

کربوکسیل زدایی رادیکالی بدون فلز: رویکردی موثر برای سنتز مستقیم آریل- آلکیل تیواترها از کربوکسیلیک اسیدها

مارال صالحی، نجمه نوروزی،* محمد عباسی

گروه شیمی، دانشکده علوم و فناوری نانو و زیستی، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر ۷۵۱۶۹، ایران.

چکیده: در این مطالعه، یک روش مستقیم و بدون فلز برای سنتز تیواترها از کربوکسیلیک اسیدها و دی-آریل دی-سولفیدها معرفی شده است. واکنش در حضور مورفولین و باز در حلال دی متیل فرماید و با مکانیسم رادیکالی و از طریق حذف گروه کربوکسیل انجام می شود. این فرایند با بازده بالا، تحمل پذیری گروه های عاملی متنوع و بدون نیاز به تیول یا کاتالیزگر فلزی، مسیر جدیدی برای تهیه تیواترهای آریل-آلکیل ارائه می دهد.

واژگان کلیدی: تیواتر، کربوکسیلیک اسید، مورفولین، کربوکسیل زدایی رادیکالی، بدون فلز.

nowrouzi@pgu.ac.ir

۱- مقدمه

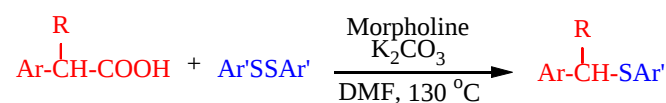
کربن-گوگرد به کمک کاتالیزگرهای فلزی بین تیول ها و الکترون دوست هایی مانند هالیدهای آریل، اسیدهای بورونیک و مشتقات کربوکسیلیک به عنوان راهبردهای اصلی در سنتز تیواترها مطرح شده اند [۱۱، ۱۲]. با این حال، این روش ها اغلب نیازمند استفاده از فلزات گران، شرایط سخت یا تیول های بدبو هستند که سازگاری زیست محیطی آن ها را کاهش می دهد. در سال های اخیر روش هایی برای تیواتر سازی مستقیم اسیدهای کربوکسیلیک با تیول ها یا دی-سولفیدها نیز گزارش شده اند [۱۳]. به عنوان مثال، سیستم های کاتالیزگری شامل ایندیم (III) برمید یا ایندیم (III) دیدید همراه با تترا متیل دی سیلوکسان (TMDS) در شرایط تک ظرف، امکان تبدیل اسیدهای آروماتیک یا آلیفاتیک به تیواترها را فراهم کرده اند [۱۴]. همچنین، مسیرهای اکسایش هوازی بدون فلز برای تهیه اترهای سلفید یا سولفید از فینیل استیک اسیدها در حضور دی-سولفیدها یا دی-سلفیدها معرفی شده اند [۱۵]. در مواردی نیز، کربوکسیل زدایی بدون فلز برای سنتز سولفیدهای آریل-آلکیل از مشتقات استات گزارش شده

ترکیبات تیواتر (آریل آلکیل سولفیدها) از جمله ساختارهای مهم در شیمی آلی به شمار می آیند و در حوزه های گوناگون از جمله داروسازی، بیوشیمی، علوم مواد و کاتالیز نقش کلیدی ایفا می کنند. وجود پیوند کربن-گوگرد در این ترکیبات موجب ایجاد ویژگی های فیزیکی و زیستی منحصر به فردی می شود که آن ها را به اهداف جذابی در طراحی داروها و سنتز مواد پیشرفته تبدیل کرده است. از این رو، توسعه مسیرهای سنتزی کارآمد و اقتصادی برای تشکیل پیوند کربن-گوگرد، به ویژه با استفاده از مواد اولیه ساده و در دسترس، همواره مورد توجه محققان بوده است [۱-۴]. سنتز تیواترها به طور سنتی از طریق آلکیلاسیون تیول ها با هالیدهای آلکیل در حضور بازهای قوی انجام می شود [۵-۹]. واکنش میتسونوبو که در آن تیول ها با الکل ها جفت می شوند، مسیر دیگری برای دستیابی به این ترکیبات فراهم کرده است [۱۰]. در سال های اخیر، واکنش های جفت شدن متقاطع

است که از نظر انتخاب‌پذیری و تحمل گروه‌های عاملی بسیار مناسب هستند [۱۷، ۱۶].

با وجود این پیشرفت‌ها، روش‌های بدون فلز و فاقد تیول که از اسیدهای کربوکسیلیک به عنوان شریک جفت شونده استفاده کنند، هنوز محدود و کمتر توسعه یافته‌اند.

در این زمینه، اخیراً گروه ما روشی ساده و مؤثر برای سنتز تیواترهای آریل-آلکیل را توسعه داده است که در آن، از ۲-فنیل پروپانال به عنوان عامل جفت‌شونده با دی‌آریل‌دی‌سولفیدها استفاده شده است [۱۸]. این فرایند از طریق مکانیسم پیشنهادی شامل تیوآریل دار کردن و حذف کربونیل، در حضور مورفولین و پتاسیم کربنات و بدون نیاز به کاتالیزگر فلزی در حلال دی متیل فرمامید انجام گرفت و فرآورده‌های نهایی با بازده بالا حاصل شدند. با توجه به نتایج رضایت‌بخش این واکنش، در مطالعه حاضر تصمیم گرفته شد که با جایگزین کردن ۲-فنیل پروپانال با کربوکسیلیک اسیدها، امکان گسترش روش یادشده به مسیر حذف کربوکسیل از کربوکسیلیک اسیدها در واکنش با دی‌سولفیدها بررسی گردد (شکل ۱). این تحول می‌تواند مسیر جدیدی برای سنتز تیواترها از اسیدهای ساده آروماتیک بدون نیاز به فعال‌سازی‌های پیشین یا استفاده از کاتالیزگرهای فلزی فراهم سازد. مزایای این روش شامل استفاده از واکنش‌گرهای ساده و در دسترس، عدم نیاز به تیول‌های بدبو، سازگاری با گروه‌های عاملی متنوع و بازده بالا می‌باشد که آن را به روشی مفید و کاربردی برای گسترش شیمی ترکیبات گوگرد دار تبدیل می‌کند.



Ar = Ph, 2-naphthyl

R = H, CH₃

شکل ۱. تهیه تیواترها از واکنش جفت شدن ۲-آریل کربوکسیلیک اسیدها با دی آریل دی سولفیدها.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک، سیگما آلدريج و فلوکا خریداری شده و بدون خالص

سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته اند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) در ۲۵۴ nm و با استفاده از صفحات TLC-Card silica gel استفاده شده است. طیف‌های ¹H-NMR توسط دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۴۰۰ و ۳۰۰ مگاهرتز و طیف‌های ¹³C-NMR با دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۱۰۰ و ۷۵ مگاهرتز با استفاده از تترا متیل سیلان به عنوان استاندارد داخلی به دست آمده است.

۲-۲- روش عمومی برای سنتز تیواترها از کربوکسیلیک اسیدها و دی سولفیدها

به یک فلاسک حاوی دی‌متیل‌فرم‌آمید (۱ میلی‌لیتر)، دی‌آریل دی‌سولفید (۰/۵ میلی‌مول)، کربوکسیلیک اسید (۰/۵ میلی‌مول)، پتاسیم کربنات (۱/۵ میلی‌مول) و مورفولین (۰/۵ میلی‌مول) اضافه شدند. این مخلوط در حمام روغن در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد هم زده شد. پس از تکمیل واکنش که با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک بررسی شد، محتویات فلاسک تا دمای اتاق سرد و با آب (۱ میلی‌لیتر) رقیق گردید. در این مرحله محصول توسط اتیل استات (چهار بار و هر بار ۱ میلی‌لیتر) استخراج شد. در انتها حلال آلی تبخیر شد و محصول خام با استفاده از کروماتوگرافی ستونی و با بهره‌گیری از سلیکاژل و حلال ان-هگزان خالص‌سازی شد. فرآورده‌های خالص با بازده خوب تا عالی به دست آمدند (جدول ۲).

Phenyl(1-phenylethyl)sulfane (1): Yellow liquid, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35- 7.33 (m, 4H), 7.32- 7.31 (m, 2H), 7.27- 7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.38 (q, J= 7.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J= 7.2 Hz, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.94, 135.82, 133.19, 129.41, 129.13, 128.17, 127.88, 127.70, 48.71, 23.09.

(4-Chlorophenyl)(1-phenylethyl)sulfane (4): Yellow liquid, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 3H), 4.33 (q, J= 7.2 Hz, 1H), 1.65(d, J= 7.2 Hz, 3H). ¹³C-NMR (100 M Hz, CDCl₃) δ 142.88, 133.98, 133.94, 133.37, 128.84, 128.48, 127.31, 127.29, 48.29, 22.20.

(4-Bromophenyl)(1-phenylethyl)sulfane (6): Yellow liquid, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-

جدول ۱. تاثیر پارامترهای مختلف بر واکنش تهیه تیو اترها از اسیدهای آروماتیک و دی آرل دی سولفیدها.

$\text{PhSSPh} + \text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{COOH} \xrightarrow[\text{Base? T?}]{\text{morpholine, 6 h, Solvent?}} \text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{SPh}$				
ردیف	باز (میلی مول)	حلال (۱ میلی لیتر)	دما (درجه سانتی گراد)	بازده (%) ^۱
۱	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۵۴ ^۲
۲	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۹۱ ^۳
۳	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۸۳ ^۴
۴	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۹۰ ^۵
۵	پتاسیم فسفات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۶۷ ^۳
۶	سدیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۷۸ ^۳
۷	سدیم استات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۷۰ ^۳
۸	پتاسیم کربنات (۱/۳)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۷۹ ^۳
۹	پتاسیم کربنات (۱/۶)	دی متیل فرمامید	۱۳۰	۹۲ ^۳
۱۰	پتاسیم کربنات (۱/۵)	استونیتریل	رفلاکس	۲۷ ^۳
۱۱	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل سولفوکسید	۱۲۰	۶۵ ^۳
۱۲	پتاسیم کربنات (۱/۵)	پلی اتیلن گلیکول-۲۰۰	۱۲۰	۵۲ ^۳
۱۳	پتاسیم کربنات (۱/۵)	اتانول	رفلاکس	۰ ^۳
۱۴	پتاسیم کربنات (۱/۵)	آب	رفلاکس	۰ ^۳
۱۵	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۲۰	۸۱ ^۳
۱۶	پتاسیم کربنات (۱/۵)	دی متیل فرمامید	۱۴۰	۹۱ ^۳

^۱ بازده مربوط به محصول خالص سازی شده می باشد.

^۲ انجام واکنش در غیاب مورفولین.

^۳ انجام واکنش در حضور ۰/۵ میلی مول مورفولین.

^۴ انجام واکنش در حضور ۰/۴ میلی مول مورفولین.

^۵ انجام واکنش در حضور ۰/۶ میلی مول مورفولین.

7.35 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.34 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J=8.0$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.85, 134.22, 134.04, 131.77, 128.49, 128.26, 127.32, 127.27, 121.36, 48.12, 22.25.

(Naphthalen-2-yl)(1-phenylethyl)sulfane (9): Yellow liquid, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.86 (m, 1H), 7.765 (q, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 3H), 4.26 (q, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J=9.0$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.58, 139.35, 131.41, 128.91, 128.74, 128.27, 127.74, 127.15, 126.69, 126.15, 125.60, 124.71, 124.20, 123.70, 44.99, 23.97.

۳- نتایج و بحث

برای شروع بررسی تجربی، واکنش بین ۲-فنیل پروپانویک اسید و دی فنیل دی سولفید به عنوان واکنش مدل انتخاب شد و در حضور مورفولین و باز معدنی در حلال دی متیل فرمامید تحت بررسی قرار گرفت. به منظور دستیابی به شرایط بهینه، تأثیر پارامترهای مختلف مانند حضور مورفولین، نوع و مقدار باز، نوع حلال، و دمای واکنش مورد مطالعه قرار گرفت.

در مرحله نخست، اهمیت استفاده از مورفولین در واکنش بررسی شد. در غیاب مورفولین بازده محصول به طور قابل توجهی پایین بود (۵۴٪) (جدول ۱، ردیف ۱). افزودن ۰/۵ میلی مول مورفولین منجر به افزایش بازده تا ۹۱٪ شد (جدول ۱، ردیف ۲). بهینه سازی مقدار مورفولین نشان داد کاهش مقدار آن بازده را کاهش می دهد و افزایش مقدار آن، تغییری در بازده ایجاد نمی کند (جدول ۱، ردیف های ۳ و ۴). در ادامه، بازهای معدنی مختلف مورد آزمایش قرار گرفتند. بدین منظور علاوه بر پتاسیم کربنات، بازهایی مانند پتاسیم فسفات، سدیم کربنات و سدیم استات نیز مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱، ردیف های ۵-۷). در میان این بازها ۱/۵ میلی مول پتاسیم کربنات بهترین نتیجه را ارائه داد. کاهش مقدار پتاسیم کربنات به ۱/۳ میلی مول موجب افت بازده به ۷۹٪ شد و افزایش این مقدار تاثیری بر واکنش نداشت (جدول ۱، ردیف های ۸ و ۹). نوع حلال نیز نقش مهمی در این واکنش داشت. در میان حلال های مختلف، تنها دی متیل فرمامید بازده مطلوب (۹۱٪) ایجاد کرد. در حلال های دی متیل سولفوکسید،

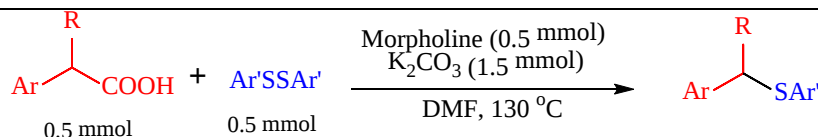
پس از بهینه‌سازی شرایط واکنش، به‌منظور ارزیابی کارایی روش توسعه‌یافته، گستره‌ی واکنش با استفاده از دی سولفیدهای گوناگون و اسیدهای کربوکسیلیک آروماتیک مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، این روش توانست فرآورده‌های تیواتری متناظر را در شرایط نسبتاً ملایم با بازده‌های مناسب تا عالی به دست دهد. واکنش میان دی سولفیدهای مختلف با اسیدهای آروماتیک گوناگون، از جمله مشتقات دارای گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده، در اغلب موارد با موفقیت انجام شد. بازده واکنش‌ها در محدوده‌ی ۷۵٪ تا ۹۱٪ قرار دارد.

در مرحله اول، به‌منظور بررسی تأثیر ساختار دی سولفیدها، ۲-

استونیتریل، پلی اتیلن گلیکول-۲۰۰، اتانول و آب بازده محصول پایین بود یا اصلاً محصول تشکیل نشد (جدول ۱، ردیف‌های ۱۰-۱۴). در نهایت تأثیر دما بر واکنش نیز مورد بررسی قرار گرفت. کاهش دما به ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد، موجب کاهش بازده به ۸۱٪ شد و دمای بالاتر تأثیری بر نتایج نداشت (جدول ۱، ردیف‌های ۱۵ و ۱۶). بنابراین، دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد به عنوان دمای بهینه تعیین شد.

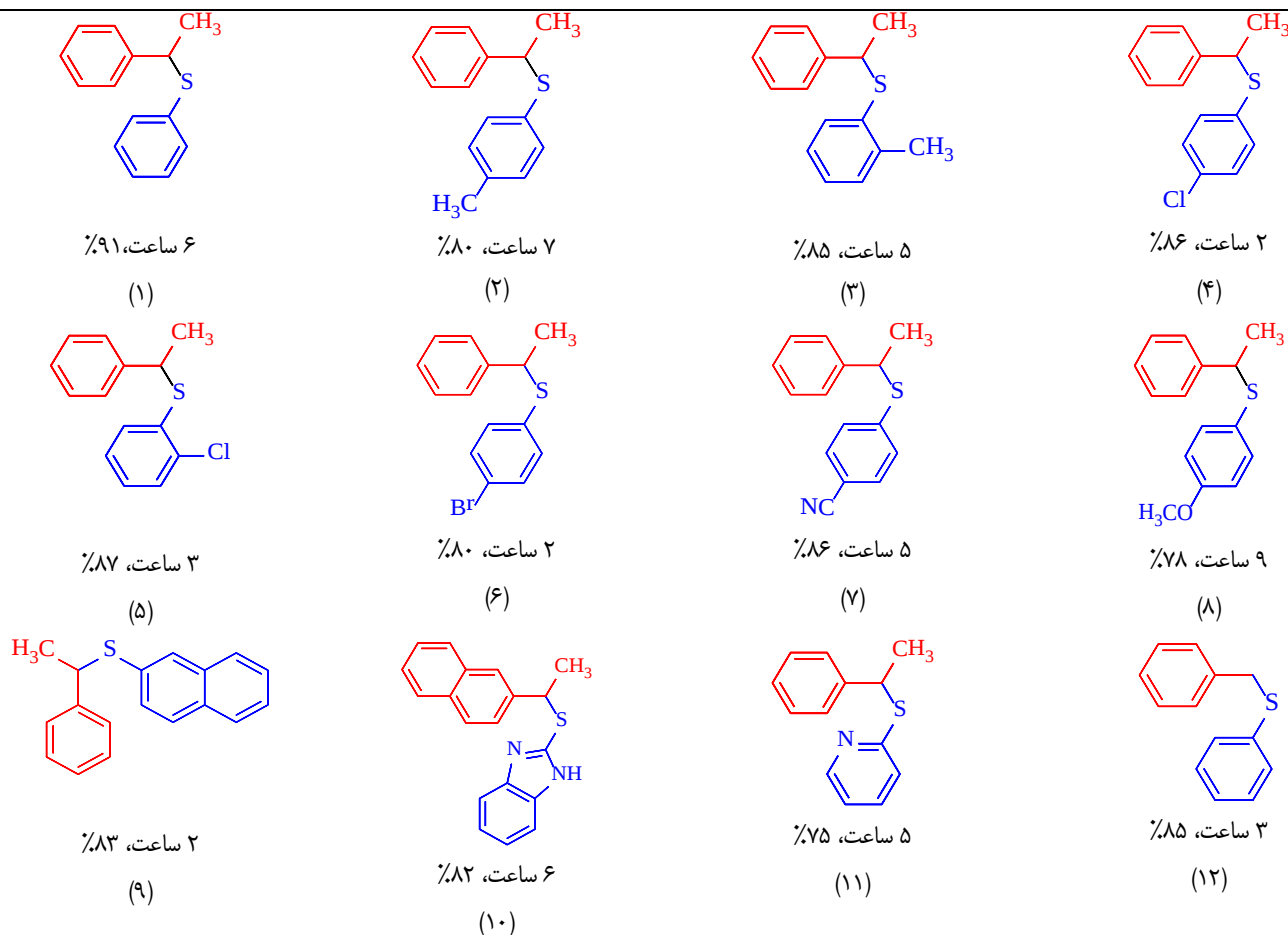
در نهایت، شرایط بهینه واکنش عبارت است از: ۰/۵ میلی‌مول اسید، ۰/۵ میلی‌مول دی سولفید، ۰/۵ میلی‌مول مورفولین، ۱/۵ میلی‌مول پتاسیم کربنات و ۱/۰ میلی‌لیتر دی متیل فرمامید در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد.

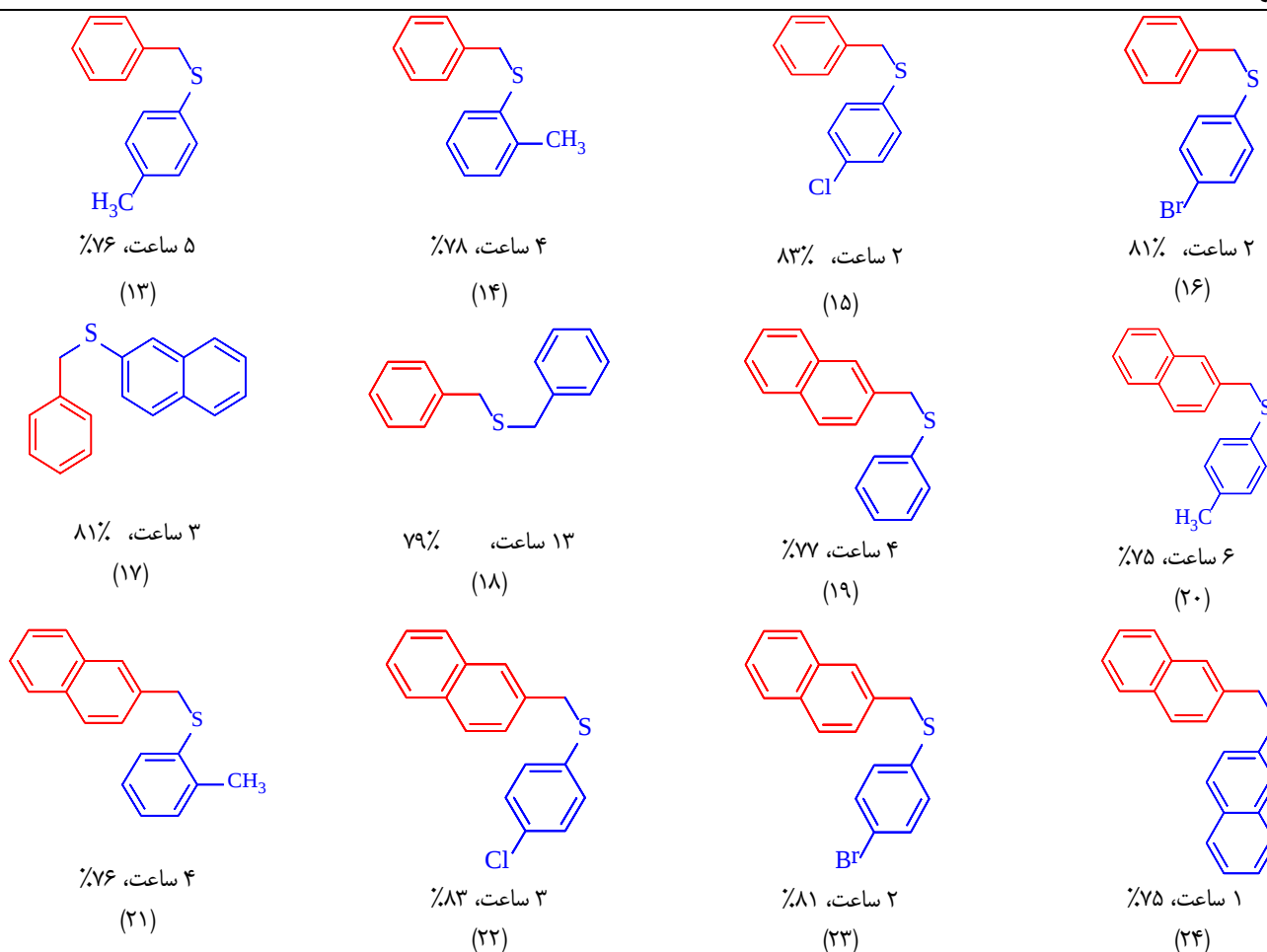
جدول ۲. تهیه تیواترها از واکنش میان دی آریل دی سولفیدها با کربوکسیلیک اسیدها در حضور مورفولین.*



Ar = Ph, 2-naphthyl

R = H, CH₃





*تمامی فرآورده ها، با بررسی خواص فیزیکی و طیفی شناسایی شدند.

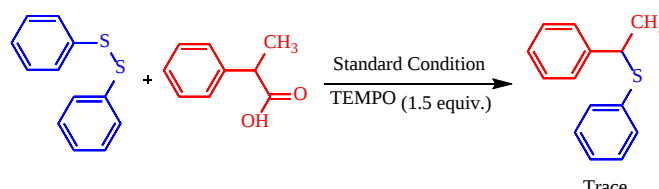
در ادامه، برای بررسی امکان تعمیم‌پذیری روش نسبت به نوع اسید، ۲-فنیل استیک اسید به جای ۲-فنیل پروپانویک اسید به کار گرفته شد. واکنش این اسید با دی سولفیدهای نظیر دی (پاراتولیل) دی سولفید، بیس (۲-ارتوتولیل) دی سولفید، بیس (۴-بروموفنیل) دی سولفید، دی (۲-نفتیل) دی سولفید و دی بنزیدیل دی سولفید نیز با بازده‌های مطلوب انجام شد و فرآورده‌های موردنظر با خلوص مناسب و بازده مطلوب جداسازی شدند (جدول ۲، فرآورده‌های ۱۲-۱۸). در نهایت، ۲-نفتیل استیک اسید به عنوان یک اسید حجیم‌تر نیز مورد آزمایش قرار گرفت. این اسید نیز با دی سولفیدهای مختلف وارد واکنش شد و مانند اسیدهای قبلی ترکیبات تیواتری متناظر را با بازده‌های خوب تا عالی تولید کرد (جدول ۲، فرآورده‌های ۱۹-۲۴). اسیدهای آلیفاتیک مانند ۳-فنیل پروپانویک اسید و هگزانویک اسید و

فنیل پروپانویک اسید به عنوان شریک ثابت انتخاب شد و با مجموعه‌ای از دی سولفیدها مختلف شامل دی فنیل دی سولفید، دی (پاراتولیل) دی سولفید، دی (ارتوتولیل) دی سولفید، بیس (۴-کلروفنیل) دی سولفید، بیس (۲-کلروفنیل) دی سولفید، بیس (۴-سیانوفنیل) دی سولفید، بیس (۴-متوکسی فنیل) دی سولفید، دی (۲-نفتیل) دی سولفید، بیس (۲-بنزوازولیل) دی سولفید و دی (۲-پیریدینیل) دی سولفید وارد واکنش شد. در تمام موارد، فرآورده‌های تیواتر با بازده‌های خوب تا عالی به دست آمدند (جدول ۲، ترکیبات ۱-۱۱). این نتایج بیانگر آن است که حضور گروه‌های الکترون‌دهنده یا الکترون‌کشنده در موقعیت‌های مختلف حلقه بنزنی، تأثیر چشمگیری بر عملکرد کلی واکنش نداشته است و سیستم حاضر نسبت به تغییرات الکترونی و فضایی دی سولفیدها از تحمل بالایی برخوردار است.

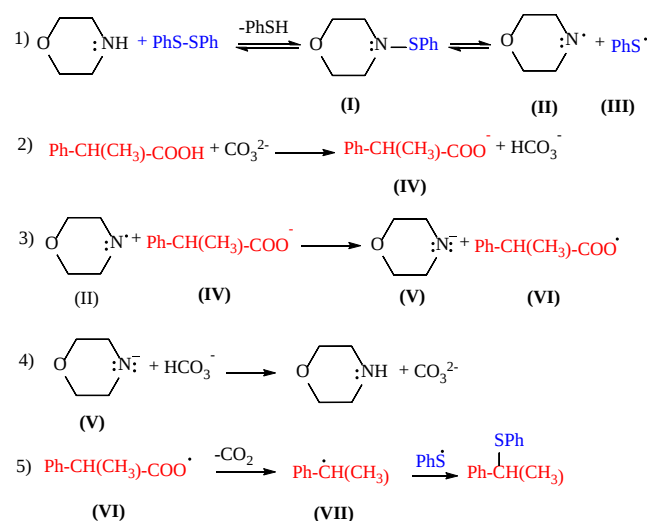
دی آلکیل دی سولفیدها در سیستم حاضر فعالیت از خود نشان ندادند.

برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد مکانیسم واکنش، از یک مهارکننده رادیکالی در واکنش مدل استفاده شد و دو فاکتور زمان و بازده مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲). نتایج نشان داد که در حضور ۲،۲،۶،۶-تترامتیل پی پیریدین ان-اکسی (TEMPO) به عنوان گیرنده رادیکال، واکنش متوقف می شود و بازده محصول تیواتر به طور قابل توجهی کاهش می یابد. بنابراین، به احتمال زیاد واکنش از مسیر رادیکالی پیش می رود که منجر به تیول دار شدن همراه با حذف کربن دی اکسید از کربوکسیلیک اسیدها می شود.

بر اساس نتایج فوق و آزمایش کنترلی انجام شده، مکانیسم احتمالی واکنش در شکل ۳ پیشنهاد شده است. در گام آغازین، مورفولین به عنوان یک نوکلئوفیل به دی سولفید حمله کرده که در نتیجه آن، حدواسط ۴-فنیل تیومورفولین (I) به همراه یک مولکول تیوفنول ایجاد می شود. این حدواسط حاوی پیوند N-S است که به دلیل ماهیت ضعیف آن، در ادامه و تحت تأثیر



شکل ۲. واکنش کنترلی برای تعیین نوع مکانیسم واکنش.



شکل ۳. مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل آریل آلکیل سولفیدها از ۲-آریل کربوکسیلیک اسیدها و دی آریل دی سولفیدها در حضور مورفولین.

حرارت، به صورت همولیتیک شکسته شده و دو گونه رادیکالی N-مورفولین رادیکال (II) و تیو فنیل رادیکال (III) ایجاد می گردد. در مرحله بعد، مولکول کربوکسیلیک اسید، در یک واکنش اسید-باز با پتاسیم کربنات به آنیون کربوکسیلات (IV) تبدیل می شود. این آنیون در مواجهه با گونه ی N-مورفولین رادیکال (II)، با دادن یک الکترون، به آن گونه، به رادیکال کربوکسیل (VI) تبدیل می شود. از طرفی، در نتیجه این فرآیند، N-مورفولین رادیکال (II) به آنیون مربوطه (V) کاهیده شده و سپس از طریق دریافت پروتون از بی کربنات (HCO_3^-) مجدداً به مورفولین بازیابی می شود؛ این گام، چرخه رادیکالی مورفولین را کامل می کند. رادیکال کربوکسیل (VI)، ناپایدار بوده و با از دست دادن یک مولکول CO_2 ، به رادیکال بنزلی پایدارتر (VII) تبدیل می شود. این رادیکال در نهایت با تیو فنیل رادیکال (III) حاصل از مرحله اول وارد اتحاد رادیکالی شده و فرآورده نهایی تیواتر را به وجود می آورد.

این مسیر واکنشی نه تنها نقش چندجانبه مورفولین را به عنوان نوکلئوفیل، منبع رادیکال و بازیافت پذیر در چرخه کاتالیزگری برجسته می سازد، بلکه چگونگی فعال سازی دی سولفید و تسهیل کربوکسیل زدایی تحت شرایط ملایم را نیز به خوبی تبیین می کند.

فعال نبودن اسیدهایی مانند ۳-فنیل پروپانویک اسید و هگزانوئیک اسید در سیستم حاضر نشان می دهد که تشکیل رادیکال بنزلی برای انجام و ادامه واکنش ضروری می باشد. دی آلکیل دی سولفیدها هم احتمالاً به دلیل پایداری کمتر رادیکال تیوآلکیل ($\text{RS}^\bullet$) نسبت به رادیکال تیوآریل ($\text{ArS}^\bullet$) و در نتیجه عدم تشکیل این رادیکال، در واکنش شرکت نکرده اند.

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، یک روش ساده، کارآمد و بدون نیاز به فلز برای سنتز تیواترهای آریل-آلکیل از اسیدهای کربوکسیلیک معرفی گردید. این فرایند در حضور دی آریل دی سولفید و مورفولین در محیط دی متیل فرم آمید و تحت شرایط بدون کاتالیزگر فلزی انجام شد و توانست با بهره گیری از یک مکانیسم رادیکالی همراه با حذف CO_2 ، فرآورده های مورد نظر را با بازده بالا تولید نماید.

Balaraman, K.V.P. Pavan Kumar. Chem. Rev. 109, 2551-2651 (2009).

11. V.J. Geiger, R.M. Oechsner, P.H. Gehrtz, I. Fleischer. Synthesis 54, 5139- 5167 (2022).

12. F. Abedinifa, S. Bahadorikhalili, B. Larijani, M. Mahdavi, F. Verpoort. Appl. Organomet. Chem. 36, E6482 (2022).

13. Z. Wu, D.A. Pratt. Nat. Rev. Chem. 7, 573-589 (2023).

14. Y. Nishimoto, A. Okita, M. Yasuda, A. Baba. Org. Lett. 14, 1846-1849 (2012).

15. W.L. Xing, D.G. Liu, M.C. Fu. RSC. Adv. 11, 4593-4597 (2021).

16. P.J. Moon, R.J. Lundgren, ACS. Catal. 10, 1742-1753 (2020).

17. D.Y. Kong, P.J. Moon, W.Y. Qian, R.J. Lundgren, Chem. Commun. 54, 6835-6838 (2018).

18. E. Shaikhi Shahidzadeh, N. Nowrouzi, M. Abbasi. Appl. Organomet. Chem. 33, e5211 (2019).

تحمل‌پذیری بالای سیستم نسبت به گروه‌های عاملی مختلف در ترکیبات دی سولفیدی و اسید، عدم نیاز به تیول‌های بدبو، استفاده از مواد اولیه ساده و مقرون‌به‌صرفه، و همچنین شرایط عملیاتی ملایم و قابل دسترس، از مهم‌ترین ویژگی‌های این روش به شمار می‌روند. نتایج به دست آمده تأیید می‌کند که روش ارائه شده نه تنها نسبت به ساختار دی سولفید، بلکه در برابر تغییرات ساختاری در کربوکسیلیک اسید نیز از پایداری و کارایی بالایی برخوردار است. این دستاورد می‌تواند به عنوان یک راهبرد مؤثر در سنتز ترکیبات حاوی پیوند کربن-گوگرد مورد استفاده قرار گیرد و افق‌های جدیدی را در شیمی ترکیبات آلی و طراحی مسیرهای سنتزی پایدار بگشاید.

مراجع

1. L. Li, Y. Ding. Mini Rev. Org. Chem. 14, 407-431 (2017).
2. M. Kazemi, L. Shiri, H. Kohzadi. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 190, 978-1003 (2015).
3. R. Wu, K. Huang, G. Qui, J.B. Liu. Synthesis 51, 3567-3587 (2019).
4. L.O.C. Ong, N.G. Khaligh, J.J. Ching. Curr. Org. Chem. 24, 550-581 (2020).
5. J. Xia, R. Yao, M. Cai. Appl. Organomet. Chem. 29, 221-225 (2015).
6. S. Vilakumar, K. Pitchumani. J. Mol. Catal. A: Chem. 217, 117-120 (2004).
7. M. Kazemi, H. Kohzadi, O. Abdi. J. Mater. Environ. Sci. 6, 1451-1456 (2015).
8. R.N. Salvatore, R.A. Smith, A.K. Nischwitz, T. Gavin. Tetrahedron Lett. 46, 8931-8935 (2005).
9. B.C. Duffy, K.T. Howard, J.D. Chisholm. Tetrahedron Lett. 56, 3301-3305 (2015).
10. K.C. Kumara Swamy, N.N.B. Kumar, E.



Metal-free radical decarboxylation: an efficient approach for the direct synthesis of aryl-alkyl thioethers from carboxylic acids

Maral Salehi, Najmeh Nowrouzi,* Mohammad Abbasi

Chemistry Department, Faculty of Nano and Bio sciences and Technology, Persian Gulf University, Bushehr 75169, Iran.

Abstract: In this study, a direct and metal-free method for the synthesis of thioethers from carboxylic acids and diaryl disulfides is introduced. The reaction is carried out in the presence of morpholine and base in dimethylformamide solvent and by a radical mechanism involving decarboxylation. This process offers a new route to the preparation of aryl-alkyl thioethers with high yield, tolerance of diverse functional groups, and without the need for thiol or metal catalysts.

Keywords: Thioether, Carboxylic acid, Morpholine, Radical decarboxylation, Metal-free.

کمپلکس شیف باز ۲- (۲-هیدروکسی بنزیلیدین) هیدرازین ۱- کربوتیوآمید حاوی زیرکونیوم اکسید بر روی مزوحفرات KIT-6 به عنوان یک نانوکاتالیزگر گزینش پذیر و قابل بازیافت برای سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران ها

الهام محسنی، بهمن طهماسبی*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.

چکیده: در این کار، لیگاند ۲- (۲-هیدروکسی بنزیلیدین) هیدرازین ۱- کربوتیوآمید (HBHCTA) از واکنش تراکمی بین هیدرازین کربوتیوآمید و ۲-هیدروکسی بنزالدهید تهیه شد. همچنین، مزوحفرات KIT-6 با روشی ساده با استفاده از P123، تترااتیل اورتوسیلیکات (TEOS، به عنوان منبع سیلیس) و n-بوتانول سنتز شدند. سپس، سطح مزوحفرات KIT-6 توسط ۳-یدوپروپیل تری متوکسی سیلان (IPTMS) اصلاح و در ادامه با استفاده از HBHCTA عامل دار شد. در نهایت، زیرکونیوم اکسید بر روی آن تثبیت شد که به صورت Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 نامگذاری شد. نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با استفاده از روش های SEM، WDX، BET و XRD شناسایی شد. سپس، کاربرد کاتالیزگری Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در سنتز انتخابی مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران بررسی شد. برای سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران در حضور این نانوکاتالیزگر، از حلال سبز استفاده شد. تمام مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران با بازده بالا و در زمان های خیلی کوتاه در حضور این نانوکاتالیزگر سنتز شدند. علاوه بر این، نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 همسان گزینی خوبی در سنتز این ترکیبات نشان داد. همسان گزینی این نانوکاتالیزگر با استفاده از طیف سنجی NMR و خواص فیزیکی مانند نقطه ذوب بررسی شد. این نانوکاتالیزگر قابلیت استفاده مجدد بدون کاهش قابل توجه در عملکرد در سنتز مشتقات سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران دارد.

واژگان کلیدی: مزوحفرات KIT-6، واکنش های چندجزئی، نانوکاتالیزگر قابل بازیافت، تتراهیدروبنزو[b]پیران ها، کمپلکس شیف-باز.

b.tahmasbi@ilam.ac.ir

به آسانی و در یک مرحله سنتز کرد. بنابراین، مزایای اصلی MCRs، سادگی، کارایی، اقتصاد اتمی و گزینش پذیری نسبت به واکنش های مرسوم است [۳-۵]. MCRs نقش مهمی در توسعه شیمی آلی جدید برای سنتز مواد دارویی و پیشرفته دارند [۶]. اکثر ترکیبات آلی هتروسیکلی می توانند توسط MCRs سنتز شوند [۱، ۳، ۷-۱۳]. به طور کلی، بیشتر MCRs در حضور کاتالیزگرهای یونی، اسیدی یا بازی انجام می شوند [۱۴-۱۹]. تاکنون طیف

۱- مقدمه

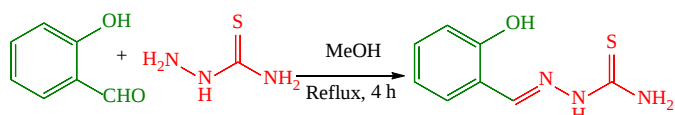
واکنش های چندجزئی (MCRs) به واکنش هایی گفته می شوند که بیشتر از دو واکنش دهنده در یک ظرف با هم ترکیب می شوند و بدون جداسازی واسطه ها، محصول نهایی حاصل می شود [۱-۳]. با استفاده از MCRs، می توان ترکیبات پیچیده و پرکاربرد را

¹ Multi Component Reactions

۲- بخش تجربی

۲-۱- سنتز لیگاند HBHCTA

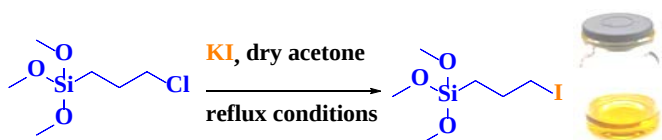
لیگاند HBHCTA با واکنش تراکمی بین هیدرازین کربوتیوآمید و ۲-هیدروکسی بنزالدهید در رفلاکس متانول سنتز شد (طرح ۱). برای این کار، محلول متانولی (۱۰ میلی لیتر) از هیدرازین کربوتیوآمید (۵ میلی مول) و محلول متانولی (۱۰ میلی لیتر) از ۲-هیدروکسی بنزالدهید (۵ میلی مول) مخلوط شدند. مخلوط حاصل به مدت ۴ ساعت در شرایط بازروانی هم زده شد. سپس حجم محلول به نصف کاهش داده شد و تا تشکیل جامد سفید رنگ در یخچال نگهداری شد. جامد سفید رنگ با کاغذ صافی جدا شد و با متانول شستشو داده شد. نهایتاً محصول سنتز شده (لیگاند HBHCTA) در خلاء خشک شد.



طرح ۱. سنتز ۲- (۲-هیدروکسی بنزئیلیدین) هیدرازین-۱-کربوتیوآمید (HBHCTA).

۲-۲- سنتز IPTMS

۱۰ میلی مول از ۳-کلروپروپیل تری متوکسی سیلان به صورت قطره قطره به مخلوطی از KI (۱۰ میلی مول) و استون خشک (۳۰ میلی لیتر) اضافه شد. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۰ °C و تحت اتمسفر N₂ رفلاکس شد (طرح ۲). ۳-یدوپروپیل تری متوکسی سیلان به دست آمده با صاف کردن ساده و شستشو با استون خشک جدا شد. حلال استون تبخیر شد و IPTMS به دست آمد [۳۶].

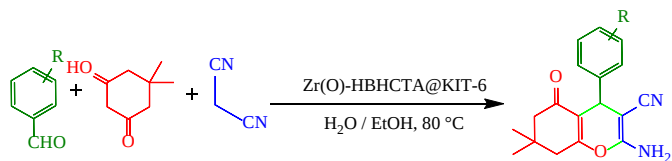


طرح ۲. سنتز ۳-یدوپروپیل تری متوکسی سیلان (IPTMS).

۲-۳- سنتز نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

مزهفره KIT-6 بر اساس مقاله منتشر شده قبلی گروه تحقیقاتی ما سنتز شد [۳۹]. سپس ۱ گرم از KIT-6 در تولوئن (۲۵ میلی لیتر)

گسترده ای از ترکیبات آلی از طریق فرایندهای MCRs سنتز شده اند [۱۹-۲۱]. به عنوان مثال، تتراهیدروبنزو [b]پیران ها از طریق تراکم سه جزئی مالونونیتریل، آلدهیدها و دیمدون در حضور کاتالیزگرهای مختلف سنتز شده اند [۲۲، ۲۳]. با این حال، بیشتر کاتالیزگرهای یونی، اسیدی یا بازی قابل بازیافت نیستند. به همین دلیل، گونه های فعال کاتالیزگری روی نانوذرات مختلف -به دلیل مساحت سطح بالا و قابلیت استفاده مجدد نانوذرات- تثبیت شده و سپس در واکنش های چند جزئی مختلف برای سنتز ترکیبات آلی استفاده شده اند [۲۴-۳۰]. بنابراین، تعدادی از گونه های کاتالیزگری یونی، اسیدی، بازی یا فلزی روی نانومواد (مانند سیلیس های مزومتخلخل، نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات بوهمیت، نانوذرات بیوچار و غیره) تثبیت شده اند و کاتالیزگرهای کاربردی و ناهمگن مختلفی برای MCRs تولید کرده اند [۲۴، ۳۱-۳۳]. در میان مواد سیلیسی مزومتخلخل، KIT-6 یک نانوساختار ایده آل برای تثبیت گونه های فعال کاتالیزگری است که دارای مزایای قابل توجهی از قبیل پایداری بالا، مساحت سطح ویژه بالا شامل گروه های سیلانول قابل اصلاح، اندازه منافذ یکنواخت و اندازه منافذ قابل تنظیم می باشد [۳۴]. KIT-6 در طبقه بندی آیوپاک (ایزوترم نوع IV با هیستریزیس H1) به عنوان ماده مزومتخلخل طبقه بندی می شود [۳۵]. گروه های سیلانول بر روی سطح KIT-6 این امکان را فراهم می کنند که به راحتی گونه های مختلف کاتالیزگری با استفاده از پیوندهای کووالانسی بر روی KIT-6 تثبیت شوند و به عنوان کاتالیزگر قابل استفاده مجدد در انواع مختلفی از واکنش های شیمیایی استفاده شوند [۳۶-۳۸]. بنابراین، کاتالیزگرهای تثبیت شده بر روی KIT-6 فعالیت کاتالیزگری بالایی دارند (که می توانند مانند کاتالیزگرهای همگن عمل کنند) و همچنین این کاتالیزگرها قابل بازیافت و استفاده مجدد هستند (که می توانند مانند کاتالیزگرهای ناهمگن عمل کنند). بنابراین، در این کار ابتدا KIT-6 سنتز و سپس با استفاده از IPTMS اصلاح شد. سپس توسط لیگاند HBHCTA برای تثبیت زیرکونیوم اکسید (-Zr(O) HBHCTA@KIT-6) عامل دار شد که نهایتاً به عنوان یک نانوکاتالیزگر قابل بازیافت، گزینش پذیر و کارآمد در سنتز تتراهیدروبنزو [b]پیران ها استفاده شد.



طرح ۴. سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

۲-۵- اطلاعات طیفی تتراهیدروبنزو[b]پیرانها

2-amino-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile:
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ_H = 8.07-7.96 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.16 (br, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.28-2.23 (d, J = 20 Hz, 1H), 2.12-2.07 (d, J = 20 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm.

2-amino-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile:
¹³C NMR (250 MHz, DMSO): δ_H = 195.6, 163.1, 158.7, 147.8, 147.0, 134.1, 130.0, 121.8, 111.8, 57.4, 49.9, 35.5, 31.8, 28.3, 26.8 ppm.

2-amino-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile:
 FT-IR (KBr pellet, cm^{-1}): 3601, 3514, 3394, 3324, 3255, 3211, 3078, 2969, 2939, 2892, 2192, 1934, 1685, 1655, 1601, 1521, 1468, 1417, 1368, 1253, 1214, 1160, 1143, 1107, 1041, 974, 939, 914, 866, 827, 804, 741, 701, 666, 619, 561, 542, 505, 438, 422.

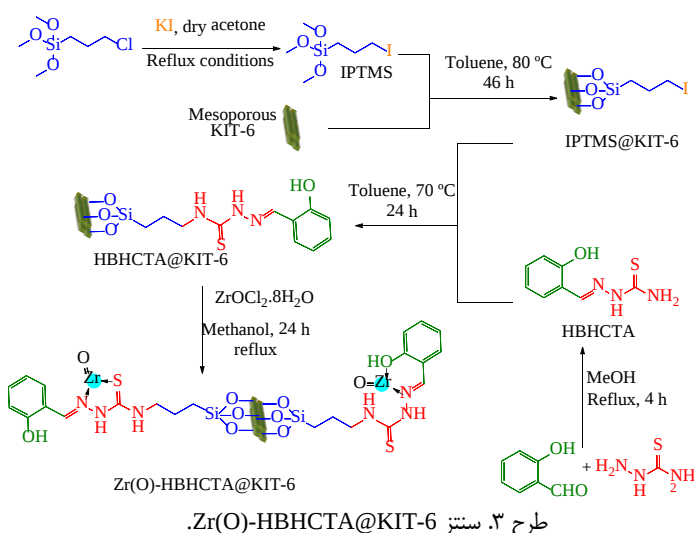
2-amino-4-(4-formylphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile:
¹³C NMR (250 MHz, DMSO): δ_H = 195.6, 192.4, 162.9, 158.6, 151.3, 134.9, 129.7, 128.0, 119.3, 112.1, 58.0, 50.0, 35.9, 31.8, 28.3, 26.9 ppm.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- شناسایی نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

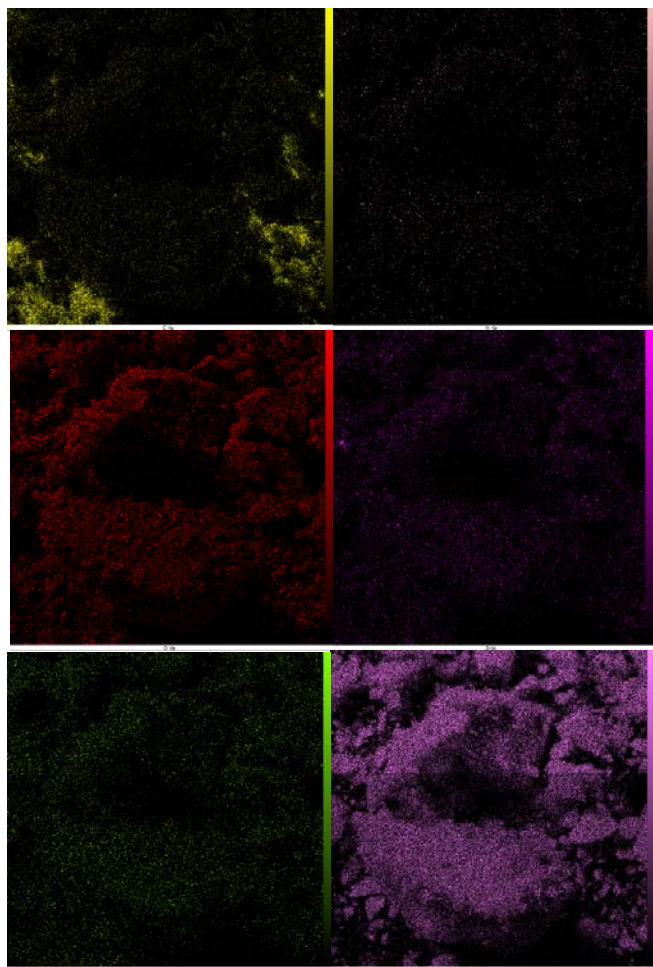
برای مطالعه ریخت شناسی، شکل و اندازه ذرات Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) استفاده شد (شکل ۱). دو تصویر SEM در مقیاسهای مختلف (۲۰۰ نانومتر و ۵۰۰ نانومتر) از کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در شکل ۱ ارائه شده است.

پراکنده شد. ۱/۵ میلی لیتر از IPTMS اضافه و به مدت ۴۶ ساعت در دمای ۸۰ °C هم زده شد. KIT-6 اصلاح شده (IPTMS@KIT-6) با استفاده از صاف کردن ساده جدا و در دمای اتاق خشک شد. سپس، IPTMS@KIT-6 (۱ گرم) و HBHCTA (۱ میلی مول) به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۷۰ °C در تولوئن هم زده شدند. KIT-6 عامل دار شده (HBHCTA@KIT-6) جدا شد و با استفاده از DMSO و سپس اتانول شسته شد. در مرحله پایانی، HBHCTA@KIT-6 (۱ گرم) با $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (۲ میلی مول) در متانول به مدت ۲۴ ساعت تحت شرایط بازروانی هم زده شد. زیرکونیوم اکسید تثبیت شده روی سطح KIT-6 (Zr(O)-HBHCTA@KIT-6) با استفاده از صاف کردن ساده و شستشو با آب و اتانول جداسازی شد (طرح ۳).

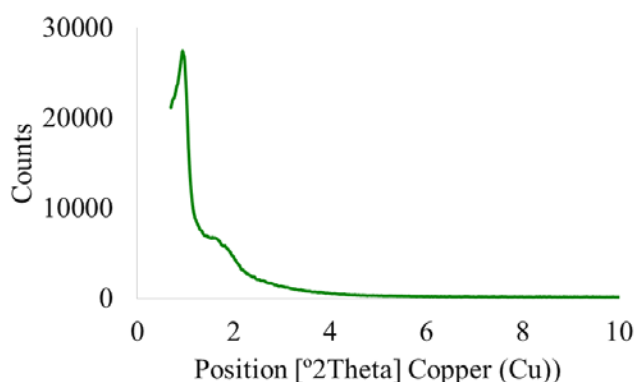


۲-۴- روش سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیرانها در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

مخلوطی از دیمدون (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱ میلی مول)، آلدهید (۱ میلی مول) و کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 (۲۵ میلی گرم) در دمای ۸۰ °C در مخلوط حلالهای $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ با نسبت یکسان هم زده شد (طرح ۴). زمان واکنش با TLC در یک حلال تانک با نسبت ۲:۸ از n-هگزان:استون کنترل شد. پس از پایان واکنش، حلال اضافه شد و کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با استفاده از صاف کردن ساده جدا شد. در نهایت، محصول تتراهیدروبنزو[b]پیران نوبلورده شد.

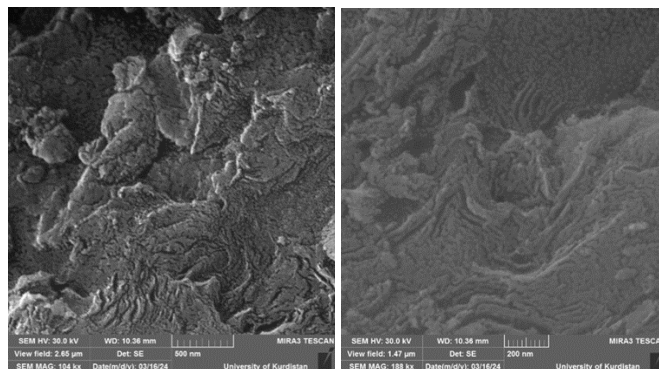


شکل ۲. تعیین ترکیب عنصری و توزیع عناصر تشکیل دهنده نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با استفاده از WDX.



شکل ۳. الگوی XRD از نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

آنالیز جذب/وا جذب نیتروژن و نمودار BJH برای توصیف خواص ساختاری و اسکلتی Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 استفاده شدند. نمودارهای ایزوترم، BJH و BET به دست آمده در شکل ۴ نشان داده شده‌اند و تمام داده‌های آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده‌اند. همانطور که نشان داده شده است، مساحت سطح KIT-6 و Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 به ترتیب برابر ۶۱۱ متر

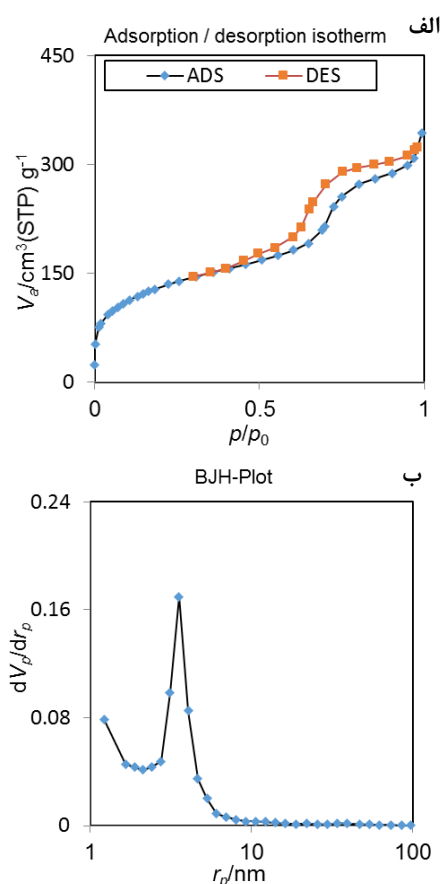


شکل ۱. تصاویر SEM از کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6.

به منظور تعیین ترکیب و توزیع عنصری Zr(O)-HBHCTA@KIT-6، آنالیز طیف‌سنجی اشعه ایکس با پراکندگی طول موج (WDX) انجام شد (شکل ۲). آنالیز WDX نشان می‌دهد که این کاتالیزگر از گونه‌های Si، O، C، N، S و Zr تشکیل شده است. بر اساس نتایج WDX، عناصر S، C و N در ساختار Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 وجود دارند که نشان دهنده اصلاح سطح KIT-6 و عامل‌دار شدن آن با لیگاند HBHCTA است. همچنین، آنالیز WDX نشان داد که این کاتالیزگر دارای عنصر زیرکونیوم است. بنابراین تثبیت کمپلکس Zr بر روی سطح KIT-6 تأیید شد. آنالیز WDX مربوط به Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 نشان داد که گونه‌های Si، O، C، N، S و Zr به صورت همگن در ساختار این کاتالیزگر توزیع شده‌اند.

روش پراش پرتو ایکس (XRD) یک ابزار قدرتمند برای تعیین ساختار بلوری یا بی شکل بودن مواد است. موقعیت یا شدت پیک در الگوی XRD به عوامل مختلفی مانند ساختار بلوری، نظم منافذ، خلوص یا اندازه بلور بستگی دارد. بر این اساس، الگوی XRD با زاویه کم برای Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در شکل ۳ نشان داده شده است. الگوی XRD از Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 سه پیک بازتابی در موقعیت‌های 2θ برابر با $1/94^\circ$ ، $1/64^\circ$ و $1/89^\circ$ نشان می‌دهد که مربوط به شکل منظم کانال‌های مزوخره KIT-6 است. بنابراین، ساختار بلوری و نظم منافذ کانال‌های KIT-6 پس از تثبیت کمپلکس Zr(O) پایدار مانده است. هرچند که شدت این پیک‌ها نسبت به الگوی XRD استاندارد مزوخره KIT-6 کاهش یافته است که نشان‌دهنده تثبیت موفقیت‌آمیز کمپلکس Zr(O) بر روی KIT-6 است.

مربع بر گرم و ۴۵۸/۷۷ متر مربع بر گرم است. همچنین، حجم منافذ KIT-6 و Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 به ترتیب برابر ۰/۸۵ سانتی متر مکعب بر گرم و ۰/۵۲ سانتی متر مکعب بر گرم است. همچنین، قطر منافذ KIT-6 و Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 به ترتیب برابر ۵/۶۴ نانومتر و ۴/۵۸ نانومتر است. این کاهش در ویژگی‌های ساختاری کاتالیزگر نسبت به KIT-6، عامل دار کردن موفقیت آمیز KIT-6 و تثبیت Zr(O)-HBHCTA بر روی KIT-6 را تأیید می‌کند.



شکل ۴. (الف) ایزوترم‌های جذب-واذب N_2 و (ب) نمودار BJH مربوط به Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

جدول ۱. پارامترهای ساختاری KIT-6 و Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

نمونه	S_{BET} (m^2/g)	قطر حفرات (nm)	حجم حفرات (cm^3)
KIT-6	۶۱۱ [۴۰]	۵/۶۴ [۴۰]	۰/۸۵ [۴۰]
Zr(O)-HBHCTA@KIT-6	۴۵۸/۷۷	۴/۵۸	۰/۵۲

۳-۲- کاربرد نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران

تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها یکی از گروه‌های مهم ترکیبات هتروسیکل آلی حاوی هترو اتم اکسیژن می‌باشند که به دلیل داشتن خواص دارویی و زیستی از اهمیت زیادی برخوردار هستند. از این رو، طراحی و توسعه روش‌های جدید برای سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها یک زمینه مهم برای شیمی‌دانان آلی محسوب می‌شود. بنابراین در این کار از نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 برای سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها استفاده شد. در مرحله اول، برای به دست آوردن بهترین شرایط لازم برای سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6، واکنش سه جزئی بین مالونونیتریل، ۴-کلروبنزآلدهید و دیمدون به عنوان واکنش نمونه انتخاب شد. این واکنش در حضور مقادیر مختلف از نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6، انواع حلال‌ها و دماهای متفاوت مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲). واکنش نمونه در حضور مقادیر متفاوتی از کاتالیزگر بررسی شد و مقدار ۲۵ میلی گرم از کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 به عنوان مقدار بهینه انتخاب شد. زیرا نتایج قابل قبولی برای واکنش نمونه در حضور ۱۰ میلی گرم از کاتالیزگر مشاهده نشد. همچنین واکنش نداشت. هنگام بررسی نوع حلال واکنش، حلال‌های اتانول، آب، مخلوط آب: اتانول، n-هگزان و DMSO مورد بررسی قرار گرفتند، که مخلوط آب: اتانول به عنوان بهترین حلال برای سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران انتخاب شد. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود ۲۵ میلی گرم از کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در حلال آب: اتانول و در دمای 80°C بهترین شرایط برای انجام این واکنش می‌باشد.

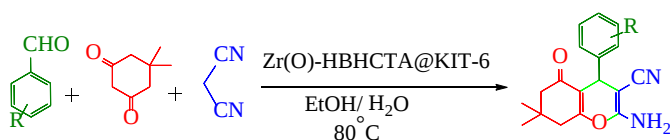
پس از تعیین شرایط بهینه واکنش، مشتقات مختلفی از آلدهیدها برای سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران مورد مطالعه قرار گرفتند (طرح ۵). نتایج این بررسی‌ها در جدول ۳ نشان داده شده است. بازده بالای محصولات و زمان واکنش کم از مزایای این روش است. آلدهیدهایی دارای گروه الکترون‌کشنده (Cl ، NO_2 و Br) و الکترون‌دهنده (OH ، OMe و Me) در موقعیت‌های اورتو، پارا و متا مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس نتایج مشاهده شده در جدول ۳، آلدهیدهایی دارای گروه الکترون‌کشنده واکنش-پذیری بیشتری نسبت به آلدهیدهایی دارای گروه الکترون‌دهنده

جدول ۲. بهینه‌سازی شرایط واکنش برای سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران.

ردیف	کاتالیزور (mg)	حلال	دما (°C)	زمان (دقیقه)	راندمان (%)
۱	-	EtOH/ H ₂ O	۸۰	۱۵	۰*
۲	۲۵	EtOH/ H ₂ O	۸۰	۱۵	۹۸
۳	۲۰	EtOH/ H ₂ O	۸۰	۲۰	۹۸
۴	۱۰	EtOH/ H ₂ O	۸۰	۹۰	۸۰
۵	۲۵	H ₂ O	بازروانی	۳۰	۹۸
۶	۲۵	EtOH	بازروانی	۲۴۰	۰*
۷	۲۵	DMSO	۱۲۰	۲۴۰	۰*
۸	۲۵	n-هگزان	بازروانی	۲۴۰	۰*

شرایط واکنش: دیمدون (۱ میلی‌مول)، مالونونیتریل (۱ میلی‌مول)، ۴-کلروبنزآلدهید (۱ میلی‌مول)، حلال (۵-۱۰ میلی‌لیتر) و نانوکاتالیزور Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 (۲۵-۱۰ میلی‌گرم)

* واکنش کامل نشد.



طرح ۵. واکنش کلی سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6.

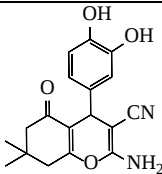
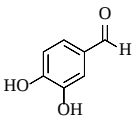
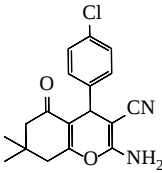
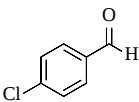
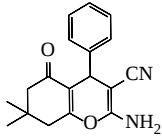
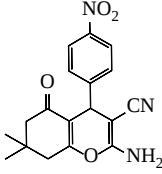
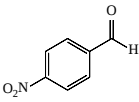
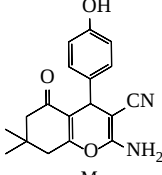
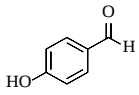
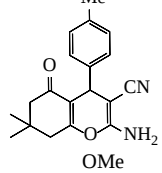
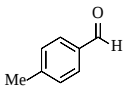
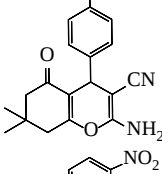
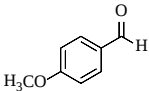
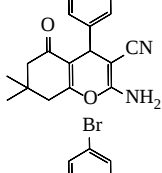
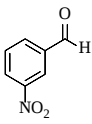
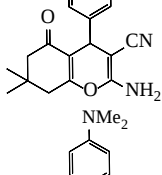
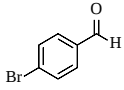
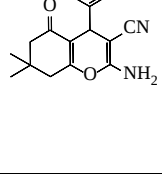
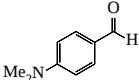
دارند. به عنوان مثال، وقتی از ۴-نیتروبنزآلدهید، ۴-کلروبنزآلدهید یا ۴-برموبنزآلدهید به عنوان ماده اولیه استفاده شده است، واکنش تنها در مدت زمان ۱۵ دقیقه کامل شده است و محصولات تتراهیدروبنزو[b]پیران متناظر با بازده بالای ۹۰٪ سنتز شده‌اند. اما وقتی که از ۴-متیلبنزآلدهید یا ۴-متوکسیبنزآلدهید به عنوان ماده اولیه استفاده شده است، واکنش در ۴۰ دقیقه کامل شده است و محصولات تتراهیدروبنزو[b]پیران متناظر با بازده ۸۰٪ سنتز شده‌اند. همچنین محصول حاصل از ۳-نیتروبنزآلدهید با زمان کمتر (۱۰ دقیقه) و بازده بالاتری (۹۸٪) نسبت به محصول حاصل از ۳-هیدروکسیبنزآلدهید (در مدت زمان ۲۰ دقیقه و با بازده ۹۶٪) حاصل شده است که اختلاف قابل توجهی با هم ندارند. زیرا تأثیر گروه‌های الکترون‌کشنده یا الکترون‌دهنده در

موقعیت پارا بیشتر از تأثیر گروه‌های الکترون‌کشنده یا الکترون‌دهنده در موقعیت متا است. این واقعیت به علت افزایش تأثیر رزونانس در موقعیت پارا نسبت به موقعیت متا می‌باشد. به این معنی که تأثیر رزونانس در موقعیت‌های اورتو و پارا نسبت به موقعیت متا بیشتر است. همچنین با توجه به اینکه با افزایش فاصله، اثرات القایی به شدت کاهش می‌یابد، استخلاف‌های موقعیت متا و پارا کمتر تحت تأثیر اثرات القایی قرار می‌گیرند اما گروه‌های الکترون‌دهنده یا الکترون‌کشنده در موقعیت اورتو، به طور هم‌زمان تحت تأثیر اثرات القایی و رزونانس هستند. همچنین وقتی که از ۴-(دی‌متیل‌آمینو)بنزآلدهید استفاده شده است، محصول تتراهیدروبنزو[b]پیران متناظر تنها در مدت زمان ۱۵ دقیقه با بازده ۹۸٪ سنتز شده است که می‌تواند به علت چرخش پیوند C(sp²)-N در اثر دافعه گروه‌های متیل با هیدروژن‌های موقعیت اورتو باشد. در اثر چرخش پیوند C-N، اوربیتال حامل جفت الکترون غیر پیوند نیتروژن بر صفحه حلقه آروماتیک عمود می‌شود و امکان رزونانس با حلقه آروماتیک را نخواهد داشت. بنابراین گروه Me₂N به عنوان یک گروه الکترون‌کشنده از طریق اثرات القایی عمل کرده است. زیرا الکترونگاتیوی نیتروژن از کربن بیشتر است. همه محصولات با بازده بالا در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 سنتز شدند.

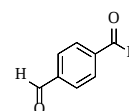
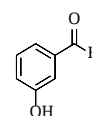
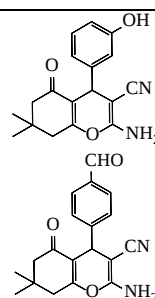
۳-۳- بررسی ساختار تتراهیدروبنزو[b]پیران‌های سنتز شده در حضور Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

برای بررسی همسان‌گزینی نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6، واکنش سه‌جزئی بین ترفتالدهید، مالونونیتریل و دیمدون بررسی شد. ترفتالدهید دارای دو گروه عاملی آلدهیدی کاملاً یکسان می‌باشد که یک گزینه مناسب برای بررسی همسان‌گزینی این کاتالیزگر در سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران است. همانطور که در طرح ۶ و جدول ۳ (ردیف ۱۲) مشاهده می‌شود، تنها یکی از گروه‌های عاملی آلدهیدی در حضور این نانوکاتالیزگر منجر به تشکیل تتراهیدروبنزو[b]پیران شده است و گروه دیگر به صورت گرینشی بدون تغییر باقی‌مانده است. همچنین از بین محصولات احتمالی، تنها یک محصول سنتز شده است.

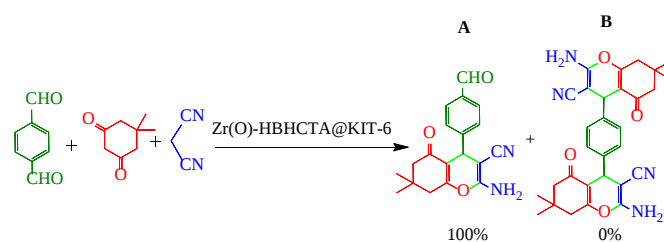
جدول ۳. سنتز مشتقات تتراهایدروبنزو[۱,۲-ب]پیران‌ها در حضور کاتالیزور Zr(O)-HBBCTA@KIT-6

منبع	نقطه ذوب (°C)	راندمان (%)	زمان (دقیقه)	محصول	آلدهید	ردیف
[۴۹]	۲۳۶-۲۳۴	۹۰	۲۵			۱
[۴۱]	۲۰۴-۲۰۲	۹۸	۱۵			۲
[۴۲]	۲۲۰-۲۱۸	۹۸	۱۵			۳
[۴۳]	۱۷۴-۱۷۲	۹۶	۱۵			۴
[۴۱]	۲۰۶-۲۰۴	۸۵	۱۵			۵
[۴۴]	۲۰۶-۲۰۴	۸۰	۴۰			۶
[۴۵]	۱۹۶-۱۹۴	۸۰	۴۰			۷
[۴۲]	۲۰۴-۲۰۱	۹۸	۱۰			۸
[۴۶]	۱۹۷-۱۹۴	۹۰	۱۵			۹
[۴۷]	۱۹۷-۱۹۴	۹۸	۱۵			۱۰

۲۰	۹۶	۲۲۳-۲۲۶	[۴۴]
۲۵	۸۵	۱۸۷-۱۹۰	-



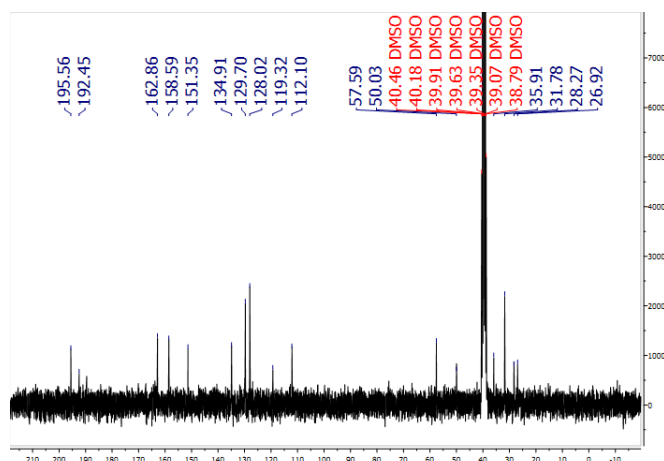
سنتز شده از تراکم ۴-نیتروبنزالدهید، مالونونتریل و دیمدون در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در شکل ۶ نشان داده شده است. مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران دارای یک مرکز کایرال در ساختار خود هستند که در شکل ۶ با "*" نشانه گذاری شده است. بنابراین هیدروژن ۱ و هیدروژن ۱' نسبت به هم دیاسترئوتاپیک هستند. گروه های دیاسترئوتاپیک به مراکز



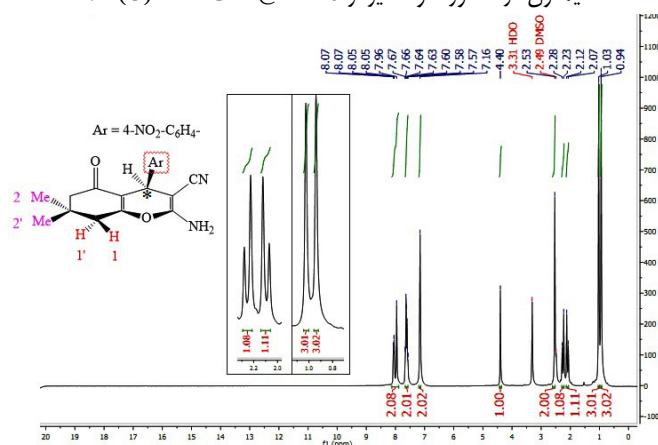
طرح ۶ همسان گزینی سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران ها در حضور نانوکاتالیزور Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

همسان گزینی این نانوکاتالیزگر در سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران با استفاده از طیف سنجی NMR و خواص فیزیکی مانند نقطه ذوب محصولات اثبات شد. طیف ^{13}C NMR محصول سنتز شده از تراکم تریتالدهید، مالونونتریل و دیمدون در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در شکل ۵ نشان داده شده است. اگر محصول A سنتز شود، باید در طیف ^{13}C NMR محصول، ۱۶ پیک مشاهده شود. اما اگر محصول B سنتز شود، به دلیل تقارن محصول و حذف گروه های عاملی آلدهیدی، باید ۱۳ پیک مشاهده شود. همانطور که در شکل ۵ مشاهده می شود، در طیف ^{13}C NMR محصول، ۱۶ پیک مشاهده شده است. علاوه بر این، در طیف ^{13}C NMR محصول، پیک مربوط به کربن آلدهیدی که به صورت گزینشی واکنش نداده است در ناحیه ۱۹۲/۴ ppm دیده می شود که نشان می دهد محصول A به صورت گزینشی سنتز شده است. اما اگر محصول B سنتز شده بود، این پیک در طیف ^{13}C NMR محصول دیده نمی شود. بنابراین می توان گفت که تنها محصول A به صورت گزینشی سنتز شده است. علاوه بر این، نقطه ذوب محصول A برابر ۱۸۷-۱۹۰ °C به دست آمده است درحالی که نقطه ذوب محصول B حدود ۲۶۰ °C [۴۵ و ۴۸] گزارش شده است.

شیمی فضایی ساختار تتراهیدروبنزو[b]پیران ها با طیف سنجی NMR بررسی شد. برای این منظور، طیف ^1H NMR محصول



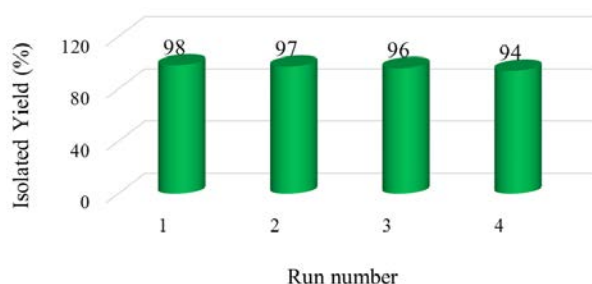
شکل ۵. طیف ^{13}C NMR محصول سنتز شده از تراکم تریتالدهید، مالونونتریل و دیمدون در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6



شکل ۶. طیف ^1H NMR محصول سنتز شده از تراکم ۴-نیتروبنزالدهید، مالونونتریل و دیمدون در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

۳-۵- بازیافت و استفاده مجدد از نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها

برای بررسی قابلیت بازیافت و استفاده مجدد نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 در سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران، واکنش سه جزئی شامل ۴-کلروبنزآلدهید با دیمدون و مالونونیتریل به عنوان واکنش نمونه انتخاب شد. واکنش نمونه در شرایط بهینه (جدول ۲) تکرار شد و در پایان هر واکنش، نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با استفاده از سانتریفیوژ بازیافت شد. کاتالیزگر بازیافت شده در مرحله بعدی مورد استفاده مجدد قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۷ نشان داده شده است، نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 می‌تواند حداقل تا ۴ بار بدون کاهش قابل توجهی در فعالیت استفاده مجدد شود.



شکل ۷. بازیافت و استفاده مجدد از نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6.

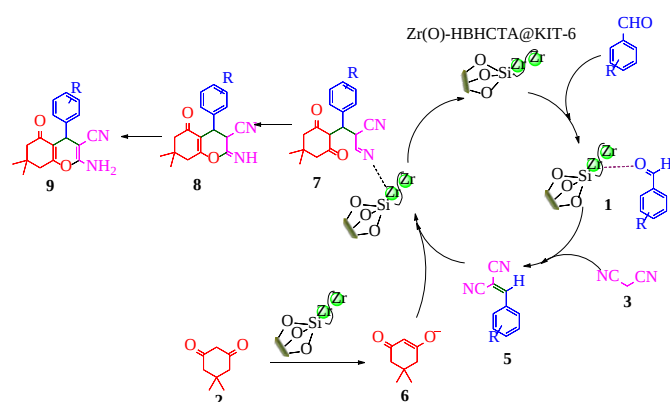
۳-۶- مقایسه نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با کاتالیزگرهای قبلی در سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران

به منظور بررسی کارایی کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6، واکنش سه جزئی ۴-کلروبنزآلدهید، دیمدون و مالونونیتریل در حضور Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با کاتالیزگرهای گزارش شده قبلی مقایسه شد. نتایج این مقایسه در جدول ۴ خلاصه شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود در این روش، محصول با بازده بالاتر و در زمان کوتاه‌تر سنتز شده است. همچنین این کاتالیزگر به آسانی از مخلوط واکنش بازیافت و استفاده مجدد می‌شود. درحالی‌که برخی از کاتالیزگرهای قبلی قابل بازیافت و استفاده مجدد نیستند.

مشابهی متصل هستند اما از نظر شیمی فضایی متفاوت هستند. بنابراین هیدروژن‌های ۱ و ۱' در طیف $^1\text{H NMR}$ جابجایی شیمیایی متفاوتی دارند و توسط هم شکافته می‌شوند. این دو هیدروژن با یک ثابت کوپلاژ دویپوندی ($^2J_{\text{H-H}} = 20 \text{ Hz}$) به صورت دو پیک دوشاخه در ناحیه ۲/۲-۱۲/۰۷ ppm و ۲/۲-۲۸/۲۳ ppm نمایان شده‌اند. همچنین گروه Me و Me' نسبت به هم دیاستروئوتاپیک هستند. بنابراین، این گروه‌های متیل در طیف $^1\text{H NMR}$ جابجایی شیمیایی متفاوتی دارند و به صورت دو پیک تک‌شاخه در ناحیه ۰/۹۴ ppm و ۱/۰۳ ppm نمایان شده‌اند.

۳-۴- مکانیسم سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6

طرح ۷ مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران در حضور کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 نشان داده است [۴۹]. در این مکانیسم، ابتدا گروه عاملی کربونیل در اثر برهمکنش با کاتالیزگر، فعال شده و سپس با مالونونیتریل واکنش تراکمی انجام می‌دهد. در این مرحله، حدواسط آریلیدین مالونونیتریل حاصل می‌شود. همچنین، دیمدون در حضور نانوکاتالیزگر (در اثر توتومری شدن) به فرم انولی آن تبدیل می‌شود که با یک تراکم مایکل به آریلیدین مالونونیتریل حمله می‌کند. در این مرحله یک حدواسط تشکیل می‌شود که در نهایت با بسته شدن حلقه پیران و جابجایی هیدروژن، محصول تتراهیدروبنزو[b]پیران سنتز می‌شود.



طرح ۷. مکانیسم پیشنهادی برای سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها در حضور نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6.

از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است و هم با محیط زیست سازگار است و با اصول شیمی سبز مطابقت دارد. بنابراین Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 می‌تواند به عنوان یک کاتالیزگر مناسب در سنتز ترکیبات مختلف آلی، دارویی و زیستی استفاده شود. از مزایای قابل توجه این روش می‌توان به روش کار ساده، زمان واکنش کوتاه، بازده بالا محصول و سازگار با محیط زیست اشاره کرد.

قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی از دانشگاه ایلام برای فراهم آوردن امکانات لازم برای این کار پژوهشی اعلام می‌دارند.

مراجع

1. S. Sibous, A. Ouass, D.E. Mekkaoui, F. El Hajri, A. Hatim, A. Elouahli, H. Anahmadi, Y. Lemallam, R. Hsissou, Z. Benzekri, Z. Hatim, N.E.H. Mustaphi, E.H. Rifi, A. Souizi, S. Boukhris, Polyhedron 277, 117565 (2025).
2. A. Domling, W. Wang, K. Wang, Chem. Rev. 112, 3083 (2012).
3. B. Mashhourzad, B. Zeynizadeh, Nanoscale Adv. 7, 3701 (2025).
4. S. Zhi, X. Ma, W. Zhang, Org. Biomol. Chem. 17, 7632 (2019).
5. C. S. Graebin, F. V. Ribeiro, K. R. Rogério, A. E. Kümmerle, Curr. Org. Synth. 16, 855 (2019).
6. A. Rezvanian, E. Mardi, P. Shiri, J. Mol. Struct. 1334, 141768 (2025).
7. M. Hajihasani Bafghi, A. Bamoniri, B.B.F. Mirjalili, Sci. Rep. 15, 14167 (2025).
8. B. Maleki, S. Sedigh Ashrafi, P. Ghamari Kargar, A. Alipour, Z. Pahnavar, P. Ebrahimzadeh. Sci. Rep. 14, 30940 (2024).

جدول ۴. مقایسه کارایی کاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با کاتالیزگرهای گزارش شده قبلی در واکنش سه جزئی ۴-کلروبنزآلدهید، دیمدون و مالونونیتریل.

ردیف	کاتالیزور	شرایط واکنش	زمان (دقیقه)	راندمان (%)	منبع
۱	Fe(ClO ₄) ₃ /SiO ₂	H ₂ O, Reflux	۱۰۵	۹۳	[۴۴]
۲	HMS/Pr-Rh-Zr	PEG, 80 °C	۲۰	۹۰	[۴۵]
۳	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @Propyl-ANDSA	H ₂ O, Reflux	۳۰	۸۳	[۴۸]
۴	MCM-41@ASS-La	H ₂ O, 80 °C	۲۵	۹۳	[۴۹]
۵	urea	H ₂ O:EtOH, 25 °C	۱۸۰	۸۷	[۵۰]
۶	[SiO ₂ -caf.]HSO ₄	solvent free, 100 °C	۱۵	۹۰	[۵۱]
۷	p-dodecylbenzenesulfonic acid	H ₂ O, Reflux	۲۴۰	۶۹	[۵۲]
۸	ionic liquid [Ch][OH]	H ₂ O, 80 °C	۱۲۰	۸۷	[۵۳]
۹	[MPlm][HSO ₄]@SBA-15	H ₂ O, 45 °C	۱۲۰	۹۰	[۵۴]
۱۰	HMS/Pr-Xa-Ni	H ₂ O:EtOH, 80 °C	۴۰	۹۱	[۵۵]
۱۱	NH ₄ Al(SO ₄) ₂ .12H ₂ O (Alum)	EtOH, 80 °C	۱۲۰	۹۴	[۵۶]
۱۲	Zr(O)-HBHCTA@KIT-6	H ₂ O:EtOH, 80 °C	۱۵	۹۸	این کار

۴- نتیجه گیری

در این کار ابتدا مزوخره KIT-6 با روشی ساده سنتز و سپس سطح آن اصلاح شد. در ادامه، کمپلکس زیرکونیوم اکسید بر روی آن تثبیت شد (Zr(O)-HBHCTA@KIT-6). نانوکاتالیزگر Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 با استفاده از روش‌های SEM، BET، WDX و XRD شناسایی شد. طبق آنالیز BET، این کاتالیزگر دارای مساحت سطح بسیار زیادی (۴۵۸/۷۷ متر مربع بر گرم) است که فعالیت کاتالیزگری بالایی را فراهم می‌کند. در ادامه، کاربرد کاتالیزگری آن در سنتز مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران مطالعه شد. این کاتالیزگر علاوه بر اینکه فعالیت بسیار خوبی برای سنتز ترکیبات تتراهیدروبنزو[b]پیران نشان داد، بلکه گزینش‌پذیری بسیار خوبی هم در این مطالعه نشان داد. آلدئیدهای دارای گروه الکترون‌کشنده واکنش‌پذیری بیشتری در سنتز تتراهیدروبنزو[b]پیران‌ها نشان دادند. علاوه بر این موارد، این کاتالیزگر به راحتی بازیافت و برای چندین بار استفاده مجدد می‌شود که اهمیت آن را چند برابر می‌کند زیرا هم

23. B. Maleki, A. Jamshidi, S. Peiman, M. R. Housaindokht, *Polycycl. Aromat. Comp.* 44, 994 (2024).
24. R. Bakhshali-Dehkordi, M. A. Ghasemzadeh, J. Safaei-Ghomi, *Appl. Organomet. Chem.* 34, e5721 (2020).
25. K. Ojaghi Aghbash, N. Noroozi Pesyan, H. Batmani, *Appl. Organomet. Chem.* 33, e522 (2019).
26. Y. Abdollahi Kheradmand, F. Salimi, A. Oji Moghanlou, *Catal. Lett.* 154, 3054 (2024).
27. A. M. Bistgani, L. Moradi, *Microporous Mesoporous Mater.* 372, 113113 (2024).
28. K. Rabiei, S. Niyazi, *Polycycl. Aromat. Comp.* 43, 3473 (2023).
29. D. Azarifar, Y. Abbasi, M. Jaymand, M. A. Zolfigol, M. Ghaemi, O. Badalkhani, *J. Organomet. Chem.* 895, 55 (2019).
30. Z. Esam, M. Akhavan, A. Bekhradnia, *Appl. Organomet. Chem.* 35, e6005 (2021).
31. M. Daraie, R. Mirsafaei, M. M. Heravi, *Curr. Org. Synth.* 16, 145 (2019).
32. A. Jabbari, P. Moradi, B. Tahmasbi, *RSC Adv.* 13, 8890 (2023).
33. B. Tahmasbi, P. Moradi, M. Darabi, *Nanoscale Adv.* 6, 1932 (2024).
34. M. Darabi, M. Nikoorazm, B. Tahmasbi, A. Ghorbani-Choghamarani, *RSC Adv.* 13, 12572 (2023).
35. R. Kishor, S. B. Singh, A. K. Ghoshal, *Int. J. Hydrog. Energy* 43, 10376 (2018).
9. F. Heidarizadeh, B. Kheirollah, *Reac. Kinet. Mech. Cat.* (2025)
<https://doi.org/10.1007/s11144-025-02877-1>
10. F. Mohamadpour, H. Kamyab, S. Chelliapan, A.M. Amani, *Org. Prep. Proced. Int.* 57, 239 (2025).
11. H. K. Beker, Ş. Kaban, *Curr. Org. Synth.* 21, 292 (2024).
12. Z. Shahbazarab, M. Nasr-Esfahani, M. Montazerozohori, *React. Chem. Eng.* (2025)
<https://doi.org/10.1039/D4RE00617H>
13. R. Javahershenas, A. Makarem, K. D. Klika, *RSC Adv.* 14, 5547 (2024).
14. N. Isambert, M. d. M. S. Duque, J.-C. Plaquevent, Y. Genisson, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Soc. Rev.* 40, 1347 (2011).
15. L. R. Melo, W. A. Silva, *Curr. Green Chem.* 3, 120 (2016).
16. B. A. Neto, R. O. Rocha, A. A. Lapis, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* 35, 100608 (2022).
17. J. Yu, F. Shi, L.Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* 44, 1156 (2011).
18. S. M. Chinchkar, J. D. Patil, S. N. Korade, G. S. Gokavi, R. V. Shejawal, D. M. Pore, *Lett. Org. Chem.* 14, 403 (2017).
19. S. Momeni, R. Ghorbani-Vaghei, *RSC Adv.* 14, 21608 (2024).
20. P. Patil, S. Kadam, D. Patil, P. More, *J. Mol. Liq.* 345, 117867 (2022).
21. F. Mohamadpour, *Sci. Rep.* 13, 11485 (2023).
22. A. Kakeshpour, A. Moradi, M. Maghsoodlou, F. Moradi, *J. Pharm. Res. Int.* 36, 13 (2024).

48. H. Sanati, Z. Karamshahi, R. Ghorbani-Vaghei, *Res. Chem. Intermed.* 45, 709 (2019).
49. M. Nikoorazm, B. Tahmasbi, M. Darabi, Y. Abbasi Tyula, S. Gholami, M. Khanmoradi, M. Koolivand, *J. Porous Mater.* 31, 511 (2024).
50. G. Brahmachari, B. Banerjee, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2, 411 (2014).
51. M. Bakherad, A. Keivanloo, E. Moradian, A.H. Amin, R. Doosti, M. Armaghan, *J. Iran Chem. Soc.* 15, 2811 (2018).
52. E. Sheikhhosseini, D. Ghazanfari, V. Nezamabadi, *Iran. J. Catal.* 3(4), 197 (2013).
53. H. Hu, F. Qiu, A. Ying, J. Yang, H. Meng, *Int. J. Mol. Sci.* 15(4), 6897 (2014).
54. S. Rostamnia, A. Hassankhani, H. Golchin Hossieni, B. Gholipour, H. Xin, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 395, 463 (2014).
55. S. Abdolahi, F. Gholamian, M. Hajjami, *Sci. Rep.* 12, 22108 (2022).
56. A.A. Mohammadi, M.R. Asghariganjeh, A. Hadadzahmatkesh, *Arab. J. Chem.* 10, S2213 (2017).
36. M. Darabi, M. Nikoorazm, B. Tahmasbi, *Inorg. Chem. Commun.* 177, 114454 (2025).
37. E. Mohseni, A. Ghorbani-Choghamarani, B. Tahmasbi, M. Norouzi, M. Akbari, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* (2025) <https://doi.org/10.1007/s10904-024-03532-3>
38. M. Akbari, M. Nikoorazm, B. Tahmasbi, A. Ghorbani-Choghamarani, *Appl. Organomet. Chem.* 38, e7317 (2024).
39. M. Akbari, M. Nikoorazm, B. Tahmasbi, A. Ghorbani-Choghamarani, *Inorg. Chem. Commun.* 160, 111852 (2023).
40. F. He, J. Luo, S. Liu, *J. Chem. Eng.* 294, 362 (2016).
41. D. Elhamifar, Z. Ramazani, M. Norouzi, R. Mirbagheri, *J. Colloid Interface Sci.* 511, 392 (2018).
42. F. Sameri, A. Mobinikhaledi, M.A. Bodaghifard, *Silicon* 14, 1395 (2022).
43. T. Shamsi, A. Amoozadeh, S. M. Sajjadi, E. Tabrizian, *Appl. Organomet. Chem.* 31, e3636 (2017).
44. F. K. Behbahani, M. Naderi, *Russ. J. Gen. Chem.* 86(12), 2804 (2016).
45. S. Abdolahi, M. Hajjami, F. Gholamian, *Res Chem Intermed* 47, 1883 (2021).
46. B. Maleki, H. Eshghi, M. Barghamadi, N. Nasiri, A. Khojastehnezhad, S. Sedigh Ashrafi, O. Pourshiani, *Res. Chem. Intermed.* 42, 3071 (2016).
47. S. Gurumurthi, V. Sundari, R. Valliappan, *J. Chem.* 6, S466 (2009).



Schiff base complex of 2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazine-1-carbothioamide containing zirconium oxide on mesoporous KIT-6 as a selective and recyclable nanocatalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans

Elham Mohseni, Bahman Tahmasbi*

Department of Chemistry, Faculty of Science, Ilam University, P. O. Box 69315516, Ilam, Iran.

Abstract: In this work, the 2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazine-1-carbothioamide (HBHCTA) as ligand was synthesized from the condensation reaction between hydrazine carbothioamide and 2-hydroxybenzaldehyde. Also, mesoporous KIT-6 was synthesized by a simple method using P123, tetraethyl orthosilicate (TEOS, as a silica source) and n-butanol. Then, the surface of mesoporous KIT-6 was modified by 3-iodopropyl trimethoxysilane (IPTMS) and then functionalized by HBHCTA. Finally, zirconium oxide was immobilized on the surface of modified KIT-6, which was named Zr(O)-HBHCTA@KIT-6. The Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 nanocatalyst was characterized using SEM, WDX, BET and XRD techniques. Then, the catalytic application of Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 was investigated in the selective synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives. A green solvent was used to synthesize tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives in the presence of this nanocatalyst. All tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives were synthesized with high yields and in very short reaction times in the presence of this nanocatalyst. In addition, the Zr(O)-HBHCTA@KIT-6 nanocatalyst showed a good homoselectivity in the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran compounds. The homoselectivity of this nanocatalyst was investigated using NMR spectroscopy and physical data such as melting point. This nanocatalyst has the ability to be reused without significant decreases in its performance in the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives.

Keywords: Mesoporous KIT-6, Multicomponent reactions, Recyclable nanocatalyst, Tetrahydrobenzo[b]pyrans, Schiff-base complex.

تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی شامل زیرکونیم (IV) اکسی دی کلرید بر پایه رزین مریفیلد و استفاده از آن به عنوان کاتالیزگر در سنتز مشتقات کرومن

میلاد صادقی، علیرضا پورعلی*

گروه شیمی آلی و پلیمر، دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

چکیده: در این پژوهش یک نانوکامپوزیت ناهمگن از کلرومتیل پلی استایرن (رزین مریفیلد)، نانوذرات مغناطیسی آهن و $ZrOCl_2$ تهیه شد و خواص کاتالیزگری آن در واکنش سه جزئی سنتز مشتقات کرومن مورد بررسی قرار گرفت. نانوذرات آهن طی دو مرحله شامل (۱) واکنش با تترا اتیل ارتو سیلیکات (TEOS) و (۲) واکنش با ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES) اصلاح سطحی شدند. در هر مرحله رسوب توسط آهن ربای خارجی نسبتاً قوی جدا و توسط آب و اتانول شستشو داده شد. سپس کاتالیزگر ناهمگن $Fe_3O_4@SiO_2@CMPS@ZrOCl_2$ طی سه مرحله شامل (۱) متورم سازی پلیمر با حلال مناسب، (۲) تهیه نانوکامپوزیت $Fe_3O_4@SiO_2@CMPS$ از طریق برقراری اتصال کوالانسی پلی استایرن کلرومتیل با نانوذرات آهن اصلاح سطحی شده و (۳) واکنش با $ZrOCl_2$ تهیه شد. برای مشخصه یابی کاتالیزگر از آنالیزهای FTIR، FESEM، EDX، XRD، ICP، TGA و VSM استفاده شد. نانوکامپوزیت $Fe_3O_4@SiO_2@CMPS@ZrOCl_2$ به عنوان یک کاتالیزگر ناهمگن برای سنتز سه جزئی مشتقات کرومن (بنزآلدهید، دیمدون و مالونیتریل) به کار گرفته شد. مشتقات در زمان واکنش کوتاه با بازده عالی تهیه شدند. علاوه بر این، کاتالیزگر خواص مغناطیسی خوبی را نشان داد به طوری که به صورت مغناطیسی از مخلوط واکنش به راحتی جدا می شود. این نانوکاتالیزگر هم چنین می تواند تا پنج دوره متوالی بازیافت و دوباره استفاده شود، بدون اینکه اثربخشی آن کاهش یابد.

واژگان کلیدی: نانوکامپوزیت پلیمری، کلرومتیل پلی استایرن (رزین مریفیلد)، نانو ذرات آهن، زیرکونیم (IV) اکسی دی کلرید، کرومن.

pourali@du.ac.ir

در ۲۷ ساعت سنتز شد. پس از آن، به کارگیری واکنشگرها یا کاتالیزگرهای بر پایه پلی استایرن کلرومتیل دار یا سایر پلیمرها در سنتز ترکیبات آلی توسعه پیدا کرد [۱۳-۲]. کاتالیزگر پایه پلیمری، کاتالیزگری است که بر پیکره ی یک درشت مولکول قرار می گیرد و در مقادیر خاص نسبت به واکنش دهنده ها مورد استفاده قرار می گیرد. معمولاً می توان آنها را بارها و بدون از دست دادن خاصیت کاتالیزگری خود مجدداً بکار برد. عملکرد

۱- مقدمه

نخستین بار بروس مریفیلد در سال ۱۹۶۹ استفاده از واکنشگری بر پایه پلی استایرن کلرومتیل دار (رزین مریفیلد) در سنتز ترکیبات آلی را به عنوان روش فاز جامد در سنتز پپتیدها معرفی کرد [۱]. به کمک این فناوری نوین، برادی کینین با بهره کلی ۸۵ درصد تنها

یک کاتالیزگر پلیمری تحت تاثیر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نگهدارنده خود و همچنین کارایی این دسته از کاتالیزگرها به خصوصیات کاتالیزگر و واکنش دهنده، ضریب توزیع واکنش دهنده‌ها در محلول و ماهیت حلال واکنش بستگی دارد[۱۴].

استفاده از نانوذرات مغناطیسی (MNPs) به عنوان بستری کارآمد برای کاتالیزگرها به موضوع مهمی برای تحقیقات تبدیل شده است[۱۵-۱۶]. نانو ذرات مغناطیسی از دسته نانو ذراتی هستند که با استفاده از میدان‌های مغناطیسی قابل جابجایی و جداسازی هستند. چنین ذراتی معمولاً شامل دو جزء هستند، یک ماده مغناطیسی، اغلب آهن، نیکل و کبالت و یک جزء شیمیایی که دارای گروه عاملی است. در واقع، کاتالیزگر تثبیت شده به دلیل ماهیت نانو و مساحت سطح بالایی که دارد به صورت شبه همگن عمل می‌کند و پلی بین فازهای همگن و ناهمگن ایجاد و مزایای هر دو نوع کاتالیزگر را با هم دارد. در کاتالیزگرهای تثبیت شده روی MNPs همه جایگاه‌های کاتالیزگری قابل دسترسی هستند مانند آنهایی که همگن هستند، بنابراین اجازه بارگذاری کم و تنظیم دقیق را می‌دهند. علاوه بر این، ماهیت مغناطیسی بستر از نیاز به جداسازی کاتالیزگر توسط استخراج (در مورد کاتالیزگرهای همگن)، سانتریفیوژ یا صاف کردن خسته‌کننده (در مورد نانو کاتالیزگرهای ناهمگن) جلوگیری می‌کند.

در سال‌های اخیر کروم‌ها جایگاه قابل توجهی را در تحقیقات دارویی به دلیل انواع خواص دارویی خود داشته است. کروم‌ها مشتقاتی از بنزو پیران‌ها هستند که به دلیل داشتن خواص دارویی مانند آنتی اکسیدان، ضد انعقاد، ضد سرطان، ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ، ضد دیابت، ضد حساسیت، ضد مالاریا، ضد روماتیسم، ضد اسپاسم و ضد آلرژی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند[۱۷-۲۴]. در ساختار شمار زیادی از ترکیبات فعال زیستی وجود ساختار $4H$ -بنزو پیران اثبات شده است. این ترکیبات در درمان بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر، سندرم داون و اسکیزوفرنی به کار می‌روند. علاوه بر این، به طور گسترده در رنگدانه‌ها، عطرها و لوازم آرایشی استفاده می‌شوند[۱۷]. یکی از روش‌های متداول برای سنتز کروم‌ها انجام یک واکنش سه جزئی بین آلدهید، ترکیب ۱،۳-دی کربونیل و مالونونیتریل است

که برای این منظور کاتالیزگرهای مختلفی مانند نانو ذرات MgO تحت امواج مایکروویو (۴۰۰ W) در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد[۱۷]، ید در حلال DMSO در دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد[۲۵]، نانوذرات پلی اکسومتالات تثبیت شده روی مگنتیت سیلیکا پوشش داده شده و اصلاح شده با دی آمین در حلال آب در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد[۲۶]، سیلیکاژل آمینو پروپیل دار شده در حلال آب در دمای ۷۰ درجه[۲۷]، پتاسیم فلوئورید-آلومینا در حلال DMF[۲۸]، در منابع علمی گزارش شده است که این روش‌ها دارای معایبی مانند استفاده از شرایط سخت و دمای بالا، زمان طولانی واکنش و در برخی از آنها استفاده از حلال‌های آلی خطرناک و سمی هستند.

زیرکونیم (IV) اکسی دی کلرید اسید لویسی بسیار فعال است که دارای سمیت بسیار کم، قیمت پایین، عدم حساسیت به رطوبت، نور و هوا و از لحاظ تجاری در دسترس است که برای کاتالیز بسیاری از واکنش‌های آلی استفاده شده است[۲۹-۳۱]. از این رو به عنوان یک واکنشگر یا کاتالیزگر سبز شناخته می‌شود. فعالیت بالای این ترکیب به علت وجود یون های Zr^{4+} است که چگالی بار بالایی دارد. مهمترین عیب این واکنشگر محلول بودن در آب است که بازیابی آن را مشکل می‌کند.

کاتالیزگرهای ناهمگن پایه پلیمری به دلیل برخورداری از مزایای فراوان از جمله بازده بالای محصولات واکنش، کارایی مناسب، تهیه آسان، قابلیت استفاده مجدد، گزینش پذیری بالا، پایداری حرارتی، ساختمان مقاوم و کم خطر بودن نسبت به دیگر کاتالیزگرهای ناهمگن مورد توجه قرار دارند. جداسازی این کاتالیزگرها از مخلوط واکنش همچنان یک چالش است زیرا کاتالیزگرها به طور عمده با روش‌های مختلف صاف کردن یا سانتریفیوژ بازیابی می‌شود که به دستگاه خاص و صرف زمان وابسته است. با توجه به این مساله، هدف این پژوهش تهیه نانو کاتالیزگر مغناطیسی کارآمد شامل زیرکونیوم اکسی کلرید بر پایه پلیمر (رزین مریفیلد) و استفاده از آن در سنتز سه جزئی مشتقات کروم با استفاده از مشتق بنزالدهید، دیمدون و مالونیتریل است.

۲- بخش تجربی

¹ Magnetic nanoparticles

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه ها

در این پژوهش مواد شیمیایی و حلال های مورد استفاده از شرکت های مرک، سیگما آلد ریچ، و اکسیر تهیه شدند و بدون هیچگونه خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. پیشرفت واکنش های انجام شده با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک توسط صفحات سیلیکاژل تهیه شده از شرکت مرک، از نوع silica F₂₅₄ gel 60، تحت تابش نور فرابنفش یا آغشته شدن به بخارات ید مورد بررسی قرار گرفت. همچنین برای کنترل قطبیت تانک کروماتوگرافی و حل کردن نمونه ها، حلال های اتیل استات، *n*-هگزان، استون و دی کلرومتان مورد استفاده قرار گرفتند. نقطه ذوب فرآورده ها توسط دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ با استفاده از لوله موئن اندازه گیری شد. برای جداسازی و شستشو رسوب ها از دستگاه سانتریفیوژ ساخت شرکت هایدولف استفاده شد. برای پراکندگی یک دست نانوساختارها در حلال های مختلف دستگاه فراصوت (مدل پارسونیک 2600S) مورد استفاده قرار گرفت. طیف های مادون قرمز (فروسرخ) نانوکامپوزیت مغناطیسی تهیه شده و اجزای تشکیل دهنده آن در محدوده ۴۰۰-۴۰۰۰ cm⁻¹ به وسیله دستگاه تبدیل فوریه بروکر تنسور ۲۷ و با استفاده از قرص پتاسیم برماید تهیه شدند. الگوهای XRD نانوکاتالیزگر سنتز شده و اجزای تشکیل دهنده آن با استفاده از دستگاه پراش پرتو ایکس مدل فیلیپس مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی مورفولوژی سطح نانوساختارهای سنتز شده و تعیین دقیق اندازه و شکل آن ها از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر (گسیل) میدانی (FESEM) و همچنین طیفسنجی پراش انرژی پرتو ایکس مدل تسکان میرا II استفاده شد.

برای اندازه گیری خاصیت مغناطیسی نانوکاتالیزگر تهیه شده و اجزای تشکیل دهنده آن از دستگاه مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM) مدل دقیق کویر استفاده شده است. طیف های رزونانس مغناطیسی هسته ای پروتون (¹H NMR) و کربن (¹³C NMR) نمونه های آلی نیز با استفاده از دستگاه بروکر آوانس DRX-400 ثبت شده اند. جابجایی های شیمیایی (δ) بر حسب قسمت در میلیون (ppm) و ثابت های جفت شدن بر حسب هرتز (Hz) گزارش شده اند.

۲-۲- سنتز نانوذرات مغناطیسی Fe₃O₄

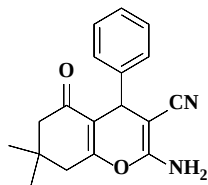
ابتدا ۵/۴۰۶ گرم از FeCl₃.6H₂O و ۱/۹۸۸ گرم از FeCl₂.4H₂O در ۵۰ میلی لیتر آب مقطر حل شدند. محلول تهیه شده به مدت ۳۰ دقیقه به صورت مکانیکی در دمای ۸۰°C همزده شد، پس از حل شدن کامل نمک های فلزی، ۱۰ میلی لیتر محلول NaOH ۱۰ مولار، تا رسیدن pH به ۱۰-۱۲ به صورت تدریجی به مخلوط واکنش اضافه گردید. حین اضافه کردن محلول سود، رسوب سیاه رنگ Fe₃O₄ تشکیل شد. در دمای جوش آب و تحت گاز N₂ مخلوط واکنش به مدت ۱ ساعت روی همزن مغناطیسی تقطیر برگشتی شد. سپس با استفاده از یک آهن ربای خارجی نانوذرات مغناطیسی جداسازی و چندین بار با محلول آب و اتانول شسته شدند. رسوب حاصل به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد خشک شد.

۲-۳- سنتز نانوذرات اصلاح شده با پوشش سطحی سیلیکا (Fe₃O₄@SiO₂)

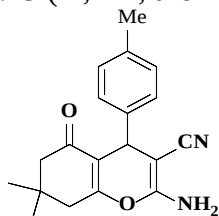
۱/۱۰۰ گرم از نانوذرات Fe₃O₄ در محلولی شامل ۴۰ میلی لیتر اتانول، ۶ میلی لیتر آب مقطر و ۱/۵ میلی لیتر محلول آمونیاک ۲۵ درصد در دمای محیط و تحت امواج فراصوت به مدت ۳۰ دقیقه پراکنده شدند. سپس قطره قطره ۱/۴ میلی لیتر تترا اتیل ارتوسیلیکات (TEOS) به مخلوط حاوی نانوذرات اکسید آهن اضافه شد و مخلوط واکنش در دمای اتاق به مدت ۱۲ ساعت هم زده شد. سپس، چندین بار نانوذرات اصلاح شده سطحی با آب و اتانول شسته شد و با استفاده از آهن ربای خارجی جداسازی گردید. در نهایت، نانوذرات اصلاح شده با پوشش سطحی سیلیکا در دمای ۸۰°C خشک شدند.

۲-۴- سنتز نانوذرات عامل دار شده با گروه آمینو (Fe₃O₄@SiO₂-NH₂)

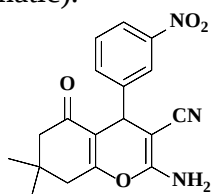
۱ گرم از نانوذرات اصلاح شده با پوشش سطحی سیلیکا، در دمای محیط به مدت ۳۰ دقیقه در ۵۰ میلی لیتر تولوئن تحت امواج فراصوت پراکنده شدند. سپس قطره قطره ۲ میلی لیتر ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES) به مخلوط واکنش اضافه شد و تحت گاز نیتروژن به مدت ۲۴ ساعت تقطیر برگشتی شد. سپس نانوذرات عامل دار شده با گروه آمینو چندین بار با



2-amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile: Solid, m.p. 230-233 °C; FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3395, 3324 (NH_2), 3028 (CH, aromatic), 2960 (CH), 2199 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1679 ($\text{C}=\text{O}$), 1661, 1604, 1413, 1371, 1249, 1139, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3), 2.17 (d, 2H, $J=16$ Hz, CH_2), 2.50 (d, 2H, $J=11.6$ Hz, CH_2), 4.174 (s, 1H, benzylic), 7.01 (br, 2H, NH_2), 7.13-7.19 (m, 3H, aromatic), 7.26-7.29 (m, 2H, aromatic).



2-amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(p-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile: Solid, m.p. 221-223°C; FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3392, 3327 (NH_2), 3028 (C-H aromatic), 2961 (CH), 2192 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1679 ($\text{C}=\text{O}$), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3), 2.08 (d, 1H, $J=16$ Hz, CH_2), 2.24 (d, 1H, $J=16$ Hz, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.44-2.55 (m, 2H, CH_2), 4.11 (s, 1H, benzylic), 6.98 (br, 2H, NH_2), 7.00-7.09 (m, 4H, aromatic).



2-amino-7,7-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile: Solid m.p. 210-212 °C; FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3471, 3334 (NH_2), 2958 (C-H), 2192 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1525, 1364 (NO_2), 1041 (C-O), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.04 (s, 3H, CH_3), 2.19 (d, 2H, $J=16$ Hz, CH_2), 2.50-2.55 (m, 2H, CH_2), 4.42 (s, 1H, benzylic), 7.21 (br, 2H, NH_2), 7.60-7.68 (m, 2H, aromatic), 7.98 (br, 1H, aromatic), 8.07-8.09 (m, 1H, aromatic).

تولون شسته شدند. در پایان به مدت ۱۰ ساعت در دمای ۵۰°C تحت خلاء خشک شدند.

۲-۵- سنتز نانوکامپوزیت مغناطیسی بر پایه رزین مریفیلد ($\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2 @\text{CMPS}$)

ابتدا در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مقدار ۱ گرم از پلیمر اتصال عرضی شده کلرومتیل پلی استایرن (رزین مریفیلد) به ۵۰ میلی لیتر حلال DMF اضافه شد و به مدت ۴۸ ساعت تحت شرایط تقطیر برگشتی هم زده شد تا پلیمر اتصال عرضی شده متورم شود. سپس مقدار ۰/۱ گرم از نانوذرات عامل دار شده ی $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2-$ NH_2 که به مدت ۳۰ دقیقه تحت امواج فراصوت پراکنش شده را رزین مریفیلد اضافه شد و ۴۸ ساعت تحت شرایط تقطیر برگشتی هم زده شد. در پایان نانوکامپوزیت تهیه شده با استفاده از آهن ربای خارجی جدا شد و چندین بار با اتانول شستشو شد و در دمای ۶۰°C تحت خلاء به مدت ۱۰ ساعت خشک گردید.

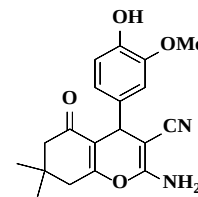
۲-۶- سنتز نانوکامپوزیت مغناطیسی بر پایه رزین مریفیلد شامل زیرکونیم اکسی دی کلرید ($\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2 @\text{CMPS}@/\text{ZrOCl}_2$)

در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مقدار ۰/۵ گرم از نانوکامپوزیت مغناطیسی بر پایه رزین مریفیلد تهیه شده در مرحله قبلی را به همراه ۰/۴ گرم از ZrOCl_2 و مقدار ۲۰ میلی لیتر از DMF به عنوان حلال مخلوط شد. مخلوط واکنش به مدت ۲۴ ساعت تحت شرایط بازروانی هم زده شد. پس از اتمام واکنش رسوبات را با آهن ربای جدا کرده، سپس چندین مرتبه با آب و اتانول شستشو داده شد.

۲-۷- روش عمومی سنتز مشتقات کرومن

مخلوطی از مالونونیتریل (۱ میلی مول)، آلدید آروماتیک (۱ میلی مول)، دیمدون (۱ میلی مول) و ۰/۴ گرم از کاتالیزگر تهیه شده، در ۵ میلی لیتر حلال آب و اتانول (۱:۱) در دمای ۶۰ درجه هم زده شد. پیشرفت واکنش بوسیله TLC پیگیری شد. پس از اتمام واکنش کاتالیزگر با استفاده از آهن ربای خارجی جدا شد و فرآورده ها در اتانول به روش تبلور مجدد خالص سازی شدند.

به رزین مریفیلد، گروه‌های هیدروکسی روی سطح نانوذرات با مولکول‌های ۳-آمینوپروپیل تری‌اتوکسی سیلان (APTES) وارد واکنش شدند و نانوذرات آمینو عامل‌دار ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2$) تهیه شدند (شکل ۱).



2-amino-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile: Solid m.p. 234-235 °C; FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, 3495 (OH), 3403, 3324 (NH_2), 3016 (CH aromatic), 2962 (CH), 2193 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1678 ($\text{C}=\text{O}$), 1604 ($\text{C}=\text{C}$), 1577, 1515, 1405, 1367, 1035 ($\text{C}-\text{O}$) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3), 2.17 (d, 2H, $J=16$ Hz, CH_2), 2.49 (d, 2H, $J=17.6$ Hz, CH_2), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 1H, benzylic), 6.509 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, aromatic), 6.529 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, aromatic), 6.64-6.58 (m, 1H, aromatic), 6.93 (br, 2H, NH_2), 8.84 (s, 1H, OH).

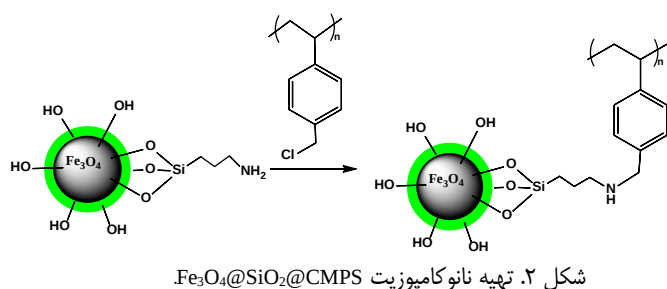
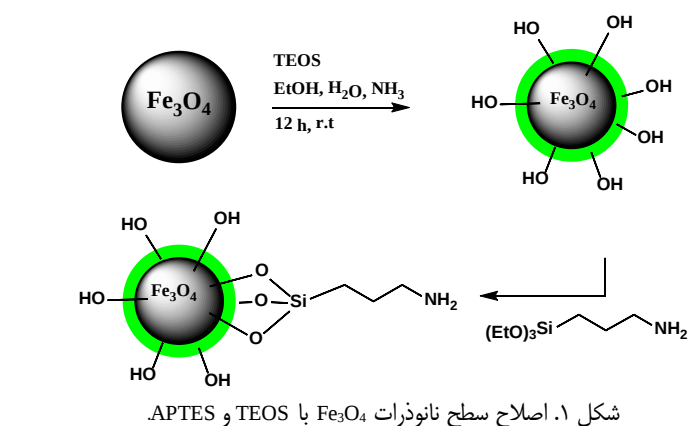
۳- نتایج و بحث

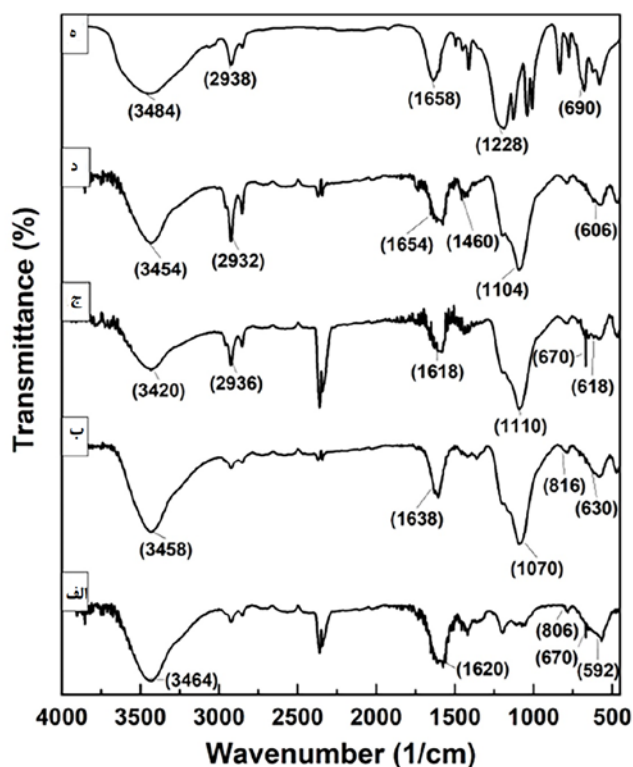
۳-۱- تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی شامل زیرکونیوم اکسی کلرید بر پایه رزین مریفیلد

در مرحله آخر، زیرکونیوم اکسی کلرید با نانوکامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ در حلال DMF به مدت ۲۴ ساعت در شرایط بازروانی قرار داده شد تا نانوکامپوزیت کاتالیزگری $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ تهیه شود (شکل ۳).

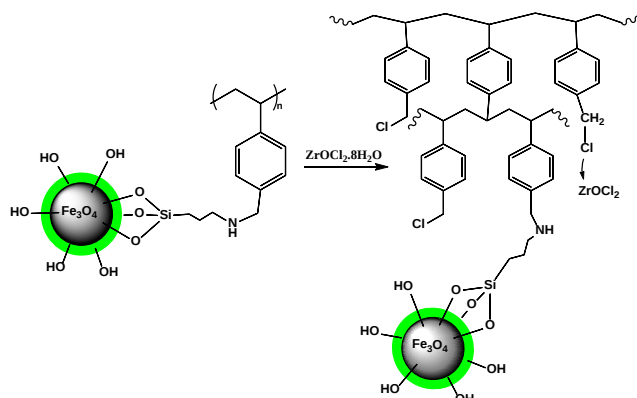
برای استفاده از نانوکاتالیزگرهای ناهمگن در واکنشهای شیمیایی، معمولاً نانوذرات را به صورت کلئید (ذرات معلق) در محیط واکنش پراکنده می‌کنند، زیرا به دلیل نسبت سطح به حجم بالا و ایجاد برهمکنش‌های واندروالسی یا حتی مغناطیسی (در مورد کاتالیزگرهای مغناطیسی) بین نانوذرات، تمایل زیادی به تشکیل توده‌های بزرگ و خود تجمعی وجود دارد که خود موجب کاهش فعالیت نانوکاتالیزگر می‌شود. بنابراین برای جلوگیری از این امر، سطح نانوذرات را اصلاح می‌کنند. به همین جهت در این کار پژوهشی، بعد از سنتز نانوذره مغناطیسی به روش هم‌رسوبی با استفاده از نمک‌های Fe(II) و Fe(III) در آب مقطر و به کمک محلول NaOH ، برای اصلاح سطح نانوذرات Fe_3O_4 و همچنین افزایش گروه‌های هیدروکسی روی آن‌ها از TEOS استفاده شد. در این مرحله پوششی از سیلیکا روی نانوذرات آهن قرار گرفت ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) (شکل ۱).

در مرحله بعدی به منظور وارد کردن گروه‌های آمینو جهت اتصال کووالانسی نانو ذرات اکسید آهن اصلاح شده ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$)





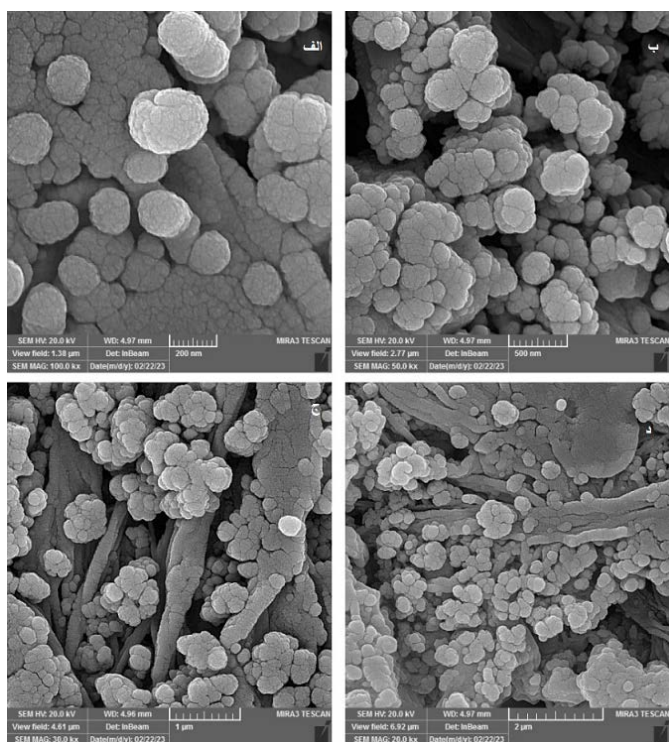
شکل ۴. طیف بینی FT-IR مراحل تهیه نانوکامپوزیت (الف) نانوذرات Fe_3O_4 ، (ب) نانوذرات $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$ ، (ج) نانوذرات $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ ، (د) نانوذرات $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}$ ، (ه) $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}@/\text{ZrOCl}_2$



شکل ۳. تهیه نانوکامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}@/\text{ZrOCl}_2$

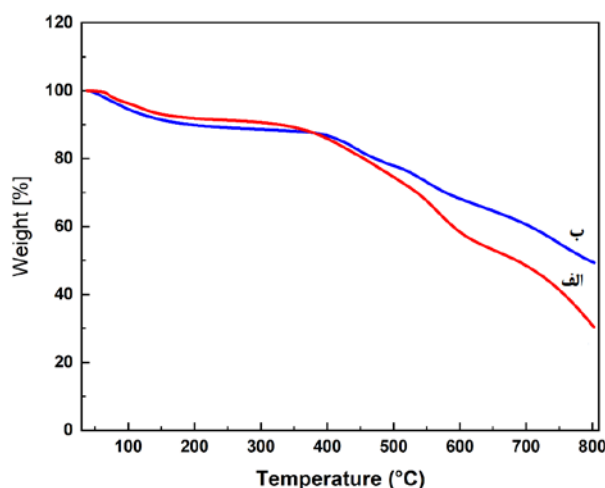
۳-۲- مشخصه یابی نانوکامپوزیت

برای تشخیص گروه‌های عاملی موجود در کاتالیزگر از طیف سنجی FT-IR استفاده شد. طیف‌های FT-IR نانوکامپوزیت و اجزاء تشکیل دهنده آن در شکل ۴ نشان داده شده اند. در طیف ۴الف که مربوط به نانوذرات Fe_3O_4 می‌باشد، نوار جذبی در ناحیه 598 cm^{-1} به ارتعاش Fe-O و نوار جذبی در ناحیه 806 cm^{-1} به ارتعاش Fe-O-H مربوط می‌شود. همچنین دو نوار پهن در نواحی 1620 cm^{-1} و 3464 cm^{-1} به ترتیب با ارتعاشات خمشی و کششی گروه‌های هیدروکسی موجود روی سطح نانوذرات مطابقت دارند. ارتعاشات کششی گروه SiO_2 را می‌توان در طیف مربوط به نانوذرات اصلاح شده $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$ (۴ب) در سه ناحیه 1070 cm^{-1} و 1638 cm^{-1} مشاهده کرد. در طیف مربوط به نانوذرات عامل‌دار شده $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ (۴ج)، نوارهای جذبی جدیدی در ناحیه 1550 cm^{-1} - 1600 cm^{-1} پدیدار می‌گردند که نشان‌دهنده ارتعاشات خمشی گروه‌های N-H موجود روی سطح نانوذرات می‌باشند. ارتعاشات کششی N-H با ارتعاشات کششی O-H همپوشانی دارند. ارتعاشات کششی C-H در 2932 cm^{-1} ظاهر شده اند. در شکل ۴د که مربوط به نانوذرات $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}$ است، جذب‌های مربوط به حلقه آروماتیک در 1460 cm^{-1} و 1654 cm^{-1} و جذب‌های مربوط به حلقه آروماتیک در 2932 cm^{-1} دیده می‌شوند. در طیف FT-IR (۴ه) مربوط به $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}@/\text{ZrOCl}_2$ مربوط به 592 cm^{-1} و 3464 cm^{-1} جذب‌های مربوط به OH- کششی می‌باشد. ریخت شناسی سطح نانوکامپوزیت تهیه شده با FESEM مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۵).

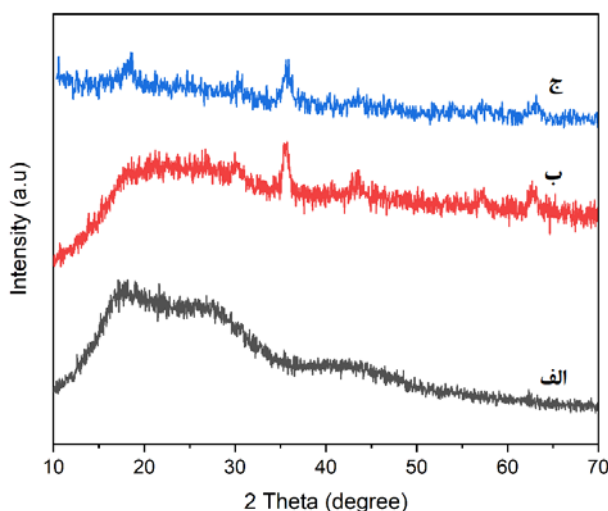


شکل ۵. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (FESEM) مربوط به $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$ (الف)، $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}$ (ب)، $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}@/\text{ZrOCl}_2$ (ج) و $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2@/\text{CMPS}@/\text{ZrOCl}_2$ (د) بزرگنمایی $2000\times$ ، $5000\times$ ، $10000\times$ و $20000\times$ بزرگنمایی $2\mu\text{m}$.

مریفلد $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ (ب) و نانوکامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ (ج) را نشان می‌دهد. الگوی XRD مربوط به رزین مریفلد ماهیت بی‌شکلی از خود نشان می‌دهد. الگوی XRD مربوط به نانوکامپوزیت مغناطیسی بر پایه رزین مریفلد $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ مقداری افزایش بلورینگی نسبت به رزین مریفلد از خود نشان می‌دهد. این افزایش بلورینگی را می‌توان به وجود نانوذرات Fe_3O_4 در ساختار نانو کامپوزیت نسبت داد [۹۰]. الگوی XRD مربوط به نانوکامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ نیز ساختار نیمه بلوری را نشان می‌دهد.



شکل ۷. ترموگرام (TGA) مربوط به (الف) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ و (ب) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$



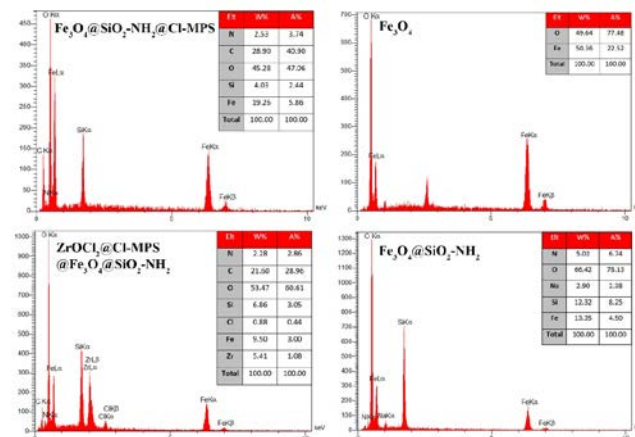
شکل ۸. الگوی پراش اشعه ایکس مختلف تهیه نانوکامپوزیت: (الف) رزین مریفلد، (ب) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ و (ج) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$

تصاویر FESEM مربوط به این نانوکامپوزیت که با بزرگنمایی 20°K و 30°K و 50°K و 100°K تهیه شده‌اند، ساختار تجمع یافته‌ای از ذراتی با هندسه شبه کروی و بی‌نظم با قطر بین 100 تا 200 نانومتر را نشان می‌دهند.

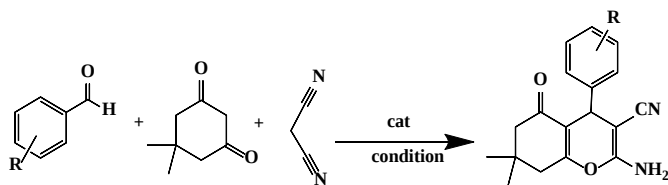
با استفاده از آنالیز EDX در هر مرحله وجود عناصر مورد انتظار در نمونه‌ها بررسی شد که به این ترتیب وجود عناصر مهمی چون Fe ، Si ، O ، N ، C ، Cl و Zr در نمونه‌ها توسط این آنالیز تایید گردید (شکل ۶).

در شکل ۷ ترموگرام آنالیز گرما-وزن‌سنجی (TGA) نانوکامپوزیت‌های تهیه شده در دو مرحله انتهایی گزارش شده است. تجزیه و تحلیل TGA برای بررسی پایداری حرارتی و فرآیند تجزیه مواد در محدوده دمایی 25 تا 800 درجه سانتی گراد با نرخ گرمایش 20 درجه سانتی گراد بر دقیقه در جو بی اثر (نیتروژن) انجام شد. در هر دو ترموگرام سه مرحله تخریب در محدوده دمایی 70 تا 120 درجه سانتی گراد، دمایی 350 تا 550 درجه سانتی گراد و دمایی 600 تا 800 درجه سانتی گراد مربوط به کاتالیزگر (الف) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ و (ب) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ می‌شود که به ترتیب مربوط به حذف آب جذب شده روی سطح پلیمر، تخریب اتصالات عرضی پلیمر و اتصالات نانوذره ذره به پلیمر و آخرین تخریب مربوط به از بین رفتن زنجیره‌های اصلی پلیمر است.

برای بررسی میزان بلورینگی و بی‌نظمی هریک از نمونه‌ها از پراش اشعه ایکس استفاده شد. شکل ۸ الگوهای پراش اشعه ایکس رزین مریفلد (الف)، نانوکامپوزیت مغناطیسی بر پایه رزین



شکل ۹. نتایج آنالیز طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس.



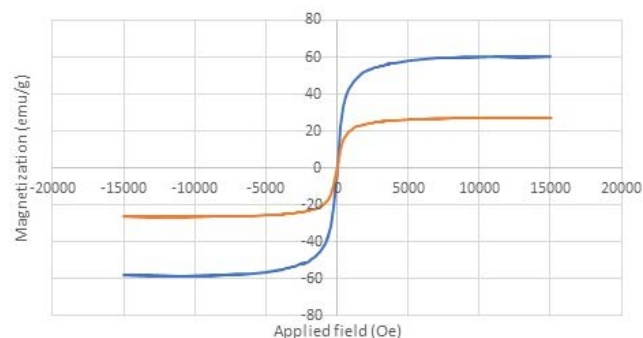
شکل ۱۰. طرح کلی سنتز مشتقات کرومن (تترا هیدرو بنزو [b] پیران ها).

در بهینه سازی شرایط واکنش ابتدا نوع حلال بهینه شد. حلال های مختلفی برای واکنش بنزالدهید، دیمدون و مالونونیتریل، با نسبت های مولی ۱:۱:۱ استفاده شد. همان طور که در جدول ۱ مشاهده می شود حلال آب و اتانول (۱:۱) بهترین نتیجه را نسبت به حلال های دیگر داشته است. واکنش با 0.2 g از کاتالیزگر در مدت زمان ۶۰ دقیقه پیشرفت ۹۰٪ را نشان می دهد. سپس شرایط دمایی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. در دمای اتاق کمترین بازده و بیشترین زمان را نشان داد و با افزایش دما سرعت و بازده واکنش افزایش پیدا کرده است. واکنش در دمای ۶۰ درجه و ۸۰ درجه سانتی گراد شرایط مشابهی داشتند، بنابراین دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به عنوان دمای بهینه انتخاب شد. در نهایت مقدار بهینه کاتالیزگر بررسی شد، واکنش با مقدار 0.5 g از کاتالیزگر نتیجه ای مشابه به مقدار 0.4 g به دست آمد. در نتیجه ارجحیت استفاده از مقدار کمتر کاتالیزگر سبب شد تا مقدار 0.4 g کاتالیزگر به عنوان مقدار بهینه انتخاب شود. همچنین واکنش در غیاب کاتالیزگر نیز بررسی شد. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود در غیاب کاتالیزگر پس از گذشت ۶۰ دقیقه از زمان آغاز واکنش تنها ۵۰٪ فرآورده حاصل شد. همچنین زمان و بازده واکنش و واکنش در مجاورت نانوذره Fe_3O_4 با دو برابر مقدار موجود در کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد پس از گذشت یک ساعت ۷۰ درصد فرآورده حاصل شد.

با توجه به شرایط بهینه به دست آمده، با استفاده از آلدیدهای متعدد، مشتقات کرومن تهیه شدند و نتایج در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج نشان داد استفاده از آلدیدهای آروماتیک که دارای گروه الکترون کشنده می باشند (۴-نیتر و ۳-نیتر و) و آلدیدهای کلردار منجر به تشکیل فرآورده با بازده بسیار بالایی می شود. مطابق نتایج جدول ۲ مشاهده می شود سنتز تک ظرفی مشتقات تتراهیدروبنزو [b] پیران ها می تواند در مجاورت

رفتار مغناطیسی نانوذره Fe_3O_4 و نانوکامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CMPS}@ \text{ZrOCl}_2$ به وسیله آنالیز VSM در دمای اتاق بررسی شد. رفتار مغناطیسی Fe_3O_4 قبل و بعد از تهیه کامپوزیت مقایسه شد. مقادیر اشباع مغناطیسی Fe_3O_4 و نانوکامپوزیت به ترتیب $60/94 \text{ emu/g}$ و $27/07 \text{ emu/g}$ بود. کاهش اشباع مغناطیسی در نانوکامپوزیت به دلیل پوشش نانوذرات Fe_3O_4 مغناطیسی با SiO_2 و پلیمر می باشد (شکل ۹).

طبق آنالیز ICP انجام شده مقدار Zr موجود در کاتالیزگر ppm ۲۹ گزارش شد که با توجه به این مقادیر بدست آمده از آنالیز می توان گفت در ۱ گرم از کامپوزیت ۰/۱۱ گرم ZrOCl_2 وجود داشته است و درصد وزنی Zr در کاتالیزگر حدوداً ۵/۸ درصد است. در هر بار استفاده از کاتالیزگر در مقدار گرم، با توجه به مقادیر مولی در نظر گرفته شده برای هر یک از واکنشگرها (یک میلی مول) و نسبت مولی مساوی آنها، مقدار ۰/۰۷۸ میلی مول یعنی ۷/۸ درصد مولی از ZrOCl_2 به عنوان کاتالیزگر استفاده شده است.

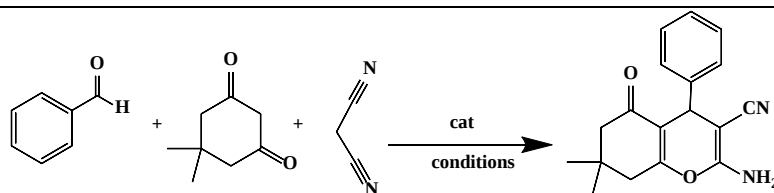


شکل ۹. منحنی های مغناطش Fe_3O_4 (آبی رنگ) و $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CMPS}@ \text{ZrOCl}_2$ (قرمز رنگ)

۳-۳- ارزیابی فعالیت کاتالیزگری نانوکامپوزیت تهیه شده در سنتز مشتقات کرومن (تترا هیدرو بنزو [b] پیران ها)

جهت ارزیابی خاصیت کاتالیزگری، نانوکامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CMPS}@ \text{ZrOCl}_2$ در سنتز سه جزئی کرومن ها (تترا هیدروبنزو پیران ها) با استفاده از آلدیید، ترکیب ۳،۱-دی کربونیل و مالونونیتریل به کار برده شد (شکل ۱۰ و جدول ۱).

جدول ۱. بهینه‌سازی شرایط واکنش الف برای سنتز ۲-آمینو-۷،۷-دی‌متیل-۵-اکسو-۴-فنیل-۸،۷،۶،۵-تتراهیدرو-۴H-کرومن-۳-کربونیتیل در مجاورت نانو کامپوزیت $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$



ردیف	حلال	کاتالیزگر (گرم)	دما (درجه سانتی گراد)	زمان (دقیقه)	بازده % ^۳	کاتالیزگر
۱	اتانول	۰/۰۲	دمای اتاق	۶۰	۸۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۲	آب	۰/۰۲	دمای اتاق	۶۰	۷۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۳	تتراهیدروفوران	۰/۰۲	دمای اتاق	۶۰	۶۰	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۴	کلروفرم	۰/۰۲	دمای اتاق	۶۰	۸۰	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۵	بدون حلال	۰/۰۲	دمای اتاق	۶۰	۶۰	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۶	آب و اتانول ^۳	۰/۰۲	دمای اتاق	۶۰	۹۰	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۷	آب و اتانول	۰/۰۲	۴۰	۴۰	۹۲	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۸	آب و اتانول	۰/۰۲	۶۰	۳۰	۹۴	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۹	آب و اتانول	۰/۰۲	۸۰	۳۰	۹۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۱۰	آب و اتانول	۰/۰۴	۶۰	۲۰	۹۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۱۱	آب و اتانول	۰/۰۵	۶۰	۲۰	۹۶	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$
۱۲	اتانول	—	۶۰	۶۰	۵۰	—
۱۳	آب و اتانول	۰/۰۴	۶۰	۶۰	۷۰	Fe_3O_4
۱۴	آب و اتانول	۰/۰۴	۶۰	۶۰	۲۰	ZrOCl_2

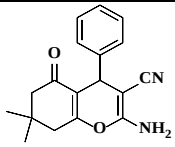
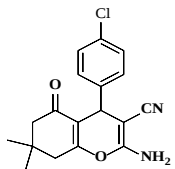
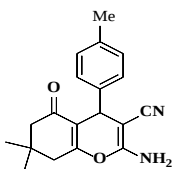
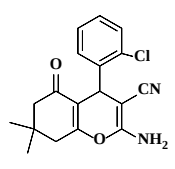
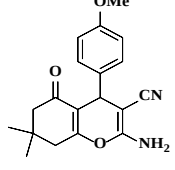
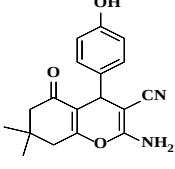
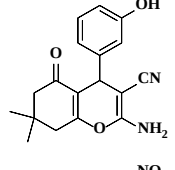
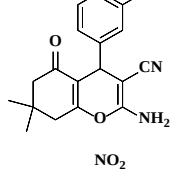
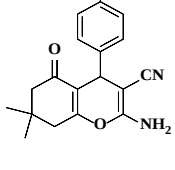
شرایط واکنش الف: بنزالدهید (۱ mmol)، دیمدون (۱ mmol)، مالونونیتیل (۱ mmol) و کاتالیزگر و شرایط متفاوت. ^۳ بازده پس از جداسازی و خالص سازی بدست آمده است. ^۴ نسبت حجمی ۱:۱ این مقادیر به ترتیب بیشتر از دو و سه برابر مقادیر Fe_3O_4 و ZrOCl_2 موجود در کاتالیز است.

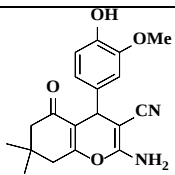
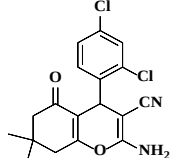
کاتالیزگر بدون کاهش قابل ملاحظه در بهره واکنش تا شش آزمایش متوالی قابل بازیابی و استفاده مجدد است.

هریک از روش‌های گزارش شده در منابع علمی برای سنتز مشتقات تتراهیدرو بنزو [b] پیران مزایایی را به همراه دارند اما از برخی نقص‌ها مثل استفاده از حلال‌های سمی، زمان طولانی واکنش، بهره‌های پایین و مقرون به صرفه نبودن مصون نمی‌باشند. با توجه به خواص قابل ملاحظه کرومن‌ها، توسعه

$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ با بازده‌های بسیار خوب در زمان کوتاه انجام شود. جهت بررسی خاصیت بازیابی کاتالیزگر، واکنش بنزالدهید، دیمدون و مالونونیتیل به عنوان واکنش الگو انتخاب شد و واکنش‌ها در شرایط بهینه بدست آمده انجام شد. در پایان هر واکنش پس از جداسازی کاتالیزگر از ظرف واکنش و شستشوی آن با استفاده از اتانول داغ و خشک کردن در آون، کاتالیزگر مجدداً مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد

جدول ۲. سنتز مشتقات کرومن الف در مجاورت کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$

ردیف	فرآورده الف	زمان (دقیقه)	بازده $\%$	نقطه ذوب ($^{\circ}\text{C}$)	گزارش شده	مشاهده شده
۱		۲۰	۹۵	۲۳۳-۲۳۰	[۳۲]	۲۳۲-۲۳۰
۲		۱۵	۹۴	۲۱۷-۲۱۵	[۳۲]	۲۱۰-۲۰۸
۳		۴۰	۸۸	۲۲۵-۲۲۲	[۳۲]	۲۱۲-۲۱۰
۴		۲۰	۹۰	۲۱۶-۲۱۴	[۳۲]	۲۱۲-۲۱۰
۵		۳۵	۹۰	۲۰۳-۲۰۱	[۳۲]	۲۰۲-۲۰۱
۶		۳۰	۹۲	۲۰۶-۲۰۴	[۳۲]	۲۰۸-۲۰۶
۷		۳۵	۸۵	۲۲۸-۲۲۶	[۳۳]	۲۲۹-۲۲۷
۸		۲۵	۹۵	۲۰۷-۲۰۴	[۳۲]	۲۱۲-۲۱۰
۹		۱۵	۹۶	۱۷۸-۱۷۶	[۳۲]	۱۷۹-۱۷۶

۳۰	۹۰	۲۳۰-۲۳۲	۲۳۰-۲۳۲ [۳۲]	۱۰	
۱۵	۹۵	۱۲۲-۱۲۴	۱۲۲-۱۲۲ [۳۲]	۱۱	

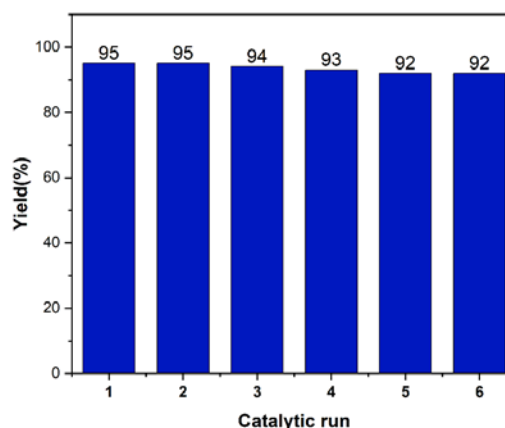
شرایط واکنش الف: بنزالدهید (۱ mmol)، دیمدون (۱ mmol)، مالونونیتیل (۱ mmol)، کاتالیزگر (۰/۰۴ g) و ۵ میلی لیتر آب و اتانول (۱:۱) در دمای ۶۰°C، بازده پس از جداسازی و خالص سازی بدست آمده است.

جدول ۳. مقایسه نتایج حاصل از واکنش تهیه مشتق تتراهیدروبنزو [b] پیران (R=H) در مجاورت کاتالیزگر تهیه شده و دیگر کاتالیزگرهای معرفی شده در مقالات علمی.

ردیف	کاتالیزگر (شرایط واکنش)	زمان (دقیقه)	بهره %	مرجع
۱	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CMPS@ZrOCl ₂ (اتانول / آب، ۶۰ درجه)	۲۰	۹۵	کار حاضر
۲	MgO NPs (MW, 80 °C)	۸	۹۲	[۱۷]
۳	I ₂ (DMSO, 120 °C)	۳/۲ ساعت	۹۲	[۲۵]
۴	diamine-modified silica-coated magnetite-polyoxometalate (آب، ۱۰۰ درجه)	۴۰	۹۰	[۲۶]
۵	aminopropylated SiO ₂ (آب، ۷۰ درجه)	۹۰	۹۳	[۲۷]
۶	KF/Al ₂ O ₃ (DMF, r.t.)	۱-۳ ساعت	۷۱	[۲۸]

در این کار کاتالیزگر پلیمری بر پایه رزین مریفیلد شامل زیرکونیم اکسی دی کلرید تهیه شد و با استفاده از نانوذرات اصلاح سطح شدهی اکسید آهن Fe₃O₄ مغناطیسی شد و کارایی آن به عنوان کاتالیزگر در سنتز مشتقات تتراهیدرو بنزو [b] پیران بررسی گردید. نتایج نشان داد این مشتقات با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک دارای گروه الکترون کشنده و دهنده با بازده ۸۵ تا ۹۶

روش های سنتزی سبز برای تهیه آنها رقابت سودمندی خواهند بود. برای تهیه مشتقات تتراهیدروبنزو [b] پیران کاتالیزگرهای متعددی مورد استفاده قرار گرفته است. سنتزهای سبز که دوست دار محیط زیست اند نقش محوری را در بازده بالای واکنش، عدم استفاده از حلال و واکنش گرهای سمی و فرار و صرفه جویی در هزینه و زمان ایفا می کنند. با بررسی و مقایسه نتایج حاصل از واکنش تهیه تتراهیدروبنزو [b] پیران ها در مجاورت کاتالیزگر تهیه شده و دیگر کاتالیزگرهای معرفی شده در مقالات علمی می توان به میزان کارایی کاتالیزگر تهیه شده در کار حاضر پی برد. نتایج حاصل در جدول ۳ بیان شده است.



شکل ۱۰. قابلیت بازیابی و استفاده مجدد کاتالیزگر.

۴- نتیجه گیری

13. N. Ghaffari Khaligh, P. Ghods Ghasem-Abadi, T. Mihankhah. *Comptes Rendus Chimie* 17, 23-29 (2014).
14. G. Zhao, Z. Chai. in *Recoverable and Recyclable Catalysts*, ed. By M. Benaglia, (John Wiley & Sons, 2009), pp. 49-50.
15. J. Govan, Y.K. Gun'ko. *Nanomaterials*, 4, 222–241 (2014).
16. A.M. Abu-Dief, S.M. Abdel-Fatah. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, 7, 55–67 (2018).
17. H.L. Singh, M. Chahar, Sangeeta, S. Sahal, S. Khaturia. *Results in Chemistry* 5, 100884 (2023).
18. M.K. Katiyar, G.K. Dhakad, S. Arora, S. Bhagat, T. Katyal, R. Kumar. *J. Mol. Struct.* 1263, 133012 (2022).
19. P.B. Hiremath, K. Kantharaju. *ChemistrySelect* 5, 1896–1906 (2020).
20. M. Kidwai, S. Saxena, M.K.R. Khan, S.S. Thukral. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 4295-4298 (2005).
21. L. Bonsignore, G. Loy, D. Secci, A. Calignano. *Eur. J. Med. Chem.*, 28, 517-520 (1993).
22. L. Alvey, S. Prado, B. Saint-Joanis, S. Michel, M. Koch, S.T. Cole, F. Tillequin, Y.L. Janin. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2497-2505 (2009).
23. D. Kumar, V.B. Reddy, S. Sharad, U. Dube, S. Kapur. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 3805-3809 (2009).
24. L. R. Wen, H. Y. Xie, M. Li. *J. Heterocyclic Chem.* 46, 954-959 (2009).

درصد در شرایط سبز قابل تهیه هستند. از مزایای این کاتالیزگر می‌توان به سازگار بودن با محیط زیست، ملایم بودن شرایط واکنش، جداسازی آسان و قابلیت استفاده مجدد از آن اشاره کرد.

مراجع

1. P.Y. Bruice, *Organic Chemistry*, 7th edn. (Pearson Education, Boston, 2014), pp. 1079–1081.
2. A.S. Sharma, V.S. Sharma, P. Yadav, H. Kaur, R.S. Varma. *ChemCatChem*, 15, e202201493 (2023).
3. T. Aalhusaini, D. Pore, G. Rashinkar. *J. Organomet. Chem.* 1023, 123406 (2025).
4. A. Aggarwal, H.K. Chopra. *J. Mol. Liq.* 415, Part A, 126329 (2024).
5. A. Aggarwal, A. Singh, H.K. Chopra. *Curr. Org. Chem.* 27, 130-152 (2023).
6. P. Kachhap, N. Chaudhary, C. Haldar. *React. Funct. Polym.* 189, 105606 (2023).
7. M. Fantinel, N. Valiati, P.A.M. Moro, M.M. Sá. *Tetrahedron* 86, 132081, (2021).
8. K. Rajasree, K. S. Devaky. *J. Appl. Polym. Sci.* 82, 593-600 (2001).
9. M. Xu, Z. Ou, Z. Shi, M. Xu, H. Li, S. Yu, B. He. *React. Funct. Polym.* 48, 85-95 (2001).
10. N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A.R. Pourali. *Tetrahedron*, 58, 5179-5184 (2002).
11. A.R. Pourali, S. Ghayeni, F. Afghahi. *Bull. Korean Chem. Soc.* 34, 1741-1744 (2013).
12. A.R. Pourali, S. Bahrami-Nasab, S.M.R. Nazifi. *Natl. Acad. Sci. Lett.* 38, 45–48 (2015).

25. R.S. Bhosale, C.V. Magar, K.S. Solanke, S.B. Mane, S.S. Choudhary, R.P. Pawar. Synth. Commun. 37, 4353–4357 (2007).
26. F. Shahbazi, K. Amani. Catal. Commun. 55, 57–64 (2014).
27. V.M. Joshi, R.L. Magar, P.B. Throat, S.U. Tekale, B.R. Patil, M.P. Kale, R.P. Pawar. Chin. Chem. Lett. 25, 455-458 (2014).
28. X.S. Wang, D.Q. Shi, S.J. Tu, C.S. Yao. Synth. Commun. 33, 119–126 (2003).
29. H. Firouzabadi, M. Jafarpour. J. Iran. Chem. Soc. 5, 159-183 (2008).
30. K. Nikoofar, Z. Khademi. Res. Chem. Intermed. 42, 3929–3977 (2016).
31. B. Karami, M. Kiani. Catal. Commun. 14, 62-67 (2011).
32. N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, F. Mir, M. Kangani, H. Saravani, E. Molashahi, Chinese J. Catal. 35, 391-395 (2014).
33. B. Paplall, S. Nagaraju, P. Veerabhadraiah, K. Sujatha, S. Kanvah, B.V. Kumar, D. Kashinath, RSC Adv. 4, 54168-54174 (2014).



Preparation of magnetic nanocomposite containing zirconium(IV) oxydichloride based on Merrifield resin and its application as catalyst in the synthesis of chromene derivatives

Milad Sadeghi, Ali Reza Pourali *

School of Chemistry, Damghan University, Damghan, Iran.

Abstract: In this study, a heterogeneous nanocomposite was prepared from chloromethyl polystyrene (Merrifield resin), iron magnetic nanoparticles and ZrOCl_2 and its catalytic properties were investigated in the three-component reaction of the synthesis of chromene derivatives. The iron nanoparticles were surface modified in two steps including (1) reaction with tetraethyl orthosilicate (TEOS) and (2) reaction with 3-aminopropyl triethoxysilane (APTES). In each step, the precipitate was separated by a relatively strong external magnet and washed with water and ethanol. Then, the heterogeneous catalyst $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ was prepared in three steps including (1) polymer swelling with a suitable solvent (2) preparation of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}$ nanocomposite by covalently linking chloromethylated polystyrene with surface-modified iron nanoparticles (3) reaction with ZrOCl_2 . FTIR, FESEM, EDX, XRD, ICP, TGA and VSM analyses were used to characterize the catalyst. The $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CMPS}@\text{ZrOCl}_2$ nanocomposite was used as a heterogeneous catalyst for the three-component synthesis of chromene derivatives (benzaldehyde, dimedone and malononitrile). The derivatives were prepared in a short reaction time with high yield. In addition, the catalyst showed good magnetic properties so that it was easily separated magnetically from the reaction mixture. This nanocatalyst can also be recycled and reused up to five consecutive cycles without any reduction in its effectiveness.

Keywords: Polymer nanocomposite, Chloromethyl polystyrene (Merrifield resin), Iron nanoparticles, Zirconium(IV) oxydichloride, Chromene.

پیکربندی های رایج چاپگر سه بعدی در صنعت غذا

حنان لشکری^{۱*}، شیدا اسمعیل زاده^۲

^۱ گروه علوم و صنایع غذایی، واحد زرین دشت، دانشگاه آزاد اسلامی، زرین دشت، ایران.

^۲ گروه شیمی، واحد داراب، دانشگاه آزاد اسلامی، داراب، ایران.

^۳ آزمایشگاه ساخت افزایشی صدرا، مرکز تحقیقات مهندسی شیمی، نفت و پلیمر، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

چکیده: چاپ سه بعدی یک فناوری جدید در صنعت غذاست که جزء روش های ساخت افزایشی دسته بندی می شود و جایگزینی نوآورانه برای فناوری های مرسوم در تولید مواد غذایی است. این فناوری با خود، آزادی عمل در تولید سفارشی و تعامل بیشتر در طراحی کالا بر اساس تقاضای مشتری را به ارمغان آورده است. با توجه به مزایای ارائه شده نسبت به روش های مرسوم، تولید چاپ سه بعدی به طور فزاینده ای توجه بخش های دانشگاه، تجارت و صنعت را به خود جلب کرده است و دور از انتظار نیست که در آینده نزدیک جایگزین شیوه های امروزی برای تولید مواد غذایی شود. این فناوری از طریق نوآوری مبتنی بر خلاقیت، امکان ساخت اجسام با هندسه های پیچیده را در یک مرحله تولید ارائه می دهد. این مطالعه به بررسی اجزا اصلی سخت افزاری و نرم افزاری چاپگرهای سه بعدی می پردازد. در ابتدا انواع پیکربندی های چاپگر سه بعدی که شامل: دکارتی، دلتا، قطبی و اسکارا هستند را معرفی و سپس به رایج ترین آنها در صنعت غذا اشاره می کند. در ادامه موتور پله ای، سیستم های طراحی به کمک کامپیوتر، اطلاعات پایه در مورد سیستم عامل و کدهای G که هر یک جزء مهم ترین بخش های سخت افزاری و نرم افزاری چاپگرها هستند را مورد بحث و بررسی قرار می دهد.

واژگان کلیدی: پیکربندی ساختاری، تولید سفارشی، چاپگر سه بعدی، ساخت افزایشی، صنعت غذا.

hannan.lashkari@iau.ac.ir

۱- مقدمه

بالا، تنوع در مواد اولیه فلزی و غیرفلزی در تولید قطعات، کاهش هزینه، تولید در اندازه های کوچک تا بزرگ، ساده تا پیچیده، یکپارچه تا چند بخشی و تک ماده ای تا چند ماده ای با ویژگی سفارشی سازی امکان پذیر شده است [۲]. در سال های اخیر فروش چاپگرهای سه بعدی برای استفاده شخصی در حال افزایش است. نیویورک تایمز در سال ۲۰۱۴ چاپ سه بعدی را به عنوان یک فناوری با قدرت تغییر جهان، معرفی کرد و رسانه های دیگر از آن به عنوان ابزاری مخرب برای زنجیره تامین مرسوم نام بردند. در سال های اخیر، این فناوری فرصت های زیادی را در بسیاری از

در سال های اخیر، یک فناوری جدید، دیدگاهی مخالف با انقلاب صنعتی قرن هجدهم (تولید انبوه کالا) را مطرح کرد. این فناوری که چاپگر سه بعدی نام دارد و جزء فناوری های ساخت افزایشی (AM) محسوب می شود به هر فرد این امکان را می دهد که کالایی با ویژگی ها و عملکردهای شخصی و منحصر به فرد و ارزان تولید کند [۱]. با بکارگیری ساخت افزایشی: دقت بالا، سرعت

¹ Additive Manufacturing

زمینه‌های تحقیقاتی و کاربردهای صنعتی مانند ساخت نمونه‌های اولیه، مهندسی بافت، معماری، تولید قطعات یدکی، مهندسی سازه، هوافضا، آموزش، هنر و مصارف غذایی و دارویی ایجاد کرده است [۳].

در صنعت غذا، چاپگر سه بعدی امکان سفارشی‌سازی انبوه یک غذا برای افراد با سلیقه‌های متفاوت را فراهم می‌کند؛ این امر به گونه‌ای انجام می‌شود که با نیازها و درخواست‌های یک مشتری خاص مطابقت داشته باشد. فرمول غذایی نوآورانه با قابلیت سفارشی‌سازی آن از نظر حسی و مواد مغذی؛ از طریق مخلوط کردن چندین ماده که نیازهای ما را برآورده می‌کند، به دست می‌آید و سپس آنها را می‌توان به عنوان مواد غذایی با شکل، ابعاد، ساختار داخلی و بافت شخصی چاپ کرد. مزایای دیگر این فناوری تولید پایدار مواد غذایی است، زیرا در این روش ما کل میزان غذا را چاپ می‌کنیم و ضایعات مواد اولیه صفر است. علاوه بر این، به عنوان یک روش تولید بسیار انعطاف‌پذیر، ممکن است با آن بتوانیم استفاده از مواد غذایی با کربوهیدرات کم را به اشیاء خوراکی نوآورانه (بر پایه جلبک‌ها، حشرات و ...) ارتقاء دهیم [۴].

در میان فناوری‌های ساخت افزایشی از برخی تجهیزات برای ساخت مواد غذایی استفاده می‌کنند. فناوری تف جوشی لیزری^۱ یا پخت لیزری انتخابی^۲ یک روش است که با استفاده از یک منبع گرما به ذوب لایه‌ای از مواد پودری می‌پردازد. پس از آن، یک لایه تازه از همان مواد قبلی، بعد از مرحله همجوشی روی اولین ماده ذوب شده رسوب می‌کند. در پایان فرآیند، پودر استفاده نشده از ساختار سه بعدی خارج می‌گردد. از این روش در سال ۲۰۱۶ برای ساخت ساختارهای سه بعدی نوآورانه شکر استفاده شد [۵ و ۶]. در میان تعداد زیادی از فناوری‌های ساخت افزایشی، اکستروژن سه بعدی^۳ مهم‌ترین روش است. به طور دقیق، اکستروژن مواد غذایی همان اجرای فناوری مدل‌سازی رسوب ذوب شده^۴ است. در اصل، این روش توسط استراتاسیس در سال ۱۹۸۹ ثبت اختراع شد. این فناوری امکان ساخت یک شی سه بعدی را از طریق اکستروژن یک رشته از مواد، طبق یک الگوی مسیر از پیش تعیین شده توسط کامپیوتر، را فراهم می‌کند. اکستروژن مواد غذایی ممکن است در دمای اتاق یا با رسوب مواد ذوب شده رخ دهد. تحقیقات متعدد و

فرآورده‌های مختلفی با این فناوری تاکنون ساخته شده است. به دلیل سادگی و تطبیق‌پذیری آن با مواد غذایی مختلف، مانند خمیر، شکلات، جایگزین‌های گوشت و خمیر سبزیجات به عنوان روش چاپ رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴ و ۷]. چاپ با استفاده از تزریق چسب^۵ و چاپ جوهر افشان^۶ روش‌های رایج دیگر است که به ترتیب برای مواد غذایی پودری که بوسیله یک چسب ذرات در کنار هم پیوسته می‌شوند و مایع که در آن مایع خوراکی به عنوان جوهر چاپ استفاده می‌شوند، کاربرد دارند [۸ و ۹].

با استفاده از این فناوری فرآورده‌های مختلفی تولید شده است، از جمله: تولید کوکی حاوی شکر، نشاسته و پوره سیب‌زمینی، ساخت اشکال نوآورانه کوکی، ساخت اشکال جدیدی از ماکارونی و تولید نمونه آزمایشی فرآورده‌هایی از مواد غذایی نرم مختلف مانند پوره گوشت، پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و تولید ژل سوریمی ماهی در دمای اتاق [۴]. لیو و همکاران خواص رئولوژیکی پوره سیب زمینی اضافه شده با مواد مختلف و تأثیر آنها بر کیفیت ساختارهای چاپ سه بعدی را تجزیه و تحلیل کردند [۱۰]. یانگ و همکاران ژل آب لیمو را به عنوان ماده غذایی برای به دست آوردن اشیاء خوراکی سه بعدی نوآورانه ارزیابی کردند [۱۱]. سورینی و همکاران اشکال پیچیده‌ای از محصولات مبتنی بر غلات را با اکستروژن کردن خمیر بر اساس آرد گندم تجاری به دست آوردند [۱۲]. چاپ شکلات رایج‌ترین کاربرد روش اکستروژن است زیرا به راحتی ذوب و از طریق یک نازل کوچک اکستروژن می‌شود و بسیار مورد استقبال مصرف‌کنندگان قرار می‌گیرد. با این وجود، یکی از سخت‌ترین مواد اولیه برای کار به این روش است، به این دلیل که کریستال‌های تری‌گلیسیرید دارای خواص فیزیکی متفاوتی خواهد بود که بر پایداری و ماندگاری شکلات چاپ سه بعدی تأثیر می‌گذارد. نمونه جالب دیگری از اکستروژن ذوب در زمینه تولید مواد غذایی توسط لوتوهیک و همکاران در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است، که این فناوری را برای به دست آوردن ساختار پیچیده پنیر ذوب شده در دمای ۷۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲ دقیقه استفاده کردند [۱۳]. مواد تشکیل دهنده هیدروژل‌ها نیز اجزای امیدوارکننده‌ای برای استفاده در چاپگرهای سه بعدی غذا هستند. از هیدروکلوئیدهای زانتان و ژلاتین در ترکیب با سایر مواد برای ساخت ساختارهای

^۴ Fused deposition modelling

^۵ Binder Jet 3D Printing

^۶ Inkjet-based 3D food printing

^۱ Laser sintering 3D food printing

^۲ Selective laser sintering

^۳ Extrusion-based 3D food printing

این نوع چاپگرها، پیکربندی‌های فرعی مختلفی وجود دارد. به عنوان مثال، بستر چاپ ممکن است روی صفحه X و Y حرکت کند، در حالی که پیشران چاپ در امتداد محور Z حرکت می‌کند (چاپگرهای با پیشران Z). از طرف دیگر، پیشران چاپ ممکن است روی محورهای X و Z حرکت کند در حالی که بستر چاپ در امتداد محور Y حرکت می‌کند (چاپگرهای با پیشران XZ). شکل ۱ شمایی از پیکربندی این دو نوع چاپگر را نشان می‌دهد. با این حال، پیکربندی‌های دیگری نیز وجود دارد، مانند چاپگرهای با پیشران XYZ که فقط پیشران چاپگر در امتداد تمامی محورها حرکت می‌کند و بستر چاپ در یک مکان ثابت نگه داشته می‌شود. نمونه‌ی مدرنی از این پیکربندی چاپگر توسط شرکت بای فلو^۶ ساخته شده است که از یک سرنگ پلاستیکی استفاده می‌کند و هر مصرف کننده می‌تواند آن را با دستور العمل‌های خود دوباره پر کند [۱۵] و [۱۶].

چاپگرهای دکارتی اولین نسل چاپگرهای سه بعدی بوده‌اند که دارای ساده‌ترین طراحی هستند. همچنین، حرکات آنها بسیار آسان

پیچیده با طیف گسترده‌ای از بافت و طعم استفاده شده است. همچنین از ژل کلسیم/پکتین به عنوان جوهر زیستی و از ژل متیل سلولز به عنوان یک ساختار پایه برای ارزیابی قابلیت چاپ برخی از مواد غذایی انتخاب شده استفاده کردند [۴]. با استفاده از روش بایندر جتینگ از پودر قند برای ساخت ساختارهای سه بعدی برای استفاده تزئینی در دستورالعمل‌های شیرینی‌پزی و از پودر سلولز آمورف و چسب مبتنی بر زانتان در یک فرآیند جت دو بعدی برای ایجاد ساختارهای طراحی شده استفاده شده است [۴ و ۱۴].

با وجود اینکه فناوری چاپ سه بعدی در ۳۰ سال گذشته به کار گرفته شده و به پیشرفت‌های مهمی دست یافته است، کمبودها و کاستی‌هایی را نیز نشان می‌دهد که بیشتر به عدم کیفیت اشیاء مانند دقت چاپ در مقایسه با مدل مجازی سه بعدی آن و همچنین کارایی فرآیند چاپ تعلق دارد. این مقاله به بررسی اجزای اصلی سخت افزاری چاپگرهای سه بعدی، انواع پیکربندی چاپگرهای سه بعدی، موتور پله‌ای و سیستم‌های طراحی به کمک کامپیوتر برای ایجاد مدل مجازی سه بعدی و اطلاعات پایه در مورد سیستم عامل و کدهای G با تاکید بر استفاده در صنایع غذایی می‌پردازد.

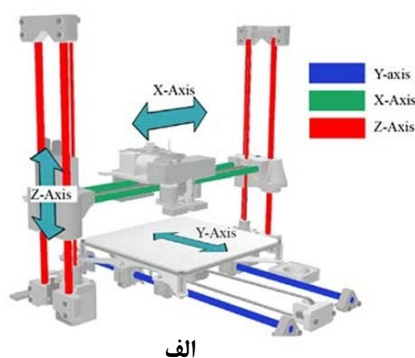
۲- اجزاء اصلی سخت افزاری چاپگرهای سه بعدی

۲-۱- پیکربندی ساختاری چاپگرهای سه بعدی

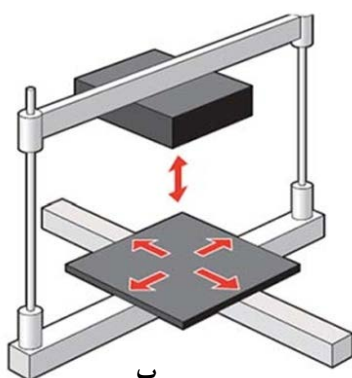
چاپگرهای سه بعدی مورد استفاده در صنایع مختلف، ممکن است دارای چهار پیکربندی ساختاری مختلف دکارتی، دلتا^۳، قطبی^۳ و اسکارا^۴ باشند. اساساً، پیکربندی چاپگر به نحوه‌ی حرکت پیشران^۵ و یا بستر تخته‌ی چاپ در فضای X، Y و Z اشاره دارد و به چاپگر اجازه می‌دهد تا با دنبال کردن مسیرهای طراحی شده بر اساس مدل مجازی سه بعدی، مواد را تزریق و رسوب دهد [۱۵].

۲-۱-۱- پیکربندی دکارتی

پیکربندی دکارتی نشان دهنده یک چاپگر سه بعدی است که بر روی محورهای صفحه دکارتی X، Y و Z حرکت می‌کند. برای



الف



ب

شکل ۱. نمایش چاپگرهای سه بعدی دکارتی. (الف) چاپگر سه بعدی با پیشران XZ و (ب) چاپگر سه بعدی با پیشران Z.

^۴Scara

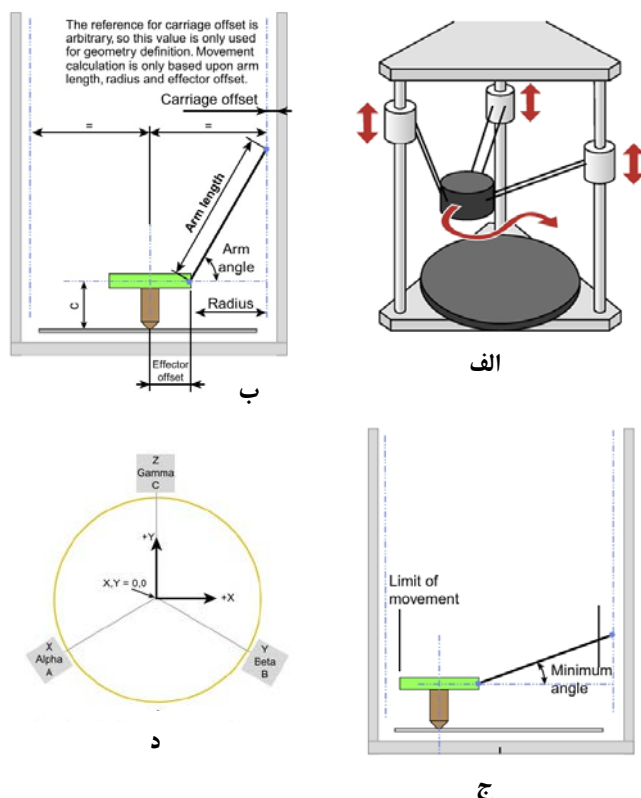
^۵Head

^۶ByFlow

^۱ Cartesian

^۲ Delta

^۳ Polar



شکل ۲. نمایش پیکربندی چاپگر سه بعدی دلتا. (الف) پیکربندی، (ب و ج) قضیه فیثاغورث در دو موقعیت در محور X و (د) موقعیت مکانی که حرکت پیشران ایجاد می کند.

دکارتی سبک وزن هستند. از نقاط ضعف پیکربندی دلتا این است که برای ساخت اجسام بسیار کوچک از دقت کمتری در موقعیت یابی برخوردار است [۱۵ و ۱۶].

۲-۱-۳- پیکربندی قطبی

پیکربندی قطبی به معنای استفاده از مختصات قطبی برای حرکات بستر چاپ در حدود ۳۶۰ درجه و در امتداد فاصله شعاعی است در حالی که موتور دیگری پیشران چاپ را در جهت عمودی حرکت می دهد (شکل ۳). این پیکربندی چاپگر را قادر می سازد تا اندازه کوچکی داشته باشد و ممکن است یک جسم بزرگتر چاپ شود، زیرا بستر چاپ یک دیسک است. به عنوان مثال؛ با ثابت نگه داشتن طول ۴ سانتی متر، برای پیکربندی دکارتی حداکثر بستر چاپ مربعی، ۱۶ سانتی متر مربع به دست می آید، در حالی که برای پیکربندی قطبی سطح ۵۰/۲۴ سانتی متر مربع در دسترس است [۴ و ۱۵]. پیکربندی قطبی توانایی انجام حرکات خمشی و پیچش را

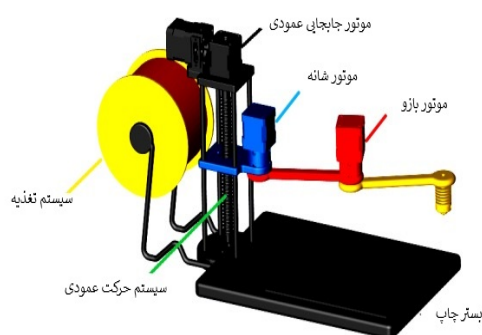
است زیرا در طول یک خط مستقیم در امتداد جهت های X، Y و Z اتفاق می افتد و نیاز به محاسبات کمی دارد. با این وجود، این نوع چاپگرها دارای قطعات متحرک سنگین (موتورهای پله ای، پیشران چاپ و غیره) هستند که سرعت کلی چاپ و کیفیت اشیاء چاپ شده را کاهش می دهند، به ویژه در مورد اشکال پیچیده ای که چندین تغییر جهت را دنبال می کنند. برخی از چاپگرهای سه بعدی دارای پیکربندی های دکارتی مانند چاپک کربادور^۱ یک چاپگر با پیشران XZ هستند که برای ساخت اشکال نوآورانه شکلات استفاده می شوند. فودابنی^۲ یک چاپگر سه بعدی دیگری است که پیشران XYZ با بستر ثابت دارد. اگرچه استفاده و نگهداری از این چاپگرها آسان است، اما برخی تفاوت های مکانیکی و ساختاری باعث ایجاد اختلال در عملکرد آنها می شود. چاپگرهای با پیشران XZ جرم بیشتری برای جابجایی دارند و سرعت چاپ و کیفیت چاپ اشیاء را کاهش می دهند. از سوی دیگر چاپگرهای با پیشران XY و XYZ سریعتر هستند زیرا جرم کمتری برای حرکت دارند. با این حال، چاپگرهای دکارتی قبل از چاپ نیاز به کالیبراسیون دقیق در امتداد فضای دکارتی XYZ دارند [۱۵ و ۱۶].

۲-۱-۲- پیکربندی دلتا

دومین چاپگر تجاری محبوب و پرکاربرد پیکربندی دلتا است. در این حالت، حرکات در فضای سه بعدی توسط سه جفت بازو، مجاز است در حالی که بستر چاپ ثابت است (شکل ۲الف). هر بازو به یک حلقه متصل است که در امتداد جهت عمودی حرکت می کند. حرکات پیشران چاپگر در فضای XYZ بسیار آسان است زیرا از قضیه فیثاغورث پیروی می کند (شکل ۲ب). دلیل این امر این است که طول بازو به عنوان وتر مثلث در نظر گرفته می شود، به طوری که حرکات در جهت X نتیجه حرکات بازوها در جهت عمودی است. شکل های ۲ب و ج دو موقعیت پیشران چاپ را در امتداد محور X نشان می دهند که با تغییر وتر و زاویه مثلث ساخته شده توسط طول بازو، موقعیت X و Z به دست می آید. هر سه جفت بازو به طور همزمان حرکت می کنند و آنها را قادر می سازد تا دقیقاً به موقعیت یک میدان گرد برسند (شکل ۲د). از مزایای این پیکربندی می توان به امکان ساخت اشیاء بزرگ و سرعت بالای چاپ اشاره کرد زیرا قطعات مکانیکی در مقایسه با چاپگر پیکربندی

² Foodini

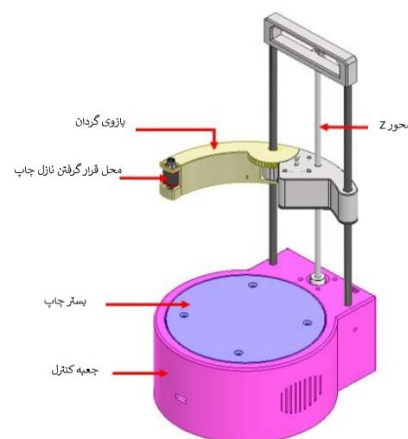
¹ Choc Creator



شکل ۴. نمایش شماتیک پیکربندی چاپگر سه بعدی اسکارا.

۲-۱-۵- پیکربندی‌های استفاده شده در صنعت غذا

انجام یک بحث انتقادی برای انتخاب بهترین پیکربندی برای برنامه‌های چاپ مواد غذایی کار دشواری است. به طور کلی، مهم‌ترین عواملی که باید در نظر گرفته شوند عبارتند از: هزینه، سرعت چاپ، ابعاد نازل، امکان حفظ دمای متوسط بالا، دقت حرکتی که بر کیفیت جسم چاپ شده تأثیر می‌گذارد و همچنین اندازه جسم چاپ شده و نحوه نگهداری آسان چاپگر. امروزه استفاده از چاپگر سه بعدی در بخش مواد غذایی، چه برای تحقیقات و چه برای کاربردهای عملی، در مراحل اولیه تحقیق و توسعه است. در مورد مواد ترموپلاستیک مانند اسید پلی لاکتیک، اکریلونیتریل بوتادین استایرن و غیره، این فناوری به استاندارد کیفیت بسیار بالایی رسیده است و مهمترین ویژگی آن، وضوح بالای اشیاء چاپ شده است. امروزه در صنعت غذا، محققان و صنعتگران تلاش خود را بر روی کاربرد بالقوه این فناوری برای به دست آوردن مواد غذایی نوآورانه با اشکال پیچیده، بافت‌های جدید، محتوای غذایی شخصی‌سازی شده و همچنین با استفاده از مواد نوآورانه (پودر حشرات، جلبک‌ها و غیره) متمرکز کرده‌اند. وضوح بالای ساختار چاپی و کیفیت کلی آن به این معنی است که میزان تشابه بین مدل مجازی سه بعدی طراحی شده و غذای چاپ سه بعدی به دست آمده، چقدر است؟ اما باید در نظر داشت که این مسئله در صنعت غذا خیلی حساس نیست، ولی در بخش‌های دیگر از حساسیت بیشتری برخوردار است. به عنوان مثال، رایج‌ترین قطر نازل‌های مورد استفاده برای کاربردهای غذایی بین ۰/۸ تا ۲ میلی‌متر است که به طرز چشمگیری بزرگتر از نازل‌های متداول برای مواد پلاستیکی (۰/۴ میلی‌متر یا کمتر) است. در پزشکی یا چاپ بافت،



شکل ۳. نمایش شماتیک پیکربندی چاپگر سه بعدی قطبی.

به راحتی فراهم می‌کنند، در حالی که مختصات دکارتی در انجام این حرکات به طور موثر در صورت ترکیب همزمان مشکل دارند. پیکربندی قطبی توانایی بهینه‌سازی مسیرها و حرکت از یک نقطه به نقطه دیگر را به سادگی دارند. با ترکیب تنها دو محور بازو و یک میز چرخشی، ایجاد پروفیل‌های پیچیده، به ویژه محصولاتی با پروفیل‌های استوانه‌ای و متقارن آسان است که به کاهش زمان و انرژی مورد نیاز برای تکمیل محصول کمک می‌کند [۱۷]. علی‌رغم اینکه برخی از چاپگرهای سه بعدی قطبی در دسترس هستند، تا آنجا که ما می‌دانیم، فقط چاپگر سه بعدی زوکاو^۱ برای مصارف غذایی کاربرد دارد [۱۵].

۲-۱-۴- پیکربندی اسکارا

پیکربندی اسکارا نوعی پیکربندی است که به معنای استفاده از یک بازوی رباتیک است که می‌تواند در امتداد صفحه XY حرکت کند، در حالی که یک موتور جداگانه حرکت را در جهت عمودی تضمین می‌کند (شکل ۴). سیستم تغذیه برای چاپ سه بعدی در پشت ربات قرار می‌گیرد و در انتهای بازوی رباتیک گسترش می‌یابد. هدف از این سیستم این است که ربات مسیر داده شده در طرحی که کامپیوتر رسم کرده را از برنامه تا چاپ مدل جامد مورد نظر، بتواند دنبال کند. امروزه، تا آنجا که ما می‌دانیم، از هیچ برنامه‌ای از این پیکربندی برای مواد غذایی استفاده نشده است [۱۸].

² Selective Compliant Assembly Robot Arm

¹ XOCO

کیفیت ساختار چاپ شده باید بسیار بالا باشد و قطر نازل‌ها در محدوده میکرون است [۱۹].

در اغلب موارد آزمایش‌های انجام شده در بخش مواد غذایی، محققین به ندرت اطلاعات خاصی را در مورد پیکربندی مکانیکی چاپگرها و نحوه‌ی حرکات آنها گزارش کردند. لاناو و همکاران از یک مدل چاپگر تجاری با پیشران XZ با نام ORD Bot hadron، برای چاپ شکلات استفاده کردند [۲۰ و ۲۱]. وانگ و همکاران، چاپ سه بعدی ژل سوریمی را با استفاده از سیستم‌های XYZ مطالعه کردند [۹]. لیو و همکاران از یک چاپگر سه بعدی با نام تجاری nScript Inc., United States استفاده کردند که دارای سیستم موقعیت‌یابی XYZ بود و به نظر می‌رسد که آنها از پیکربندی پیشران چاپ XZ استفاده کرده‌اند [۱۰]. لو توهیک و همکاران از یک چاپگر YZ برای مطالعه امکان سنجی استفاده از چاپگر برای ساخت پنیر استفاده کردند که ساخت بریتانیا بود که امکان استفاده از اکسترودر سرنگ پر از پنیر را فراهم می‌کرد و در دمای ثابت نگهداری می‌شد [۱۳]. کیم و همکاران از یک چاپگر سفارشی ساخته شده در دانشگاه کره استفاده کردند. نویسندگان تصویری از چاپگر سه بعدی را نشان دادند که پیکربندی دکارتی را با پیشران چاپ XZ داشت [۲۲]. همیلتون و همکاران از یک پیشران چاپ XYZ برای چاپ دو نوع اسپریدهای صبحانه (Marmite و Vegemite) که هر دو به شکل‌های پیچیده دو بعدی و سه بعدی بر روی یک تکه نان چاپ شدند، استفاده کردند [۲۳]. لیل و همکاران از چاپگری که برای چاپ زیستی بافت و مجهز به سیستم توزیع میکرومقیاس بود برای چاپ خمیرهای غذایی متشکل از نشاسته، پروتئین، پودر شیر و مواد غنی از فیبر به تنهایی یا مخلوط با یکدیگر در نسبت‌های مختلف استفاده کردند. این یک چاپگر حرفه‌ای مبتنی بر پیکربندی‌های دکارتی است که از یک پمپ هوشمند نوآورانه استفاده می‌کند که امکان رسوب رشته‌های مواد با قطر بسیار کوچک تا ۱۲/۵ میکرومتر را فراهم کرده که به طور خاص از ۰/۴۱ میلی‌متر برای چاپ استفاده شد [۲۴]. وانکائوونبرگه و همکاران استفاده از چاپگر سه بعدی با پیکربندی دکارتی با پیشران چاپ XZ را برای غنی‌سازی جوهر خوراکی پکتین با سلول‌های گیاهی زنده (یعنی سلول‌های برگ کاهو) را مطالعه کردند. بر اساس مثال‌های بالا، چاپگرهای مبتنی

بر پیکربندی دکارتی تقریباً تنها چاپگرهایی هستند که برای آزمایش‌های تحقیقاتی استفاده می‌شوند [۲۵]. تحقیقات کمتری از پیکربندی‌های دلتا استفاده کردند نظیر؛ سورینی و همکاران در دانشگاه فوگیا (ایتالیا) که از یک چاپگر دلتا مجهز به اکسترودر سفالی برای اکسترود کردن اهرام خوراکی نوآورانه متشکل از ترکیبی از میوه و سبزیجات استفاده کردند. همین گروه تحقیقاتی همچنین یک میان وعده بر پایه میوه برای کودکان ۳ الی ۱۰ ساله و یک میان وعده بر پایه غلات چاپ کردند [۱۲].

با این حال، اکثر چاپگرهای سه بعدی که برای تولید مواد غذایی استفاده می‌شوند، چاپگرهای تجاری برای مواد پلاستیکی هستند که برای به دست آوردن نتایج خوب در چاپ مواد غذایی اصلاح شده‌اند. با این حال، چندین نقص در چاپ مواد غذایی وجود دارد که دلیل اصلی آن ناتوانی چاپگر در انطباق خود با خواص رئولوژیکی مختلف مواد غذایی مانند شکلات، خامه‌های سبزیجات، پنیر و غیره است. با این وجود، به دست آوردن اشیاء خوراکی چاپ شده با وضوح بالا بسیار دشوار است.

۲-۲- موتور پله‌ای

موتور پله‌ای^۱ یک موتور الکتریکی است که برای هر پالس قدرت در یک مرحله‌ی از پیش تعریف شده حرکت می‌کند و حرکات یک چاپگر سه بعدی را در چهار محور هدایت می‌کند. با توجه به ویژگی‌های مکانیکی خاص موتور، هر مرحله آن یک چرخش زاویه‌ای است. پرکاربردترین موتور پله‌ای دارای زاویه پله ۱/۸ درجه است که برای یک دایره کامل ۳۶۰ درجه، تعداد ۲۰۰ مرحله چرخش را امکان پذیر می‌کند، گرچه با ویژگی‌های ابعادی و ساختاری مختلف می‌توان زاویه چرخش گام‌های متفاوتی را تعریف کرد. شکل ۵ یک موتور پله‌ای متداول را نشان می‌دهد که برای چاپگرهای سه بعدی استفاده می‌شود. یک موتور پله‌ای دارای دو بخش اصلی استاتور الکترومغناطیسی چند دندانه و روتور چند دندانه است.

معمولاً سه نوع اصلی موتورهای پله‌ای که مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: آهنربای دائمی، با رلوکتانس متغیر و هیبریدی. در این میان، رایج‌ترین مدل در فناوری چاپگر سه بعدی، پله‌ای

¹ Stepper motor

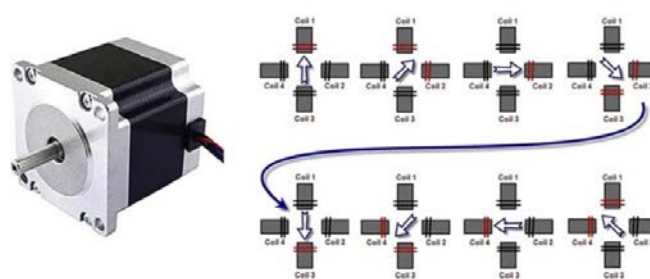
پله‌ای مربوط نمی‌شود. جدول ۱ گشتاور نگهدارنده موتورهای پله‌ای با ابعاد و طول مربع‌های مختلف را نشان می‌دهد [۴].

شایان ذکر است که نوع موتور پله‌ای مورد استفاده نه تنها برای دقت حرکات، بلکه برای کنترل میزان مواد رسوب شده در حین چاپ ضروری است. "اکستروژن پیچشی" و "اکستروژن پیستونی" رایج‌ترین سیستم‌های اکستروژن مورد استفاده در چاپگر سه بعدی غذا هستند. در اکستروژن پیچشی، مواد غذایی معمولاً در ظرفی قرار می‌گیرند و توسط یک پیچ متحرک که توسط یک موتور پله‌ای کنترل می‌شود، در سراسر نازل فشار داده می‌شود. در حالت دوم، یک سرنگ پلاستیکی با خمیرهای غذایی پر می‌شود و پیستون آن توسط یک موتور پله‌ای کنترل می‌شود که آن را به سمت پایین (یا به سمت بالا) حرکت می‌دهد و امکان اکستروژن مواد غذایی در سراسر نازل را فراهم می‌کند. چرخش این پیچ معمولاً به عنوان محور چهارم چاپگرهای سه بعدی در نظر گرفته می‌شود که به آن محور E نیز گفته می‌شود. این امر برای کیفیت شیء چاپی بسیار مهم است زیرا میزان مواد اکستروژن شده در حین چاپ را کنترل می‌کند. مکانیسم اکستروژن با هوای فشرده این گونه است که هوای فشرده استریل مواد را در سراسر سیلندر و نازل هل می‌دهد، در کاربردهای زیست پزشکی استفاده شده است. در شکل ۶ طرح شماتیک اکستروژن مورد استفاده در چاپگر سه بعدی غذا نشان

جدول ۱. اطلاعات اولیه (شماره NEMA، تعداد انباشته‌ها و گشتاور نگهدارنده) رایج‌ترین موتورهای پله‌ای مورد استفاده برای چاپ سه بعدی

گشتاور نگهدارنده (N-m)				
چهار استکی	سه استکی	دو استکی	یک استکی*	اندازه قاب
N/A	N/A	۰/۱۱	۰/۰۵	NEMA 11
۰/۸۰	۰/۵۵	۰/۳۷	۰/۲۲	NEMA 17
۲/۵۰	۱/۹۰	۱/۱۲	۰/۵۴	NEMA 23
N/A	۲/۵۰	۱/۲۵	۰/۸۷	NEMA 24
۱۱/۹۶	۸/۹۰	۶/۰۰	۲/۸۰	NEMA 34

* استک نشان‌دهنده تعداد روتور و استاتورهای چیده شده است. شماره NEMA اندازه قاب مربع موتور (اینچ) را نشان می‌دهد.



شکل ۵. نمایش شماتیک موتور پله‌ای.

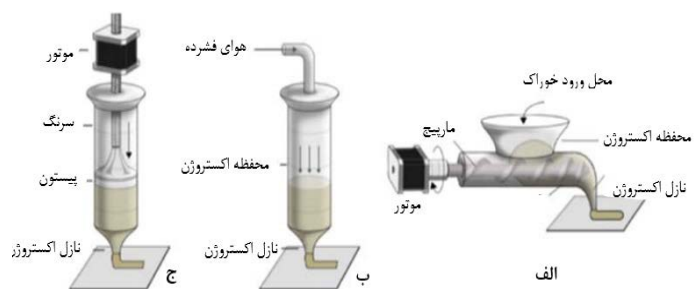
هیبریدی است. شکل ۵ اصول اولیه عملکرد یک موتور پله‌ای را به صورت شماتیک نشان می‌دهد. یک استاتور آهنربای الکتریکی چهار دندانه (یعنی سیم پیچ‌ها) و روتور را می‌توان دید که موقعیت فعلی روتور با فلش نشان داده شده است. هنگامی که سیم پیچ ۱ انرژی می‌گیرد، روتور آن را جذب می‌کند و در موقعیت ۱ قرار می‌گیرد. هنگامی که سیم پیچ ۱ خاموش می‌شود و به سیم پیچ ۲ قدرت داده می‌شود، روتور با رسیدن به موقعیت ۲ با چرخش ۹۰ درجه جذب می‌گردد. وضعیت مشابه زمانی رخ می‌دهد که سیم پیچ‌های ۳ یا ۴ انرژی می‌گیرند و به روتور اجازه می‌دهند ۱۸۰ و ۲۷۰ درجه بچرخد. به همین ترتیب، برخی از موقعیت‌های میانی با روشن کردن همزمان دو سیم پیچ مجاز هستند. به عنوان مثال، با دادن قدرت به سیم پیچ‌های ۱ و ۲، روتور با چرخش ۴۵ درجه در بین آنها قرار می‌گیرد. با تغییر پیکربندی مکانیکی موتورهای پله‌ای و همچنین تغییرات پالس جریان داده شده به سیم پیچ‌ها، ممکن است تعداد زیادی موقعیت میانی به دست آید که امکان حرکت دقیق‌تر را فراهم می‌کند. رایج‌ترین موتور پله‌ای، در مجموع ۲۰۰ مرحله چرخش در اطراف دایره کامل ۳۶۰ درجه را امکان‌پذیر می‌کند. این روتور از ۵۰ دندان تشکیل شده است، در حالی که استاتور دارای ۴۸ دندان است و به گونه‌ای الکترومغناطیسی شده‌اند که می‌توانند یک پله ۱/۸ درجه را به دست آورند [۲۶].

از دیگر ویژگی‌های موتورهای پله‌ای اندازه‌ی مربعی است که توسط انجمن ملی تولیدکنندگان برق ایالات متحده (NEMA) استاندارد شده است و نشان‌دهنده‌ی طول آن است که گشتاور نگهدارنده موتور را مشخص می‌کند. NEMA 17 موتوری را مشخص می‌کند که یک مربع ۱/۷ اینچی در ۱/۷ اینچی است، اما ممکن است حاوی یک یا چند استاتور و روتور "انباشته" باشد که گشتاور آن ممکن است افزایش یابد. بنابراین، شماره NEMA به قدرت موتور

¹ US National Electrical Manufacturers Association (NEMA's number)

داده شده است. علیرغم اینکه استفاده از موتورهای پله‌ای مختلف ممکن است تأثیرات قابل توجهی بر کیفیت اشیاء چاپ سه بعدی داشته باشد، یافتن اطلاعات در مورد نوع موتورهای پله‌ای مورد استفاده برای کاربردهای غذایی بسیار دشوار است. همانطور که در بالا گزارش شد، تغییر قابل توجهی در گشتاور منتقل شده به پیستون سرنگ (یا هر نوع پیکربندی اکستروژن) با تغییر اندازه و طول موتور پله به دست می‌آید. البته این می‌تواند هنگام کار با گروانروی‌های مختلف مواد غذایی مانند ژل‌های پکتین، خمیر مینتی بر غلات، ترکیبی از سبزیجات، گوشت، ماهی، فرمولاسیون‌های غذایی پیچیده یا به عنوان جایگزین، هنگام چاپ فرمولاسیون‌های غذایی پیچیده که گرانروی آنها با تغییر نوع و مقدار مواد تغییر می‌کند، از اهمیت بالایی برخوردار باشد [۲۷].

تا آنجا که ما می‌دانیم، تنها در دو مقاله نوع موتور پله‌ای که حرکات چاپگر سه بعدی را کنترل می‌کند، گزارش شده است. لائارو و همکاران تأثیر برخی از متغیرهای چاپ بر کیفیت شکلات چاپی را با استفاده از موتور پله‌ای NEMA 17 با زاویه گام ۰/۹ درجه همراه با پیچ ۱۰ میلی‌متر قطر اسمی و گام ۲ میلی‌متر مورد مطالعه قرار دادند [۲۰]. همچنین سورینی و همکاران ترکیبی از میوه‌ها و سبزیجات را برای ساخت هرم خوراکی نوآورانه با استفاده از موتور پله‌ای NEMA 17 چاپ کردند. آنها از یک چاپگر پیکربندی دلتا مجهز به مکانیسم اکستروژن پیش‌پیشی استفاده کردند [۱۲].



شکل ۶ مکانیسم اکستروژن در فرآیند چاپ سه بعدی مواد غذایی. (الف) اکستروژن پیش‌پیشی، (ب) با هوای فشرده و (ج) پیستونی.

۳- سیستم‌های طراحی به کمک کامپیوتر (CAD) برای ایجاد مدل‌های مجازی سه‌بعدی غذا

سیستم‌های طراحی به کمک کامپیوتر (CAD) در بسیاری از زمینه‌های مهندسی مکانیک، معماری، فناوری برق و غیره کاربرد دارند. ایجاد یک مدل مجازی سه بعدی، اولین مرحله از برنامه‌ریزی فرآیند تولید است. در سال‌های اخیر با توجه به افزایش استفاده از چاپگر سه بعدی برای کاربردهای صنعتی و خصوصی، افزایش قابل توجهی در طراحی سیستم‌های CAD نیز رخ داده است. انجام یک دسته‌بندی دقیق برای سیستم‌های طراحی کامپیوتری آسان نیست؛ زیرا در آنها چندین تفاوت وجود دارد از جمله: تفاوت در صدور مجوز، عملکردهای خاص، قابلیت استفاده، نرم افزار رایگان یا سیستم‌های با منابع قابل دسترس، پشتیبانی آنلاین، کاربران آنلاین، طرح‌های رایگان و اساسی، آموزش‌های کمکی، نوع فرمت فایل‌های پشتیبانی شده. نرم افزارهای CAD حرفه‌ای تجاری در دسترس عبارتند از: اتودسک^۵، اسکچ آپ^۴، بلندر^۶؛ طراحی اسپارک مکانیکی^۵ و سالیب و رکس^۶. این برنامه‌ها قابلیت زیادی برای کمک به کاربران حرفه‌ای برای ایجاد، تجزیه و تحلیل و بهینه‌سازی پروژه‌های خود دارند، اما بدون شک قبل از اینکه به طور کامل از قدرت خود بهره‌مند شوند، به سال‌ها تجربه نیاز دارند.

اتودسک بسته‌ای از نرم افزارها است که در سه زمینه اصلی: (۱) معماری، مهندسی و ساخت و ساز؛ (۲) مجموعه طراحی و ساخت محصول و (۳) مجموعه رسانه‌ها و سرگرمی قابل استفاده است. در مجموع ۱۱ نرم افزار CAD متناسب با مصارف خاص را می‌توان در اتودسک یافت، که برای طراحی مکانیکی، برای استفاده رایج در طراحی دو بعدی و سه بعدی، برای گرافیک کامپیوتر و ساخت انیمیشن سه بعدی و غیره کاربرد دارند. اتودسک یک نرم افزار با چند نوع مجوز است، برخی از آنها را می‌توان به صورت رایگان برای دانشجویان به مدت ۳ سال دانلود کرد. اخیراً از یک پلتفرم خاص آن برای بهینه‌سازی طراحی پروتز دندان متناسب با فرد در کشورهای در حال توسعه استفاده شده است. اتودسک همچنین خدمات کمکی را از طریق آموزش‌ها و انجمن‌های در دسترس برای کاربران، دانش‌آموزان و توسعه دهندگان ارائه می‌دهد.

اسکچ آپ در ابتدا توسط گوگل برای کاربرانی که با مدل‌سازی ساختمان و معماری آشنا هستند، توسعه داده شد. طراحی خانه‌ها، مناظر و کل ساختمان‌ها کاربرد اصلی این نرم افزار است، اما از آن

^۴ Blender (Blender Foundation)

^۵ Design Spark Mechanical (Design Spark, Inc)

^۶ SolidWorks (Dassault Systèmes SolidWorks Corp)

^۱ Computer-aided Design (CAD)

^۲ Autodesk (Autodesk Inc.)

^۳ SketchUp (Trimble Inc.)

برای توسعه اشیاء مجازی در برنامه‌های کاربردی چاپگر سه بعدی استفاده شده است. اسکچ آپ شامل سه سطح نرم افزاری مختلف است: اسکچ آپ پرو که یک نرم افزار مجوز است که به صورت تجاری در دسترس است، اسکچ آپ فری که یک مدل سازی سه بعدی رایگان است که به طور مشترک در مرورگر وب کار می کند و اسکچ آپ اسکول که یک برنامه نرم افزار رایگان برای اهداف آموزشی ارائه می دهد.

بلندر یک نرم افزار سه بعدی رایگان و منبع باز است که در ابتدا برای بهبود انیمیشن سه بعدی توسعه یافته و بسیار قدرتمند است که دارای قابلیت های زیادی برای خلاقان هنری و انیماتورها است. اگرچه برای استفاده به مهارت های خاصی نیاز دارد، اما چندین آموزش، مستندات و پشتیبانی فعال به مبتدیان کمک می کند تا ساختارهای پیچیده ای برای چاپگر سه بعدی ایجاد کنند.

سالید ورکس بسته ای از نرم افزارها است که برای هدایت ایده های نوآورانه در یک محصول تجاری توسعه یافته است. سالیدورکس در هر مرحله از فرآیند توسعه محصولات نوآورانه به افراد کمک می کند. این برنامه یک برنامه لایسنس بسته است که دارای بسته های فرعی مختلفی از نرم افزار است که در عملکرد خود برای کاربردهای مکانیکی یا الکتریکی و برای شبیه سازی سه بعدی در یک محیط واقعی سفارشی شده اند.

فری کاد^۱ یک نرم افزار مدل سازی سه بعدی پارامتریک است که هدف آن کمک به هر نوع کاربر برای طراحی اشیاء واقعی با هر ابعادی است. این یک نرم افزار رایگان است که توسط تعدادی از کاربران توسعه و بهبود یافته است. علاوه بر این، فری کاد مبتنی بر استفاده از اشیایی است که با ویژگی های خاصی تعریف شده و کاربران مجاز به تغییر آنها با توجه به نیازهای خود هستند. در میان ویژگی های این نرم افزار، ماژول پَس^۲ مفید است که به کاربران امکان را می دهد مسیر چاپگر سه بعدی را در حین حرکت چاپ، بررسی و اصلاح کنند؛ با هدف جلوگیری از حرکات نامطلوب و غیرمعمول غیر چاپی که اغلب ممکن است زمان چاپ را افزایش دهد یا مغایرت با مدل مجازی اصلی ایجاد کند.

در میان نرم افزارهای رایگان، تینکر کد^۳ یک پلت فرم بسیار آسان برای ایجاد چندین نوع شی سه بعدی به طور مستقیم در مرورگر است. این نرم افزار از چندین شکل از پیش ساخته شده (مربع، دایره، هرم، لوله و غیره) استفاده می کند که می توان آنها را با هم ترکیب و ساختارهایی با تعداد نامحدودی از اشکال، ابعاد و ساختارها بدست آورد. علاوه بر این، به هیچ نوع تجربه ای در مدل سازی سه بعدی نیاز ندارد و امکان ذخیره پروژه در فضای ابری، اشتراک گذاری آن با سایر کاربران یا عمومی کردن آن را فراهم می کند. به این ترتیب، هر نوع شی منتشر شده می تواند توسط همه کاربران برای یک پروژه سه بعدی جدید بررسی، اصلاح و استفاده شود.

آنشپ^۴ یک نرم افزار مدل سازی سه بعدی کاملاً مبتنی بر فضای ابری است. این مدل سازی سه بعدی پارامتریک است که با استفاده از آن می توانیم یک طرح دو بعدی را ترسیم و آن را در یک مدل مجازی سه بعدی اکستروود کنیم. برای اولین طراحی دو بعدی، چندین ابزار مفید و همچنین تعداد زیادی آموزش ویدیویی در اختیار دارد که برای مبتدیان به راحتی قابل درک است. سه نسخه در دسترس از این نرم افزار وجود دارد. نسخه آموزشی رایگان که فقط اسناد آموزشی را تولید می کند. دومی یک نسخه خصوصی و رایگان است، برای مدل سازی خصوصی مانند استفاده از چاپگر سه بعدی در خانه مفید است. آخرین نسخه یک نسخه حرفه ای است که با برخی ویژگی ها مانند اسناد خصوصی، عملکردهای سفارشی، صورت حساب متمرکز و پشتیبانی اولویت دار غنی شده است.

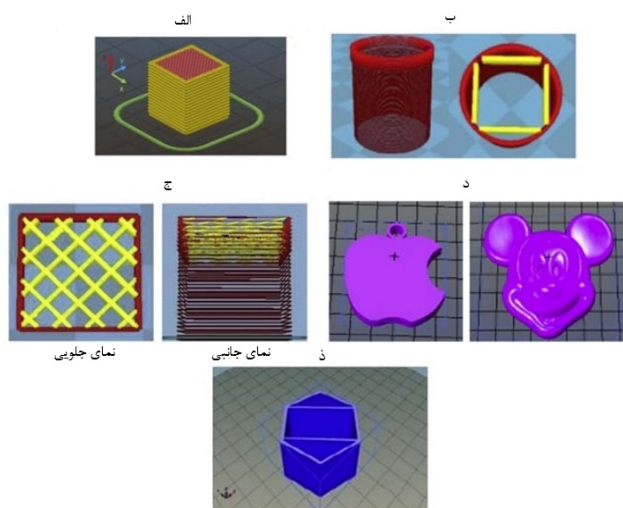
نرم افزار سه بعدی ساز^۵ نرم افزار رایگان ویندوز برای ایجاد اشیاء سه بعدی قبل از چاپ است. در میان قابلیت ها، این نرم افزار امکان ایجاد اشکال نوآورانه را با ترکیب اشکال ساده اولیه (مکعب، دایره، استوانه و غیره) یا با دانلود و اصلاح بسیاری از ساختارهای سه بعدی از یک کتابخانه گسترده در اختیار، فراهم می کند. علاوه بر این، سازنده سه بعدی دارای دو عملکرد به نام های "دوربین" یا "اسکن" است که امکان وارد کردن تصاویر دو بعدی از طریق عکس یا اسکن و ایجاد یک مدل سه بعدی را فراهم می کند [۴].

^۴ Onshape
^۵ 3D Builder

^۱ FreeCAD
^۲ Path
^۳ Tinkercad

CAD انجام نشده است. علاوه بر این، اگرچه یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های فناوری‌های چاپگر سه بعدی آزادی طراحی سازه‌های نوآورانه و پیچیده است، اما تنها اشکال ساده در علوم مواد غذایی چاپ شده است.

شکل ۸ نمونه‌های خوراکی طراحی شده با CAD را نشان می‌دهد. وِناونبرگ و همکاران برای طراحی یک مکعب ساده به ابعاد ۱/۵ سانتی‌متر مکعب از اتوکد استفاده و با استفاده از جوهر خوراکی بر پایه ژل پکتین با متوکسیل پایین آن را چاپ کردند (شکل ۸ الف). همچنین از اتوکد برای کپسوله کردن سلول‌های گیاهی زنده در ژل‌های پکتین استفاده کردند که به شکل مکعبی با ضلع ۱/۵ سانتی‌متر چاپ شده است [۲۵ و ۲۹]. سورینی و همکاران با استفاده از تینکر کد یک مکعب سه بعدی ۱۸ میلی‌متر مکعب طراحی و آن را با فرمول غذایی بر پایه موز چاپ کردند (شکل ۸ ب) [۱۲]. همچنین درآسی و همکاران یک شکل هرمی مثلثی با قاعده ۳۰ میلی‌متر در ۳۰ میلی‌متر و ارتفاع ۲۰ میلی‌متر چاپ کردند (شکل ۸ ج) [۳۰]. لیو و همکاران از پوره سیب‌زمینی برای چاپ ساختارهای نازک مختلف مانند سیب، شکل قلب، سر خرس و غیره استفاده کردند (شکل ۸ د) [۱۰]. مانتهال و همکاران با استفاده از تینکر کد شکلات یک ساختار شش ضلعی چاپ کردند (شکل ۸ ذ) [۳۱]. محققین دیگری از نرم افزارهای متفاوت CAD استفاده کردند و مواردی نظیر: چاپ اسپردهای صبحانه با استفاده از سالید وُرس در قالب طرح یک هرم، صورت خندان و ماهی و بررسی مدل‌سازی رسوب ذوب شده کازئینات سدیم در اشکال هندسی مختلف توسط اسکچ اپ و مسیرساز را مطالعه کردند [۴].

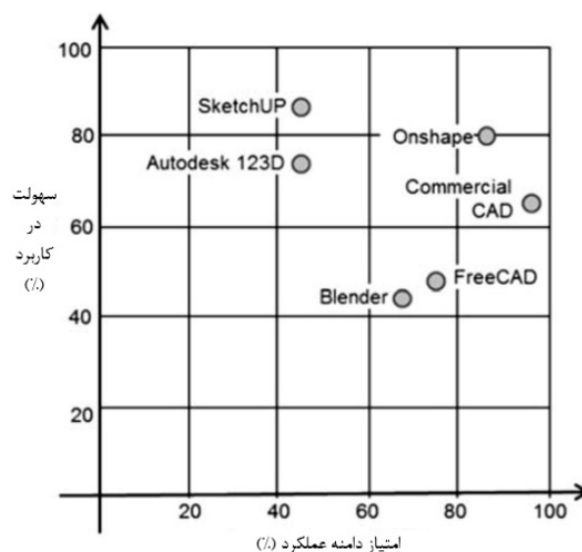


شکل ۸. برخی از مدل‌های مجازی سه‌بعدی که برای چاپ سه‌بعدی استفاده شدند.

اخیراً، جانک و کوئن ۹ مورد از مهم‌ترین برنامه‌های نرم افزاری CAD مورد استفاده برای برنامه‌های چاپگر سه بعدی را مقایسه کردند (شکل ۷).

با هدف ارزیابی سودمندی برخی از نرم افزارهای CAD، چندین پارامتر متعلق به ویژگی‌های کلی «سهولت استفاده» و «دامنه عملکردها» مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای گروه اول، ویژگی‌های خاصی مانند آموزش‌های موجود، کیفیت رابط کاربری گرافیکی، تعداد مستندات موجود برای استفاده از آنها و قابلیت عملکرد بصری خود نرم افزار در نظر گرفته شد. در خصوص دامنه عملکردها، تعداد اشکال هندسی در اختیار و امکان استفاده رایگان از نسخه‌های حرفه‌ای از مهم‌ترین ویژگی‌هایی بود که در نظر گرفته شد. همانطور که انتظار می‌رفت، نتایج نشان داد که برای نرم افزارهای تجاری، شهودی بودن رابط کاربری گرافیکی در اولویت نیست، بلکه تا حدودی شبیه به استاندارد بالای عملکرد است. نتایج نشان داد که با توجه به سهولت استفاده از ویژگی، اسکچ آپ آسان‌تر در نظر گرفته شده است. از سوی دیگر، پلندر و فری کد از نظر دامنه عملکردها امتیاز بالاتری را کسب کردند، در حالی که از نظر راحتی بازنده بودند [۲۸].

همانطور که گفته شد، چندین مدل ساز CAD سه بعدی می‌توانند برای طراحی ساختارهای غذایی نوآورانه استفاده شوند، اما تجزیه و تحلیل چاپگر سه بعدی غذا نشان می‌دهد که فقط از تعداد کمی از آنها استفاده می‌شود و هیچ نوع مقایسه‌ای بین سیستم‌های مختلف



شکل ۷. نمایش امتیاز به دست آمده توسط انواع نرم افزارهای CAD از نظر سهولت استفاده و دامنه عملکردها.

۴- برنامه‌ریزی فرآیند چاپ سه‌بعدی مواد غذایی

هنگامی که مدل مجازی سه بعدی توسط نرم افزار CAD ایجاد می‌شود، باید به مجموعه‌ای از اطلاعات پیچیده تبدیل شود و حرکات چاپگر را در فضای XYZ و همچنین رسوب مواد را کنترل کند. در پی این هدف، یک فرآیند پیچیده برنامه‌ریزی باید به طور دقیق انجام شود، زیرا قطعاً بر اثربخشی ساخت و کارایی چاپگر سه بعدی که همان کیفیت شی چاپ سه بعدی و زمان چاپ است، تأثیر می‌گذارد. با این حال، این دو جنبه متضاد هم هستند، زیرا با بهبود کیفیت چاپ (وضوح شی)، افزایش زمان چاپ مشاهده می‌شود [۴].

همانطور که توسط جین و همکاران گزارش شده است، فرآیند برنامه‌ریزی شامل چهار مرحله است: جهت‌گیری ساخت، تولید تکیه‌گاه، برش و برنامه‌ریزی مسیر اکسترودر. جهت ساخت به معنای جهت‌گیری مدل مجازی در فضای سه بعدی قبل از چاپ است. این متغیر از اهمیت بالایی برخوردار است زیرا بر حرکات چاپگر در حین اکستروژن و تعداد لایه‌هایی که باید رسوب کنند و بر خواص مکانیکی جسم چاپ شده تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، اگر یک استوانه ساده را در جهت عمودی در نظر بگیرید، چاپگر با طراحی یک دایره برای هر لایه، مواد را رسوب می‌دهد، در حالی که مدل مجازی سه بعدی سیلندر به صورت افقی باشد، برای هر لایه یک مستطیل ترسیم می‌کند. این امر هم استحکام و هم کیفیت سطح سیلندر چاپ شده را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. با توجه به ساختار غذایی، جهت ساخت تأثیر مهمی بر برخی از ویژگی‌های بافتی مانند سختی، قابلیت جویدن و چسبندگی دارد که این موارد بر درک حسی فرآورده‌هایی مانند شکلات، بیسکویت و تنقلات مبتنی بر غلات موثر هستند. علاوه بر این، توانایی افزایش سختی کلی ساختار مواد غذایی چاپ سه بعدی می‌تواند برای جلوگیری از فروریزش در حین حمل و نقل در زنجیره غذایی بسیار مفید باشد. انتخاب تکیه‌گاه^۱ عامل مهم دیگر است. یک تکیه‌گاه به ویژه در مورد ساختارهای پیچیده (یعنی برآمدگی با زاویه بیشتر از ۴۵ درجه) که به سختی ممکن است وزن خود را حفظ کنند، مورد نیاز است. با این حال، استفاده از یک تکیه‌گاه ممکن است

خواص مهم جسم چاپ شده مانند استحکام آن، سطح تمام شده و زمان چاپ را تغییر دهد. مرحله بعدی برش است، فرآیندی که در آن مدل مجازی سه بعدی در مجموعه‌ای از صفحات موازی با جهت شی، برش داده می‌شود. هر طرح شامل مسیر اکستروژن است که مسیر دو بعدی را تعریف می‌کند و به دنبال آن اکسترودر خطوط جسم را رسوب می‌دهد و یک منطقه داخلی خاص را پر می‌کند. با توجه به برخی مشخصات فنی، تعداد مشخصی از لایه‌ها تا تکمیل مدل مجازی سه بعدی رسوب داده می‌شود. برش قطعاً بر کیفیت ساختار چاپ سه بعدی تأثیر می‌گذارد زیرا نه تنها حرکات چاپ (یعنی رسوب کانتور مواد و پر کردن آن) بلکه حرکات غیر چاپی را نیز تعریف می‌کند، که به معنای حرکات اکسترودر بین دو نقطه بدون هیچ گونه رسوب مواد است. مطالعه و بهینه‌سازی برنامه‌ریزی مسیر یک زمینه تحقیقاتی بسیار مهم است، اما برای کاربردهای غذایی، هرگز برای انجام آزمایش‌های دقیق در نظر گرفته نشده است. علاوه بر این، در هیچ منبع علمی در مورد کیفیت ساختار غذای سه بعدی چاپ شده ذکر نشده است. به غیر از جهت‌گیری شی که در مرحله قبلی مدل‌سازی سه بعدی تعریف شده است، سه مرحله دیگر برنامه‌ریزی فرآیند را می‌توان با استفاده از یک نرم افزار برش مدیریت کرد که امکان تنظیم مهم‌ترین متغیرهای چاپگر سه بعدی غذا را فراهم می‌کند و حرکات چاپگر را کنترل می‌کند. در بخش‌های بعدی محبوب‌ترین نرم افزارهای برش مورد استفاده برای تهیه و تعریف شرایط فرآیند چاپ معرفی می‌شوند [۳۲].

۵- اصول اساسی نرم افزار برش برای تهیه چاپ سه‌بعدی مواد غذایی

برش دهنده سه بعدی ابزاری است که مدل سه بعدی را برای چاپ به روشی مناسب برای به دست آوردن بهترین ساختار سه بعدی آماده می‌کند. علاوه بر این، نرم افزار برش، کد G حاوی اطلاعات مربوط به حرکات چاپگر را تولید می‌کند. با استفاده صحیح از نرم افزار برش، کاربران می‌توانند شکاف بین مدل مجازی و شی واقعی را پر کنند. همچنین در این زمینه همانند سیستم‌های CAD، تعداد زیادی برنامه نرم افزاری برش سه بعدی در اختیار هر نوع کاربری

¹ Support

قرار دارد که اکثر آنها رایگان هستند. از متداول ترین برنامه های نرم افزار برش سه بعدی می توان به کِرفْت ور^۱، کورا^۲، آیس اس ال^۳، کی ای اس برش دهنده^۴، اکتوپرینت^۵، میکربات پرینت^۶، اسلیک تری آر^۷ و رپتیر^۸ اشاره کرد.

انتخاب نوع نرم افزار به عوامل زیادی بستگی دارد، اما اولین اطلاعاتی که باید در نظر گرفته شود این است که آنها به یک روش برش نمی خورند. خواص اشیاء سه بعدی برای چاپ و مواد مورد استفاده برای چاپ از مهم ترین عواملی است که ممکن است در انتخاب برش دهنده تأثیر بگذارد. با این حال، سهولت استفاده و تعداد پارامترهایی که امکان تنظیم آنها وجود دارد، ویژگی های اصلی هستند. امروزه بیش از هر چیز دو برنامه کورا و اسلیک تری آر بیشترین کاربرد را برای چاپ مواد غذایی دارند. هر دو رایگان هستند و استفاده از آنها آسان است و توسط کتابچه های راهنما، آموزش های ویدیویی و کاربران فعال در این حوزه، پشتیبانی می شوند. با این حال، هر کاربر باید تست های اولیه برش را انجام دهد تا مشخص کند کدام برش با نیازهای خود مطابقت دارد. کدهای G تولید شده توسط برش دهنده های مختلف، چاپگر را متفاوت حرکت می دهند. این بدان معناست که حرکات مختلف چاپی و غیر چاپی به دست آمده از نرم افزار برش دهنده هم بر جنبه بصری و هم بر پایداری مکانیکی محصول نهایی و در نهایت کیفیت آن تأثیر می گذارد [۴، ۳۳ و ۳۴].

۶- سیستم عامل چاپگر سه بعدی

سیستم عامل یک برنامه، مجموعه ای از دستورالعمل های ذخیره شده در رایانه یا حافظه هر دستگاه سخت افزاری است و دستورالعمل هایی را در مورد نحوه عملکرد دستگاه ها ارائه می دهد. همچنین ارتباط بین سخت افزار و نرم افزار را امکان پذیر می کند. لیستی از مهم ترین سیستم عامل ها توسط شرکت رپ رپ^۹ گزارش شده است، اما همانطور که در سراسر جهان نشان داده شده است، سیستم های عامل مارلین^۱، رپتیر^۸ و رپ رپ بیشترین استفاده برای چاپگر سه بعدی غذا را دارند. مهمترین چیزی که باید

در نظر داشت این است که سیستم عامل تنظیمات مهم چاپگر را تعریف می کند و این تنظیمات در لحظه توسعه سیستم عامل ثابت و از پیش تعریف شده است. برای کاربران حرفه ای، می توان سیستم عامل را به طور دقیق سفارشی کرد (یعنی تنظیمات خاص)، آن را کامپایل (تبدیل کدهای برنامه نویسی به زبان ماشین (کدهای ۰ و ۱)) کرد و در نهایت آن را به مادربرد چاپگر ارسال کرد. این بخش بر روی بررسی و بحث در مورد مهم ترین تنظیمات تعریف شده در سیستم عامل متمرکز شده است، که می تواند بر کیفیت چاپ تأثیر بگذارد و سرآشپزها، محققان، شرکت ها و کاربران خصوصی نمی توانند از آنها غافل شوند.

بر این اساس، با هدف توضیح بهتر برخی از تنظیمات، به سیستم عامل Marlin اشاره شده است. این برنامه شامل اطلاعات سخت افزاری، اطلاعات اکسترودر (تعداد اکسترودرها، تک نازل، منبع تغذیه و غیره)، تنظیمات حرارتی (حسگرهای دما برای پیشران چاپ و بستر چاپ، محدوده دما و غیره) و تنظیم حرکت سینماتیکی است. به عنوان مهم ترین سیستم عامل، Marlin از تمام سیستم های حرکتی پرکاربرد مانند تنظیمات دکارتی، دلتا، اسکارا و ... پشتیبانی می کند. البته، کامپایل کردن صحیح سخت افزار و پیکربندی سینماتیکی از اهمیت بالایی برخوردار است، به خصوص زمانی که با یک چاپگر نمونه اولیه سه بعدی کار می کنیم یا زمانی که بخشی را برای برآوردن نیازهای خاص خود تغییر می دهیم. در زیر مهمترین تنظیمات سیستم عامل با توجه به سینماتیک چاپگر تعریف می شود:

گام پیش فرض هر واحد به ازای هر واحد: این مشخصه تعداد گام هایی را که هر موتور پله ای برای تولید حرکتی به اندازه ۱ میلی متر انجام می دهد را تعریف می کند. مقادیر پیش فرض ۸۰، ۸۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ گام برای محوره های X، Y، Z و E در نرم افزار Marlin 1.1 تعریف شده اند. این پارامترها دقت حرکت چاپگر را کنترل می کنند. گام های هر واحد تحت تأثیر چندین ویژگی مکانیکی موتورهای پله ای قرار دارند، از جمله گام، تعداد دندان های پولی، گام رشته و نوع اکستروژن. یک محاسبه گر بسیار مفید آنالین

⁷ Slic3R

⁸ Repetier

⁹ RepRap

¹ Marlin

¹ Default axis step per unit

¹ CraftWare

² Cura

³ IceSL

⁴ KISSlicer

⁵ OctoPrint

⁶ MakerBot Print

برای گام‌های هر واحد به عنوان تابعی از ویژگی‌های موتور پله‌ای در وبسایت www.prusaprint-er.org ارائه شده است.

حداکثر سرعت پیش فرض^۱ (mm/s): این مشخصه حداکثر نرخ سرعت برای حرکات در تمام چهار محور، X-Y-Z و E را تعیین می‌کند. مقادیر ۵۰۰، ۲۰۰، ۴۵ و ۵۰۰ به ترتیب برای محوره‌های X، Y، Z و E در راهنمای پیکربندی Marlin 1.1 گزارش شده است. این پارامترها از اهمیت زیادی برخوردارند، زیرا به این معنی است که حداکثر سرعت چاپگر محدود است که قابل عبور نیست.

مقدار پیش فرض حداکثر شتاب^۲ (mm/s²): این مشخصه حداکثر شتاب (یا کاهش شتاب) در حین چاپ را مشخص می‌کند. مقادیر پیش فرض ۳۰۰۰، ۳۰۰۰، ۱۰۰ و ۱۰۰،۰۰۰ به ترتیب برای محوره‌های X، Y، Z و E گزارش شده‌اند. مهم‌ترین نکته در این تنظیم این است که هنگام چاپ با سرعت چاپ ۵۰ mm/s، مدت زمانی لازم است تا سرعت از ۰ به ۵۰ mm/s افزایش یابد. این زمان به حداکثر شتاب پیش فرض مربوط می‌شود. همچنین دلیلی است که باعث می‌شود زمان تخمینی چاپ، توسط نرم‌افزارهای برش معمول، کمتر از مقادیر تجربی باشد. به عنوان مثال، در نظر گرفتن شتاب ۳۰۰۰ mm/s²، سرعت چاپ ۱۵۰ mm/s و طول چاپ ۵۰ mm، این اتفاق می‌افتد که به دلیل شتاب، سرعت مطلوب بعد از ۴ میلی‌متر به دست می‌آید. همین موضوع در هنگام کاهش سرعت نیز صدق می‌کند که برای متوقف کردن چاپگر به ۴ میلی‌متر فاصله نیاز خواهد بود. از آنجایی که نرم‌افزارهای برش (سایزینگ) تنظیمات شتاب/کاهش شتاب را در نظر نمی‌گیرند، این باعث ایجاد تفاوت‌های قابل توجهی بین زمان تخمینی چاپ و زمان واقعی چاپ می‌شود [۴ و ۳۵]. سوپرینی و همکاران تفاوت بین زمان تخمینی و زمان تجربی چاپ را هنگام چاپ یک شکل هرمی از ترکیب میوه و سبزیجات تحلیل کردند. وقتی از سرعت چاپ بالای ۲۱ میلی‌متر بر ثانیه استفاده شد، زمان چاپ به طور قابل توجهی بیشتر از مقدار تخمینی بود. به طور منطقی، این به تأثیر شتاب و کاهش شتاب گزارش شده در بالا مربوط بود [۳۶].

جرک^۳ (میلی‌متر بر ثانیه): تنظیمی است که با شتاب کار می‌کند و مقدار حداکثر تغییر سرعت را که به‌طور آنی مجاز است،

نشان می‌دهد. به‌خصوص هنگام چاپ مقاطع کوچک، اگر جرک خیلی کم باشد، چاپگر مدت زیادی معطل خواهد شد که ممکن است باعث ایجاد نقض شود. مقادیر پیش فرض ۲۰، ۲۰، ۴۰ و ۵ میلی‌متر بر ثانیه به ترتیب برای محوره‌های X، Y، Z و E گزارش شده است [۴].

۷- G-CODE: زبانی برای هدایت چاپگرها و بهینه سازی کیفیت چاپ

G-code پلی بین مدل مجازی سه بعدی طراحی شده توسط نرم افزار CAD و حرکت واقعی چاپگر است که امکان تولید محصول غذایی چاپ سه بعدی را فراهم می‌کند. کد G مخفف کد هندسی است و به چاپگر می‌گوید که کجا حرکت کند، از چه سرعتی استفاده کند، چه دمایی را اعمال کند (در صورت وجود)، چه جمع شدن را در هر توقف چاپ تنظیم کند و غیره. G-code توسط نرم افزار برش تولید می‌شود و انتخاب آن بر کیفیت محصولات نهایی تأثیر می‌گذارد. البته دانش اطلاعات اولیه G-code باید اولین قدم برای درک نحوه عملکرد چاپگر سه بعدی و بهینه‌سازی فرآیند چاپ باشد. علاوه بر این، به خاطر داشته باشید که هر حرکت چاپگرهای سه بعدی برای ساخت مواد پلاستیکی بهینه شده است. به این ترتیب، دانش G-code برای چاپ مواد غذایی امروزه یک نیاز اساسی است. دستورات اولیه کد G به عنوان اولین قدم برای بهینه سازی دقیق رفتار چاپگر در حین چاپ مواد غذایی است. درک عمیقی از کدهای G کامل را می‌توان در کتابچه راهنمای کد G را از آدرس (<http://reprap.org/wiki/G-code>) دریافت کرد [۴].

۸- نتیجه گیری

مطالعات علمی و فعالیت صنایع در مورد چاپگر سه بعدی غذا و در پی آن محصولات نوآورانه در بازار مواد غذایی به طور مداوم در حال افزایش است. در طول ۵ سال گذشته، آزمایش‌هایی با هدف چاپ مواد غذایی با اشکال و ساختارهای نوآورانه با استفاده از انواع مختلفی از مواد غذایی مانند شکلات، خمیر برای تولید کلوچه و تنقلات، پنیر، ژل آب میوه، خمیر میوه و سبزیجات و غیره به صورت

³ Jerk

¹ Default_max_feedrate

² Default_max_acceleration

است. فناوری چاپ سه بعدی وعده داده است که ابزاری برای تولید محصولات غذایی جدید از طیف وسیعی از مواد غذایی رایج و محصولاتی با ارزش افزوده باشد که این امر علاوه بر فرایند جایگزینی مواد غذایی امروزی، به شیوه های زیست محیطی پایدار نیز کمک خواهد کرد. این فناوری علاوه بر فقدان محدودیت برای طراحی ظاهری، امکان اصلاح کیفیت بافتی، مکانیکی و تغذیه ای محصولات چاپ سه بعدی را به گونه ای می دهد که از طریق تولید مرسوم غیر عملی بوده است. با این حال، پیشرفت های بیشتری در این فناوری مورد نیاز است تا امکان استفاده از آن برای تولید طیف وسیع تری از مواد غذایی و با کیفیت بهتر فراهم شود.

مراجع

1. P. Chow, T. Kubota, S. Georgescu, Computer Aided Design and Appl., 12 (6), 784 (2015).
2. Sh. Esmailzadeh, Che. Res. Nanomater., 2(3), 25 (2023).
3. M. Asharaf, M.G. Rashed, I. Gibson, Space and Comp. Struct., Perth, Australia, (2018).
4. A. Dick, S. Prakash, B. Bhandari, 3D Printing, Food Formulation Novel Ingredients and Processing Techniques, first edition (Wiley & Blackwell, 2021) pp.101- 116.
5. F.C. Godoi, S. Prakash, B.R. Bhandari, J. Food Eng., 179, 44 (2016).
6. N. Jonkers, J. van Dommelen, M. Geers, J. Food Eng., 335, 111183 (2022).
7. A.O. Agunbiade, L. Song, O.J. Agunbiade, C.E. Ofoedu, J.S. Chacha, H.T. Duguma, S.M. Hossaini, W.A. Rasaq, I. Shorstkii, C.M. Osuji, J. Food Process Eng., 45(4), 13996 (2022).
8. A. Le-Bail, B.C. Maniglia, P. Le-Bail, Curr. Opin. Food Sci., 35, 54 (2020).

جوهر خوراکی انجام شده است و نتایج اصلی در مهم ترین مجلات بین المللی منتشر شده یا به کنگره های علمی ارائه گردیده است. بیشتر موارد، اگرچه کاربرد بالقوه چاپگر سه بعدی را در بخش مواد غذایی ثابت کردند، اما نشان دادند که محصولات به دست آمده در مقایسه با مدل مجازی سه بعدی دارای مغایرت های متعددی هستند. این بدان معناست که آنچه طراحی می شود قابل ساخت نیست. این امر باعث کاهش بازارپسندی مواد غذایی چاپ سه بعدی می شود زیرا یکی از مهم ترین عوامل این فناوری، توانایی چاپ هر نوع شکل و ساختاری است که مصرف کنندگان در ذهن دارند. بین آنچه چشم در تصویر می بیند و آنچه پس از چاپ عکس ها بدست می آید، شکافی وجود دارد که تحت تاثیر متغیرهای زیادی است که بهینه سازی آنها برای خواص غذایی، کار دشواری است، زیرا خواص مهم غذایی مانند ترشوندگی، گرانروی، چگالی و همچنین توانایی حفظ وزن آن ممکن است تحت تاثیر متغیرهای زیستی به طور قابل توجهی تغییر کند. اگرچه متغیرهای اساسی چاپ مانند سرعت چاپ، جریان، ارتفاع لایه، قطر نازل و... توسط برخی از محققان مورد مطالعه قرار گرفته است، اما درک کاملی از تاثیر و بهینه سازی آنها هنوز به دست نیامده است. نرم افزارها و کدهای تولید شده توسط نرم افزار برش نیز دارای اهمیت هستند. آنها قطعاً حرکات چاپگر را در هر چهار محور X, Y, Z و E کنترل می کنند، اما همیشه بر اساس خواص مواد ترموپلاستیک مانند PLA و BSA کار می کنند. اما در هنگام چاپ مواد غذایی ممکن است اتفاق های غیر منتظره رخ دهد و خواص مواد غذایی در حین انجام کار تغییر کند. به طور کلی، چاپگر سه بعدی غذا در مراحل اولیه توسعه فناوری است و زمانی که تمام متغیرهای چاپ با دقت بالا تنظیم و کنترل شوند، مزایای زیادی به دست خواهد آمد. نیاز است که دو شاخه اصلی تحقیق، تشویق شوند: (۱) بهبود رفتار چاپ برای مواد غیر پلاستیکی و (۲) درک دقیق اثر متغیرهای فرآیند و بهینه سازی آنها. حوزه اول شامل جنبه های زیادی است که عملکرد چاپگر، نرم افزار برش و تولید کد G باعث می شود رفتار چاپگر با ویژگی های خاص غذا سازگارتر شود، در حالی که بخش دوم به هر جنبه ای که مربوط به تاثیر متغیرهای فرآوری بر کیفیت محصولات غذایی چاپ سه بعدی است، ارتباط دارد. به علاوه جنبه بصری و ثبات کیفیت در طول زمان یا فرایند بعد از تولید، مانند پخت و پز، سرخ کردن عمیق و نگهداری در یخچال و غیره از اهمیت ویژه ای برخوردار

- 23 C.A. Hamilton, G. Alici, M. in het Panhuis, J. Food Eng., 220, 83 (2018).
24. M. Lille, A. Nurmela, E. Nordlund, S. Metsä-Kortelainen, N. Sozer, J. Food Eng., 220, 20(2018).
25. V. Vancauwenberghe, V.B.M. Mbong, E. Vans-treels, P. Verboven, J. Lammertyn, B. Nicolai, J. Food Eng., 1 (2017).
26. RepRap, 2017. Stepper Motor. http://reprap.org/wiki/Stepper_motor.
27. J. Sun, W. Zhou, L. Yan, D. Huang, L.-y. Lin, J. Food Eng., 220, 1 (2018).
28. S. Junk, C. Kuen, In: Procedia 26th CIRP Design and Conference, 430 (2016).
29. V. Vancauwenberghe, L. Katalagarianakis, Z. Wang, M. Meerts, M. Hertog, P. Verboven, P. Moldenaers, M.E. Hendrickx, J. Lammertyn, B. Nicolai, Innov. Food Sci. Emerg. Tech. 42, 138 (2017).
30. A. Derossi, R. Caporizzi, D. Azzollini, C. Severini, J. Food Eng. 220, 65 (2018).
31. S. Mantihal, S. Prakash, F. Condi Godoi, B. Bhandari, Innov. Food Sci. Emerg. Tech. 5, 123 (2018).
32. Y. Jin, Y. He, G. Fu, A. Zhang, J. Du, Robotics and Computer-Integrated Manufacturing 48, 132 (2017).
33. Ultimaker, (2018) <https://ultimaker.com/>
34. Slic3r, (2018) <https://slic3r.org>.
35. Marlin, (2018) <http://marlinfw.org/>.
36. C. Severini, A. Derossi, I. Ricci, R. Caporizzi, A. Fiore, J. Food Eng., 220, 89 (2018).
9. X. Wang, M. Zhang, L. Zhang, J. Xu, X. Xiao, X. Zhang, Mater. Today Commun., 31, 103263 (2018).
10. Z. Liu, M. Zhang, B. Bhandari, C. Yang, J. Food Eng., 220, 76 (2018).
11. F. Yang, M. Zhang, B. Bhandari, Y. Liu, LWT- Food Sci. Tech., 87, 67 (2018).
12. C. Severini, A. Derossi, D. Azzollini, Innov. Food Sci. Emerg. Tech. 38, 281 (2016).
13. C. Le Tohic, J.J. O'Sullivan, K.P. Drapala, V. Chartrin, T. Chan, A.P. Morrison, J.P. Kerry, A.L. Kelly, J. Food Eng., 220, 56 (2018).
14. S. Holland, T. Foster, W. MacNaughtan, C. Tuck, J. Food Eng., 220, 12 (2018).
15. Ontwerp, C.M., (2018) http://www.michielcornelissen.com/portfolio_page/xoco-chocolate-printer/
16. B.S. Madeira, C.Z. Fraga, C. Bonin, D. Lohmann, D.C. Lencina, A. Da costa Sabino Netto, Mater. Res. 20, (2018).
17. N. T. Khiet, L. K. Lam, P. Q. Phong, Inter. Res. J. Eng. Tech., 10(10), 465 (2023).
18. A. Saygın Ogulmuş, A. Çakan, M. Tinkır, Inter. J. Sci. Tech. Res., 5(12), 140 (2016).
19. F. Pati, D.H. Ha, J. Jang, H.H. Han, J.W. Rhie, D.W. Cho, Biomaterials 62, 164 (2015).
20. M. Lanaro, D.P. Forrestal, S. Scheure, D.J. Slinger, S. Liao, S.K. Powell, M.A. Woodruff, J. Food Eng., 13 (2017).
21. M. Lanaro, D.P. Forrestal, S. Scheurer, D.J. Slinger, S. Liao, S.K. Powell, M.A. Woodruff, J. Food Eng., 215, 13 (2017).
22. H.W. Kim, H. Bae, H.J. Park, J. Food Eng., 215, 23 (2017).



Common 3D printer configurations in the food industry

Hannan Lashkari^{1*}, Sheida Esmaielzadeh^{2,3}

¹ Department of Food Science and Technology, Zard.C., Islamic Azad University, Zarindasht, Iran.

² Department of Chemistry, Dar.C., Islamic Azad University, Darab, Iran.

³ Sadra Additive Manufacturing Laboratory, Chemical, Petroleum & Polymer Engineering Research Center, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Abstract: 3D printing is a new technology in the food industry that is categorized as an additive manufacturing method and is an innovative alternative to conventional technologies in food production. This technology offers freedom in customized production and greater interaction in product design based on customer demand. Given the advantages provided over traditional methods, 3D printing production is increasingly attracting the attention of academia, business, and industry, and it is not surprising that it may replace today's methods for food production in the near future. This technology offers the possibility of manufacturing objects with complex geometries in a single production phase through creativity-based innovation. These study discuss the main hardware and software components of 3D printers. Initially, it introduces various configurations of 3D printers, including cartesian, delta, polar, and scara, and then refers to the most common ones in the food industry. In the following, the stepper motor, computer-aided design systems, basic information about the operating system, and G codes, each of which is an essential part of the hardware and software of printers, will be discussed and examined.

Keywords: Structural configuration, Custom production, 3D printer, Additive manufacturing, Food industry.

مروری کوتاه بر استفاده از نانو مواد در درمان زخم های دیابتی

راضیه سنجری^۱، محسن فروزان فر^{۲*}، فاطمه هنرآسا^۳، محمدامین عدالت منش^۱، حیدر اقابابا^۴

^۱ گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
^۲ گروه زیست شناسی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران.
^۳ گروه شیمی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
^۴ گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران.

چکیده: زخم های پوستی و کاهش زمان بهبود آن ها، یکی از جنبه های مهم پزشکی محسوب می شوند. ترمیم زخم به عنوان یک فرایند طبیعی زیستی، شامل ارتباط متقابل فرایندهای سلولی در مرحله ی تحقیق و برنامه ریزی شده از نظر توالی و بازه های زمانی است و هر گونه نقص در این فرایند موجب به تاخیر افتادن بهبود زخم می شود. زخم های دیابتی یکی از عوارض شایع دیابت هستند که به دلیل اختلال در جریان خون و عملکرد ایمنی بدن ایجاد می شوند. درمان این زخم ها به دلیل پیچیدگی های بالینی و نیاز به ترمیم موثر بافت، چالش برانگیز است. در سال های اخیر، نانومواد به عنوان گزینه ای نویدبخش در درمان زخم های دیابتی معرفی شده اند. نانومواد با ویژگی های منحصر به فرد خود، از جمله نسبت سطح به حجم بالا و خواص فیزیکی و شیمیایی خاص، می توانند به عنوان ابزارهای موثر در ترمیم زخم ها عمل کنند. این مواد شامل نانوذرات فلزی (مانند نقره و طلا)، نانولوله های کربنی و نانوکامپوزیت های پلیمری هستند که هریک به شیوه ای خاص در فرایند ترمیم زخم ها نقش دارند. مکانیسم های عمل نانومواد شامل خاصیت ضد عفونی کنندگی، تحریک ترمیم بافت و کنترل التهاب است. همچنین، استفاده از نانومواد در پانسمان های پیشرفته و سیستم های دارورسانی هدفمند می تواند به تسریع روند بهبودی زخم ها کمک کند. با این حال، چالش هایی نظیر سمیت و هزینه تولید باید مورد توجه قرار گیرد. این مطالعه به مروری بر کاربردهای بالینی نانو مواد در درمان زخم های دیابتی و بهبود نتایج درمانی می پردازد.

واژگان کلیدی: نانومواد، زخم، دیابت، ترمیم، التهاب.

mforozaanfar@yahoo.com

پوست به عنوان مانع اصلی بین محیط داخلی و خارجی، اندام های داخلی را از عوامل بیماری زای خارجی و عوامل محیطی محافظت می کند. با این حال، هنگامی که این سد محافظ به دلیل آسیب، جراحی یا بیماری های مزمن به خطر می افتد، نقطه ورودی برای عوامل بیماری زا مانند استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین^۱ و سودوموناس آئروژینوزا^۲ ایجاد می شود [۳].

۱- مقدمه

پوست، به عنوان بزرگترین اندام بدن انسان، دارای ساختارهای پیچیده و چندمنظوره ای است که نقش های اساسی از جمله محافظت در برابر تهدیدات فیزیکی، شیمیایی و زیستی، حس، تنظیم دما و حفظ تعادل هیدراتاسیون را ایفا می کنند [۱،۲].

^۱ Methicillin resistant staph aureus, MRSA

^۲ Pseudomonas aeruginosa

نفوذپذیری غشایی تغییر یافته باکتری‌ها که جذب آنتی‌بیوتیک را کاهش می‌دهد؛ ۴. پمپ‌های افلاکس به طور فعال آنتی‌بیوتیک‌ها را دفع می‌کنند و غلظت داروی داخل سلولی را کاهش می‌دهند؛ ۵. ریزمحیط محافظ، یک جایگاه محافظ برای باکتری‌ها فراهم می‌کند و به باکتری‌ها اجازه می‌دهد تا از پاسخ‌های ایمنی فرار کنند و حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنها را کاهش می‌دهد [۱۳].

علاوه بر این، استفاده سیستمیک از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند به دلیل عملکرد غیر اختصاصی و استفاده طولانی مدت، منجر به اثرات نامطلوب و ایجاد مقاومت دارویی شود [۱۷]. علاوه بر این، درمان موفقیت‌آمیز عفونت‌های زخم نه تنها به کنترل مؤثر عفونت، بلکه به بهبود زخم برای بازبانی یکپارچگی و عملکرد پوست نیز نیاز دارد [۱۸]. در نتیجه، نیاز مبرمی به رویکردهای درمانی نوآورانه وجود دارد که بتوانند به طور مؤثر زخم‌های آلوده به باکتری را درمان کنند.

دیابت به عنوان یک بیماری مزمن و شایع در سطح جهانی، تأثیرات عمیقی بر سلامت عمومی دارد. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، تعداد مبتلایان به دیابت در سال ۲۰۱۹ به حدود ۴۶۵ میلیون نفر رسید و پیش بینی می‌شود که این رقم تا سال ۲۰۴۵ به ۷۰۰ میلیون نفر افزایش یابد [۱۹]. دیابت نه تنها بر قند خون تأثیر می‌گذارد، بلکه عوارض متعددی را نیز به همراه دارد که یکی از جدی‌ترین آن‌ها زخم‌های دیابتی است. این زخم‌ها معمولاً در نواحی پا و اندام‌های تحتانی ایجاد می‌شوند و می‌توانند منجر به عفونت‌های شدید، بستری شدن در بیمارستان و حتی قطع عضو شوند [۲۰].

زخم‌های دیابتی به دلیل اختلال در جریان خون و کاهش حس در نواحی آسیب دیده، به راحتی عفونی می‌شوند. این زخم‌ها معمولاً به درمان‌های معمولی پاسخ نمی‌دهند و نیازمند رویکردهای ویژه‌ای هستند. طبق گزارشات، حدود ۱۵ تا ۲۵ درصد از بیماران دیابتی در طول عمر خود دچار زخم‌های دیابتی می‌شوند که این مسئله نه تنها کیفیت زندگی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد بلکه هزینه‌های درمانی بالایی را نیز برای سیستم‌های بهداشتی ایجاد می‌کنند [۲۱]. این زخم‌ها اغلب به دلیل نارسایی در جریان خون و آسیب‌های عصبی ناشی از دیابت ایجاد می‌شوند. در نتیجه، این زخم‌ها به طور معمول دیر بهبود

این عوامل بیماری‌زا می‌توانند منجر به عفونت زخم شوند و در نتیجه عوارضی مانند زخم‌های التیام‌نیافته، سپسیس و حتی مرگ ایجاد کنند. به‌ویژه در افرادی که بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت دارند، عفونت‌های زخم می‌توانند به راحتی مزمن شوند، زیرا دیابت می‌تواند از طریق اختلال در رگ‌زایی، نوروپاتی و اختلال عملکرد سیستم ایمنی، بهبود زخم را مختل کند [۴]. زخم‌های مزمن اغلب با التهاب پایدار، تشکیل بیوفیلم و نکروز بافت مشخص می‌شوند که در نهایت مانع بسته شدن زخم و بازسازی بافت می‌شود [۵، ۶، ۷].

اگر عفونت‌های مزمن زخم‌ها درمان نشوند، می‌توانند منجر به عوارض جدی از جمله افزایش خطر قطع عضو، عفونت‌های سیستمیک، طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان و کاهش قابل توجه کیفیت زندگی شوند. زخم‌های عفونی یک ریز محیط غیرطبیعی ایجاد می‌کنند که درمان را پیچیده می‌کند. ویژگی‌های کلیدی این ریز محیط عمدتاً شامل افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن، هیپوکسی و تشکیل بیوفیلم است [۸].

در ابتدا، پاسخ ایمنی باعث ایجاد پاسخ التهابی حاد می‌شود که با آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و جذب سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مشخص می‌شود. اگرچه این سلول‌ها برای پاکسازی پاتوژن ضروری هستند، اما می‌توانند از تنظیم خارج شوند و منجر به تولید بیش از حد مولکول‌های رادیکال آزاد و تشدید آسیب بافتی شوند. عفونت‌های مداوم باعث تجمع باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم می‌شوند، جایی که مواد پلیمری خارج سلولی متابولیسم باکتری‌ها را کاهش داده و مقاومت در برابر درمان‌های مرسوم را افزایش می‌دهند [۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲] و ریشه‌کنی عفونت‌ها را دشوار می‌کنند [۱۳].

روش‌های سنتی مراقبت از زخم برای مدیریت عفونت‌ها به شدت به آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک [۱۴] و پانسمان‌های معمولی [۱۵] متکی هستند. با این حال، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تشکیل بیوفیلم و سمیت‌های سیستمیک اغلب اثربخشی آنها را محدود می‌کند. مکانیسم‌های اساسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی چندوجهی هستند [۱۶]، از جمله: ۱. باکتری‌ها آنزیم‌هایی مانند بتالاکتاماز تولید می‌کنند که آنتی‌بیوتیک‌ها را تجزیه می‌کنند؛ ۲. جهش در محل‌های هدف آنتی‌بیوتیک‌ها، آنها را بی‌اثر می‌کند؛ ۳.

استفاده از روش های پیشرفته مانند درمان فتودینامیک ضدباکتریایی و نانوذرات، به ویژه در بیماران دیابتی با بیماری های همراه، می تواند به بهبود زخم ها کمک کند. ادغام این روش ها برای مقابله با چالش هایی مانند هیپوکسی و استرس اکسیداتیو ضروری است تا نتایج بالینی موثری حاصل شود [۲۸].

در سال های اخیر، ظهور نانوزیم ها، نانومواد با ویژگی ها و فعالیت های شبه انزیم طبیعی، توجه زیادی به خود جلب کرده است. به عنوان یک گزینه امیدوارکننده در زیست پزشکی، وسعت کاربرد آن به سرعت در حال افزایش است و مکانیسم های مختلفی برای تسریع بهبود زخم، مانند اثرات آنتی اکسیدانی، اثرات ضدباکتریایی، تقویت رگ زایی دارد. در مواجهه با نقص های ذاتی نانوزیم ها، مواد کامپوزیتی نانوزیم های چندمنظوره جدید نیز به طور مداوم توسعه یافته اند. این یک روش جدید برای بهبود پای زخم دیابتی است [۲۹].

این مطالعه به بررسی انواع نانومواد، مکانیسم های عمل و کاربردهای بالینی آن ها در درمان زخم های دیابتی می پردازد. همچنین چالش ها و محدودیت های موجود در استفاده از این مواد نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. امید است که با پیشرفت فناوری و تحقیقات بیشتر، نانومواد بتوانند به عنوان یک راهکار موثر در درمان زخم های دیابتی مورد استفاده قرار گیرند. تفاوت این مطالعه مروری با مطالعات مروری دیگر در این است که این مطالعه به طور خاص بر روی نانو مواد و کاربردهای آن ها در درمان زخم های دیابتی تمرکز دارد، در حالی که بسیاری از مقالات مروری دیگر ممکن است به بررسی کلی درمان های زخم یا روش های درمانی مختلف بپردازند.

۲- پانسمان

زخم های دیابتی نه تنها به دلیل زمان طولانی بهبودی، بلکه به دلیل خطر بالای عفونت و احتمال بروز عوارض جانبی از جمله قطع عضو و حتی مرگ، چالش های زیادی را به سیستم های بهداشتی و بیماران تحمیل می کنند. روش های درمانی سنتی که بر پایه پانسمان های ساده و استفاده از آنتی بیوتیک ها بودند، در بسیاری از موارد ناکارآمد بوده و از کاهش نرخ عفونت جلوگیری نمی کنند. همچنین، زخم های دیابتی به محیطی مرطوب و

می یابند و به مراقبت های خاص نیاز دارند [۲۳]. زخم های پای دیابتی به دلیل شیوع بالا، نیازمند رویکردهای درمانی نوآورانه هستند. فیروبلاست ها با نقش کلیدی در بهبود زخم تحت تاثیر شرایط هیپرگلیسمی قرار می گیرند. استفاده از داربست های نانوفیبری الکتروریسی شده می تواند به بهبود عملکرد فیروبلاست ها و تسریع روند بهبود زخم کمک کند [۲۴].

درمان زخم های دیابتی یک چالش بزرگ است که نیازمند رویکردهای نوین و موثر است. روش های سنتی درمان شامل استفاده از پانسمان های معمولی، آنتی بیوتیک ها و جراحی هستند، اما این روش ها همیشه نتایج مطلوبی ندارند و ممکن است زمان زیادی برای بهبودی نیاز باشد. بنابراین، پژوهشگران به دنبال راهکارهای جدیدی هستند که بتوانند به بهبود سریع تر و موثرتر زخم ها کمک کنند [۲۵].

در سال های اخیر، نانومواد به عنوان یک گزینه نویدبخش در درمان زخم های دیابتی شناخته شده اند. نانومواد شامل ساختارهایی با ابعاد نانو هستند که خواص فیزیکی و شیمیایی خاصی دارند. این مواد می توانند با افزایش سطح تماس با بافت زخم، افزایش سرعت ترمیم و کاهش عفونت ها، نقش مهمی در فرایند بهبودی ایفا کنند [۲۶]. نانو ذرات فلزی مانند نقره و طلا به دلیل خاصیت ضدعفونی کنندگی خود، مورد توجه ویژه ای قرار گرفته اند. علاوه بر نانوذرات فلزی، نانولوله های کربنی و پلیمرهای نانوکامپوزیتی نیز به عنوان حامل های دارویی و سیستم های دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار می گیرند. این مواد می توانند داروها را به صورت هدفمند به محل زخم منتقل کنند و همچنین با تحریک فرایندهای ترمیم بافت، بهبودی را تسریع کنند [۲۷]. استفاده از این نانومواد در پانسمان های پیشرفته می تواند به کاهش زمان بهبودی و همچنین کاهش خطر عفونت کمک کند.

با این حال، استفاده از نانومواد در درمان زخم های دیابتی چالش هایی نیز دارد. یکی از مهم ترین چالش ها، سمیت بالقوه این مواد است که ممکن است بر روی سلول های سالم تاثیر منفی بگذارد [۲۸]. همچنین، هزینه تولید و مقیاس پذیری این مواد نیز مورد توجه قرار گیرد تا بتوانند به صورت گسترده در درمان زخم های دیابتی مورد استفاده قرار گیرند.

پایدار برای تسریع در روند بهبود نیاز دارند، که روش های قدیمی نمی توانند این شرایط را به درستی فراهم کنند [۲۵].

خصوصیات پانسمان ایده آل در ادامه آورده شده است: ۱. قادر به حفظ رطوبت در محل زخم و جذب ترشح اضافی است. ۲. فاقد ذرات و آلاینده های سمی است. ۳. غیر سمی است و ایجاد آلرژی نمی کند. ۴. قادر به محافظت از زخم در برابر صدمات بیشتر است. ۵. بدون صدمه به زخم قابل تعویض است. ۶. غیر قابل نفوذ در برابر باکتری هاست. ۷. عایق حرارتی است. ۸. امکان تبادل گازی را فراهم می کند. ۹. راحت و سازگار است. ۱۰. کمتر به تعویض پانسمان نیاز است. ۱۱. مقرون به صرفه است [۳۰].

استفاده از پانسمان های پیشرفته در دهه های اخیر به عنوان یکی از موثرترین راهکارها برای بهبود زخم های دیابتی مطرح شده است. این پانسمان ها با ویژگی هایی همچون حفظ رطوبت، خاصیت ضدباکتریایی، قابلیت جذب بالا و تسهیل در رشد بافت جدید، به درمان زخم های دیابتی کمک می کنند. از مهم ترین پانسمان های پیشرفته ای که امروزه در درمان زخم دیابتی استفاده می شود می توان به پانسمان های هیدروژل، هیدروکلوئید، فوم و نانوپانسمان ها و .. اشاره کرد [۳۱-۳۲]. در ادامه به بررسی هریک پرداخته خواهد شد.

۲-۱- پانسمان هیدروژل

پانسمان های هیدروژل از مواد پایه آب تشکیل شده اند و ساختاری ژل مانند دارند که برای حفظ رطوبت در زخم های خشک و نیمه خشک ایده آل هستند. این پانسمان ها معمولاً از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی مانند پلی وینیل الکل، پلی آکریل آمید و ژلاتین ساخته می شوند و توانایی بالایی در جذب و حفظ رطوبت دارند. رطوبت در زخم از یک طرف از خشک شدن سطح زخم جلوگیری می کند و از طرف دیگر، با ایجاد محیطی مرطوب به سلول های جدید کمک می کند تا به راحتی رشد کرده و به بهبودی زخم کمک کنند. پانسمان های هیدروژل، با ساختاری ژلاتینی و توانایی جذب بالای رطوبت، برای درمان طیف گسترده ای از زخم ها، به ویژه زخم های خشک و زخم هایی که به رطوبت اضافی نیاز دارند، بسیار مناسب هستند. این پانسمان ها با

ایجاد یک محیط مرطوب بر روی سطح زخم، به نرم شدن بافت های مرده و نکروزه کمک کرده و فرآیند ترمیم را تسریع می بخشند. علاوه بر این، پانسمان های هیدروژل با کاهش درد و ناراحتی بیمار، کیفیت زندگی آن ها را بهبود می بخشند. به همین دلیل، این نوع پانسمان ها برای درمان زخم های دیابتی با ترشح کم و زخم هایی که دچار بافت مرده هستند، بسیار مفید می باشند. با استفاده از پانسمان های هیدروژل، می توان به طور موثر به ترمیم زخم ها کمک کرده و از عوارض احتمالی آن ها جلوگیری کرد [۳۳-۳۴].

در مجموع می توان گفت که پانسمان های هیدروژل به دلیل داشتن ساختار پایه آب، ویژگی های منحصر به فرد زیر را دارند که آن ها را برای درمان زخم های دیابتی مناسب می سازد:

۱. حفظ رطوبت زخم: هیدروژل ها با حفظ رطوبت زخم، از خشک شدن آن جلوگیری می کنند و شرایط مناسب برای رشد بافت جدید را فراهم می کنند. این محیط مرطوب باعث می شود که روند بهبودی زخم سریع تر پیش برود.

۲. کاهش درد: ساختار ژل مانند این پانسمان ها باعث می شود که تماس پانسمان با سطح زخم کمترین تحریک را ایجاد کرده و به کاهش درد کمک کند. بسیاری از بیماران دیابتی با مشکلات درد در ناحیه زخم مواجه اند. پانسمان های هیدروژل در کاهش این درد بسیار موثر هستند.

۳. جلوگیری از چسبندگی به زخم: این پانسمان ها به دلیل ساختار نرم و مرطوب، به سطح زخم نمی چسبند و تعویض آن ها بدون درد و آسیب به بافت زخم انجام می شود. این ویژگی به خصوص برای بیمارانی که نیاز به تعویض پانسمان های مکرر دارند، بسیار مفید است.

۴. خواص خنک کنندگی: استفاده از پانسمان های هیدروژل می تواند دمای زخم را کاهش دهد و احساس خنکی ایجاد کند که این امر در کاهش التهاب و درد موثر است [۳۵].

هرچند پانسمان های هیدروژل ویژگی های مثبتی دارند، اما معایب و محدودیت هایی نیز در استفاده از آن ها وجود دارد که در ادامه به آنها اشاره می شود. یکی از چالش های اصلی پانسمان های هیدروژل قیمت بالای آن هاست که باعث می شود این روش

درمان برای برخی از بیماران از لحاظ اقتصادی غیرقابل دسترسی باشد. همچنین به دلیل ساختار مرطوب، اگر پانسمان هیدروژل به درستی تعویض نشود، احتمال بروز عفونت در زخم وجود دارد. از طرف دیگر، پانسمان‌های هیدروژل برای زخم‌های سطحی و نیمه‌خشک مناسب‌تر هستند و در زخم‌های عمیق و عفونی کارایی کمتری دارند [۳۳-۳۴].

مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که استفاده از پانسمان‌های هیدروژل می‌تواند زمان بهبودی زخم‌های دیابتی را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. در یک مطالعه که در مجله تخصصی زخم‌های دیابتی منتشر شده است، نشان داده شد که بیماران دیابتی که از پانسمان‌های هیدروژل استفاده کردند، به‌طور میانگین ۳۵ درصد سریع‌تر از بیماران با روش‌های سنتی بهبود یافتند. همچنین، میزان رضایت بیماران از لحاظ کاهش درد و راحتی در استفاده از این پانسمان‌ها بسیار بالا گزارش شده است. در نتیجه، پانسمان‌های هیدروژل به عنوان یکی از گزینه‌های مؤثر در درمان زخم‌های دیابتی شناخته می‌شوند، به شرط آنکه برای زخم‌های سطحی و با رعایت اصول بهداشتی استفاده شوند [۲۳].

۲-۲- پانسمان هیدروکلوئید

پانسمان‌های هیدروکلوئید یکی دیگر از انواع پانسمان‌های پیشرفته‌ای هستند که برای درمان زخم‌های دیابتی به کار می‌روند. این پانسمان‌ها از لایه‌ای نیمه‌شفاف و منعطف تشکیل شده‌اند که دارای مواد ژله‌ای مانند کربوکسی‌متیل سلولز، ژلاتین و پکتین هستند. این مواد در تماس با ترشحات زخم به ژل تبدیل شده و رطوبت مناسبی را برای زخم فراهم می‌کنند. پانسمان‌های هیدروکلوئید می‌توانند به مدت چند روز بر روی زخم باقی بمانند و از عفونت و خشک شدن زخم جلوگیری کنند [۳۶].

در مجموع می‌توان گفت که پانسمان‌های هیدروکلوئید ویژگی‌های منحصر به فردی دارند که آن‌ها را برای زخم‌های دیابتی با شرایط خاص مناسب می‌سازد. در ادامه به بررسی این ویژگی‌ها پرداخته می‌شود.

۱. ایجاد محیط مرطوب برای زخم: این پانسمان‌ها به دلیل تبدیل شدن به ژل در تماس با ترشحات، رطوبت زخم را حفظ کرده و از

خشک شدن زخم جلوگیری می‌کنند. این محیط مرطوب به رشد سلول‌های جدید کمک کرده و فرایند بهبود را تسریع می‌کند.

۲. جذب ترشحات اضافی: پانسمان‌های هیدروکلوئید قابلیت بالایی در جذب ترشحات زخم دارند و برای زخم‌هایی که ترشحات متوسط تا زیاد دارند، بسیار مناسب هستند. جذب این ترشحات به جلوگیری از رشد باکتری‌ها و کاهش احتمال عفونت کمک می‌کند.

۳. قابلیت تعویض کمتر: این پانسمان‌ها به دلیل ساختار محکم و مقاوم می‌توانند چند روز بر روی زخم باقی بمانند و نیاز به تعویض مکرر ندارند. این ویژگی نه تنها راحتی بیشتری برای بیمار فراهم می‌کند، بلکه از آسیب به بافت جدید زخم جلوگیری می‌کند.

۴. محافظت از زخم در برابر باکتری‌ها و آلودگی: لایه بیرونی پانسمان هیدروکلوئید ضدآب است و می‌تواند از ورود باکتری‌ها و آلودگی به داخل زخم جلوگیری کند، در حالی که اجازه می‌دهد بخار آب از پانسمان خارج شود [۳۷].

هرچند پانسمان‌های هیدروکلوئید ویژگی‌های مناسبی برای زخم‌های دیابتی دارند، اما معایب و محدودیت‌هایی نیز برای آنها وجود دارد که شامل موارد زیر است.

بوی نامطبوع: در برخی موارد، به دلیل تجمع ترشحات در زیر پانسمان، بوی نامطبوعی ایجاد می‌شود که ممکن است برای بیمار ناخوشایند باشد.

مناسب نبودن برای زخم‌های عفونی شدید: این پانسمان‌ها برای زخم‌های عفونی شدید مناسب نیستند، زیرا در صورت تجمع عفونت، تغییر پانسمان به‌موقع دشوار می‌شود و خطر گسترش عفونت را افزایش می‌دهد.

احتمال تحریک پوست اطراف زخم: در برخی موارد، استفاده طولانی‌مدت از پانسمان‌های هیدروکلوئید ممکن است باعث تحریک و حساسیت در پوست اطراف زخم شود [۳۸].

مطالعات متعددی درباره تأثیر پانسمان‌های هیدروکلوئید بر زخم‌های دیابتی انجام شده است. در یک پژوهش منتشر شده در مجله بین‌المللی زخم‌های دیابتی، نشان داده شد که بهبود زخم‌های بیماران مبتلا به دیابت که از پانسمان‌های هیدروکلوئید

استفاده کردند، به طور میانگین ۴۰ درصد سریع‌تر از بیمارانی بود که از روش‌های سنتی پانسمان استفاده کرده بودند. همچنین، این مطالعه نشان داد که میزان عفونت در بیماران با پانسمان‌های هیدروکلوئید به طرز چشم‌گیری کاهش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پانسمان‌های هیدروکلوئید می‌توانند به عنوان یک گزینه موثر و کم‌درد برای بیماران دیابتی در درمان زخم‌هایشان استفاده شوند، به خصوص در مواردی که زخم عفونی نبوده و نیاز به محافظت طولانی‌مدت دارد [۳۶].

۲-۳- پانسمان فوم

پانسمان‌های فوم در برابر اکسیژن و بخار آب نفوذپذیر هستند. آنها معمولاً دارای یک لایه آبگریز هستند که فضای بسته را فراهم می‌کند و برخی از آنها دارای چسب هستند که باعث سهولت در استفاده می‌شود. آنها می‌توانند فقط مقادیر محدودی از ترشحات زخم را جذب کنند، بنابراین ممکن است لازم باشد هر دو تا سه روز یا حتی بیشتر زمانی که ترشح زیاد است، تعویض شوند. پانسمان‌های فوم به طور ایده آل برای زخم‌های با ترشح متوسط مناسب هستند. به عنوان مثال پس از جراحی سطحی و زخم‌های مزمن. از طرفی پانسمان‌های فوم با ایجاد یک لایه ضربه گیر می‌توانند فشار را در ناحیه برجستگی‌های استخوانی کاهش دهند و به همین دلیل به عنوان پانسمان محافظ مورد استفاده قرار می‌گیرند [۳۹].

۲-۴- پانسمان آلژینات

فیبرهای آلژینات دارای خواص تبادل یونی هستند. در تماس با ترشح زخم، یون کلسیم در فیبر با یون‌های سدیم در مایع بدن جایگزین می‌شود. در نتیجه یک قسمت از فیبر، آلژینات سدیم می‌شود. آلژینات سدیم محلول در آب است. این تبادل یون باعث تورم فیبر و ایجاد ژل در سطح زخم می‌شود. علاوه بر این ویژگی منحصر به فرد، فیبرهای آلژینات یکی از مواد ایده آل برای تولید پوشش‌های مرطوب کننده برای پانسمان زخم می‌باشند. پانسمان آلژینات چسبنده نیست و استفاده از آن آسان است. همچنین دفعات تعویض پانسمان کم است. از آنجا که پانسمان آلژینات هیدروفیل است، ۳۰-۲۰ برابر وزن مایع زخم را جذب می‌کند. این پانسمان، تشکیل بافت اپیتلیوم و گرانولاسیون

را افزایش می‌دهد. از پانسمان آلژینات ۴۴، برای زخم‌های ضخیم، زخم‌های توخالی، زخم‌های خون ریزی کرده متوسط و شدید و زخم‌های عفونی استفاده می‌شود. این پانسمان، به لخته شدن کمک می‌کند. یون کلسیم آزاد شده توسط پانسمان، سبب فعال شدن ماده پروترومبین است که باعث انعقاد می‌شود. اگر چه پانسمان‌های آلژینات خواص ضد باکتری ندارند، اما باکتری‌ها می‌توانند به صورت غیرفعال در داخل ژل قرار می‌گیرند و با تعویض پانسمان حذف شوند [۴۰-۴۱].

۲-۵- فیلم شفاف

در مراقبت از زخم، فیلم‌های نیمه رسانا (فیلم‌های شفاف) با جلوگیری از انتقال باکتری‌های هوا به زخم، اجازه تبادل گاز بین زخم و محیط را می‌دهد. ساختار نیمه رسانای فیلم‌ها باعث می‌شود تا بخش زیادی از رطوبت از طریق فیلم منتقل شود. اما از جذب ترشحات زخم جلوگیری می‌کند. بنابراین، فیلم‌ها نسبتاً مفید هستند و در هنگام استفاده از آنها هیچ ناراحتی ایجاد نمی‌کنند. از آنجا که شفاف هستند، قسمت زخمی به طور مستقیم مشاهده می‌شود. از فیلم شفاف در زخم‌های جراحی، سوختگی سطحی، زخم بستر و ناحیه کاتتر داخل وریدی می‌توان استفاده کرد. پانسمان فیلم شفاف به اتولیز زخم‌های نابالغ کمک می‌کند. این پانسمان سبک و انعطاف پذیر است. همچنین با اعمال پانسمان بر روی زخم از آسیب به زخم در اثر اصطکاک جلوگیری کند [۴۲-۴۱].

۲-۶- پانسمان‌های نانو و پلیمری

پانسمان‌های نانو و بیوپلیمری از جدیدترین و پیشرفته‌ترین نوع پانسمان‌ها برای درمان زخم‌های دیابتی محسوب می‌شوند که با استفاده از فناوری نانو و مواد بیوپلیمری ساخته شده‌اند. این پانسمان‌ها معمولاً از موادی مانند کیتوسان، آلژینات و پلی‌کاپرولاکتون ساخته می‌شوند که با محیط زیستی و بافت انسانی سازگاری خوبی دارند. نانوذرات به کاررفته در این پانسمان‌ها قابلیت ضدباکتریایی و ضدالتهابی دارند و می‌توانند به طور موثری از بروز عفونت جلوگیری کنند. در برخی از این پانسمان‌ها از نانوذرات نقره نیز استفاده می‌شود که به دلیل خواص ضدباکتریایی و ضدقارچی، به افزایش سرعت بهبود زخم کمک

می‌کند [۲۳]. این پانسمان‌ها نه تنها به عنوان یک پوشش محافظ عمل می‌کنند، بلکه با دارا بودن خواص ضد باکتریایی، به طور فعال با عفونت‌ها مبارزه کرده و از گسترش آن‌ها جلوگیری می‌کنند.

علاوه بر این، قابلیت جذب ترشحات و حفظ رطوبت مناسب زخم، محیطی ایده آل برای ترمیم بافت فراهم می‌آورد. همچنین، نانوذرات موجود در این پانسمان‌ها با تحریک سلول‌های ترمیمی، سرعت بهبود زخم را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند. به عبارت دیگر، پانسمان‌های نانویی با تلفیق فناوری نانو و علم پزشکی، راهکارهای نوینی را برای درمان موثر و سریع زخم‌های دیابتی ارائه می‌دهند و آینده‌ای روشن را برای بیماران رقم می‌زنند [۴۳-۴۴].

پانسمان‌های نانو و بیوپلیمری ویژگی‌های متعددی دارند که آن‌ها را به گزینه‌ای مناسب و کارآمد برای درمان زخم‌های دیابتی تبدیل کرده است. این ویژگی‌ها عبارت‌اند از:

۱. خاصیت ضدباکتریایی و ضدعفونی‌کننده قوی: یکی از ویژگی‌های مهم پانسمان‌های نانو، خاصیت ضدباکتریایی بالای آن‌ها به‌ویژه در زخم‌های عفونی است. این پانسمان‌ها به دلیل استفاده از نانوذرات مانند نقره، می‌توانند به طور موثری باکتری‌های بیماری‌زا را از بین برده و از بروز عفونت در زخم جلوگیری کنند.

۲. حفظ رطوبت مناسب و جذب ترشحات: ساختار بیوپلیمری این پانسمان‌ها به گونه‌ای است که می‌تواند ترشحات زخم را جذب کرده و محیطی مرطوب برای بهبود زخم ایجاد کند. این ویژگی به‌خصوص در زخم‌های دیابتی که نیاز به محیط مرطوب دارند، بسیار مؤثر است.

۳. تسریع در رشد و بازسازی بافت: استفاده از فناوری نانو در این پانسمان‌ها به دلیل فراهم آوردن محیطی مناسب، موجب تسریع رشد سلول‌های جدید و ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده می‌شود. نانوذرات همچنین می‌توانند از التهاب زخم جلوگیری کرده و روند بهبود را سریع‌تر کنند.

۴. سازگاری زیستی بالا: مواد بیوپلیمری مانند کیتوسان و آلژینات به طور طبیعی با بدن انسان سازگاری دارند و احتمال ایجاد

حساسیت یا التهاب را به حداقل می‌رسانند. این ویژگی باعث می‌شود که بیماران دیابتی که اغلب پوست حساسی دارند، به راحتی از این پانسمان‌ها استفاده کنند [۴۲].

با وجود مزایای بسیار پانسمان‌های نانو و بیوپلیمری، این پانسمان‌ها نیز محدودیت‌ها و معایبی دارند که در موارد خاص می‌تواند مشکلاتی ایجاد کند که در ادامه به این مشکلات اشاره می‌شود.

قیمت بالا: تولید پانسمان‌های نانو و بیوپلیمری به دلیل فناوری پیچیده به‌کاررفته در ساخت آن‌ها و هزینه بالای مواد اولیه، قیمت بالایی دارد. این امر می‌تواند استفاده از این پانسمان‌ها را برای برخی بیماران از لحاظ اقتصادی محدود کند.

احتمال بروز حساسیت در برخی موارد خاص: با وجود سازگاری زیستی بالا، برخی افراد ممکن است نسبت به مواد به‌کاررفته در ساخت این پانسمان‌ها حساسیت داشته باشند. اگرچه این موارد نادر هستند، اما نیاز به بررسی دقیق توسط پزشک دارند.

نیاز به تعویض منظم در صورت بروز عفونت شدید: اگرچه این پانسمان‌ها خاصیت ضدباکتریایی دارند، اما در صورت بروز عفونت شدید، نیاز به تعویض منظم دارند تا از تشدید عفونت جلوگیری شود [۴۴].

تحقیقات گسترده‌ای درباره تأثیر پانسمان‌های نانو و بیوپلیمری بر زخم‌های دیابتی انجام شده است. در مطالعه‌ای که در مجله بین‌المللی فناوری‌های زیستی پزشکی منتشر شده است، نشان داده شد که استفاده از پانسمان‌های نانو در بیماران دیابتی باعث کاهش ۵۵ درصدی زمان بهبود زخم در مقایسه با روش‌های سنتی شده است. این مطالعه همچنین نشان داد که بیماران با استفاده از این پانسمان‌ها به طور قابل توجهی درد کمتری تجربه کردند و نیاز به آنتی‌بیوتیک کمتری داشتند. در مطالعه‌ای دیگر که در مجله تخصصی زخم‌های دیابتی منتشر شد، استفاده از پانسمان‌های نانوذره‌ای حاوی نقره به میزان زیادی از بروز عفونت جلوگیری کرد و نتایج مثبتی در کاهش میزان ترشحات و التهاب زخم‌ها به همراه داشته است [۴۵].

پانسمان‌های نانو و بیوپلیمری به دلیل خواص ضدباکتریایی، سازگاری با بدن و قدرت بالا در جذب ترشحات، گزینه‌ای ایده‌آل

برای زخم‌های دیابتی عفونی و زخم‌هایی با ترشحات بالا هستند. این پانسمان‌ها می‌توانند زمان بهبود زخم را به میزان چشمگیری کاهش دهند و درد بیمار را کم کنند. اگرچه قیمت این پانسمان‌ها بالاست، اما در مواردی که زخم‌های دیابتی عمیق و عفونی باشند، استفاده از آن‌ها می‌تواند هزینه‌های طولانی‌مدت درمان را کاهش دهد.

۳- انواع نانومواد مورد استفاده برای زخم‌های دیابتی

نانوفناوری با ورود خود به عرصه‌های مختلف علمی تحولی شگرف را به وجود آورد. فناوری دستکاری مواد و ذرات در مقیاس نانومتر یعنی قطر ۱-۱۰۰ نانومتر یا به عبارت دیگر مولکول به مولکول یا حتی اتم به اتم. از این ریز ذرات فعالیت موثرتری قابل انتظار است و شناخته‌ترین علت می‌تواند افزایش نسبت سطح به حجم باشد که منجر به افزایش سطح تماس و احتمال بیشتر برخورد بین ذرات نسبت واحد حجم باشد که تاثیر مثبتی روی فعال سازی مواد و واکنش‌ها خواهد داشت. از ارزشمندترین کاربردهای نانوفناوری نانوپزشکی و نانودارو بوده که بر سنتز ریز ذرات مختلف جهت استفاده‌های تشخیصی یا آمایش بیماران، ساخت رستپورهای مصنوعی و پیشرفت توالی یابی DNA با استفاده از نانو پورها، ژن درمانی، قابلیت اجرای مهندسی بافت و انتقال دارویی، بوده است. نانومولسیون، ریز ذرات، ریز لیپوزوم‌ها، فیتوزوم‌ها، نانو وزیکول‌ها و نانو لیزوزوم‌ها نام‌های آشنایی در دامنه‌ی نانومدیسین هستند [۴۳-۴۴]. یکی از زمینه‌هایی که توانست با استفاده از مواد نانومقیاس رشد چشمگیری نماید، بیوپزشکی است. به همین دلیل شاخه‌های مختلف بیوپزشکی همچون مهندسی بافت و سیستم رهایش دارو در سالهای اخیر محصولات بسیار متنوع و کاربردی را با بازده بالا تولید نموده‌اند. علت اصلی این رشد، استفاده از نانو داروهایی است که هر یک به نوبه خود تاثیر بسزایی را در درمان و ترمیم اعضای بدن انسان دارند [۴۳].

در ادامه برخی از مهمترین انواع نانومواد که در درمان زخم‌های دیابتی استفاده می‌شود مرور خواهد شد.

۳-۱- نانو مواد حاوی عصاره‌های طبیعی

گیاهان، موجودات دریایی و میکرو ارگانیسم‌ها در طبیعت فراوان هستند و بسیاری از عصاره‌های آنها پتانسیل درمانی دارند. عصاره‌های طبیعی گیاهانی مانند سیر، گیاه اوجن، خیار چنبر تلخ، درخت کاری، گل پربوش، درخت ارجون و خردل چینی از زمان‌های قدیم برای درمان دیابت استفاده می‌شده است [۴۶]. وقتی این مواد طبیعی ضد دیابت با نانو مواد ترکیب می‌شوند (یا در داخل آنها قرار می‌گیرند)، در مقایسه با وقتی که به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند، ممکن است اثرات ضد دیابتی بهتری مشاهده شود که به احتمال زیاد به دلیل افزایش زیست سازگاری و کاهش سمیت است. نانوذرات فعلی که برای بارگیری مواد طبیعی ضد دیابت استفاده می‌شوند، عمدتاً از عناصر معدنی مانند طلا، پلاتین، نقره و اکسید روی ساخته شده‌اند. نانوذرات پلاتین بارگذاری شده با عصاره برگ جینسینگ هندی یا گیلان زمستانی پس از تجویز با دوز ۱ میلی گرم در کیلوگرم وزن موش، در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین^۱، کاهش قابل توجهی در سطح گلوکز پلاسما ایجاد کردند [۴۷]. به طور مشابه، در مقایسه با درمان با عصاره برگ شاهی (۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) و انسولین (۱۰ واحد در کیلوگرم) وضعیت موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از الوکسان که نانوذرات اکسید روی غنی شده با دوز ۸ میلی گرم در دسی لیتر را دریافت کردند، به مراتب بهتر بود [۴۸]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نانوذرات معدنی بارگذاری شده با عصاره‌های گیاهان ضد دیابتی می‌توانند به عنوان عوامل ضد دیابت قوی مورد استفاده قرار گیرند.

۳-۲- نانو مواد حاوی انسولین نو ترکیب انسانی

گذشته از عصاره‌های طبیعی، چندین داروی ضد دیابت مصنوعی تایید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده، مانند سولفونیل اوره از، بی گوانیدها (مهارکننده‌های گلوکوزیداز/نشاسته)، تiazolidinediones (مواد محرک ترشح انسولین) و به ویژه انسولین نو ترکیب انسانی، برای کنترل سطح گلوکز خون در بیماران دیابتی استفاده می‌شوند [۴۶].

دو روش تجویز دارو وجود دارد. تزریق زیرجلدی و انتقال خوراکی دارو. داروهای مصنوعی با وزن مولکولی پایین را می‌توان به

¹ C₆₀H₁₅N₃O₇

مادون قرمز، یک روش غیرتهاجمی موثر برای درمان عفونت های زخم است که بهبود نفوذ بافت و ایمنی را فراهم می آورد [۵۴].

۳-۴- انواع دیگر از نانومواد مورد استفاده در درمان زخم های دیابتی

انواع دیگر از نانومواد مورد استفاده در درمان زخم های دیابتی شامل موارد زیر است.

۱. نانوذرات حاوی اسید نوکلئیک، این نانومواد می توانند ژن های مرتبط با ترمیم زخم را بیان کنند و به بهبود زخم های دیابتی مزمن کمک کنند.

۲. نانوذرات حاوی نیتریک اکسید، این نانومواد دارای خواص ضدباکتریایی و توانایی گشاد کردن عروق خونی هستند.

۳. نانوذرات حاوی کورکومین، کورکومین یک ترکیب با خواص ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی و ضدباکتریایی است که با استفاده از نانومواد به محل زخم منتقل می شود.

۴. نانوپوشش ها، نانوپوشش هایی که بر روی پانسمان ها قرار می گیرند، می توانند از عفونت جلوگیری کنند و سرعت ترمیم زخم را افزایش دهند [۵۰].

۴-۴- مروری بر برخی پژوهش های انجام شده در استفاده از نانومواد و بیوپلیمرها در درمان زخم های دیابتی

زخم پوش هیدروکلوئید برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ معرفی شد. این زخم پوش شامل یک لایه داخلی ابدوست از ژلاتین، پکتین، کربوکسی متیل سلولز و پلی ایزوبوتیلن است که توسط یک لایه خارجی انعطاف پذیر و ضد آب پوشیده شده است [۵۵]. پانسمان های هیدروکلوئیدی برای زخم هایی مانند زخم های فشاری، سوختگی های جزئی و زخم های جراحی استفاده می شوند. هیدروکلوئید ضد آب بوده و نسبت به باکتری ها نفوذ ناپذیرند اما زمانی که در تماس با ترشحات قرار می گیرند متورم می شوند و حفره ی زخم را پر می کنند [۵۶].

صورت خوراکی و داخل وریدی استفاده کرد. با این حال، از آنجایی که مصرف خوراکی انسولین فراهمی زیستی بسیار پایینی دارد، تزریق انسولین زیرجلدی روش توصیه شده برای مدیریت بیماران دیابتی نیازمند به انسولین است. نانوسیستم های مختلفی در این رابطه گزارش شده اند که به طور موثر فراهمی زیستی خوراکی انسولین یا سایر داروهای مصنوعی را از طریق افزایش نفوذپذیری دارو یا با غلبه بر اثر عبور اول افزایش می دهند. قبل از اینکه انسولین خوراکی شروع به کار کند، باید ساختار خود را در معده، روده کوچک و روده بزرگ حفظ کند. در طول مسیر، عبور از محیط نامالایم دستگاه گوارش و محیط اسیدی معده همچنان چالش های مهمی هستند. در نتیجه، یک نانوسیستم انتقال ایده آل برای تجویز خوراکی انسولین باید زمان ماندگاری دارو را در روده طولانی تر کند. نفوذپذیری بافت پوششی مخاطی را به طور برگشت پذیر افزایش دهد تا قادر به افزایش جذب دارو باشد و پایداری آن را در برابر آنزیم های دستگاه گوارش و شرایط بسیار اسیدی معده بهبود بخشد تا از دست نخورده باقی ماندن بخش فعال انسولین اطمینان حاصل کند [۴۹].

۳-۳- نانومواد در درمان نوری زخم های دیابتی

نانومواد کاربردهای گسترده ای در درمان نوری زخم های دیابتی دارند، از جمله تسریع روند ترمیم، کنترل عفونت و کاهش درد. این نانومواد با ایجاد یک محیط بهینه برای بهبود زخم و افزایش دسترسی به داروها، به بهبود کیفیت زندگی بیماران کمک می کنند. استفاده از نانومواد انتقال درمان نوری به دلیل مزایایی از جمله نفوذپذیری عالی، حداقل عوارض جانبی، آزادسازی دقیق و کنترل شده دارو، آسیب کمتر و زمان درمان کوتاه تر نسبت به رادیودرمانی و شیمی درمانی ارجحیت پیدا کرده است [۵۰-۵۱].

همچنین در زمینه طراحی پانسمان زخم حساس به مادون قرمز به دلیل اثرات ضدالتهابی و ترمیم زخم بدون اسکار، نتایج مفیدی از خود به نمایش می گذارد [۵۲]. در فتوتراپی که یک درمان ضدباکتری ایده آل است، عامل فتوترمال انرژی نور را به انرژی گرمایی تبدیل کرده و هیپرترمی موضعی برای کشتن باکتری ها ایجاد کند [۵۳]. عفونت های باکتریایی می توانند بهبود زخم را پیچیده تر می کند. فتوتراپی، به ویژه با استفاده از نور نزدیک به

دانگ و همکاران در سال ۲۰۱۰ غشا ترکیبی از لایه ی آلژینات و یک لایه کیتوسان با قابلیت ضد میکروبی تهیه کردند. در این مطالعه ciprofloxacin HCL با لایه ی آلژینات ترکیب شد. قابلیت جذب آب، رهایش دارو و فعالیت ضد میکروبی در محیط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. غشا کامپوزیتی اتصال کاملی بین دو لایه نشان داد و جذب آب همه ی غشاها بالای ۸۰۰٪ بود. همچنین ciprofloxacin HCL (یک آنتی بیوتیک قوی برای عفونت های باکتریایی) در مدت ۴۸ ساعت از غشا آزاد شد [۶۱].

مریم و همکاران در سال ۲۰۱۰ در مطالعه ای اثر عصاره آبی رزماری بر ترمیم زخم های دیابتی را بررسی نمودند و گزارش کردند که این عصاره منجر به کاهش سلول های التهابی در زخم شد [۶۲]. همچنین کاهش تعداد کلونی های استافیلوکوکوس اورئوس در این مطالعه نشان دهنده اثر ضد باکتریایی این اسانس می باشد که توسط مونرو و همکاران تایید می شود. این محققین فعالیت ضد میکروبی این اسانس را با استفاده از روش های دیسک دیفیوژن و رقت در لوله بررسی نمودند و نشان دادند عصاره متانولی حاوی ۳۰ درصد کارنوسیک اسید، ۱۶ درصد کارنوسل و ۵ درصد رزمارینیک اسید بیشترین اثرات ضد میکروبی را در باکتری های گرم مثبت، گرم منفی و مخمر دارد. آنها پیشنهاد کردند فعالیت ضد میکروبی عصاره رزماری مرتبط با ترکیب فنلی آن می باشد [۶۳].

آل وایلی و همکارانش در مطالعه مروری وسیعی که در سال ۲۰۱۱ در مورد اثرات عسل در درمان زخم های غیر قابل التیام و سوختگی انجام دادند، بیان نمودند که عسل فراوری شده در مناطق جغرافیایی مختلف اثرات درمانی قابل توجهی در زخم های مزمن و سوختگی ها دارد و پزشکان را به استفاده از این ماده تشویق نمودند [۶۴].

موهد زهدی و همکارانش در سال ۲۰۱۲ اثر عسل بر زخم پوش هیدروژلی پلی وینیل پیرولیدون را بررسی کردند. آنها هیدروژل دارای عسل را با هیدروژل بدون عسل و آپسایت^۱ که یک زخم پوش موجود در بازار است مقایسه کردند. هیدروژل عسل دار در مقایسه با هیدروژل کنترل کمی اسیدی تر بود. این را می توان به

ایگناتوا و همکاران در سال ۲۰۰۷ توانستند آمونیوم کیتوسان چهارتایی و پلی وینیل پیرولیدون را الکتروریسی و داربست حاصله را به عنوان یک زخم پوش مناسب به کار برند. کیتوسان با گروه های عاملی آمونیوم خواص ضد قارچ و ضد باکتری دارد که این به دلیل حمله به غشای سیتوپلاسمی باکتری ها و قارچ ها می باشد [۵۷]. بوکارد و همکارانش در سال ۲۰۰۷ پس از بررسی ترمیم زخم پوست موش صحرایی توسط هیدروژل کیتوسان به این نتیجه دست یافتند که هیدروژل کیتوسان قادر به چسبندگی و مهاجرت و تکثیر سلولی می گردد و با تاثیر ژل کیتوهیل روی سوختگی پوست پس از طی دوره درمان نتایج تایید کردند که گروه درمان، ترمیم قابل قبولی داشتند. اپیدرم به صورت کاملاً طبیعی شکل گرفته بود و کراتینوسیت ها به شکل اولیه ظاهر شده اما در گروه کنترل بدون درمان، کراتینوسیت ها دچار تورم شدند و اپیدرم به شکل غیرطبیعی ظاهر شد [۵۸].

عبد اللطیف و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۸ به بررسی تاثیر استفاده از پماد عسل در درمان زخم پای دیابتی پرداختند و مشاهده نمودند که پس از ۹ هفته درمان، ۱۰۰٪ از بیماران دچار زخم های تیپ ۱ و ۲ و ۹۲٪ از بیماران دچار زخم های تیپ ۳ بر اساس طبقه بندی واگنر به خوبی به درمان جواب دادند و زخم کاملاً بسته شد، بدون اینکه علامتی مبنی بر عفونت استخوان وجود داشته باشد. آنها مشاهده نمودند که در تمام بیماران دچار زخم تیپ ۴ نیز پس از درمان جراحی و استفاده از پماد حاوی عسل، زخم کاملاً بهبود یافت [۵۹].

مدهوماث و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نانو کامپوزیتی از کیتوسان و نانو ذرات نقره ساختند که در این تحقیق مقدار کیتوسان ثابت و مقادیر مختلفی از محلول نانو ذرات نقره به کیتوسان اضافه کردند. نمونه A شامل ۱۰، نمونه B شامل ۱۵، و نمونه C شامل ۲۰ میلی لیتر از محلول نانو ذرات نقره بود و خاصیت آنتی باکتریال آن را در مقابل دو باکتری اشرشیا کولای و استافیلوکوکوس اورئوس مورد آزمایش قرار دادند که این کامپوزیت خاصیت آنتی باکتریال دارد. خاصیت انعقاد کنندگی این نانو کامپوزیت نیز مورد آزمایش قرار گرفت و اثبات شد این نانو کامپوزیت سبب انعقاد خون می شود که برای بهبود زخم به خصوص در مراحل اولیه مناسب است [۶۰].

^۱ Fluoroquinolone

^۲ Opsite Spray on dressin

خاصیت اسیدی عسل نسبت داد که pH آن بین ۲/۳ و ۴/۵ است. پانسمان هایی که pH پایین تری دارند، برای پوشاندن زخم مناسب ترند. زیرا محیط نامطلوبی را برای رشد باکتری ایجاد می کنند. علاوه بر این، محیط اسیدی باعث افزایش حداکثری اکسیژن به بافت زخم می شود و برای بهبود بافت بدن موثرند [۶۵].

قلی پور و همکاران در سال ۲۰۱۳ با تولید نانو الیاف مخلوط از کیتوسان و پلی وینیل الکل و آزمایشات کشت میکروبی بر روی وب حاصله، خاصیت ضد میکروبی وب نانولیفی مخلوط نسبت به باکتری گرم- منفی سودومنازائورجینوزا نشان داده شد و نتایج کشت سلولی با سلول های فیبروبلاست نشان دهنده رشد بسیار مناسب سلول ها بر روی داربست حاصله بود [۶۶].

همچنین محققین در یک مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۳ به بررسی تاثیر استفاده از روغن های گیاهی مختلف حاوی ازن در التیام زخم پرداختند و مشاهده نمودند که تنها روغن کنجد در التیام سریع تر زخم موثر است [۶۷].

اسکاکت و همکارانش در سال ۲۰۱۵ از ابریشم برای تهیه هیدروژل استفاده کردند و سلول های فیبروبلاست موش را به دو صورت دوبعدی و همچنین کپسوله شده داخل جوهر زیستی (سه بعدی) چاپ کردند. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سلول هایی که داخل جوهر زیستی کپسوله شده اند زندمانی سلولی پایین تری را نسبت به سلول هایی که کشت داده شده به صورت دوبعدی روی سطح داربست چاپ شده، نشان می دهند. همچنین در پژوهش های دیگری از جوهر زیستی حاوی ابریشم و ژلاتین استفاده شده است که اثر نحوه برقراری اتصال عرضی بر روی تمایز سلولی بررسی شده است. به طور مثال نشان داده شده است که هیدروژل های تهیه شده با روش آنزیمی منجر به تمایز کاندروژنیک و ادیپوژنیک می شود در حالی که روش فراصوت تمایز استخوانی را سبب می شود [۶۸].

حاجیان و همکاران زخم پوشی حاوی نانوفیبر پلی وینیل الکل و الوئه را با ترکیب درصدهای متفاوت با روش ریخته گری حلال تهیه کردند و خواص یک زخم پوش ایده آل را مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند با افزودن درصد الوئه ورا به پلی وینیل الکل مقدار تخلخل بالا رفته است. در تست جذب آب که نتایج

در ۹۰ دقیقه گزارش شده است، مشاهده شد در هیدروژل هایی با ترکیب درصد ۱۰، ۲۰ و ۳۰ از الوئه ورا نسبت به پلی وینیل الکل خالص، جذب آب بالا رفته است. اما در درصدهای بالاتر ۴۰، ۵۰ و ۶۰ شاهد نتیجه ای برعکس بوده و جذب آب کاهش یافته است، که این موضوع به تخریب حفرات و منافذ نگهدارنده در اثر جذب آب نسبت داده شده است. الوئه ورا و هم پلی وینیل الکل آبدوست های خوبی محسوب می شوند. نمونه ها بعد از ۹۰ دقیقه جذب آب با انحلال و تخریب زنجیره های هیدروژل همراه بوده است [۶۹].

درمان مبتنی بر نانوذرات نتایج امیدوار کننده ای را در ارتقای فعالیت های آنتی اکسیدانی برای بهبود مؤثر زخم در جوندگان دیابتی نشان داده است. بایرگی و همکاران، نانوذرات لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید محصور شده با اسید فرولیک (FA؛ ۴- هیدروکسی -۳- متوکسی سینامیک اسید) را برای مطالعه اثر آن در بهبود زخم دیابتی توسعه دادند. FA یک ترکیب فنولی و یک آنتی اکسیدان طبیعی با اثر درمانی بالقوه در ترمیم زخم دیابتی به دلیل اثرات کاهش دهنده قند خون، مهار رادیکالهای آزاد، رگزایی، ضد باکتریایی و نوروزنیک است. محققان نشان دادند که در مقایسه با گروه کنترل، پراکنده شدن نانوذرات پلیمری بارگذاری شده با FA (تجویز خوراکی) و زخم های تحت درمان با هیدروژل مبتنی بر نانو ذرات پلیمری حاوی FA (تجویز موضعی) موجب اپیتلیزه شدن سریع تر زخم شده که منجر به بسته شدن مؤثر زخم در روز ۱۴ گشت. تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته به عنوان یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی مهم در ایجاد زخم های دیابتی شناخته شده است. اتصال AGE^۱ موجود در گردش خون به RAGE (گیرنده برای AGEs) در انواع مختلف سلول منجر به اختلال در عملکرد فاکتورهای رشد می شود. AGE و RAGE^۲ منجر به استرس اکسیداتیو شده و باعث رگزایی غیر طبیعی RAGE در بهبود زخم می شوند. در بافتهای پوست دیابتی نوع ۲، بیان هر دو AGE و RAGE در مقایسه با بافت های پوست طبیعی افزایش یافت [۷۰].

هی و و همکاران نانوالیاف پلی کاپرولاکتون (PCL) و کیتوزان جی-پلی آنیلین چهارتایی شده (QCSP) را برای ارتقاء بهبود زخم

^۱ Advance Glycation End products

^۲ Receptor for Advanced Glycation End-products

توسعه دادند. این پانسمان های زخم نانوالیافی ویژگی های مکانیکی قابل مقایسه با بافت نرم، قابلیت مهار رادیکالهای آزاد، خاصیت ضد میکروبی و زیست سازگاری را از خود نشان دادند. داده های آن ها نشان می دهد که قابلیت آنتی اکسیدانی نانوالیاف PCL/QCSP^{۱۵} با افزایش غلظت QCSP افزایش یافته و تقریباً ۷۰ درصد رادیکالهای آزاد را می توان با ۶ میلی گرم بر میلی لیتر سوسپانسیون PCL/QCSP^{۱۵} پاکسازی کرد و کارایی مهار DPPH^۱ زمانی که غلظت سوسپانسیون PCL/QCSP^{۱۵} به ۸ میلی گرم در میلی لیتر رسید، بیش از ۸۰ درصد بود. علاوه بر این زخم هایی که تحت درمان با پانسمان نانوالیاف PCL/QCSP^{۱۵} قرار گرفتند، ترشح کلاژن ضخامت نسج التیامی و افزایش رگ زایی را نشان دادند که منجر به بسته شدن سریع زخم در مقایسه با نگادرم تجاری موجود شد [۷۱].

۵- وضعیت بالینی نانوپزشکی در درمان دیابت

اگرچه مطالعات متعدد نشان می دهد که نانوذرات دارای خواص ضد دیابتی هستند، اما هنوز مسائلی در مورد استفاده از نانوذرات در درمان دیابت وجود دارد، مانند دوزی از نانوذره که بیماران می توانند به طور ایمن و موثر مصرف کنند و مکانیسم های ضد دیابتی احتمالی نانوذرات سوپرپارامگناطیس. این ذرات می توانند توسط سلول های موجود در سیستم رتیکولوسیت - اندوتلیال کبد، طحال و غدد لنفاوی شناسایی و فاگوسیتوز^۲ شوند. تجمع این سلول ها فعالیت درمانی آن ها را محدود می کند و ممکن است منجر به سمیت شود، احتمالی که نیاز به ارزیابی علمی جامع دارد. نکته مهم این است که چگونه می توان از این سیستم های فاگوسیتوز اندوتلیال اجتناب کرد تا نانوذرات بتوانند به طور دقیق به هدف خود برسند. این یک نگرانی رایج در نانوپزشکی است که باید حل شود [۷۲].

مکانیسم های زیربنایی سمیت نانوذرات و سایر نقش های چندگانه در پیشگیری و درمان دیابت هم از نظر کاربردی بسیار ضروری هستند. برای کاهش سمیت نانوذرات، موادخام و فرایندهای دخیل در سنتز آن ها باید بهینه شوند. به حداقل رساندن استفاده از معرف های شیمیایی سمی یا استفاده از مواد

طبیعی در فرایند سنتز ممکن است زیست سازگاری را بهبود بخشد. علاوه بر این، مطالعات بر روی مکانیسم های تنظیم و کنترل نانوذرات در داخل بدن برای کاربرد آنها در دیابت حیاتی است. بیشترین تاثیر نانوذرات با توسعه استراتژی های نوآورانه برای هدف قرار دادن موثر نانوذرات به محل بافت های آسیب دیده در بیماران دیابتی تضمین می شود. یک سیستم دارورسانی ایده آل نانوذرات باید بتواند به بافت های بیمار برسد، آن ها را شناسایی کند، به آن ها متصل شود و داروی بارگذاری شده را به بافت های بیمار برساند و در عین حال آسیب ناشی از دارو به بافت های سالم را به حداقل برساند یا از آن جلوگیری کند [۷۳].

۶- چالش ها و آینده استفاده از نانومواد در درمان زخم های دیابتی

با وجود پتانسیل بالای نانو مواد در درمان زخم های دیابتی، چندین چالش وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. یکی از این چالش ها، سمیت بالقوه نانومواد است. برخی از نانوذرات ممکن است به سلول های سالم آسیب برسانند یا واکنش های ایمنی غیرمنتظره ای ایجاد کنند. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای ارزیابی ایمنی و بی خطری این مواد در کاربردهای بالینی ضروری است [۷۴].

چالش دیگر، هزینه تولید نانو مواد است. فرایندهای سنتز و تولید نانومواد معمولاً پیچیده و پرهزینه هستند که می تواند مانع از تجاری سازی و استفاده گسترده آن ها در درمان زخم های دیابتی شود. به همین دلیل، تحقیق در زمینه روش های اقتصادی تر برای تولید نانو مواد و بهینه سازی فرایندهای تولید اهمیت دارد [۷۴].

در آینده انتظار می رود که با پیشرفت های فناوری و تحقیقات بیشتر، نانومواد به عنوان یک گزینه درمانی استاندارد برای زخم های دیابتی مورد استفاده قرار گیرند. همچنین، توسعه سیستم های دارورسانی هوشمند مبتنی بر نانو مواد می تواند به بهبود کارایی درمان و کاهش عوارض جانبی کمک کند.

۷- نتیجه گیری

¹ 2,2-Diphenyl-1-picrihydrazyl

² Cell eating

8. J. Hurlow, PG., Bowler, J Wound Care. 31(5):436-45 (2022).
9. S. Darvishi, S. Tavakoli, M. Kharaziha, HH. Girault, CF. Kaminski, I. Angew. Chem. Int. Ed. 61(13):e202112218 (2022).
10. D. Banerjee, P. Shivapriya, PK. Gautam, K. Misra, AK. Sahoo, SK. Samanta, Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences.;90(2):243-59 (2020).
11. Y. Su, JT. Yrastorza, M. Matis, J. Cusick, S. Zhao, G. Wang, et al. Adv. Sci., 9(29):2203291 (2022).
12. W. He, Q. Wang, X. Tian, G. Pan, editors. Exploration; Wiley Online Library (2022).
13. K. Razdan, J. Garcia-Lara, V. Sinha, KK. Singh, Drug Discov. Today; 27(8):2137-50 (2022).
14. MD. Caldwell, Surg. Clin., 100(4):757-76 (2020).
15. Y. Liang, Y. Liang, H. Zhang, B. Guo, Asian J. Pharm. Sci. 17(3):353-84 (2022).
16. S. Roy, I. Hasan, B. Guo Coord. Chem. Rev., 482:215075 (2023).
17. J-H. Jo, CP. Harkins, NH. Schwardt, JA. Portillo, NCS. Program, MD. Zimmerman, et al. Sci. Transl. Med., 13(625):eabd8077 (2021).
18. SA. Azim, C. Whiting, AJ. Friedman, Nitric Oxide; 146:10-8 (2024).
19. AA. Chaudhari, K. Vig, DR. Baganizi, R. Sahu, S. Dixit, V. Dennis, et al. Int. J. Mol. Sci.; 17(12):1974 (2016).
20. H. He, DL. Xia, YP. Chen, XD. Li, C. Chen, YF. Wang, et al. J. Biomed. Mater. Res. B., Appl. Biomater., 105(7):1808-17 (2017).

اگر چه تاکنون داروها و روش های درمانی نوینی مانند لیزر درمانی، پماد حاوی کلاژن، پانسمان حاوی کیتوزان و موکوپلی ساکارید آبدوست و پانسمان حاوی نقره برای التیام زخم های مزمن و دیابتی معرفی هیدروآلژینات و ارائه شده اند که با نتایج قابل توجهی نیز همراه بوده اند. اما باید توجه کرد که این مشکل همچنان باقی است و یکی از چالش های مهم در نگهداری از بیماران نیازمند بستری طولانی مدت در بیمارستان یا منزل است. نکته مهمی که در برخورد با این زخم ها باید مورد توجه قرار گیرد این است که درمان صحیح و به موقع می تواند از بروز عوارض شدید و قطع عضو بیمار جلوگیری کند.

این مقاله به بررسی چالش ها و موانع موجود در استفاده از نانو مواد در درمان زخم های دیابتی پرداخت که ممکن است در مقالات دیگر کمتر مورد توجه قرار گیرد. با ارائه یک دیدگاه جامع از وضعیت فعلی و آینده نانو مواد در این حوزه، این مقاله می تواند به عنوان یک منبع مفید برای پژوهشگران و پزشکان فعال در زمینه درمان زخم های دیابتی عمل کند.

مراجع

1. M. Wang, Y. Hong, X. Fu, X. Sun, Bioactive Materials, 39:492-520 (2024).
2. J. Chen, Y. Fan, G. Dong, H. Zhou, R. Du, X. Tang, et al. Biomater. Sci., 11(9):3051-76 (2023).
3. M. Malone, G. Schultz, Br J Dermatol., 187(2):159-66 (2022).
4. M. Liu, X. Wei, Z. Zheng, Y. Li, M. Li, J. Lin, et al. Int. J. Nanomedicine, 1537-60 (2023).
5. X. Ding, Q. Tang, Z. Xu, Y. Xu, H. Zhang, D. Zheng, et al. Burns & Trauma; 10:tkac014 (2022).
6. V. Falanga, RR. Isseroff, AM. Soulika, M. Romanelli, D. Margolis, S. Kapp, et al. Nat Rev Dis Primers; 8(1):50 (2022).
7. D. Chen, G. Tan, S. Tian, L. Han, Y. Li, Y. Tan, et al. Chem. Engin. J., 500:157299 (2024).

- effect of 2% alcohol green tea extract on healing process of open wound in male mice 324-335, (2009).
35. SM. Mihaila, AK. Gaharwar, RL. Reis, AP. Marques, ME. Gomes, A. Khademhosseini, Adv. Healthc. Mater. 2(6):895-907 (2013).
 36. BS. Nayak, LP. Pereira, D. Maharaj, Indian J. Exp. Biol., 45(8):739 (2007).
 37. T.J. Ho, S.J. Jiang, G.H. Lin, et al. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi (2016).
 38. S. Shamim, K. Sultana, S. Ahmad, Pak. J. Pharmacol., 20(1):41-4 (2003).
 39. MZM. Zaki, A. Hamid, MA. Latif, Adv. Environ, Biol., 5(12):3734-42 (2011).
 40. B. Onarımında, K. Bir, Turk Neurosurg., 22:712-7 (2012).
 41. JE. Grey, K. Harding, S. Enoch, ABC of Wound Healing: 34-40 (2022).
 42. R. Ghaderi, M. Afshar, Iran. J. Med. Sci.; 29(4):185-8 (2015).
 43. MD. Stenoien, WJ. Drasler, RJ. Scott, ML. Jenson, Silicone Composite Vascular Graft; 33-125-132 (1999).
 44. D. F. Emerich, C. G. Thanos Expert Opin. Biol. Ther., 3(4):655-663 (2003).
 45. M. Karimi, S. Rohollah, J. Kokini, Trends Food Sci. Technol., 69(A): 59-73 (2017).
 46. I. Barwal, A. Sood, M. Sharma, B. Singh, S.C. Yadv, Colloids Surf. B Biointerfaces 101 510-516 (2013).
 21. S. Patel, S. Srivastava, MR. Singh, D. Singh Biomed. Pharmacother., 112:108615 (2019).
 22. L. Zhao, L. Niu, H. Liang, H. Tan, C. Liu, F. Zhu, ACS Appl. Mater. Interfaces., 9(43):37563-74 (2017).
 23. Y. Liu, S. Zeng, W. Ji, H. Yao, L. Lin, H. Cui, et al. Adv. Sci., 9(3):2102466 (2022).
 24. L. Chen, P. Wu, Y. Zhu, H. Luo, Q. Tan, Y. Chen, et al. APL Bioeng., 9(1) (2025).
 25. Q.T. Pham, U. Sharam, A.G. Mikos Tissue Eng., 12:1197-1205 (2006).
 26. T. Sahana, P. Rekha. Mol. Biol. Rep., 45(6):2857-67 (2018).
 27. T. Sahana, P. Rekha, Mol. Biol. Rep., 45(6):2857-67 (2018).
 28. P. Mikziński, K. Kraus, R. Sereďyński, J. Widelski, E. Paluch, Molecules; 30(11):2323 (2025).
 29. JV. Vicente-da-Silva, JOd Pereira, SL .Carmo, FA. Patricio BFdC. ACS Omega; 10(13):12837-55 (2025).
 30. RR. Reid, HK. Said, JE. Mogford, TA. Mustoe, J. Am. Coll. Surg., 199(4):578-85 (2004).
 31. Chien S. Wound Rep. Reg., 15(6):928-35 (2007).
 32. LM. Morton, TJ. Phillips, editors. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery; (2012): WB Saunders.
 33. SM. Peirce, TC. Skalak, GT. Rodeheaver. Wound Rep. Reg., 8(1):68-76 (2000).
 34. P. Yaghmayei, F. Moshrefjavadi, MA. Nilforooshzade, H. Mardani, P. Kadanejadian The

59. M. Abdelatif, M. Yakoot, M. Etmaan, J. Wound Care;17:108-10 (2008).
60. M. Ignatova, N. Manolova, I. Rashkov, Eur. Polym. J., 43:1112-1122 (2007).
61. Y. Dong et al Chinese Chem. Lett., vol. 21, no. 8, pp. 1011-1014, (2010).
62. A. Mariam, Abu-Al-Basal. J Ethnopharmacol; 131:443-450 (2010).
63. S. Moreno, T. Scheyer, CS. Romano, AA. Vojnov, Free Radic. Res., 40:223-31 (2006).
64. AB. Jull, N. Walker, S. Deshpande Cochrane Database Syst. Rev., 2:CD005083 (2013).
65. M.T. Khorasani, A. Joorabloo, A. Moghaddm, H. Shamsi, Z., Mansoori Moghadam, Int, J. Biol. Macromol., 114, 2017, 1203-1215 (2018).
66. Gholipour- Kanani A., Bahrami S.H., Joghataie M., Samadi Kuchaksaraei A. Iranian J. Polymer Sci. Technol., 26(2):159-170 (2013).
67. Valcchi G, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Sticozzi C, et al. Int J Pharm; 458-65-73 (2013).
68. K. Schacht, T. Jungst, M. Schweinlin, A. Ewald, J. Groll, and T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 54:2816-2820 (2015).
69. M. Hajian, M. Mahmoodi, and R. Imani, J. Macromol. Sci. Part B, vol. 56, no. 7, pp. 435-450, (2017).
70. U. Bairagi, P. Mittal, J. Singh, B. Mishra, Drug Dev Ind Pharm 1783-1796. 44 (2018).
71. He, Jiahui, et al. Chem. Engin. J. 385: (2020).
72. J.M. Martin., J.M. Zenilman, G.S. Lazarus, J. Invest. Dermatol. 130:38-48 (2010).
47. Y. Li, J. Zhang, J. Gu, S. J Photochem Photobiol B 169 96-100 (2017).
48. A. Bayrami, E. Ghorbani, S.R. Pouran, A. Habibi-Yangie, A. Khtae, M. Bayrami, Ultrason Sonochem 58 (2019).
49. Y. Liu, S. Zeng, W. Ji, H. Yao, L. Lin, H. Cui, H.A. Santos, G. Pan, Adv. Sci. 9 (2022).
50. A. Saneja, R. Kumar, D. Arora, S. Kumar, AK. Panda, S. Jaglan, Drug Discov, Today. 1;23(5):1115-25 (2018).
51. KH. Shen, CH. Lu, CY. Kuo, BY. Li, YC. Yeh.. J. Mater. Chem. B; 9(35):7100-16 (2021).
52. A.P. Rodrigues, E. M. Saravia Sanchez, A. C. da Costa, and A. M. Moraes J. Appl. Polym. Sci., vol. 109, no. 4, pp. 2703-2710, (2008).
53. J. Huo, Q. Jia, H. Huang, J. Zhang, P. Li, X. Dong, W. Huang, Chem. Soc. Rev., 50(15):8762-89 (2021).
54. X. Chen, Z. Lin, N. Cheng, Y. Mo, L. Lu, J. Hou, Z. Li, X. Nie, S. Gao, Q. Hua Mater Today Bio., (2025).
55. J. Fletcher, Z. Moore, I. Anderson, and K. Matsuzaki, "Pressure ulcers and Hydrocolloids, Made Easy. Wounds Int. [Intenet] , vol. 2, no. 4, (2011).
56. W. H. Eaglstein, Dermatologic Surg., 27, 2, 175-182 (2001).
57. M. Ignatova, N. Manolova, I. Rashkov, Eur. Polym. J., 43:1112-1122 (2007).
58. N. Boucard, C. Viton, D. Agay, E. Mari, T. Roger, Y. Chancerelle, Biomaterials, 28:3478-3488 (2007).

73. J.He, Y. Liang, M. Shi, B. Guo, Chem. Engin. J., 385 (2020).

74. H. Ezhilarasu, D. Vishalli, S.T. Dheen, B.H. Bay, D.K. Nanomaterials 10 (2020).



A brief review on the use of nanomaterials in the treatment of diabetic wounds

Razieh Sanjri¹, Mohsen Forozanfar^{2*}, Fatemeh Honarasa³, Mohammad Amin Edalatmanesh¹, Heydar Aqababa⁴

¹Department of Biology, Shi C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

²Department of Biology, Marv. C., Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.

³Department of Chemistry, Shi. C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

⁴Department of Biology, Ars. C., Islamic Azad University, Arsanjan, Iran.

Abstract: Skin wounds and reducing their healing time are considered an important aspect of medicine. Wound healing, as a natural biological process, involves the interrelation of cellular processes in stage of researched and planned in terms of sequence and time intervals, and any defect in this process causes delayed wound healing. Diabetic ulcers are a common complication of diabetes, caused by impaired blood flow and immune function. Treatment of these wounds is challenging due to clinical complexities and the need for effective tissue repair. In recent years, nanomaterials have been introduced as a promising option in improving the treatment of diabetic wounds. Nanomaterials, with their unique characteristics, including high surface-to-volume ratio and specific physical and chemical properties, can serve as effective tools in wound healing. These materials include metal nanoparticles (such as silver and gold), carbon nanotubes, and polymer nanocomposites, each of which plays a specific role in the wound healing process. The mechanisms of action of nanomaterials include antiseptic properties, stimulation of tissue repair, and control of inflammation. Also, the use of nanomaterials in advanced dressings and targeted drug delivery systems can help accelerate the wound healing process. However, challenges such as toxicity and production cost must be considered. This study examines the clinical applications of nanomaterials in the treatment of diabetic wounds and to improve treatment outcomes.

Keywords: Nanomaterials, Wound, Diabetes, Repair, Inflammation.

کاربرد فناوری نانو در انتقال دارو از راه بینی به مغز در درمان آلزایمر: مروری بر پیشرفت های اخیر، فرصت ها و چالش ها

طاهره نوایی دیوا^{۱*}، مائده رضاپور^۲

^۱گروه شیمی، واحد سوادکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، سوادکوه، ایران.

^۲گروه شیمی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

چکیده: بیماری آلزایمر یکی از شایع ترین اختلالات نورودژنراتیو است که درمان مؤثر آن به دلیل وجود سد خونی-مغزی، چالش های قابل توجهی دارد. مسیر بینی به مغز به عنوان یک راه نوین و غیر تهاجمی، امکان عبور مستقیم دارو از طریق اپی تلیوم بینی به سیستم عصبی مرکزی را فراهم می سازد. در این راستا، نانوفرمولاسیون های دارویی به ویژه با ویژگی های هوشمند و هدفمند، نقش بسزایی در بهبود انتقال دارو ایفا می کنند. پلیمرهای کاتیونی نظیر کیتوزان، نانوذرات پلیمری، نانوذله ها، لیپوزوم ها و نانوذرات لیپیدی جامد از جمله سامانه های موفق برای این مسیر هستند. اصلاح سطح نانوذرات با لیگاندهایی مانند آپوترانسفرین و لاکتوفرین، امکان هدف گیری نورون های خاص را افزایش می دهد. همچنین نانوحامل های پاسخگو به pH، آنزیم یا دما، رهایش کنترل شده و اختصاصی دارو در محیط پاتولوژیک مغز را ممکن می سازند. این سامانه ها در تحویل داروهای ضد آمیلوئید، مهارکننده های کیناز، آنتی اکسیدان ها، فاکتورهای نوروتروفیک و siRNA مؤثر بوده اند. آزمون های سمیت، نفوذپذیری، رهایش، فارماکوکینتیک و آزمون های رفتاری، اثربخشی این فرمولاسیون ها را در مدل های آلزایمر تأیید کرده اند. در کنار این پیشرفت ها، چالش هایی نظیر پایداری فرمولاسیون، تفاوت مدل های حیوانی با انسان، و پاک سازی سریع مخاطی باقی مانده است. با این حال، تلفیق نانوفناوری با مدل های ارگان-روی-چیپ و هوش مصنوعی، افق های نوینی برای درمان هدفمند و ایمن آلزایمر از مسیر بینی به مغز می گشاید.

واژگان کلیدی: نانوفناوری، بیماری آلزایمر، نانوفرمولاسیون های دارویی، سد خونی-مغزی، نانوذرات فلزی.

Tahereh.Navai@iau.ac.ir

شیمیایی خاص خود، ابزار بسیار قدرتمندی برای افزایش کارایی و ایمنی درمان فراهم می کنند. مهم ترین ویژگی های آن ها عبارت اند از:

- اندازه ی بسیار کوچک که امکان عبور از سدهای فیزیولوژیکی بدن از جمله سد خونی-مغزی و جذب بهتر توسط سلول ها از طریق اندوسیتوز را فراهم می کند [۱].

۱- مقدمه

نانو به معنای یک میلیارد است و در علوم، به مقیاسی اشاره دارد که ابعاد آن در حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر باشد. یک نانومتر برابر با یک میلیارد متر (10^{-9} متر) است. نانومواد، به ویژه در قالب نانوفرمولاسیون های دارویی، به دلیل ویژگی های فیزیکی-

- سطح ویژه بالا که افزایش ظرفیت بارگیری دارو و امکان اتصال آسان تر لیگاندها یا عوامل هدفمندکننده را به همراه دارد [۲].

- قابلیت اصلاح سطح که شامل افزودن گروه‌های هدفمندکننده [مثل آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها، لیگاندها] و کنترل رفتار زیستی [نظیر دفع از سیستم ایمنی یا زمان ماندگاری در خون] می‌شود [۳].

- قابلیت پاسخ‌دهی به محرک‌ها که موجب پاسخ به pH، دما، آنزیم‌ها، یا میدان مغناطیسی برای آزادسازی دارو و امکان طراحی سامانه‌های هوشمند برای رهایش کنترل‌شونده می‌شود [۴].

- پتانسیل بارگذاری داروهای آب‌گریز و ناپایدار که امکان حمل داروهایی با حلالیت پایین یا نیمه‌عمر کوتاه و افزایش پایداری شیمیایی دارو را به همراه دارد [۵].

- کاهش عوارض جانبی سیستمیک یعنی با هدف‌گیری اختصاصی، دارو فقط در ناحیه مورد نظر آزاد می‌شود و کاهش سمیت و اثرات خارج از هدف را هم به دنبال دارد [۶].

یکی از چالش‌های بزرگ درمان بیماری‌های عصبی، سد خونی-مغزی است. نانوذرات به‌واسطه اندازه کوچک و سطح قابل اصلاح‌شان، توانایی عبور از این سد را دارند و می‌توانند دارو را مستقیم به بافت مغز برسانند [۱]. داروهای بسیاری با مشکل حلالیت پایین یا پایداری ضعیف مواجه‌اند. نانوفرمولاسیون‌ها با افزایش حلالیت، پایداری و زمان ماند در گردش خون، اثربخشی درمان را افزایش می‌دهند [۲]. از طریق اتصال لیگاندهای اختصاصی به سطح نانوذرات، می‌توان دارو را فقط به سلول‌های درگیر [مثل نورون‌های آسیب‌دیده] رساند و از آسیب به بافت‌های سالم جلوگیری کرد [۶]. نانوذرات می‌توانند به صورت هوشمند طراحی شوند تا در پاسخ به محرک‌هایی مثل pH پایین یا آنزیم‌های خاص در محیط آسیب‌دیده فعال شده و دارو را آزاد کنند [۳].

۲- بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل و یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده و غیرقابل برگشت است که با کاهش

تدریجی حافظه، اختلال در عملکردهای شناختی، تغییرات رفتاری و ناتوانی عملکردی همراه است [۷].

از منظر پاتولوژیک، این بیماری با دو ویژگی اصلی شناخته می‌شود:

۱. تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا ($A\beta$) در فضای خارج سلولی
۲. درهم‌تنیدگی‌های نوروفیبریلاری^۱ حاصل از فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تائو^۲ درون نورون‌ها [۸].

ایجاد این ساختارهای غیرطبیعی منجر به مرگ سلول‌های عصبی، کاهش سیناپس‌ها و کوچک شدن حجم مغز به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ و قشر پیشانی می‌شود [۹]. از نظر بالینی، آلزایمر ابتدا با اختلال در حافظه کوتاه‌مدت شروع می‌شود و به‌مرور زمان با کاهش عملکرد اجرایی، اختلال در زبان، قضاوت و جهت‌یابی فضایی همراه می‌شود [۱۰]. همچنین، آلزایمر معمولاً در سنین بالاتر از ۶۵ سال آغاز می‌شود و شیوع آن با افزایش سن رشد چشمگیری دارد، به‌طوری‌که طبق آمار جهانی، بیش از ۵۵ میلیون نفر در سراسر جهان به نوعی از دمانس مبتلا هستند که عمده آن‌ها به آلزایمر مربوط می‌شود [۱۱]. این بیماری به‌عنوان هفتمین علت مرگ‌ومیر جهانی شناخته می‌شود. این بیماری تأثیرات قابل‌توجهی بر سیستم‌های بهداشتی و اقتصادی دارد [۱۲]. با افزایش جمعیت سالمندان، انتظار می‌رود که تعداد مبتلایان به آلزایمر تا سال ۲۰۶۰ به حدود ۱۴ میلیون نفر در ایالات متحده برسد [۱۳].

۳- نحوه انتقال داروی آلزایمر در بدن

برای درمان بیماری آلزایمر، داروها از مسیرهای مختلفی وارد بدن می‌شوند تا به مغز برسند و اثر درمانی خود را اعمال کنند (جدول ۱). انتخاب مسیر دارورسانی به نوع دارو، هدف درمانی، و میزان عبور از سد خونی-مغزی بستگی دارد.

۴- مسیر بینی به مغز: راهکاری نوین در درمان آلزایمر

^۱ Neurofibrillary Tangles

^۲ Tau

جدول ۱. انواع نحوه انتقال داروی آلزایمر در بدن.

مسیر دارورسانی	توضیحات و مزایا
خوراکی	رایج‌ترین روش؛ شامل قرص و کپسول. جذب از دستگاه گوارش و عبور از کبد. برخی داروها مثل دونپزیل از این مسیر استفاده می‌کنند.
تزریقی	جذب سریع و فراهمی زیستی بالا. مناسب برای داروهایی که باید سریع وارد جریان خون شوند.
ترانس‌درمال (پوستی)	استفاده از چسب‌های دارویی؛ جذب آهسته و پیوسته. برای داروهایی مثل ریواستیگمین کاربرد دارد.
بینی (داخل بینی)	مسیر نوین و غیرتهاجمی؛ امکان عبور مستقیم از مخاط بینی به مغز و دور زدن سد خونی-مغزی. مناسب برای نانوفورمولاسیون‌ها.
زیرزبانی و باکال	جذب سریع از مخاط دهان؛ بدون عبور از کبد. مناسب برای داروهای اضطرابی یا با فراهمی زیستی پایین.

درمان‌های فعلی فقط می‌توانند روند بیماری را کند کنند یا علائم را مدیریت کنند، اما درمان قطعی هنوز وجود ندارد [۱۳]. در آلزایمر، فرآیندهایی مانند تجمع پروتئین آمیلوئید بتا و تاو، التهاب عصبی، و استرس اکسیداتیو نقش دارند که درمان را پیچیده‌تر می‌کند [۱۴]. بسیاری از داروها قادر به عبور از سد خونی-مغزی نیستند و این یک مانع بزرگ در درمان مؤثر آلزایمر است [۱۲]. تشخیص معمولاً در مراحل متوسط یا شدید صورت می‌گیرد که باعث کاهش اثربخشی درمان می‌شود [۱۳]. داروهای Lecanemab و Donanemab از جمله جدیدترین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که برای درمان بیماری آلزایمر طراحی شده‌اند. این داروها با هدف کاهش تجمع پروتئین آمیلوئید بتا ($A\beta$) در مغز عمل می‌کنند و اثربخشی آن‌ها تنها در مراحل اولیه بیماری اثبات شده است [۱۵]. از جمله یک مطالعه بالینی فاز^۱ برای داروی Lecanemab و مطالعه بالینی دیگر^۲ برای Donanemab، نشان داده‌اند که این داروها تنها در بیماران با اختلال شناختی خفیف^۳ یا زوال عقل خفیف مؤثر هستند. در مطالعه‌ی Donanemab مشخص شد که پاسخ درمانی بیشتر در

افراد با سطح پایین‌تری از پروتئین تاو دیده می‌شود، که به مراحل اولیه بیماری اشاره دارد [۱۶ و ۱۷]. هر دو دارو با عوارضی از جمله ادم^۴ و خونریزی یا رسوب هموسیدرین^۵ همراه هستند که می‌توانند منجر به سردرد، گیجی، تهوع و حتی تشنج شوند. در مطالعات کلینیکی، حدود ۱۲ تا ۲۵ درصد از بیماران تحت درمان با این داروها، درجاتی از ARIA را تجربه کرده‌اند [۱۸]. در سال ۲۰۲۳، قیمت سالانه داروی Lecanemab حدود ۲۶،۵۰۰ دلار آمریکا تعیین شد که با احتساب هزینه‌های آزمایش‌های تصویربرداری و پیگیری پزشکی می‌تواند به بیش از ۴۰،۰۰۰ دلار در سال برسد. سازمان‌هایی مانند موسسه بررسی بالینی و اقتصادی^۶ اعلام کرده‌اند که این قیمت فراتر از آستانه مقرون‌به‌صرفه بودن برای بسیاری از کشورهاست [۱۹]. داروهای سنتی مانند دونپزیل، ریواستیگمین و Galantamine تنها بر علائم شناختی مانند حافظه و تمرکز تأثیر دارند، اما تأثیری بر روند پیشرفت بیماری یا علت‌های اصلی مانند تجمع آمیلوئید و پروتئین تاو ندارند [۲۰].

این داروها اغلب با عوارضی مانند تهوع، اسهال، سرگیجه، بی‌اشتهایی و بی‌خوابی همراه هستند که باعث می‌شود بسیاری از بیماران درمان را ادامه ندهند [۲۱]. بسیاری از ترکیبات دارویی توانایی عبور مؤثر از سد خونی-مغزی را ندارند، در نتیجه دارو به مقدار کافی به بافت مغز نمی‌رسد و اثربخشی درمان کاهش می‌یابد [۲۲]. برای حفظ اثربخشی داروها، بیماران باید به‌طور مداوم آن‌ها را مصرف کنند؛ قطع دارو اغلب منجر به بازگشت سریع علائم می‌شود [۲۳]. درصد قابل‌توجهی از بیماران به درمان‌های سنتی پاسخ نمی‌دهند یا پاسخ‌شان بسیار محدود و کوتاه‌مدت است [۲۴]. یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، عبور مؤثر داروها از سد خونی-مغزی است. این سد فیزیولوژیکی بسیار انتخاب‌گر، مانع از ورود بیش از ۹۸ درصد از داروهای سیستمیک به بافت مغز می‌شود [۲۲].

مسیر بینی به مغز یک راهکار نوین و غیرتهاجمی برای انتقال مستقیم داروها از حفره بینی به سیستم عصبی مرکزی است. این

^۴ARIA-E (edema)

^۵ARIA-H (microhemorrhages)

^۶ Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

^۱ Clarity-AD

^۲ Trailblazer-alz 2

^۳ Mild Cognitive Impairment (MCI)

مسیر از طریق دو شبکه عصبی عمده عمل می‌کند [۲۳]: عصب بویایی و عصب سه‌قلو

دور زدن سد خونی-مغزی و افزایش دسترسی دارو به مغز [۲۴]، شروع سریع‌تر اثر دارو به دلیل عبور مستقیم به مغز [۲۵]، کاهش دوز مصرفی و کاهش عوارض جانبی سیستمیک و امکان استفاده در بیماران مبتلا به اختلال بلع یا مراحل پیشرفته بیماری از مزایای کلیدی این مسیر دارورسانی هستند [۲۶].

در سال‌های اخیر، ترکیب این مسیر با فناوری‌های نانو مانند نانوذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها، نانوامولسیون‌ها و ژل‌های بینی باعث شده تا پایداری، جذب و رهایش هدفمند داروها در مغز به شکل چشمگیری افزایش یابد [۲۷].

۵- نانوفرمولاسیون‌های دارویی در درمان بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو است که با کاهش پیشرونده‌ی توانایی شناختی، حافظه و عملکرد اجرایی همراه است. در حال حاضر درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و داروهای موجود تنها به تسکین علائم کمک می‌کنند. مواعی مانند سد خونی-مغزی، نیمه‌عمر پایین داروها، سمیت سیستمیک و نبود هدف‌گیری اختصاصی از جمله چالش‌های اصلی درمان این بیماری هستند. در این راستا، نانوفرمولاسیون‌های دارویی توانسته‌اند راهکارهای نوینی ارائه دهند که هم به بهبود اثربخشی دارو منجر می‌شوند و هم عوارض جانبی را کاهش می‌دهند [۲۸].

۵-۱- نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری، ذراتی در مقیاس نانو هستند که از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار ساخته می‌شوند و به‌عنوان حامل‌های دارویی جهت افزایش هدفمندی، پایداری و نفوذ داروها به بافت‌های خاص از جمله مغز استفاده می‌گردند. نانوذرات پلیمری با ساختار شبکه‌ای می‌توانند دارو را به‌صورت تدریجی و در مدت زمان معین آزاد کنند. این ویژگی برای درمان بیماری‌های مزمنی مانند آلزایمر بسیار مهم است. برخی از نانوذرات پلیمری با ویژگی‌های سطحی خاص مثل پلی‌سوربات-

۸۰ یا پوشش با لیگاند‌های هدف‌گیرنده می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و به نواحی هدف در مغز برسند. داروهایی که در فرم نانویی فرموله می‌شوند، به‌دلیل هدف‌گیری اختصاصی، کمتر در بافت‌های غیر هدف توزیع می‌شوند که این مسئله به کاهش عوارض جانبی کمک می‌کند. نانوذرات پلیمری از تخریب سریع دارو جلوگیری کرده و امکان حمل ترکیبات ناپایدار را فراهم می‌سازند [۳۲-۲۹].

نانوذرات پلیمری در درمان آلزایمر به سه صورت زیر می‌توانند عمل کنند:

- حمل مهارکننده‌های آنزیم کولین‌استراز، داروهایی مانند دونپزیل و ریواستیگمین در فرم نانوذراتی اثربخشی بالاتری از خود نشان داده‌اند، زیرا سریع‌تر و بیشتر به مغز منتقل می‌شوند [۳۳].

- دارورسانی ژن‌ها یا siRNA برای مهار مسیرهای پاتولوژیک. استفاده از نانوذرات برای انتقال siRNA علیه ژن‌هایی که در تجمع پروتئین‌های آمیلوئید نقش دارند، یکی از استراتژی‌های جدید در درمان آلزایمر است [۳۴].

- استفاده از نانوذرات برای کاهش التهاب مغزی. برخی نانوذرات پلیمری حامل داروهای ضدالتهابی مانند کورکومین یا رسوراترول توانسته‌اند اثرات حفاظتی نورونی در مدل‌های حیوانی از آلزایمر نشان دهند [۳۵].

در این راستا برخی از نانوذرات پلیمری بصورت موفق در مطالعات آلزایمر عمل کردند. به عنوان مثال از نانوذرات پلی لاکتیک-کولیک (PLGA) می‌توان نام برد. این ترکیب یکی از پرکاربردترین نانوحامل‌ها در درمان آلزایمر است که قابلیت بارگیری داروهای آب‌دوست و چربی‌دوست را دارد و از سد خونی-مغزی عبور می‌کند [۵]. همچنین نانوذرات کیتوزان به دلیل بار مثبت، با مخاط بینی و نورون‌های بویایی بهتر تعامل می‌کند و برای مسیر بینی به مغز بسیار مناسب است [۳۶].

۵-۲- لیپوزوم‌ها و نانولیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها و زیکول‌های کروی شکلی هستند که از یک یا چند لایه فسفولیپیدی (دو لایه لیپیدی مشابه غشای سلولی) تشکیل شده‌اند و می‌توانند داروهای آب‌دوست را در فضای آبی مرکزی و

داروهای چربی‌دوست را در لایه لیپیدی خود جای دهند[۳۷]. نانولیپوزوم‌ها زیرمجموعه‌ای از لیپوزوم‌ها هستند که اندازه آن‌ها در مقیاس نانومتری است و قابلیت نفوذپذیری، پایداری و دسترسی زیستی بالاتری نسبت به لیپوزوم‌های بزرگ‌تر دارند[۳۸].

کاربردهای درمانی این دسته از مواد در آلزایمر گزارش شده است. به عنوان مثال لیپوزوم‌ها می‌توانند داروهای مانند کورکومین یا دونپزیل را بارگذاری کنند که اثربخشی بالایی در مهار تجمع آمیلوئید بتا دارند[۳۹]. همچنین نانولیپوزوم‌های اصلاح شده (مثلاً با پلی‌اتیلن گلیکول یا لیگاندهای خاص) برای انتقال مستقیم به مغز از راه بینی استفاده شده‌اند. نانولیپوزوم‌ها با کاهش تخریب پیش از دسترس دارو در گردش خون و جلوگیری از متابولیسم کبدی، باعث افزایش دسترسی دارو به بافت مغز می‌شوند[۴۰]. در مطالعات حیوانی، نانولیپوزوم حاوی کورکامین باعث کاهش رسوبات آمیلوئید و بهبود حافظه در مدل آلزایمر شده است[۴۱]. ترکیب لیپوزوم حاوی ریواستیگمین نیز باعث بهبود عملکرد شناختی در مدل حیوانی آلزایمر و کاهش سمیت نسبت به داروی آزاد شده است[۴۲].

۵-۳- نانوبلورها

نانوبلورها ذرات بلوری خالص از مواد دارویی هستند که اندازه آن‌ها معمولاً کمتر از ۵۰۰ نانومتر است. برخلاف سایر نانوحامل‌ها، نانوبلورها از داروی خالص تشکیل شده‌اند و معمولاً با سورفکتانت‌ها پایدار می‌شوند[۴۳]. از ویژگی‌های کلیدی آن‌ها می‌توان به افزایش چشمگیر در انحلال‌پذیری داروهای بسیار آب‌گریز، افزایش سطح تماس با غشاهای زیستی، افزایش جذب و قابلیت استفاده در سیستم‌های بینی به مغز اشاره کرد[۴۴]. نانوبلورهای ساخته شده از کورکومین و کوئرستین باعث افزایش نفوذپذیری دارو به مغز و کاهش استرس اکسیداتیو و تجمع بتا آمیلوئید شده‌اند[۴۵].

۵-۴- نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی شامل ذرات فلزی یا اکسید فلزات (مانند نقره، طلا، اکسید روی و اکسید آهن) هستند که خواص نوری،

شیمیایی و الکترونی خاصی در ابعاد نانو نشان می‌دهند[۴۶]. ویژگی‌های کلیدی این نانوذرات شامل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی، قابلیت مهار تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک مانند آمیلوئید بتا و امکان استفاده به‌عنوان نانوحامل برای داروها یا RNA می‌باشد[۴۷]. در این راستا نانوذرات طلا باعث کاهش التهاب و جذب هدفمند به پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود. همچنین، نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی در تصویربرداری مغز و دارورسانی هم‌زمان استفاده شده‌اند[۴۸].

۵-۵- نانوزل‌ها

نانوزل‌ها شبکه‌های پلیمری آبدوستی هستند که توانایی جذب و نگهداری مقدار زیادی آب یا مایعات زیستی را دارند، در حالی که ابعاد آن‌ها در محدوده نانومتر باقی می‌ماند[۴۹]. قابلیت بارگذاری ترکیبات دارویی حساس مانند پپتیدها و RNA، عبور آسان از سد خونی-مغزی با اصلاح سطح و امکان رهایش کنترل‌شونده و پاسخ‌گو به pH یا آنزیم‌ها از ویژگی‌های آن‌ها می‌باشد[۵۰]. نانوزل‌های حامل مهارکننده‌های β -secretase یا مولکول‌های آنتی‌اکسیدان می‌توانند کاهش تخریب نورونی و افزایش حافظه را در مدل‌های حیوانی نشان دهند[۵۱].

۵-۶- نانوفرمولاسیون‌های حاوی مواد فعال زیستی و نوتروپیک‌ها^۱

مواد زیستی نظیر کورکومین، رزوراترول، کوئرستین و اپیگالوکاتچین گالات از منابع طبیعی (گیاهان، چای سبز، زردچوبه، انگور و غیره) به دست می‌آیند و اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد آمیلوئید دارند. این ترکیبات معمولاً دارای حلالیت پایین در آب، پایداری ضعیف و عبور کم از سد خونی-مغزی هستند که کارایی آن‌ها را در فرم آزاد محدود می‌کند[۴۴]. ترکیب این مواد با نانوفرمولاسیون‌ها مثل لیپوزوم، نانوزل و نانوبلور موجب افزایش پایداری، زیست‌فراهمی و هدایت هدفمند آن‌ها به مغز می‌شود[۵۲]. به عنوان مثال کورکومین لیپوزومی باعث کاهش قابل توجه رسوب آمیلوئید در مدل حیوانی شده است[۵۳].

^۱ Nootropics

رزوراترول در نانوبلورها منجر به افزایش نفوذ به مغز و حفاظت از نورون ها می شود [۲۷].

نوتروپیک ها ترکیباتی هستند که عملکرد شناختی، حافظه، توجه و عملکرد عصبی را بهبود می دهند. Huperzine A (مهارکننده کولین استراز)، Citicoline (پیش ماده فسفولیپیدهای مغزی) و Piracetam و Aniracetam (تعدیل کننده گیرنده های گلوتمات) جزو این دسته از ترکیبات محسوب می شوند.

بسیاری از نوتروپیک ها دارای نیمه عمر کوتاه، پایداری پایین و عبور ضعیف از خونی-مغزی هستند. نانوفرمولاسیون این ترکیبات سبب رهایش کنترل شونده و جلوگیری از تخریب زودرس، افزایش نفوذ از سد خونی-مغزی و هدایت اختصاصی به نورون ها با اصلاح سطح نانوحامل ها می شود [۵۴]. به عنوان مثال Huperzine A در نانومولسیون باعث افزایش جذب بینی- به- مغز و بهبود شناخت شده است [۵۵]. همچنین Citicoline نانولیپوزومی به بهبود حافظه در مدل های آلزایمر موش کمک کرده است [۵۶].

۵-۷- نانومولسیون ها

نانومولسیون ها سیستم های کلوئیدی دو فاز (روغن در آب یا آب در روغن) هستند که اندازه قطرات آن ها معمولاً بین ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر است و با کمک سورفکتانت ها پایدار می مانند [۵۷]. از ویژگی و مزایای این ترکیبات می توان به افزایش انحلال پذیری داروهای آب گریز، رهایش سریع تر و جذب بهتر در مخاط بینی و زیست سازگاری بالا و تولید آسان اشاره کرد [۵۸]. به عنوان نمونه، نانومولسیون های بارگذاری شده با دونیزیل یا ریواستیگمین برای تجویز از راه بینی توانسته اند نفوذ دارو به مغز را افزایش دهند [۵۹].

۵-۸- میسل ها

میسل ها تجمعات کروی خودآرا از آمفی فیلک ها (مولکول هایی با دو بخش آبدوست و آب گریز) هستند که معمولاً اندازه ای بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند [۶۰]. از ویژگی های این مواد می توان به افزایش پایداری و زیست فراهمی داروهای غیر محلول در آب، توانایی نفوذ از سد خونی-مغزی با اصلاح سطحی و رهایش

آهسته و هدفمند نام برد [۶۱]. در این حیطه، میسل های پلیمری حاوی گالاتامین یا کورکومین، توانسته اند رهایش هدفمند دارو به نورون ها و کاهش التهاب عصبی را فراهم کنند [۶۲].

۵-۹- دندریمرها

دندریمرها پلیمرهای شاخه دار سه بعدی هستند که ساختاری متقارن دارند و هسته، شاخه و سطح عملکردی مشخصی دارند. اندازه آن ها معمولاً بین ۱ تا ۱۰ نانومتر است [۶۳]. از ویژگی های بارز این ترکیبات می توان به قابلیت بارگذاری همزمان چند دارو یا ژن، عبور مؤثر از سد خونی-مغزی با اصلاح سطح و رهایش کنترل شونده و کاهش سمیت نام برد [۶۴]. در این راستا، دندریمرهای نسل چهارم (G4) حاوی Memantine یا siRNA علیه β -amyloid در مدل های حیوانی باعث کاهش تجمع پلاک ها و بهبود شناخت شده اند [۶۵].

۶- طراحی و بهینه سازی نانوفرمولاسیون های دارویی برای انتقال بینی-به-مغز

فرمولاسیون های نانودارویی برای تحویل مستقیم از بینی به مغز نیازمند طراحی دقیق از نظر ویژگی های فیزیکی-شیمیایی، زیست سازگاری و پایداری دارو هستند. خواص حیاتی از جمله اندازه ذره، بار سطحی، نوع حامل، قابلیت چسبندگی مخاطی و قابلیت عبور از لایه اپی تلیال بینی به عنوان فاکتورهای کلیدی در بهینه سازی این سامانه ها محسوب می شوند [۶۶]. برای کارایی بالای جذب از مسیر بینی، اندازه ذرات باید در بازه ۵۰-۲۰۰ نانومتر باشد. ذرات کوچکتر از ۵۰ نانومتر تمایل بیشتری به عبور از سد اپی تلیال و ورود به نورون های بویایی دارند، در حالی که ذرات بزرگتر به دلیل افزایش مدت زمان تماس با مخاط بینی از طریق چسبندگی مخاطی، جذب بهتری را ارائه می دهند [۶۷]. ذرات با بار مثبت به دلیل برهم کنش الکترواستاتیک قوی با مخاط بینی (که دارای بار منفی است) بهبود چسبندگی مخاطی و افزایش جذب از طریق مسیر ترانس سلولار را نشان می دهند [۶۸]. پلیمرهایی نظیر کیتوزان که دارای بار مثبت هستند، می توانند سدهای مخاطی را باز کنند و انتقال دارو را تسهیل کنند [۶۶]. استفاده از نانوفرمولاسیون های هوشمند که در پاسخ به تغییرات

محیط بینی (pH ۵/۵-۶/۵)، آنزیم‌های اختصاصی یا دمای بدن دارو را آزاد می‌کنند، رویکرد مؤثری برای دستیابی به دارورسانی کنترل‌شده و هدفمند در مغز محسوب می‌شود [۶۹]. نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی جامد، نانومولسیون‌ها و نانوذرات کیتوزانی از جمله سیستم‌های موفق در طراحی دارورسانی بینی-به-مغز هستند [۶۷]. سطح نانوذرات می‌تواند با لیگاندهایی مثل آپوترانسفرین، لاکتوفرین یا پپتیدهای هدفمند برای گیرنده‌های نورونی اصلاح شود تا اختصاصی‌سازی بیشتر در انتقال دارو به مغز حاصل گردد [۶۶].

۷- نانوحامل‌های هوشمند و هدفمند پاسخگو به آنزیم، pH و دما

نانوحامل‌های هوشمند قادرند در پاسخ به محیط آسیب‌دیده نورونی یا شرایط خاص ناحیه هدف مانند pH پایین، آنزیم‌های خاص یا افزایش دما، دارو را به صورت کنترل‌شده آزاد کنند. این سامانه‌ها می‌توانند به افزایش انتخاب‌پذیری و کاهش سمیت خارج هدف کمک کنند. مکانیسم آنها شامل تخریب پوشش حامل در پاسخ به فعالیت آنزیم‌های خاص (مانند MMPs در مناطق التهابی مغز) یا تغییر pH در محیط آمیلوئیدی و فعال شدن سامانه رهایش است. کاربرد این دسته از نانومواد شامل رهایش داروهای ضد آمیلوئید، آنتی‌اکسیدان‌ها و فاکتورهای نوروتروفیک است. از مزایای استفاده از این ترکیبات می‌توان به افزایش هدف‌گیری اختصاصی، کاهش عوارض جانبی سیستمیک و بهبود عبور خونی-مغزی اشاره کرد [۷۰-۷۲].

۸- نقش نانوفرمولاسیون‌ها در هدف‌گیری پاتوفیزیولوژی آلزایمر و تحقق اهداف درمانی

بیماری آلزایمر با مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پاتولوژیک پیچیده مانند تجمع پپتید آمیلوئید-بتا (Aβ)، فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین Tau، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و کاهش انتقال‌دهنده‌های عصبی همراه است [۹]. این مکانیسم‌ها نه تنها منجر به اختلالات شناختی می‌شوند، بلکه فرآیند درمان را نیز پیچیده می‌سازند. طراحی نانوفرمولاسیون‌های هدفمند، رویکردی نوین برای غلبه بر این چالش‌ها محسوب می‌شود. در این راستا

تحقیقات زیادی انجام شده است که در ادامه به برخی از آنها اشاره می‌شود. از نانوذرات پلیمری یا لیپوزوم‌های اصلاح‌شده برای تحویل داروهای مانند کورکومین و پپتیدهای ضد Aβ استفاده شده است. همچنین، اتصال لیگاندهایی مانند ApoE یا Transferrin برای هدف‌گیری اختصاصی نورون‌ها و عبور از سد خونی-مغزی استفاده شده است. از طرف دیگر، از پوشش کیتوزان برای بهبود نفوذ از مخاط بینی و تحویل مستقیم به مغز استفاده شده است [۷۳]. طراحی نانوحامل‌های حاوی مهارکننده‌های کیناز (مانند GSK-3β inhibitors) نیز گزارش شده است. استفاده از نانوفرمولاسیون‌های حاوی siRNA یا آنتی‌بادی ضد-Tau برای مداخله در سطح مولکولی نیز گزارش شده است [۷۴]. همچنین گزارش‌هایی بر مبنای بارگذاری آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر EGCG، رزوراترول و کوآنزیم Q10 در لیپوزوم‌ها یا SLNs جهت حفاظت از نورون‌ها در برابر ROS به ثبت رسیده است. فرمولاسیون ترکیبی با عوامل ضدالتهاب مانند NSAIDs در نانوذرات بینی نیز انجام شده است [۷۵ و ۷۶]. نانوذرات بارگذاری‌شده با مهارکننده‌های AChE (مثل دونپزیل، Galantamine) برای افزایش سطح ACh در مغز استفاده شده است. همچنین مسیر تحویل بینی به مغز برای عبور سریع و موضعی به قشر مغز و هیپوکامپ بررسی شده است. تحویل فاکتورهای رشد عصبی مانند NGF و BDNF با نانوذرات پپتیدی یا پلی‌ساکاریدی جهت تحریک مسیرهای بازسازی نورونی انجام شده است. همچنین طراحی سامانه‌های تحویل نانوذرات حساس به محرک (pH، آنزیم، دما) برای رهایش هوشمند انجام شده است [۵۰].

۹- ارزیابی‌های پیش‌بالینی و آزمایشگاهی نانوفرمولاسیون‌های بینی-به-مغز در درمان آلزایمر

برای بررسی اثربخشی و ایمنی نانوفرمولاسیون‌های دارویی طراحی شده جهت مسیر بینی-به-مغز، مطالعات پیش‌بالینی و آزمایشگاهی ضروری هستند. این ارزیابی‌ها شامل طیف وسیعی از مطالعات فارماکوکینتیکی، سم‌شناسی، اثربخشی رفتاری و آزمون‌های سلولی می‌شوند [۶۷].

۹-۱- مطالعات آزمایشگاهی^۱

در مرحله اول، ارزیابی سمیت سلولی، قابلیت عبور از لایه سلولی اپی تلیوم بینی (مدل های سلولی RPMI 2650 یا Calu-3)، آزمون های رهائش کنترل شده و پایداری فرمولاسیون انجام می شود [۶۹]. همچنین آزمون های شبیه سازی عبور از سد خونی - مغزی با استفاده از مدل های سلولی BBB (مانند HBMEC) برای پیش بینی توانایی عبور نانوفرمولاسیون ها از سدهای طبیعی انجام می شود [۶۶].

۹-۲- مطالعات پیش بالینی^۲

ارزیابی در مدل های حیوانی (معمولا موش یا رت) از طریق تجویز بینی انجام شده و سپس توزیع دارو در مغز با روش هایی مانند HPLC یا تصویربرداری فلورسانس بررسی می شود [۶۷]. علاوه بر این، آزمون های رفتاری^۳ برای ارزیابی بهبود حافظه و یادگیری در مدل های آلزایمر انجام می گیرد [۲۸].

پارامترهایی مانند بیوانسجامی^۴ مدت زمان ماندگاری در مخاط بینی و پارامترهای فارماکوکینتیک^۵ نیز اندازه گیری می شوند تا کارایی فرمولاسیون ها در انتقال موثر به مغز تعیین گردد [۶۹].

۱۰- چالش ها و آینده پژوهی مسیر بینی - به - مغز در درمان آلزایمر با نانوفرمولاسیون های دارویی

با وجود پیشرفت های چشمگیر در طراحی نانوفرمولاسیون های هوشمند برای تحویل دارو از مسیر بینی به مغز، هنوز چالش های متعددی در مسیر انتقال این فناوری به کاربرد بالینی وجود دارد. از جمله مهم ترین چالش ها می توان به وجود سدهای آنزیمی، ترشح مداوم مخاط و حرکات مژک های اپی تلیوم بینی منجر به پاک سازی سریع نانوفرمولاسیون ها شده و اثربخشی را محدود می کند. طراحی فرمولاسیون های با چسبندگی مخاطی بالا یا

استفاده از سیستم های انسدادکننده مسیر (مثل نانوذلهای ترموپلاستیک) می تواند این موانع را کاهش دهد [۶۶ و ۶۷]. علیرغم استفاده از لیگاندهای هدفمند، چالش در دقت تحویل به نورون های مشخص و مغز به خصوص در مدل های انسانی هنوز وجود دارد. بهینه سازی سطحی نانوذرات با مولکول های هدفمند بیشتر یا استفاده از نانوحامل های چندمنظوره پیشنهاد شده است [۶۹]. ساختار مسیر بینی به مغز در مدل های حیوانی با انسان تفاوت دارد، به همین دلیل پیش بینی کارایی در انسان ها همچنان نیازمند مدل سازی های دقیق تر مطالعات آزمایشگاهی و مطالعات پیش بالینی است [۶۸]. مسائل مربوط به پایداری نانوفرمولاسیون ها در طول تولید، ذخیره سازی و حفظ خواص عملکردی در شرایط واقعی چالشی جدی است که نیازمند استاندارد سازی دقیق و مطالعات طولانی مدت است [۲۸]. با پیشرفت در نانو فناوری و مهندسی مواد، نسل های آینده نانوفرمولاسیون های بینی به مغز احتمالا شامل سیستم های چندپاسخگو، قابلیت کنترل از راه دور (مانند سیستم های مگنتیک یا اولتراسوند فعال شونده) و تلفیق با فناوری های تشخیص زودهنگام خواهد بود. همچنین توسعه مدل های پیشرفته ارگان روی چیپ بینی - مغز می تواند ارزیابی های دقیق تر و شبیه سازی های انسانی را تسهیل کند [۶۹].

۱۱- نوآوری ها و روندهای آینده در مسیر بینی به مغز برای درمان آلزایمر

تحویل دارو از مسیر بینی به مغز در سال های اخیر با ظهور نسل های جدید نانوفرمولاسیون های هوشمند، گام های نوآورانه ای را تجربه کرده است. هدف این نوآوری ها، افزایش دقت دارورسانی، بهبود کارایی، کاهش دوز دارو و افزایش ایمنی درمانی است [۶۹].

۱۱-۱- سامانه های نانوحامل چند پاسخگو^۷

طراحی نانوحامل هایی که به چندین محرک مانند pH، آنزیم های اختصاصی مغز، دمای موضعی یا حتی میدان های مغناطیسی پاسخ می دهند، امکان دارورسانی هدفمندتر و کنترل شده تری را فراهم

¹ In vitro

² MTT assay

³ In vivo

⁴ Morris water maze, Y-maze

⁵ bioadhesion

⁶ Cmax, Tmax, AUC

⁷ Multi-stimuli responsive carriers

می‌سازد. این رویکرد می‌تواند رهایش دارو را تنها در محیط‌های پاتولوژیک مغز (مانند پلاک‌های آمیلوئید) فعال کند [۲۸].

۱۱-۲- نانوفرمولاسیون‌های بیونیک و زیست‌الهام گرفته^۱

نانوذرات پوشیده شده با غشای سلول‌های عصبی، گلبول‌های قرمز یا وزیکول‌های خارج سلولی با هدف افزایش زیست‌سازگاری، ماندگاری در گردش خون و عبور آسان از سد‌های زیستی، جزو رویکردهای آینده‌نگر محسوب می‌شوند [۶۷].

۱۱-۳- نانوفرمولاسیون‌های هوشمند تلفیق شده با سیستم‌های تشخیصی^۲

ترکیب نانوفرمولاسیون‌ها با عوامل تصویربرداری^۳ جهت ردیابی زمان واقعی مسیر دارو و ارزیابی اثربخشی آن یکی دیگر از روندهای رو به رشد در این حوزه است [۶۹].

۱۱-۴- توسعه مدل‌های ارگان-روی-چیپ بینی-مغز

ساخت پلتفرم‌های میکروفلوئیدی پیشرفته برای شبیه‌سازی دقیق مسیر بینی به مغز در شرایط انسانی، می‌تواند پیش‌بینی‌های بالینی را تسریع کرده و جایگزین مناسبی برای مدل‌های حیوانی باشد [۶۶].

۱۱-۵- استفاده از هوش مصنوعی در طراحی فرمولاسیون

کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین و هوش مصنوعی در بهینه‌سازی سریع فرمولاسیون‌ها، پیش‌بینی رفتار فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک و شناسایی ترکیبات موثر آینده، یکی از محورهای اصلی تحقیقات آینده خواهد بود [۲۸].

۱۲- نتیجه گیری

بیماری آلزایمر، به‌عنوان شایع‌ترین اختلال نورودژنراتیو مرتبط با افزایش سن، از نظر پاتوفیزیولوژیکی با تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا، درهم‌تنیدگی‌های تائو، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی مزمن شناخته می‌شود؛ فرآیندهایی که منجر به تخریب پیشرونده نورون‌ها، افت عملکرد شناختی و در نهایت زوال شدید عملکرد مغزی می‌شوند. علی‌رغم شناخت نسبتاً دقیق مکانیسم‌های مولکولی بیماری، رویکردهای درمانی رایج هنوز فاقد اثربخشی قاطع در متوقف ساختن یا معکوس کردن پیشرفت آن هستند، که عمدتاً به دلیل نفوذ ضعیف داروها از سد خونی-مغزی و سمیت سیستمیک آن‌ها است. در این میان، استفاده از نانوفرمولاسیون‌های دارویی با طراحی مهندسی‌شده، فرصتی منحصر به فرد برای رهایش هدفمند، کنترل‌شده و پایدار داروها در مغز فراهم کرده است. نانوسامانه‌هایی نظیر نانوذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها، نانوکپسول‌ها و دندریمرها، نه تنها قابلیت عبور از موانع بیولوژیکی را دارند، بلکه با سطح عملکرد بالا و امکان اصلاح سطحی می‌توانند دارورسانی اختصاصی به نواحی آسیب‌دیده عصبی را تسهیل کنند. به‌ویژه، استفاده از حامل‌های پاسخ‌گو به pH، آنزیم یا دما سبب بهینه‌سازی آزادسازی دارو در شرایط میکروبیولوژیکی خاص مغز شده و به کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی کمک کرده است. مسیر انتقال بینی به مغز نیز به‌عنوان یک رویکرد غیرتهاجمی و مستقیم برای عبور از سد خونی-مغزی، به‌ویژه در ترکیب با نانوحامل‌ها، بسیار نویدبخش بوده است. این مسیر از طریق شبکه عصبی بویایی و عصب سه‌قلو، امکان انتقال سریع داروها به مغز را فراهم کرده و در مطالعات پیش‌بالینی، اثرات بهبودی قابل‌توجهی در عملکرد حافظه، کاهش آمیلوئید و افزایش طول عمر نورون‌ها به اثبات رسیده است. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچون کنترل دقیق فارماکوکینتیک، ایمنی درازمدت نانوحامل‌ها، و استانداردسازی فرایندهای تولید صنعتی همچنان وجود دارند. از این‌رو، آینده این حوزه وابسته به تحقیقات بین‌رشته‌ای عمیق‌تر در حوزه شیمی دارویی، نانو فناوری، علوم اعصاب و مهندسی زیستی است. در نهایت، می‌توان گفت که نانوفرمولاسیون‌های دارویی طراحی‌شده برای مسیر بینی به مغز، نمایانگر آینده‌ای نویدبخش برای درمان مؤثر، اختصاصی و ایمن بیماری آلزایمر هستند.

¹ Bioinspired Nanocarriers

² Theranostics

³ MRI, PET, fluorescence

13. Alzheimer's Association, *Alzheimers Dement.*, 20, 700–789 (2024).
14. X. Chen, S. Jiang, R. Wang et al., *J. Alzheimers Dis.*, 94, S173–S186 (2023).
15. H. Wang, J. Pan, M. Zhang, Z. Tan, *Front. Pharmacol.*, 16, 1599048 (2025).
16. J. Sims, J. Zimmer, C. Evans, M. Lu, H. Wang et al., *JAMA*, 330, 567–580 (2023).
17. R. Tarawneh, V. Pankratz, *Alzheimers Res. Ther.*, 16, 37 (2024).
18. J.R. Sims, J.A. Zimmer, C.D. Evans, M. Lu, P.A. Ardayfio, J.D. Sparks et al., *J. Alzheimers Dis. Rep.*, 7, 15–23 (2023).
19. Institute for Clinical and Economic Review, *Lecanemab for Alzheimer's disease: effectiveness and value* (2023). Available from: <https://www.icer.org>
20. J. Birks, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD005593 (2006).
21. M.W. Jann, *Clin. Ther.*, 26, 1380–1392 [2004].
22. W.M. Pardridge, *NeuroRx*, 2, 3–14 (2005).
23. J.J. Lochhead, R.G. Thorne, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64, 614–628 (2012).
24. A. Pires, A. Fortuna, G. Alves, A. Falcão, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 12, 288–311 (2009).
25. R.G. Thorne, W.H. Frey, *Clin. Pharmacokinet.*, 40, 907–946 (2001).
26. S.V. Dhuria, L.R. Hanson, W.H. Frey, *J. Pharm. Sci.*, 99, 1654–1673 (2010).
27. A. Bonaccorso, T. Musumeci, M.F. Serapide, R. Pellitteri, C. Carbone, *Pharmaceutics*, 13, 1170 (2021).

آینده‌ای که نیازمند تداوم پژوهش‌های بنیادی، ارزیابی‌های پیش بالینی گسترده و توسعه مسیرهای بالینی است.

مراجع

1. M. Vohra, M. Amir, A. Sharma et al., *Health Sci. Rev.*, 6, 100075 (2023).
2. A. Ahmadi, M. Salehpour, Z. Saadati, *Chem. NanoChem. J.*, 3(11), (2024). [Persian].
3. P.-D. Ly, K.-N. Ly, H.-L. Phan et al., *Front. Nanotechnol.*, 6, 1456939 (2024).
4. M. Karimi, A. Ghasemi, P.S. Zangabad et al., *Chem. Soc. Rev.*, 45, 1457–1501 (2016).
5. L. Del Amo, A. Cano, M. Ettcheto et al., *Appl. Sci.*, 11, 4305 (2021).
6. A. Sonwani, A. Pathak, K. Jain et al., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 98, 105855 (2024).
7. S. Asadpour, M. Shiran, J. Akhtari et al., *J. Mazandaran Univ. Med. Sci.*, 31, 156–173 (2021) [Persian].
8. J. Zhang, G. Kong, J. Yang, L. Pang, X. Li, *Eur. J. Med. Res.*, 30, 625 (2025).
9. E. Akyuz, A. Arulsamy, F.S. Aslan, B. Sarisözen, M.F. Shaikh, *Mol. Neurobiol.*, 62, 1631–1674 (2025).
10. I. Gómez-Soria, C. Ferreira, B. Oliván Blazquez et al., *PLoS ONE*, 16, e0261313 (2021).
11. World Health Organization, *Dementia Fact Sheet*, Geneva, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (2021).
12. A. Alexander, S. Saraf et al., *Neural Regen. Res.*, 13, 2102–2104 (2018).

43. J.U. Junghanns, R.H. Müller, *Int. J. Nanomedicine*, 3, 295–309 (2008).
44. K. Patel, A. Patil, M. Mehta, V. Gota, P. Vavia, *Nanomedicine*, 9, 259–271 (2014).
45. N.B. Shelke et al., *Int. J. Pharm. Sci.*, 2(8), Article ID: IJPS/240208119 (2024).
46. L. Rizzello, P.P. Pompa, *Chem. Soc. Rev.*, 43, 1501–1518 (2014).
47. P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman, B.B. Aggarwal, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 11, 627–642 (2012).
48. R. Kumar, A. Kulkarni, D.K. Nagesha, S. Sridhar, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 6, 602–617 (2020).
49. J. Kousalová, T. Etrych, *Physiol. Res.*, 67(Suppl. 2), S305–S317 (2018).
50. A. Vashist, G. Perez Alvarez, V. Andion Camargo et al., *Biomater. Sci.*, 12(23), 6006–6018 (2024).
51. S. Ribarič, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3), 1102 (2021).
52. C. Dende, P.P. Mehta, V. Venkatasubramanian, R. Govindarajan, *Front. Aging Neurosci.*, 9, 72 (2017).
53. S. Mourtas, A.N. Lazar, P. Gkeka et al., *J. Alzheimers Dis.*, 20, 411–422 (2011).
54. A. Rajput, A. Jain, P. Mishra, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 46, 427–439 (2020).
55. Z. Yang, Y. Zhang, L. Wang et al., *Int. J. Pharm.*, 455, 110–116 (2013).
56. L. Zhang, Y. Zheng, A.H. Chow et al., *CNS Neurosci. Ther.*, 24, 117–124 (2018).
28. N. Dong, P. Ali-Khiavi, M. Nourizadeh, S. Ghasemi, A. R. Jafari, *Neurol. Sci.*, 46, 1489–1507 (2025).
29. Y. Wu, S.S. Moonshi, H.T. Ta, *ACS Appl. Bio Mater.*, 8, 4416–4431 (2025).
30. N. Rabiee, S. Ahmadi, R. Afshari et al., *Adv. Ther.*, 4, 2000076 (2021).
31. L. Liu, H. He, B. Du, Y. He, *RSC Adv.*, 15, 4031–4078 (2025).
32. W. Zhang, A. Mehta, Z. Tong et al., *Adv. Sci.*, 8, 2003937 (2021).
33. M. Kömür, H.T. Kıyan, A.A. Öztürk, *Sci. Rep.*, 15, 13184 (2025).
34. H.J. Shin et al., *Mol. Neurodegener.*, 19, 25 (2024).
35. J. Pei, C.P. Palanisamy, P.M. Natarajan et al., *Ageing Res. Rev.*, 99, 102393 (2024).
36. H. Omidian, E.J. Gill, S.D. Chowdhury, L.X. Cubeddu, *Pharmaceutics*, 16, 746 (2024).
37. P. Liu, G. Chen, J. Zhang, *Molecules*, 27, 1372 (2022).
38. Y. Baek, E.W. Jeong, H.G. Lee, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 224, 113205 (2023).
39. A. Ghasemi, M. Atanasova, S. Doytchinova et al., *Biomolecules*, 10(9), 1323 (2020).
40. A. Thakur et al., in *Application of Nanocarriers in Brain Delivery of Therapeutics*, Springer, pp. 141–185 (2024).
41. L. Ordóñez-Gutiérrez, F. Wandosell et al., *Front. Synaptic Neurosci.*, 12, 20 (2020).
42. M.F. Ismail, A.N. Elmeshad, N.A. Salem, *Int. J. Nanomed.*, 8, 393–406 (2013).

72. H. Jang, S. Lee, M. Kim et al., J. Nanobiotechnology, 23, 105 (2025).
73. A. Yousfan, N. Rubio, A.H. Natouf et al., RSC Adv., 10, 28992–29009 (2020).
74. A. Borreca, V. Latina, Front. Aging Neurosci., 12, 272 (2020).
75. C.-Y. Cheng, L. Barro, S.-T. Tsai et al., Int. J. Mol. Sci., 22, 3037 (2021).
76. G. Xu, C. Ma, H. Chu et al., Int. J. Nanomed., 20, 3825–3842 (2025).
57. F. Shakeel, S. Shafiq, N. Haq, AAPS PharmSciTech, 15, 456–464 (2014).
58. M. Jaiswal, R. Dudhe, P.K. Sharma, 3 Biotech, 5(2), 123–127 (2015).
59. B.M. Shah et al., Drug Deliv., 22(7), 918–930 (2015).
60. Y. Kwon, Drug Deliv., 10, 165–172 (2003).
61. S. Perumal, R. Atchudan, W. Lee, Polymers, 14(12), 2510 (2022).
62. M. Jiang et al., Front. Bioeng. Biotechnol., 10, 919189 (2022).
63. D.A. Tomalia, L.A. Reyna, S. Svenson, Chem. Rev., 105, 1157–1171 (2005).
64. R.M. Kannan, E. Nance, S. Kannan, D.A. Tomalia, J. Intern. Med., 276, 579–617 (2012).
65. H.J. Shin et al., Mol. Neurodegener., 19, 25 (2024).
66. M. Ghezelsolfloo, A. Dehghani, S. Ghasemi, Chem. NanoChem. J., 1, 54–68 (2022). [Persian]
67. A. Furquan, A. Hafeez, M. A. Rahman, J. Nanoparticle Res., 25, 233 (2023)
68. S. Kushwaha, N. Kushwaha, A. Paswan, Lett. in Appl. NanoBioSci., 13(1), 16 (2024).
69. T.-T.-L. Nguyen, V.-A. Duong, Pharmaceutics, 18(5), 615 (2025).
70. G. Nagel, A. Sousa-Herves, S. Wedepohl, M. Calderón, Theranostics, 10, 91–108 (2020).
71. M. Karimi, P.S. Zangabad, A. Ghasemi et al., ACS Appl. Mater. Interfaces, 8, 21107–21133 (2016).



Application of nanotechnology in drug delivery from the nose to the brain in the treatment of Alzheimer's: A review of recent developments, opportunities and challenges

Tahereh Navaie Diva^{1*}, Maedeh Rezapour²

¹Department of Chemistry, Sava.C., Islamic Azad University, Savadkooh, Iran.

²Department of Chemistry, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran.

Abstract: Alzheimer's disease is one of the most prevalent neurodegenerative disorders, with effective treatment facing significant challenges due to the blood-brain barrier. The nose-to-brain route offers a novel, non-invasive pathway enabling direct drug transport across the nasal epithelium into the central nervous system. In this context, smart and targeted pharmaceutical nanocarriers play a pivotal role in enhancing drug delivery efficiency. Cationic polymers such as chitosan, polymeric nanoparticles, nanogels, liposomes, and solid lipid nanoparticles are among the successful systems utilized in this approach. Surface functionalization of nanoparticles with ligands like apotransferrin and lactoferrin enhances specific neuronal targeting. Stimuli-responsive nanocarriers—reactive to pH, enzymes, or temperature—facilitate controlled and site-specific drug release within the pathological brain environment. These systems have proven effective in delivering anti-amyloid drugs, kinase inhibitors, antioxidants, neurotrophic factors, and siRNA. Toxicity, permeability, release kinetics, pharmacokinetics, and behavioral assays have validated their therapeutic potential in Alzheimer's models. Nevertheless, formulation stability, inter-species translational gaps, and rapid mucosal clearance remain significant obstacles. Integration of nanotechnology with organ-on-a-chip platforms and artificial intelligence opens new horizons for safer and more precise nose-to-brain therapies targeting Alzheimer's disease.

Keywords: Nanotechnology, Alzheimer's disease, Pharmaceutical nanoformulations, Blood-brain barrier, Metal nanoparticles.