

بهبود سنتز فراصوتی هیدروکسی اتیلن دی فسفونات HEDP به عنوان عامل استخوان خواه

الهام ستارزاده خامنه^۱، سارا شوهانی^۱، سعید کاکایی^{۱*}، فریبا جوهری ده^۱

^۱ پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران

^۲ دانشکده فیزیک، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

اطلاعات مقاله

چکیده



واژه‌های کلیدی:

بیس فسفونات، استخوان خواه،

امواج فراصوت،

هیدروکسی اتیلن تری سدیم فسفونات

Keywords:

Bisphosphonate,

Bone-Targeting,

Ultrasound, HEDP.

دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۱

پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۴

نوع مقاله: علمی - پژوهشی

بیس فسفونات‌ها به عنوان ترکیباتی با کاربرد گسترده در حوزه‌های پزشکی (مانند درمان بیماری‌های استخوانی) و صنعتی (به ویژه در جلوگیری از رسوب و خوردگی)، همواره مورد توجه پژوهشگران بوده‌اند. در این مطالعه، ترکیب هیدروکسی اتیلن تری سدیم فسفونات از طریق واکنش بین استیک انیدرید و فسفروس اسید سنتز گردید. نوآوری پژوهش در استفاده از امواج فراصوت به عنوان منبع انرژی سبز و جایگزین روش‌های گرمایش مرسوم است. پدیده کاویتاسیون ناشی از امواج فراصوت، باعث بهبود شرایط واکنش شده به طوری که راندمان سنتز از ۶۸٪ به ۹۳٪ افزایش و زمان واکنش از ۶ ساعت به ۴۰ دقیقه کاهش یافت. شناسایی ساختار محصول با بهره‌گیری از تکنیک‌های طیف سنجی فروسرخ و رزونانس مغناطیسی هسته انجام شد. نتایج نشان داد که استفاده از فناوری فراصوت نه تنها موجب کاهش مصرف انرژی و مواد شیمیایی می‌شود، بلکه محصولی با خلوص بالاتر و حداقل محصولات جانبی تولید می‌کند. این دستاورد نشان‌دهنده ارائه یک رویکرد نوین، کارآمد و پایدار برای سنتز ترکیبات بیس فسفوناتی است.

مقدمه

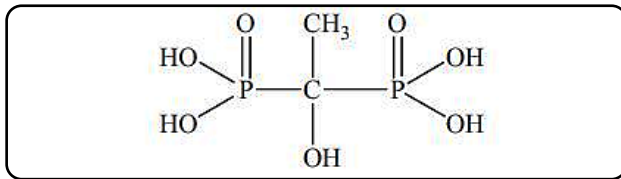
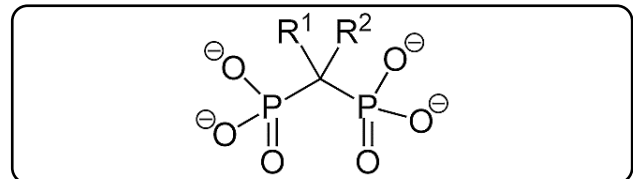
و متاستازهای ناشی از آن در مدیریت این بیماری در مراحل مختلف، نقش بسیار پراهمیتی را ایفا می‌کند. بیس فسفونات‌ها در مهار تهنشینی کلسیم کربنات، به عنوان عوامل ضد پوسته پوسته شدن و ضد زنگ بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳]. پس از کشف اثرهای زیستی بیس فسفونات‌ها، امروزه به عنوان جزئی ضروری

استخوان شایع‌ترین محل متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان از جمله کارسینوم پروستات، سینه، ریه، مثانه، تیروئید و متاستازهای لنفوم می‌باشد [۱، ۲]. تعداد زیادی از متاستازهای استخوانی بدون علائم بوده و اغلب به طور اتفاقی در بررسی‌های اولیه یا پیگیری دیگر بیماری‌ها شناسایی می‌شوند. تشخیص به هنگام سرطان

* عهده‌دار مکاتبات

+E-mail: skakaiei@aeoi.org.ir

ارجاع: الهام ستارزاده خامنه، سارا شوهانی، سعید کاکایی، فریبا جوهری ده، بهبود سنتز فراصوتی هیدروکسی اتیلن دی فسفونات HEDP به عنوان عامل استخوان خواه، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲) ۴۵: ۴۹ تا ۵۶ (۱۴۰۵).

شکل ۲ - ساختار هیدروکسی اتیلن دی فسفونیک اسید^[۱۲]

شکل ۱ - ساختار کلی بیس فسفونات‌ها

تا حد زیادی جایگزین اتیدروئات برای مدیریت پوکی استخوان شده‌اند، اما به دلیل خواص منحصر به فرد این ترکیب، بیس فسفونات انتخابی برای درمان استخوان‌سازی هتروتوپیک هنوز مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱].

برخلاف بسیاری از دی فسفونات‌ها که ساختارهای لایه‌ای تشکیل می‌دهند، ترکیب HEDP امکان تشکیل حلقه‌های شش عضوی M-O-P-C-P-O با یون‌های فلزی را فراهم می‌کند. به طور معمول، HEDP با استفاده از چهار اتم اکسیژن فسفونات خود به عنوان یک لیگاند رفتار می‌کند. برهم‌کنش اتم‌های اکسیژن باقیمانده ممکن است منجر به تشکیل ترکیباتی با ابعاد بالاتر شود. گروه‌های متیل^۳ و هیدروکسیل^۴ اضافی روی پیوند آلی HEDP ممانعت فضایی ایجاد کرده که می‌توانند محیط‌های آبریز یا آب‌دوست ایجاد کنند که در خودآرایی دی فسفونات‌های فلزی موثر است [۱۳].

در زمینه پزشکی، بیس فسفونات‌ها کاربردهای متعددی از جمله به عنوان دارو برای درمان بیماری‌های استخوانی مانند هیپرکلسمی، پوکی استخوان و بیماری پاژه پیدا کرده‌اند. آنها همچنین به عنوان دارو برای درمان سرطان، به عنوان حامل دارو و به عنوان عوامل تصویربرداری استفاده می‌شوند [۱۴]. اولین سنتز اتیدرونیک اسید در سال ۱۸۹۷ ارائه شد. یک روش سنتز اتیدرونات (به عنوان نمک دی سدیم) با واکنش اسید استیک با تری کلرید فسفر / اسید فسفروس در اسید متان سولفونیک است که در سال ۲۰۱۳ ارائه شد و بیانگر این بود که استفاده از معادل تری کلرید فسفر کافی است و نیازی به استفاده از اسید فسفروس نیست [۴، ۱۴، ۱۵]. در سال ۲۰۱۶ برای سنتز اتیدرونات، مخلوطی از اسید فسفروس و انیدرید استیک خشک شده به مدت ۴ ساعت در دمای ۱۰۵ درجه سلسیوس مورد استفاده قرار گرفت [۱۶]. در این روش محصول مورد نظر با راندمان ۹۰ درصد تهیه گردید. روش‌های دیگر سنتز HEDP با استفاده از پنتیل استات به عنوان ماده اولیه و اسید فسفروس در مخلوط واکنش با هیدرولیز جزئی تری کلرید فسفر نیز آزمایش شد اما بازدهی بالایی نداشت [۱۷]. شایان ذکر است واکنش اسید استیک با تری کلرید فسفر که اسید اتیدرونیک را به همراه داشت، بازدهی مناسبی حدود ۷۰ درصد داشت که برای این نوع واکنش قابل قبول تلقی می‌شود [۱۸].

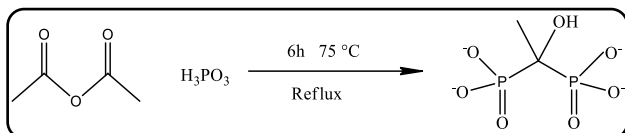
در زمینه پزشکی برای درمان مشکلات اسکلتی، بدخیمی‌ها، بیماری پاژه، پوکی استخوان، میلوم چندگانه، هایپرکلسیمیو دیسپلازی فیبرو، تبدیل شده‌اند. مکانیسم فعالیت زیستی بیس فسفونات‌ها روی استخوان توسط اثرهای مهارکننده آن‌ها روی استئوکلاست‌ها حفظ می‌شود [۴، ۵]. این دسته از داروها به علت داشتن دو گروه فسفونات (PO_3) بیس فسفونات نام دارند. بیس فسفونات‌ها مانع تحلیل رفتن استخوان می‌شوند بدین گونه که سلول‌های استئوکلاستی دچار مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی شده و موجب می‌شود که بافت استخوانی با سرعت کمتری از بین برود. ساختار کلی این ترکیبات در شکل ۱ ارائه شده است. در P-C-P در برابر هیدرولیز شیمیایی و هیدرولیز آنزیمی نیز مقاوم است. در نتیجه بیس فسفونات‌ها در بدن انسان به متابولیت‌ها تبدیل نمی‌شوند و بدون هیچ تغییری از بدن دفع می‌شوند. دو گروه فسفونات عملکرد هم‌زمان دارند که در اتصال به مواد معدنی استخوان و فعالیت بازجذب کارآمد هستند و نبود یک یا هر دو گروه فسفونات می‌تواند توانایی جذب بیس فسفونات‌ها را در مواد معدنی استخوان و توان بیوشیمیایی آن‌ها را نیز به طور چشمگیری کاهش دهد [۶، ۷].

سنتز اسیدهای هیدروکسی متیلن بی فسفونیک را می‌توان به طور کلی به دو روش طبقه بندی کرد: سنتز "مستقیم" و "غیر مستقیم". رایج‌ترین روش "مستقیم" شامل واکنش یک اسید کربوکسیلیک یا مشتقات آن (کلرید اسید، انیدرید یا استر) با تری کلرید فسفر یا اسید فسفر است [۸، ۹]. اتیدرونات، یک بیس فسفونات فاقد نیتروژن با دو گروه فسفونات متصل به کربن (شکل ۲) است که برای اولین بار در سال ۱۸۹۷ به عنوان افزودنی در خمیردندان برای جلوگیری از تجمع جرم و در مواد شوینده جهت افزایش کف در آب سخت، تهیه و مورد استفاده قرار گرفت [۱۰].

مطالعات پیش‌بالینی، پتانسیل درمانی اتیدرونات را نشان داده است که علاوه بر مهار تشکیل کریستال و انحلال، فعالیت استئوکلاست‌ها را کاهش و حجم استخوان را افزایش می‌دهد. اولین استفاده بالینی تایید شده از اتیدرونات توسط سازمان جهانی غذا و دارو^۱ در سال ۱۹۷۷ برای درمان بیماری پاژه استخوان بود. از آن زمان، این دارو برای درمان بیماری‌های دیگری از جمله هیپرکلسمی و استخوان‌سازی هتروتوپیک، با کاربردهای مختلف نیز تأیید شده است. اگرچه بیس فسفونات‌های جدیدتر و سایر عوامل

(۱) FDA
(۳) CH3

(۲) HEDP
(۴) OH



شکل ۳ - نمای شماتیک سنتز ماده موثره HEDP

فرآیند خالص سازی به کمک کریستالیزاسیون مجدد انجام گرفت و در نهایت ۹,۶ g کریستال سفیدرنگ با بازده ۶۸٪ به دست آمد (شکل ۳).

سنتز نمک تری سدیم HEDP

به منظور تهیه نمک تری سدیم HEDP، مقدار مناسبی از اسید سنتز شده در آب مقطر حل گردید. سپس با افزودن تدریجی محلول سود ۱ نرمال، pH محلول تا ۱۲ تنظیم شد. محلول حاصل پس از همگن سازی، تحت تبخیر در خلأ حلال زدایی گردید. رسوب به دست آمده به وسیله اتانول داغ تحت کریستالیزاسیون مجدد خالص سازی شد. بلورهای سفیدرنگ حاصل پس از خشک کردن در خلأ جمع آوری شدند. خلوص محصول نهایی با استفاده از روش های طیف سنجی مورد تأیید قرار گرفت [۳۱-۳۳].

بهبود شرایط سنتز با استفاده از امواج فراصوت

به منظور بهبود شرایط واکنش از جمله کاهش زمان و محصولات جانبی و همچنین افزایش راندمان سنتز، واکنش با استفاده از امواج فراصوت (به عنوان منبع انرژی مناسب) انجام و نتایج آن مورد بررسی قرار گرفت که نتایج در جدول ۱ ارائه شده است. در این مرحله، به منظور بررسی تاثیر استفاده از امواج فراصوت به عنوان یک منبع انرژی پاک و محیط دوست و جهت افزایش بهره محصول، واکنش را با شرایط متفاوت انجام دادیم. از داده های بدست آمده می توان دریافت که با افزایش توان امواج فراصوت از ۱۰ به ۴۵ (واکنش ۱ تا ۶)، پدیده کاویتاسیون افزایش و در نتیجه بازده واکنش از ۱۹ به ۹۳٪ افزایش پیدا کرد. ولی در توان بالاتر کاویتاسیون بیش از حد منجر به تخریب مولکولی می شود. همانطوری که ملاحظه می گردد با افزایش دما به ۸۵ درجه سلسیوس راندمان به ۷۱ (جدول ۱ ردیف ۸) و با رسیدن به ۱۰۰ درجه سلسیوس به ۶۶ (جدول ۱ ردیف ۹) تقلیل یافت، که نشان دهنده تاثیر معکوس دما بر راندمان واکنش در این محدوده به علت تخریب جزئی محصول و تشکیل محصولات جانبی در دماهای بالا می باشد. در شرایط واکنش ۱۱ و ۱۲ نیز ملاحظه می شود که امواج فراصوت برای شروع و پیشبرد واکنش ضروری می باشد و برای رسیدن به راندمان قابل قبول نیاز به زمان بسیار طولانی است. افزایش دما ابتدا باعث افزایش جنبش مولکولی و برخوردهای موثر در واکنش و افزایش راندمان می گردد. اما در ادامه افزایش زمان و دمای واکنش،

علاوه بر این، امکان دیگر برای سنتز اتیدروکسیک اسید شامل افزودن دی آلکیل فسفیت بر روی کربنیل دی آلکیل اکسو اتیل فسفونات است. هیدرولیز اسیدی تترا آلکیل استر به دست آمده باعث ایجاد اسید بیس فسفونیک می شود [۱۹].

استفاده از امواج فراصوت باعث ایجاد دما و فشار لحظه ای بالا می شود که منجر به افزایش چشمگیر سرعت واکنش ها و در نتیجه کاهش زمان واکنش می گردد (کاویتاسیون صوتی). همچنین این امواج مسیرهای واکنشی مطلوب را تقویت نموده و باعث افزایش گزینش پذیری و در نهایت بازده واکنش می شود. فراصوت در سنتز ترکیبات دارویی موجب تسریع واکنش، بهبود بازده، کاهش مصرف حلال های سمی، حفظ ساختار حساس مولکول ها، و تولید نانوفرم های دارویی با کیفیت بالا می شود و یک روش سبز، کارآمد و پر کاربرد در صنعت به شمار می رود [۲۰، ۲۱] بنابراین با توجه به اهمیت سنتز و توسعه ترکیبات دارویی هدفمند و ویژگی های مفید ترکیب HEDP از یک سو و علاقه مندی بر تهیه ترکیبات موثره دارویی از سوی دیگر [۲۲-۳۰] در این تحقیق تهیه ترکیب دارویی HEDP مورد بررسی قرار گرفته است.

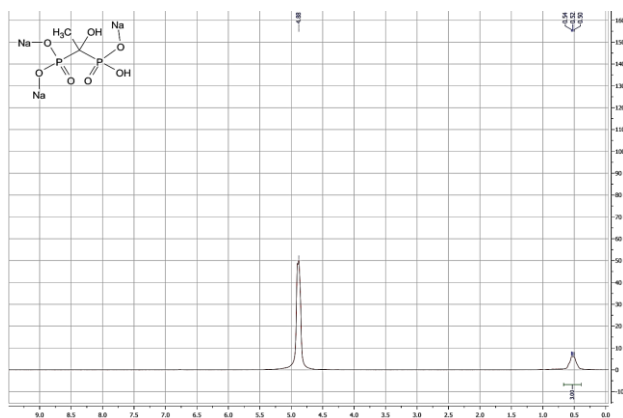
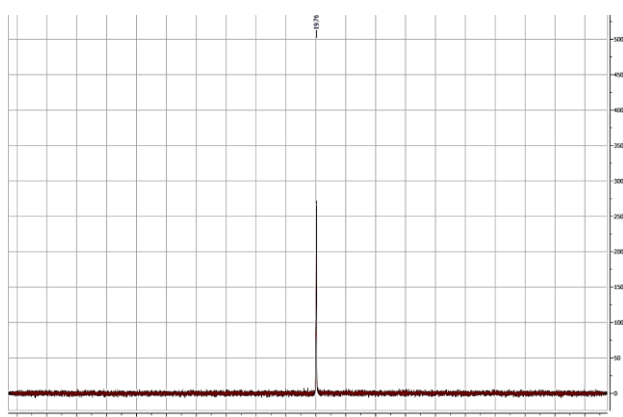
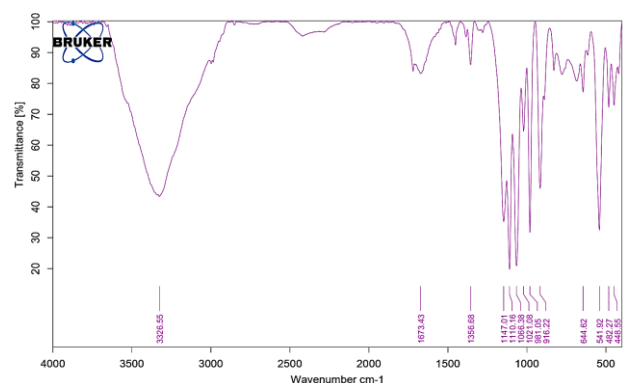
بخش تجربی

مواد و روش ها

کلیه مواد شیمیایی و حلال های مورد استفاده در این مطالعه از شرکت مرک آلمان خریداری و بدون هیچ خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. جهت بهبود شرایط سنتز واکنش از دستگاه امواج فراصوت (Elmasonic-S30H- 50/60 Hz) به عنوان منبع انرژی استفاده شد. جهت شناسایی محصول به دست آمده، روش های طیف سنجی فروسرخ (VECTOR22 FT-IR Spectrometer)، رزونانس مغناطیسی هسته (Bruker-DRX-300 MHz) و اندازه گیری نقطه ذوب (Electro Thermal 9200) و جهت تعیین خلوص شیمیایی، پلاسمای جفت شده القایی (ESI-HRMS Agilent Q-TOF) مورد استفاده قرار گرفتند.

سنتز هیدروکسی اتیلن دی فسفونیک اسید (HEDP)

برای سنتز هیدروکسی اتیلن دی فسفونیک اسید (HEDP)، مقدار ۵,۱۳ mmol (62.5 g) فسفروس اسید و ۷,۱۵ mmol (70 g) استیک انیدرید در یک بالن سه دهانه مجهز به کندانسور برگشتی و همزن مغناطیسی وارد گردید. مخلوط واکنش در دمای ۷۵ °C به مدت ۶ ساعت تحت شرایط رفلکس حرارت داده شد. پس از تکمیل واکنش، حلال و ترکیبات فرار به وسیله تبخیر تحت خلأ حذف گردید. رسوب حاصل شامل HEDP مونوهیدرات بود که به وسیله فیلتراسیون جداسازی و با استون سرد شستشو داده شد.

شکل ۴ - طیف ^1H -NMR ترکیب سنتز شدهشکل ۵ - طیف ^{31}P -NMR ترکیب سنتز شده

شکل ۶ - طیف FT-IR ترکیب سنتز شده

در طیف FTIR، باند کششی پهن در حوالی 2300cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی گروه OH مشاهده شد. باندهای مشخصه در 1356cm^{-1} (O=P-OH)، 1673cm^{-1} (O=P-O-H)، 1147cm^{-1} (P=O) و 1110cm^{-1} (ارتعاش خمشی OH) به دست آمد. همچنین سه باند مشخص در 916cm^{-1} ، 981 و 1066cm^{-1} مربوط به ارتعاشات ترکیبات آلی فسفردار است. این نتایج صحت سنتز و ساختار پیشنهادی HEDP را تأیید نمودند.

جدول ۱ - تاثیر قدرت و زمان امواج فراصوت بر تشکیل محصول مورد نظر

واکنش	زمان (دقیقه)	قدرت (وات)	دما (سلسیوس)	راندمان (درصد)
۱	۳۰	۱۰	۷۵	۱۹
۲	۳۰	۲۵	۷۵	۲۵
۳	۳۰	۳۰	۷۵	۴۱
۴	۳۰	۳۵	۷۵	۶۹
۵	۴۰	۴۰	۷۵	۷۷
۶	۴۰	۴۵	۷۵	۹۳
۷	۴۵	۴۵	۷۵	۷۳
۸	۴۰	۴۵	۸۵	۷۱
۹	۴۰	۴۵	۱۰۰	۶۶
۱۰	۴۰	۴۵	۲۵	۱۲
۱۱	۳۶۰	۰	۷۵	۹۰
۱۲	۳۶۰	۰	۲۵	<۹

احتمال تجزیه مواد آلی و افزایش محصولات جانبی و در نتیجه کاهش راندمان واکنش را بدست می دهد.

نتیجه ها و بحث

شناسایی و کنترل کیفی HEDP و نمک دی سدیم آن

ترکیبات HEDP و نمک دی سدیم آن از طریق واکنش تراکمی بین استیک انیدرید و فسفروس اسید سنتز شدند. محصول نهایی به صورت کریستال های سفید رنگ به دست آمد. به منظور بررسی خلوص و شناسایی ساختار، آزمایش های اندازه گیری نقطه ذوب و طیف سنجی فروسرخ^۱، رزونانس مغناطیسی هسته^۲ انجام گرفت. نتایج طیف سنجی ها، تشکیل ساختار مورد انتظار را تأیید نمود (شکل های ۴، ۵ و ۶).

نتایج طیف سنجی و شناسایی ساختار

White Crystals. 13.1g, Yield: ۹۳%, MP = >300°C

^1H -NMR (D_2O , 300MHz): δ 0/52 (t, 3H, CH_3), 4/88 (s, H_2O)

^{31}P -NMR (D_2O): δ 19/76 (2 P; P-OH).

IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3326 (OH), 2395 (P-H), 1673 (O=P-O-H), 1147 (P=O)

در طیف ^1H NMR نمک HEDP، سیگنال مربوط به پروتون های متیل در $\delta=1.55\text{ ppm}$ مشاهده شد که به دلیل کوپلینگ با دو اتم فسفر به صورت سه تایی (triplet) ظاهر گردید ($J=14.8\text{ Hz}$). همچنین، پیک مربوط به H-O-D در $\delta=4.88\text{ ppm}$ و سیگنال های ضعیف مربوط به گروه های هیدروکسیل، که توسط دوتریوم تبادل یافته اند، قابل مشاهده است. در طیف ^{31}P NMR یک سیگنال منفرد در $\delta=19.76\text{ ppm}$ مشاهده شد که به گروه فسفونات ژمینال در ساختار اختصاص دارد.

(۱) FTIR

(۲) ^1H NMR & ^{31}P NMR

نتیجه گیری

بیس فسفونات ها به عنوان مولکول های کلیدی با قابلیت هدف گیری انتخابی بافت استخوان، جایگاهی حیاتی در پزشکی هسته ای و درمان های سرطان های متاستاتیک استخوانی یافته اند. در این پژوهش، سنتز کارآمد و سبز ترکیب هیدروکسی اتیلن دی فسفونات (HEDP) یک بیس فسفونات پرکاربرد با خواص استخوان خواهی قوی با بهره گیری از فناوری امواج فراصوت (فراصوت) مورد بررسی و بهینه سازی قرار گرفت.

دستاوردهای اصلی پژوهش به شرح زیر است:

۱- بهبود چشمگیر پارامترهای سنتز: استفاده از امواج فراصوت به عنوان منبع انرژی غیرحرارتی و سبز، منجر به ایجاد پدیده کلویتاسیون شد که شرایط واکنش را به طور قابل توجهی بهبود بخشید. در نتیجه:

- زمان واکنش از ۶ ساعت به ۴۰ دقیقه کاهش یافت.
 - راندمان سنتز از ۶۸٪ به ۹۳٪ افزایش پیدا کرد.
 - خلوص محصول نهایی ارتقاء یافت و تشکیل محصولات جانبی و الیگومرهای ناخواسته به حداقل رسید.
- ۲- بهبود شرایط سنتز: بهترین بازده در دمای ۷۵ درجه سلسیوس، زمان ۴۰ دقیقه و توان فراصوت ۴۵ وات حاصل شد. نتایج نشان داد که افزایش توان فراصوت تا حد بهینه، بازده را افزایش می دهد، اما فراتر از آن ممکن است باعث تخریب جزئی محصول گردد.
- ۳- تأیید ساختار و خلوص محصول: محصول سنتز شده (اسید HEDP و نمک تری سدیم آن) با روش های طیف سنجی FTIR، ^1H NMR و ^{31}P NMR مورد شناسایی و تأیید ساختاری قرار گرفت. داده های طیف سنجی مطابقت کامل با ساختار مورد انتظار را نشان دادند.

مراجع

- [1] Liepe K., (188) Re-HEDP Therapy in the Therapy of Painful Bone Metastases. *World J Nucl Med*, **17**(3): 133-138 (2018).
- [2] Pourhabib Z., Ranjbar H, Samani A.B, Azizkalantari. B., Preparation and Biological Evaluation of $^{186/188}\text{Re}$ -HEDP as a New Cocktail Radiopharmaceutical for Palliative Treatment of Osseous Metastases in Wild Type Rat. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, **29**(1): 8-14 (2021).
- [3] Huang L.Q., Zhang H.B., Bi Y.F., Preparation Technology for Corrosion Inhibitor (HEDP). *Modern Chemical Industry*, **34**(4): 108-111 (2014).
- [4] Coleman R.E., Croucher P.I., Padhani A.R., Clezardin P., Bone Metastases. *Nat Rev Dis Primers*, **6**(1): 83 (2020).
- [5] Parkin D.M., Bray F., Ferlay J, Pisani P., Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **55**(2): 74-108 (2005).
- [6] Stresing V., Daubine F., Benzadid I., Monkkonen H., Bisphosphonates in Cancer Therapy. *Cancer Lett*, **257**(1): 16-35 (2007).

۴- جنبه های نوآورانه و توسعه پایدار:

- جایگزینی روش های حرارتی مرسوم با انرژی فراصوت به عنوان یک روش سبز، کاهش مصرف انرژی و مواد شیمیایی را در پی داشت.
 - همگن سازی مؤثر فازهای واکنش (مایع-مایع و گاز) و افزایش سطح تماس واکنش دهنده ها از مزایای کلیدی این روش است.
 - این رویکرد نه تنها مقرون به صرفه و کارآمد است، بلکه قابلیت گسترش به سنتز سایر بیس فسفونات ها و ترکیبات دارویی مرتبط را دارا می باشد.
- این پژوهش گامی مؤثر در راستای توسعه روش های سازگار با محیط زیست و پایدار در سنتز ترکیبات دارویی با اهمیت، نظیر بیس فسفونات ها، برداشته است. کاربرد موفقیت آمیز فناوری فراصوت در سنتز HEDP، امکان تولید مقیاس پذیر، خلوص بالا و هزینه های عملیاتی پایین تر را فراهم می آورد. امید است این دستاورد به عنوان الگویی برای سنتز سایر عوامل استخوان خواه و داروهای هدفمند در حوزه های پزشکی هسته ای، سرطان شناسی و دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد و زمینه ساز تحقیقات آتی در بهینه سازی و استاندارد سازی روش های سنتز سبز باشد.

قدردانی

این تحقیق در قالب پروژه مصوب با شماره PRI-B1-01-002 و با استفاده از اعتبارات پژوهشی پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای انجام شده است، لذا نویسندگان جهت حمایت های مالی و معنوی از آن مرکز صمیمانه تقدیر و تشکر می نمایند.

- [7] Svava J., Weferling N., Hofmann T., Phosphorus Compounds, Organic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. In book: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Federal Republic of Germany. Wiley. 2006.
- [8] Lecouvey M., Leroux Y., Synthesis of 1-Hydroxy-1, 1-Bisphosphonates. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, **11(7)**: 556-561 (2000).
- [9] Nagy D.I., Grum A., Garadnay S., Greiner I., Synthesis of Hydroxymethylenebisphosphonic Acid Derivatives in Different Solvents. *Molecules*, **21(8)**: 1046 (2016).
- [10] Kang Z., Ding C., Yan SH., The Combination of HEDP and D-Phenylalanine Inhibits Methanogens-Mediated Corrosion. *Journal of Water Process Engineering*, **59**: 105034 (2024).
- [11] Watts N.B., Genat H.K. Harris S.T., Jackson R.D., Licata A.A., History of Etidronate. *Bone*, **134**: 115222 (2020).
- [12] Troev K., Todorov P., Naydenova E., Mitova V., A Study of the Reaction of Phosphorus Trichloride with Paraformaldehyde in the Presence of Carboxylic Acids. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **188(9)**: 1147-1155 (2013).
- [13] Zheng L.-M., Song H.-H., Xin X.-Q., Syntheses and Structures of Transition Metal-Hedp Compounds and the Template Influences (Hedp= 1-Hydroxyethylidenediphosphonate). *Comments on Inorganic Chemistry*, **22(3-4)**: 129-149 (2000).
- [14] Popov K., Oshchepkov M., Tkachenko S., Sergienko V., Bisphosphonates: Synthesis, Structures, Properties, Medical and Industrial Applications. *Journal of Molecular Liquids*, **351**: 118619 (2022).
- [15] Leone B.A., Vallejo C.T., Romero A.O., Machiavelli M.R., Prognostic Impact of Metastatic Pattern in Stage IV Breast Cancer at Initial Diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*, **161(3)**: 537-548 (2017).
- [16] Assaad T., New Amino Bisphosphonate Compound for Skeletal Imaging: Comparison Study with Methylenebisphosphonic Acid (MDP) and (1-Hydroxyethane-1, 1-Diyl) Diphosphonic Acid (HEDP). *Nukleonika*, **61(1)**: 69-74 (2016).
- [17] Alfer'ev I., Bobkov S.Y., Kotlyarevskii I., 1-Alkoxy (Aryloxy) Alkylidene-1, 1-Diphosphonic Acids. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, **36**: 571-576 (1987).
- [18] Schdlike U., Phosphonylation by Tetraphosphorus Hexoxide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **51(1-4)**: 153-156 (1990).
- [19] Gruen A., Moinar I.G., Bertok B., Greiner I., Synthesis of α -Hydroxy-Methylenebisphosphonates by the Microwave-Assisted Reaction of α -Oxophosphonates and Dialkyl Phosphites Under Solventless Conditions. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, **20(6)**: 350-354 (2009).
- [20] Tabaraki R., Fatahi F., Optimization of Green Extraction of Polysaccharides and Antioxidants from Purgative Manna using Deep Eutectic Solvents and Ultrasonic-Assisted Technique. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering(IJCCE)*, **44(10)**: 2519-2532 (2025).
- [21] Zamanii R., Sedaghati M., Sharif A.A.M., Ultrasonic Production of Carboxymethyl Cellulose (CMC) from Wheat Bran and Its Effects on Dairy Dessert Physicochemical Properties Ultrasonic Production of CMC from Wheat Bran. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering(IJCCE)*, **44(8)**: 2117-2127 (2025).

- [22] Kakaei S., Khameneh E.S., An Efficient and Simple Ultrasound-Assisted Approach to Synthesis of Baclofen. *Main Group Chemistry*, **17(2)**: 161-164 (2018).
- [23] Khameneh E.S., Amini M.M., kakaei S., Khanchi A., Preparation of Dual-Modality Yttrium-90 Radiolabeled Nanoparticles for Therapeutic Investigation. *Radiochimica Acta*, **106(11)**: 897-907 (2018).
- [24] Sattarzadeh E., Amini M.M., Kakaei S., Khanchi. A., Ga-Radiolabeled Magnetic Nanoparticles for PET–MRI Imaging. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **317**: 1333-1339 (2018).
- [25] Kakaei S., Khameneh E.S. Ghasemi E., Aghazadeh M., Targeted Drug Delivery of Teniposide by Magnetic Nanocarrier. *Current Nanoscience*, **16(4)**: 608-616 (2020).
- [26] Kakaei S., Sattarzadeh Khameneh E., Monji Boveiri A., Effect of Ionic Radius on Ti (IV), Zr (IV), and Hf (IV) Adsorption by RB Biomass. *Radiation Physics and Engineering*, **2(2)**: 21-28 (2021).
- [27] Pourmanouchehri Z., Jafarzadeh M., Kakaei S., Magnetic Nanocarrier Containing ^{68}Ga -DTPA Complex for Targeted Delivery of Doxorubicin. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, **28(5)**: 1980-1990 (2018).
- [۲۸] زهرا عرب حلوائی باقری، سید محمودرضا آقامیری، الهام ستارزاده خامنه، سعید کاکایی، حسن یوسف نیا، تخمین دز جذبی ترکیب نشاندار mTc-MAX۹۹ در انسان بر اساس داده‌های پراکنش زیستی موش balb/c به روش MIRD، *مجله سنجش و ایمنی پرتو*، **۱۱(۱)**: ۱ تا ۱۰ (۱۴۰۱).
- [29] Noshadi Y., Sattarzadeh Khameneh E., Aghamiri S.M.R., Kakaei S., Yousefnia h., Amraeeet N., Synthesis, Bio-Evaluation, and Human Absorbed Dose Estimation of ^{68}Ga -Zoledronic Derivative for PET. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering(IJCCE)*, **42(8)**: 2483-2493 (2023).
- [۳۰] یاشار نوشادی، الهام ستارزاده خامنه، سید محمودرضا آقامیری، سعید کاکائی، حسن یوسف نیا، سنتز و ارزیابی مشتق زولدرونیک اسید نشان دار شده با گالیوم-۶۸ جهت تشخیص متاستازهای استخوانی به روش PET، *مجله علوم، مهندسی و فناوری هسته‌ای*، **۴۳(۴)**: ۶۷ تا ۷۷ (۱۴۰۱).
- [۳۱] مهدی کلهر، پوریا نوزارع، سعید عظیمی، اسماعیل وصالی، عزت اله نجفی، ساخت نانوکاتالیست جدید مغناطیسی زئولیت-Y عامل دار شده با مایعیونی N-متیل ایمیدازولیوم کلرید ($\text{MeIm IL@ZY-Fe}_3\text{O}_4$ -۱) و کاربرد آن در سنتز سبز و سه-جزیی ۲-آمینو-۴H-بنزو- و نفتو- پیران‌ها، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، **۴۳(۱)**: ۱۲۹ تا ۱۴۳ (۱۴۰۳).
- [32] Manjula G., Naidu R.M., Reddy A.E., Almutairi T., Ultrasonic-promoted synthesis of amino methylene bisphosphonates by sulfated choline ionic liquid. *Research on Chemical Intermediates*, **51(3)**: 1357-1370 (2025).
- [33] Manera C., Tessari. M.L., Boccuto M., Bacci C., Clinical Effectiveness of Surgical Marginal Resection with Piezoelectric Device on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, **14(11)**: 3792 (2025).