



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**Δι-ιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (Δ.Π.Μ.Σ.)**

**«Ανόργανη Βιολογική Χημεία»**

**Εκλεκτική ρόφηση των φαρμακευτικών ουσιών Naproxen και  
Diclofenac από μεταλλοργανικά πολυμερή (MOFs)  $Zr^{4+}$**

Σίμος Στέφανος

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**





## ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Δι-ιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (Δ.Π.Μ.Σ.)

«Ανόργανη Βιολογική Χημεία»

**Εκλεκτική ρόφηση των φαρμακευτικών ουσιών Naproxen και  
Diclofenac από μεταλλοργανικά πολυμερή (MOFs)  $Zr^{4+}$**

Σίμος Στέφανος

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



Εισαγωγή στο Δι-ιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (Δ.Π.Μ.Σ.)

«Ανόργανη Βιολογική Χημεία»

του κ. Χατζηκακού Σωτήρη

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ: Μάνος Εμμανουήλ

Θέμα: « **Εκλεκτική ρόφηση των φαρμακευτικών ουσιών Naproxen και Diclofenac από μεταλλοργανικά πολυμερή (MOFs)  $Zr^{4+}$** »

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από την Ε.Δ.Ε.:.....<sup>A</sup>/...-...-.....

- 1 Μάνος Εμμανουήλ** Αναπληρωτής Καθηγητής του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- 2 Χατζηκακού Σωτήριος** Καθηγητής του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- 3 Κουρκουμέλης Νικόλαος** Επίκουρος Καθηγητής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στις

---

Ο Διευθυντής του Δ.Π.Μ.Σ.                      Ο/Η Γραμματέας  
Καθηγητής \_\_\_\_\_



## Περιεχόμενα

|            |  |    |
|------------|--|----|
| i.         | Περίληψη.....  | 10 |
| 1.         | Εισαγωγή.....  | 12 |
| 1.         | Εισαγωγή.....  | 14 |
| 1.1.       | Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....  | 14 |
| 1.1.1.     | Γενικά για το Ζιρκόνιο.....  | 14 |
| 1.1.2.     | Πολυμερή ένταξης (Coordination Polymers, CP) και Μεταλλο-οργανικά πλέγματα (Metal-Organic Frameworks, MOFs)..... | 15 |
| 1.1.2.1.   | Ορισμός.....   | 15 |
| 1.1.2.2.   | Μέθοδοι σύνθεσης των MOFs.....   | 16 |
| 1.1.2.3.   | Δομικά Χαρακτηριστικά των MOFs.....  | 17 |
| 1.1.2.4.   | Ιδιότητες & Εφαρμογές των MOFs.....  | 20 |
| 1.1.2.4.1. | Αποθήκευση Αερίων (H <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> και CH <sub>4</sub> ).....                                   | 20 |
| 1.1.2.4.2. | Καταλύτες.....   | 23 |
| 1.1.2.4.3. | Αισθητήρες.....  | 24 |
| 1.1.2.4.4. | Απορρόφηση μορίων.....   | 24 |
| 1.1.3.     | Γενικά για το Naproxen.....  | 25 |
| 1.1.4.     | Γενικά για το Diclofenac.....  | 28 |
| 1.1.5.     | Βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετική με την παρούσα διατριβή.....  | 30 |
| 1.1.5.1.   | MOFs με ιδιότητες ρόφησης PPCPs.....   | 32 |
| 1.2.       | Θεωρητικό μέρος.....   | 34 |
| 1.2.1.     | Κρύσταλλος-Κρυστάλλωση.....  | 34 |
| 1.2.2.     | Διαλυτοθερμική Μέθοδος Σύνθεσης.....   | 36 |
| 1.2.3.     | Πορώδη Υλικά.....  | 37 |
| 1.2.4.     | Ιοντοανταλλαγή.....  | 40 |
| 1.2.5.     | Μέθοδοι Χαρακτηρισμού.....   | 43 |
| 1.2.5.1.   | Περίθλαση Ακτίνων Χ σε κρυσταλλικό υλικό (PXRD).....   | 43 |
| 1.2.5.2.   | Υπέρυθρη Φασματομετρία (FTIR).....   | 45 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 1.2.5.3. | Φασματοσκοπία Υπεριώδους (UV-Vis).....       | 46 |
| 1.3.     | Σκοπός της παρούσας εργασίας .....           | 47 |
| 2.       | Πειραματικό μέρος .....                      | 49 |
| 2.       | Πειραματικό μέρος .....                      | 51 |
| 2.1.     | Αντιδραστήρια .....                          | 51 |
| 2.1.1.   | Απομόνωση Naproxen.....                      | 51 |
| 2.2.     | Σύνθεση υλικών .....                         | 51 |
| 2.2.1.   | Μεταλλο-οργανικά πολυμερή .....              | 52 |
| 2.2.2.   | Σύνθετα υλικά .....                          | 53 |
| 2.3.     | Μέθοδοι χαρακτηρισμού - Οργανολογία.....     | 53 |
| 2.4.     | Προετοιμασία στήλης .....                    | 56 |
| 2.5.     | Διαδικασία Ιοντοανταλλαγής με Ανάδευση ..... | 56 |
| 2.6.     | Διαδικασία Ιοντοανταλλαγής σε Στήλη.....     | 57 |
| 3.       | Αποτελέσματα.....                            | 59 |
| 3.       | Αποτελέσματα.....                            | 61 |
| 3.1.     | Σύνθεση .....                                | 61 |
| 3.1.1.   | Σύνθεση μεταλλο-οργανικών ενώσεων .....      | 61 |
| 3.1.2.   | Παρασκευή σύνθετων υλικών .....              | 62 |
| 3.2.     | Χαρακτηρισμός των ενώσεων .....              | 64 |
| 3.2.1.   | Περίθλαση Ακτίνων-Χ των ενώσεων .....        | 64 |
| 3.2.2.   | Φασματοσκοπία Υπερύθρου.....                 | 67 |
| 3.2.3.   | Μετρήσεις Ρόφησης Αερίων.....                | 69 |
| 3.3.     | Μελέτη Ιοντοανταλλαγής με ανάδευση .....     | 71 |
| 3.3.1.   | Κινητική Μελέτη.....                         | 71 |
| 3.3.2.   | Προσδιορισμός Ισόθερμης Ρόφησης.....         | 74 |
| 3.3.3.   | Μελέτη Εκλεκτικότητας.....                   | 76 |
| 3.4.     | Μελέτη Ιοντοανταλλαγής σε Στήλη .....        | 80 |
| 4.       | Συμπεράσματα .....                           | 87 |



|    |                    |    |
|----|--------------------|----|
| 4. | Συμπεράσματα ..... | 89 |
| 5. | Βιβλιογραφία.....  | 92 |
| 5. | Βιβλιογραφία.....  | 93 |

## i. Περίληψη

Η ταχεία αστικοποίηση και τα βελτιωμένα πρότυπα διαβίωσης σε συνδυασμό με τις κλιμακούμενες απαιτήσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών, έχουν οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής και της χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων. Τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι αναδυόμενοι ρύποι, οι οποίοι έχουν πρόσβαση στο νερό μέσω της απέκκρισης, μόλις ολοκληρώσουν το ρόλο τους στα συστήματα του σώματος, έχοντας ως τελικό προορισμό τα υδάτινα οικοσυστήματα. Αυτές οι ενώσεις αντιπροσωπεύουν μια μοναδική κατηγορία ρύπων, καθώς δεν είναι παθητικές, αλλά μάλλον, είναι βιοσυσσωρεύσιμες και τοξικές για τους ζώντες οργανισμούς. Μεταξύ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, η Δικλοφαινάκη (Diclofenac) και η Ναπροξένη (Naproxen) ταξινομούνται ως νεοεμφανιζόμενες ουσίες μόλυνσης. Και οι δύο χρησιμοποιούνται ευρέως ως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και απαντώνται συνήθως στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα καθώς και στο πόσιμο νερό.

Μέχρι στιγμής, διάφορες συμβατικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της πήξης – κροκίδωσης, της βιοαποικοδόμησης, της φωτοαποικοδόμησης και της ρόφησης έχουν υιοθετηθεί για την απομάκρυνση των φαρμακευτικών προϊόντων από τα υδρόβια οικοσυστήματα. Μεταξύ αυτών, η ρόφηση θεωρείται ως μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος λαμβάνοντας υπόψη την αποδοτικότητα του κόστους, την ευκολία λειτουργίας και τη χαμηλή κατανάλωση ενέργειας.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε δυο ιοντο-ανταλλακτικά υλικά, τα μεταλλο-οργανικά πολυμερή  $[Zr_6O_4(OH)_4(NH_3^+-BDC)_6]Cl_6$  (MOR-1) και  $H_{16}[Zr_6O_{16}(H_2PATP)_4]Cl_6 \cdot xH_2O$  (MOR-2), όπου  $NH_2-BDC^{2-}=2$ -amino-terephthalate και  $H_2PATP = 2$ -((pyridin-1-ium-2-ylmethyl)ammonio)terephthalate. Και τα δυο υλικά παρουσιάζουν μια εξαιρετική ικανότητα να απορροφούν γρήγορα και εκλεκτικά τις ουσίες Diclofenac και Naproxen κάτω από διάφορες συνθήκες ακόμα και με την παρουσία ανταγωνιστικών ιόντων.

Επίσης παρουσιάζουμε δυο σύνθετα υλικά με βάση τα δυο παραπάνω πολυμερή (MOR-1 & MOR-2) και το αλγινικό οξύ (HA). Τα δυο αυτά σύνθετα υλικά MOR-1-HA και MOR-2-HA, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία σε ιοντο-ανταλλακτική στήλη, σε αντίθεση με τα αρχικά MOR-1 και MOR-2, τα οποία αιωρούνται στο νερό και διαπερνούν τη στήλη. Αξιοσημείωτο είναι ότι μία στήλη με μόνο 1% κ.β. MOR-1-HA / MOR-2-HA και 99% άμμο (ένα αδρανές και φθινό υλικό) είναι ικανή να μειώνει τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων σε υδατικά διαλύματα.



# ***1. Εισαγωγή***



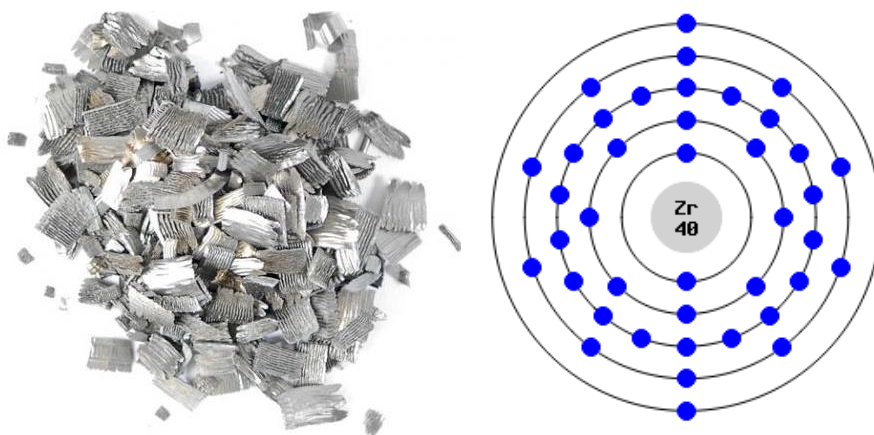
## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

#### 1.1.1. Γενικά για το Ζιρκόνιο

Στη συγκεκριμένη εργασία έλαβε χώρα σύνθεση μεταλλο-οργανικών πλεγμάτων βασισμένα στο Zr. Στη συνέχεια θα γίνει μια σύντομη συζήτηση για το μέταλλο αυτό.

Το όνομα του ζιρκονίου προέρχεται από την αραβική λέξη zirgun που σημαίνει χρυσαφί χρώμα.<sup>1</sup> Πρόκειται για μέταλλο το οποίο ανήκει στην ομάδα της 2ης κύριας σειράς των στοιχείων μετάπτωσης και δεν συναντάται σχεδόν ποτέ χωρίς προσμείξεις στη φύση. Έχει ατομικό αριθμό 40, ατομικό βάρος 91,224 και η ηλεκτρονιακή δομή του είναι  $[Kr] 4d^2 5s^2$  (Σχήμα 1.1.1.β)



**Σχήμα 1.1.1.α** Το μεταλλικό ζιρκόνιο. **Σχήμα 1.1.1.β** Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση του ζιρκονίου.

Είναι ένα γκρι-λευκό μέταλλο (Σχήμα 1.1.1.α), λαμπερό και εξαιρετικά ανθεκτικό τόσο στη διάβρωση όσο και στη θερμότητα. Οι φυσικές και χημικές του ιδιότητες μοιάζουν πολύ με αυτές του τιτανίου (Ti). Το ζιρκόνιο είναι ελαφρύτερο από το χάλυβα και η σκληρότητά του είναι παρόμοια με το χαλκό. Δεν είναι ιδιαίτερα δραστικό μέταλλο, καθώς δεν διαβρώνεται ούτε προσβάλλεται από αραιά οξέα και καυστικά αλκάλια. Όταν βρίσκεται σε λεπτό διαμερισμό (υπό μορφή κόνεως) αναφλέγεται αιφνίδια στον αέρα δημιουργώντας κινδύνους πυρκαγιάς. Η κατάσταση οξειδωσης του ζιρκονίου είναι +4, αν και οι +3 και +2 μπορούν επίσης να παρατηρηθούν.

Τα κυριότερα ορυκτά του ζirkονίου είναι το γιάρκον ( $ZrSiO_4$ ) και ο βαδελεΐτης ( $ZrO_2$ ). Βρίσκεται, επίσης σε μετεωρίτες, ενώ πετρώματα που λήφθηκαν από τη Σελήνη κατά τις διάφορες αποστολές "Απόλλων" κατέδειξαν ασυνήθιστη περιεκτικότητα ζirkονίου σε σχέση με τα γήινα. Η βασική μέθοδος βιομηχανικής παρασκευής ζirkονίου είναι η μέθοδος Kroll, κατά την οποία το ζirkόνιο ανάγεται από μαγνήσιο από τη χλωριούχο ένωση του. Ωστόσο, επειδή βρίσκεται σχεδόν πάντα μαζί με το στοιχείο Άφνιο (Hf), ο διαχωρισμός τους είναι ιδιαίτερα δυσχερής. Σε τελείως καθαρή μορφή παρασκευάστηκε το 1914.

Το ζirkόνιο είναι πολυφασικό υλικό δεδομένου ότι η κρυσταλλική του δομή δεν είναι σταθερή. Ανάλογα με τις συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης παρουσιάζει τρεις κρυσταλλικές φάσεις την κυβική, την τετραγωνική και τη μονοκλινή, με δυνατότητα του υλικού να μεταπίπτει από τη μία φάση στην άλλη. Η συγκεκριμένη ιδιότητα είναι σημαντική αφού μπορούμε να βελτιώσουμε τις φυσικές ιδιότητες του υλικού στρέφοντας τη μετάπτωσή του προς την επιθυμητή κρυσταλλική φάση. Αυτή η ιδιότητα ονομάζεται ισχυροποίηση μέσω μετασχηματισμού (transformation toughening) και με βάση αυτή το ζirkόνιο "αυτοεπιδιορθώνει" τα μικροκατάγματα που αναπτύσσονται μέσα στη δομή του.

Λόγω της υψηλής αντοχής του στη διάβρωση και τη θερμότητα, χρησιμοποιείται για την κατασκευή ειδικών βαλβίδων και αντλιών. Επίσης, επειδή δεν απορροφά νετρόνια, χρησιμοποιείται πάρα πολύ στις επενδύσεις και τις σωληνώσεις των ατομικών αντιδραστήρων, από τις οποίες όμως πρέπει να είναι τελείως απαλλαγμένο από το άφνιο. Το οξειδίο του χρησιμοποιείται ως πυρίμαχο υλικό για την κατασκευή προτύπων (καλουπιών) χυτών αντικειμένων και για την επένδυση κλιβάνων υψηλών θερμοκρασιών. Τα ορυκτά του και ιδιαίτερα το ζirkόνιο είναι πολύτιμοι ή ημιπολύτιμοι λίθοι. Χρησιμοποιείται ακόμα και για την παρασκευή ειδικών κραμάτων. Μια άλλη χρήση του τα τελευταία χρόνια είναι στον κλάδο της οδοντιατρικής.

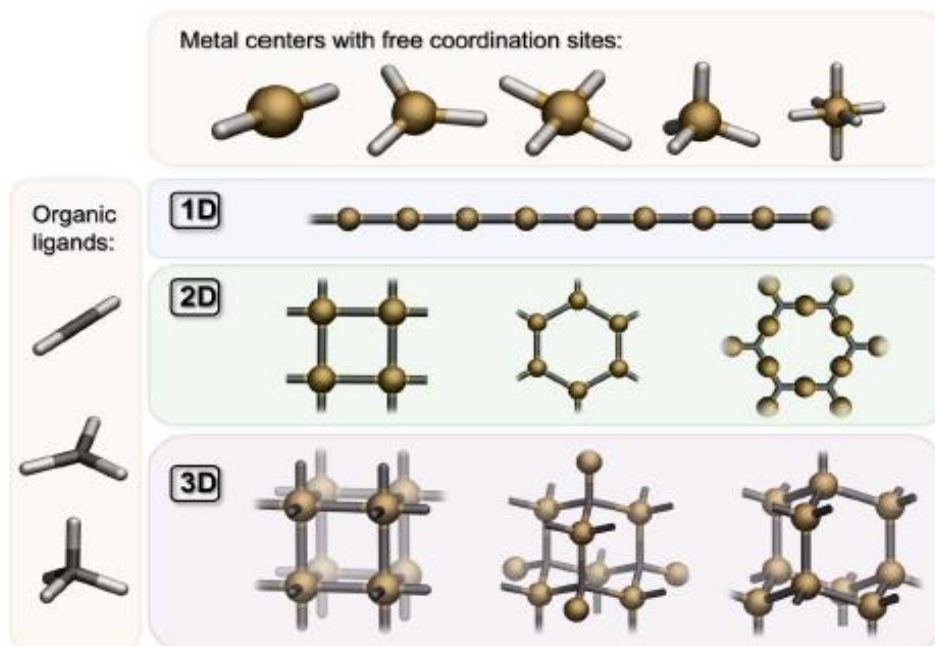
### **1.1.2. Πολυμερή ένταξης (Coordination Polymers, CP) και Μεταλλο-οργανικά πλέγματα (Metal-Organic Frameworks, MOFs)**

#### **1.1.2.1. Ορισμός**

Τα «πολυδιάστατα πολυμερή ένταξης», είναι κρυσταλλικά στερεά υλικά τα οποία συντίθενται μέσω δέσμευσης μετάλλων με οργανικούς υποκαταστάτες σχηματίζοντας μονο-, δι- και τρισδιάστατες (1D, 2D και 3D αντίστοιχα) δομές μέσω ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ μετάλλου-υποκαταστάτη.<sup>2</sup> (Σχήμα 1.1.2.1.α) Μια υποκατηγορία των πολυμερών ένταξης είναι τα μεταλλο-οργανικά πλεγμάτα (Metal-organic frameworks, MOFs) που περιλαμβάνουν 2D

και 3D πολυμερή τα οποία κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη δομή και τοπολογία τους, τη σύσταση τους και τις ιδιότητες τους.

Σύμφωνα με τον καθηγητή O.Yaghi, έναν από τους πρωτοπόρους στην ανάπτυξη της χημείας των MOFs, για να ανήκει ένα στερεό στην κατηγορία των MOFs πρέπει να έχει τις εξής ιδιότητες: συμπαγή δομή, συνδετικές μονάδες που μπορεί να τροποποιηθούν με οργανική σύνθεση και μια καλά καθορισμένη κρυσταλλική δομή.<sup>3,4</sup>



**Σχήμα 1.1.2.1.α** Σχηματική αναπαράσταση 1D, 2D και 3D πολυμερών ένταξης.

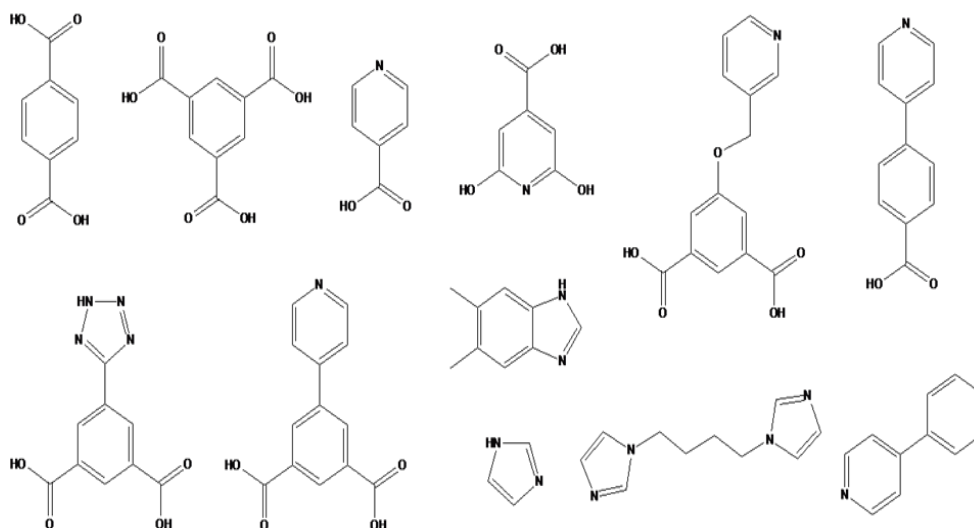
Στα MOFs ο διαλύτης πλέγματος εμφανίζει συνήθως ασθενείς αλληλεπιδράσεις με τον σκελετό και άρα μπορεί να απομακρυνθεί σε σχετικά χαμηλές θερμοκρασίες, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της κρυσταλλικότητας της ένωσης και τη δημιουργία προσβάσιμων πόρων. Επιπλέον, η ύπαρξη του οργανικού και ανόργανου μέρους στη δομή αφήνει υδροφιλικά και υδροφοβικά μέρη να συνυπάρχουν μέσα στο πόρο και να έχουν επίδραση στην προσρόφηση αερίων.

### 1.1.2.2. Μέθοδοι σύνθεσης των MOFs

Η απομόνωση των MOFs γίνεται είτε μέσω αντιδράσεων σε θερμοκρασία δωματίου είτε μέσω σύνθεσης σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας και πίεσης (διαλυτοθερμικά).<sup>5</sup> Συγκεκριμένα, η σύνθεση MOFs συνήθως πραγματοποιείται με αντιδράσεις αλάτων



μεταλλοϊόντων ή προσχηματισμένων μεταλλικών πλειάδων παρουσία διαφόρων πολυτοπικών υποκαταστατών (Σχήμα 1.1.2.2.α).



**Σχήμα 1.1.2.2.α** Μερικοί πολυτοπικοί υποκαταστάτες που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση MOFs.

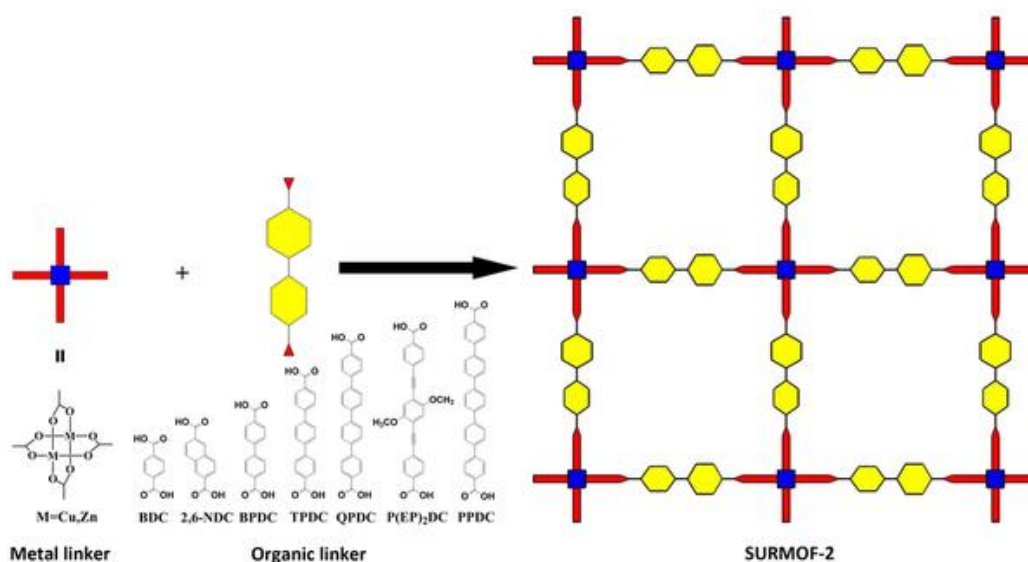
Το αντιδρών μίγμα μπορεί επίσης, να περιέχει μία βάση για τη διευκόλυνση της αποπρωτονίωσης του υποκαταστάτη, έναν δεύτερο υποκαταστάτη (π.χ. καρβοξυλικό) και επίσης, διάφορα αντισταθμιστικά ιόντα (ανιόντα ή κατιόντα). Οι διαλύτες που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι νερό, αλκοόλες, διαλκυλο-φορμαμίδια, κλπ. Γενικά, τέτοιες αντιδράσεις είναι ιδιαίτερα περίπλοκες και το αντιδρών μίγμα περιέχει μία σειρά από ενώσεις που βρίσκονται σε ισορροπία. Παράγοντες, όπως η σχετική διαλυτότητα, ενέργειες πλέγματος, κινητική κρυστάλλωσης, κλπ., καθορίζουν την ταυτότητα του τελικού προϊόντος.

### 1.1.2.3. Δομικά Χαρακτηριστικά των MOFs

Τα MOFs αποτελούνται είτε από μεταλλοϊόντα, τα οποία συνδέονται με κατάλληλους πολυτοπικούς υποκαταστάτες, είτε από μεταλλικές πλειάδες ή όπως ονομάζονται δευτεροταγείς δομικές μονάδες (secondary building units - SBUs), οι οποίες ενώνονται μέσω πολυτοπικών υποκαταστατών, σχηματίζοντας έτσι τις πρωτοταγείς δομικές μονάδες (primary building units) των πολυδιάστατων πολυμερικών πλεγμάτων.

Στις πρωτοταγείς δομικές μονάδες (primary building units), τα μεταλλικά ιόντα και οι οργανικοί υποκαταστάτες ενώνονται μεταξύ τους στον χώρο μέσω ομοιοπολικών

αλληλεπιδράσεων και σχηματίζουν τα δισδιάστατα και τρισδιάστατα μεταλλο-οργανικά πλέγματα (Σχήμα 1.1.2.3.α).



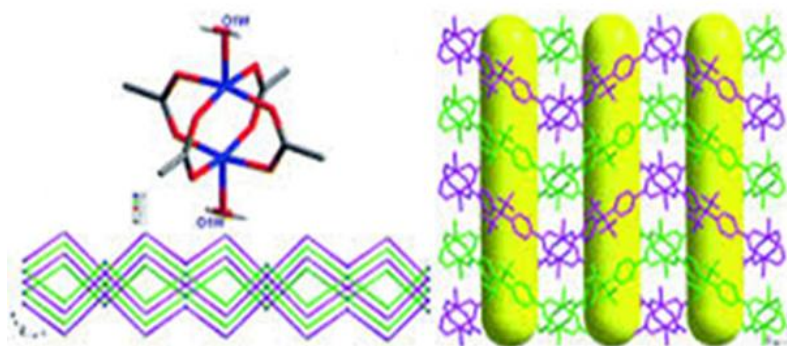
**Σχήμα 1.1.2.3.α** Σχηματική αναπαράσταση της συναρμολόγησης μεταλλο-οργανικών πλεγμάτων (MOFs) με συμπολυμερισμό μεταλλικών ιόντων με οργανικούς υποκαταστάτες.<sup>6</sup>

Με την κατάλληλη επιλογή του μεταλλικού ιόντος και του οργανικού υποκαταστάτη μπορούμε να συνθέσουμε MOF με καθορισμένες διαστάσεις και μέγεθος πόρου. Συγκεκριμένα, η σφαίρα ένταξης του μεταλλικού ιόντος επηρεάζει το μέγεθος και το σχήμα των πόρων, αφού αυτή καθορίζει τον αριθμό των υποκαταστατών που μπορούν να ενταχθούν στο μεταλλοϊόν αλλά και την κατεύθυνσή τους. Ο οργανικός υποκαταστάτης καθορίζει τα χαρακτηριστικά του μορίου, όπως το μέγεθος των πόρων που σχηματίζονται σε αυτά τα υλικά.<sup>7</sup> Τα MOFs συνεπώς, ανήκουν στην κατηγορία των πορωδών υλικών. Γενικά, τα πορώδη υλικά κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες: τα μικροπορώδη υλικά με άνοιγμα πόρων μικρότερο των 2nm, τα μεσοπορώδη υλικά με άνοιγμα πόρων μεταξύ 2 και 50nm και τα μακροπορώδη υλικά με άνοιγμα πόρων μεγαλύτερο των 50nm.

Πολυδοντικοί υποκαταστάτες, όπως είναι τα πολυκαρβοξυλικά οξέα επιτρέπουν τον σχηματισμό συμπαγών δομών λόγω της ικανότητάς τους να συσσωματώνουν τα μεταλλικά ιόντα οδηγώντας έτσι σε πολυμεταλλικές πλειάδες. Αυτές οι πλειάδες ονομάζονται δευτεροταγείς δομικές μονάδες και συνδέονται μέσω πολυτοπικών οργανικών υποκαταστατών σχηματίζοντας εκτεταμένα πορώδη δίκτυα. Τα SBUs είναι αρκετά συμπαγή

επειδή τα μεταλλικά ιόντα είναι «παγιδευμένα» στις θέσεις τους από τους υποκαταστάτες. Το πλεονέκτημα των MOFs που βασίζονται σε πολυμεταλλικές πλειάδες (SBUs) σε σχέση με τα υλικά που βασίζονται σε απλά μεταλλοϊόντα συνδεδεμένα με οργανικούς υποκαταστάτες είναι η υψηλή δομική σταθερότητα που επιτρέπει τη σχετικά εύκολη απελευθέρωση των πόρων αυτών των ενώσεων χωρίς κατάρρευση της δομής τους.<sup>8</sup>

Όταν οι υποκαταστάτες ενταχθούν με μεταλλοϊόντα, είναι δυνατό να προκύψουν πολλά διαφορετικά SBUs. Για παράδειγμα, ένταξη τεσσάρων καρβοξυλικών ομάδων με δύο μεταλλοϊόντα οδηγεί σε SBU με δομή «έλικας-πλοίου» η οποία πολυμερίζεται και οδηγεί σε ένα μονοδιάστατο πολυμερές (Σχήμα 1.1.2.3.β).

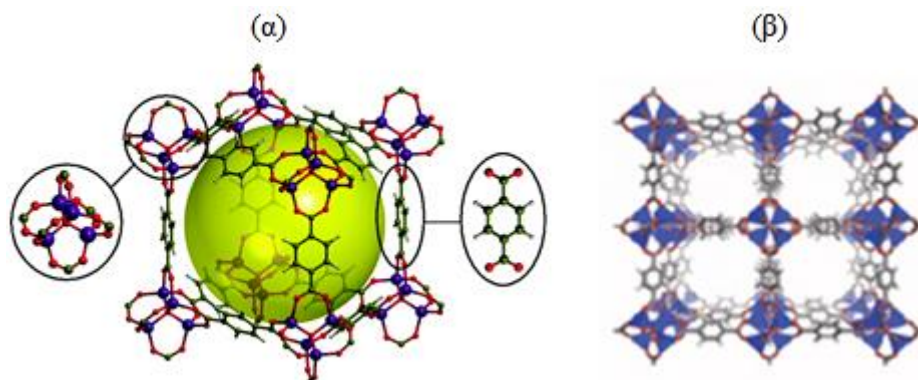


**Σχήμα 1.1.2.3.β** Σχηματισμός SBUs με δομή «έλικας-πλοίου» και μονοδιάστατου δικτύου.<sup>9</sup>

Με βάση τα πιο πάνω, είναι ξεκάθαρο ότι για τη σύνθεση πορωδών MOFs πρέπει να γίνει σωστή επιλογή των συνδετικών ομάδων, δηλαδή των πολυτοπικών οργανικών υποκαταστατών. Χαρακτηριστικοί πολυτοπικοί υποκαταστάτες, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση MOFs είναι άκαμπτα καρβοξυλικά οξέα, όπως το 1,3,5-φαινυλο-τρικαρβοξυλικό οξύ (ή τριμεσικό οξύ) και το 1,4-φαινυλο-δικαρβοξυλικό οξύ (ή τερεφθαλικό οξύ), τα οποία βρέθηκε ότι σταθεροποιούν τρισδιάστατες πορώδεις και ουδέτερες δομές. Αυτές οι δομές έχουν τη δυνατότητα να διατηρούν την κρυσταλλικότητά τους και μετά την απομάκρυνση των διαλυτών πλέγματος. Η σταθερότητα αυτών των υλικών οφείλεται στους δεσμούς μετάλλου-καρβοξυλικού οξέος. Αυτό συμβαίνει γιατί οι καρβοξυλικές ομάδες τους, μπορούν να δράσουν τόσο ως γεφυρωτικοί όσο και ως χηλικοί υποκαταστάτες και να δημιουργήσουν άκαμπτες και με καθορισμένη γεωμετρία πολυμεταλλικές πλειάδες (SBUs). Στο Σχήμα 1.1.2.3.γ φαίνονται παραδείγματα MOFs που έχουν συντεθεί με τη χρήση διάφορων πολυκαρβοξυλικών υποκαταστατών.

Μια από τις πιο γνωστές δομές στη βιβλιογραφία των υλικών αυτών είναι το MOF-5, το οποίο έχει συντεθεί από την ομάδα του καθηγητή O.Yaghi. (Σχήμα 1.1.2.3.γ).<sup>10</sup> Αποτελεί την πρώτη δομή που έχει μελετηθεί εκτεταμένα όσο αφορά τις ιδιότητές της, και αποτέλεσε

τη βάση για την παρασκευή και άλλων MOFs τα οποία έχουν παρόμοια δομή με αυτό, αλλά περιέχουν δικαρβοξυλικούς υποκαταστάτες που φέρουν λειτουργικές ομάδες. Στόχος αυτών των μελετών ήταν η τροποποίηση των ιδιοτήτων ρόφησης του συγκεκριμένου υλικού. Τα MOFs αυτά έχουν παρόμοια δομή με το MOF-5 αλλά αποτελούνται από δικαρβοξυλικούς υποκαταστάτες που περιέχουν διαφορετικές λειτουργικές ομάδες.



*Σχήμα 1.1.2.3.γ α) Το κυβικό τρισδιάστατο πλέγμα του MOF-5. Στα αριστερά φαίνονται οι οκταεδρικές ανόργανες μονάδες  $Zn_4O(BDC)_3$  και στα δεξιά ο υποκαταστάτης BDC,<sup>11</sup> β) Η τρισδιάστατη δομή του MOF-5.<sup>12</sup>*

#### 1.1.2.4. Ιδιότητες & Εφαρμογές των MOFs

Τα MOFs λόγω των δομικών χαρακτηριστικών τους και των ενδιαφερουσών φυσικών τους ιδιοτήτων μπορεί να έχουν ενδιαφέρον για διάφορες εφαρμογές. Έτσι, τέτοια υλικά μπορεί να έχουν πιθανές εφαρμογές στην αποθήκευση αερίων περιβαλλοντικού ενδιαφέροντος ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ ),<sup>13,14</sup> στην κατάλυση,<sup>15</sup> σαν χημικοί αισθητήρες,<sup>16</sup> κλπ. Επίσης, συχνά εμφανίζουν ενδιαφέρουσες μαγνητικές<sup>17</sup> και οπτικές ιδιότητες.<sup>18</sup> Ως πορώδη υλικά, τα MOFs επιδεικνύουν τις αναμενόμενες ιδιότητες για να χρησιμοποιηθούν σε κλασσικές εφαρμογές, όπως ετερογενή κατάλυση και αποθήκευση και διαχωρισμό αερίων και υδρογονανθράκων. Οι ιδιότητές τους, όπως η εξαιρετικά μεγάλη επιφάνεια καθώς και η χαμηλή πυκνότητα, τα κάνει να ξεχωρίζουν από άλλα πορώδη υλικά.

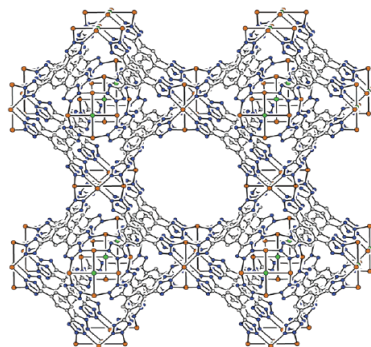
##### 1.1.2.4.1. Αποθήκευση Αερίων ( $H_2$ , $CO_2$ και $CH_4$ )

###### ➤ Αποθήκευση $H_2$

Είναι γνωστό ότι τα υγρά καύσιμα που χρησιμοποιούνται σήμερα εκλείπουν σε γρήγορους ρυθμούς, κι έτσι πολλές ερευνητικές ομάδες ασχολούνται εντατικά με την εύρεση νέων εναλλακτικών πηγών ενέργειας. Μία κατεύθυνση προς αυτό το στόχο είναι η χρήση του υδρογόνου το οποίο θεωρείται ως το καύσιμο του μέλλοντος αφού μπορεί να εύκολα να

παρασκευαστεί και είναι το καθαρότερο καύσιμο επειδή το προϊόν καύσης του είναι το νερό. Ωστόσο, η αποθήκευση και η μεταφορά του υδρογόνου χρήζει βαθύτερης έρευνας. Αρχικά τα υδρίδια φάνηκαν ελκυστικά ως αποθηκευτικά υλικά, παρόλα αυτά η υψηλή πυκνότητά τους (που οδηγεί σε χαμηλή κατά βάρος αποθήκευση υδρογόνου) δεν τα καθιστούν ελκυστικά για βιομηχανική χρήση.

Τα MOFs δεν έχουν αυτούς τους περιορισμούς δεδομένου ότι, η πυκνότητά τους είναι πολύ χαμηλή ( $<1 \text{ g/cm}^3$ ) και η αποθήκευση υδρογόνου γίνεται με φυσική προσρόφηση και άρα το  $\text{H}_2$  μπορεί εύκολα να απελευθερωθεί από τα MOFs. Τα MOFs, λόγω της μεγάλης προσβάσιμης εσωτερικής επιφάνειάς τους και των μεγάλων πόρων τους, θεωρούνται ιδιαίτερα υποσχόμενα υλικά για την αποθήκευση υδρογόνου. Μάλιστα, έχει αποδειχθεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες ότι τα MOFs με μόνιμο πορώδες είναι χρήσιμα ως αποθηκευτικά υλικά για το  $\text{H}_2$ .<sup>19</sup> Η αλληλεπίδραση μεταξύ των MOFs και των μορίων του υδρογόνου οφείλεται σε ασθενείς δυνάμεις Van der Waals. Από τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υπάρχει συσχέτιση της ικανότητας των MOFs να αποθηκεύουν υδρογόνο με την προσβάσιμη επιφάνειά τους ή τον όγκο των πόρων τους. Πρόσφατες θεωρητικές μελέτες υποδηλώνουν ότι σε χαμηλές πιέσεις το  $\text{H}_2$  επιδρά με τα μεταλλοϊόντα, ενώ με αύξηση της πίεσης το  $\text{H}_2$  προσροφάται στους αρωματικούς δακτυλίους των οργανικών υποκαταστατών. Επίσης, βάση κάποιων θεωρητικών μελετών υπολογίστηκε ότι τα MOFs με ελαφρύτερα μέταλλα π.χ. Be και Mg και με μεγαλύτερους αρωματικούς υποκαταστάτες θεωρούνται κατάλληλα για αποθήκευση υδρογόνου.



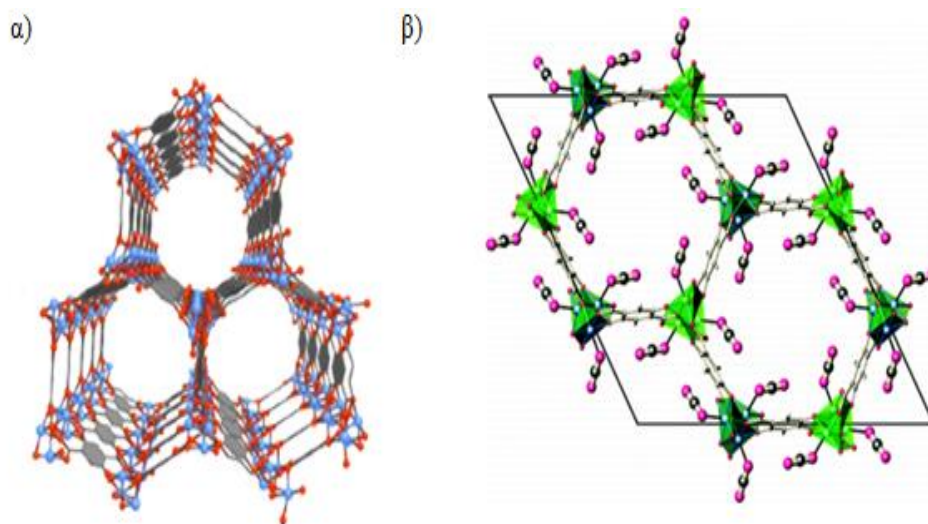
**Σχήμα 1.1.2.4.1.α** Η κρυσταλλική δομή της ένωσης  
 $[\text{Mn}(\text{DMF})_6]_3[(\text{Mn}_4\text{Cl})_3(\text{BTT})_8(\text{H}_2\text{O})_{12}]_2 \cdot 42\text{DMF} \cdot 11\text{H}_2\text{O} \cdot 20\text{CH}_3\text{OH}$ .

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ορισμένα MOFs έχουν παρουσιάσει ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες ιδιότητες αποθήκευσης  $\text{H}_2$ . Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ένωση  $\{[\text{Mn}(\text{DMF})_6]_3[(\text{Mn}_4\text{Cl})_3(\text{BTT})_8(\text{H}_2\text{O})_{12}]_2 \cdot 42\text{DMF} \cdot 11\text{H}_2\text{O} \cdot 20\text{CH}_3\text{OH}\}_n(\text{H}_3\text{BTT}) = 1,3,5\text{-τρις}(2\text{H-τετραζολ-5-υλ})\beta\text{ενζόλιο}\}^{20}$  (Σχήμα 1.1.2.4.1.α). Η συγκεκριμένη ένωση έδειξε σημαντική



Department of Energy) κατά 18%, ο οποίος ήταν η παρασκευή υλικού με ικανότητα προσρόφησης  $180 \text{ cm}^3 \text{ CH}_4/\text{cm}^3$  του υλικού σε φυσιολογικές συνθήκες ( $T= 298\text{K}$ ,  $P= 1\text{atm}$ ). Το συγκεκριμένο MOF έδειξε προσρόφηση  $230 \text{ cm}^3 \text{ CH}_4/\text{cm}^3$  του υλικού.

Ένα από τα MOFs που επιδεικνύουν μεγάλη ικανότητα πρόσληψης  $\text{CO}_2$ , είναι το  $\text{Mg-MOF-74}$ .<sup>23</sup> (Σχήμα 1.1.2.4.γ) Η επαναλαμβανόμενη μονάδα είναι η  $\text{Mg}_2\text{-dobdc}$  ( $\text{dobdc}=\text{3,6-διυδροξυ-τερεφθαλικό οξύ}$ ). Το χαρακτηριστικό της δομής αυτής είναι ότι διαθέτει ελεύθερες θέσεις ένταξης στο μαγνήσιο στις οποίες μπορεί να ενταχθεί το μόριο του διοξειδίου του άνθρακα κατά την προσρόφηση του, με επακόλουθο την παρατηρούμενη μεγάλη ικανότητα πρόσληψης του συγκεκριμένου μορίου. (Σχήμα 1.1.2.4.δ) Η πρόσληψη  $\text{CO}_2$  στους  $298\text{K}$  και σε πίεση  $1\text{bar}$  μετρήθηκε  $8.61 \text{ mmol g}^{-1}$ , ( $37.8 \text{ wt.}\%$ ), τιμή η οποία είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε άλλα ροφητικά υλικά όπως για παράδειγμα οι ζεόλιθοι.



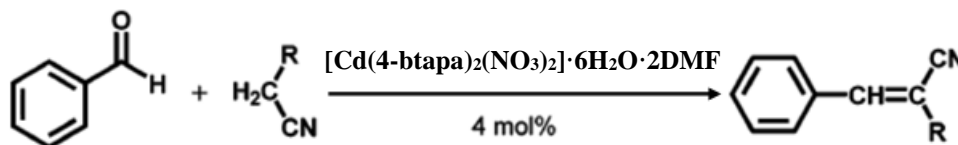
**Σχήμα 1.1.2.4. γ)** Η τρισδιάστατη δομή της ένωσης  $\text{Mg-MOF-74}$ , **δ)** Η ένταξη του ατόμου του οξυγόνου του διοξειδίου του άνθρακα στις ελεύθερες θέσεις ένταξης του ιόντος.

#### 1.1.2.4.2. Καταλύτες

Τα MOFs μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς για εφαρμογές στο πεδίο της κατάλυσης όχι μόνο λόγω της μεγάλης πορώδους επιφάνειας που επιδεικνύουν, αλλά και λόγω της παρουσίας μεταλλοϊόντων μετάπτωσης, τα οποία πιθανόν να μπορούν να οξειδωθούν ή να αναχθούν.

Έτσι, για παράδειγμα, το τρισδιάστατο MOF,  $\{[\text{Cd}(4\text{-btapa})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{DMF}\}_n$ , όπου  $4\text{-btapa}=\text{1,3,5-benzenetricarboxylicacidtris}[N\text{-(4-pyridyl)amide}]$ , βρέθηκε να καταλύει την αντίδραση συμπίκνωσης Knoevenagel (Σχήμα 1.1.2.4.2.) της βενζαλδεΐδης με το

μαλονονιτρίλιο σε υψηλή απόδοση (98%) χωρίς να καταρρεύσει η δομή του MOF-24. Επομένως, τα MOFs αποτελούν νέα υλικά με ενδιαφέρουσες καταλυτικές ιδιότητες και όπως αποδεικνύεται χρησιμοποιούνται επιτυχώς στην ετερογενή κατάλυση.



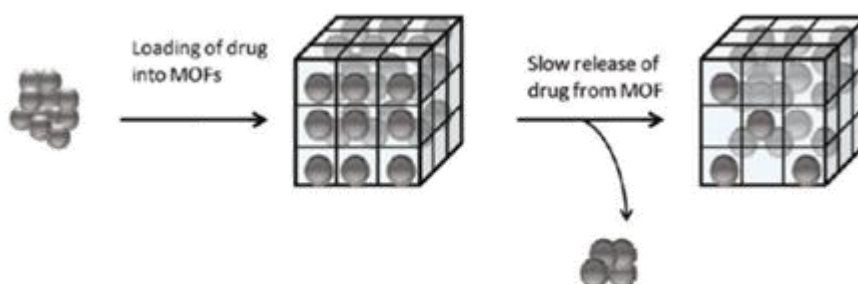
**Σχήμα 1.1.2.4.2.** Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel της βενζαλδεΐδης με το μαλονονιτρίλιο καταλυόμενη από το  $\{[Cd(4-btapa)_2(NO_3)_2] \cdot 6H_2O \cdot 2DMF\}_n$ .<sup>24</sup>

#### 1.1.2.4.3. Αισθητήρες

Τα MOFs όπως και γενικά τα πορώδη υλικά με μεγάλη ειδική επιφάνεια και υψηλή ευαισθησία σε μικρές αλλαγές στο περιβάλλον (θερμοκρασία, ατμόσφαιρα, υγρασία, φως) θα μπορούσαν να έχουν εφαρμογές σε συσκευές ανίχνευσης π.χ. για εύφλεκτα αέρια, αιθανόλη και υδρογονάνθρακες. Η ανίχνευση επιτυγχάνεται λόγω της μεταβολής κάποιας ιδιότητας του MOF (π.χ. Χρώμα, φθορισμός κλπ) εξαιτίας της παρουσίας κάποιας εξωτερικής επίδρασης (π.χ. ενός οργανικού μορίου, ενός μεταλλοϊόντος, κ.ά.).

#### 1.1.2.4.4. Απορρόφηση μορίων

Η δυνατότητα απομόνωσης MOFs με διάφορα μεγέθη πόρων επιτρέπει απορρόφηση πολύ μικρών ως αρκετά μεγάλων μορίων. Για παράδειγμα, έχουν ανακαλυφθεί μεσοπορώδη MOFs, που επιτρέπουν την εισαγωγή μορίων με μεγάλα μοριακά βάρη. Μια ενδιαφέρουσα εφαρμογή τέτοιων MOFs είναι η αποθήκευση και μεταφορά φαρμάκων. Τα MOFs, επιτρέπουν τόσο την εισαγωγή όσο και την αποδέσμευση συγκεκριμένων μορίων με ελεγχόμενο τρόπο.



**Σχήμα 1.1.2.4.4.α** Ελεγχόμενη αποθήκευση και αποδέσμευση μορίων στα MOFs.



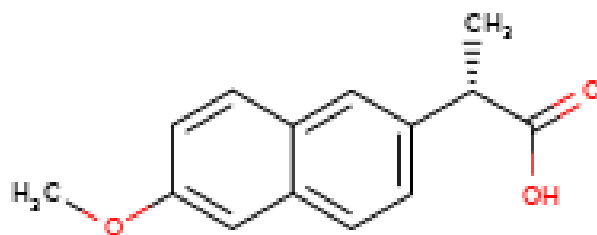
Ένα τέτοιο παράδειγμα, αποτελεί το MIL-101 (Σχήμα 1.1.2.4.4.α), το οποίο έχει διάμετρο πόρων από 29-34 Å. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η ικανότητα μεταφοράς του φαρμάκου ibuprofen (παυσίπονο-αντιφλεγμονώδες). Το MIL-101 διαπιστώθηκε ότι έχει την ικανότητα να μεταφέρει το συγκεκριμένο φάρμακο σε ποσότητα 1.4g ibuprofen / g MIL-101. Η απελευθέρωση του φαρμάκου παρατηρείται με την πάροδο οκτώ ωρών, ενώ απελευθερώνεται πλήρως από το πλέγμα με την πάροδο έξι ημερών. Ο σχετικά μεγάλος αυτός χρόνος μπορεί να αποδοθεί στις π-π\* αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αρωματικού δακτυλίου του υποκαταστάτη στο πλέγμα και του Ibuprofen.

### 1.1.3. Γενικά για το Naproxen

Δεδομένου ότι η παρούσα διατριβή αφορά την πιθανή εφαρμογή MOFs για τη ρόφηση φαρμάκων, όπως το Naproxen και το Diclofenac, στη συνέχεια γίνεται μια σύντομη περιγραφή των συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών.

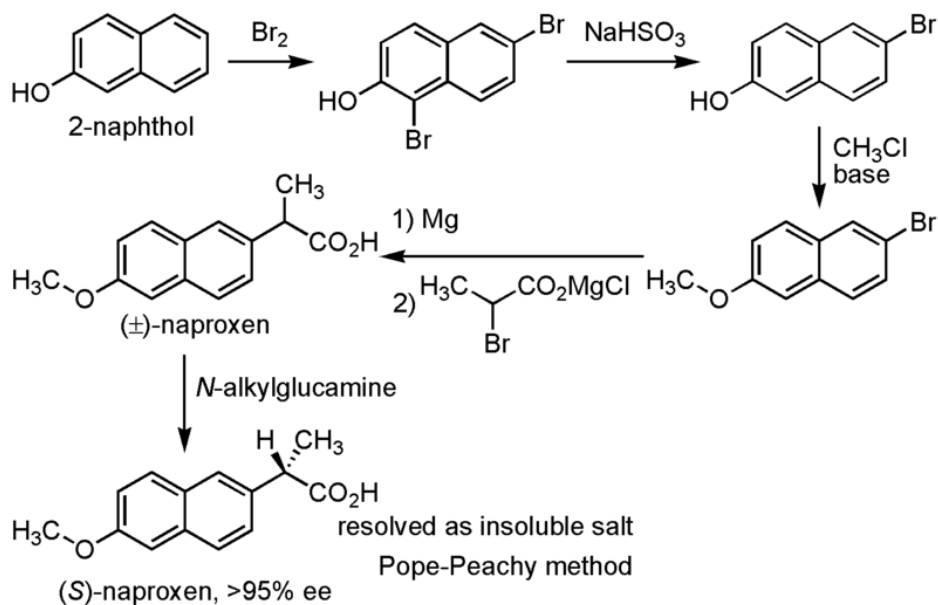
Το Naproxen είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου, της εμμηνόρροιας, των φλεγμονωδών ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο πυρετός. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη, κεφαλαλγία, μώλωπες, αλλεργικές αντιδράσεις, καούρα και πόνο στο στομάχι. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων, εγκεφαλικού επεισοδίου, γαστρεντερικής αιμορραγίας και έλκους στομάχου.<sup>25</sup>

Το Naproxen είναι μέλος της οικογένειας του 2-αρυλοπροπιονικού οξέος (profen) των NSAIDs.<sup>26</sup> Το ελεύθερο οξύ είναι μια άοσμη, λευκή έως υπόλευκη κρυσταλλική ουσία. Είναι διαλυτό στα λιπίδια και πρακτικά αδιάλυτο στο νερό. Έχει ένα σημείο τήξης 152-155 °C.



**Σχήμα 1.1.3.α** Η δομή του *Naproxen*.

Είναι ένας μη εκλεκτικός αναστολέας των κυκλοξυγενασών (COX)<sup>25</sup>, δηλαδή δρα αναστέλλοντας αμφότερα τα ένζυμα COX-1 και COX-2.<sup>27,28,29,30,31</sup> Δύο μοναδικές κυκλοξυγενάσες έχουν περιγραφεί σε θηλαστικά. Η συστατική κυκλοξυγενάση, COX-1, που συνθέτει προσταγλανδίνες απαραίτητες για φυσιολογική γαστρεντερική και νεφρική λειτουργία και η επαγωγίμη κυκλοξυγενάση, COX-2, που δημιουργεί προσταγλανδίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδίνης. Οι προσταγλανδίνες δρουν ως μόρια σηματοδότησης στο σώμα, προκαλώντας φλεγμονή. Έτσι, αναστέλλοντας τα COX-1/2, επάγει αντιφλεγμονώδη δράση. Το Naproxen βρίσκεται στην κατηγορία φαρμάκων του προπιονικού οξέος. Επίσης, είναι ένα δευτερεύον υπόστρωμα των CYP1A2 και CYP2C9 (Cytochrome P450 1A2/2C9). Μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ σε 6-ο-δεσμεθυλοναπροξίνη και τόσο το μητρικό φάρμακο όσο και ο μεταβολίτης δεσμεθυλίου υφίστανται περαιτέρω μεταβολισμό στους αντίστοιχους μεταβολίτες συζευγμένους με ακυλο-γλυκουρονίδιο.<sup>32</sup> Μια ανάλυση δύο κλινικών μελετών δείχνει ότι ο χρόνος του Naproxen έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται μεταξύ 2-4 ωρών μετά την από του στόματος χορήγηση, αν και το νατριούχο Naproxen φτάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 1-2 ωρών.<sup>33</sup>

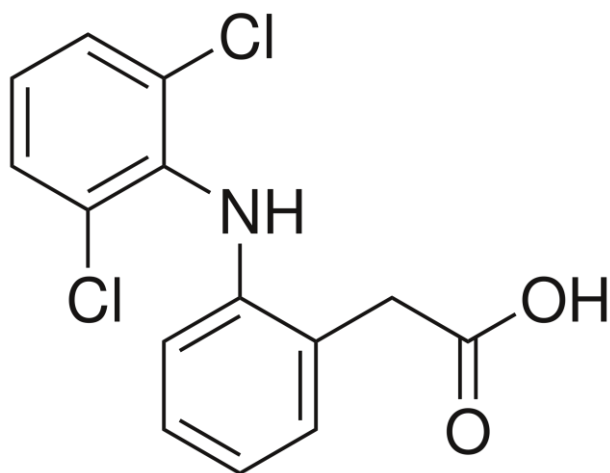


**Σχήμα 1.1.3.β** Η βιομηχανική σύνθεση του Naproxen από 2-naphthol.<sup>34</sup>

Όσον αφορά τις παρενέργειες, όπως και με άλλα NSAIDs που δεν είναι εκλεκτικά σε COX-2, το Naproxen μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικά προβλήματα, όπως καούρα, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έλκη και αιμορραγία στο στομάχι.<sup>35</sup> Το Naproxen ενέχει έναν ενδιάμεσο κίνδυνο εμφάνισης έλκους στομάχου σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη, η οποία είναι χαμηλού κινδύνου, και την ινδομετακίνη, η οποία είναι υψηλού κινδύνου.<sup>36</sup> Για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης του έλκους του στομάχου, συχνά συνδυάζεται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (φάρμακα που μειώνουν την παραγωγή οξέος στομάχου), κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας των ασθενών με προϋπάρχοντα έλκη στομάχου ή ιστορικό εμφάνισης έλκους στομάχου.<sup>37,38</sup> Ακόμα, τα εκλεκτικά και μη NSAIDs της COX-2, έχουν συνδεθεί με την αύξηση του αριθμού των σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>39</sup> Ωστόσο, το Naproxen συνδέεται με τους μικρότερους συνολικούς καρδιαγγειακούς κινδύνους. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται οποιοδήποτε μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Το Naproxen είχε περίπου το 50% του σχετικού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη, που επίσης συσχετίστηκε με μειωμένο αριθμό εμφραγμάτων μυοκαρδίου σε σύγκριση με άλλα NSAIDs.<sup>40,41</sup>

#### 1.1.4. Γενικά για το Diclofenac

Το Diclofenac είναι επίσης ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και των φλεγμονωδών ασθενειών όπως η ουρική αρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, η οξεία ημικρανία και είναι αποτελεσματικό επίσης κατά τους πόνους της περιόδου και την ενδομητρίωση.<sup>42</sup> Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται συχνά για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο, ειδικά εάν υπάρχει φλεγμονή.<sup>43</sup> Οι βελτιώσεις στον πόνο συνήθως εμφανίζονται μέσα σε μισή ώρα και διαρκούν μέχρι και οκτώ ώρες.<sup>42</sup> Διατίθεται επίσης σε συνδυασμό με μισοπροστόλη σε μια προσπάθεια μείωσης των προβλημάτων του στομάχου. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, γαστρεντερική αιμορραγία, ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία και οίδημα. Οι σοβαρές παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικά επεισόδια, νεφρικά προβλήματα και έλκος στο στομάχι.<sup>44,45</sup> Διατίθεται ως άλας νατρίου και καλίου.



Σχήμα 1.1.4.α Η δομή του Diclofenac.

Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του Diclofenac πιστεύεται ότι οφείλονται στην αναστολή τόσο της μετανάστευσης λευκοκυττάρων όσο και των ενζύμων κυκλοξυγενασών (COX-1 και COX-2), οδηγώντας στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Καθώς οι προσταγλανδίνες δρουν ως μόρια σηματοδότησης στο σώμα, προκαλώντας φλεγμονή, αναστέλλοντας τις COX-1/2, επάγει αντιφλεγμονώδη δράση. Έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την COX-2 με 20 φορές μεγαλύτερη ισχύ από το ιδιοσυστατικά εκφραζόμενο ισοένζυμο COX-1<sup>46</sup> και συνεπώς έχει κάπως χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών σε σχέση με ασπιρίνη η οποία αναστέλλει το COX-1 σε μεγαλύτερη έκταση. Τα αντιπυρετικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε δράση στον

υποθάλαμο, με αποτέλεσμα την περιφερειακή διαστολή, την αυξημένη ροή αίματος στο δέρμα και την επακόλουθη διάχυση της θερμότητας.

Το Diclofenac μπορεί επίσης να είναι ένα μοναδικό μέλος των NSAIDs, καθώς μερικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι αναστέλλει τις οδούς λιποξυγενάσης, έτσι ώστε να μειώνεται ο σχηματισμός των λευκοτριενίων. Μπορεί επίσης να αναστείλει τη φωσφολιπάση A2 ως μέρος του μηχανισμού δράσης της. Αυτές οι επιπρόσθετες ενέργειες μπορεί να εξηγούν την υψηλή δραστηριότητα του, θέτοντάς το ένα από τα πιο ισχυρά NSAID σε ευρεία βάση [32]. Απομακρύνεται μέσω του μεταβολισμού και της επακόλουθης έκκρισης των γλυκουρονιδών και των συζυγιακών ενώσεων των μεταβολιτών από τα ούρα και τη χολή.

Όσον αφορά τις παρενέργειες, Η κατανάλωση Diclofenac έχει συσχετιστεί με σημαντικά αυξημένο αγγειακό και στεφανιαίο κίνδυνο. Μια μελέτη που περιελάμβανε coxib, diclofenac, ibuprofen και naproxen έδειξε ότι τα σημαντικά δυσμενή καρδιαγγειακά επεισόδια αυξήθηκαν κατά περίπου ένα τρίτο από το Diclofenac, κυρίως λόγω της αύξησης των κύριων στεφανιαίων επεισοδίων.<sup>47</sup> Επίσης, συχνά παρατηρούνται γαστρεντερικές παρενέργειες, βλάβες του ήπατος (συμβαίνουν σπάνια και είναι συνήθως αναστρέψιμες), ενώ διάφορα NSAIDs σχετίζονται με ανεπιθύμητες νεφρικές επιδράσεις που προκαλούνται από τη μείωση της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών.<sup>48</sup> Τέλος, αξίζει να αναφερθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ψυχικής υγείας. Αυτά τα συμπτώματα είναι σπάνια, αλλά υπάρχουν σε αρκετά σημαντικό αριθμό ώστε να συμπεριληφθούν ως πιθανές παρενέργειες. Αυτά περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, το άγχος, την ευερεθιστότητα, τους εφιάλτες και τις ψυχωτικές αντιδράσεις.<sup>49</sup>

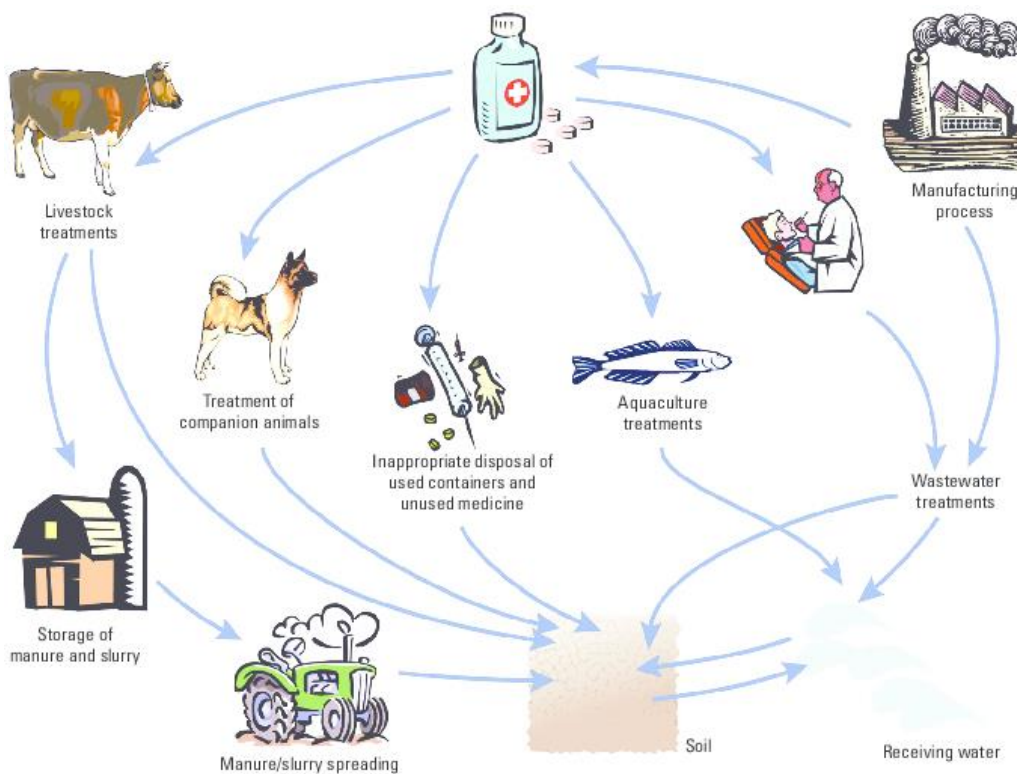


**Σχήμα 1.1.4.β** Παραδείγματα φαρμάκων με την ουσία Diclofenac.

### 1.1.5. Βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετική με την παρούσα διατριβή

Τα MOFs είναι κρυσταλλικά, πορώδη υλικά βασιζόμενα σε μεταλλικά ιόντα ή πολυμεταλλικές πλειάδες που συνδέονται με πολυτοπικούς οργανικούς υποκαταστάτες. Η ανάπτυξη των MOFs αναγνωρίζεται ως μία από τις πιο συναρπαστικές εξελίξεις στον τομέα της νανοτεχνολογίας κατά την τελευταία δεκαετία και έχουν προσελκύσει μεγάλη προσοχή στον ακαδημαϊκό χώρο και τη βιομηχανία λόγω των εξαιρετικών ιδιοτήτων τους, όπως η υψηλή επιφάνεια, η υψηλή χημική και θερμική σταθερότητα, η φωταύγεια, η υψηλή απορροφητική ικανότητα και η πιθανή χρήση σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών.<sup>50</sup> Στην πραγματικότητα, ορισμένα από τα MOFs παράγονται ήδη σε βιομηχανική κλίμακα. Μεγάλες χημικές εταιρείες όπως η BASF παράγουν, μέσω υδροθερμικής σύνθεσης, διάφορα MOF σε κλίμακα τόνων.<sup>51</sup>

Τα τελευταία χρόνια η παραγωγή φαρμάκων και προϊόντων προσωπικής φροντίδας (PPCPs) αυξάνεται λόγω των αυξανόμενων απαιτήσεων στην πρόληψη και τη θεραπεία των ανθρώπινων ασθενειών, καθώς και της ευρείας κατανάλωσης προϊόντων προσωπικής φροντίδας.<sup>52</sup> Τα πιο κοινά συστατικά των PPCPs είναι οργανικές ενώσεις, μεγάλης εμβέλειας. Πολλές από αυτές τις ενώσεις (και οι μεταβολίτες τους) διοχετεύονται μέσω άμεσων και έμμεσων οδών στο περιβάλλον, οδηγώντας σε ρύπανση του περιβάλλοντος η οποία σήμερα είναι ένα από τα πιο σημαντικά ζητήματα παγκοσμίως. Μόλις ολοκληρώσουν το ρόλο τους στα συστήματα του σώματος, αυτές οι ενώσεις απεκκρίνονται από το σώμα, έχοντας ως τελικό προορισμό τα υδρόβια οικοσυστήματα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα αντιπροσωπεύουν μια μοναδική κατηγορία ρύπων, καθώς δεν είναι παθητικά, αλλά είναι βιοσυσσωρεύσιμα και τοξικά για τους ζώντες οργανισμούς.<sup>53</sup> Έτσι, η επεξεργασία των λυμάτων που περιέχουν PPCPs είναι ένα σημαντικό και δύσκολο έργο για την αποκατάσταση του περιβάλλοντος. Μια από τις πιο χρήσιμες διαδικασίες για την απομάκρυνση των PPCPs από τα λύματα είναι η ρόφηση, επειδή περιλαμβάνει τεχνικές που παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα συμπεριλαμβανομένου: α) χαμηλού αρχικού κόστους, β) ευελιξίας και απλότητας σχεδιασμού, γ) ευκολίας στη λειτουργία και δ) ευαισθησία σε τοξικούς ρύπους. Μέχρι σήμερα, μικροπορώδη υλικά όπως οι ζεόλιθοι<sup>54</sup>, ο ενεργός άνθρακας,<sup>55</sup> τα αργιλοφωσφορικά,<sup>56</sup> οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs),<sup>57</sup> το οξειδίο του γραφένιου (GO),<sup>58</sup> και οι βιοσυσσωρευτές<sup>59</sup> έχουν μελετηθεί εκτενώς ως ροφητικά για την απομάκρυνση των φαρμακευτικών ρύπων.



**Σχήμα 1.1.5.α** Κύριες οδοί απελευθέρωσης των PPCPs στο περιβάλλον.

Μεταξύ των διαφόρων τύπων υλικών που έχουν μελετηθεί για τη ρόφηση φαρμακευτικών ρύπων είναι και τα μεταλλο-οργανικά πολυμερή (MOFs).<sup>60</sup> Απλές ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, π-συμπλοκοποίηση, αλληλεπιδράσεις οξέος-βάσης, δεσμοί H, σχηματισμός μεταλλικού συμπλόκου κτλπ., είναι μια ποικιλία αλληλεπιδράσεων που έχουν αναφερθεί ότι περιγράφουν τα φαινόμενα ρόφησης. Στην περίπτωση της ρόφησης PPCPs, τα πιο συνηθισμένα φαινόμενα είναι οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις ή ο σχηματισμός μεταλλικού συμπλόκου με τους ροφητές φορτωμένους με ενεργά μέταλλα όπως  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zr^{4+}$ ,  $Fe^{3+}$  κλπ.<sup>61</sup> Επιπλέον, τα MOFs μπορούν να ενθυλακωθούν από κατάλληλα οργανικά πολυμερή, οδηγώντας σε σύνθετα MOFs (MOFCs). Τα MOFCs διατηρούν τις εξαιρετικές ιδιότητες απορρόφησης των υλικών MOF και ταυτόχρονα (λόγω της παρουσίας του συστατικού οργανικού πολυμερούς) παρουσιάζουν την κατάλληλη μηχανική αντοχή και μέγεθος σωματιδίων που χρειάζεται για να χρησιμοποιηθούν σε πρακτικές εφαρμογές ρόφησης (π.χ. σε στήλες σταθερής κλίνης).<sup>62</sup>

Δεδομένου ότι στην παρούσα διατριβή μελετήσαμε MOFs που παρουσιάζουν ικανότητα για εκλεκτική απορρόφηση των φαρμάκων Naproxen και Diclofenac, στη συνέχεια θα γίνει αναφορά σε άλλα υλικά που έδειξαν ικανότητα ιοντοανταλλαγής με τα παραπάνω ή και διαφορετικά φάρμακα.

### 1.1.5.1. MOFs με ιδιότητες ρόφησης PPCPs

Αρχικά, οι Zubair Hasan, Eun-Jeong Choi και Sung Hwa Jung<sup>63</sup> μελέτησαν την απομάκρυνση της Ναπροξένης και του Κλοφιβρικού οξέος, με καθαρό υλικό MIL-101 καθώς και με τροποποιημένο. Συγκεκριμένα αμινομεθανοσουλφονικό οξύ (AMSA) και εθυλενοδιαμίνη (ED) χρησιμοποιήθηκαν για να ενσωματώσουν όξινες (-SO<sub>3</sub>H) και βασικές (-NH<sub>2</sub>) ομάδες αντίστοιχα στο MOF. Πραγματοποιήθηκαν μελέτες κινητικής και ισόθερμης ρόφησης. Η κινητική μελέτη έδειξε ότι για να επιτευχθεί ισορροπία, η ρόφηση επεκτάθηκε στις 12 ώρες, με τις ισόθερμες ροφήσεις να δίνουν τις παρακάτω τιμές μέγιστης ρόφησης (Πίνακας 1.1.5.1.α). Το υλικό μετά την επεξεργασία με εθυλενοδιαμίνη έδειξε τα καλύτερα αποτελέσματα, με τις τιμές μέγιστης ρόφησης να είναι 154 mg/g και 347 mg/g για τη Ναπροξένη και το Κλοφιβρικό οξύ αντίστοιχα.

**Πίνακας 1.1.5.1.α** Τιμές παραμέτρων ισόθερμης ρόφησης του MIL-101

| MOF          | Adsorption of naproxen |                             |                       | Adsorption of clofibric acid |                             |                       |
|--------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
|              | <i>b</i> (L/mg)        | <i>Q<sub>0</sub></i> (mg/g) | <i>r</i> <sup>2</sup> | <i>b</i> (L/mg)              | <i>Q<sub>0</sub></i> (mg/g) | <i>r</i> <sup>2</sup> |
| MIL-101      | 2.93                   | 131                         | 0.999                 | 0.023                        | 315                         | 0.998                 |
| AMSA-MIL-101 | 1.60                   | 93                          | 0.997                 | 0.018                        | 105                         | 0.997                 |
| ED-MIL-101   | 3.25                   | 154                         | 0.997                 | 0.024                        | 347                         | 0.998                 |

Στη συνέχεια οι Kun-Yi Andrew Lin, Hongta Yang και Wei-Der Lee,<sup>64</sup> για να μελετήσουν την απομάκρυνση Diclofenac από το νερό, πρόσθεσαν ένα κατιονικό επιφανειοδραστικό, βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB) στο MOF (ZIF)-67. Το CTAB προστίθεται αρχικά για να ελαχιστοποιηθεί η χρήση υποκαταστατών κατά τη διάρκεια της σύνθεσης του ZIP-67, ωστόσο, αποδείχθηκε ότι το CTAB που υπάρχει στο ZIF-67 αυξάνει επίσης το επιφανειακό φορτίο και έτσι ενισχύει την ικανότητα προσρόφησης έως και 10 φορές σε σύγκριση με το ZIF-67 χωρίς CTAB. Πραγματοποιήθηκαν μελέτες κινητικής και ισόθερμης ρόφησης με διαφορετικές συγκεντρώσεις CTAB ενσωματωμένες στο MOF. Όσον αφορά την κινητική μελέτη, το αρχικό (μη τροποποιημένο) υλικό έδωσε  $q_e = 5$  mg/g ( $q_e$  = η ποσότητα (mg/g) μεταλλο-ιόντος που απορροφάται στην ισορροπία), ενώ με το CTAB σε τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις (Low: 137 mmol, Medium: 274 mmol, High: 686 mmol) οι τιμές  $q_e$  ήταν 15, 38, 51 mg/g αντίστοιχα. Έπειτα πραγματοποιήσαν μελέτες κινητικής ρόφησης σε διαφορετικές θερμοκρασίες με το υλικό CTAB-ZIF-67-M και τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της ρόφησης με αύξηση της θερμοκρασίας (Πίνακας 1.1.5.1.β).



**Πίνακας 1.1.5.1.β Τιμές παραμέτρων κινητικής ρόφησης του CTAB-ZIF-67-M σε διαφορετικές θερμοκρασίες**

| Conditions |                                   | Pseudo-first-order         |                                   |         | Pseudo-second-order                                       |                                   |         |
|------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------|---|-----------------------------------|---------|
| Temp. (°C) | $q_{e,exp}$ (mg g <sup>-1</sup> ) | $k_1$ (min <sup>-1</sup> ) | $q_{e,est}$ (mg g <sup>-1</sup> ) | $R_1^2$ | $k_2 \times 10^3$ (g mg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ) | $q_{e,est}$ (mg g <sup>-1</sup> ) | $R_2^2$ |
| 20         | 30                                | 0.14                       | 27.74                             | 0.948   | 6.53  | 30.59                             | 0.979   |
| 30         | 38                                | 0.19                       | 35.23                             | 0.921   | 9.58  | 37.46                             | 0.961   |
| 40         | 44                                | 0.24                       | 41.07                             | 0.922   | 11.05   | 43.90                             | 0.992   |

Μελέτες ισόθερμης ρόφησης έγιναν επίσης σε μεταβλητές θερμοκρασίες, με το υλικό να παρουσιάζει μέγιστη ρόφηση στους 40° C ίση με 60,6 mg g<sup>-1</sup> με το μοντέλο Langmuir.

Σε μια ακόμα εργασία που παρουσίασαν οι Weicong Liu, Xin Shen, Yaoyao Han κ.α.,<sup>65</sup> μελετήθηκε εκλεκτική απομάκρυνση των φαρμακευτικών ουσιών Diclofenac sodium (DCF), Chlorpromazine hydrochloride (CLF) and Amodiaquin dihydrochloride (ADQ) από ένα MOF σταθερό στο νερό με βάση τον χαλκό Cu(II) [Cu(BTTA)]<sub>n</sub>·2DMF (όπου H<sub>2</sub>BTTA = 1,4-bis(triazol-1-yl)terephthalic acid). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ικανότητα ρόφησης του DCF από το MOF, ήταν 10 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τις άλλες δύο ουσίες, για αυτό επικεντρώθηκαν στο πρώτο φάρμακο. Ο πιο πιθανός λόγος για την καλύτερη ρόφηση DCF μπορεί να είναι το μικρό μέγεθος ιόντων DCF τα οποία μπορούν εύκολα να εισέλθουν στους πόρους του MOF και μπορεί να παρουσιάζουν ασθενείς αλληλεπιδράσεις με τα κέντρα Cu<sup>2+</sup>, καθώς και με τα άτομα αζώτου του δακτυλίου τριαζολίου. Η μέγιστη τιμή ρόφησης που παρατηρήθηκε ήταν 655 mg/g με το μοντέλο Dubinin-Radushkevich, με R<sup>2</sup>=0.91. Ωστόσο, οι υπολογισμοί υποδεικνύουν ότι το μοντέλο Freundlich είναι το καλύτερο προσαρμοσμένο μοντέλο που μπορεί να εξηγήσει την απορρόφηση του DCF, με R<sup>2</sup>=0.99. Η κινητική μελέτη της παρούσας εργασίας, έδειξε ότι ο χρόνος για την ισορροπία της αντίδρασης ήταν 450min. Επίσης μελετήθηκε η επίδραση της θερμοκρασίας και του pH στη ρόφηση DCF. Η ρόφηση του DCF μειώνεται σημαντικά με αύξηση της θερμοκρασίας, που δείχνει ότι αυτή η διαδικασία ρόφησης είναι εξώθερμη, με το ποσοστό ρόφησης στους 20°C να είναι κοντά στο 70%, ενώ στους 60°C 23%. Ίδια επίδραση είχε και η αύξηση του pH στο δείγμα, αφού για pH=6.5 το ποσοστό ρόφησης ήταν στο 70%, ενώ με αύξηση του pH στο 10.5, παρατηρήθηκε μείωση της ρόφησης στο 12%.

Ρόφηση Ναπροξένης (NAP) και Ιβουπροφένης (IBP), καθώς και τον μηχανισμό της, μελέτησαν οι Weiling Sun, Haibo Li, Huimin Li, Si Li, Xiaoqiang Cao<sup>66</sup> με τα MOFs UiO-66 και UiO-66-NH<sub>2</sub>. Η κινητική μελέτη έδειξε ότι η ισορροπία στην αντίδραση επέρχεται στις 7-8h με το υλικό UiO-66 να έχει καλύτερη ρόφηση των δύο φαρμάκων έναντι του UiO-66-NH<sub>2</sub>, με τις τιμές q<sub>e</sub> να είναι ίσες με 127.1 mg/g για την Ιβουπροφένη και 88.51 mg/g για τη Ναπροξένη, ενώ αντίστοιχα για το υλικό UiO-66-NH<sub>2</sub> οι τιμές ρόφησης στην ισορροπία ήταν 50.69 mg/g

για την IBP και 40.10 mg/g για την NAP. Τα παραπάνω φάρμακα, IBP και NAP αλληλεπιδρούν με MOFs μέσω π-π δότη-δέκτη ηλεκτρονίων, συμπλοκοποίηση οξέος / βάσης κατά Lewis ή δεσμούς υδρογόνου. Στην μελέτη ισόθερμης ρόφησης η IBP έδειξε απορροφάται περισσότερο ( $Q_m = 62.5$  mg/g για το UiO-66 και 21.7 mg/g για το UiO-66-NH<sub>2</sub>) σε σχέση με την NAP (33.6 mg/g για το UiO-66 και 9.16 mg/g για το UiO-66-NH<sub>2</sub>), το οποίο μπορεί να αποδοθεί στις διαφορετικές μοριακές δομές και τις ιδιότητές τους, καθώς και στις υψηλότερες ενέργειες δέσμευσης της IBP σε σύγκριση με τη NAP.

## 1.2. Θεωρητικό μέρος

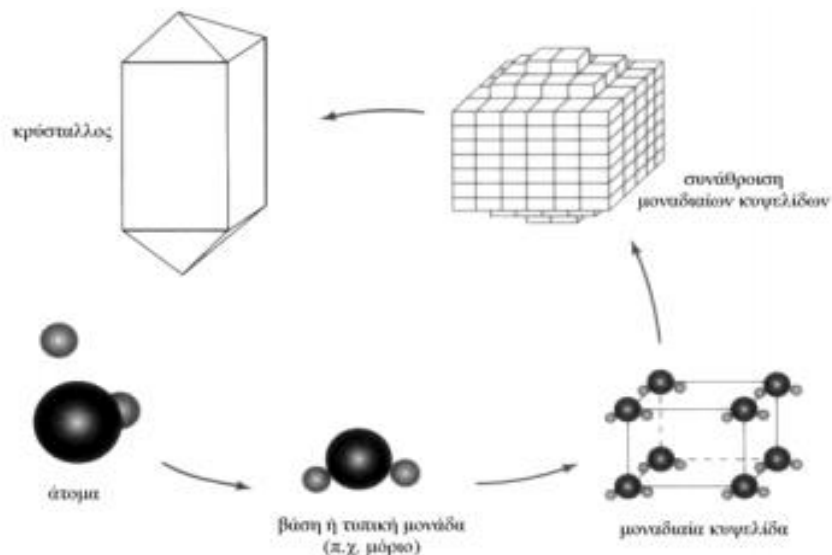
Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει μία σύντομη αναφορά στη μέθοδο σύνθεσης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία. Επίσης, θα γίνει αναφορά στα πορώδη υλικά και στις μεθόδους προσδιορισμού των κύριων χαρακτηριστικών πορωδών επιφανειών και στις μεθόδους απελευθέρωσης των πόρων ακόμα θα περιγραφεί η διαδικασία ιοντοανταλλαγής, η οποία σχετίζεται με την παρούσα διατριβή. Όπως επίσης και σε κάποιες βασικές αρχές που αφορούν τις μεθόδους χαρακτηρισμού των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν.

### 1.2.1. Κρύσταλλος-Κρυστάλλωση

Κρύσταλλος ονομάζεται η κανονική, επαναλαμβανόμενη διευθέτηση ατόμων ή μορίων σε τρεις διαστάσεις. Η τάξη που παρατηρείται στην κρυσταλλική κατάσταση προκύπτει από την άπειρη και τριπεριοδική (στις τρεις διαστάσεις του χώρου) επανάληψη ενός βασικού συγκροτήματος ατόμων, ιόντων ή μορίων από τα οποία αποτελείται η κρυσταλλική ύλη. Η περιοδικότητα και η συμμετρία είναι οι κυριότερες ιδιότητες της κρυσταλλικής κατάστασης. Το επαναλαμβανόμενο βασικό συγκρότημα από το οποίο παράγεται (με περιοδικές μετατοπίσεις) το σύνολο της κρυσταλλικής δομής ονομάζεται δομική μονάδα (κυψελίδα) ενώ η τριδιάστατη περιοδική διάταξη που προκύπτει αποτελεί τον κρύσταλλο (Σχήμα 1.2.1α).

Στους απλούς κρυστάλλους (π.χ. των μετάλλων) η δομική μονάδα είναι μόνο ένα άτομο, στους κρυστάλλους ανόργανων και οργανικών ενώσεων είναι αρκετά άτομα και στους κρυστάλλους μακρομορίων (π.χ. πρωτεϊνών) είναι μερικές εκατοντάδες ή χιλιάδες άτομα, τα οποία συνήθως συγκροτούν ένα ή περισσότερα μακρομόρια.

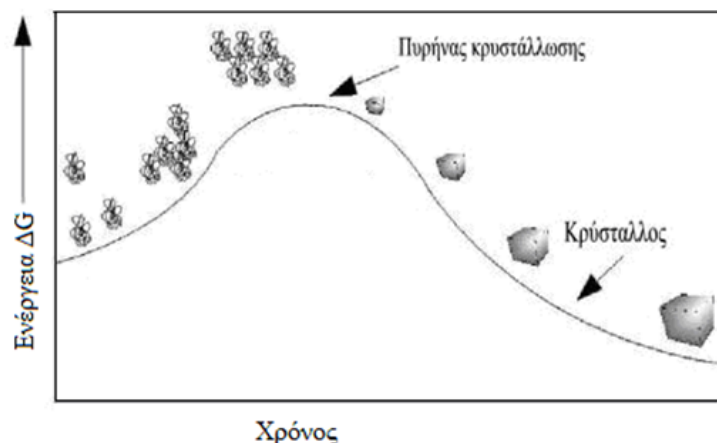
Ένας κρύσταλλος προκύπτει από την κανονική και τριπεριοδική επανάληψη της δομικής μονάδας στον χώρο. Με μεθόδους όπως η περίθλαση ακτινών Χ μονοκρυστάλλων



**Σχήμα 1.2.1.α** Τα άτομα σχηματίζουν βάσεις που επαναλαμβάνονται περιοδικά οικοδομώντας τον κρύσταλλο. Η μοναδιαία κυψελίδα είναι το μικρότερο σχήμα που αποδίδει πλήρως τη συμμετρία της κρυσταλλικής δομής.

μπορεί να ερευνηθεί η μικροδομή των στερεών υλικών και να επιβεβαιωθεί η κρυσταλλική φύση τους. Επίσης, από τον όγκο του κρυστάλλου μπορεί να γίνει επιλογή ενός παραλληλεπίπεδου, το οποίο επαναλαμβάνεται με τον ίδιο προσανατολισμό στις τρεις διαστάσεις και παράγει το σύνολο του κρυσταλλικού υλικού. Το παραλληλεπίπεδο αυτό ονομάζεται μοναδιαία κυψελίδα (unitcell). Η κυψελίδα χαρακτηρίζεται από τα μέτρα τριών μη συνεπίπεδων ανυσμάτων  $a$ ,  $b$  και  $c$  και τις γωνίες  $\alpha$ ,  $\beta$  και  $\gamma$  μεταξύ των ανυσμάτων. Τονίζεται ότι η κυψελίδα δεν έχει υλική υπόσταση αλλά είναι ένα γεωμετρικό σχήμα περιγραφής του τρόπου διεύθησης και επανάληψης του περιεχομένου της.

Για την κρυσταλλογραφική μελέτη μίας ένωσης απαιτούνται μεγάλοι και καλοσχηματισμένοι κρύσταλλοι, γι' αυτό σε πρώτη φάση πρέπει να δημιουργηθούν πυρήνες κρυστάλλωσης και να αφεθούν για να μεγαλώσουν. Αυτό προϋποθέτει ότι η ένωση θα υπερβεί ένα φράγμα ενέργειας προκειμένου να μπορέσει να κρυσταλλώσει, ανάλογο με αυτό των τυπικών χημικών αντιδράσεων (Σχήμα 1.2.1.β).

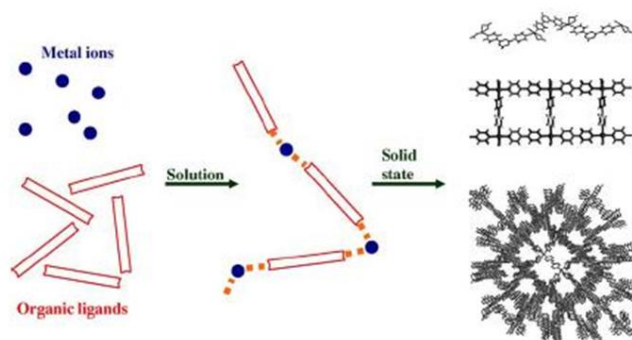


**Σχήμα 1.2.1.β** Σχηματική αναπαράσταση του ενεργειακού φράγματος που πρέπει να υπερβούν οι πυρήνες κρυστάλλωσης μέχρι τον τελικό σχηματισμό κρυστάλλου.<sup>67</sup>

Το διάλυμα της ένωσης πρέπει να περάσει από τη διαλυτή φάση στη ζώνη πυρήνωσης και να παραμείνει εκεί για σύντομο χρονικό διάστημα έτσι ώστε να μην δημιουργηθούν πολλοί πυρήνες κρυστάλλωσης που οδηγούν σε πολλούς και μικρότερου όγκου κρυστάλλους. Η αύξηση του όγκου των κρυστάλλων σε διάλυμα με πολλούς πυρήνες κρυστάλλωσης οδηγεί σε επικαλύψεις κρυσταλλικών πλεγμάτων, άρα σε κακοσχηματισμένους κρυστάλλους. Στη συνέχεια, όταν το διάλυμα μεταπέσει στη μετασταθερή ζώνη, οι πυρήνες θα συνεχίσουν να μεγαλώνουν και θα δώσουν καλοσχηματισμένους κρυστάλλους. Όσο οι κρύσταλλοι μεγαλώνουν τόσο η συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας μικραίνει, με αποτέλεσμα η μετασταθερή ζώνη να μετατοπίζεται.

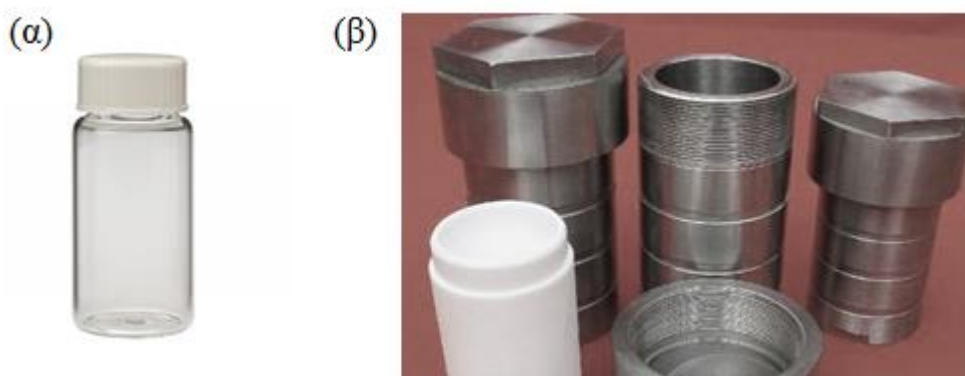
### 1.2.2. Διαλυτοθερμική Μέθοδος Σύνθεσης

Ο πλέον κοινός τρόπος σύνθεσης και παρασκευής μεταλλο-οργανικών πλεγμάτων είναι η διαλυτοθερμική σύνθεση (Σχήμα 1.2.2.α). Η σύνθεση αυτή επιτυγχάνεται όταν χρησιμοποιούνται αεροστεγώς κλεισμένα δοχεία, τα οποία δεν ανταλλάσσουν ύλη με το περιβάλλον. Τέτοια δοχεία είναι τα αυτόκλειστα δοχεία stainlesssteel με Teflon ενώ σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται γυάλινα δοχεία με πώμα των 10-20mL (vials) τα οποία μπορούν να σφραγιστούν και να μην ανταλλάσσουν ύλη με το περιβάλλον (Σχήμα 1.2.2.β (α), (β)). Στα δοχεία αυτά προστίθεται ο υποκαταστάτης, ο διαλύτης και το άλας του μετάλλου. Ακολούθως, το δοχείο τοποθετείται σε φούρνους, σε υψηλές θερμοκρασίες. Αυτή η μέθοδος παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, καθώς με τη χρήση της, παρέχεται στο μίγμα αντίδρασης σημαντικό ποσό ενέργειας και έτσι είναι δυνατόν να απομονωθούν ενώσεις που δεν μπορεί να συντεθούν υπό ήπιες συνθήκες.



**Σχήμα 1.2.2.α** Διαλυτοθερμική σύνθεση των μεταλλο-οργανικών πλεγμάτων.<sup>67</sup>

Επίσης, κατά την ψύξη του μίγματος μετά το πέρας της διαλυτοθερμικής αντίδρασης, συχνά σχηματίζονται πολυκρυσταλλικά προϊόντα, τα οποία απομονώνονται και στη συνέχεια προσδιορίζουμε την κρυσταλλική δομή τους με κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ σε σκόνη.



**Σχήμα 1.2.2.β** (α) Γυάλινο δοχείο με πώμα των 20 mL. (β) Αυτόκλειστα δοχεία stainlesssteel με Teflon.

### 1.2.3. Πορώδη Υλικά

Στην παρούσα εργασία θα αναφερθεί η σύνθεση MOFs, τα οποία αποτελούν πορώδη υλικά. Έτσι, θεωρήθηκε σκόπιμο στη συνέχεια να γίνει μία γενική αναφορά σε πορώδη υλικά και στον προσδιορισμό των κύριων χαρακτηριστικών τους.

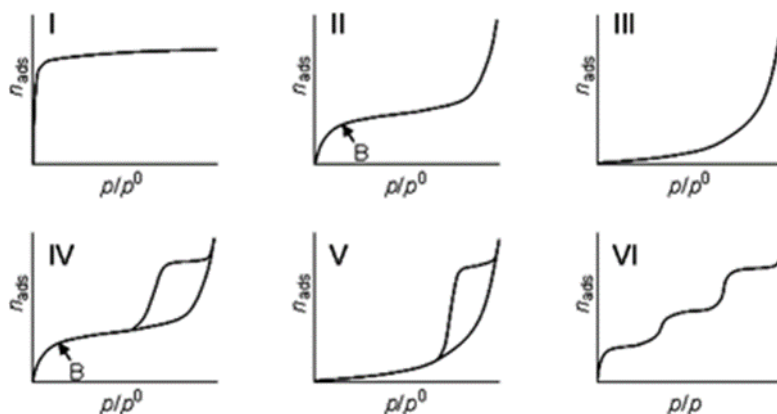
Τα πορώδη υλικά αποτελούν μια πολύ σημαντική κατηγορία υλικών με πλήθος εφαρμογών βιομηχανικής ή περιβαλλοντικής σημασίας, όπως διεργασίες διαχωρισμού, αποθήκευση φυσικών πόρων, ετερογενή κατάλυση, διαχείριση αποβλήτων κλπ. Τα πορώδη υλικά μπορούν να οριστούν ως στερεά υλικά, τα οποία περιέχουν πόρους, οι οποίοι αποτελούν κενούς χώρους που κατανέμονται με συγκεκριμένο τρόπο μέσα στο υλικό. Οι

πόροι είναι κοιλότητες στην επιφάνεια, όπου από το στόμιό τους είναι εφικτή η πρόσβαση στην επιφάνεια. Οι πόροι στα περισσότερα στερεά είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης των σωματιδίων του στερεού που αφήνει κενά μεταξύ τους.<sup>59</sup> Επομένως, δημιουργούνται κατά τη σύνθεση του στερεού και η υφή τους πηγάζει από τις μεθόδους προετοιμασίας του στερεού. Με τον όρο υφή εννοούμε τον όγκο και το μέγεθος των πόρων.<sup>60</sup> Ανάλογα με το μέγεθός τους, οι πόροι ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες, τα μικροπορώδη, μεσοπορώδη και μακροπορώδη σύμφωνα με τον Πίνακα 1.2.3.α.

**Πίνακας 1.2.3.α** Ταξινόμηση κλίμακας πόρων ανάλογα με το μέγεθος τους.

| Κατηγορία   | Διάμετρος πόρων |
|-------------|-----------------|
| Μικροπορώδη | <2 nm           |
| Μεσοπορώδη  | 2-50 nm         |
| Μακροπορώδη | >50 nm          |

Οι ιδιότητες προσρόφησης αερίων στα πορώδη υλικά μπορούν να ερμηνευτούν με διάφορες τεχνικές. Μία συνήθης τεχνική που χρησιμοποιείται, είναι μέσω των ισόθερμων προσρόφησης. Οι ισόθερμοι εκφράζουν το ποσό του αερίου που προσροφάται σε στερεή επιφάνεια υπό σταθερή θερμοκρασία συναρτήσει της πίεσης του αερίου στην αέρια φάση. Βάσει αυτών των μετρήσεων, μπορούν να προκύψουν συμπεράσματα για διάφορα χαρακτηριστικά των πορωδών υλικών (ειδική επιφάνεια, όγκος πόρου, μέγεθος πόρου, κατανομή πόρου). Η IUPAC πρότεινε την κατηγοριοποίηση των ισοθέμων προσρόφησης σε έξι διαφορετικούς τύπους βάσει του σχήματος της ισοθέμου (Σχήμα 1.2.3.β).<sup>68</sup>



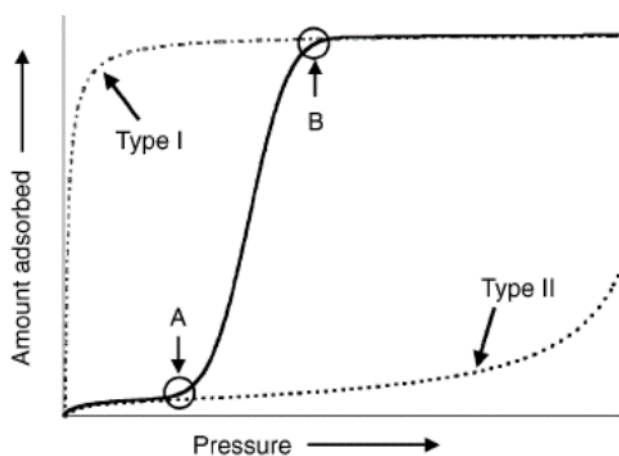
**Σχήμα 1.2.3.β** Ισοθέρμοι προσρόφησης όπως έχουν ταξινομηθεί από την IUPAC.<sup>69</sup>

Τα κύρια χαρακτηριστικά της ισοθέρμου τύπου I είναι η απότομη αύξηση του προσροφούμενου ποσού σε χαμηλές σχετικές πιέσεις καθώς επίσης και η ύπαρξη οριακής τιμής, αφού η προσρόφηση δεν αυξάνεται συνεχώς αλλά φτάνει μέχρι ενός οριακού σημείου. Η ισόθερμος αντιστοιχεί σε μονοστρωματική προσρόφηση και για την ερμηνεία της χρησιμοποιείται το μοντέλο Langmuir. Η ισόθερμος τύπου I χαρακτηρίζει μικροπορώδη υλικά. Η ισόθερμος τύπου II αρχικά μοιάζει με την ισόθερμο τύπου I για χαμηλές πιέσεις, μέχρι όμως ενός σημείου που ονομάζεται σημείο B. Το σημείο αυτό είναι σημείο καμπής, αφού πραγματοποιείται αλλαγή στην κλίση της καμπύλης, υποδηλώνοντας τη συμπλήρωση του μονοστρώματος και την έναρξη της πολυστρωματικής προσρόφησης. Και αυτή η ισόθερμος είναι αντιστρεπτή. Η συγκεκριμένη ισόθερμος είναι χαρακτηριστική για μη πορώδη και μακροπορώδη υλικά. Η ισόθερμος τύπου III χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλό ποσοστό προσρόφησης σε χαμηλές σχετικές πιέσεις, ενώ σε ψηλές σχετικές πιέσεις έχουμε συμπύκνωση του αερίου. Είναι χαρακτηριστική για μη πορώδη ή μακροπορώδη υλικά. Η ισόθερμος τύπου IV σε χαμηλές σχετικές πιέσεις μοιάζει με την ισόθερμο τύπου II όπου συμβαίνει μονοστρωματική κάλυψη ενώ μετά το σημείο B, το οποίο αντιπροσωπεύει τη συμπλήρωση του μονοστρώματος, αρχίζει η πολυστρωματική κάλυψη. Σε υψηλές σχετικές πιέσεις εμφανίζει βρόχο υστέρησης, λόγω της διαφορετικής πορείας που ακολουθεί η ισόθερμος κατά την προσρόφηση και την εκρόφηση. Από κάποιο σημείο και μετά δεν υπάρχει περαιτέρω προσρόφηση και γι' αυτό εμφανίζεται μία οριακή τιμή στην ισόθερμο.<sup>70</sup> Συγκεκριμένα, η υστέρηση συμβαίνει αφού έχουν ήδη δημιουργηθεί μερικά στρώματα προσροφημένων μορίων στην επιφάνεια. Ακολούθως, παρατηρείται απότομη αύξηση της πίεσης, το αέριο συμπυκνώνεται, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει περαιτέρω προσρόφηση, κι έτσι να γεμίζουν οι πόροι με τον μηχανισμό της τριχοειδούς συμπύκνωσης. Για τον λόγο αυτό εμφανίζεται στην ισόθερμο μία οριακή τιμή. Όταν η πίεση μειωθεί ακολουθεί η εκρόφηση, όπου το υγροποιημένο αέριο στους πόρους εξατμίζεται και έτσι έχουμε ύπαρξη βρόχου υστέρησης σε ψηλές σχετικές πιέσεις.

Η ισόθερμος τύπου V σε χαμηλές σχετικές πιέσεις είναι όμοια με την ισόθερμο τύπου III, επομένως δεν παρουσιάζει σημείο B. Επιπλέον, σε ψηλές σχετικές πιέσεις υπάρχει βρόχος υστέρησης καθώς και οριακή τιμή. Όπως και η ισόθερμος τύπου IV έτσι και ισόθερμος τύπου V χαρακτηρίζουν μεσοπορώδη στερεά. Στην ισόθερμο τύπου VI παρουσιάζεται πολυστρωματική προσρόφηση όπου κάθε στρώμα δημιουργείται ξεχωριστά. Δημιουργούνται διακριτά μονοστρώματα το ένα πάνω στο άλλο με σειρά. Πρώτα δημιουργείται μία στρώση, καλύπτεται όλη η επιφάνεια, σταματά η προσρόφηση και αφού αυξηθεί λίγο η πίεση δημιουργείται δεύτερη στρώση. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να επέλθει κορεσμός. Ο τύπος αυτός της ισοθέρμου είναι σπάνιος, αποτελείται από

δύο, τρία ή περισσότερα βήματα ίδιου ύψους και παρατηρείται σε επίπεδες ομοιογενείς επιφάνειες μη πορώδων υλικών.<sup>70</sup>

Εάν οι πόροι που είναι κατειλημμένοι έχουν μία ευέλικτη φύση, για παράδειγμα, όταν ένας μετασχηματισμός δομής από μη πορώδες σε μικροπορώδες συμβαίνει κατά τη διάρκεια της προσρόφησης, η ισόθερμος μπορεί να είναι συνδυασμός των ισόθερμων τύπου I και II ή III. Για παράδειγμα στο Σχήμα 1.2.3.γ η ισόθερμος προσρόφησης, ακολουθεί την ισόθερμο τύπου II σε χαμηλές συγκεντρώσεις και πιέσεις, χαρακτηριστικό μη πορώδους υλικού. Μετά από ένα σημείο A η ισόθερμος προσεγγίζει αυτή της τύπου I με μία ξαφνική άνοδο. Στο σημείο B η διαρθρωτική μετατροπή από μη πορώδες σε πορώδες υλικό είναι πλήρης.



**Σχήμα 1.2.3.γ** Ισόθερμοι προσρόφησης, όταν από μη πορώδες υλικό γίνεται μετασχηματισμός σε πορώδες υλικό. Τα σημεία A και B δείχνουν τις πιέσεις εκείνες, στις οποίες αρχίζει και τελειώνει ο μετασχηματισμός, αντίστοιχα.<sup>70</sup>

Η ειδική επιφάνεια των πόρων, συνήθως, υπολογίζεται από τις ισόθερμους φυσιορόφησης (συνήθως οι ισόθερμοι του αζώτου καταγράφονται στους 77K) εφαρμόζοντας την ισόθερμο Langmuir και κυρίως την BET μέθοδο. Ο προσδιορισμός των ισορροπιών προσρόφησης για τα συστατικά σε ένα αέριο μίγμα είναι σημαντικό να χαρακτηρίζουν ένα πορώδες υλικό για τις πιθανές εφαρμογές σε αέριο διαχωρισμό, όπως για παράδειγμα στη συγκέντρωση του CO<sub>2</sub> από το καυσαέριο.

#### 1.2.4. Ιοντοανταλλαγή

Δεδομένου ότι η παρούσα εργασία αφορά τη σύνθεση και μελέτη MOFs με ιοντοανταλλακτικές ιδιότητες. Η ρόφηση (adsorption) και η ιονανταλλαγή (ion exchange), λόγω



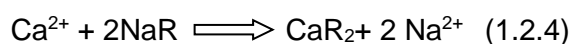
πολλών κοινών χαρακτηριστικών κατά την εφαρμογή τους σε διεργασίες ασυνεχούς ή σταθερής κλίνης, μπορούν να ομαδοποιηθούν υπό τον όρο ρόφηση (sorption) με σκοπό την ενοποιημένη προσέγγισή τους. Ενώ η ρόφηση είναι ένα επιφανειακό φαινόμενο, η απορρόφηση είναι η διεργασία κατά την οποία μία ουσία συσσωρεύεται μέσα σε μία άλλη φάση και συνεπώς, δεν είναι επιφανειακό φαινόμενο. Γενικά, οι διεργασίες ρόφησης μελετούν τη μεταφορά και την προκύπτουσα κατανομή ισορροπίας μιας ή περισσότερων ουσιών μεταξύ μιας ρευστής και μιας στερεής φάσης (προσροφητικό υλικό, sorbent).

Στην προσρόφηση συμβαίνει η συσσώρευση διαλυμένων μορίων στη δι-επιφάνεια, συνήθως στερεού-υγρού και στερεού-αερίου, με αποτέλεσμα την κατανομή των μορίων μεταξύ στερεού και ρευστού. Για να αυξηθεί η συσσώρευση της διαλυμένης ουσίας ανά μονάδα επιφάνειας ροφητικού υλικού χρησιμοποιούνται πορώδη υλικά με μεγάλη εσωτερική επιφάνεια. Η προσρόφηση διακρίνεται σε φυσική (φυσιο-ρόφηση, physisorption), που οφείλεται στην ανάπτυξη ασθενών δυνάμεων van der Waals και σε χημική (χημειορόφηση, chemisorption) που οφείλεται σε χημικούς δεσμούς. Η φυσιο-ρόφηση είναι κατάλληλη για διεργασίες αναγέννησης, ενώ η χημειορόφηση καταστρέφει τη χωρητικότητα του προσροφητικού υλικού. Οι κυριότερες διαφορές μεταξύ φυσιορόφησης και χημειορόφησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.2.4.α.

**Πίνακας 1.2.4.α** Παράμετροι φυσιο-ρόφησης και χημειο-ρόφησης.

| Παράμετρος                       | Φυσιο-ρόφηση                       | Χημειο-ρόφηση                      |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Θερμότητα ρόφησης ( $\Delta H$ ) | Μικρή <10 Kcal/mol                 | Μεγάλη >100 Kcal/mol               |
| Εκλεκτικότητα                    | Μη εκλεκτική                       | Εξαιρετικά εκλεκτική               |
| Φύση της ροφημένης φάσης         | Μονο/πολυ-στιβαδιακή/              | Μονοστιβαδιακή                     |
| Επίδραση θερμοκρασίας            | Σημαντική σε χαμηλές               | Σημαντική                          |
| Δυνάμεις ρόφησης                 | Μη μεταφορά ηλεκτρονίων            | Μεταφορά ηλεκτρονίων               |
| Αντιστρεψιμότητα                 | Μη ενεργοποιημένη<br>/αντιστρέψιμη | Ενεργοποιημένη<br>/μη αντιστρέψιμη |

Η ιονανταλλαγή θεωρείται ως αντιστρέψιμη αντίδραση που συμβαίνει μεταξύ χημικώς ισοδύναμων ποσοτήτων. Συνηθισμένο παράδειγμα ανταλλαγής κατιόντος αποτελεί η γνωστή αντίδραση αποσκλήρυνσης του νερού:



όπου το  $R$  παριστάνει το στάσιμο ανιονικό τμήμα στο δίκτυο της ιονανταλλακτικής φάσης. Τα προσροφητικά υλικά είναι φυσικά ή συνθετικά υλικά κρυσταλλικής ή άμορφης και πολυμερούς δομής. Τα κυρίως εφαρμοζόμενα από άποψη όγκου πωλήσεων είναι ο ενεργός άνθρακας, τα μοριακά κόσκινα, silica gel και η ενεργοποιημένη αλούμινα. Ιδιότητες και εφαρμογές προσροφητικών υλικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.2.4.β.

**Πίνακας 1.2.4.β** *Ιδιότητες και εφαρμογές άμορφων ροφητικών υλικών.*

| Προσροφητικό     | Διάμετρος πόρων (nm) | Ειδική επιφάνεια $m^2/g$ | Εφαρμογή                         |
|------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Ενεργός άνθρακας | $1-10^3$             | 200-600                  | Καθαρισμός νερού, αποχρωματισμός |
| Άνθρακας         | 1-10                 | 400-1200                 | Απομάκρυνση οργανικών            |
| Μοριακό κόσκινο  | 0-4-0.5, $10^2$      | 100-300                  | Παραγωγή αζώτου                  |
| Silica gel       | 2-10                 | 800                      | Γενικής χρήσης αφυγραντικά       |
|                  | 10-50                | 300                      |                                  |
| Αλούμινα         | 2-10                 | 300-400                  |                                  |

Η ιονανταλλαγή συνήθως συμβαίνει σε πολυμερή στερεά, όπου τα στερεά είναι τύπου gel. Κατιόντα ή ανιόντα από το ρευστό (συνήθως υδατικό διάλυμα) αντικαθιστούν ανόμοια ιόντα παρόμοιου φορτίου που βρίσκονται στο στερεό (ιονανταλλάκτης). Οι ιονανταλλάκτες περιέχουν συγκρατημένα σε μόνιμη βάση δραστικές ομάδες αντίθετου φορτίου. Συγκεκριμένα, οι κατιο-ανταλλακτικές ρητίνες περιέχουν σουλφονικές, καρβοξυλικές, φωσφονικές ομάδες, ενώ οι ανιο-ανταλλακτικές ρητίνες περιέχουν τεταρτοταγείς βάσεις του αμμωνίου ή άλλες αμινο-ομάδες. Οι περισσότεροι ιονανταλλάκτες που χρησιμοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα βασίζονται σε συνθετικές ρητίνες. Οι φυσικοί ζεόλιθοι ήταν οι πρώτοι ιονανταλλάκτες. Σήμερα, χρησιμοποιούνται ευρέως, τόσο φυσικοί όσο και συνθετικοί ζεόλιθοι.

Ο σχεδιασμός ενός συστήματος ρόφησης βασίζεται σε δύο κυρίως αρχές, στην ισορροπία και στην κινητική:

- Η επιλογή του προσροφητικού υλικού είναι πρωταρχικής σημασίας και απαιτείται η γνώση των ιδιοτήτων ισορροπίας, όπως η χωρητικότητα και η εκλεκτικότητα ως συνάρτηση της θερμοκρασίας, του pH και της σύστασης της ρευστής φάσης.
- Επειδή οι διεργασίες ρόφησης πραγματοποιούνται είτε σε αντιδραστήρες πλήρους ανάμιξης είτε σε σταθερές κλίνες είτε σε ρευστοστερεά κλίνη, οι διεργασίες έχουν

δυναμικό χαρακτήρα. Τέτοιες διεργασίες δεν πραγματοποιούνται σε μόνιμη κατάσταση, με αποτέλεσμα να είναι σημαντική η γνώση του ρυθμού ρόφησης.

Η κατάσταση ισορροπίας της ουσίας μεταξύ της ρευστής και στερεάς φάσης είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει αυτή τη διεργασία. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι πλέον σημαντικός ο διπλασιασμός της προσροφητικής χωρητικότητας από τον διπλασιασμό του ρυθμού ρόφησης. Η χωρητικότητα ενός ροφητικού υλικού εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως:

- πίεση και θερμοκρασία στην περίπτωση που το ρευστό είναι αέριο
- θερμοκρασία, συγκέντρωση, pH στην περίπτωση που το ρευστό είναι υγρό.

### **1.2.5. Μέθοδοι Χαρακτηρισμού**

#### **1.2.5.1. Περίθλαση Ακτίνων Χ σε κονιοποιημένο κρυσταλλικό υλικό (PXRD)**

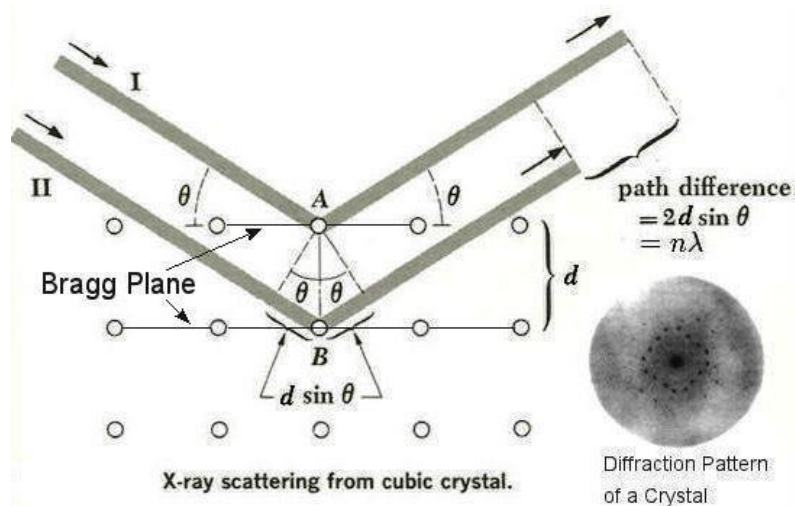
Η μέθοδος περίθλασης ακτίνων Χ σε δείγμα κονιοποιημένου υλικού (μικροκρυσταλλικής σκόνης) (PXRD) καθίσταται πολύ σημαντική στην περίπτωση που δεν είναι εφικτή η λήψη μονοκρυστάλλων με αποτέλεσμα να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ μονοκρυστάλλων. Επίσης, χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση ενώσεων που είναι γνωστή η κρυσταλλική τους δομή, για τη διαπίστωση της καθαρότητας μικροκρυσταλλικών δειγμάτων καθώς και στις περιπτώσεις όπου δεν επιδιώκεται η εύρεση της κρυσταλλικής δομής αλλά η διαπίστωση της παρουσίας διαφορετικών κρυσταλλικών μορφών καθώς και ο ποσοτικός προσδιορισμός τους.

Οι ακτίνες Χ (ή ακτίνες Röntgen) είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μήκους κύματος 0.1-100Å και καταλαμβάνουν το τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος ανάμεσα στις υπεριώδεις και τις ακτίνες γ. Η περίθλαση είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των ακτίνων Χ με τα ηλεκτρόνια του κρυσταλλικού υλικού και η μέθοδος αυτή δίνει τη δυνατότητα να αποτυπωθεί η δομή του κρυσταλλικού πλέγματος σε ατομική κλίμακα.

Όλες οι τεχνικές περίθλασης των ακτίνων Χ βασίζονται στο νόμο του Bragg:

$$n\lambda=2d\sin\theta$$

όπου n είναι η τάξη ανάκλασης (ακέραιος αριθμός), λ το μήκος κύματος της προσπίπτουσας δέσμης, d η απόσταση μεταξύ των επιπέδων των ατόμων και θ η γωνία της ανάκλασης. Ο νόμος του Bragg συσχετίζει την απόσταση μεταξύ των κρυσταλλικών επιπέδων και τη γωνία ανάκλασης με την τάξη του διαγράμματος περίθλασης (Σχήμα 1.2.5.1.α).



**Σχήμα 1.2.5.1.α** Σχηματική αναπαράσταση του νόμου του Bragg.<sup>71</sup>

Κάθε κρυσταλλικό υλικό που ακτινοβολείται με ακτίνες Χ περιθλά τις προσπίπτουσες ακτινοβολίες προς ορισμένες κατευθύνσεις που συμβολίζονται με τους δείκτες hkl (φαινόμενο περίθλασης, X-ray diffraction). Οι εντάσεις των περιθλασμένων ακτίνων μπορούν να αποτυπωθούν σε φιλμ ή να μετρηθούν από ανιχνευτή ακτίνων Χ. Έτσι, προκύπτει το φάσμα περίθλασης, το οποίο αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό ανακλάσεων.

Σε ένα πολυκρυσταλλικό υλικό μπορούμε να υπολογίσουμε τις αποστάσεις  $d_{hkl}$  διαφόρων επιπέδων hkl τα οποία ικανοποιούν τη συνθήκη του Bragg και συνεπώς περιθλούν. Οι αποστάσεις αυτές είναι χαρακτηριστικές (ως δακτυλικό αποτύπωμα) κάθε κρυσταλλικού σώματος και ως εκ τούτου η τεχνική αυτή αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης των κρυσταλλικών μορφών, των ένυδρων και άμορφων υλικών.

Γνωρίζοντας τις αποστάσεις  $d_{hkl}$  καθώς και αντίστοιχες σχετικές εντάσεις τους, από το πείραμα περίθλασης ακτίνων Χ σε μικροκρυστάλλο, μπορεί να γίνει η σύγκριση με τις τιμές που περιέχονται στη βάση δεδομένων X-Ray Powder Diffraction File, το οποίο περιέχει αντίστοιχες πληροφορίες για χιλιάδες γνωστές ενώσεις κι έτσι να γίνει εφικτή η ποιοτική ανάλυση του υπό εξέταση δείγματος. Επιπλέον, η συγκεκριμένη τεχνική δίνει τη δυνατότητα να ταυτοποιηθεί ένα μικροκρυσταλλικό δείγμα και να διαπιστωθεί η καθαρότητά του μέσω σύγκρισης του πειραματικού PXRD του δείγματος με το αναμενόμενο περιθλασίγραμμα με βάση την κρυσταλλική δομή της ένωσης. Τα άμορφα υλικά διακρίνονται εύκολα από την απουσία κορυφών στο περιθλασίγραμμα PXRD.

### 1.2.5.2. Υπέρυθρη Φασματομετρία (FTIR)

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR) αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία για την έρευνα στον τομέα της Ανόργανης Χημείας και συγκεκριμένα σε θέματα ανάλυσης δομής σύμπλοκων ενώσεων. Είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη και αποδοτική τεχνική για τον χαρακτηρισμό σύμπλοκων ενώσεων γιατί επιτρέπει την άμεση μελέτη χαρακτηριστικών δονήσεων δεσμών των ατόμων που αποτελούν το σύμπλοκο. Η αρχή της στηρίζεται στο γεγονός ότι, διαφορετικές ομάδες απορροφούν σε διαφορετικές συχνότητες στην περιοχή του υπέρυθρου φωτός, δίνοντας χαρακτηριστικές κορυφές που χρησιμεύουν στην ταυτοποίησή τους. Αυτές οι ταινίες απορρόφησης εμφανίζονται σε συγκεκριμένα όρια, μπορεί όμως να παρατηρηθεί μετατόπιση που οφείλεται κυρίως στη γεωμετρία του μορίου στον χώρο, στην ηλεκτροαρνητικότητα γειτονικών ομάδων και στην αλληλεπίδραση δονητικών καταστάσεων.

Η υπέρυθρη περιοχή του φάσματος περιλαμβάνει ακτινοβολίες, των οποίων οι κυματάρθρωμοι κυμαίνονται από  $12.800\text{cm}^{-1}$  έως  $10\text{cm}^{-1}$  ή τα μήκη κύματος τους από 0.78 έως 1000 $\mu\text{m}$ . Το φάσμα υπέρυθρου χωρίζεται σε *εγγύς*, *μέσο* και *άπω* υπέρυθρο. Οι τεχνικές και οι εφαρμογές των μεθόδων που βασίζονται σε μετρήσεις απορρόφησης στις τρεις περιοχές του φάσματος υπέρυθρου διαφέρουν πολύ μεταξύ τους.<sup>72</sup> Η πλέον διαδεδομένη και εύχρηστη τεχνική της φασματοσκοπίας υπέρυθρου είναι η τεχνική της διαπερατότητας, η οποία χρησιμοποιείται όταν το δείγμα μπορεί να παρασκευαστεί υπό μορφή λεπτού φιλμ (π.χ. πολυμερή υλικά), ή να διασπαρθεί υπό μορφή σκόνης σε ένα αδρανές μέσο. Στη φασματική περιοχή του μέσου υπέρυθρου ( $400\text{cm}^{-1}$  έως  $5000\text{cm}^{-1}$ ) κατάλληλα υλικά διασποράς είναι τα αλογονούχα άλατα των αλκαλίων (πχ KBr, NaCl, CsI), τα οποία δεν απορροφούν στην περιοχή αυτή, είναι σχετικά αδρανή και παρουσιάζουν μικρή υγροσκοπικότητα.<sup>73</sup>

Στη φασματοσκοπία FTIR με διαπερατότητα, δέσμη υπέρυθρης ακτινοβολίας διαπερνά το δείγμα με αποτέλεσμα μέρος της ακτινοβολίας να απορροφάται από τα μόρια του δείγματος ενώ η ακτινοβολία η οποία δεν έχει απορροφηθεί να φτάνει τελικά στον ανιχνευτή. Πιο συγκεκριμένα, δεν παρατηρείται κανένα σήμα απευθείας από τον ανιχνευτή, αλλά παράγεται μία συμβολή κυμάτων (συμβολόγραμμα) από τα κινούμενα κάτοπτρα του συμβολομέτρου. Το συμβολόγραμμα στη συνέχεια υποβάλλεται σε μετασχηματισμό Fourier όπου μετατρέπεται στο φάσμα το οποίο ανιχνεύεται και καταγράφεται. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού υπολογιστή.<sup>71</sup>

### 1.2.5.3. Φασματοσκοπία Υπεριώδους (UV-Vis)

Οι απορροφήσεις ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στην περιοχή υπεριώδους (UltraViolet, UV) και ορατού (Visible, Vis) τμήματος του φάσματος είναι αποτέλεσμα των ενεργειακών μεταβολών στην ηλεκτρονική δομή των μορίων. Στο είδος αυτό φασματοσκοπίας τα εξωτερικά ηλεκτρόνια είναι εκείνα, που με την ανύψωση ή πτώση από τη μια τροχιά σε μια άλλη, προκαλούν απορρόφηση ενέργειας σε διακεκριμένες, κβαντωμένες ποσότητες. Οι αλλαγές της ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας του μορίου μιας χημικής ένωσης προκαλούν μεταβολές της διπολικής ροπής του, και ακριβώς αυτή η μεταβολή είναι υπεύθυνη για την αλληλεπίδραση του χημικού μορίου και της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Η περιοχή υπεριώδους είναι μεταξύ 10 και 380nm μήκους κύματος και η περιοχή ορατού μεταξύ 380 και 780nm.

Η μελέτη πολυατομικών μορίων στην περιοχή UV-Vis γίνεται συνήθως σε υγρή ή στερεή κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή η λεπτή υφή του φάσματος, λόγω δονητικής και περιστροφικής κίνησης, δεν εμφανίζεται. Ωστόσο η θέση και η ένταση, κυρίως των ευρύτερων ταινιών απορρόφησης που οφείλονται στις ηλεκτρονικές μεταβάσεις από τη μία ενεργειακή στάθμη σε μία άλλη είναι πολύ χαρακτηριστικές των διαφόρων ομάδων των οργανικών ενώσεων. Αυτό συμβαίνει γιατί η συχνότητα δόνησης των διαφόρων ομάδων ατόμων στο μόριο των οργανικών ενώσεων είναι σχεδόν ανεξάρτητη από τη φύση του υπόλοιπου μορίου (όπως το μήκος και η ενέργεια διάστασης των δεσμών) αλλά εξαρτάται από την ηλεκτρονική δομή των δεσμών. Στις φασματοσκοπικές μεθόδους UV-Vis οι θέσεις των ταινιών απορρόφησης δίνονται ως μήκος κύματος (wavelength) στο σημείο της μέγιστης απορρόφησης,  $\lambda_{\max}$ , σε μονάδες Angstrom ( $1\text{\AA} = 10^{-10}\text{m}$ ) ή σε νανόμετρα ( $1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$ ), που είναι η πιο συνηθισμένη μονάδα. Για πρακτικούς λόγους το φάσμα χωρίζεται σε 3 περιοχές:

**(α)** την ορατή περιοχή (Vis) μεταξύ μηκών κύματος 400-750nm (ή 4000 - 7500 $\text{\AA}$  ή 25000 - 13300 $\text{cm}^{-1}$  κυματάρια).

**(β)** την κυρίως υπεριώδη περιοχή (near UV) μεταξύ 200-400nm (ή 2000 - 4000 $\text{\AA}$  ή 50000 - 25000 $\text{cm}^{-1}$ ).

**(γ)** την άπω υπεριώδη περιοχή (far UV) κάτω των 200nm (ή 2000 $\text{\AA}$  ή άνω των 50000 $\text{cm}^{-1}$ ).

Η ένταση των ηλεκτρονικών απορροφήσεων δίνεται από την κλασική εξίσωση των Beer-Lambert-Bouguer:

$$\log \frac{I_0}{I} = \epsilon c \quad (1.2.5.4)$$

όπου  $c$ : η συγκέντρωση της ουσίας στο διάλυμα,

$l$ : το πάχος της κυψελίδας στην οποία τοποθετούμε το δείγμα,

$I_0$ : η ένταση του προσπίπτοντος φωτός που διαπερνά το δείγμα (ένα μέρος της ακτινοβολίας απορροφάται) και

$\epsilon$ : ο συντελεστής γραμμομοριακής απορροφητικότητας (extinction coefficient) που κυμαίνεται από  $5 \times 10^5$  για ισχυρές ταινίες απορρόφησης μέχρι 1 για τις πιο ασθενείς.

Τα νεότερα φασματόμετρα UV-Vis αποτελούνται από την πηγή ακτινοβολίας (λάμπα δευτερίου για UV και λάμπα μη νήμα βολφραμίου για Vis). Η ανομοιογενής ακτινοβολία που παράγεται περνάει μέσα από ένα μονοχρωμάτορα που επιλέγει τα διάφορα μήκη κύματος και συνδέεται άμεσα με το καταγραφικό (ηλεκτρονική οθόνη). Η δέσμη του φωτός, μετά το μονοχρωμάτορα, διαχωρίζεται σε δύο παράλληλες δέσμες, από τις οποίες η μία περνάει μέσα από την κυψελίδα του δείγματος (sample cell) που περιέχει το διάλυμα της ουσίας στο διαλύτη (1-2%) και η δεύτερη μέσα από μια παρόμοια κυψελίδα που περιέχει μόνο διαλύτη. Οι εντάσεις των δύο δεσμών φωτός μετά την απορρόφηση συγκρίνονται ηλεκτρονικά. Οι κυψελίδες του δείγματος για το ορατό φάσμα κατασκευάζονται από γυαλί, ενώ για την περιοχή του υπεριώδους, επειδή οι προσμίξεις του γυαλιού απορροφούν μέρος της υπεριώδους ακτινοβολίας, χρησιμοποιούνται κυψελίδες κατασκευασμένες από κρυσταλλικό πυρίτιο. Λόγω της ακριβής τιμής των κυψελίδων αυτών πρέπει να πλένονται τακτικά (απεσταγμένο νερό, ακετόνη, αιθανόλη, διχλωρομεθάνιο) και να διατηρούνται σε στεγνό μέρος (ξηραντήρας με SilicaGel).

### 1.3. Σκοπός της παρούσας εργασίας

Τα τελευταία χρόνια η παραγωγή φαρμάκων και προϊόντων προσωπικής φροντίδας (PPCPs) αυξάνεται λόγω των αυξανόμενων απαιτήσεων στην πρόληψη και τη θεραπεία των ανθρώπινων ασθενειών, καθώς και της ευρείας κατανάλωσης προϊόντων προσωπικής φροντίδας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα MOFs έχουν δείξει ιδιαίτερα αποτελέσματα για την ρόφηση τέτοιων προϊόντων από υδατικά διαλύματα. Ωστόσο οι μελέτες ιδιοτήτων ιοντοανταλλαγής των MOFs που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία εξακολουθούν να είναι περιορισμένες. Ακόμα πιο περιορισμένες είναι οι μελέτες ανταλλαγής με χρήση ιοντανταλλακτικών σπηλών με MOFs ως πληρωτικό υλικό. Στην παρούσα εργασία έγινε για πρώτη φορά λεπτομερής μελέτη ρόφησης των NSAIDs Diclofenac και Naproxen με ιοντοανταλλακτικά MOFs  $Zr^{4+}$ , ενώ για πρώτη φορά συντέθηκαν και μελετήθηκαν για ρόφηση των παραπάνω σε ιοντοανταλλακτικές στήλες σύνθετα υλικά βασιζόμενα σε  $Zr^{4+}$  MOFs και το αλγινικό οξύ. Συνολικά η παρούσα εργασία μπορεί να αποτελέσει το έναυσμα για περεταίρω ανάπτυξη MOFs με ικανότητα ρόφησης ρύπων από υδατικά απόβλητα.





## ***2. Πειραματικό μέρος***



## 2. Πειραματικό μέρος

### 2.1. Αντιδραστήρια

Όλα τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες ήταν εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν όπως ελήφθησαν. Το άλας του μετάλλου, οι υποκαταστάτες, οι διαλύτες και το οξύ που ήταν απαραίτητα για την απομόνωση των μεταλλοργανικών πολυμερών ήταν το τετραχλωριούχο ζirkόνιο ( $ZrCl_4$ ), 2-αμινοτερεφθαλικό οξύ ( $NH_2BDC$ ),  $H_2PATP = 2-((pyridin-1-ium-2-ylmethyl)ammonio)terephthalate$ , νερό, οξικό οξύ ( $CH_3COOH$ ) και υδροχλωρικό οξύ ( $HCl$ ) αντίστοιχα.

Επιπλέον, για την απομόνωση των σύνθετων υλικών χρησιμοποιήθηκαν το αλγινικό νάτριο (sodium alginate, SA) και το άλας χλωριούχου ασβεστίου ( $CaCl_2$ ). Η ένωση του Diclofenac ήταν εμπορικά διαθέσιμη, ενώ το Naproxen απομονώθηκε από φαρμακευτικά προϊόντα (ταμπλέτες Naprosyn).

#### 2.1.1. Απομόνωση Naproxen

Τοποθετείτε ένα χάπι (500mg) σε γουδί και κονιοροτοποιείται. Προστίθεται η σκόνη σε δοκιμαστικό σωλήνα μαζί με 1mL  $HCl$  3N και 3mL ethyl acetate. Μετά από καλή ανάδευση στο Vortex, αφήνεται δύο λεπτά να διαχωριστούν οι φάσεις. Στη συνέχεια με μια πιπέτα Paster αφαιρείται η πάνω φάση (οργανική), όπου περιέχεται η δραστική ουσία, και τη μεταφέρεται σε ένα καθαρό δοκιμαστικό σωλήνα. Ύστερα προστίθενται 2mL ethyl acetate στην υδατική φάση που περιέχει τη σκόνη, αναδεύεται ξανά στο Vortex και μεταφέρεται στην οργανική φάση στον 2ο σωλήνα. Επαναλαμβάνεται μια ακόμη φορά με 2mL ethyl acetate. Τα τελικά 7mL της οργανικής φάσης, τοποθετούνται για ξήρανση, όπου τελικά θα μείνει η δραστική ουσία σε στερεά μορφή.

Στη συνέχεια, επειδή η ένωση Naproxen είναι αδιάλυτη στο νερό, μετατράπηκε το οξύ σε αμμωνιακό άλας. 100mg Naproxen τοποθετήθηκαν σε vial και προστέθηκαν 4mL Αιθανόλης ( $EtOH$ ). Με τη διάλυση του οξέος προστίθενται 100μL αμμωνίας, αναδεύεται και διηθείται. Η σκόνη αφήνεται να στεγνώσει σε θερμοκρασία δωματίου.

### 2.2. Σύνθεση υλικών

Παρακάτω περιγράφονται οι συνθετικές πορείες που οδήγησαν στα μεταλλο-οργανικά πολυμερή και σύνθετα υλικά που απομονώθηκαν και μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή.

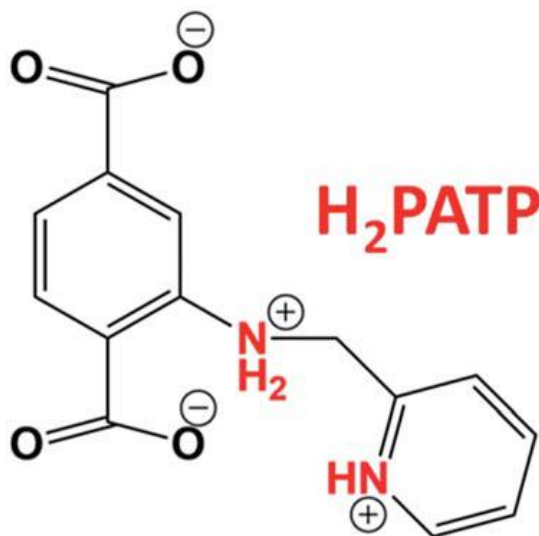
### 2.2.1. Μεταλλο-οργανικά πολυμερή

#### Zr<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-BDC)<sub>6</sub>·Cl<sub>6</sub>·35H<sub>2</sub>O (MOR-1)

Σε σύστημα Reflux τοποθετήθηκε το άλας ZrCl<sub>4</sub> (0,63g, 2,7mmol) και ο υποκαταστάτης 2-αμινοτερεφθαλικό οξύ (NH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>BDC) (0,68g, 3,75mmol), σε διαλύτη 50mL νερό και 12,5mL οξικού οξέος και αφέθηκε για ανάδευση στους 110°C για 1h. Το προϊόν απομονώθηκε με φυγοκέντρηση και ξηράθηκε στον αέρα. Στη συνέχεια, το προϊόν αναδεύεται σε διάλυμα HCl 4M για 1h ώστε να καθαριστεί από τα περισσεύματα υποκαταστάτη και ακόμα για να πρωτονιώσει της αμινομάδες. Αφού συλλεχθεί το υλικό, τοποθετείται σε ηθμό στον οποίο πλένεται πολύ καλά με νερό, για να απομακρυνθεί η περίσσια οξέος.

#### H<sub>16</sub>[Zr<sub>6</sub>O<sub>16</sub>(H<sub>2</sub>PATP)<sub>4</sub>]Cl<sub>8</sub>·xH<sub>2</sub>O (MOR-2)

Αρχικά συντέθηκε ο υποκαταστάτης H<sub>2</sub>PATP. 2-αμινοτερεφθαλικό οξύ (NH<sub>2</sub>BDC) (1g, 5,5mmol) αναδεύτηκε με 50mL MeOH έως ότου γίνει καλό αιώρημα. Στη συνέχεια προστέθηκε 2-pyridine carboxaldehyde (725μL, 8,25mmol). Έπειτα από μερικά λεπτά στην ανάδευση προστέθηκε αργά NaBH<sub>4</sub> (2,08g, 55mmol). Το προϊόν απομονώθηκε με διήθηση και ξηράθηκε στον αέρα.



**Σχήμα 2.2.1.α** Απεικόνιση του υποκαταστάτη H<sub>2</sub>PATP.

Σε φούρνο τοποθετήθηκε το άλας ZrCl<sub>4</sub> (0,63g, 2,7mmol) και ο υποκαταστάτης H<sub>2</sub>PATP (1,017g, 3,75mmol), σε διαλύτη 75mL DMF και 5mL HCl και αφέθηκε στους 120°C για 1d. Το προϊόν απομονώθηκε με διήθηση και ξηράθηκε στον αέρα. Στη συνέχεια, παρόμοια με το MOR-1, το προϊόν αναδεύεται σε διάλυμα 4M HCl για 1h ώστε να καθαριστεί

από τα περισσεύματα υποκαταστάτη και ακόμα για να πρωτονιώσει της αμινομάδες. Αφού συλλεχθεί το υλικό, τοποθετείται σε ηθμό στον οποίο πλένεται πολύ καλά με νερό, για να απομακρυνθεί η περίσσια οξέος.

### 2.2.2. Σύνθετα υλικά

#### MOR-1-HA (2%)

Αρχικά διαλύονται 20mg αλγινικού νατρίου (SA) σε 40mL νερό με ισχυρή ανάδευση και υπερήχους. Το παραπάνω διάλυμα προστίθεται στην αντίδραση σύνθεσης του MOR-1 (σύστημα reflux) αφού πρώτα είχε αφεθεί να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα από την ανάμειξη των δύο διαλυμάτων και τη δημιουργία αιωρήματος (MOR-1-SA) με μαγνητική ανάδευση, προστίθενται 32mL π.ΗCl (12M). Το σύνθετο υλικό MOR-1-HA καταβυθίστηκε αμέσως, απομονώθηκε με διήθηση, πλύθηκε με νερό και ακετόνη και ξηράθηκε στον αέρα.

Στη συνέχεια, το προϊόν αναδεύεται σε διάλυμα HCl 4M για 1h ώστε να επιτευχθεί πρωτονίωση των αμινομάδων.

#### MOR-2-HA (1%)

Αρχικά διαλύονται 20mg αλγινικού νατρίου (SA) σε 40mL νερό με δυνατή ανάδευση και υπερήχους. Στη συνέχεια σε 20mL του διαλύματος SA προστίθεται 1g MOR-2. Με τη χρήση υπερήχων και μαγνητική ανάδευση σχηματίζεται ένα αιώρημα MOR-2-SA. Σε αυτό το αιώρημα, προστίθεται 6mL π.ΗCl (12M) με συνεχή ανάδευση. Το σύνθετο υλικό MOR-2-HA καταβυθίστηκε αμέσως και απομονώθηκε με διήθηση, πλύθηκε με νερό και ακετόνη και ξηράθηκε στον αέρα.

### 2.3. Μέθοδοι χαρακτηρισμού - Οργανολογία

**Περίθλαση Ακτίνων Χ σε Σκόνη (PXRD):** Οι μετρήσεις περίθλασης ακτίνων Χ σε σκόνη έγιναν σε ένα περιθλασίμετρο BrukerD8 Advance (με πηγή CuK $\alpha$ ,  $\lambda=1.5418\text{\AA}$ ). Η μελέτη αυτή είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση των σύνθετων υλικών μας.

**Φασματοσκοπία Υπέρυθρης Ακτινοβολίας (IR):** Οι μετρήσεις στερεών δισκίων KBr των ενώσεων καταγράφηκαν στην περιοχή 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$  με φασματοφωτόμετρο τύπου Perkin-Elmer-Spectrum GX.

**Φασματοσκοπία Υπεριώδους – Ορατού (UV-Vis):** Τα φάσματα υπεριώδους – ορατού σε διαλύματα ελήφθησαν σε θερμοκρασία δωματίου σε ένα Shimadzu 1200 PC σε φάσμα μήκους κύματος 200-800nm. Για την ανάλυση των δεδομένων χρειάστηκε η εύρεση του συντελεστή γραμμομοριακής απορροφητικότητας  $\epsilon$  της ουσίας που μελετήσαμε, έτσι ώστε να έχουμε την γραμμική συσχέτιση της απορρόφησης που μετράμε με τη συγκέντρωση των διαλυμάτων.

#### Προσδιορισμός Συντελεστή Γραμμομοριακής Απορροφητικότητας

Όταν ακτινοβολία διέρχεται από διάλυμα που περιέχει απορροφούσα ουσία, η ισχύς της ακτινοβολίας ελαττώνεται προοδευτικά κατά μήκος της διαδρομής. Η μείωση της ισχύος εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ουσίας και την απόσταση που διανύει η δέσμη της ακτινοβολίας στο διάλυμα. Τα παραπάνω εκφράζονται με το νόμο του των Beer-Lambert και διατυπώνονται με τη μορφή:

$$A = \log (P_0/P) = \epsilon bc$$

όπου: A είναι η απορρόφηση,  $P_0$  η ισχύς της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, P η ισχύς της εξερχόμενης ακτινοβολίας,  $\epsilon$  σταθερά αναλογίας που λέγεται συντελεστής μοριακής απορροφητικότητας και εξαρτάται από την απορροφούσα ουσία και εκφράζεται σε  $\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$ , b είναι το μήκος σε cm που διανύει η δέσμη ακτινοβολίας μέσα στο διάλυμα και τέλος c η συγκέντρωση του διαλύματος σε  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

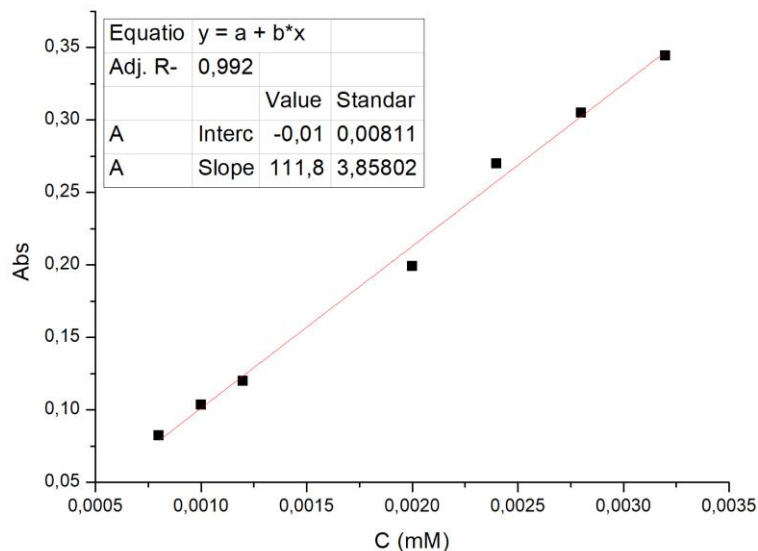
Ο νόμος των Beer-Lambert, όπως δίνεται στην παραπάνω εξίσωση, δεν είναι απ' ευθείας εφαρμόσιμος στη χημική ανάλυση, επειδή είναι πρακτικά αδύνατη η μέτρηση των  $P_0$  και P. Στην πράξη συγκρίνεται η ισχύς της διερχόμενης ακτινοβολίας από το διάλυμα, προς την ισχύ της ακτινοβολίας που διέρχεται από το τυφλό δείγμα, οπότε έχουμε:

$$A = \epsilon bc$$

Θεωρητικά, είναι δυνατόν να υπολογιστεί η συγκέντρωση από την παραπάνω εξίσωση, βάσει της τιμής A που μετράται και των τιμών b και  $\epsilon$  από τη βιβλιογραφία. Αυτό όμως είναι πρακτικά ανεφάρμοστο, γιατί λαμβάνονται διαφορετικές τιμές για το  $\epsilon$  με διαφορετικά φασματοφωτόμετρα. Ακόμα και για το ίδιο φασματοφωτόμετρο, οι τιμές του  $\epsilon$  εξαρτώνται από το εύρος της σχισμής. Γι' αυτό στην πράξη χρησιμοποιείται πάντοτε η καμπύλη αναφοράς.

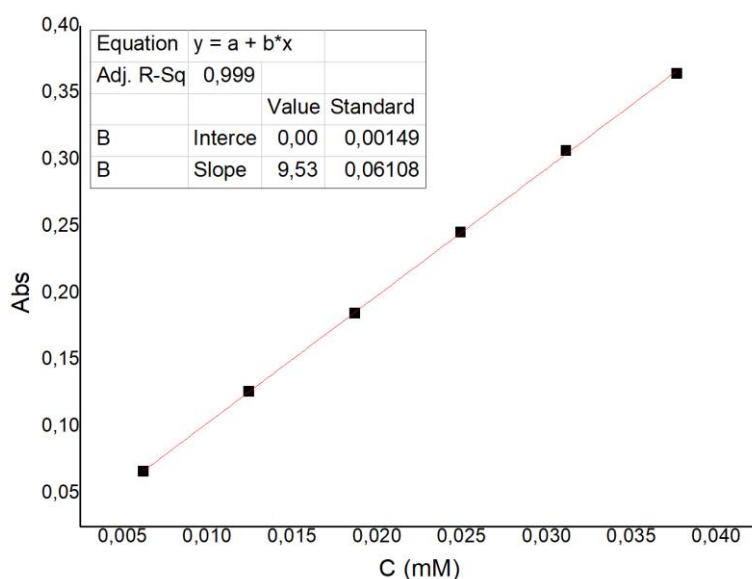
Για την προσδιορισμό της καμπύλης αναφοράς του Naproxen παρασκευάστηκαν 7 διαλύματα από την αραιώση ενός πυκνού διαλύματος, με συγκεντρώσεις 0.0008mM, 0.0010mM, 0.0012mM, 0.0020mM, 0.0024mM, 0.0028mM και 0,0032mM. Οι απορροφήσεις

αυτών των διαλυμάτων μετρήθηκαν και τα δεδομένα απορρόφησης σε σχέση με την συγκέντρωση (M) των διαλυμάτων Naproxen, προσομοιάζονται με μια ευθεία. Από την κλίση της ευθείας υπολογίζεται η τιμή του  $\epsilon$  ( $111.8\text{cm}^{-1}\cdot\text{mM}^{-1}$ ).



**Σχήμα 2.3.α** Καμπύλη αναφοράς για το  $\epsilon$  του Naproxen για τη συγκεκριμένη ανάλυση.

Για την προσδιορισμό της καμπύλης αναφοράς του Diclofenac παρασκευάστηκαν 6 διαλύματα από την αραιώση ενός πυκνού διαλύματος, με συγκεντρώσεις 0.00623mM, 0.01246mM, 0.01868mM, 0.02492mM, 0.03114mM και 0,03768mM. Οι απορροφήσεις αυτών των διαλυμάτων μετρήθηκαν και τα δεδομένα απορρόφησης σε σχέση με την συγκέντρωση (M) των διαλυμάτων Diclofenac, προσομοιάζονται με μια ευθεία. Από την κλίση της ευθείας υπολογίζεται η τιμή του  $\epsilon$  ( $9.53\text{cm}^{-1}\cdot\text{mM}^{-1}$ ).



**Σχήμα 2.3.β** Καμπύλη αναφοράς για το  $\epsilon$  του Diclofenac για τη συγκεκριμένη ανάλυση.

#### 2.4. Προετοιμασία στήλης

Αναμίχθηκαν 0.05g είτε του MOR-1-HA, είτε του MOR-2-HA και 5g άμμου ( $\text{SiO}_2$  50-70mesh μέγεθος σωματιδίων) σε ένα γουδί με γουδοχέρι και το μίγμα μεταφέρεται σε γυάλινη στήλη (0.7cm ID). Πριν από τη διαδικασία για την μελέτη ιοντοανταλλαγής, η στήλη πλύθηκε με 50mL διαλύματος υδροχλωρίου (HCl 4M) για να πρωτονιώσει τις αμινομάδες των MOR-1-HA και MOR-2-HA.

#### 2.5. Διαδικασία Ιοντοανταλλαγής με Ανάδευση

Η απορρόφηση Diclofenac και Naproxen από διαλύματα διαφόρων συγκεντρώσεων μελετήθηκε με τη μέθοδο πειραμάτων διαλείποντος έργου (batch method) με αναλογία V:m ~1000mL/g (V = όγκος διαλύματος, m = μάζα του υλικού), σε θερμοκρασία δωματίου για 1h. Τα διαλύματα αναλύθηκαν με UV-Vis. Αυτά τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των ισόθερμων απορρόφησης. Ακόμα και τα πειράματα με την παρουσία ανταγωνιστικών ιόντων πραγματοποιήθηκαν επίσης με τη μέθοδο ανάδευσης και V:m ~1000mL/g, σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.

Για τον προσδιορισμό της κινητικής απορρόφησης των φαρμάκων έγιναν πειράματα με τη μέθοδο πειραμάτων διαλείποντος έργου για διάφορους χρόνους. Συγκεκριμένα, 0.01g



των MOR-1 και MOR-2 προστίθενται σε 10mL διαλύματος των φαρμάκων σε ένα φιαλίδιο και το μίγμα διατηρείται υπό μαγνητική ανάδευση για ορισμένους χρόνους (1-120min). Τα υπερκείμενα διαλύματα διαχωρίζονται από το στερεό υλικό με φυγοκέντρηση είτε με φίλτρα και αναλύονται για την περιεκτικότητά τους σε Diclofenac και Naproxen με UV-Vis.

## **2.6. Διαδικασία Ιοντοανταλλαγής σε Στήλη**

Δείγματα διαλύματος 3,5mL διέρχονται διαμέσου της στήλης και συλλέγονται στο κάτω μέρος σε γυάλινα φιαλίδια. Τα διαλύματα αναλύονται με UV-Vis. Η αναγέννηση της στήλης γίνεται, με τη πλύση της στήλης, με 50mL HCl 4M. Στη συνέχεια, η στήλη πλένεται με αρκετό νερό για να απομακρυνθεί η περίσσεια οξέος. Επισημαίνεται, ότι μία στήλη που περιέχει μόνο άμμο δεν έδειξε καμία ικανότητα απορρόφησης.



### ***3. Αποτελέσματα***

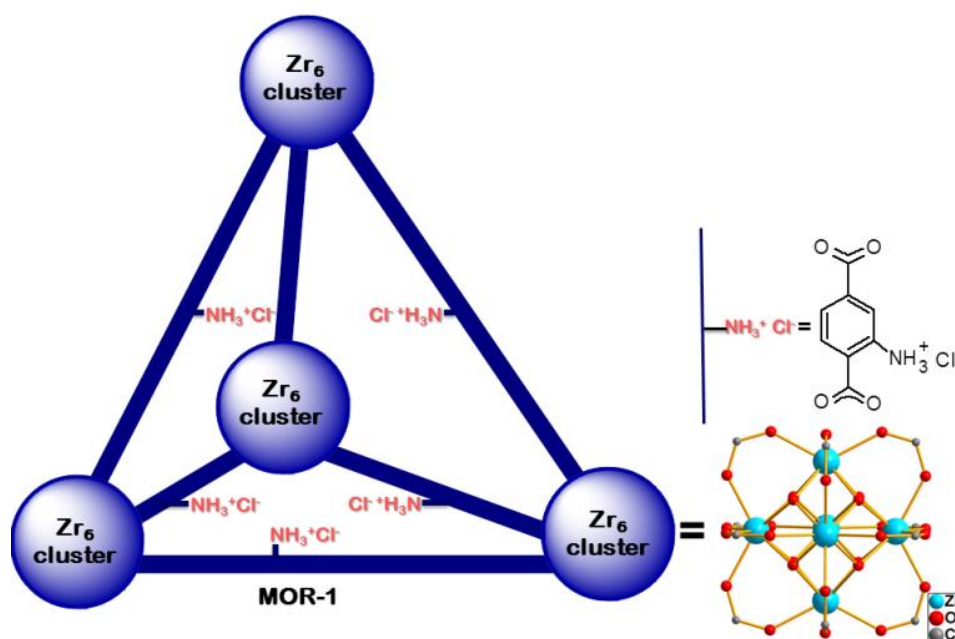
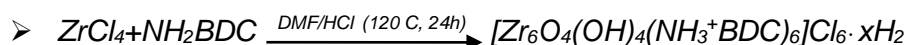


### 3. Αποτελέσματα

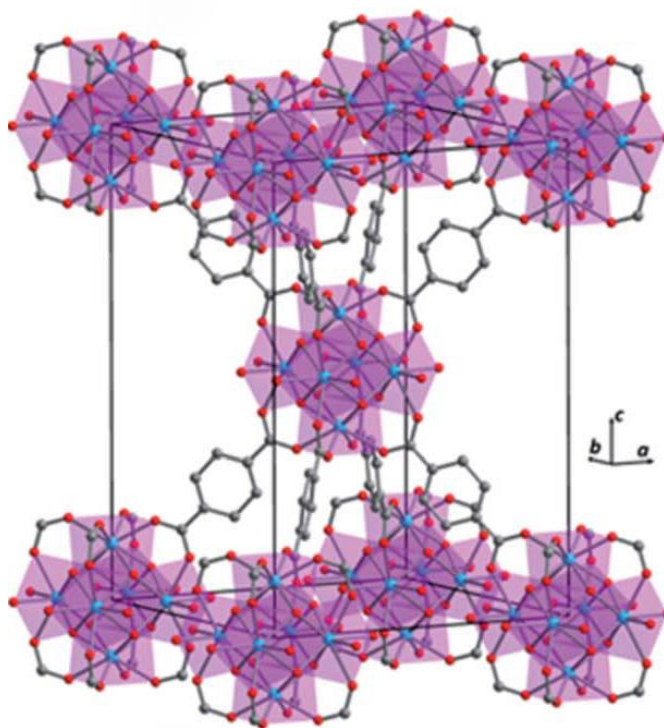
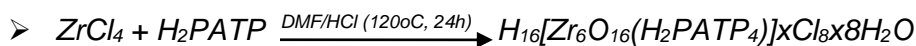
#### 3.1. Σύνθεση

##### 3.1.1. Σύνθεση μεταλλο-οργανικών ενώσεων

Στην παρούσα εργασία συντέθηκαν οι μεταλλο-οργανικές ενώσεις  $[Zr_6O_4(OH)_4(NH_3^+BDC)_6]Cl_6$  (MOR-1) και  $H_{16}[Zr_6O_{16}(H_2PATP)_4]Cl_8 \cdot xH_2O$  (MOR-2), που βασίζονται στους υποκαταστάτες 2-αμινο-1,4,βενζεν-δικαρβοξυλικό οξύ (NH<sub>2</sub>-BDC) και H<sub>2</sub>PATP = 2-((pyridin-1-ium-2-ylmethyl)ammonio)terephthalate, και στο μεταλλοϊόν Zr<sup>4+</sup>. Η επιλογή των συγκεκριμένων υλικών έγινε δεδομένης της μεγάλης τους ειδικής επιφάνειας, σταθερότητας σε νερό και των αμινο-λειτουργικών ομάδων, στοιχεία που είναι σημαντικά για εφαρμογή στην απορρόφηση τοξικών ιόντων. Οι συνθέσεις έγιναν είτε με σύστημα Reflux συνδυάζοντας το άλας του ζirkονίου ZrCl<sub>4</sub> και τον υποκαταστάτη NH<sub>2</sub>-BDC (MOR-1), είτε υπό διαλυτοθερμικές συνθήκες, συνδυάζοντας ξανά το άλας του ζirkονίου ZrCl<sub>4</sub> και τον υποκαταστάτη H<sub>2</sub>PATP (MOR-2).



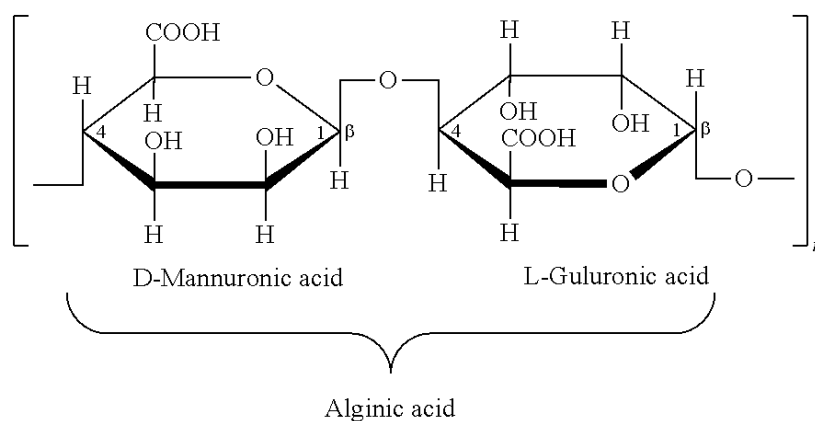
Σχήμα 3.1.1.α Απεικόνιση της δομής του  $Zr_6O_4(OH)_4(NH_2-BDC)_6 \cdot 6HCl \cdot 35H_2O$  (MOR-1).



**Σχήμα 3.1.1.β** Απεικόνιση της δομής του  $\text{H}_{16}[\text{Zr}_6\text{O}_{16}(\text{H}_2\text{PATP}_4)]_x\text{Cl}_8 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (MOR-2).

### 3.1.2. Παρασκευή σύνθετων υλικών

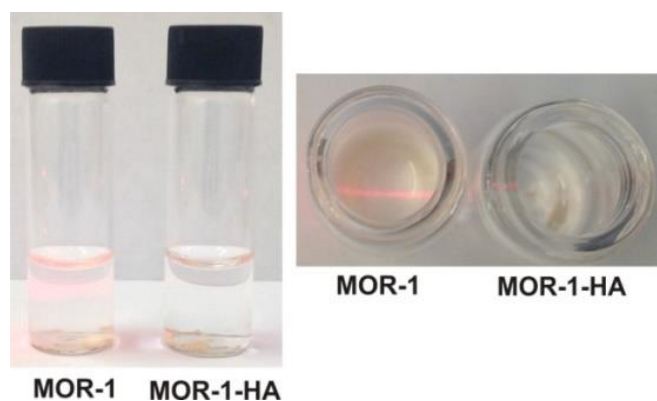
Τα μεταλλοργανικά πολυμερή, όπως είναι τα μεταλλοργανικά πλέγματα (MOFs), απομονώνονται συνήθως με τη μορφή σκόνης ή πολύ μικρών μονο-κρυστάλλων, τα οποία δεν είναι κατάλληλα σε πρακτικές εφαρμογές ανταλλαγής ιόντων, συγκεκριμένα για χρήση ως στατικές φάσεις σε ιοντοανταλλακτικές κολόνες. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα MOFs τύπου UiO-66 τα οποία συνήθως απομονώνονται ως νανοσωματίδια (100-200nm). Το μειονέκτημα αυτό των MOFs μπορεί να ξεπεραστεί με την απομόνωση σύνθετων υλικών. Συγκεκριμένα εφαρμόσαμε μία μέθοδο ενθυλάκωσης με αλγινικό οξύ (HA) για την παρασκευή των σύνθετων υλικών MOR-1-HA και MOR-2-HA.<sup>74</sup>



**Σχήμα 3.1.2.α** Δομή αλγινικού οξέος.

Μπορούν να εφαρμοστούν δύο μέθοδοι ενθυλάκωσης. Η πρώτη (Μέθοδος Α) περιλαμβάνει (α) την προσθήκη του προσροφητικού που πρόκειται να ενθυλακωθεί (δηλαδή του MOF) σε ένα υδατικό διάλυμα αλγινικού νατρίου (SA) έτσι ώστε μία ή περισσότερες στοιβάδες αλγινικού να καλύψει κάθε σωματίδιο του προσροφητικού και (β) την προσθήκη χλωριούχου ασβεστίου ( $\text{CaCl}_2$ ) στο αιώρημα του προσροφητικού υλικού με το SA έτσι ώστε η μονοστοιβάδα να μετατραπεί άμεσα σε αλγινικό ασβέστιο (CA), σχηματίζοντας ένα αδιάλυτο στο νερό πολυμερές κέλυφος, γύρω από τα σωματίδια του προσροφητικού. Με αυτόν τον τρόπο απομονώνεται το σύνθετο υλικό MOR-1-CA. Στη συνέχεια, το υλικό MOR-1-CA κατεργάζεται με υδροχλωρικό οξύ και έτσι απομονώνεται το  $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{NH}_3^+\text{-BDC})_6]\text{Cl}_6\text{-HA}$  υλικό (MOR-1-HA) με πρωτονιωμένες τις αμινομάδες και εύκολα ανταλλάξιμα ιόντα  $\text{Cl}^-$ .

Εναλλακτικά, το MOR-1-HA υλικό μπορεί να παρασκευασθεί άμεσα με την προσθήκη  $\text{HCl}$  στο αιώρημα του MOR-1 σε διάλυμα SA (Μέθοδος Β), η οποία αποτελεί και τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή και για τα δύο υλικά. Να σημειωθεί ότι μόνο 2% κ.β. αλγινικού (δηλαδή η αναλογία μαζών που χρησιμοποιήθηκε ήταν αλγινικό/MOR-1~0.02) είναι επαρκές για να σχηματιστεί το σύνθετο υλικό και ως εκ τούτου, το MOF δεν είναι ενθυλακωμένο από μεγάλο ποσοστό HA που θα εμπόδιζε τη διάχυση των ιόντων μέσα στους πόρους του.



**Σχήμα 3.1.2.β** Κατά την ανάμειξη MOR-1 με νερό ένα λεπτό αιώρημα σχηματίζεται αμέσως (αριστερά φιαλίδιο), ενώ το MOR-1-HA είναι σαφώς διαχωρισμένο από το νερό (δεξιά φιαλίδιο). Αυτό επιβεβαιώνεται από τον έλεγχο των διαλυμάτων με ένα λέιζερ. Έτσι, η δέσμη λέιζερ είναι εύκολο να παρατηρηθεί καθώς περνάει μέσω του υγρού στο αριστερό φιαλίδιο (φαινόμενο Tyndall), ενώ είναι άορατη όταν ταξιδεύει μέσω του διαυγούς διαλύματος στο δεξιά φιαλίδιο.

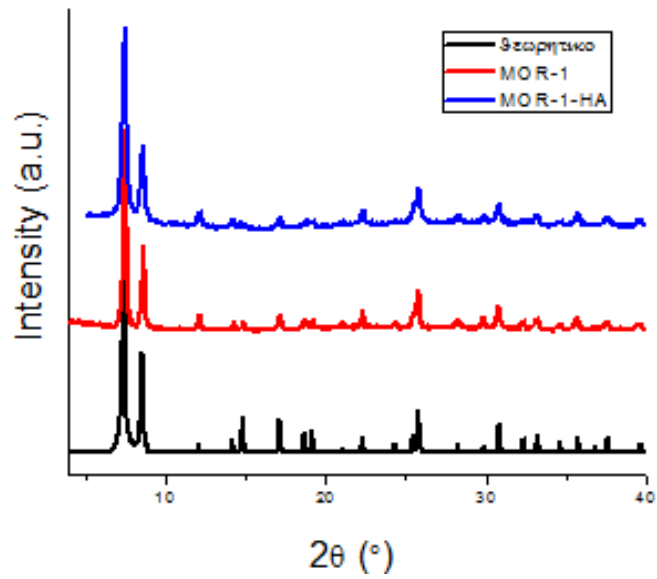
Λόγω της παρουσίας του κελύφους HA το οποίο καλύπτει τα σωματίδια του MOF, το σύνθετο υλικό MOR-1-HA δεν διασπείρεται εύκολα στο νερό, σε αντίθεση με το καθαρό MOR-1 το οποίο σχηματίζει αιώρημα κατά την ανάμειξη του με νερό (Σχήμα 3.1.2.α). Αυτό το χαρακτηριστικό του MOR-1-HA είναι το κλειδί για την επιτυχή χρήση του σε ιοντοανταλλακτικές στήλες.

## 3.2. Χαρακτηρισμός των ενώσεων

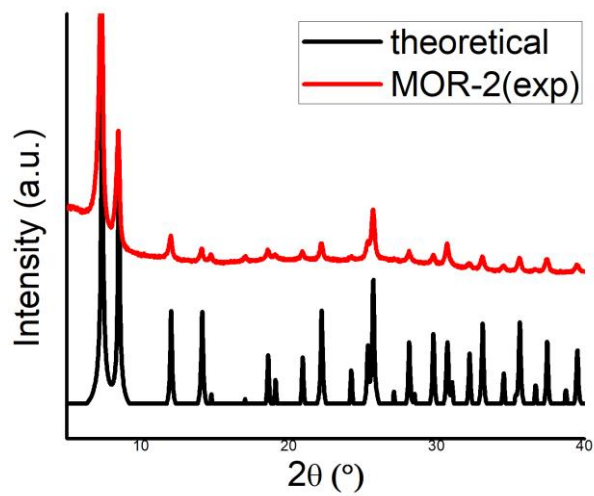
### 3.2.1. Περίθλαση Ακτίνων-Χ των ενώσεων

Η τεχνική περίθλασης ακτίνων-Χ σε σκόνη (PXRD) πραγματοποιήθηκε για την ταυτοποίηση και τη διαπίστωση της καθαρότητας των δειγμάτων που απομονώθηκαν. Αυτό έγινε μέσω σύγκρισης του περιθλασιγράμματος των δειγμάτων MOR-1 και MOR-2 με το θεωρητικά αναμενόμενο, με βάση την κρυσταλλική δομή της ένωσης. Στη συνέχεια συγκρίθηκαν τα διαγράμματα του MOR-1 και MOR-1-HA και παρατηρήθηκε ότι τη δομή του MOR-1 διατηρείται στη σύνθετη μορφή του (Σχήμα 3.2.1.α). Επίσης, η σύγκριση των διαγραμμάτων του υλικού MOR-1-HA που συντέθηκε με τη μέθοδο Α με εκείνου που συντέθηκε με τη μέθοδο Β επιβεβαιώνει την ταύτιση των υλικών αυτών.

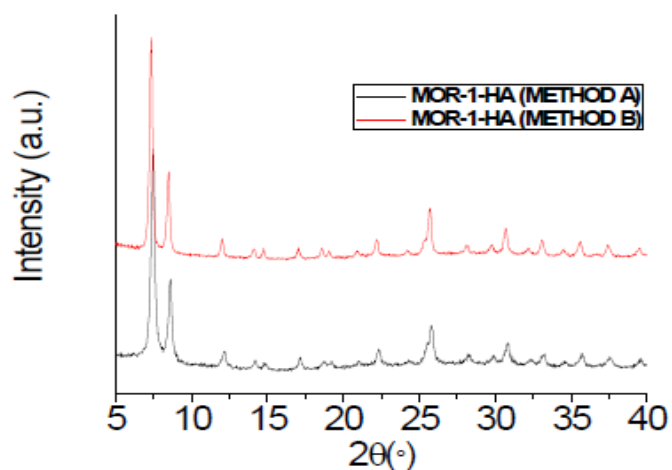




Σχήμα 3.2.1.α Σύγκριση του θεωρητικού και πειραματικών διαγραμμάτων περίθλασης ακτίνων-X για το MOR-1, και το ενθυλακωμένο MOR-1-HA.

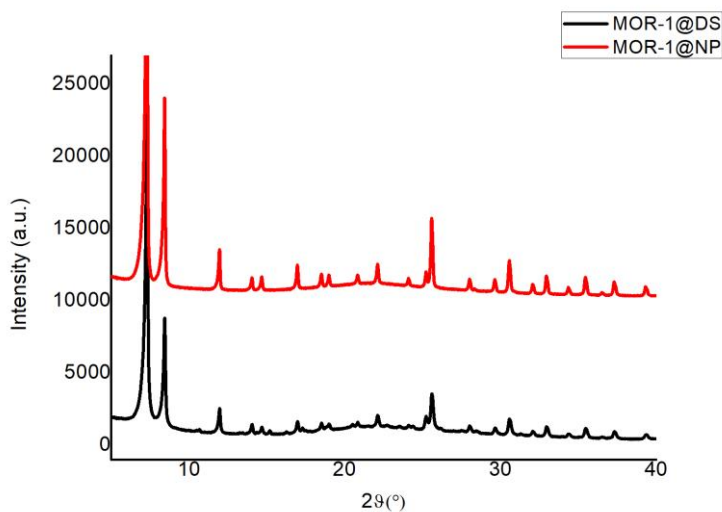


Σχήμα 3.2.1.β Σύγκριση του θεωρητικού και πειραματικών διαγραμμάτων περίθλασης ακτίνων-X για το MOR-2.



**Σχήμα 3.2.1.γ** Σύγκριση φασμάτων περίθλασης ακτίνων-Χ σε σκόνη για το ενθουλακωμένο MOR-1-HA με τη μέθοδο A και με τη μέθοδο B.

Ακόμα σύγκριση φασμάτων έγινε μεταξύ του αρχικού υλικού MOR-1 και του υλικού έπειτα από τη ρόφηση των δύο φαρμάκων Naproxen, Diclofenac και παρατηρήθηκε ότι η δομή του MOR-1 διατηρείται.

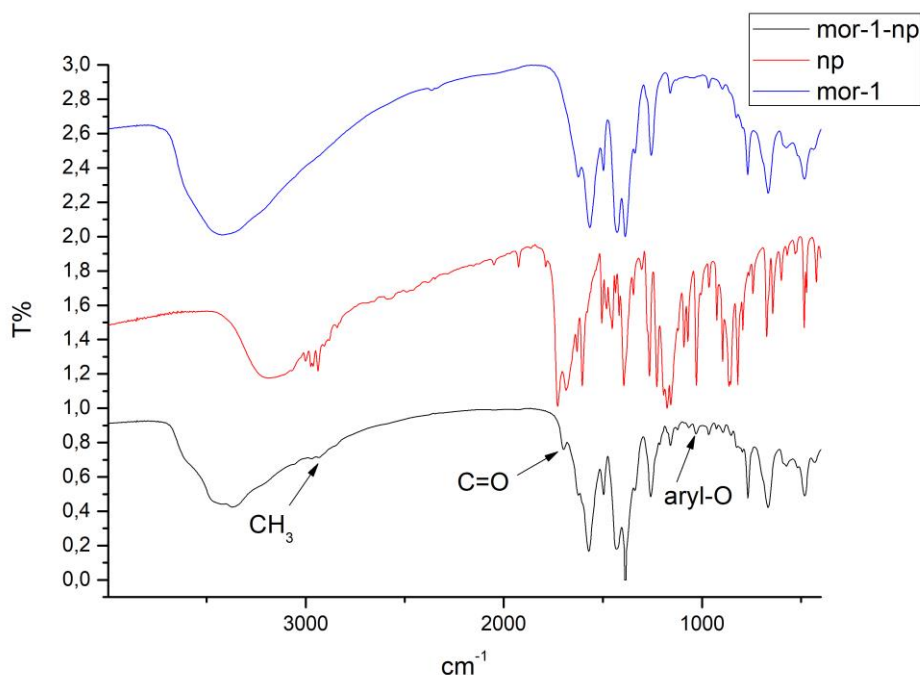


**Σχήμα 3.2.1.δ** Σύγκριση φασμάτων περίθλασης ακτίνων-Χ σε σκόνη για το MOR-1-Naproxen και το MOR-1-Diclofenac.

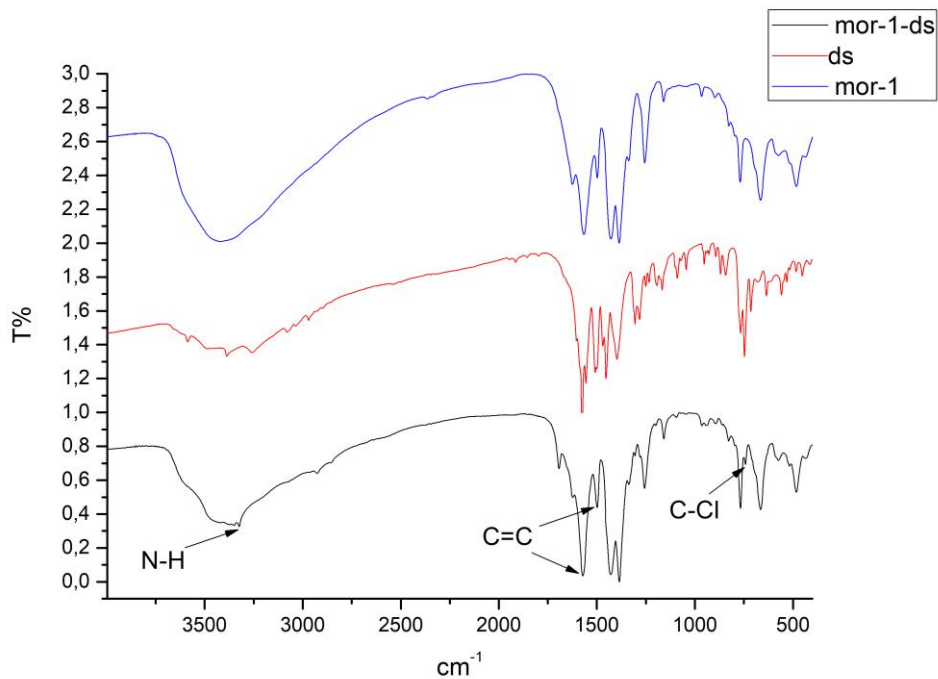
### 3.2.2. Φασματοσκοπία Υπερύθρου

Στα παρακάτω σχήματα παρουσιάζονται τα φάσματα υπερύθρου των φαρμακευτικών προϊόντων, των ροφητικών υλικών, καθώς και των υλικών μετά από ανάδευση με διάλυμα των φαρμάκων. Συγκρίνοντας τα παρακάτω φάσματα, παρατηρούμε ότι η ρόφηση των φαρμάκων ήταν επιτυχής, αφού τα φάσματα ενώ ταυτίζονται σε μεγάλο βαθμό, παρουσιάζουν κάποιες διαφορές που αντιστοιχούν στις ενώσεις των Naproxen και Diclofenac.

Όσον αφορά το MOR-1, μετά την ρόφηση Naproxen, εμφανίζονται 3 χαρακτηριστικές κορυφές στο φάσμα υπερύθρου. Στα  $1700\text{ cm}^{-1}$  και  $2930\text{ cm}^{-1}$  εμφανίζονται οι δονήσεις τάσης των C=O και CH<sub>3</sub> αντίστοιχα, ενώ στα  $1029\text{ cm}^{-1}$  διακρίνονται μικρές δονήσεις της άρυλο ομάδας με το οξυγόνο της μέθοξυ ομάδας.<sup>75</sup> Στη περίπτωση ρόφησης του Diclofenac χαρακτηριστικές κορυφές που υποδηλώνουν την παρουσία του φαρμάκου διαπιστώθηκαν στα  $743\text{ cm}^{-1}$  (C-Cl), ενώ στα  $1495\text{ cm}^{-1}$  και στα  $1568\text{ cm}^{-1}$  που εμφανίζονται οι δονήσεις των αρωματικών ανθράκων (C=C), παρατηρούμε εντονότερες κορυφές λόγω της συνύπαρξης των αρωματικών δακτυλίων του ροφητικού υλικού και του φαρμάκου.<sup>76</sup>

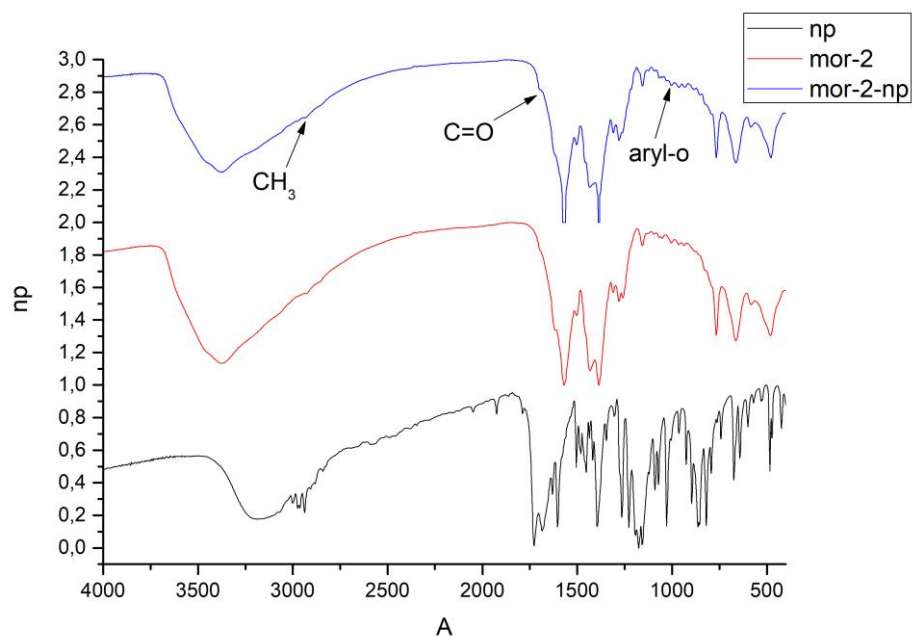


Σχήμα 3.2.2.α Φάσματα υπερύθρου για το MOR-1, το Naproxen και το MOR-1-NP.

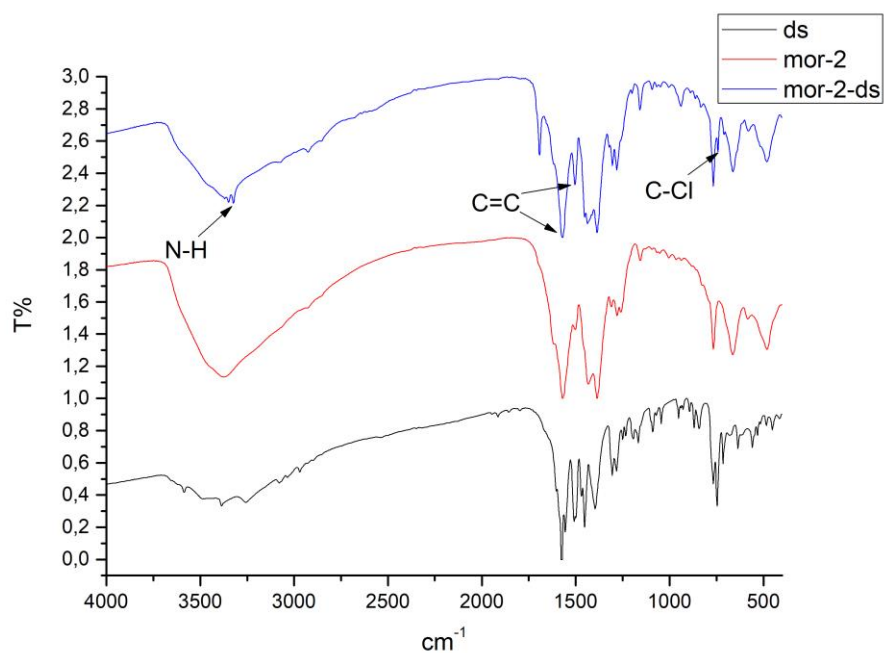


**Σχήμα 3.2.2.β** Φάσματα υπεράυθρου για το MOR-1, το Diclofenac και το MOR-1-DS.

Ανάλογες χαρακτηριστικές απορροφήσεις των φαρμάκων παρατηρήθηκαν και στα φάσματα του MOR-2 μετά από ανάδευση με τα Naproxen και Diclofenac.



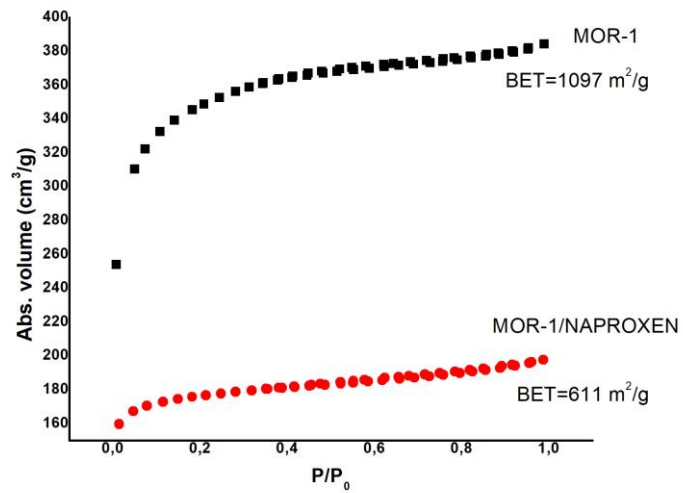
**Σχήμα 3.2.2.γ** Φάσματα υπεράυθρου για το MOR-2, το Naproxen και το MOR-2-NP.



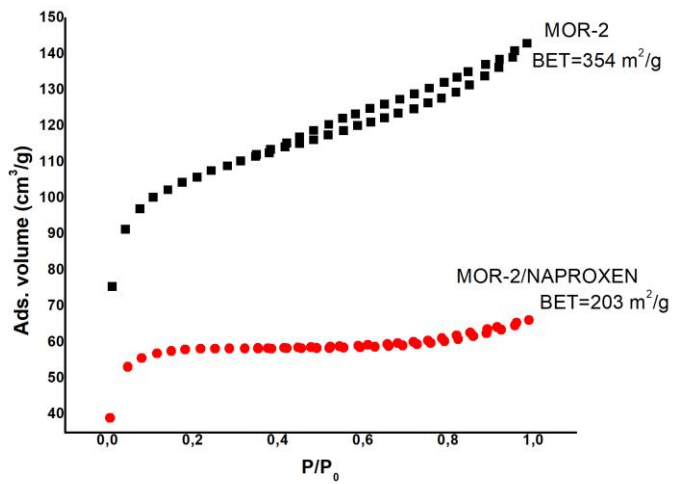
**Σχήμα 3.2.2.δ** Φάσματα υπέρυθρου για το MOR-2, το Diclofenac και το MOR-2-DS.

### 3.2.3. Μετρήσεις Ρόφησης Αερίων

Από τις μετρήσεις για τον προσδιορισμό της ειδικής επιφάνειας με τη μέθοδο Brunauer-Emmet-Teller (BET), παρατηρούμε ότι υπάρχει μία δραστική μείωση στην επιφάνεια για τα MOR-1 και MOR-2, μετά την ρόφηση του Naproxen. Συγκεκριμένα μετά την εισαγωγή του φαρμάκου, η επιφάνεια για το MOR-1 μειώνεται από 1097 σε 611m<sup>2</sup>/g (Σχήμα 3.2.3.α) και για το MOR-2 από 354 σε 203m<sup>2</sup>/g (Σχήμα 3.2.3.β). Αυτό αποτελεί σημαντική ένδειξη ότι οι πόροι της δομής έχουν γεμίσει με το φάρμακο.



Σχήμα 3.2.3.α Ισόθερμες προσρόφησης-εκρόφησης αζώτου στους 77 Κ για τα MOR-1 και MOR-1-Naproxen



Σχήμα 3.2.3.β Ισόθερμες προσρόφησης-εκρόφησης αζώτου στους 77 Κ για τα MOR-2 και MOR-2-Naproxen

### 3.3. Μελέτη Ιοντοανταλλαγής με ανάδευση

#### 3.3.1. Κινητική Μελέτη

Για να γίνει κατανοητή η κινητική της ρόφησης, διερευνήθηκε η επίδραση του χρόνου επαφής των MOR-1 και MOR-2 στην ρόφηση των DS και NP μέσω πειραμάτων ρόφησης με μεταβλητό χρόνο. Είναι φανερό από το Σχήμα 3.3.1.α ότι η διεργασία ρόφησης για DS και NP ήταν εξαιρετικά γρήγορη, καθώς η ισορροπία επιτεύχθηκε μέσα σε 5-6 λεπτά και για τα δύο υλικά. Ειδικά, η ρόφηση του NP έναντι του MOR-1 ήταν αξιοσημείωτα γρήγορη καθώς η ισορροπία επιτεύχθηκε μέσα σε 2 μόνο λεπτά. Είναι ενδιαφέρον ότι το MOR-1 απομάκρυνε ~98% της αρχικής περιεκτικότητας DS και NP (DS:C<sub>0</sub>=195ppm, pH~6, NP:C<sub>0</sub>=8.6ppm) σε μόλις 1min, αντίστοιχα, ενώ το MOR-2 απομάκρυνε 98% και 63% της αρχικής περιεκτικότητας DS και NP στον ίδιο χρόνο.

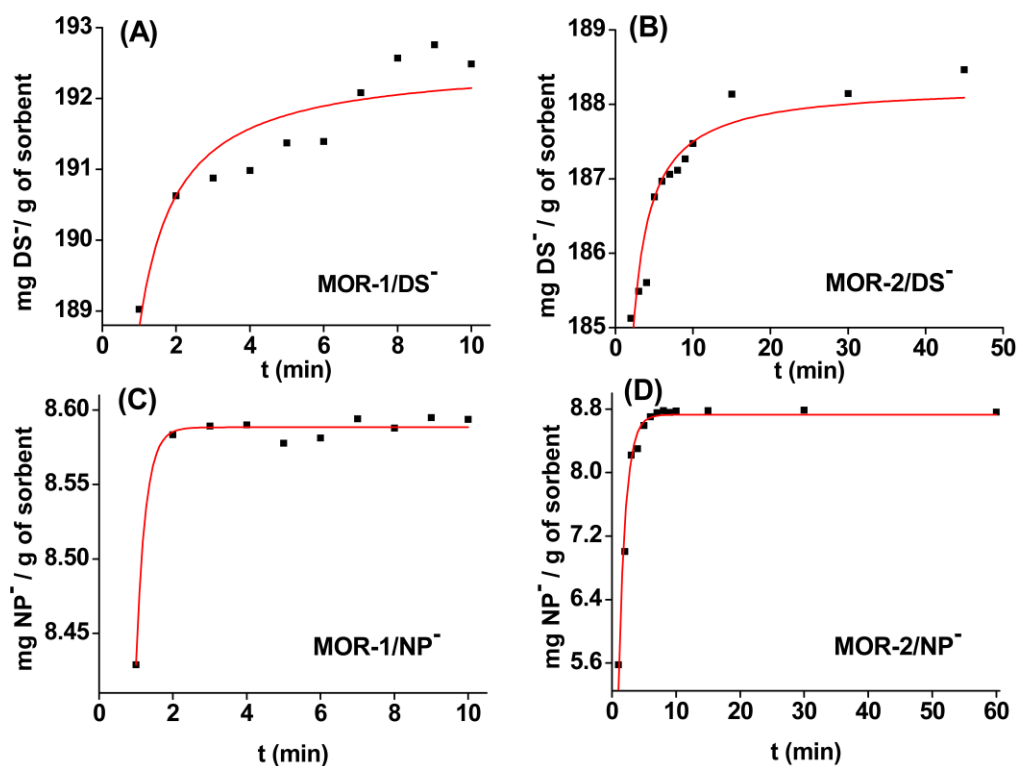
Τα κινητικά δεδομένα προσομοιάστηκαν με τα κλασικά μοντέλα κινητικής, δηλαδή μοντέλα ψευδο-πρώτης τάξης και ψευδο-δεύτερης τάξης, των οποίων οι μαθηματικές εξισώσεις δίδονται ως εξής:<sup>77</sup>

$$q_t = q_e[1 - \exp(-K_L t)]$$

$$q_t = \frac{k_2 q_e t^2}{1 + k_2 q_e t}$$

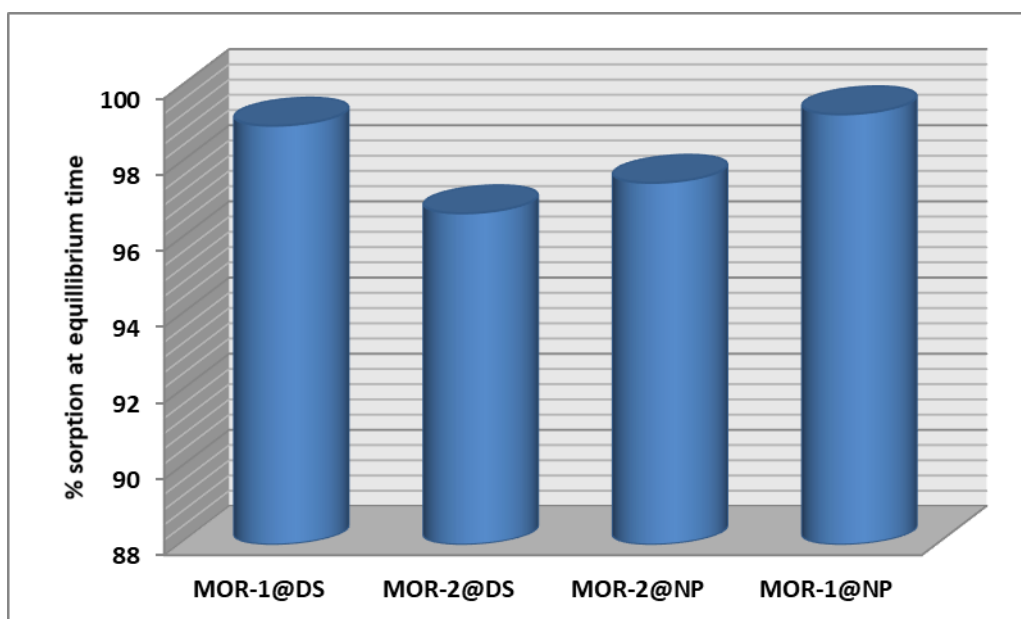
όπου  $q_t$  = η ποσότητα (mg/g) ιόντος που απορροφάται από το MOF σε διαφορετικούς χρόνους αντίδρασης (t),  $q_e$  = η ποσότητα (mg g<sup>-1</sup>) μεταλλο-ιόντος που απορροφάται στην ισορροπία,  $K_L$  = η Lagergren σταθερά ή σταθερά πρώτης τάξης και  $k_2$  είναι η σταθερά δεύτερης τάξης [g/(mg·min)].<sup>78</sup> Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης με τις παραπάνω εξισώσεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.3.1γ. Τα κινητικά δεδομένα για την ρόφηση του DS μπορούν να προσομοιωθούν πολύ καλά με την εξίσωση ψευδο-δεύτερης τάξης Ho και McKay, ενώ για το NP η καλύτερη προσαρμογή των κινητικών δεδομένων επιτεύχθηκε με την εξίσωση πρώτης τάξης του Lagergren, για τα MOR-1 και MOR-2. Από αυτά τα δεδομένα, υποδεικνύεται ότι το κλειδί για την υψηλή ικανότητα ρόφησης των MOR-1 και MOR-2 δεν οφείλεται μόνο στην εξαιρετικά πορώδη δομή του, αλλά αποδίδεται επίσης στην πρωτονίωση των αμινομάδων, η οποία οδηγεί σε κατιονικό φορτίο στο πλαίσιο του υλικού και την

εισαγωγή εύκολα εναλλάξιμων ανιόντων χλωρίου ( $\text{Cl}^-$ ), που είναι σημαντικά για την ανταλλαγή ιόντων των εξεταζόμενων ανιονικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης το MOR-2 διαθέτει θέσεις ρόφησης στη πολυμεταλλική πλειάδα  $\text{Zr}_6$  που μπορεί να λειτουργήσουν ως θέσεις πρόσδεσης για τα μόρια των φαρμάκων.



**Σχήμα 3.3.1.α** Προσομοίωση των δεδομένων κινητικής με την εξίσωση δεύτερης τάξης των Ho-Mckay για τη ρόφηση  $\text{DS}^-$  από MOR-1 (A) και MOR-2 (B). Προσομοίωση των δεδομένων κινητικής με την εξίσωση πρώτης τάξης του Lagergren για τη ρόφηση  $\text{NP}^-$  από MOR-1 (C) και MOR-2 (D).





Σχήμα 3.3.1.β % ρόφηση των ανιόντων DS και NP από τα **MOR-1** και **MOR-2** στον χρόνο ισορροπίας.

Πίνακας 3.3.1.γ Παράμετροι κινητικής μελέτης των MOR-1 και MOR-2 για απομάκρυνση DS και NP.

| Sorbents | Pseudo-first order model |                             |       | Pseudo-second order model                |                             |       |
|----------|--------------------------|-----------------------------|-------|--|-----------------------------|-------|
|          | $K_1 (\text{min}^{-1})$  | $q_{e1} (\text{mg g}^{-1})$ | $R^2$ | $k_2 (\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1})$ | $q_{e2} (\text{mg g}^{-1})$ | $R^2$ |
| MOR-1@DS | $4.26 \pm 0.32$          | $192 \pm 0.27$              | 0.5   | $0.26 \pm 0.04$                          | $192 \pm 0.23$              | 0.83  |
| MOR-2@DS | $2.19 \pm 0.21$          | $187 \pm 0.28$              | 0.28  | $0.13 \pm 0.02$                          | $188 \pm 0.18$              | 0.88  |
| MOR-1@NP | $4 \pm 0.04$             | $8.6 \pm 0.002$             | 0.99  | $6 \pm 0.99$                             | $8.6 \pm 0.01$              | 0.80  |
| MOR-2@NP | $0.92 \pm 0.04$          | $8.7 \pm 0.05$              | 0.97  | $0.19 \pm 0.03$                          | $9.3 \pm 0.13$              | 0.92  |

### 3.3.2. Προσδιορισμός Ισόθερμης Ρόφησης

Για να κατανοήσουμε καλύτερα την ρόφηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων, ερευνήσαμε και αναλύσαμε τα δεδομένα ισορροπίας ρόφησης, χρησιμοποιώντας μοντέλα ισόθερμων Langmuir, Freundlich και Sips (Langmuir-Freundlich). Οι μαθηματικές εξισώσεις αυτών των μοντέλων είναι οι ακόλουθες:<sup>79</sup>

- Langmuir  $q = q_m \frac{bc_e}{1+bc_e}$
- Freundlich  $q = K_F C_e^{\frac{1}{n}}$
- Sips (Langmuir-Freundlich)  $q = q_m \frac{(bc_e)^{\frac{1}{n}}}{1+(bc_e)^{\frac{1}{n}}}$

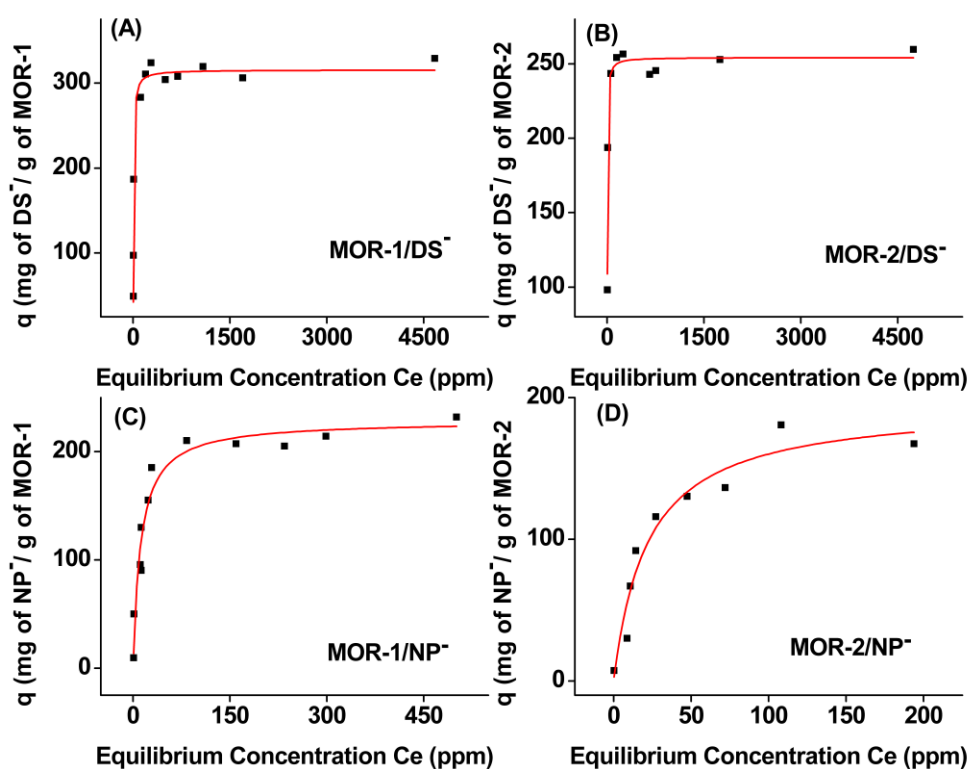
όπου το  $q$  = η ποσότητα (mg/g) του ανιόντος που απορροφάται στη συγκέντρωση ισορροπίας  $C_e$  (ppm),  $q_m$  = η μέγιστη ικανότητα ρόφησης του ροφητικού,  $b$  = η σταθερά Langmuir (L/mg) που σχετίζεται με την ελεύθερη ενέργεια της ρόφησης,  $K_F$  και  $1/n$  είναι οι σταθερές Freundlich. Οι παράμετροι των ισόθερμων Langmuir, Freundlich και Sips, που βρέθηκαν μετά την προσομοίωση των δεδομένων ρόφησης DS και NP παρουσιάζονται στο Πίνακα 3.3.2.α.

**Πίνακας 3.3.2.α** Παράμετροι ισόθερμης μελέτης των MOR-1 και MOR-2 για απομάκρυνση DS και NP.

| Sorbent         | Langmuir        |               |       | Freundlich     |         |       | Sips            |                |                   |       |
|-----------------|-----------------|---------------|-------|----------------|---------|-------|-----------------|----------------|-------------------|-------|
|                 | $q_m$<br>(mg/g) | $b$<br>(L/mg) | $R^2$ | $K_F$<br>(L/g) | $n$     | $R^2$ | $q_m$<br>(mg/g) | $b$<br>(L/mg)  | $n$               | $R^2$ |
| <b>MOR-1/DS</b> | 315±4           | 0.18±0.02     | 0.99  | 132 ±24        | 7.9±1.8 | 0.76  | 318±5           | 0.17±0.0<br>2  | 1.12<br>±0.1<br>3 | 0.99  |
| <b>MOR-2/DS</b> | 254±3           | 0.4±0.05      | 0.97  | 157±23         | 14±4.8  | 0.57  | 252±3           | 0.39±0.0<br>25 | 0.73<br>±0.0<br>8 | 0.99  |

|                 |        |            |      |       |         |      |        |             |           |      |
|-----------------|--------|------------|------|-------|---------|------|--------|-------------|-----------|------|
| <b>MOR-1/NP</b> | 229±10 | 0.009±0.02 | 0.94 | 66±12 | 4.6±0.8 | 0.82 | 231±15 | 0.06±0.02   | 1±0.27    | 0.94 |
| <b>MOR-2/NP</b> | 196±15 | 0.05±0.011 | 0.94 | 37±8  | 3.4±0.5 | 0.89 | 178±22 | 0.016±0.002 | 0.77±0.27 | 0.93 |

Τα δεδομένα ισόθερμων DS και NP από τα MOR-1 και MOR-2 μπορούν να προσομοιωθούν πολύ καλά με τα μοντέλα Langmuir και Sips, όπως αποδεικνύεται από τις υψηλές τιμές  $R^2$  (>93%). Η μέγιστη ικανότητα ρόφησης υπολογίστηκε σε  $315 \pm 4\text{mg DS ανά g MOR-1}$  και  $254 \pm 3\text{mg DS ανά g MOR-2}$ . Παρομοίως, οι μέγιστες ικανότητες ρόφησης για την πρόσληψη NP από MOR-1 και MOR-2 βρέθηκαν να είναι  $229 \pm 10$  και  $196 \pm 15\text{mg g}^{-1}$ , αντιστοίχως.

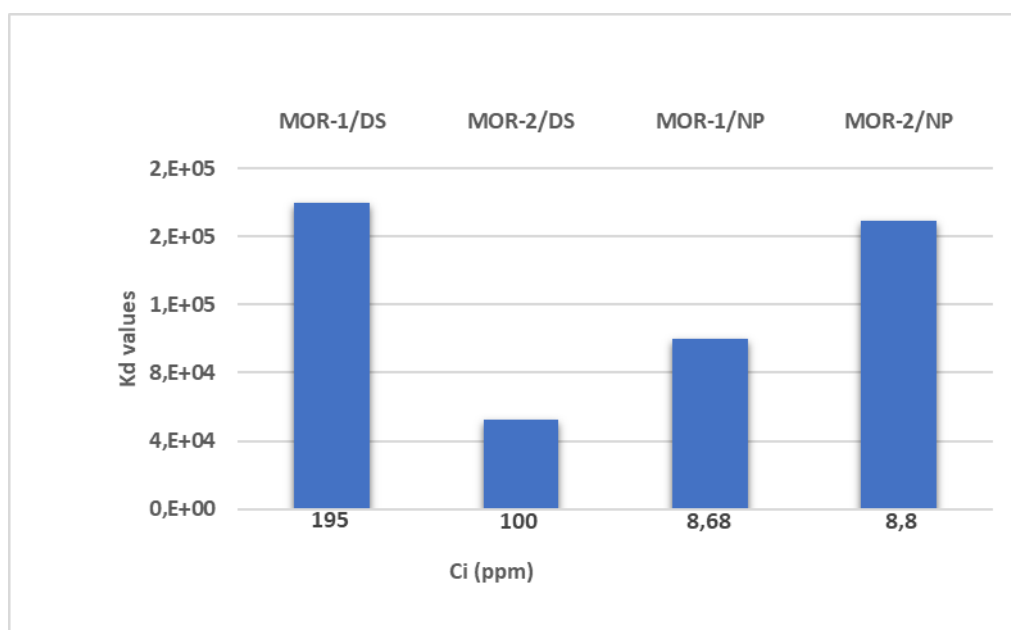


**Σχήμα 3.3.2.β** Δεδομένα ισορροπίας DS και NP για τα υλικά MOR-1 και MOR-2 (pH~6). Η συμπαγής γραμμή αντιπροσωπεύει την προσομοίωση των δεδομένων με το μοντέλο Langmuir.

Η ικανότητα των υλικών για ρόφηση των εξεταζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να εκφραστεί από τον συντελεστή κατανομής  $K_d$  που δίνεται από την εξίσωση:

$$K_d = \frac{V[(C_0 - C_f)/C_f]}{m}$$

όπου  $C_0$  και  $C_f$  είναι η αρχική και η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου στην ισορροπία (ppm), αντίστοιχα,  $V$  είναι ο όγκος (mL) του διαλύματος δοκιμής και  $m$  είναι η ποσότητα του ιοντοανταλλακτικού υλικού (g) που χρησιμοποιήθηκε στο πείραμα.<sup>79</sup>



**Σχήμα 3.3.2.γ** Οι μέγιστες τιμές της σταθεράς  $K_d$  των MOR-1 και MOR-2 σε σχέση με τις αρχικές συγκεντρώσεις των DS και NP.

Οι μέγιστες τιμές  $K_d$  για τα MOR-1 και MOR-2, που λαμβάνονται από τις μελέτες ισόθερμης ρόφησης, παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.3.2.γ. Αυτές οι τιμές είναι υψηλές και υποδεικνύουν την εξαιρετική ικανότητα ρόφησης των υλικών MOR-1 και MOR-2 για τα εξεταζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα .

### 3.3.3. Μελέτη Εκλεκτικότητας

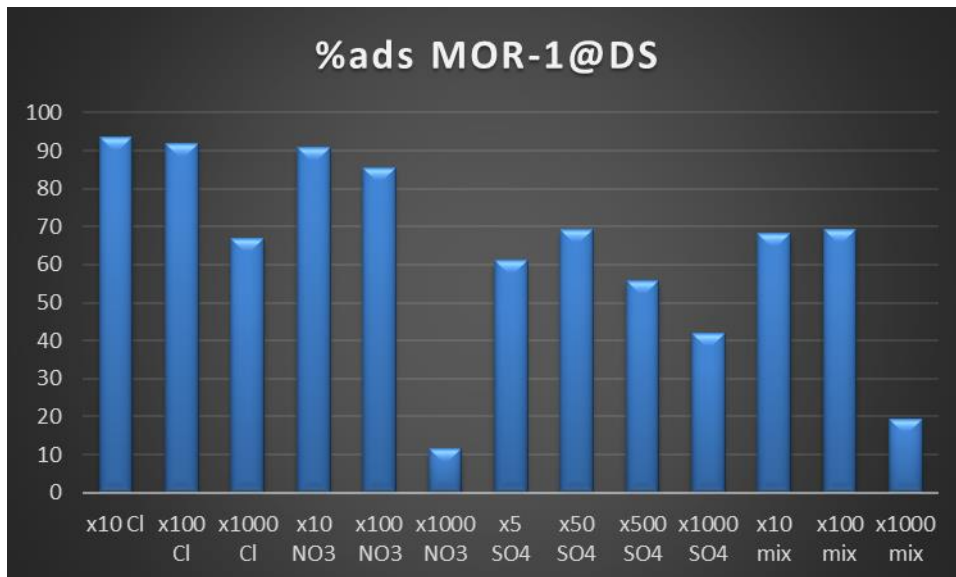
Τα λύματα του πραγματικού κόσμου εκτός από PPCPs μπορεί να περιέχουν μια ποικιλία από ανταγωνιστικά ιόντα όπως  $Cl^-$ ,  $NO_3^-$  και  $SO_4^{2-}$ . Έτσι μελετήθηκε η

ιοντοανταλλαγή των DS και NP σε μίγματα με τα παραπάνω ανιόντα έτσι ώστε να διαπιστωθεί η εκλεκτικότητα των υλικών MOR-1 και MOR-2 για τα φαρμακευτικά προϊόντα.

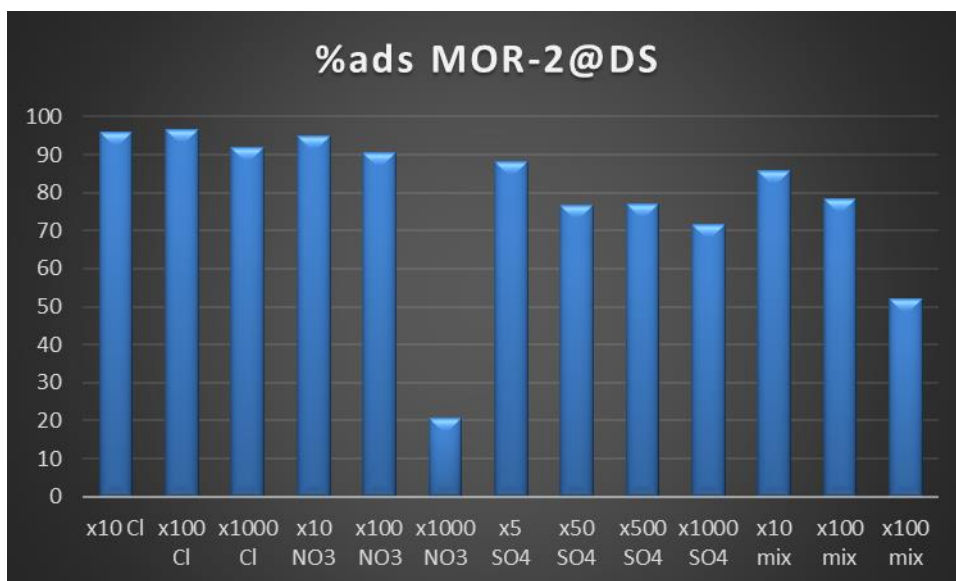
Προκειμένου να διερευνηθεί η εκλεκτικότητα των MOR-1 και MOR-2 έναντι των κοινών ανταγωνιστικών ανιόντων,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  και  $\text{SO}_4^{2-}$ , διεξήχθησαν πειράματα ρόφησης με σταθερή συγκέντρωση των φαρμακευτικών προϊόντων ( $\text{DS}=0.65\text{mM}$ ,  $\text{NP}=0.43\text{mM}$ ) και μεταβαλλόμενη συγκέντρωση των ανταγωνιστικών ανιόντων ( $10/100/1000\times\text{C}_0$ ).

Η ικανότητα ρόφησης των MOR-1 και MOR-2 φαίνεται να μην επηρεάζεται σημαντικά παρουσία 100πλάσιων συγκεντρώσεων των ανιόντων  $\text{Cl}^-$  και  $\text{NO}_3^-$ , με ικανότητες ρόφησης πάνω από 85% σε κάθε περίπτωση. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το MOR-2 απομάκρυνε το 92% της αρχικής περιεκτικότητας DS, ακόμη και με την παρουσία 1000-πλάσιας συγκέντρωσης ανιόντων  $\text{Cl}^-$  ( $654.5\text{mM}$ ). Επιπλέον, παρουσία ανταγωνιστικών ανιόντων  $\text{SO}_4^{2-}$ , η ικανότητα και των δύο υλικών να τα απομακρύνουν από το νερό ήταν αξιοσημείωτη, ειδικά για το MOR-2 που μπορεί να απομακρύνει το 71% του αρχικού DS παρουσία 1000-πλάσιας συγκέντρωσης  $\text{SO}_4^{2-}$  στο διάλυμα. Ομοίως, τα MOR-1 και MOR-2 είναι αποδοτικά ροφητικά υλικά και για το NP, παρουσιάζοντας ελαφρά μείωση της ικανότητάς τους να προσροφούν όταν υπάρχει διάλυμα ανταγωνιστικών ανιόντων.

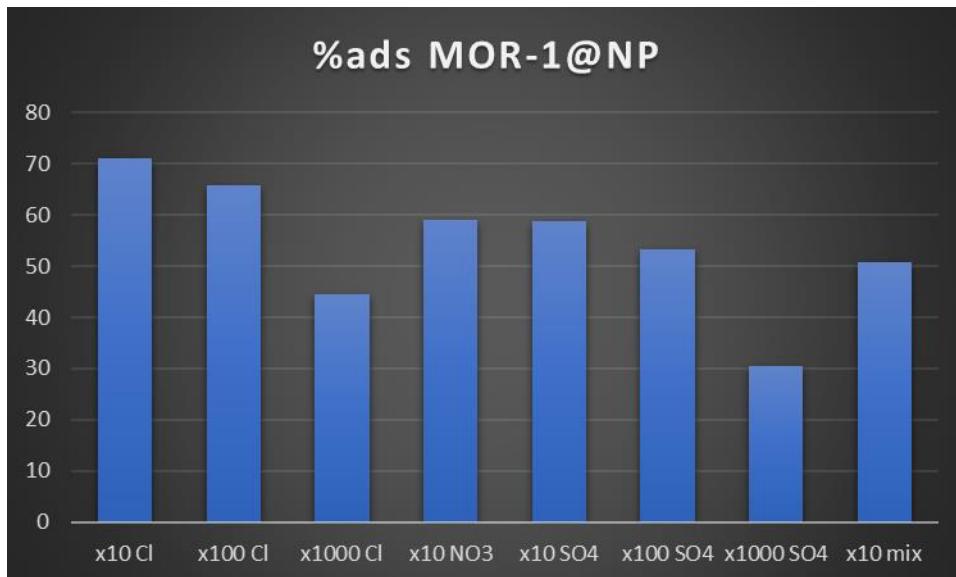
Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε πειράματα με διαλύματα DS και NP που περιέχουν ταυτόχρονα τα προαναφερθέντα ανιόντα ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  και  $\text{SO}_4^{2-}$ ). Ομοίως, τα MOR-1 και MOR-2 είναι ικανά να απομακρύνουν τα DS και NP με μικρή μείωση της ροφητικής τους ικανότητας. Συνολικά, τα υλικά MOR-1 και MOR-2 αποδεικνύονται εξαιρετικά ροφητικά υλικά, με σημαντική επιλεκτικότητα για τα DS και NP έναντι άλλων συνυπαρχόντων ανιόντων και μπορούν επίσης να υποσκάψουν για την αποκατάσταση των λυμάτων του πραγματικού κόσμου.



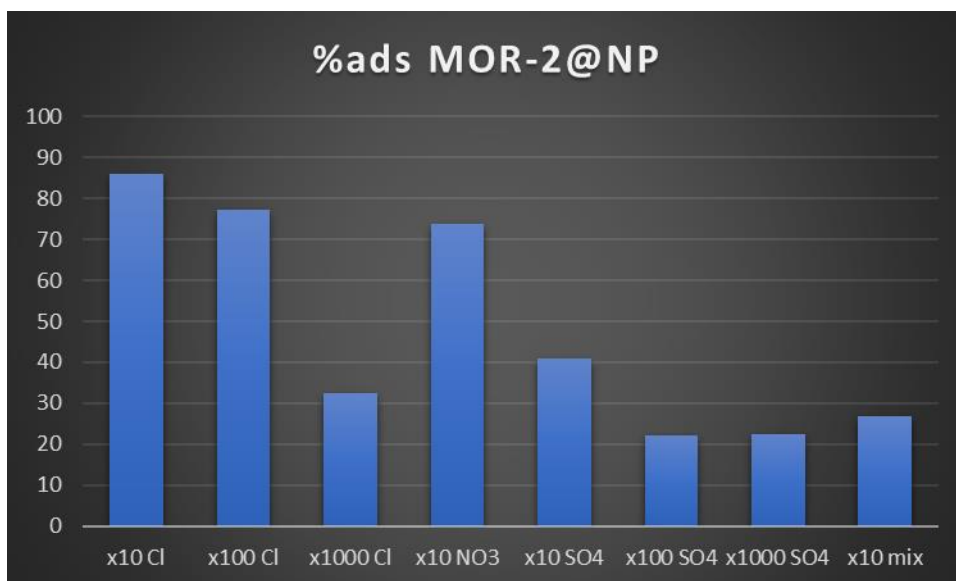
**Σχήμα 3.3.3.α** Γράφημα της % απομάκρυνσης του DS, από το υλικό MOR-1, παρουσία ανταγωνιστικών ανιόντων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.



**Σχήμα 3.3.3.β** Γράφημα της % απομάκρυνσης του DS, από το υλικό MOR-2, παρουσία ανταγωνιστικών ανιόντων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.



**Σχήμα 3.3.3.γ** Γράφημα της % απομάκρυνσης του NP, από το υλικό MOR-1, παρουσία ανταγωνιστικών ανιόντων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.



**Σχήμα 3.3.3.δ** Γράφημα της % απομάκρυνσης του NP, από το υλικό MOR-2, παρουσία ανταγωνιστικών ανιόντων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.

**Πίνακας 3.3.3.ε Συγκεντρωτικός πίνακας με την % απομάκρυνση των DS και NP, από τα υλικά MOR-1 και MOR-2, παρουσία ανταγωνιστικών ανιόντων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.**

|              | x10<br>Cl <sup>-</sup> | x100<br>Cl <sup>-</sup> | x1000<br>Cl <sup>-</sup> | x10<br>NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | x100<br>NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | x1000<br>NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | x5<br>SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | x50<br>SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | x1000<br>SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | x10<br>MIX | x100<br>MIX | x1000<br>MIX |
|--------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--|------------|-------------|--------------|
| MOR<br>-1/DS | 93                     | 92                      | 67                       | 90                                  | 85                                   | 12                                    | 61                                  | 69                                   | 41                                     | 68         | 69          | 19           |
| MOR<br>-2/DS | 96                     | 96                      | 92                       | 95                                  | 91                                   | 21                                    | 88                                  | 77                                   | 71                                     | 86         | 78          | 52           |
| MOR<br>-1/NP | 71                     | 66                      | -                        | 59                                  | -                                    | -                                     | 59                                  | 53                                   | -                                      | 51         | -           | -            |
| MOR<br>-2/NP | 86                     | 77                      | -                        | 74                                  | -                                    | -                                     | 40                                  | 22                                   | -                                      | 27         | -           | -            |

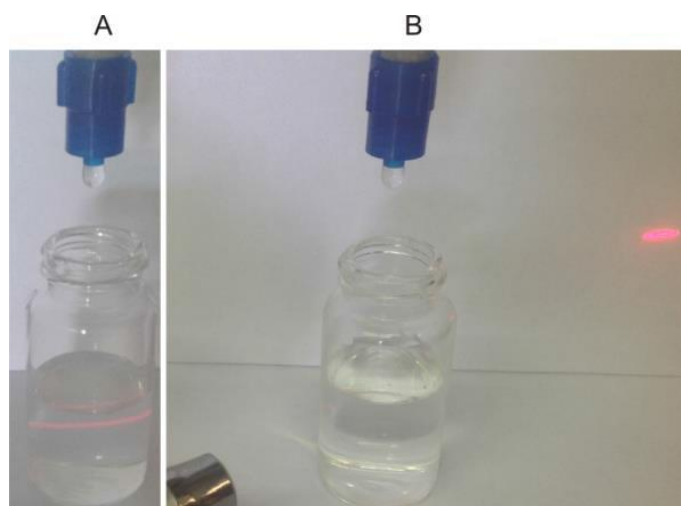
#### 3.4. Μελέτη Ιοντοανταλλαγής σε Στήλη

Τα παραπάνω αποτελέσματα ιοντοανταλλαγής με τη μέθοδο πειραμάτων διαλείποντος έργου (batch method) δείχνουν ότι τα MOR-1 και MOR-2 είναι υποσχόμενα για πιθανή χρήση σε εφαρμογές ρόφησης PPCPs. Ωστόσο, η αποτελεσματική απόδοση των ιοντοανταλλακτικών υλικών υπό συνθήκες ανάδευσης δεν σημαίνει απαραίτητα ότι μπορεί να βρουν χρήση στη βιομηχανική επεξεργασία των λυμάτων. Η τελευταία απαιτεί τη χρήση ιοντοανταλλακτικών στηλών συνεχής ροής. Ένα υλικό κατάλληλο για να χρησιμοποιηθεί ως στατική φάση σε στήλες ανταλλαγής ιόντων πρέπει να εμφανίζει α) υψηλή ικανότητα ρόφησης, εκλεκτικότητα και γρήγορη κινητική ανταλλαγής για το στοχευμένο ρύπο, β) κατάλληλο μέγεθος σωματιδίων για να επιτρέψει τη συνεχή ροή μέσω της στήλης, γ) επαρκής μηχανική αντοχή για να αντέχει σε υψηλές πιέσεις νερού και δ) ικανότητα αναγέννησης και επαναχρησιμοποίησης.<sup>80</sup>



Όπως προαναφέρθηκε, τα MOFs και άλλα πορώδη υλικά συνήθως απομονώνονται ως μικρά σωματίδια (50-100μm) με μεγάλη τάση να σχηματίζουν αιωρήματα που μπορούν να διέλθουν μέσα από στήλες ή να οδηγήσουν σε παρεμπόδιση της ροής της στήλης (column clogging). Αυτό το μειονέκτημα των MOFs μπορεί να ξεπεραστεί με τη μετατροπή τους σε σύνθετη μορφή, όπως θα φανεί παρακάτω.

Το επόμενο βήμα στις έρευνες μας ήταν η μελέτη των ιδιοτήτων ρόφησης Naproxen και Diclofenac για τα MOR-1-HA και MOR-2-HA σε στήλη. Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι οι προσπάθειες να χρησιμοποιήσουμε τα MOR-1, MOR-2 όπως συντίθεται (ακόμα και μετά την ανάμειξη του με αδρανές υλικό όπως η άμμος) σε στήλες ήταν ανεπιτυχείς, αφού τα παραπάνω υλικά σε νερό σχηματίζουν αιώρημα και διέρχονται μέσα από τη στήλη (Σχήμα 3.4.α Α). Σε αντίθεση, τα σύνθετα υλικά MOR-1-HA και MOR-2-HA διατηρούνται σταθερά στη στήλη (Σχήμα 3.4.α Β) και έτσι είναι κατάλληλα για μελέτες ρόφησης σε στήλη.



**Σχήμα 3.4.α** Α. Η στήλη MOR-1/άμμου πλένεται με HCl (για πρωτονίωση ή αναγέννηση του υλικού) και στη συνέχεια με απιονισμένο νερό (για να απομακρυνθεί η περίσσεια οξέος). Σαν αποτέλεσμα, το MOR-1 περνάει από τη στήλη αφού σχηματίζει ένα λεπτό αιώρημα όπως επιβεβαιώθηκε από την δοκιμή με λείζερ. Β. Το κλάσμα που συλλέγεται μετά την έκπλυση της στήλης MOR-1-HA/άμμου με HCl και απιονισμένο νερό είναι ένα διαυγές διάλυμα (όπως επιβεβαιώνεται από το τεστ με το λείζερ).

Η στατική φάση που χρησιμοποιήθηκε στις στήλες είναι ένα μίγμα από MOR-1-HA ή MOR-2-HA και άμμο, ένα κοινό αδρανές και φθινό υλικό που χρησιμοποιείται συνήθως στις

στήλες. Η χρήση τέτοιων μιγμάτων αντί των καθαρών σύνθετων υλικών έχει αρκετά πλεονεκτήματα: (α) τα σωματίδια του σύνθετου υλικού είναι ακινητοποιημένα (δεν μετακινούνται με την ροή του νερού) και διαχωρίζονται από τα σωματίδια της άμμου εξασφαλίζοντας έτσι τη συνεχή ροή νερού δια μέσου της στήλης, (β) η πίεση που ασκείται από το νερό στο σύνθετο υλικό μειώνεται επειδή μέρος της απορροφάται από το δεύτερο υλικό (την άμμο) και (γ) η ανάμειξη του σύνθετου υλικού με ένα υλικό χαμηλού κόστους όπως η άμμος, είναι οικονομικά ελκυστική. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε σταθερή ροή διαμέσου της στήλης ακόμα και μετά τη διέλευση αρκετών mL διαλύματος διαμέσου αυτής. Αξιοσημείωτο είναι ότι στήλες με στατική φάση που περιέχει μόνο 1% κ.β. των MOR-1-HA / MOR-2-HA και 99% κ.β. άμμο είναι αποτελεσματικές για την απομάκρυνση των φαρμακευτικών προϊόντων από διάφορους τύπους υδατικών διαλυμάτων.

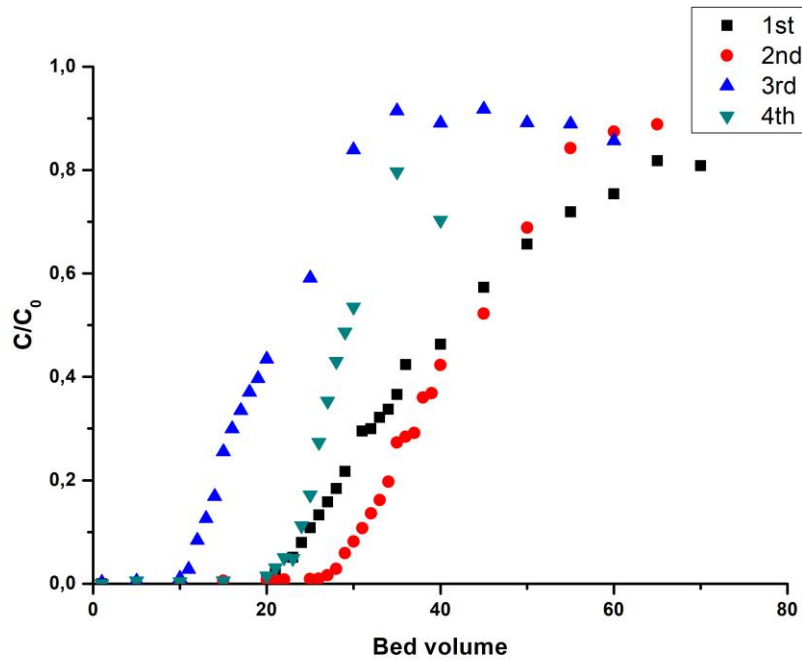
Έτσι πραγματοποιήθηκαν λεπτομερείς μελέτες της ρόφησης των στηλών με διαλύματα Naproxen. Συγκεκριμένα, μελέτες ιοντοανταλλαγής σε στήλη, υπό συνθήκες συνεχούς ροής, με διάλυμα ανιόντων του φαρμάκου με συγκέντρωση 4,1mM (944ppm) έδειξαν ότι 19 όγκοι κλίνης (bed volume = [ύψος κλίνης(cm), εμβαδόν διατομής (cm<sup>2</sup>)]mL) δεν περιείχαν καθόλου Naproxen. Τα δεδομένα της ιοντοανταλλαγής σε στήλες εκφράζονται ως γραφικές παραστάσεις (breakthrough curves) του λόγου C/C<sub>0</sub> (C= η συγκέντρωση μετά την απορρόφηση από την στήλη, C<sub>0</sub> = αρχική συγκέντρωση) ως προς τον όγκο κλίνης. Από τις γραφικές αυτές μπορεί να υπολογιστεί το breakthrough capacity Q<sub>b</sub> (mg) με βάση την εξίσωση

$$Q_b = C_0 \cdot V_b$$

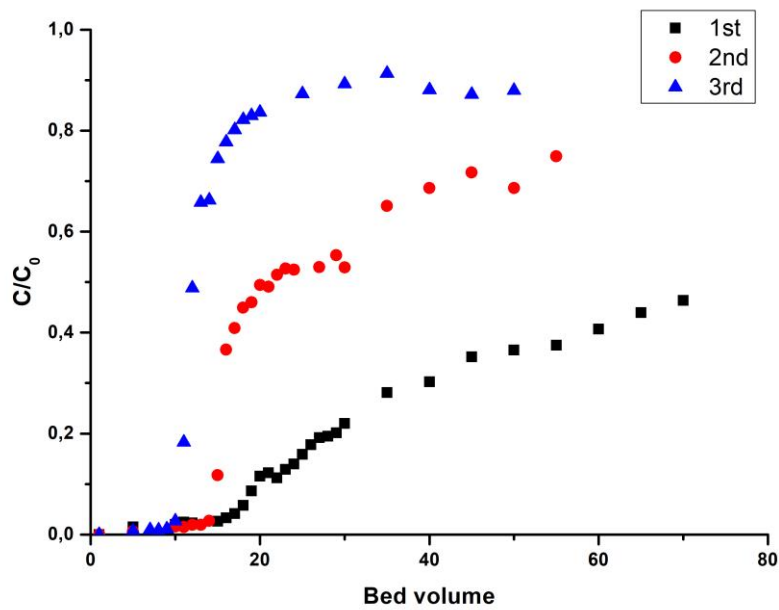
όπου C<sub>0</sub> η αρχική συγκέντρωση του ανιόντος (mg/L), V<sub>b</sub> ο όγκος (L) που περνάει μέχρι την break point concentration (=η μέγιστη επιτρεπτή συγκέντρωση του ιόντος). Με άλλα λόγια, το Q<sub>b</sub> είναι τα mg του ιόντος που απορροφώνται μέχρι να περάσει το ιόν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση της επιτρεπόμενης.

Όσον αφορά το Naproxen, με το υλικό MOR-1-HA για τον πρώτο κύκλο ανταλλαγής το Q<sub>b</sub>=944×20×3.5×10<sup>-3</sup>=66.08 mg. Μετά την αναγέννηση της στήλης, η breakthrough capacity είναι Q<sub>b</sub>=944×10×3.5×10<sup>-3</sup>=33.04 mg, ενώ σημαντική μείωση για την breakthrough capacity παρατηρήθηκε στην 3<sup>η</sup> (Q<sub>b</sub>=16.52 mg) και στην 4<sup>η</sup> (Q<sub>b</sub>=16.52 mg) φορά χρήσης της στήλης (Σχήμα 3.4.β). Με το υλικό MOR-2-HA για τον πρώτο κύκλο ανταλλαγής το Q<sub>b</sub>=944×15×3.5×10<sup>-3</sup>=49.56 mg. Μετά την αναγέννηση της στήλης, η breakthrough capacity

είναι  $Q_b=944 \times 10 \times 3.5 \times 10^{-3}=33.04$  mg, ενώ στην τρίτη χρήση της στήλης  $Q_b=944 \times 5 \times 3.5 \times 10^{-3}=16.52$  mg (Σχήμα 3.4.γ).

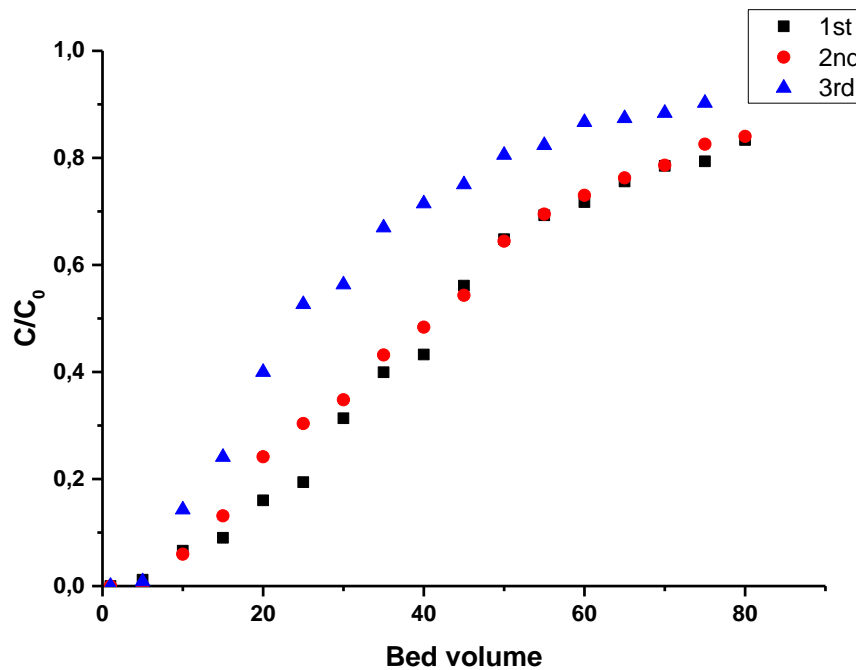


**Σχήμα 3.4.β** Breakthrough curves MOR-1-HA με Naproxen ( $C$ = η συγκέντρωση μετά την απορρόφηση από την στήλη,  $C_0$  = αρχική συγκέντρωση Naproxen = 944 ppm, ρυθμός ροής 1 mL / min, ένας όγκος κλίνης = 3.5 mL, στατική φάση MOR-1-HA / άμμος =0.05 : 5 g).

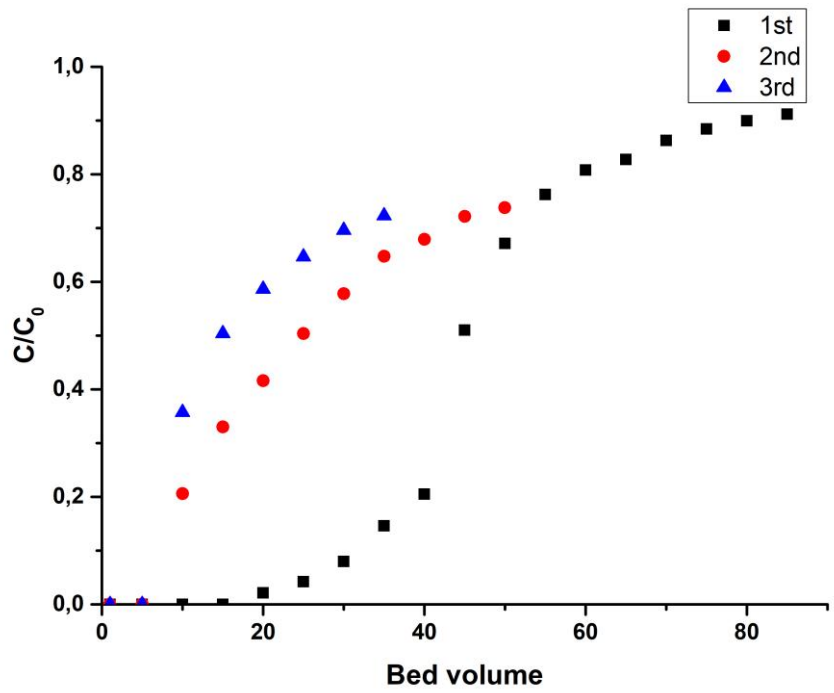


**Σχήμα 3.4.γ** Breakthrough curves MOR-2-HA με Naproxen.

Για το Diclofenac, με το υλικό MOR-1-HA για τον πρώτο κύκλο ανταλλαγής το  $Q_b=21 \times 10 \times 3.5 \times 10^{-3}=0.735$  mg, ενώ μετά την αναγέννηση της στήλης, η breakthrough capacity είναι  $Q_b=0,735$  mg και  $Q_b=0,368$  mg αντίστοιχα (Σχήμα 3.4.δ). Με το υλικό MOR-2-HA για τον πρώτο κύκλο ανταλλαγής το  $Q_b=21 \times 20 \times 3.5 \times 10^{-3}=1,47$  mg, ενώ μετά την αναγέννηση της στήλης, η breakthrough capacity είναι  $Q_b=0,735$  mg και στις δύο επαναλήψεις (Σχήμα 3.4.ε).



**Σχήμα 3.4.δ** Breakthrough curves MOR-1-HA με Diclofenac ( $C$ = η συγκέντρωση μετά την απορρόφηση από την στήλη,  $C_0$  = αρχική συγκέντρωση Diclofenac = 21 ppm, ρυθμός ροής 1 mL / min, ένας όγκος κλίνης = 3.5 mL, στατική φάση MOR-1-HA / άμμος = 0.05 : 5 g).



Σχήμα 3.4.ε Breakthrough curves MOR-2-HA με Diclofenac.



## ***4. Συμπεράσματα***





#### 4. Συμπεράσματα

Η ταχεία αστικοποίηση και τα βελτιωμένα πρότυπα διαβίωσης σε συνδυασμό με τις κλιμακούμενες απαιτήσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών, έχουν οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής και της χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων καθώς και προϊόντων προσωπικής φροντίδας (PPCPs). Τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι αναδυόμενοι ρύποι, οι οποίοι έχουν πρόσβαση στο νερό μέσω της απέκκρισης, μόλις ολοκληρώσουν το ρόλο τους στα συστήματα του σώματος, έχοντας ως τελικό προορισμό τα υδάτινα οικοσυστήματα. Αυτές οι ενώσεις αντιπροσωπεύουν μια μοναδική κατηγορία ρύπων, καθώς δεν είναι παθητικές, αλλά μάλλον, είναι βιοσυσσωρεύσιμες και τοξικές για τους ζώντες οργανισμούς. Μεταξύ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, η Δικλοφαινάκη (Diclofenac) και η Ναπροξένη (Naproxen) ταξινομούνται ως νεοεμφανιζόμενοι ρύποι. Και οι δύο χρησιμοποιούνται ευρέως ως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και απαντώνται συνήθως στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα καθώς και στο πόσιμο νερό.

Μέχρι στιγμής, διάφορες συμβατικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της πήξης – κροκίδωσης, της βιοαποικοδόμησης, της φωτοαποικοδόμησης και της προσρόφησης έχουν υιοθετηθεί για την απομάκρυνση διαφόρων ρύπων, όπως και τα φαρμακευτικά προϊόντα, από τα υδρόβια οικοσυστήματα. Μια από τις πιο χρήσιμες διαδικασίες για την απομάκρυνση των ρύπων από τα λύματα είναι η ρόφηση, επειδή περιλαμβάνει τεχνικές που παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα συμπεριλαμβανομένου: α) χαμηλού αρχικού κόστους, β) ευελιξίας και απλότητας σχεδιασμού, γ) ευκολίας στη λειτουργία και δ) ευαισθησία σε τοξικούς ρύπους. Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί εκτενώς αρκετά ροφητικά υλικά για την απομάκρυνση φαρμακευτικών ρύπων όπως οι ζεόλιθοι, ο ενεργός άνθρακας, τα αργιλοφωσφορικά, οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs), το οξείδιο του γραφένιου (GO) και οι βιοσυσσωρευτές. Μεταξύ των διαφόρων τύπων υλικών που έχουν μελετηθεί για ρόφηση φαρμακευτικών ρύπων είναι και τα μεταλλο-οργανικά πολυμερή (MOFs).

Τα MOFs είναι κρυσταλλικά ανόργανα ή οργανικά υβριδικά υλικά, τα οποία αποτελούνται από μεταλλοϊόντα ή πολυμεταλλικές πλειάδες και οργανικούς υποκαταστάτες, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους στο χώρο μέσω ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων ή υπερμοριακών συνδέσεων σχηματίζοντας δισ- και τρισ-διάστατα πλέγματα, τα οποία εκτείνονται στο άπειρο. Τα MOFs εκτός από ρόφηση μορίων, χρησιμοποιούνται και σε άλλες εφαρμογές όπως αποθήκευση αερίων ( $H_2$ ,  $CO_2$  και  $CH_4$ ), ως καταλύτες ή και ως αισθητήρες.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε δυο ιοντο-ανταλλακτικά υλικά (MOFs), τα μεταλλο-οργανικά πολυμερή  $[Zr_6O_4(OH)_4(NH_3^+-BDC)_6]Cl_6$  (MOR-1) και  $H_{16}[Zr_6O_{16}(H_2PATP)_4]Cl_8 \cdot xH_2O$  (MOR-2), όπου  $NH_2-BDC^{2-}=2$ -amino-terephthalate και

H<sub>2</sub>PATP = 2-((pyridin-1-ium-2-ylmethyl)ammonio)terephthalate. Μέσα από λεπτομερείς μελέτες ιοντο-ανταλλαγής με τη μέθοδο πειραμάτων διαλείποντος έργου αποδείχτηκε ότι τα παραπάνω υλικά εμφανίζουν υψηλή ικανότητα ρόφησης των δυο φαρμάκων, συγκεκριμένα για το MOR-1 οι ποσότητες ρόφησης φτάνουν τις τιμές α) για το Naproxen 229±10 mg/g και β) για το Diclofenac 315±4 mg/g, ενώ για το MOR-2 οι τιμές είναι 196±15 mg/g και 254±3 mg/g αντίστοιχα. Επίσης εμφανίζουν εξαιρετικά γρήγορη κινητική ρόφησης (η ισορροπία επιτυγχάνεται σε ~ 5-6 λεπτά και για τα δυο υλικά), καθώς και σημαντική ρόφηση σε διαλύματα με ύπαρξη ανταγωνιστικών ιόντων όπως Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> και SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι στην παρουσία εργασία για πρώτη φορά πραγματοποιήθηκε μελέτη για ρόφηση Naproxen και Diclofenac από μεταλλο-οργανικά υλικά σε ιοντο-ανταλλακτική στήλη. Η μελέτη αυτή έγινε εφικτή λόγω της απομόνωσης των μεταλλοργανικών πολυμερών σε σύνθετη μορφή. Τα μεταλλοργανικά πολυμερή όπως παρασκευάζονται σχηματίζουν αιωρήματα στο νερό τα οποία διέρχονται μέσα από τις στήλες. Αντίθετα, τα σύνθετα υλικά, λόγω της επικάλυψης της επιφάνειάς τους από το αλγινικό οξύ, εμφανίζουν περιορισμένη ικανότητα να κάνουν αιωρήματα στο νερό και ως εκ τούτου μπορούν να σταθεροποιούνται στη στήλη.

Η σταθερή φάση στις στήλες που μελετήθηκαν ήταν ένα μίγμα MOR-1-HA ή MOR-2-HA και άμμου (αδρανές και φθινό υλικό). Αξιοσημείωτο είναι ότι μία στήλη που περιέχει μόνο 1% κ.β ροφητικού υλικού είναι ικανή να μειώσει τα επίπεδα των φαρμάκων σε μεγάλο βαθμό. Επιπλέον η στήλη μπορεί να αναγεννηθεί εύκολα (με έκπλυση με υδροχλωρικό οξύ) και να επαναχρησιμοποιηθεί αρκετές φορές με μικρή απώλεια της ικανότητάς της. Η αποτελεσματικότητα και η απλότητα αυτής της ιοντο-ανταλλακτικής στήλης την καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική για πρακτικές εφαρμογές ρόφησης φαρμακευτικών προϊόντων.



## ***5. Βιβλιογραφία***

## 5. Βιβλιογραφία

- 1) [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)
- 2) C. Janiak, *Engineering coordination polymers towards applications*. *Dalton Trans.* 2003, 2781-2804.
- 3) S. R. Batten, N. R. Champness, X. Chen, J. G. Martinez, S. Kitagawa, L. Ohrstrom, M. O’Keeffe, M. P. Suhh, J. Reedijk. *Coordination polymers, metal–organic frameworks and the need for terminology guidelines*. *Cryst. Eng. Comm.* 2012, 14, 3001-3004.
- 4) G. Ferey, *Hybrid porous solids: past, present, future*. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 191–214.
- 5) J. L. C. Rowsell, O. M. Yaghi, *Metal–organic frameworks: a new class of porous materials*. *Microp. Mesop. Mat.* 2004, 73, 3-14.
- 6) J. Liu, B. Lukose, O. Shekhah, H. K. Arslan, P. Weidler, H. Gliemann, S. Brase, S. Grosjean, A. Godt, X. Feng, K. Mullen, I.-B. Magdau, T. Heine, C. Woll, *A novel series of isorecticular metal organic frameworks: realizing metastable structures by liquid phase epitaxy*. *Scientific Reports* 2012, 2, 1-5.
- 7) R. S. Kumar and S. Sankararaman, *Metal Organic Frameworks (MOFs)*. *Mol. Mater Res.* 2007, 12, 77-86.
- 8) M. Eddaoudi, D. B. Moller, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust Metal–Organic Carboxylate Frameworks*. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 319-330.
- 9) H.-L. Jiang, Q. Xu, *Counterion-induced controllable assembly of 2D and 3D metal–organic frameworks: effect of coordination modes of dinuclear Cu(II) paddle-wheel motifs*. *CrystEngComm* 2010, 12, 3815-3819.

- 10) (a) J. R. Li, R. J. Kuppler, H. C. Zhou, *Selective gas adsorption and separation in metal-organic frameworks*. *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 1477-1504. (b) S. Horike, D. Tanaka, K. Nakagawa, S. Kitagawa, *Selective guest sorption in an interdigitated porous framework with hydrophobic pore surfaces*. *Chem. Commun.* 2007, 3395-3397. (c) G. Férey, C. Serre, T. Devic, G. Maurin, H. Jobic, P. L. Llewellyn, G. D. Weireld, A. Vimont, M. Daturi, J.-S. Chang, *Why hybrid porous solids capture greenhouse gases?* *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 550-562.
- 11) F. Napoli, Y. Noel, C. Roettia and R. Dovesi, *Ab-initio prediction of materials properties with CRYSTAL: MOF-5 as a case study* Bartolomeo Civalleri, *CrystEngComm* 2006, 8, 364-371.
- 12) H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework*. *Nature* 1999, 402, 276-279.
- 13) H. Li, M. Eddaoudi, T. L. Groy, O. M. Yaghi, *Establishing Microporosity in Open Metal-Organic Frameworks: Gas Sorption Isotherms for Zn(BDC). (BDC) 1,4-Benzenedicarboxylate*. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8571-8572.
- 14) H. Li, C. E. Davis, T. L. Groy, D. G. Kelley, O. M. Yaghi, *Coordinatively Unsaturated Metal Centers in the Extended Porous Framework of Zn<sub>3</sub>(BDC)<sub>3</sub>·6CH<sub>3</sub>OH (BDC = 1,4-Benzenedicarboxylate)*. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2186-2187.
- 15) M. Dinca, A. Dailly, Y. Liu, C. M. Brow, D. A. Neumann, J. R. Long, *Hydrogen Storage in a Microporous Metal-Organic Framework with Exposed Mn<sup>2+</sup> Coordination Sites*. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16876-16883.
- 16) H. Wu, W., Zhou, T. Yildirim, *High-Capacity Methane Storage in Metal-Organic Frameworks M<sub>2</sub>(dhtp): The Important Role of Open Metal Sites*. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 4995-5000.

- 17) T. Ladrak, S. Smulders, O. Roubeau, S. J. Teat, P. Gamez, J. Reedijk, *Manganese-Based Metal–Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts for the Cyanosilylation of Acetaldehyde*. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 3804-3812.
- 18) B. Liu, *Metal–organic framework-based devices: separation and sensors*. *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 10094-10101.
- 19) Dinca, M., Dailly, A., Liu, Y., Brow, C. M., Neumann, D. A., Long J.R., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16876.
- 20) Li, H., Davis, C. E., Groy, T. L., Kelley, D. G., Yaghi, O. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2186.
- 21) S. Ma, Daofeng Sun, J. M. Simmons, C.D. Collier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1012-1016.
- 22) Chen, B. L., Ockwig, N. W., Millward, A. R.; Contreras, D. S., Yaghi, O. M., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 4745. (b) Lin, X., Jia, J. H.; Zhao, X. B., Thomas, K. M., Blake, A. J., Walker, G. S., Champness, N. R., Hubberstey, P. Schroder, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7358.
- 23) A. J. Howarth, Y. Y. Liu, J. T. Hupp and O. K. Farha, *CrystEngComm*, 2015, 17, 7245.
- 24) S. Hasegawa, S. Horike, R. Matsuda, S. Furukawa, K. Mochizuki, Y. Kinoshita, and S. Kitagawa, *Three-Dimensional Porous Coordination Polymer Functionalized with Amide Groups Based on Tridentate Ligand: Selective Sorption and Catalysis*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2607-2614.
- 25) "Naproxen Monograph for Professionals". *Drugs.com*. AHFS. Retrieved 19 December 2018.

- 26) el Mouelhi M, Ruelius HW, Fenselau C, Dulik DM (1987). "Species-dependent enantioselective glucuronidation of three 2-arylpropionic acids. Naproxen, ibuprofen, and benoxaprofen". *Drug Metabolism and Disposition*. **15** (6): 767–72.
- 27) Duggan KC, Walters MJ, Musee J, Harp JM, Kiefer JR, Oates JA, et al. (November 2010). "Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen". *The Journal of Biological Chemistry*. **285** (45): 34950–9. doi:10.1074/jbc.M110.162982.
- 28) Hinz B, Cheremina O, Besz D, Zlotnick S, Brune K (April 2008). "Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers". *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **46** (4): 180–6. doi:10.5414/CP46180.
- 29) Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. (October 2000). "Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers". *Journal of Clinical Pharmacology*. **40** (10): 1109–20. Bibcode:1991JCIP...31..928S. doi:10.1177/009127000004001005.
- 30) Gross GJ, Moore J (July 2004). "Effect of COX-1/COX-2 inhibition versus selective COX-2 inhibition on coronary vasodilator responses to arachidonic acid and acetylcholine". *Pharmacology*. **71** (3): 135–42. doi:10.1159/000077447.
- 31) Hawkey CJ (October 2001). "COX-1 and COX-2 inhibitors". *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. **15** (5): 801–20. doi:10.1053/bega.2001.0236.
- 32) Vree TB, van den Biggelaar-Martea M, Verwey-van Wissen CP, Vree JB, Guelen PJ (August 1993). "Pharmacokinetics of naproxen, its metabolite O-desmethylnaproxen, and their acyl glucuronides in humans". *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. **14** (6): 491–502. doi:10.1002/bdd.2510140605.



- 33) Angiolillo DJ, Weisman SM (April 2017). "Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen". *American Journal of Cardiovascular Drugs*. **17** (2): 97–107. doi:10.1007/s40256-016-0200-5.
- 34) Harrington PJ, Lodewijk E (1997). "Twenty Years of Naproxen Technology". *Org. Process Res. Dev.* **1** (1): 72–76. doi:10.1021/op960009e.
- 35) "Naproxen". *PubMed Health*. 1 September 2008. Archived from the original on 22 July 2010.
- 36) Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. (July 2004). "Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach". *Annals of the Rheumatic Diseases*. **63** (7): 759–66. doi:10.1136/ard.2003.015925.
- 37) Rossi S, ed. (2013). *Australian Medicines Handbook (2013 ed.)*. Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust.
- 38) Joint Formulary Committee (2013). *British National Formulary (BNF) (65 ed.)*. London, UK: Pharmaceutical Press. pp. 665, 673.
- 39) Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. (December 2016). "Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis". *The New England Journal of Medicine*. **375** (26): 2519–29. doi:10.1056/NEJMoa1611593.
- 40) Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. (January 2011). "Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis". *BMJ*. **342**: c7086. doi:10.1136/bmj.c7086.

- 41) Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. (August 2013). "Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials". *Lancet*. **382** (9894): 769–79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- 42) "Diclofenac epolamine Monograph for Professionals". *Drugs.com*. AHFS. Retrieved 22 December 2018.
- 43) "WHO - WHO's cancer pain ladder for adults". *www.who.int*.
- 44) *British national formulary : BNF 74 (74 ed.)*. British Medical Association. 2017. pp. 1033–1035.
- 45) "Diclofenac epolamine Monograph for Professionals". *Drugs.com*. AHFS.
- 46) Cryer B, Feldman M (May 1998). "Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *The American Journal of Medicine*. **104** (5): 413–21. doi:10.1016/S0002-9343(98)00091-6.
- 47) Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. (August 2013). "Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials". *Lancet*. **382** (9894): 769–79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- 48) Brater DC (April 2002). "Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors". *Journal of Pain and Symptom Management*. **23** (4 Suppl): S15–20, discussion S21–3. doi:10.1016/S0885-3924(02)00370-6.
- 49) "Diclofenac Side Effects". *Drugs.com*.

- 50) M. Eddaoudi et al., *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 319
- 51) P. Silva et al., *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44, 6774
- 52) NTO. G. Daughton et al., *Environ. Health Perspect.*, 1999, 107, 907; J. Wang et al., *J. Environ. Manage.*, 2016, 182, 620
- 53) K. Kümmerer et al., *J. Environ. Manage.*, 2009, 90, 2354
- 54) S. Kulprathipanja, 2010, *Zeolites in industrial separation and catalysis*. John Wiley & Sons
- 55) C. Moreno-Castilla et al., *Carbon*, 2004, 42, 83
- 56) M. Hartmann et al., *Chem. Rev.*, 1999, 99, 635
- 57) D. Zhang et al., *Environ. Pollut.*, 2014, 184, 620
- 58) F. Liu et al., *Environ. Sci. Technol.*, 2014, 48, 13197
- 59) J. Oi Xu et al., *Chemosphere*, 2009, 77, 1299
- 60) Y. Xu et al., *J. Mater. Chem. A*, 2017, 5, 12001; B. Van de Voorde et al., *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 5766; E M. Dias et al., *J. Mater. Chem. A*, 2015, 3, 22484; Z. Hasan et al., *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 283, 329; N. Abedin Khan et al., *Journal of Hazardous Materials*, 2013, 244– 245, 444.
- 61) Z. Hasan et al., *Chemical Engineering Journal*, 2013, 219, 537

- 62) S. Rapti et al., *Chem. Sci.*, 2016, 7, 2427
- 63) Z. Hasan et al., *Adsorption of naproxen and clofibric acid over a metal–organic framework MIL-101 functionalized with acidic and basic groups*, *Chemical Engineering Journal* 219 (2013) 537–544
- 64) Kun-Yi A. Lin et al., *Enhanced removal of diclofenac from water using a zeolitic imidazole framework functionalized with cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)*, DOI: 10.1039/c5ra08189k
- 65) W. Liu et al., *Selective adsorption and removal of drug contaminants by using an extremely stable Cu(II)-based 3D metal-organic framework*, *Chemosphere* 215 (2019) 524–531
- 66) W. Sun et al., *Adsorption mechanisms of ibuprofen and naproxen to UiO-66 and UiO-66-NH<sub>2</sub>: Batch experiment and DFT calculation*, *Chemical Engineering Journal* 360 (2019) 645–653
- 67) [www-structmed.cimr.cam.ac.uk/Course/Crystals/Theory/energy.html](http://www-structmed.cimr.cam.ac.uk/Course/Crystals/Theory/energy.html)
- 68) K. Sing, D. Everett, R. Haul, L. Moscou, R. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, *REPORTING PHYSISORPTION DATA FOR GAS/SOLID SYSTEMS with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity*. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 603–619.
- 69) <http://www.rsc.org/ej/NR/2011/c0nr00561d/c0nr00561d-f37.gif>
- 70) X. P. Θεοχάρης, *Σημειώσεις Χημείας Επιφανειών (ΧΗΜ-461)*, Πανεπιστήμιο Κύπρου 2003.
- 71) R. L. Persok, L. D. Shields, T. Cairns, I. G. McWilliam, *Σύγχρονες Μέθοδοι στη Χημική Ανάλυση*, Γ.Α. Πνευματικός, 1980.

- 72) *ΑΡΧΕΣ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ*, D. Skoog, F. J. Holler, T. A. Nieman, 5η Έκδοση.
- 73) J. McMurry, *Οργανική Χημεία, Τόμος Ι, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 1998.*
- 74) A. I. Spjelkavik, Aarti, S. Divekar, T. Didriksen and R. Blom, *Chem.-Eur. J.*, 2014, 20, 8973; (b) Y. H. Li, F. Q. Liu, B. Xia, Q. J. Du, P. Zhang, D. C. Wang, Z. H. Wang and Y. Z. Xia, *J. Hazard. Mater.*, 2010, 177, 876; (c) M. G. Kanatzidis, D. Sarma and M. J. Manos, *Column material for the capture of heavy metal and precious metal ions, US Patent 20,150,144,568, 2015.*
- 75) Jafar Akbari, Reza Enayatifard *Preparation, characterization, and dissolution studies of naproxen solid dispersions using polyethylene glycol 6000 and labrafil M2130 DOI: 10.18869/acadpub.pbr.1.2.44*
- 76) *Preparation, characterization and physicochemical studies of diclofenac ionic liquids, Yogesh Pore, Vaishnavi Mangrulkar, Madhuri Mane, Atul Chopade. 2017; 3(6): 208-214*
- 77) Y.S. Ho, G. McKay, *Pseudo-second order model for sorption processes, Process Biochem. 34 (1999) 451–465.*
- 78) F. Napoli, Y. Noel, C. Roettia and R. Dovesi, *Ab-initio prediction of materials properties with CRYSTAL: MOF-5 as a case study Bartolomeo Civalleri, CrystEngComm2006, 8, 364–371.*
- 79) H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. Nature1999, 402, 276–279.*
- 80) M. J. Manos, N. Ding and M. G. Kanatzidis, *P. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105, 3696; (b) M. J. Manos and M. G. Kanatzidis, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 6599; (c) M. J. Manos and M. G. Kanatzidis, Chem.-Eur. J., 2009, 15, 4779; d) M. J. Manos and M. G. Kanatzidis, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16441; (e) M. J. Manos, V. G. Petkov and M. G. Kanatzidis,*

*Adv. Funct. Mater.*, 2009, 19, 1087; (f) J. L. Mertz, Z. H. Fard, C. D. Malliakas, M. J. Manos and M. G. Kanatzidis, *Chem. Mater.*, 2013, 25, 2116.