Chemical Research & Nanomaterials(CRN)
crn.shiraz.iau.ir
پژوهش های شیمیایی و نانومواد

سنتز و شناسایی چارچوب‌های آلی–فلزی برپایه منیزیم و بررسی اثر نوع حلال کوردیناسیون بر زیست‌سازگاری آن‌ها

سعیدرضا هرمزی جنگی*

آزمایشگاه شیمی و بیوشیمی هرمزی، ۹۸۶۱۳۳۴۳۶۷، زابل، ایران

چکیده: در پژوهش حاضر، چارچوب‌های آلی–فلزی (اندازه، ۴۳۰ نانومتر) بر پایه‌ی منیزیم با استفاده از روش ساده، کم هزینه و با بازده بالا در حلال‌های مختلف سنتز شدند. چارچوبهای سنتز شده در این حلال‌ها، شناسایی گردیدند. دراین راستا، تشکیل چارچوب‌های آلی–فلزی با استفاده از آنالیزهای UV-Vis، EDX، FT-IR و SEM و محتوی آلی نمونه‌های سنتزی با استفاده از تجزیه‌ی عنصری تعیین گردید. نتایج بررسی‌ها نشان داد که بازده کوردیناسیون در حلال پروتیک بیشتر از حلال آپروتیک می‌باشد، اما محتوی آلی چارچوب تشکیل شده در حلال آپروتیک به واسطه نقش رقابت‌کنندگی آن در فرآیند کوردیناسیون بیشتر از حلال پروتیک ارزیابی شد. سپس اثر نوع حلال کوردیناسیون بر خواص زیست‌سازگاری چارچوب‌های آلی–فلزی سنتزشده بررسی گردید. دراین‌راستا، زیست‌سازگاری چارچوب‌های سنتزشده با استفاده از آنالیزهای استاندارد جذب–واجذب پروتئین و نسبت همولیز بررسی گردید. نتایج نشان داد که چارچوب آلی–فلزی سنتز شده در حلال پروتیک حدود $0/02\ \mu g\ \mu g^{-1}$ را جذب کرد که ظرفیت جذب پروتئین زیستی آن ۱۷/۵ برابر کمتر از نمونه سنتزی در حلال آپروتیک است. نسبت همولیز نمونه سنتز شده در حلال پروتیک ۰/۳ درصد محاسبه گردید که ۵ برابر کمتر از نسبت همولیز نمونه سنتزی در حلال آپروتیک می‌باشد و نشان از سازگاری بالای این چارچوب آلی–فلزی در حلال پروتیک با گلبول‌های قرمز خون دارد. نتایج بررسی‌ها حاکی از آن است که سازگاری زیستی چارچوب‌های آلی–فلزی پایه‌ی منیزیم به‌طور معنی‌داری متأثر از حلال کوردیناسیون می‌باشد. نتایج این پژوهش می تواند راهگشایی برای سنتز حامل‌های زیست‌سازگارتر داروها و آنزیم‌ها باشد.

واژگان کلیدی: چارچوب آلی–فلزی، زیست‌سازگاری، حلال کوردیناسیون

saeedrezahormozi@gmail.com

۱- مقدمه

چارچوب‌های آلی–فلزی(MOF) دسته‌ای از مواد متخلخل هستند که از اتصال هسته‌های معدنی (فلز) با لیگاندهای آلی برای تشکیل شبکه‌های گسترده یک‌بعدی، دوبعدی یا سه بعدی ایجاد می‌شوند[۳-۱]. درحال‌حاضر، تحقیقات بر روی چارچوب‌های آلی–فلزی شامل (الف) سنتز و توصیف چارچوب‌های آلی–فلزی جدید، (ب) کاربردهای چارچوب‌های آلی–فلزی سنتز شده قبلی و (ج) بررسی فاکتورهای تاثیرگذار بر فرآیند کوردیناسیون و بازده سنتز می‌باشد[۲، ۴]. هدف اصلی در طراحی چارچوب‌های آلی–فلزی، بهینه سازی شرایط واکنشی است که باعث تشکیل شبکه آلی–معدنی بدون تجزیه پیوند آلی می شود[۲]. از این رو، می توان نتیجه گرفت که دمای محیط واکنش یکی از مهم ترین پارامترها در طراحی چارچوب‌های آلی–فلزی است[۶، ۵]. تاکنون، روش‌های مختلفی برای سنتز چارچوب‌های آلی–فلزی مختلف طراحی شده اند.

تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۱/۲۳
تاریخ پذیرش : ۱۴۰۲/۲/۹

در این راستا، واکنش‌های حلال گرمایی[۵]، فرآیندهای غیر حلال گرمایی[۹-۷]، روش رسوب‌دهی مستقیم[۱۰] و روش رفلاکس توسعه داده شده‌اند. در روش حلال گرمایی، فرآیند سنتز در یک ظرف دربسته مانند اتوکلاو انجام می‌شود و دمای واکنش بالاتر از نقطه‌ی جوش حلال واکنش است[۲، ۷]، درحالی‌که سنتز غیر حلال گرمایی با شرایط ساده در نقطه‌ی جوش یا کمتر از نقطه‌ی جوش حلال انجام می‌گردند[۱۱]. از بین روش‌های مختلف سنتز ذکر شده، روش رفلاکس به عنوان یک روش ساده در ساخت چارچوب‌های آلی-فلزی بسیار کارآمد ظاهر شده است. چارچوب‌های آلی-فلزی توسعه‌یافته برای کاربردهای گسترده‌ای ازجمله سرعت بخشیدن به واکنش‌های شیمیایی، جداسازی گاز و ذخیره‌سازی گاز[۱۲]، انتقال دارو[۱۳] و همچنین تثبیت آنزیم[۱۴، ۱۵] به دلیل خواص منحصر به فردشان از جمله حفره‌های قابل تنظیم، تخلخل بالا و سطح فوق‌العاده زیاد مناسب هستند. بنابراین سنتز چارچوب های آلی-فلزی با بازده بالا و قدرت کوردیناسیون بیشتر به همراه زیست سازگاری می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. در این راستا، سنتز چارچوب‌های آلی-فلزی با زیست‌سازگاری بالاتر از نقطه نظر کاربردی به‌ویژه در انتقال دارو و تثبیت آنزیم بسیار مورد توجه می‌باشد. یکی از مواردی که زیست‌سازگاری چارچوب‌های آلی-فلزی را به شدت متاثر می‌کند، نوع حلال کوردیناسیون می‌باشد زیرا کوردیناسیون حلال طی فرآیند سنتز در ساختار چارچوب و برهم‌کنش ناخواسته آن با ارگان‌های زیستی می‌تواند خسارات جبران‌ناپذیری را به‌ویژه در حاملهای دارو به‌بار بیاورد. از طرفی سمیت برخی حلال‌های آلی برای آنزیم‌ها نیز به‌خودی‌خود می‌تواند بر فعالیت آنزیم‌های تثبیت‌شده اثر نامساعد بگذارد، بدین معنی که حلال مذکور در صورت کوردینه شدن به فلز مرکزی طی فرایند سنتز، در مرحله تثبیت آنزیم در چارچوب آلی-فلزی از طریق برهم‌کنش با سایت فعال آنزیم و یا از بین بردن ساختار سه‌بعدی آنزیم باعث کاهش چشم‌گیر فعالیت کاتالیزوری آنزیم تثبیت‌شده نسبت به آنزیم آزاد شود. همین امر به سادگی ارزش اقتصادی و عملی آنزیم تثبیت شده را از بین خواهد برد، حتی اگر آنزیم تثبیت شده دارای قابلیت استفاده مجدد خوبی باشد. بنابراین بایستی اثر نوع حلال کوردیناسیون بر زیست‌سازگاری چارچوب‌های آلی-فلزی بررسی شود. نتایج این بررسی می‌تواند راهی برای سنتز حامل‌های زیست‌سازگارتر با تغییر حلال و نه کل فرایند سنتز، ایجاد کند. بدین‌ترتیب، چارچوب‌های آلی-فلزی با کارایی بالا که در گذشته در حلال‌های غیرسبز سنتز می‌شدند و به دلیل کوردینه شدن حلال به فلز مرکزی زیست‌سازگاری پایین نشان می‌دادند اصلاح و مورد استفاده قرار خواهند گرفت. بااین‌حال مطابق با بهترین دانش ما، در حال حاضر هیچ مطالعه‌ای مبنی بر بررسی اثر نوع حلال کوردیناسیون بر زیست‌سازگاری چارچوب‌های آلی-فلزی گزارش نشده است. بنابراین در مطالعه‌ی حاضر، چارچوب‌های آلی-فلزی پایه‌ی منیزیم با استفاده از روشی ساده، کم هزینه و با بازده بالا در حلال‌های مختلف سنتز می شوند. پس از مشخصه یابی چارچوبهای سنتز شده، اثر نوع حلال کوردیناسیون بر خواص زیست‌سازگاری آن ها با استفاده از آنالیزهای استاندارد جذب-واجذب پروتئین و نسبت همولیز بررسی می شوند. امید است نتایج این پژوهش در راستای سنتز حامل‌های زیست‌سازگار انواع داروها و آنزیم‌ها بر مبنای تغییر حلال‌های کوردیناسیون استفاده شوند.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد

۱،۴-بنزن دی کربوکسیلیک اسید، منیزیم استات، متانول، دی‌متیل‌سولفوکسید، KH_2PO_4، Na_2HPO_4، سدیم دودسیل سولفات و آلبومین سرم گاوی (BSA) از شرکت مرک (Merck) تهیه شدند. آب بدون یون از شرکت زلال طب شیمی تهیه شدند. لازم به ذکر است که تمامی مواد تهیه شده در درجه‌ی آنالیز خریداری شده‌اند.

۲-۲- دستگاهوری

طیف مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) لیگاند و چارچوب‌های آلی-فلزی سنتز شده با استفاده از یک طیف‌سنج مادون قرمز تبدیل فوریه مدل spectrumRXI ساخت شرکت PerkinElmer مجهز به پنجره‌های سلولی دایره‌ای CaF_2 ثبت شد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) و طیف پراش انرژی پرتو ایکس (EDX) چارچوب‌های آلی-فلزی سنتز شده به ترتیب توسط

[1] Solvothermal

TESCAN-Vega 3 از شرکت TESCAN (جمهوری چک) و میکروسکوپ الکترونی MIRA3-TESCAN به منظور بررسی مورفولوژی و ترکیب عنصری آن‌ها ثبت شدند. رفتار جذبی چارچوب آلی–فلزی سنتزی و لیگاند آزاد و همچنین آنالیزهای جذب–واجذب پروتئین و آزمایش همولیز برای بررسی زیست سازگاری چارچوب ها با استفاده از یک اسپکتروفتومتر مرئی–فرابنفش مدل Ultrospec 4000 تولید شده توسط Pharmacia Biotech بررسی شد. آنالیز عنصری نمونه‌های سنتز شده با استفاده از دستگاه تجزیه‌ی عنصری مدل Thermo-Finnigan-1112 series انجام پذیرفت.

۲-۳- سنتز چارچوب‌های آلی–فلزی

چارچوب‌های آلی–فلزی با استفاده از منیزیم به عنوان هسته مرکزی در حلال‌های کوردیناسیون مختلف با روش رفلاکس به عنوان یک فرآیند ساده و کارآمد در دمای نسبتاً کم سنتز شدند. ۱،۴–بنزن دی کربوکسیلیک اسید به عنوان لیگاند کوردیناسیون در فرآیند سنتز استفاده گردید. در ادامه به جزئیات سنتز در حلال آپروتیک و حلال پروتیک پرداخته می‌شود.

۲-۳-۱- سنتز در حلال آپروتیک

برای انجام این کار، ۰/۴۱۳ گرم ۱،۴–بنزن دی کربوکسیلیک اسید در ۱۲/۰ میلی‌لیتر دی‌متیل‌سولفوکسید حل شد و سپس ۰/۴ گرم منیزیم استات ($Mg(CH_3COO)_2$) به محلول فوق اضافه شد. محلول به دست آمده در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد به مدت ۵ ساعت به هم زده شد تا یک محلول همگن تهیه شود. رنگ مخلوط واکنش از قهوه ای ناهمگن به محلول سیاه تیره‌ی همگن در مدت ۵ ساعت با هم زدن در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تغییر یافت، پس از این مشاهده، هم زدن متوقف شد و مخلوط تا دمای محیط خنک شد. پس از آن، مخلوط واکنش به یک فلاسک ته‌گرد منتقل شده و رفلاکس در دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲۴ ساعت انجام شد. محلول سیاه تیره پس از ۷ ساعت (در دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد) به محلول زرد شفاف تبدیل شد و تشکیل رسوب ذرات چارچوب آلی–فلزی پس از حدود ۱۰ ساعت شروع شد. سپس رفلاکس حدود ۲۴ ساعت ادامه یافت تا فرآیند رسوب‌دهی ذرات زرد رنگ چارچوب آلی–فلزی مورد نظر کامل شود. پس از آن، چارچوب آلی–فلزی با سانتریفیوژ جمع آوری، ۵ بار با آب بدون یون شسته و سپس در دمای محیط خشک شد.

۲-۳-۲- سنتز در حلال پروتیک

به منظور انتخاب یک حلال پروتیک مناسب برای سنتز چارچوب آلی–فلزی پایه منیزیم، متون علمی به دقت بررسی شد و محیط واکنش برای سنتز کوردیناسیون مبتنی بر عامل‌های کربوکسیلی بررسی شد. بدین ترتیب، متانول/آب (۵۰ درصد حجمی) به عنوان حلال کوردیناسیون انتخاب گردید. به منظور سنتز چارچوب آلی–فلزی در این محیط، ۰/۱ گرم ۱،۴–بنزن دی کربوکسیلیک اسید به ۴/۰ میلی‌لیتر متانول/آب (۵۰ درصد حجمی) اضافه شده و ۰/۰۴ گرم استات منیزیم در مخلوط فوق‌الذکر حل شد. سپس مخلوط واکنش در دمای محیط به مدت ۵ ساعت هم زده شد تا دانه‌های اولیه چارچوب آلی–فلزی حاصل از جذب منیزیم بر روی سطح لیگاند از طریق برهم‌کنش الکترواستاتیک یا فلز– ابر π تولید شود. رنگ مخلوط واکنش پس از ۵ دقیقه هم زدن از قهوه‌ای روشن به طلایی نسکافه‌ای تغییر یافت. پس از آن که تشکیل دانه‌های کلوئیدی طلایی نسکافه‌ای چارچوب آلی–فلزی آغاز شد، فرآیند به مدت ۵ ساعت پیگیری شد تا واکنش تکمیل شود. قابل توجه است که برای جلوگیری از تبخیر مخلوط، واکنش در یک ظرف دربسته انجام شد. دانه‌های اولیه چارچوب آلی–فلزی سپس به یک فلاسک ته‌گرد منتقل شده و در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت حرارت داده شدند. پس از این مدت، چارچوب آلی–فلزی خاکستری رنگ جمع آوری شده، پنج بار با آب بدون یون شسته و حدود ۱۰ ساعت در دمای محیط خشک شد.

۲-٤- بررسی زیست‌سازگاری چارچوب‌های سنتزی

۲-۴-۱- آزمایش جذب–واجذب پروتئین

برای آنالیز جذب–واجذب پروتئین از آلبومین سرم گاوی (BSA) به عنوان استاندارد استفاده شد[۱۶]. برای انجام این کار، یک میلی گرم از چارچوب‌های سنتز شده در بافر فیزیولوژیکی فسفات غوطه ور شده و پس از ۲۴ ساعت، به مدت تقریبی ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. در مرحله بعد، این محلول به محلول یک میلی گرم بر میلی‌لیتر از BSA منتقل شدند. برای

تکمیل فرآیند جذب، مخلوط به مدت حدود ۱۲۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد و سپس چارچوب‌های سنتزی با آب بدون یون شسته و دفع پروتئین با در تماس قرار گرفتن آنها با سدیم دودسیل سولفات ۲ درصد در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت یک ساعت انجام شد. سپس اندازه‌گیری کمی پروتئین پس از فرآیند جذب با روش اسپکتروفتومتری مستقیم و اندازه گیری جذب پروتئین در ۲۸۰ نانومتر انجام شد[۱۶]. ظرفیت جذب با تقسیم غلظت پروتئین جذب شده روی چارچوب آلی فلزی بر جرم چارچوب آلی–فلزی استفاده شده (۱۰۰۰ میکروگرم) محاسبه شد. لازم به ذکر است که میزان پروتئین جذب شده با تفریق غلظت پروتئین در محلول رویی از غلظت اولیه پروتئین (۱۰۰۰ میکروگرم بر لیتر) محاسبه گردیده است.

۲-۴-۲- آزمایش همولیز (آزمایش سازگاری چارچوب سنتزی با گلبولهای قرمز خون)

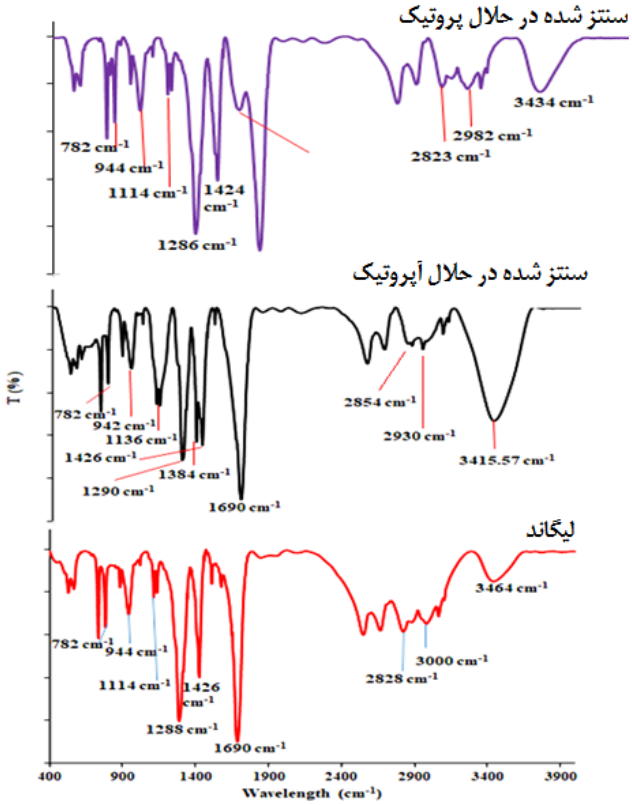
برای انجام این کار، ابتدا با استفاده از سانتریفیوژ خون قرمز (۵/۰ میلی‌لیتر) با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه، گلبول‌های قرمز خون (RBC) جدا شدند و سپس با استفاده از بافر فسفات فیزیولوژیکی تا ۱۰۰ میلی‌لیتر رقیق شدند. پس از آن، ۱۰۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون به دست آمده به هر یک از چارچوب‌های آلی–فلزی اضافه شد، سپس در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۳ ساعت انکوبه شده و پس از آن با سرعت ۷۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. کنترل های منفی (–) و مثبت (+) نیز به ترتیب با انکوباسیون گلبول های قرمز در بافر فیزیولوژیکی و آب بدون یون بدست آمد. برای محاسبه نسبت همولیز (HR)، هموگلوبین آزاد شده با کاوش جذب آن (A) در ۵۴۰ نانومتر تعیین شد. برای محاسبه نسبت همولیز ابتدا جذب کنترل منفی از جذب نمونه کم شده (مقدار ۱)، سپس جذب کنترل منفی از کنترل مثبت کم گردید (مقدار ۲). پس از آن از تقسیم مقدار ۱ بر مقدار ۲ نسبت همولیز بدست آمد[۱۶].

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تعیین مشخصه چارچوب سنتزی

سنتز کوردینا سیون MOF (Mg-O) با ا ستفاده از آنالیز FT-IR مورد بررسی قرار گرفت[۱۷]. در این راستا، طیف اسپکتروسکوپی مادون قرمز لیگاند آزاد و چارچوب‌های آلی–فلزی سنتز شده در حلال دی‌متیل سولفوکسید و حلال متانول/آب ثبت گردید. نتایج در شکل ۱ نشان داده شده است. با توجه به طیف FT-IR لیگاند آزاد، پیک‌های ارتعاشی در ۷۸۲ و cm^{-1} ۱۴۲۶ به ترتیب مربوط به C-H خارج از صفحه و C-C در حلقه آرو ماتیک است[۱۸]. پیک موجود در cm^{-1} ۹۴۴ به خمش O-H اسیدهای کربوکسیلیک نسبت داده می‌شود و باندهای جذبی در ارتعاش cm^{-1} ۱۱۱۴ و cm^{-1} ۱۲۸۸ به کشش C-O از گروه های کربوکسیل لیگاند اختصاص داده می شوند. علاوه بر این، ارتعاشات واقع در cm^{-1} ۲۸۲۸ و cm^{-1} ۳۰۰۰ مربوط به O-H دیمرهای کربوکسیلیک ا سید ا ست. پیک‌ها در ۱۶۹۰ و cm^{-1} ۳۴۶۴ را می‌توان به ترتیب به C=O دیمرهای کربوک سیلیک ا سید و گروه O-H ن سبت داد. بااین‌حال، پس از ت شکیل کوردینا سیون Mg-O، ارتعاش خم شی O-H از cm^{-1} ۹۴۴ به cm^{-1} ۹۴۰ در چارچوب آلی–فلزی جابه‌جا شد. هم‌چنین، شدت ارتعا شات مربوط به کشش C-O ا سیدهای کربوکسیلیک در ارتعاش cm^{-1} ۱۱۱۴ و cm^{-1} ۱۲۸۸ در مقایسه با لیگاند آزاد اندکی کاهش داشتند که نشان دهنده‌ی سنتز موفق چارچوب آلی–فلزی بود. در واقع کاهش ارتعاش باند C-O در ساختار چارچوب نسبت به لیگاند آزاد نشان می‌دهد که سر گروه عاملی C-O از طریق سر اکسیژن خود با فلز مرکزی درگیر شده و برهم‌کنش نموده‌است، هرچند کاهش اندک نشان دهنده ضعیف بودن این برهم‌کنش‌ها می‌تواند با شد. پیک ارتعا شی C=O تحت تأثیر تشکیل چارچوب آلی–فلزی قرار نگرفت و چنین برداشت می‌شود که گروه های کربونیل لیگاند مسئول کوردیناسیون فلز در ساختار چارچوب آلی–فلزی نیستند درحالی‌که پیک‌های گروه O-H از cm^{-1} ۲۸۲۸ به cm^{-1} ۲۸۲۴ تغییر یافتند. به علاوه جا به جایی پیک های موجود در cm^{-1} ۳۰۰۰ به cm^{-1} ۲۹۸۳ و ۳۴۶۴ به cm^{-1} ۳۴۲۶ در ساختار چارچوب آلی–فلزی، کوردیناسیون Mg(II) به O-H گروه های کربوکسیلیک لیگاند را نشان می‌دهد. در حقیقت ارتعاش گروه O-H در لیگاند آزاد در مقادیر عدد موجی بسیار بالاتری نسبت به گروه O-H درگیرشده در ساختار چارچوب دیده می‌شود. به عبارت ساده‌تر برهم‌کنش و اتصال یون منیزیم به اکسیژن (O-H) باعث می‌شود تا ارتعاش این گروه عاملی به مقادیر پایین تر عدد موجی منتقل شود. در واقع ارتعاش گروه عاملی درگیر با یون منیزیم انرژی بیشتری برای ارتعاش نسبت به

گونه آزاد نیاز دارد. بدین ترتیب می‌توان گفت که کوردیناسیون Mg(II) به O-H گروه های کربوکسیلیک لیگاند عامل تشکیل چارچوب آلی–فلزی می‌باشند. به‌طورکلی، بر اساس این آنالیز، می‌توان نتیجه گرفت که پیوندهای کوردیناسیون چارچوب آلی–فلزی با استفاده از روش توسعه یافته با موفقیت تشکیل شده‌اند.

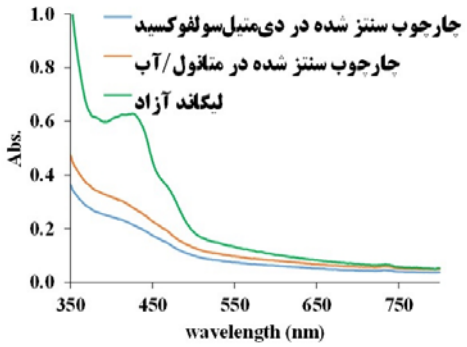


شکل ۱. طیف‌های اسپکتروسکوپی مادون قرمز تبدیل فوریه‌ی لیگاند، چارچوب آلی فلزی سنتز شده در حلال پروتیک و حلال آپروتیک

از مقایسه طیف چارچوب سنتز شده در حلال پروتیک با حلال آپروتیک می توان به تاثیر نوع حلال کوردیناسیون بر قدرت پیوند کوردیناسیونی نیز پی برد. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، ارتعاش O-H گروه های کربوکسیلیک اسید از حدود ۳۴۶۴، ۲۸۲۸ و ۲۹۳۰ cm^{-1} در لیگاند، به ترتیب به ۳۴۳۴، ۲۸۲۳ و cm^{-1} ۲۹۸۲ جابه‌جا شدند که نشان می‌دهد که یون های منیزیم با لیگاند آلی از طریق گروه O-H بنزن دی کربوکسلیک اسید در حلال متانول/آب به طور موفقیت‌آمیزی کوردینه شده‌اند. با این حال، در مقایسه با نمونه ی سنتز شده در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید تغییرات ارتعاشات O-H به طور قابل توجهی در نمونه سنتز شده در حلال پروتیک تغییر نکرده‌اند. به‌طور دقیق‌تر، در طی تشکیل نمونه سنتز شده در حلال پروتیک، ارتعاش در ۳۴۶۴ cm^{-1} تنها ۳۰ cm^{-1} جابه‌جا شد بدون اینکه تغییری در شدت آن رخ دهد. درحالی‌که در طی تشکیل نمونه سنتز شده در حلال آپروتیک، این ارتعاشات به اندازه ۴۳/۴۸ cm^{-1} همراه با افزایش قابل توجه در شدت ارتعاش جابه‌جا شدند. همانطور که قبلاً گزارش شده است ارتعاشات گروه‌های کمپلکس دهنده در اثر برهم‌کنش با ترکیبات مختلف تغییر می‌کند و تغییر در موقعیت و یا شدت پیک ارتعاشی موید موفقیت‌آمیز بودن برهم‌کنش بین دو گونه و یا در واقع بیانگر تشکیل کمپلکس بین لیگاند و فلز مرکزی می‌باشد. هرچه این برهم‌کنش‌ها کارآمدتر رخ دهد، میزان جابجایی و تغییر در شدت ارتعاشات نیز بیشتر خواهد بود[۱۷]. بدین ترتیب، این مشاهدات نشان می دهد کوردیناسیون‌های Mg-O در نمونه سنتز شده در حلال آپروتیک به طور قابل توجهی قوی تر از نمونه سنتز شده در حلال پروتیک بوده که ممکن است به دلیل اثر حلال در تثبیت مواد واسطه در طول تشکیل کوردیناسیون Mg-O در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید در مقایسه با حلال متانول/آب باشد. علاوه بر این، پیک‌های دایمرهای کربوکسیلیک اسید به اندازه ۲۶ cm^{-1}(از ۲۸۲۸ به ۲۸۵۴ cm^{-1}) و ۷۰ cm^{-1} (از ۳۰۰۰ به ۲۹۳۰ cm^{-1}) در طول تشکیل نمونه سنتز شده در حلال آپروتیک جابه جا شدند، در حالی که این پیک‌ها با تشکیل نمونه سنتز شده در حلال پروتیک فقط حدود ۵ cm^{-1} (از ۲۸۲۸ به ۲۸۲۳ cm^{-1}) و ۱۸ واحد عدد موجی (از ۳۰۰۰ به ۲۹۸۲ cm^{-1}) جابه‌جا شدند. بر این اساس، می‌توان نتیجه گرفت که کوردیناسیون در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید به طور کارآمدتری از حلال متانول/آب تشکیل شده است. به عنوان چشم‌انداز آینده، می‌توان بازده پیوندهای کوردیناسیون را از طریق کنترل pH محیط واکنش برای افزایش ثابت تشکیل پیوند کوردیناسیون Mg-OOC بهبود بخشید، زیرا به عنوان یک فرآیند کمپلکس‌سازی(یعنی کوردیناسیون کربوکسیلیک اسید و فلز) با افزایش مقدار لیگاند دپورتونه شده می‌توان بازده واکنش را افزایش داد.

شکل‌گیری موفقیت‌آمیز کوردیناسیون Mg-O را می‌توان با بررسی رفتار جذبی لیگاند آزاد و چارچوب سنتزشده نیز اثبات کرد[۱۷و۱۶]. در این راستا، طیف UV-Vis لیگاند آزاد و چارچوب آلی–فلزی ثبت شد و نتایج حا صل شده در شکل ۲ ن شان داده شدند. لیگاند آزاد یک پیک جذبی بین ۳۸۶–۳۵۰ نانومتر با قله در ۴۲۷ نانومتر مربوط به انتقال π به π^* نشان داد. بااین‌حال، پس از

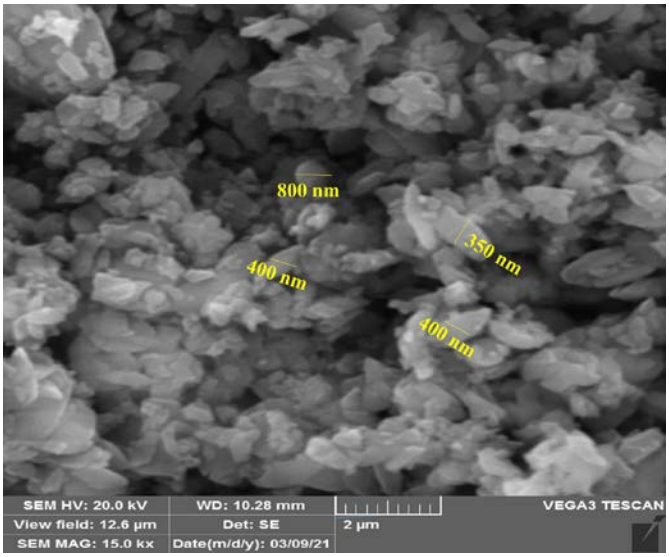
تشکیل چارچوب آلی–فلزی، شکل پیک تغییر کرد. چارچوب آلی–فلزی یک شـــانه‌ی باند جذبی بین ۳۵۰–۵۵۰ نانومتر با مرکزیت ۴۰۰ نانومتر را نشان داد. تغییر طول موج جذب بیشینه لیگاند به طول موج های پایین‌تر (از ۴۲۷ نانومتر به ۴۰۰ نانومتر جابه‌جا شـــده) به تشـــکیل کوردیناســـیون با یونهای منیزیم در ســـاختار چارچوب آلی–فلزی مربوط می‌شود.



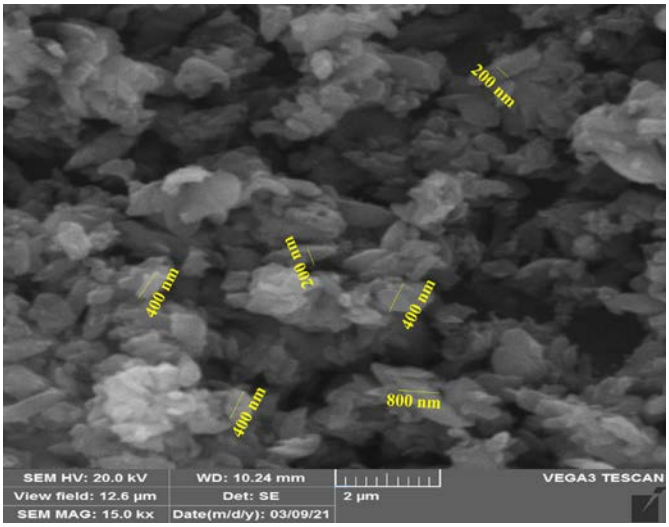
شکل ۲. طیف‌های اسکپتروفتومتری لیگاند و چارچوب‌های آلی–فلزی سنتز شده

اندازه و مورفولوژی چارچوب آلی–فلزی آماده شـده در حلال های مختلف با استفاده از روش تصویربرداری SEM مورد بررسی قرار گرفت. تصویر SEM نمونه سنتز شده در حلال آپروتیک در شکل ۳ نشان داده شده است. همان‌طورکه مشاهده می شود، ساختار چارچوب آلی–فلزی تقریبا یکنواخت بوده و اندازه کوچکی دارد. بااین‌حال، برای بررسی دقیق‌تر اندازه چارچوب آلی–فلزی، تصویر SEM توسـط نرم‌افزار Image J آنالیز شـد. نتایج نشـان داد که چارچوب آلی–فلزی ســـنتز شـــده در حلال آپروتیک دارای توزیع اندازه‌ی بین ۳۵۰ تا ۸۰۰ نانومتر با اندازه‌ی متوســـط ۵۵۰ نانومتر اســـت. به علاوه مورفولوژی چارچوب آلی–فلزی ســـنتز شـــده در حلال پروتیک نیز بررسی گردید و تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی آن در شکل ۴ نشان داده شده است. به نظر می‌رسد که چارچوب آلی–فلزی سنتز شده دارای مورفولوژی مشابه با نمونه ســـنتزی در حلال آپروتیک دارد. با این وجود در حلال پروتیک اندازه ســـاختارها کاهش چشـــمگیری داشـــته اســـت. در واقع چارچوبهای ســـنتزی دارای اندازه ۲۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر با اندازه متوســـط ۴۳۰ نانومتر در حلال پروتیک ســـنتز شـــدند که اندازه متوسط آنها حدود ۱۲۰ نانومتر کمتر از ساختارهای سنتز شده در حلال آپروتیک می باشد.

۲–۳– اندازه‌گیری بازده کوردیناسیون



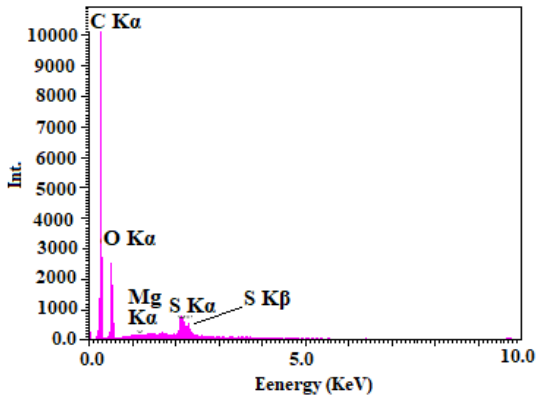
شکل ۳. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی چارچوب آلی فلزی سنتز شده در حلال آپروتیک دی‌متیل‌سولفوکسید



شکل ۴. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی چارچوب آلی فلزی سنتز شده در حلال پروتیک متانول/آب

بازده تشکیل پیوندهای کوردیناسیون (Mg-OOC) بر اساس مقدار اولیه لیگاند آلی (یعنی ۱،۴–بنزن دی کربوکسیلیک اسید) محاسبه شد. بررسی‌ها نشان داد که وقتی حلال سنتز از دی‌متیل‌سولفوکسید به متانول/آب (۵۰ درصد حجمی) تغییر کند، با یک نمک یکسان از فلز مرکزی، بازده کوردیناسیون افزایش پیدا می‌کند. به این ترتیب بازده کوردیناسیون در حلال متانول/آب (۵۰ درصد حجمی) برابر ۵۵ درصد ارزیابی گردید، در حالی که در شرایط مشابه در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید بازده حدود ۴۵ ارزیابی گردید که بهبود ۱۰ درصدی بازده کوردیناسیون را با تغییر حلال کوردیناسیون نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد افزایش بازده

کوردیناسیون در حلال متانول/آب (۵۰ درصد حجمی) مربوط به اثرات پایدارکنندگی حلال‌های پروتیک و نیز عدم رقابت آن با لیگاند در کوردیناسیون می‌باشد. این در حالی است که حلال دی‌متیل‌سولفوکسید در ساختار MOF کوردینه شده است. این کوردیناسیون با استفاده از آنالیز EDX قابل اثبات است. نتایج آنالیز EDX در شکل ۵ نشان داده شده است. همانطور که مشخص است خط مربوط به گوگرد در آنالیز EDX چارچوب سنتز شده در محیط دی‌متیل‌سولفوکسید نشان از کوردیناسیون حلال در ساختار چارچوب و اثر رقابت‌کنندگی آن با حلال بر اثر کوردیناسیون به فلز مرکزی دارد و همین امر باعث کاهش بازده کوردیناسیون در این محیط نسبت حلال پروتیک گردیده است.



شکل ۵. آنالیز EDX چارچوب آلی فلزی سنتز شده در حلال آپروتیک. وجود خط گوگرد حاکی از کوردیناسیون حلال در ساختار چارچوب آلی–فلزی مذکور است.

۳-۳- اندازه‌گیری محتوی آلی چارچوب‌های سنتزی

برای تخمین محتوای آلی چارچوب‌های آماده شده آنالیز عنصری انجام و نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است. همان‌طورکه در این جدول مشاهده می‌شود، نمونه سنتز شده در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دارای محتوای آلی برابر با ۶۱/۴۴ درصد و نمونه سنتز شده در حلال متانول/آب دارای محتوای آلی معادل ۵۲/۶۷ درصد می‌باشد. محتوای آلی کم‌تر نمونه سنتز شده در حلال پروتیک نسبت به نمونه سنتز شده در حلال آپروتیک نشان می‌دهد که حلال کوردیناسیون در ساختار چارچوب آلی–فلزی به دام نیفتاده یا با لیگاند کوردینه نشده است که از دیدگاه شیمی سبز یک مزیت مهم برای نمونه سنتز شده در حلال متانول/آب نسبت نمونه سنتزی در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید می‌باشد. به‌ویژه با در نظر گرفتن سمیت حلال دی‌متیل سولفوکسید اهمیت عدم کوردیناسبون حلال در ساختار چارچوب آلی–فلزی و نیز نقش آن در قابلیت کاربردی شدن استفاده از چارچوب در فرآیندهای زیستی را آشکارتر می‌کند. به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که محتوای آلی نمونه سنتزی به نوع حلال کوردیناسیون و توانایی آن در رقابت با لیگاند برای برقراری پیوند کوردیناسیون به فلز مرکزی وابسته است.

جدول ۱. نتایج آنالیز عنصری چارچوب‌های آلی–فلزی سنتزی

حلال کوردیناسیون	H (%)	C (%)	N (%)	محتوای آلی (٪)
دی‌متیل‌سولفوکسید	۳/۴۹	۵۶/۸۶	۱/۰۹	**۶۱/۴۴**
متانول/آب	۲/۹۴	۴۸/۸۳	۰/۹۰	**۵۲/۶۷**

۳-۳- بررسی زیست‌سازگاری چارچوب‌های سنتزی

زیست‌سازگاری و نیز سازگاری مواد با خون به‌ویژه در موارد استفاده زیستی از حامل‌ها بسیار حائز اهیمت است و بنابراین بایستی مورد توجه قرارگیرد. یکی از مواردی که زیست‌سازگاری چارچوب‌های آلی–فلزی را به شدت متاثر می‌کند نوع حلال کوردیناسیون می‌باشد، زیرا کوردیناسیون حلال طی فرآیند سنتز در ساختار چارچوب و برهم‌کنش ناخواسته آن با ارگان‌های زیستی می‌تواند خسارات جبران‌ناپذیری را به‌ویژه در حاملهای دارو به‌بار بیاورد. از طرفی سمیت برخی حلال‌های آلی برای آنزیم‌ها نیز به‌خودی‌خود می‌تواند بر فعالیت آنزیم‌های تثبیت‌شده اثر نامساعد بگذارد، بدین معنی که حلال مذکور در صورت کوردینه شدن به فلز مرکزی طی فرایند سنتز، در مرحله تثبیت آنزیم در چارچوب آلی–فلزی از طریق برهم‌کنش با سایت فعال آنزیم و یا از بین بردن ساختار سه‌بعدی آنزیم باعث کاهش چشم‌گیر فعالیت کاتالیزوری آنزیم تثبیت‌شده نسبت به آنزیم آزاد شود که همین امر به سادگی ارزش اقتصادی و عملی آنزیم تثبیت شده را از بین خواهد برد، حتی اگر آنزیم تثبیت شده دارای قابلیت استفاده مجدد خوبی باشد. بنابراین اثر نوع حلال کوردیناسیون بر خواص زیست‌سازگاری این چارچوب‌های آلی–فلزی سنتز شده بررسی گردید. در این راستا، زیست‌سازگاری چارچوب‌های سنتزشده با استفاده از آنالیزهای استاندارد جذب–واجذب پروتئین و همولیز (سازگاری با گلبول‌های قرمز) بررسی گردید. همانطور که در متون علمی گزارش شده است، جذب پروتئین که در سطح مشترک اتفاق می افتد می تواند چندین

سیستم دفاعی را در خون فعال کند و حتی در مواردی نظیر انتقال دارو، بدن به سیستم ورودی پاسخ ایمنی نامطلوب خواهد داد و اثربخشی درمان را از بین خواهد برد. بنابراین می بایست سیستم‌های حامل کمترین برهم کنش ممکن را با پروتئین‌های زیستی داشته باشند. از این رو، پروتئین موجود در خون(یعنی BSA) برای مطالعات جذب پروتئین استفاده شد. نتایج نشان داد که چارچوب آلی–فلزی سنتز شده در حلال متانول/آب حدود ۰/۰۲ میکروگرم از پروتئین به ازای یک میکروگرم حامل را جذب کرد که در واقع ظرفیت جذب پروتئین بسیار پایینی دارد. این ظرفیت جذب پروتئین پایین می‌تواند چارچوب سنتز شده را برای استفاده در محیط های زیستی بیش از پیش سازگار نماید. این در حالی است که نمونه سنتز شده در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید ظرفیت جذبی معادل ۰/۳۵ میکروگرم از پروتئین به ازای یک میکروگرم از چارچوب سنتزی را در مدت زمان مشابه نشان داد. مقایسه نتایج جذب پروتئین نشان می‌دهد که ظرفیت جذب پروتئین زیستی نمونه سنتز شده در حلال متانول/آب حدود ۱۷/۵ برابر کمتر از نمونه سنتز شده در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید است. این نتایج حاکی از اثر معنی‌دار نوع حلال کوردیناسیون بر زیست‌سازگاری نهایی چارچوب سنتز شده دارد. دلیل زیاد بودن میزان جذب پروتئین در چارچوب سنتز شده در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید نسبت به چارچوب سنتز شده در حلال متانول/آب را می‌توان با در نظر گرفتن این مطلب که در چارچوب سنتزشده در حلال آپروتیک، گونه دی‌متیل‌سولفوکسید(DMSO) نیز به فلز مرکزی کوردینه شده و در ساختار چارچوب حضور دارد مرتبط دانست. همانطور که در متون علمی گزارش شده است DMSO می‌تواند برهم‌کنش قابل‌توجهی با پروتئین‌ها برقرار کند و حتی قدرت برهمکنش‌ها و پیوند بین DMSO و پروتئین به قدری زیاد است که می‌تواند سبب تغییر در ساختار ثانویه پروتئین‌ها نیز گردد[۱۹–۲۰]. بنابراین چارچوب سنتز شده در حلال آپروتیک به مراتب ظرفیت جذب پروتئین بیشتری نسبت به چارچوب سنتز شده در حلال پروتیک دارد.

علاوه بر این، نسبت همولیز نمونه سنتز شده در حلال متانول/آب ۰/۳ درصد (کمتر از ۰/۵ درصد) محاسبه گردید که نشان از سازگاری بالای چارچوب آلی–فلزی سنتز شده در حلال پروتیک متانول/آب با گلبولهای قرمز خون دارد. اهمیت این مورد زمانی آشکار می شود که عدم سازگاری با گلبولهای قرمز خون و جذب آن توسط حامل‌ها می تواند در فرایند اکسیژن رسانی به سلول‌ها اختلال جدی وارد کند و خطرات جدی به دنبال داشته باشد. این در حالی است که نسبت همولیز برای چارچوب آلی–فلزی سنتز شده در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید معادل ۱/۵ درصد محاسبه گردید که حدود ۵ برابر بیشتر از چارچوب آلی–فلزی سنتز شده در حلال پروتیک است که سازگاری بسیار کمتر آن با گلبولهای قرمز خون را نشان می‌دهد. همانطور که قبلاً گزارش شده است آزمایش نسبت همولیز میزان سازگاری حامل سنتزشده را با خون و به ویژه گلبولهای قرمز خون نشان می‌دهد[۱۶]. نتایج آنالیز EDX حاکی از کوردیناسیون DMSO به چارچوب سنتزشده در حلال آپروتیک می‌باشد. از طرفی سمیت حلال DMSO برای محیط بیولوژیک خون امری آشکار می‌باشد، همین سمیت باعث می‌گردد تا سازگاری چاچوب سنتز شده در حلال آپروتیک با محیط خون به مراتب کمتر از چارچوب سنتز شده در حلال سبز (پروتیک) باشد. نتایج بررسی‌ها حاکی از آن است که سازگاری زیستی چارچوب‌های آلی–فلزی پایه منیزیم به‌طور معنی‌داری متأثر از حلال کوردیناسیون می باشد.

٤- نتیجه گیری

در پژوهش حاضر، چارچوب‌های آلی–فلزی پایه‌ی منیزیم با استفاده از روش ساده، کم هزینه و با بازده بالای رفلاکس در حلال‌های مختلف سنتز شدند. چارچوبهای سنتز شده در این حلال‌ها مشخصه یابی گردیدند. دراین راستا، تشکیل چارچوب‌های آلی–فلزی با استفاده از آنالیزهای FT-IR، EDX، UV-Vis و SEM تایید گردید و محتوی آلی نمونه‌های سنتزی با استفاده از آنالیز عنصری تعیین شد. نتایج بررسی‌ها نشان داد که بازده کوردیناسیون در حلال پروتیک بیشتر از حلال آپروتیک می‌باشد اما پیوندهای کوردیناسیون تشکیل شده در حلال آپروتیک به واسطه نقش آن در تثبیت مواد واسطه طی فرآیند کوردیناسیون قوی‌تر از حلال پروتیک ارزیابی شدند. سپس اثر نوع حلال کوردیناسیون بر خواص زیست‌سازگاری این چارچوب‌های آلی–فلزی سنتز شده بررسی گردید. در این راستا، زیست‌سازگاری چارچوب‌های سنتزشده با استفاده از آنالیزهای استاندارد جذب پروتئین و نسبت همولیز بررسی شد. نتایج نشان داد که با تغییر حلال کوردیناسیون از دی‌متیل‌سولفوکسید به متانول/آب (۵۰ درصد) میزان جذب پروتئین و نیز نسبت همولیز به میزان زیادی کاهش می‌یابد که نشان دهنده

بهبود خواص زیست‌سازگاری چارچوب سنتزی در حلال‌های سبزتر می‌باشد. همچنین نتایج حاکی از کوردیناسیون حلال در ساختار چارچوب طی مراحل سنتز می‌باشد که سمیت حلال‌های کوردیناسیون استفاده از آن را برای اهداف زیستی محدود خواهد نمود. نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌تواند در راستای سنتز حامل‌های زیست‌سازگار برای انواع داروها و آنزیم‌ها با تغییر حلال‌های کوردیناسیون استفاده شود.

مراجع

1. J.S. Qin, S. Yuan, L. Zhang, B. Li, D. Y. Du, N. Huang, W. Guan, H. F. Drake, J. Pang, Y. Q. Lan, A. Alsalme, J. Am. Chem. Soc. 14, 2054 (2019).
2. J. D. Sosa, T. F. Bennett, K. J. Nelms, B. M. Liu, R. C. Tovar, Y. Liu, Crystals 8, 325 (2018).

3. N. Stock, S. Biswas, Chem. Rev. 112, 933 (2012).

4. S. Zhang, Q. Yang, X. Liu, X. Qu, Q. Wei, G. Xie, S. Chen, S. Gao, Coord. Chem. Rev. 307, 292 (2016).
5. A. Rabenau, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 24, 1026 (1985).

6. K. Byrappa, M. Yoshimura, Noyes Publications: New York, 2002.

7. L. Esrafili, A. Azhdari Tehrani, A. Morsali, L. Carlucci, D. M. Proserpio, Inorganica Chim. Acta 484, 386 (2019).

8. J.W. Maina, C.P. Gonzalo, A. Merenda, L. Kong, J.A. Schütz, L.F. Dumée, Appl. Surf. Sci. 427, 401 (2018).

9. L. Li, S. Shen, J. Su, W. Ai, Y. Bai, H. Liu, Anal. Bioanal. Chem., 1 (2019).

10. Z.Y. Yao, J.H. Guo, P. Wang, Y. Liu, F. Guo, W.Y. Sun, Mater. Lett. 223, 174 (2018).

11. A. Ansari, V.U. Siddiqui, I. Khan, M.K. Akram, W. Ahmad, A. Khan Siddiqi, Metal-Organic-Frameworks (MOFs) for industrial wastewater treatment, 2nd edn, (Metal-Organic Framework Composites, 2019), pp. 1-28.

12. Y. Liu, A. J. Howarth, N. A. Vermeulen, S. Y. Moon, J. T. Hupp, O. K. Farha, Coord. Chem. Rev. 346, 101 (2017).

13. N. Ahmad, H.A. Younus, Z. Gaoke, K.V. Hecke, F. Verpoort, Adv. Mater. 31, 1801399 (2019).

14. Y. Hu, L. Dai, D. Liua, W. Dua, Y Wang, Renewable Sustainable Energy Rev. 91, 793 (2018).

15. S.S. Nadar, V.K. Rathod, Int. J. Biol. Macromol. 152, 1098 (2020).

16. S.R. Hormozi Jangi, M. Akhond, Process Biochem. 105, 79 (2021).

17. S.R. Hormozi Jangi, M. Akhond, Microchem. J. 158, 105328 (2020).

18. S.R. Hormozi Jangi, M. Akhond, J. Chem. Sci. 132, 110 (2020).

19. D.S.H. Chan, M. E. Kavanagh, K.J. McLean, A.W. Munro, D. Matak-Vinković, A.G. Coyne, C. Abell. Anal. Chem. 89, 18, 9976 (2017).

20. M. Jackson, H.H. Mantsch. Biochimica et Biophysica Acta 1078, 231 (1991).

Chemical Research & Nanomaterials(CRN)
crn.shiraz.iau.ir
پژوهش های شیمیایی و نانومواد

Synthesis and characterization of magnesium-based metal-organic frameworks and investigating the effect of coordination solvent on their biocompatibility

S. R. Hormozi Jangi*

Hormozi Laboratory of Chemistry and Biochemistry, 9861334367, Zabol, Iran

Abstract: In this contribution, magnesium-based metal-organic frameworks (average size, 430 nm) were synthesized by a simple, low-cost, and high-efficient method utilizing different coordination solvents. The as-synthesized frameworks were then characterized by several characterization methods. The formation of metal-organic framework(MOF) coordination bindings was confirmed by FT-IR, EDX, UV-Vis, and SEM analyses. The organic content of the as-prepared MOFs was quantified by elemental analysis. The results showed that the coordination yield in protic solvents is higher than that of the aprotic solvents. In contrast, the organic content of the MOFs prepared in aprotic media was found to be more than that of the protic solvent due to the competitive role of aprotic solvents in the coordination process. The effect of coordination solvent on the biocompatibility of as-synthesized MOFs was also investigated using the standard protein absorption-desorption and hemolysis analysis. The protein adsorption results showed that the as-synthesized MOFs with protic solvents absorbed about 0.02 μg μg^{-1}, which is 17.5-fold lower than that of the aprotic solvents. The hemolysis ratio of the synthesized sample in protic solvent was calculated at about 0.3%, which is 5 times lower than the hemolysis ratio of the synthetic sample in aprotic media, indicating their high erythrocyte compatibility. These findings reveal that the biocompatibility of magnesium-based metal-organic frameworks is significantly affected by the coordination solvent. The Authors strongly recommend using the results of this contribution for the synthesis of biocompatible carriers for drug and enzyme immobilization aims.

Keywords: Metal-organic framework, Biocompatibility, Coordination solvent

* Correspondent Author Email: *saeedrezahormozi@gmail.com*