



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**«Σύνθεση Νέων Υλικών – Νανοϋλικών. Εφαρμογές
τους σαν Καταλύτες και Αντικαρκινικά»**

Αναστασία Δ. Πουρνάρα
Βιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**«Σύνθεση Νέων Υλικών – Νανοϋλικών. Εφαρμογές
τους σαν Καταλύτες και Αντικαρκινικά»**

Αναστασία Δ. Πουρνάρα
Βιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II . Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.

5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2»

Προς

το Τμήμα Χημείας

του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Θέμα: Απόφαση επταμελούς εξεταστικής επιτροπής ενώπιον της οποίας η υποψήφια διδάκτορας του Τμήματος Χημείας Αναστασία Πουρνάρα υποστήριξε τη διδακτορική της διατριβή

Σήμερα 13/11/14 και ώρα 12:00 π.μ. έγινε δημόσια παρουσίαση της διδακτορικής διατριβής με θέμα: <<Σύνθεση νέων υλικών-νανοϋλικών. Εφαρμογές τους σαν καταλύτες και αντικαρκινικά>>, από την υποψήφια διδάκτορα **Αναστασία Πουρνάρα**. Η παρουσίαση έλαβε χώρα στην αίθουσα Φ-336 του Τμήματος Φυσικής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ενώπιον της κατά τον νόμο επταμελούς εξεταστικής επιτροπής. Το μέλος της επιτροπής Ιωάννης Κώστας, Διευθυντής έρευνας στο ΙΟΦΧ/ΕΙΕ, συμμετείχε με τηλεδιάσκεψη και θεωρείται παρών.

Η **Αναστασία Πουρνάρα** ανέπτυξε επί μία ώρα τα κυριότερα αποτελέσματα της διατριβής της και στη συνέχεια απάντησε σε σειρά ερωτημάτων της εξεταστικής επιτροπής και του ακροατηρίου. Κατόπιν αποχώρησε η υποψήφια και το ακροατήριο και ακολούθησε σύσκεψη μεταξύ των μελών της εξεταστικής επιτροπής. Η επιτροπή έκρινε ότι η Διατριβή είναι πρωτότυπη και συμβάλλει στην πρόοδο της επιστήμης. Προχώρησε δε στην έγκριση αυτής με βαθμό <<Αριστα>> και αποφάσισε την απονομή του Τίτλου της Διδάκτορος στην **Αναστασία Πουρνάρα** από το τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής

Δήμητρα Κόβαλα-Δεμερτζή, (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Ιωάννης Κώστας, Διευθυντής έρευνας στο ΙΟΦΧ/ΕΙΕ (Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής)

Νικόλαος Κουρκουμέλης, Επ. Καθηγητής Τμ. Ιατρικής Π.Ι (Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής)

Ιωάννης Πλακατούρας, Καθηγητής Τμήματος Χημείας Π.Ι.

Μαρία Λουλούδη, Καθηγήτρια Τμήματος Χημείας Π.Ι.

Εμμανουήλ Μάνος, Επ.. Καθηγητής Τμήματος Χημείας Π.Ι.

Αθανάσιος Μπουρλίνος, Επικ. Καθηγητής Τμήματος Φυσικής Π.Ι.

Με τιμή

Η Επιβλέπουσα Καθηγήτρια Δ. Κόβαλα Δεμερτζή

Ομότ. Καθηγήτρια Χημείας Π.Ι.

*«...αξίζει φίλε να υπάρχουν για ένα όνειρο,
κι ας είναι η φωτιά του να σε κάψει...»*

Σε όλους εκείνους που πίστεψαν και συνεχίζουν να πιστεύουν σε εμένα...

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία ξεκίνησε το Φεβρουάριο του 2009 και ολοκληρώθηκε το Σεπτέμβριο του 2014. Το μεγαλύτερο μέρος των πειραμάτων αυτής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, με επιβλέπουσα την Καθηγήτρια Δήμητρα Κόβαλα – Δεμερτζή. Μέρος των πειραμάτων πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και Βιοτεχνολογίας (ΙΒΦΧΒ) του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών. Κατά την διάρκεια αυτών των πέντε χρόνων υπήρξαν πολλές φορές που χρειάστηκα την καθοδήγηση, τη βοήθεια και τη συμπαράσταση ανθρώπων που με στήριζαν και με στηρίζουν μέχρι σήμερα, και συνέβαλλαν στην προσπάθειά μου να την ολοκληρώσω. Για το λόγο αυτό αισθάνομαι την υποχρέωση να τους ευχαριστήσω τον καθένα ξεχωριστά.

Ευχαριστώ:

*Την Καθηγήτρια **Δήμητρα Κόβαλα – Δεμερτζή**, που με δέχτηκε στην ερευνητική της ομάδα αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, για τη βοήθεια, τις γνώσεις που μου μετέδωσε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε όλη τη διάρκεια της εργασίας μου. Επίσης, την ευχαριστώ θερμά για τον συμβουλευτικό ρόλο και της υποδείξεις κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διατριβής.*

*Τον Δρ **Ιωάννη Κώστα**, Ερευνητή Α στο Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και Βιοτεχνολογίας (ΙΒΦΧΒ) του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε κατά την διάρκεια των πειραμάτων της κατάλυσης, καθώς και για το συνεχές ενδιαφέρον και τις εύστοχες παρατηρήσεις κατά την συγγραφή της παρούσας διατριβής.*

Τον Επικ. Καθηγητή **Νικόλαο Κουρκουμέλη**, που όλα αυτά τα χρόνια με βοήθησε ουσιαστικά σε κάθε πρόβλημα που προέκυπτε με τη διατριβή και ενίσχυε το κουράγιο μου να συνεχίσω.

Τα μέλη της επταμελούς επιτροπής, Καθ. **Μαρία Λουλούδη**, Καθ. **Ιωάννη Πλακατούρα**, Επικ.Καθ. **Εμμανουήλ Μάνο**, Επικ. Καθ. **Αθανάσιο Μπουρλίνο** του Τμήματος Φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, που με τίμησαν ιδιαίτερα με τη συμμετοχή τους.

Ιδιαίτερως θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Χριστίνα Παπαχριστοδούλου από το Τμήμα Φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τις μετρήσεις XRF και XRD.

Τον Επικ. **Καθηγητή Αλέξανδρο Καράντζαλη** του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, για την πολύτιμη βοήθεια και την υπομονή του κατά τη λήψη των εικόνων ηλεκτρονικής μικροσκοπίας (SEM).

Την φίλη και συνάδελφο Δρ. **Αλεξάνδρα Πριμηκύρη**, για τα χρόνια που περάσαμε μαζί με χαρές και λύπες (επιστημονικές και μη) και τον αγαπημένο μου φίλο **Σταύρο Μάλλιο**, που φρόντιζαν να μου υπενθυμίζουν συνεχώς τους στόχους μου.

Τους συνεργάτες και συναδέλφους στο εργαστήριο Ανόργανης Χημείας, Msc. **Ρούλα Αναστασοπούλου**, Msc. **Αγγελική Ζαρλαχά**, Dr **Malgozata Staniska**, Msc. **Αναστασία Καραγιώργου**, **Αντιγόνη Δούβαλη** και **Σοφία Ράπτη**, για τις συζητήσεις που κάναμε, την βοήθεια και τη φιλία τους που μου έδιναν πάντα απλόχερα.

Τους τρεις πολύ καλούς συναδέλφους που είχα την τιμή να συνεργαστώ στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Δρ. **Σπύρο Γεωργακόπουλο**, Dr. **Alia Tenchiu** και Dr. **Cecile Arbez-Gindre**.

Εξχωριστά θα ήθελα να ευχαριστήσω την αδερφή μου **Πολυτίμη** γιατί μου στάθηκε πραγματικά πολύτιμη, και τον σύντροφό μου **Φίλιππο** που είναι δίπλα μου από την πρώτη

μέρα που ξεκίνησε αυτή η διατριβή, παρόντες και οι δυο τους σε όλες τις συγκινήσεις μου, τα εμπόδια και τις χαρές μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους δικούς μου ανθρώπους **Τάσο, Χριστιάνα, κ. Βάσω, κ. Πάυλο**, που με βοήθησαν συναισθηματικά, ψυχικά και υλικά, όσες φορές κι αν χρειάστηκε.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου **Δημήτρη** και **Μιχαλίτσα** για την απέραντη στήριξη που με προσφέρουν, για τα εφόδια που μου έδωσαν όλα αυτά τα χρόνια να καταφέρω να φτάσω ως εδώ που έφτασα και να συνεχίσω να προσπαθώ...

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο – ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Αναστασία Πουρνάρα

Πίνακας περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή στη Νανοτεχνολογία	5
1. Εισαγωγή στη Νανοτεχνολογία	7
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	9
1.2. Σημασία της Νανοτεχνολογίας	11
1.3. Νανοϋλικά.....	12
1.3.1. Σύνθεση νανοϋλικών.....	14
1.4. Επιστημονική εξέλιξη στον τομέα των νανοϋλικών.....	14
1.4.1. Νανοκλίμακα σε μία διάσταση.....	15
1.4.2. Νανοκλίμακα σε δύο διαστάσεις	16
1.4.3. Νανοκλίμακα σε τρεις διαστάσεις.....	19
1.5. Εφαρμογές των νανοϋλικών.....	23
1.6. Βιβλιογραφία	29
Κεφάλαιο 2 Εφαρμογή των νανοσωματιδίων στην κατάλυση	33
2.1. Εισαγωγή στην κατάλυση	35
2.2. Νανοκατάλυση	38
2.2.1. Ιστορική αναδρομή για τα νανοσωματίδια και τις καταλυτικές τους εφαρμογές	38
2.2.2. Νανοκατάλυση - Γενικά	44
2.2.3. Νανοκατάλυση και πράσινη χημεία	44
2.2.4. Εξάρτηση της καταλυτικής απόδοσης από το μέγεθος των νανοσωματιδίων	46
2.2.5. Μεταλλικά νανοσωματίδια σε καταλυτικές αντιδράσεις.....	52
2.3. Υδρογόνωση ακορέστων ενώσεων.....	55
2.3.1. Γενικά	55
2.3.2. Υδρογόνωση ακόρεστων αλδεϋδών.....	57
2.4. Βιβλιογραφία	62
Κεφάλαιο 3 Βιολογικές Εφαρμογές των Νανοσωματιδίων	71
3.1. Γενικά	73
3.2. Ανόργανα νανοσωματίδια σε βιολογικές εφαρμογές	73
3.2.1. In vivo απεικόνιση – Κυτταρική επισήμανση.....	74
3.2.2. «Νανοφάρμακα»	77
3.2.3. Νανοσωματίδια με in vitro κυτταροτοξική δράση	80

3.3. Καρκίνος.....	81
3.3.1. Καρκινικές σειρές.....	83
3.3.1.1. Καρκίνος του μαστού	83
3.3.1.2. Καρκίνος της ουροδόχου κύστεως	85
3.3.1.3 Καρκίνος του πνεύμονα	88
3.3.1.4 Καρκίνος ινοβλάστη συνδετικού ιστού	90
3.4. Βιβλιογραφία	93
Κεφάλαιο 4 Τεχνικές Χαρακτηρισμού	99
4.1. Περίθλαση ακτίνων Χ (X-ray diffraction).....	101
4.2 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM)	104
4.3 Φασματοσκοπία ακτίνων – Χ φθορισμού (XRF)	106
4.4 Φασματόμετρο υπερύθρου μετασχηματισμού Fourier (FTIR)	108
Κεφάλαιο 5 Σύνθεση και Χαρακτηρισμός νανοσωματιδίων λευκοχρύσου	111
5.1. Γενικά	113
5.2. Φασματοσκοπία υπερύθρου – IR.....	117
5.3. Περίθλαση ακτίνων Χ (XRD)	126
5.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία (SEM).....	131
5.5. Συμπεράσματα	143
5.6. Βιβλιογραφία	145
Κεφάλαιο 6 Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Νανοσωματιδίων Ψευδαργύρου	147
6.1. Γενικά	149
6.2. Φασματοσκοπία υπερύθρου – IR.....	151
6.3. Περίθλαση ακτίνων Χ (XRD)	155
6.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία (SEM).....	157
6.5. Συμπεράσματα	161
6.6.Βιβλιογραφία	162
Κεφάλαιο 7 Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Νανοσωματιδίων Παλλαδίου	163
7.1.Γενικά.....	165
7.2. Φασματοσκοπία υπερύθρου – IR.....	171
7.3. Περίθλαση ακτίνων Χ (XRD)	182
6.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία (SEM).....	189
7.5. Συμπεράσματα	205

7.6. Βιβλιογραφία	206
Κεφάλαιο 8 Κατάλυση της κινναμωμικής αλδεΐδης.....	209
8.1. Εφαρμογές των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου στην υδρογόνωση της <i>trans</i> -κινναμωμικής αλδεΐδης.....	211
8.2 Βιβλιογραφία	216
Κεφάλαιο 9 In vitro κυτταροτοξική δράση	219
9.1 Γενικά	221
9.2. In vitro κυτταροτοξική δράση	222
9.2.1. In vitro κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου	222
9.2.2. In vitro κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου	223
9.2.3. In vitro κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων παλλαδίου.....	224
9.3. Συμπεράσματα	226
9.4. Βιβλιογραφία	227
Κεφάλαιο 10 Πειραματικό Μέρος	229
10.1. Γενικά	231
10.2. Σύνθεση νανοσωματιδίων λευκοχρύσου	233
10.3. Σύνθεση νανοσωματιδίων ψευδαργύρου.....	234
10.4. Σύνθεση θειοσεμικαρβαζονών.....	235
Σύνθεση του 2-Formylpyridine-N(4)-1-(2pyridyl)-piperazinyl (HFOPy4PyPiz), (12).	236
Σύνθεση του 2-Acetylpyridine-N(4)-1-(2pyridyl)-piperazinyl (HAcPy4PyPiz), (13).	237
Σύνθεση του 2-Formylpyridine-N4-1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl (HFOPyPipF), (14).	238
Σύνθεση του N(4)-hexamethylenimine-2-Acetylpyridine- thiosemicarbazone (HACHexim), (15)...239	
10.5. Σύνθεση νανοσωματιδίων παλλαδίου	239
10.6. Μελέτη βιολογικών ιδιοτήτων	242
10.7. Βιβλιογραφία	246
Περίληψη.....	247
Abstract.....	249
Συνοτομογραφίες.....	251

Κεφάλαιο **1**
Εισαγωγή στη Νανοτεχνολογία

1. Εισαγωγή στη Νανοτεχνολογία

"There's Plenty of Room at the Bottom"

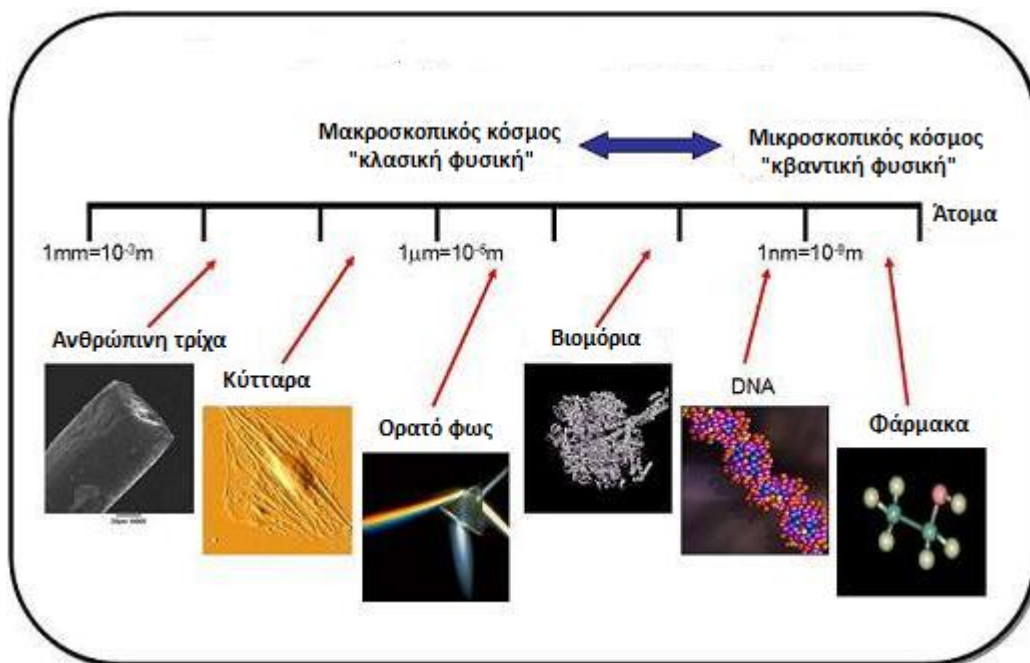
Richard Feynman

Το πρόθεμα “νανο” (προέρχεται από την ελληνική λέξη νάνος) χρησιμοποιείται στην επιστήμη και την τεχνολογία και σημαίνει $10^{-9} = 0.000000001$. Ένα νανόμετρο (nm) είναι δηλαδή ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου και οι διαστάσεις του γίνονται πιο εύκολα αντιληπτές αν το συγκρίνουμε με το πάχος μιας ανθρώπινης τρίχας ($1/80000$) ή με το μήκος δέκα ατόμων υδρογόνου σε σειρά. Τα άτομα έχουν μέγεθος μικρότερο από ένα νανόμετρο, ενώ πολλά μόρια, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων πρωτεϊνών, έχουν μέγεθος μεγαλύτερο του ενός νανομέτρου (**Εικόνα 1.1**).

Ο όρος *νανοεπιστήμη* αναφέρεται στις επιστήμες οι οποίες ασχολούνται με τη διερεύνηση, τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων, την παρατήρηση, την μέτρηση και τον έλεγχο της ύλης στην κλίμακα αυτή. Ο ρόλος τους είναι πολύ σημαντικός και εκτείνονται σε ένα ευρύ επιστημονικό – ερευνητικό πεδίο όπου συναντώνται παράλληλα επιστήμες όπως η Χημεία, η Φυσική, η Βιολογία, η Φαρμακευτική και η Ιατρική. Οι Νανοεπιστήμες φαίνεται πως έχουν τη δυναμική να αλλάξουν τα πάντα στον επιστημονικό χώρο.

Ο όρος *νανοτεχνολογία* χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη δημιουργία και χρήση λειτουργικών δομών μεγέθους 1 έως 100 νανομέτρων [1]. Η ουσία της νανοτεχνολογίας έγκειται στη δυνατότητα πραγματοποίησης διεργασιών στη νανοκλίμακα με στόχο τη δημιουργία μεγαλύτερων δομών με νέα μοριακή οργάνωση. Μέχρι σήμερα, τα συστήματα που έχουν δημιουργηθεί με τη βοήθεια της Νανοτεχνολογίας (νανοκινητήρες, νανορομπότ, sensors, biochips, κ.α.), αποτελούν τα μικρότερα κατασκευάσματα του

ανθρώπου και βρίσκουν πληθώρα εφαρμογών σε φυσικές, χημικές και βιολογικές διεργασίες λόγω των ιδιοτήτων τους. Σκοπός της Νανοεπιστήμης και της Νανοτεχνολογίας είναι η κατανόηση αυτών των ιδιοτήτων και των επιστημονικών αρχών που θα οδηγήσει στην κατανόηση των νέων δομών, καθώς και στην αποτελεσματικότερη και αποδοτικότερη σύνθεσή τους.



Εικόνα 1.1. Η νανοτεχνολογία απαιτεί κατανόηση σε διάφορες κλίμακες (Monash University).

Αν και το πεδίο της Νανοτεχνολογίας μόλις πρόσφατα άρχισε να αναπτύσσεται ουσιαστικά, οι δυνατότητες της είχαν αρχίσει να γίνονται εμφανείς ήδη από την εποχή που ο φυσικός Richard Feynman έδωσε την διάλεξη με τίτλο "There's Plenty of Room at the Bottom" [2], μιλώντας για τα μεγάλα περιθώρια που αφήνουν οι νόμοι της φύσης για τον έλεγχο της ύλης σε ατομικό επίπεδο. Οι Νανοτεχνολογίες αναμένεται να “αναδομήσουν” τις υπάρχουσες τεχνολογίες παραγωγής, την ποιότητα ζωής και την υγεία, τη διαχείριση

του περιβάλλοντος, την παραγωγή ενέργειας, τις μεταφορές και τις επικοινωνίες, τους υπολογιστές, την εκπαίδευση και την έρευνα. Δε θα πρέπει ωστόσο να φανταστεί κάποιος πως η νανοτεχνολογία πρόκειται για επιστημονική επανάσταση, αλλά αντιπροσωπεύει μια σύγκλιση των παραδοσιακών επιστημών της Χημείας, Φυσικής και Βιολογίας σε ένα κοινό ερευνητικό σύνορο.

1.1. Ιστορική αναδρομή

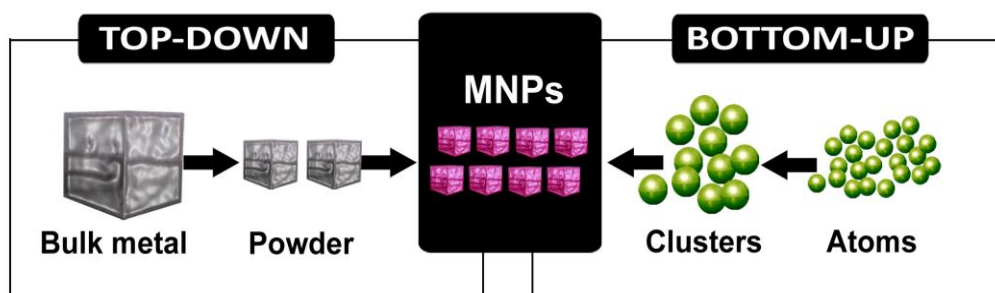
Ο Αμερικανός νομπελίστας φυσικός *Richard Feynman* σε μία ομιλία του το 1959 διατύπωσε την άποψη ότι δεν υπάρχει τίποτα στους νόμους της φυσικής που να απαγορεύει τη διάταξη ατόμων κατά βούληση, υποστηρίζοντας: *“Δεν φοβάμαι να σκεφτώ ότι ο απώτερος στόχος είναι να μπορούμε στο μακρινό μέλλον, να μεταχειριζόμαστε τα άτομα ακριβώς με τον τρόπο που θέλουμε”*.

Ο Feynman υποστήριζε πως το μοναδικό εμπόδιο για τη διάταξη και τη μεταχείριση της ύλης σε μοριακό και ατομικό επίπεδο, ήταν η έλλειψη πειραματικών οργάνων σε νανοσκοπική κλίμακα. Άλλωστε οι νόμοι της φυσικής δεν θέτουν κανένα περιορισμό. Μεταβαίνοντας σε όλο και μικρότερα μεγέθη, δημιουργείται η ανάγκη να επανασχεδιάσουμε τις πειραματικές μας διατάξεις, αφού αλλάζει και ο συσχετισμός των δυνάμεων. Σε αυτή την κλίμακα σημαντικότερο ρόλο παίζουν οι δυνάμεις van der Waals και η επιφανειακή τάση και όχι η βαρύτητα.

Υπό μία έννοια, η Νανοεπιστήμη και η Νανοτεχνολογία δεν αποτελούν εντελώς καινούριες έννοιες. Πολλές χημικές ουσίες και χημικές διεργασίες διαθέτουν χαρακτηριστικά σε επίπεδο νανοκλίμακας. Για παράδειγμα, εδώ και δεκαετίες οι χημικοί έχουν συνθέσει πολυμερή, μεγάλα μόρια δομημένα από μικροσκοπικές υπομονάδες.

Επίσης, η Νανοτεχνολογία χρησιμοποιείται για πάνω από είκοσι χρόνια για την κατασκευή των μικροσκοπικών χαρακτηριστικών στα *chip* των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Ο κόσμος μας άλλωστε περιέχει πολλά παραδείγματα δομών νανοκλίμακας, από το γάλα (ένα κολλοειδές σε επίπεδο νανοκλίμακας), έως τις εξελιγμένες πρωτεΐνες που ελέγχουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων όπως η απελευθέρωση ενέργειας και η επισκευή των κυττάρων. Τα νανοσωματίδια εμφανίζονται φυσικά, και έχουν δημιουργηθεί εδώ και χιλιάδες χρόνια, όπως τα προϊόντα της καύσης και το μαγείρεμα των τροφίμων.

Η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε από τους Eigler και Schweizer αποτελεί μία μόνον από το ευρύ φάσμα των τρόπων που χρησιμοποιούνται για να χειραγωγήσουν και να παράγουν νανοϋλικά, που συνήθως κατηγοριοποιούνται ως «top-down» ή «bottom-up» (Εικόνα 1.2).



Εικόνα 1.2. TOP – DOWN και BOTTOM – UP προσέγγιση για τη σύνθεση μεταλλικών νανοσωματιδίων [5].

➤ “από κάτω προς τα πάνω” (bottom-up approach) η οποία στηρίζεται στη δημιουργία διατάξεων χρησιμοποιώντας τα θεμελιώδη συστατικά της ύλης, δηλαδή τα άτομα [3].

➤ “από πάνω προς τα κάτω” (top-down approach) κατά την οποία η κατασκευή διατάξεων στηρίζεται σε μεθόδους κοπής και χάραξης [4].

Αυτές οι δύο μέθοδοι έχουν εξελιχθεί ξεχωριστά και έχουν φτάσει τώρα στο σημείο όπου το καλύτερο εφικτό χαρακτηριστικό μέγεθος για κάθε τεχνική είναι περίπου το ίδιο, οδηγώντας έτσι σε νέους υβριδικούς τρόπους παρασκευής.

Η Νανοτεχνολογία μπορεί να θεωρηθεί ως πραγματικά διεπιστημονική, διότι ενθαρρύνει τη συνεργασία μεταξύ ερευνητών που στο παρελθόν ανήκαν σε διαφορετικούς τομείς, πλέον να μοιράζονται τις γνώσεις, τα εργαλεία και τις τεχνικές. Η κατανόηση της φυσικής και της χημείας της ύλης και των διαδικασιών σε νανοκλίμακα είναι σχετική με όλους τους επιστημονικούς κλάδους, από τη χημεία και τη φυσική, έως τη βιολογία, τη μηχανική και την ιατρική. Πράγματι, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι οι προοδευτικές εξελίξεις σε κάθε ένα από αυτούς τους τομείς για την διερεύνηση σε όλο και πιο μικρή κλίμακα τώρα έχει έρθει για να γίνει γνωστό υπό τον όρο «νανοτεχνολογία».

1.2. Σημασία της Νανοτεχνολογίας

Η Νανοτεχνολογία αποτελούσε το υλικό των ονείρων μέχρι πρόσφατα. Οι εκτεταμένες έρευνες τον τελευταίο αιώνα στον τομέα αυτό, έδωσαν ώθηση στην επιστημονική γνώση και συγκεκριμένα σε τομείς όπως η υγεία, η ενέργεια, οι νέες τεχνολογίες και το περιβάλλον. Η επιστήμη της Νανοτεχνολογίας αναμένεται να οδηγήσει σε καινοτομίες που θα συμβάλλουν στην αντιμετώπιση πολλών από τα προβλήματα που έρχεται σήμερα αντιμέτωπη η κοινωνία.

Καθώς οι Νανοεπιστήμες και η Νανοτεχνολογία καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα πεδίων (από τη χημεία, τη φυσική και τη βιολογία, έως την ιατρική, τη μηχανική και την

ηλεκτρονική), τις κατατάσσουμε προς εξέταση σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: νανοϋλικά, νανομετρολογία, ηλεκτρονικά - οπτοηλεκτρονική και τεχνολογία των πληροφοριών και των επικοινωνιών και τέλος βιο-νανοτεχνολογία και νανοϊατρική.

Κατά τα τελευταία είκοσι χρόνια έχει υπάρξει μια εκτεταμένη έρευνα στον τομέα των νανοδομημένων υλικών. Οι λόγοι οι οποίοι έστρεψαν τους ερευνητές προς αυτή την κατεύθυνση είναι αρκετοί. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες μέθοδοι σύνθεσης νανοϋλικών, τόσο χημικές όσο και φυσικές, ή ακόμα και συνδυασμός των δύο. Τα νανοϋλικά παρουσιάζουν ένα ευρύ και ποικίλο φάσμα εφαρμογών, οι οποίες περιλαμβάνουν υψηλής πυκνότητας μαγνητικά μέσα αποθήκευσης [6], μπαταρίες υψηλής χωρητικότητας [7], μεταφορά φαρμάκων και νανο-υπολογιστές [8].

1.3. Νανοϋλικά

Κινητήρια δύναμη για την ανάπτυξη νέων και βελτιωμένων υλικών, από τους χάλυβες του 19ου αιώνα έως τα προηγμένα υλικά του σήμερα, ήταν η ικανότητα ελέγχου της δομής τους σε όλο και μικρότερη κλίμακα. Όλες οι ιδιότητες των υλικών καθορίζονται από τη δομή τους σε μικρο- και νανοκλίμακα. Καθώς κατανοούμε καλύτερα τα υλικά σε νανοκλίμακα και βελτιώνεται η ικανότητά μας να ελέγξουμε τη δομή τους, προκύπτουν μεγάλες δυνατότητες για τη δημιουργία ενός πλήθους υλικών με νέα χαρακτηριστικά, λειτουργίες και εφαρμογές.

Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για ένα αρκετά ευρύ ορισμό, θεωρούμε ως νανοϋλικά, όλα τα υλικά με τουλάχιστον μία διάσταση μικρότερη από 100 nm [9-11]. Υλικά που έχουν μία διάσταση στην νανοκλίμακα (και επεκτείνεται και στις άλλες δύο διαστάσεις) είναι τα *layers*, όπως είναι τα λεπτά φιλμ ή οι επικαλύψεις επιφανείας [12]. Μερικά από τα

χαρακτηριστικά για τα τσιπ υπολογιστών υπάγονται σε αυτή την κατηγορία. Υλικά που είναι νανοκλίμακας σε δύο διαστάσεις (και επεκτείνονται σε μία διάσταση) περιλαμβάνουν νανοσύρματα (*nanowires*) και νανοσωλήνες (*nanotubes*). Υλικά που είναι νανοκλίμακας σε τρεις διαστάσεις είναι σωματίδια, για παράδειγμα, ιζήματα, κολλοειδών και κβαντικών τελειών (*quantum dots* - μικροσκοπικά σωματίδια ημιαγωγών). Νανοκρυσταλλικά υλικά, που αποτελούνται από κόκκους μεγέθους νανομέτρου, εντάσσονται επίσης στην κατηγορία αυτή. Μερικά από αυτά τα υλικά είναι διαθέσιμα εδώ και χρόνια ενώ κάποια άλλα είναι εντελώς νέα υλικά.

Δύο είναι οι παράγοντες που προσδίδουν τις ιδιότητες στα νανοϋλικά και τα διαφοροποιούν από τα υπόλοιπα υλικά: η αυξημένη ειδική επιφάνεια, και οι κβαντικές αλληλεπιδράσεις [13]. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να αλλάξουν ή να ενισχύσουν τις ιδιότητες όπως την δραστικότητα, τη δύναμη και τα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά. Καθώς ένα σωματίδιο μειώνεται σε μέγεθος, το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων βρίσκεται στην επιφάνεια του υλικού σε σύγκριση με τα άτομα που βρίσκονται στο εσωτερικό του. Έτσι, τα νανοσωματίδια παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερο εμβαδόν επιφανείας σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα σωματίδια. Το μέγεθος επηρεάζει τις αντιδράσεις κατάλυσης, δηλαδή μια δεδομένη μάζα του υλικού σε νανοσωματιδιακή μορφή θα είναι πολύ πιο αποτελεσματική από την ίδια μάζα του υλικού που αποτελείται από μεγαλύτερα σωματίδια.

Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του εμβαδού της επιφάνειας, τα κβαντικά αποτελέσματα μπορούν να αρχίσουν να κυριαρχούν στις ιδιότητες της ύλης καθώς το μέγεθος μειώνεται στο επίπεδο της νανοκλίμακας. Αυτά μπορούν να επηρεάσουν την οπτική, ηλεκτρική και μαγνητική συμπεριφορά των υλικών, ιδιαίτερα καθώς το μέγεθος των σωματιδίων μικραίνει αρκετά σε επίπεδο νανοκλίμακας. Υλικά που εκμεταλλεύονται

πλήρως τις ιδιότητες αυτές, περιλαμβάνουν τις κβαντικές τελείες, χρησιμοποιούνται στα λέιζερ από τον τομέα της οπτοηλεκτρονικής.

1.3.1. Σύνθεση νανοϋλικών

Το μέγεθος των νανοσωματιδίων σε νανοκλίμακα καθορίζει κατά κύριο λόγο τις ιδιότητές τους. Για το λόγο αυτό είναι φανερό ότι η σύνθεση νανοσωματιδίων είναι εξαιρετικά σημαντική, προκειμένου να αξιοποιηθούν οι πλεονεκτικές ιδιότητες που παρέχει το μέγεθός τους.

Αν και υπάρχουν αρκετοί κοινοί παράγοντες μεταξύ των διαφόρων συνθετικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή νανοσωματιδίων, εξακολουθούν να υπάρχουν μια σειρά από διαφορετικές ειδικές τεχνικές. Οι συνθετικοί μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για την παραγωγή νανοσωματιδίων περιλαμβάνουν τεχνικές όπως βομβαρδισμό με ιόντα (sputtering) [14, 15], χημική αποσύνθεση υπερήχων (sonochemical decomposition) [16], ανταλλαγή ιόντων (ion exchange) [17], εμφύτευση ιόντων (ion implantation) [18], μεθόδους sol – gel [19], χημική αναγωγή (chemical reduction) [20], ηλεκτροχημικές μεθόδους (electrochemical methods) [21] και μεθόδους με μικρογαλακτώματα [22, 23].

1.4. Επιστημονική εξέλιξη στον τομέα των νανοϋλικών

Παρακάτω γίνεται αναφορά σε ορισμένα παραδείγματα νανοϋλικών καθώς και στο εύρος των νανοεπιστημών που έχει ως στόχο την κατανόηση των ιδιοτήτων τους. Όπως αποδεικνύεται, η συμπεριφορά ορισμένων νανοϋλικών είναι καλά κατανοητή, ενώ άλλα παρουσιάζουν μεγαλύτερες προκλήσεις.

1.4.1. Νανοκλίμακα σε μία διάσταση

Λεπτές ταινίες, στιβάδες και επιφάνειες

Μονοδιάστατα νανοϋλικά, όπως λεπτές ταινίες (*thin films*) και κατασκευασμένες επιφάνειες, έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες σε τομείς όπως στην κατασκευή ηλεκτρονικών διατάξεων, τη χημεία και τη μηχανική. Στη βιομηχανία ολοκληρωμένων κυκλωμάτων πυριτίου, για παράδειγμα, πολλές διατάξεις βασίζονται σε λεπτές ταινίες για τη λειτουργία τους, και αποτελεί πλέον ρουτίνα ο έλεγχος του πάχους των ταινιών σε ατομικό επίπεδο. Μονοστιβάδες (στιβάδες που αποτελούνται από ένα είδος ατόμων ή μορίων) επίσης χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στη χημεία. Ο σχηματισμός και οι ιδιότητες των στιβάδων αυτών είναι εύλογα καλά κατανοητός από το ατομικό επίπεδο προς τα πάνω, ακόμη και σε αρκετά περίπλοκες στιβάδες (όπως τα λιπαντικά). Πρόοδοι έχουν γίνει στον έλεγχο της σύνθεσης και της ομαλότητας των επιφανειών, κατά την ανάπτυξη των ταινιών [24].

Κατασκευασμένες επιφάνειες με απαιτούμενες ιδιότητες, όπως η μεγάλη επιφάνεια ή η ειδική δραστικότητα χρησιμοποιούνται συνήθως σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, όπως σε κυψέλες καυσίμου και καταλύτες. Το μεγάλο εμβαδό επιφάνειας που επιτυγχάνεται από νανοσωματίδια, μαζί με την ικανότητά τους να συγκεντρώνονται σε μια επιφάνεια στήριξης, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε όλες τις από αυτές τις εφαρμογές.

Παρά το γεγονός ότι αντιπροσωπεύουν την επαυξημένη εξέλιξη, οι επιφάνειες με βελτιωμένες ιδιότητες θα πρέπει να βρουν εφαρμογές σε όλους τους τομείς χημικών προϊόντων και της ενέργειας. Τα οφέλη θα μπορούσαν να ξεπεράσουν την προφανή εξοικονόμηση χρημάτων και πόρων, επιτυγχάνοντας υψηλότερη δραστικότητα και μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε αντιδραστήρες και διαδικασίες διαχωρισμού, επιτρέποντας

την επεξεργασία σε μικρή κλίμακα (με τη χημική ουσία όσο το δυνατόν πιο κοντά στο σημείο χρήσης). Η χημική βιομηχανία βρίσκεται ήδη προς αυτή την κατεύθυνση. Μια άλλη χρήση θα μπορούσε να είναι η παραγωγή χημικών προϊόντων υψηλής αξίας, όπως τα φάρμακα, με επεξεργασία σε μικρή κλίμακα.

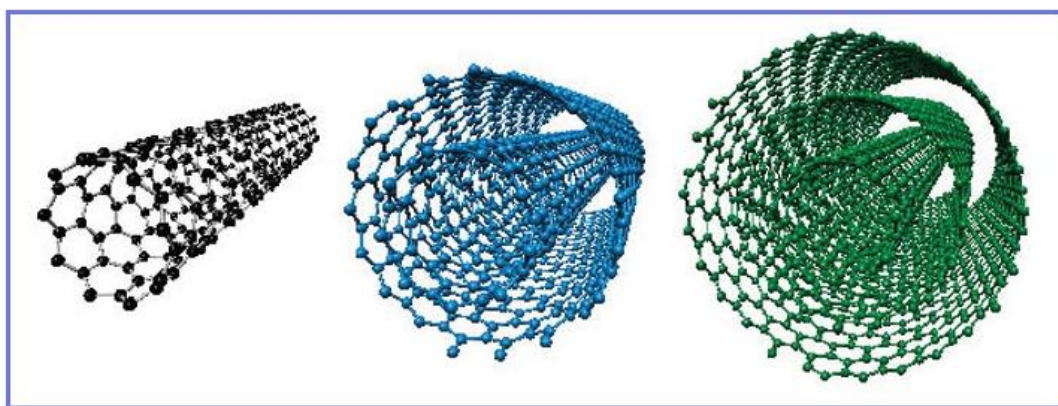
1.4.2. Νανοκλίμακα σε δύο διαστάσεις

Τα νανοϋλικά δύο διαστάσεων, όπως σωλήνες και νανοςύρματα έχουν δημιουργήσει μεγάλο ενδιαφέρον στην επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα, οι νέες ηλεκτρικές και μηχανικές ιδιότητές τους αποτελούν αντικείμενο έντονης έρευνας.

Νανοσωλήνες άνθρακα (carbon nanotubes)

Οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs) παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά από τον Sumio Iijima το 1991 [25]. Οι CNTs είναι εκτεταμένοι σωλήνες φύλλων γραφενίου με αναλογία μήκους-διαμέτρου 132.000.000:1, μεγαλύτερη από κάθε άλλο υλικό [26]. Υπάρχουν δύο τύποι CNTs: μονού τοιχώματος (ένας σωλήνας) ή πολλαπλών τοιχωμάτων (αρκετοί ομόκεντροι σωλήνες) (**Εικόνα 1.3**). Και οι δύο τύποι νανοσωλήνων έχουν διάμετρο λίγων νανομέτρων και μήκος αρκετών μικρομέτρων. Οι CNTs κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο μεταξύ των νανοϋλικών, λόγω των νέων χημικών και φυσικών ιδιοτήτων τους. Είναι μηχανικά πολύ ισχυροί [27], ευέλικτοι (γύρω από τον άξονά τους), και είναι εξαιρετικοί αγωγοί του ηλεκτρικού ρεύματος (η έλικα του φύλλου γραφενίου καθορίζει αν ο CNT είναι ημιαγωγός ή μέταλλο) [28]. Οι παραπάνω ιδιότητες δίνουν στα CNTs μια σειρά από πιθανές εφαρμογές: για παράδειγμα, σε νανοηλεκτρονικά, αισθητήρες και σε οθόνες συσκευών.

Οι CNTs είναι πλέον διαθέσιμοι στο εμπόριο σε περιορισμένες ποσότητες. Μπορούν να αναπτυχθούν με διάφορες τεχνικές, αλλά η επιλεκτική και ομοιόμορφη παραγωγή των CNTs με συγκεκριμένες διαστάσεις και φυσικές ιδιότητες δεν έχει ακόμη επιτευχθεί. Η πιθανή ομοιότητα σε μέγεθος και σχήμα μεταξύ των CNTs και των ινών αμιάντου έχει οδηγήσει σε ανησυχίες σχετικά με την ασφάλειά τους.



Εικόνα 1.3. Απεικόνιση CNTs μονού τοιχώματος (αριστερά), διπλού τοιχώματος (κέντρο) και τριπλού τοιχώματος (δεξιά).

Ανόργανοι νανοσωλήνες (inorganic nanotubes)

Ανόργανοι νανοσωλήνες και ανόργανα φουλλερένια - όπως είναι τα υλικά που βασίζονται σε πολυεπίπεδες ενώσεις όπως το διθειούχο μολυβδαίνιο ανακαλύφθηκαν λίγο μετά τους CNTs. Έχουν εξαιρετικές τριβολογικές ιδιότητες (λιπαντικά), αντοχή στις κρούσεις, καταλυτική δραστηριότητα και υψηλή ικανότητα στην αποθήκευση υδρογόνου και λιθίου [29]. Οι νανοσωλήνες οξειδίων (όπως διοξείδιο του τιτανίου) βρίσκουν εφαρμογή στην κατάλυση, τη φωτο-κατάλυση και την αποθήκευση ενέργειας [30].

Νανοσύρματα (nanowires)

Τα νανοσύρματα είναι πολύ λεπτά σύρματα ή γραμμικές συστοιχίες κβαντικών τελειών (dots), που σχηματίζονται από αυτο-συναρμολόγηση. Μπορούν να κατασκευαστούν από ένα ευρύ φάσμα υλικών. Νανοσύρματα ημιαγωγών κατασκευασμένα από πυρίτιο, νιτρίδιο του γαλλίου και φωσφορούχο ίνδιο, εμφανίζουν αξιοσημείωτα οπτικά, ηλεκτρονικά και μαγνητικά χαρακτηριστικά (για παράδειγμα, τα νανοσύρματα του διοξειδίου του πυριτίου μπορούν να κάμψουν το φως γύρω από πολύ κλειστές γωνίες) [31]. Τα νανοσύρματα έχουν δυνητικές εφαρμογές στην αποθήκευση δεδομένων υψηλής πυκνότητας, είτε ως μαγνητικές κεφαλές ανάγνωσης ή ως διαμορφωμένα αποθηκευτικά μέσα, καθώς και στις ηλεκτρονικές και οπτοηλεκτρονικές νανοσυσκευές. Η κατασκευή αυτών των νανοσυρμάτων στηρίζεται σε εξελιγμένες τεχνικές ανάπτυξης, οι οποίες περιλαμβάνουν διεργασίες αυτό-συναρμολόγησης (self-assembly processes), όπου τα ίδια τα άτομα τακτοποιούνται φυσικά για την ενίσχυση των επιφανειών, εναπόθεση χημικού ατμού (CVD) σε διαμορφωμένα υποστρώματα, ηλεκτρόλυση ή επίταξη μοριακής δέσμης (MBE).

Βιοπολυμερή

Η ποικιλία και το εύρος των περιοχών που αναγνωρίζουν τα βιοπολυμερή, όπως μόρια DNA, προσφέρουν ένα πλήθος δυνατοτήτων αυτο-οργάνωσης των νανοσυρμάτων σε πολύ πιο πολύπλοκες δομές. Επίσης προσφέρουν δυνατότητες για τη σύνδεση νανο-και βιοτεχνολογίας, για παράδειγμα, σε βιοσυμβατούς αισθητήρες και μικρούς, απλούς κινητήρες. Η αυτο-συναρμολόγηση των οργανικών νανοδομών σε κορμό (*backbone*) επιτυγχάνεται μέσω των ασθενών αλληλεπιδράσεων, όπως είναι οι δεσμοί υδρογόνου, υδρόφοβες, ή van der Waals αλληλεπιδράσεις (γενικά σε υδατικό περιβάλλον) και ως εκ

τούτου απαιτούνται αρκετά διαφορετικές στρατηγικές σύνθεσης, για παράδειγμα για τα CNTs. Ο συνδυασμός των μονοδιάστατων νανοδομών που αποτελούνται από βιοπολυμερή και ανόργανων ενώσεων δημιουργεί μια σειρά από επιστημονικές και τεχνολογικές δυνατότητες [32].

1.4.3. Νανοκλίμακα σε τρεις διαστάσεις

Νανοσωματίδια

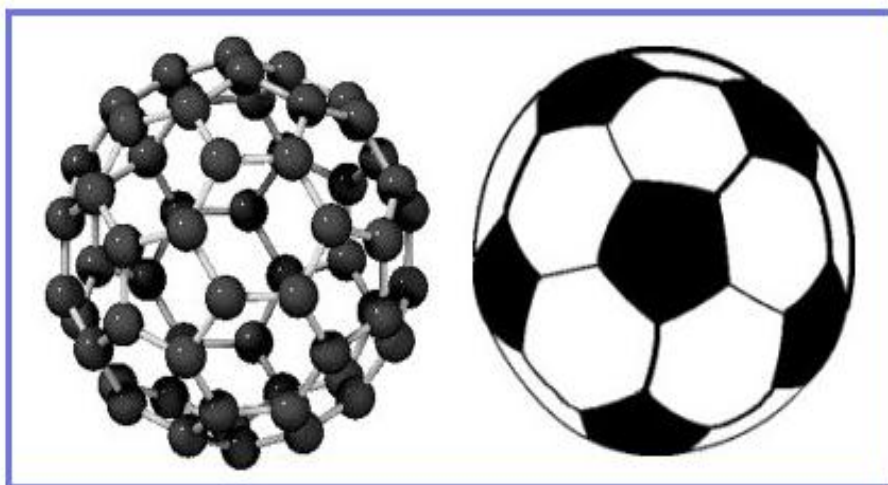
Τα νανοσωματίδια ορίζονται συχνά ως σωματίδια με διάμετρο μέχρι 100 nm [33]. Σύμφωνα με τους ορισμούς για τις νανοεπιστήμες και τις νανοτεχνολογίες, έχουμε χαρακτηρίσει ως τα νανοσωματίδια τα σωματίδια με διάμετρο μικρότερη από 100 nm που παρουσιάζουν καινούριες ή βελτιωμένες ιδιότητες σε σύγκριση με μεγαλύτερα σωματίδια του ίδιου υλικού. Τα νανοσωματίδια υφίστανται ευρέως στον φυσικό κόσμο: για παράδειγμα όπως τα προϊόντα των φωτοχημικών και ηφαιστειακών δραστηριοτήτων. Επίσης, έχουν δημιουργηθεί για χιλιάδες χρόνια ως προϊόντα της καύσης και πιο πρόσφατα από τις εξατμίσεις των οχημάτων.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα νανοσωματίδια παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον λόγω των νέων ιδιοτήτων (όπως χημική αντιδραστικότητα και οπτική συμπεριφορά) που παρουσιάζουν σε σύγκριση με μεγαλύτερα σωματίδια από τα ίδια υλικά [34]. Για παράδειγμα, το διοξείδιο του τιτανίου και οξείδιο του ψευδαργύρου γίνονται διαφανή σε νανοκλίμακα, ωστόσο είναι σε θέση να απορροφούν και αντανακλούν την υπεριώδη ακτινοβολία, και έχουν βρει εφαρμογή στα αντηλιακά [35]. Τα νανοσωματίδια έχουν ένα φάσμα πιθανών εφαρμογών: στο βραχυπρόθεσμο μέλλον σε νέα καλλυντικά, σε κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα και βαφές, ενώ μακροπρόθεσμα, θα εφαρμοστούν σε

στοχευμένες μεθόδους χορήγησης φαρμάκων, όπου θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παραδώσουν τα φάρμακα σε μία συγκεκριμένη θέση στο σώμα. Νανοσωματίδια μπορούν επίσης να τοποθετηθούν σε στιβάδες σε επιφάνειες, παρέχοντας μία μεγάλη επιφάνεια και ως εκ τούτου, αυξημένη δραστηριότητα, που σχετίζονται με ένα φάσμα των πιθανών εφαρμογών, όπως για παράδειγμα στην κατάλυση.

Φουλερένια (άνθρακας 60)

Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 ανακαλύφθηκε μια νέα κατηγορία υλικών άνθρακα, ο γνωστός πλέον άνθρακας 60 (C_{60}) [36]. Πρόκειται για σφαιρικά μόρια περίπου 1 nm σε διάμετρο, που αποτελούνται από 60 άτομα άνθρακα διατεταγμένα ως 20 εξάγωνα και 12 πεντάγωνα: διαμόρφωση ίδια με μπάλας ποδοσφαίρου (**Εικόνα 1.4**). Αρχικά ο C_{60} ονομάστηκε «Buckminsterfullerene» προς τιμήν του αρχιτέκτονα Buckminster Fuller, ο οποίος ήταν γνωστός για την κατασκευή γεωδαιτικών θόλων, ενώ ο όρος φουλερένια στη συνέχεια δίνεται σε κάθε κλειστό κλωβό του άνθρακα. Το 1990, αναπτύχθηκε μια τεχνική για να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες C_{60} , με θέρμανση ωμικών ράβδων γραφίτη υπό ατμόσφαιρα ηλίου [37]. Για τα φουλερένια προβλέπονται πολλές εφαρμογές, όπως σε ηλεκτρονικά κυκλώματα και ως μέσα διοχέτευσης φαρμακευτικών ουσιών.



Εικόνα 1.4. Η διάταξη των ατόμων του C_{60} . Η γεωμετρία των φουλερενίων αντιστοιχεί ακριβώς σε αυτή της μπάλας ποδοσφαίρου.

Δενδριμερή

Τα δενδριμερή είναι σφαιρικά πολυμερή μόρια, τα οποία σχηματίζονται μέσω μιας ιεραρχικής διαδικασίας αυτο-συναρμολόγησης σε νανοκλίμακα. Υπάρχουν πολλοί τύποι δενδριμερών. Τα μικρότερα είναι αρκετά νανόμετρα σε μέγεθος [38]. Δενδριμερή χρησιμοποιούνται σε συμβατικές εφαρμογές, όπως επικαλύψεις και μελάνια, αλλά έχουν επίσης μια σειρά από ενδιαφέρουσες ιδιότητες που μπορούν να οδηγήσουν σε νέες χρήσιμες εφαρμογές. Για παράδειγμα, τα δενδριμερή μπορούν να δράσουν ως μεταφορικά μόρια σε νανοκλίμακα και ως τέτοια προσφέρουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για την παράδοση των φαρμάκων. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για οικολογικό φιλτράρισμα του νερού, δεδομένης της ικανότητάς τους να παγιδεύουν μεταλλικά ιόντα.

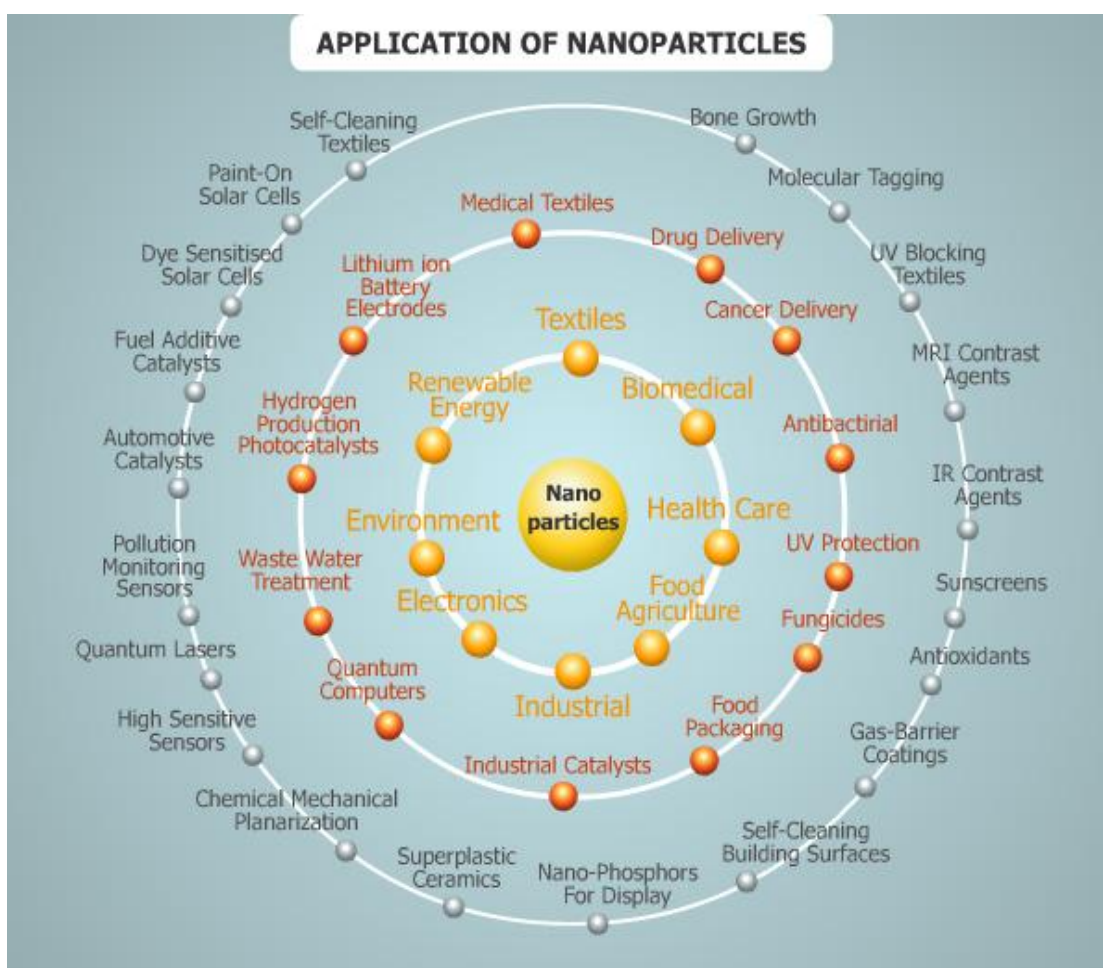
Κβαντικές τελείες (Quantum dots)

Τα νανοσωματίδια ημιαγωγών (κβαντικές τελείες) αποτελούσαν θεωρία στη δεκαετία του 1970 και δημιουργήθηκαν αρχικά στις αρχές του 1980 [39]. Αν ελαττωθεί αρκετά το μέγεθος των σωματιδίων ημιαγωγών, δημιουργούνται κβαντικά φαινόμενα, που περιορίζουν την ενέργεια των ηλεκτρονίων στα σωματίδια. Καθώς η ενέργεια είναι που σχετίζεται με το μήκος κύματος (ή το χρώμα), αυτό σημαίνει ότι η οπτικές ιδιότητες του σωματιδίου μπορεί να προσαρμοστούν ανάλογα με το μέγεθός του. Έτσι, τα σωματίδια μπορούν να εκπέμπουν ή να απορροφούν συγκεκριμένα μήκη κύματος (χρώματα) του φωτός, απλώς με τον έλεγχο του μεγέθους τους. Πρόσφατα, κβαντικές τελείες έχουν βρει εφαρμογές σε σύνθετα υλικά, φωτοβολταϊκά συστήματα [40] και στο φθορισμό βιολογικών σημάτων (για παράδειγμα στην οπτική απεικόνιση βιολογικών συστημάτων) [40], αξιοποιώντας ταυτόχρονα το μικρό μέγεθος του σωματιδίου και τα προσαρμοσμένα επίπεδα ενέργειας. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη χημεία οδήγησαν στη σύνθεση προστατευμένων- μονής στιβάδας και υψηλής ποιότητας- μονοδιάσπαρτες, κρυσταλλικές κβαντικές τελείες διαμέτρου 2nm, οι οποίες μπορούν να χειριστούν εύκολα ως ένα τυπικό χημικό αντιδραστήριο.

1.5. Εφαρμογές των νανοϋλικών

Σε αυτή την ενότητα γίνεται παράθεση κάποιων βασικών, σημερινών και δυνητικών μακροπρόθεσμων εφαρμογών των νανοϋλικών (

Εικόνα 1.5). Οι πιο πρόσφατες εφαρμογές αντιπροσωπεύουν τις εξελίξεις των υφιστάμενων τεχνολογιών: για παράδειγμα, η μείωση του μεγέθους των ηλεκτρονικών συσκευών.



Εικόνα 1.5. Σχηματική απεικόνιση των εφαρμογών των νανοσωματιδίων.

Αντηλιακά και καλλυντικά

Νανοσωματίδια διοξειδίου του τιτανίου και οξειδίου του ψευδαργύρου χρησιμοποιούνται σήμερα σε ορισμένα αντηλιακά, καθώς απορροφούν και αντανακλούν την υπεριώδη (UV) ακτινοβολία ενώ ταυτόχρονα είναι διαυγή και έτσι είναι πιο ελκυστικά για τον καταναλωτή. Νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου συναντώνται σε μερικά κραγιόν ως χρωστική ουσία [41]. Η χρήση των νανοσωματιδίων στα καλλυντικά έχει εγείρει μια σειρά από ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των καταναλωτών.

Σύνθετα υλικά

Μια σημαντική χρήση των νανοσωματιδίων και των νανοσωλήνων είναι σε σύνθετα υλικά, υλικά που συνδυάζουν ένα ή περισσότερα διαφορετικά συστατικά και τα οποία έχουν σχεδιαστεί για να παρουσιάζουν συνολικά οι καλύτερες ιδιότητες του κάθε συστατικού. Αυτή η πολύ-λειτουργικότητα δεν ισχύει μόνο για μηχανικές ιδιότητες, αλλά επεκτείνεται σε οπτικές, ηλεκτρικές και μαγνητικές. Επί του παρόντος, ίνες άνθρακα και δέσμες CNTs χρησιμοποιούνται σε πολυμερή για τον έλεγχο ή την βελτίωση της αγωγιμότητας, με εφαρμογές σε αντιστατικές συσκευασίες. Η χρήση μεμονωμένων CNTs σε σύνθετα υλικά είναι μια πιθανή μακροπρόθεσμη εφαρμογή. Σε ένα ιδιαίτερο είδος νανοςύνθετων, τα νανοσωματίδια δρουν ως μέσα πληρώσεως σε μία μήτρα, παράδειγμα, η αιθάλη που χρησιμοποιείται ως υλικό πληρώσεως για την ενίσχυση των ελαστικών των αυτοκινήτων.

Ανθεκτικότερα εργαλεία κοπής

Εργαλεία κοπής από νανοκρυσταλλικά υλικά, όπως το καρβίδιο του βολφραμίου, καρβίδιο τανταλίου και καρβίδιο τιτανίου, είναι πιο ανθεκτικά στη φθορά και τη διάβρωση, και έχουν μεγαλύτερο χρόνο ζωής σε σχέση με τα συμβατικά εργαλεία. Χρησιμοποιούνται κυρίως για την διάνοιξη τρυπών σε πλακέτες κυκλωμάτων.

Χρώματα

Ενσωματώνοντας νανοσωματίδια στα χρώματα θα μπορούσαν να βελτιωθούν οι επιδόσεις τους, για παράδειγμα καθιστώντας τα ελαφρύτερα και δίνοντάς τους διαφορετικές ιδιότητες. Επιχρίσματα μπογιάς («ελαφρύτερες»), που χρησιμοποιούνται για παράδειγμα σε αεροσκάφη, μπορούν να μειώσουν το βάρος τους, γεγονός που θα μπορούσε να είναι επωφέλες για το περιβάλλον. Μπορεί επίσης να καταστεί δυνατή η ουσιαστική μείωση του περιεχόμενου διαλύτη στα χρώματα, με περιβαλλοντικά οφέλη. Νέοι τύποι χρωμάτων, θα μπορέσουν να αναπτυχθούν, ανθεκτικοί στο θαλάσσιο περιβάλλον ώστε να αντικατασταθεί ο τριβουτυλοκαρβονικός (TBT), που ήδη χρησιμοποιείται και έχει αποδειχθεί πως έχει πολλές οικολογικές επιπτώσεις [42]. Η επεξεργασία των επιφανειών με αντι-ρυπαντικούς παράγοντες, θα βρει επίσης πολύτιμες εφαρμογές σε διαδικασίες, όπως η ανταλλαγή θερμότητας και θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξοικονόμηση ενέργειας. Αν οι ανθεκτικές αυτές επιστρώσεις καταφέρουν να παράγονται σε αρκετά χαμηλό κόστος θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ευρέως σε σωληνώσεις, για οικιακά και βιομηχανικά συστήματα νερού. Άλλες καινοτόμες και πιο μακροπρόθεσμες εφαρμογές των νανοσωματιδίων, αφορούν χρώματα που αλλάζουν χρώμα με απόκριση στις αλλαγές της θερμοκρασίας ή του χημικού περιβάλλοντος, ή τα

χρώματα που έχουν μειωμένη απορροφητικότητα υπερύθρου με συνέπεια να μειωθεί η απώλεια θερμότητας.

Κυψέλες καυσίμου

Οι κατασκευασμένες επιφάνειες είναι απαραίτητες σε κυψέλες καυσίμου, επειδή οι εξωτερικές ιδιότητες επιφανείας και η δομή του πόρου επηρεάζουν την απόδοσή τους. Το υδρογόνο που χρησιμοποιείται ως καύσιμο σε κυψέλες καυσίμου μπορεί να παραχθεί από υδρογονάνθρακες με κατάλυση, συνήθως σε έναν αντιδραστήρα άμεσα συνδεδεμένου με την κυψέλη καυσίμου. Η πιθανή χρήση νανο-κατασκευασμένων μεμβρανών ώστε να ενταθούν οι καταλυτικές διεργασίες θα μπορούσε να επιτρέψει την υψηλότερη απόδοση, των κυψελών καυσίμου. Αυτές θα μπορούσαν να δράσουν ως πηγές ηλεκτρικής ισχύος. Μπορεί τελικά να γίνει δυνατή η παραγωγή υδρογόνου από άλλες πηγές πλην των υδρογονανθράκων, που αποτελούν την πρώτη ύλη των καυσίμων μέχρι σήμερα [43].

Οθόνες

Οι μεγάλης επιφανείας και υψηλής φωτεινότητας, επίπεδες οθόνες, που χρησιμοποιούνται σε οθόνες τηλεοράσεων και οθόνες υπολογιστών, είναι η κινητήρια δύναμη της ανάπτυξης ορισμένων νανοϋλικών. Νανοκρυσταλλικά υλικά από σεληνιούχο ψευδάργυρο, θειούχο ψευδάργυρο, θειούχο κάδμιο και τελουριούχο μόλυβδο μπορούν να συντεθούν με τεχνικές sol-gel (μία διεργασία για κατασκευή κεραμικών και γυάλινων υλικών, με τη συμμετοχή της μετάβασης από ένα υγρό «sol» φάση σε μία στερεά φάση «gel») και αναμένεται να χρησιμοποιηθούν τα επόμενα χρόνια ως πηγές εκπομπής φωτός. Οι CNTs αποτελούν αντικείμενο έρευνας για οθόνες εκπομπής χαμηλής τάσεως. Η δύναμή

τους, η ευκρίνειά τους, η αγωγιμότητα και η αδράνειά τους, τους καθιστούν δυνητικά πολύ αποτελεσματικούς για μακράς διάρκειας εκπομπές.

Μπαταρίες

Με την ανάπτυξη των φορητών ηλεκτρονικών συσκευών (κινητά τηλέφωνα, συσκευές πλοήγησης, φορητούς υπολογιστές, αισθητήρες εξ αποστάσεως), υπάρχει μεγάλη ζήτηση για ελαφριές μπαταρίες με υψηλής πυκνότητας ενέργεια. Νανοκρυσταλλικά υλικά μπορούν να συντεθούν με τεχνικές sol-gel και να χρησιμοποιηθούν ως διαχωριστικές πλάκες σε ηλεκτρικές στήλες, λόγω της δομής τους (αεροτζέλ), η οποία μπορεί να παρέχει πολύ περισσότερη ενέργεια από τα συμβατικά υλικά. Μπαταρίες νικελίου-υδριδίων μετάλλου που κατασκευάζονται από νανοκρυσταλλικό νικέλιο και υδρίδια μετάλλων προβλέπεται να απαιτούν λιγότερο συχνές επαναφορτίσεις και να διαρκούν περισσότερο λόγω της μεγάλης τους επιφάνειας.

Καταλύτες

Σε γενικές γραμμές, τα νανοσωματίδια έχουν μεγάλη επιφάνεια, και ως εκ τούτου παρέχουν υψηλότερη καταλυτική δράση [44]. Είναι δυνατό να συντεθούν μεταλλικά νανοσωματίδια σε διάλυμα παρουσία μίας επιφανειοδραστικής ουσίας, ώστε να διαμορφωθούν μονοδιάσπαρτες ταινίες των νανοσωματιδίων – καταλύτη πάνω σε μία επιφάνεια. Αυτό επιτρέπει μεγαλύτερη ομοιογένεια στο μέγεθος και στη χημική δομή του καταλύτη, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μεγαλύτερη καταλυτική δραστηριότητα και την παραγωγή λιγότερων παραπροϊόντων. Είναι επίσης δυνατό να επιτευχθεί ευκολότερα η εκλεκτική δραστηριότητα [45]. Αυτοί οι καταλύτες θα είναι πολύ δραστικοί και έχουν θα

μεγαλύτερο χρόνο δράσης, οπότε θα μπορούσαν να βρουν εφαρμογή στον καθαρισμό αποβλήτων σε υδάτινα οικοσυστήματα.

1.6. Βιβλιογραφία

- [1] J. Jortner, C.N.R. Rao, Nanostructured advanced materials. Perspectives and directions, Pure Applied Chemistry, 74 (2002) 1491-1506.
- [2] R.P. Feynman, There's Plenty of Room at the Bottom, in: American Physical Society, Engineering and Science, California Institute of Technology (Caltech), 1959.
- [3] A.A. Date, V.B. Patravale, Current strategies for engineering drug nanoparticles, Current Opinion Colloid Interface, 9 (2004) 222-235.
- [4] B.E. Rabinow, Nanosuspensions in drug delivery, Nature Reviews Drug Discovery, 3 (2004) 785-796.
- [5] J.B.-A. B. Domènech, A. Alonso, J. Macanás, M. Muñoz and D. N. Muraviev Bifunctional Polymer-Metal Nanocomposite Ion Exchange Materials, Ion Exchange Materials, 2012.
- [6] J.v.E. M. L. Plumer, D. Weller, The Physics of Ultra-High-Density Magnetic Recording, Springer, Berlin, 2001.
- [7] O. Koper, I. Lagadic, K.J. Klabunde, Destructive adsorption of chlorinated hydrocarbons on ultrafine (nanoscale) particles of calcium oxide₂, Chemistry of Materials, 9 (1997) 838-848.
- [8] C.N.R. Rao, B.C. Satishkumar, A. Govindaraj, M. Nath, Nanotubes, Chemphyschem, 2 (2001) 78-105.
- [9] C. Buzea, I.I. Pacheco, K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases, 2 (2007) Mr17-Mr71.
- [10] D.L. LesliePelecky, R.D. Rieke, Magnetic properties of nanostructured materials, Chemistry of Materials, 8 (1996) 1770-1783.
- [11] C.B. Murray, C.R. Kagan, M.G. Bawendi, Synthesis and characterization of monodisperse nanocrystals and close-packed nanocrystal assemblies, Annual Review of Material Science, 30 (2000) 545-610.
- [12] Z.Y. Tang, N.A. Kotov, One-dimensional assemblies of nanoparticles: Preparation, properties, and promise, Advanced Materials, 17 (2005) 951-962.
- [13] E. Roduner, Size matters: why nanomaterials are different, Chemical Society Reviews, 35 (2006) 583-592.
- [14] A. Barnabe, A. Chapelle, L. Presmanes, P. Tailhades, Copper and iron based thin film nanocomposites prepared by radio frequency sputtering. Part I: elaboration and characterization of metal/oxide thin film nanocomposites using controlled in situ reduction process, Journal of Material Science, 48 (2013) 3386-3394.
- [15] S. Terauchi, N. Koshizaki, H. Umehara, Fabrication of Au Nanoparticles by Radiofrequency Magnetron Sputtering, Nanostructure Materials, 5 (1995) 71-78.
- [16] K. Okitsu, M. Murakami, S. Tanabe, H. Matsumoto, Catalytic behavior of Au core/Pd shell bimetallic nanoparticles on silica prepared by sonochemical and sol-gel processes, Chemical Letters, (2000) 1336-1337.
- [17] Y.A.K. Reddy, A.S. Reddy, P.S. Reddy, Effect of oxygen partial pressure on the properties of NiO-Ag composite films grown by DC reactive magnetron sputtering, Journal of Alloys and Compounds, 583 (2014) 396-403.
- [18] J. Wang, L.H. Zhang, X.D. Zhang, Y.Y. Shen, C.L. Liu, Synthesis, thermal evolution and optical properties of CuZn alloy nanoparticles in SiO₂ sequentially implanted with dual ions, Journal of Alloys Compounds, 549 (2013) 231-237.

- [19] J.S. Zhong, W.D. Xiang, Z.P. Chen, C.P. Xie, L. Luo, X.J. Liang, Microstructures and third-order optical nonlinearities of Cu₂In nanoparticles in glass matrix, *Journal of Alloys and Compounds*, 572 (2013) 137-144.
- [20] J.P. Li, Q.L. Yu, T.Z. Peng, Electrocatalytic oxidation of hydrogen peroxide and cysteine at a glassy carbon electrode modified with platinum nanoparticle-deposited carbon nanotubes, *Analytical Sciences*, 21 (2005) 377-381.
- [21] H. Hirai, Formation and Catalytic Functionality of Synthetic Polymer Noble Metal Colloid, *Journal of Macromolecular Science*, A13 (1979) 633-649.
- [22] P.C.H. Mitchell, A.J. Ramirez-Cuesta, S.F. Parker, J. Tomkinson, D. Thompsett, Hydrogen spillover on carbon-supported metal catalysts studied by inelastic neutron scattering. Surface vibrational states and hydrogen riding modes, *Journal of Physical Chemistry B*, 107 (2003) 6838-6845.
- [23] M. Ruta, N. Semagina, L. Kiwi-Minsker, Monodispersed Pd nanoparticles for acetylene selective hydrogenation: Particle size and support effects, *Journal of Physical Chemistry C*, 112 (2008) 13635-13641.
- [24] S.V.N.T. Kuchibhatla, A.S. Karakoti, D. Bera, S. Seal, One dimensional nanostructured materials, *Progress in Materials Science*, 52 (2007) 699-913.
- [25] S. Iijima, Helical Microtubules of Graphitic Carbon, *Nature*, 354 (1991) 56-58.
- [26] X.S. Wang, Q.Q. Li, J. Xie, Z. Jin, J.Y. Wang, Y. Li, K.L. Jiang, S.S. Fan, Fabrication of Ultralong and Electrically Uniform Single-Walled Carbon Nanotubes on Clean Substrates, *Nano Letters*, 9 (2009) 3137-3141.
- [27] M.F. Yu, O. Lourie, M.J. Dyer, K. Moloni, T.F. Kelly, R.S. Ruoff, Strength and breaking mechanism of multiwalled carbon nanotubes under tensile load, *Science*, 287 (2000) 637-640.
- [28] X. Lu, Z.F. Chen, Curved π -conjugation, aromaticity, and the related chemistry of small fullerenes ($< C_{60}$) and single-walled carbon nanotubes, *Chemical Reviews*, 105 (2005) 3643-3696.
- [29] R. Tenne, C.N.R. Rao, Inorganic nanotubes, *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 362 (2004) 2099-2125.
- [30] S.I. Na, S.S. Kim, W.K. Hong, J.W. Park, J. Jo, Y.C. Nah, T. Lee, D.Y. Kim, Fabrication of TiO₂ nanotubes by using electrodeposited ZnO nanorod template and their application to hybrid solar cells, *Electrochimica Acta*, 53 (2008) 2560-2566.
- [31] Y.M. Niquet, D.C. Mojica, Quantum dots and tunnel barriers in InAsOInP nanowire heterostructures: Electronic and optical properties, *Physical Review B*, 77 (2008).
- [32] L. Petersson, K. Oksman, Biopolymer based nanocomposites: Comparing layered silicates and microcrystalline cellulose as nanoreinforcement, *Composites Science and Technology*, 66 (2006) 2187-2196.
- [33] C.G. Granqvist, R.A. Buhrman, J. Wyns, A.J. Sievers, Far-Infrared Absorption in Ultrafine Al Particles, *Physical Review Letters*, 37 (1976) 625-629.
- [34] Y.L. Hewakuruppu, L.A. Dombrovsky, C.Y. Chen, V. Timchenko, X.C. Jiang, S. Baek, R.A. Taylor, Plasmonic "pump-probe" method to study semi-transparent nanofluids, *Applied Optics*, 52 (2013) 6041-6050.
- [35] S.A. Wissing, R.H. Muller, The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity - in vivo study, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56 (2003) 67-72.
- [36] H.W. Kroto, J.R. Heath, S.C. O'Brien, R.F. Curl, R.E. Smalley, C-60 - Buckminsterfullerene, *Nature*, 318 (1985) 162-163.

- [37] W. Kratschmer, L.D. Lamb, K. Fostiropoulos, D.R. Huffman, Solid C-60 - a New Form of Carbon, *Nature*, 347 (1990) 354-358.
- [38] R.W.J. Scott, O.M. Wilson, R.M. Crooks, Synthesis, characterization, and applications of dendrimer-encapsulated nanoparticles, *Journal of Physical Chemistry B*, 109 (2005) 692-704.
- [39] M.A. Reed, J.N. Randall, R.J. Aggarwal, R.J. Matyi, T.M. Moore, A.E. Wetsel, Observation of Discrete Electronic States in a Zero-Dimensional Semiconductor Nanostructure, *Physical Review Letters*, 60 (1988) 535-537.
- [40] R.D. Schaller, V.I. Klimov, High efficiency carrier multiplication in PbSe nanocrystals: Implications for solar energy conversion, *Phys Rev Lett*, 92 (2004).
- [41] R. Anselmann, Nanoparticles and nanolayers in commercial applications, *Journal of Nanoparticle Research*, 3 (2001) 329-336.
- [42] S. Murata, S. Takahashi, T. Agusa, N.J. Thomas, K. Kannan, S. Tanabe, Contamination status and accumulation profiles of organotins in sea otters (*Enhydra lutris*) found dead along the coasts of California, Washington, Alaska (USA), and Kamchatka (Russia), *Marine Pollution Bulletin*, 56 (2008) 641-649.
- [43] K.Y. Chan, J. Ding, J.W. Ren, S.A. Cheng, K.Y. Tsang, Supported mixed metal nanoparticles as electrocatalysts in low temperature fuel cells, *Journal of Materials Chemistry*, 14 (2004) 505-516.
- [44] M.A. El-Sayed, Catalysis by metallic nanoparticles, the good and the bad, *Abstracts of Papers of the American Chemistry Society*, 221 (2001) U476-U476.
- [45] P. Maki-Arvela, J. Hajek, T. Salmi, D.Y. Murzin, Chemoselective hydrogenation of carbonyl compounds over heterogeneous catalysts, *Applied Catalysis A-General*, 292 (2005) 1-49.

Κεφάλαιο 2

Εφαρμογή των νανοσωματιδίων στην κατάλυση

2.1. Εισαγωγή στην κατάλυση

Η κατάλυση ως ένας διεπιστημονικός κλάδος διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της χημείας και των βιομηχανικών διεργασιών. Σήμερα, περισσότερο από το 90% όλων των εμπορικά παραγόμενων χημικών προϊόντων και σχεδόν όλων των υγρών καυσίμων χρησιμοποιούν καταλύτες σε κάποιο στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Υπάρχουν αρκετοί τομείς στους οποίους οι καταλύτες παίζουν σημαντικό ρόλο, συμπεριλαμβανομένης της επεξεργασίας τροφίμων, της παραγωγής χημικών προϊόντων, στη μεταποίηση της ενέργειας και στο περιβάλλον. Αυτό σημαίνει ότι η κατάλυση είναι ζωτικής σημασίας τεχνολογία στον σημερινό κόσμο. Σύμφωνα με ένα άρθρο του 2002, το οποίο τονίζει τον αντίκτυπο της κατάλυσης στην οικονομία των Ηνωμένων Πολιτειών “το ένα τρίτο του εθνικού ακαθάριστου προϊόντος στις ΗΠΑ περιλαμβάνει μια καταλυτική διαδικασία κάπου στην αλυσίδα παραγωγής” [1]. Η βιομηχανία των καταλυτών μόνο, επιφέρει πάνω από 10 δισεκατομμύρια δολάρια από τα έσοδα των πωλήσεων στους τομείς της διύλισης, των χημικών προϊόντων και του πολυμερισμού. Καταλυτικές αντιδράσεις χρησιμοποιούνται ήδη από την αρχαιότητα, π.χ. η ζύμωση του σακχάρου για την παραγωγή αιθανόλης είναι μια αντίδραση που καταλύεται από ένζυμα (βιοκαταλύτες), που χρησιμοποιείται από πάντα για την παραγωγή κρασιού. Ωστόσο, οι θεμελιώδεις αρχές της κατάλυσης δεν αναγνωρίστηκαν κατά τα πρώτα χρόνια. Η πραγματική επιστημονική ανάπτυξη της κατάλυσης άρχισε πριν από περίπου δύο αιώνες.

Ο όρος «κατάλυση» προέρχεται από το ελληνικό ρήμα «καταλύειν» και εισήχθη ήδη από το 1835 από τον Berzelius προκειμένου να εξηγήσει διάφορες αντιδράσεις αποσύνθεσης και μετασχηματισμού [2]. Ωστόσο, ο ορισμός που εξακολουθεί να ισχύει σήμερα οφείλεται στον Ostwald [3]: «ένας καταλύτης επιταχύνει μια χημική αντίδραση,

χωρίς να επηρεάζει τη θέση της ισορροπίας». Εκτός από την επιτάχυνση αντιδράσεων, οι καταλύτες έχουν και μια άλλη σημαντική ιδιότητα: μπορούν να επηρεάσουν την εκλεκτικότητα των χημικών αντιδράσεων. Αυτό σημαίνει ότι εντελώς διαφορετικά προϊόντα μπορούν να ληφθούν από ένα δεδομένο υλικό έναρξης με τη χρήση διαφόρων καταλυτικών συστημάτων.

Οι τρεις τομείς της κατάλυσης είναι η ετερογενής κατάλυση όπου ο καταλύτης και τα αντιδρώντα είναι σε διαφορετικές φυσικές φάσεις, η ομογενής κατάλυση όπου όλες οι ενώσεις ή τουλάχιστον μία από αυτές αναμιγνύονται με τον καταλύτη [4] και η βιοκατάλυση που πραγματοποιείται από ένζυμα. Κατά τη διάρκεια του εικοστού αιώνα, οι χημικοί κατάφεραν σημαντικά επιτεύγματα στον τομέα της ετερογενούς κατάλυσης [5], ενώ στην ομογενή κατάλυση [6] σημειώθηκε πρόοδος μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο (υδροφορμυλίωση) και ιδιαίτερα από τις αρχές της δεκαετίας του '60 (υδρογόνωση). Η ετερογενής κατάλυση είναι πιο διαδεδομένη στον τομέα της βιομηχανίας με περίπου 85% των βιομηχανικών καταλύσεων να είναι ετερογενείς. Ο σχετικά εύκολος διαχωρισμός των προϊόντων καθώς και η ανακύκλωση του καταλύτη, είναι οι βασικότεροι λόγοι που την διαφοροποιούν και την καθιστούν σε πλεονεκτική θέση έναντι της ομογενούς κατάλυσης [7]. Η ομογενής κατάλυση παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα όταν απαιτείται υψηλότερη εκλεκτικότητα (χημειο-, τοπο- και εναντιοεκλεκτικότητα), ενώ συνήθως πραγματοποιείται σε πολύ πιο ήπιες συνθήκες [8]. Ωστόσο, το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της ομογενούς κατάλυσης είναι η κατανόηση σε μοριακό επίπεδο όλων των σταδίων του μηχανισμού της αντίδρασης και της δράσης του καταλύτη. Τα μόρια τις περισσότερες φορές μπορούν να χαρακτηριστούν με απλές φασματοσκοπικές τεχνικές [7].

Η κατάλυση προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην οργανική σύνθεση που επιφέρουν καλύτερο στρατηγικό σχεδιασμό με λιγότερα συνθετικά βήματα, χαμηλότερο

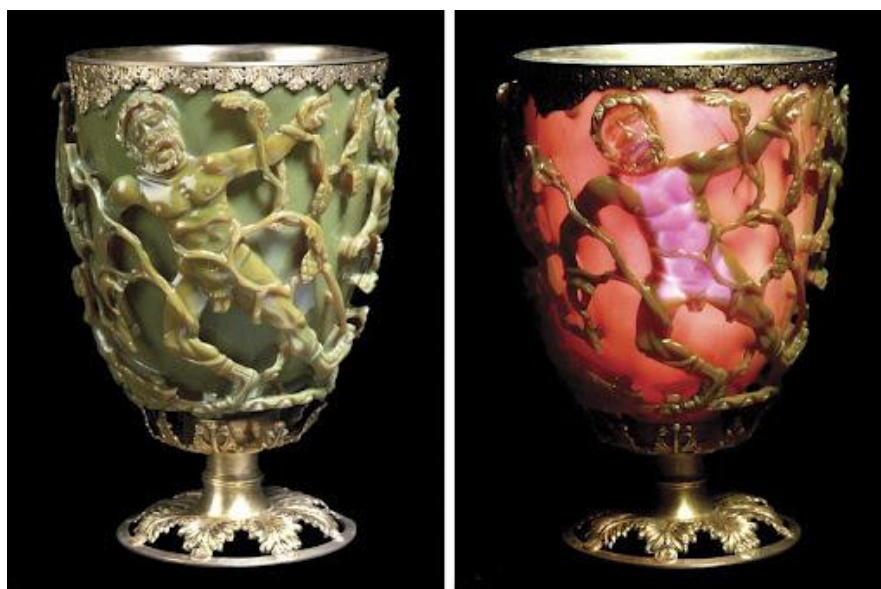
κόστος, υψηλότερη απόδοση, υψηλότερη εκλεκτικότητα, υψηλότερη οικονομία ατόμων και χαμηλότερη κατανάλωση ενέργειας [9]. Εξυπηρετούν επομένως βασικές αρχές της «Πράσινης Χημείας». Καθώς η κατάλυση εξελίσσεται συνεχώς, γίνεται όλο και πιο εμφανές, ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην «πράσινη χημεία» και συνεπώς στην ουσιαστική μείωση της ρύπανσης που προκαλείται από τα ανεπιθύμητα παραπροϊόντα των διυλίσεων και των χημικών διεργασιών [10].

Η *‘Πράσινη Κατάλυση’* που αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια απαιτεί καταλύτες σχετικά φιλικούς προς το περιβάλλον, που είναι σχεδιασμένοι για την εύκολη απομάκρυνση από το μέσο αντιδράσεως και ανακύκλωση, πολλές φορές με πολύ υψηλή απόδοση. Αυτές οι απαιτητικές συνθήκες ανοίγουν ένα νέο πεδίο έρευνας για την ανάπτυξη καταλυτών στην διεπαφή (interface) μεταξύ ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης, εκπληρώνοντας έτσι όλους τους περιορισμούς που είχαν τεθεί τις προηγούμενες δεκαετίες από τους επιστήμονες σε κάθε τομέα της κατάλυσης ξεχωριστά. Η σημαντική γνώση που αποκτήθηκε κατά τις τελευταίες δεκαετίες στην διεπιφάνεια της ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης, στην διφασική κατάλυση και στην κατάλυση με μη-κλασικές συνθήκες (χωρίς διαλύτη, υδατικό περιβάλλον, χρήση ιοντικών υγρών, χημεία φθορίου, μικρογαλακτώματα, μικκύλια, αντίστροφα μικκύλια, κυστίδια, επιφανειοδραστικές ουσίες, αερογέλες, πολυμερή ή δενδριμερή, χρήση μικροκυμάτων ή υπερήχων) συμβάλλουν στη δημιουργία των επιθυμητών βελτιστοποιημένων καταλυτικών συστημάτων [11].

2.2. Νανοκατάλυση

2.2.1. Ιστορική αναδρομή για τα νανοσωματίδια και τις καταλυτικές τους εφαρμογές

Διαλυτά νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) ήταν γνωστά πριν από περίπου δύο χιλιάδες χρόνια και χρησιμοποιούνταν ως χρωστικές για αισθητικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Όσον αφορά τα υλικά, χρησιμοποιούνταν από τους αρχαίους χρόνους για να δώσουν ρουμπινί χρώμα στο γυαλί, καθώς και για το χρωματισμό κεραμικών, όπως για παράδειγμα το διάσημο κύπελλο του Λυκούργου (χρονολογείται από τον 4ο αιώνα μ.Χ., Βρετανικό Μουσείο) [12] (Εικόνα 2.1).



Εικόνα 2.1. Το Κύπελλο του Λυκούργου – αριστερά στη σκιά και δεξιά κοντά σε φως.

Η σύγχρονη μέθοδος παρασκευής νανοσωματιδίων είναι εμπνευσμένη από την μέθοδο του Faraday (150 χρόνια πριν), ο οποίος απέδειξε το σχηματισμό των ερυθρών

διαλυμάτων AuNPs με αναγωγή τετραχλωροχρυσικού ανιόντος $[\text{AuCl}_4]^-$ χρησιμοποιώντας φωσφόρο ως αναγωγικό μέσο [13]. Η εν λόγω στρατηγική διαδόθηκε από την ομάδα του Brust το 1994 [14], οι οποίοι χρησιμοποίησαν NaBH_4 , για την αναγωγή πρόδρομων μεταλλικών ουσιών, όπως το HAuCl_4 σε ένα διφασικό σύστημα οργανικού διαλύτη σε νερό, σε περίσσεια $[\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_4]\text{Br}$. Στο παραπάνω σύστημα πρόσθεσαν μία θειόλη, η οποία σταθεροποιεί τα νανοσωματίδια όπως ακριβώς ένας θειολικός υποκαταστάτης. Με τον ίδιο τρόπο, ο Caruso ανέφερε τη σύνθεση και τη σταθεροποίηση των νανοσωματιδίων παλλαδίου (PdNPs) χρησιμοποιώντας Na_2PdCl_4 και 4-διμεθυλαμινο-πυριδίνη [15]. Από το 1980, μεταλλικά άλατα, με ένα μοριακό σταθεροποιητή και έναν αναγωγέα, έχουν χρησιμοποιηθεί από τον Bönemann, όπως παρουσιάζονται στην παρακάτω εξίσωση (Εξίσωση 1).



M = Group 8-10, X = Cl or Br, R = C_{4-12} alkyl, $\text{Red} = \text{M}'\text{H}$,
 $\text{M}' = (\text{H}, \text{Li}, \text{LiBEt}_3, \text{NaBEt}_3, \text{KBEt}_3)$

Εξίσωση 1.

Ο Bönemann και η ομάδα του επανεξέτασαν αυτές τις πρωτοποριακές μελέτες καθώς και τις πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της κατάλυσης τόσο σε ομογενείς όσο και σε ετερογενείς αντιδράσεις. Οι τυπικά επιτυχημένες καταλυτικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν την υδρογόνωση των δεσμών $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$ και $\text{C}=\text{N}$, την αναγωγή του δεσμού $\text{N}=\text{O}$ και τη δημιουργία δεσμών $\text{C}-\text{C}$ (αντίδραση Suzuki) [16]. Η χρήση μεταλλικών νανοσωματιδίων ως ηλεκτροκαταλύτες (δηλαδή σε καταλυτικές αντιδράσεις ανοδικής οξείδωσης ή καθοδικής αναγωγής) επίσης εξετάστηκε από τον Bönemann, με

στόχο την εφαρμογή τους σε κυψέλες καυσίμων όπου ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων μετάλλων παρέχει θετική συνέργεια στην καταλυτική ενεργοποίηση.

Μία διαφορετική συνθετική μέθοδος νανοσωματιδίων χρησιμοποιεί την θερμική αποσύνθεση (thermal decomposition) των μεταλλικών προδρόμων υπό την μορφή, για παράδειγμα, μεταλλικών καρβονυλίων (Fe, Co, Ni, Ru, Rh, Ir) παρουσία σταθεροποιητικών πολυμερών [17]. Άλλα μεταλλικά σύμπλοκα μηδενικού σθένους όπως $M(dba)_2$ και $M_2(dba)_3$ ($M = Pd, Pt$, dba = Dibenzylideneacetone) αναφέρθηκαν το 1970 από τους Takahash Y et al [18], ενώ το 1991 η ομάδα του Gallezot παρήγαγε αποτελεσματικούς καταλύτες νανοσωματιδίων με αντίδραση υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου H_2 ή μονοξειδίου του άνθρακα CO [19]. Η ομάδα των Bradley-Chaudret έχει κάνει αναφορά στην υδρογόνωση των συμπλόκων μηδενικού σθένους των ολεφινικών υποκαταστατών ήδη από το 1992 [20]. Η τεχνική ατμοποίησης μετάλλων (metal-vapor technique), που ήταν ιδανική θεωρητικά (αλλά όχι πρακτικά), αναπτύχθηκε πρώτη φορά από τους Roginski και Schalnikoff και έγινε γνωστή στις μέρες μας από τις εργασίες της ομάδας των Green, Timms και Ozin. Στην δεκαετία του 1980 πραγματοποιήθηκαν πολυάριθμες φυσικές συνθετικές τεχνικές, όπως ηλεκτροχημείας από τον Reetz [21], για τη σύνθεση μεταλλικών νανοσωματιδίων που χρησιμοποιήθηκαν εν συνεχεία στην κατάλυση.

Ήδη από το δέκατο ένατο αιώνα είναι γνωστό ότι ο τομέας της φωτογραφίας περιλαμβάνει νανοσωματίδια αργύρου (AgNPs) όπου καταλύουν την αποσύνθεση του υπεροξειδίου του υδρογόνου χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια λευκόχρυσου (PtNPs). Καταλυτικές μελέτες με καταλύτες μεταλλικά νανοσωματίδια έγιναν δημοφιλείς κατά το δεύτερο μισό του εικοστού αιώνα, σε μια μικρή αλλά σημαντική ομάδα αντιδράσεων, όπως η υδρογόνωση, η υδροπυριτίωση (hydrosilylation), η ενυδάτωση ακορέστων

οργανικών υποστρωμάτων και σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της φωτοκαταλυτικής υδρογόνωσης. Το 1940 σημειώθηκαν πρωτοποριακές εφαρμογές των νανοσωματιδίων στην καταλυτική αντίδραση αναγωγής του νιτροβενζολίου, το 1970 στην μεταφορά ατόμων οξυγόνου μεταξύ βενζολίου και κυκλοεξανίου και στη μεταφορά ατόμων οξυγόνου μεταξύ μονοξειδίου και διοξειδίου του άνθρακα χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια χρυσού [22]. Στη συνέχεια, η περίφημη μελέτη του Haruta σχετικά με την οξείδωση του CO από O₂, καταλυόμενη από νανοσωματίδια χρυσού σε χαμηλές θερμοκρασίες ήταν μια πραγματική επανάσταση, και οδήγησε στην κατανόηση ότι η χρήση καταλυτών μεγέθους λίγων μόνο νανομέτρων ήταν καθοριστικής σημασίας [23]. Στη δεκαετία του 1970, νανοσωματίδια χρυσού χρησιμοποιούνται στην κατάλυση ολεφινών [24, 25]. Η συνεισφορά του Hirai στη δεκαετία του '70 και του '80 ήταν ιδιαίτερα σημαντική με τη χρήση των RhNPs, τα οποία παράχθηκαν χρησιμοποιώντας υδατική μεθανόλη ή NaOH σε μεθανόλη ως αναγωγικό παράγοντα για το RhCl₃ · 3H₂O, παράγοντας νανοσωματίδια ροδίου σταθεροποιημένα με PVP, τα οποία ήταν πιο δραστικά από τα προηγούμενα RhNPs / PVA λόγω μείωσης του μεγέθους των νανοσωματιδίων σε ένα ή μόνο λίγα νανόμετρα [25]. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 αποδείχτηκε η ικανότητα υδρογόνωσης ακορέστων υποστρωμάτων από μικκύλια νανοσωματιδίων [26]. Η σύνθεση νανοσωματιδίων σε περιορισμένο περιβάλλον, όπως μικρογαλακτώματα, μικκύλια, αντίστροφα μικκύλια και κυστίδια (vesicles), αποτέλεσε καινοτομία στις αρχές του 1980 [27]. Στις αρχές της δεκαετίας του '90 ερευνάται διεξοδικά η χρήση στην κατάλυση, διμεταλλικών νανοσωματιδίων και πολυμερών. Αυτή τη δεκαετία άρχισε η εκτεταμένη χρήση των νανοσωματιδίων σε καταλυτικές μελέτες, ειδικά σε καταλύσεις οξειδοαναγωγής, φωτοκατάλυσης (φωτογραφία, υδρογόνωση των αλκενίων, αλκινίων και CO₂) [28, 29], υδρογόνωσης ακόρεστων υποστρωμάτων και οξείδωσης [30]. Τα

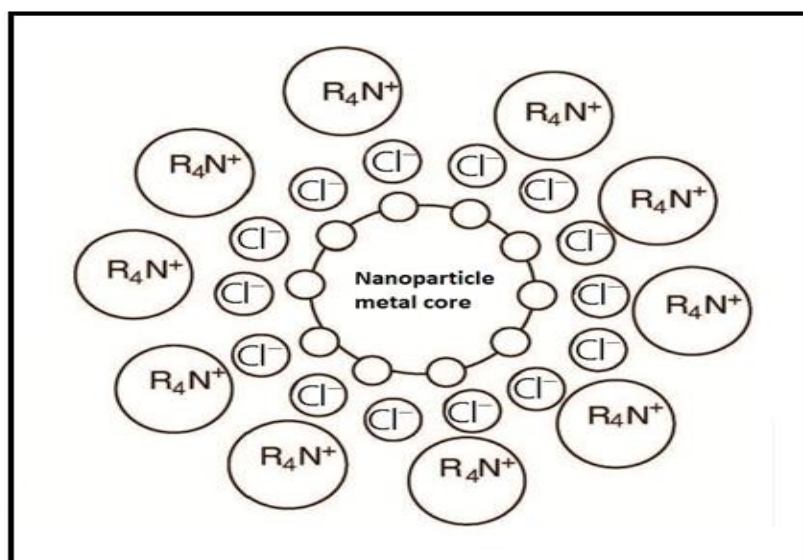
νανοσωματίδια χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορες αντιδράσεις υδρογόνωσης και αντιδράσεις σύζευξης C-C, όπως οι αντιδράσεις Heck μεταξύ ακρυλικού βουτυλίου και ιωδοβενζολίου ή αρυλοβρωμιδίων και στυρενίου.

Τα πρώτα χρόνια του εικοστού πρώτου αιώνα παρατηρείται εκθετική αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων στο πεδίο των νανοσωματιδίων με στόχο την (i) βελτίωση της δραστηριότητας και εκλεκτικότητας του καταλύτη και (ii) την κατανόηση των καταλυτικών μηχανισμών [11]. Οι τρόποι σύνθεσης των νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται στην κατάλυση ποικίλουν και περιλαμβάνουν τεχνικές όπως εμποτισμό (impregnation) [31], συν – καθίζηση (co – precipitation) [32], εναπόθεση - καθίζηση (deposition - precipitation) [33], sol-gel [34], οργανομεταλλική εναπόθεση σε αέρια φάση (gas - phase organometallic deposition) [35], με υπερήχους (sonochemical) [36], μικρογαλάκτωμα [37], φωτοαποδόμηση (laser ablation), ηλεκτροχημεία, και cross – linking [38]. Το πεδίο των μεταλλικών νανοσωματιδίων στην κατάλυση εξαπλώνεται τώρα σε διάφορες κατευθύνσεις γύρω από την διεπαφή μεταξύ ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης, με αμοιβαία οφέλη.

Εν προκειμένω, η χρήση των μεταλλικών νανοσωματιδίων (MNPs) στην κατάλυση [39] είναι καθοριστικής σημασίας, δεδομένου ότι βρίσκεται στα σύνορα μεταξύ ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης, με το ενδιαφέρον να είναι στραμμένο στην ανάκτηση και την επαναχρησιμοποίηση των καταλυτών. Το μέγεθος των μεταλλικών νανοσωματιδίων κυμαίνεται από ένα νανόμετρο έως μερικές δεκάδες ή εκατοντάδες νανομέτρων, αλλά στην κατάλυση είναι πιο ενεργά τα νανοσωματίδια με μικρή διάμετρο, δηλαδή αυτά που περιέχουν μερικές δεκάδες ή εκατοντάδες άτομων [40]. Οι μηχανισμοί που αφορούν τα μεταλλικά νανοσωματίδια σε καταλυτικές αντιδράσεις είναι πολύ πιο δύσκολο να διερευνηθούν, ωστόσο, από εκείνες στις οποίες συμμετέχουν μονομεταλλικοί καταλύτες, και το μέγεθος και το σχήμα των νανοκαταλυτών αποτελούν βασικούς παράγοντες για την

κατανόηση των καταλυτικών βημάτων. Τα ίδια μεταλλικά νανοσωματίδια μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως καταλύτες σε ομογενή συστήματα ή εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ετερογενή συστήματα πάνω σε επιφάνειες σίλικας, αλουμίνας, ή οξειδίων του άνθρακα. Επειδή το πεδίο της κατάλυσης με μεταλλικά νανοσωματίδια περιλαμβάνει τόσο την ομογενή όσο και την ετερογενή κατάλυση, οι καταλύτες αυτοί χαρακτηρίζονται ενίοτε και ‘ημι-ετερογενείς’ (semi-heterogeneous) [41].

Η σταθεροποίηση των μεταλλικών νανοσωματιδίων κατά τη σύνθεσή τους μπορεί να είναι ηλεκτροστατική, στερική (steric), ηλεκτροστερική (electrosteric-συνδυασμός στερικής και ηλεκτροστατικής) (**Εικόνα 2.2**), ή με υποκαταστάτες (ligands) [15, 42]. Η σύνθεση μεταλλικών νανοσωματιδίων μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί από σύμπλοκα μετάλλων.



Εικόνα 2.2. Ηλεκτροστερική σταθεροποίηση των νανοσωματιδίων με ένα επιφανειοδραστικό. Τα ιόντα των αλογόνων βρίσκονται σε μικρή απόσταση από τη θετικά φορτισμένη επιφάνεια των νανοσωματιδίων και περιβάλλονται στερικώς από τα ογκώδη κατιόντα του τετραβουτυλαμμωνίου [43].

2.2.2. Νανοκατάλυση - Γενικά

Η Νανοκατάλυση είναι από τα πιο ενδιαφέροντα πεδία που έχουν προκύψει στον τομέα της Νανοτεχνολογίας. Ο πρωταρχικός στόχος είναι ο έλεγχος των χημικών αντιδράσεων που επιτυγχάνεται με αλλαγή του μεγέθους, των διαστάσεων, της χημικής σύνθεσης και της μορφολογίας του κέντρου αντίδρασης [44]. Η προσέγγιση αυτή δημιουργεί νέες δυνατότητες στο σχεδιασμό νανοκαταλυτών με διακριτά και ελεγχόμενα χαρακτηριστικά, όπως δραστικότητα και εκλεκτικότητα.

Όπως υποδεικνύεται από τον ορισμό, ένας νανοκαταλύτης είναι μια ουσία ή υλικό με καταλυτικές ιδιότητες που έχει τουλάχιστον μία διάσταση σε νανοκλίμακα είτε εξωτερικά είτε από την άποψη της εσωτερικής δομής. Ειδικότερα, οι καταλύτες που δρουν σε ατομική κλίμακα ορίζονται ως νανοκαταλύτες [45].

Οι νανοκαταλύτες είναι κάποιες φορές πιο αποτελεσματικοί από ότι οι συμβατικοί καταλύτες για δύο λόγους. Πρώτον, το εξαιρετικά μικρό τους μέγεθος (συνήθως 10-80 nm) προσφέρει μία άριστη αναλογία εμβαδού επιφανείας - όγκου. Επιπλέον, όταν τα υλικά κατασκευάζονται σε ατομική κλίμακα, παρουσιάζουν ιδιότητες που δεν παρατηρούνται στα αντίστοιχα υλικά μεγαλύτερου μεγέθους.

2.2.3. Νανοκατάλυση και πράσινη χημεία

Είναι γενικά παραδεκτό ότι ο απώτερος στόχος των μελετών στο πεδίο της νανοκατάλυσης είναι η ανάπτυξη και η λεπτομερής κατανόηση των καταλυτικών συστημάτων, ώστε να καταστεί δυνατός ο σχεδιασμός νανοϋλικών, που θα χρησιμοποιηθούν ως ετερογενείς καταλύτες και θα συμβάλλουν σε διεργασίες πράσινης χημείας. Ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα στον τομέα αυτό είναι η απόδοση του

καταλύτη (π.χ. δραστικότητα και η εκλεκτικότητα), η οποία επηρεάζεται από το σχήμα, το μέγεθος, τη σύνθεση και τη δομή της δραστικής ουσίας, καθώς και το υπόστρωμα που χρησιμοποιείται. Υπάρχουν αρκετές κατηγορίες οργανικών αντιδράσεων στις οποίες χρησιμοποιούνται ετερογενείς καταλύτες όπως αφυδρογόνωση, αλκυλίωση, υδρογόνωση και εκλεκτική οξείδωση [46].

Η αφυδρογόνωση είναι μια καθιερωμένη μέθοδος για την παραγωγή απλών και θερμικά ανθεκτικών αλδεϋδών και κετονών, κυρίως γιατί αυτές οι αντιδράσεις είναι αναστρέψιμες [47, 48]. Οι αντιδράσεις αλκυλίωσης είναι σημαντικές για την παραγωγή βενζίνης [49], ωστόσο τα ισχύοντα αυστηρά περιβαλλοντικά πρότυπα απαιτούν την ανάπτυξη νέων στερεών καταλυτών που θα χρησιμοποιηθούν σε αλκυλίωσεις [50]. Οι αντιδράσεις υδρογόνωσης [51, 52], χρησιμοποιούνται συνήθως στη βιομηχανία τροφίμων για την παρασκευή μαργαρινών από έλαια και είναι ζωτικής σημασίας σε αυτή τη βιομηχανία [53, 54]. Τέλος, οι εκλεκτικές οξειδώσεις [55, 56], χρησιμοποιούνται εκτενώς στην οργανική σύνθεση για τον σχηματισμό πολλών σημαντικών ενώσεων και ενδιάμεσων προϊόντων. Ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος των εν λόγω εκλεκτικών καταλυτικών οξειδώσεων βασίζεται στη χρήση διμεταλλικών καταλυτικών συστημάτων μεγάλου σθένους [57].

Η ανάπτυξη μεθοδολογιών για την πράσινη χημεία είναι μια συνεχής πρόκληση, με γνώμονα το πλαίσιο «Δώδεκα Αρχές της Πράσινης Χημείας» [58]. Οι αρχές αυτές προσδιορίζουν την κατάλυση ως μια από τις πιο σημαντικές μεθόδους για την υλοποίηση της πράσινης χημείας. Η ετερογενής κατάλυση συνάδει απόλυτα με τους στόχους της πράσινης χημείας, επιτρέποντας ευκολότερο διαχωρισμό του προϊόντος από τον καταλύτη. Επίσης, φιλικόι προς το περιβάλλον καταλύτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντικατάσταση επικίνδυνων καταλυτών σε ένα πλήθος αντιδράσεων.

2.2.4. Εξάρτηση της καταλυτικής απόδοσης από το μέγεθος των νανοσωματιδίων

Οι περισσότεροι ετερογενείς καταλύτες αποτελούνται από μικρά σωματίδια μεγέθους λίγων νανομέτρων μιας δραστικής φάσης, συχνά ένα μέταλλο, διασκορπισμένη καλά σε ένα υλικό μεγάλου εμβαδού επιφανείας, συνήθως ένα πορώδες οξείδιο. Η διασπορά χρησιμοποιείται κυρίως για να μεγιστοποιηθεί η αναλογία επιφάνειας προς όγκο του καταλύτη. Παραδοσιακά, οι εν λόγω καταλύτες έχουν παρασκευαστεί με εμποτισμό του στερεού με ένα άλας του μετάλλου που ακολουθείται από οξειδοαναγωγικές διεργασίες. Δυστυχώς, η παραπάνω διαδικασία οδηγεί στον σχηματισμό νανοσωματιδίων με ευρύ φάσμα μεγεθών και σχημάτων, καθιστώντας ικανή την προώθηση πολλών διαφορετικών αντιδράσεων. Δεν πραγματοποιείται μοριακός έλεγχος σχετικά με τη φύση των ενεργών κέντρων, πράγμα που σημαίνει ότι μπορεί να επιτευχθεί μόνον περιορισμένος έλεγχος επί της εκλεκτικότητας των αντιδράσεων.

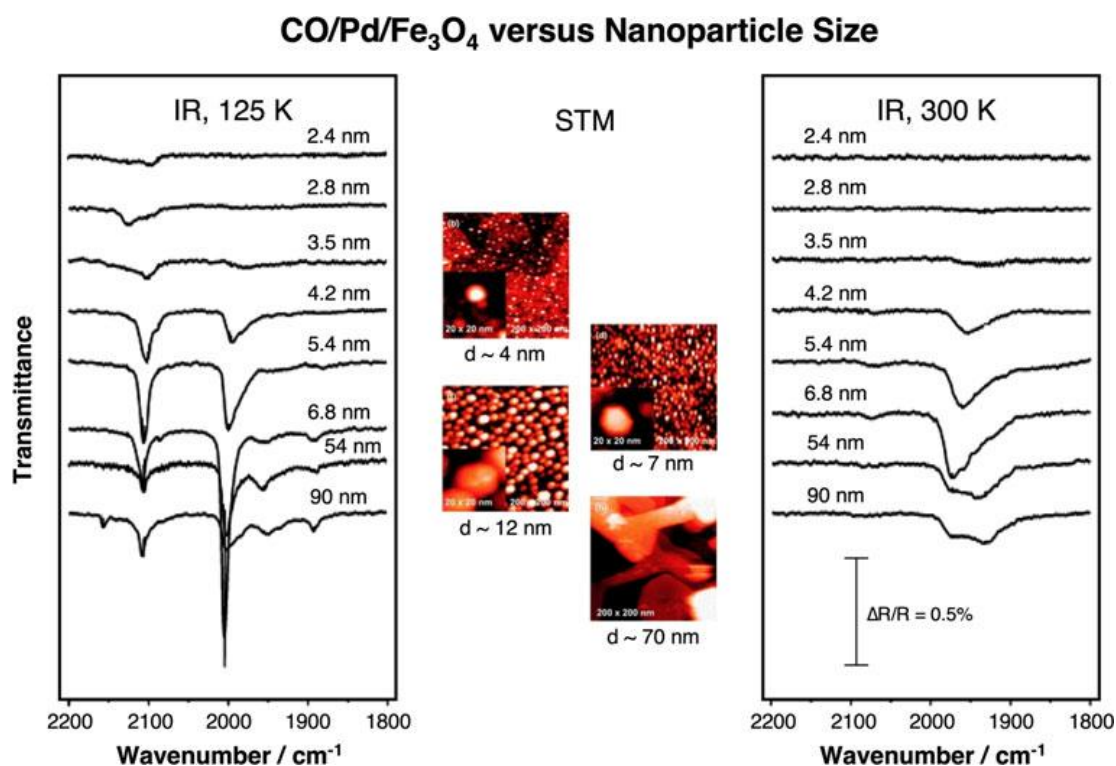
Ο έλεγχος του μεγέθους των νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται για κατάλυση μπορεί να οδηγήσει σε ριζικές αλλαγές στην καταλυτική συμπεριφορά. Ένα πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της αρχής είναι αυτό που πρόσφατα προσδιορίστηκε για το χρυσό: ο μεταλλικός χρυσός είναι συνήθως χημικά αδρανής, αλλά όταν γίνει σε νανοσωματίδια μόνον λίγων νανομέτρων σε διάμετρο μπορεί να προάγει ένα μεγάλο αριθμό αντιδράσεων υπό πολύ ήπιες συνθήκες [59]. Αυτό σημαίνει ότι είναι κρίσιμης σημασίας ο έλεγχος του μεγέθους των σωματιδίων κατά τη διάρκεια της σύνθεσης των εν λόγω καταλυτών. Σε πιο γενικούς όρους, είναι σημαντικό να αναπτυχθεί μια εκ των προτέρων κατανόηση των απαιτήσεων όσον αφορά το μέγεθος των σωματιδίων για μια δεδομένη καταλυτική διαδικασία προκειμένου να βοηθήσουν στο σχεδιασμό του

καταλύτη. Στην περίπτωση του χρυσού, που αναφέρθηκε παραπάνω για παράδειγμα, γίνεται σαφής συσχετισμός μεταξύ του μεγέθους των σωματιδίων χρυσού που διασπείρονται σε υπόστρωμα τιτανίου και ταυτόχρονα του μεγέθους του ηλεκτρονικού διακένου ζώνης (electronic band gap) του μετάλλου και της καταλυτικής δραστηρότητας στην οξείδωση του δεσμού C-O [60].

Ένα άλλο παράδειγμα μελέτης για την εξάρτηση της δραστηρότητας από το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι αυτό που αναφέρεται στην προσρόφηση CO και O₂ σε καταλύτες Pd/Fe₃O₄ [61]. Μία ασυνήθιστα ασθενής προσρόφηση CO εντοπίστηκε σε πολύ μικρά σωματίδια Pd, της τάξεως των δύο νανομέτρων σε διάμετρο (**Εικόνα 2.3**), η οποία οφείλεται σε μια ισχυρή αλληλεπίδραση με το υπόστρωμα. Αυτά τα σωματίδια παρουσιάζουν επίσης ικανότητα οξείδωσης και αναγωγής. Μια παρόμοια αύξηση στην ικανότητα σχηματισμού οξειδίων με τη μείωση του μεγέθους των νανοσωματιδίων αναφέρθηκε για ένα σύστημα Pt/SiO₂/Si (100) [62]. Έχει γίνει σαφές ότι τα μεταλλικά νανοσωματίδια διαστάσεων λίγων μόνο νανομέτρων είναι ιδιαίτερα δραστικά και μπορούν να εμφανίσουν πολύ διαφορετική χημεία από εκείνη που παρατηρείται σε μεγαλύτερα σωματίδια του ίδιου στοιχείου. Μεγάλο μέρος των εργασιών της επιστήμης της επιφάνειας στον τομέα αυτό μέχρι σήμερα έχει επικεντρωθεί στις απλές αντιδράσεις οξείδωσης, αλλά υπάρχουν προοπτικές για επέκταση της έρευνας σε πιο πολύπλοκα καταλυτικά συστήματα [63, 64].

Τα αποτελέσματα του μεγέθους των νανοσωματιδίων στην κατάλυση που προσδιορίζονται από θεμελιώδεις μελέτες που περιγράφονται παραπάνω μεταφράζονται στην παρασκευή καταλυτών υψηλού εμβαδού επιφάνειας με σαφώς καθορισμένα διεσπαρμένα νανοσωματίδια. Ευτυχώς, τα μεταλλικά νανοσωματίδια μπορούν πλέον να γίνονται με πολύ στενές κατανομές μεγέθους χρησιμοποιώντας κολλοειδή [65, 66], ή

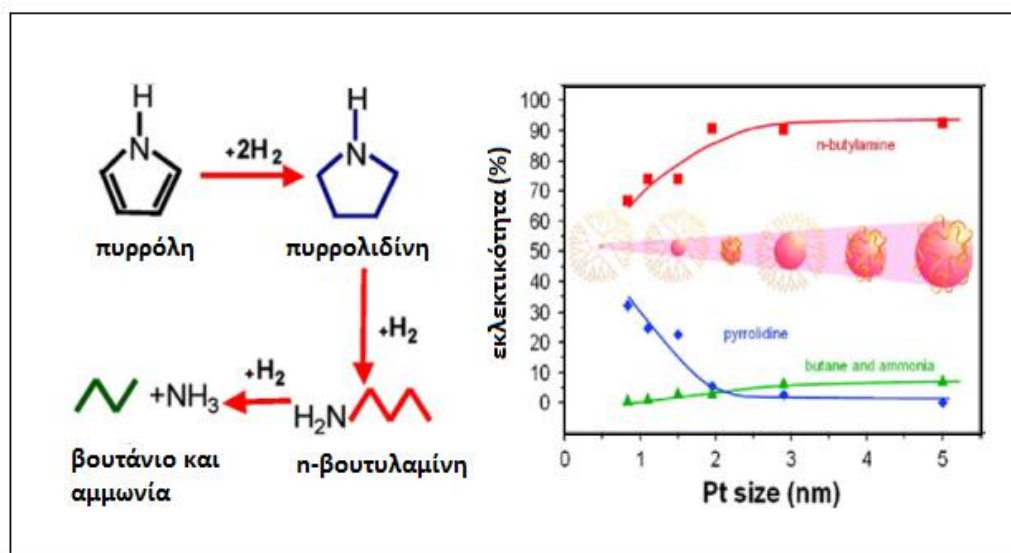
δενδριμερή [67, 68]. Στην πραγματικότητα, τα νανοσωματίδια που συνθέτονται χρησιμοποιώντας τις προσεγγίσεις αυτές έχουν ήδη δοκιμαστεί για την κατάλυση σε διάλυμα και σε ηλεκτροχημικά συστήματα [69].



Εικόνα 2.3. Απόδειξη της επίδρασης του μεγέθους στην χημειορρόφηση (chemisorption) για την περίπτωση που ένα σύστημα αποτελείται από διεσπαρμένα νανοσωματίδια παλλαδίου πάνω σε λεπτή μεμβράνη Fe₃O₄ [62]. Αριστερά και δεξιά τα φάσματα απορρόφησης υπερύθρων (IR) στην περιοχή που εκτείνεται ο δεσμός C-O για την κάλυψη του CO, σε δείγματα με διαφορετικό μέγεθος νανοσωματιδίων σε 125K (αριστερά) και 300 K (δεξιά). Η μοναδική περιοχή ασθενούς προσρόφησης σε σωματίδια με διάμετρο μικρότερη από 3nm υποδεικνύεται από την κορυφή στα 2.130cm⁻¹ στους 125K αλλά όχι στους 300K.

Η πρόκληση, εάν πρόκειται οι ετερογενείς καταλύτες να συντεθούν με αυτόν τον τρόπο, είναι η διασπορά των κολλοειδών νανοσωματιδίων στο υπόστρωμα μεγάλου εμβαδού επιφανείας και η ενεργοποίησή τους χωρίς να χάσουν το αρχικό τους μέγεθος και σχήμα. Ένα ωραίο παράδειγμα για το πώς μπορεί να λειτουργήσει και πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί το μέγεθος των νανοσωματιδίων για τον έλεγχο της καταλυτικής εκλεκτικότητας παρέχεται από τις εργασίες των Somorjai et al. [70]. Η **Εικόνα 2.4** για παράδειγμα δείχνει πώς η εκλεκτικότητα για την υδρογόνωση και υδρογονόλυση (hydrogenolysis) του πυρρολίου από καταλύτες λευκόχρυσου μετατοπίζεται από τη σχεδόν 100% μετατροπή σε n-βουτυλαμίνη με μεγάλα νανοσωματίδια, στην παραγωγή σημαντικών ποσοτήτων πυρρολιδίνης εάν αντ' αυτών χρησιμοποιηθούν νανοσωματίδια της τάξης του 1 nm σε διάμετρο. Η ενεργοποίηση του καταλύτη στο τελευταίο παράδειγμα επιτεύχθη με αναγωγή υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου [71]. Άλλες διεργασίες περιλαμβάνουν ένα μίγμα από βήματα αναγωγής ή / και οξείδωσης, στις τελευταίες χρησιμοποιώντας τυπικά αέρα, οξυγόνο ή όζον [72, 73]. Αυτές απαιτούνται επειδή η σύνθεση των καλά καθορισμένων νανοσωματιδίων χρησιμοποιώντας κολλοειδή, δένδριμερή, ή άλλες μεθόδους αυτο-οργάνωσης περιλαμβάνει τη χρήση οργανικών παραγόντων, και εκείνων που πρέπει να αφαιρεθούν, εάν η επιφάνεια του μετάλλου που πρόκειται να εκτεθούν, προορίζεται για κατάλυση. Πρέπει να επιτευχθεί μια ισορροπία, ώστε να καθαριστεί η επιφάνεια διατηρώντας το επιθυμητό μέγεθος και το σχήμα των νανοσωματιδίων [74]. Παρά το γεγονός ότι το ζήτημα αυτό δεν έχει ρυθμιστεί πλήρως, φαίνεται ότι ήπιες διεργασίες αναγωγής προτιμώνται σε πολλές περιπτώσεις, ακόμη και αν αφήνουν σε κάποιες από αυτές κάποια οργανική ύλη στην επιφάνεια. Στην πραγματικότητα, είναι πιθανό ότι τα ανθρακικά υπολείμματα μπορεί πραγματικά να βοηθούν στην απόδοση του καταλύτη, τουλάχιστον στην προαγωγή ήπιων διεργασιών, όπως η υδρογόνωση ολεφινών

[74]. Η πρόσβαση στο μέταλλο μέσω δενδριτικών ή κολλοειδών δομών μπορεί επίσης να είναι δυνατή σε υγρά διαλύματα [38], στα οποία ενδέχεται ο καταλύτης να μην χρειάζεται ειδικές διεργασίες ενεργοποίησης. Το θέμα της ενεργοποίησης των ετερογενών καταλυτών που παρασκευάζονται από αυτές τις μεθοδολογίες αυτο-συναρμολόγησης απαιτεί περαιτέρω μελέτες.



Εικόνα 2.4. Εκλεκτικότητα υδρογόνωσης του πυρρόλιου 413 K (4 Torr πυρρόλη, 400 Torr H_2 , μετατροπή 2%) ως συνάρτηση του μεγέθους των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου, διασκορπισμένα σε ένα ζεολίτη HY (HY zeolite), που χρησιμοποιούνται ως καταλύτες. Υδρογόνωση προς πυρρολιδίνη είναι εύκολη σε όλες τις περιπτώσεις, αλλά η περαιτέρω υδρογονόλυση προς n-βουτυλαμίνη μπορεί να αποφευχθεί μόνον εν μέρει, εάν χρησιμοποιηθούν πολύ μικρά νανοσωματίδια της τάξης του 1 nm [70].

Κατά την εξέταση του μεγέθους των νανοσωματιδίων σε ετερογενείς καταλύτες, στο ένα άκρο βρίσκεται η κατάλυση από ένα μόνο άτομο, ή ίσως από ένα μικρό αριθμό ατόμων σε ένα καλά καθορισμένο μοριακό σύμπλεγμα. Η συμπεριφορά του καταλύτη σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να μοιάζει περισσότερο με εκείνη των ομογενών καταλυτών, [50]

όπου η εκλεκτικότητα μπορεί μερικές φορές να ελέγχεται σε μοριακό επίπεδο. Στην πραγματικότητα, οι ετερογενείς καταλύτες μπορούν να παρασκευάζονται ξεκινώντας με το αντίστοιχο διακριτό μοριακό σύμπλεγμα [75]. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αλληλεπίδραση των ατόμων του καταλύτη με το υπόστρωμα σπάνια είναι αμελητέα. Η τελική δομή της επιφάνειας μπορεί επίσης να αλλάξει δυναμικά καθώς οι συνθήκες προεργασίας ή αντίδρασης αλλάζουν και η τελική δραστική φάση μπορεί να παρουσιάζει πολύ διαφορετικά χαρακτηριστικά με εκείνες των αρχικών οργανομεταλλικών προδρόμων. Ένα ενδιαφέρον παράδειγμα μιας αλλαγής στη δομή του καταλύτη που οδηγούν σε αλλαγές στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης έχει αναφερθεί πρόσφατα για τη μετατροπή του αιθυλενίου σε υποστηριζόμενους καταλύτες ροδίου [76]. Στην περίπτωση αυτή, τα αρχικά σύμπλοκα $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ συνδεδεμένα σε ένα κρυσταλλικό υπόστρωμα ζεολίτη θα μπορούσαν να παραμείνουν απομονωμένα και να εμφανίσουν υψηλή εκλεκτικότητα για τον διμερισμό του αιθυλενίου προς βουτένιο και βουτάνιο υπό τις περισσότερες συνθήκες, εκτός υπό την έκθεση σε υψηλά αναγωγικά περιβάλλοντα, μετά την οποία παρατηρείται σχηματισμός μικρών μεταλλικών συμπλόκων και προωθείται κατά προτίμηση η υδρογόνωση προς αιθάνιο αντί αυτών. Περιέργως, αυτός ο μετασχηματισμός αποδείχτηκε ότι είναι αναστρέψιμος: το απομονωμένο-Rh στις θέσεις διμερισμού μπορούσε να αναγεννηθεί μετά από έκθεση του καταλύτη σε μείγματα πλούσια σε αιθυλένιο. Σε γενικές γραμμές, η χρήση μικρών μοριακών συμπλεγμάτων ως πρόδρομες ουσίες για την παρασκευή ετερογενούς καταλύτη θα μπορούσε να είναι αρκετά χρήσιμη αν τα προβλήματα με τη σταθερότητα και την επιλεκτικότητα επιλυθούν.

2.2.5. Μεταλλικά νανοσωματίδια σε καταλυτικές αντιδράσεις

Η κατάλυση με μεταλλικά νανοσωματίδια έχει τραβήξει το ενδιαφέρον των ερευνητών, δεδομένου ότι βρίσκεται στα σύνορα μεταξύ ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης. Η προσοχή έχει εστιαστεί κυρίως στην ανάκτηση και επαναχρησιμοποίηση αυτών των νανοκαταλυτών [39]. Τα νανοσωματίδια έχουν αρκετά μεγάλο λόγο επιφάνειας προς όγκο σε σύγκριση με μεγαλύτερα υλικά, καθιστώντας τα ιδιαίτερα ελκυστικά για τον τομέα της κατάλυσης.

Λόγω του μικρού μεγέθους τους, ένα υψηλό ποσοστό των ατόμων βρίσκονται στην επιφάνεια, οδηγώντας σε αυξημένη καταλυτική δραστηριότητα [77]. Οι ομογενείς καταλύτες βρίσκονται μοριακά διασπαρμένοι στην ίδια φάση με τα αντιδρώντα, επιτυγχάνοντας εύκολη πρόσβαση στην καταλυτική θέση, αλλά ο διαχωρισμός του καταλύτη είναι εξαιρετικά δύσκολος. Οι ετερογενείς καταλύτες βρίσκονται σε διαφορετική φάση από αυτή των αντιδρώντων, γεγονός που διευκολύνει το διαχωρισμό, αλλά περιορίζει την πρόσβαση στην ενεργή θέση λόγω της αντίστασης διάχυσης. Έτσι, τα μεταλλικά νανοσωματίδια, ως ενδιάμεση περίπτωση, αποτελούν ελκυστικούς καταλύτες. Δεδομένου ότι οι βιομηχανικοί καταλύτες λειτουργούν συνήθως στην επιφάνεια των μετάλλων, τα μεταλλικά νανοσωματίδια, τα οποία έχουν πολύ μεγαλύτερη αναλογία επιφάνειας ανά μονάδα όγκου ή βάρους, από ότι τα μεγαλύτερα υλικά, θεωρούνται πολύ ελπιδοφόρα για την κατάλυση.

Τα μεταλλικά νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται στην ετερογενή κατάλυση για πάνω από 50 χρόνια [42]. Μία από τις πρώτες διεργασίες, στις οποίες έγινε χρήση τέτοιων καταλυτών είναι η καταλυτική αναμόρφωση για την παραγωγή βενζίνης. Βιομηχανικοί καταλύτες που περιείχαν νανοσωματίδια λευκόχρυσου διαμέτρου 1 nm σε χλωριωμένη

αλουμίνια εισήχθησαν στη δεκαετία του '60 και διμεταλλικοί καταλύτες Pt - Re ή Pt - Su στην δεκαετία του '70. Σήμερα χρησιμοποιούνται στην υδρογόνωση, υδρογονοπυρόλυση και σε διεργασίες αρωματοποίησης, ζεολίτες που ανταλλάσσονται με ευγενή [78, 79], και μη-ευγενή μέταλλα [80]. Πιο πρόσφατα, μεταλλικοί καταλύτες χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία στην αυτοκινητοβιομηχανία [81]. Στην ομοιογενή κατάλυση, ήδη από το 1986, οι Lewis et al., προέβλεψαν την συμμετοχή των νανοσωματιδίων λευκόχρυσου σε καταλυτικές αντιδράσεις υδροσυλίωσης [82]. Από τότε, νανοσωματίδια ευγενών μετάλλων εμφανίστηκαν σε πολυάριθμες καταλυτικές αντιδράσεις, από την αποσύνθεση του υπεροξειδίου του υδρογόνου έως την αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης Heck [83, 84].

Ένα βασικό θέμα στην έρευνα των νανοσωματιδίων είναι η φύση του καταλυτικού συμπλέγματος (συσσωμάτωμα). Διάφορες ομάδες έχουν αναφέρει τα τελευταία χρόνια ότι συχνά το εναιώρημα νανοσωματιδίων είναι απλά μια δεξαμενή από άτομα / ιόντα μετάλλων που έχουν εκλυθεί στο διάλυμα. Στη σύζευξη C- C, για παράδειγμα, έχει μελετηθεί εκτενώς η απόπλυση των ατόμων / ιόντων του λευκόχρυσου, δημιουργώντας πολλά ερωτήματα σχετικά με τους συγκεκριμένους καταλύτες. Η ομάδα του Bradley [85] και El - Sayed [86], ανέφεραν ότι οι χαμηλές θέσεις συντονισμού των συσσωματωμάτων καταλύουν την αντίδραση. Οι Shmidt [87], Arai [88], de Vries [89, 90], και Reetz [91], πρότειναν έναν ομογενές μηχανισμό στον οποίο τα νανοσωματίδια δρουν ως " δεξαμενές " των ατόμων ή ιόντων ενεργού Pd. Αντίθετα, ο Dupont και η ομάδα του [92], υποστήριξαν τη συμμετοχή των νανοσωματιδίων σε αντιδράσεις σύζευξης Heck σε ιοντικά υγρά. Πολλές αναφορές δείχνουν, κυρίως για τις αντιδράσεις υδρογόνωσης, ότι τα διαλυτά πρόδρομα των μετάλλων συχνά σχηματίζουν μεταλλικά νανοσωματίδια, τα οποία παίζουν το ρόλο του ενεργού καταλύτη [93, 94]. Επί του παρόντος, υπάρχουν τρεις υποσχόμενες

προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του προβλήματος της έκπλυσης: Η πρώτη είναι με ακινητοποίηση των νανοσωματιδίων σε μια στερεή επιφάνεια. Αυτή η τεχνική περιορίζει την έκπλυση, αλλά ταυτόχρονα μειώνει την προσβασιμότητα του υποστρώματος [95]. Εναλλακτικά, με διφασικό διαχωρισμό χρησιμοποιώντας ιοντικά υγρά μπορεί να ελαχιστοποιηθεί η έκπλυση διατηρώντας ακόμα τα νανοσωματίδια προσβάσιμα [96]. Μία τρίτη στρατηγική εφαρμόζει εναιώρημα νανοσωματιδίων γνωρίζοντας ότι η απόπλυση λαμβάνει χώρα, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο μία χαμηλή συγκέντρωση του πολύ δραστικού καταλύτη - χωρίς υποκαταστάτη - στο διάλυμα [90].

Δεδομένου ότι οι μετά παλλαδίου καταλυόμενες αντιδράσεις σύζευξης είναι μεταξύ των πιο σημαντικών εργαλείων της οργανικής σύνθεσης για τον σχηματισμό του δεσμού άνθρακα - άνθρακα (NOBEL Χημείας 2010: Heck, Negishi, Suzuki) και λαμβάνοντας υπ' όψη ότι οι περισσότεροι καταλύτες βασίζονται σε ενώσεις του φωσφόρου που είναι συχνά ευαίσθητοι στον αέρα και την υγρασία, η κατάλυση αυτή με καταλυτικά συστήματα ελευθέρων φωσφόρου είναι μια πολύ σημαντική πρόκληση. Στο πεδίο αυτό, η συνεργασία των ερευνητικών ομάδων Κόβαλα-Δεμερτζή και Κώστα οδήγησε στην χρήση για πρώτη φορά των θειοσεμικαρβαζονών (πολυδραστικοί υποκαταστάτες) ως αποτελεσματικά ομογενή καταλυτικά συστήματα σε αντιδράσεις σύζευξης (Heck, Suzuki), στον αέρα [97-99]. Οι πρωτοπόρες αυτές δημοσιεύσεις άνοιξαν έναν νέο δρόμο στις αντιδράσεις σύζευξης καταλυόμενες από σύμπλοκα του παλλαδίου υπό αερόβιες συνθήκες, τον οποίο ακολούθησαν πολλοί άλλοι ερευνητές. Ένας μάλιστα από τους πρώτους τους καταλύτες αυτού του τύπου (salicylaldehyde thiosemicarbazone palladium(II) chloride) είναι σήμερα εμπορικά διαθέσιμος από τουλάχιστον 20 εταιρίες μεταξύ των οποίων και η SIGMA-ALDRICH (Product No.: 674125). Συνεχίζοντας την συνεργασία τους οι προαναφερθείσες ερευνητικές ομάδες, χρησιμοποίησαν τις θειοσεμικαρβαζόνες ως σταθεροποιητές για την

παρασκευή νανοσωματιδίων του παλλαδίου ως ανακυκλώσιμοι νανοκαταλύτες, και παρ' όλο το σχετικά μεγάλο τους μέγεθος (16 nm), επέδειξαν ικανοποιητική δραστηριότητα στην αντίδραση Suzuki, ακόμη και σε θερμοκρασία δωματίου, υψηλότερη από τον ευρέως χρησιμοποιούμενο ομογενή καταλύτη $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [100].

2.3. Υδρογόνωση ακορέστων ενώσεων

2.3.1. Γενικά

Με τον όρο υδρογόνωση, (hydrogenation), χαρακτηρίζεται οποιαδήποτε χημική αντίδραση μεταξύ υδρογόνου με κάποιο χημικό στοιχείο ή χημική ένωση που συχνά αναφέρεται και ως υπόστρωμα. Οι καταλυτικές αντιδράσεις υδρογόνωσης αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία των συνθετικών οργανικών χημικών. Οι περισσότερες λειτουργικές ομάδες μπορούν να αναχθούν, συχνά κάτω από ήπιες συνθήκες και με υψηλή εκλεκτικότητα.

Στις αντιδράσεις υδρογόνωσης χρησιμοποιούνται τόσο ετερογενείς όσο και ομογενείς καταλύτες. Οι ετερογενείς καταλύτες βρίσκονται σε στερεή κατάσταση, σχηματίζοντας μια διακριτή φάση στο περιβάλλον της αντίδρασης. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το υδρογόνο απελευθερώνεται και ο ετερογενής καταλύτης διηθείται από το διάλυμα καθιστώντας έτσι εύκολο τον διαχωρισμό του από τα προϊόντα. Η πλειοψηφία των υδρογονώσεων πραγματοποιείται από ετερογενείς καταλύτες. Στην ομογενή κατάλυση ο καταλύτης πρέπει να απομακρυνθεί με διαφορετικό τρόπο, λόγω ότι βρίσκεται διαλυμένος στο μέσο της αντίδρασης, και μειονεκτεί ως προς τον διαχωρισμό του από τα προϊόντα.

Με αντιδράσεις υδρογόνωσης καταλύονται πλήθος υποστρωμάτων όπως ολεφίνες, εστέρες, αλδεΐδες και κετόνες. Με την συνεχή προσθήκη υδρογόνου στο σύστημα η αντίδραση πραγματοποιείται ποσοτικά, χωρίς τον σχηματισμό παράπλευρων προϊόντων, γι αυτό και συχνά αναφέρεται ως *καθαρή αντίδραση*. Το ποσοστό του αρχικού υποστρώματος το οποίο αντιδρά είναι 100%. Από οικολογική και οικονομική σκοπιά, η υδρογόνωση μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία ιδανική αντίδραση [101].

Ο στόχος των ερευνητών είναι η ανάπτυξη αποδοτικών και εκλεκτικών καταλυτών, που μπορούν να ανακυκλωθούν και παρέχουν υψηλή αναλογία υποστρώματος/μετάλλου. Οι ετερογενείς καταλύτες που χρησιμοποιούνταν μέχρι πρόσφατα δεν χαρακτηρίζονταν πάντα από υψηλή δραστικότητα και εκλεκτικότητα. Οι ομογενείς καταλύτες, από την άλλη, εμφανίζουν χαμηλότερη σταθερότητα και υψηλότερο κόστος σε σχέση με τους ετερογενείς. Επιπλέον, οι καταλύτες αυτοί δεν μπορούν να αναγεννηθούν εύκολα και να επαναχρησιμοποιηθούν. Ως εκ τούτου, το ενδιαφέρον στρέφεται στην δημιουργία καταλυτικών συστημάτων, όπως είναι οι καταλύτες βασιζόμενοι σε μεταλλικά νανοσωμάτια, που συνδυάζουν τις ιδιότητες τόσο των ομογενών όσο και των ετερογενών καταλυτών.

Σήμερα, χρησιμοποιούνται ευρέως τα μεταλλικά νανοσωματίδια στην υδρογόνωση ακόρεστων δεσμών συμπεριλαμβανομένων των $C=C$, $C=N$ και $C=O$, λόγω του ότι παρουσιάζουν υψηλή δραστικότητα και σταθερότητα [102]. Πλήθος ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί και αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ της δραστικότητας με το μέγεθος, το σχήμα και την μορφολογία της επιφάνειας των νανοσωματιδίων [103-105]. Τα μεταλλικά νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται συνήθως ως νανοκαταλύτες στην υδρογόνωση μονοκυκλικών αρενίων υπό ήπιες συνθήκες [106], ελκύοντας ταυτόχρονα το ενδιαφέρον των επιστημόνων ως εν δυνάμει ‘*πράσινοι καταλύτες*’, που θα μπορούσαν να

ανταποκριθούν στα οικονομικά και περιβαλλοντικά ζητήματα της σύγχρονης εποχής [107]. Οι νανοκαταλύτες χρησιμοποιούνται επίσης σε αντιδράσεις υδρογόνωσης αλδευδών, κετονών και καρβοξυλικών οξέων, τόσο για βιομηχανικούς όσο και ερευνητικούς σκοπούς.

2.3.2. Υδρογόνωση ακορέστων αλδευδών

Η σύνθεση ενός μεγάλου αριθμού χημικών ουσιών, που χρησιμοποιούνται κυρίως στον τομέα των τροφίμων [108], των φαρμακευτικών προϊόντων [109] και των αρωμάτων [110], περιλαμβάνει εκλεκτική υδρογόνωση των ακορέστων αλδευδών. Η εκλεκτική υδρογόνωση του δεσμού $C=C$ είναι ευκολότερο να επιτευχθεί έναντι του αλδευδικού δεσμού $C=O$, διότι η υδρογόνωση των δεσμών $C=C$ ευνοείται θερμοδυναμικά και κινητικά έναντι των δεσμών $C=O$ [111-113]. Συνεπώς, η εκλεκτική υδρογόνωση των ακορέστων αλδευδών σε ακόρεστες αλκοόλες είναι μια δύσκολη αντίδραση. Ως εκ τούτου, οι ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται στη βελτίωση της εκλεκτικότητας προς σχηματισμό ακορέστων αλκοολών. Εκλεκτική αναγωγή μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας στοιχειομετρικές ποσότητες αναγωγικών παραγόντων όπως υδρίδια μετάλλων.

Με τον όρο εκλεκτικότητα ορίζεται ο λόγος της απόδοσης του επιθυμητού προϊόντος προς τη συνολική μετατροπή (conversion) υποστρώματος. Η δραστηριότητα και η εκλεκτικότητα του καταλύτη επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η επιλογή του μετάλλου και της σταθεροποιητικής ένωσης, το μέγεθος των σωματιδίων του μετάλλου, η συνθετική μέθοδος, ο διαλύτης και οι συνθήκες της αντίδρασης [114]. Η εκλεκτικότητα σε ένα ενδιάμεσο προϊόν επηρεάζεται συνήθως και από το ποσοστό μετατροπής του υποστρώματος. Έχει παρατηρηθεί ότι σε υδρογονώσεις αέριας φάσης η

εκλεκτικότητα προς τις ενδιάμεσες ακόρεστες αλκοόλες πολύ συχνά μειώνεται καθώς αυξάνεται η μετατροπή του υποστρώματος, όπως για παράδειγμα στην αντίδραση υδρογόνωσης της κροτοναλδεΐδης από Pt/SnO₂ [115] και Ti₄Co₁₂ [116].

Η υδρογόνωση των ακορέστων αλδεϋδών προχωρά μέσω διαφορετικών οδών αντίδρασης. Η προσθήκη υδρογόνου στον δεσμό C=O δίνει την ακόρεστη αλκοόλη, προσθήκη στο δεσμό C=C δίνει την κορεσμένη αλδεΐδη, ενώ η πλήρης υδρογόνωση και των δύο δεσμών οδηγεί στον σχηματισμό της κορεσμένης αλκοόλης.

Οι ακόρεστες αλκοόλες μπορούν να ισομεριστούν προς κορεσμένες αλδεΐδες. Αντιδράσεις ισομερισμού αναφέρονται κυρίως στην υδρογόνωση αέριας φάσης. Έτσι, αναλυτικές μελέτες της κινητικής της υδρογόνωσης της κροτοναλδεΐδης σε αέρια φάση έδειξαν ότι σημαντικό ποσοστό της κροτυλαλκοόλης ισομερίζεται προς βουτυραλδεΐδη [117-119]. Ωστόσο, ο Campelo απέδειξε ότι ακόρεστες αλκοόλες μπορούν επίσης να ισομερίζονται προς κορεσμένες αλδεΐδες υπό συνθήκες υδρογόνωσης υγρής φάσεως χρησιμοποιώντας τον καταλύτη Rh / AlPO [120].

Οι αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα κατά την υδρογόνωση μπορεί να είναι πολύ πιο πολύπλοκες από την αυτή που περιγράφηκε παραπάνω, ανάλογα με τα μέταλλα, τον καταλύτη ή το υπόστρωμα. Υπάρχουν λίγες αναφορές σε αντιδράσεις που διεξάγονται σε υγρή φάση και παραπέμπουν προς σχηματισμό υδρογονανθράκων με υδρογονόλυση του δεσμού C-O. Αντιθέτως, αντιδράσεις υδρογονόλυσης αναφέρθηκαν κατά την υδρογόνωση σε αέρια φάση της ακρολεΐνης ακόμη και όταν η μετατροπή της αντίδρασης ήταν αρκετά χαμηλή [121, 122], με σχηματισμό έως 20% του προϊόντος της υδρογονόλυσης [123, 124].

Όπως αναφέρθηκε, η εκλεκτική καταλυτική υδρογόνωση των ακορέστων αλδεϋδών είναι ένα σημαντικό βήμα στην βιομηχανική παρασκευή των χημικών ουσιών και προσελκύει μεγάλο ενδιαφέρον για βασική έρευνα στον τομέα της κατάλυσης. Μέχρι

σήμερα έχουν μελετηθεί πολλές α,β - ακόρεστες αλδεΐδες με σημαντικότερες αναφορές να γίνονται στην κινναμωμική αλδεΐδη, την κιτράλη, την ακρολεΐνη, την κροτοναλδεΐδη και την πρενάλη. Μια σημαντική αντίδραση στην υδρογόνωση των ακορέστων αλδευδών είναι η εκλεκτική υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης (CALD) (Εικόνα 2.5), επειδή τα προϊόντα της αντίδρασης, κινναμωμική αλκοόλη (CALH) από την υδρογόνωση του δεσμού $C=O$ και υδροκινναμωμική αλδεΐδη (HCALD) από την υδρογόνωση του δεσμού $C=C$, αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα στην παραγωγή αρωμάτων και φαρμάκων [118]. Η εκλεκτική υδρογόνωση του δεσμού $C=O$ της κινναμωμικής αλδεΐδης οδηγεί στον σχηματισμό της κινναμωμικής αλκοόλης (CALH), η οποία αποτελεί πρώτη ύλη για το Stugeron, φάρμακο που χορηγείται σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Η CALH χρησιμοποιείται επίσης στην παρασκευή αρωμάτων ενώ η HCALD στη βιομηχανία των τροφίμων για άρωμα και γεύση. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η HCALD είναι ένα σημαντικό ενδιάμεσο για την σύνθεση των φαρμακευτικών ουσιών για τη θεραπεία του HIV [109] (Εικόνα 2.5).

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην ετερογενή υδρογόνωση με μεταλλικά νανοσωματίδια, με κύριο στόχο τη διατήρηση της εκλεκτικότητας και της δραστηριότητας [114, 125, 126]. Αρκετά μεταλλικά νανοσωματίδια έχουν αναπτυχθεί για την υδρογόνωση του δεσμού $C=O$, η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους των νανοσωματιδίων. Μεταξύ των πολλών νανοσωματιδίων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης, έχει αναφερθεί υψηλή εκλεκτικότητα προς την CALH (>80%) με υψηλή μετατροπή υποστρώματος (>80%), από μονομεταλλικά νανοσωματίδια όπως τα Pt/PVP/ $FeCl_3$ (μετατροπή 84%; εκλεκτικότητα 99%) [127, 128], Pt/CTA/montmorillonite (89%; 80%) [129], Pt/Na-Y (100%; 92%) [130], Pt/K-10 (96%; 96%) [131], Pt/SBA-15

Υδρογόνωση ακορέστων αλδευδών

Για την παρασκευή προσθετικών τροφίμων (άρωμα, γεύση) φαρμάκου κατά του HIV

ευνοείται θερμοδυναμικά (35 KJ/mol) και κινητικά

c1ccccc1/C=C/C=O $\xrightarrow[\text{catalyst}]{\text{H}_2}$ c1ccccc1CCC=O (HCALD) $\rightarrow$ c1ccccc1CCCO (HCALH)

c1ccccc1/C=C/C=O $\xrightarrow[\text{catalyst}]{\text{H}_2}$ c1ccccc1/C=C/CO (CALH) $\rightarrow$ c1ccccc1CCCO (HCALH)

Για την παρασκευή αρωμάτων καρδιαγγειακού φαρμάκου (stugeron)

[60]

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρασκευάστηκαν νανοσωματίδια του λευκοχρύσου χρησιμοποιώντας 3,3'-θειοδιπροπιονικό οξύ (TDPC) ως προστατευτικό παράγοντα. Για πρώτη φορά, τέτοιου τύπου νανοσωματίδια μελετήθηκαν ως ανακυκλώσιμοι καταλύτες στην εκλεκτική υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τον εκλεκτικό σχηματισμό της κινναμωμικής αλδεΐδης [139].

2.4. Βιβλιογραφία

- [1] M. Morbidelli, A. Gavriilidis, A. Varma, Catalyst design: optimal distribution of catalyst in pellets, reactors, and membranes, Cambridge University Press, Cambridge ; New York, 2001.
- [2] J.J. Berzelius, Årsberättelsen om framsteg i fysik och kemi, Royal Swedish Academy of Sciences, (1835).
- [3] W. Ostwald, In: Uber Kataluse, Leipzig, 1902.
- [4] E. Farnetti, R.D. Monte, Jan Kaspar, Homogeneous and heterogeneous catalyst, Inorganic and bioinorganic chemistry - Vol.II.
- [5] V. Poncet, G.C. Bond, Catalysis by metals and alloys, Studies in Surface Science and catalysis, 95 (1995) 1-5.
- [6] W.A. Herrmann, B. Cornils, Organometallic homogeneous catalysis - Quo vadis?, Angewandte Chemie - International Edition, 36 (1997) 1049-1067.
- [7] S. Bhaduri, D. Mukesh, Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000.
- [8] F.A. Cotton, G. Wilkinson, Homogeneous Catalytic Synthesis of Organic Chemicals by Transition Metal Complexes, in: Advanced Inorganic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1988.
- [9] D.J. Cole-Hamilton, R.P. Tooze, Homogeneous Catalysis - Advantages and Problems, in: D. Cole-Hamilton, R. Tooze (Eds.) Catalyst Separation, Recovery and Recycling, Springer Netherlands, 2006.
- [10] M. Bowker, The Basis and Applications of Heterogeneous Catalysis, Oxford Science Publications, New York, 1998.
- [11] D. Astruc, Front Matter, in: Nanoparticles and Catalysis, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
- [12] M.C. Daniel, D. Astruc, Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology, Chemical Reviews, 104 (2004) 293-346.
- [13] M. Faraday, Philosophical Transactions, 151 (1857) 183.
- [14] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D.J. Schiffrin, R. Whyman, Synthesis of Thiol-Derivatized Gold Nanoparticles in a 2-Phase Liquid-Liquid System, Journal of the Chemical Society - Chemical Communications, (1994) 801-802.
- [15] D.I. Gittins, F. Caruso, Spontaneous phase transfer of nanoparticulate metals from organic to aqueous media, Angewandte Chemie - International Edition, 40 (2001) 3001-3004.
- [16] N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, Chemical Reviews, 95 (1995) 2457-2483.
- [17] C.H. Griffiths, M.P. Ohoro, T.W. Smith, Structure, Magnetic Characterization, and Oxidation of Colloidal Iron Dispersions, Journal of Applied Physics, 50 (1979) 7108-7115.
- [18] Y. Takahashi, T. Ito, S. Sakai, Y. Ishii, A Novel Palladium(0) Complex - Bis(Dibenzylideneacetone)Palladium(0), Journal of the Chemical Society - Chemical Communications, (1970) 1065-&.
- [19] D.G. Blackmond, R. Oukaci, B. Blanc, P. Gallezot, Geometric and Electronic Effects in the Selective Hydrogenation of Alpha,Beta-Unsaturated Aldehydes over Zeolite-Supported Metals, Journal of Catalysis, 131 (1991) 401-411.

- [20] J.S. Bradley, E.W. Hill, S. Behal, C. Klein, B. Chaudret, A. Duteil, Preparation and Characterization of Organosols of Monodispersed Nanoscale Palladium - Particle-Size Effects in the Binding Geometry of Adsorbed Carbon-Monoxide, *Chemistry of Materials*, 4 (1992) 1234-1239.
- [21] M.T. Reetz, Size-selective Synthesis of Nanostructured Metal and Metal Oxide Colloids and Their Use as Catalysts, in: *Nanoparticles and Catalysis*, D.Astruc, Weinheim, 2008.
- [22] G. Parravan, Equilibrium Hydrogen Transfer between Benzene and C6 Hydrocarbons over Supported Metal Catalysts, *Journal of Catalysis*, 16 (1970) 1-&.
- [23] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon-Monoxide at a Temperature Far Below 0-Degrees-C, *Chemistry Letters*, (1987) 405-408.
- [24] G.C. Bond, P.A. Sermon, G. Webb, D.A. Buchanan, P.B. Wells, Hydrogenation over Supported Gold Catalysts, *Journal of the Chemical Society - Chemical Communications*, (1973) 444-445.
- [25] H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, Preparation of Colloidal Rhodium in Polyvinyl-Alcohol) by Reduction with Methanol, *Journal of Macromolecular Science - Chemistry*, A12 (1978) 1117-1141.
- [26] M. Boutonnet, J. Kizling, P. Stenius, The Preparation of Monodisperse Colloidal Metal Particles from Micro-Emulsions, *Colloid Surface*, 5 (1982) 209-225.
- [27] K. Kurihara, J.H. Fendler, Electron-Transfer Catalysis by Surfactant Vesicle Stabilized Colloidal Platinum, *Journal of the American Chemistry Society*, 105 (1983) 6152-6153.
- [28] A. Moradpour, E. Amouyal, P. Keller, H. Kagan, Hydrogen Production by Visible-Light Irradiation of Aqueous-Solutions of Ru (Bipy)23+, *Nouveau Journal de Chimie*, 2 (1978) 547-549.
- [29] A. Henglein, Catalysis of the Reduction of Ti+ and of CH2Cl2 by Colloidal Silver in Aqueous-Solution, *Journal of Physical Chemistry*, 83 (1979) 2858-2862.
- [30] C. Larpent, H. Patin, Catalytic Hydrogenations in Biphasic Liquid Liquid-Systems .2. Utilization of Sulfonated Tripod Ligands for the Stabilization of Colloidal Rhodium Dispersions, *Journal of Molecular Catalysis*, 44 (1988) 191-195.
- [31] X.D. Mu, D.G. Evans, Y.A. Kou, A general method for preparation of PVP-stabilized noble metal nanoparticles in room temperature ionic liquids, *Catalysis Letters*, 97 (2004) 151-154.
- [32] P. Claus, A. Bruckner, C. Mohr, H. Hofmeister, Supported gold nanoparticles from quantum dot to mesoscopic size scale: Effect of electronic and structural properties on catalytic hydrogenation of conjugated functional groups, *Journal of the American Chemistry Society*, 122 (2000) 11430-11439.
- [33] A.I. Kozlov, A.P. Kozlova, K. Asakura, Y. Matsui, T. Kogure, T. Shido, Y. Iwasawa, Supported gold catalysts prepared from a gold phosphine precursor and As-precipitated metal-hydroxide precursors: Effect of preparation conditions on the catalytic performance, *Journal of Catalysis*, 196 (2000) 56-65.
- [34] A. Martino, S.A. Yamanaka, J.S. Kawola, D.A. Loy, Encapsulation of gold nanoclusters in silica materials via an inverse micelle/sol-gel synthesis, *Chemistry of Materials*, 9 (1997) 423-429.

- [35] U.A. Paulus, U. Endruschat, G.J. Feldmeyer, T.J. Schmidt, H. Bonnemann, R.J. Behm, New PtRu alloy colloids as precursors for fuel cell catalysts, *Journal of Catalysis*, 195 (2000) 383-393.
- [36] Y. Mizukoshi, R. Oshima, Y. Maeda, Y. Nagata, Preparation of platinum nanoparticles by sonochemical reduction of the Pt(II) ion, *Langmuir*, 15 (1999) 2733-2737.
- [37] S. Papp, I. Dekany, Structural properties of palladium nanoparticles embedded in inverse microemulsions, *Colloid and Polymer Science*, 279 (2001) 449-458.
- [38] R.P. Andres, J.D. Bielefeld, J.I. Henderson, D.B. Janes, V.R. Kolagunta, C.P. Kubiak, W.J. Mahoney, R.G. Osifchin, Self-assembly of a two-dimensional superlattice of molecularly linked metal clusters, *Science*, 273 (1996) 1690-1693.
- [39] L.D. Pachon, G. Rothenberg, Transition-metal nanoparticles: synthesis, stability and the leaching issue, *Applied Organometallic Chemistry*, 22 (2008) 288-299.
- [40] K.J. Klabunde, Introduction to Nanotechnology, in: *Nanoscale Materials in Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 2002.
- [41] L.N. Lewis, Chemical Catalysis by Colloids and Clusters, *Chemical Reviews*, 93 (1993) 2693-2730.
- [42] A.T. Bell, The impact of nanoscience on heterogeneous catalysis, *Science*, 299 (2003) 1688-1691.
- [43] D. Astruc, Palladium nanoparticles as efficient green homogeneous and heterogeneous carbon-carbon coupling precatalysts: A unifying view, *Inorganic Chemistry*, 46 (2007) 1884-1894.
- [44] A.J. Gellman, N. Shukla, Nanocatalysis More Than Speed, *Nature Materials*, 8 (2009) 87-88.
- [45] S. Shylesh, V. Schunemann, W.R. Thiel, Magnetically Separable Nanocatalysts: Bridges between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, *Angewandte Chemie - International Edition*, 49 (2010) 3428-3459.
- [46] S. Senkan, Combinatorial heterogeneous catalysis - A new path in an old field, *Angewandte Chemie - International Edition*, 40 (2001) 312-329.
- [47] E.G. Kraus M, Konzinger H and Wietkamp J, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1997.
- [48] M. Burgener, T. Mallat, A. Baiker, Palladium-catalysed dehydrogenation of 1-phenylethanol in dense carbon dioxide, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 225 (2005) 21-25.
- [49] M. Mukherjee, J. Nehlsen, S. Sundaresan, G.D. Suciu, J. Dixon, Scale-up strategy applied to solid-acid alkylation process, *Oil and Gas Journal*, 104 (2006) 48-+.
- [50] M. Lasperas, N. Bellocq, D. Brunel, P. Moreau, Chiral mesoporous templated silicas as heterogeneous inorganic-organic catalysts in the enantioselective alkylation of benzaldehyde, *Tetrahedron-Asymmetry*, 9 (1998) 3053-3064.
- [51] P.H. Jen, Y.H. Hsu, S.D. Lin, The activity and stability of Pd/C catalysts in benzene hydrogenation, *Catalysis Today*, 123 (2007) 133-141.
- [52] A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, Catalytic activity of palladium supported on single wall carbon nanotubes compared to palladium supported on activated carbon Study of the Heck and Suzuki couplings, aerobic alcohol oxidation and selective hydrogenation, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 230 (2005) 97-105.
- [53] J.L. Margitfalvi, E. Talas, E. Tfirst, Heterogeneous catalytic asymmetric hydrogenation reactions. I. General information, *Chemistry Today*, 18 (2000) 46-50.

- [54] G.R. List, M. Jackson, F. Eller, R.O. Adlof, Low trans spread and shortening oils via hydrogenation of soybean oil, *Journal of the American Oil Chemists Society*, 84 (2007) 609-612.
- [55] A. Tuel, L.G. Hubert-Pfalzgraf, Nanometric monodispersed titanium oxide particles on mesoporous silica: synthesis, characterization, and catalytic activity in oxidation reactions in the liquid phase, *Journal of Catalysis*, 217 (2003) 343-353.
- [56] S. Velusamy, A. Srinivasan, T. Punniyamurthy, Copper(II) catalyzed selective oxidation of primary alcohols to aldehydes with atmospheric oxygen, *Tetrahedron Letters*, 47 (2006) 923-926.
- [57] R. Raja, G. Sankar, S. Hermans, D.S. Shephard, S. Bromley, J.M. Thomas, B.F.G. Johnson, Preparation and characterisation of a highly active bimetallic (Pd-Ru) nanoparticle heterogeneous catalyst, *Chemical Communications*, (1999) 1571-1572.
- [58] A.P.T.a.W. J.C, *Green Chemistry: Theory and Practice*, in, Oxford University Press, New York, New York, 1998.
- [59] G.J. Hutchings, M. Haruta, A golden age of catalysis: A perspective, *Applied Catalysis a-General*, 291 (2005) 2-5.
- [60] M. Valden, X. Lai, D.W. Goodman, Onset of catalytic activity of gold clusters on titania with the appearance of nonmetallic properties, *Science*, 281 (1998) 1647-1650.
- [61] T. Schalow, B. Brandt, D.E. Starr, M. Laurin, S.K. Shaikhutdinov, S. Schauermaun, J. Libuda, H.J. Freund, Particle size dependent adsorption and reaction kinetics on reduced and partially oxidized Pd nanoparticles, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 9 (2007) 1347-1361.
- [62] L.K. Ono, J.R. Croy, H. Heinrich, B.R. Cuenya, Oxygen Chemisorption, Formation, and Thermal Stability of Pt Oxides on Pt Nanoparticles Supported on SiO₂/Si(001): Size Effects, *Journal of Physical Chemistry C*, 115 (2011) 16856-16866.
- [63] H.J. Freund, Model Studies in Heterogeneous Catalysis, *Chemistry-a European Journal*, 16 (2010) 9384-9397.
- [64] B. Brandt, J.H. Fischer, W. Ludwig, J. Libuda, F. Zaera, S. Schauermaun, H.J. Freund, Isomerization and hydrogenation of cis-2-butene on Pd model catalyst, *Journal of Physical Chemistry C*, 112 (2008) 11408-11420.
- [65] R. Narayanan, M.A. El-Sayed, Catalysis with transition metal nanoparticles in colloidal solution: Nanoparticle shape dependence and stability, *Journal of Physical Chemistry B*, 109 (2005) 12663-12676.
- [66] C.J. Jia, F. Schuth, Colloidal metal nanoparticles as a component of designed catalyst, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13 (2011) 2457-2487.
- [67] R.W.J. Scott, O.M. Wilson, R.M. Crooks, Synthesis, characterization, and applications of dendrimer-encapsulated nanoparticles, *Journal of Physical Chemistry B*, 109 (2005) 692-704.
- [68] M.A. Albiter, R. Morales, F. Zaera, Dendrimer-based synthesis of Pt catalysts for hydrocarbon conversion, *Applied Catalysis a-General*, 391 (2011) 386-393.
- [69] N. Semagina, L. Kiwi-Minsker, Recent Advances in the Liquid-Phase Synthesis of Metal Nanostructures with Controlled Shape and Size for Catalysis, *Catalysis Reviews*, 51 (2009) 147-217.
- [70] G.A. Somorjai, H. Frei, J.Y. Park, Advancing the Frontiers in Nanocatalysis, Biointerfaces, and Renewable Energy Conversion by Innovations of Surface Techniques, *Journal of the American Chemistry Society*, 131 (2009) 16589-16605.

- [71] W. Huang, J.N. Kuhn, C.K. Tsung, Y. Zhang, S.E. Habas, P. Yang, G.A. Somorjai, Dendrimer templated synthesis of one nanometer Rh and Pt particles supported on mesoporous silica: Catalytic activity for ethylene and pyrrole hydrogenation, *Nano Letters*, 8 (2008) 2027-2034.
- [72] D.S. Deutsch, G. Lafaye, D.X. Liu, B. Chandler, C.T. Williams, M.D. Amiridis, Decomposition and activation of Pt-dendrimer nanocomposites on a silica support, *Catalysis Letters*, 97 (2004) 139-143.
- [73] M.A. Albiter, F. Zaera, Adsorption Properties of Supported Platinum Catalysts Prepared using Dendrimers, *Langmuir*, 26 (2010) 16204-16210.
- [74] I. Lee, R. Morales, M.A. Albiter, F. Zaera, Synthesis of heterogeneous catalysts with well shaped platinum particles to control reaction selectivity, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 105 (2008) 15241-15246.
- [75] A. Kulkarni, R.J. Lobo-Lapidus, B.C. Gates, Metal clusters on supports: synthesis, structure, reactivity, and catalytic properties, *Chemical Communications*, 46 (2010) 5997-6015.
- [76] P. Serna, B.C. Gates, Zeolite-Supported Rhodium Complexes and Clusters: Switching Catalytic Selectivity by Controlling Structures of Essentially Molecular Species, *Journal of the American Chemistry Society*, 133 (2011) 4714-4717.
- [77] R. Pool, Clusters - Strange Morsels of Matter, *Science*, 248 (1990) 1186-1188.
- [78] J.P. Vandenberg, J.P. Lucien, G. Germaine, G.L.B. Thielemans, Deep Desulfurization and Aromatics Saturation for Automotive Gas-Oil Manufacturing, *Fuel Processing Technology*, 35 (1993) 119-136.
- [79] B.H. Cooper, B.B.L. Donnis, Aromatic saturation of distillates: An overview, *Applied Catalysis a-General*, 137 (1996) 203-223.
- [80] A. Corma, A. Martinez, V. Martinez-Soria, Catalytic performance of the new delaminated ITQ-2 zeolite for mild hydrocracking and aromatic hydrogenation processes, *Journal of Catalysis*, 200 (2001) 259-269.
- [81] J. Tollefson, Worth its weight in platinum, *Nature*, 450 (2007) 334-335.
- [82] L.N. Lewis, N. Lewis, Platinum-Catalyzed Hydrosilylation - Colloid Formation as the Essential Step, *Journal of the American Chemistry Society*, 108 (1986) 7228-7231.
- [83] M.T. Reetz, W. Helbig, Size-Selective Synthesis of Nanostructured Transition-Metal Clusters, *Journal of the American Chemistry Society*, 116 (1994) 7401-7402.
- [84] M.T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanninger, Suzuki and Heck reactions catalyzed by preformed palladium clusters and palladium/nickel bimetallic clusters, *Tetrahedron Letters*, 37 (1996) 4499-4502.
- [85] J.S. Bradley, B. Tesche, W. Busser, M. Masse, R.T. Reetz, Surface spectroscopic study of the stabilization mechanism for shape-selectively synthesized nanostructured transition metal colloids, *Journal of the American Chemistry Society*, 122 (2000) 4631-4636.
- [86] R. Narayanan, M.A. El-Sayed, Effect of catalysis on the stability of metallic nanoparticles: Suzuki reaction catalyzed by PVP-palladium nanoparticles, *Journal of the American Chemistry Society*, 125 (2003) 8340-8347.
- [87] A.F. Shmidt, L.V. Mametova, Main features of catalysis in the styrene phenylation reaction, *Kinetics and Catalysis*, 37 (1996) 406-408.
- [88] B.M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, Heterogeneous catalyst system for Heck reaction using supported ethylene glycol phase Pd/TPPTS catalyst with inorganic base, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 145 (1999) 69-74.

- [89] A.H.M. de Vries, F.J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J.H.M. Mommers, H.J.W. Henderickx, M.A.M. Walet, J.G. de Vries, A practical recycle of a ligand-free palladium catalyst for Heck reactions, *Advanced Synthesis and Catalysis*, 344 (2002) 996-1002.
- [90] A.H.M. de Vries, J.M.C.A. Mulders, J.H.M. Mommers, H.J.W. Henderickx, J.G. de Vries, Homeopathic ligand-free palladium as a catalyst in the Heck reaction. A comparison with a palladacycle, *Organic Letters*, 5 (2003) 3285-3288.
- [91] M.T. Reetz, E. Westermann, Phosphane-free palladium-catalyzed coupling reactions: The decisive role of Pd nanoparticles, *Angewandte Chemie - International Edition*, 39 (2000) 165-+.
- [92] C.C. Cassol, A.P. Umpierre, G. Machado, S.I. Wolke, J. Dupont, The role of Pd nanoparticles in ionic liquid in the Heck reaction, *Journal of the American Chemistry Society*, 127 (2005) 3298-3299.
- [93] E.E. Finney, R.G. Finke, Is it homogeneous Pt(II) or heterogeneous Pt(0)(n) catalysis? Evidence that Pt(1,5-COD)Cl₂ and Pt(1,5-COD)(CH₃)₂ plus H₂ form heterogeneous, nanocluster plus bulk-metal Pt(0) hydrogenation catalysts, *Inorganica Chimica Acta*, 359 (2006) 2879-2887.
- [94] J.A. Widegren, R.G. Finke, A review of soluble transition-metal nanoclusters as arene hydrogenation catalysts, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 191 (2003) 187-207.
- [95] T.P. St Clair, D.W. Goodman, Metal nanoclusters supported on metal oxide thin films: bridging the materials gap, *Topics in Catalysis*, 13 (2000) 5-19.
- [96] E.T. Silveira, A.P. Umpierre, L.M. Rossi, G. Machado, J. Morais, G.V. Soares, I.L.R. Baumvol, S.R. Teixeira, P.F.P. Fichtner, J. Dupont, The partial hydrogenation of benzene to cyclohexene by nanoscale ruthenium catalysts in imidazolium ionic liquids, *Chemistry - a European Journal*, 10 (2004) 3734-3740.
- [97] D. Kovala-Demertzi, P.N. Yadav, M.A. Dernertzi, J.P. Jasiski, F.J. Andreadaki, I.D. Kostas, First use of a palladium complex with a thiosemicarbazone ligand as catalyst precursor for the Heck reaction, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004) 2923-2926.
- [98] I.D. Kostas, F.J. Andreadaki, D. Kovala-Demertzi, C. Prentjas, M.A. Demertzi, Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of aryl bromides and chlorides with phenylboronic acid under aerobic conditions catalyzed by palladium complexes with thiosemicarbazone ligands, *Tetrahedron Letters*, 46 (2005) 1967-1970.
- [99] I.D. Kostas, G.A. Heropoulos, D. Kovala-Demertzi, P.N. Yadav, J.P. Jasinski, M.A. Demertzi, F.J. Andreadaki, G. Vo-Thanh, A. Petit, A. Loupy, Microwave-promoted Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl halides with phenylboronic acid under aerobic conditions catalyzed by a new palladium complex with a thiosemicarbazone ligand, *Tetrahedron Letters*, 47 (2006) 4403-4407.
- [100] D. Kovala-Demertzi, N. Kourkouvelis, K. Derlat, J. Michalak, F.J. Andreadaki, I.D. Kostas, Thiosemicarbazone-derivatised palladium nanoparticles as efficient catalyst for the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl bromides with phenylboronic acid, *Inorganica Chimica Acta*, 361 (2008) 1562-1565.
- [101] H. Brunner, Hydrogenation, in: C.W.K. C.D. Frohning (Ed.) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim, 1996, pp. 201-219
- [102] X. Yang, N. Yan, Z.F. Fei, R.M. Crespo-Quesada, G. Laurenczy, L. Kiwi-Minsker, Y. Kou, Y.D. Li, P.J. Dyson, Biphasic hydrogenation over PVP stabilized Rh nanoparticles in hydroxyl functionalized ionic liquids, *Inorganic Chemistry*, 47 (2008) 7444-7446.

- [103] V. Polshettiwar, R.S. Varma, Green chemistry by nano-catalysis, *Green Chemistry*, 12 (2010) 743-754.
- [104] C.X. Xiao, Z.P. Cai, T. Wang, Y. Kou, N. Yan, Aqueous-phase Fischer-Tropsch synthesis with a ruthenium nanocluster catalyst, *Angewandte Chemie - International Edition*, 47 (2008) 746-749.
- [105] B.R. Cuenya, Synthesis and catalytic properties of metal nanoparticles: Size, shape, support, composition, and oxidation state effects, *Thin Solid Films*, 518 (2010) 3127-3150.
- [106] A. Gual, C. Godard, S. Castillon, C. Claver, Soluble transition-metal nanoparticles-catalysed hydrogenation of arenes, *Dalton Transactions*, 39 (2010) 11499-11512.
- [107] Y. Zhu, C.N. Lee, R.A. Kemp, N.S. Hosmane, J.A. Maguire, Latest developments in the catalytic application of nanoscaled neutral group 8-10 metals, *Chemistry - an Asian journal*, 3 (2008) 650-662.
- [108] D.G. K. Bauer, in: *Ullman Encyclopedia*, VCH, 1988, pp. 141.
- [109] J.B. A. Muller, WO Patent Appl. No. WO 99/08989, in: *First Chemical Corporation.*, 1999
- [110] M. Lashdaf, T. Hatanpaa, A.O.I. Krause, J. Lahtinen, M. Lindblad, M. Tiitta, Deposition of palladium and ruthenium beta-diketonates on alumina and silica supports in gas and liquid phase, *Applied Catalysis a-General*, 241 (2003) 51-63.
- [111] P. Kluson, L. Cerveny, Selective Hydrogenation over Ruthenium Catalysts, *Applied Catalysis a-General*, 128 (1995) 13-31.
- [112] V. Ponec, On the role of promoters in hydrogenations on metals; alpha,beta-unsaturated aldehydes and ketones, *Applied Catalysis a-General*, 149 (1997) 27-48.
- [113] U.K. Singh, M.A. Vannice, Kinetics of liquid-phase hydrogenation reactions over supported metal catalysts - a review, *Applied Catalysis a-General*, 213 (2001) 1-24.
- [114] Y. Yuan, S.Y. Yao, M.N. Wang, S.J. Lou, N. Yan, Recent Progress in Chemoselective Hydrogenation of alpha,beta-Unsaturated Aldehyde to Unsaturated Alcohol Over Nanomaterials, *Current Organic Chemistry*, 17 (2013) 400-413.
- [115] K. Liberikova, R. Touroude, D.Y. Murzin, Analysis of deactivation and selectivity pattern in catalytic hydrogenation of a molecule with different functional groups: crotonaldehyde hydrogenation on Pt/SnO₂, *Chemical Engineering Science*, 57 (2002) 2519-2529.
- [116] M.C. LaNeve, X.J. Lei, T.P. Fehlner, E.E. Wolf, Titanium-cobalt cluster of cluster-based catalysts for the selective hydrogenation of alpha,beta-unsaturated aldehydes, *Journal of Catalysis*, 177 (1998) 11-21.
- [117] J. Simonik, L. Beranek, Mono and Bimolecular Mechanisms in Catalytic Isomerization of Crotyl to Butyraldehyde, *Journal of Catalysis*, 24 (1972) 348-&.
- [118] M.A. Vannice, B. Sen, Metal Support Effects on the Intramolecular Selectivity of Crotonaldehyde Hydrogenation over Platinum, *Journal of Catalysis*, 115 (1989) 65-78.
- [119] H. Noller, W.M. Lin, Activity and Selectivity of Ni-Cu/Al₂O₃ Catalysts for Hydrogenation of Crotonaldehyde and Mechanism of Hydrogenation, *Journal of Catalysis*, 85 (1984) 25-30.
- [120] J.M. Campelo, A. Garcia, D. Luna, J.M. Marinas, Rh/AipO₄ Catalysts .9. Liquid-Phase Hydrogenation and Isomerization of Alpha,Beta-Unsaturated Alcohols, *Journal of Catalysis*, 113 (1988) 172-184.
- [121] R. Touroude, Catalytic Behavior of Group-Viii Transition-Metals in the Deuterium-Acrolein Reaction, *Journal of Catalysis*, 65 (1980) 110-120.

- [122] T.B.L.W. Marinelli, V. Ponc, A Study on the Selectivity in Acrolein Hydrogenation on Platinum Catalysts - a Model for Hydrogenation of Alpha,Beta-Unsaturated Aldehydes, *Journal of Catalysis*, 156 (1995) 51-59.
- [123] T. Birchem, C.M. Pradier, Y. Berthier, G. Cordier, Reactivity of 3-Methyl-Crotonaldehyde on Pt(111), *Journal of Catalysis*, 146 (1994) 503-510.
- [124] C.M. Pradier, T. Birchem, Y. Berthier, G. Cordier, Hydrogenation of 3-Methyl-Butenal on Pt(110) - Comparison with Pt(111), *Catalysis Letters*, 29 (1994) 371-378.
- [125] P. Gallezot, D. Richard, Selective hydrogenation of alpha,beta-unsaturated aldehydes, *Catalysis Reviews*, 40 (1998) 81-126.
- [126] P. Maki-Arvela, J. Hajek, T. Salmi, D.Y. Murzin, Chemoselective hydrogenation of carbonyl compounds over heterogeneous catalysts, *Applied Catalysis a-General*, 292 (2005) 1-49.
- [127] W.Y. Yu, H.F. Liu, M.H. Liu, Q. Tao, Selective hydrogenation of alpha,beta-unsaturated aldehyde to alpha,beta-unsaturated alcohol over polymer-stabilized platinum colloid and the promotion effect of metal cations, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 138 (1999) 273-286.
- [128] W.W. Yu, H.F. Liu, Singular modification effects of metal cations and metal complex ions on the catalytic properties of metal colloidal nanocatalysts, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 243 (2006) 120-141.
- [129] D. Manikandan, D. Divakar, T. Sivakumar, Utilization of clay minerals for developing Pt nanoparticles and their catalytic activity in the selective hydrogenation of cinnamaldehyde, *Catalysis Communications*, 8 (2007) 1781-1786.
- [130] J. Hajek, P. Kacer, V. Hulinsky, L. Cervený, D.Y. Murzin, High-selectivity hydrogenation of cinnamaldehyde over platinum supported on aluminosilicates, *Research in Chemical Intermediates*, 32 (2006) 795-816.
- [131] G. Szollosi, B. Torok, L. Baranyi, M. Bartok, Chemoselective hydrogenation of cinnamaldehyde to cinnamyl alcohol over Pt/K-10 catalyst, *Journal of Catalysis*, 179 (1998) 619-623.
- [132] A.K. Prashar, S. Mayadevi, R.N. Devi, Effect of particle size on selective hydrogenation of cinnamaldehyde by Pt encapsulated in mesoporous silica, *Catalysis Communications*, 28 (2012) 42-46.
- [133] L. Zhao, X.S. Xu, K.C. Zhang, X.H. Yan, Selective Hydrogenation of Cinnamaldehyde with Efficient Assembled Pt-Fe/C Catalysts, *Acta Physico-Chimica Sinica*, 28 (2012) 923-927.
- [134] W.O. Oduro, N. Cailuo, K.M.K. Yu, H.W. Yang, S.C. Tsang, Geometric and electronic effects on hydrogenation of cinnamaldehyde over unsupported Pt-based nanocrystals, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13 (2011) 2590-2602.
- [135] Y. Li, Z.G. Li, R.X. Zhou, Bimetallic Pt-Co catalysis on carbon nanotubes for the selective hydrogenation of cinnamaldehyde to cinnamyl alcohol: Preparation and characterization, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 279 (2008) 140-146.
- [136] H. Vu, F. Goncalves, R. Philippe, E. Lamouroux, M. Corrias, Y. Kihn, D. Plee, P. Kalck, P. Serp, Bimetallic catalysis on carbon nanotubes for the selective hydrogenation of cinnamaldehyde, *Journal of Catalysis*, 240 (2006) 18-22.
- [137] E. Castillejos, P.J. Debouttiere, L. Roiban, A. Solhy, V. Martinez, Y. Kihn, O. Ersen, K. Philippot, B. Chaudret, P. Serp, An Efficient Strategy to Drive Nanoparticles into Carbon Nanotubes and the Remarkable Effect of Confinement on Their Catalytic Performance, *Angewandte Chemie - International Edition*, 48 (2009) 2529-2533.

- [138] J. Teddy, A. Falqui, A. Corrias, D. Carta, P. Lecante, I. Gerber, P. Serp, Influence of particles alloying on the performances of Pt-Ru/CNT catalysts for selective hydrogenation, *Journal of Catalysis*, 278 (2011) 59-70.
- [139] A. Pournara, D. Kovala-Demertzi, N. Kourkouvelis, S. Georgakopoulos, I.D. Kostas, Platinum/3,3'-thiodipropionic acid nanoparticles as recyclable catalysts for the selective hydrogenation of trans-cinnamaldehyde, *Catalysis Communications*, 43 (2014) 57-60.

Κεφάλαιο 3
Βιολογικές Εφαρμογές των
Νανοσωματιδίων

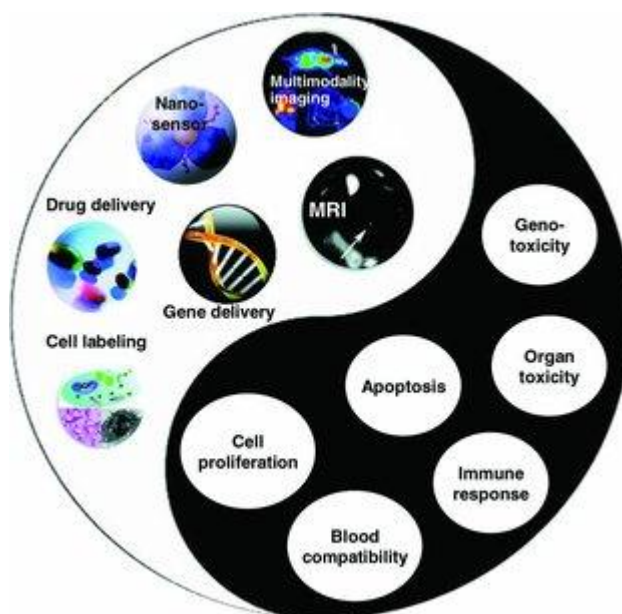
3.1. Γενικά

Τα νανοσωματίδια προσφέρουν ένα ιδιαίτερα χρήσιμο πεδίο, επιδεικνύοντας μοναδικές ιδιότητες με δυνητικά ευρείες θεραπευτικές εφαρμογές [1]. Οι μοναδικές ιδιότητες και η χρησιμότητα των νανοσωματιδίων προκύπτουν από μια ποικιλία ιδιοτήτων, συμπεριλαμβανομένου του παρόμοιου μεγέθους των νανοσωματιδίων με βιομόρια, όπως οι πρωτεΐνες και τα πολυνουκλεϊκά οξέα. Επιπροσθέτως, τα νανοσωματίδια μπορούν να κατασκευαστούν με ένα ευρύ φάσμα υλικών από μέταλλα και ημιαγωγούς, που προσδίδουν χρήσιμες ιδιότητες, όπως φθορισμό και μαγνητική συμπεριφορά [2].

Στον τομέα της ιατρικής, η Νανοτεχνολογία έχει χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη ανίχνευση, τη διάγνωση και την θεραπεία ασθενειών [3-5]. Παρά το γεγονός ότι οι ιδιότητες το νανοσωματιδίων έχουν μελετηθεί αρκετά καλά τα τελευταία χρόνια, οι βιολογικές ιδιότητες παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύντες.

3.2. Ανόργανα νανοσωματίδια σε βιολογικές εφαρμογές

Πολλά είδη ανόργανων νανοσωματιδίων έχουν αναπτυχθεί σαν ανιχνευτές για την απεικόνιση και την θεραπεία ασθενειών. Οι μοναδικές οπτικές, μαγνητικές και ηλεκτρονικές τους ιδιότητες μπορούν να τελειοποιηθούν με τον έλεγχο της σύνθεσης, του μεγέθους, του σχήματος και της δομής των νανοσωματιδίων. Στην ενότητα αυτή, θα παρουσιαστούν αντιπροσωπευτικά είδη των ανόργανων νανοσωματιδίων, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά στην απεικόνιση και την θεραπεία ασθενειών, καθώς και σε άλλες βιολογικές εφαρμογές (**Εικόνα 3.1**). Πρόκειται για ημιαγωγούς, μέταλλα και οξείδια μετάλλων, που χρησιμοποιούνται για την σύνθεση των νανοσωματιδίων [6].

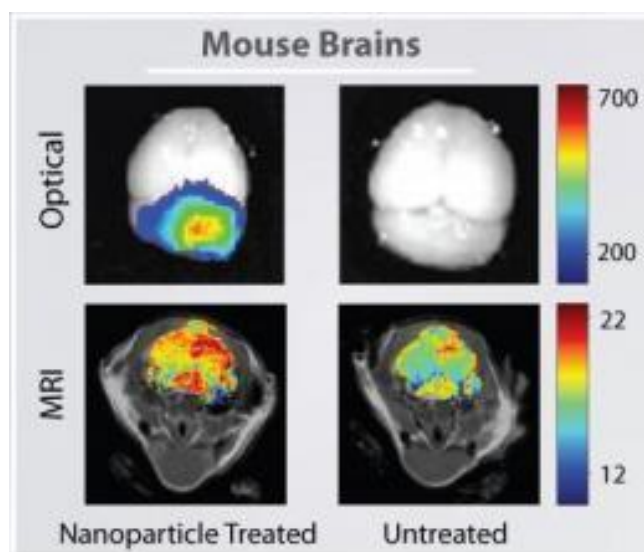


Εικόνα 3.1. Βιολογικές εφαρμογές των νανοσωματιδίων.

3.2.1. In vivo απεικόνιση – Κυτταρική επισήμανση

Δύο διακεκριμένες ιδιότητες των μεταλλικών νανοσωματιδίων για βιολογικές και ιατρικές εφαρμογές είναι ο υπερπαραμαγνητισμός και ο συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων (surface plasmon resonance (SPR)). Όταν τα σιδηρομαγνητικά νανοσωματίδια μειωθούν κάτω από ένα κρίσιμο μέγεθος, η θερμική ενέργεια της ατμόσφαιρας μπορεί να είναι επαρκής να αλλάξει τυχαία την μαγνητική κατεύθυνση περιστροφής, έχοντας σαν αποτέλεσμα μαγνητισμό της τάξης του μηδενός. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται υπερπαραμαγνητισμός. Τέτοια νανοσωματίδια δεν εμφανίζουν μόνιμη μαγνητική ροπή απουσία εξωτερικού πεδίου, ωστόσο μπορούν ταχύτατα να ανταποκριθούν όταν υπάρξει εξωτερικό μαγνητικό πεδίο [7]. Το κρίσιμο μέγεθος εξαρτάται από το υλικό, και είναι τυπικά λιγότερο από 20 nm. Η θερμοκρασία μετάβασης από σιδηρομαγνητισμό σε υπερπαραμαγνητισμό καθορίζεται επίσης από το μέγεθος του [74]

νανοσωματιδίου. Συνήθως, τα μικρότερα νανοσωματίδια παρουσιάζουν χαμηλότερη θερμοκρασία μετάβασης. Υπερμαγνητικά νανοσωματίδια κοβαλτίου, σιδήρου και νικελίου έχουν καταδείξει την δυνατότητα για εφαρμογές απεικόνισης και θεραπείας, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η μαγνητικά επαγόμενη υπερθερμία [8-10]. Μαγνητικά νανοσωματίδια βασισμένα σε οξείδιο του σιδήρου (π.χ. υπερπαραμαγνητικά οξείδια του σιδήρου (SPIO) και τα αντίστοιχα συστήματά τους) έχουν ερευνηθεί επίσης ευρέως για εφαρμογές στην μαγνητική τομογραφία [11-13]. Στην **Εικόνα 3.2** γίνεται αντιληπτό ότι η χρήση νανοσωματιδίων στην οπτική και μαγνητική τομογραφία, προσφέρει καλύτερη απεικόνιση των όγκων.



Εικόνα 3.2. Οπτική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ποντικού με νανοσωματίδια και χωρίς νανοσωματίδια (University of Washington).

Το SPR είναι το φαινόμενο κατά το οποίο ελεύθερα ηλεκτρόνια ταλαντώνονται συλλογικά στην διεπαφή του μετάλλου με το περιβάλλον μέσο σε συντονισμό με εξωτερικά ηλεκτρομαγνητικά πεδία [14]. Τα μεταλλικά νανοσωματίδια μπορούν υπό συντονισμό να απορροφούν και να σκεδάζουν το προσπίπτον φως, κατά τη διάρκεια των διεγέρσεων στην επιφάνειά τους. Η εγκάρσια διατομή της απορρόφησής τους μπορεί να [75]

είναι τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από την ισχυρή απορρόφηση των οργανικών μορίων [15]. Η SPR-επαγόμενη ισχυρή σκέδαση φωτός από μεταλλικά νανοσωματίδια μπορεί να αξιοποιηθεί για τη βιολογική απεικόνιση μέσω οπτικής μικροσκοπίας σκοτεινού πεδίου [16-19] και μέσω οπτικής τομογραφίας (OCT) [20, 21]. Η μεγάλη απορρόφηση εγκάρσιας διατομής έδωσε την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν στην φωτοακουστική τομογραφία απεικόνισης (PA) [22-26] και τη φωτοθερμική θεραπεία του καρκίνου [5, 27-30]. Τα μεταλλικά νανοσωματίδια μπορούν επίσης να έχουν μεγάλο συντελεστή απορρόφησης στο X-ray, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν σκιαγραφικά απεικόνισης στην υπολογιστική τομογραφία (CT) [31, 32]. Τα μεταλλικά νανοσωματίδια μπορούν να προκαλέσουν ισχυρή σκέδαση, η οποία μπορεί να αξιοποιηθεί σε εφαρμογές διάγνωσης και απεικόνισης [33-35].

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα μεταλλικά σωματίδια μπορούν να έχουν φωτοφωταύγεια (PL) η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εφαρμογές απεικόνισης. Συμπλέγματα μετάλλων που αποτελούνται από δεκάδες άτομα με διάμετρο μικρότερη από 2 nm εμφανίζουν συχνά ιδιότητες φωτοφωταύγειας λόγω διακριτών, συντονισμένων βάσει μεγέθους, ηλεκτρικών μεταβάσεων [36]. Το είδος των εκπομπών φωτοφωταύγειας μπορεί να ρυθμιστεί μέσω της σύνθεσης και του μεγέθους των νανοσωματιδίων [37, 38].

Τα οξείδια μετάλλων παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία δομών, ιδιοτήτων και φαινομένων. Πολλά οξείδια μετάλλων έχουν χρησιμοποιηθεί σε βιοϊατρικές εφαρμογές όπως η μαγνητική τομογραφία και η μαγνητική υπερθερμία επαγωγής. Η μαγνητική τομογραφία είναι ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για την ιατρική λόγω της μη επεμβατικής της φύσης και της πολυδιάστατης τομογραφικής ικανότητας με σχετικά υψηλή χωρική ικανότητα.

Τα νανοσωματίδια ημιαγωγών (*quantum dots QDs*) προσφέρουν σαφή πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών οργανικών χρωστικών ή των φθορίζουσών πρωτεϊνών, παρέχοντας μεγάλο συντελεστή απορρόφησης, φωτεινή εκπομπή φωτοφωταύγειας (PL)($\approx 10-100$ φορές φωτεινότερη από εκείνη των συμβατικών χρωστικών ουσιών) και υψηλή φωτοχημική σταθερότητα [39, 40]. Η υψηλή φωτοσταθερότητα και η αξιοσημείωτη φωτεινότητα των QDs επιτρέπει την μακροπρόθεσμη συλλογή εκπομπών PL με καλή αναλογία σήματος – τόνου. Αυτό μπορεί να είναι πλεονεκτικό για την κυτταρική επισήμανση [41-44], τη μοριακή ανίχνευση [45-47] και την *in vivo* απεικόνιση [1, 48-50].

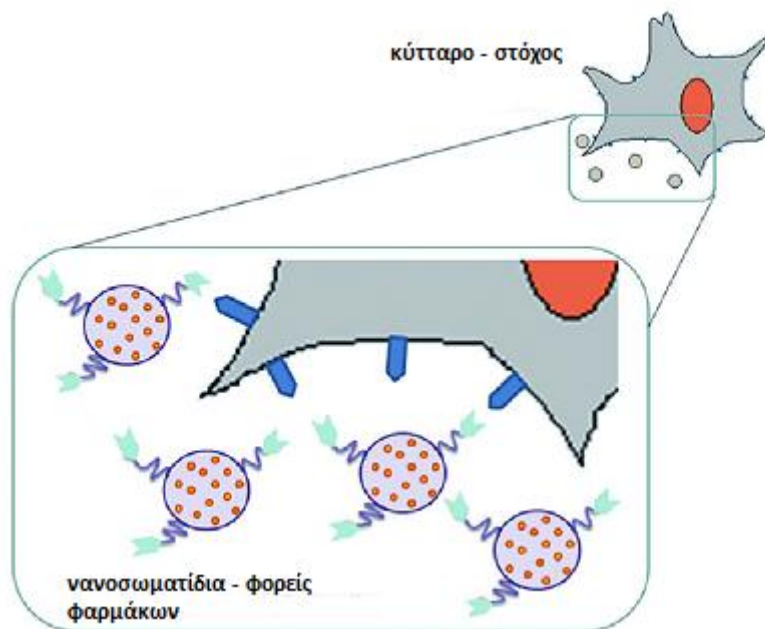
3.2.2. «Νανοφάρμακα»

Ως θεραπευτικά νανοσωματίδια ή νανοφάρμακα, ορίζονται γενικά οι νανοδομές που αποτελούνται από ουσίες όπως τα πεπτίδια, οι πρωτεΐνες ή τα νουκλεϊνικά οξέα, προσαρμοσμένα πάνω σε φορείς με τουλάχιστον μία διάσταση στην κλίμακα νανομέτρων. Τα φάρμακα και τα σήματα απεικόνισης, τα οποία δεν μπορούν να επιτύχουν αποτελεσματική και στοχευμένη “παράδοση”, λόγω βιολογικών, βιοφυσικών και βιοϊατρικών εμποδίων, μπορούν πλέον να κατασκευαστούν ως νανοσωματίδια. Η δυνατότητα ενσωμάτωσης φαρμάκων και γονιδίων στα νανοσωματίδια μέσω σύζευξης ή επικάλυψης των υποκαταστατών έχοντας στόχο κύτταρα ή ιστούς, εγκαινιάζει μία νέα εποχή για την παροχή φαρμάκων και γονιδίων, επιλεκτικά στην περιοχή της νόσου (Drug delivery) (Εικόνα 3.3).

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης συστημάτων νανοσωματιδίων, ως φορείς φαρμάκων και γονιδίων, είναι τα εξής:

- ☞ Προστασία του θεραπευτικού παράγοντα από αδρανοποίηση, ιδιαίτερα των νουκλεϊνικών οξέων, μέχρι να φτάσει στη θέση δράσης.
- ☞ Σκοπιμότητα σύστασης τόσο υδρόφοβων όσο και υδρόφιλων παραγόντων.
- ☞ Βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου μέσω αυξημένης διαθεσιμότητας αυτού.
- ☞ Μείωση της τοξικότητας και των παρενεργειών του φαρμάκου.
- ☞ Μείωση των διακυμάνσεων της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα (χαμηλότερος κίνδυνος αναποτελεσματικής ή τοξικής συγκέντρωσης).
- ☞ Δυνητικά ευρύ φάσμα των οδών χορήγησης (εξωτερική, οφθαλμική, από το στόμα και παρεντερική).
- ☞ Ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμάκου.
- ☞ Δραστική στόχευση, λόγω της δυνατότητας επίτευξης χημικής συγγένειας των νανοσωματιδίων για ορισμένους ιστούς.

Μετά από συστηματική χορήγηση, τα νανοσωματίδια, υπόκεινται σε οψωνοποίηση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναγνωρίζονται ως ξένα σώματα και συλλαμβάνονται άμεσα από το σύστημα του ενδοθηλιακού δικτύου (RES). Το ήπαρ και ο σπλήνας είναι τα κύρια όργανα της συσσώρευσης των νανοσωματιδίων, γεγονός που οφείλεται στην πλούσια παροχή αίματος και στην αφθονία των φαγοκυττάρων των συγκεκριμένων ιστών, ως εκ τούτου, η στόχευση του ήπατος με νανοσωματίδια μπορεί να είναι ευνοϊκή για τη θεραπεία ασθενειών του ήπατος [51, 52].



Εικόνα 3.3. Νανοσωματίδια – φορείς φαρμάκων στοχεύουν ενεργά το σημείο της νόσου.

Η πρόσληψη και η διανομή των νανοσωματιδίων εξαρτάται από το μέγεθός τους: (1) νανοσωματίδια με μέση διάμετρο > 400 nm γρήγορα συλλαμβάνονται από το ενδοθηλιακό δίκτυο και (2) νανοσωματίδια με διάμετρο < 200 nm δείχνουν παρατεταμένη κυκλοφορία του αίματος και ένα σχετικά χαμηλό ποσοστό της πρόσληψης από το ενδοθηλιακό δίκτυο [53]. Από την άλλη πλευρά, για να μειωθεί η οψωνοποίηση από τις πρωτεΐνες του αίματος και να παραταθεί η κυκλοφορία του αίματος με τον περιορισμό πρόσληψης από το RES και τη μείωση της ανοσογονικότητας / αντιγονικότητας, βιολογικώς αδρανή υδρόφιλα πολυμερή, όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), συνδέονται ομοιοπολικά με την επιφάνεια των νανομεταφορέων (nanocarrier) [5,6]. Αυτοί οι τύποι των νανοσωματιδίων κοινώς αποκαλούνται «stealth NPs» (κρυφά νανοσωματίδια) [54, 55].

3.2.3. *Νανοσωματίδια με in vitro κυτταροτοξική δράση*

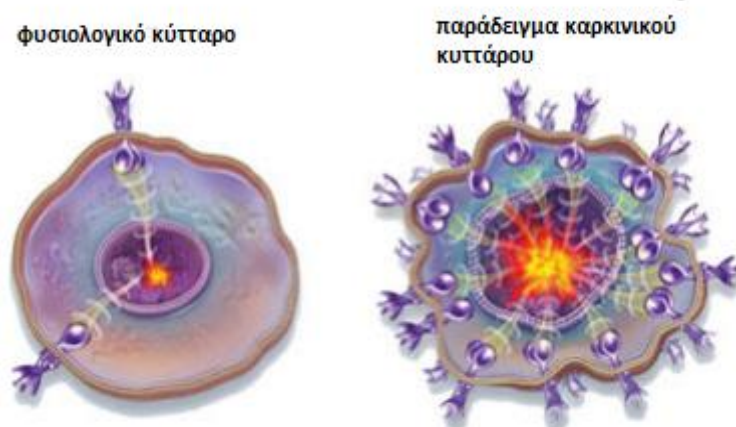
Μετά την πρωτοποριακή έρευνα του Rosenberg το 1965, τα σύμπλοκα του λευκοχρύσου χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου [56, 57]. Από τότε, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες για τη σύνθεση νέων συμπλόκων λευκοχρύσου με καλύτερη κυτταροτοξική δράση από το cis-platin [58, 59]. Ο μακροπρόθεσμος στόχος της νανοϊατρικής είναι να φέρει επανάσταση στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης με την καταπολέμηση των θανατηφόρων ασθενειών με πιο αποτελεσματικούς τρόπους [60]. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα για τη θεραπεία του καρκίνου έχει στραφεί στη χρήση νανοσωματιδίων, τα οποία επιδεικνύουν εξαιρετικές βιολογικές ιδιότητες.

Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν διερευνηθεί σε βιολογικές εφαρμογές λόγω της βιοσυμβατότητας που τα χαρακτηρίζει [60, 61]. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι τα νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δραστικοί παράγοντες, παρεμβαίνοντας άμεσα στις κυτταρικές διεργασίες και ότι κατέχουν αντι-αγγειογόνες και αντικαρκινικές ιδιότητες [62]. Νανοσωματίδια λευκοχρύσου (FePt@CoS_2) αποδεικνύονται πιο αποτελεσματικά έναντι της κυτταρικής σειράς HeLa ($\text{IC}_{50}=35.5\pm 4.7$ ng Pt/ml) συγκρινόμενα με το cis-platin ($\text{IC}_{50}=230$ ng Pt/ml) [63]. Επίσης, νανοσωματίδια λευκοχρύσου έχουν εξεταστεί in vitro έναντι της κυτταρικής σειράς καρκίνου του πνεύμονα A549 με αξιόλογα αποτελέσματα [64]. Νανοσωματίδια ψευδαργύρου έχουν δοκιμαστεί στις κυτταρικές σειρές HeLa και U937 [65].

3.3. Καρκίνος

Η ασθένεια του καρκίνου πήρε το όνομά της από τον Ιπποκράτη, που ήταν και ο πρώτος που την ανακάλυψε. Παρομοίασε τον όγκο που προκαλεί με την εικόνα του κάβουρα (καρκίνου). Σήμερα αποτελεί μία πάθηση, η οποία μπορεί να προσβάλει κάθε ιστό και όργανο του οργανισμού. Ο όρος αναφέρεται σε περίπου 150-200 διαφορετικές παθήσεις, οι οποίες ωστόσο διαθέτουν δύο κοινά χαρακτηριστικά στοιχεία: την απεριόριστη αύξηση των κυττάρων και τις δυσλειτουργίες που προκαλεί αυτή η αύξηση.

Με τον όρο «καρκίνο» περιγράφουμε την ανεξέλεγκτη διαίρεση των κυττάρων και τη δυνατότητα αυτών των κυττάρων να εισβάλουν σε άλλους ιστούς, είτε από την άμεση αύξηση σε παρακείμενο ιστό είτε μέσω μετάστασης. Αυτή η ανεξέλεγκτη αύξηση προκαλείται από ζημιά στο DNA, με συνέπεια τις μεταλλάξεις στα γονίδια που ελέγχουν την κυτταροδιαίρεση. Σήμερα υπάρχουν πάνω από 100 γνωστά είδη καρκίνου [66].



Εικόνα 3.4. Φυσιολογικό κύτταρο του οργανισμού και μη φυσιολογικό (καρκινικό) κύτταρο.

Οι μεταλλάξεις σχετίζονται με τον μετασχηματισμό ενός υγιούς κυττάρου σε κακοήθες κύτταρο. Οφείλονται σε φυσικούς παράγοντες ή χημικές ουσίες, που συχνά αναφέρονται ως καρκινογόνες ουσίες. Κάποιες μεταλλάξεις εμφανίζονται αυθόρμητα, ενώ κάποιες άλλες οφείλονται σε κληρονομικούς παράγοντες.

Ο καρκίνος είναι μία από τις σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας στον σύγχρονο κόσμο, με περισσότερα από 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο [67]. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ο καρκίνος είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που προκαλείται από ένα μείγμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [68-70]. Η επιστημονική πρόοδος έχει οδηγήσει σε μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση του καρκίνου σε γενετικό, μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, παρέχοντας νέους στόχους και στρατηγικές για τη θεραπεία του. Παρ' όλα αυτά, οι πρόοδοι αυτές δεν έχουν ακόμη μετατραπεί αποτελεσματικά σε λειτουργική διάγνωση και θεραπεία. Για παράδειγμα, η αποτελεσματικότητα πολλών αντικαρκινικών φαρμάκων είναι περιορισμένη λόγω της ανικανότητας να φθάσουν τη θέση-στόχο σε επαρκείς συγκεντρώσεις και να ασκήσουν αποτελεσματικά τη φαρμακολογική δράση χωρίς ταυτόχρονα να προκαλούν μη αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ζημιές στους υγιείς ιστούς και τα κύτταρα [6, 7].

Ο καρκίνος μπορεί να προκαλέσει πολλά διαφορετικά συμπτώματα, ανάλογα με την περιοχή και τον χαρακτήρα της κακοήθειας, καθώς και εάν υπάρχει μετάσταση. Η διάγνωση της ασθένειας πραγματοποιείται με ιστολογική εξέταση του ιστού είτε με βιοψία, είτε με χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί με χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, που χρησιμοποιούνται στις μέρες μας, καθώς και με καινούριες τεχνικές όπως η υπερθερμία.

3.3.1. Καρκινικές σειρές

3.3.1.1. Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη κακοήγη νεοπλασία παγκοσμίως [71, 72]. Κατά τον προηγούμενο αιώνα έγιναν σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες που είχαν ως στόχο τη διαλεύκανση της αιτιολογίας, την πρόληψη και τη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού επιτρέπουν πλέον σε πολλές γυναίκες να υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού, ακολουθούμενες από συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία.

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται και στα δύο φύλα, με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες (100 φορές παραπάνω). Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την ηλικία, αλλά η κλίση της καμπύλης που αποτυπώνει την ειδική κατά ηλικία επίπτωση της νόσου γίνεται ηπιότερη μετά την ηλικία των 45-50 χρόνων.

Οι κυριότεροι παράγοντες εμφάνισης καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβάνουν το φύλο, την ηλικία, την τεκνοποίηση, τις ορμόνες, τη διατροφή πλούσια σε λιπαρά, το αλκοόλ, την παχυσαρκία, περιβαλλοντικούς παράγοντες (τσιγάρο, ακτινοβολία κ.α.), καθώς και γενετικούς παράγοντες. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού αποτελεί έναν ακόμα τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου [73-75].

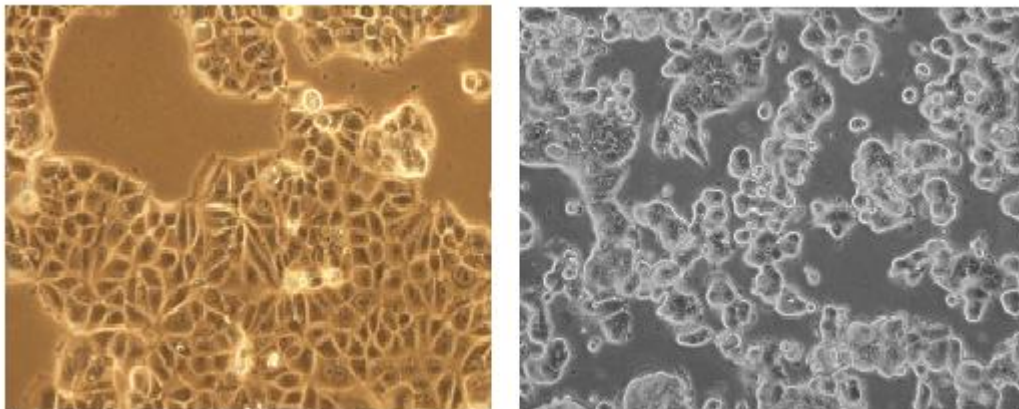
Υπάρχουν τέσσερα τουλάχιστον γονίδια που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα γονίδια καρκίνου του μαστού 1 (BRCA1) και 2 (BRCA2), το γονίδιο p53, και το γονίδιο PNET [76-78]. Το 5-10% όλων των καρκίνων του

μαστού μπορεί να αποδοθεί σε μεταλλάξεις υψηλής διαπεραστικότητας [79]. Τα γονίδια BRCA1 ΚΑΙ BRCA2, και οι μεταλλαγές υψηλής διαπεραστικότητας όπως αυτές των p53, ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού, αλλά και για μικρό ποσοστό του συνόλου των σποραδικών περιπτώσεων της νόσου [80]. Ένας ακόμη παράγοντας για την εμφάνιση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου είναι τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης, καθώς και η μη σωστή λειτουργία αυξητικών παραγόντων που σηματοδοτούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ επιθηλιακών και στρωματικών κυττάρων.

Η διάγνωση της νόσου πραγματοποιείται με εξέταση μαστογραφίας, υπερηχογράφημα, ελαστογραφία, μαγνητική τομογραφία καθώς επίσης και με εξέταση μέτρησης των επιπέδων προγεστερόνης και οιστρογόνων.

Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του κακοήθους όγκου, ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Οι παραπάνω μέθοδοι έχουν ως στόχο τόσο την αφαίρεση της ορατού νόσου, όσο και την ελάττωση της πιθανότητας των τοπικών υποτροπών και την ανάπτυξη συστηματικών μεταστάσεων. Σημαντικότερο όλων βέβαια είναι η διάγνωση της νόσου σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμα στάδια εμφάνισής της.

Η κυτταρική σειρά του καρκίνου του μαστού MCF7 (**Εικόνα 3.5**) απομονώθηκε το 1970 από 69χρονη Καυκάσια γυναίκα [81, 82]. Πριν από την κυτταρική σειρά MCF7 ήταν αδύνατο για τους ερευνητές να απομονώσουν μια κυτταρική σειρά του μαστού, ικανή να επιβιώσει παραπάνω από μερικούς μήνες. Τα κύτταρα είναι θετικά σε κυτταροπλασματικούς υποδοχείς οιστρογόνων και έχουν ικανότητα σχηματισμού δομών.



Εικόνα 3.5. *In vitro* καλλιέργεια κυτταρικής σειράς MCF7.

Η μορφολογία τους είναι τύπου επιθηλιακών κυττάρων που αυξάνουν σε μονόστιβα κυτταρικά προϊόντα. Η κυτταρογενετική ανάλυση επιδεικνύει υπερτετραπλοειδικό καρυότυπο με 8% πολυπλοϊδία και αριθμό χρωμοσωμάτων 85 (εύρος 80-87). Υπάρχουν 29 – 34 δείκτες χρωμοσωμάτων για μετάφαση S, 24 – 28 υπάρχουν στο 30% τουλάχιστον των κυττάρων, ένας μεγάλος υπομετακεντρικός (M1) και τρεις μεγάλοι υποτελοκεντρικοί (M2, M3 και M4) δείκτες αναγνωρίστηκαν σε πάνω από 80% των μεταφάσεων. Το χρωμόσωμα 20 είναι ασωμικό και το X δισωμικό.

3.3.1.2. Καρκίνος της ουροδόχου κύστεως

Οι όγκοι της ουροδόχου κύστης, είναι κατά κανόνα κακοήθεις και προέρχονται από το επιθήλιο (ουροθήλιο) του βλεννογόνου. Είναι οι δεύτεροι σε συχνότητα, μετά τον καρκίνο του προστάτη, όγκοι του ουροποιογεννητικού και εμφανίζονται συχνότερα στους άντρες (σχέση ανδρών-γυναικών με όγκο στην κύστη 3:1) [83].

Στην πλειονότητα τους (90%) οι κακοήθεις όγκοι προέρχονται από το μεταβατικό επιθήλιο, ενώ οι υπόλοιποι όγκοι (10%) αντιπροσωπεύονται από τα καρκινώματα του

πλακώδους επιθηλίου (7%), τα αδενοκαρκινώματα (2%) και τα σαρκώματα, που προέρχονται από τον εξωστήρα μυ.

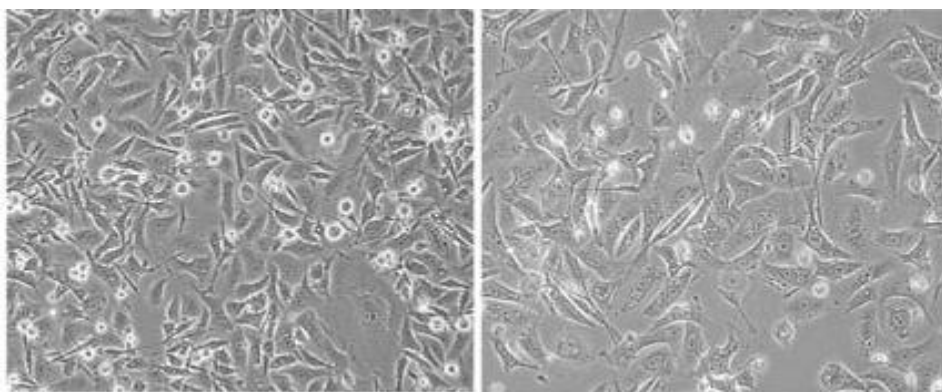
Οι καπνιστές έχουν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στην κύστη, όπως και τον κίνδυνο των υποτροπών που χαρακτηρίζουν τους όγκους αυτούς σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Τα τσιγάρα περιέχουν τις καρκινογόνες ουσίες 4-αμινοδιφενύλιο και 2-ναφθυλαμίνη, που απεκκρίνονται στα ούρα των καπνιστών και είναι ουσίες παρόμοιες με την ανιλίνη, την αρωματική αμίνη που περιέχεται στα ούρα των εργαζόμενων σε χημικές βιομηχανίες, σε βιομηχανίες χρωμάτων, πετρελαιοειδών και βιομηχανίες δερμάτων, οι εργαζόμενοι των οποίων επίσης συχνά παρουσιάζουν καρκινώματα στην κύστη [1].

Οι όγκοι της ουροδόχου κύστης ουσιαστικά είναι μονοσυμπτωματικοί και το υπερέχον σύμπτωμα είναι η μακροσκοπική ανώδυνη αιματουρία, η οποία εμφανίζεται στο 80 % των περιπτώσεων. Στο 20 % των περιπτώσεων, η αιματουρία είναι τόσο μεγάλη ώστε δημιουργούνται πολλά πύγματα τα οποία προκαλούν επίσχεση ούρων. Στο 25% εμφανίζονται ερεθιστικά κυστικά συμπτώματα όπως: συχνουρία, δυσουρία, επιτακτική ούρηση και νυκτουρία.

Η διάγνωση στηρίζεται στην αξιολόγηση του οικογενειακού ιστορικού του ασθενούς, καθώς και τα συμπτώματα που εμφανίζει, την εξέταση των ούρων (αιματουρία), τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο της κύστης και των νεφρών, την ενδοφλέβια ουρογραφία την αξονική τομογραφία και την μαγνητική τομογραφία.

Η θεραπεία της νόσου εξαρτάται από το πόσο βαθιά έχει εισβάλλει ο όγκος στο τοίχωμα των κύστεων. Συχνά συνίσταται αφαίρεση των όγκων και ανοσοθεραπεία [84], ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια απαιτείται χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ακόμα και ριζική κυστεκτομή.

Η κυτταρική σειρά T24 (**Εικόνα 3.6**) αφορά ανθρώπινο καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης. Τα κύτταρα λήφθηκαν από 82χρονη γυναίκα ασθενή, σουηδικής καταγωγής το 1970 [85]. Αυτή η κυτταρική σειρά είναι μία από τις παλαιότερες και επίσης μία από τις καλύτερα αυξανόμενες κυτταρικές σειρές καρκινώματος ουροδόχου κύστης, η οποία έχει διανεμηθεί σε όλο τον επιστημονικό κόσμο.



Εικόνα 3.6. *In vitro* καλλιέργεια κυτταρικής σειράς T24.

Τα κύτταρα παράγουν ποικιλία κυτοκινών, φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο p53 και περιέχουν το ογκογονίδιο ras (H-RAS). Πρόκειται για επιθηλιακά, προσκολλώμενα κύτταρα που μεγαλώνουν σε μονόστιβα. Εμφανίζουν υπερτριπλοειδικό καρυότυπο με 8% πολυπλοειδία και αριθμό χρωμοσωμάτων 86. Εμφανίζονται 2-4 τελοκεντρικά, υποτετραπλοειδή έως υπερτετραπλοειδή, με ανωμαλίες που περιλαμβάνουν δικεντρικά σπασίματα, κονιοποίηση και τελοκεντρικούς δείκτες.

3.3.1.3 Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου όσων αφορά τους θανάτους που σχετίζονται με τον καρκίνο, με πάνω από 1 εκατομμύριο θανάτους παγκοσμίως το χρόνο. Η πλειοψηφία των πρωτογενών καρκίνων είναι καρκινώματα του πνεύμονα που δημιουργούνται κυρίως από τα επιθηλιακά κύτταρα ή τα κύτταρα των βρόγχων και των βρογχολίων.

Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες: τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (small cell lung cancer - SCLC) και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (non small cell lung - NSCLC). Επίσης έχει διαπιστωθεί πως στα παιδιά αναπτύσσονται και δυο άλλα είδη καρκίνου του πνεύμονα, το πλευροπνευμονοβλάστημα και ο καρκινοειδής όγκος. Τις περισσότερες φορές, ο καρκίνος του πνεύμονα οφείλεται σε μετάσταση άλλου είδους καρκίνου, ενώ προκαλεί μεταστάσεις στους επινεφρίδιους αδένες, το ήπαρ, τον εγκέφαλο και τα οστά.

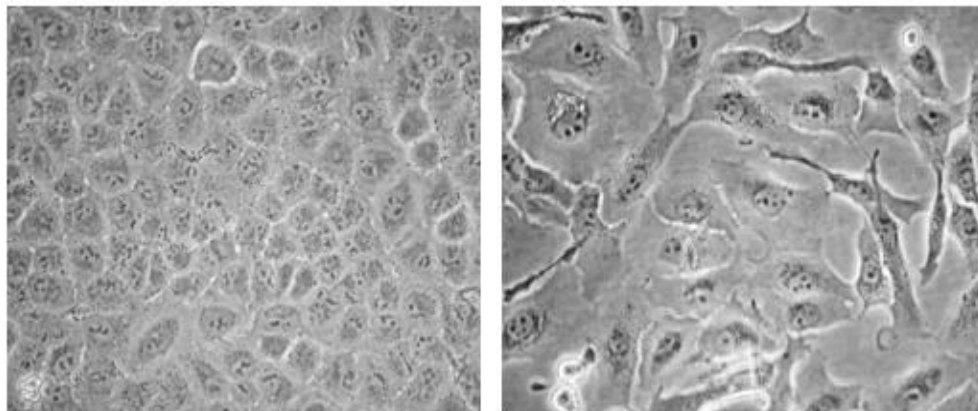
Το κάπνισμα θεωρείται από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες του καρκίνου του πνεύμονα. Έχει παρατηρηθεί ότι το κάπνισμα, είτε ενεργητικό είτε παθητικό, αυξάνει κατά πολύ τις πιθανότητες για δημιουργία καρκίνου του πνεύμονα και τα επίπεδα αυτά αυξάνονται ακόμη περισσότερο σε συνδυασμό με την έκθεση σε αμίαντο. Τα προαναφερθέντα αίτια προκαλούν μεταλλάξεις στο βρογχικό επιθήλιο.

Τα συμπτώματα της νόσου είναι ο βήχας, η αιμόπτυση, το θωρακικό άλγος και η δύσπνοια. Επίσης, σε πολλούς ασθενείς παρατηρείται απώλεια βάρους, κούραση, δυσφωνία και δυσκολία στην κατάποση.

Αν και η υποψία του καρκίνου του πνεύμονα εγείρεται από τα συμπτώματα του ασθενούς και τα ευρήματα, η οριστική διάγνωση του βρογχογενούς καρκινώματος απαιτεί κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση.

Ο βρογχογενής καρκίνος αντιμετωπίζεται με χειρουργική εξαίρεση του όγκου, όπου αυτό κρίνεται δυνατό, με ακτινοθεραπεία, με χημειοθεραπεία ή συνδυασμό των ανωτέρω. Στη χημειοθεραπεία συνήθως χορηγείται το cis-platin και carboplatin σε συνδυασμό με gemcitabine, paclitaxel, docetaxel [86], etoposide [87] και gemcitabine, paclitaxel, όσον αφορά τις περιπτώσεις του NSCLC, ενώ για το SCLC χρησιμοποιείται το cis-platin και το etoposide [88] καθώς και συνδυασμοί με carboplatin, gemcitabine, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine [86], topotecan και irinotecan [89]. Πολλές φορές μαζί με την χημειοθεραπεία ακολουθείται και ακτινοθεραπεία CHART, όπου χορηγείται μεγάλη δόση ακτινοβολίας, σε μικρή χρονική περίοδο. Τέλος τα τελευταία χρόνια παρατηρείται και η χρήση της στοχευμένης θεραπείας με την βοήθεια αναστολέων τυροσίνης κινάσης (gefitinib, erlotinid) και αναστολέων αγγειογένεσης (bevacizumab).

Η καρκινική σειρά A549 (**Εικόνα 3.7**) απαρτίζεται από ανθρώπινα κύτταρα αδеноκαρκινώματος του πνεύμονα. Η κυτταρική σειρά A549 αναπτύχθηκε πρώτη φορά το 1972 [90], μέσω απομόνωσης και καλλιέργειας καρκινικών κυττάρων πνευμονικού ιστού από όγκο 58χρονου καυκάσιου άντρα. Φυσιολογικά, αυτά τα κύτταρα έχουν πλακώδη δομή και είναι υπεύθυνα για τη διάχυση ορισμένων ουσιών, όπως το νερό και οι ηλεκτρολύτες, σε όλες τις κυψελίδες των πνευμόνων. Σε καλλιέργεια in vitro τα A549 μεγαλώνουν μονόστιβα, προσκολλημένα στο φορέα της καλλιέργειας.



Εικόνα 3.7. *In vitro* καλλιέργεια κυτταρικής σειράς A549 [91].

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό των κυττάρων αυτών είναι ότι είναι σε θέση να συνθέτουν λεκιθίνη και περιέχουν υψηλά επίπεδα ακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία είναι σημαντικά για τη διατήρηση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης στα κύτταρα. Τα περισσότερα κύτταρα περιέχουν δύο χρωμοσώματα X και δύο Y, με το ένα ή και τα δύο Y να χάνονται στο 40% των κυττάρων που εξετάστηκαν. Τα χρωμοσώματα N2 και N6 έχουν ένα αντίγραφο σε κάθε κύτταρο, ενώ τα N12 και N17 έχουν από τέσσερα.

3.3.1.4 Καρκίνος ινοβλάστη συνδετικού ιστού

Οι ινοβλάστες είναι μία κατηγορία κυττάρων στα ζώα τα οποία απαρτίζουν τον εξωκυττάριο χώρο και παράγουν χρήσιμες πρωτεΐνες όπως το κολλαγόνο, τις πρωτεογλυκάνες και τις δομικές γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης. Πρόκειται για τα σημαντικότερα κύτταρα του συνδετικού ιστού των ζώων, προέρχονται από το μεσέγχυμα και βρίσκονται στην ινώδη θεμέλια ουσία (ECM).

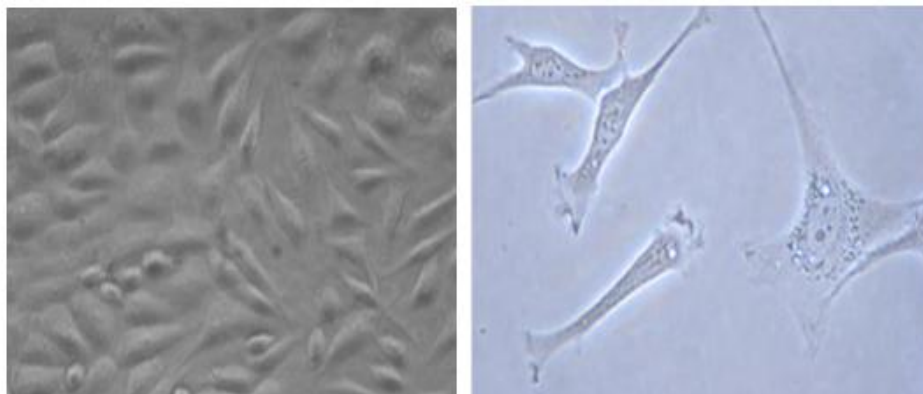
Ο ρόλος τους είναι η διατήρηση της ακεραιότητας των συνδετικών ιστών και της μεμβράνης, με συνεχή έκκριση προδρόμων ουσιών, και εντοπίζονται σε περιοχές

επούλωσης τραυμάτων. Επίσης, είναι υπεύθυνοι για την ρύθμιση της διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων. Σημαντική είναι η χρήση των ινοβλαστών των ποντικών (MEFs), σαν κύτταρα «τροφοδότες» σε πειράματα με ανθρώπινα εμβρυϊκά αρχέγονα κύτταρα [92].

Η εμφάνιση όγκων και μεταστάσεων του καρκίνου σχετίζεται με αλλαγή στη συμπεριφορά των ινοβλαστών, οι οποίοι κάτω από αυτές τις συνθήκες, παράγουν ένα είδος ακτίνης (α-SMA) που τους επιτρέπει να συστέλλονται. Σε αυτή τη φάση, οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα και περιβάλλονται από μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου. Η κατάσταση αυτή των ινοβλαστών ονομάζεται δεσμοπλασία και συνοδεύεται από διαδικασίες αγγειογένεσης [92, 93].

Αιτία αυτού του φαινομένου είναι η έκθεση των ινοβλαστών σε καρκινικά γονίδια, η δημιουργία μεταλλάξεων και η ορμονική ανισορροπία. Επίσης, μόρια που βρίσκονται σε σημεία ίασης πληγών μπορούν να αλλάξουν τον φαινότυπο των ινοβλαστών. Οι ινοβλάστες αυτοί ονομάζονται μυοϊνοβλάστες ή CAFs (cancer associated fibroblasts) και παράγουν αυξητικούς παράγοντες, χημοκίνες και εξωτερική θεμέλια ουσία [94]. Ο όγκος και η σύνθεση του στρώματος του καρκίνου καθορίζεται, εν μέρει, από την αντίδραση των ινοβλαστών με πρώιμους – ινικούς αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα, όπως είναι οι TGFβ και PDGF [95]. Η μεταστατική τους δράση οφείλεται στις πρωτεάσες που παράγουν (MMPs) που έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση της ECM και την απελευθέρωση καρκινικών κυττάρων πέρα από τα όρια του ιστού και την διάχυσή τους σε άλλους ιστούς [92, 96].

Η κυτταρική σειρά L929 (**Εικόνα 3.**) απομονώθηκε από το συνδετικό ιστό ποντικού C3H/An *Mus musculus* το 1948. Τα κύτταρα αυξάνονται in vitro μονόστιβα.



Εικόνα 3.8. *In vitro* καλλιέργεια κυτταρικής σειράς L929.

Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι 66 (εύρος 65-68). Υπάρχουν σχεδόν 20-30 χρωμοσωμικοί δείκτες σε κάθε μεταφασική επέκταση με υψηλό ποσοστό τους να συναντάται στα περισσότερα κύτταρα. Παρατηρήθηκε ένα επίμηκες μετακεντρικό χρωμόσωμα με δευτερογενή περίσφυξη στην πλειοψηφία των κυττάρων.

3.4. Βιβλιογραφία

- [1] X.H. Gao, Y.Y. Cui, R.M. Levenson, L.W.K. Chung, S.M. Nie, In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots, *Nature Biotechnology*, 22 (2004) 969-976.
- [2] M. Ferrari, Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges, *Nature Reviews Cancer*, 5 (2005) 161-171.
- [3] C.C. You, O.R. Miranda, B. Gider, P.S. Ghosh, I.B. Kim, B. Erdogan, S.A. Krovi, U.H.F. Bunz, V.M. Rotello, Detection and identification of proteins using nanoparticle-fluorescent polymer 'chemical nose' sensors, *Nature Nanotechnology*, 2 (2007) 318-323.
- [4] G. Han, P. Ghosh, V.M. Rotello, Functionalized gold nanoparticles for drug delivery, *Nanomedicine-Uk*, 2 (2007) 113-123.
- [5] L.R. Hirsch, R.J. Stafford, J.A. Bankson, S.R. Sershen, B. Rivera, R.E. Price, J.D. Hazle, N.J. Halas, J.L. West, Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 100 (2003) 13549-13554.
- [6] J. Nam, N. Won, J. Bang, H. Jin, J. Park, S. Jung, S. Jung, Y. Park, S. Kim, Surface engineering of inorganic nanoparticles for imaging and therapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65 (2013) 622-648.
- [7] U. Jeong, X.W. Teng, Y. Wang, H. Yang, Y.N. Xia, Superparamagnetic colloids: Controlled synthesis and niche applications, *Advanced Materials*, 19 (2007) 33-60.
- [8] S.S. Shankar, S. Deka, Metal Nanocrystals and Their Applications in Biomedical Systems, *Science of Advanced Materials*, 3 (2011) 169-195.
- [9] A.K. Gupta, M. Gupta, Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Biomaterials*, 26 (2005) 3995-4021.
- [10] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Duguet, Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy, *Journal of Materials Chemistry*, 14 (2004) 2161-2175.
- [11] M. Zhao, D.A. Beauregard, L. Loizou, B. Davletov, K.M. Brindle, Non-invasive detection of apoptosis using magnetic resonance imaging and a targeted contrast agent, *Nature Medicine*, 7 (2001) 1241-1244.
- [12] F.Q. Hu, L. Wei, Z. Zhou, Y.L. Ran, Z. Li, M.Y. Gao, Preparation of biocompatible magnetite nanocrystals for in vivo magnetic resonance detection of cancer, *Advanced Materials*, 18 (2006) 2553-+.
- [13] M.G. Harisinghani, J. Barentsz, P.F. Hahn, W.M. Deserno, S. Tabatabaei, C.H. van de Kaa, J. de la Rosette, R. Weissleder, Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer, *New England Journal of Medicine*, 348 (2003) 2491-U2495.
- [14] P.K. Jain, X.H. Huang, I.H. El-Sayed, M.A. El-Sayed, Noble Metals on the Nanoscale: Optical and Photothermal Properties and Some Applications in Imaging, Sensing, Biology, and Medicine, *Accounts of Chemical Research*, 41 (2008) 1578-1586.
- [15] P.K. Jain, K.S. Lee, I.H. El-Sayed, M.A. El-Sayed, Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: Applications in biological imaging and biomedicine, *Journal of Physical Chemistry B*, 110 (2006) 7238-7248.
- [16] I.H. El-Sayed, X.H. Huang, M.A. El-Sayed, Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: Applications in oral cancer, *Nano Letters*, 5 (2005) 829-834.

- [17] W. Qian, X.H. Huang, B. Kang, M.A. El-Sayed, Dark-field light scattering imaging of living cancer cell component from birth through division using bioconjugated gold nanoprobes, *Journal of Biomedical Optics*, 15 (2010).
- [18] J. Chen, F. Saeki, B.J. Wiley, H. Cang, M.J. Cobb, Z.Y. Li, L. Au, H. Zhang, M.B. Kimmey, X.D. Li, Y.N. Xia, Gold nanocages: Bioconjugation and their potential use as optical imaging contrast agents, *Nano Letters*, 5 (2005) 473-477.
- [19] S. Schultz, D.R. Smith, J.J. Mock, D.A. Schultz, Single-target molecule detection with nonbleaching multicolor optical immunolabels, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 97 (2000) 996-1001.
- [20] A.M. Gobin, M.H. Lee, N.J. Halas, W.D. James, R.A. Drezek, J.L. West, Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy, *Nano Letters*, 7 (2007) 1929-1934.
- [21] Y. Jung, R. Reif, Y.G. Zeng, R.K. Wang, Three-Dimensional High-Resolution Imaging of Gold Nanorods Uptake in Sentinel Lymph Nodes, *Nano Letters*, 11 (2011) 2938-2943.
- [22] X.M. Yang, S.E. Skrabalak, Z.Y. Li, Y.N. Xia, L.H.V. Wang, Photoacoustic tomography of a rat cerebral cortex in vivo with au nanocages as an optical contrast agent, *Nano Letters*, 7 (2007) 3798-3802.
- [23] S. Mallidi, T. Larson, J. Aaron, K. Sokolov, S. Emelianov, Molecular specific optoacoustic imaging with plasmonic nanoparticles, *Optics Express*, 15 (2007) 6583-6588.
- [24] P.C. Li, C.R.C. Wang, D.B. Shieh, C.W. Wei, C.K. Liao, C. Poe, S. Jhan, A.A. Ding, Y.N. Wu, In vivo Photoacoustic Molecular Imaging with Simultaneous Multiple Selective Targeting Using Antibody-Conjugated Gold Nanorods, *Optics Express*, 16 (2008) 18605-18615.
- [25] M.L. Li, J.C. Wang, J.A. Schwartz, K.L. Gill-Sharp, G. Stoica, L.H.V. Wang, In-vivo photoacoustic microscopy of nanoshell extravasation from solid tumor vasculature, *Journal of Biomedical Optics*, 14 (2009).
- [26] C. Kim, E.C. Cho, J.Y. Chen, K.H. Song, L. Au, C. Favazza, Q.A. Zhang, C.M. Cobley, F. Gao, Y.N. Xia, L.H.V. Wang, In Vivo Molecular Photoacoustic Tomography of Melanomas Targeted by Bioconjugated Gold Nanocages, *Acs Nano*, 4 (2010) 4559-4564.
- [27] C. Loo, A. Lowery, N.J. Halas, J. West, R. Drezek, Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy, *Nano Letters*, 5 (2005) 709-711.
- [28] X.H. Huang, I.H. El-Sayed, W. Qian, M.A. El-Sayed, Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods, *Journal of American Chemical Society*, 128 (2006) 2115-2120.
- [29] J.Y. Chen, D.L. Wang, J.F. Xi, L. Au, A. Siekkinen, A. Warsen, Z.Y. Li, H. Zhang, Y.N. Xia, X.D. Li, Immuno gold nanocages with tailored optical properties for targeted photothermal destruction of cancer cells, *Nano Letters*, 7 (2007) 1318-1322.
- [30] G. von Maltzahn, J.H. Park, A. Agrawal, N.K. Bandaru, S.K. Das, M.J. Sailor, S.N. Bhatia, Computationally Guided Photothermal Tumor Therapy Using Long-Circulating Gold Nanorod Antennas, *Cancer Research*, 69 (2009) 3892-3900.
- [31] D. Kim, S. Park, J.H. Lee, Y.Y. Jeong, S. Jon, Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo x-ray computed tomography imaging, *Journal of American Chemical Society*, 129 (2007) 7661-7665.
- [32] C. Alric, J. Taleb, G. Le Duc, C. Mandon, C. Bilotey, A. Le Meur-Herland, T. Brochard, F. Vocanson, M. Janier, P. Perriat, S. Roux, O. Tillement, Gadolinium chelate coated gold nanoparticles as contrast agents for both X-ray computed tomography and

magnetic resonance imaging, *Journal of American Chemical Society*, 130 (2008) 5908-5915.

[33] X.M. Qian, X.H. Peng, D.O. Ansari, Q. Yin-Goen, G.Z. Chen, D.M. Shin, L. Yang, A.N. Young, M.D. Wang, S.M. Nie, In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags, *Nature Biotechnology*, 26 (2008) 83-90.

[34] K.K. Maiti, A. Samanta, M. Vendrell, K.S. Soh, M. Olivo, Y.T. Chang, Multiplex cancer cell detection by SERS nanotags with cyanine and triphenylmethine Raman reporters, *Chemical Communications*, 47 (2011) 3514-3516.

[35] A. Samanta, K.K. Maiti, K.S. Soh, X.J. Liao, M. Vendrell, U.S. Dinish, S.W. Yun, R. Bhuvaneswari, H. Kim, S. Rautela, J.H. Chung, M. Olivo, Y.T. Chang, Ultrasensitive Near-Infrared Raman Reporters for SERS-Based In Vivo Cancer Detection, *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (2011) 6089-6092.

[36] J.P. Xie, Y.G. Zheng, J.Y. Ying, Protein-Directed Synthesis of Highly Fluorescent Gold Nanoclusters, *Journal of American Chemical Society*, 131 (2009) 888-+.

[37] C.A.J. Lin, T.Y. Yang, C.H. Lee, S.H. Huang, R.A. Sperling, M. Zanella, J.K. Li, J.L. Shen, H.H. Wang, H.I. Yeh, W.J. Parak, W.H. Chang, Synthesis, Characterization, and Bioconjugation of Fluorescent Gold Nanoclusters toward Biological Labeling Applications, *Acs Nano*, 3 (2009) 395-401.

[38] C.I. Richards, S. Choi, J.C. Hsiang, Y. Antoku, T. Vosch, A. Bongiorno, Y.L. Tzeng, R.M. Dickson, Oligonucleotide-stabilized Ag nanocluster fluorophores, *Journal of American Chemical Society*, 130 (2008) 5038-+.

[39] X. Michalet, F.F. Pinaud, L.A. Bentolila, J.M. Tsay, S. Doose, J.J. Li, G. Sundaresan, A.M. Wu, S.S. Gambhir, S. Weiss, Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics, *Science*, 307 (2005) 538-544.

[40] I.L. Medintz, H.T. Uyeda, E.R. Goldman, H. Mattoussi, Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing, *Nature Materials*, 4 (2005) 435-446.

[41] S. Hussain, N. Won, J. Nam, J. Bang, H. Chung, S. Kim, One-Pot Fabrication of High-Quality InP/ZnS (Core/Shell) Quantum Dots and Their Application to Cellular Imaging, *Chemphyschem*, 10 (2009) 1466-1470.

[42] M. Bruchez, M. Moronne, P. Gin, S. Weiss, A.P. Alivisatos, Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels, *Science*, 281 (1998) 2013-2016.

[43] W.C.W. Chan, S.M. Nie, Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection, *Science*, 281 (1998) 2016-2018.

[44] J.K. Jaiswal, H. Mattoussi, J.M. Mauro, S.M. Simon, Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates, *Nature Biotechnology*, 21 (2003) 47-51.

[45] M. Dahan, S. Levi, C. Luccardini, P. Rostaing, B. Riveau, A. Triller, Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single-quantum dot tracking, *Science*, 302 (2003) 442-445.

[46] S. Courty, C. Luccardini, Y. Bellaiche, G. Cappello, M. Dahan, Tracking individual kinesin motors in living cells using single quantum-dot imaging, *Nano Letters*, 6 (2006) 1491-1495.

[47] R.B. Zhang, E. Rothenberg, G. Fruehwirth, P.D. Simonson, F.F. Ye, I. Golding, T. Ng, W. Lopes, P.R. Selvin, Two-Photon 3D FIONA of Individual Quantum Dots in an Aqueous Environment, *Nano Letters*, 11 (2011) 4074-4078.

- [48] W.B. Cai, D.W. Shin, K. Chen, O. Gheysens, Q.Z. Cao, S.X. Wang, S.S. Gambhir, X.Y. Chen, Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects, *Nano Letters*, 6 (2006) 669-676.
- [49] S. Kim, Y.T. Lim, E.G. Soltesz, A.M. De Grand, J. Lee, A. Nakayama, J.A. Parker, T. Mihaljevic, R.G. Laurence, D.M. Dor, L.H. Cohn, M.G. Bawendi, J.V. Frangioni, Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping, *Nature Biotechnology*, 22 (2004) 93-97.
- [50] H. Kobayashi, Y. Koyama, T. Barrett, Y. Hama, C.A.S. Regino, I.S. Shin, B.S. Jang, N. Le, C.H. Paik, P.L. Choyke, Y. Urano, Multimodal nanoprobe for radionuclide and five-color near-infrared optical lymphatic imaging, *ACS Nano*, 1 (2007) 258-264.
- [51] S.M. Moghimi, A.C. Hunter, J.C. Murray, Long-circulating and target-specific nanoparticles: Theory to practice, *Pharmacological Reviews*, 53 (2001) 283-318.
- [52] M. Demoy, S. Gibaud, J.P. Andreux, C. Weingarten, B. Gouritin, P. Couvreur, Splenic trapping of nanoparticles: Complementary approaches for in situ studies, *Pharmacological Research*, 14 (1997) 463-468.
- [53] S.D. Li, L. Huang, Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles, *Molecular Pharmaceutics*, 5 (2008) 496-504.
- [54] D.E. Owens, N.A. Peppas, Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutics*, 307 (2006) 93-102.
- [55] J.V. Jokerst, T. Lobovkina, R.N. Zare, S.S. Gambhir, Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy, *Nanomedicine-Uk*, 6 (2011) 715-728.
- [56] L.V. B. Rosenberg, J.E. Trosko, V.H. Mansour, Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents, *Nature Biotechnology*, 22 (1969) 385-386.
- [57] L.V. B. Rosenberg, T. Krigas, Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode, *Nature Biotechnology*, 205 (1965) 698-699.
- [58] D. Kovala-Demertzi, A. Galani, N. Kourkoumelis, J.R. Miller, M.A. Demertzis, Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative activity of platinum(II) complexes with 2-acetylpyridine-4-cyclohexyl-thiosemicarbazone, *Polyhedron*, 26 (2007) 2871-2879.
- [59] M. Markovic, N. Knezevic, M. Momcilovic, S. Grguric-Sipka, L. Harhaji, V. Trajkovic, M.M. Stojkovic, T. Sabo, D. Miljkovic, [Pt(HPxSC)Cl-3], a novel platinum(IV) compound with anticancer properties, *European Journal of Pharmacology*, 517 (2005) 28-34.
- [60] D.A. Giljohann, C.A. Mirkin, Drivers of biodiagnostic development, *Nature*, 462 (2009) 461-464.
- [61] C.R. Patra, R. Bhattacharya, D. Mukhopadhyay, P. Mukherjee, Application of gold nanoparticles for targeted therapy in cancer, *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 4 (2008) 99-132.
- [62] P. Mukherjee, R. Bhattacharya, P. Wang, L. Wang, S. Basu, J.A. Nagy, A. Atala, D. Mukhopadhyay, S. Soker, Antiangiogenic properties of gold nanoparticles, *Clinical Cancer Research*, 11 (2005) 3530-3534.
- [63] J.H. Gao, G.L. Liang, B. Zhang, Y. Kuang, X.X. Zhang, B. Xu, FePt@CoS₂ yolk-shell nanocrystals as a potent agent to kill HeLa cells, *Journal of American Chemical Society*, 129 (2007) 1428-1433.
- [64] L. Zhao, F.J. Xu, H. Chen, G.P. Tang, X.R. Hu, Polyethylene Glycol-Polyethylenimine-Tetrachloroplatinum (IV): A Novel Conjugate with Good Abilities of

Antitumor and Gene Delivery, *Journal of Applied Polymer Science*, 123 (2012) 1509-1517.

[65] G.P. Jose, S. Santra, S.K. Mandal, T.K. Sengupta, Singlet oxygen mediated DNA degradation by copper nanoparticles: potential towards cytotoxic effect on cancer cells, *Journal of Nanobiotechnology*, 9 (2011).

[66] P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix, P.M. Schlag, Hyperthermia in combined treatment of cancer, *Lancet Oncology*, 3 (2002) 487-497.

[67] A. Jemal, R. Siegel, J.Q. Xu, E. Ward, Cancer Statistics, 2010, *Cancer - A Cancer Journal of Clinicians*, 60 (2010) 277-300.

[68] A. Balmain, J. Gray, B. Ponder, The genetics and genomics of cancer, *Nature Genetics*, 33 (2003) 238-244.

[69] D. Hanahan, R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell*, 100 (2000) 57-70.

[70] B.A.J. Ponder, Cancer genetics, *Nature*, 411 (2001) 336-341.

[71] A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, Global Cancer Statistics, *Cancer - A Cancer Journal of Clinicians*, 61 (2011) 69-90.

[72] M. Sant, S. Francisci, R. Capocaccia, A. Verdecchia, C. Allemani, F. Berrino, Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality, *International Journal of Cancer*, 119 (2006) 2417-2422.

[73] J.L. Kelsey, P.L. Hornross, Breast-Cancer - Magnitude of the Problem and Descriptive Epidemiology - Introduction, *Epidemiologic Reviews*, 15 (1993) 7-16.

[74] H.T. Lynch, J. Lynch, T. Conway, P. Watson, J. Feunteun, G. Lenoir, S. Narod, R. Fitzgibbons, Hereditary Breast-Cancer and Family Cancer Syndromes, *World Journal of Surgery*, 18 (1994) 21-31.

[75] M.H. Greene, Genetics of breast cancer, *Mayo Clinic Proceedings*, 72 (1997) 54-65.

[76] D.E. Anderson, Genetic Study of Breast-Cancer - Identification of a High-Risk Group, *Cancer-American Cancer Society*, 34 (1974) 1090-1097.

[77] D.E. Anderson, Breast-Cancer in Families, *Cancer-American Cancer Society*, 40 (1977) 1855-1860.

[78] C.C. Boring, T.S. Squires, T. Tong, Cancer Statistics, 1992, *Cancer - A Cancer Journal of Clinicians*, 42 (1992) 19-38.

[79] I.C. Bennett, M. Gattas, B.T. Teh, The genetic basis of breast cancer and its clinical implications, *Aust Nz Journal of Surgery*, 69 (1999) 95-105.

[80] S.T. Chen, S.Y. Yu, M. Tsai, K.T. Yeh, J.C. Wang, M.C. Kao, M.C. Shih, J.G. Chang, Mutation analysis of the putative tumor suppression gene PTEN/MMAC1 in sporadic breast cancer, *Breast Cancer Research Tr*, 55 (1999) 85-89.

[81] H.D. Soule, J. Vazquez, A. Long, S. Albert, M. Brennan, Human Cell Line from a Pleural Effusion Derived from a Breast Carcinoma, *J Natl Cancer I*, 51 (1973) 1409-1416.

[82] A.S. Levenson, V.C. Jordan, MCF-7: The first hormone-responsive breast cancer cell line, *Cancer Research*, 57 (1997) 3071-3078.

[83] S.S. Devesa, D.T. Silverman, J.L. Young, E.S. Pollack, C.C. Brown, J.W. Horm, C.L. Percy, M.H. Myers, F.W. McKay, J.F. Fraumeni, Cancer Incidence and Mortality Trends among Whites in the United-States, 1947-84, *Journal of National Cancer Institute*, 79 (1987) 701-770.

[84] A.B. Alexandroff, A.M. Jackson, M.A. O'Donnell, K. James, BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on, *Lancet*, 353 (1999) 1689-1694.

- [85] J. Bubenik, M. Baresova, V. Viklicky, Jakoubko.J, Sainerov.H, J. Donner, Established Cell Line of Urinary-Bladder Carcinoma (T-24) Containing Tumor-Specific Antigen, *International Journal of Cancer*, 11 (1973) 765-773.
- [86] A. Clegg, D.A. Scott, P. Hewitson, M. Sidhu, N. Waugh, Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review, *Thorax*, 57 (2002) 20-28.
- [87] A.D. Fuld, K.H. Dragnev, J.R. Rigas, Pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11 (2010) 1387-1402.
- [88] N. Murray, A.T. Turrisi, A review of first-line treatment for small-cell lung cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, 1 (2006) 270-278.
- [89] H.A. Azim, A.K. Ganti, Treatment options for relapsed small-cell lung cancer, *Anti-Cancer Drug*, 18 (2007) 255-261.
- [90] D.J. Giard, S.A. Aaronson, G.J. Todaro, P. Arnstein, J.H. Kersey, H. Dosik, W.P. Parks, In-Vitro Cultivation of Human Tumors - Establishment of Cell Lines Derived from a Series of Solid Tumors, *Journal of National Cancer Institute*, 51 (1973) 1417-1423.
- [91] Y. Kanintrunkul, R. Worayuthakarn, N. Thasana, P. Winayanuwattikun, K. Pattanapanyasat, R. Surarit, S. Ruchirawat, J. Svasti, Overcoming Multidrug Resistance in Human Lung Cancer with Novel Benzo[a]quinolizin-4-ones, *Anticancer Research*, 31 (2011) 921-927.
- [92] R. Kalluri, M. Zeisberg, Fibroblasts in cancer, *Nature Reviews Cancer*, 6 (2006) 392-401.
- [93] P. S, The distribution of secondary growths in cancer of the breast, *Lancet Oncology*, 1 (1889) 571-573.
- [94] A. Orimo, R.A. Weinberg, Stromal fibroblasts in cancer - A novel tumor-promoting cell type, *Cell Cycle*, 5 (2006) 1597-1601.
- [95] H. Nakayama, H. Enzan, E. Miyazaki, K. Naruse, H. Kiyoku, M. Hiroi, The role of myofibroblasts at the tumor border of invasive colorectal adenocarcinomas, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 28 (1998) 615-620.
- [96] C.H. Stuelten, S.D. Byfield, P.R. Arany, T.S. Karpova, W.G. Stetler-Stevenson, A.B. Roberts, Breast cancer cells induce stromal fibroblasts to express MMP-9 via secretion of TNF-alpha and TGF-beta, *Journal of Cell Science*, 118 (2005) 2143-2153.

Κεφάλαιο 4

Τεχνικές Χαρακτηρισμού

4.1. Περίθλαση ακτίνων X (X-ray diffraction)

Η ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X δίνει πληροφορίες για την τρισδιάστατη (3D) διάταξη των ατόμων ή μορίων σε ένα κρυσταλλικό υλικό. Περίπου το 95% του συνόλου των στερεών υλικών μπορούν να περιγραφούν ως κρυσταλλικά. Όταν οι ακτίνες X αλληλεπιδρούν με μια κρυσταλλική ουσία (φάση), παίρνουμε ένα πρότυπο περίθλασης. Το 1919, ο A. W. Hull εξέδωσε μία μελέτη με τίτλο «Μια νέα μέθοδος Χημικής Ανάλυσης». Σε αυτήν τόνισε ότι «... κάθε κρυσταλλική ουσία δίνει ένα πρότυπο, η ίδια ουσία, δίνει πάντα το ίδιο πρότυπο, και σε ένα μείγμα ουσιών, η κάθε ουσία παράγει το πρότυπο της ανεξάρτητα από τις άλλες». Το πρότυπο περίθλασης των ακτίνων X μιας καθαρής ουσίας αποτελεί, ως εκ τούτου, το δακτυλικό αποτύπωμα της ουσίας. Η μέθοδος περίθλασης σκόνης είναι έτσι ιδανική για τον χαρακτηρισμό και την ταυτοποίηση πολυκρυσταλλικών φάσεων.

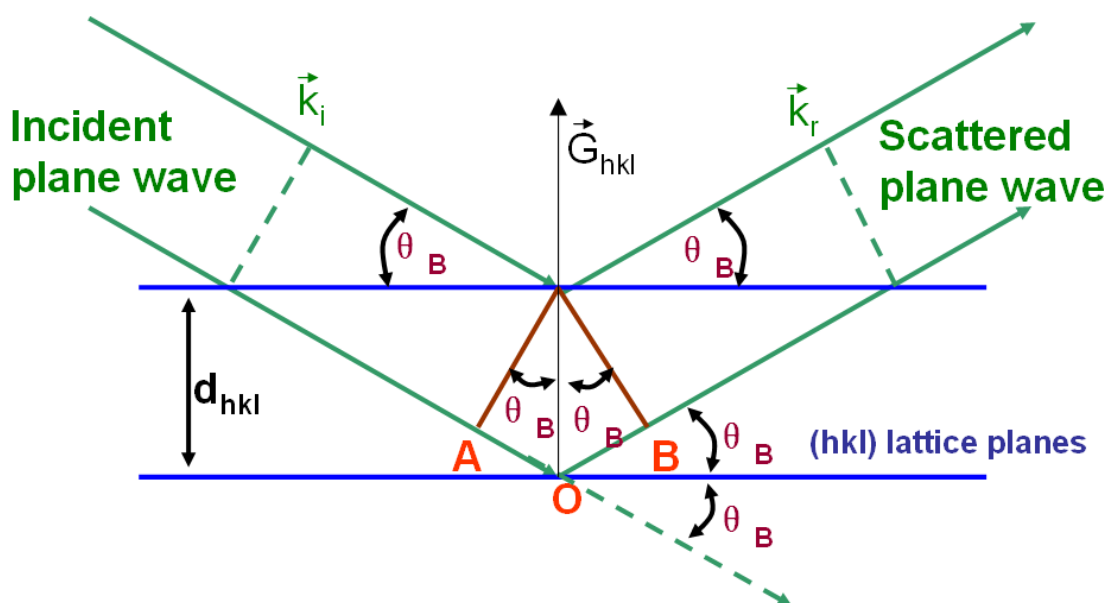
Η συσκευή που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της κρυσταλλικότητας αποτελείται από μια πηγή ακτίνων X, με ακτινοβολία η οποία συνήθως προέρχεται από μια λυχνία Cu ή Mo, έναν δειγματοφορέα και έναν ανιχνευτή στερεάς κατάστασης. Η παραγωγή των ακτίνων X γίνεται μέσα σε ειδικές λυχνίες (ηλεκτρονικοί σωλήνες θερμιονικής εκπομπής) όπου ταχέως κινούμενα ηλεκτρόνια επιβραδύνονται απότομα κατά την πρόσπτωση τους σε μεταλλικό στόχο (αντικάθοδο) και εκπέμπονται φωτόνια (ακτίνες X).

Η περίθλαση ακτίνων X (XRD) είναι μια πολύ σημαντική πειραματική τεχνική που χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό της κρυσταλλικής δομής των στερεών, περιλαμβάνοντας τις πλεγματικές σταθερές και την γεωμετρία, την ταυτοποίηση άγνωστων υλικών, τον προσανατολισμό μονοκρυστάλλων κ.α.. Σε αυτή την τεχνική, παράλληλη δέσμη ακτίνων X, με μήκος κύματος που κυμαίνεται από 0.7 έως 2 Å,

προσπίπτει στο δείγμα και περιθλάται από τις κρυσταλλικές φάσεις του δείγματος σύμφωνα με το νόμο του Bragg:

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

όπου λ το μήκος κύματος της προσπίπτουσας δέσμης, d η απόσταση των ατομικών επιπέδων και θ η συμπληρωματική γωνία πρόσπτωσης. *Εικόνα 4.1. Σχηματική απεικόνιση του Νόμου του Bragg (Εικόνα 4.1).* Η ένταση των περιθλώμενων ακτίνων X μετριέται σε συνάρτηση της γωνίας περίθλασης 2θ και του προσανατολισμού του δείγματος. Αυτός ο τρόπος περίθλασης χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση της κρυσταλλικής φάσης του δείγματος και για την μέτρηση των ιδιοτήτων της δομής του. Η περίθλαση ακτίνων X είναι μια μη καταστρεπτική μέθοδος και δεν απαιτείται περίπλοκη προετοιμασία του δείγματος, γεγονός που εξηγεί την ευρεία χρήση της μεθόδου XRD για τον χαρακτηρισμό των υλικών.



Εικόνα 4.1. Σχηματική απεικόνιση του Νόμου του Bragg.

Το μέγεθος των κρυσταλλιτών, D , στις διάφορες κρυσταλλικές μορφές μπορεί να υπολογιστεί μέσω της εξίσωσης Scherrer:

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

όπου λ το μήκος κύματος των ακτίνων X, β το πλάτος της κορυφής στο μισό του ύψους της, θ η γωνία περίθλασης και K η σταθερά του Scherrer.

Η διαδικασία προετοιμασίας του δείγματος περιλαμβάνει την κονιοποίηση του δείγματος με στόχο τον προσανατολισμό των μικροκρυσταλλιτών του δείγματος προς κάθε δυνατή κατεύθυνση. Έτσι διασφαλίζεται η ανάκλαση κατά Bragg της δέσμης από μεγάλο αριθμό μικροκρυσταλλιτών. Το δείγμα τοποθετείται πάνω σε ειδικούς υποδοχείς (δειγματοφορέα) από μη κρυσταλλικό υλικό –ώστε να μην επηρεάζει τη μέτρηση- μέσα σε έναν ειδικό θάλαμο και αρχίζει να περιστρέφεται με τη βοήθεια ενός γωνιομέτρου με σταθερό ρυθμό. Κατά την περιστροφή του δείγματος, δημιουργείται συνεχώς καινούρια γωνία πρόσπτωσης των ακτίνων X. Η δέσμη των ακτίνων που περιθλάται, συλλέγεται μέσω του ανιχνευτή και αναλύεται, δίνοντας το τελικό φάσμα περίθλασης, το οποίο αποτυπώνεται στην οθόνη ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή. Από τα φάσματα περίθλασης, εξάγεται η κρυσταλλική μορφή του στερεού υλικού. Όσο πιο οξείες είναι οι κορυφές, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση, τόσο μεγαλύτεροι είναι και οι κρύσταλλοι του υλικού.

Ο χαρακτηρισμός των νανοσωματιδίων που συντέθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή, έγινε στο Τμήμα Φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Το περιθλασόμετρο είναι της εταιρίας Brucker D8-Advance, είναι εφοδιασμένο με λυχνία Cu και λειτουργεί με γεωμετρία θ - θ .

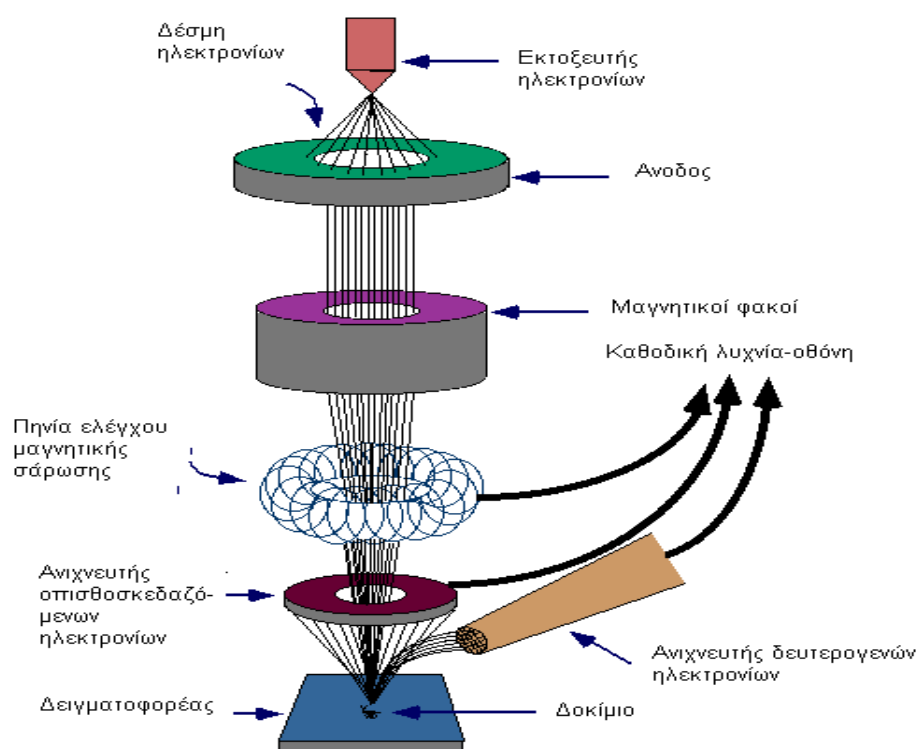
4.2 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM)

Η ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (Scanning Electron Microscopy, SEM) είναι μία από τις πιο σύγχρονες και ευέλικτες μεθόδους ανάλυσης της μικροδομής μεγάλου αριθμού υλικών. Η αρχή λειτουργίας του μικροσκοπίου στηρίζεται στην εκπομπή δευτερογενών ή οπισθοσκεδαζόμενων ηλεκτρονίων από μια επιφάνεια, όταν αυτή σαρώνεται από μια καλά εστιασμένη προσπίπτουσα δέσμη ηλεκτρονίων αρκετά υψηλής ενέργειας. Η ένταση των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά της μορφολογίας της επιφάνειας. Έτσι το SEM δίνει πληροφορίες που αφορούν κυρίως στη μορφολογία και στη σύσταση της επιφανείας.

Οι βασικές διατάξεις που απαρτίζουν το μικροσκόπιο είναι το σύστημα παραγωγής δέσμης ηλεκτρονίων, το σύστημα κατεύθυνσης της δέσμης, το σύστημα ανίχνευσης και τέλος το σύστημα κενού (**Εικόνα 4.2**). Σε ένα τυπικό SEM, μια δέσμη ηλεκτρονίων εκπέμπεται θερμιονικά, από ένα «κανόνι» ηλεκτρονίων το οποίο είναι εφαρμοσμένο σε κάθοδο νήματος βολφραμίου. Το βολφράμιο συνήθως χρησιμοποιείται σε θερμιονικά ηλεκτρονικά κανόνια επειδή έχει το υψηλότερο σημείο τήξης και τη χαμηλότερη τάση ατμών απ' όλα τα μέταλλα κάτι το οποίο του επιτρέπει να θερμανθεί για την εκπομπή ηλεκτρονίων, και επιπλέον είναι πολύ φθηνό.

Για συμβατική απεικόνιση στο SEM, τα δείγματα πρέπει να είναι ηλεκτρικά αγωγικά, έστω στην επιφάνεια, και ηλεκτρικά γειωμένα για την αποφυγή συγκέντρωσης ηλεκτροστατικής φορτίσεως στην επιφάνεια. Τα μεταλλικά αντικείμενα απαιτούν ειδική προετοιμασία για το SEM, εκτός από τον καθαρισμό και την στερέωση στην αρπάγη στερέωσης. Τα μη αγωγικά υλικά τείνουν να αποκτούν φορτίο κατά την σάρωση από την ηλεκτρονική δέσμη, και ειδικά όταν πρόκειται για λειτουργία απεικόνισης με

δευτερεύοντα ηλεκτρόνια, αυτό προκαλεί σφάλματα στη σάρωση και ατέλειες στην απεικόνιση. Γι' αυτόν τον λόγο συνήθως είναι επικαλυμμένα με μία πολύ λεπτή επίστρωση ενός ηλεκτρικά αγώγιμου υλικού. Αγώγιμα υλικά που χρησιμοποιούνται για την επικάλυψη των δειγμάτων είναι ο χρυσός, κράμα χρυσού/παλλάδιου, πλατίνα, όσμιο, ιρίδιο, βολφράμιο, χρώμιο και γραφίτης. Η επίστρωση αποτρέπει την συγκέντρωση στατικού ηλεκτρικού φορτίου στο δείγμα, κατά τη διάρκεια της ηλεκτρονιακής ακτινοβολήσης. Δυο επιπλέον λόγοι για την εφαρμογή επιφανειακής επίστρωσης, ακόμα και αν τα δείγματα έχουν αρκετή αγωγιμότητα ώστε να αποφύγουν την συγκέντρωση φορτίου, είναι για την αύξηση του σήματος και της ανάλυσης της επιφάνειας, ειδικά με δείγματα χαμηλού ατομικού αριθμού (Z). Η βελτίωση της ανάλυσης συμβαίνει επειδή η εκπομπή των οπισθοσκεδαζόμενων και των δευτερευόντων ηλεκτρονίων, κοντά στην επιφάνεια, μεγεθύνεται και γι' αυτό το λόγο δημιουργείται μια εικόνα της επιφάνειας.



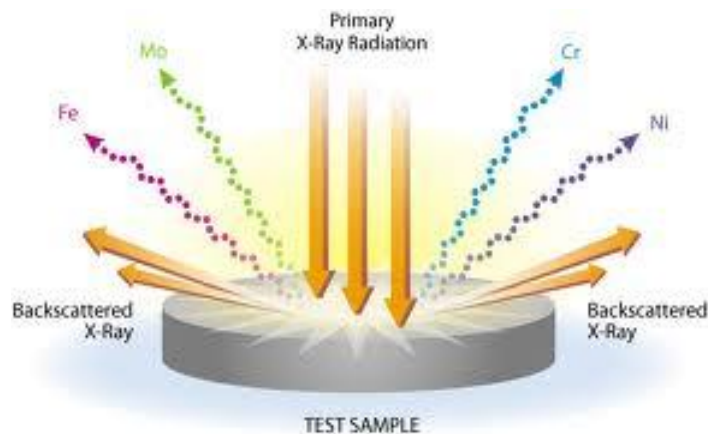
Εικόνα 4.2. Σχηματική αναπαράσταση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (SEM).

Οι απεικονίσεις των νανοσωματιδίων πραγματοποιήθηκαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM) 5600 Jeol JSM.

4.3 Φασματοσκοπία ακτίνων – X φθορισμού (XRF)

Η μέθοδος XRF (φθορισμός με ακτίνες X) αποτελεί μια καθιερωμένη μη καταστρεπτική αναλυτική τεχνική φασματοσκοπίας με εκπομπή ακτίνων X. Η τεχνική αυτή αποτελεί ισχυρό εργαλείο για ταχείες αναλύσεις πολλών στοιχείων ταυτόχρονα σε στερεά ή υγρά με υψηλή ευαισθησία ανίχνευσης, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου είναι διαθέσιμες μόνο μικρές ποσότητες δείγματος. Οι ακτίνες X συλλέγονται από το δείγμα και απεικονίζονται με την ενέργεια ως μέσο διασποράς ή με συστήματα ανίχνευσης μήκους κύματος. Τα στοιχεία καθορίζονται από το μήκος κύματος των εκπεμπόμενων ακτίνων X (ποιοτικά) ενώ οι συγκεντρώσεις των στοιχείων στο δείγμα καθορίζονται από την ένταση των ακτίνων αυτών (ποσοτικά). Η μέθοδος αυτή αποτελεί βασικό εργαλείο σε διάφορους τομείς όπως η βιολογία, η ιατρική, η αρχαιολογία και η εγκληματολογική επιστήμη.

Ο φθορισμός με ακτίνες X βασίζεται στο γεγονός ότι όταν ένα ηλεκτρόνιο εξέρχεται από μια εσωτερική στοιβάδα ενός ατόμου, ένα ηλεκτρόνιο από μια υψηλότερη στοιβάδα μεταφέρεται στη στοιβάδα αυτή για να καλύψει το κενό. Τούτο έχει ως αποτέλεσμα την εκπομπή ενός φωτονίου με ενέργεια ίση με τη διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο στοιβάδων. Κατά την XRF, φωτόνια υψηλής ενέργειας εκτοξεύονται στο δείγμα με αποτέλεσμα να εξέρχονται ηλεκτρόνια από εξωτερικές στοιβάδες (**Εικόνα 4.3**).



Εικόνα 4.3. Λειτουργία XRF.

Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου XRF είναι ότι η ανάλυση που πραγματοποιεί εφαρμόζεται σε πολλά στοιχεία του δείγματος. Η προετοιμασία των δειγμάτων είναι σύντομη και ιδιαίτερα απλή. Κάποια επιπλέον πλεονεκτήματα είναι το μικρό κόστος ανάλυσης, ο μικρός χρόνος μέτρησης και τα ιδιαίτερα χαμηλά όρια ανίχνευσης. Για κάθε στοιχείο του δείγματος εμφανίζονται στο φάσμα (αν επιθυμούμε οπτικοποιημένα τα δεδομένα) κορυφές με διαφορετικές εντάσεις που οφείλονται στις μεταβάσεις από στοιβάδες. Η ταυτοποίηση των στοιχείων προκύπτει από τις χαρακτηριστικές ενέργειες που μπορούν να εκπέμψουν. Η ένταση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας καθορίζει την περιεκτικότητα των στοιχείων στα δείγματα.

Στη διάταξη XRF που χρησιμοποιήθηκε, η διέγερση των δειγμάτων επιτυγχάνεται μέσω δακτυλιοειδούς ραδιοϊσοτοπικής πηγής, η οποία στεγάζεται σε κυλινδρικό δοχείο αλουμινίου. Για την ανίχνευση των εκπεμπόμενων από το δείγμα ακτίνων-X, χρησιμοποιείται ανιχνευτής Si(Li) (τύπος SL80175 της CANBERRA), με ενεργό επιφάνεια 80 mm² και διακριτική ικανότητα 171 eV στα 5.9 keV (κορυφή K_α του Mn).

Ποσότητα 10 mg από τα προς μέτρηση δείγματα αναμίχθηκαν με 90 mg κυτταρίνης και συμπίεστηκαν σε δισκία διαμέτρου 12 mm. Εν συνεχεία, ακτινοβολήθηκαν με ραδιοϊσοτοπική πηγή ^{109}Cd για την ανίχνευση πλατίνας (L_{α} , L_{β} , L_{γ} ακτίνες X).

4.4 Φασματόμετρο υπερύθρου μετασχηματισμού Fourier (FTIR)

Η φασματοσκοπία υπερύθρου είναι μία αναλυτική τεχνική, η οποία μετράει την ένταση της ακτίνας του υπερύθρου σε σχέση με το μήκος κύματος (κυματάριθος) του φωτός. Βασιζόμενοι στον κυματάριθο, μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε το φως υπερύθρου σε άπω υπέρυθρο ($4 \sim 400\text{cm}^{-1}$), σε μέσο υπέρυθρο ($400 \sim 4,000\text{cm}^{-1}$) και σε εγγύς υπέρυθρο ($4,000 \sim 14,000\text{cm}^{-1}$).

Η φασματοσκοπία υπερύθρου ανιχνεύει τα χαρακτηριστικά της δόνησης χημικών λειτουργικών ομάδων σε ένα δείγμα. Όταν το υπέρυθρο φως αλληλεπιδράσει με την ύλη, οι χημικοί δεσμοί θα ταλαντωθούν, θα έρθουν σε επαφή και θα λυγίσουν. Σαν αποτέλεσμα, μια χημική λειτουργική ομάδα αναμένεται να απορροφήσει την ακτινοβολία υπερύθρου σε ένα συγκεκριμένο εύρος κυματάριθμων ανεξάρτητα από τη δομή του υπόλοιπου μορίου.

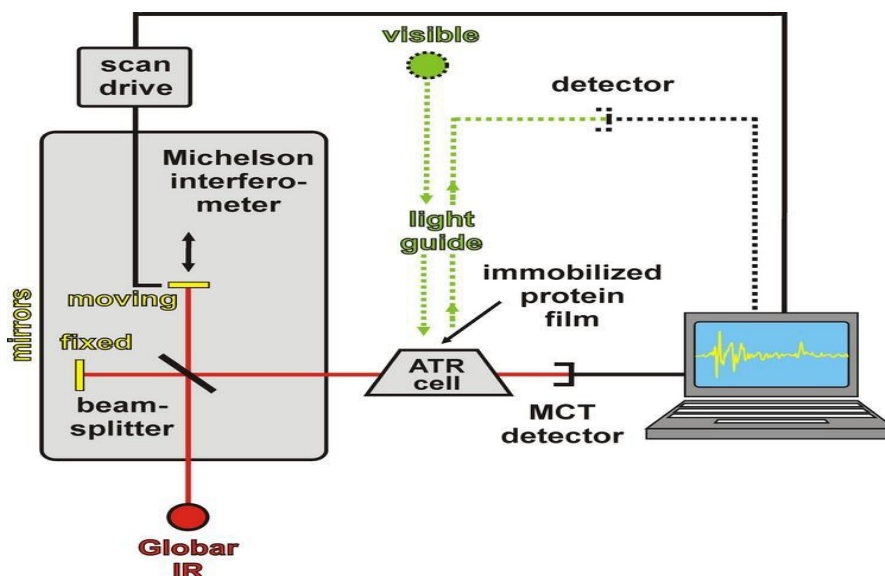
Για παράδειγμα, η ταινία που οφείλεται στη δόνηση καρβονυλικής ομάδας ($\text{C}=\text{O}$) εμφανίζεται περίπου στα 1700 cm^{-1} σε μία ποικιλία μορίων. Γι' αυτό το λόγο η συσχέτιση της θέσης της ταινίας του κυματάριθμου με τη χημική δομή χρησιμοποιείται για να αναγνωρίσει τη λειτουργική ομάδα σε ένα δείγμα. Επιπλέον η παρουσία συγκεκριμένων λειτουργικών ομάδων μπορεί να ελεγχθεί από αυτούς τους τύπους των ταινιών του υπερύθρου και οι οποίοι ονομάζονται κυματάριθοι.

Ένα φασματόμετρο FT – IR αποτελείται πρώτα απ’ όλα από την πηγή του υπέρυθρου φωτός. Η υπέρυθρη ακτινοβολία προσπίπτει σε μία συσκευή η οποία ονομάζεται ιντερφερόμετρο. Ένα ιντερφερόμετρο χρησιμοποιεί έναν διαχωριστή ακτίνας για να διαχωρίσει την εισερχόμενη ακτίνα υπέρυθρου σε δύο οπτικές ακτίνες.

Η μία ακτίνα ανακλάται από έναν επίπεδο καθρέπτη ο οποίος έχει σταθερή θέση ενώ μία άλλη ακτίνα αντανakλάται από έναν επίπεδο καθρέπτη ο οποίος κινείται σε μία πολύ μικρή απόσταση (τυπικά λίγα χιλιοστά) μακριά από το διαχωριστή. Οι δύο ακτίνες αντανakλώνται από τους αντίστοιχους καθρέπτες τους και επανασυνδυάζονται όταν συναντιούνται πάλι στο διαχωριστή.

Το επανασυνδυασμένο σήμα προκύπτει επειδή το ένα παρεμβάλλεται στο άλλο. Τελικά, το προκύπτων σήμα καλείται ιντερφερόγραμμα, το οποίο έχει κάθε συχνότητα υπέρυθρου κωδικοποιημένη επάνω του. Όταν το σήμα από το ιντερφερόγραμμα εκπέμπεται διαμέσου ή ανακλάται από την επιφάνεια του δείγματος, οι συγκεκριμένες συχνότητες της ενέργειας απορροφώνται από το δείγμα εξαιτίας της διεγερμένης δόνησης των λειτουργικών ομάδων στα μόρια. Το σήμα του υπέρυθρου μετά την αλληλεπίδραση με το δείγμα θεωρείται ως χαρακτηριστικό του δείγματος.

Η ακτίνα τελικά φτάνει στον ανιχνευτή όπου και μετράται. Το ιντερφερόγραμμα που έχει ληφθεί πρέπει να «αποκωδικοποιηθεί» με μαθηματική τεχνική η οποία ονομάζεται μετασχηματισμός Fourier. Ο υπολογιστής μπορεί να υπολογίσει το μετασχηματισμό Fourier και να παρουσιάσει ένα φάσμα υπέρυθρου, το οποίο αναπαριστά γραφικά την απορρόφηση (ή την εκπομπή) σε σχέση με τον κυματάρημο.



Εικόνα 4.4. Σχηματική αναπαράσταση φασματόμετρου IR μετασχηματισμού Fourier.

Τα φάσματα υπερύθρου οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις των μορίων με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (φωτόνια). Οι αλληλεπιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν διέγερση των δονήσεων ή περιστροφή των μορίων στη θεμελιώδη ηλεκτρονιακή τους κατάσταση και σχετίζονται με δονήσεις έκτασης των ενδοατομικών δεσμών καθώς επίσης και δονήσεις κάμψης μεταξύ των γωνιών που σχηματίζουν οι δεσμοί. Η συχνότητα της ακτινοβολίας η οποία απορροφάται εξαρτάται από τα ενεργειακά επίπεδα περιστροφής και τις σταθερές δύναμης των δεσμών μεταξύ των ατόμων.

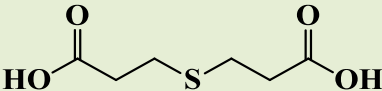
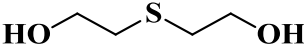
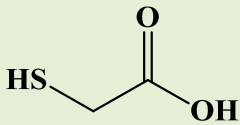
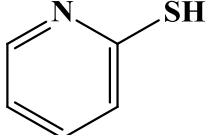
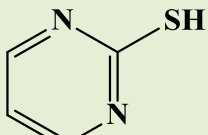
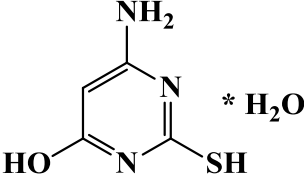
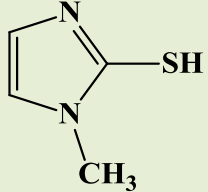
Κεφάλαιο 5
Σύνθεση και Χαρακτηρισμός
νανοσωματιδίων λευκοχρύσου

5.1. Γενικά

Η σύνθεση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Brust [1]. Οι σταθεροποιητές νανοσωματιδίων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή για την σύνθεση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.1**. Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε διάλυμα λευκοχρύσου $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, συγκέντρωσης 0.04M. Το TDPC έχει χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός παράγοντας (capping agent) σε νανοσωματίδια χρυσού, λευκοχρύσου, παλλαδίου και αργύρου, λόγω της υψηλής συνάφειας των ατόμων του θείου με τις μεταλλικές επιφάνειες των νανοσωματιδίων παρουσιάζοντας πολύ καλή σταθερότητα για περισσότερο από μισό χρόνο [2]. Το TDG έχει χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός παράγοντας στη σύνθεση υπερμαγνητικών νανοσωματιδίων Fe_3O_4 , καθώς ελαττώνει τις ελκτικές δυνάμεις μεταξύ των νανοσωματιδίων, εμποδίζοντας έτσι την συσσωμάτωση και συμβάλλει στην επίτευξη μαγνητικών νανοσωματιδίων με υπερμαγνητικές ιδιότητες [3, 4]. Το TGA έχει χρησιμοποιηθεί σε νανοσωματίδια χρυσού, ψευδαργύρου [5-7], αργύρου [8] και λευκοχρύσου [9, 10], τα οποία είχαν μικρό μέγεθος και σχήμα σφαιρικό [7, 11]. Οι ενώσεις 2MPy και 2MPm διαθέτουν αρκετές ομάδες που μπορούν να λειτουργήσουν ως υποκαταστάτες [12] και έχουν χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικοί παράγοντες σε νανοσωματίδια χρυσού [13]. Το AHMP έχει χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός παράγοντας σε νανοσωματίδια χρυσού που χρησιμοποιούνται ως αισθητήρες για την ανίχνευση του ταννικού οξέος [14]. Το MMI χρησιμοποιείται σαν φάρμακο για τη θεραπεία του υπερθυροειδισμού καθώς και κατά της νόσου του Grave [15]. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός παράγοντας σε νανοσωματίδια αργύρου για την ανίχνευση Hg^{2+} στο νερό και σε νανοσωματίδια χρυσού τα οποία δοκιμάστηκαν *in vitro* σε

ανθρώπινα κύτταρα νευροβλαστώματος SH-SY5Y και *in vivo* σε ποντικούς (κύτταρα εγκεφάλου C57BL/6) [16-18].

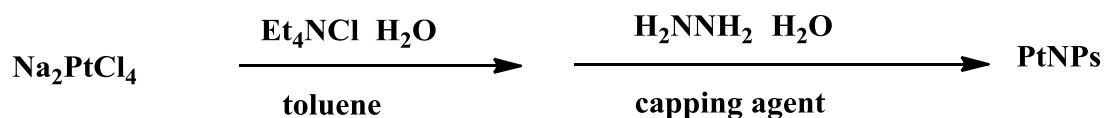
Πίνακας 5.1. Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων λευκοχρύσου.

Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων	Συντομογραφία	Μοριακό Βάρος(g/ml)	Συντακτικός Τύπος
3'-thiodipropionic acid	TDPC	178.21	
thiodiethylenglycol	TDG	122.186	
thioglycolic acid	TGA	92.12	
2-mercapto pyridine	2MPy	111.16	
2- mercapto pyrimidine	2MPm	112.15	
4-amino-6-hydroxy-2-merkapto pyrimidine	AHMP	161.18	
2-merkpto-1-methyl imidazole	MMI	114.17	

Πίνακας 5.2. Φυσικές ιδιότητες νανοσωματιδίων λευκοχρύσου.

	Pt NPs	PtCl ₄ ²⁻ n(mmmole)/ v(ml)	Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων n(mmmole)/ m (g)	απόδοση %	mp(°C)	Χρώμα	XRF Pt (w/w%)
1	Pt/TDPC	0.2/5	0.02/0.0035	50.1	>290	μαύρο	78±6.4
2	Pt/TDG	0.2/5	0.04/0.0043ml	39.1	>290	μαύρο	80.2±6.8
3	Pt/TGA	0.6/15	0.02/0.0013ml	52.7	>290	μαύρο	88.7±6.7
4	Pt/2MPy	0.6/15	0.02/0.0022	43.6	>290	μαύρο	88.2±6.8
5	Pt/2MPm	0.6/15	0.02/0.0022	30.2	>290	μαύρο	82.6±6.8
6	Pt/AHMP	0.2/5	0.06/0.0096	56.8	>290	μαύρο	79.8±6.8
7	Pt/MMI	0.2/5	0.06/0.0068	46.5	>290	μαύρο	84.9±6.3

Τα νανοσωματίδια λευκοχρύσου Pt/TDPC **1**, Pt/TDG **2**, Pt/TGA **3**, Pt/2MPy **4**, Pt/2MPm **5**, Pt/AHMP **6**, Pt/MMI **7**, συντέθηκαν σύμφωνα με την αντίδραση:



Όλα τα νανοσωματίδια ήταν σταθερά στον αέρα, αδιάλυτα στο νερό και μερικώς διαλυτά σε πολικούς και μη πολικούς διαλύτες (Πίνακας 5.3).

Πίνακας 5.3. Διαλυτότητα των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου.

	H ₂ O	n-pentane	n-hexane	CH ₃ CN	methanol	ethanol	toluene	DMSO	DMF	THF	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃
1	-	-	-	-	-	+/-	-	+/-	-	-	+/-	-
2	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	+/-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	+/-	+	-	-	-
4	-	-	-	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-
5	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	-
6	-	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	+/-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	+/-	+	-	-	-

+ διαλυτό; +/- μερικώς διαλυτό; - δυσδιάλυτο

5.2. Φασματοσκοπία υπερύθρου – IR

Πίνακας 5.4. Δεδομένα φασματοσκοπίας υπερύθρου IR.

TDPC	3100 m;2932 m;1695 s;1428 s;1339 m;1247 s;1154w; 932 s;799 w;663 w;490 w
Pt/TDPC NPs	3754 w;3421 s;1626 w;1393 w;521w
TDG	3396 s;2922 w;2827 w;1645 m;1416 m; 1163 w;1059 s; 612 w
Pt/TDG NPs	3425 s;1708 m;1612 w;1366 w;1058 m;670 m
TGA	3128 s;2918 s;2559 w;2361 w;1683 s;1563 w;1396 s; 1290 s;1190 s;1002 s;898 w;732 w;584 w;450 w
Pt/TGA NPs	3427 s;2923 m;1613 s;1434 m;1380 m;1118 w;745 w; 695 s;542 m
2MPy	3157 m;2883 s;1839 w;1573 s;1489 m;1435 m;1361 s; 1243 s;1179 m;1132 s;975 s;900 s;738 s;614 w;485 s; 443s
Pt/2MPy NPs	3419 s;2920 m;2359 s;1636 m;1454 w;1120 m; 669 w
2MPm	3056 m;2857 m;2529 s;2062 m;1975 m;1914 m;1607s; 1560 s;1487 s;1424 w;1332 s;1189 s;1047 s;980 s;793 s; 744 s;624 w;474 s
Pt/2MPm NPs	3422 s;2923 m;2359 m;1629 s;1384 s;1093 s;624 w;467w
AHMP	3427 m;3322 m;2899 m;1963 s;1549 s;1435 s;1293 m; 1242 m;1186 s;990 m;923 w;829 s;787 w;689 w;642 s; 608 s;570 s;521 m;432m
Pt/AHMP NPs	3187 s;1703 w;1624 s;1458 w;1364 w;786 w;670 w
MMI	3104 s;3009 w;2891 s;1675 s;1568 s;1460 s;1397 s; 1332 s;1271 s;1242 s;1146 s;1084 s;1009 m;910 w; 849 w;740 s;668 s;523 s
Pt/MMI NPs	3408 s;2032 m;1402 w;1119 m;763 m;618 m; 464 m

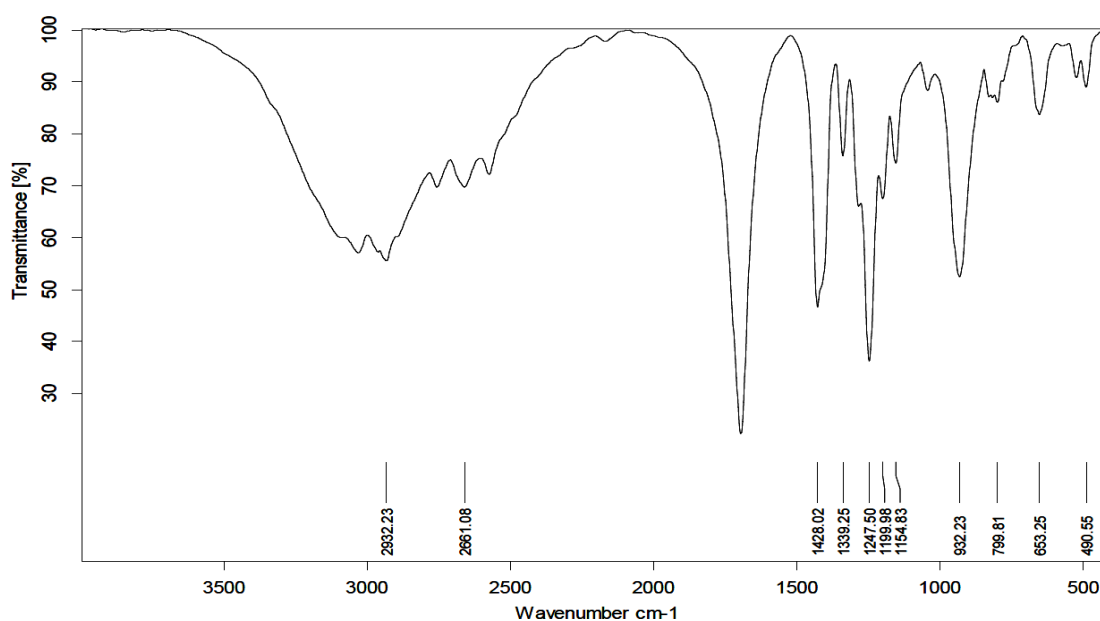
Τα δεδομένα από τη φασματοσκοπία υπερύθρου των νανοσωματιδίων του λευκοχρύσου **1-7**, καθώς και των προστατευτικών παραγόντων που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.4**. Στο φάσμα υπερύθρου των προστατευτικών παραγόντων TDPC και TGA παρατηρείται μία ισχυρή ευρεία κορυφή περίπου στα 3100 cm^{-1} , η οποία οφείλεται σε διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου [19, 20]. Στο φάσμα υπερύθρου του TDG η κορυφή στα 3427 cm^{-1} αποδίδεται στο δεσμό $\nu(\text{O-H})$. Επίσης, η

ισχυρή κορυφή περίπου στα 1650 cm^{-1} που παρατηρείται και στα τρία φάσματα των προστατευτικών παραγόντων αντιστοιχεί στη συχνότητα δόνησης $\nu(\text{C}=\text{O})$ ενισχύει την ύπαρξη ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου του τύπου $\text{C}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ των ελεύθερων TDPC, TDG και TGA. Αυτές οι κορυφές αντικαθίστανται στα αντίστοιχα νανοσωματίδια λευκοχρύσου **1-3** μετά από την αποπρωτονίωση, από τις κορυφές στα 1626 cm^{-1} και 1393 cm^{-1} **1**, 1612 cm^{-1} και 1366 cm^{-1} **2**, 1613 cm^{-1} και 1380 cm^{-1} **3**, για το $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ και $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ αντίστοιχα. Η διαφορά $\Delta[\nu_{\text{asym}}(\text{COO}) - \nu_{\text{sym}}(\text{COO})] = 233\text{ cm}^{-1}$ **1**, 246 cm^{-1} **2**, 233 cm^{-1} **3**, είναι σχεδόν σε όλα τα φάσματα όσο αυτή που παρατηρείται για τη μονοδοντική καρβοξυλομάδα ($230\text{--}240\text{ cm}^{-1}$) [21, 22]. Οι κορυφές στα 661 cm^{-1} και 642 cm^{-1} που αποδίδονται στο δεσμό $\nu(\text{C}=\text{S})$ στο ελεύθερο TDPC αντικαθίστανται από κορυφές με χαμηλότερη ένταση στα νανοσωματίδια Pt/TDPC, και είναι μετατοπισμένες στις χαμηλότερες συχνότητες των 521 cm^{-1} και 478 cm^{-1} , αντίστοιχα, και στην περιοχή των 600 cm^{-1} με μικρή ένταση για τα νανοσωματίδια **2** και **3**, γεγονός που πιθανόν υποδηλώνει την αλληλεπίδραση του λευκοχρύσου με το θείο [20, 23, 24].

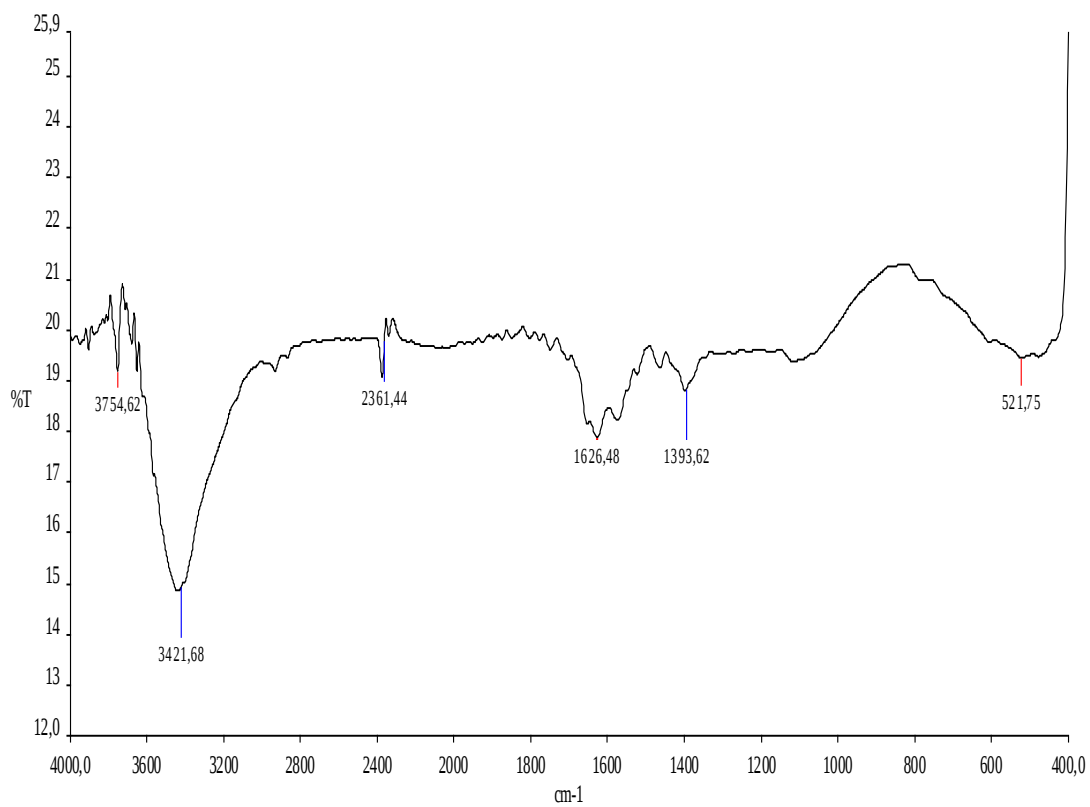
Στα φάσματα υπερύθρου των 2MPy και 2MPm οι κορυφές στα 3157 και 3056 cm^{-1} αποδίδονται στο δεσμό $\nu(\text{N}-\text{H})$. Στα 620 cm^{-1} η κορυφή μπορεί να οφείλονται στο δεσμό $\nu(\text{C}=\text{S})$ [24]. Στο φάσμα υπερύθρου των Pt/2MPy NPs **4**, οι δονήσεις τάσης των δεσμών είναι μετατοπισμένες σε χαμηλότερες συχνότητες. Στην περιοχή $1600 - 1400\text{ cm}^{-1}$ έχουν εξασθενήσει οι κορυφές του αρωματικού δακτυλίου.

Στο φάσμα υπερύθρου του MMI στην περιοχή $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ παρατηρείται μία ευρεία κορυφή η οποία αποδίδεται στις δονήσεις των (CH_3) . Η περιοχή $1600\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ καλύπτεται από πολλές οξείες κορυφές που οφείλονται στις δονήσεις έκτασης των δεσμών $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ του αρωματικού δακτυλίου. Οι δονήσεις τάσης του δεσμού $\text{C}=\text{S}$ παρατηρούνται στην περιοχή των $930\text{--}670\text{ cm}^{-1}$ και έχουν μικρή ένταση. Στο φάσμα

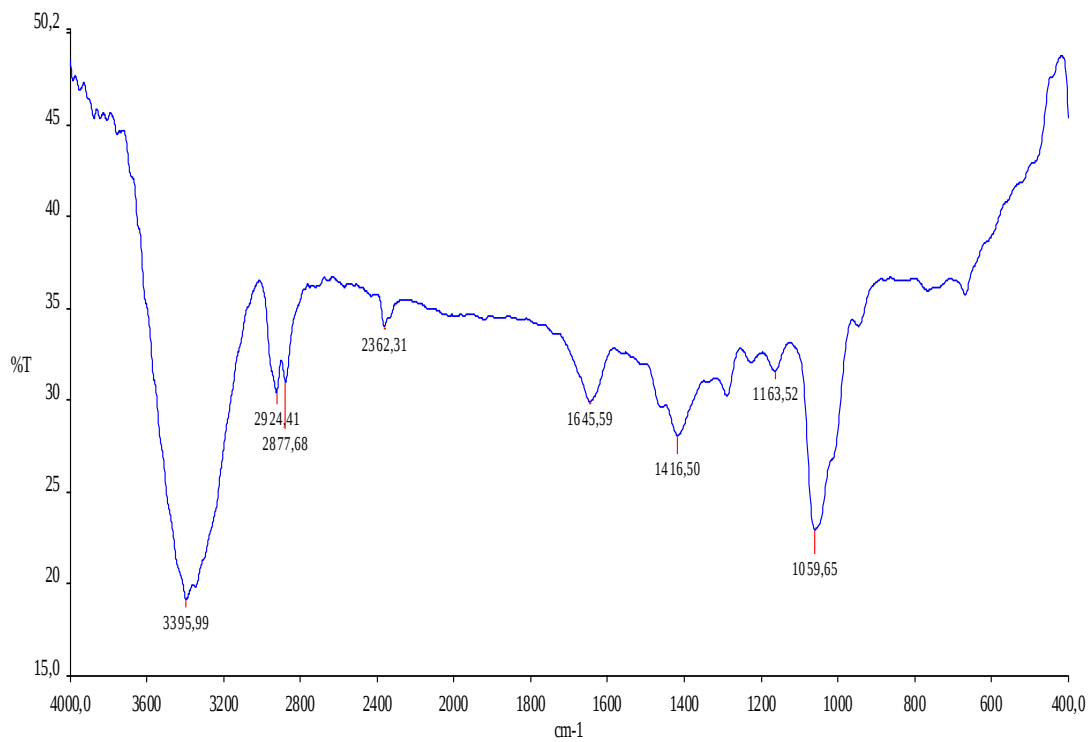
υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pt/MMI **7**, η ευρεία ισχυρή κορυφή στα 3400 cm^{-1} αποδίδεται στο δεσμό O-H. Οι κορυφές που αντιστοιχούν στον αρωματικό δακτύλιο φαίνονται αρκετά εξασθενημένες. Στο φάσμα των νανοσωματιδίων Pt/AHMP **6** η κορυφή στα 3187 cm^{-1} αντιστοιχεί στο δεσμό $\nu(N-H)$. Στα 670 cm^{-1} η κορυφή μπορεί να οφείλονται στο δεσμό $\nu(C=S)$ [24].



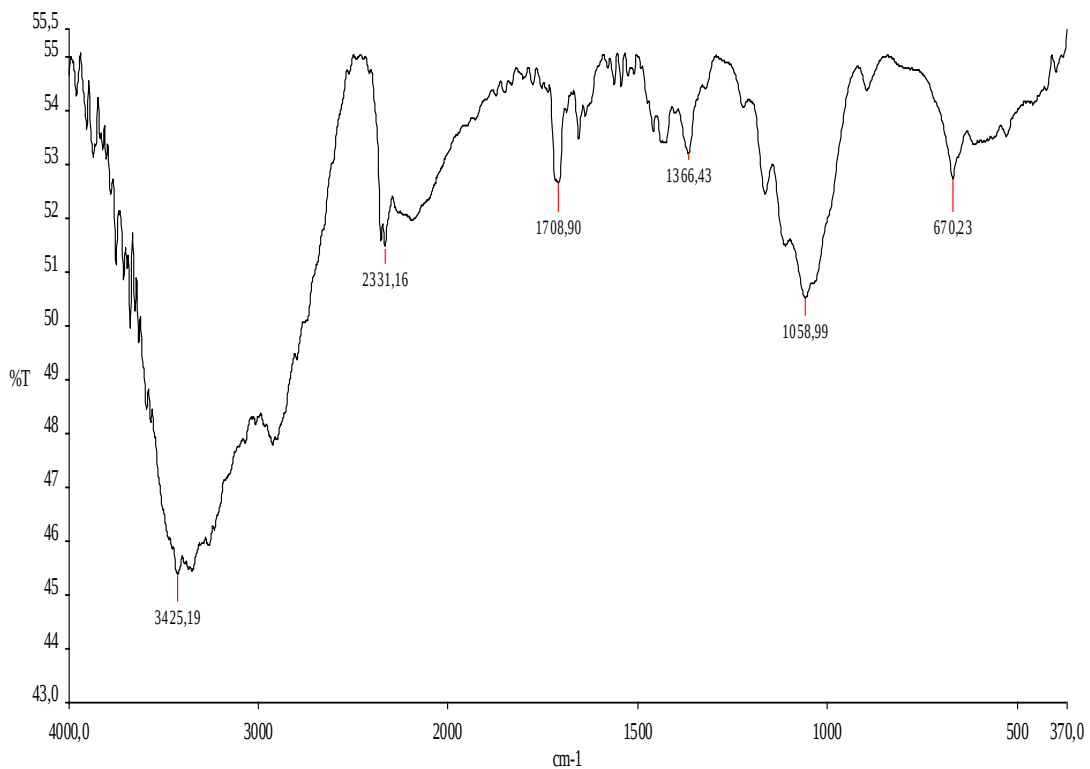
Εικόνα 5.1. Φάσμα υπερύθρου του TDPC.



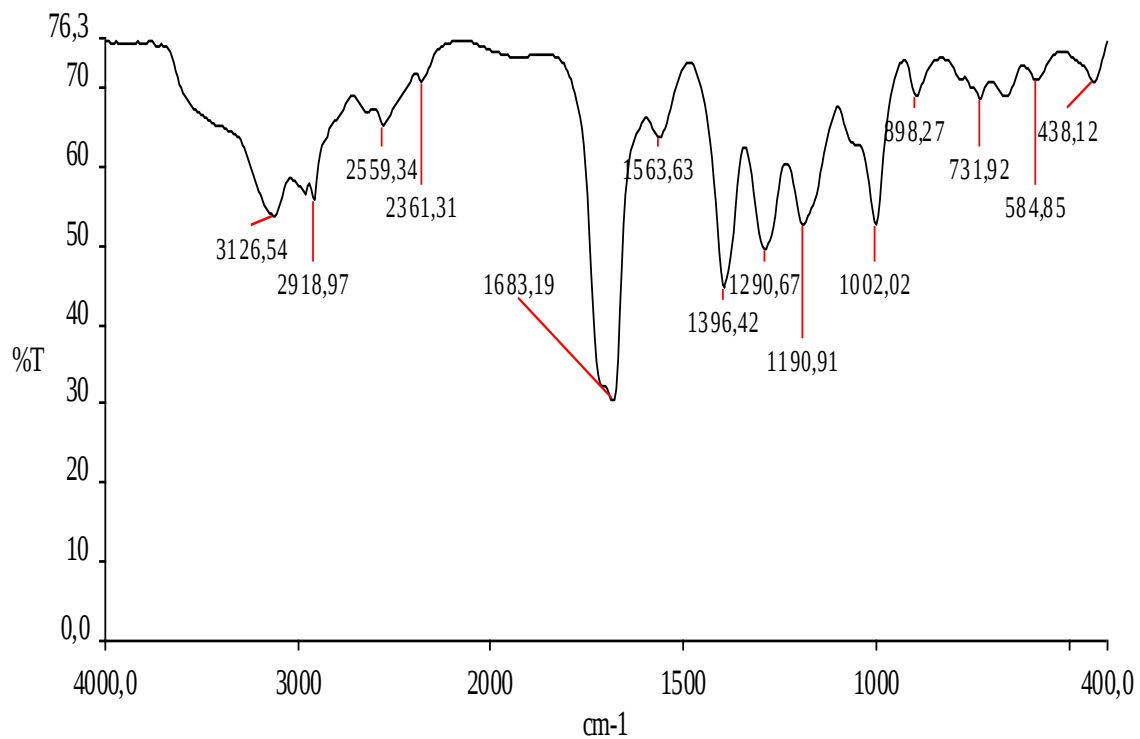
Εικόνα 5.2. Φάσμα υπέρυθρου των νανοσωματιδίων Pt/TDPC (1).



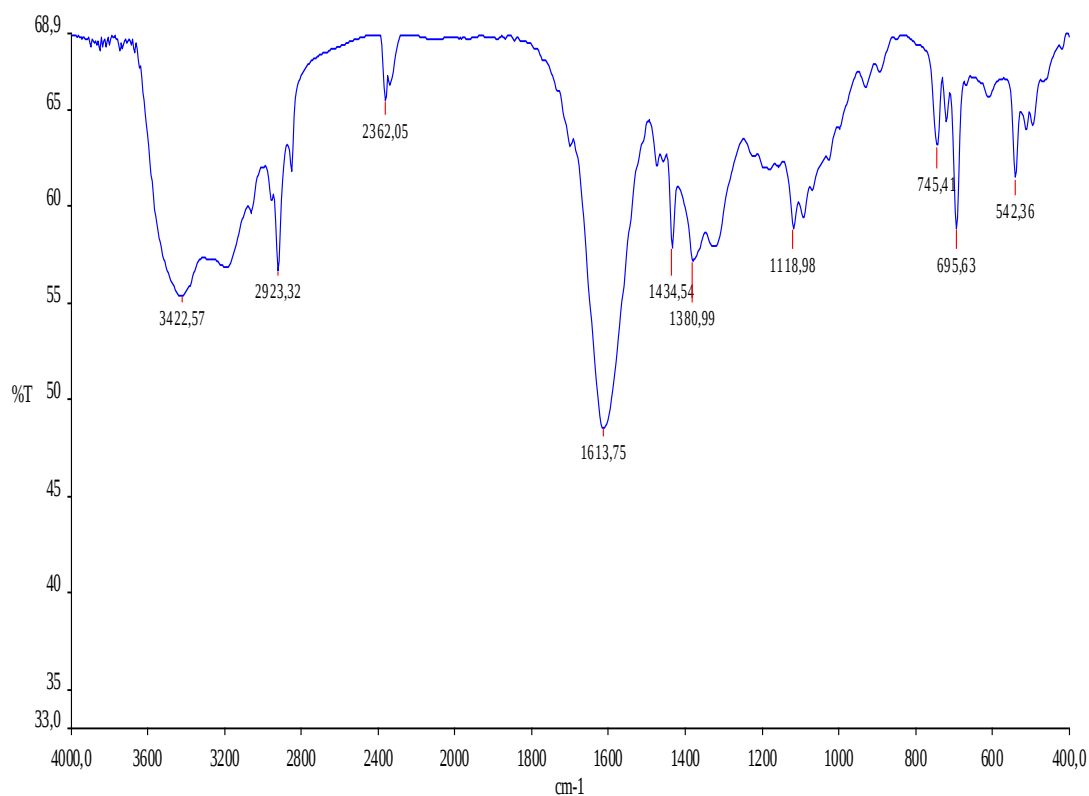
Εικόνα 5.3. Φάσμα υπέρυθρου του TDG.



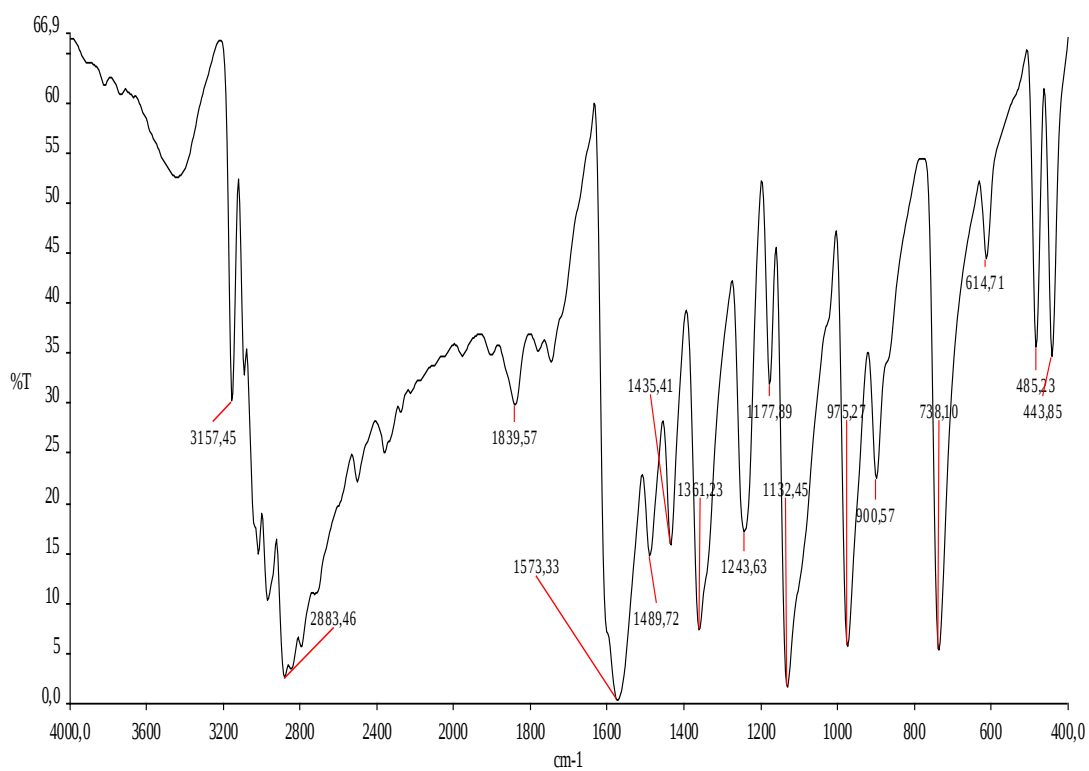
Εικόνα 5.4. Φάσμα υπέρυθρου των νανοσωματιδίων Pt/TDG (2).



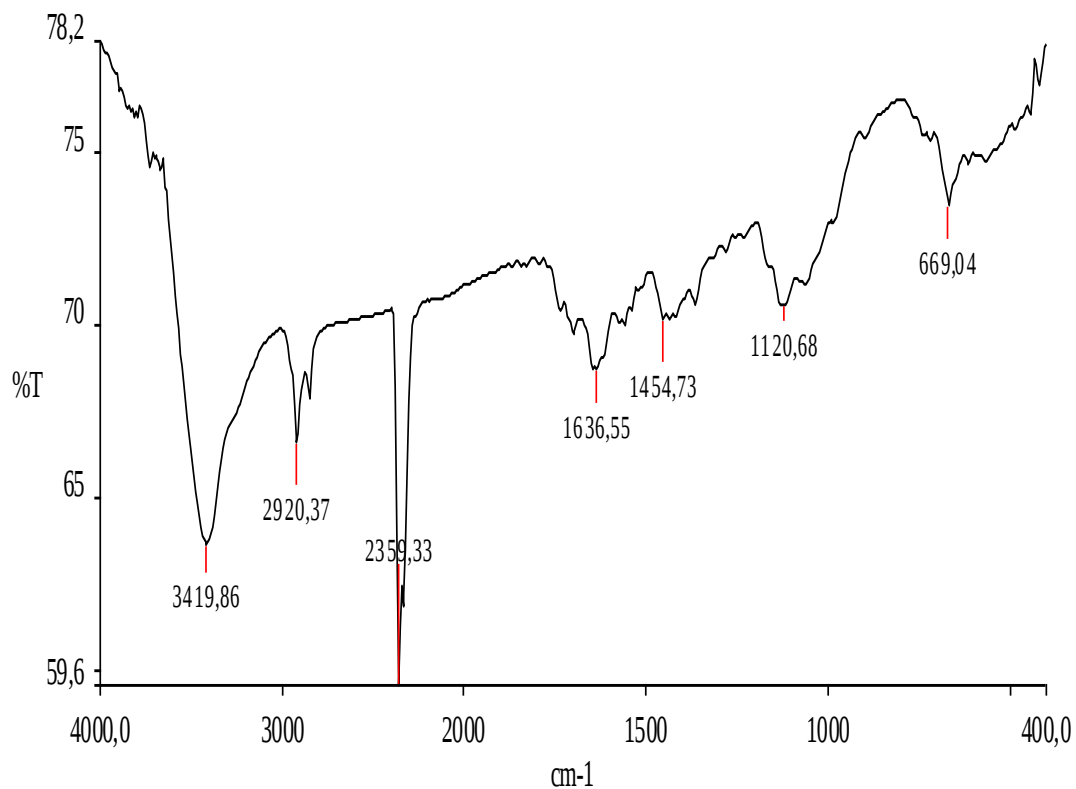
Εικόνα 5.5. Φάσμα υπέρυθρου του TGA.



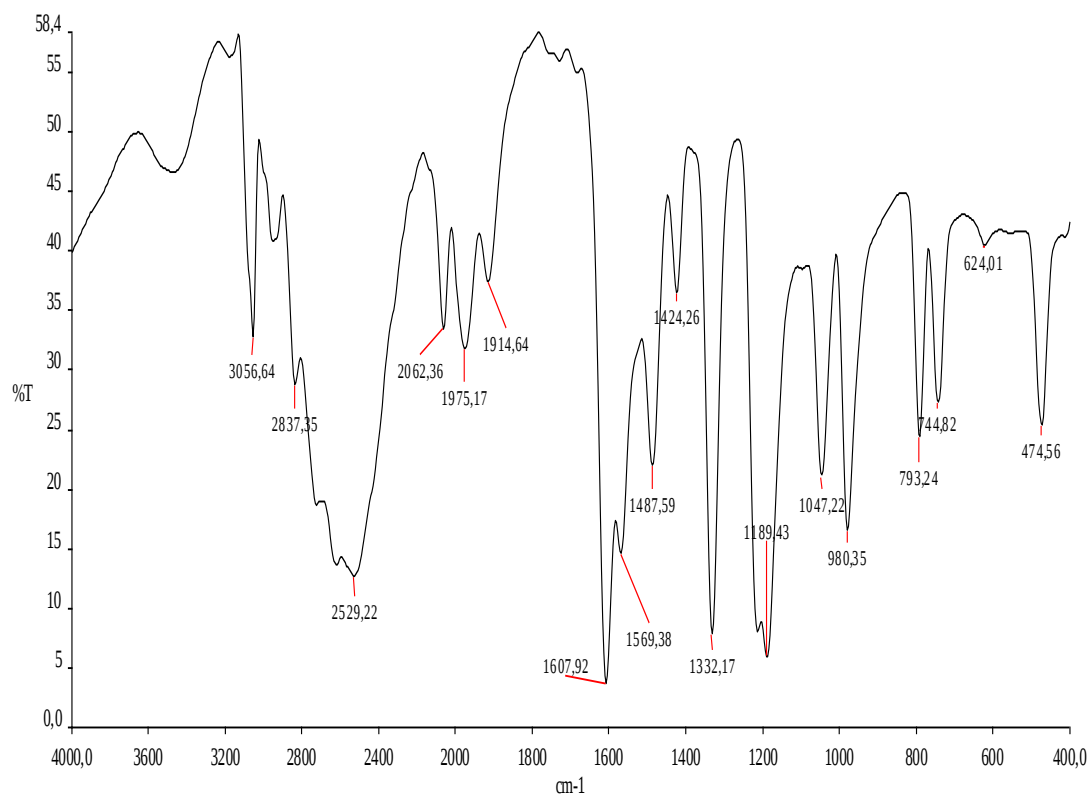
Εικόνα 5.6. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pt/TGA (3).



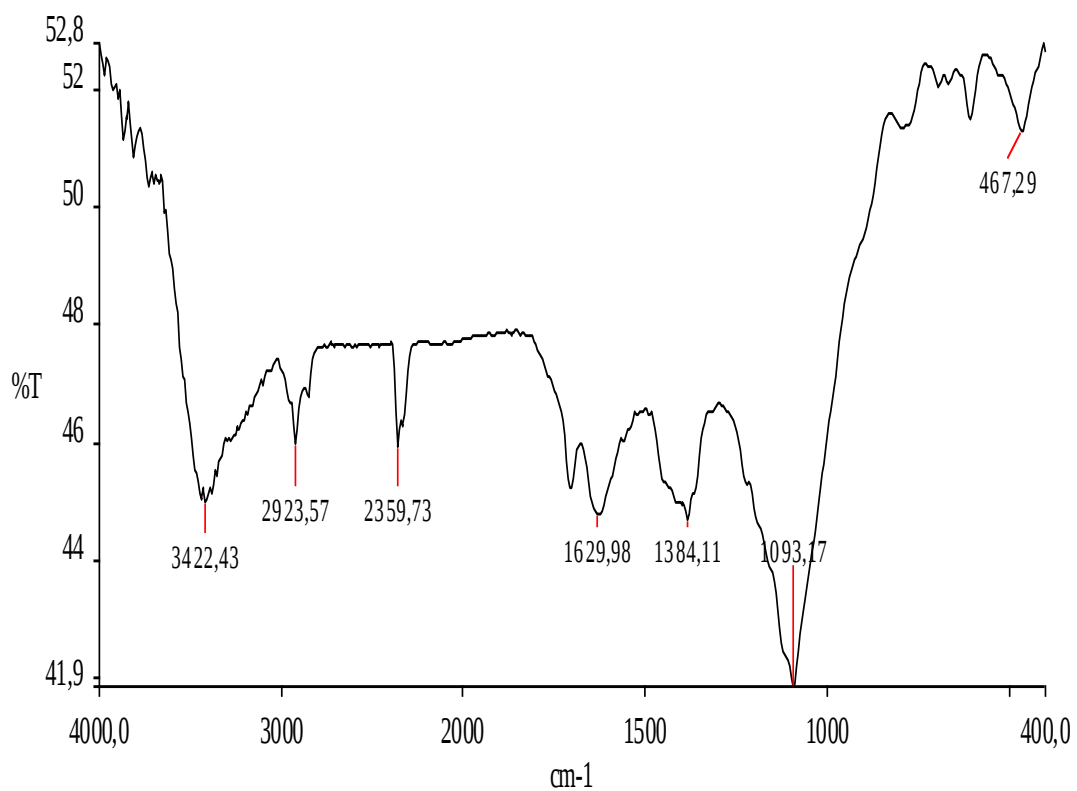
Εικόνα 5.7. Φάσμα υπερύθρου του 2MPy.



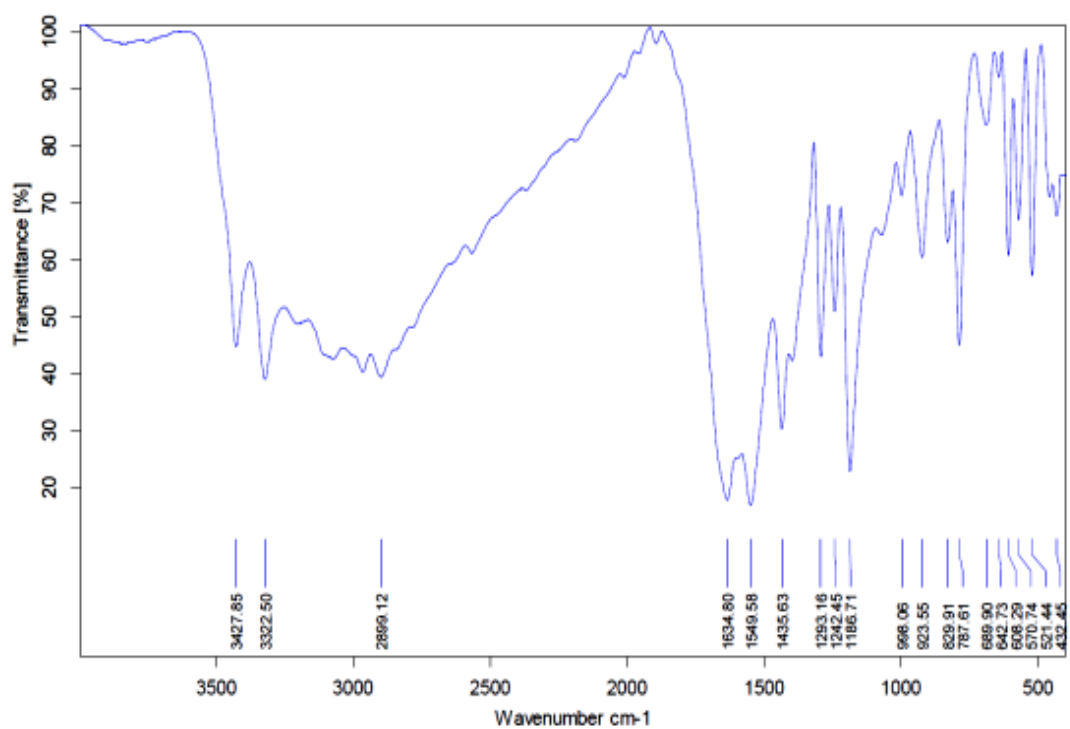
Εικόνα 5.8. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pt/2MPy (4).



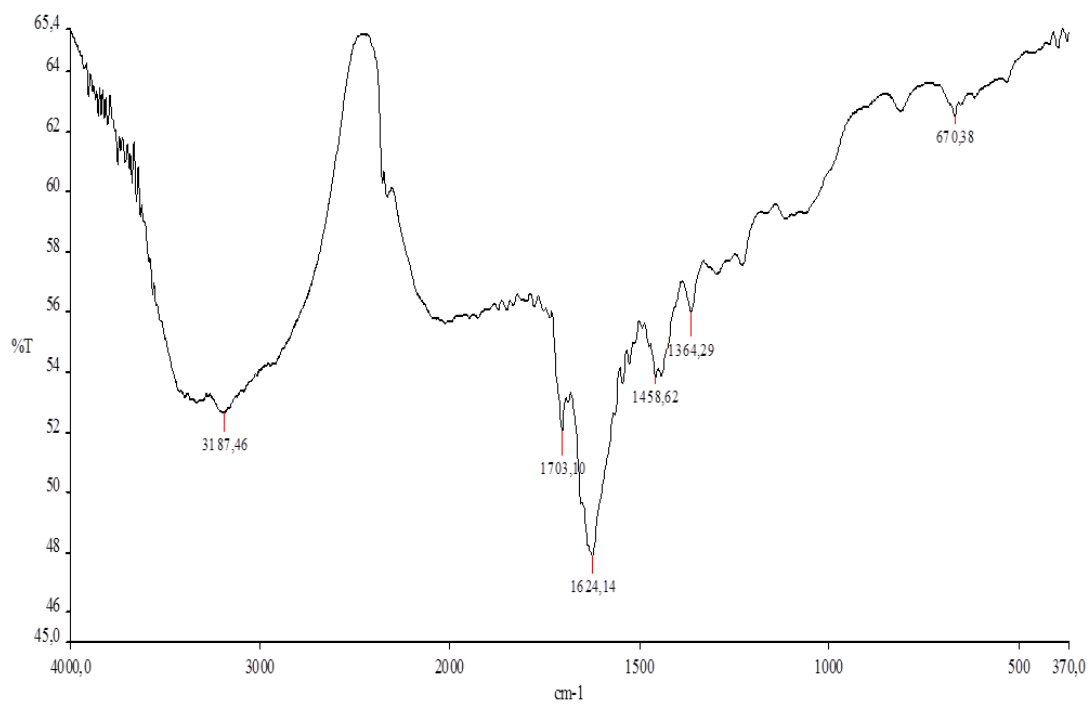
Εικόνα 5.9. Φάσμα υπερύθρου του 2MPm.



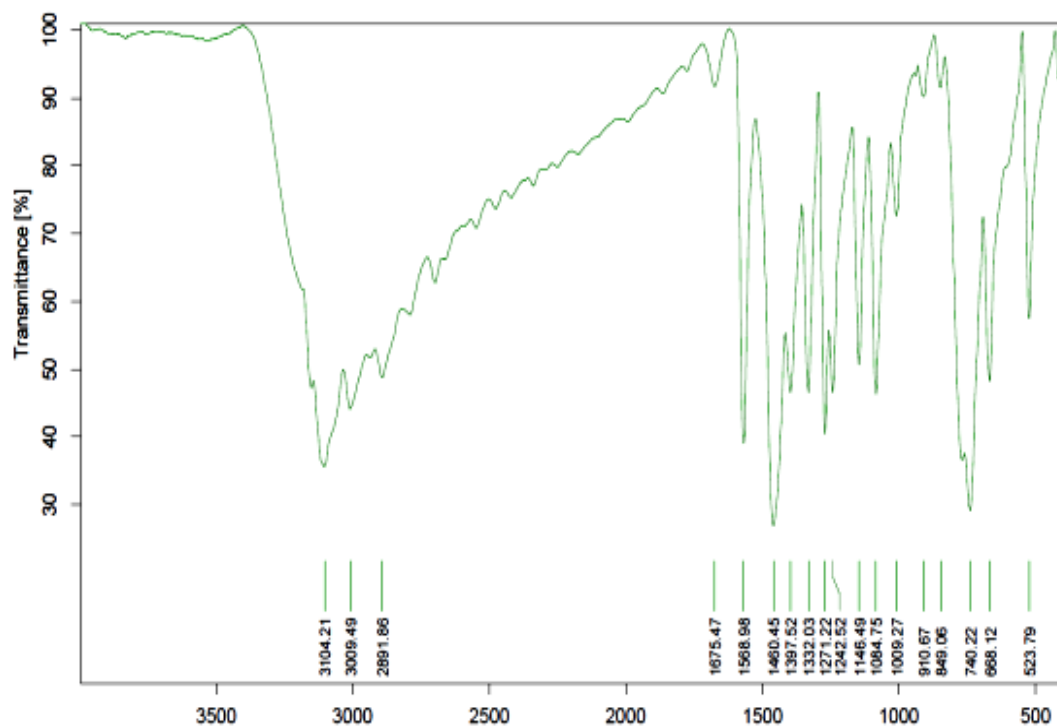
Εικόνα 5.10. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pt/2MPm (5).



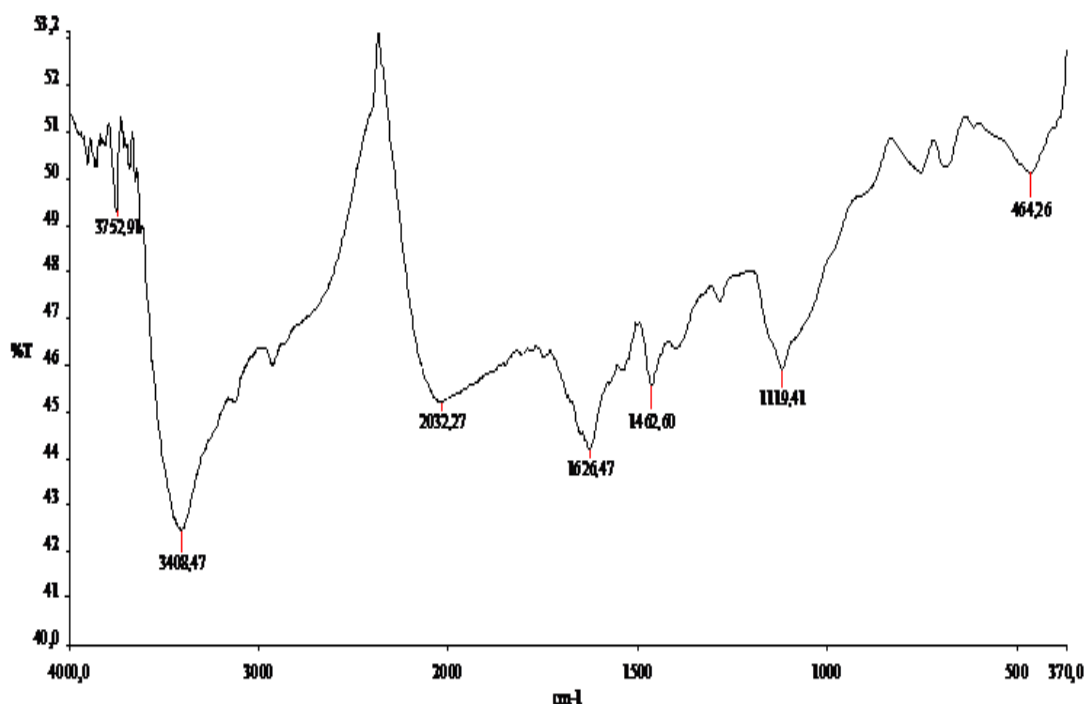
Εικόνα 5.11. Φάσμα υπερύθρου του AHMP.



Εικόνα 5.12. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pt/AHMP (6).



Εικόνα 5.13. Φάσμα υπερύθρου του MMI.

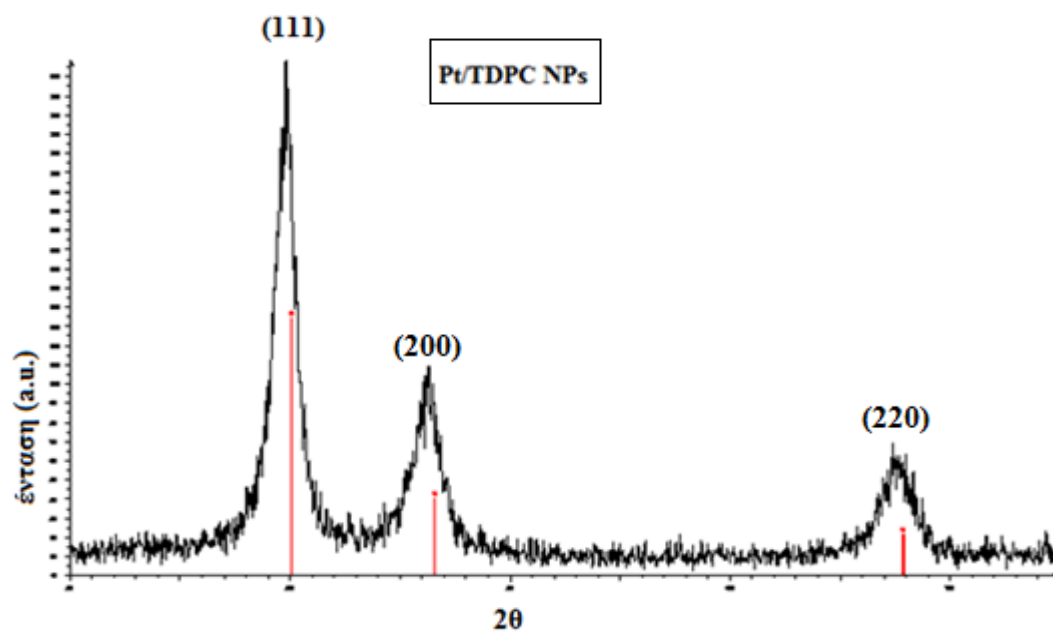


Εικόνα 5.14. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pt/MMI (7).

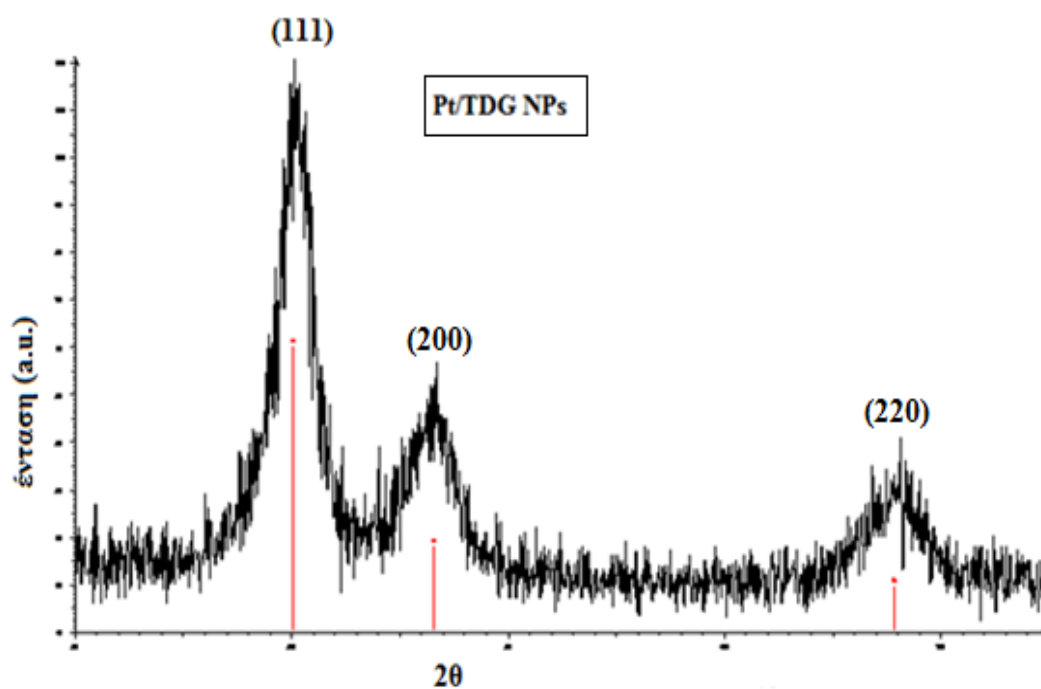
5.3. Περίθλαση ακτίνων X (XRD)

Τα διαγράμματα περίθλασης ακτίνων X (XRD pattern) των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου (Pt NPs) παρουσιάζονται παρακάτω (Εικόνες 5.15-5.21).

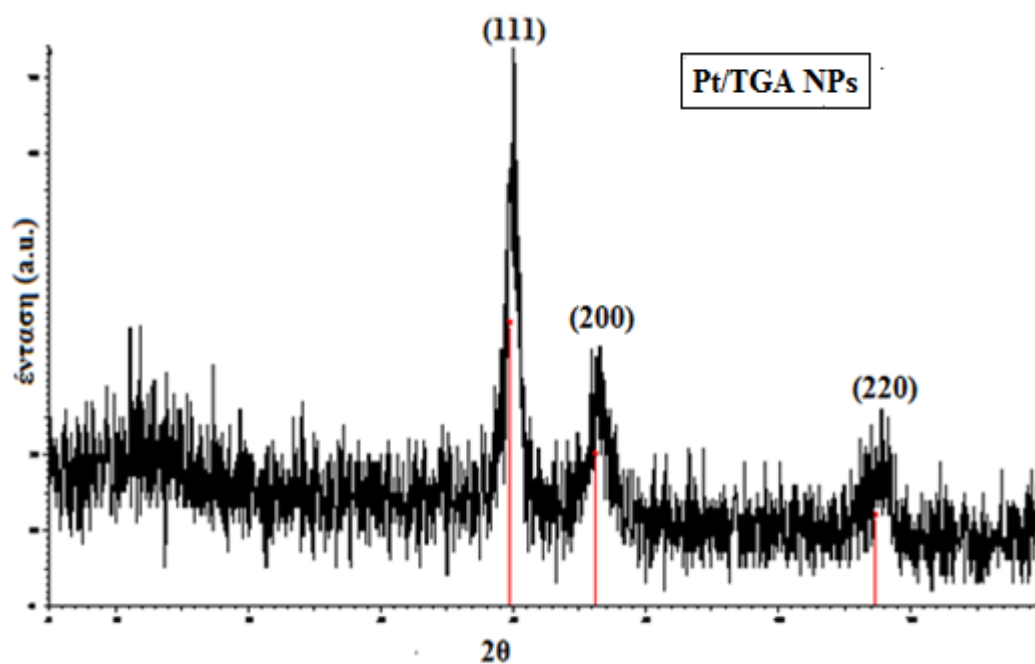
Σε όλα τα διαγράμματα παρατηρούνται τρεις κορυφές Bragg που είναι χαρακτηριστικές για τον μεταλλικό λευκόχρυσο. Είναι γνωστό ότι το πλάτος των κορυφών περίθλασης μπορούν να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το μέσο μέγεθος των σωματιδίων. Σε γενικές γραμμές, όσο ευρύτερες είναι οι κορυφές περίθλασης, τόσο μικρότερο είναι το μέγεθος των νανοσωματιδίων. Οι τρεις κορυφές Bragg που εμφανίζονται στα διαγράμματα είναι αρκετά διευρυμένες υποδεικνύοντας το μικρό μέγεθος των νανοσωματιδίων που σχηματίζονται σε όλες τις περιπτώσεις. Οι κορυφές παρατηρούνται στα επίπεδα (111), (200) και (220) υποδεικνύοντας την κυβική δομή του λευκοχρύσου (ICDD 00-004-0802) [25].



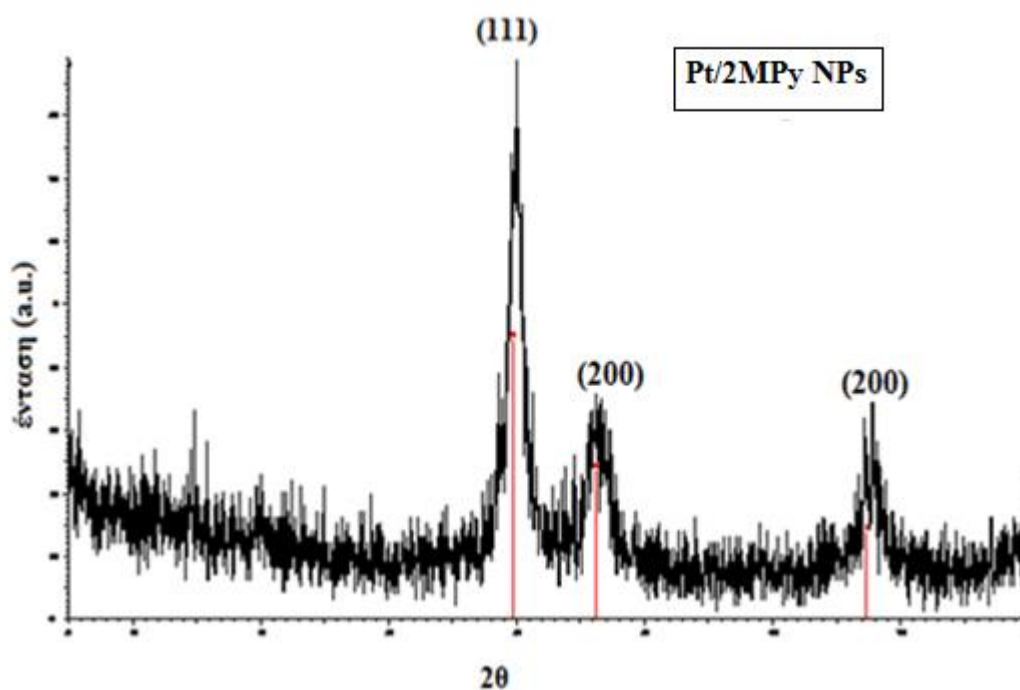
Εικόνα 5.15. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το TDPC, 1.



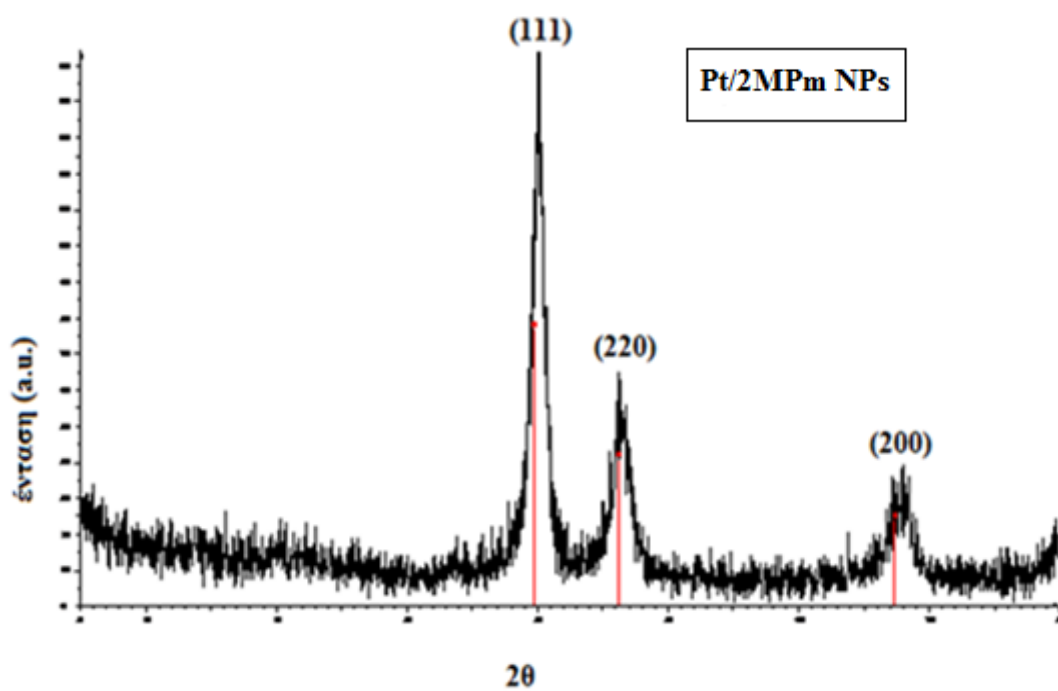
Εικόνα 5.16. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το TDG, 2.



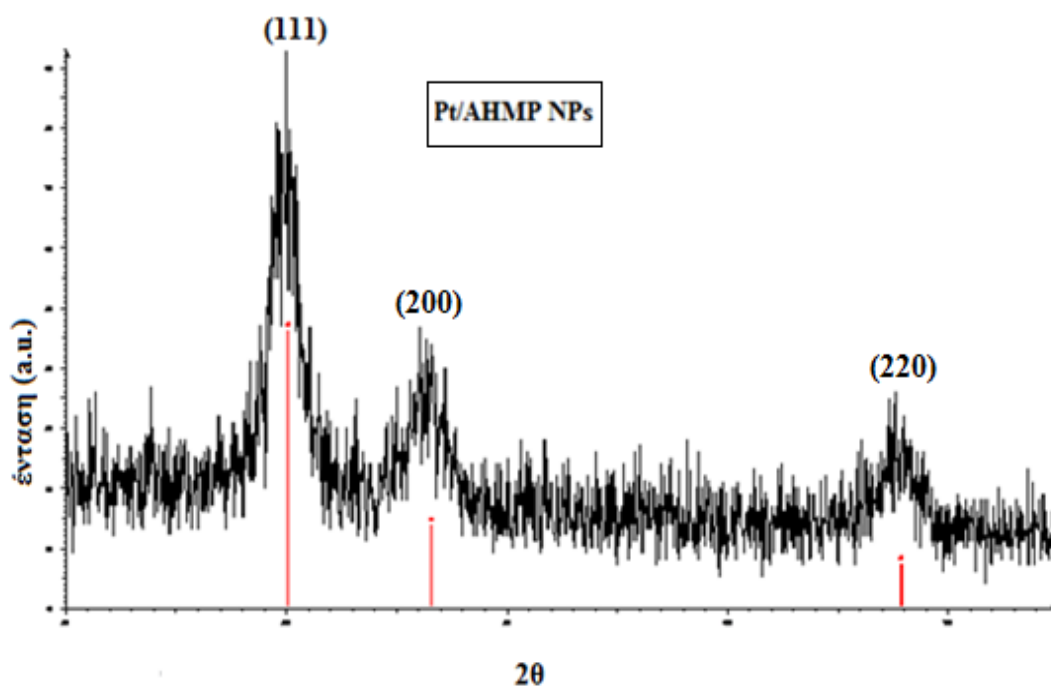
Εικόνα 5.17. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το TGA, 3.



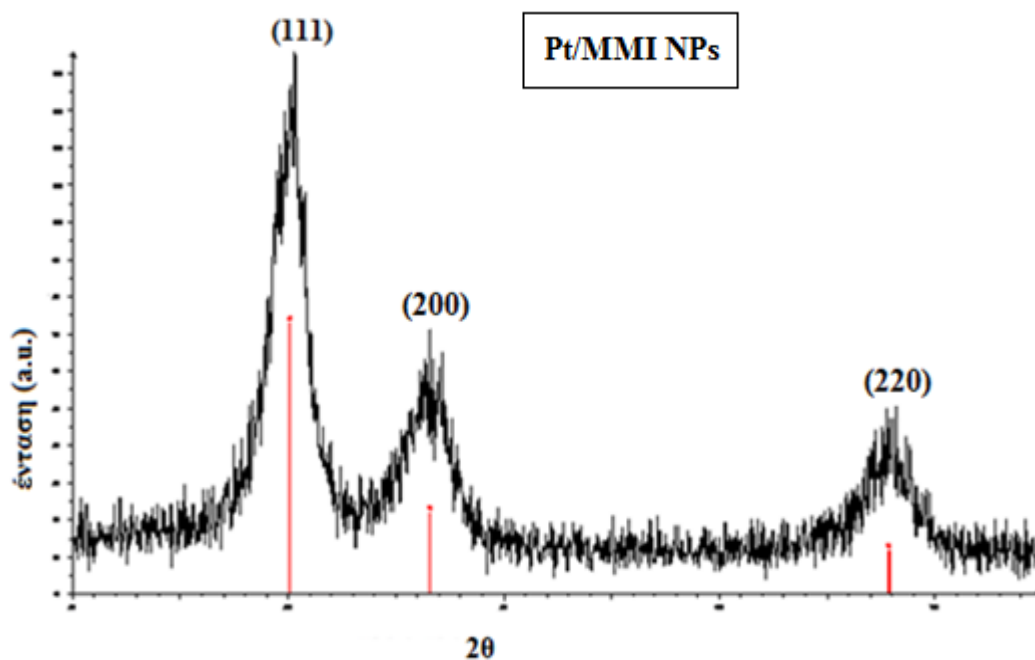
Εικόνα 5.18. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το 2MPy, 4.



Εικόνα 5.19. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το 2MPm, 5.



Εικόνα 5.20. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το AHMP, 6.



Εικόνα 5.21. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με προστατευτικό παράγοντα το MMI, 7.

Το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων υπολογίζεται από την διαπλάτυνση των κορυφών του διαγράμματος περίθλασης (FWHM), χρησιμοποιώντας τον τύπο του Scherrer. Τα μεγέθη των νανοσωματιδίων που συντέθηκαν με TDPC σύμφωνα με τις μετρούμενες τιμές του FWHM ήταν 6.3 nm, 5.9 nm και 5.8 nm. Ως εκ τούτου το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων ήταν 6 nm. Τα νανοσωματίδια Pt/TDPC είχαν το μικρότερο μέγεθος από όλα τα νανοσωματίδια λευκοχρύσου που συντέθηκαν με αυτή τη μέθοδο. Τα μεγέθη όλων των νανοσωματιδίων παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 5.5**.

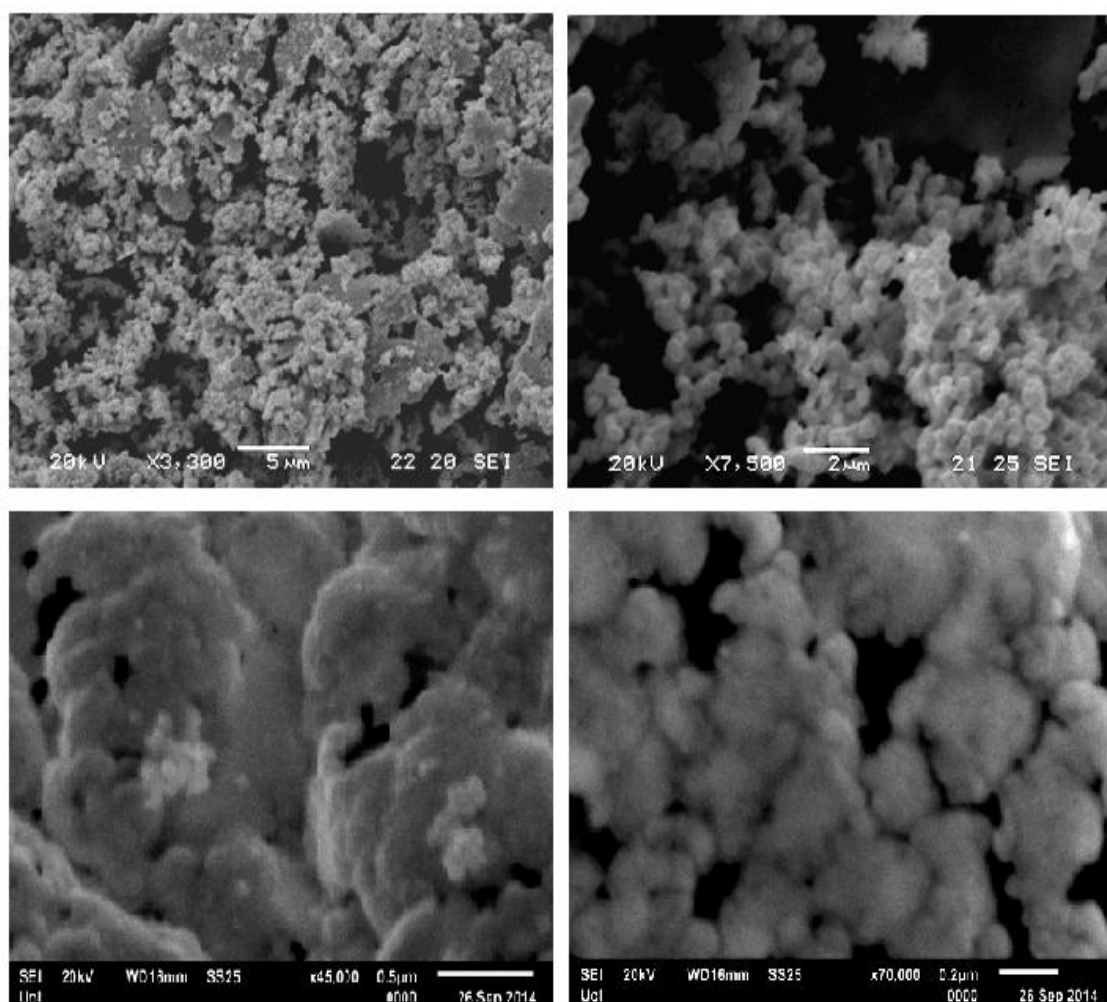
Πίνακας 5.5. Υπολογιζόμενο μέγεθος των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου από τον τύπο του Scherrer.

	Pt NPs	(111)	(200)	(220)	Μέσος όρος μεγεθών (nm)
1.	Pt/TDPC	6.3	5.9	5.8	6.0
2.	Pt/TDG	6.9	7.8	7.5	7.4
3.	Pt/TGA	11.2	19.4	17.6	16.0
4.	Pt/2MPy	10.3	14.1	15.4	13.3
5.	Pt/2MPm	11.4	13.2	17.4	14.0
6.	Pt/AHMP	8.3	10.5	9.7	9.5
7.	Pt/MMI	6.5	7.3	7.2	7.0

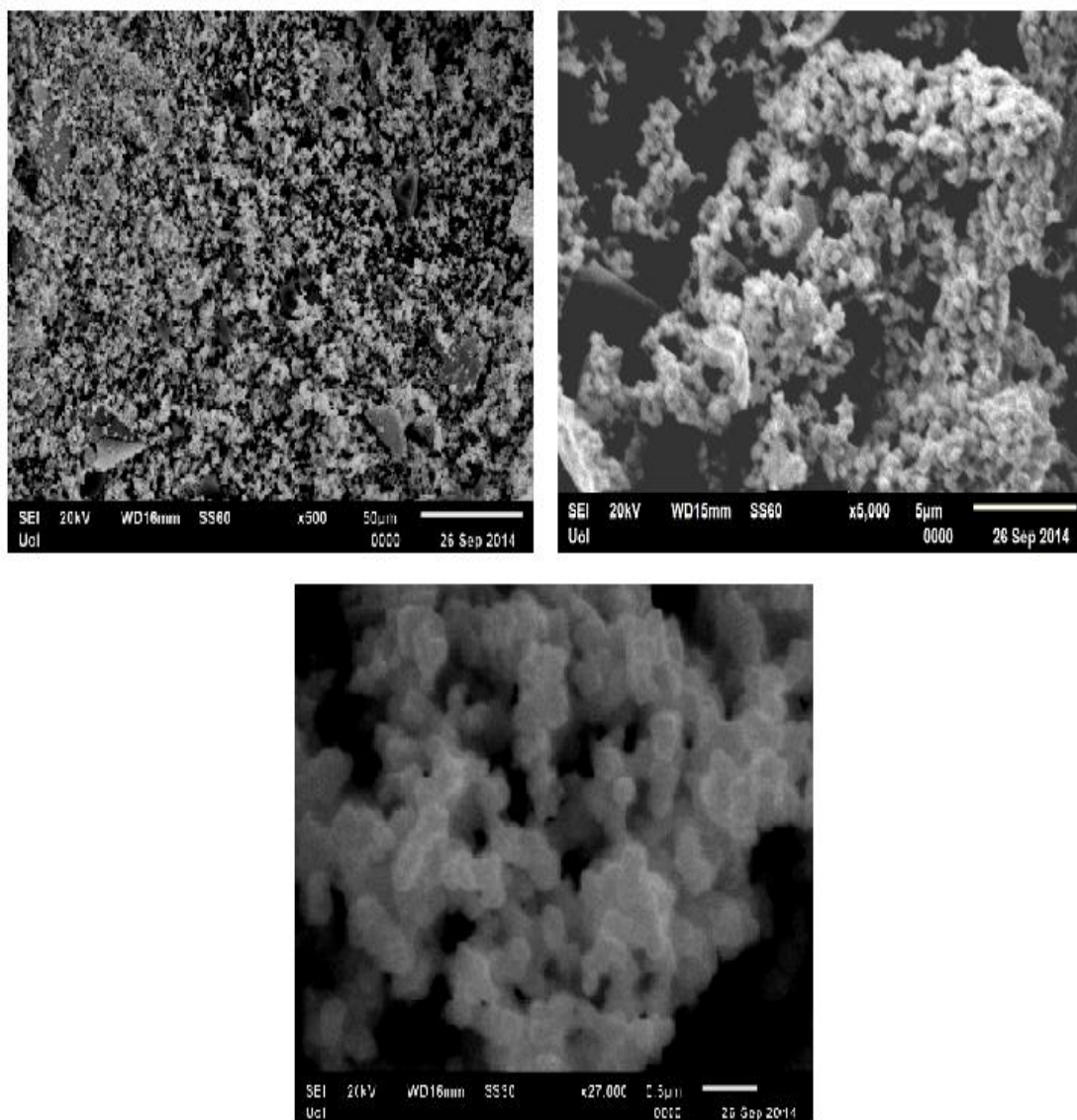
5.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία (SEM)

Οι εικόνες των νανοσωματιδίων από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM) αποκαλύπτουν την σφαιρικότητα του δείγματος, καθώς και την αρκετά λεία επιφάνειά τους. Στις εικόνες παρατηρούνται σφαιρικά συσσωματώματα τα οποία έχουν ομοιόμορφο μέγεθος. Στις εικόνες που λαμβάνονται από το SEM το μέγεθος των νανοσωματιδίων υπολογίζεται 30-45 nm. Οι τιμές που λαμβάνονται για τη διάμετρο των νανοσωματιδίων από τα διαγράμματα περίθλασης ακτίνων X (XRD patterns) είναι σαφώς μικρότερες από τις διαμέτρους που παρατηρούνται στις εικόνες του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, όπου γίνετε φανερό ότι τα νανοσωματίδια σχηματίζουν συσσωματώματα.

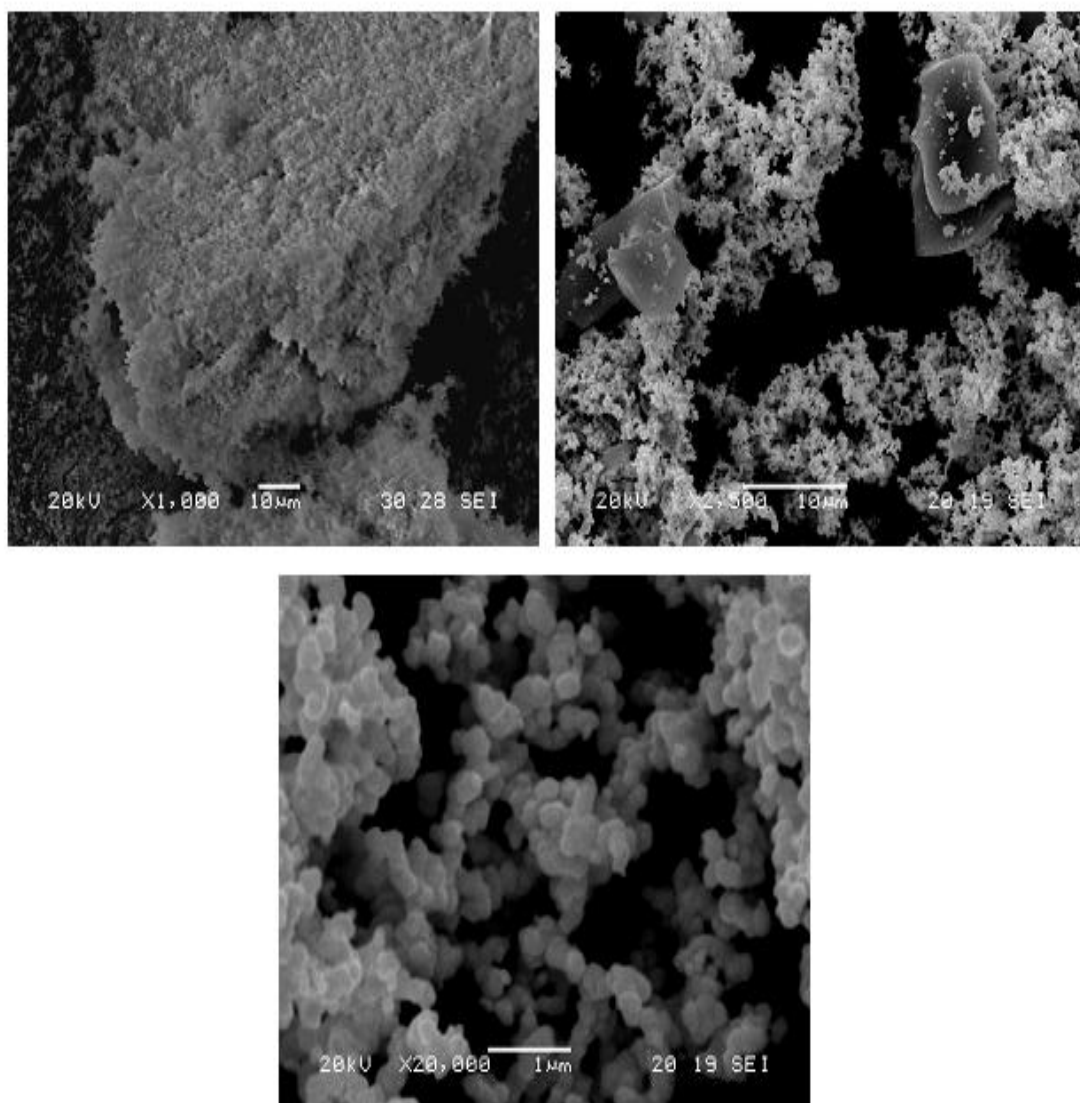
Σημειώνεται ότι η εκτίμηση του μεγέθους των κρυσταλλιτών από την μέθοδο XRD είναι αρκετά αξιόπιστη όταν πρόκειται για μικρούς κρυστάλλους (μερικών nm όπως στην προκειμένη περίπτωση), γεγονός που βασίζεται στο εξής: Σε αυτά τα μεγέθη, η διαπλάτυνση των ανακλάσεων εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού των επαναλαμβανόμενων κρυσταλλικών επιπέδων είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του οργάνου, άρα το σφάλμα στον υπολογισμό είναι πολύ μικρό. Στις παρακάτω εικόνες παρουσιάζεται η δομή των νανοσωματιδίων, σε μικρή, μεσαία και μεγάλη μεγέθυνση.



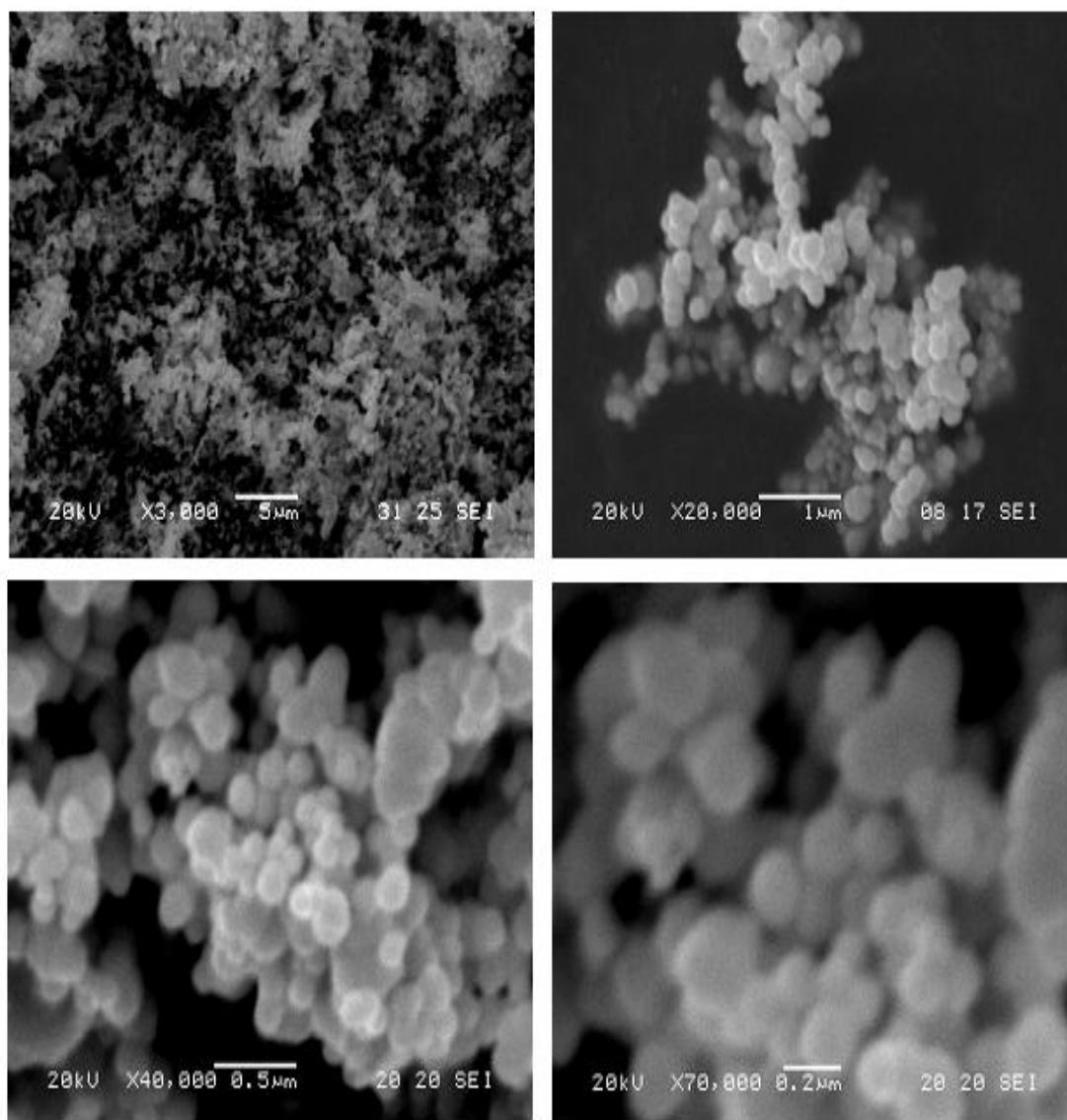
Εικόνα 5.22. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/TDPC σε μεγέθυνση x3.300, x7.500, x45.000 και x70.000.



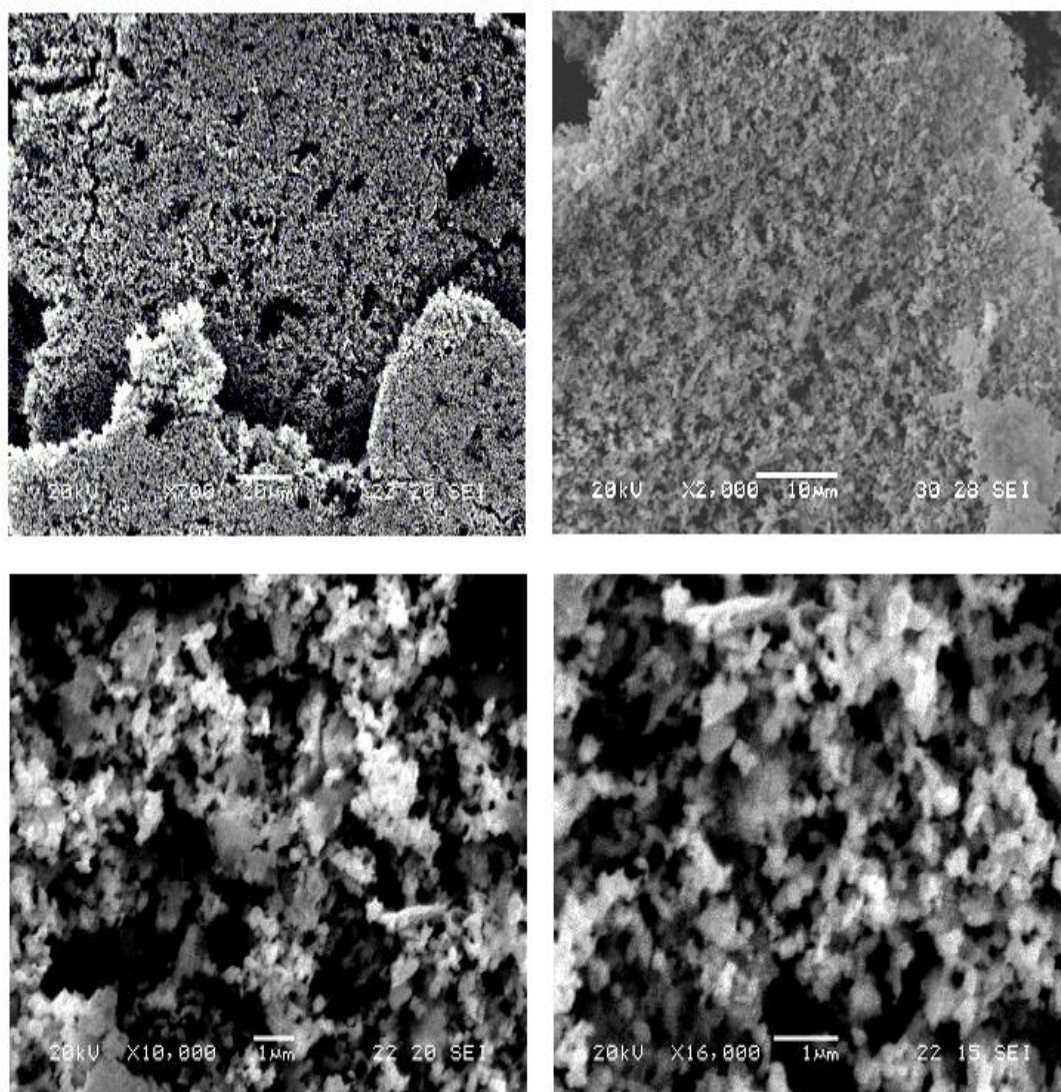
Εικόνα 5.23. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/TDG σε μεγέθυνση x500, x5.000, και x27.000.



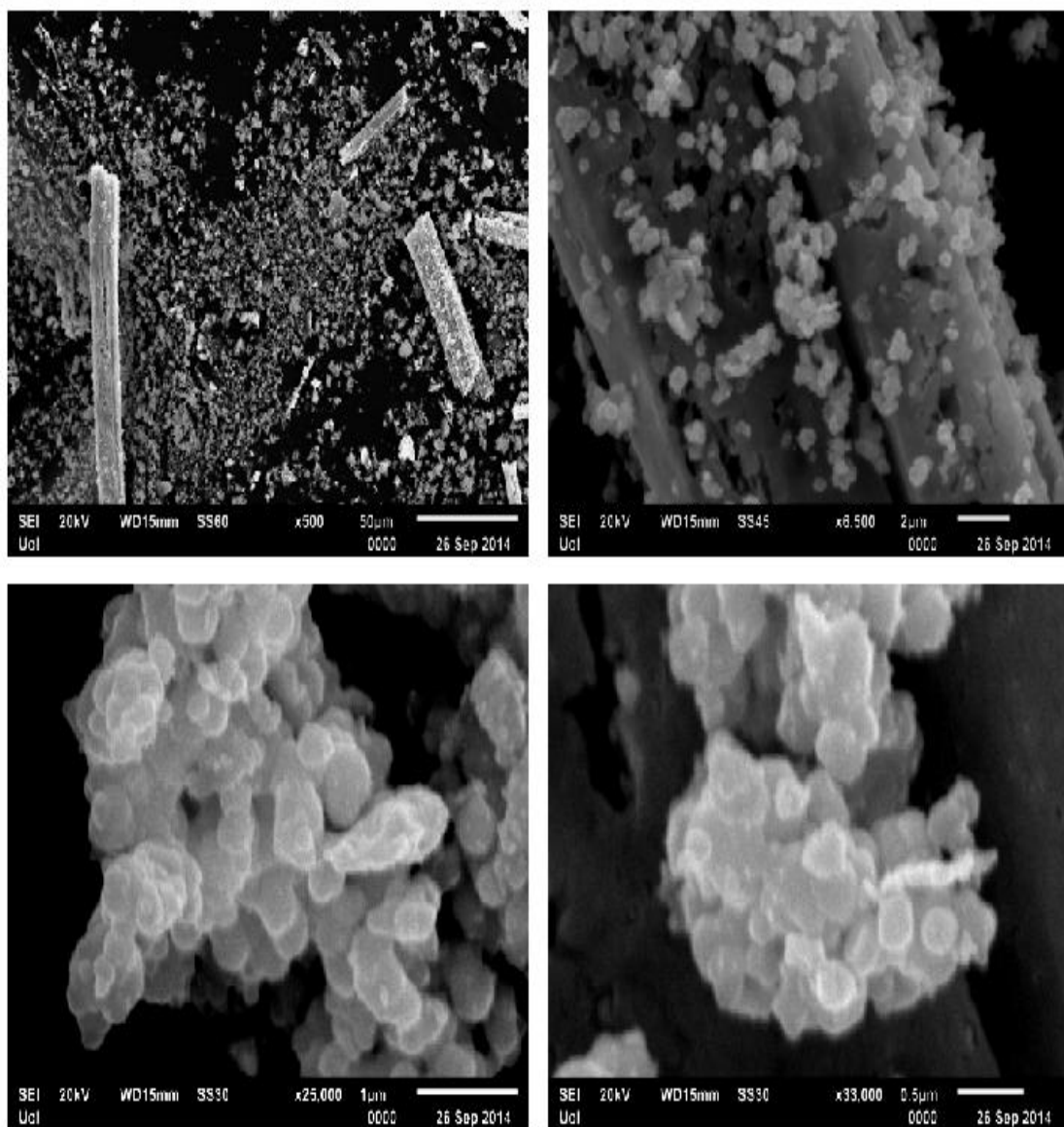
Εικόνα 5.24. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/TGA σε μεγέθυνση x1.000, x2.500, και x20.000.



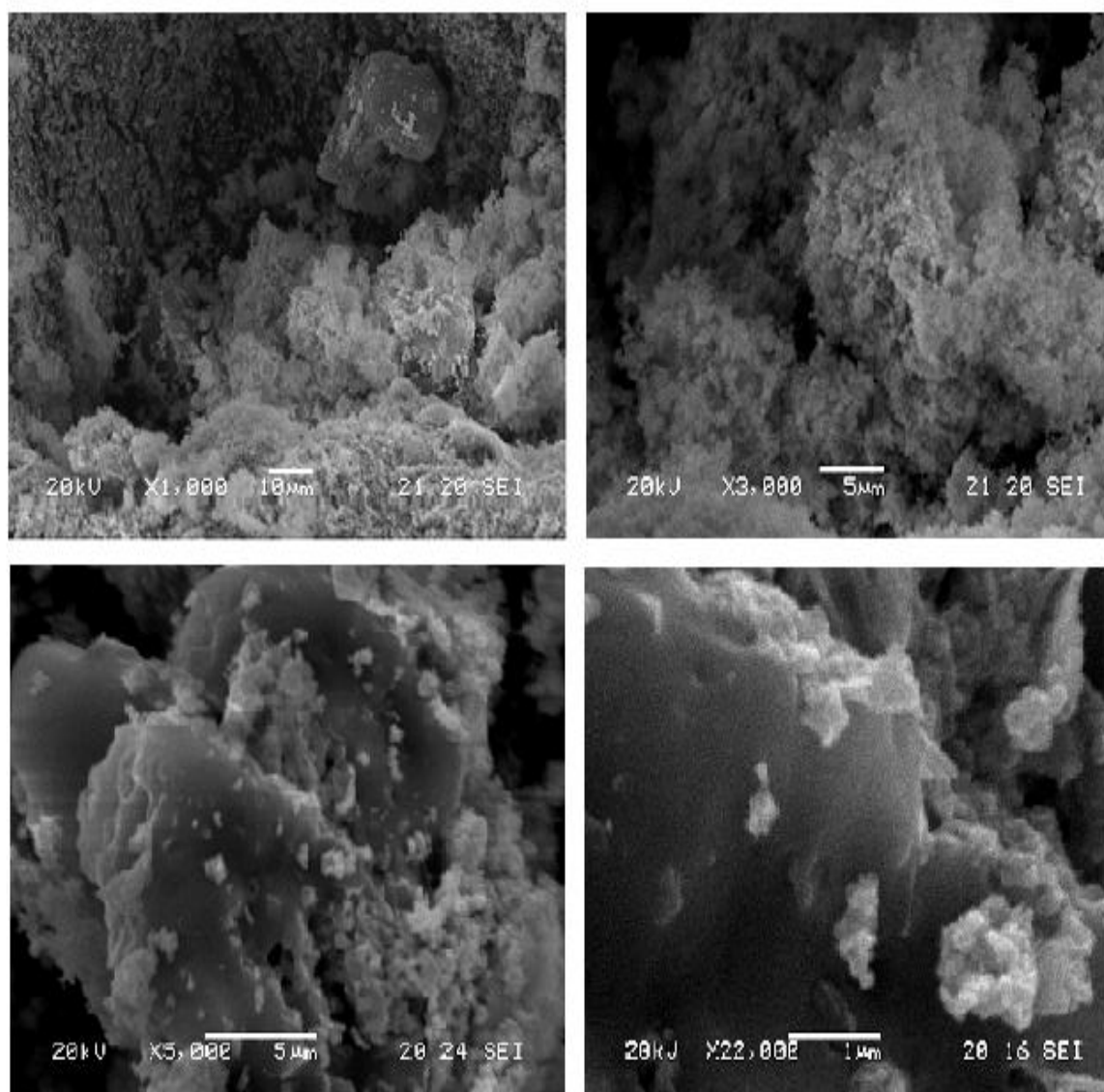
Εικόνα 5.25. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/2MPy σε μεγέθυνση x3.000, x20.000, x40.000 και x70.000.



Εικόνα 5.26. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/2MPm σε μεγέθυνση x700, x2.000, x10.000 και x16.000.

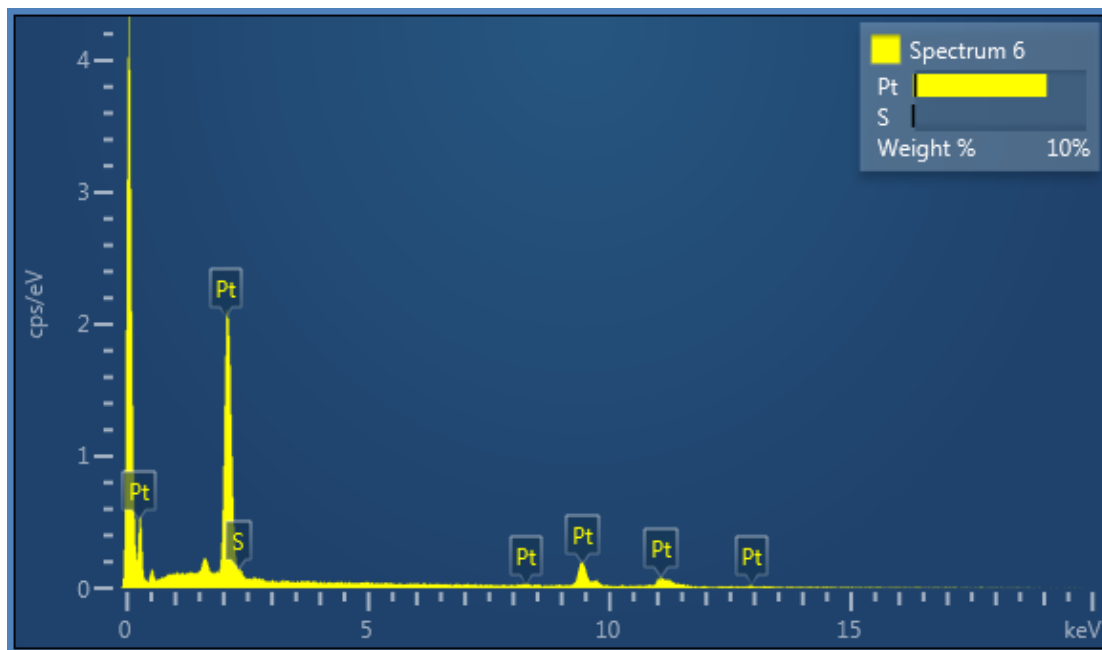


Εικόνα 5.27. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/AHMP σε μεγέθυνση x500, x6.500, x25.000 και x33.000.

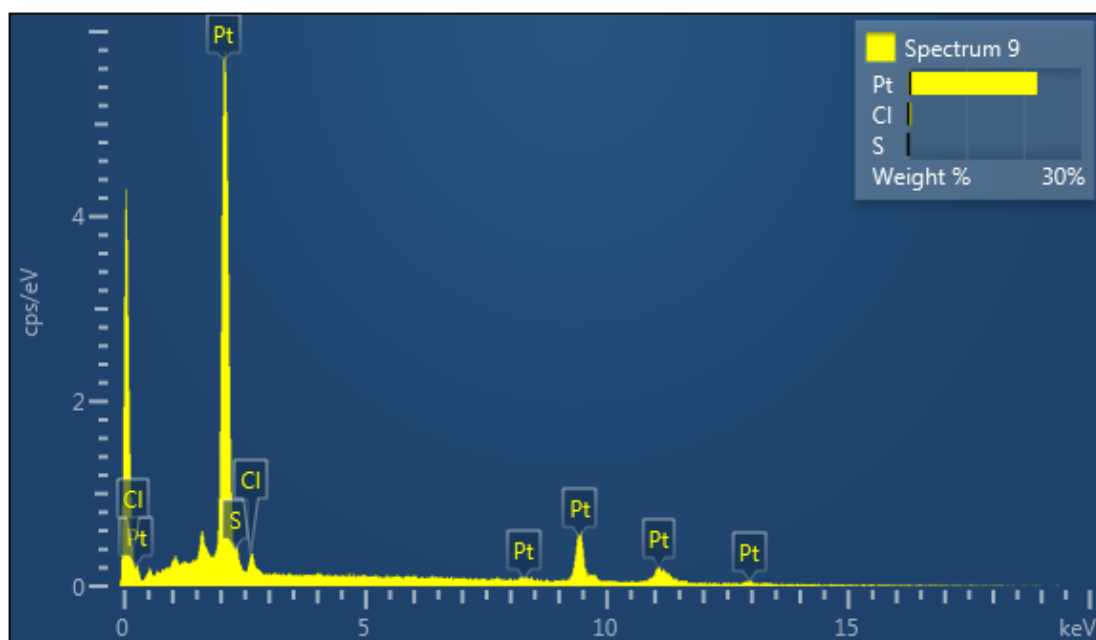


Εικόνα 5.28. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pt/MMI σε μεγέθυνση x1.000, x3.000, x5.000 και x22.000.

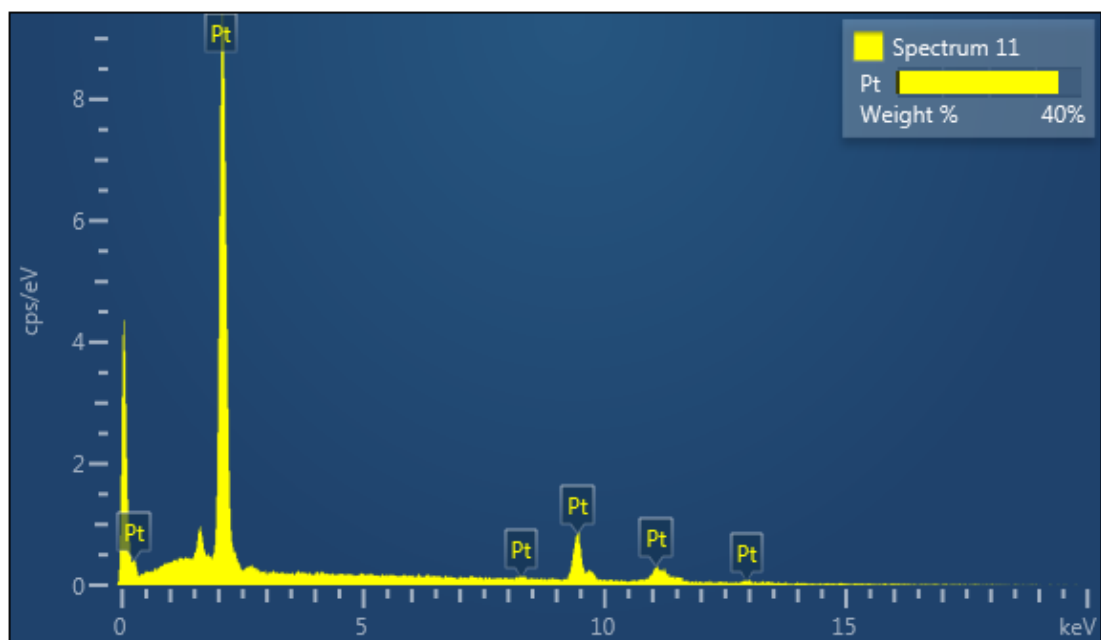
Κατά την λήψη των φωτογραφιών ηλεκτρονικής μικροσκοπίας έγινε και στοιχειακή ανάλυση EDS, κατά την οποία επιβεβαιώθηκε η παρουσία λευκοχρύσου και θείου, όπως φαίνεται από τις **Εικόνες 5.29 - 5.35**.



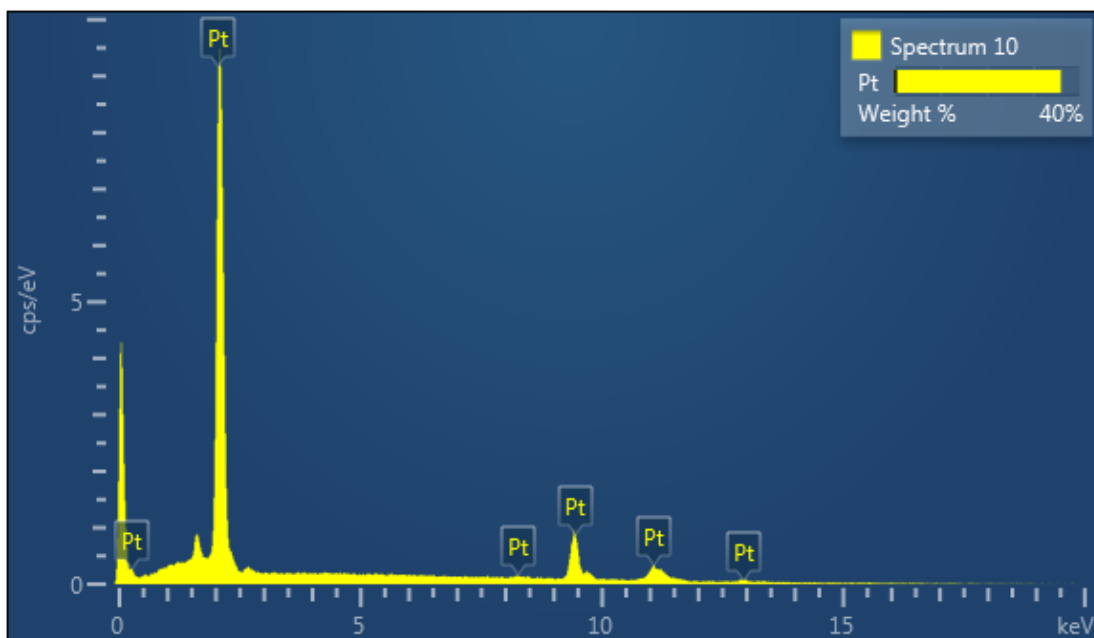
Εικόνα 5.29. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/TDPC.



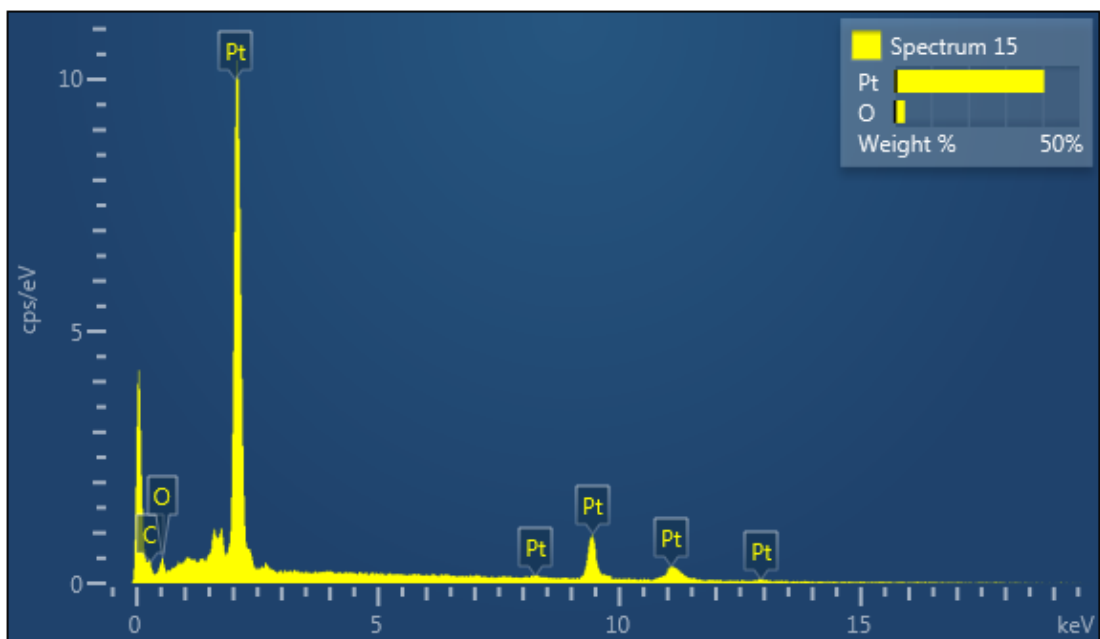
Εικόνα 5.30. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/TDG.



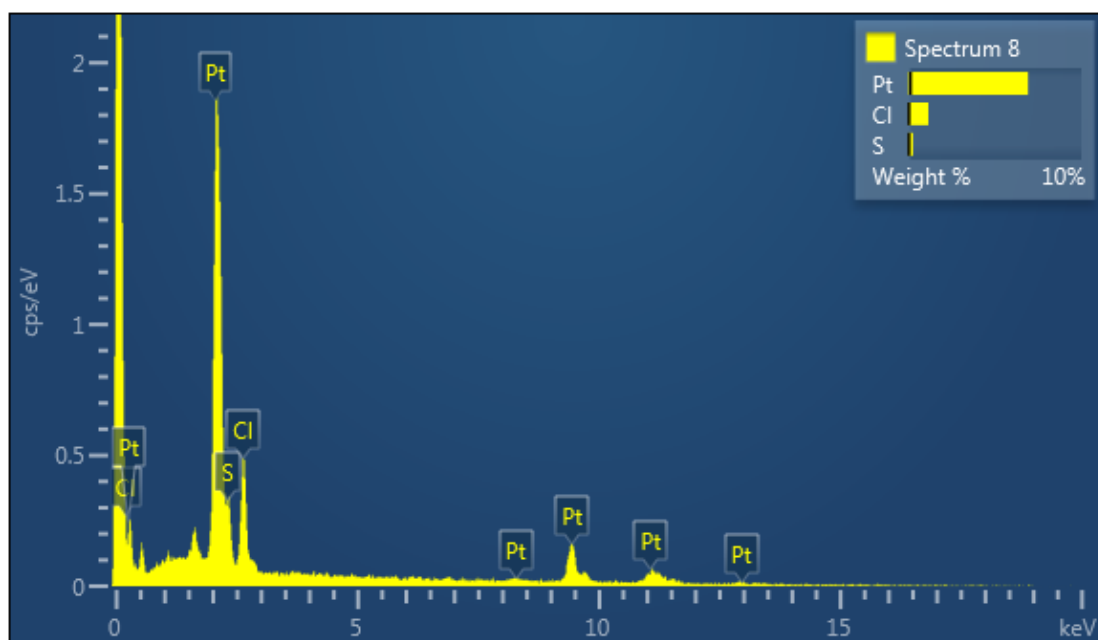
Εικόνα 5.31. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/TGA.



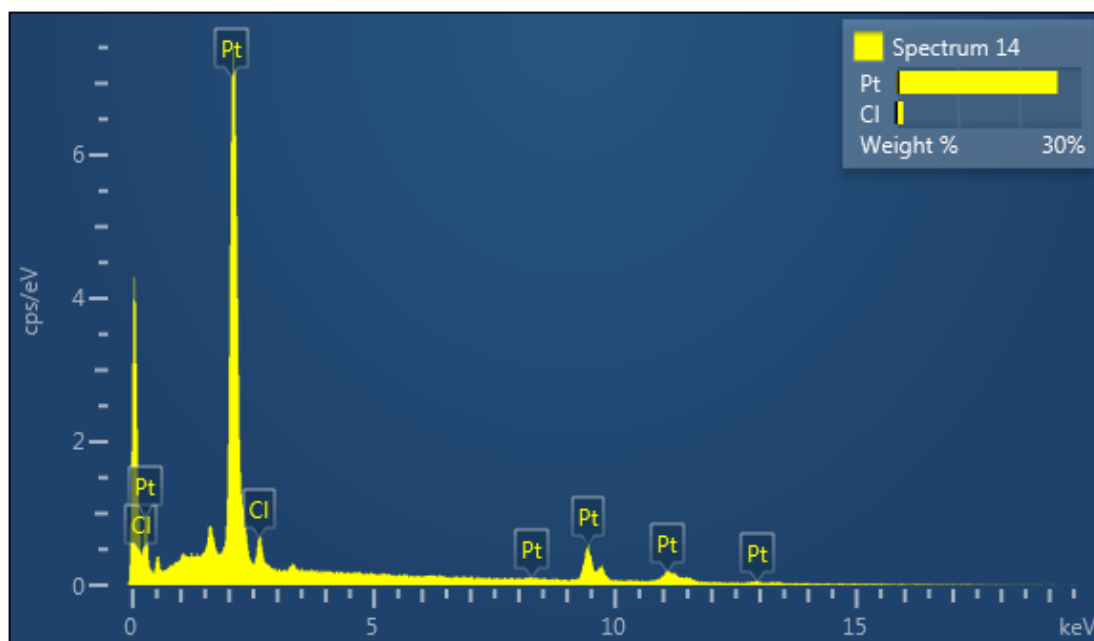
Εικόνα 5.32. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/2MPy.



Εικόνα 5.33. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/2MPm.



Εικόνα 5.34. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/AHMP.



Εικόνα 5.35. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pt/MMI.

5.5. Συμπεράσματα

Νανოსωματίδια λευκοχρύσου παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο Brust, με αναγωγή του λευκοχρύσου με υδραζίνη και χρησιμοποιώντας θειολικούς σταθεροποιητές νανოსωματιδίων ως προστατευτικό παράγοντα. Τα νανოსωματίδια χαρακτηρίστηκαν με ηλεκτροφυσικές και φασματοσκοπικές τεχνικές, IR, XRF, XRD, SEM. Η διαδικασία σύνθεσης παρουσιάζει διαφορές από τις μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους για τη σύνθεση νανοςωματιδίων λευκοχρύσου, ως προς το αρχικό άλας λευκοχρύσου (Pt(II) αντί του Pt(IV)) και το αναγωγικό μέσο (υδραζίνη αντί όξινου τρυγικού καλίου). Επίσης, η μοριακή αναλογία που χρησιμοποιήθηκε ήταν capping agent/Pt= 0.1-0.3 (αντί 4.0-0.5) προσφέρει τη δυνατότητα αύξησης του κρυσταλλικού μεγέθους σε 6-12 nm αντί 1.0-2.7 nm [2].

Το TDPC έχει χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός παράγοντας σε νανοςωματίδια λευκοχρύσου. Η διαδικασία που έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα διαφέρει από αυτή που ακολουθήθηκε στην παρούσα διατριβή, όπως για παράδειγμα μεταλλικά νανοςωματίδια λευκοχρύσου που παρασκευάστηκαν με αναγωγή του Pt(IV) με διτρυγικό κάλιο, με αναλογία Pt/TDPC = 0.5 - 4.0 [2]. Τα νανοςωματίδια Pt/TDPC μελετήθηκαν ως ανακυκλώσιμοι καταλύτες στην εκλεκτική υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης καθώς και ως προς την αντικαρκινική τους δράση σε τέσσερις κυτταρικές σειρές. Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές, Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές, είναι η πρώτη φορά που μεταλλικά νανοςωματίδια με προστατευτικό παράγοντα το TDPC χρησιμοποιούνται στην υδρογόνωση ακορέστων αλδεϋδών [2]. Οι υποκαταστάτες 2MPm και 2MPy χρησιμοποιούνται ως προστατευτικοί παράγοντες σε νανοςωματίδια χρυσού,

ωστόσο, από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται ως προστατευτικοί παράγοντες σε νανοσωματίδια λευκοχρύσου.

Τα νανοσωματίδια που συντέθηκαν με την παραπάνω μέθοδο παρουσιάζουν μικρό μέγεθος και σταθερότητα στο χρόνο. Πρόκειται για νανοσωματίδια που είτε συντέθηκαν για πρώτη φορά, είτε ακολουθήθηκε διαφορετική συνθετική μέθοδος. Τα νανοσωματίδια μελετήθηκαν ως προς την κυτταροξική τους δράση σε τέσσερις καρκινικές σειρές, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 9.

5.6. Βιβλιογραφία

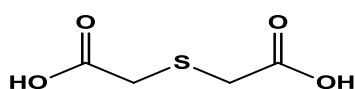
- [1] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D.J. Schiffrin, R. Whyman, Synthesis of Thiol-Derivatized Gold Nanoparticles in a 2-Phase Liquid-Liquid System, *Journal of Chemical Society Chemical Communications*, (1994) 801-802.
- [2] Y.W. Tan, X.H. Dai, Y.F. Li, D.B. Zhu, Preparation of gold, platinum, palladium and silver nanoparticles by the reduction of their salts with a weak reductant-potassium bitartrate, *Journal of Materials Chemistry*, 13 (2003) 1069-1075.
- [3] B.M. Mohammadi A., Synthesis and characterization of superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles coated with thiodiglycol, *Materials Characterization*, 90 (2014) 88-93.
- [4] F. Marsicano, R.D. Hancock, Potentiometric and Calorimetric Study of Thermodynamics of Formation of Some of Complexes of D10 Metal-Ions Silver(I), Mercury(II), and Cadmium(II) with Thiodiglycol, Thiourea, and Sulfite Ion, *Journal of Coordination Chemistry*, 6 (1976) 21-29.
- [5] M. Mohammadikish, F. Davar, M.R. Loghman-Estarki, Z. Hamidi, Synthesis and characterization of hierarchical ZnS architectures based nanoparticles in the presence of thioglycolic acid, *Ceramics International*, 39 (2013) 3173-3181.
- [6] C.L. Yan, D.F. Xue, Conversion of ZnO nanorod arrays into ZnO/ZnS nanocable and ZnS nanotube arrays via an in situ chemistry strategy, *Journal of Physical Chemistry B*, 110 (2006) 25850-25855.
- [7] Y.K. Liu, G.C. Xi, S.F. Chen, X.F. Zhang, Y.C. Zhu, Y.T. Qian, New ZnS/organic composite nanoribbons: characterization, thermal stability and photoluminescence, *Nanotechnology*, 18 (2007).
- [8] M.K. Rabinal, M.N. Kalasad, K. Praveenkumar, V.R. Bharadi, A.M. Bhikshavartimath, Electrochemical synthesis and optical properties of organically capped silver nanoparticles, *Journal of Alloy Compounds*, 562 (2013) 43-47.
- [9] A.J. Martins, M. Benelmekki, V. Teixeira, P.J.G. Coutinho, Platinum nanoparticles as pH sensor for intelligent packaging, *Journal of Nano Research-Sw*, 18-19 (2012) 97-104.
- [10] H. Zhang, D. Yang, X.Y. Ma, D.L. Que, Some critical factors in the synthesis of US nanorods by hydrothermal process, *Material Letters*, 59 (2005) 3037-3041.
- [11] A.H. Souici, N. Keghouche, J.A. Delaire, H. Remita, M. Mostafavi, Radiolytic synthesis and optical properties of ultra-small stabilized ZnS nanoparticles, *Chemical Physics Letters*, 422 (2006) 25-29.
- [12] Y.S. Pang, H.J. Hwang, M.S. Kim, Adsorption of 2-mercaptopyridine and 2-mercaptopyrimidine on a silver colloidal surface investigated by Raman spectroscopy, *Journal of Molecular Structures*, 441 (1998) 63-76.
- [13] H.L. Zhang, S.D. Evans, J.R. Henderson, R.E. Miles, T.H. Shen, Spectroscopic characterization of gold nanoparticles passivated by mercaptopyridine and mercaptopyrimidine derivatives, *Journal of Physical Chemistry B*, 107 (2003) 6087-6095.
- [14] M.A. Raj, S.B. Revin, S.A. John, Synthesis, characterization and modification of functionalized pyrimidine stabilized gold nanoparticles on ITO electrode for the determination of tannic acid, *Bioelectrochemistry*, 89 (2013) 1-10.
- [15] M. Garner, D.R. Armstrong, J. Reglinski, W.E. Smith, R. Wilson, J.H. Mckillop, The Structure of Methimazole and Its Consequences for Current Therapeutic Models of Graves-Disease, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4 (1994) 1357-1360.

- [16] G. Cardone, G. Carotenuto, P. Conte, G. Alonzo, Synthesis and characterization of a novel high luminescent gold-2-mercapto-1-methyl-imidazole complex, *Luminescence*, 26 (2011) 506-509.
- [17] A. Polverino, A. Longo, A. Donizetti, D. Drongitis, M. Frucci, L. Schiavo, G. Carotenuto, L. Nicolais, M. Piscopo, E. Vitale, L. Fucci, Molecular responses of cells to 2-mercapto-1-methylimidazole gold nanoparticles (AuNPs)-mmi: investigations of histone methylation changes, *Journal of Nanoparticle Research*, 16 (2014).
- [18] C.G. Imperatore R, Di Grazia MA, Ferrandino I, Palomba L, Mariotti R, Vitale E, De Nicola S, Longo A, Cristino L., Imidazole-stabilized gold nanoparticles induce neuronal apoptosis: An in vitro and in vivo study., *Journal of Biomedical Materials Research A*, (2014).
- [19] K. Prout, S. Hernandezcassou, 3,3'-Thiodipropionic and 3,3'-Dithiodipropionic Acids, *Acta Crystallographica B*, 38 (1982) 338-340.
- [20] H. Ramsis, A. Ennaciri, J.L. Delarbre, L. Maury, Analysis of the vibration spectra of 3,3 '-thiodipropionic acid and its alkaline salts, *Journal of Raman Spectroscopy*, 29 (1998) 331-341.
- [21] A. Pournara, D. Kovala-Demertzi, N. Kourkoumelis, S. Georgakopoulos, I.D. Kostas, Platinum/3,3 '-thiodipropionic acid nanoparticles as recyclable catalysts for the selective hydrogenation of trans-cinnamaldehyde, *Catalysis Communications*, 43 (2014) 57-60.
- [22] M. Arici, O.Z. Yesilel, S. Keskin, M. Tas, A three-dimensional silver(I) framework assembled from 3,3 '-thiodipropionate: Synthesis, structure and molecular simulations for hydrogen gas adsorption, *Polyhedron*, 45 (2012) 103-106.
- [23] J. Wiecek, V. Dokorou, Z. Ciunik, D. Kovala-Demertzi, Organotin complexes of pyruvic acid thiosemicarbazone: Synthesis, crystal structures and antiproliferative activity of neutral and cationic diorganotin complexes, *Polyhedron*, 28 (2009) 3298-3304.
- [24] A. Grirrane, E. Alvarez, A. Pastor, A. Galindo, Thiodipropionate Zn-II Complexes: Synthesis, DFT Studies, and X-ray Structure of $[\{Zn(phen)(H_2O)\}_2(\mu-tdp)_2] \cdot 3H_2O$, *Zeitschrift fur Anorganische und Allgemeine Chemie*, 636 (2010) 2409-2412.
- [25] T. Teranishi, M. Hosoe, T. Tanaka, M. Miyake, Size control of monodispersed Pt nanoparticles and their 2D organization by electrophoretic deposition, *Journal of Physical ChemistryB*, 103(1999)3818-3827.

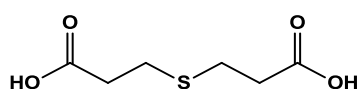
Κεφάλαιο 6
Σύνθεση και Χαρακτηρισμός
Νανοσωματιδίων Ψευδαργύρου

6.1. Γενικά

Το TDPC (Σχήμα 6.1) έχει χρησιμοποιηθεί ως προστατευτικός παράγοντας (capping agent) σε συνθέσεις νανοσωματιδίων χρυσού, λευκοχρύσου και παλλαδίου, όπως έχει ήδη αναφερθεί στο Κεφάλαιο 5. Το TDA (Σχήμα 6.2) έχει την δυνατότητα να δεσμευτεί ομοιοπολικά στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων μέσω του καρβοξυλικού οξέος και της θειολικής ομάδας. Το TDA φέρεται να σχηματίζει πενταμελή χηλικό δακτύλιο με τα άτομα του σιδήρου σε νανοσωματίδια Fe_3O_4 με βασικό στόχο την ανάπτυξη νανοδομών με μαγνητικές ιδιότητες [1, 2]. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν για τη σύνθεση νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με το TDPC και το TDA παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.1.



Σχήμα 6.1. 2'-thiodiacetic acid.

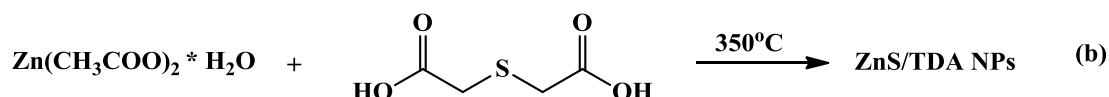
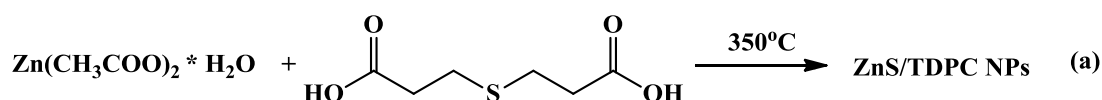


Σχήμα 6.2. 3'-thiodipropionic acid.

Πίνακας 6.1. Φυσικές ιδιότητες νανοσωματιδίων ψευδαργύρου.

	ZnS NPs	$\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2$ n (mole)/m (g)	Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων		Mp (°C)	Χρώμα	XRF Zn %
			n(mole)/ m (g)	απόδοση %			
8.	ZnS/TDPC	0.0025/0.5480	0.0025/0.4455	50.0	>290	καφέ	52.3
9.	ZnS/TDA	0.0025/0.5480	0.0025/0.3754	50.6	>290	καφέ	50.0

Τα νανοσωματίδια ZnS/TDPC **8**, ZnS/TDA **9**, συντέθηκαν σύμφωνα με τις αντιδράσεις (a) – (b), με βάση τη μέθοδο υγρής – στερεής φάσης του Zhang [3]. Και τα δύο νανοσωματίδια ήταν σταθερά στον αέρα. Τα Zn/TDPC ήταν μερικώς διαλυτά στο νερό, σε πολικούς διαλύτες όπως DMF και DMSO, καθώς και σε μη πολικούς διαλύτες όπως CHCl₃ και CH₂Cl₂. Τα ZnS/TDA ήταν δυσδιάλυτα στο νερό καθώς και στους πολικούς και μη πολικούς διαλύτες που εξετάστηκαν. Με την παραπάνω μέθοδο, με την ίδια αναλογία προστατευτικού παράγοντα/μετάλλου = 1, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις σε διαφορετικές θερμοκρασίες (140 °C και 190 °C αντί 350 °C), ωστόσο δεν σχηματίστηκαν νανοσωματίδια γεγονός που υποδεικνύει ότι η θερμοκρασία της αντίδρασης επηρεάζει το σχηματισμό των νανοσωματιδίων.



Πίνακας 6.2. Διαλυτότητα των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου.

	H ₂ O	n-pentane	n-hexane	CH ₃ CN	methanol	ethanol	toluene	DMSO	DMF	THF	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃
8	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+/- μερικώς διαλυτό; - δυσδιάλυτο

6.2. Φασματοσκοπία υπερύθρου – IR

Πίνακας 6.3. Δεδομένα φασματοσκοπίας υπερύθρου IR.

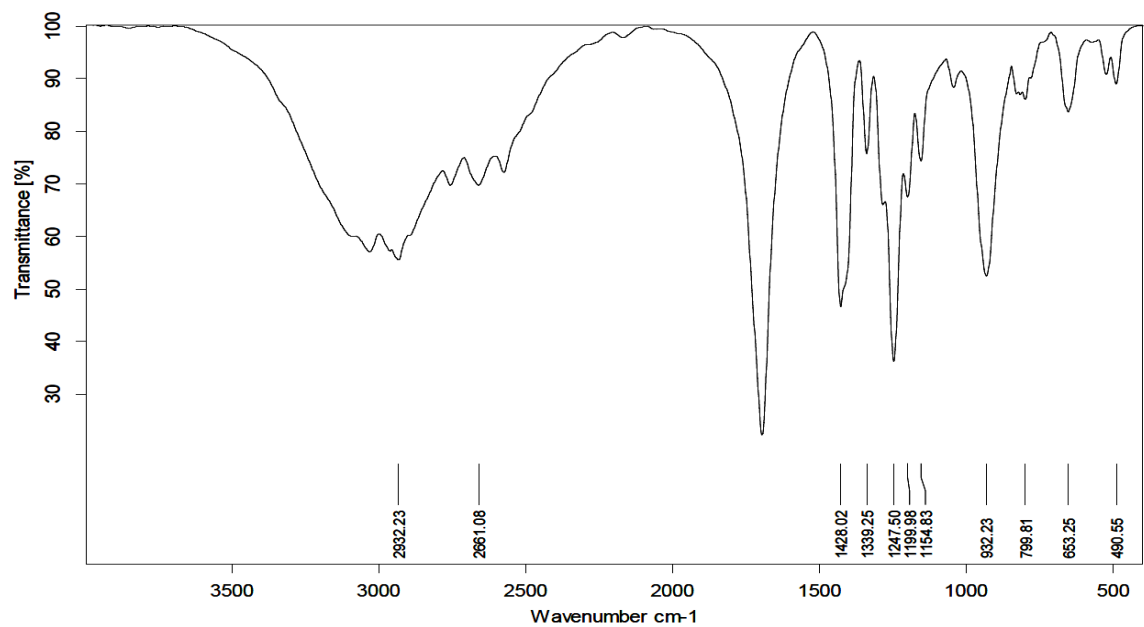
TDPC	3100 m;2932 m;1652 s;1428 s;1339 m;1247 s;1154 w;932 s;799 w; 663 w;490 w
ZnS/TDPC NPs	3455 s;2100 w;1556 s;1392 s;1118 s;619 w;503 w
TDA	3092 m;2909 m;1658 s;1422 s;1302 s;1192 s;914 s;865 s;826 s; 764m;655 s;441w
ZnS/TDA NPs	3829 m;3422 s;1628 s;1383w;1120 s;617 w;426 w

s= strong (ισχυρή); m= medium (μέτρια); w= weak (ασθενής)

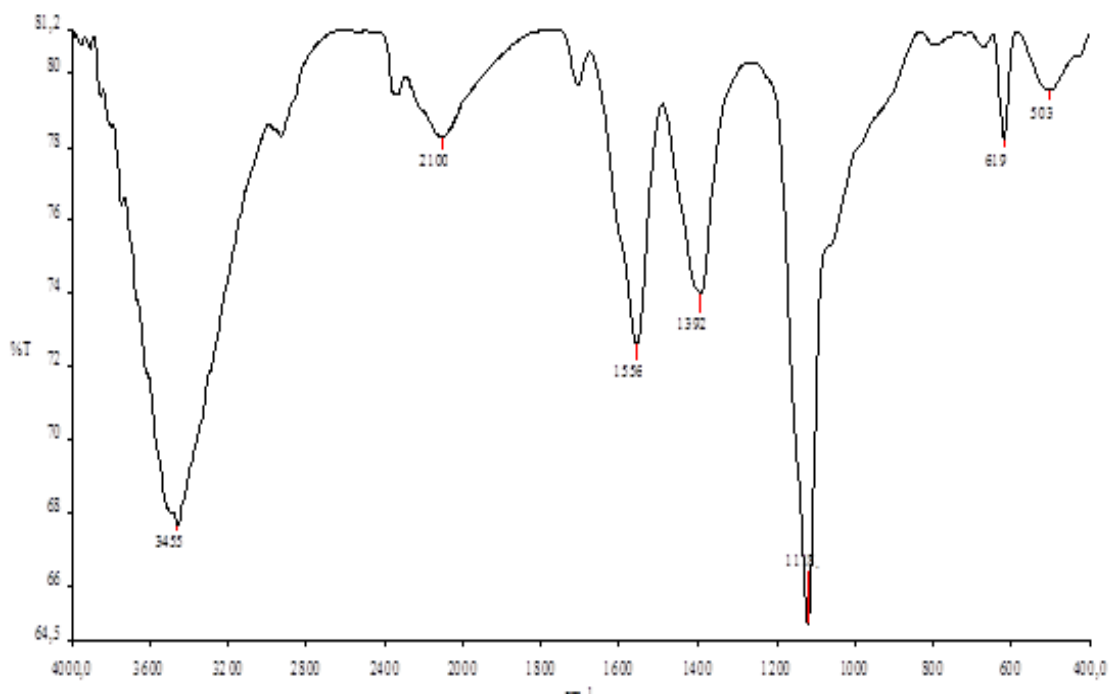
Τα δεδομένα από τη φασματοσκοπία υπερύθρου των προστατευτικών παραγόντων καθώς και των νεοσυντιθέμενων νανοσωματιδίων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6.3**. Η σύγκριση των φασμάτων υπερύθρου των νανοσωματιδίων με αυτά των προστατευτικών παραγόντων προσφέρει στοιχεία σχετικά με τις περιοχές σύνδεσης. Στο φάσμα υπερύθρου των TDPC και TDA, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν δύο ισχυρές κορυφές που αποδίδονται σε δονήσεις τάσεις της καρβοξυλικής ομάδας και είναι ενδεικτικές του τρόπου σύμπλεξής της. Πρόκειται για την ασύμμετρη $\nu_{asym}(C-O)$ και τη συμμετρική δόνηση τάσης $\nu_{sym}(C-O)$. Η ασύμμετρη δόνηση τάσης $\nu_{asym}(C-O)$ γενικά εμφανίζεται σε υψηλότερες τιμές συχνότητας περίπου $1500 - 1650\text{ cm}^{-1}$, σε σχέση με τη συμμετρική, $\nu_{sym}(C-O)$, που εμφανίζεται στα $1380 - 1430\text{ cm}^{-1}$. Στο ελεύθερο TDPC και TDA η δόνηση τάσης $\nu_{asym}(C-O)$ παρατηρείται στα 1652 και 1658 cm^{-1} και η δόνηση τάσης $\nu_{asym}(C-O)$ στα 1428 και 1422 cm^{-1} , αντίστοιχα. Οι δονήσεις τάσης των $\nu_{asym}(C-O)$ και $\nu_{sym}(C-O)$ των νανοσωματιδίων βρίσκονται μετατοπισμένες σε χαμηλότερες συχνότητες στα $1556 - 1392$ **(8)** και $1628 - 1383$ **(9)** cm^{-1} , αντίστοιχα. Η διαφορά $\Delta[\nu_{asym}(COO) - \nu_{sym}(COO)] = 164$

cm^{-1} **8**, 245 cm^{-1} **9**. Η διαφορά $\Delta[\nu_{\text{asym}}(\text{COO}) - \nu_{\text{sym}}(\text{COO})]$ που παρατηρείται στο φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων **8**, είναι αρκετά μικρότερη από την αντίστοιχη διαφορά του ελεύθερου προστατευτικού και υποδεικνύει πιθανόν χειλική ένταξη του TDPC με το Zn. Η αντίστοιχη διαφορά στο φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων **9**, είναι μεγαλύτερη από αυτή του ελεύθερου TDA γεγονός που πιθανά σχετίζεται με μονοδοντική ένταξη του προστατευτικού παράγοντα με το Zn.

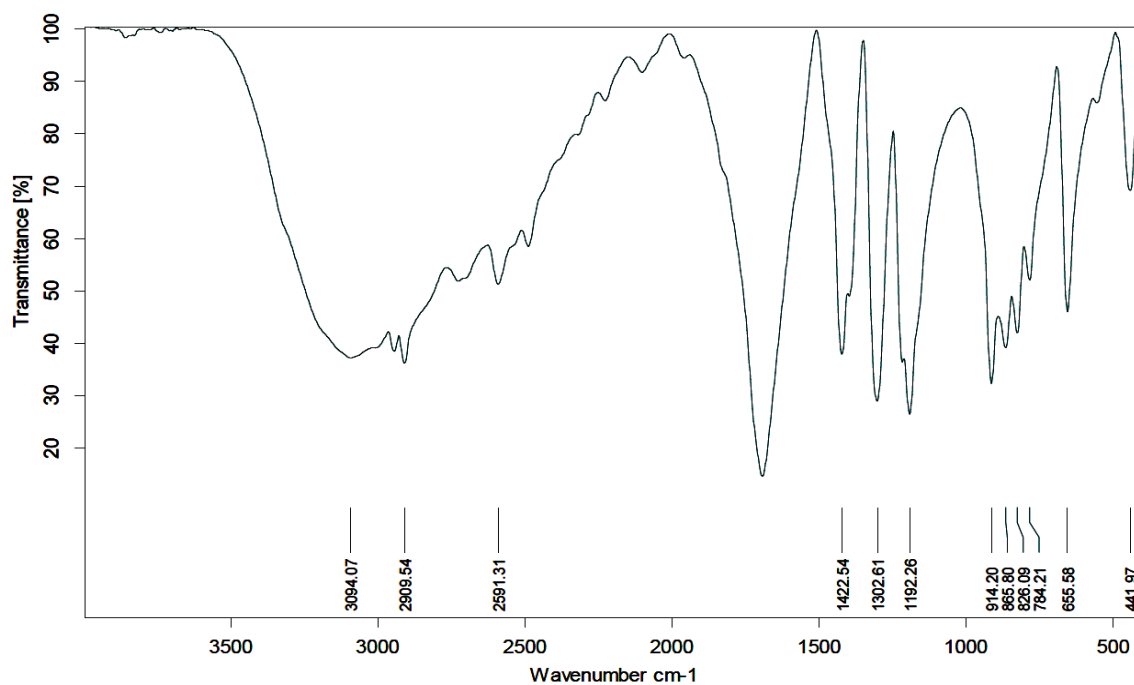
Στην περιοχή των 3400 cm^{-1} παρατηρείται μία ευρεία κορυφή απορρόφησης στα φάσματα των νανοσωματιδίων **8** και **9**. Αυτές οι κορυφές αντιστοιχούν σε αντισυμμετρικές και συμμετρικές δονήσεις τάσης του δεσμού O-H στο μόριο του νερού [4]. Επίσης, παρατηρούμε ότι στα φάσματα IR των νανοσωματιδίων η κορυφή που αντιστοιχεί στο δεσμό $\nu(\text{CS})$ (930 cm^{-1}) έχει μετατοπιστεί σε χαμηλότερες συχνότητες περίπου στα 620 cm^{-1} , γεγονός που συνάδει με τα βιβλιογραφικά δεδομένα [5].



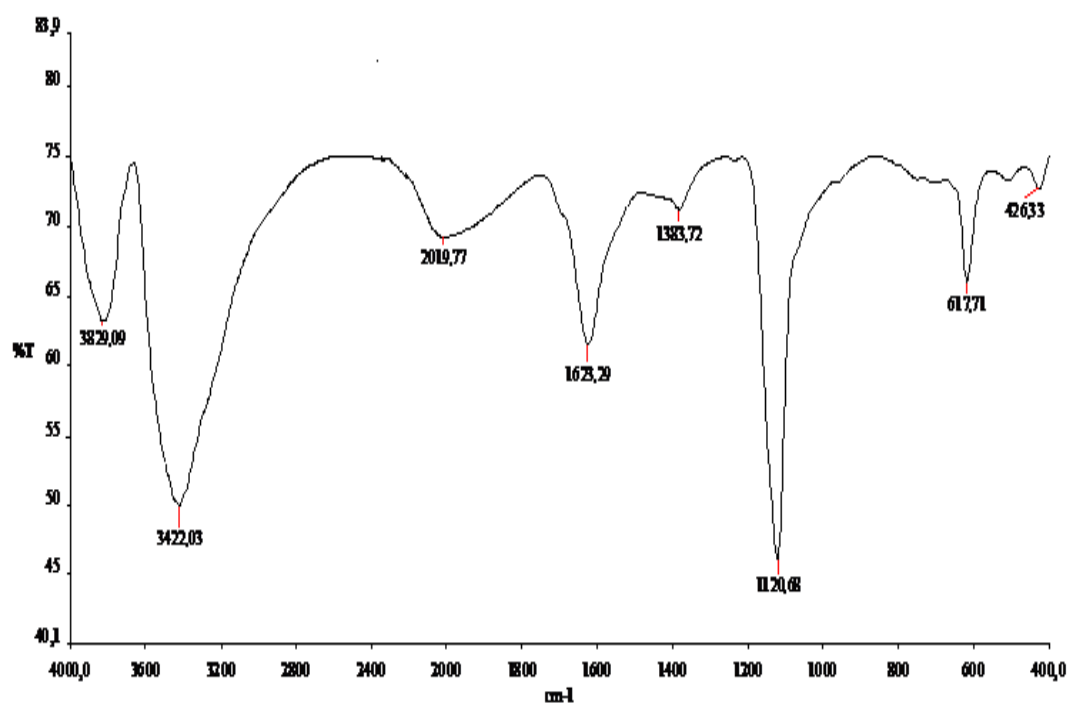
Εικόνα 6.1. Φάσμα υπερύθρου του TDPC.



Εικόνα 6.2. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Zn/TDPC, 8.



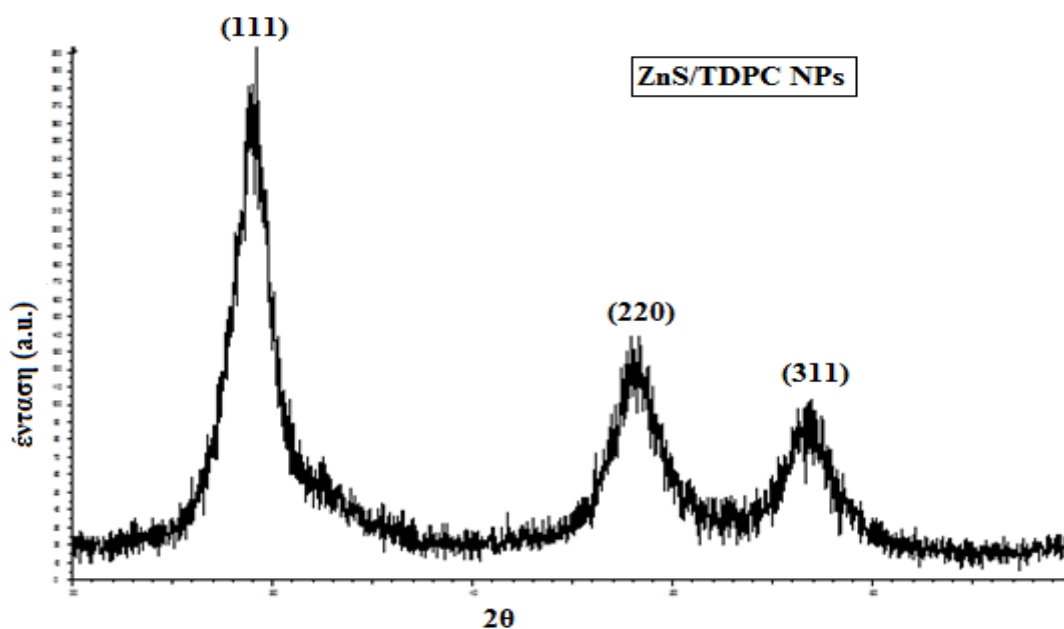
Εικόνα 6.3. Φάσμα υπερύθρου του TDA.



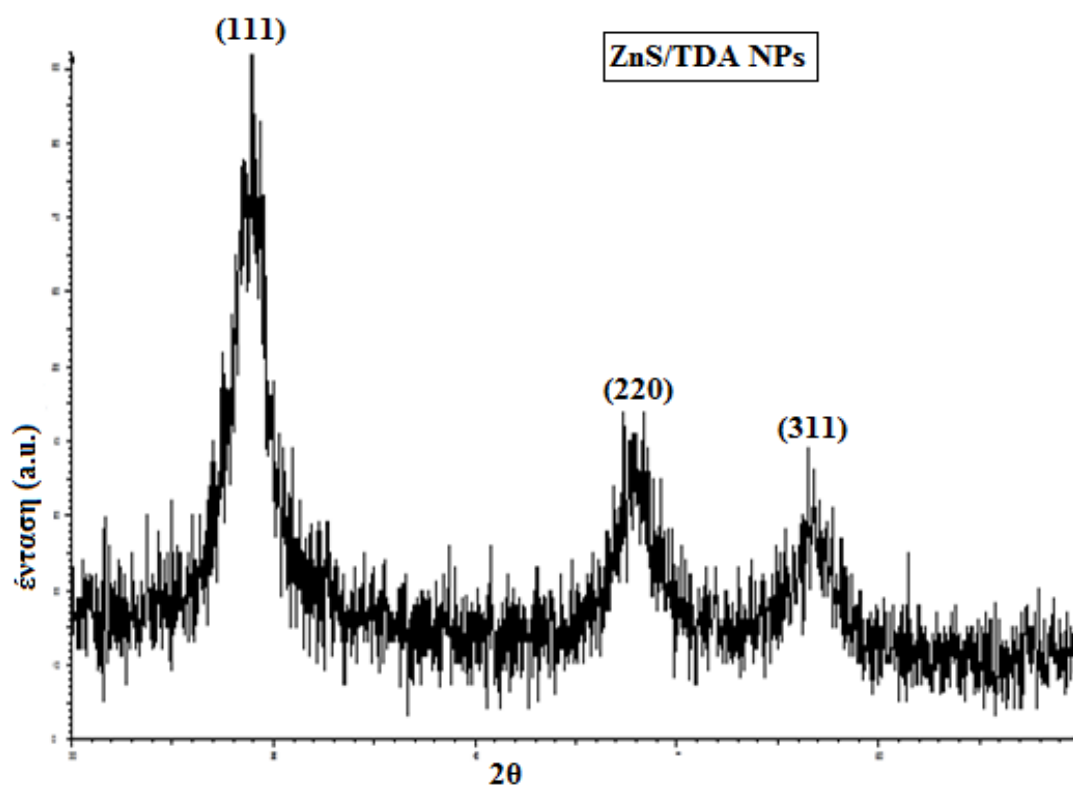
Εικόνα 6.4. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Zn/TDA, 9.

6.3. Περίθλαση ακτίνων X (XRD)

Το διάγραμμα περίθλασης ακτίνων X (XRD pattern) των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου (ZnS NPs) με σταθεροποιητή το TDPC απεικονίζεται στην **Εικόνα 6.** και με σταθεροποιητή το TDA στην **Εικόνα 6..** Και στα δύο διαγράμματα παρατηρούνται τρεις κορυφές Bragg που είναι χαρακτηριστικές για τον μεταλλικό ψευδάργυρο. Οι τρεις κορυφές Bragg που εμφανίζονται στα διαγράμματα είναι αρκετά διευρυμένες υποδεικνύοντας το μικρό μέγεθος των νανοσωματιδίων που σχηματίζονται και στις δύο περιπτώσεις. Οι κορυφές παρατηρούνται στα επίπεδα (111), (220) και (311) υποδεικνύοντας την κυβική δομή του ψευδαργύρου (ICDD card no. 1-71-5975).



Εικόνα 6.5. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με προστατευτικό παράγοντα το TDPC, 8.



Εικόνα 6.6. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με προστατευτικό παράγοντα το TDA, 9.

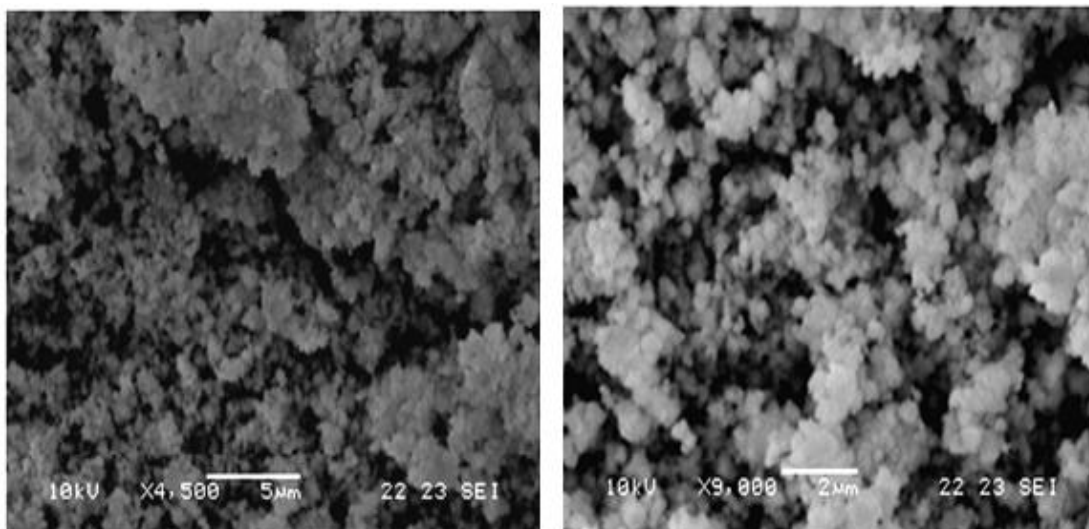
Το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων υπολογίζεται από την διαπλάτυνση των κορυφών του διαγράμματος περίθλασης (FWHM), χρησιμοποιώντας τον τύπο του Scherrer. Τα μεγέθη των νανοσωματιδίων που συντέθηκαν με TDPC σύμφωνα με τις μετρούμενες τιμές του FWHM ήταν 4.8 nm, 4.6 nm και 4.4 nm. Ως εκ τούτου το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων ήταν 4.6 nm. Για τα νανοσωματίδια που συντέθηκαν με TDA τα αντίστοιχα μεγέθη ήταν 8.7 nm, 9.5 nm και 9.8 nm, και το μέσο μέγεθός τους υπολογίστηκε 9.3 nm.

6.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία (SEM)

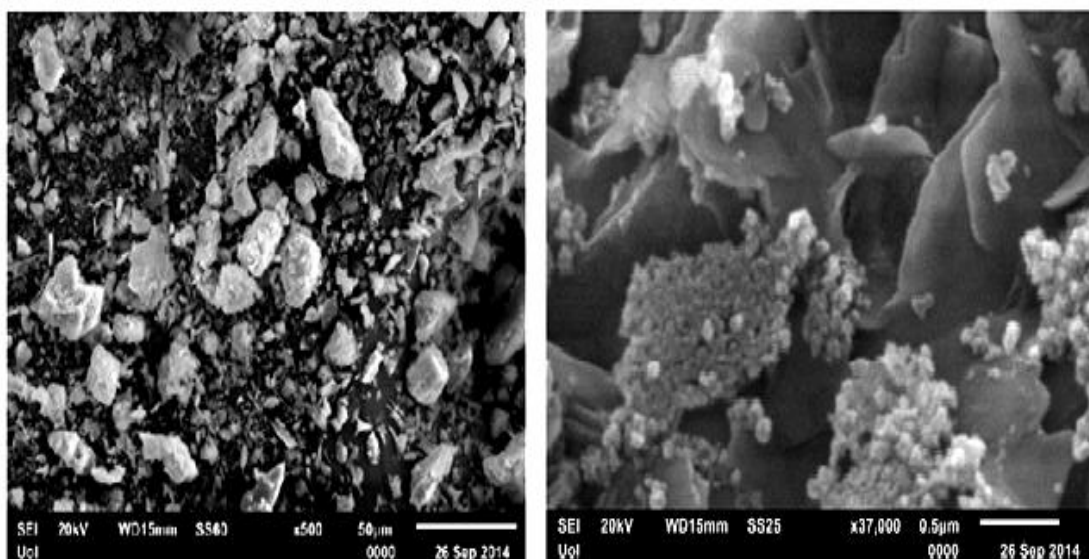
Η μέθοδος χαρακτηρισμού με τα περισσότερα απτά αποτελέσματα, είναι η μέθοδος της Μικροσκοπίας ηλεκτρονικής σάρωσης-SEM, αφού μας δίνει εικόνες για την μορφολογία των δειγμάτων, ανεξάρτητα από το μέγεθος ή γενικότερα την ύπαρξη νανοδομών ZnS.

Στην **Εικόνα 6.** παρατίθενται οι φωτογραφίες των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με TDPC, σε μεγέθυνση x4,500 και x9,000. Στην **Εικόνα 6.8** παρατίθενται οι φωτογραφίες των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με σταθεροποιητή το TDA, σε μεγέθυνση x500 και x37.000.

Οι εικόνες των νανοσωματιδίων από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM) αποκαλύπτουν την σφαιρικότητα του δείγματος, καθώς και την αρκετά λεία επιφάνειά τους. Στις εικόνες παρατηρούνται συσσωματώματα τα οποία έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος. Οι τιμές που λαμβάνονται για τη διάμετρο των νανοσωματιδίων από τα διαγράμματα περίθλασης ακτίνων X (XRD patterns) είναι σαφώς μικρότερες από τις διαμέτρους που παρατηρούνται στις εικόνες του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, όπου γίνεται φανερό ότι τα νανοσωματίδια σχηματίζουν συσσωματώματα.



Εικόνα 6.7. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων ZnS/TDPC σε μεγέθυνση x4.500 και x 9.000.

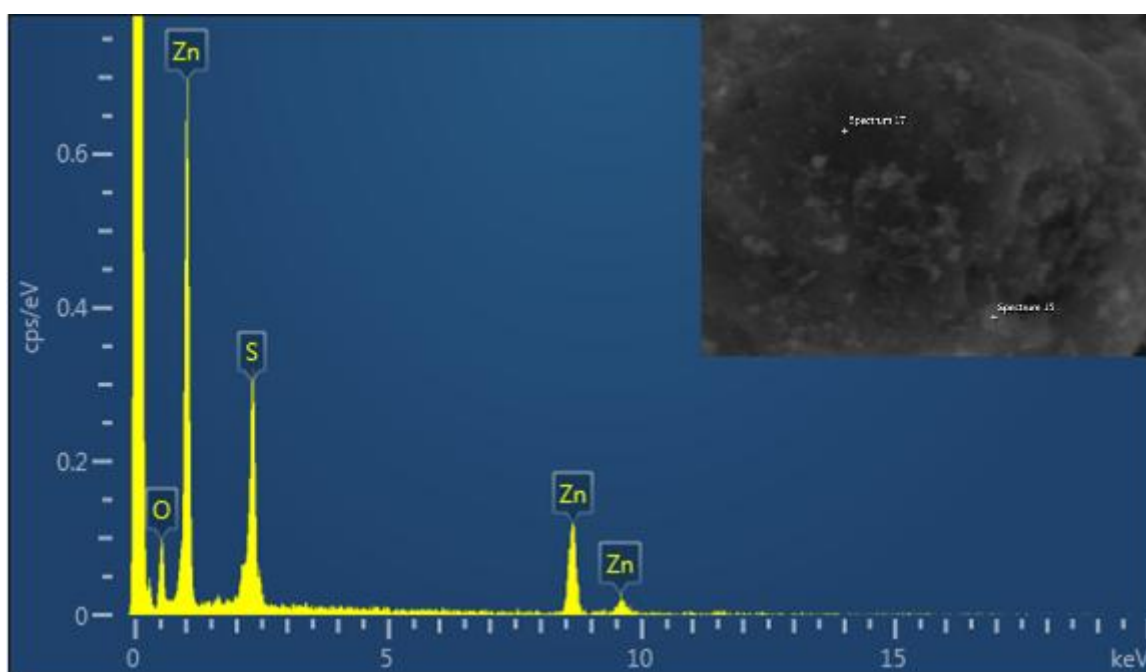


Εικόνα 6.8. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων ZnS/TDA σε μεγέθυνση x500 και x 37.000.

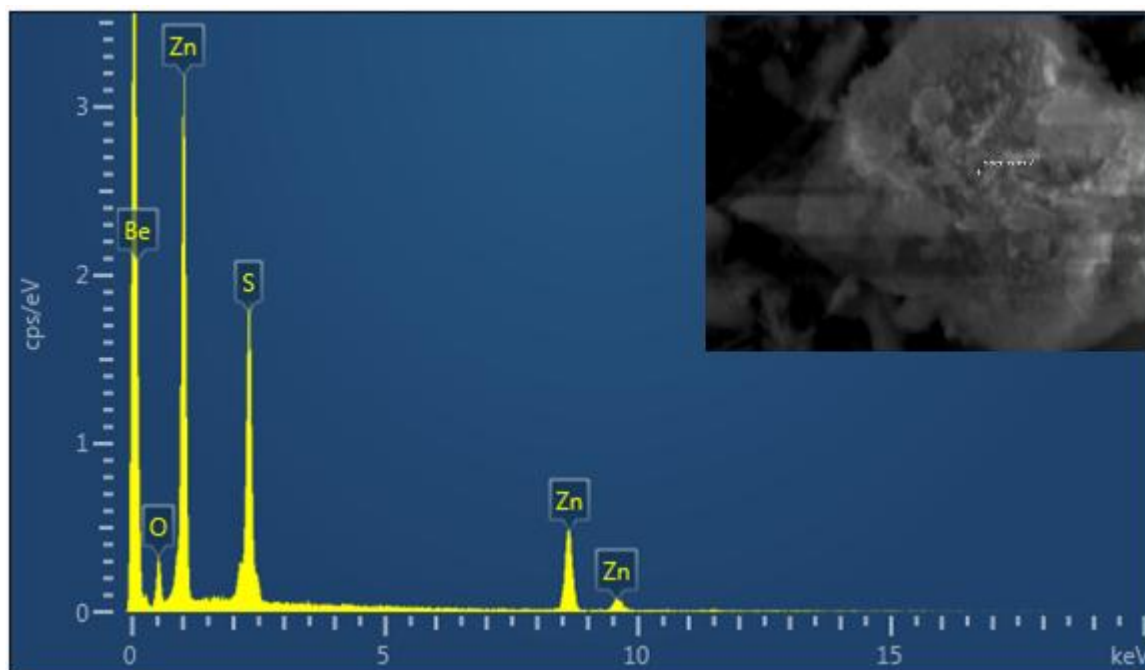
Σημειώνεται ότι η εκτίμηση του μεγέθους των κρυσταλλιτών από την μέθοδο XRD είναι αρκετά αξιόπιστη όταν πρόκειται για μικρούς κρυστάλλους (μερικών nm όπως στην προκειμένη περίπτωση), γεγονός που βασίζεται στο εξής: Σε αυτά τα μεγέθη, η διαπλάτυνση των ανακλάσεων εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού των

επαναλαμβανόμενων κρυσταλλικών επιπέδων είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του οργάνου, άρα το σφάλμα στον υπολογισμό είναι πολύ μικρό.

Κατά την λήψη των φωτογραφιών ηλεκτρονικής μικροσκοπίας έγινε και στοιχειακή ανάλυση EDS,κατά την οποία επιβεβαιώθηκε η παρουσία ψευδαργύρου και θείου, όπως φαίνεται από τις **Εικόνες 6.9 και 6.10**.



Εικόνα 6.9. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των ZnS/TDPC NPs, 8.



Εικόνα 6.10. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των ZnS/TDA NPs, 9.

6.5. Συμπεράσματα

Με την παραπάνω μέθοδο συντέθηκαν επιτυχώς νανοσωματίδια ψευδαργύρου, με διάμετρο λίγων μόλις νανομέτρων. Η συμβατική τεχνική για μεγάλης κλίμακας σύνθεση μεταλλικών σουλφιδίων απαιτεί συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας υπό αδρανή ατμόσφαιρα, που συχνά αποδίδουν σωματίδια μεγάλου μεγέθους με ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά [6]. Η αρκετά εύκολη πειραματική πορεία, που δεν απαιτεί μεγάλο αριθμό βημάτων καθώς και το χαμηλό κόστος των αντιδραστηρίων, σε συνδυασμό με τη θερμοκρασία της αντίδρασης (350 °C αντί > 400 °C) την καθιστούν ως μία πλεονεκτική μέθοδο για την βιομηχανική παραγωγή νανοσωματιδίων σουλφιδίων.

Τα νανοσωματίδια του ψευδαργύρου με TDPC εξετάστηκαν ως προς την αντικαρκινική τους δράση σε τέσσερις καρκινικές σειρές, παρέχοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα για την δράση των παραπάνω ουσιών. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 9. Η μικρή διαλυτότητα των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με TDA αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα για την εφαρμογή τους σε αντίστοιχες βιολογικές διεργασίες.

6.6.Βιβλιογραφία

- [1] P. Papaphilippou, M. Christodoulou, O.M. Marinica, A. Taculescu, L. Vekas, K. Chrissafis, T. Krasia-Christoforou, Multiresponsive Polymer Conetworks Capable of Responding to Changes in pH, Temperature, and Magnetic Field: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Ability for Controlled Uptake and Release of Solutes, *Acs Applied Materials and Interfaces*, 4 (2012) 2139-2147.
- [2] A. Mohammadi, M. Barikani, M. Barmar, Effect of surface modification of Fe₃O₄ nanoparticles on thermal and mechanical properties of magnetic polyurethane elastomer nanocomposites, *Journal of Materials Science*, 48 (2013) 7493-7502.
- [3] Z.Y. Xu, Y.C. Zhang, In air liquid-solid phase synthesis of metal sulfide nanoparticles from metal acetates and thiourea, *Mater Chem Phys*, 112 (2008) 333-336.
- [4] W.D. Harrison, B.J. Hathaway, D. Kennedy, Crystal-Structures of Monoaquabis(2,2'-Bipyridyl)Copper(II) Disulfonatotrisulfane and Bis[Bis(2,2'-Bipyridyl)Monochlorocopper(II)] Disulfonatotrisulfane Hexahydrate, *Acta Crystallographica B*, 35 (1979) 2301-2306.
- [5] V.V. Savant, Gopalakr.J, C.C. Patel, Studies on Some Metal Monothiobenzoates, *Inorganic Chemistry*, 9 (1970) 748-&.
- [6] H.Y. Lu, S.Y. Chu, The mechanism and characteristics of ZnS-based phosphor powders, *Journal of Crystal Growth*, 265 (2004) 476-481.

Κεφάλαιο 7
Σύνθεση και Χαρακτηρισμός
Νανοσωματιδίων Παλλαδίου

7.1.Γενικά

Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε διάλυμα παλλαδίου PdCl_4^{2-} , συγκέντρωσης 0.1M. Οι θειοσεμικαρβαζόνες HAc4Et **10** [1], HFoPy4PyPiz **12** [2], HAcPy4PyPiz **13** [2], HAcPipPheF **14** [3], HAcHexim **15** [4], **Πίνακας 7.1**, συντέθηκαν με μεθοδολογία που αναφέρεται παρακάτω.

Η θειοσεμικαρβαζόνη HAc4Et έχει χρησιμοποιηθεί ως υποκαταστάτης σε σύμπλοκα παλλαδίου και λευκοχρύσου, τα οποία μελετήθηκαν *in vitro* ως προς την ανασταλτική τους δράση σε μια ομάδα ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών, παρουσιάζοντας αξιόλογα αποτελέσματα και επιδεικνύοντας διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες από το ήδη χρησιμοποιούμενο cisplatin [5]. Τα σύμπλοκα παλλαδίου μελετήθηκαν ως προς την κινητική του πολλαπλασιασμού των ανθρώπινων λεμφοκυττάρων [6]. Επίσης, τα σύμπλοκα λευκοχρύσου με HAc4Et παρουσιάζουν αυξημένη κυτταροτοξική δραστηριότητα στις κυτταρικές σειρές του καρκίνου των ωοθηκών A2780 και A2780/CP8 [7]. Οι θειοσεμικαρβαζόνες HFoPy4PyPiz και HAcPy4PyPiz έχουν χρησιμοποιηθεί ως υποκαταστάτες σε σύμπλοκα παλλαδίου και ψευδαργύρου, τα οποία έχουν μελετηθεί *in vitro* ως προς την κυτταροτοξική τους δραστηριότητα έναντι των ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών A549, MCF7 και T24, και στην κυτταρική σειρά ινοβλάστη ποντικού L929 [2]. Η θειοσεμικαρβαζόνη HAcPipPheF έχει χρησιμοποιηθεί ως υποκαταστάτης σε σύμπλοκα ψευδαργύρου, τα οποία παρουσιάζουν ισχυρή αντικαρκινική δραστηριότητα, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων με διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση S [3]. Η θειοσεμικαρβαζόνη HAcHexim έχει χρησιμοποιηθεί ως υποκαταστάτης σε σύμπλοκα λευκοχρύσου, τα οποία σε *in vivo* πειράματα που πραγματοποιήθηκαν, επέδειξαν ικανοποιητική αντικαρκινική δραστηριότητα ως [165]

χημειοθεραπευτικοί αντιλευχαιμικοί παράγοντες, καθώς επίσης είχαν αξιόλογη δραστικότητα ως αναστολείς του πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων, σε τρεις ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές που εξετάστηκαν *in vitro* [8].

Οι παραπάνω θειοσεμικαρβαζόνες χρησιμοποιήθηκαν, στην παρούσα διατριβή, ως προστατευτικοί παράγοντες σε νανοσωματίδια παλλαδίου, **Πίνακας 7.2**. Η σύνθεση των νανοσωματιδίων παλλαδίου πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Brust [9], πραγματοποιώντας κάποιες παραλλαγές που αφορούν το αναγωγικό μέσο και την αναλογία προστατευτικού παράγοντα/μέταλλο. Τα νανοσωματίδια παλλαδίου παρασκευάστηκαν με δύο διαφορετικά συστήματα, με ή χωρίς διάλυμα ηλεκτρολύτη.

Πίνακας 7.1. Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων παλλαδίου.

	Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων	Συντομογραφία	Μοριακό Βάρος (g/ml)	Σημείο τήξης (°C)	Συντακτικός Τύπος
10.	2-Acetylpyridine N(4)-Ethyl- Thiosemicarbazone	<i>HAc4Et</i>	222.31	156	
12.	2-Formylpyridine- N(4)-1-(2pyridyl)- piperazinyl thiosemicarbazone	<i>HFoPy4PyPiz</i>	326.42	159	
13.	2-Acetylpyridine- N(4)-1-(2pyridyl)- piperazinyl thiosemicarabazone	<i>HAcPy4PyPiz</i>	340.45	142	
14.	2-Acetylpyridine-N4- 1-(4-fluorophenyl)- piperazinyl thiosemicarbazone	<i>HAcPipPheF</i>	357.43	156	
15.	N(4)- hexamethylenimine- 2-Acetylpyridine thiosemicarabazone	<i>HAhexim</i>	276.40	159	

Πίνακας 7.2. Φυσικές ιδιότητες νανοσωματιδίων παλλαδίου.

	Pd NPs	PdCl ₄ ²⁻ n(mmol) / v(ml)	Σταθεροποιητές νανοσωματιδίων n(mmol)/ m (g)	απόδοση %	mp(°C)	Χρώμα	XRF Pd (w/w%)
16.	Pd/ HAc4Et(a)	0.06/6	0.28/0.0622	67.1	>290	καφέ	50.1±8.4
17.	Pd/ HAc4Et(b)	0.06/6	0.14/0.0311	57.8	>290	μαύρο	52.6±8.2
18.	Pd/ HFoPy4PyPiz(a)	0.06/6	0.28/0.0991	97.8	>290	μαύρο	55.3±8.2
19.	Pd/ HFoPy4PyPiz(b)	0.06/6	0.14/0.0456	72.0	>290	μαύρο	77.9±9.6
20.	Pd/ HAcPy4PyPiz(a)	0.06/6	0.28/0.0953	59.5	>290	μαύρο	64.1±8.4
21.	Pd/ HAcPy4PyPiz(b)	0.06/6	0.14/0.0476	50.0	>290	μαύρο	77.8±8.5
22.	Pd/ HAcPipPheF(a)	0.06/6	0.06/0.0214	52.5	>290	μαύρο	69.4±10.2
23.	HAcPipPheF(b)	0.06/6	0.28/0.1000	96.7	>290	γκρι	54.3±8.1
24.	Pd/ HAchexim(a)	0.06/6	0.06/0.0166	80.0	>290	λαδί	72.0±10.8
25.	Pd/ HAchexim(b)	0.06/6	0.28/0.0773	97.7	>290	λαδί	72.9±10.6

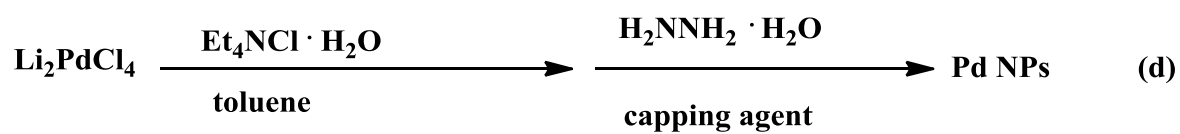
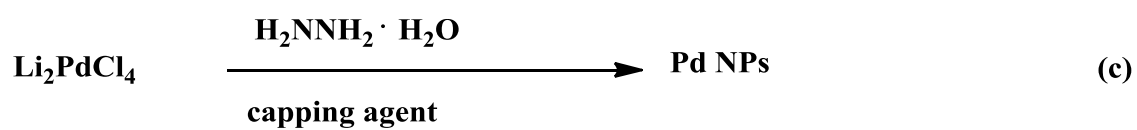
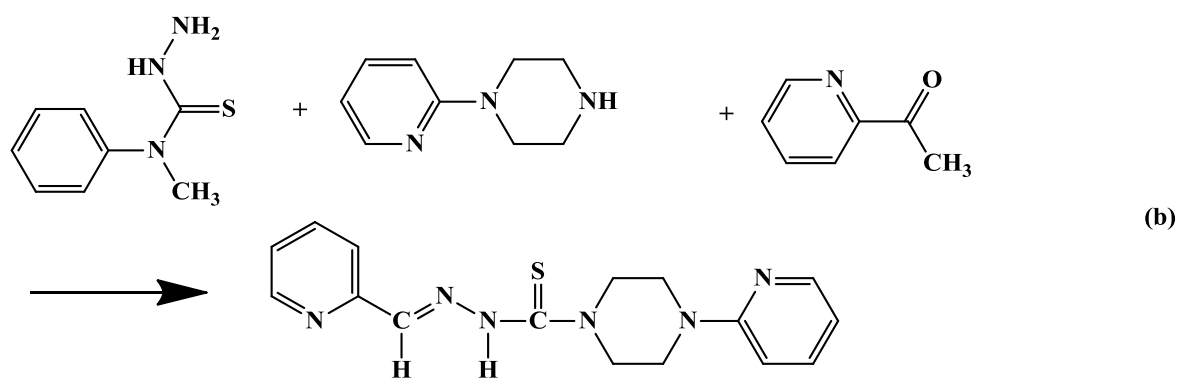
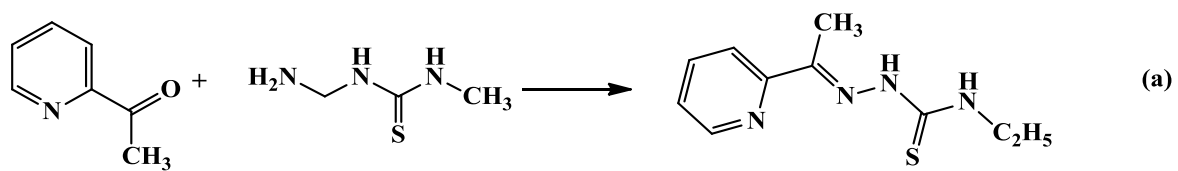
Ο υποκαταστάτης HAc4Et **10** συντέθηκε σύμφωνα με την αντίδραση (a), οι υποκαταστάτες HFoPy4PyPiz **12**, HAcPy4PyPiz **13**, HFoPipPheF **14**, HAchexim **15**, συντέθηκαν στο εργαστήριο σύμφωνα με την μέθοδο Scovill [10], αφού πρώτα συντέθηκε το 4-methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide **11**. Η αντίδραση (b) περιγράφει τη σύνθεση των θειοσεμικαρβαζονών **12-15**. Τα νανοσωματίδια παλλαδίου **16-21,23,25**, συντέθηκαν σύμφωνα με την αντίδραση (c), ενώ τα νανοσωματίδια **22** και **24** σύμφωνα με την αντίδραση (d). Όλα τα νανοσωματίδια ήταν σταθερά στον αέρα, αδιάλυτα στο νερό και

μερικώς διαλυτά σε πολικούς και μη πολικούς διαλύτες. Τα περισσότερα νανοσωματίδια ήταν διαλυτά σε DMSO και DMF (Πίνακας 7.3).

Πίνακας 7.3. Διαλυτότητα των νανοσωματιδίων παλλαδίου.

	H ₂ O	acetone	n-hexane	CH ₃ CN	methanol	ethanol	toluene	DMSO	DMF	THF	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃
16.	-	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-
17.	-	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+	+/-	-	+/-	+/-
18.	-	-	-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
19.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
20.	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+/-	+/-
21.	-	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+	+	-	-
22.	-	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-
23.	-	+/-	-	+/-	-	-	-	+	+	+/-	+/-	+/-
24.	-	+/-	-	+/-	-	-	+/-	+	+	+	+	+
25.	-	+/-	-	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+

+ διαλυτό; +/- μερικώς διαλυτό; - δυσδιάλυτο

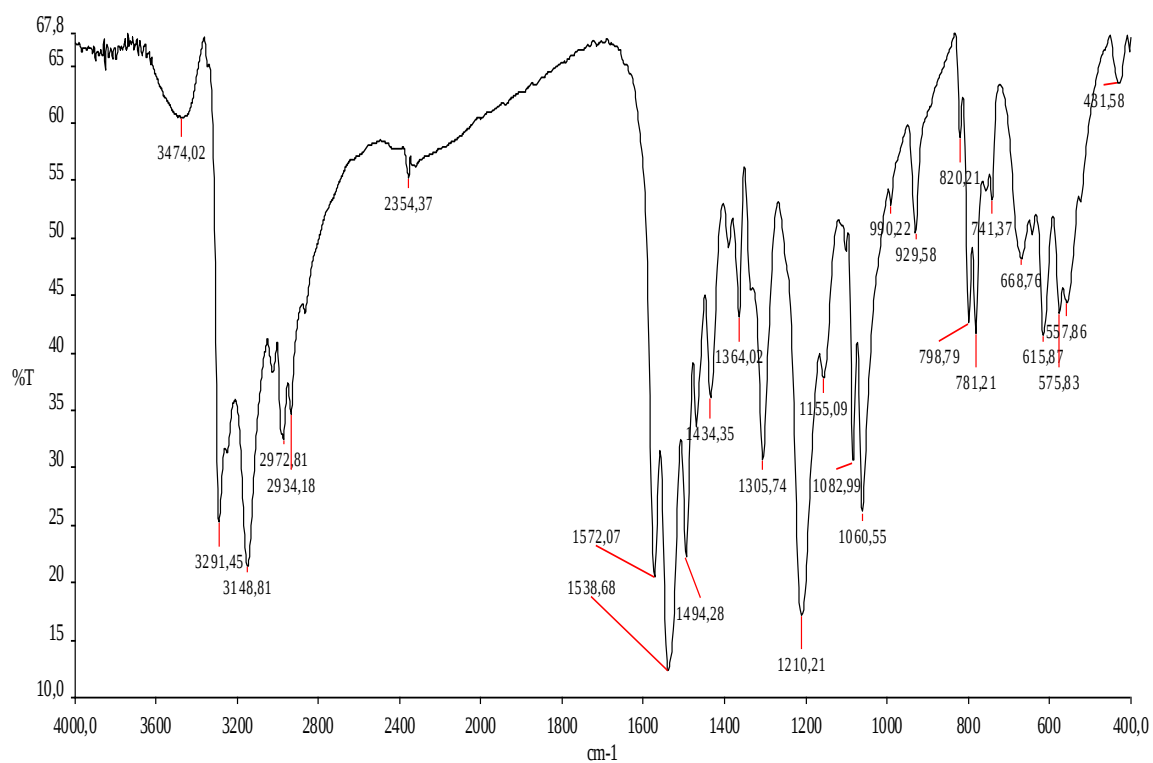


7.2. Φασματοσκοπία υπερύθρου – IR

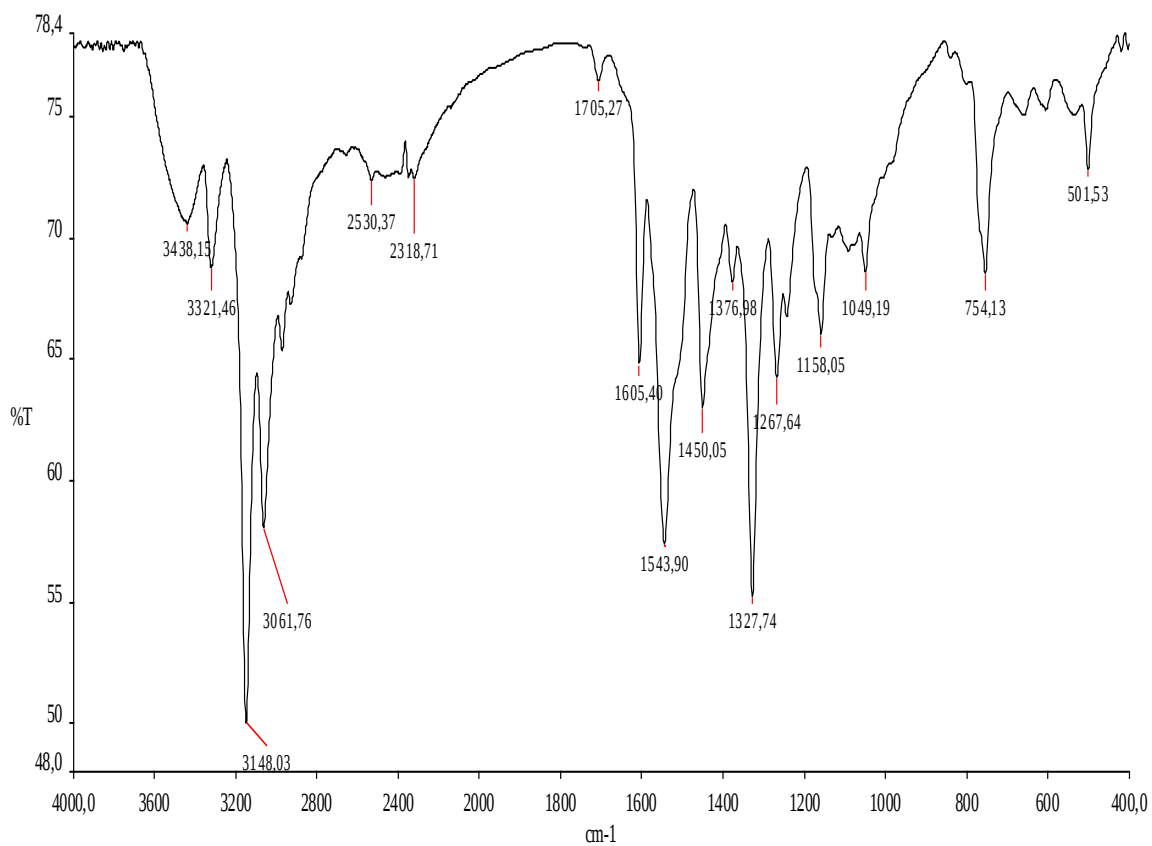
Πίνακας 7.4. Δεδομένα φασματοσκοπίας υπερύθρου IR.

HAc4Et	3474 w;3291 s;3148 s;2972 s;2934 s;1572 s;1538 s;1494 s; 1434 m;1364 m;1305 m;1210 s;1155w;1082 m;1060 s; 990 w;929 m;820 w;798 m;781 m;741 w;668 w;615 m; 575 m;557 m;481 w
Pd/ HAc4Et(a)	3438 w;3321 w; 3148 s;3061 s;1705 w;1605 m;1543 s; 1450 s;1376 w;1327 s;1267 m;1158 m;1049 w;754 m; 696 w;625 w;501 w
Pd/ HAc4Et(b)	3471 w;3322 m;3146 s;3061 m;2970 w;1603 w;1541 s; 1449 s;1326 s;1268 m;1158 m;1082 w;752 w
HFoPy4PyPiz	3500 w;3148 w;2978 w;2836 w;1597 s;1533 m;1492 ;1435 s; 1310 w;1282 s;1237 s;1184 s;1102 m;1030 m;938 m;921 w; 769 s;733 w;622 w;512 w;416 w
Pd/ HFoPy4PyPiz(a)	3101 w;2898 w;1595 m;1522 w;1482 m;1435 m;1389 m; 1312 w;1224 m;1027 m;764 w; 709 w
Pd/ HFoPy4PyPiz(b)	3507 s;2917 w;1643 m; 1377 m;1027 s;882 w;669 w
HAcPy4PyPiz	3470 w;3198 s;2823 s;1595 s;1567 s;1473 s;1436 s;1384 w; 1349 m;1291 w;1243 m;1145 m;1114 m;1087 m;1046 m; 1000 m;889 w;851 w;767 s;723 s;629 w;593 w;534 w;496 m
Pd/ HAcPy4PyPiz(a)	1716 w;1599 m;1499 s;1431 s;1310 w;1233 s;1205 w; 1157 w;1096 m;1001 w;771m;702 w
Pd/ HAcPy4PyPiz(b)	3114 w;2875 w;1597 m;1484 m;1432 s;1386 w;1310 w; 1229 s;1162 w;988 m;767 m;513 m
HAcPipPheF	3675 m; 2834 w;1773 w;1616 w;1513 s;1426 s;1365 m; 1298 m;1224 s;1155 m;1026 w;978 w;930 m;818 m;778 m; 702 w;654 w;524 w;444 w
Pd/ HAcPipPheF(a)	3467 s;3162 m;1601 w;1350 w;1202 w;612 w
HAcPipPheF(b)	3567 m;3530 m;3132 m;2903 m;1625 w;1512 s;1434 m; 1397 m;1314 w;1272 m;1225 s;1155 w;1091 m;929 w; 818 m;716 m;525 m; 423 m
HAchexim	3434 m;2924 m;2846 m;1619 w;1583 w;1473 m;1449 m; 1418 m;1361 m;1305 m;1227 s;1206 s;1152 w;1091 w; 999 m;965 m;882 w;776 m;734 w;617 w;458 w
Pd/ HAchexim(a)	3451 w;3146 s;3060 s;1604 s;1502 s;1426 m;1317 m; 1262 w;1207 w;1155 w;1077 w;754 s;500 w
Pd/ HAchexim(b)	3435 m;2916 s;2854 m;1595 w;1549 w;1508 s;1472 m; 1415 s;1394 m;1316 m;1213 m;1209 w;1156 w;1078 w; 1009 w;1003 w;905 w;824 w;768 m;735 w;639 w

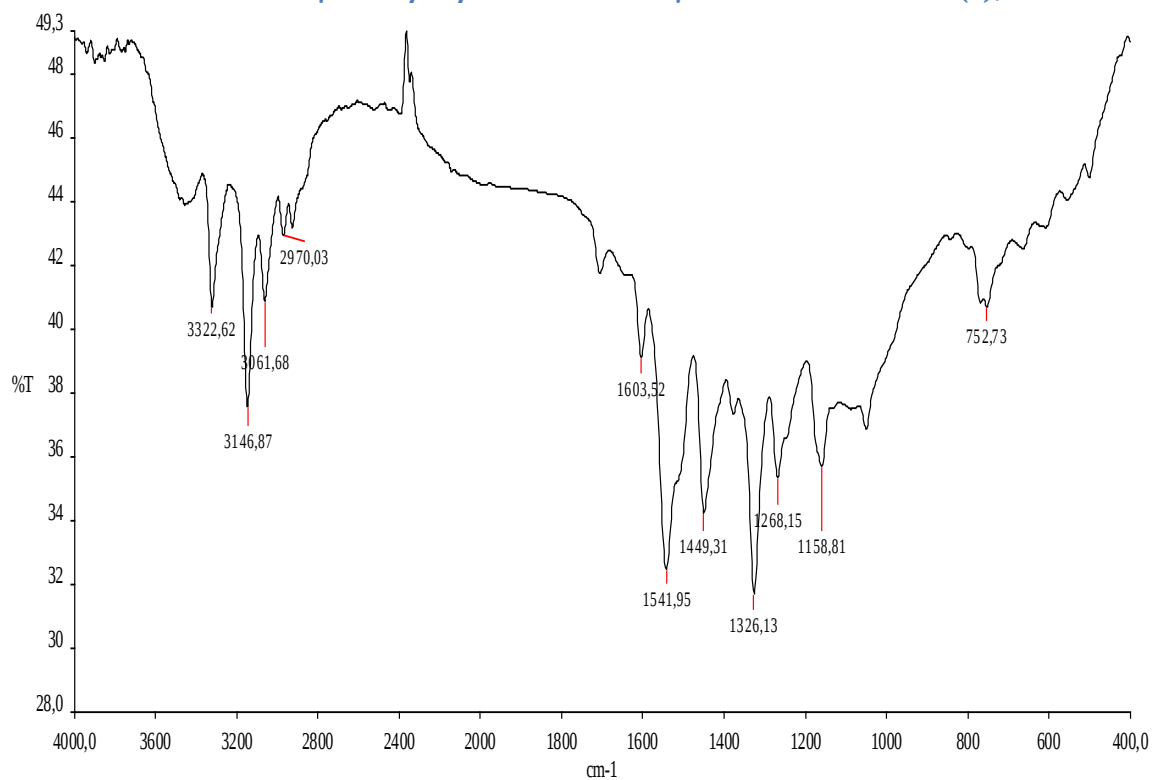
Στο φάσμα υπερύθρου του HAc4Et 3158 cm^{-1} παρατηρείται η χαρακτηριστική κορυφή του δεσμού $\nu(NH)$, η οποία εμφανίζεται και στα φάσματα των νανοσωματιδίων **16** και **17**. Σε σύγκριση με το φάσμα του προστατευτικού παράγοντα, στα νανοσωματίδια παρατηρείται μετατόπιση των κορυφών που αποδίδονται στο δεσμό $\nu(CN)$ σε ψηλότερη συχνότητα, από τα 1572 cm^{-1} στα 1605 cm^{-1} και 1603 cm^{-1} , για τα νανοσωματίδια **16** και **17** αντίστοιχα. Επίσης, οι δονήσεις του δεσμού $\nu(NN)$ εμφανίζονται σε χαμηλότερη συχνότητα στα νανοσωματίδια (1049 cm^{-1} , **16**, 1042 cm^{-1} , **17**) σε σύγκριση με την αντίστοιχη δόνηση του ελεύθερου υποκαταστάτη (1060 cm^{-1}). Η κορυφή στα 929 cm^{-1} που οφείλεται στο δεσμό $\nu(C=S)$ στον ελεύθερο υποκαταστάτη εμφανίζεται στην περιοχή των 750 cm^{-1} και στα δύο φάσματα των νανοσωματιδίων, γεγονός που πιθανόν υποδηλώνει την σύνδεση του παλλαδίου με το θείο [11].



Εικόνα 7.1. Φάσμα υπερύθρου του HAc4Et.

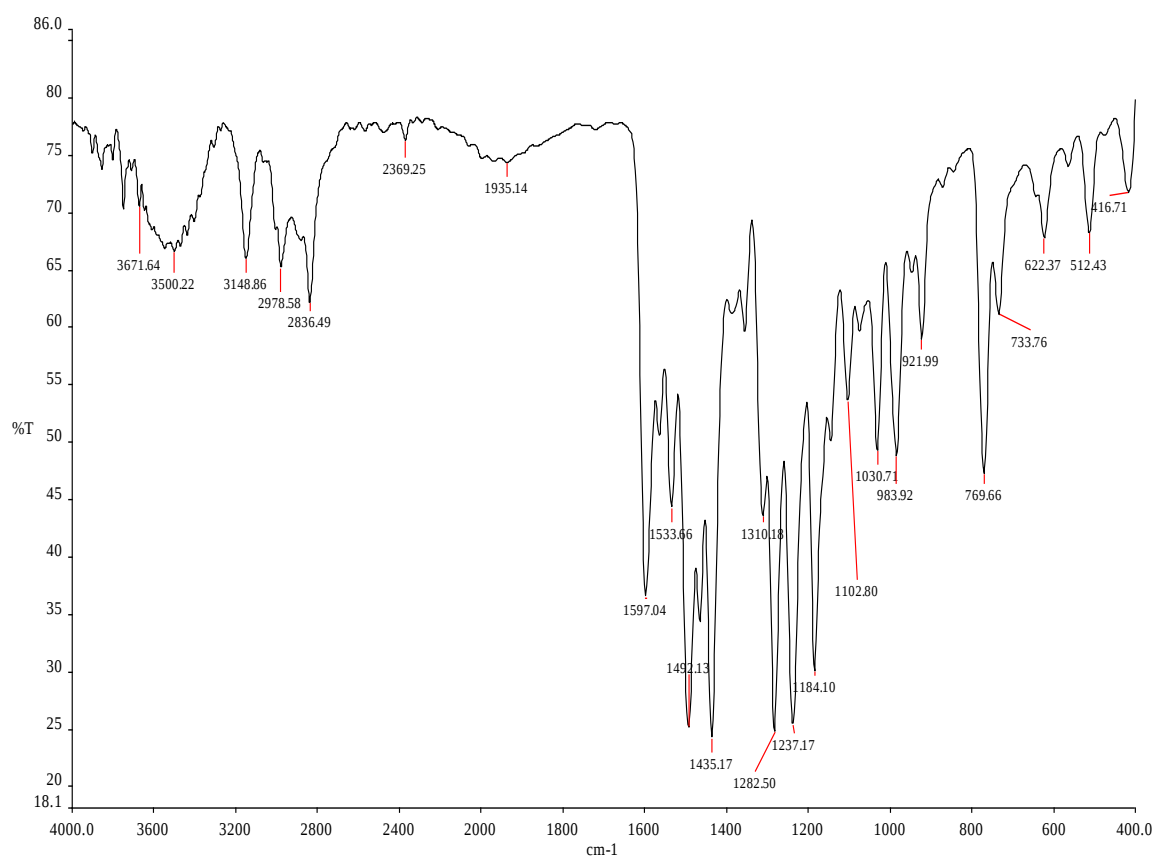


Εικόνα 7.2. Φάσμα υπέρυθρου των νανοσωματιδίων Pd/HAc4Et(a), 16.

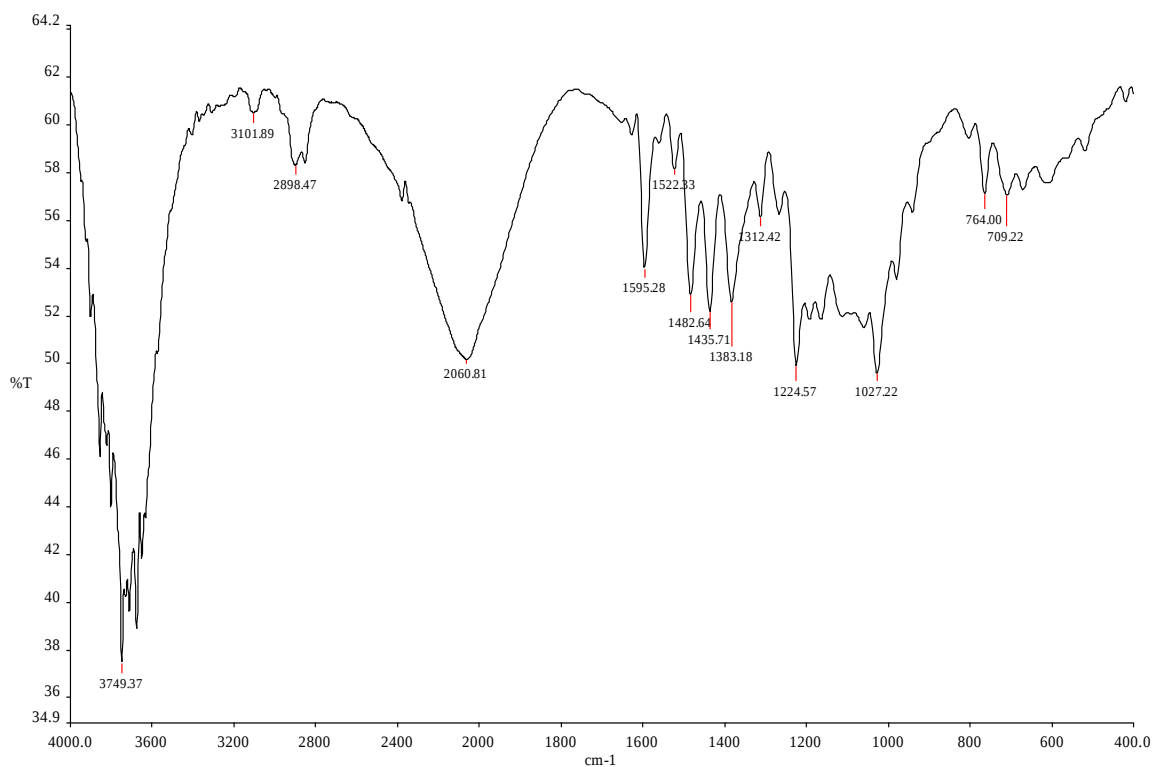


Εικόνα 7.3. Φάσμα υπέρυθρου των νανοσωματιδίων Pd/HAc4Et(b), 17.

Στο φάσμα υπερύθρου του HFoPy4PyPiz παρατηρείται μία ευρεία κορυφή στα 3148 cm^{-1} που αποδίδεται στο δεσμό $\nu(\text{NH})$ και η οποία έχει απαληφθεί στα φάσματα των νανοσωματιδίων παλλαδίου. Η διπλή κορυφή του δεσμού $\nu(\text{CH}_2)$ από τα 2978 cm^{-1} και 2836 cm^{-1} παρουσιάζεται μετατοπισμένη προς τα αριστερά στα 2898 cm^{-1} και 2917 cm^{-1} για τα δύο φιαφορετικά νανοσωματίδια, **18** και **19** αντίστοιχα. Η ισχυρή ευρεία κορυφή στα 1597 cm^{-1} του διπλού δεσμού $\nu(\text{C}=\text{N})$ εξακολουθεί να βρίσκεται στα 1595 cm^{-1} στο πρώτο φάσμα **18**, αλλά απουσιάζει από το δεύτερο φάσμα **19**. Η κορυφή στα 922 cm^{-1} του $\nu(\text{C}=\text{S})$ έχει μετατοπιστεί στην περιοχή των 800 cm^{-1} και αποδίδεται με πολύ ασθενείς κορυφές [2].



Εικόνα 7.4. Φάσμα υπερύθρου του HFoPy4PyPiz.



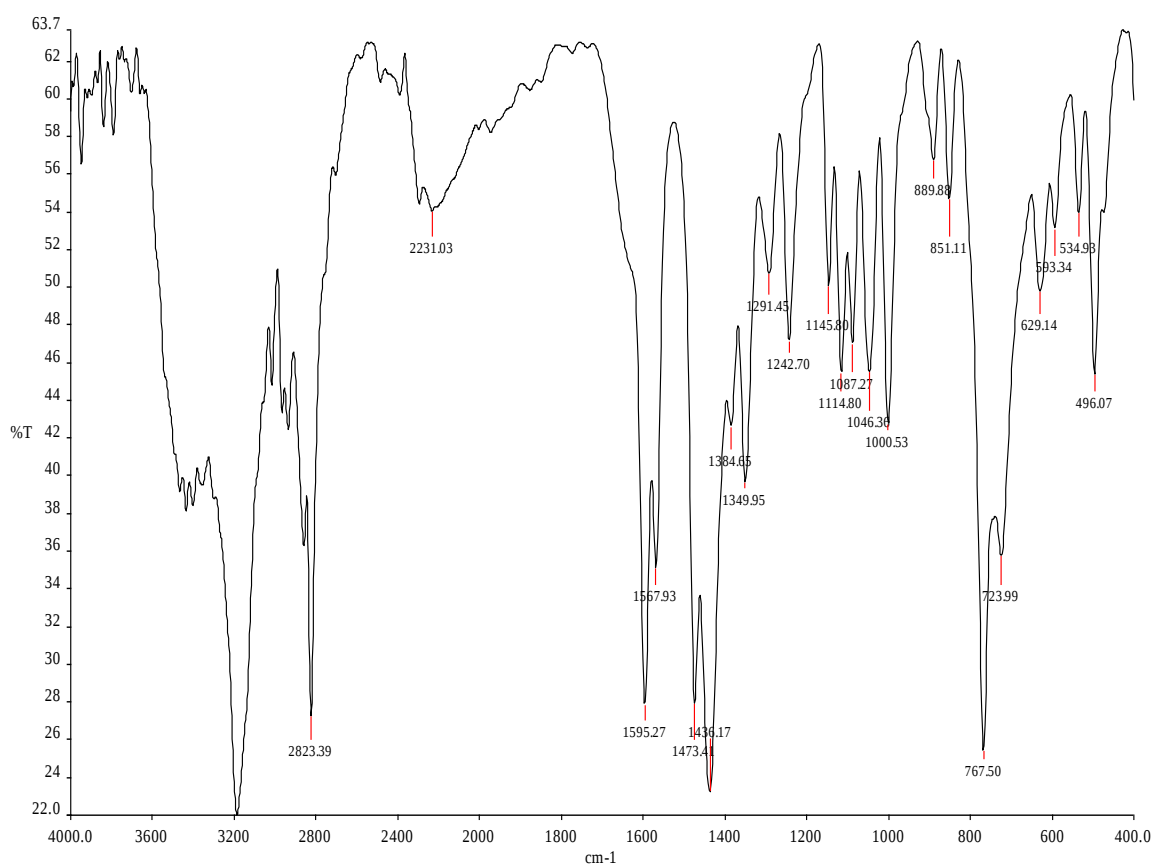
Εικόνα 7.5. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pd/HFoPy4PyPiz (a), 18.



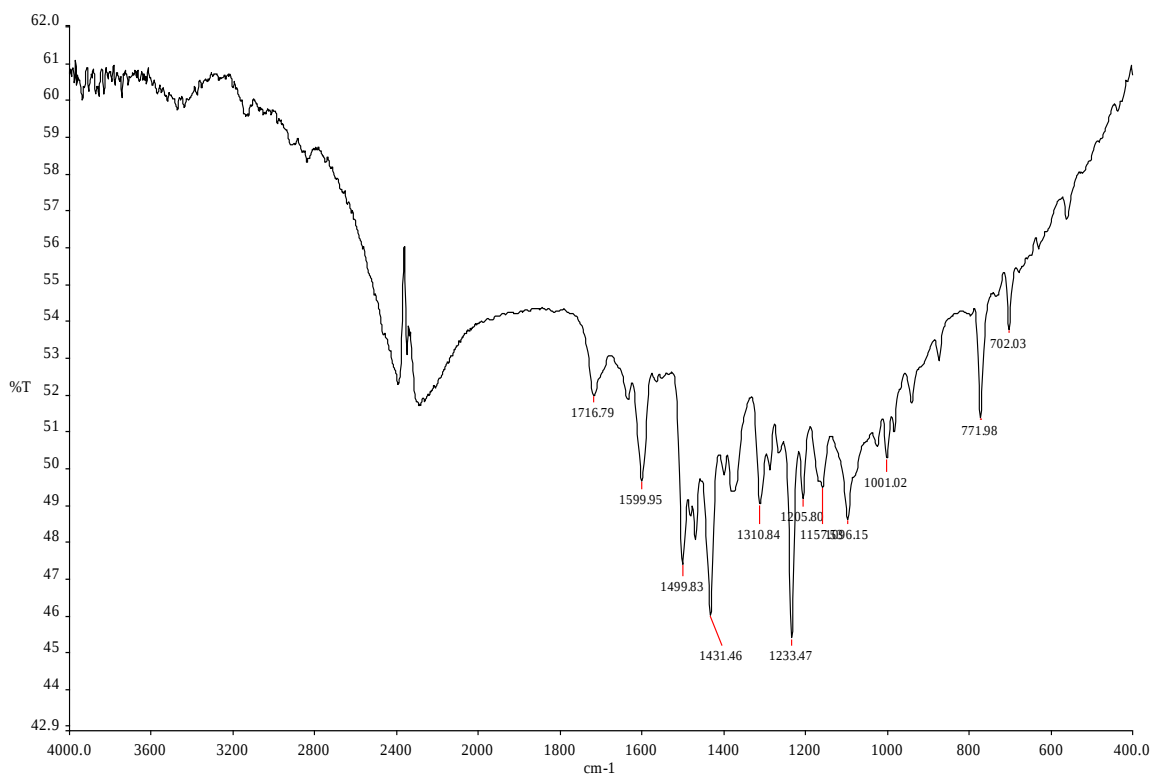
Εικόνα 7.6. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pd/HFoPy4PyPiz (b), 19.

Στο φάσμα υπερύθρου του HAcPy4PyPiz παρατηρούνται οι εξής χαρακτηριστικές κορυφές: IR (cm^{-1}): 3200s, $\nu(\text{NH})$; 2965w, 2823 s, $\nu(\text{CH}_2)$; 1595s, $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1567m, $\delta(\text{NH})$; 1087 m, $\nu(\text{NN})$; 1000 s, $\nu(\text{C}=\text{S})$; 629m, $\delta(\text{py})$. Οι αντίστοιχες κορυφές στα φάσματα υπερύθρου των νανοσωματιδίων παλλαδίου είναι: **20**: 1599 s, $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1087 m, $\nu(\text{NN})$; 792 m, $\nu(\text{C}=\text{S})$. **21**: 2875 m, $\nu(\text{CH}_2)$; 1599s, $\nu(\text{C}=\text{N})$; 988 m, $\nu(\text{NN})$; 767 m, $\nu(\text{C}=\text{S})$.

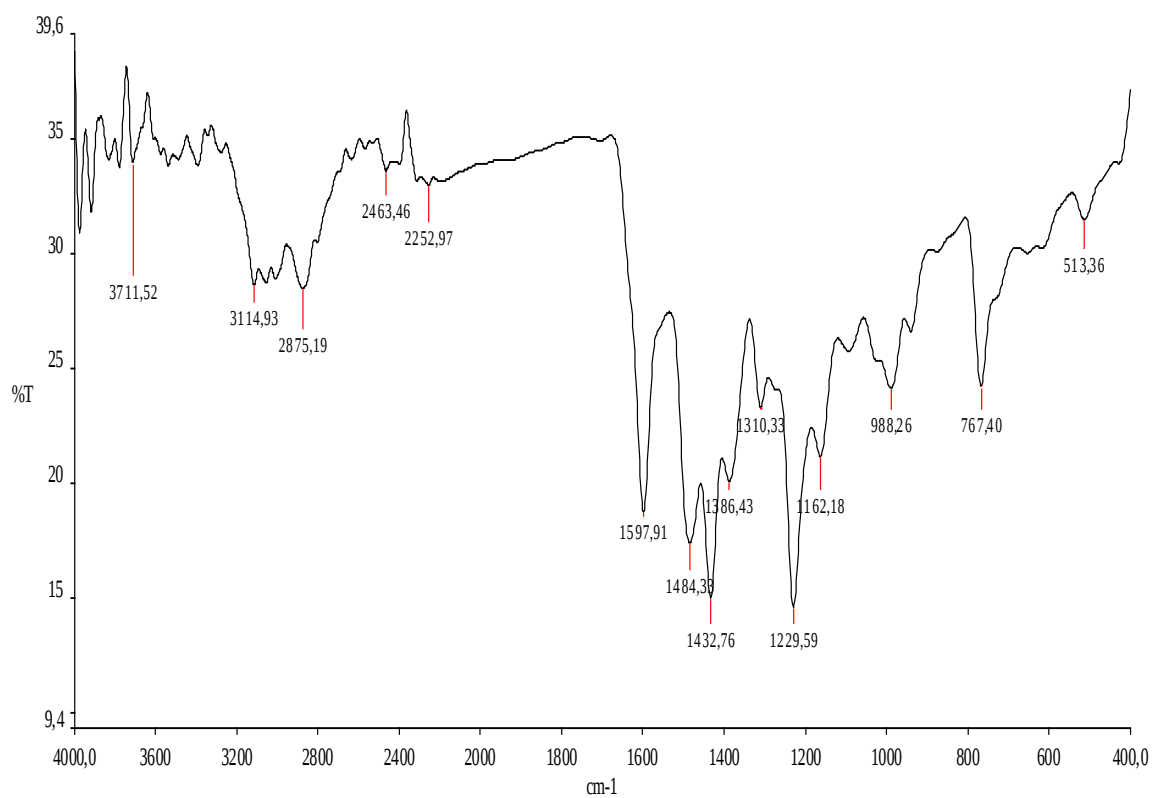
Η μετατόπιση της κορυφής του δεσμού $\nu(\text{CS})$ σε χαμηλότερη συχνότητα στα φάσματα των νανοσωματιδίων από την αντίστοιχη του ελεύθερου υποκαταστάτη, πιθανόν υποδεικνύει και σε αυτή την περίπτωση τη σύνδεση του παλλαδίου με το θείο [2].



Εικόνα 7.7. Φάσμα υπερύθρου του HAcPy4PyPiz.

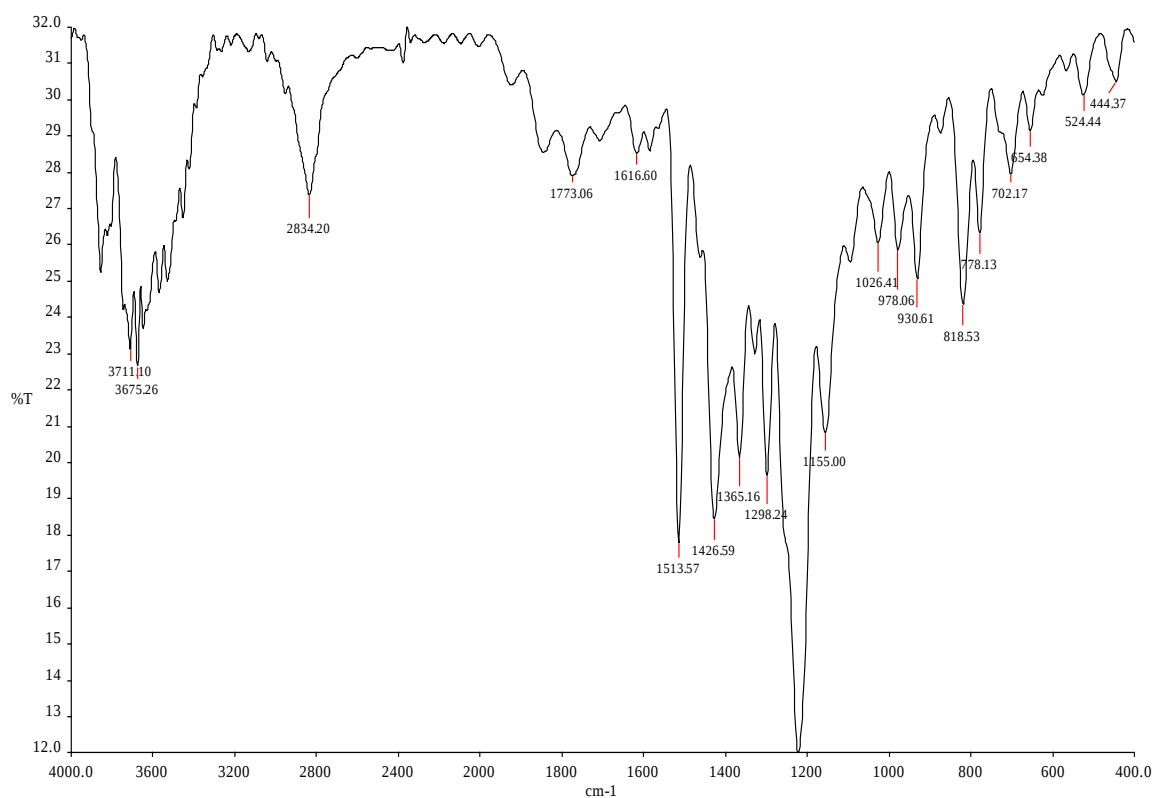


Εικόνα 7.8. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pd/HAcPy4PyPiz (a), 20.

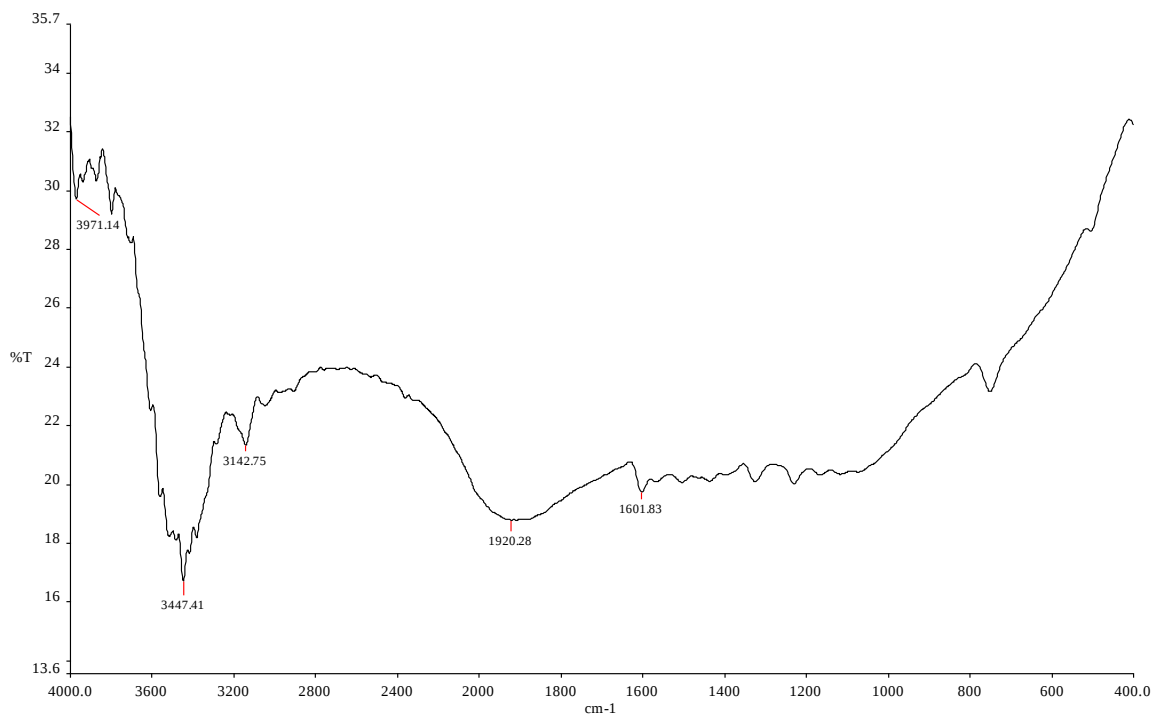


Εικόνα 7.9. Φάσμα υπερύθρου των νανοσωματιδίων Pd/HAcPy4PyPiz (b), 21.

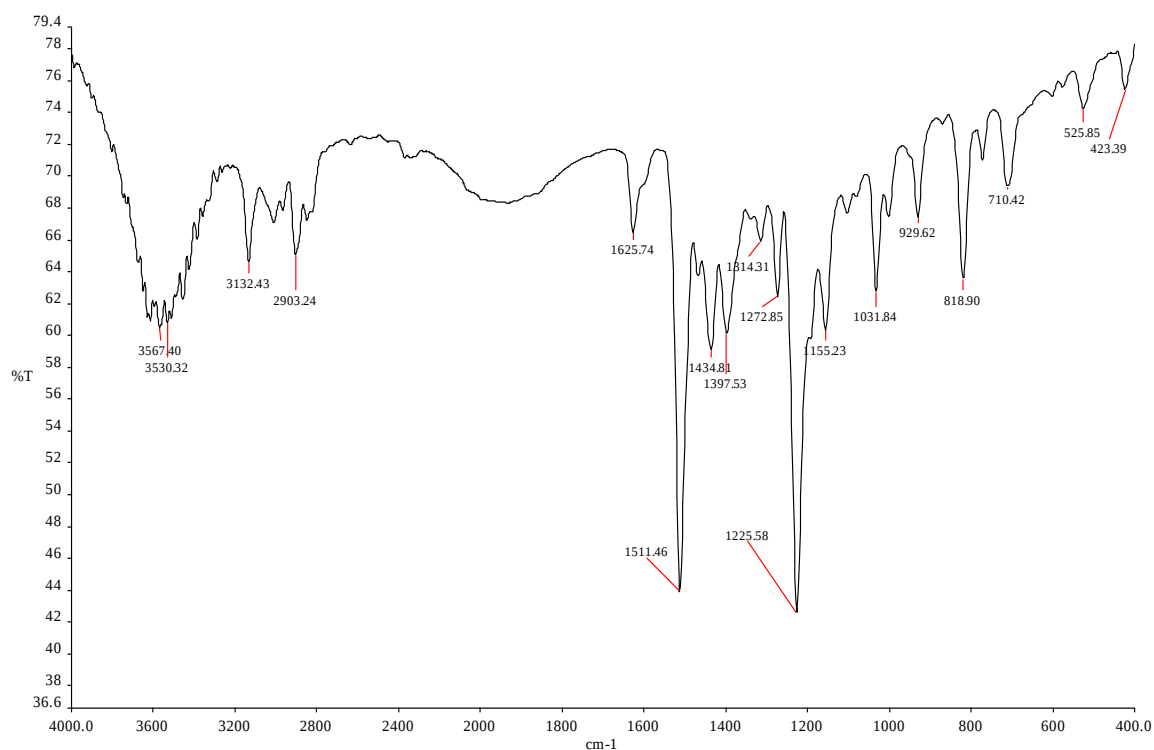
Στο φάσμα υπερύθρου του HAcPipPheF παρατηρείται μία ισχυρή κορυφή στα 1513 cm^{-1} , που αφορά το δεσμό $\nu(\text{CN})$, και η οποία είναι ισχυρή και στο φάσμα του νανοσωματιδίου Pd/HAcPipPheF(b) στην ίδια συχνότητα. Η κορυφή στα 930 cm^{-1} που αποδίδεται στη δόνηση του δεσμού $\nu(\text{CS})$ στον ελεύθερο υποκαταστάτη, εμφανίζεται στα νανοσωματίδια **22** και **23**, σε χαμηλότερες συχνότητες στην περιοχή των 700 cm^{-1} . Η μετατόπιση αυτή οφείλεται σε πιθανή σύνδεση του παλλαδίου με το θείο [3].



Εικόνα 7.10. Φάσμα υπερύθρου του HAcPipPheF.

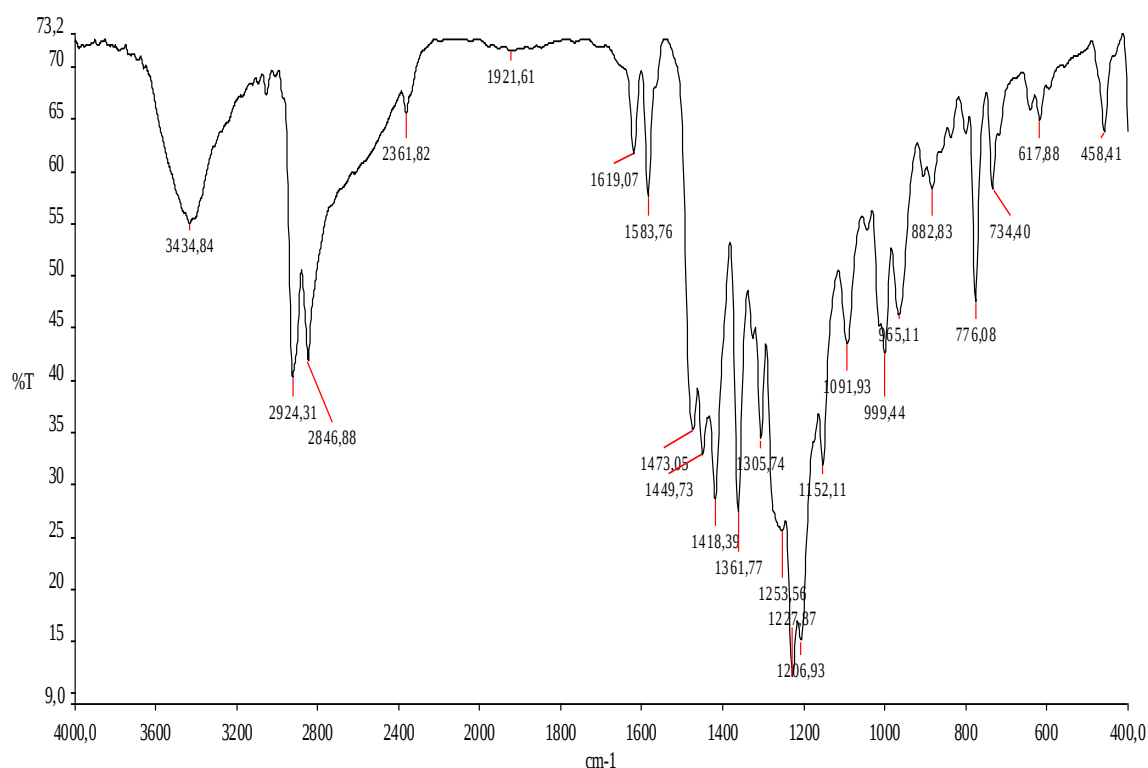


Εικόνα 7.11. Φάσμα υπέρυθρου των νανοσωματιδίων Pd/ HAcPipPheF (a), 22.

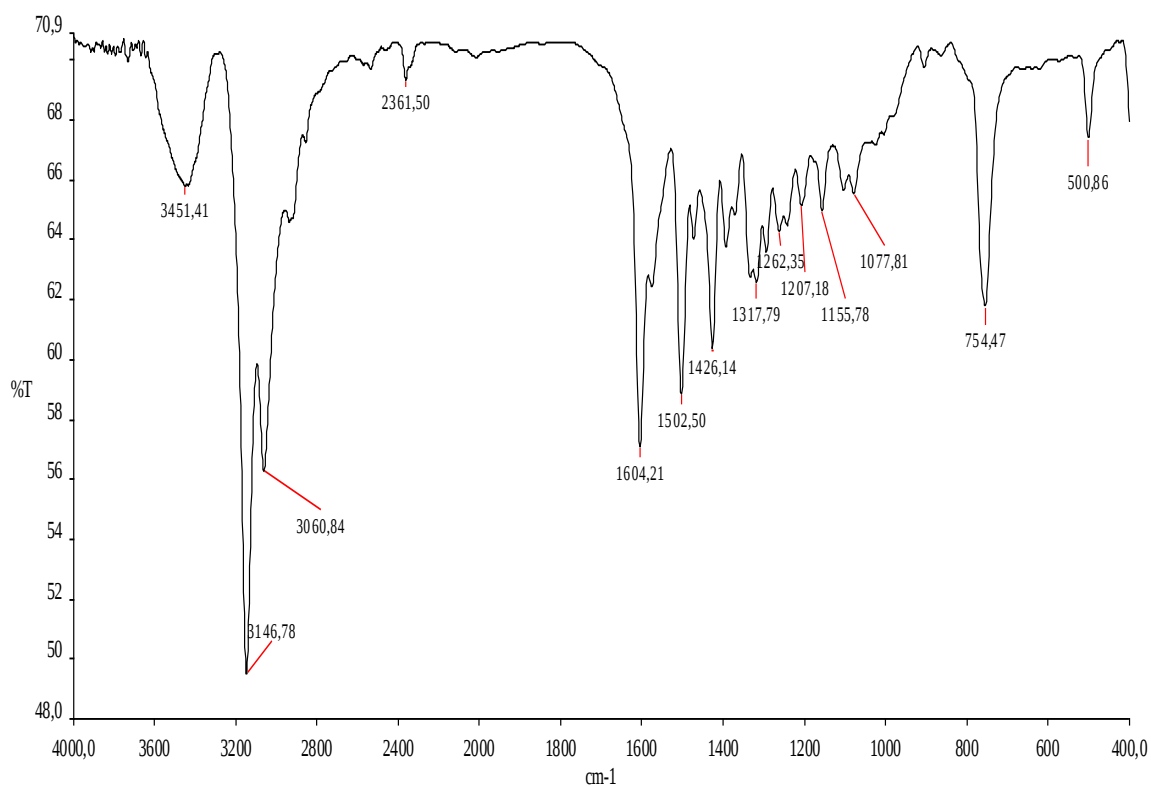


Εικόνα 7.12. Φάσμα υπέρυθρου των νανοσωματιδίων Pd/ HAcPipPheF (b), 23.

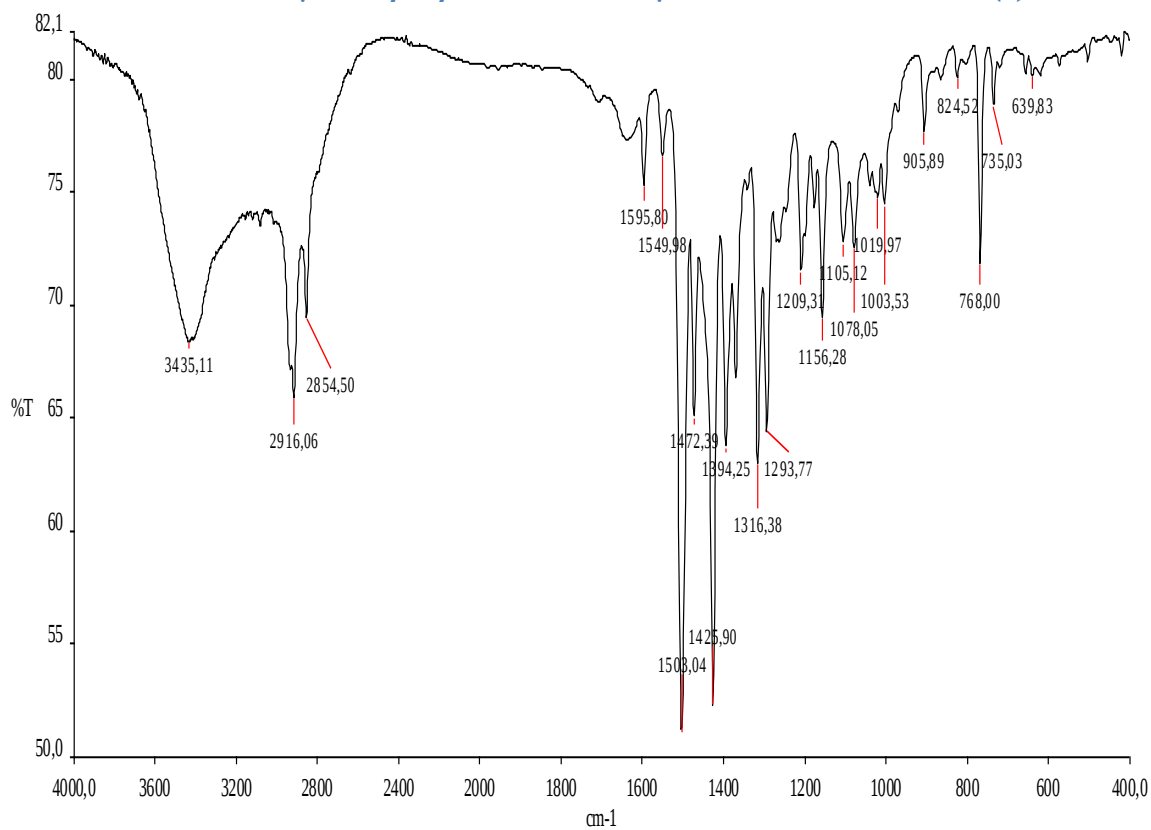
Η διπλή κορυφή στα 2924 cm^{-1} και 2846 cm^{-1} στο φάσμα υπερύθρου του HACHexim αποδίδεται στο δεσμό $\nu(\text{CH}_2)$. Η κορυφή δόνησης του δεσμού $\nu(\text{CN})$ του ελεύθερου υποκαταστάτη μετατοπίζεται σε χαμηλότερες συχνότητες και στις δύο περιπτώσεις (1502 cm^{-1} , **24** και 1549 cm^{-1} , **25**). Η κορυφή του $\nu(\text{NN})$ από τα 1091 cm^{-1} μετατοπίζεται σε ψηλότερες συχνότητες στα 1150 cm^{-1} , στα φάσματα των νανοσωματιδίων **24** και **25**. Επίσης, σε χαμηλότερες συχνότητες εμφανίζεται και η δόνηση του δεσμού $\nu(\text{CS})$, από τα 776 cm^{-1} στα 754 cm^{-1} και 768 cm^{-1} , γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη σύνδεση του παλλαδίου με το θείο των θειοημικαρβαζονών [4].



Εικόνα 7.13. Φάσμα υπερύθρου του HACHexim.



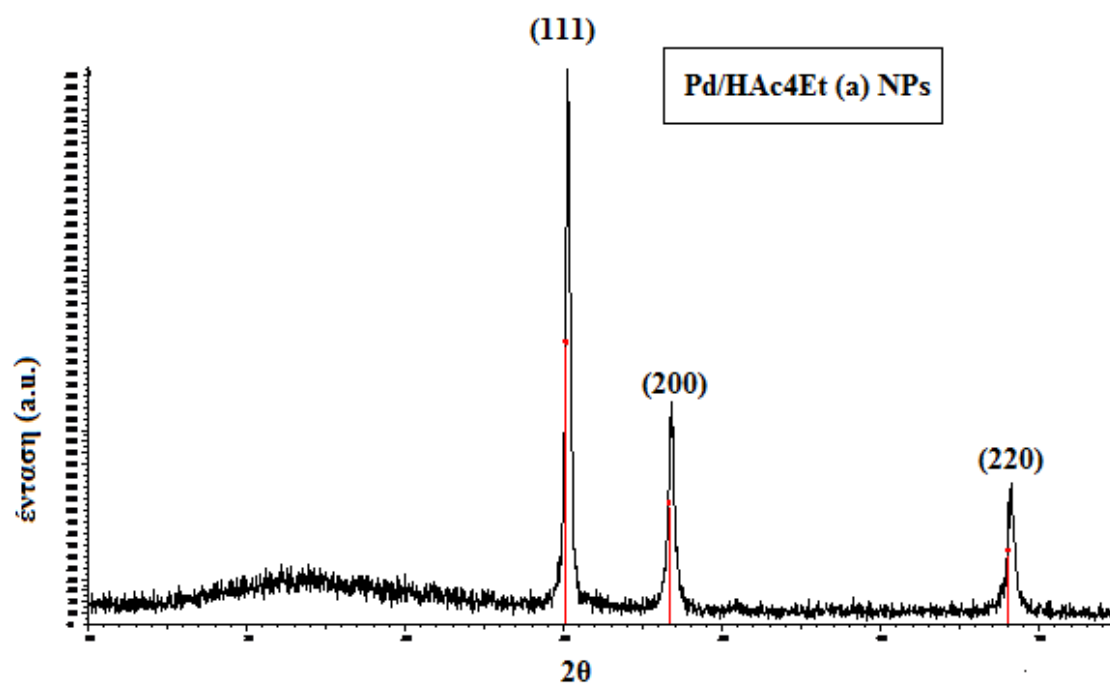
Εικόνα 7.14. Φάσμα υπέρυθρον των νανοσωματιδίων Pd/ HAcHexim (a), 24.



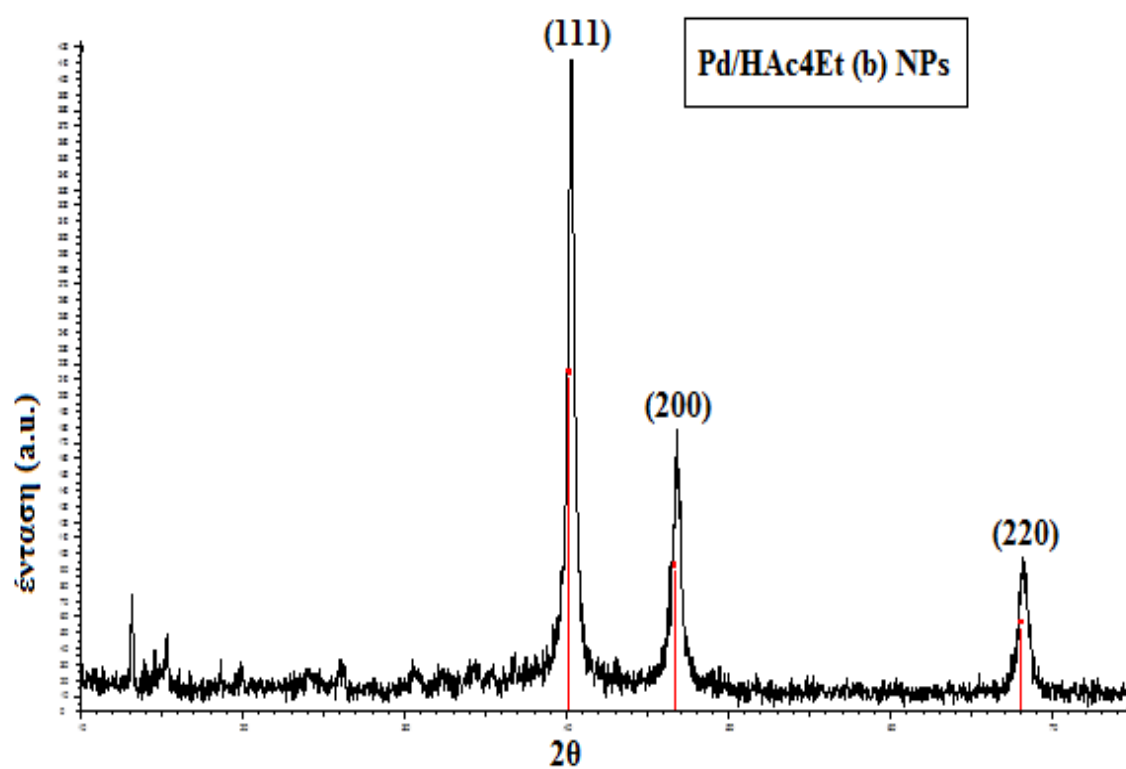
Εικόνα 7.15. Φάσμα υπέρυθρον των νανοσωματιδίων Pd/ HAcHexim (b), 25.

7.3. Περίθλαση ακτίνων X (XRD)

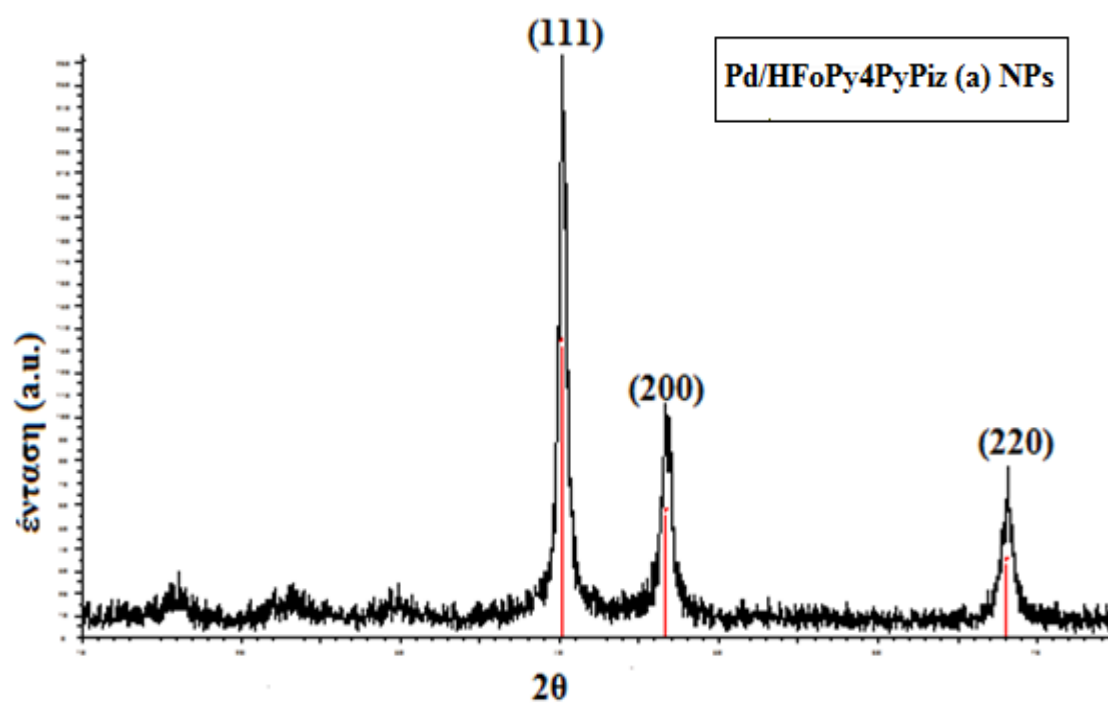
Τα διαγράμματα περίθλασης ακτίνων X (XRD pattern) των νανοσωματιδίων παλλαδίου (Pd NPs) με τους θειολικούς υποκαταστάτες παρουσιάζονται στις **Εικόνες 7.16 - 7.25**. Σε όλα τα διαγράμματα παρατηρούνται τρεις κορυφές Bragg που είναι χαρακτηριστικές για το μεταλλικό παλλάδιο, όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία [12]. Οι κορυφές περίθλασης παρατηρούνται στα επίπεδα (111), (200) και (220) και αντιστοιχούν στην κυβική δομή του παλλαδίου (JCPDS card no. 05-0681). Είναι γνωστό ότι το πλάτος των κορυφών περίθλασης μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το μέσο μέγεθος των σωματιδίων. Για τον υπολογισμό του μεγέθους των συντιθέμενων νανοσωματιδίων ακολουθούνται γενικά δύο προσεγγίσεις: α) ο τύπος του Scherrer [13] και β) μέσω αξιοποίησης των φυσικών παραμέτρων του περιθλασόμετρου. Ο τύπος του Scherrer υπολογίζει το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων από το πλάτος του ήμισυ του μεγίστου της κορυφής (FWHM). Για να αυξηθεί η αξιοπιστία των μετρήσεων, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την προσέγγιση pseudo-Voigt [14]. Η προσέγγιση FP βασίζεται σε μία ολοκληρωμένη περιγραφή των πειραματικών συνθηκών και υπό την έννοια αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί φυσικά μοντέλα για τη δημιουργία σχημάτων προφίλ γραμμής [15].



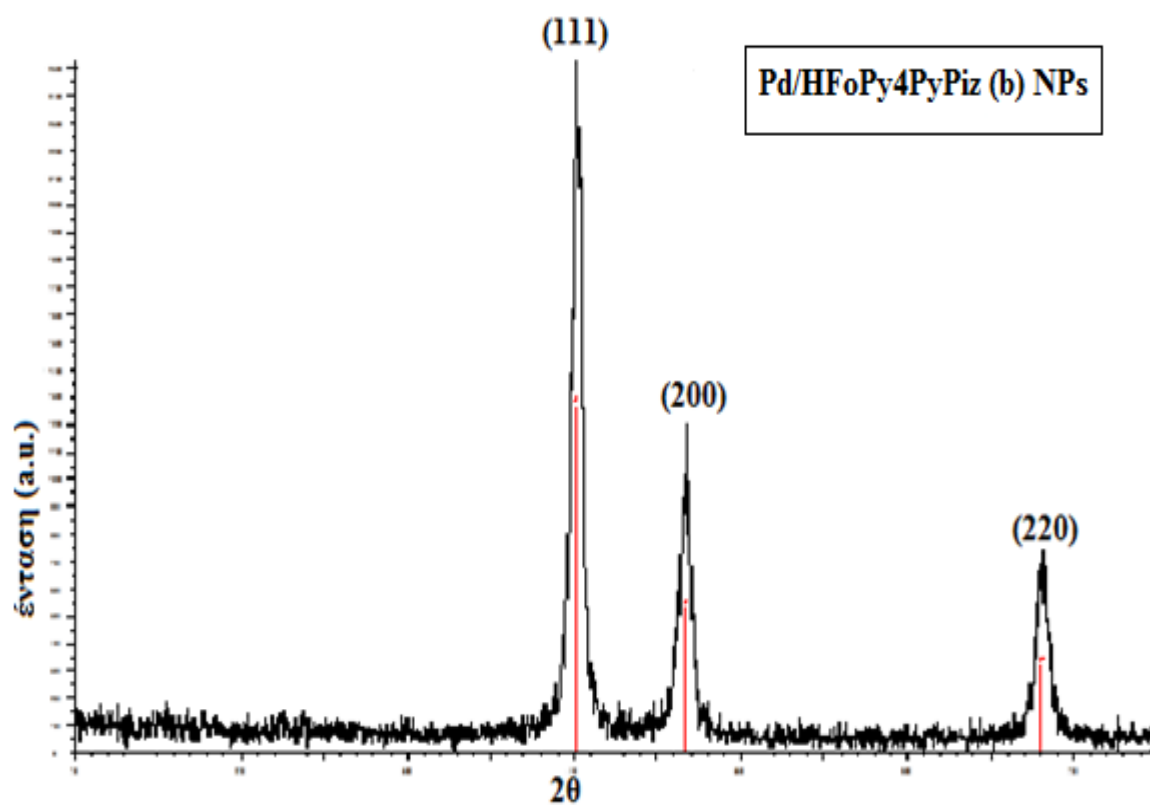
Εικόνα 7.16. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAc4Et(a), 16.



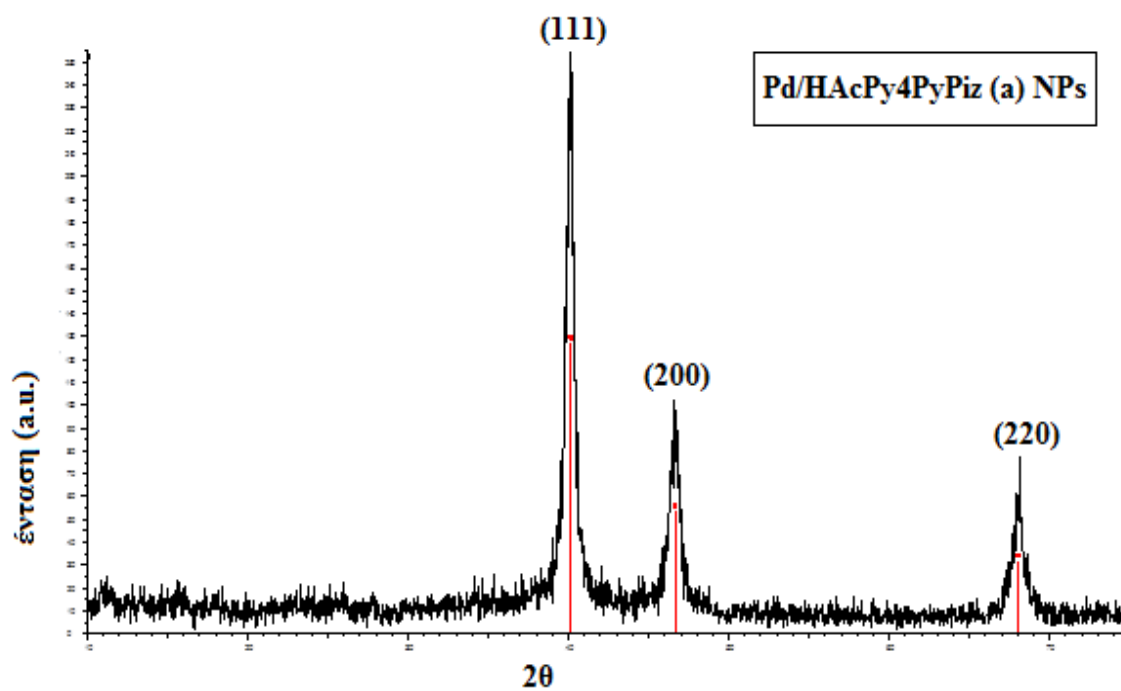
Εικόνα 7.17. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAc4Et(b), 17.



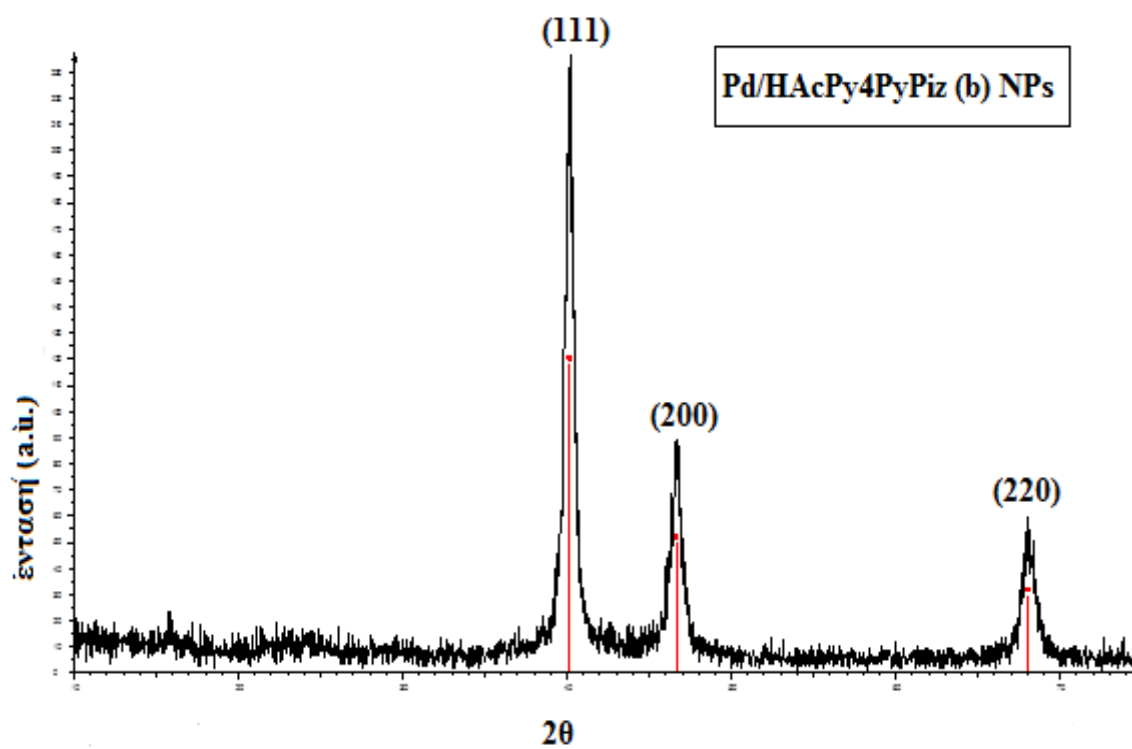
Εικόνα 7.18. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HFoPy4PyPiz(a), 18.



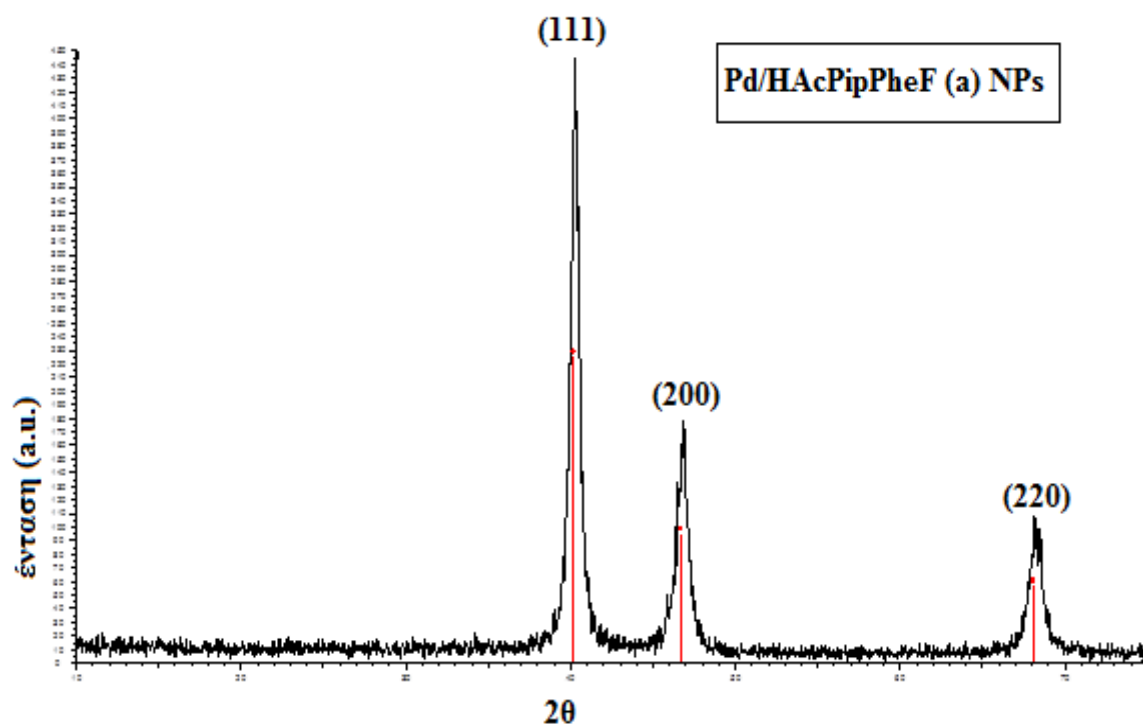
Εικόνα 7.19. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HFoPy4PyPiz(b), 19.



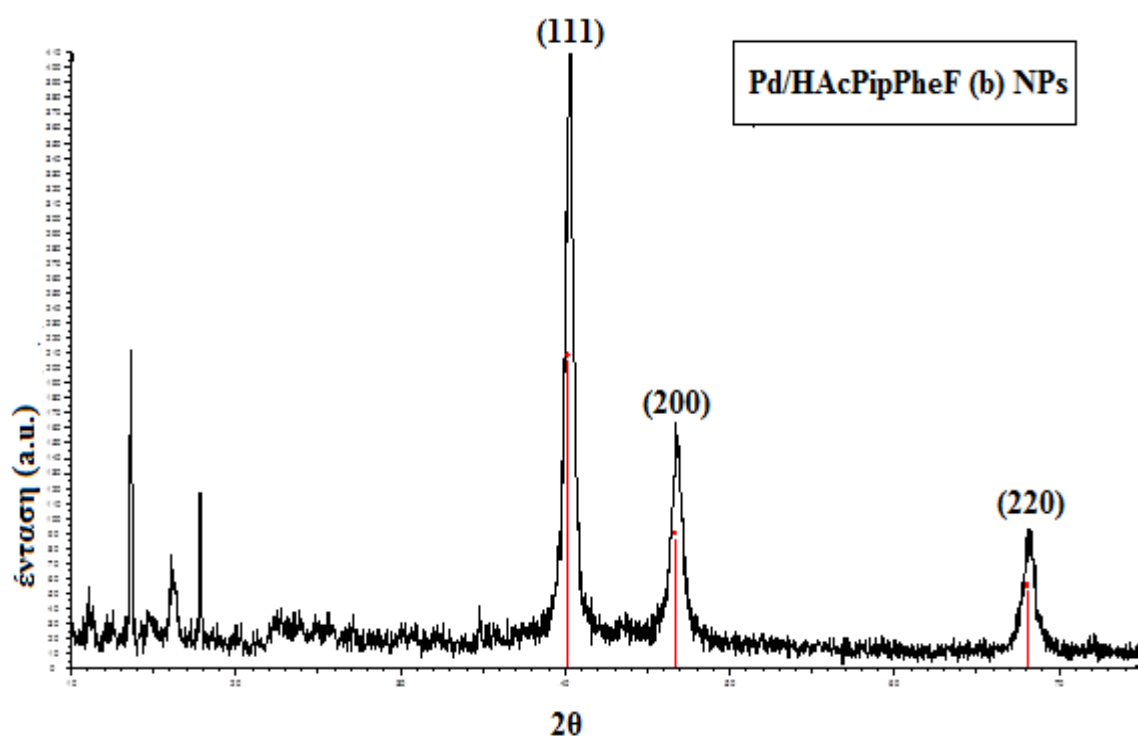
Εικόνα 7.20. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAcPy4PyPiz(a), 20.



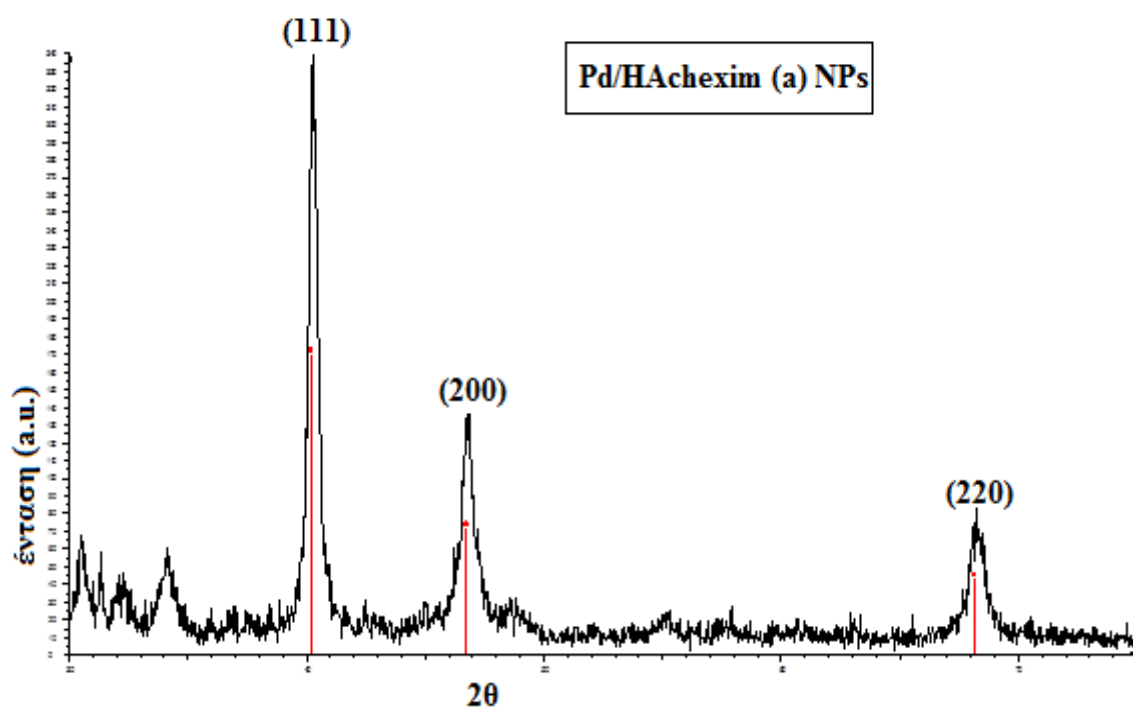
Εικόνα 7.21. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAcPy4PyPiz(b), 21.



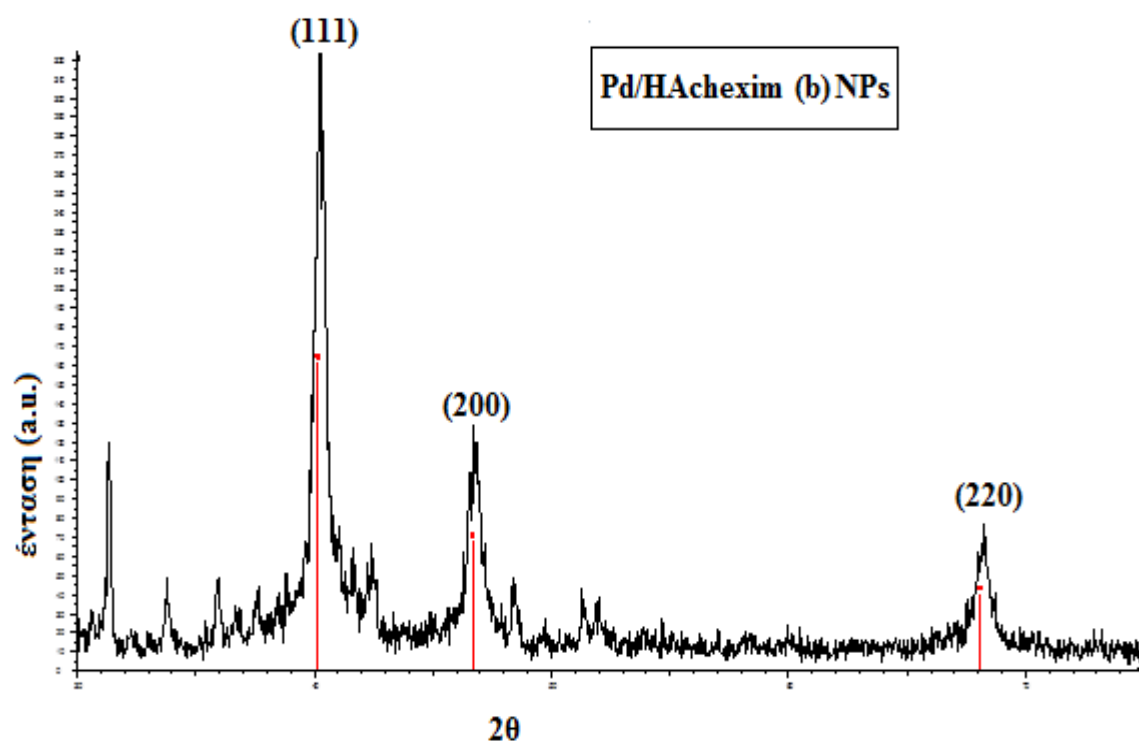
Εικόνα 7.22. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAcPipPheF(a), 22.



Εικόνα 7.23. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAcPipPheF(b), 23.



Εικόνα 7.24. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAchexim(a), 24.



Εικόνα 7.25. Διάγραμμα XRD των νανοσωματιδίων παλλαδίου Pd/HAchexim(b), 25.

Το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων υπολογίζεται από την διαπλάτυνση των κορυφών του διαγράμματος περίθλασης (FWHM), χρησιμοποιώντας τον τύπο του Scherrer. Τα μεγέθη των νανοσωματιδίων που συντέθηκαν με θειοημικαρβαζόνες σύμφωνα με τις μετρούμενες τιμές του FWHM παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 7.5**. Τα νανοσωματίδια που παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας ως προστατευτικούς παράγοντες θειοημικαρβαζόνες είχαν μέγεθος λίγων νανομέτρων (16 - 21.5 nm). Η συνεργασία των ερευνητικών ομάδων Κόβαλα - Δεμερτζή και Κώστα, χρησιμοποιώντας την ίδια πειραματική μέθοδο με προστατευτικό παράγοντα την pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone, παρασκεύασαν νανοσωματίδια παλλαδίου μεγέθους 16.2 nm, όπως αυτό υπολογίστηκε από τον τύπο του Scherrer [16]. Στην βιβλιογραφία γίνεται αναφορά σε νανοσωματίδια παλλαδίου με προστατευτικό παράγοντα το PVP με μέγεθος 30 – 45 nm [17], 20 – 50 nm [18], με προστατευτικό παράγοντα το starch 30 - 40 nm [19], αλλά και νανοσωματίδια παλλαδίου με PVP με μέγεθος μόλις 10 nm τα οποία έχουν συντεθεί με θερμοκρασία αντίδρασης 100 °C [20]. Οι μετρήσεις του μεγέθους των παραπάνω νανοσωματιδίων πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου μετάδοσης (TEM). Νανοσωματίδια παλλαδίου μικρότερου μεγέθους (5 nm) έχουν συντεθεί με θερμική αποσύνθεση του ακετυλακετονικού παλλαδίου $\text{Pd}(\text{acac})_2$ σε περίσσεια oleylamine [21].

Πίνακας 7.5 . Υπολογιζόμενο μέγεθος των νανοσωματιδίων παλλαδίου από τον τύπο του Scherrer.

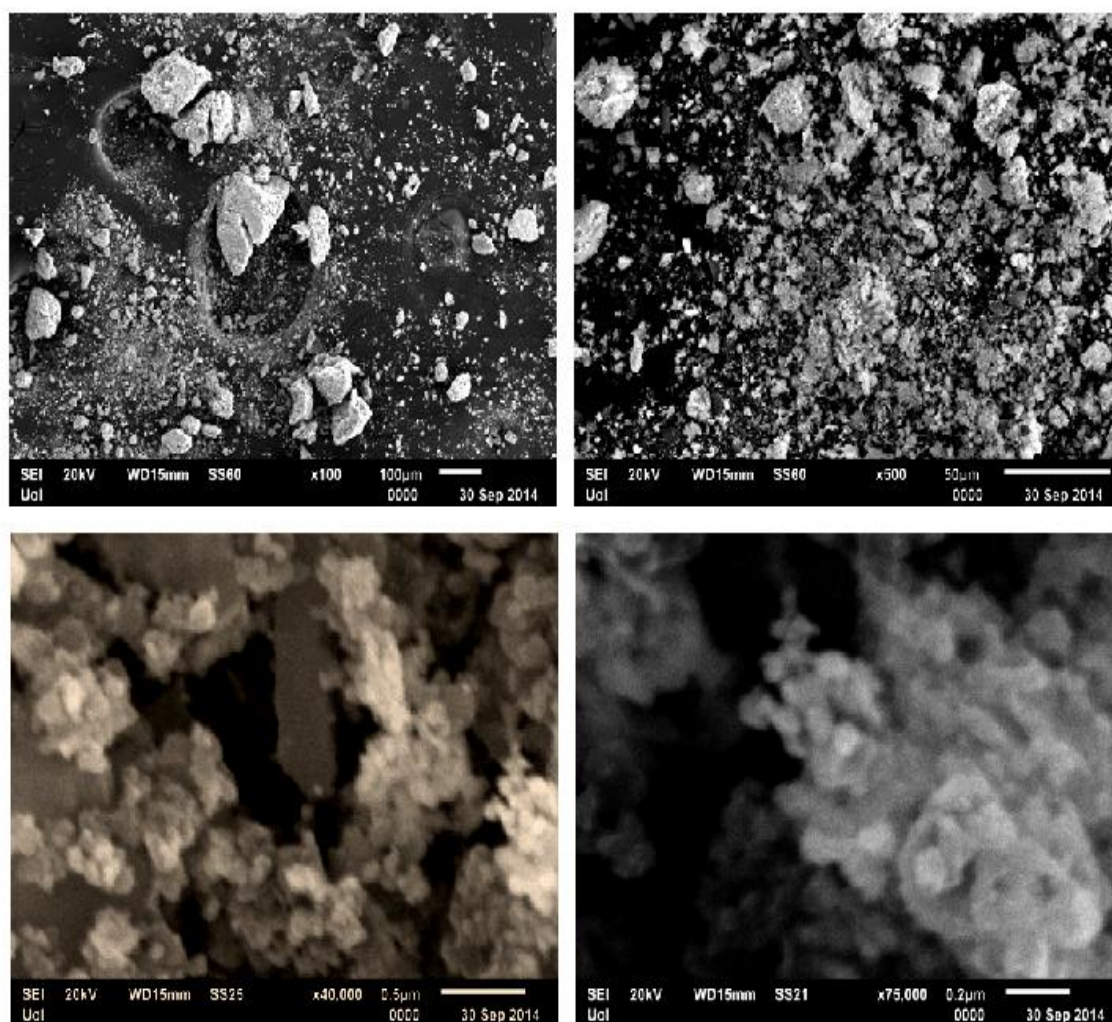
Pd NPs	(111)	(200)	(220)	Μέσος όρος μεγεθών (nm)
Pd/ HAc4Et(a)	19.8	20.2	20.6	20.2
Pd/ HAc4Et(b)	20.9	21.4	21.7	21.3
Pd/ HFoPy4PyPiz(a)	15.6	15.8	16.6	16
Pd/ HFoPy4PyPiz(b)	18.7	18.9	20.3	19.3
Pd/ HAcPy4PyPiz(a)	18.8	19.1	20.3	19.4
Pd/ HAcPy4PyPiz(b)	16.2	16.6	17.2	16.5
Pd/ HAcPipPheF(a)	17.4	18.5	18.8	18.2
Pd/ HAcPipPheF(b)	17.1	17.4	18.2	17.6
Pd/ HAcHexim(a)	20.8	20.9	21.9	21.2
Pd/ HAcHexim(b)	19.7	19.9	22.8	20.8

6.4. Ηλεκτρονική μικροσκοπία (SEM)

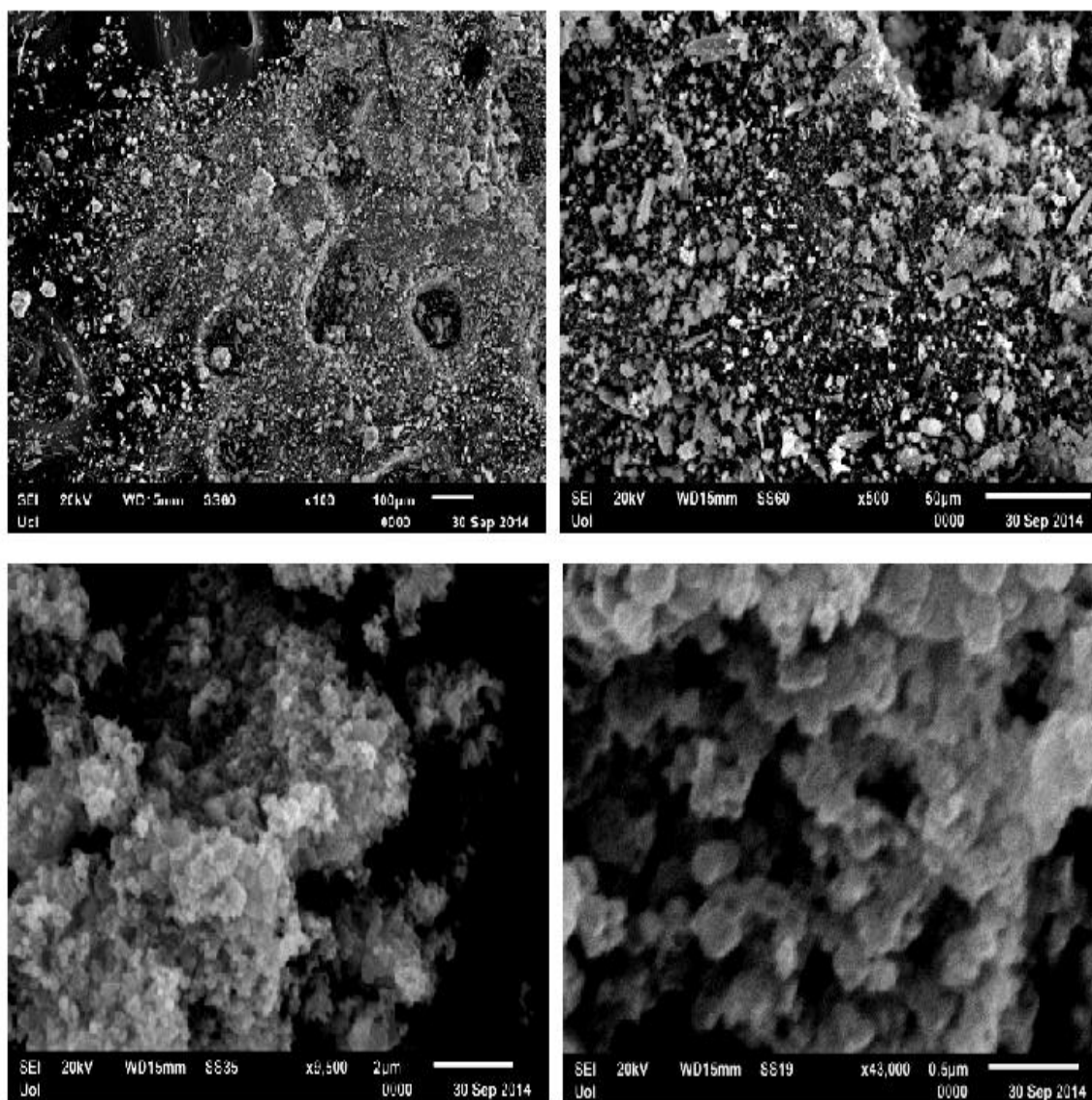
Οι εικόνες των νανοσωματιδίων από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM) αποκαλύπτουν την σφαιρικότητα του δείγματος, καθώς και την αρκετά λεία επιφάνειά τους. Δεδομένου ότι στις εικόνες που λαμβάνονται από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης τα νανοσωματίδια φαίνονται να σχηματίζουν συσσωματώματα, το εκτιμώμενο μέγεθος είναι αρκετά μεγαλύτερο από αυτό που υπολογίζεται με τον τύπο του Scherrer. Οι τιμές που λαμβάνονται για τη διάμετρο των νανοσωματιδίων από τα διαγράμματα

περίθλασης ακτίνων X (XRD patterns) είναι σαφώς μικρότερες από τις διαμέτρους που παρατηρούνται στις εικόνες του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου συνιστώντας πιο αξιόπιστο τον προσδιορισμό του μέσου μεγέθους των νανοσωματιδίων χρησιμοποιώντας το XRD [22].

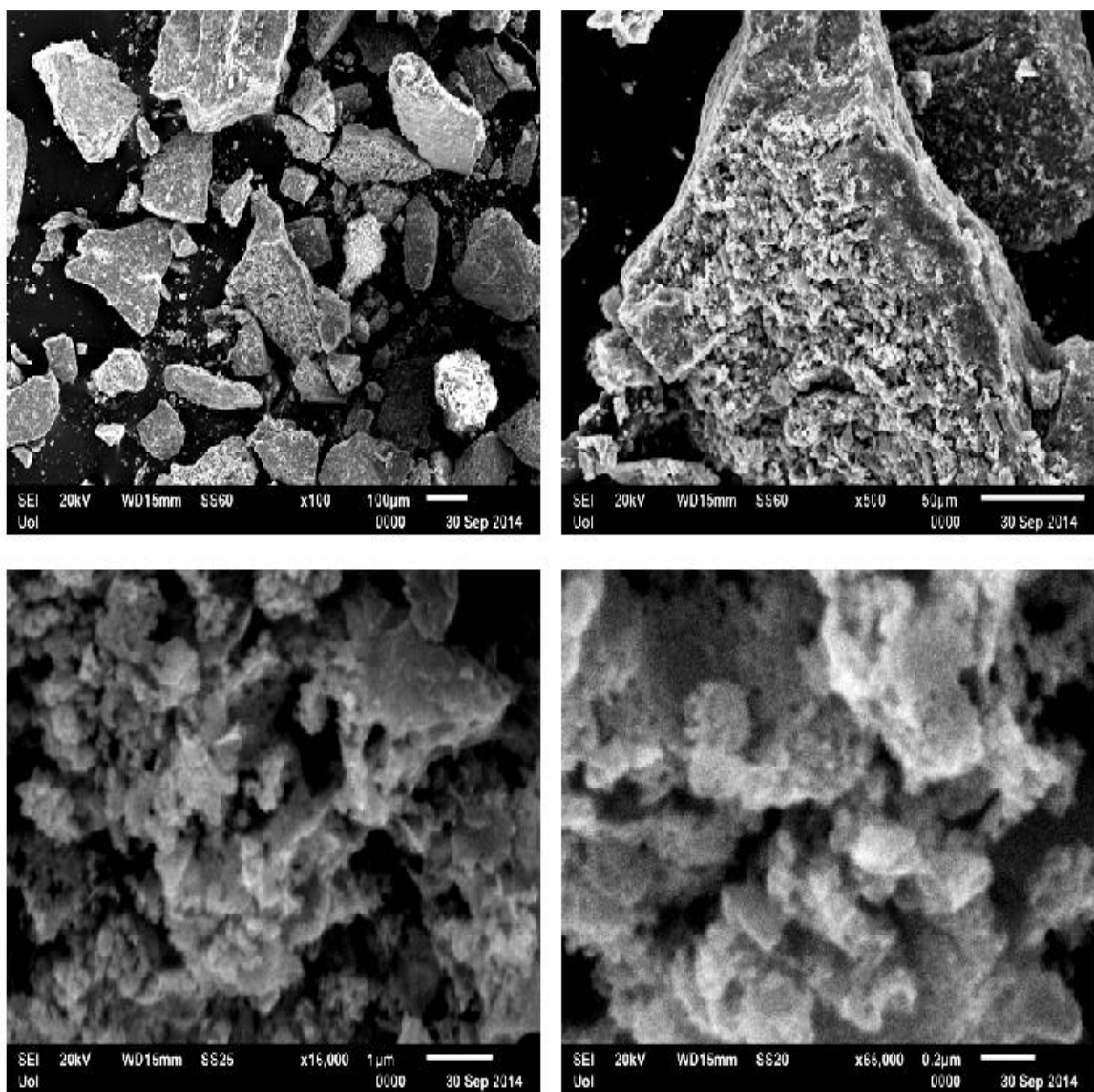
Στις παρακάτω εικόνες παρουσιάζεται η δομή των νανοσωματιδίων, σε μικρή, μεσαία και μεγάλη μεγέθυνση.



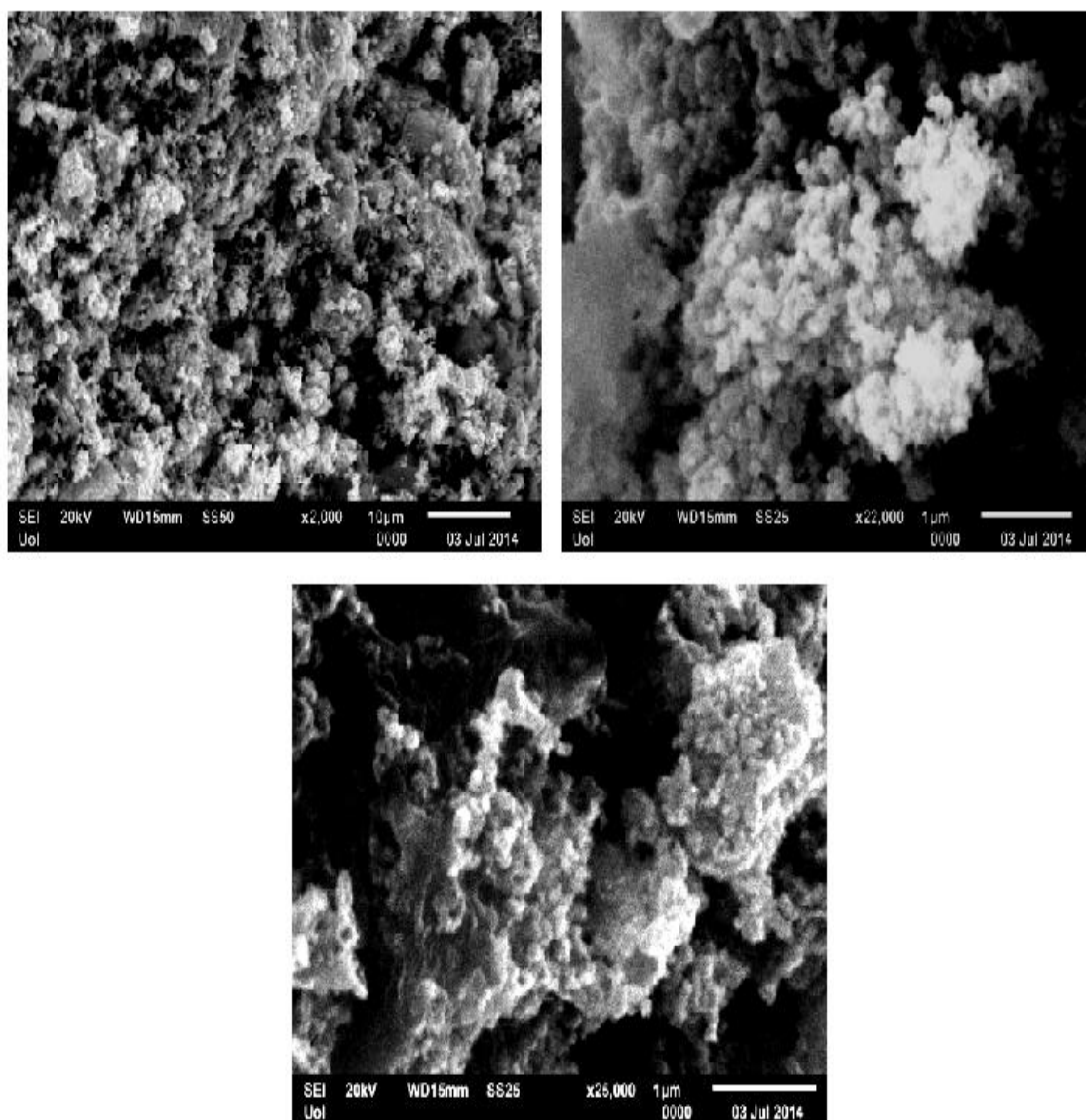
Εικόνα 7.26. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAc4E(a) σε μεγέθυνση x100, x500, x40.000 και x75.000.



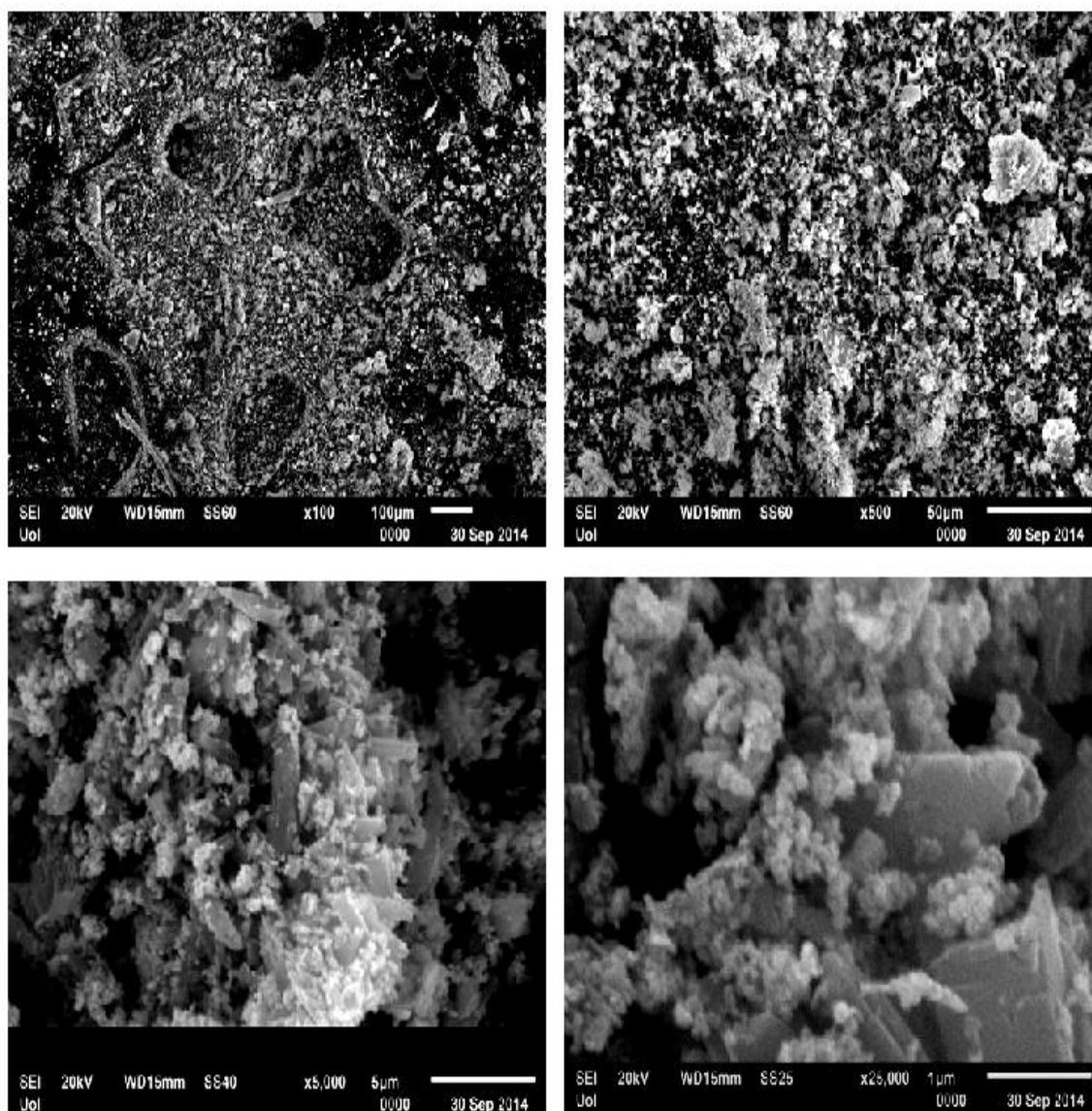
Εικόνα 7.27. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAc4E(b) σε μεγέθυνση x100, x500, x9.500 και x43.000.



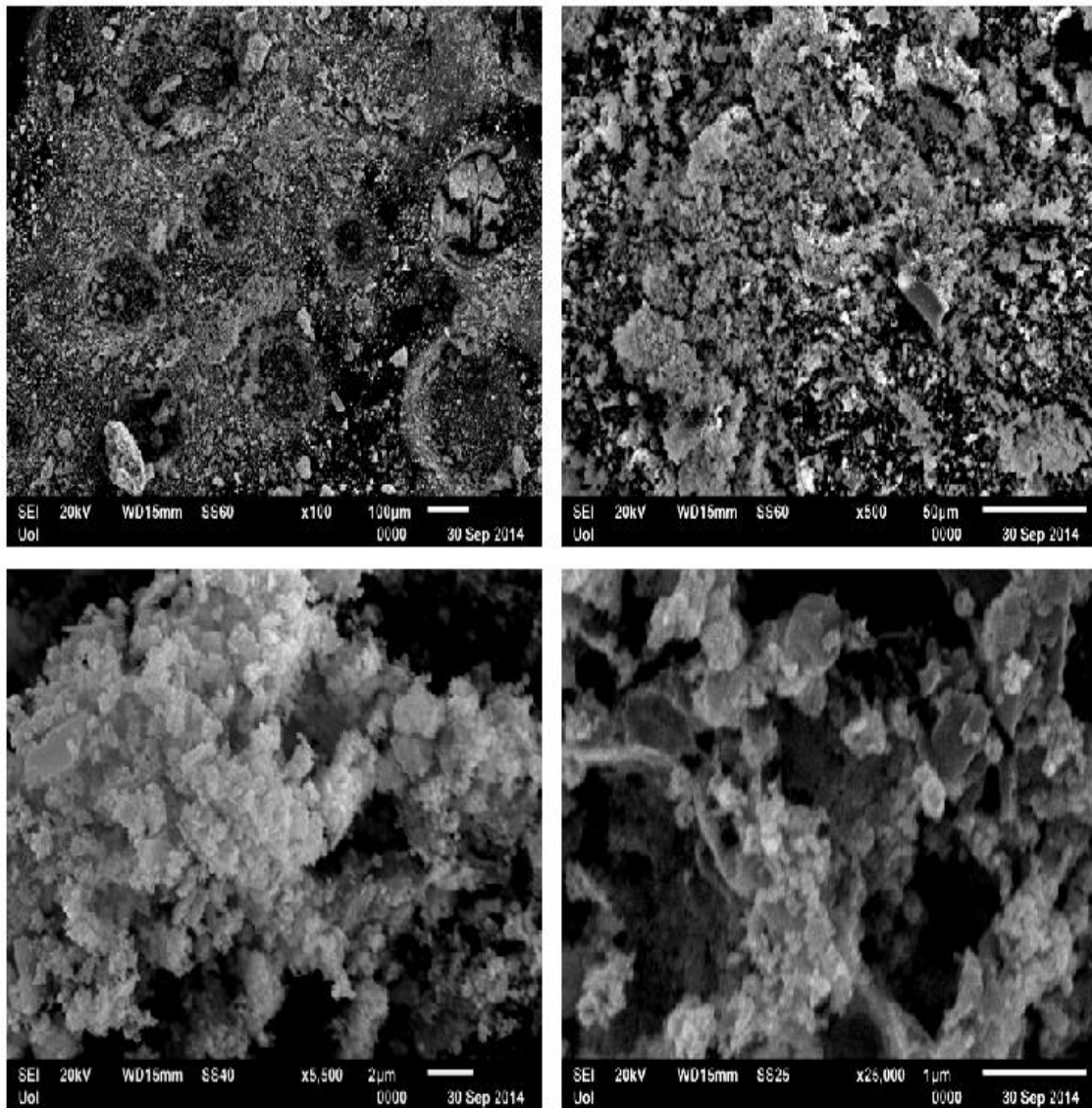
Εικόνα 7.28. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HFoPy4PyPi (α) σε μεγέθυνση x100, x500, x16.000 και x65.000.



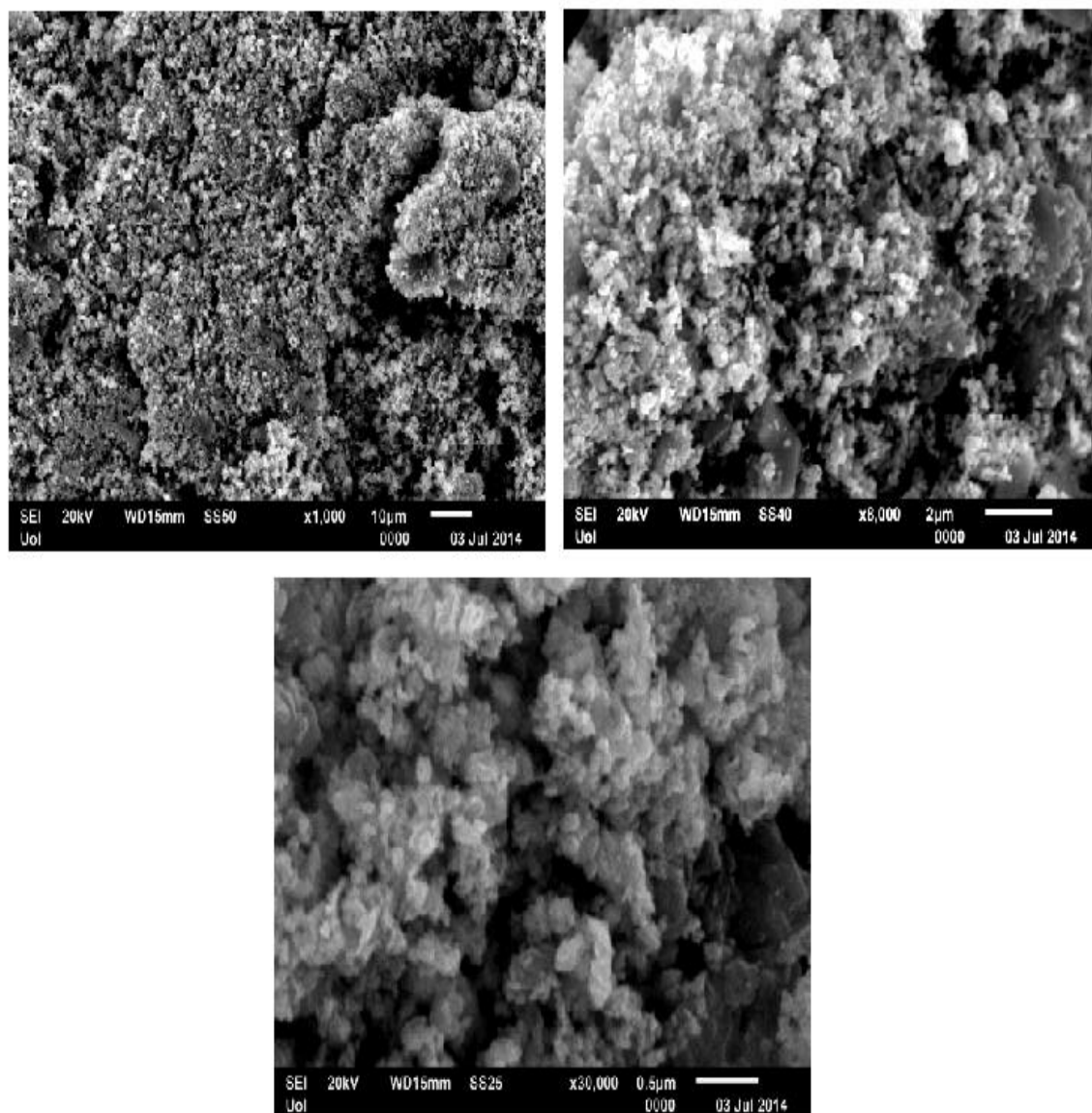
Εικόνα 7.29. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HFoPy4PyPiz (b) σε μεγέθυνση x2.000, x22.000 και x25.000.



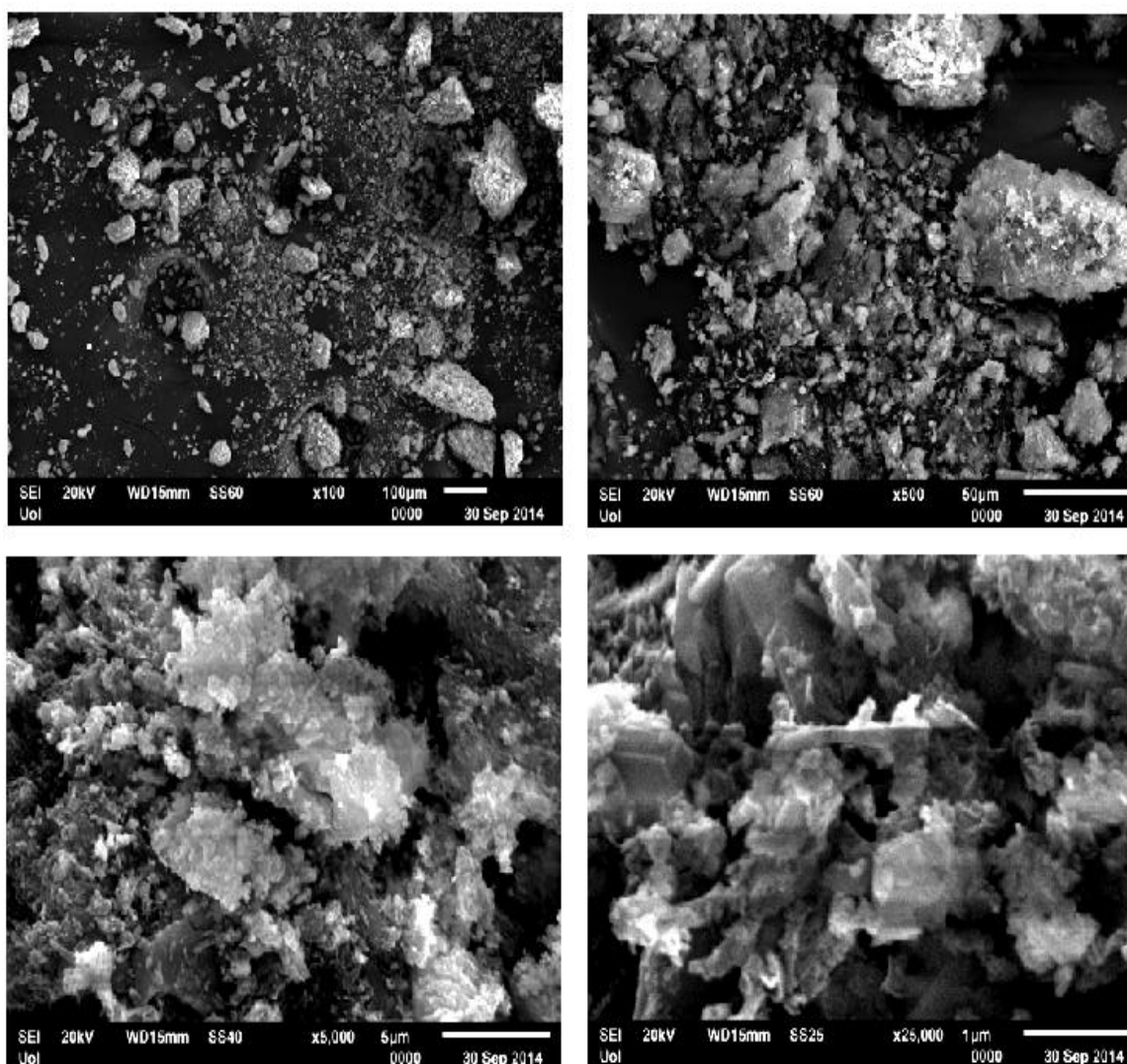
Εικόνα 7.30. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAcPy4PyPiz (α) σε μεγέθυνση x100, x500, x5.000 και x25.000.



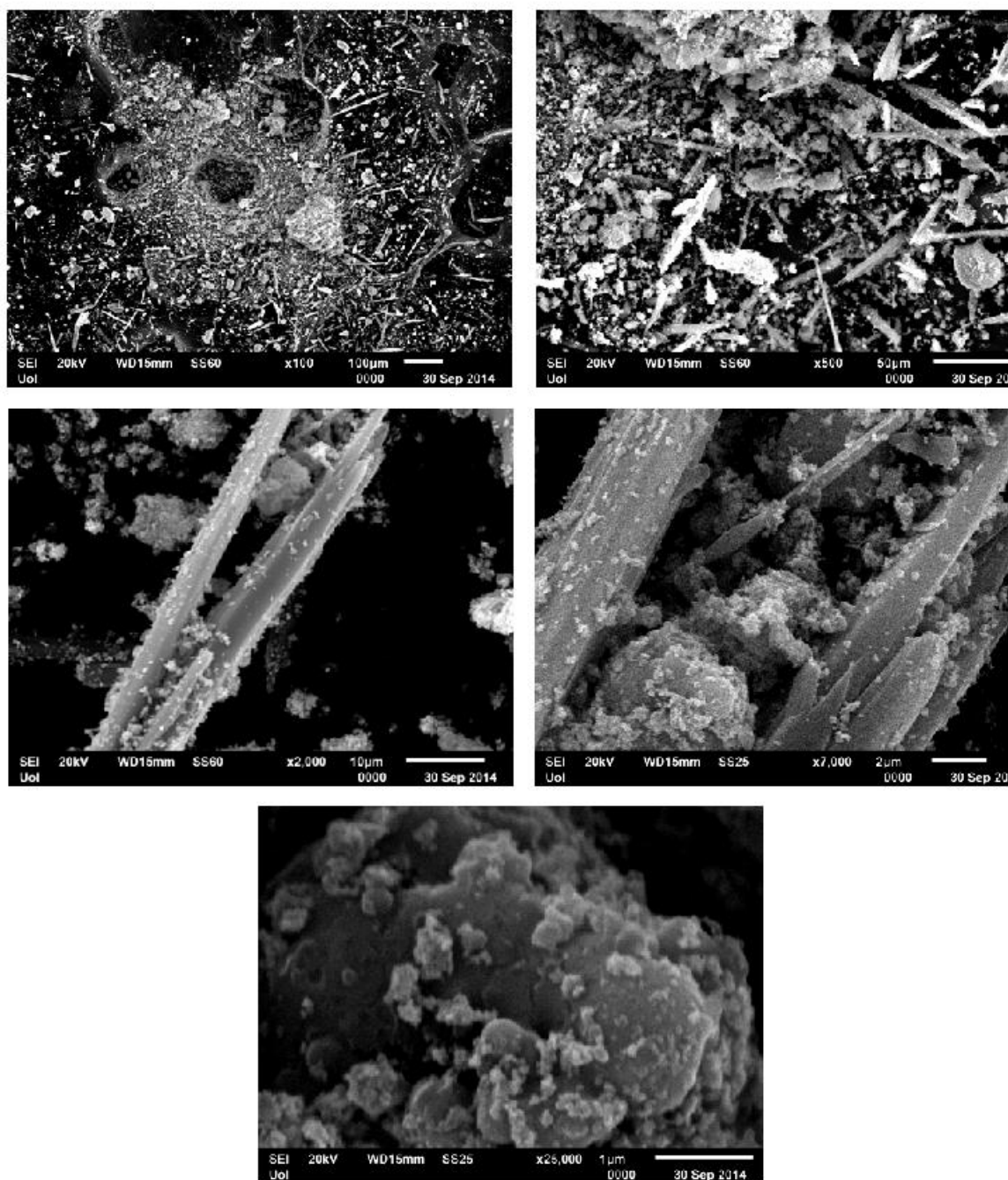
Εικόνα 7.31. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων *Pd/HAcPy4PyPiz* (b) σε μεγέθυνση x100, x500, x5.500 και x25.000.



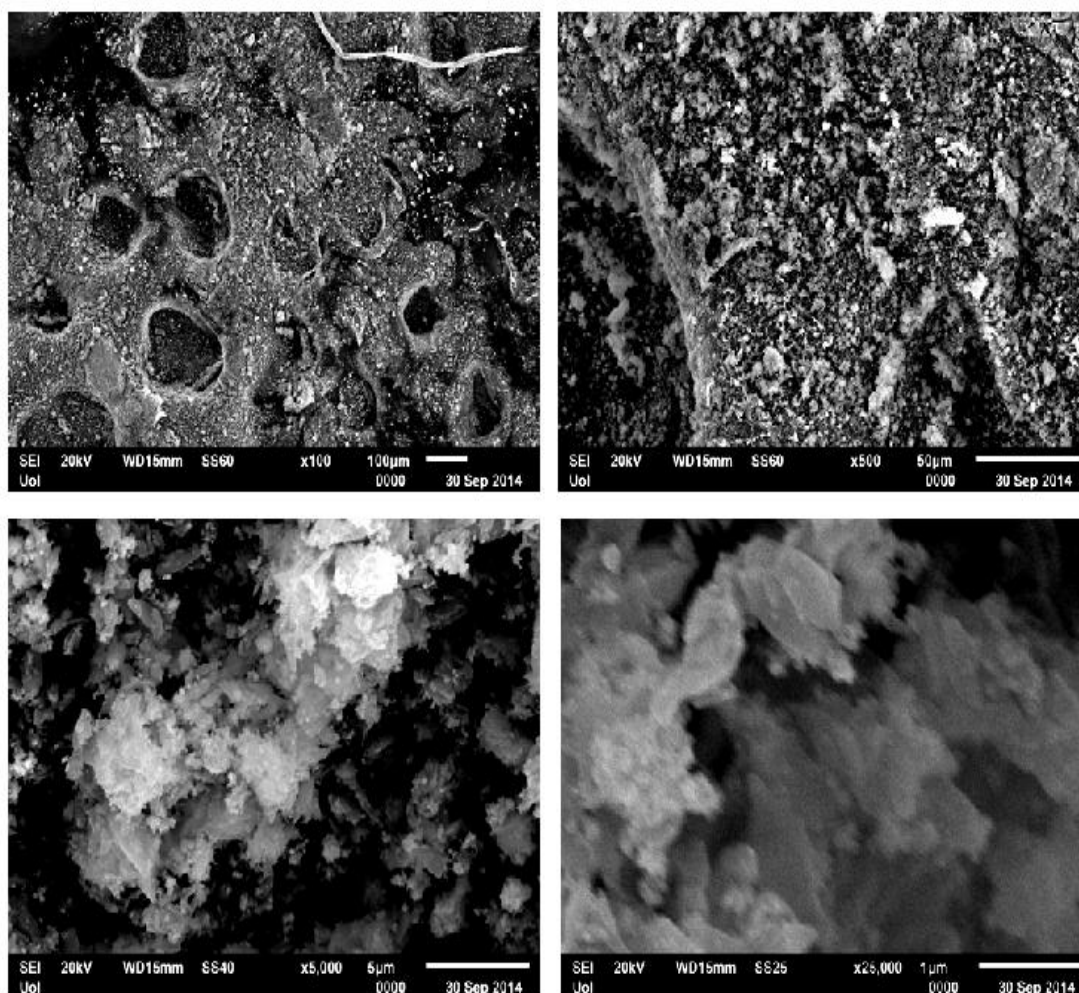
Εικόνα 7.32. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAcPipPheF (α) σε μεγέθυνση x1.000, x8.000 και x30.000.



Εικόνα 7.33. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAcPipPheF (b) σε μεγέθυνση x100, x500, x5.000 και x25.000.

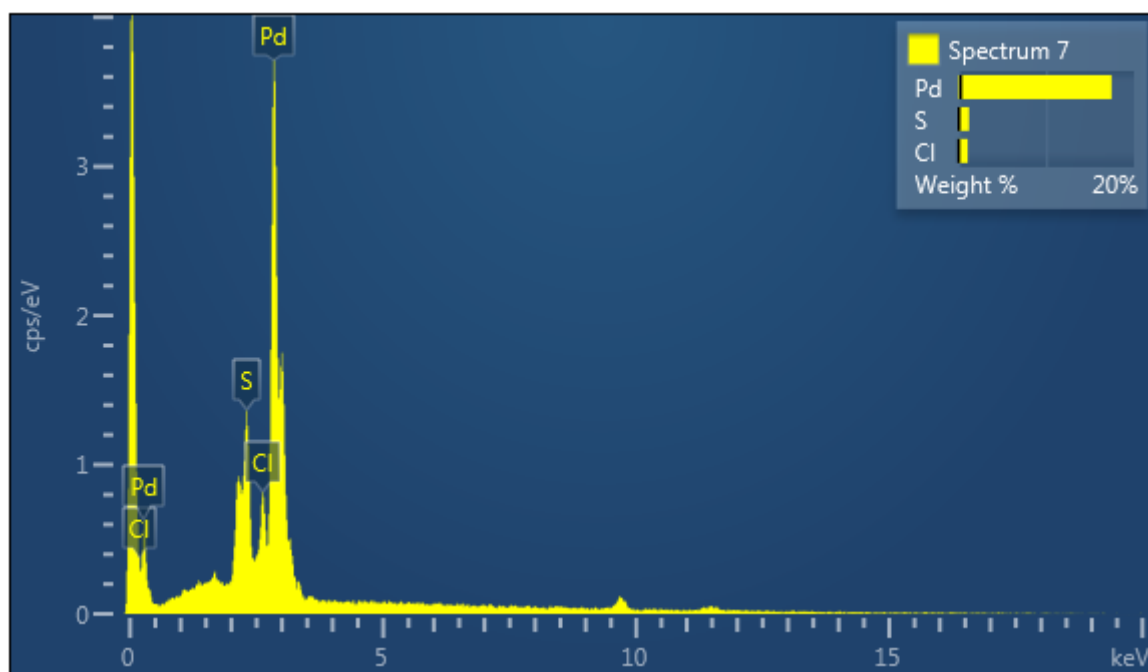


Εικόνα 7.34. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAchexim (α) σε μεγέθυνση x100, x500, x2.000, x7.000 και x25.000.

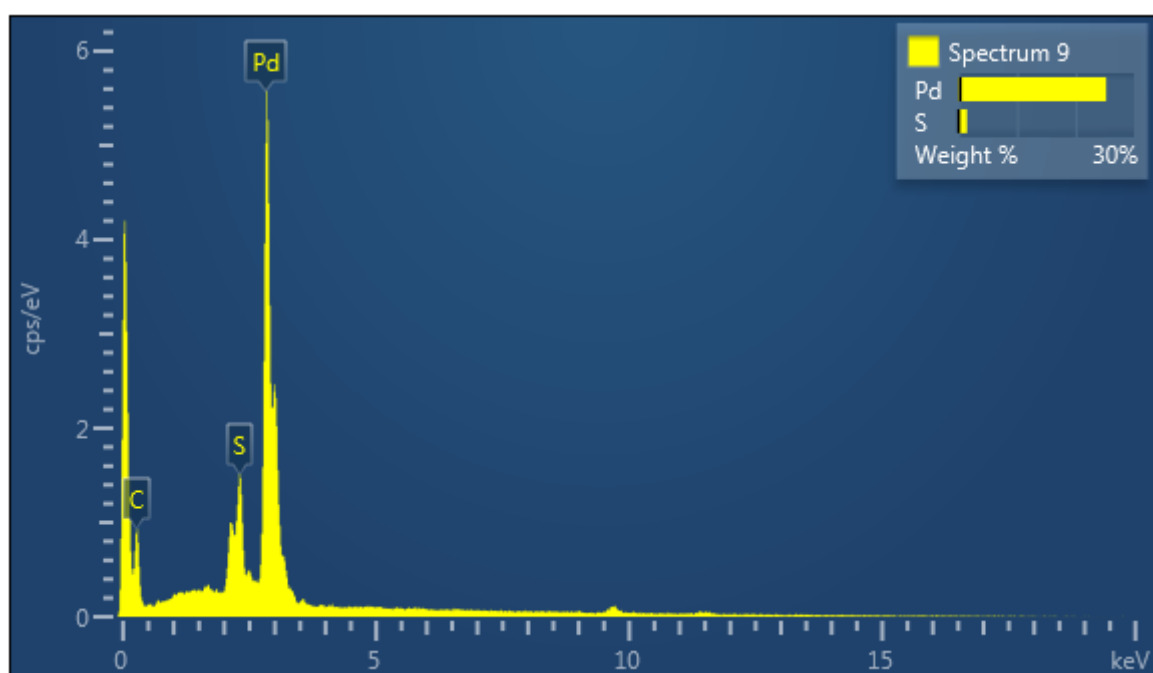


Εικόνα 7.35. Απεικόνιση των νανοσωματιδίων Pd/HAhexim (b) σε μεγέθυνση x100, x500, x5.000, και x25.000.

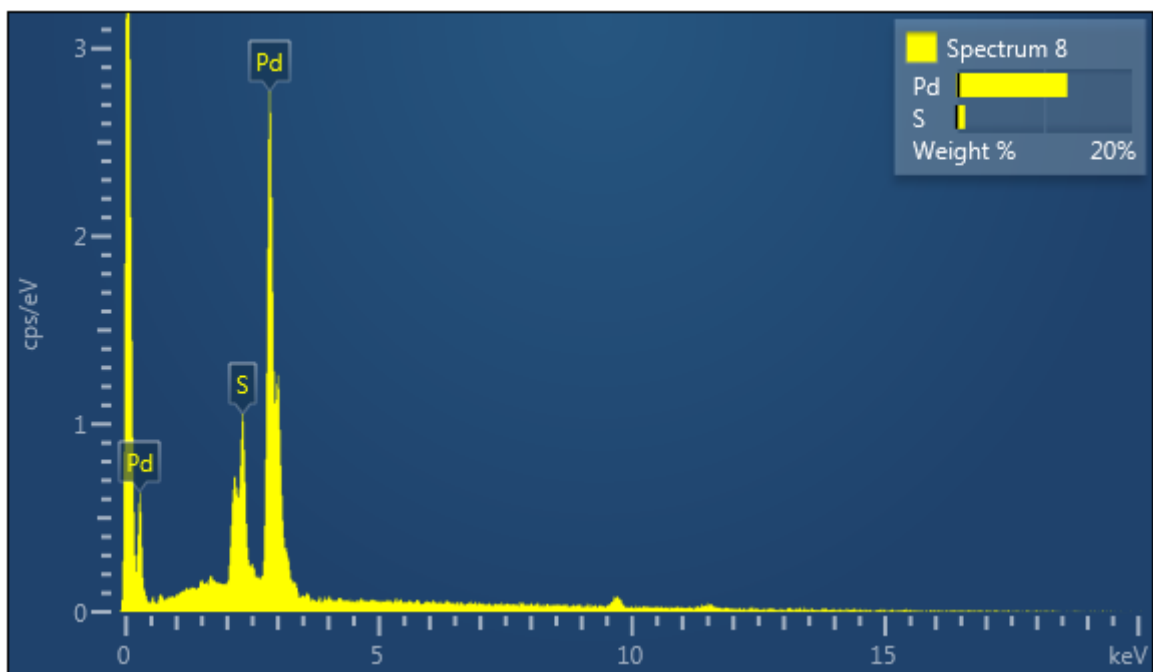
Κατά την λήψη των φωτογραφιών ηλεκτρονικής μικροσκοπίας έγινε και στοιχειακή ανάλυση EDS, κατά την οποία επιβεβαιώθηκε η παρουσία παλλαδίου και θείου, όπως φαίνεται από τις **Εικόνες 7.36 - 7.45**.



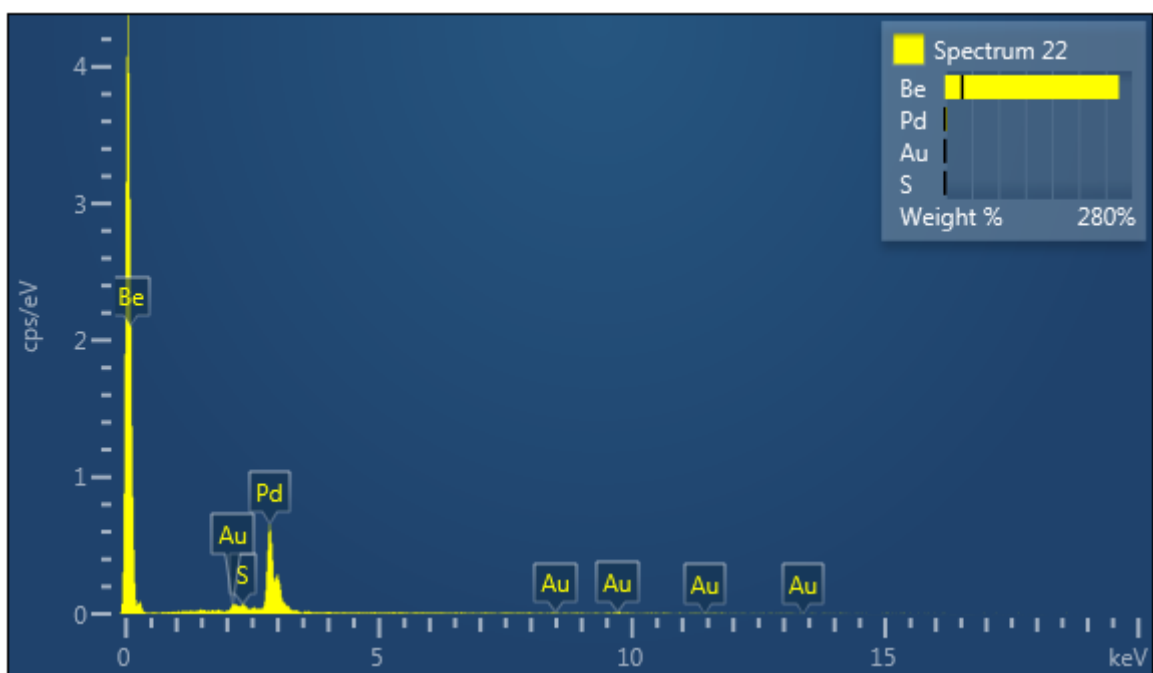
Εικόνα 7.36. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAc4Et(a) NPs, 16.



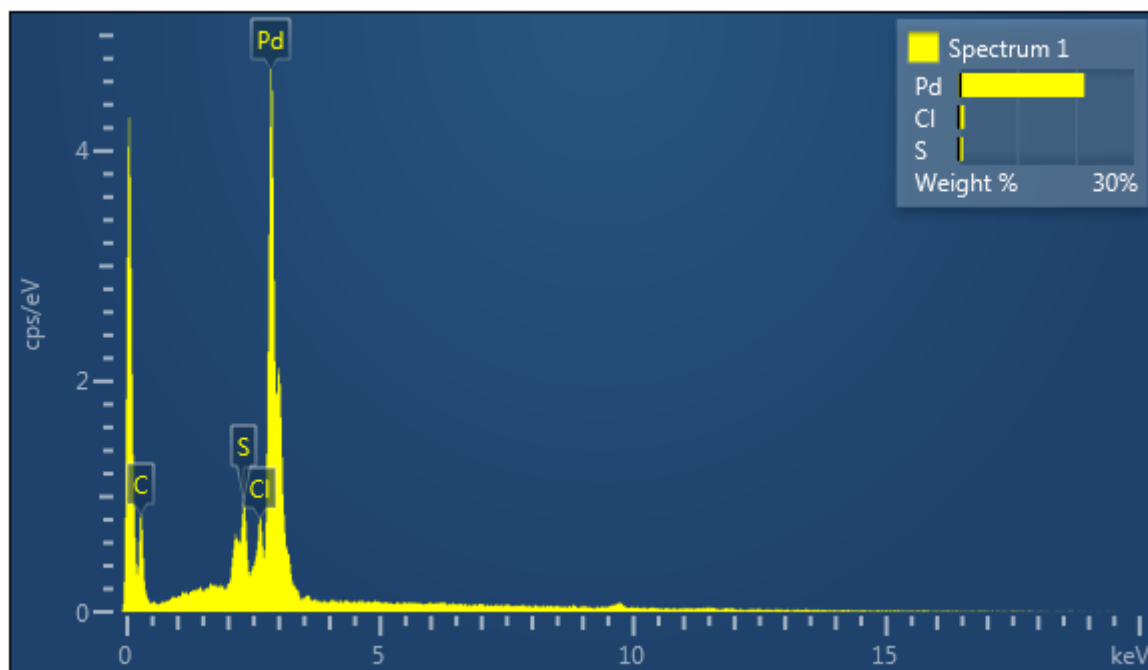
Εικόνα 7.37. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAc4Et(b) NPs, 17.



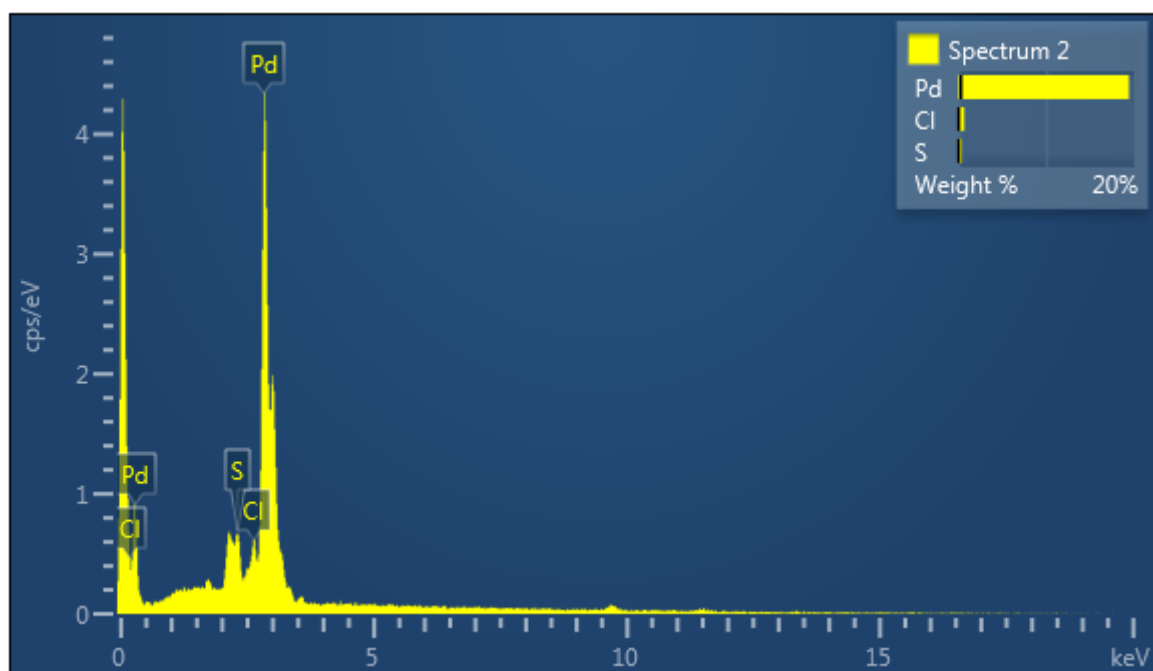
Εικόνα 7.38. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HFoPy4PyPiz(a) NPs, 18.



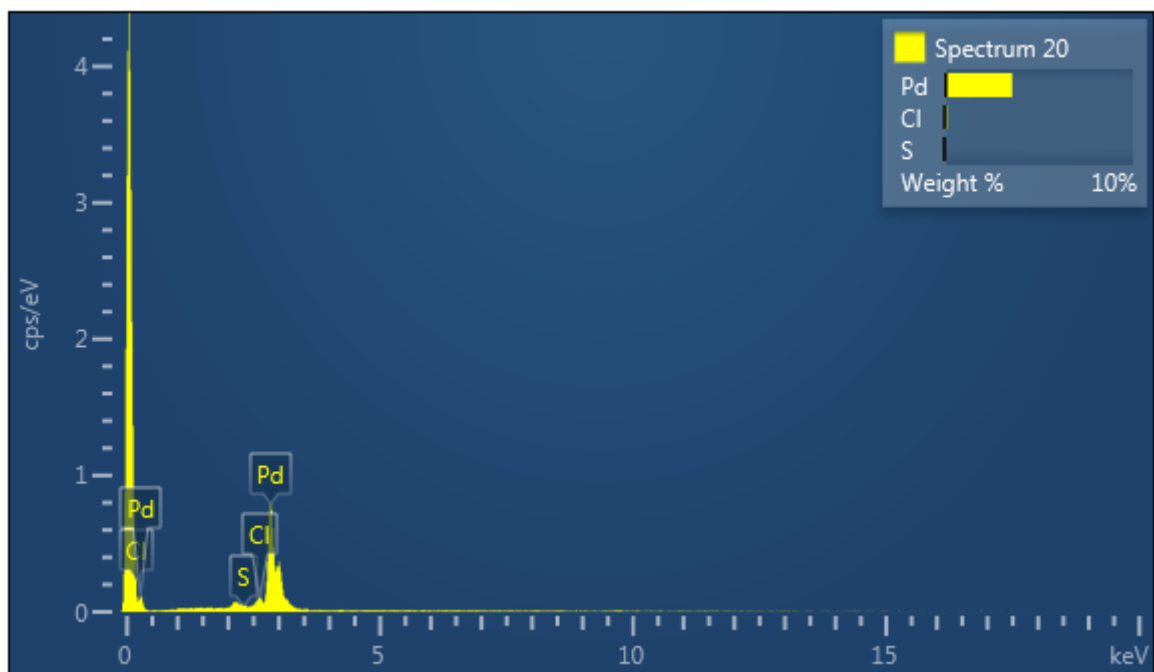
Εικόνα 7.39. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HFoPy4PyPiz(b) NPs, 19.



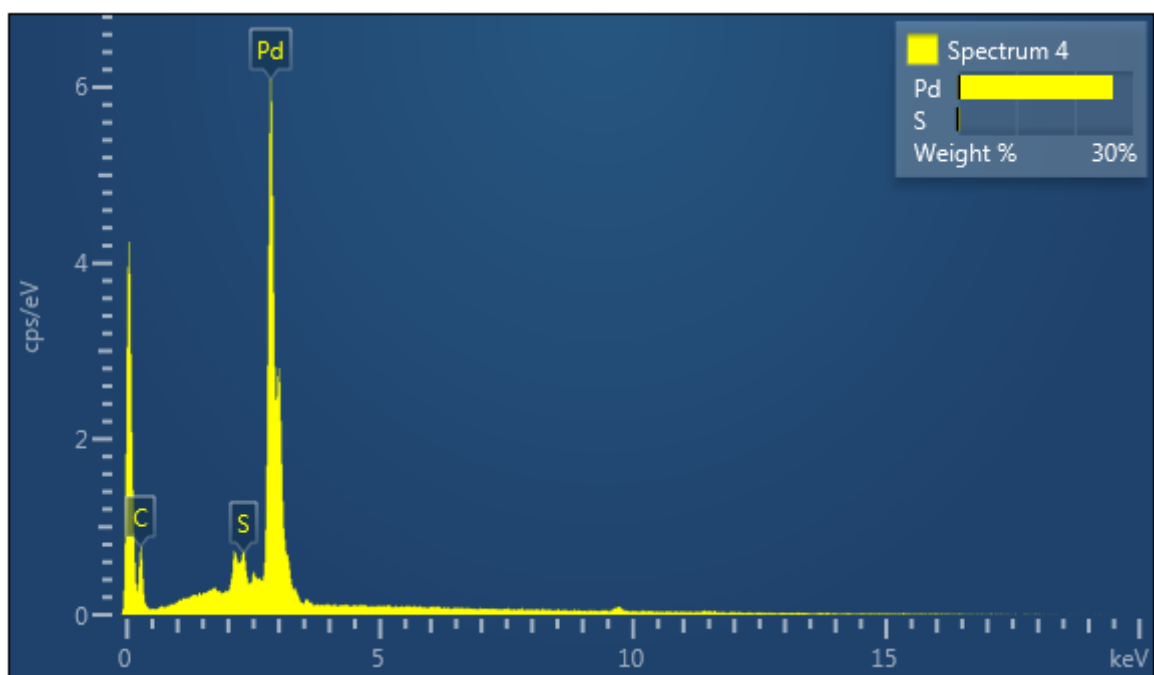
Εικόνα 7.40. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAcPy4PyPiz(a) NPs, 20.



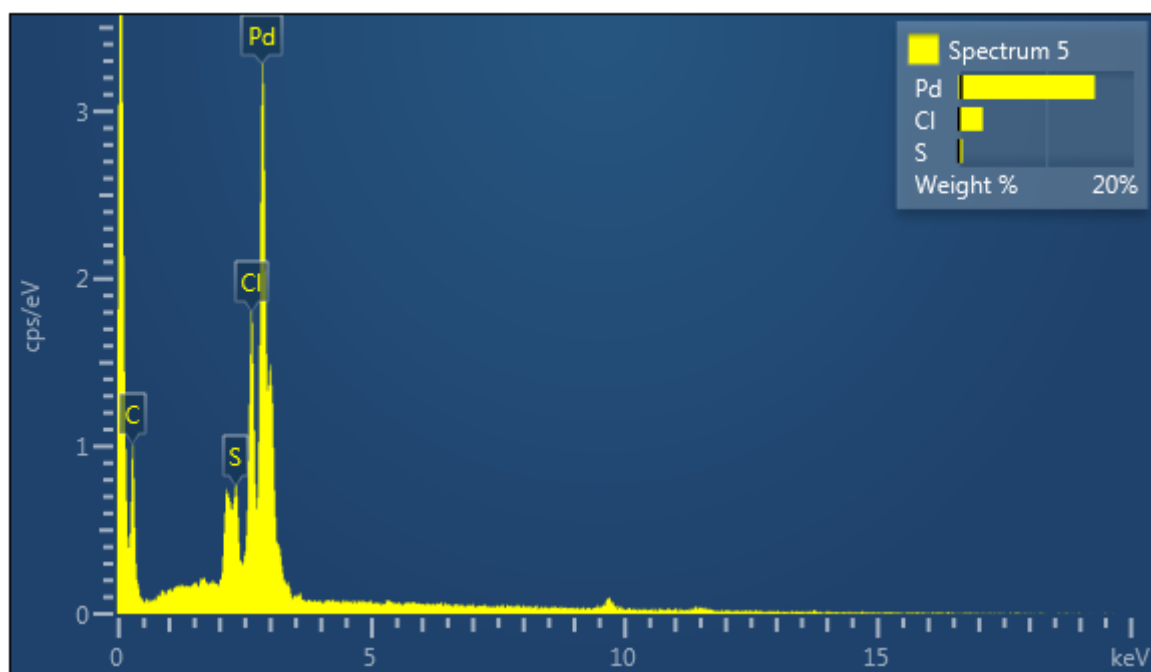
Εικόνα 7.41. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAcPy4PyPiz(b) NPs, 21.



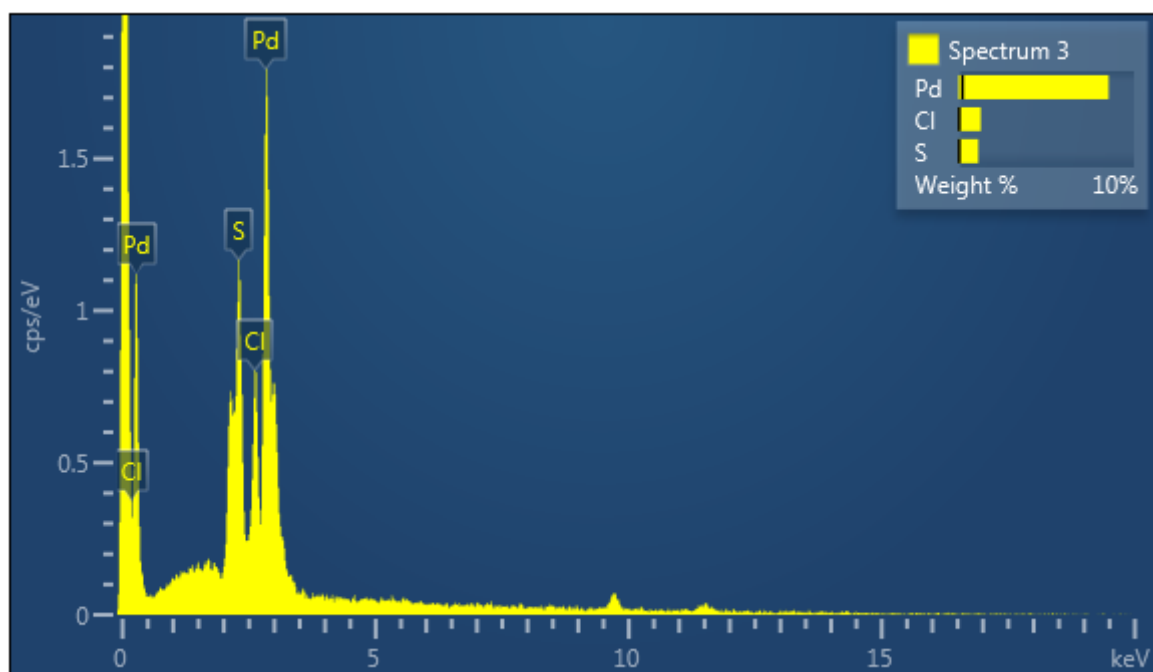
Εικόνα 7.42. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAcPipPheF(a) NPs, 22.



Εικόνα 7.43. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAcPipPheF(b) NPs, 23.



Εικόνα 7.44. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAchexim(a) NPs, 24.



Εικόνα 7.45. Διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης EDS των Pd/HAchexim(b) NPs, 25.

7.5. Συμπεράσματα

Πραγματοποιήθηκε σύνθεση δέκα διαφορετικών νανοσωματιδίων χρησιμοποιώντας θειοημικαρβαζόνες ως προστατευτικούς παράγοντες. Η χρήση των θειοημικαρβαζονών και η αναγωγή του παλλαδίου με υδραζίνη καθιστά τις αντιδράσεις πρωτότυπες, σε σχέση με αντίστοιχα νανοσωματίδια του παλλαδίου που χρησιμοποιούν PVP ως προστατευτικό παράγοντα και κιτρικό οξύ ή αιθυλενογλυκόλη ως αναγωγικό μέσο [17, 18]. Το μέγεθος των νεοσυντιθέμενων νανοσωματιδίων που υπολογίστηκε από τον τύπο του Scherrer ήταν αρκετά μικρό, με διάμετρο μόλις λίγων νανομέτρων. Τα νανοσωματίδια χαρακτηρίστηκαν με φυσικοχημικές και φασματοσκοπικές μεθόδους, με τις οποίες επιβεβαιώθηκε η σύνδεση του θείου των θειοημικαρβαζονών με το παλλάδιο σε όλα τα νανοσωματίδια. Η διαλυτότητα των νανοσωματιδίων σε DMSO ήταν ικανοποιητική και τα νανοσωματίδια δοκιμάστηκαν ως προς την αντικαρκινική τους δράση, *in vitro*, σε τέσσερις καρκινικές σειρές. Τα αποτελέσματα της κυτταροτοξικής δράσης παρουσιάζονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 9.

7.6. Βιβλιογραφία

- [1] D.L. Klayman, J.F. Bartosevich, T.S. Griffin, C.J. Mason, J.P. Scovill, 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones .1. New Class of Potential Anti-Malarial Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (1979) 855-862.
- [2] D. Kovala-Demertzi, A. Alexandratos, A. Papageorgiou, P.N. Yadav, P. Dalezis, M.A. Demertzis, Synthesis, characterization, crystal structures, in vitro and in vivo antitumor activity of palladium(II) and zinc(II) complexes with 2-formyl and 2-acetyl pyridine N(4)-1-(2-pyridyl)-piperazinyl thiosemicarbazone, *Polyhedron*, 27 (2008) 2731-2738.
- [3] T.P. Stanojkovic, D. Kovala-Demertzi, A. Primikyri, I. Garcia-Santos, A. Castineiras, Z. Juranic, M.A. Demertzis, Zinc(II) complexes of 2-acetyl pyridine 1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl thiosemicarbazone: Synthesis, spectroscopic study and crystal structures - Potential anticancer drugs, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104 (2010) 467-476.
- [4] D. Kovala-Demertzi, M.A. Demertzis, A. Castineiras, D.X. West, Palladium(II) complexes of 2-acetyl- and 2-formylpyridine 3-hexamethyleneiminyl-thiosemicarbazones; a synthetic, spectral and structural study, *Polyhedron*, 17 (1998) 3739-3745.
- [5] D. Kovala-Demertzi, A. Boccarelli, M.A. Demertzis, M. Coluccia, In vitro antitumor activity of 2-acetyl pyridine 4N-ethyl thiosemicarbazone and its platinum(II) and palladium(II) complexes, *Chemotherapy*, 53 (2007) 148-152.
- [6] A. Papageorgiou, Z. Iakovidou, D. Mourelatos, E. Mioglou, L. Boutis, A. Kotsis, D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, D.X. West, M.A. Demertzis, Antineoplastic and cytogenetic effects of complexes of Pd(II) with 4N-substituted derivatives of 2-acetylpyridine-thiosemicarbazone, *Anticancer Research*, 17 (1997) 247-251.
- [7] D. Kovala-Demertzi, P.N. Yadav, M.A. Demertzis, M. Coluccia, Synthesis, crystal structure, spectral properties and cytotoxic activity of platinum(II) complexes of 2-acetyl pyridine and pyridine-2-carbaldehyde N(4)-ethyl-thiosemicarbazones, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 78 (2000) 347-354.
- [8] D. Kovala-Demertzi, A. Papageorgiou, L. Papathanasis, A. Alexandratos, P. Dalezis, J.R. Miller, M.A. Demertzis, In vitro and in vivo antitumor activity of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones derived from 2-formyl and 2-acetyl pyridine and containing ring incorporated at N(4)-position: Synthesis, spectroscopic study and crystal structure of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones, potential anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (2009) 1296-1302.
- [9] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D.J. Schiffrin, R. Whyman, Synthesis of Thiol-Derivatized Gold Nanoparticles in a 2-Phase Liquid-Liquid System, *Journal of Chemical Society Chemical Communications*, (1994) 801-802.
- [10] J.P. Scovill, 1,1-Disubstituted-6-[1-(Arylethylidene)Amino]-2,5-Dithiobiureas, *Phosphorus Sulfur*, 61 (1991) 77-82.
- [11] D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, M.A. Demertzis, G. Valle, A. Papageorgiou, Palladium(II) complexes of 2-acetylpyridine N(4)-methyl, N(4)-ethyl and N(4)-phenyl-thiosemicarbazones. Crystal structure of chloro(2-acetylpyridine N(4)-methylthiosemicarbazone) palladium(II). Synthesis, spectral studies, in vitro and in vivo antitumor activity, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 68 (1997) 147-155.
- [12] Z.H. Zhang, Z.Y. Wang, Diatomite-supported Pd nanoparticles: An efficient catalyst for Heck and Suzuki reactions, *Journal of Organic Chemistry*, 71 (2006) 7485-7487.
- [13] B.D. Cullity, *Elements of X-ray Diffraction*, Addison Wesley, Massachusetts 1977.

- [14] J.I. Langford, Accuracy in Powder Diffraction II, NIST Spec. Publ, Gaithersburg, 1992.
- [15] R.W. Cheary, A.A. Coelho, Axial divergence in a conventional X-ray powder diffractometer. I. Theoretical foundations, *Journal of Applied Crystallography*, 31 (1998) 851-861.
- [16] D. Kovala-Demertzi, N. Kourkouvelis, K. Derlat, J. Michalak, F.J. Andreadaki, I.D. Kostas, Thiosemicarbazone-derivatised palladium nanoparticles as efficient catalyst for the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl bromides with phenylboronic acid, *Inorganic Chimica Acta*, 361 (2008) 1562-1565.
- [17] A.B. Patil, D.S. Patil, B.M. Bhanage, Selective and efficient synthesis of decahedral palladium nanoparticles and its catalytic performance for Suzuki coupling reaction, *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, 365 (2012) 146-153.
- [18] A.B. Patil, B.M. Bhanage, Solar energy assisted synthesis of palladium nanoplates and its application in 2-phenoxy-1,1'-biphenyls and N,N-dimethyl-[1,1'-biphenyl] derivatives synthesis, *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, 379 (2013) 30-37.
- [19] A.B. Patil, B.M. Bhanage, Solar Energy Assisted Starch-Stabilized Palladium Nanoparticles and Their Application in C-C Coupling Reactions, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13 (2013) 5061-5068.
- [20] D. Gupta, D. Dutta, M. Kumar, P.B. Barman, C.K. Sarkar, S. Basu, S.K. Hazra, A low temperature hydrogen sensor based on palladium nanoparticles, *Sensor and Actuators B-Chemical*, 196 (2014) 215-222.
- [21] Y. Li, Y. Dai, Z.Y. Yang, T.R. Li, Controllable synthesis of palladium nanoparticles and their catalytic abilities in Heck and Suzuki reactions, *Inorganic Chimica Acta*, 414 (2014) 59-62.
- [22] C. Diaz-Guerra, A. Montone, J. Piqueras, F. Cardellini, Structural and cathodoluminescence study of mechanically milled silicon, *Semiconductor Science and Technology*, 17 (2002) 77-82.

Κεφάλαιο 8
Κατάλυση της κινναμωμικής
αλδεΐδης

8.1 Εφαρμογές των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου στην υδρογόνωση της trans-κινναμωμικής αλδεΐδης

Η καταλυτική δράση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με υποκατάστατη το 3'--θειοδιπροπιονικό οξύ (Pt/TDPC NPs) εξετάστηκε ως προς την υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης (CALD), σε χαλύβδινο αυτόκλειστο αντιδραστήρα υψηλής πίεσης (**Εικόνα 8.1**). Ορισμένα από τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Τα πειραματικά αποτελέσματα προήλθαν από την ανάλυση των προϊόντων με τις φασματοσκοπικές μεθόδους NMR, GC και GC-MS.



Εικόνα 8.1. Αυτόκλειστος αντιδραστήρας υψηλής πίεσης.

Η κατάλυση πραγματοποιήθηκε σε αιθανόλη, με γραμμομοριακή αναλογία Pt NPs/CALD ίση με 1:100, σε 30 ή 60 °C υπό πίεση 30 bar υδρογόνου. Από τις τιμές του

πίνακα προκύπτουν άμεσα οι ακόλουθες παρατηρήσεις: Σε όλα τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν και για υψηλές αποδόσεις υδρογόνωσης, η υδρογόνωση ήταν ιδιαίτερα εκλεκτική ως προς τον δεσμό C=O και τον σχηματισμό της κινναμωμικής αλκοόλης (CALH) ως κύριο προϊόν. Τόσο στα πειράματα όπου η μετατροπή του υποστρώματος ήταν αρκετά μεγάλη όσο και σε αυτά που ήταν χαμηλότερη. Επίσης σχηματίζονται η υδροκινναμωμική αλδεΐδη (HCALD) (σε μερικά πειράματα) και η υδροκινναμωμική αλκοόλη (HCALH). Ο σχηματισμός ακεταλών, αιθέρων ή άλλων παραπροϊόντων περιορίζεται σε λιγότερο από 1% ή δεν σχηματίζονται καθόλου παραπροϊόντα, όπως ανιχνεύθηκε από το ^1H NMR και το GC-MS.

Πίνακας 8.1. Υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης καταλύομενη από νανοσωματίδια λευκοχρύσου (Pt/TDPC).^a

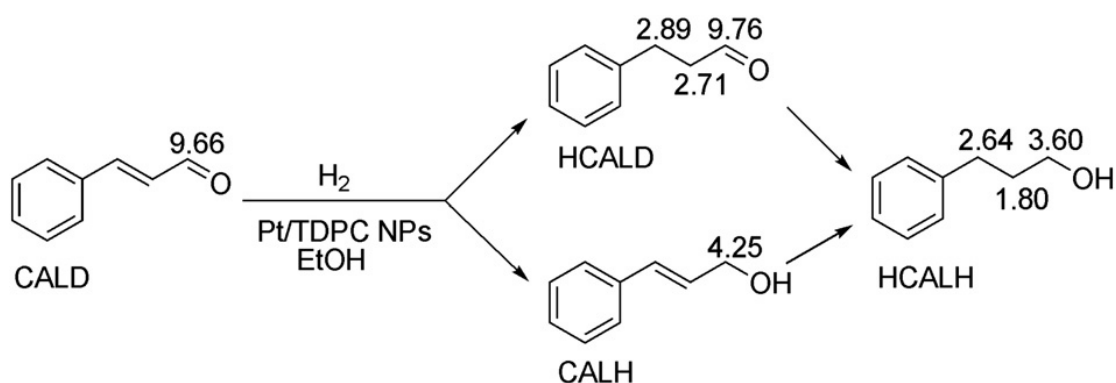
Πείραμα	Θερμοκρασία T (°C)	Χρόνος (h)	Μετατροπή Υποστρώματος (%) ^b	TON/TOF (h ⁻¹) ^c	Εκλεκτικότητα (%) ^b CALH/HCALD/HCALH
1	60	12	>99	99/8.3	77:-:23
2	60	6	96	96/16.0	79:6:15
3	30	6	87	87/14.5	82:7:11
4	30	12	>99(κύκλος 1) 98(κύκλος 2) 95(κύκλος 3)	99/8.3 98/8.2 95/7.9	83:-:17(κύκλος 1) 83/4/13(κύκλος 2) 78/7/15(κύκλος 3)

^a Συνθήκες αντίδρασης: Pt/CALD μοριακή αναλογία = 1:100; EtOH; P(H₂) = 30 bar.

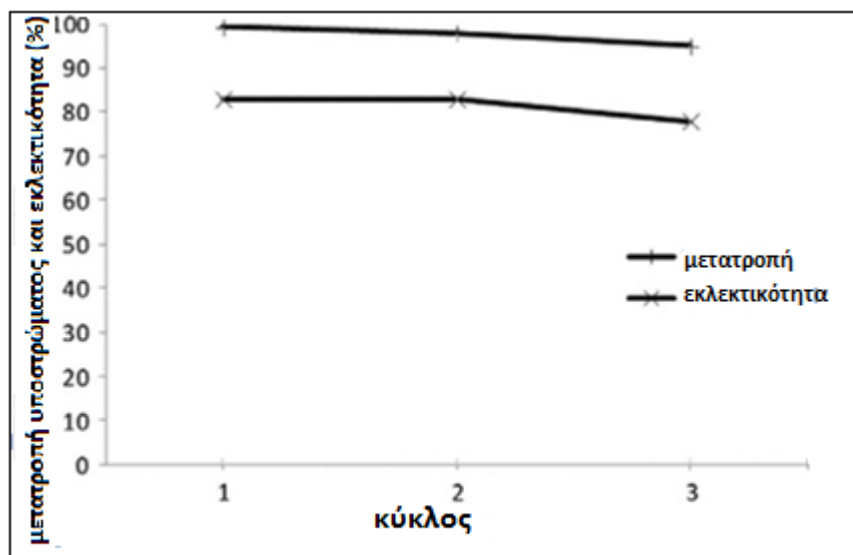
^b Προσδιοριζόμενη από τη φασματοσκοπία ^1H NMR.

^c TON= moles CALD που μετασχηματίζονται ανά mol Pt, TOF= moles CALD που μετασχηματίζονται ανά mole Pt ανά ώρα.

Καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται από τους 30 στους 60 °C, η μετατροπή του υποστρώματος (CALD) αυξάνεται σε χρόνο αντίδρασης 6 h, ενώ η εκλεκτικότητα για την CALH μειώνεται ελάχιστα, καθώς ένα ποσοστό της CALH υδρογονώνεται περαιτέρω σε HCALH (πειράματα 3,2). Μετά από 12 ώρες στους 30 °C, η μετατροπή του υποστρώματος ήταν ποσοτική παρουσιάζοντας 83% εκλεκτικότητα για την CALH (πείραμα 4).



Επιπλέον, εξετάστηκε η δυνατότητα ανακύκλωσης του καταλύτη για τρεις κύκλους (Εικόνα 8.2). Μετά από κάθε κύκλο, το αυτόκλειστο μαζί με το μίγμα της αντίδρασης, ψύχεται με υδατόλουτρο πάγου-νερού, το υπερκείμενο διάλυμα συλλέγεται και αναλύεται με τεχνικές GC, GC-MS και ¹H NMR, ενώ το απομένον, στο οποίο περιέχεται ο νανοκαταλύτης, ξηραίνεται υπό κενό και χρησιμοποιείται για τον επόμενο κύκλο με μικρές μόνο απώλειες σε δραστηριότητα και εκλεκτικότητα (πείραμα 4).



Εικόνα 8.2. Μετατροπή υποστρώματος (CALD) και εκλεκτικότητα προς CALH κατά την ανακύκλωση του καταλύτη.

Δεδομένου ότι η κατάλυση διεξήχθη με μία αναλογία Pt NPs / CALD 1:100 υπό συνθήκες πίεσης 30 bar υδρογόνου δίνοντας TOFs έως 16 h^{-1} , δεν πρέπει να θεωρηθεί η δραστηριότητα είναι τόσο υψηλή όπως κάποιων άλλων εξαιρετικά δραστικών Pt NPs που χρησιμοποιούνται στην υδρογόνωση των α-και β-ακόρεστων αλδευδών [1-3]. Για παράδειγμα, μη υποστηριζόμενα (unsupported) νανοσωματίδια Pt/PVP/ FeCl_3 έδωσαν TOF 188 h^{-1} για υδρογόνωση της CALD σε πίεση 40 bar υδρογόνου. Ωστόσο, τόσο η δραστηριότητα όσο και η εκλεκτικότητα για CALH ήταν δραματικά μειωμένη, χωρίς το μεταλλικό κατιόν ως υποκινητή [4, 5]. Σε σύγκριση με τα νανοσωματίδια Pt/TDPC που χρησιμοποιήσαμε ως καταλύτη, αρκετά υποστηριζόμενα νανοσωματίδια επιτυγχάνουν υψηλότερη δραστηριότητα, όπως τα Pt / CTA / montmorillonite, με TOF 130 h^{-1} υπό πίεση

5 bar υδρογόνου [6], και τα διμεταλλικά νανοσωματίδια Pt-Ru σε νανοσωλήνες άνθρακα με TOFs έως 356 h^{-1} σε 20 bar υδρογόνου [7]. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί ότι, παρότι η πλειοψηφία των μη υποστηριζόμενων μονομεταλλικών νανοσωματιδίων χωρίς υποκινητή παρουσιάζει υψηλότερη εκλεκτικότητα σε αντιδράσεις υδρογόνωσης C=C παρέχοντας την κορεσμένη αλδεύδη, σε μια πλήρη μετατροπή του υποστρώματος τα νανοσωματίδια που συνθέσαμε (Pt / TDPC) εμφανίζουν συγκρίσιμη ή κάπως χαμηλότερη εκλεκτικότητα προς το σχηματισμό της ακόρεστης αλκοόλης, απ' ότι άλλα εξαιρετικά εκλεκτικά συστήματα [4-15]. Η σταθερότητα των νανοσωματιδίων Pt / TDPC λόγω του ομοιόμορφου σχηματισμού σφαιρικών συσσωματωμάτων με σχετικά μεγάλο μέγεθος θα μπορούσε να οδηγήσει σε στερεοχημικούς περιορισμούς για την προσέγγιση του δεσμού C=C, σε αντίθεση με τον δεσμό C=O, και ως εκ τούτου θα μπορούσε να συμβάλει στην εκλεκτική υδρογόνωση C=O.

8.2 Βιβλιογραφία

- [1] P. Gallezot, D. Richard, Selective hydrogenation of alpha,beta-unsaturated aldehydes, *Catalysis Reviews*, 40 (1998) 81-126.
- [2] P. Maki-Arvela, J. Hajek, T. Salmi, D.Y. Murzin, Chemoselective hydrogenation of carbonyl compounds over heterogeneous catalysts, *Applied Catalysis A - General*, 292 (2005) 1-49.
- [3] Y. Yuan, S.Y. Yao, M.N. Wang, S.J. Lou, N. Yan, Recent Progress in Chemoselective Hydrogenation of alpha,beta-Unsaturated Aldehyde to Unsaturated Alcohol Over Nanomaterials, *Current Organic Chemistry*, 17 (2013) 400-413.
- [4] W.W. Yu, H.F. Liu, Singular modification effects of metal cations and metal complex ions on the catalytic properties of metal colloidal nanocatalysts, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 243 (2006) 120-141.
- [5] W.Y. Yu, H.F. Liu, M.H. Liu, Q. Tao, Selective hydrogenation of alpha,beta-unsaturated aldehyde to alpha,beta-unsaturated alcohol over polymer-stabilized platinum colloid and the promotion effect of metal cations, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 138 (1999) 273-286.
- [6] D. Manikandan, D. Divakar, T. Sivakumar, Utilization of clay minerals for developing Pt nanoparticles and their catalytic activity in the selective hydrogenation of cinnamaldehyde, *Catalysis Communications*, 8 (2007) 1781-1786.
- [7] J. Teddy, A. Falqui, A. Corrias, D. Carta, P. Lecante, I. Gerber, P. Serp, Influence of particles alloying on the performances of Pt-Ru/CNT catalysts for selective hydrogenation, *Journal of Catalysis*, 278 (2011) 59-70.
- [8] J. Hajek, P. Kacer, V. Hulinsky, L. Cervený, D.Y. Murzin, High-selectivity hydrogenation of cinnamaldehyde over platinum supported on aluminosilicates, *Research Chemical Intermediates*, 32 (2006) 795-816.
- [9] G. Szollosi, B. Torok, L. Baranyi, M. Bartok, Chemoselective hydrogenation of cinnamaldehyde to cinnamyl alcohol over Pt/K-10 catalyst, *Journal of Catalysis*, 179 (1998) 619-623.
- [10] A.K. Prashar, S. Mayadevi, R.N. Devi, Effect of particle size on selective hydrogenation of cinnamaldehyde by Pt encapsulated in mesoporous silica, *Catalysis Communications*, 28 (2012) 42-46.
- [11] L. Zhao, X.S. Xu, K.C. Zhang, X.H. Yan, Selective Hydrogenation of Cinnamaldehyde with Efficient Assembled Pt-Fe/C Catalysts, *Acta Physico-Chimica Sinica*, 28 (2012) 923-927.
- [12] W.O. Oduro, N. Cailuo, K.M.K. Yu, H.W. Yang, S.C. Tsang, Geometric and electronic effects on hydrogenation of cinnamaldehyde over unsupported Pt-based nanocrystals, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13 (2011) 2590-2602.
- [13] Y. Li, Z.G. Li, R.X. Zhou, Bimetallic Pt-Co catalysis on carbon nanotubes for the selective hydrogenation of cinnamaldehyde to cinnamyl alcohol: Preparation and characterization, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical*, 279 (2008) 140-146.
- [14] E. Castillejos, P.J. Debouttiere, L. Roiban, A. Solhy, V. Martinez, Y. Kihn, O. Ersen, K. Philippot, B. Chaudret, P. Serp, An Efficient Strategy to Drive Nanoparticles into Carbon Nanotubes and the Remarkable Effect of Confinement on Their Catalytic Performance, *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (2009) 2529-2533.

[15] H. Vu, F. Goncalves, R. Philippe, E. Lamouroux, M. Corrias, Y. Kihn, D. Plee, P. Kalck, P. Serp, Bimetallic catalysis on carbon nanotubes for the selective hydrogenation of cinnamaldehyde, *Journal of Catalysis*, 240 (2006) 18-22.

Κεφάλαιο 9

In vitro κυτταροτοξική δράση

9.1 Γενικά

Τα νανοσωματίδια ψευδαργύρου, λευκοχρύσου και παλλαδίου που συντέθηκαν κατά την υλοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, εξετάστηκαν ως προς την αντικαρκινική δράση τους έναντι των τεσσάρων καρκινικών σειρών που διαθέτει το εργαστήριό μας. Οι καρκινικές σειρές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: η T24 που προέρχεται από κύτταρα της ουροδόχου κύστης, η MCF7 από καρκινικά κύτταρα του μαστού, η A549 από καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα και η L929 που προέρχεται από ινοβλάστες ποντικού από συνδετικό ιστό κλωνοποιημένα από το στέλεχος L. Οι κυτταρικές σειρές που χρησιμοποιήσαμε προέρχονται από την τράπεζα κυτταρικών σειρών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ο λευκόχρυσος είναι ένα μη ενδογενές βαρύ τοξικό μέταλλο, του οποίου για μεγάλο χρονικό διάστημα ήταν μείζονος σημασίας για τη θεραπεία του καρκίνου. Το *cis-Diamminedichloroplatinum (cis-platin)* χρησιμοποιείται ευρέως, ενώ παράγωγά του όπως το *iproplatin* και το *carboplatin* έχουν δοκιμαστεί κλινικά. Ο συνδυασμός των θειοσεμικαρβαζονών με το παλλάδιο (II) έχει συνεργιστική δράση στην αναστολή της ανάπτυξης όγκων και μπορεί να οδηγήσει σε αξιοσημείωτα αποτελέσματα κατά του καρκίνου σε αγωγές χημειοθεραπείας [1-7]. Ο ψευδάργυρος αποτελεί το δεύτερο σημαντικό ιχνοστοιχείο στον ανθρώπινο οργανισμό μετά το σίδηρο. Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος στην ανάπτυξη του οργανισμού και παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορα βιολογικά συστήματα και αποτελεί βασικό συμπράγοντα για πολλές κυτταρικές διεργασίες. Επίσης, είναι κυτταροπροστατευτικός και καταστέλλει αποπτωτικά μονοπάτια, ενώ παίζει σημαντικό ρόλο και στον εγκέφαλο ως νευροτροποποιητής [8-10].

9.2. *In vitro* κυτταροτοξική δράση

Τα νανοσωματίδια εξετάστηκαν ως προς την κυτταροτοξική τους δραστηριότητα, *in vitro*, έναντι των τεσσάρων κυτταρικών σειρών που προαναφέρθηκαν. Τα αποτελέσματα εκφράζονται με την τιμή **ID₅₀ ±SD**, που εκφράζει την δόση της ουσίας σε µg/ml που επιφέρει αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων κατά 50% σε σύγκριση με κύτταρα που δεν εκτέθηκαν στην ουσία ± την τυπική απόκλιση. Η αξιολόγηση της κυτταροτοξικής δράσης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο MTT για την κυτταρική σειρά T24 και με τη μέθοδο SRB για τις υπόλοιπες κυτταρικές σειρές.

9.2.1. *In vitro* κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων λευκόχρυσου

Τα νανοσωματίδια λευκόχρυσου εξετάστηκαν για την κυτταροτοξική τους δράση στις τέσσερις καρκινικές σειρές. Πρόκειται για νανοσωματίδια λευκόχρυσου με διαφορετικούς σταθεροποιητές. Τα αποτελέσματα της δράσης τους φαίνονται στον **Πίνακα 9.1**.

Πίνακας 9.1. Κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων λευκόχρυσου.

	Pt NPs	MCF7	A549	T24	L929
1.	Pt/TDPC	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml
2.	Pt/TDG	>100 µg/ml	>100 µg/ml	27±6.56 µg/ml	>100 µg/ml
3.	Pt/TGA	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml
4.	Pt/2MPy	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	75±3.61 µg/ml
5.	Pt/2MPm	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	87.33±2.89 µg/ml
6.	Pt/AHMP	>100 µg/ml	>100 µg/ml	85.33±9.07 µg/ml	>100 µg/ml
7.	Pt/MMI	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 9.1**, τα νανοσωματίδια λευκόχρυσου δεν επέδειξαν καμία κυτταροτοξική δράση έναντι των κυτταρικών σειρών MCF7 και A549. Τα νανοσωματίδια λευκόχρυσου **2** και **6** αποδείχτηκαν αποτελεσματικά έναντι των καρκινικών κυττάρων T24, με καλύτερη δράση να έχουν τα νανοσωματίδια **2**, που σημειώνονται με σκούρο πράσινο χρώμα. Στην κυτταρική σειρά L929 ικανοποιητικά αποτελέσματα είχαν τα νανοσωματίδια **4** και **5**.

Αν και τα νανοσωματίδια λευκόχρυσου στο σύνολό τους δεν είχαν ικανοποιητική κυτταροτοξική δράση, τα αποτελέσματα για τα τέσσερα εξ αυτών κρίνονται ικανοποιητικά και ελπιδοφόρα. Συγκεκριμένα, για τα νανοσωματίδια λευκοχρύσου με σταθεροποιητή το TDG, η δόση που απαιτείται για να θανατώσει το 50% των κυττάρων T24 υπολογίστηκε $27 \pm 6.56 \mu\text{g/ml}$.

9.2.2. In vitro κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου

Μολονότι στο εργαστήριο συντέθηκαν νανοσωματίδια ψευδαργύρου με πολλούς διαφορετικούς σταθεροποιητές, μόνο τα νανοσωματίδια ψευδαργύρου ZnS/TDPC, εξετάστηκαν σε κύτταρα *in vitro*. Το γεγονός ότι οι υπόλοιπες ουσίες παρουσίαζαν πολύ μικρή διαλυτότητα - ή και καθόλου, στο νερό καθώς και στους οργανικούς διαλύτες, αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα για την εξέταση της κυτταροτοξικής τους δράσης.

Πίνακας 9.2. Κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου.

	ZnS NPs	MCF7	A549	T24	L929
	TDPC	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml
8.	ZnS /TDPC	17.33±1.15 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml	44.25±1.5 µg/ml

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 9.2**, τα νανοσωματίδια ψευδαργύρου επέδειξαν κυτταροτοξική δράση στις δύο από τις τέσσερις κυτταρικές σειρές. Συγκεκριμένα, η κυτταροτοξική τους δράση αφορά τις σειρές MCF7 και L929, με καλύτερα αποτελέσματα στη σειρά καρκινικών κυττάρων του μαστού (MCF7). Η δόση της ουσίας υπολογίστηκε, για αυτή την κυτταρική σειρά, σε 17.33 ± 1.15 µg/ml.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε εξέταση του υποκαταστάτη και στις τέσσερις κυτταρικές σειρές. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κυτταροτοξική δράση σε καμία κυτταρική σειρά, ακόμα και όταν δοκιμάστηκε σε συγκέντρωση 100µg/ml.

9.2.3. In vitro κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων παλλαδίου

Τα νανοσωματίδια παλλαδίου εξετάστηκαν επίσης ως προς την κυτταροτοξική τους δράση έναντι των παραπάνω κυτταρικών σειρών. Σε όλα τα νανοσωματίδια παλλαδίου χρησιμοποιήθηκαν ως σταθεροποιητές, θειοσεμικαρβαζόνες. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 9.3**.

Πίνακας 9.3. Κυτταροτοξική δράση των νανοσωματιδίων παλλαδίου.

	Pd NPs	MCF7	A549	T24	L929
16.	Pd/ HAc4Et(a)	31.67±3.21 μg/ml	>100 μg/ml	20±0 μg/ml	32.33±0.58 μg/ml
17.	Pd/ HAc4Et(b)	45.75±2.75 μg/ml	>100 μg/ml	21±2.65 μg/ml	21±2.65 μg/ml
18.	Pd/ HFoPy4PyPiz(a)	>100 μg/ml	>100 μg/ml	0.42±0.04 μg/ml	21.66±3.51 μg/ml
19.	Pd/ HFoPy4PyPiz(b)	>100 μg/ml	>100 μg/ml	0.71±0.36 μg/ml	>100 μg/ml
20.	Pd/ HAcPy4PyPiz(a)	25±2.65 μg/ml	>100 μg/ml	2.29±0.07 μg/ml	7.66±0.58 μg/ml
21.	Pd/ HAcPy4PyPiz(b)	>100 μg/ml	>100 μg/ml	4.66±0.70 μg/ml	51.66±4.04 μg/ml
22.	Pd/ HAcPipPheF(a)	22.75±2.63 μg/ml	88.5±0.58 μg/ml	0.122±0.02 μg/ml	32.66±4.04 μg/ml
23.	HAcPipPheF(b)	45.33±8.74 μg/ml	>100 μg/ml	2.09±0.22 μg/ml	>100 μg/ml
24.	Pd/ HAchexim(a)	39.5±8.54 μg/ml	>100 μg/ml	0.58±0.03 μg/ml	6.9±0.17 μg/ml
25.	Pd/ HAchexim(b)	36±6.08 μg/ml	96.33±0.58 μg/ml	4.93±1.40 μg/ml	35.25±2.75 μg/ml

Τα νανοσωματίδια παλλαδίου παρουσιάζουν στο σύνολό τους κυτταροτοξική δράση έναντι της κυτταρικής σειράς T24, με καλύτερη αυτή του Pd/ HAcPipPheF(a) 22, για το οποίο η δόση είναι μόλις 0.122±0.02 μg/ml. Ωστόσο, η πλειοψηφία των νανοσωματιδίων επέδειξε άριστα αποτελέσματα με δόση ουσίας μικρότερη των 5 μg/ml. Στην κυτταρική σειρά L929 η βέλτιστη τιμή επετεύχθη από το Pd/ HAchexim(a) 24, με δόση ουσίας 6.9±0.17 μg/ml. Στην κυτταρική σειρά A549 δεν παρατηρήθηκε αξιόλογη δράση, ενώ για τη σειρά MCF η δόση ουσίας κυμαίνεται από 30-45 μg/ml.

9.3. Συμπεράσματα

Τα νανοσωματίδια παλλαδίου παρουσίασαν ικανοποιητικά αποτελέσματα έναντι των τεσσάρων κυτταρικών καρκινικών σειρών, ενώ τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά για τα νανοσωματίδια λευκοχρύσου και ψευδαργύρου. Η ένδειξη αυτή ενισχύει τη θεωρία ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες σε συνδυασμό με μέταλλα μετάπτωσης διαθέτουν μία ποικιλία διαφορετικών φαρμακολογικών δράσεων [1, 3]. Τα αποτελέσματα της *in vitro* κυτταροτοξικής δράσης των νανοσωματιδίων παλλαδίου, κρίνονται ιδιαιτέρως ικανοποιητικά για την καρκινική σειρά T24 δεδομένου ότι στα περισσότερα εξ αυτών η τιμή ID_{50} ήταν μικρότερη των 5μg/ml. Η αντίστοιχη τιμή για το *cis-platin*, το φάρμακο που χρησιμοποιείται σήμερα στις χημειοθεραπείες ήταν 12.5 μg/ml. Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι τα συγκεκριμένα νανοσωματίδια ήταν πολύ πιο δραστικά από το *cis-platin*, αφήνοντας πολλά περιθώρια για περαιτέρω μελέτη των νανοσωματιδίων αυτών.

9.4. Βιβλιογραφία

- [1] H. Beraldo, D. Gambino, The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes, *Mini-Review Medicinal Chemistry*, 4 (2004) 31-39.
- [2] Z. Afrasiabi, E. Sinn, J.N. Chen, Y.F. Ma, A.L. Rheingold, L.N. Zakharov, N. Rath, S. Padhye, Appended 1,2-naphthoquinones as anticancer agents 1: synthesis, structural, spectral and antitumor activities of ortho-naphthaquinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes, *Inorganic Chimica Acta*, 357 (2004) 271-278.
- [3] A.G. Quiroga, C.N. Ranninger, Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes. Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs, *Coordination Chemistry Reviews*, 248 (2004) 119-133.
- [4] A.G. Quiroga, J.M. Perez, I. Lopez-Solera, J.R. Masaguer, A. Luque, P. Roman, A. Edwards, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, Novel tetranuclear orthometalated complexes of Pd(II) and Pt(II) derived from p-isopropylbenzaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cell lines. Interaction of these complexes with DNA, *Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (1998) 1399-1408.
- [5] D. Kovala-Demertzi, M.A. Demertzis, E. Filiou, A.A. Pantazaki, P.N. Yadav, J.R. Miller, Y.F. Zheng, D.A. Kyriakidis, Platinum(II) and palladium(II) complexes with 2-Acetyl pyridine 4N-ethyl thiosemicarbazone able to overcome the cis-Platin resistance. Structure, antibacterial activity and DNA strand breakage, *Biometals*, 16 (2003) 411-418.
- [6] Z. Iakovidou, A. Papageorgiou, M.A. Demertzis, E. Mioglou, D. Mourelatos, A. Kotsis, P.N. Yadav, D. Kovala-Demertzi, Platinum(II) and palladium(II) complexes with 2-acetylpyridine thiosemicarbazone: cytogenetic and antineoplastic effects, *Anti-Cancer Drug*, 12 (2001) 65-70.
- [7] D. Kovala-Demertzi, M.A. Demertzis, V. Varagi, A. Papageorgiou, D. Mourelatos, E. Mioglou, Z. Iakovidou, A. Kotsis, Antineoplastic and cytogenetic effects of platinum(II) and palladium(II) complexes with pyridine-2-carboxyaldehyde-thiosemicarbazone, *Chemotherapy*, 44 (1998) 421-426.
- [8] W. Maret, Zinc biochemistry, physiology, and homeostasis - recent insights and current trends, *Biometals*, 14 (2001) 187-190.
- [9] G.K. Walkup, S.C. Burdette, S.J. Lippard, R.Y. Tsien, A new cell-permeable fluorescent probe for Zn²⁺, *Journal of American Chemical Society*, 122 (2000) 5644-5645.
- [10] H.L. Hellmich, C.J. Frederickson, D.S. DeWitt, R. Saban, M.O. Parsley, R. Stephenson, M. Velasco, T. Uchida, M. Shimamura, D.S. Prough, Protective effects of zinc chelation in traumatic brain injury correlate with upregulation of neuroprotective genes in rat brain, *Neuroscience Letters*, 355 (2004) 221-225.

Κεφάλαιο 10

Πειραματικό Μέρος

10.1. Γενικά

Πίνακας 10.1. Αντιδραστήρια

Αντιδραστήρια	Μοριακός Τύπος	Εταιρία
1-(2-pyridyl)-piperazine	C ₉ H ₁₃ N ₃	Aldrich
1-(4-Fluorophenyl)-piperazine	C ₁₀ H ₁₃ FN ₂	Aldrich
2,2'-thiodiacetic acid	C ₄ H ₆ O ₄ S	Merck-Schudhardt
2-acetylpyridine	C ₇ H ₇ NO	Sigma-Aldrich
2-formyl pyridine	C ₅ H ₅ NO	Aldrich
2-mercapto pyridine	C ₅ H ₅ NS	Schuchardt
2-mercapto pyrimidine	C ₄ H ₄ N ₂ S	Schuchardt
2-merkpto-1-methyl imidazole	C ₄ N ₆ H ₂ S	Sigma-Aldrich
3,3'-thiodipropionic acid	C ₆ H ₁₀ O ₄ S	Merck-Schudhardt
4-amino-6-hydroxy-2-merkpto pyrimidine	C ₄ H ₅ N ₃ OS H ₂ O	Sigma-Aldrich
Acetonitrile	C ₂ H ₃ N	Sigma-Aldrich
Carbon Disulfide	CS ₂	Sigma-Aldrich
Chloroform	CHCl ₃	Sigma-Aldrich
Dichloromethane	CH ₂ Cl ₂	Sigma-Aldrich
Diethyl Ether	C ₄ H ₁₀ O	Merck
Dimethyl sulfoxide (DMSO)	C ₂ H ₆ OS	Merck
Dimethylformamide (DMF)	C ₃ H ₇ NO	Merck
Ethanol	C ₂ H ₆ O	Sigma-Aldrich
Hexamethylenimine	C ₆ H ₁₃ N	Aldrich
Hexane	C ₆ H ₁₄	Sigma-Aldrich
Hydrazine Hydrate	H ₆ N ₂ O	Merck
Hydrogen Chloride	HCl	Merck
Lithium Chloride	LiCl	Fluka Chemie GA
Palladium (II) Chloride	PdCl ₂	Merck-Schudhardt
Pentane	C ₅ H ₁₂	Sigma-Aldrich
Platinum (II) Chloride	PtCl ₂	Strem Chemicals
Sodium Carbonate Anhydrous	Na ₂ CO ₃	Merck
Sodium Chloroacetate	ClCH ₂ COONa	Merck –

		Schudhardt
Sodium hydroxide	NaOH	Sigma-Aldrich
Tetraethylammonium Chloride Monohydrate	$C_8H_{20}ClN_xH_2O$	Schudhardt
Tetrahydrofuran (THF)	C_4H_8O	Merck
Thiodiethylenglycol	$C_4H_{10}O_2S$	Sigma-Aldrich
Thioglycolic acid	$HSCH_2COOH$	Sigma-Aldrich
Toluene	C_7H_8	Merck
Zinc acetate dihydrate	$ZnC_4H_6O_4$	Merck-Schudhardt
N-methylaniline	C_7H_9N	Sigma-Aldrich

10.2. Σύνθεση νανοσωματιδίων λευκοχρύσου

Σύνθεση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου, (1) – (7).

Η σύνθεση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Brust, ο οποίος το 1994 χρησιμοποίησε ένα διφασικό σύστημα υγρού – υγρού, για τη σύνθεση νανοσωματιδίων χρυσού [1]. Σε μια παραλλαγή της παραπάνω μεθόδου, έγινε σύνθεση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου με διάφορους θειολικούς υποκαταστάτες.

Το tetraethylammonium chloride monohydrate διαλύεται σε τολουόλιο με ανάδευση για 15 λεπτά. Στο διάλυμα προστίθεται στάγδην το διάλυμα του λευκοχρύσου και συνεχίζεται η ανάδευση για 15 λεπτά. Μετά την προσθήκη του διαλύματος του λευκοχρύσου παρατηρείται σχηματισμός δύο φάσεων στο διάλυμα της αντίδρασης (πορτοκαλί – άχρωμη). Προστίθεται ο προστατευτικός παράγοντας και 6 σταγόνες αναγωγικού παράγοντα (hydrazine hydrate). Μετά την προσθήκη της υδραζίνης παρατηρείται αλλαγή χρώματος του διαλύματος από πορτοκαλί σε μαύρο και σταδιακά σχηματισμός μαύρου ιζήματος, υποδεικνύοντας την αναγωγή του λευκοχρύσου. Μετά το πέρας των 24 ωρών το διάλυμα διαχωρίζεται με διαχωριστική χοάνη και προσθέτουμε στην κατώτερη φάση κρύα αιθανόλη. Το διάλυμα τοποθετείται στους 4 °C για 24 ώρες. Τα νανοσωματίδια λευκοχρύσου συλλέγονται με φιλτράρισμα με γυάλινο ηθμό No 4, εκπλένονται με ψυχρή αιθανόλη και διαιθυλαιθέρα και αφήνονται για ξήρανση υπό κενό σε θερμοκρασία δωματίου.

10.3. Σύνθεση νανοσωματιδίων ψευδαργύρου

Σύνθεση των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου, (8) – (9).

Η σύνθεση των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου πραγματοποιήθηκε με βάση τη μέθοδο υγρής – στερεής φάσης του Zhang [2], ο οποίος συνέθεσε νανοσωματίδια ψευδαργύρου χρησιμοποιώντας ως υποκαταστάτη τη θειουρία. Σε μια παραλλαγή της παραπάνω μεθόδου, έγινε σύνθεση των νανοσωματιδίων ψευδαργύρου με υποκαταστάτη το 2'-thiodiacetic acid (TDA) και το 3'-thiodipropionic acid (TDPC).

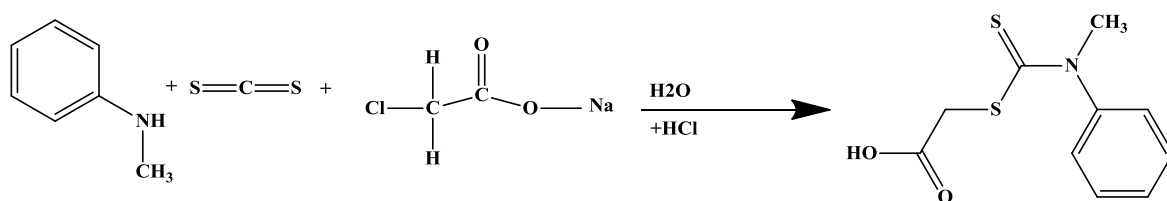
Για την σύνθεση των νανοσωματιδίων θεικού ψευδαργύρου χρησιμοποιήθηκαν 2.5 mmol (0.5480 g) οξικού ψευδαργύρου και 2.5 mmol από τον σταθεροποιητή (0.4455 g TDPC, **8**, και 0.3754 g TDA, **9**) (αναλογία 1:1). Τα αντιδρώντα κονιορτοποιούνται χωριστά σε ιγδίο αχάτη, αναμειγνύονται σε χωνευτήριο πορσελάνης 25 ml και τοποθετούνται στο φούρνο σε θερμοκρασία 350°C για τρεις ώρες (3h). Ακολουθεί ήπια ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου. Τα προϊόντα συλλέγονται και εκπλένονται με ψυχρή μεθανόλη και διαιθυλαιθέρα και διηθούνται υπό κενό με γυάλινο ηθμό.

10.4. Σύνθεση θειοσεμικαρβαζονών

Σύνθεση του carboxymethyl N-methyl-N-phenyldithiocarbamate

Η σύνθεσή του carboxymethyl N-methyl-N-phenyldithiocarbamate (**Σχήμα 10.1**) πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη συνθετική πορεία του Scovill [3].

Αρχικά παρασκευάζεται διάλυμα που περιέχει CS₂ (12 ml, 0.20 mol) και N-methylaniline (21.6 ml, 0.20 mol) (Δ1) και διάλυμα NaOH (8.4 g, 0.21 mol) σε 250 ml H₂O (Δ2). Στη συνέχεια το Δ1 προστίθεται στο Δ2 και αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C) για 4 ώρες οπότε και εξαφανίζεται η οργανική φάση. Στο διάλυμα προσθέτονται Sodium Chloroacetate (23.2 g, 0.20 mol) και αφήνεται για ανάδευση 17 ώρες. Το διάλυμα οξινίζεται με 25 ml πυκνού HCl και το υποκίτρινο ίζημα διηθείται και ξεραίνεται στους 50 °C για 48 ώρες.



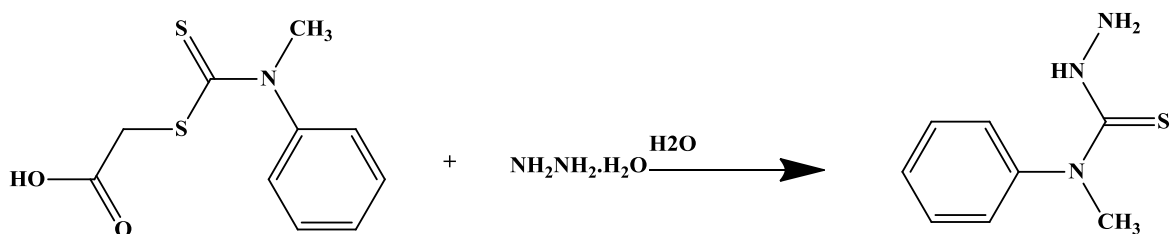
Σχήμα 10.1.

Σύνθεση του 4-methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide, (11).

Η σύνθεση του 4-methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide πραγματοποιήθηκε επίσης σύμφωνα με τη συνθετική πορεία του Scovill [3].

Το διάλυμα Carboxymethyl N-methyl-N-phenyldithiocarbamate (17.7 g, 0.0733 mol) σε 20 ml 98% hydrazine hydrate και 10 ml H₂O αναδεύεται υπό θέρμανση στους 85 °C σε

συνθήκες επαναρροής με κάθετο ψυκτήρα για 45 λεπτά. Μετά από τρία περίπου λεπτά αρχίζουν να σχηματίζονται λευκοί κρύσταλλοι. Οι κρύσταλλοι διηθούνται και ξεπλένονται τρεις φορές, από 7ml την κάθε φορά και ξηραίνονται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται με μίγμα 50 ml EtOH και 25 ml H₂O, διηθείται και ξηραίνεται υπό κενό με silica gel για 48 ώρες.

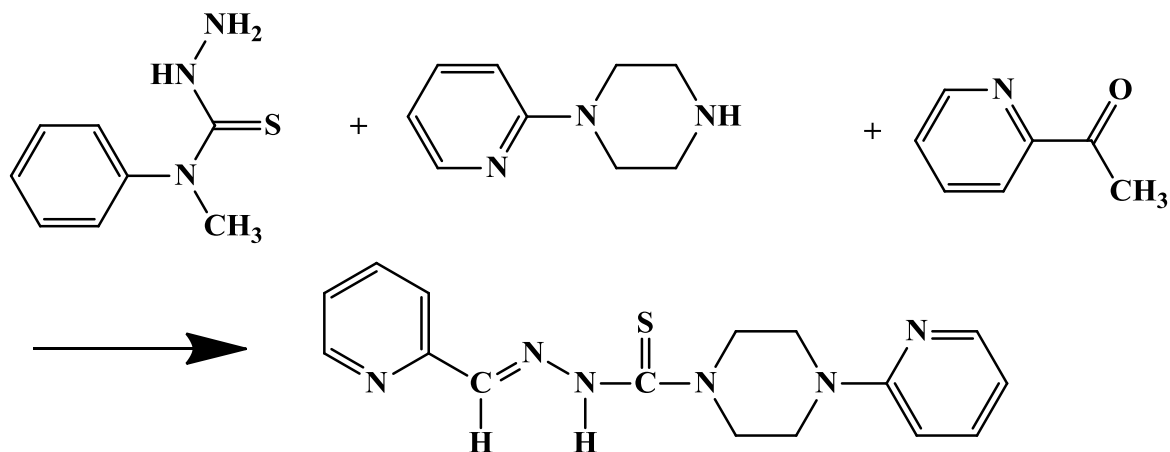


Σχήμα 10.2.

Για τη σύνθεση των θειοσεμικαρβαζονών χρησιμοποιήθηκε η γενική μέθοδος του Scovill, με απαμίνωση του 4-methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide παρουσία της απαραίτητης κετόνης ή αλδεΐδης.

Σύνθεση του 2-Formylpyridine-N(4)-1-(2pyridyl)-piperaziny (HFOpy4PyPiz), (12).

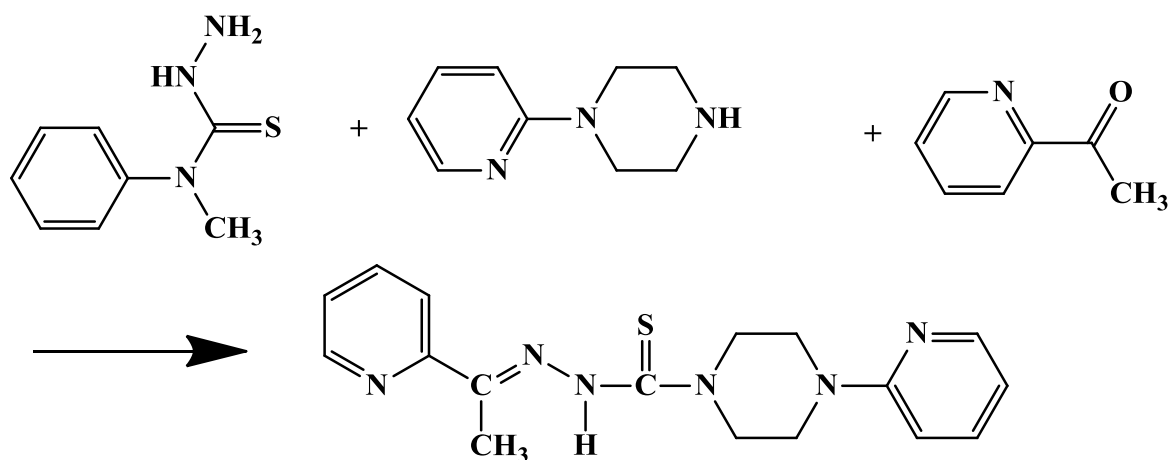
Σε διάλυμα 4-Methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide (0.905 g, 5 mmol) σε CH₃CN (5 ml) προστίθεται 1-(2-pyridyl)-piperazine (8 ml, 5 mmol) και 2-formyl pyridine (0.47 ml, 5 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 25 λεπτά σε συνθήκες επαναρροής με κάθετο ψυκτήρα στους 80 °C. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται στους 4 °C για 12 ώρες. Το κίτρινο ίζημα διηθείται, εκπλένεται με μικρή ποσότητα ψυχρού CH₃CN και ξηραίνεται υπό κενό στους 40 °C με silica gel για 24 ώρες (**Σχήμα 10.3**) [4].



Σχήμα 10.3.

Σύνθεση του 2-Acetylpyridine-N(4)-1-(2pyridyl)-piperazinyl (HAcPy4PyPiz), (13).

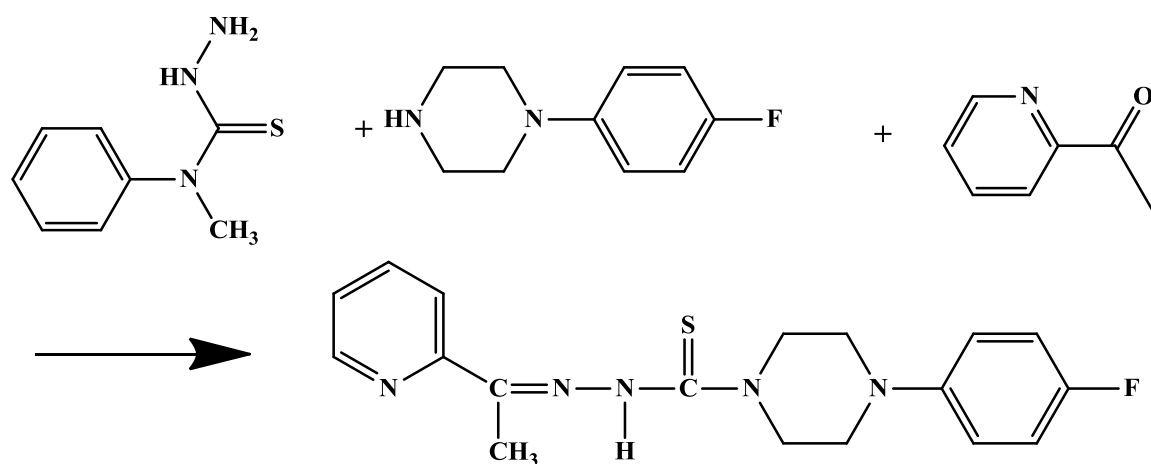
Σε διάλυμα 4-Methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide (0.905 g, 5 mmol) σε CH₃CN (5 ml) προστίθεται 1-(2-pyridyl)-piperazine (8 ml, 5 mmol) και 2-acetylpyridine (0.56 ml, 5 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 25 λεπτά σε συνθήκες επαναροής με κάθετο ψυκτήρα στους 80 °C. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται στους 4 °C για 12 ώρες. Το προϊόν διηθείται, εκπλένεται με μικρή ποσότητα ψυχρού CH₃CN και ξηραίνεται υπό κενό στους 40 °C με silica gel για 24 ώρες (Σχήμα 10.4) [4].



Σχήμα 10.4.

Σύνθεση του 2-Formylpyridine-N4-1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl (HFoPyPipF), (14).

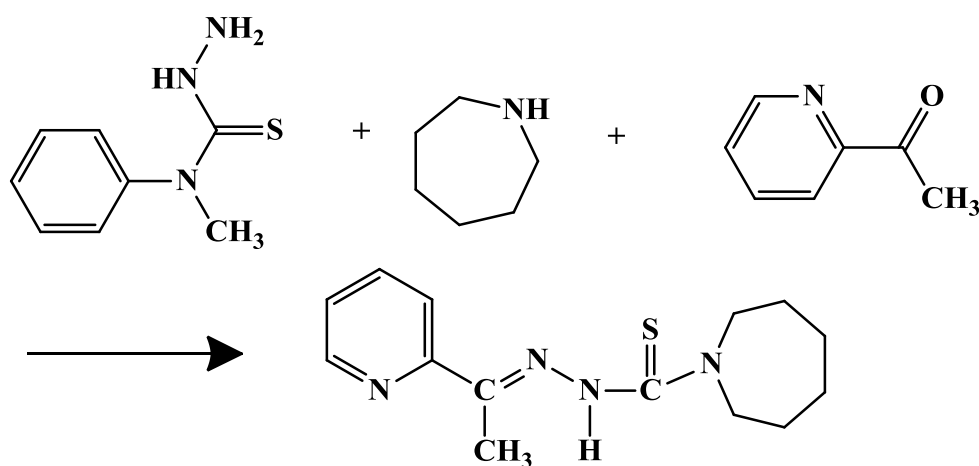
Σε διάλυμα 4-Methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide (0.543 g, 3 mmol) σε CH₃CN (4 ml) προστίθεται 1-(4-Fluorophenyl)-piperazine (0.54069 g, 3 mmol) και 2-acetyl pyridine (0.336 ml, 3 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε συνθήκες επαναροής με κάθετο ψυκτήρα στους 85 °C για 40 λεπτά και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα τοποθετείται σε πάγο. Το προϊόν διηθείται, εκπλένεται με μικρή ποσότητα ψυχρού ακετονιτριλίου (CH₃CN) και ξηραίνεται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες (Σχήμα 10.5).



Σχήμα 10.5.

Σύνθεση του N(4)-hexamethylenimine-2-Acetylpyridine- thiosemicarbazone (HAchexim), (15).

Σε διάλυμα 4-Methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide (1 g, 5.52 mmol) σε CH₃CN (5 ml) προστίθεται 2-acetylpyridine (0.62 ml, 5.52 mmol) και (0.63 ml, 5.52 mol) hexamethylenimine (0.63 ml, 5.52 mol). Το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά σε συνθήκες επαναροής με κάθετο ψυκτήρα στους 85 °C. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα σε πάγο και το κίτρινο ίζημα διηθείται, εκπλένεται με μικρή ποσότητα ψυχρού CH₃CN και ξηραίνεται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες (Σχήμα 10.6).



Σχήμα 10.6.

10.5. Σύνθεση νανοσωματιδίων παλλαδίου

Σύνθεση των νανοσωματιδίων Pd/HAc4Et, 16 και 17.

Σε διάλυμα [PdCl₄]²⁻ (6 ml, 0.6 mmol) προσθέτω τον σταθεροποιητή HAc4Et (16. 0.0622 g ; 0.28 mmol, 17. 0.0311 g ; 0.14 mmol) και 243μl Hydrazine hydroxide. Το

διάλυμα από πορτοκαλί γίνεται αμέσως κίτρινο και σιγά - σιγά μετατρέπεται σε σκούρο λαδί – μαύρο. Το διάλυμα αναδεύεται για 24 ώρες σε συνθήκες επαναρροής στους 60 °C. Στη συνέχεια προστίθενται 10 ml ψυχρή αιθανόλη και αφήνεται για 24 ώρες στους –18 °C. Τα νανοσωματίδια παλλαδίου συλλέγονται με φιλτράρισμα με γυάλινο ηθμό No 4, εκπλένονται με ψυχρή μεθανόλη και αιθέρα και ξηραίνονται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες.

Σύνθεση των νανοσωματιδίων Pd/ HFoPy4PyPiz, 18 και 19.

Σε διάλυμα $[PdCl_4]^{2-}$ (6 ml, 0.6 mmol) προσθέτω τον σταθεροποιητή HFoPy4PyPiz (**18**. 0.0990 g ; 0.28 mmol, **19**. 0.0455 g ; 0.14 mmol) και 243μl Hydrazine hydroxide. Το διάλυμα από πορτοκαλί γίνεται αμέσως κίτρινο και σιγά - σιγά μετατρέπεται σε σκούρο λαδί – μαύρο. Το διάλυμα αναδεύεται για 24 ώρες σε συνθήκες επαναρροής στους 60 °C. Στη συνέχεια προστίθενται 10 ml ψυχρή αιθανόλη και αφήνεται για 24 ώρες στους –18 °C. Τα νανοσωματίδια παλλαδίου συλλέγονται με φιλτράρισμα με γυάλινο ηθμό No 4, εκπλένονται με ψυχρή μεθανόλη και αιθέρα και ξηραίνονται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες.

Σύνθεση των νανοσωματιδίων Pd/ HAcPy4PyPiz, 20 και 21.

Σε διάλυμα $[PdCl_4]^{2-}$ (6 ml, 0.6 mmol) προσθέτω τον σταθεροποιητή HAcPy4PyPiz (**20**. 0.0954 g ; 0.28 mmol, **21**. 0.0477 g ; 0.14 mmol) και 243μl Hydrazine hydroxide. Και σε αυτή την περίπτωση, το διάλυμα από πορτοκαλί γίνεται αμέσως κίτρινο και σιγά - σιγά μετατρέπεται σε σκούρο λαδί – μαύρο. Το διάλυμα αναδεύεται για 24 ώρες σε συνθήκες επαναρροής στους 60 °C. Στη συνέχεια προστίθενται 10 ml ψυχρή αιθανόλη και αφήνεται για 24 ώρες στους –18 °C. Τα νανοσωματίδια παλλαδίου συλλέγονται με φιλτράρισμα με

γυάλινο ηθμό No 4, εκπλένονται με ψυχρή μεθανόλη και αιθέρα και ξηραίνονται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες.

Σύνθεση των νανοσωματιδίων Pd/ HAcPyPipF, 22 και Pd/ HAChexim, 24.

Σε διάλυμα τολουολίου (40 ml) με tetraethylammonium chloride monohydrate (0.3674 g, 2 mmol) προστίθενται στάγδην 6 ml $[PdCl_4]^{2-}$ και δημιουργείται πορτοκαλί διάλυμα, το οποίο αναδεύεται για 15 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται στο διάλυμα ο σταθεροποιητής (HAcPyPipF 0.0214 g, 0.06 mmol, **22**; HAChexim 0.0166 g, 0.06 mmol, **23**) και 6-7 σταγόνες Hydrazine hydroxide. Με την προσθήκη του αναγωγικού μέσου το διάλυμα από πορτοκαλί γίνεται αμέσως κίτρινο και σιγά- σιγά μετατρέπεται σε σκούρο λαδί –μαύρο. Η ανάδευση συνεχίζεται για 24 ώρες και μετά το διάλυμα διηθείται, εκπλένεται με ψυχρή μεθανόλη και αιθέρα και ξηραίνεται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες.

Σύνθεση των νανοσωματιδίων Pd/ HAcPyPipF, 23 και Pd/ HAChexim, 25.

Σε διάλυμα $[PdCl_4]^{2-}$ (6 ml, 0.6 mmol) προσθέτω τον σταθεροποιητή (HAcPyPipF 0.1000 g, 0.28 mmol, **23**; HAChexim 0.0773 g, 0.28 mmol, **25**) και 243μl Hydrazine hydroxide. Και σε αυτή την περίπτωση, το διάλυμα από πορτοκαλί γίνεται αμέσως κίτρινο και σιγά - σιγά μετατρέπεται σε σκούρο λαδί – μαύρο. Το διάλυμα αναδεύεται για 24 ώρες σε συνθήκες επαναρροής στους 60 °C. Στη συνέχεια προστίθενται 10 ml ψυχρή αιθανόλη και αφήνεται για 24 ώρες στους –18 °C. Τα νανοσωματίδια παλλαδίου συλλέγονται με φιλτράρισμα με γυάλινο ηθμό No 4, εκπλένονται με ψυχρή μεθανόλη και αιθέρα και ξηραίνονται υπό κενό με silica gel για 24 ώρες.

10.6. Μελέτη βιολογικών ιδιοτήτων

Αντιδραστήρια

RPMI 1640 (BiochromAG); DMEM, Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco); F-12 Nutrient mixture Kaighn's Modification (Gibco); Phosphate buffer saline, pH 7.4 (Gibco); Fetal Bovine Serum (BiochromAG); Thiazolyl blue tetrazolium bromide (Sigma); Sulforhodamine B sodium salt (Sigma); Trypan Blue solution (0.4%) (Sigma); MEN Non-essential amino acid (Gibco); Trisma Base (Tris(hydroxymethyl)aminomethane) (Sigma); Hepes (Sigma); Sodium dodecyl sulfate (Sigma); Streptomycin (Streptomycin sulfate); Benzylpenicillina (Biopharm); Trichloroacetic acid (Merck); L-Glutamine (Sigma); Antimycotic (Gibco); Sodium Bicarbonate (Gibco); Penicillin Streptomycin (PAA).

Βασικός εργαστηριακός εξοπλισμός

- ☉ Θάλαμος νηματοειδούς ροής (Laminar flow, Hood Class II type A/B3, NUAIR Biological safety cabinet)
- ☉ Θάλαμος επώσης. Η ανάπτυξη γίνεται σε θάλαμο επώσης συστάσεως 5% CO₂ – 95 % αέρα, θερμοκρασίας 37 °C (Galaxy R CO₂ incubator, RS Biotech)
- ☉ Οπτικό Μικροσκόπιο (Microscope Kruss Optronic)
- ☉ Φυγόκεντρος (Centrifuge Rotofix 32)
- ☉ Ειδικές θήκες φύλαξης των κυττάρων στο υγρό άζωτο (Cryocane aluminum, Nunc)

Αναλώσιμα για την ανάπτυξη των καλλιιεργειών

- ☉ Αποστειρωμένο φίλτρο 0.45μm (Sterile Syringe Filter, Corning)
- ☉ Φιάλες καλλιέργειας κυττάρων (10 units)
- ☉ Αυτόματη πιπέτα
- ☉ Πολυκάναλη πιπέτα (Multichannel Pipette)
- ☉ Ορολογική πιπέτα μιας χρήσης (Disposable serological pipette)
- ☉ Επαναληπτική πιπέτα (Repetitive pipette)
- ☉ Pipette tips

- ☉ Μικροπλάκες επώασης 96 θέσεων (Nucleon 96-well plates)
- ☉ PD tip (repetitive tips)
- ☉ Πλαστικοί σωλήνες πολυπροπυλενίου Eppendorf του 1ml
- ☉ Φυγοκεντρικοί σωλήνες των 15 ml μιας χρήσης
- ☉ Αποστειρωμένα γυαλικά
- ☉ Αιματοκυτταρόμετρο Neubauer (μέτρηση κυττάρων)

Μέθοδοι

☉ Ενώσεις. Τα διαλύματα των νανοσωματιδίων που δοκιμάστηκαν (1 mg/ml), ετοιμάστηκαν με διάλυση της ουσίας σε 100 ml DMSO και 900 ml θρεπτικό υλικό της καλλιέργειας [5]. Αμέσως μετά την προετοιμασία των ενδιάμεσων αραιώσεων, κλάσματα των 100 μl από κάθε αραιώση προστίθεται στις κυψελίδες με τα κύτταρα. Οι τελικές συγκεντρώσεις των ουσιών στο πλακάκι με τα κύτταρα είναι 50, 10, 1 και 0.1 μg/ml. Στις περιπτώσεις που η κυτταροτοξικότητα των ενώσεων ήταν κάτω από το 50% για όλες τις συγκεντρώσεις εξετάστηκε η δράση τους σε συγκέντρωση 100 μg/ml.

☉ Κύτταρα. Τα νανοσωματίδια εξετάστηκαν ως προς την αντικαρκινική δράση τους έναντι των τεσσάρων καρκινικών σειρών: η T24 που προέρχεται από κύτταρα της ουροδόχου κύστης, η MCF7 από καρκινικά κύτταρα του μαστού, η A549 από καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα και η L929 που προέρχεται από ινοβλάστες ποντικού από συνδετικό ιστό κλωνοποιημένα από το στέλεχος L. 24 ώρες πριν από την προσθήκη των ουσιών, τα κύτταρα τοποθετούνται στο μικροπλακίδιο (96 θέσεων) με πυκνότητα 10^4 κύτταρα ανά κυψελίδα. Τα θρεπτικά υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την καλλιέργεια των καρκινικών σειρών είναι: 1) Για τα A549 το F12K Ham's medium εμπλουτισμένο με 1% αντιβιοτικό/μυκητοκτόνο, 1% γλουταμίνη, 2% NaHCO_3 και 10% ορό βοοειδούς (Fetal Bovine Serum). 2) Τα T24 και τα MCF7 καλλιεργήθηκαν σε D-

MEM (Dulbeco's modified Eagle's medium) εμπλουτισμένο με 1% πενικιλίνη/στρεπτομυκίνη και 10% ορό (Fetal Bovine Serum). 3) Η καλλιέργεια των L929 έγινε σε RPMI, του οποίου το pH έχει ρυθμιστεί με HEPES, εμπλουτισμένο με 1% πενικιλίνη/στρεπτομυκίνη και 10% ορό (Fetal Bovine Serum). Η ανανέωση του θρεπτικού υλικού πραγματοποιείται κάθε 2-3 μέρες [6].

☞ **SRB assay.** Η **SRB** (sulforhodamine B) είναι μια φθορίζουσα φωτεινή ροζ aminoxanthene χρωστική η οποία χρωματίζει τις πρωτεΐνες των κυττάρων και φέρει δύο σουλφονικές ομάδες. Σε ήπιες όξινες συνθήκες η χρωστική αυτή προσδένεται στα βασικά αμινοξέα των πρωτεϊνών σε κύτταρα στα οποία έχει προστεθεί TCA (trichloroacetic acid). Τα κύτταρα επωάζονται για 72 ώρες με τις υπό εξέταση ουσίες. Στις κυψελίδες με τα κύτταρα προσθέτουμε ψυχρό διάλυμα 80% TCA με σκοπό την προσκόλληση των κυττάρων στο πλακάκι και το τοποθετούμε στους 4 °C για μία ώρα. Στη συνέχεια εκπλένουμε πέντε φορές με νερό και στεγνώνουμε το πλακάκι με αέρα. Έπειτα προσθέτουμε την SRB χρωστική και αφήνουμε για μισή ώρα σε σκοτεινό μέρος, εκπλένουμε με 1% TCA για να απομακρυνθεί τυχόν μη δεσμευμένη χρωστική και στεγνώνουμε. Τέλος προσθέτουμε Trisma base [tris(hydroxymethyl)aminomethane] για την διαλυτοποίηση της χρωστικής. Η μέτρηση πραγματοποιείται σε φασματοφωτόμετρο στα 540 nm [6, 7].

☞ Η **MTT** είναι μια κίτρινη υδατοδιαλυτή tetrazolium χρωστική και η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην μεταβολική αναγωγή του 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). Η χρωστική αυτή ανάγεται από ζωντανά και όχι από νεκρά κύτταρα σε μία μωβ φορμαζάνη που είναι αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα. Η αναγωγή αυτή συμβαίνει μόνο όταν οι μιτοχονδριακές αναγωγάσες είναι ενεργές και προφανώς η αναγωγή συνδέεται άμεσα με τον αριθμό των ζώντων κυττάρων. Στη

συνέχεια η MTT- φορμαζάνη που παράγεται μπορεί να μετρηθεί φασματοσκοπικά, αφού διαλυτοποιηθεί σε κατάλληλο διαλύτη [6, 8, 9]. Προσθέτουμε MTT 72 ώρες μετά την έκθεση των κυττάρων στην ουσία που εξετάζουμε και τοποθετούμε στον θάλαμο επώασης για 4 ώρες. Στη συνέχεια προσθέτουμε κατάλληλη ποσότητα Lysing Buffer για την διαλυτοποίηση της φορμαζάνης και τοποθετούμε στον θάλαμο για 24 ώρες. Η μέτρηση της οπτικής πυκνότητας πραγματοποιήθηκε στα 540 nm.

10.7. Βιβλιογραφία

- [1] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D.J. Schiffrin, R. Whyman, Synthesis of Thiol-Derivatized Gold Nanoparticles in a 2-Phase Liquid-Liquid System, *Journal of Chemical Society Chemical Communications*, (1994) 801-802.
- [2] Z.Y. Xu, Y.C. Zhang, In air liquid-solid phase synthesis of metal sulfide nanoparticles from metal acetates and thiourea, *Materials Chemistry and Physics*, 112 (2008) 333-336.
- [3] J.P. Scovill, A Facile Synthesis of Thiosemicarbazides and Thiosemicarbazones by the Transamination of 4-Methyl-4-Phenyl-3-Thiosemicarbazide, *Phosphorus Sulfur*, 60 (1991) 15-19.
- [4] D. Kovala-Demertzi, A. Alexandratos, A. Papageorgiou, P.N. Yadav, P. Dalezis, M.A. Demertzis, Synthesis, characterization, crystal structures, in vitro and in vivo antitumor activity of palladium(II) and zinc(II) complexes with 2-formyl and 2-acetyl pyridine N(4)-1-(2-pyridyl)-piperazinyl thiosemicarbazone, *Polyhedron*, 27 (2008) 2731-2738.
- [5] D. Kovala-Demertzi, D. Hadjipavlou-Litina, A. Primikiri, M. Staninska, C. Kotoglou, M.A. Demertzis, Anti-Inflammatory, Antiproliferative, and Radical-Scavenging Activities of Tolfenamic Acid and Its Metal Complexes, *Chemistry and Biodiversity*, 6 (2009) 948-960.
- [6] R.I. Freshney, *Culture of Animal Cells-Third edition A Manual of Basic Techniques*, 1994.
- [7] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J.T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M.R. Boyd, New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening, *Journal of the National Cancer Institute*, 82 (1990) 1107-1112.
- [8] A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigrowolff, M. Graygoodrich, H. Campbell, J. Mayo, M. Boyd, Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor-Cell Lines, *Journal of the National Cancer Institute*, 83 (1991) 757-766.
- [9] T. Mosmann, Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival - Application to Proliferation and Cyto-Toxicity Assays, *Journal of Immunology Methods*, 65 (1983) 55-63.

Περίληψη

Η παρούσα διδακτορική διατριβή περιλαμβάνει τη σύνθεση και τη μελέτη των φασματοσκοπικών δεδομένων και της βιολογικής δράσης νανοσωματιδίων λευκοχρύσου, ψευδαργύρου και παλλαδίου. Για το σκοπό αυτής της διατριβής επιλέχθηκαν εμπορικοί θειολικοί υποκαταστάτες καθώς και θειοσεμικαρβαζόνες.

Η διατριβή αποτελείται από τρεις κύριες ενότητες: την Εισαγωγή (κεφάλαια 1-3), τις Τεχνικές Χαρακτηρισμού (κεφάλαιο 4), τα Αποτελέσματα και Συζήτηση (κεφάλαια 5-9) και το Πειραματικό Μέρος (κεφάλαιο 10). Στο πρώτο κεφάλαιο πραγματοποιείται εκτενής αναφορά στα είδη των νανοσωματιδίων και τις τεχνικές με τις οποίες επιτυγχάνεται η σύνθεσή τους. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι εφαρμογές των νανοσωματιδίων ως καταλύτες σε χημικές αντιδράσεις. Στο τρίτο κεφάλαιο μελετάται ο ρόλος των μεταλλικών νανοσωματιδίων σε βιολογικά συστήματα. Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά των τεχνικών χαρακτηρισμού που χρησιμοποιήθηκαν κατά την υλοποίηση της παρούσας διατριβής.

Τα επόμενα κεφάλαια (5-7) αναφέρονται στα μεταλλικά νανοσωματίδια λευκοχρύσου, ψευδαργύρου και παλλαδίου. Στα κεφάλαια αυτά πραγματοποιείται συζήτηση των αποτελεσμάτων σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα. Αναφέρονται οι συνθέσεις με λευκόχρυσο, ψευδάργυρο και παλλάδιο με τους επιλεγμένους σταθεροποιητές. Όλα τα νεοσυντιθέμενα νανοσωματίδια μελετήθηκαν με τις τεχνικές EDX, XRF, EDS, SEM και FT-IR.

Στο κεφάλαιο οχτώ παρατίθενται τα αποτελέσματα της καταλυτικής δράσης των νανοσωματιδίων Pt/TDPC NPs ως προς την υδρογόνωση της κινναμωμικής αλδεΐδης. Παρουσιάζονται αναλυτικά τα πειράματα ανακύκλωσης του καταλύτη και δίνετε έμφαση στην ικανότητα εκλεκτικής υδρογόνωσης της κινναμωμικής αλδεΐδης από το καταλυτικό σύστημα των νανοσωματιδίων.

Οι βιολογικές μελέτες που περιγράφονται στο κεφάλαιο εννέα αφορούν την αντιπολλαπλασιαστική δράση *in vitro* των νανοσωματιδίων ενάντια σε τρεις κυτταρικές καρκινικές σειρές ανθρώπου, MCF 7 (καρκίνος του μαστού), T24 (καρκίνος ουροδόχου κύστεως), A549 (καρκίνος του πνεύμονα) και μία κυτταρική καρκινική σειρά από ινοβλάστες ποντικού L929.

Στο πειραματικό μέρος περιγράφονται οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν για τη σύνθεση των νανοσωματιδίων λευκοχρύσου, ψευδαργύρου και παλλαδίου καθώς και των θειοσεμικαρβαζονών που χρησιμοποιήθηκαν. Επίσης, περιγράφονται και οι βασικές απαιτήσεις για την καλλιέργεια των κυττάρων, ο βασικός εργαστηριακός σχεδιασμός και η επιλογή του εξοπλισμού για την καλλιέργεια των κυττάρων.

Abstract

The present PhD thesis is dealing with synthesis, spectroscopic study and biological activity of nanoparticles of platinum, palladium and zinc. For the reasons of this PhD thesis have been chosen commercial thiol- ligands and thiosemicarbazones.

The PhD thesis contains three main units: Introduction (Chapters 1-3), Characterization Techniques (Chapter 4), Results and Discussion (Chapters 5-9) and Experimental Section (Chapter 10). In the first chapter is attempted to present a review on the different kinds of nanoparticles and the synthetic methods that have been used in the last decades. The second chapter presents the applications of nanoparticles as catalysts in chemical reactions. The role of metal nanoparticles in biological systems is studied in the third chapter. In the fourth chapter are presented the characterization techniques that have been used in the implementation of this PhD thesis.

The following chapters (5-7) are dealing with the metallic nanoparticles of platinum, palladium and zinc. In this chapter are discussed the results in accordance with the experimental data. This chapter indicates the compositions with platinum, palladium and zinc with selected stabilizers. All newly synthesized nanoparticles were characterized by techniques EDX, XRF, EDS, SEM and FT-IR.

Chapter eight presents the results of the catalytic activity of Pt / TDPC NPs on the hydrogenation of cinnamaldehyde. Details the experiments of catalyst recycling and emphasize to the ability of selective hydrogenation of cinnamaldehyde by the catalytic system of nanoparticles.

The biological studies described in chapter nine concerning the in vitro antiproliferative effect of nanoparticles against three human cell tumor lines, MCF 7 (breast cancer), T24 (bladder cancer), A549 (lung cancer) and a tumor cell line of mouse fibroblasts L929.

In the experimental section are described procedures followed for the synthesis of thiosemicarbazones and nanoparticles of platinum, palladium and zinc. Basic requirements of cells in culture as well as basic laboratory design and selection of equipment for cell culture are also described.

Συντομογραφίες

2MPm	2-μερκαπτοπυριμιδίνη
2MPy	2-μερκαπτοπυριδίνη
AgNPs	νανοσωματίδια αργύρου
AHMP	4-αμινο-6-υδροξυ -2-μερκαπτοπυριμιδίνη
AuNPs	νανοσωματίδια χρυσού
BRCA	γονίδια καρκίνου του μαστού
CALD	κινναμωμική αλδεΐδη
CNTs	νανοσωλήνες άνθρακα
CT	υπολογιστική τομογραφία
CVD	εναπόθεση χημικού ατμού
CALH	κινναμωμική αλκοόλη
D-MEM	<i>Dulbeco's modified Eagle's medium</i>
DMF	διμεθυλο-φορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλο-σουλφοξείδιο
ECM	ινώδης θεμέλια ουσία
GC	αέριος χρωματογραφία
HAc4Et	2-Acetylpyridine N(4)-Ethyl-Thiosemicarbazone
HAhexim	N(4)-hexamethylenimine-2-Acetylpyridine thiosemicarabazone
HAcPipPheF	2-Acetylpyridine-N4-1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl thiosemicarbazone
HAcPy4PyPiz	2-Acetylpyridine-N(4)-1-(2pyridyl)-piperazinyl thiosemicarabazone
HCALD	υδροκινναμαλδεΐδη
HFoPy4PyPiz	2-Formylpyridine-N(4)-1-(2pyridyl)-piperazinyl thiosemicarbazone
H-RAS	ογκογονίδιο <i>ras</i>
IR	υπέρυθρη φασματοσκοπία απορρόφησης
MBE	επίταξη μοριακής δέσμης
MEFs	ινοβλάστες ποντικού
MMI	2-μερκαπτο-1-μεθυλ-ιμιδαζόλη
MNPs	μεταλλικά νανοσωματίδια
MRI	μαγνητική τομογραφία
NIR	εγγύς υπέρυθρο
nm	νανόμετρο
NMR	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
NSCLC	μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
OCT	οπτική τομογραφία
PA	τομογραφία απεικόνισης
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>

PdNPs	νανοσωματίδια παλλαδίου
PEG	πολυαιθυλενογλυκόλη
PL	φωτοφωταύγεια
PtNPs	νανοσωματίδια λευκοχρύσου
PVA	πολυβινυλοαλκοόλη
PVP	πολυβινυλοπυρολιδόνη
QDs	κβαντικές τελείες
RES	σύστημα του ενδοθηλιακού δικτύου
RhNPs	νανοσωματίδια ροδίου
SCLC	μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
SEM	ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης
SPIO	υπερπαραμαγνητικά οξείδια του σιδήρου
SPR	συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων
SRB	sulforhodamine B
TBT	τριβουτυλοκασσίτερος
TDA	2,2'-θειοδιακετικό οξύ
TDG	θειοδιεθυλενογλυκόλη
TDPC	3,3'-θειοδιπροπιονικό οξύ
TEM	ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μετάδοσης
TGA	θειογλυκολικό οξύ
THF	Τετραϋδροφουράνιο
TOF	Turnover Frequency
TON	Turnover Number
UV	υπεριώδες
XRD	περίθλαση ακτίνων X
XRF	φθορισμός με ακτίνες X

Δημοσιεύσεις Ανακοινώσεις σε Συνέδρια

1. **A. Pournara**, D. Kovala-Demertzi, N. Kourkouvelis, S. Georgakopoulos, I.D. Kostas, *Platinum/3,3'-thiodipropionic acid nanoparticles as recyclable catalysts for the selective hydrogenation of trans-cinnamaldehyde*, *Catalysis Communications*, 43 (2014) 57 – 60.
2. OP : Fourth North America - Greece - Cyprus Workshop on Paramagnetic Materials (NAGC 2011) Patras - Greece - June 14 - 18 , 2011.
3. PP: Intensive Schools on Conservation Science, 5th General Edition, Marmara University, Istanbul(Turkey) July 19 to 29, 2011.
4. PP: 12th Eurasia Conference on Chemical Sciences, Corfu 16-21 April,2012.
5. OP: Συνέδριο Μεταπτυχιακών Σπουδών Τμήματος Χημείας (Ιωάννινα) Μάρτιος 28-30 ,2013.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ