴۸}
۱۰		 5j	۱۰	۹۲	۲۴۰-۲۴۲	۲۴۱-۲۴۲ ^{۱۴۸}

۳-۴-۴- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز زانتن ها در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

مکانیسم قابل قبولی در طرح (۴-۲) نقش COF-SO₃H را در سنتز ۱۴-آریل-۱۴-H دی بنزو (a,j) زانتن و ۸-۱ دی اکسو اکتا هیدرو زانتن نشان می دهد. در ابتدا، آلدهید توسط پروتون حاصل از COF-SO₃H فعال می شود و در مرحله بعد، آلدهید گروه کربونیل توسط نوکلئوفیل بتافتول (۳) یا دیمدون (۲) مورد حمله قرار می گیرد تا محصولات واسطه ی (A, B) ایجاد شود. افزودن ترکیب (۳) یا (۲) به این واسطه ها، محصول اضافی حلقوی را می دهد، که با حذف یک مولکول H₂O تحت چرخش درون مولکولی قرار می گیرد تا مشتقات زانتن مورد نظر را تأمین کند.

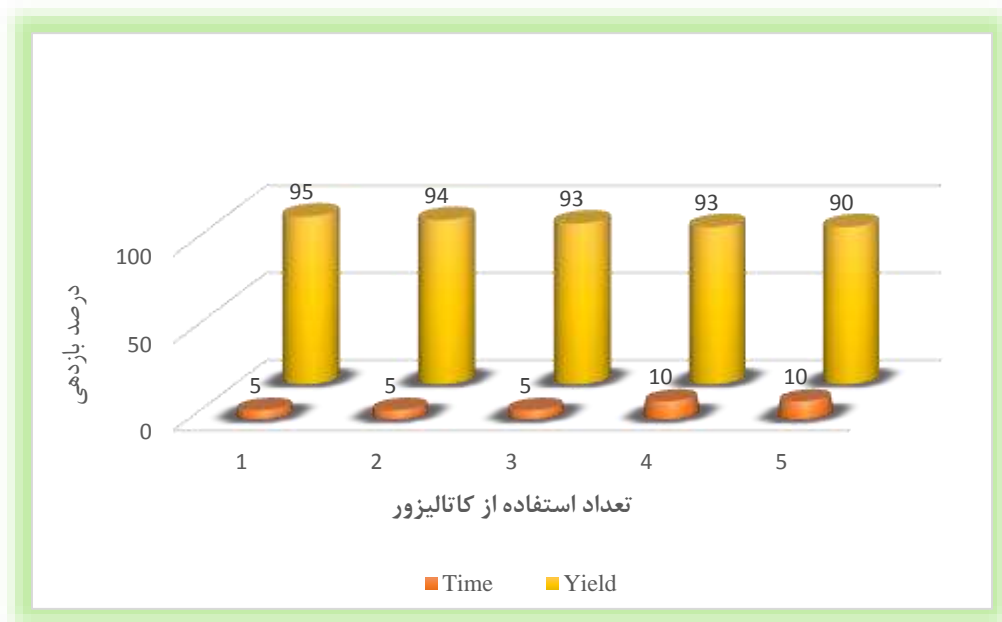


طرح ۴-۲: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز تترازول در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

۴-۴-۴- باز یافت و استفاده مجدد از کاتالیزگر COF-SO₃H در واکنش سنتز زانتن ها

با توجه به اصول شیمی سبز و همچنین اظهارات شیمی پایدار، قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزور در واکنش دیمدون و بنزالدئید ارزیابی شد. در این حالت، پس از اتمام واکنش کاتالیزور پس از جداسازی توسط اتانول ۳ الی ۴ مرتبه شسته شد و پس از آن در دمای ۶۰ درجه به مدت ۵ ساعت در آون خشک شد و سپس کاتالیزور بازیابی شده جهت واکنش های مشابه مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داده شده در شکل (۹-۴) نشان می دهد که کاتالیزور می تواند حداقل برای پنج دوره فقط با کاهش جزئی فعالیت کاتالیزوری مورد استفاده قرار گیرد. با همان روش، قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور در بتانفتول در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد در شرایط بدون حلال مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در شکل (۱۰-۴) نشان داده شده است، کاتالیزور در این واکنش می تواند حداقل پنج بار بدون کاهش قابل توجه در این کاتالیزور نانو ساختار متخلخل مورد استفاده مجدد قرار گیرد.

شکل ۴-۹: نمودار باز یافت و استفاده مجدد از نانو کاتالیزور COF-SO₃H



شکل ۴-۱۰: نمودار باز یافت و استفاده مجدد از نانو کاتالیزور COF-SO₃H

۵-۴-۴- مقایسه کارایی کاتالیزگر COF-SO₃H با دیگر کاتالیزگرهای بکار رفته برای سنتز زانتن ها

در نهایت برای نشان دادن شایستگی این روش ، ما کاتالیزور خود را با برخی دیگر از کاتالیزورهای گزارش شده مقایسه کردیم. از جدول (۴-۱۴) مشخص است که نتایج روش ما در این مقاله از نظر مقدار کاتالیزور ، زمان واکنش یا عملکرد محصول نسبت به بیشتر روشهای گزارش شده پیشین برتر است

جدول ۴-۱۴: مقایسه کاتالیزور نانو ساختار COF-SO₃H با دیگر کاتالیست ها در سنتز زانتن ها

ردیف	کاتالیست	شرایط		زمان (دقیقه)	بازده (%)	کاتالیست بارگذاری شده مول %/گرم	مرجع
		حلال	سانتی/دما گراد				
۱	Cyanuric chloride	بدون حلال	۱۱۰	۴۲	۹۴	۲۰ مول درصد	[۱۴۹]
۲	AcOH-H ₂ SO ₄	متانول	۸۰	۴۳۸۰	۶۰	۱۰۰ مول %	[۱۵۰]
۳	NbCl ₅	دی کلرومتان	۲۵	۲۸۸۰	۹۰	۲۵ مول %	[۱۵۱]

۴	Sulfamic acid	بدون حلال	۱۲۵	۴۸۰	۹۳	۱۰ مول %	[۱۵۲]
۵	[Msim]Cl	بدون حلال	۱۲۰	۳۰	۹۳	۱۵ مول %	[۱۵۳]
۶	PVPP-BF ₃	بدون حلال	۱۲۰	۹۰	۹۴	۰,۰۵ گرم	[۱۵۴]
۷	[Et ₃ N- SO ₃ H][MeSO ₃]	بدون حلال	۱۱۰	۳۵	۹۶	۰,۰۲۵ گرم	[۱۵۵]
۸	COF-SO ₃ H	بدون حلال	۹۰	۵-۱۰	۸۸-۹۶	۸,۲ مول درصد	Present work

۴-۵- کاربرد نانوکاتالیزگر COF-SO₃H در سنتز مشتقات 1H-پیرازولو (a-۲b) فتالازین ۵،۱۰-

دی اون

مشتقات فتالازین دارای اثرات زیست شناختی و دارویی گسترده ای از قبیل ضد سرطان، ضد حساسیت، ضد تشنج، ضد ویروس و ضد تومور می باشند. با توجه به اینکه سنتز، واکنش ها و خواص دارویی فتالازین ها بخش قابل ملاحظه ای از شیمی هتروسیکل را تشکیل می دهد، لذا ارائه سنتزهای جدید یا بهبود روش های سنتزی می تواند از اهمیت بسزایی برخوردار باشد توجه به شیمی سبز که گامی بزرگ در شیمی و همچنین محافظت از محیط زیست می باشد، امروزه اهمیت بسیار زیادی پیدا کرده است. با توجه به اینکه انجام واکنش های عاری از حلال (حذف حلال) جلوگیری از تشکیل محصولات فرعی و افزایش سرعت واکنش می تواند بسیاری از عامل های مورد نظر شیمی سبز را تامین نماید، لذا ما بر آن شدیم تا با استفاده از فتال هیدرازید، دیمدون و مشتقات بنزالدهید، 1H-پیرازولو (b-2a) فتالازین 5، 10-دی اون ها را با استفاده از کاتالیزور COF-SO₃H انجام دهیم.

۴-۵-۱- بهینه سازی شرایط واکنش برای سنتز مشتقات 1H-پیرازولو (b-2a) فتالازین 5، 10-دی اون در حضور کاتالیزگر COF-SO₃H

در مرحله اول، برای بهینه سازی شرایط واکنش در تهیه مشتقات سنتز تک ظرف و آسان از مشتقات 1H-پیرازولو (b-2a) فتالازین 5، 10-دی اون ها، واکنش بین سه جز فتال هیدرازید (1 میلی مول)، دیمدون (1 میلی مول) و بنزالدهید (1،1 میلی مول) را در در مقادیر مختلف کاتالیزور و دما در غیاب و حضور COF-SO₃H در شرایط بدون حلال مورد بررسی قرار گرفتند همانطور که مطالعات بهینه سازی در جدول (4-15) نشان داده شده است، هنگامی که واکنش در دمای 90 درجه سانتیگراد با حضور 0/02 گرم COF-SO₃H انجام شد، عملکرد عالی در مدت زمان کوتاهی بدست آمد (جدول 4-15، ورودی 3).

جدول 4-15: بهینه سازی مشتقات سنتز تک ظرف و آسان از مشتقات 1H-پیرازولو (b-2a) فتالازین 5، 10-دی اون ها

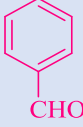
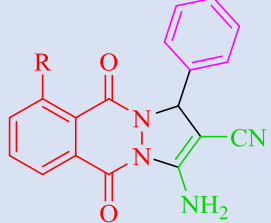

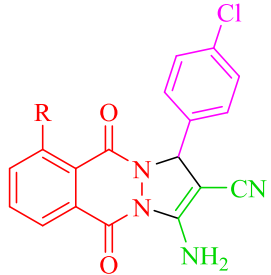
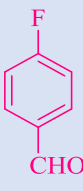
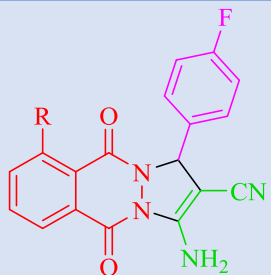
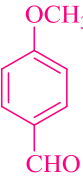
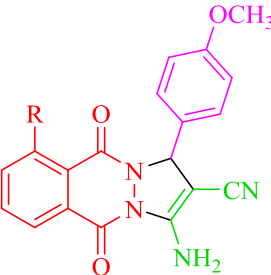
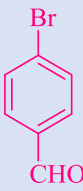
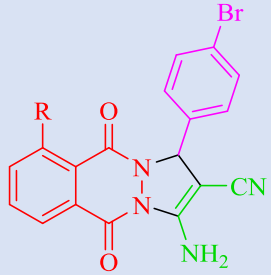
بازده (%)	زمان (دقیقه)	دما (سانتی گراد)	مقدار کاتالیست (گرم)	ردیف
-	۶۰	۱۰۰	۰	۱
۷۸	۲۰	۱۰۰	۰,۰۱	۲
۹۵	۵	۱۰۰	۰,۰۲	۳
۹۵	۵	۱۰۰	۰,۰۳	۴
۷۸	۴۰	۸۰	۰,۰۲	۵
-	۶۰	۲۵	۰,۰۲	۶
۳۵	۶۰	۶۰	۰,۰۲	۷

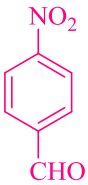
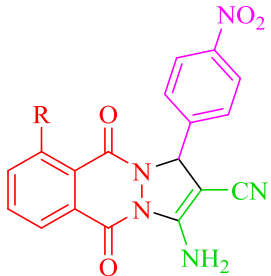
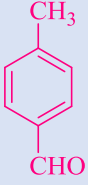
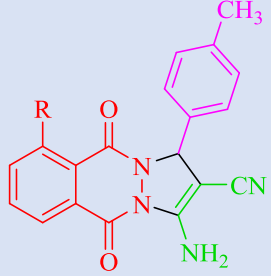
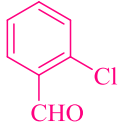
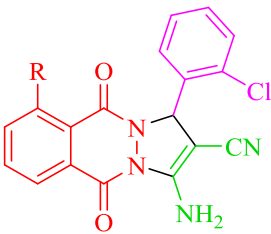
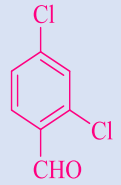
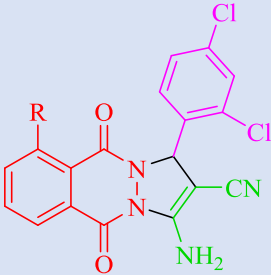
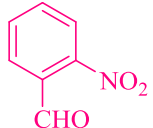
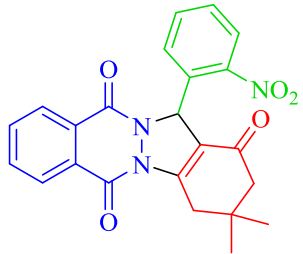
۲-۵-۴- سنتز مشتقات 1H-پیرازولو (b-۲و۱) فتالازین ۵،۱۰-دی اون در حضور کاتالیزگر COF-

SO₃H

پس از فرایند بهینه سازی، به منظور ارزیابی کارایی این پروتکل، انواع مختلفی از آلدئیدهای آروماتیک حاوی الکترون دهنده و گروه های الکترون کشنده با فتالئیدرازید و دیمدون تحت شرایط بهینه مورد بررسی قرار گرفتند. قابل ذکر است که تنوع ساختاری مربوط به آلدئید و جایگزین های آن بر روی حلقه آروماتیک تأثیر قابل توجهی در این تغییر نداشت، زیرا مشتقات 1H-پیرازولو (b-۲و۱) فتالازین ۵،۱۰-دی اون ها در راندمان بالا تا عالی با زمان واکنش کوتاه بدست آمدند. (جدول ۴-۱۶، ردیف ۱-۱۲). پس از استفاده موفقیت آمیز از کاتالیزور نانوساختار COF-SO₃H در سنتز 1H-پیرازولو (b-۲و۱) فتالازین ۵،۱۰-دی اون در بازده خوب، تصمیم گرفتیم کاربرد آن را برای تهیه 2H - ایندازولو (b-۱و۲) فتالازین-۵و۱۰-تریون ها آزمایش کنیم. بنابراین با واکنش بین مالونیتریل (۲ میلی مول)، فتالئیدرازید (۱ میلی مول) و آلدئیدهای آروماتیک مختلف (۱ میلی مول) تحت شرایط مشابهی که برای تهیه 1H-پیرازولو (b-۲و۱) فتالازین ۵،۱۰-دی اون استفاده شد سنتز مشتقات H-2 ایندازولو (b-۱و۲) فتالازین-۵و۱۰-تریون ها تولید گردید، همانطور که در جدول (۴-۱۷، ردیف ۱-۱۰) نشان داده شده است، محصولات با بازده خوب و زمان کوتاه به دست آمد.

جدول ۴-۱۶: سنتز مشتقات 1H-پیرازولو (b-۲و۱) فتالازین ۵،۱۰-دی اون ها در حضور کاتالیزور COF-SO₃H در شرایط عاری از حلال و دمای ۹۰°C

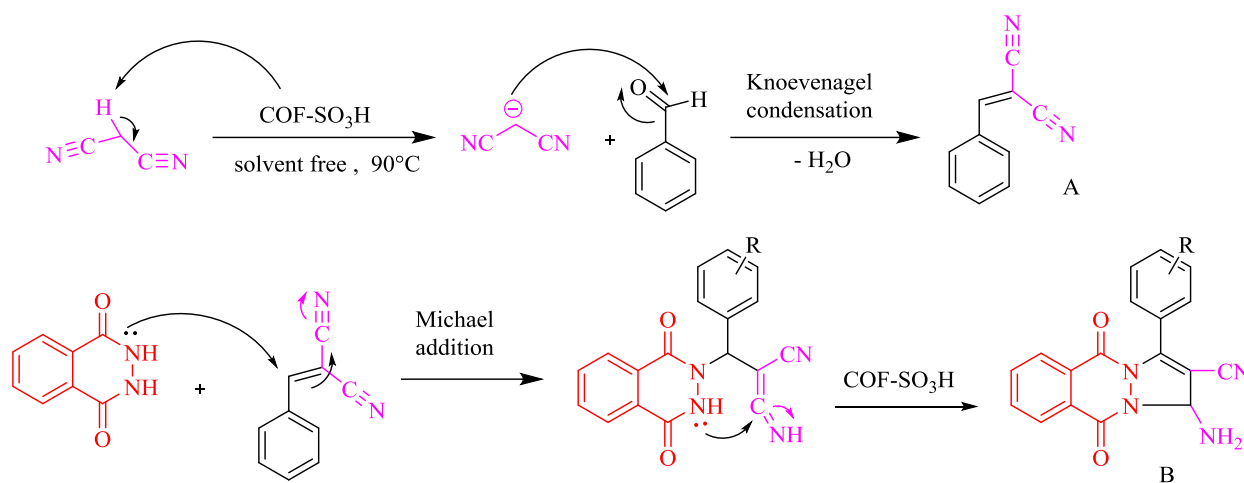
ردیف	آلدهیدهای آروماتیک	محصول	زمان بازده	نقطه ذوب (سانتی گراد)	نقطه ذوب مرجع (سانتی گراد)
۱			۱۰ ۹۴	۲۷۱-۲۷۳	۲۷۴-۲۷۶ ^{۱۵۶}
۲			۵ ۹۳	۲۶۵-۲۶۷	۲۶۶-۲۶۸ ^{۱۵۶}
۳			۵ ۹۴	۲۶۰-۲۶۲	۲۶۲-۲۶۴ ^{۱۵۶}
۴			۱۵ ۹۴	۲۴۱-۲۴۳	۲۴۰-۲۴۲ ^{۱۵۷}
۵			۱۰ ۹۵	۲۶۴-۲۶۶	۲۶۵-۲۶۷ ^{۱۵۷}

۶			۵	۹۵	۲۶۰-۲۶۲	۲۶۰-۲۶۲ ^{۱۵۸}
۷			۱۰	۹۰	۲۵۶-۲۵۸	۲۵۵-۲۵۷ ^{۱۵۸}
۸			۲۰	۸۹	۲۶۹-۲۶۶	۲۶۸-۲۷۰ ^{۱۵۹}
۹			۲۰	۸۵	۲۳۲-۲۳۴	۲۳۲ ^{۱۵۹} -۲۳۰
۱۰			۱۵	۸۸	۲۶۲-۲۶۴	۲۶۰-۲۶۲ ^{۱۵۹}

۳-۵-۴- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز واکنش H1-پیرازولو (۱و۲-b) فتالازین ۱۰،۵-دی اون در

حضور کاتالیزور COF-SO₃H

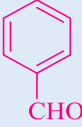
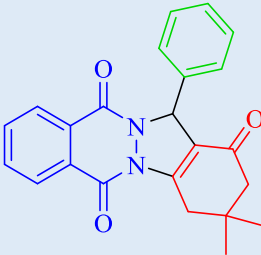
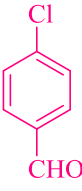
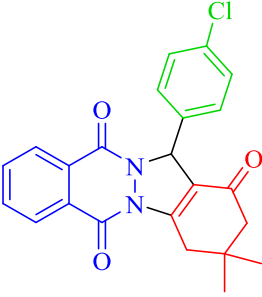
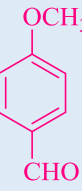
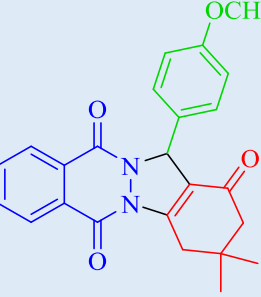

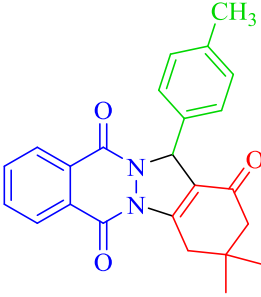
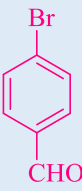
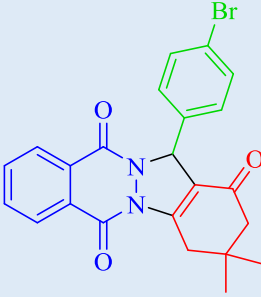
مکانیسم پیشنهادی برای سنتز واکنش HI-پیرازولو (۱و۲-b) فتالازین ۵،۱۰-دی‌اون ها در حضور کاتالیزور در طرح (۳-۴) نشان داده شده است. واکنش با گرفتن یک پروتون فعال از کربن متیلن مالونیتریل توسط کاتالیزگر COF-SO₃H آغاز می‌شود. سپس کربانیون تولیدشده به کربونیل آلدهید از طریق تراکم نووناگل واکنش داده که در نهایت گروه (۱) یک مولکول آب از دست می‌دهد و سپس آریلیدین مالونیتریل به عنوان گروه واسطه (A) تشکیل می‌شود. سپس یک جفت الکترون نیتروژن فتالهدیدرازید افزایش مایکل به پیوند دوگانه آریلیدین مالونیتریل واکنش می‌دهد و محصول نهایی (B) تشکیل می‌گردد.

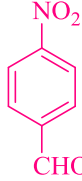
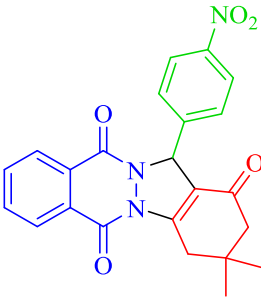
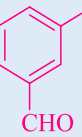
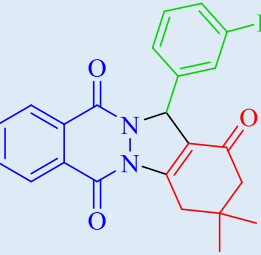
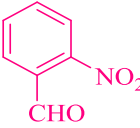
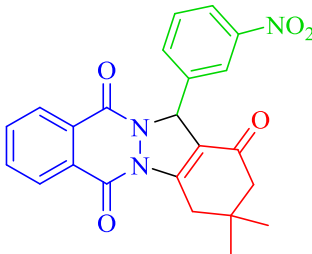
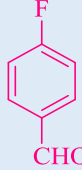
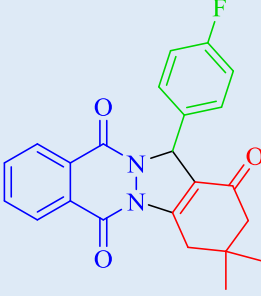
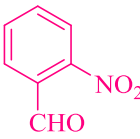
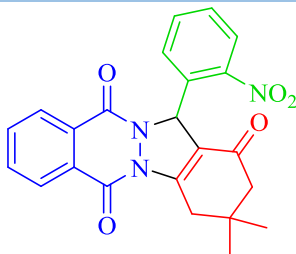


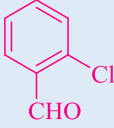
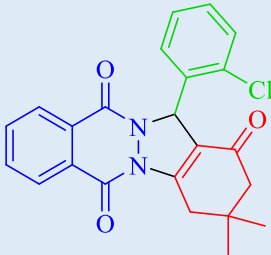
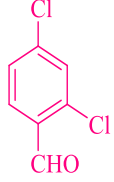
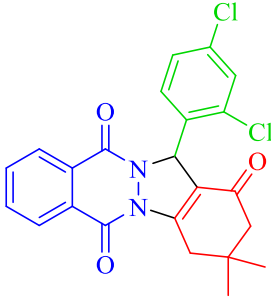
طرح ۳-۴: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز واکنش 1H-پیرازولو (۱و۲-b) فتالازین ۵،۱۰-دی‌اون

جدول ۴-۱۷: سنتز مشتقات 2H - ایندازولو (۱و۲-b) فتالازین ۵،۱۰-تریون ها در حضور کاتالیزور COF-SO₃H در شرایط عاری از حلال و دمای ۹۰°C

نقطه ذوب مرجع (سانتی گراد)	نقطه ذوب (سانتی گراد)	بازده	زمان	محصول	آلدهیدهای آروماتیک	ردیف
-------------------------------	--------------------------	-------	------	-------	-----------------------	------

۱			۵	۹۲	۲۰۸-۲۱۰	۲۰۷-۲۰۹ ^{۱۶۰}
۲			۵	۹۶	۲۶۱-۲۶۳	۲۶۲-۲۶۴ ^{۱۶۰}
۳			۲۰	۸۹	۲۲۰-۲۲۲	۲۱۸-۲۲۰ ^{۱۶۱}
۴			۵	۹۴	۲۲۷-۲۲۹	۲۲۷-۲۲۹ ^{۱۶۲}
۵			۵	۹۶	۲۶۴-۲۶۶	۲۶۵-۲۶۷ ^{۱۶۲}

۶			۵	۹۷	۲۱۹-۲۲۱	۲۲۰-۲۲۲ ^{۱۶۴}
۷			۱۵	۹۵	۲۲۷-۲۲۹	۲۲۸-۲۳۰ ^{۱۶۴}
۸			۱۰	۸۹	۲۶۸-۲۷۰	۲۷۰-۲۷۲ ^{۱۶۴}
۹			۱۰	۹۵	۲۱۷-۲۱۹	۲۱۷-۲۱۹ ^{۱۶۴}
۱۰			۱۰	۸۷	۲۳۳-۲۳۵	۲۳۴-۲۳۶ ^{۱۶۴}

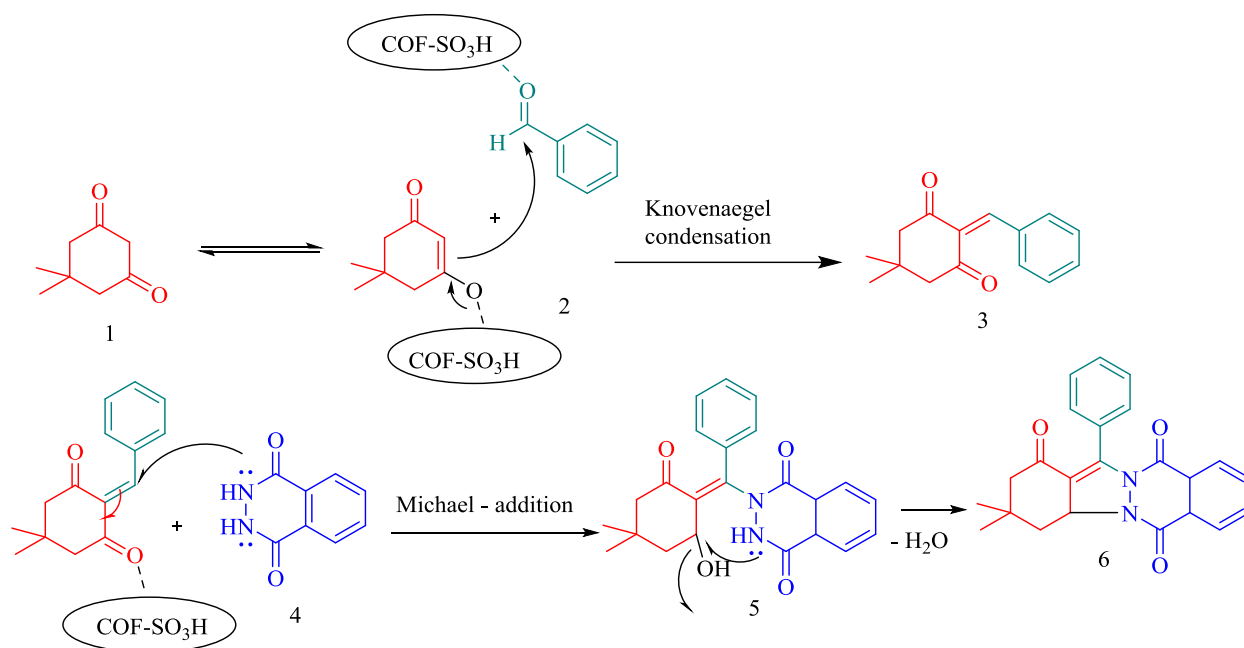
۱۱			۱۵	۹۲	۲۶۶-۲۶۸	۲۶۴-۲۶۶ ^{۱۶۵}
۱۲			۱۰	۹۰	۲۱۹-۲۲۱	۲۱۹-۲۲۱ ^{۱۶۵}

۴-۵-۴ - مکانیسم پیشنهادی برای سنتز $2H$ - ایندازولو (b-۱و۲) فتالازین-۱۰و۵-تریون ها، در

حضور کاتالیزگر $COF-SO_3H$

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز $2H$ - ایندازولو (b-۱و۲) فتالازین-۱۰و۵-تریون ها، در حضور کاتالیزگر $COF-SO_3H$ در طرح (۴-۴) نشان داده شده است. در ابتدا واکنش بین دیمدون و آلدهید از طریق تراکم نووناگل رخ می دهد که این مرحله با فعال سازی گروه کربونیل توسط کاتالیزگر $COF-SO_3H$ تسهیل می شود و محصول واسطه شماره (۳) تولید می شود. سپس در مرحله (۴) بین محصول شماره (۳) و فتالهدرازید حلقه زایی از طریق افزایش مایکل واکنشی صورت می گیرد که به حذف یک مولکول آب منجر می شود و محصول نهایی رخ می

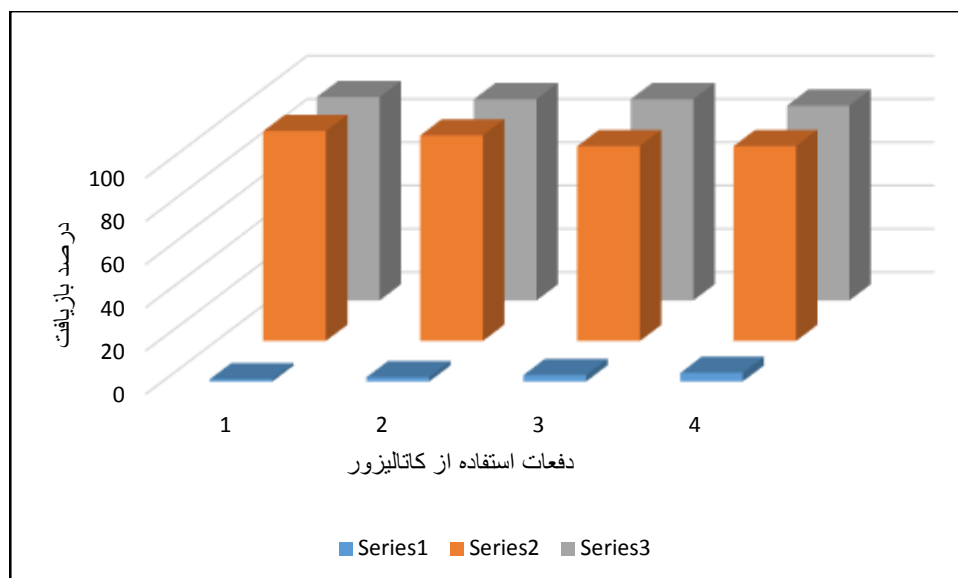
دهد.



طرح ۴-۴: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز 2H - ایندازولو (b-۱و۲) فتالازین-۱۰و۵-تریون ها

۵-۵-۴- باز یافت و استفاده مجدد از کاتالیزگر COF-SO₃H در واکنش سنتز فتالازین

قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزور COF-SO₃H در دو واکنش مدل مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور پس از اتمام واکنش، ابتدا محصول خام نامحلول در دی کرومتان حل شده و سپس سانترفیوژ نموده و محلول رویی را سرریز و وکاتالیزور را جداسازی کرده پس از آن کاتالیزور توسط اتانول ۳ الی ۴ مرتبه شسته شد و در دمای ۶۰ درجه به مدت ۶ ساعت در آون خشک شد و سپس کاتالیزور بازیابی شده جهت واکنش های مشابه مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داده شده در شکل (۱۱-۴) نشان می دهد که کاتالیزور می تواند حداقل برای چهار دوره فقط با کاهش جزئی فعالیت کاتالیزوری مورد استفاده قرار گیرد. با همان روش، قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور در واکنش H-2 ایندازولو (b-۱و۲) فتالازین-۱۰و۵-تریون ها در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد در شرایط بدون حلال مورد بررسی قرار گرفت. در این واکنش هم کاتالیزور می تواند حداقل چهار بار بدون کاهش قابل توجه در واکنش های متشابه به کار رود.



شکل ۴-۱۱: نمودار باز یافت و استفاده مجدد از نانو کاتالیزور COF-SO₃H

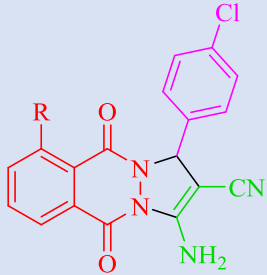
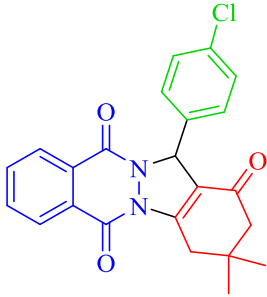
۶-۴-۴- مقایسه کارایی کاتالیزگر COF-SO₃H با دیگر کاتالیزگرهای بکار رفته برای سنتز فتالازین

ها

در نهایت برای نشان دادن شایستگی این روش ، ما کاتالیزور خود را با برخی دیگر از کاتالیزورهای گزارش شده مقایسه کردیم. از جدول (۴-۱۸) مشخص است که نتایج روش ما در این مقاله از نظر مقدار کاتالیزور ، زمان واکنش یا عملکرد محصول نسبت به بیشتر روشهای گزارش شده پیشین برتر است

جدول ۴-۱۸: مقایسه کاتالیزور نانوساختار COF-SO₃H با دیگر کاتالیست ها در سنتز فتالازین ها

مرجع	مقدار کاتالیست	بازده	زمان	شرایط واکنش	کاتالیست	محصول
------	----------------	-------	------	-------------	----------	-------

	InCl ₃	رفلاکس / آب	۱,۵h	۸۵	۱۰ مول %	پژوهش ارائه شده
	CMC	بدون حلال / ۸۰	۷۵	۹۱	۲۵ مول %	
	C@TiO ₂ -SO ₃ H-	رفلاکس / آب	۱۵	۹۲	0.1 g	
	Fe-MCM-22 zeolite	اتانول / رفلاکس	۴۵	۹۰	0.1 g	
	NMIL	۱۱۰ / بدون حلال	۴۰	۹۰	۲۰ میلی گرم	
	COF-SO ₃ H	بدون حلال / ۹۰	۵	۹۳	۸,۲ مول درصد	
	b-Cyclodextrin	آب / ۸۰	۲۶	۸۵	۱۵ مول %	پژوهش ارائه شده
	Silica sulfuric acid	بدون حلال / ۱۰۰	۷	۸۸	۰,۰۲۵ گرم	
	[Simp]3PW12O ₄₀	بدون حلال /	۸۰	۸۳	۰,۰۳ گرم	
	MNPs-guanidine	۸۰ / بدون حلال	۴۵	۹۳	۳۰ میلی گرم	
	COF-SO ₃ H	بدون حلال / ۷۰	۵	۹۶	۸,۲ مول درصد	
		بدون حلال				

۴-۶- نتایج دارورسانی فولیک اسید (FU) توسط نانو ساختار COF

در مرحله دوم این پژوهش قابلیت بارگذاری را با استفاده از آنالیز EDX اثبات شد و رهایش داروی فولیک اسید از نانوحامل COF در محیط شبیه سازی معده و روده مورد بررسی قرار گرفت.

۴-۶-۱- تعیین مقدار بهینه بارگذاری داروی فولیک اسید

در ابتدا نانوساختر متخلخل COF با مقدار ثابتی در مجاورت غلظت های مختلف داروی فولیک اسید به نسبت ۱:۱:۲:۳:۱ تهیه شده از انحلال داروی فولیک اسید در آب دیونیزه قرار داده شدند و در دو زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت میزان بارگذاری دارو در نانوساختر مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور یک مگنت درون هر بالن انداخته و هر یک از غلظت های تهیه شده از فولیک اسید به همراه نانو حامل COF به ظرف واکنش اضافه شد. دهانه هر بالن بسته شده و دور هر بالن باورقه آلومینیمی پوشانده شد. و روی هم زن با دور rpm ۱۵۰ به مدت ۲۴ الی ۴۸ ساعت قرار گرفتند. پس از گذشت ۲۴ و ۴۸ ساعت، نمونه ها با دور rpm ۱۰۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانترفیوژ شدند. لایه رویی هر بالن با توجه به غلظت افزوده شده به هر بالن در ظرفی جدا شده و برای آنالیز میزان بارگذاری **در یخچال نگهداری** شد. بدین ترتیب که پس از پایان یافتن زمان بارگذاری، تمامی فاز رویی صاف شده را تا حجم ۲۵ میلی لیتر رقیق و با دستگاه اسپکتروفتومتر، میزان جذب داروی فولیک اسید موجود در طول موج ۲۹۵ نانومتر به دست آمد. در نهایت نانوذرات بارگذاری شده در آون خلاء با دمای ۶۰ درجه سلسیوس به مدت ۶ ساعت خشک شدند. برای با منحنی کالیبراسیون داروی فولیک اسید، درصد بارگذاری داروی فولیک اسید در نانو ساختار COF از معادله (۱-۴) محاسبه شدند

نانوذرات بارگذاری شده در آون خلاء با دمای ۶۰ درجه سلسیوس به مدت ۶ ساعت خشک شدند.

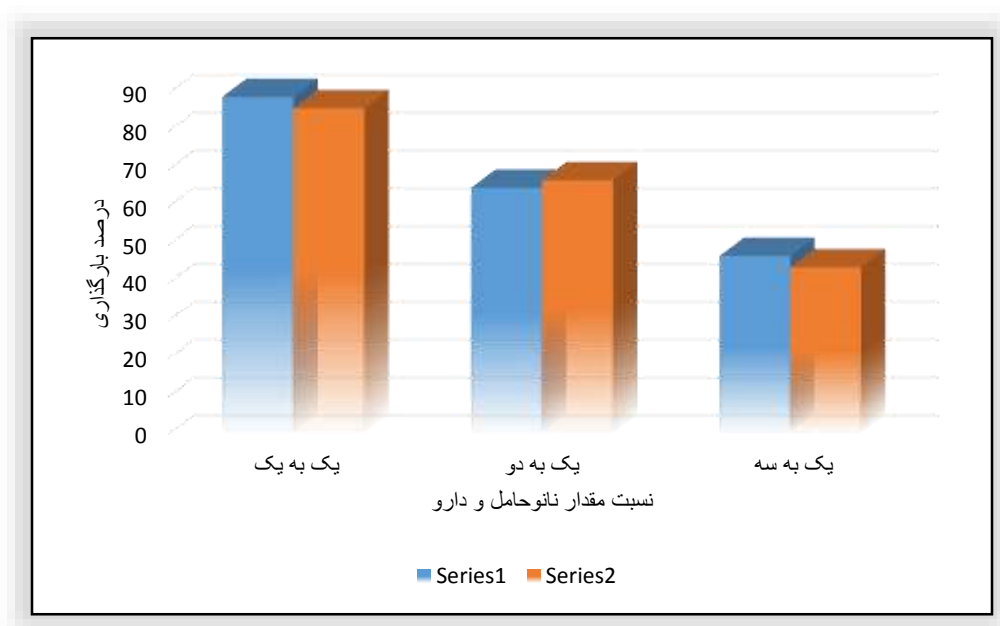
معادله ۴-۱:

$$\text{وزن داروی موجود در محلول بارگذاری شده} - \text{وزن داروی موجود در محلول صاف شده} \\ \text{درصد بارگذاری دارو} = \frac{\text{وزن داروی موجود در محلول بارگذاری شده} - \text{وزن داروی موجود در محلول صاف شده}}{\text{وزن نانو ذرات مزو متخلخل} + \text{بدارو}} \times 100$$

نتایج حاکی از آن است که بهترین بارگذاری دارو در نانوساختر طی ۲۴ به نسبت ۱:۱، ۸۹ درصد می باشد چرا که با افزایش درصد هدفمندی میزان بارگذاری دارو کاهش پیدا می کند و گروه های هیدروژن COF با گروه های هیدروژن مربوط به فولیک اسید بر هم کنش داده و از ورود فولیک اسید به داخل شبکه پلیمری جلوگیری می کند. بنابراین این نسبت، جهت آنالیز رهایش دارو برای نانو ساختار انتخاب شد. نتایج آزمایش های بارگذاری در جدول (۱۹-۴) می باشد.

جدول ۴-۱۹: جدول بهینه سازی

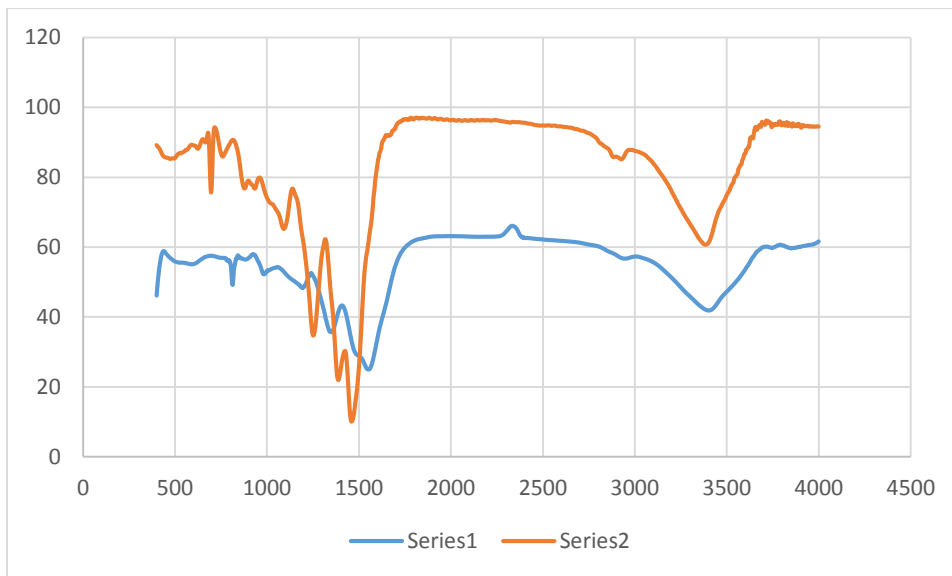
ردیف	نسبت دارو به نانوحامل	درصد بارگذاری در ۲۴ ساعت	درصد بارگذاری در ۴۸ ساعت
۱	یک به یک	۸۹	۸۷
۲	یک به دو	۶۵	۶۷
۳	یک به سه	۴۷	۴۴



شکل ۴-۱۲: نمودار مربوط به بارگذاری فولیک اسید بر روی نانومتخلخل COF با سه نسبت مختلف دارو



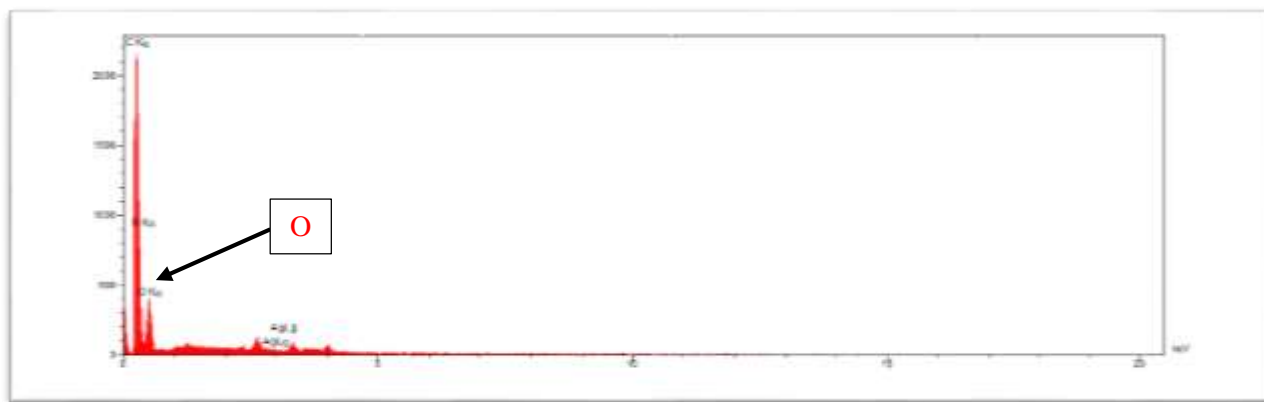
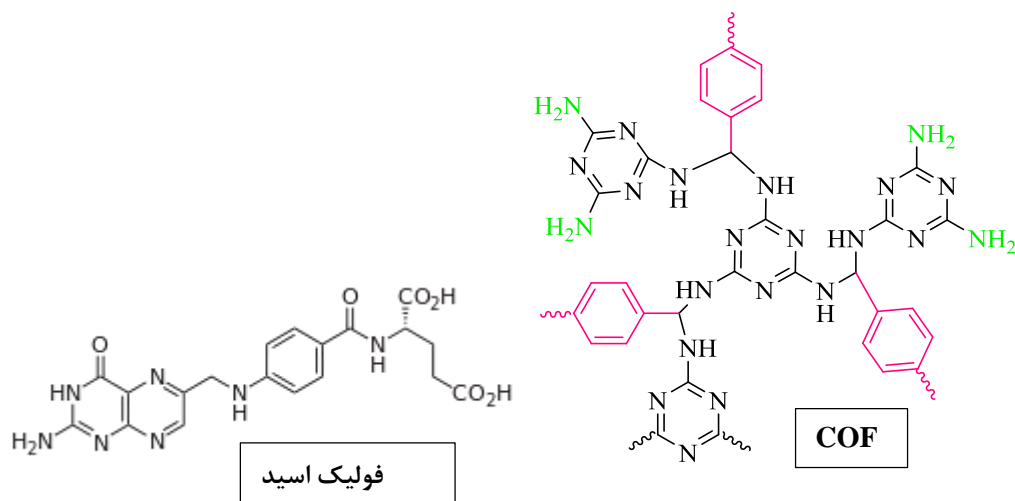
شکل ۴-۱۳: اختلاف جذب دارو پس از بارگذاری



شکل ۴-۱۴: نمودار IR از COF و COF-FU

۲-۶-۴- آنالیز EDX از نانوحامل دارویی

برای اثبات بارگذاری فولیک اسید بر نانو حامل COF از آنالیز ایدکس استفاده شد. همانطور که در شکل (۴-۱۵) مشاهده می شود وجود عنصر اکسیژن در این آنالیز، بارگذاری شدن فولیک اسید بر نانوساختار COF به عنوان نانوحامل را تایید می کند.



شکل ۴-۱۵ : نتایج آنالیز EDX از نانو حامل COF

۳-۶-۴- تعیین رهایش فولیک اسید از نانوساختار بارگذاری شده در سیال های شبیه سازی شده

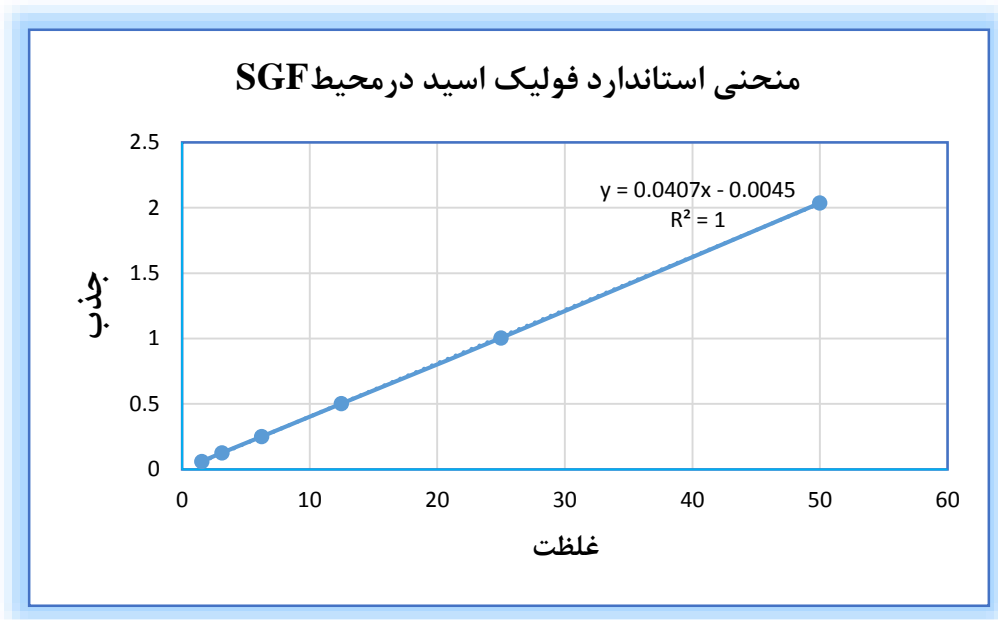
پیش از بررسی رهایش داروی فولیک اسید در سیال های شبیه سازی شده، منحنی کالیبراسیون این دارو در هریک از سیال های شبیه سازی شده به دست آمد. سپس با استفاده از روش ارائه شده در بخش (۳-) درصد رهایش دارو با استفاه از مقدار جذب استاندارد، غلظت دارو و در نتیجه میزان داروی آزاد شده در محلول بافر فسفات به دست آمد. اندازه گیری داروی آزاد شده تازمانی که تغییری در غلظت محلول ایجاد نشد، ادامه پیدا کرد. جهت محاسبه درصد رهایش دارو در زمان های تعیین شده، پس از هر بار نمونه گیری، میزان جذب دارو با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر به دست آمد و سپس مقدار غلظت داروی آزاد شده در محیط بافر در هر مرحله توسط مقادیر حاصله از معادله خط منحنی کالیبراسیون جذب دارو محاسبه گردید. و با استفاده از میزان داروی اولیه درصد رهایش دارو با استفاده از معادله (۴-ب) بدست آمد.

معادله (۴-ب):

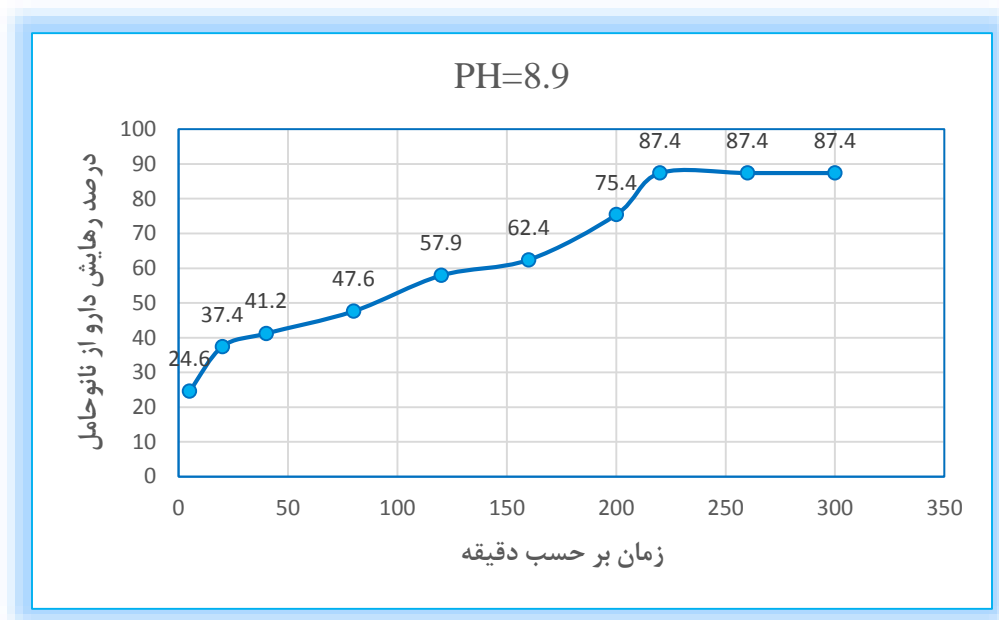
$$\text{درصد رهایش دارو از نانو حامل} = \frac{\text{مقدار داروی آزاد شده از نانو حامل در زمان مشخص}}{\text{مقدار داروی بارگذاری شده}} \times 100$$

جدول ۴-۲۰: جذب UV غلظت های مختلف فولیک اسید در محیط بافر

abs.	conc.(mcg/ml)
0.0612	1.5625
0.126	3.125
0.251	6.25
0.503	12.5
1.005	25
2.037	50



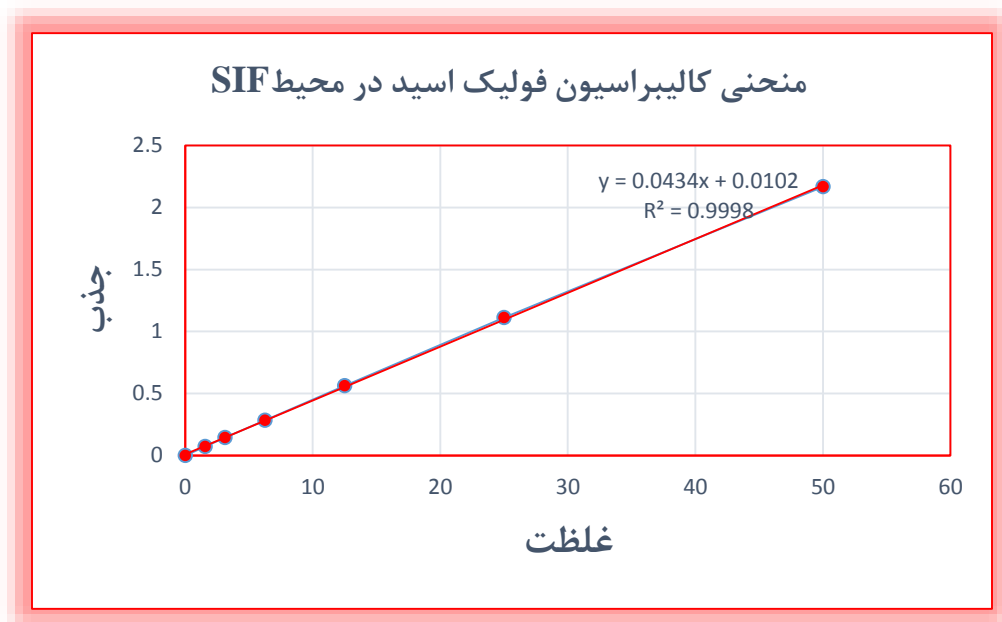
شکل ۴-۱۶: منحنی استاندارد فولیک اسید در محیط SGF



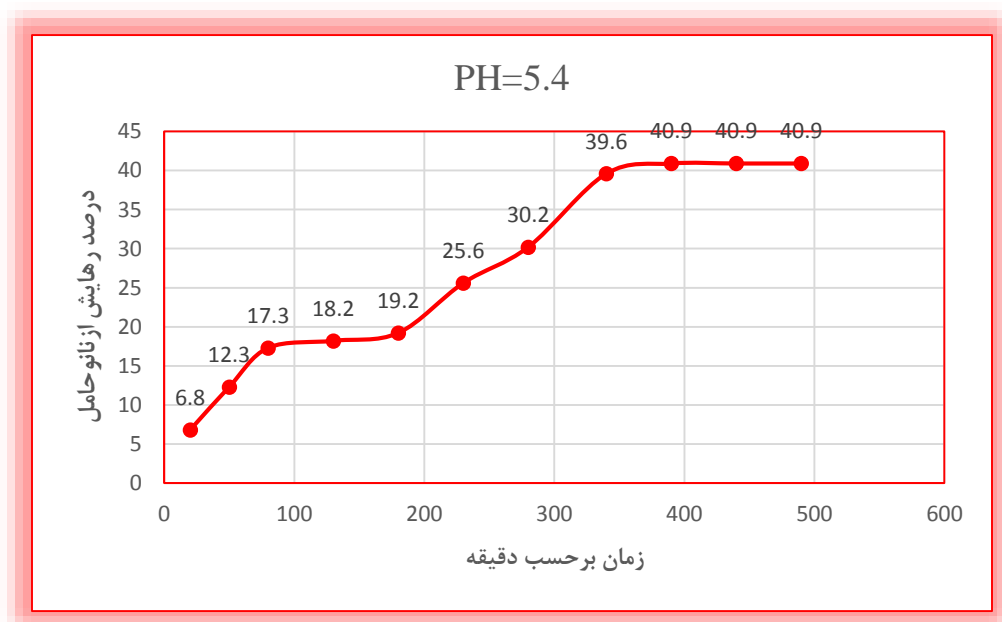
شکل ۴-۱۷: نمودار آزاد سازی دارو از نانو حامل در محیط بازی

جدول ۴-۲۰: جذب UV غلظت های مختلف فولیک اسید در محیط اسیدی

abs.	conc.(mcg/ml)
0.071	1.5625
0.144	3.125
0.284	6.25
0.562	12.5
1.113	25
2.168	50



شکل ۴-۱۸: منحنی کالیبراسیون فولیک اسید در محیط SIF



شکل ۴-۱۹: نمودار آزاد سازی دارو از نانو حامل در محیط اسیدی

باتوجه به نمودار شکل (۱۷-۴) و (۱۹-۴) درصد رهائش تدریجی دارو از نانو حامل در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در محلول بافر فسفات سالین با pH شبیه سازی شده، (۵=معدده) و (۸,۹=روده) مشاهده گردید که در نخست به ترتیب --- و ---- رهائش یافته است. میزان رهائش دارو در شبیه سازی PH قلیایی روده باریک نسبت به شرایط اسیدی معده به شدت افزایش نشان داده است. کندترین رهائش مربوط به PH برابر ۵,۴ (محیط معده) و سریعترین رهائش در PH برابر ۸,۹ (محیط روده باریک) مشاهده شد.

بر اثر برهمکنش بین سطح و داخل نانو حفرات و فولیک اسید شاهد رهائش تدریجی فولیک اسید از سطح نانو حامل هستیم و همچنین به دلیل اینکه برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی است با تغییر PH میزان رهائش قابل تنظیم و کنترل می باشد از سوی دیگر می توان با عامل دار نمودن این نانو حامل ها درصد محصورسازی دارو را افزایش داد. به طور کلی می توان نتیجه گیری نمود که نانو حامل مزوحفره باتوجه به زیست سازگار بودن و ویژگی های منحصر به فرد فیزیک و شیمیایی به عنوان یک نانو حامل موثر در بارگذاری و رهائش تدریجی فولیک اسید عمل نماید. بنابراین می توان از این نانوذرات به عنوان نانوحاملی هوشمند با رهائش PH کنترل که توانایی حفاظت از ساختار داروی فولیک اسید جهت عبور دارو از شرایط اسیدی معده و انتقال و جذب آن در روده استفاده نمود. علاوه بر این، ساختار مزوحفره هیچ تغییری پس از انتشار این دارو نمی کند که این نشان می دهد که ساختارهای مزوحفره برای بارگیری و آزاد سازی داروها باثبات هستند.