

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»

Міністерство освіти і науки України

Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського

Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЛІПКАНЬ АНАСТАСІЯ ВАЛЕРІЇВНА

УДК 54-386:546.719

ДИСЕРТАЦІЯ

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ
ГІДРОФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ КОМПЛЕКСНИМИ
СПОЛУКАМИ ДИРЕНІЮ(III)**

02.00.01 – неорганічна хімія

10 – природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Сліпкань А. В.

Науковий керівник Штеменко Олександр Васильович, доктор хімічних наук,
професор

Дніпро – 2019

АНОТАЦІЯ

Сліпкань А. В. Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського Національної академії наук, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, встановленню будови та фізичних і хімічних властивостей наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених представниками комплексних сполук диренію(III) всіх структурних типів. Вперше було синтезовано 32 нових продукти інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цирконій гідрогенфосфат та 8 продуктів інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/цирконій гідрогенфосфат. Отримані продукти інтеркаляції було досліджено методами: електронної абсорбційної спектроскопії, порошкової рентгенівської дифракції, ІЧ-спектроскопії, скануючої та трансмісійної електронної мікроскопії, енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії, диференційного термічного аналізу, електрофоретичного розсіювання світла, рентгенофлуорисцентного аналізу. Біологічні дослідження було проведено з використанням МТТ та КФ-тесту.

Для досліджень було обрано систему з мольним співвідношенням комплексна сполука диренію(III)/цирконій гідрогенфосфат 1/5 та 1/30. Такі системи дозволили простежити залежність деяких властивостей та відсотку включення комплексної сполуки від мольного співвідношення.

За змінами, що відбувалися із комплексною сполукою диренію(III) у процесі інтеркаляції у часі спостерігали за допомогою електронної абсорбційної спектроскопії. У електронних спектрах поглинання реакційних розчинів фіксували процеси, характерні для зміни лігандного оточення

комплексної сполуки диренію(III). Крім того, поступове зменшення інтенсивності характеристичної смуги поглинання комплексної сполуки свідчить про координацію її до цирконій гідрогенфосфату через Оксиген фосфатних груп, що направлені по обидві сторони від площини наночастки.

Слід відмітити, що для кожної із досліджених систем у мольному співвідношенні 1/30 спостерігали більш виражену зміну концентрації комплексної сполуки у розчині інтеркаляції за рахунок більшої кількості цирконій гідрогенфосфату. Тому зменшення концентрації розчину відбувалося в два рази швидше, ніж в розчині з мольним співвідношенням речовина/ZrP 1/5.

Для кожного із структурних типів комплексної сполуки диренію(III) простежувались особливості поведінки у процесі інтеркаляції. Так, для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) у результаті взаємодії із наночастками цирконій гідрогенфосфату відбувалося заміщення аксіальних лігандів ДМСО на фосфатні групи ZrP, однак структурний тип сполуки залишився незмінним. Цей факт пояснює швидкість проходження реакції та значне зниження концентрації вихідної сполуки у суспензії з часом, тобто збільшений у порівнянні з іншими структурними типами відсоток інтеркальованої речовини.

Для транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) координація до фосфатних груп шарів наночасток ZrP обумовлена лабільністю аксіальних хлоридних лігандів за рахунок транс-впливу вихідної комплексної сполуки. Однак у результаті реакції комплекс диренію(III) зазнає транс-цис-перетворення із розривом міжмолекулярних зв'язків.

Трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) у результаті процесу інтеркаляції також зазнають значних змін. Подібно до транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III), трихлоротри- μ -карбоксилати також переходять у цис-конфігурацію. Це перетворення супроводжується руйнуванням полімерної будови вихідної комплексної сполуки. Крім того, координація фосфатної групи відбувається у екваторіальне положення відносно фрагменту Re–Re, що робить

поведінку представників цього структурного типу унікальною відносно інших структурних типів.

У результаті процесу інтеркаляції дихлоротетра- μ -карбоксилати диренію(III), подібно до цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів, також не змінюють свій структурний тип. Координація фосфатних груп відбувається у аксіальні положення комплексної сполуки.

Дані рентгенівської порошкової дифракції свідчать, що утворені продукти є продуктами інтеркаляції. Міжшарова відстань α -фази цирконій гідрогенфосфату, що становить 7.6 Å, після інтеркаляції збільшується на величину, рівну розрахунковим даним кристалічної ґратки сполуки диренію(III). Крім того, декілька значень міжшарової відстані на дифрактограмі кожного із зразків свідчать про утворення матеріалу змішаного складу.

Для кожного із продуктів інтеркаляції зі збільшенням рівня навантаження комплексною сполукою диренію(III) простежується збільшення міжшарової відстані піків, що відповідають утворенню нової фази. Таку картину можна пояснити розташуванням речовини як перпендикулярно, так і під кутом відносно шарів цирконій гідрогенфосфату, а розгалуженість карбоксилатних лігандів сполуки диренію(III) не впливає на збільшення міжшарової відстані у продукті інтеркаляції. Крім того, можливе утворення декількох продуктів взаємодії комплексної сполуки та цирконій гідрогенфосфату за рахунок координації однієї або двох фосфатних груп у аксіальне або екваторіальне положення відносно кластерного фрагменту Re–Re.

У ІЧ-спектрах продуктів інтеркаляції із збільшенням рівня навантаженості наночасток комплексною сполукою диренію(III) спостерігали поступове зникнення смуги симетричних валентних коливань P–O групи в області 950 cm^{-1} , що свідчить про координацію комплексних сполук диренію(III) до шарів цирконій гідрогенфосфату через Оксиген фосфатних груп.

Морфологію отриманих часток було досліджено методами скануючої та трансмісійної електронної мікроскопії. Показано, що наночастки мають

правильну гексагональну форму, діаметр 90-150 нм та товщину 20-40 нм. Одна наночастка, згідно отриманих даних рентгенівської порошкової дифракції, складається із 9-10 шарів. Найбільший розмір у наночасток, навантажених трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III). Це пов'язано із частковою інтеркаляцією комплексної сполуки у незмінному вигляді. За рахунок полімерної будови, комплексна сполука цього структурного типу подовжує діаметр наночасток, координуючись уздовж її шару.

Розмір наночасток встановлено методом електрофоретичного розсіювання світла.

Термічні характеристики наночасток було досліджено методом диференційного термічного аналізу та методом ізотермічних витримок. При термічному розкладі зразків фіксували два ендотермічні ефекти, перший з яких знаходиться у діапазоні 100-150°C та відповідає відщепленню кристалізаційної води цирконій гідрогенфосфату. Другий ендотермічний ефект знаходиться у діапазоні 240-300°C та відповідає термічній деструкції комплексної сполуки диренію(III).

Відсоток включення комплексної сполуки диренію(III) у наночастках цирконій гідрогенфосфату визначали за допомогою кількісного аналізу на почверний зв'язок Re–Re. Встановлено, що для зразків із мольним співвідношенням речовина/цирконій гідрогенфосфат 1/30 загальний вміст сполуки ренію(III) склав 10-12% від загальної маси зразка. Для мольного співвідношення 1/5 цей відсоток склав 25-39% у залежності від структурного типу вихідної сполуки диренію(III).

Будова цирконій гідрогенфосфату, фосфатні групи якого направлені вгору і вниз відносно площини шару, зумовлює координацію активної речовини і на поверхні часток. За допомогою енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії було встановлено, що на поверхні зразків міститься 5-8% сполуки ренію(III) від загальної маси зразка. Отримані дані свідчать про значну неоднорідність розподілу сполуки диренію(III) у об'ємі цирконій гідрогенфосфату.

Для отриманих продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у неорганічні шаруваті наночастки важливим є здатність вивільнення біологічно активної речовини у середовище клітини-мішені. Було встановлено, що вивільнення комплексної сполуки диренію(III) з наночасток залежить від середовища, у якому відбувається процес. Так, вивільнення відбувається при $pH=4.5$, що моделює pH середовища клітини пухлини, а також, у значно меншій мірі, у середовищі, що імітує плазму крові людини з $pH=7.4$. Однак у таких середовищах, як вода, фізіологічний розчин, фосфатний буферний розчин, вивільнення речовини з наночасток не відбувається, що свідчить про стійкість утвореного матеріалу.

Виходячи з отриманих даних можна зробити висновок, що біологічна речовина під час доставки до клітини-мішені не буде вивільнюватись у плазмі крові та здорових клітинах, або вивільнення буде незначним. Повний вихід біологічно активної речовини буде відбуватись безпосередньо у клітині пухлини зі значенням $pH=4.5$, що робить можливим pH -націлену доставку комплексних сполук диренію(III).

Крім того, такі результати дають підставу стверджувати про можливість pH -націленої доставки у організмі пацієнта із онкологічною патологією.

За результатами попередніх досліджень нашої наукової групи можна стверджувати про взаємне посилення біологічних властивостей системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин. Тому нами було досліджено процес інтеркаляції цієї системи у наночастки цирконій гідрогенфосфату, а також фізико-хімічні та біологічні властивості отриманих зразків. Показано, що така система здатна інтеркалюватися до наночасток з утворенням матеріалу змішаного складу. Встановлено, що до шарів наночасток інтеркалюється цис-платин, комплекс ренію(III) та продукт їх взаємодії. Крім того, цис-платин виступає у якості преінтеркалятора, що спрощує процес інтеркаляції для більших молекул. Закономірності, які спостерігались для наночасток, що не мають в своєму складі цис-платину, зберігаються. Отримані наночастки

гексагональної форми, розміром 114-147 нм. Розподіл активних речовин неоднорідний, як на поверхні, так і в об'ємі наночасток.

Ключовим моментом на даному етапі досліджень отриманих нанорозмірних систем доставки біологічно активних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин є біологічні дослідження. Було показано протипухлинну та нефропротекторну дію отриманих систем у порівнянні із аналогами, що вже застосовуються на практиці у вигляді нанорозмірних форм.

Показано проникну здатність отриманих матеріалів.

Розроблені методики синтезу можуть бути використані для цілеспрямованого одержання нанорозмірних носіїв комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин. Синтезовані наноматеріали можуть бути застосовані у протипухлинній терапії.

Ключові слова: комплексні сполуки диренію(III), наночастки, цирконій гідрогенфосфат, інтеркаляція, доставка ліків.

SUMMARY

Slipkan A. V. Synthesis and properties nanoparticles of zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes. – Manuscript.

Thesis for the degree candidate of chemical sciences the specialty 02.00.01 – inorganic chemistry. – State Higher Education Institution “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Dnipro, Institute of General and Inorganic Chemistry. V. I. Vernadsky, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the synthesis, construction of the structure and properties of nanoparticles of zirconium phosphate loaded with representatives of dirhenium(III) complexes of all structural types. For the first time, 32 new hybrid materials have been synthesized in the system of dirhenium(III) complexes/zirconium phosphate and 8 hybrid materials the system of dirhenium(III) complexes/cisplatin/zirconium phosphate. The obtained intercalation products were investigated by methods of electron spectroscopy, X-ray powder diffraction, IR-spectroscopy,

scanning and transmission electron microscopy, energy-dispersive X-ray spectroscopy, differential thermal analysis, light scattering, X-ray fluorescence. Biological studies were conducted using MTT and KF-test.

For research, a system with a molar ratio of dirhenium(III) complexes/zirconium phosphate 1/5 and 1/30 was selected. The effect of chosen molar ratio on some properties and the encapsulation efficiency of the complex compound was shown.

The changes that took place with dirhenium(III) complexes as a result of the intercalation process in time were observed using electron spectroscopy. In electron absorption spectra of reaction solutions, the processes characteristic of changing the ligand environment of dirhenium(III) complexes were fixed. In addition, the gradual decrease in the intensity of the characteristic absorption band of complexes indicates that it is coordinated with zirconium phosphate via Oxygen phosphate groups of nanoparticles directed on both sides of the plane of the nanoparticle.

It should be noted that due to the greater amount of zirconium phosphate for systems with molar ratio 1/30 the concentration of the complex compound in the intercalation solution changes more dramatically. Therefore, the concentration of the solution decreased twice as fast as in the solution with the molar ratio of substance/ZrP 1/5.

Each structural type of dirhenium(III) compounds have possessed own intercalation behavior. Thus, for the cis-tetrachlorodi- μ -carboxylates of dirhenium(III) as a result of interaction with the zirconium phosphate nanoparticles, replacement of the axial ligands of DMSO occurred, however, the structural type of the compound remained unchanged. This fact explains the rate of reaction and a significant decrease in the concentration of the starting compound in the suspension over time, leading to the increase of the amount of dirhenium(III) compounds loading in comparison with other structural types.

Due to the transaction trans-tetrachlorodi- μ -carboxylates dirhenium(III), have labile axial ligands, what contributes to coordination of dirhenium(III) complexes of this structural type to the layers of nanoparticles. However, as a result of the reaction,

the complex of dirhenium(III) undergoes trans-cis transformation with the breaking of the dimer chain.

Trichlorotri- μ -carboxylates dirhenium(III) also undergo significant changes as a result of the intercalation process. Like trans-tetrachlorodi- μ -carboxylates of dirhenium(III), trichlorotri- μ -carboxylates are also converted to cis configuration. This transformation is accompanied by a rupture of the polymer structure of the initial complex compound. In addition, the coordination of the phosphate group occurs in the equatorial position relative to the Re–Re fragment, which makes the behavior of this structural type unique in relation to other structural types.

As a result of the intercalation process of dichlorotetra- μ -carboxylates dirhenium(III), like cis-tetrachlorodi- μ -carboxylates dirhenium(III), also does not change its structural type. The coordination of phosphate groups occurs in the axial positions of the complex compound.

X-ray powder diffraction data indicates that the products formed are products of intercalation. The interlayer distance of the α -phase zirconium phosphate, which is 7.6 Å, is increased after an intercalation by a value equal to the calculated data of the crystalline lattice of dirhenium(III) complexes. In addition, The XRPD patterns of each sample suggest the formation of mixed phase with an expanded interlayer distance of different variety.

An increasing loading level leads to the increase of the interlayer space corresponding to the formation of a new phase, which can be observed for each intercalation product. It can be explained by the arrangement of matter both perpendicularly and at an angle relative to the zirconium hydrogen phosphate layers. Branched chain carboxylate ligands of the compound of dirhenium(III) does not affect the increase in the interlayer distance in the product of intercalation. Moreover, coordination of one or two phosphate groups in the axial or equatorial position relative to the cluster fragment Re–Re may also causes the formation of several products of the interaction of the complex compound and zirconium phosphate.

In the infrared spectra of intercalation products with increasing level of loading of nanoparticles with the dirhenium(III) complexes, a gradual disappearance of the

band of symmetric valence oscillations of the P–O group in the region of 950 cm^{-1} was observed, indicating the coordination of dirhenium(III) complexes to zirconium phosphate layers through Oxygen phosphate groups.

The morphology of the particles obtained was investigated by scanning and transmission electron microscopy. It is shown that nanoparticles have the correct hexagonal shape, a diameter of 90-150 nm and a thickness of 20-40 nm. One nanoparticle, according to X-ray powder diffraction data, contains 9-10 layers. The largest size in the nanoscale loaded with trichlorotri- μ -carboxylates of dirhenium(III). This is due to the partial intercalation of the complex in the unchanged form. Due to the polymer structure, the complex of this structural type extends the diameter of the nanoparticles, coordinated along its layer.

The size of the nanoparticles is determined by the method of electrophoretic light scattering.

Thermal characteristics of nanoparticles were investigated by the method of differential thermal analysis and the method of isothermal endurance. In the thermal decomposition of the samples, two endothermic effects were recorded, the first of which is in the range $100\text{-}150^\circ\text{C}$ and corresponds to the depletion of the crystallization water of zirconium phosphate. The second endothermic effect is in the range $240\text{-}300^\circ\text{C}$ and corresponds to thermal destruction of dirhenium(III) complexes.

The drug loading capacity of dirhenium(III) complexes in the zirconium phosphate nanoparticles was determined by quantitative analysis of the Re–Re quadruple bond. Depending on the structural type of dirhenium(III) complexes, for samples with molar ratio of substance/zirconium phosphate 1/30 loading ranged from 10% to 12% and from 25% to 39% for samples with molar ratio of 1/5.

The structure of zirconium phosphate with phosphate groups above and below the plane of the layer determines the coordination of the active substance on the surface of the particles as well. Therefore, the energy-dispersive X-ray spectroscopy revealed 0.5-8% of rhenium(III) compound from the total mass of the specimen on the surface of the samples there. The obtained data show high

heterogeneity of the distribution of dirhenium(III) complexes in the volume of zirconium phosphate.

As a result of the intercalation process in the inorganic layered nanoparticles, the ability to release the biologically active substance into the target cell medium is important. It has been found that the release of dirhenium(III) complexes from nanoparticles depends on pH of the dissolution media. Thus, at pH = 7.4 which simulates human plasma dirhenium(III) complexes are released to a lesser extent than at pH = 4.5, which simulates the pH of the tumor cell medium. However, in such media like water, physiological solution, phosphate buffer solution, dirhenium(III) complexes are not released from nanoparticles which indicates the stability of the formed material.

Based on the data obtained, it can be concluded that the biological substance during delivery to the target cell will not be released in blood plasma and healthy cells, or release will be negligible. The total yield of the biologically active substance will occur directly in the tumor cell with a low pH value, which makes possible the delivery dirhenium(III) complex.

According to the results of previous researches of our scientific group it can be stated about the mutual strengthening of the biological properties of the system dirhenium(III) complexes/cisplatin. Therefore, we investigated the process of intercalation of this system in the nanoparticles of zirconium phosphate, as well as the physical, chemical and biological properties of the samples. It is shown that such a system is capable of intercalating to nanoparticles with the formation of a mixed composition material.

It was established that the layers of nanoparticles intercalate cisplatin, dirhenium(III) complex and the product of their interaction. In addition, cisplatin acts as a preinteractor, which simplifies a longer process for larger molecules. The regularities observed for nanoparticles that do not have cisplatin are retained. The received nanoparticles of hexagonal form, in the size of 114-147 nm. The distribution of active substances is heterogeneous, both on the surface and in the volume of nanoparticles.

The key point at this stage in the study of the received nanosized systems of delivery of biologically active dirhenium(III) complexes and dirhenium(III) complexes/cisplatin was biological research. The antitumor and nephroprotective effects of the systems obtained were compared with the analogues, as well as their permeability to the living cell.

The developed synthesis techniques can be used for purposeful obtaining of nanosized carriers of dirhenium(III) complexes and dirhenium(III) complexes/cisplatin. Synthesized nanomaterials can be used in anticancer therapy.

The penetrating ability of the obtained materials is shown.

Keywords: dirhenium(III) complexes, nanoparticles, zirconium phosphate, intercalation, drug delivery.

Список публікацій здобувачки:

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Сліпкань, А. В.** Шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т 3. – №107. – С. 21-25.

2. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесів інтеркаляції біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) *cis*-конфігурації у шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т 5-6. – №109. – С. 20-25.

3. **Сліпкань, А. В.** Наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для дигалогенотетра- μ -карбоксилатів диренію(III) / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Український хімічний журнал. – 2017. – Т 83. – № 7-8. – С. 35-41.

4. **Сліпкань, А. В.** Наночастки цирконій гідрофосфату, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова,

О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2018. – №2. – С. 39-45.

5. **Slipkan, A.** Aggregation properties of some zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes / **A. Slipkan**, N. Shtemenko, R. Bray, H. Obarska-Pempkowiak, A. Shtemenko // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. – 2018. – №6. – P. 72-76.

6. **Сліпкань, А. В.** Флуоресцентні наночастки навантажені сполуками ренію та їх біосумісність з еритроцитами / **А. В. Сліпкань**, М. І. Харлова, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. – 2019. – Т 24. – №2(70). – С. 29-38.

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Колесова, А. В.** Интеркаляция комплексных соединений дирения(III) в нанослой цикорий гидрофосфата / **А. В. Колесова***, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко // VII Міжнар. наук. техн. конфер. : тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конфер. студ., аспір. та молод. вчених «Хімія та сучасні технології» (м. Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ. – 2015. – С.82.

8. **Слипкань, А. В.** Слоистые наночастицы цирконий гидрофосфата как форма упаковки для $\text{trans-Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$ / **А. В. Слипкань**, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко // Хімічні проблеми сьогодення : тези допов. IX Укр. наук. конфер. студ., аспір. і молод. вчених з міжнар. участю (м. Вінниця, 29-30 березня 2016 р.). – Вінниця. – 2016. – С.88.

9. **Сліпкань, А.** Неорганічні шаруваті наночастки як система доставки для комплексних сполук диренію(III) / **А. Сліпкань**, Д. Китова, О. Штеменко // «Львівські хімічні читання – 2017»: тези допов. XVI наук. конфер. (м. Львів, 28-31 травня 2017 р.). – Львів. – 2017. – С. У9.

10. **Сліпкань, А. В.** Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату як форма упаковки для комплексних сполук диренію(III) сіс-конфігурації / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // «Хімія та сучасні технології»: тези допов. VIII Міжнар. наук.-техніч. конференція (м. Дніпро, 26-28 квітня 2017 р.). – Дніпро. – 2017. – Т.1. – С.68.

11. Kytova, D. Approaches to targeted cluster rhenium(III) compounds delivery to tumor cells / D. Kytova, **A. Slipkan**, A. Shtemenko // IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100Th anniversary of Fedir Babichev: report of theses. IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100Th anniversary of Fedir Babichev (с. Kyiv, 4-9 june 2017). – Kyiv (Ukraine). – 2017. – P.93.

12. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесів інтеркаляції та вивільнення кластерних сполук ренію(III) до та з наночасток цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // XIII всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2-4 травня 2018 р.). – Харків. – 2018. – Т.1. – С.57.

13. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесу інтеркаляції та швидкості вивільнення комплексних сполук диренію(III) з шаруватих наночасток цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // XX Укр. конф. з неорг. хім. : тези допов. XX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.). – Дніпро, 2018. – С. 132.

Колесова* – дівоче прізвище Сліпкань А. В.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	19
1.1 Історія відкриття перших комплексних сполук перехідних металів зі зв'язком Метал-Метал.....	24
1.2 Синтез та будова деяких галогенокарбоксилатів диренію(III).....	27
1.3 Біологічна активність комплексних сполук диренію(III).....	31
1.4 Нанорозмірні форми упаковки біологічно активних речовин.....	32
1.5 Властивості цирконій гідрогенфосфату та механізм інтеркаляції.....	40
1.6. Висновки до розділу.....	43
РОЗДІЛ 2 ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	45
2.1. Вихідні сполуки і матеріали.....	45
2.2. Методика експерименту	46
2.3. Методи аналізу та досліджень.....	49
2.4. Висновки до розділу.....	51
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ДИРЕНІЮ(III)	52
3.1. Синтез наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III).....	52
3.2. Спектральні характеристики наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III).....	56
3.2. Порошкова рентгенівська дифракція.....	69

3.4. ІЧ-спектроскопія.....	79
3.5. Скануюча електронна мікроскопія	80
3.6. Трансмисійна електронна мікроскопія.....	84
3.7. Визначення розміру наночастинок	86
3.7. Термічні дослідження	88
3.8. Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія.....	94
3.10. Визначення відсотку включення комплексної сполуки диренію(III) в наночастках цирконій гідрогенфосфату	98
3.9. Контроль за швидкістю вивільнення комплексних сполук диренію(III) з наночастинок ZrP	100
3.11. Синтез та характеристики наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III), синтезованих у хлороформі.....	103
3.12. Висновки до розділу	106

РОЗДІЛ 4 СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОЧАСТИНОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ СИСТЕМОЮ Re(III)/цис-Pt У МОЛЬНОМУ СПІВВІДНОШЕННІ 4/1

4.1. Спектральні характеристики наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених системою Re(III)/цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1	108
4.2. Порошкова рентгенівська дифракція наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених системою Re(III)/цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1	112
4.3. Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених системою Re(III)/цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1	116
4.4. Вимірювання розміру наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою Re/Pt	119
4.5. Висновки до розділу.....	121

РОЗДІЛ 5	БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ДИРЕНІЮ(III) ТА СИСТЕМОЮ Re(III)/Pt	122
5.1.	Дослідження проникної здатності продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) до еритроцитів крові людини і миші	122
5.2.	Дослідження цитотоксичності наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою Re/Pt на нормальних та онкологічних клітинах	126
5.3.	Висновки до розділу.....	130
ВИСНОВКИ		131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		133
ДОДАТОК А.....		147
ДОДАТОК Б.....		148
ДОДАТОК В.....		151
ДОДАТОК Г.....		156
ДОДАТОК Д.....		159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Hal – галогенідний атом

L – електронодонорний нейтральний ліганд

LD-50 – полуметальна доза; середня доза речовини, що викликає загибель половини членів випробуваної групи

DMCO – диметилсульфоксид

ZrP – цирконій гідрогенфосфат

α -ZrP – α -фаза цирконій гідрогенфосфату

θ -ZrP – θ -фаза цирконій гідрогенфосфату

DMEM – модифіковане по способу Дульбекко середовище Ігла

MTT – колориметричний тест для оцінки метаболічної активності клітин

КФ – кристалічний фіолетовий

ЕСП – електронний спектр поглинання

ІЧ – інфрачервоний

SEM – скануюча електронна мікроскопія

TEM – трансмісійна електронна мікроскопія

ДТА – диференціальний термічний аналіз

ІПС – ізопропіловий спирт

SBF – середовище, що імітує середовище плазми крові людини

ALF – середовище, що імітує середовище клітини пухлини

цис-Pt – цис-діаміндихлороплатина(II)

APTES – (3-амінопропіл)триетоксисилан

Rh-B – родамін-Б

NHS – N-гідроксисуцинімід

EDC – 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід

ВСТУП

Актуальність теми. Хімія комплексних сполук d-металів не втрачає своєї актуальності протягом багатьох років. Це пов'язано із широким спектром корисних властивостей цих сполук, серед яких на особливу увагу заслуговує біологічна активність.

Комплексні сполуки диренію(III), за рахунок почверного зв'язку Re–Re та можливості приєднання різноманітних біологічно активних лігандів, володіють унікальними властивостями, доведеними низкою біохімічних дослідів. Так, було встановлено протипухлинні, нефро- та гепатопротекторні властивості, антирадикальну активність та низьку токсичність для галогенокарбоксилатів диренію(III). Кожен із структурних типів відзначається характерними лише для нього властивостями та особливостями хімічної поведінки. Тому для таких унікальних речовин важливим є вибір форми доставки, яка дозволила б зберегти їх властивості та транспортувати без ушкоджень до клітини-мішені.

Важливими перевагами нанорозмірних форм є зниження побічних дій та збільшення стійкості препарату. У свою чергу, можливості націленої доставки дозволять донести діючу речовину до клітини-мішені без вивільнення її у кров пацієнта, що важливо при використанні токсичних речовин у терапії раку. Крім того, пролонгований вихід діючої речовини з наночасток забезпечує тривалу дію на пухлину, що збільшує ефективність застосованого препарату. У сучасній медицині вже використовуються неорганічні шаруваті наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені протипухлинними препаратами на основі комплексів d-металів. Тому актуальним є вивчення процесу інтеркаляції у наночастки цирконій гідрогенфосфату комплексних сполук диренію(III), адже цей тип наночасток дисоціює у кислому середовищі пухлини, у якому комплексні сполуки диренію(III) найбільш стійкі.

Одним із сучасних фармацевтичних напрямлень є комбінована терапія, що передбачає застосування речовин, здатних взаємопідсилювати біологічну дію один одного та зменшувати побічну дію на організм пацієнта. Попередні

дослідження наукової групи під керівництвом д.х.н., проф. Штеменка О. В. показали, що необхідним залишається встановлення властивостей комбінованої системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин.

Враховуючи вищесказане, актуальним є розробка методів синтезу комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин, інтеркальованих у міжшаровий простір неорганічних фосфатних наночасток та встановлення фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих продуктів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неорганічної хімії ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" і є частиною наукових досліджень кафедри у рамках держбюджетних НДР: «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (державний реєстраційний номер 0114U002488, 2014-2016 рр.); «Сполуки та матеріали подвійного призначення на основі координаційних та гібридних систем» (державний реєстраційний номер 0116U001717, 2016-2020 рр.); «Цілеспрямований синтез сполук ренію в низьких ступенях окиснення та їх наночасток з біологічною активністю» (державний реєстраційний номер 0117U001159, 2017-2019 рр.); «Розробка наносистем для спрямованої доставки лікарських препаратів» (державний реєстраційний номер 0117U006416, 2017-2020 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є синтез наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) і системою комплексна сполука диренію(III)/цис-платин та встановлення їх фізичних та хімічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- синтезувати вихідні комплексні сполуки диренію(III) чотирьох структурних типів, а саме: цис-тетрахлороди- μ -карбоксилати, транс-

тетрахлороди- μ -карбоксилати, трихлоротри- μ -карбоксилати та дихлоротетра- μ -карбоксилати диренію(III);

- розробити методику синтезу наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою сполука диренію(III)/цис-платин;
- встановити склад та будову отриманих наночасток;
- дослідити фізичні та хімічні властивості отриманих наночасток;
- визначити умови та швидкість вивільнення сполук диренію(III) з наночасток цирконій гідрогенфосфату;
- дослідити можливості застосування продуктів інтеркаляції як біологічно активних речовин.

Об'єкт дослідження – процес інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин у міжшаровий простір наночасток цирконій гідрогенфосфату.

Предмет дослідження – синтез, будова та властивості продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин у наночастках цирконій гідрогенфосфату.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань використовували наступні методи дослідження: електронна абсорбційна спектроскопія – для дослідження перетворень, що відбуваються з комплексною сполукою диренію(III) у процесі інтеркаляції, порошкова рентгенівська дифракція, ІЧ-спектроскопія, енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія, диференційний термічний аналіз – для встановлення складу та будови отриманих продуктів інтеркаляції, скануюча та трансмісійна електронна мікроскопія, метод електрофоретичного розсіювання світла – для встановлення розміру та форми наночасток, їх здатності до агрегації, рентгенофлуорисцентний аналіз – для визначення швидкості вивільнення активної речовини з наночасток, МТТ та КФ-тест – для визначення цитотоксичності продуктів інтеркаляції.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було синтезовано і виділено 32 нових продукти інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цирконій гідрогенфосфат та 8 продуктів інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/цирконій гідрогенфосфат. Методами електронної абсорбційної спектроскопії та рентгенівської порошкової дифракції встановлено склад та будову отриманих сполук.

Вдосконалено методику синтезу однієї з вихідних сполук диренію(III), а саме трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III). Запропонований метод синтезу дозволив збільшити вихід комплексної сполуки.

Розроблено нову методику синтезу продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у наночастки цирконій гідрогенфосфату, що дозволило збільшити відсоток включення активної речовини в отриманому продукті у порівнянні з аналогами.

Встановлено, що отримані наносистеми проявляють протипухлинну та нефропротекторну властивості, а також проникну здатність до живої клітини.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методики синтезу можуть бути використані для отримання форм нанорозмірної доставки комплексних сполук диренію(III) до клітини-мішені. Одержані продукти інтеркаляції можуть бути застосовані у нанотерапії онкологічних захворювань.

Результати досліджень використані при підготовці лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей ВНЗ.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача полягає у зборі та аналізі літературних даних за темою дисертації, обранні способів вирішення поставлених наукових завдань, синтезі вихідних координаційних сполук та продуктів їх інтеркаляції у наночастки, проведенні експериментальних досліджень, обробці одержаних даних та публікації результатів роботи.

Постановка цілей та завдань дослідження, аналіз та узагальнення результатів, формулювання наукових положень та висновків, написання статей та тез проведені спільно з науковим керівником д.х.н., проф. Штеменком О. В.

Авторка виражає щиру подяку члену-кореспонденту НАН України, д.х.н, проф. Мchedлову-Петросяну М. О. (Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків) за допомогу при дослідженні розміру та дзета-потенціалу наночастинок, проф. Агураму С. (Університет Валенсії, м. Валенсія, Іспанія) за допомогу при отриманні зображень трансмісійної електронної мікроскопії, а також к.б.н. Жолобак Н. М. (Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного, м. Київ) за дослідження біологічних властивостей наночастинок.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи доповідалися на: VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (м. Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.); IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю (м. Вінниця, 29-30 березня 2016 р.); XVI наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2017» (м. Львів, 28-31 травня 2017 р.); VIII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (м. Дніпро, 26-28 квітня 2017 р.); IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100th anniversary of Fedir Babichev (с. Kyiv, 4-9 june 2017); XIII всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2-4 травня 2018 р.); XX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у фахових періодичних наукових виданнях та 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (118 найменувань) на 14 сторінках, п'яти додатків. Загальний обсяг дисертації складає 159 сторінок друкованого тексту (з них 13 сторінок – додатки). Дисертація містить 9 таблиць, 87 рисунків (з них 12 рисунків у додатках) та 3 діаграми.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Історія відкриття перших комплексних сполук перехідних металів зі зв'язком Метал-Метал

До середини ХХ століття хімія перехідних металів базувалась на принципах, запропонованих Альфредом Вернером [1]. Увага була зосереджена на індивідуальних характеристиках іона металу, взаємодії його з лігандами і на геометричних і хімічних характеристиках лігандного оточення. Вернер також припускав існування поліядерних комплексів і навіть написав про них низку статей. Однак він розглядав ці сполуки як результат простого поєднання двох або більше моноядерних комплексів за допомогою лігандів. Властивості цих комплексів були повністю пояснені на підставі властивостей індивідуальних атомів металів, що їх утворюють, та належних до них наборів зв'язків метал-ліганд. Ніякі прямі взаємодії Метал–Метал не припускались, і уявлення про зв'язок метал-метал залишалось абсолютно за межами вернеровської хімії навіть для поліядерних комплексів [2].

Визнання існування нової хімії перехідних металів і докладне дослідження природи сполук, що представляють цю область хімії, стали можливими тільки з появою рентгеноструктурного аналізу і перетворенням його в інструмент дослідження досить складних структур. Перші експериментальні дані були опубліковані Броссетом [3], який показав, що нижчі хлориди молібдену містять октаедричні угруповання з атомів металу з міжатомною відстанню Мо-Мо, навіть більш короткою ($\sim 2.6 \text{ \AA}$), ніж у металічному молібдені ($2.725 \text{ \AA}$).

У 1950 році за допомогою рентгеноструктурного аналізу знову було показано, що $\text{Ta}_6\text{Cl}_{14} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ і його бромідний аналог, а також відповідні сполуки ніобію містять октаедричні угруповання, що складаються з атомів металу з досить короткими міжатомними відстанями Метал–Метал ($\sim 2.8 \text{ \AA}$). Як і раніше, ці спостереження не привели до подальшого розвитку досліджень хімії

зазначених сполук [4].

Триядерний галогенідний комплекс $\text{Re}_3\text{Cl}_{12}^{3-}$ був першою неорганічною сполукою, для котрої був зроблений прогноз мультиплетного зв'язку М–М. Дві лабораторії [5,6] незалежно одна від одної показали, що ця сполука містить у собі трикутну групу, у котрій відстань Re–Re (2.47 Å) набагато менша ніж для металічного ренію (2.75 Å), а МО аналіз доказав, що цей зв'язок може бути мультиплетним. Це відкриття стало основою виникнення нової сфери знань у координаційній хімії – хімії кластерних сполук зі зв'язком Метал–Метал [7].

Остаточне підтвердження існування почверного зв'язку дало всебічне дослідження сполуки $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$. У 1964 р. Ф.А. Коттон у своїх роботах прийшов до висновку, що сильно вкорочений зв'язок Re–Re та затулена конформація лігандів у комплексі $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ можна пояснити наявністю у ньому почверного зв'язку Re–Re $\sigma 2\pi 4\delta 2$, утвореного вісьмома електронами.

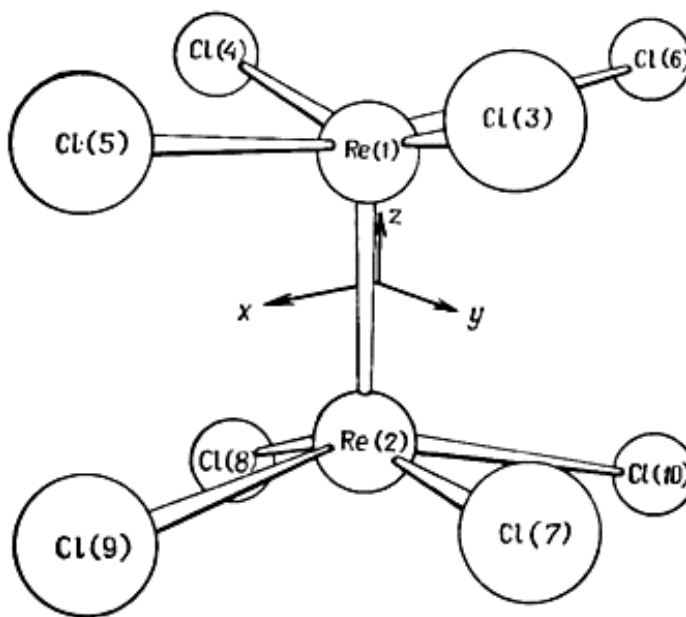


Рисунок 1.1 – Орієнтація осей координат відносно атомів у іоні $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$ – структура, представлена в оригінальній роботі [8]

Відкриття почверного зв'язку у $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$ сприяло розвитку хімії сполук з кратними зв'язками М–М і для інших перехідних металів. Так, у 1965 р. було отримано сполуку $\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{SCH}_3)_4$, яка вперше була охарактеризована як

сполука, що містить почверний зв'язок Mo–Mo. Сполуку, що містить іон $[\text{Mo}_2\text{Cl}_8]^{2-}$ було отримано і повністю охарактеризовано у 1968 р. Ю.В. Бренчіком. У світлі відкриття почверного зв'язку в 1979 р. Амстронг зі співробітниками переглянули структури сполук молібдену, отриманих ще у 1962 р і 1964. До таких сполук відносяться $\text{Mo}_2\text{Br}_4(\text{NHMe}_2)_4$, $\text{Mo}_2\text{Br}_4[(\text{n-Pr})_3\text{P}]_4$, $[\text{Mo}_2\text{Br}_8]^{2-}$ [9].

Почверний зв'язок зустрічається лише у сполуках перехідних металів, оскільки для його виникнення необхідні орбіталі з квантовим числом 2. Дійсно, почверний зв'язок можна описати за допомогою лише d–орбіталей, завдяки яким можна отримати якісне і напівкількісне визначення почверного зв'язку [10].

Координаційне число у сполуках із кластерним фрагментом Re_2^{6+} дорівнює десяти. Сполуки диренію(III) з карбоксилатними лігандами відрізняються стабільністю, а різні варіанти координації дають змогу отримати чотири структурні типи. Кожен із цих типів характеризується наявністю смуг поглинання в окремих областях спектра у видимій області за рахунок $\delta - \delta^*$ – переходу і переходу з переносом заряду типу $L^{\pi}_{\text{Hal}} \rightarrow \text{Re}$ [7]. Тому метод електронної абсорбційної спектроскопії є найбільш інформативним у дослідженні змін, що відбуваються із комплексною сполукою диренію(III).

Так, для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) характеристичною є смуга поглинання в області 15625cm^{-1} . Електронний спектр поглинання (ЕСП) розчинів теранс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) відрізняється від ЕСП цис-структурного типу наявністю дублетної картини з характеристичними смугами поглинання в області 12660 та 16130cm^{-1} . Для трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) характеристичною є смуга поглинання в області 18000cm^{-1} , а для дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III) – максимуми в області 20000 та 25000cm^{-1} [11].

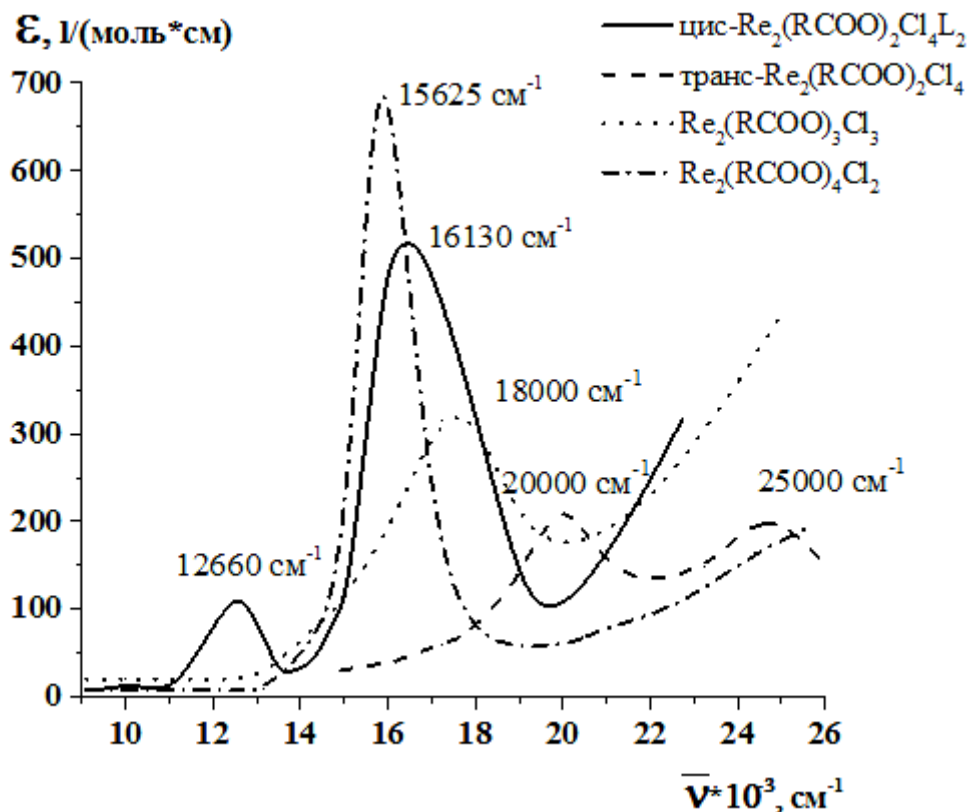


Рисунок 1.2 – ЕСП розчинів комплексних сполук диренію(III) чотирьох структурних типів [11]

1.2 Синтез та будова деяких галогенокарбоксилатів диренію(III)

Перший спосіб одержання солей іону $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ заснований на відновленні KReO_4 і NH_4ReO_4 молекулярним воднем в умовах високого тиску у концентрованій хлоридній кислоті. На практиці його мало використовують, причиною чого є корозія автоклава і інші практичні незручності. Одним із найбільш вдалих способів синтезу тетра-н-бутиламонієвої солі $[\text{NBu}_4]_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ є взаємодія ReO_4^- у розведеній хлоридній кислоті з H_3PO_2 . Однак головним недоліком вказаного методу є відносно низький вихід солі (близько 40%). Найбільш вдалою методикою отримання $[\text{NBu}_4]_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ виявився синтез через бензоїлхлорид, вихід при цьому склав 80% [12].

Цис-тетрагалогеноди- μ -карбоксилати диренію(III) та дигалогенотетра- μ -карбоксилати диренію(III) були отримані при нагріванні $[\text{NBu}_4]_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ у відповідних карбонових кислотах. У залежності від умов синтезу, було отримано обидва структурних типа комплексних сполук диренію(III) загальною формулою $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Hal}_4 \cdot 2\text{L}$ (де $\text{L} = \text{H}_2\text{O}$, ДМФА, ДМСО, ДМАА, ТФФО) та $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Hal}_2$ [13,14]. При термічному розкладі отриманих структурних типів галогенкарбоксилатів диренію(III) в інертній атмосфері було отримано новий структурний тип сполук диренію(III) загальної формули $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Hal}_4$ [15].

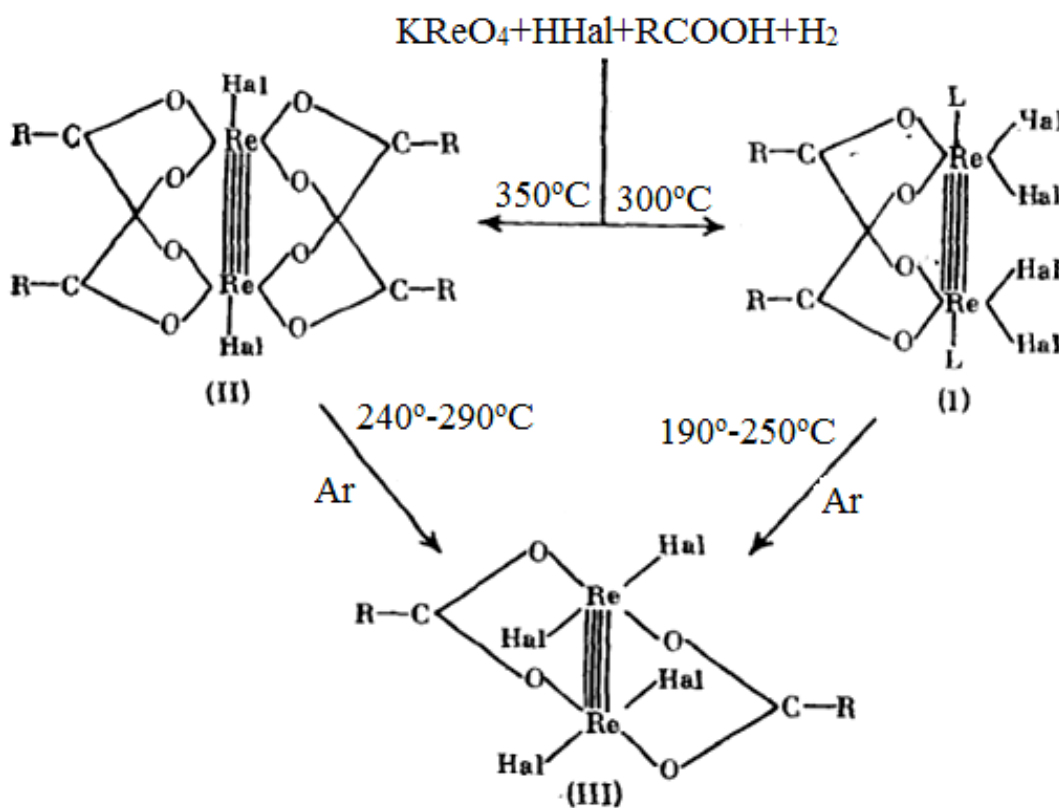


Рисунок 1.3 – Умови утворення різноманітних структурних типів галогенкарбоксилатів диренію(III), що описано у роботі [12]

Трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) загальної формули $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Hal}_3$ отримано розчиненням $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Hal}_4$ у відповідній карбоновій кислоті [16]. Потім цю методику було модифіковано [17]. За

допомогою рентгеноструктурного аналізу було доведено, що трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) зв'язані у нескінченний ланцюг [18].

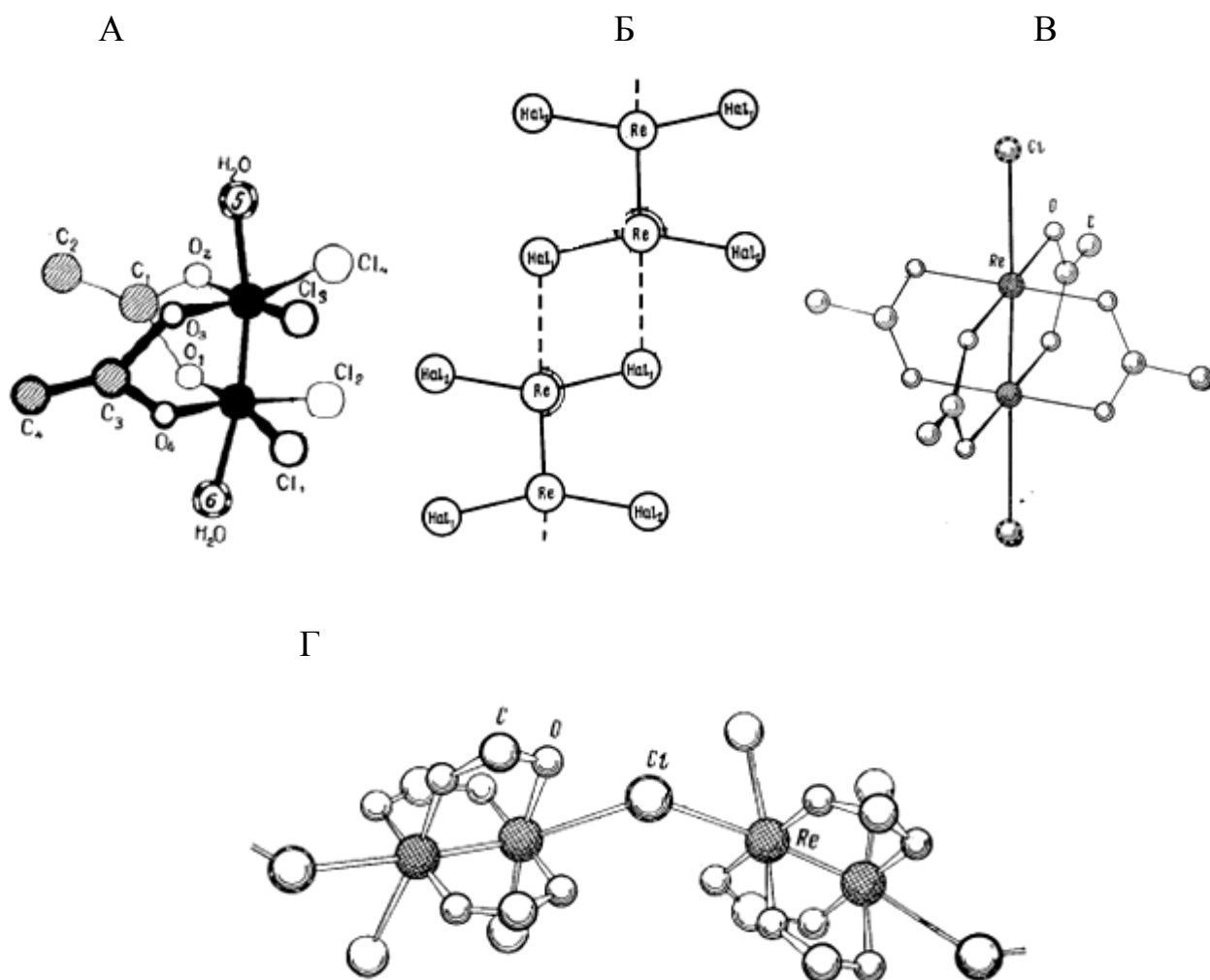


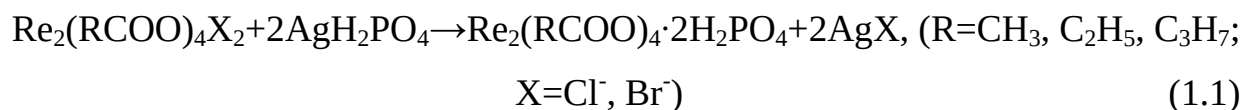
Рисунок 1.4 – Структурні типи комплексних сполук диренію(III): А – цис-тетрагалогеноди- μ -карбоксилати диренію(III) [19]; Б – транс-тетрагалогеноди- μ -карбоксилати диренію(III) [20]; В – дигалогенотетра- μ -карбоксилати диренію(III) [21]; Г – тригалогенотри- μ -карбоксилати диренію(III) [18]

У подальшому було виявлено біологічну активність комплексних сполук диренію(III). Першою стала робота по виявленню впливу біядерних комплексів ренію на проводимість бішарової ліпідної мембрани для іонів K^+ та Li^+ [22], що викликало інтерес до взаємодії комплексних сполук диренію(III) з фосфатними лігандами як моделлю взаємодії з ліпідним матриксом мембран.

Єдина інформація про фосфати диренію(III) зустрічалась у роботі [23], де

тетра-μ-ортофосфати диренію(III) отримували автоклавним методом відновлення KReO_4 у суміші HCl та H_3PO_4 . Тому було розроблено безавтоклавний метод синтезу, що значно спростило технічну сторону процесу. Для цього $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ розчиняли в етиленглікольмонометиловому ефірі при нагріванні $50-70^\circ\text{C}$ у інертній атмосфері. Додавали ортофосфатну кислоту і витримували 6 годин при $120-130^\circ\text{C}$. Після охолодження додавали 6М розчин дигідрофосфату з необхідним катіоном, після чого відбувалося осадження кристалічної речовини блакитного кольору.

Пізніше було отримано дифосфати диренію(III) за реакцією (1.1):



Спочатку утворюється тетра-μ-карбоксилат диренію(III) з дигідрофосфатними групами в аксіальних положеннях, котрий з часом утворює стійку форму ланцюжкової будови:

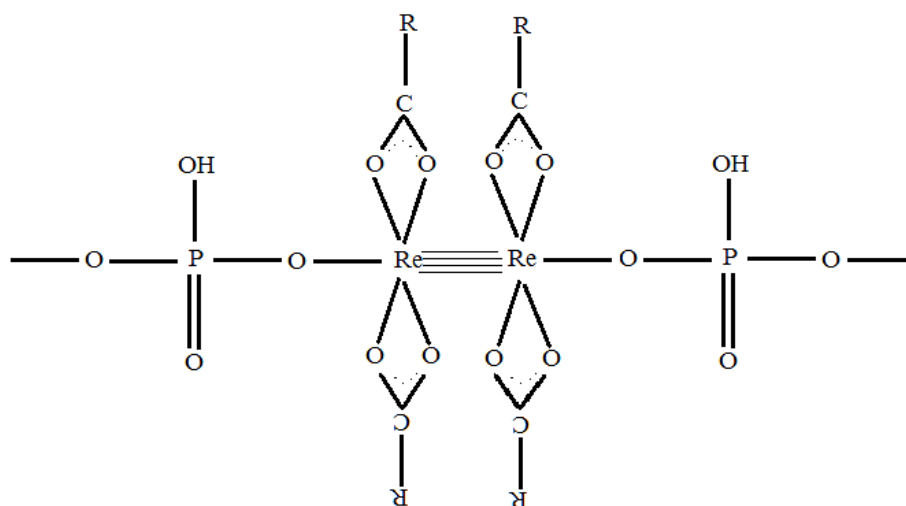


Рисунок 1.5 – Будова $[\text{Re}_2(\text{RCOO})_4 \cdot \text{HPO}_4]_n$ [23]

1.3 Біологічна активність комплексних сполук диренію(III)

Хімія комплексних сполук d-металів викликає широкий інтерес серед науковців сучасності за рахунок їх унікальних властивостей. Сполуки цих елементів відомі своєю біологічною активністю різної направленості [24].

Перспективність біологічних досліджень комплексних сполук диренію(III) була вперше описана у роботі [22], після чого були розпочаті дослідження цих комплексів на еритроцитах крові людини. Група речовин, досліджуваних у роботі, містили основний структурний фрагмент – кластерний центр Re–Re з почверним зв'язком Метал–Метал, котрий представляє собою унікальний реакційний центр. Було виявлено взаємодію досліджуваних речовин з мембраною еритроциту та їх стабілізуючу дію [26].

Справжній прорив було зроблено при відкритті антиоксидантних властивостей сполук ренію(III) на прикладі цис-[Re₂GABA₂Cl₄]Cl₂. Результати показали, що комплекс впливає на різні ферменти у каскаді реакцій, які використовують активні кисневі метаболіти. Однак прояв цієї активності варіювався в залежності від досліджуваного діапазону концентрацій комплексу у преінкубаційному середовищі. LD₅₀ вільної форми цис-[Re₂GABA₂Cl₄]Cl₂ становить 1200 мг/кг, що 110 разів нижче за токсичність сполук платини, які вже використовуються на практиці [27].

Пізніше було виявлено протипухлинну активність сполук із почверним зв'язком Re–Re. Особливий протипухлинний ефект із одночасним зниженням токсичності показало застосування системи комплексна сполука диренію(III) / цис-платин. Експеримент було проведено на щурах лінії «Вістар» із карциномою Герена Т8. Згідно з даними, описаними у роботі [28], введення цис-платину призвело до зменшення пухлини на 65-95%. Проте цис-платин є прооксидантом [29], про що свідчить низька концентрація малонового альдегіду у досліджуваному організмі. Ці дані показали, що канцерогенез є дуже сильним генератором вільних радикалів, набагато сильнішим, ніж введення сполуки металу. Введення розчину сполуки диренію(III) призвело до більш ефективного

запобігання росту, пухлини (до 40%) на останніх стадіях розвитку пухлини, ніж у результаті введення цис-платину. Рівень малонового діальдегіду виявився досить високим, але нижчим, ніж у групі піддослідних з карциномою T8, що свідчить про вплив сполуки ренію на радикальні процеси. Особливо низькі концентрації малонового діальдегіду були виявлені у групі, у якій застосовувалася система Re–Pt. У порівнянні із контрольною групою, зменшення відбулося у чотири рази, а у порівнянні з цис-платиновою групою – більш ніж в два рази. Ці результати підтверджують унікальну протипухлинну активність комбінованої системи Re–Pt [30].

Таким чином, для комплексних сполук диренію(III) з почверним зв'язком Метал–Метал було виявлено широкий спектр біологічних властивостей. Однак застосування цих сполук у чистому вигляді не завжди можливо за рахунок поганої розчинності представників деяких структурних типів у воді або через швидкий гідроліз цих сполук. Тому з'явилась необхідність створення носія, який зміг би доставити активну речовину до клітини-мішені без втрат та побічної дії.

1.4 Нанорозмірні форми упаковки біологічно активних речовин

Нанорозмірні форми упаковки лікарських речовин представляють собою колоїдні частки розміром від 10 до 1000 нм (1.0 мкм), у яких міститься біологічно активний центр (розчинений, інтеркальований або інкапсульований). У останні роки було зроблено значні спроби для розробки нанотехнологій для доставки ліків, тому що вони дають можливість доставки препаратів з низькою молекулярною масою, або, навпаки, макромолекул, таких як пептиди, білки або гени у клітини і тканини. Наночастки можуть бути використані для транспортування багатьох речовин для підтримки терапевтичного ефекту, націленої доставки у тканини-мішені, для покращення оральної біодоступності і підвищення стабільності терапевтичних агентів проти ферментативної деградації [31].

На теперішній час нанотехнологія у медицині досягнула значних успіхів у діагностиці та лікуванні захворювань. Активне застосування нанорозробок у медицині включає лікарську доставку, як *in vitro*, так і *in vivo* діагностику та виробництво біосумісних матеріалів [32]. Наночастки також заявили про себе як клас терапевтичних засобів від раку. Цей клас речовин може проявляти підвищену ефективність, одночасно зменшуючи побічні ефекти, обумовлені властивостями, такими як ціленаправлена локалізація у пухлині.

Наночастки мають відносно велику поверхню, яка може зв'язуватися, адсорбувати і переносити інші сполуки, такі як ліки, зонди та білки. Однак багато інших проблем необхідно подолати, щоб реалізувати очікувані покращення розуміння патологічної та фізіологічної основи хвороби, привнести більш складні діагностичні можливості і створити покращені методи лікування.

Основними перевагами використання нанорозмірих форм доставки ліків є:

1. зменшення токсичності при збереженні терапевтичного ефекту
2. націлена доставка ліків
3. біосумісність і безпека
4. розробка безпечних ліків [33].

За допомогою нанотехнологій можна отримувати лікарські форми практично для всіх способів введення, в тому числі перорального, внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового і навіть інгаляційного.

Важливим аспектом цієї технології є можливість створення лікарських форм з контрольованою швидкістю виділення активного інгредієнта. Наночастки, як системи носіїв для лікарських засобів, використовують для створення трансмукозальних, пероральних, парентеральних, трансдермальних і топічних (назальних, окулярних і т.п.) систем доставки. Розширення способів введення препаратів диктує свою шкалу розмірів частинок: для перорального введення – менше 1 мм, для парентерального і місцевого введення в тканини – менше 200 нм (наприклад, в очну камеру – не більше 300 нм), для інгаляційного введення – менше 100 нм, для введення в кров – 10 нм [34].

За будовою системи носіїв поділяють на кілька видів: везикулярного типу (ліпосоми, ніосоми, етосоми, трансферсоми) і мікрочастинки солідного типу (мікрокапсули, нанокапсули, мікросфери, наносфери, мікроемульсії), а також мікрочастинки, що представляють макромолекули (дендримери, циклодекстрини, міцели, нанокристали). У будові наночастинок-носіїв, як правило, виділяють ядро і оболонку, хімічний склад наночастинок-носіїв може бути представлений ліпідними, білковими, вуглеводними, полімерними речовинами природного або синтетичного походження. До їх складу можуть бути включені інші речовини, що використовуються для стабілізації частинок або специфічної цілеспрямованої доставки в органи-мішені, тканини-мішені і клітини-мішені (біоадгезивні речовини, поліетиленгліколь, різні ліганди). фізико-хімічні характеристики частинок-носіїв визначають їх розмір, поверхневий заряд, еластичні властивості, здатність до деформації, агрегації, пенетрації, що впливає на біорозподіл в організмі, тривалість життя і швидкість елімінації [35].

Мікрокапсули – капсули, що складаються з тонкої оболонки з полімерного або іншого матеріалу, кулястої або неправильної форми, розміром від 1 до 2000 мкм, що містить тверді або рідкі активні діючі речовини. За допомогою мікрокапсулювання можна вирішити наступні проблеми: зменшити реакційну здатність лікарських речовин, подовжити терміни придатності лабільних речовин і тих, що швидко псуються, знизити токсичність субстанції, надати субстанції нові фізичні властивості – знизити летючість, змінити щільність, замаскувати колір, смак, запах. Мікрокапсули дають можливість забезпечити пролонгованість дії лікарських препаратів.

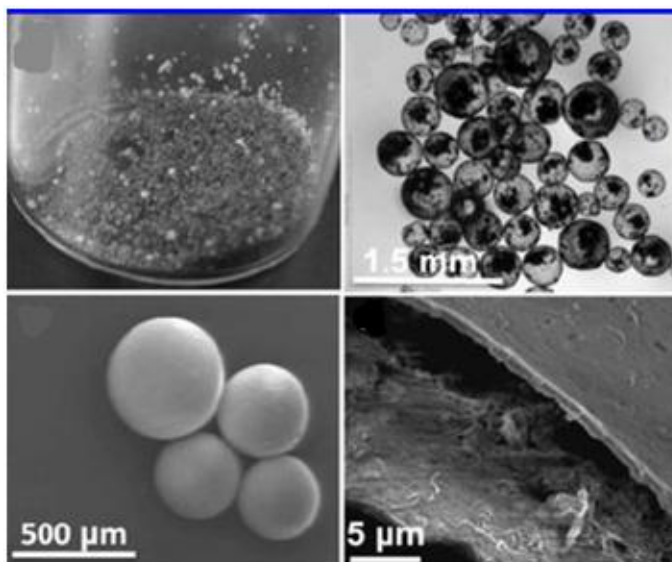


Рисунок 1.6 – Зображення мікрокапсул, досліджених у роботі [36]

Прикладом використання мікрокапсул для зниження токсичності є мікрокапсулювання новокаїнаміда, ацетилсаліцилової кислоти та інших лікарських засобів.

Матеріали, з яких виготовляють мікрокапсули: поліалкіл-2-ціанакрилат, ізобутілціан-акрілат, альбумін, желатин і інші [37].

Ніосоми – це нановезікули, розміром 20-150 нм, що складаються з оболонки у вигляді нерозчинного у воді подвійного шару неіоногенного емульгатора (ПАР), які представляють собою групу речовин диметикон кополіолов, що представляють собою ефіри поліетиленгліколю і полідиметилсілоксанової основи і укладеної всередині капсули біологічно активної речовини.

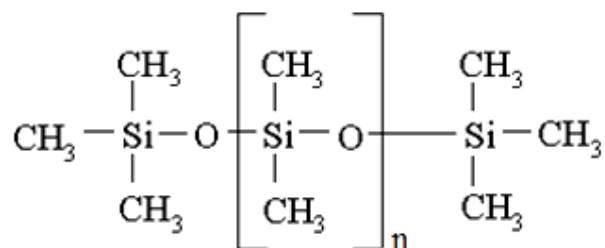


Рисунок 1.7 – Фрагмент ланцюжка – оболонки ніосоми, преставленої у роботі [38]

Переваги використання нановезикул-ніосом для доставки біологічно активних речовин в косметології та медицині:

- хімічна інертність;
- універсальність;
- біосумісність;
- безпечність;
- практична відсутність токсичних, антигенних властивостей і алергічних реакцій у відповідь на введення в організм;
- здатність ефективно доставляти всередину клітин укладені у везикули речовини, забезпечуючи їх пролонговану біологічну дію.
- розмір нановезикул 20-150 нм дозволяє проникнути через роговий шар шкіри [32].

Міцели представляють собою нанорозмірні колоїдні частинки, що мають гідрофобну внутрішню частину (ядро) і гідрофільну поверхню (оболонку). Лікарські препарати та контрастні агенти можуть або поміщатися у ліпідне ядро міцели, або ковалентно зв'язуватися з її поверхнею. Міцели мають дещо менші розміри (близько 50 нм), ніж ліпосоми.

Таблиця 1.1 – Приклади застосування міцелярних форм лікарських речовин [38]

Лікарська речовина	Сополімер	Спосіб введення	Розмір, нм
Доксорубіцин (протипухлинне)	PEG-PBLA	солюбілізація	≈ 30
	PEG-P(Asp)	хімічне зв'язування	17-42
Амфотерицин В (антибіотик)	PEG-PBLA	солюбілізація	≈ 26
Індометацин (противозапальне)	PEG-PCL	солюбілізація	145-165
	PEG-PBLA	солюбілізація	25-29
Галоперидол (психотропне)	PEG-PPO-PEG	солюбілізація	15

Полімерні міцели представляють інтерес у першу чергу як носії гідрофобних лікарських препаратів. Зокрема, міцели можуть використовуватися для парентерального введення таких препаратів, як амфотерицин В, пропофол і паклітаксел. Подібно ліпосомам, міцели можуть застосовуватися для спрямованої доставки лікарських препаратів до клітин-мішеней. Це досягається приєднанням до поверхні міцел чутливих до рН елементів [39,40].

Ліпосоми – наночастки, що мимовільно утворюють у сумішах фосфоліпідів з водою замкнуті бульбашки. Їх стінка складається з одного або декількох шарів фосфоліпідів (шарів товщиною у дві молекули), у які можуть бути вбудовані інші речовини (наприклад, білки). Усередині ліпосом міститься вода або розчин. Діаметр ліпосом варіює від 20 нм (моноламеллярні везикули, стінка складається з одного бішару) до 10-50 мкм (стінка складається з десятків або сотень бішарів). За допомогою ліпосом вивчають вплив на мембрани вітамінів, гормонів, антибіотиків та інших препаратів. Для токсичних препаратів важливим є точна їх доставка до хворого органу або тканини, минаючи інші частини організму. Ліпосоми успішно використовуються, як носії ліків, оскільки: по хімічному складу ліпосоми схожі з природними мембранами клітин; ліпосоми універсальні, що дозволяє переносити широкий спектр медичних хімічних препаратів; не викликають алергічних реакцій; знижують токсичність і побічні дії препаратів [41].

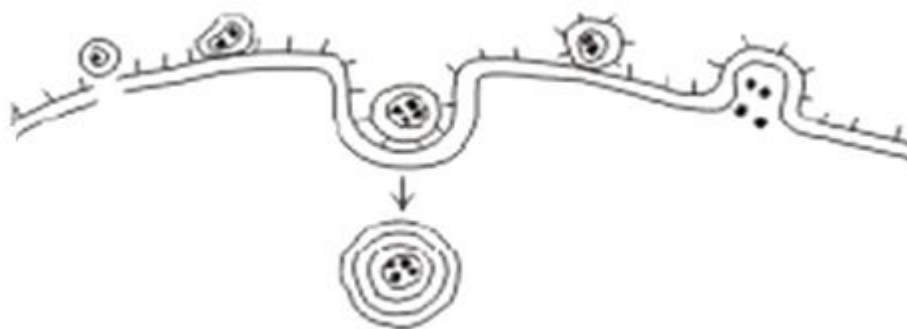


Рисунок 1.8 – Механізми проникнення ліпосоми у клітку-мішень, описані у роботі [42]

На практиці широко застосовуються ліпосомні форми багатьох лікарських речовин, таких як цис-платин, доскорубіцин, і т.д. [43].

Однак використання ліпосом для цілеспрямованої доставки лікарських речовин має певні обмеження. Ліпосоми недостатньо стабільні у крові. Час перебування звичайних ліпосом у кровотоці обмежується від декількох хвилин до декількох годин. Після потрапляння в організм більша частина ліпосом поглинається клітинами ретикулоендотеліальної системи (РЕС), що складається в основному з макрофагів, здатних поглинати з крові сторонні частинки і знищувати (переварювати) їх, що необхідно для підтримання сталості внутрішнього середовища. Короткочасність перебування ліпосом у кровотоці безпосередньо пов'язана з взаємодією ліпосом з білками плазми – опсонінами. На сьогоднішній день вже знайдені способи, що дозволяють збільшити стійкість ліпосом до дії ліпопротеїнів. Наприклад, підвищення їх стійкості сприяє введенню до складу ліпосом холестерину [44].

Тверді ліпідні наночастки представляють собою матрицю (від 50 до 1000 нм), яка складається з твердих біосумісних ліпідів. При кімнатній температурі частинки знаходяться у твердому стані. Рухливість включених препаратів зменшується, що є необхідною умовою для контрольованого вивільнення лікарського засобу.

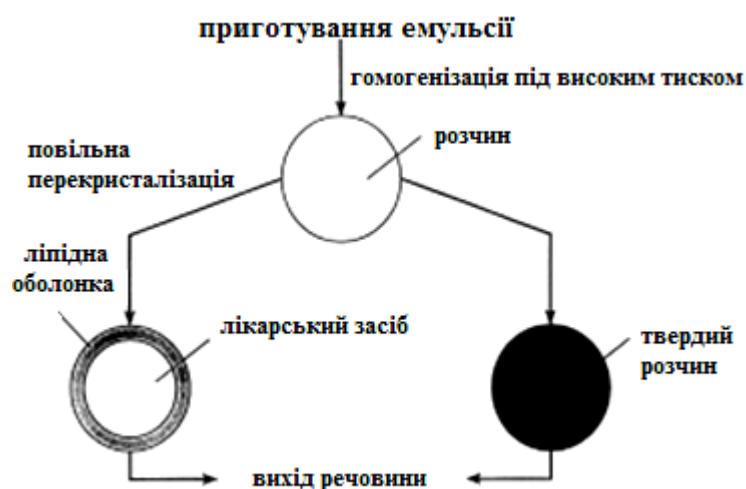


Рисунок 1.9 – Схема утворення твердих ліпідних наночасток [45]

Тверді ліпідні наночастинки мають переваги, такі як вдосконалений хімічний і біологічний захист препарату, зменшення рухливості інкапсульованої речовини для контрольованого вивільнення і різноманітні можливості застосування. Включення у таку матрицю може зменшити різні побічні ефекти препарату, наприклад, токсичність [46].

Однак існують певні обмеження, пов'язані із застосуванням твердих ліпідних наночасток: обмежена «вантажопідйомність» молекул і неконтрольоване вивільнення препарату під час зберігання, які можуть бути зведені до мінімуму наступним поколінням твердих наноструктурованих носіїв. Однією з основних проблем цих часток є низька здатність інкапсулювати нерозчинні у воді препарати [47,48,49].

Особлива увага приділяється неорганічним шаруватим наноматеріалам через їх розмір, структуру, форму і можливості біомедичного використання. За рахунок наявності простору між шарами для таких наночасток можлива інкапсуляція функціональних біомолекул у ці неорганічні матриці, які здатні захистити їх від взаємодії з навколишнім середовищем, уникаючи деструкції активної речовини і підвищуючи їх термін придатності [50]. Серед найбільш вивчених неорганічних шаруватих наноматеріалів є фосфати цирконію, які є катіонами з високою термічною стабільністю, іонною провідністю, стійкістю до іонізуючої радіації, і які відомі як матриці, здатні включати молекули різних типів і розмірів. Фосфати цирконію також були використані в якості вихідних матеріалів у медичній практиці в системах діалізу і зовсім недавно в якості хімічної доставки лікарських препаратів [51,52].

Оскільки процес інтеркаляції є оборотним через кислотно-лужний характер міжшарових фосфатних груп, цирконій гідрогенфосфат має здатність поглинати і віддавати біологічно активні молекули (наприклад, лікарські препарати, гормони, ферменти і т.д.) при певних умовах.

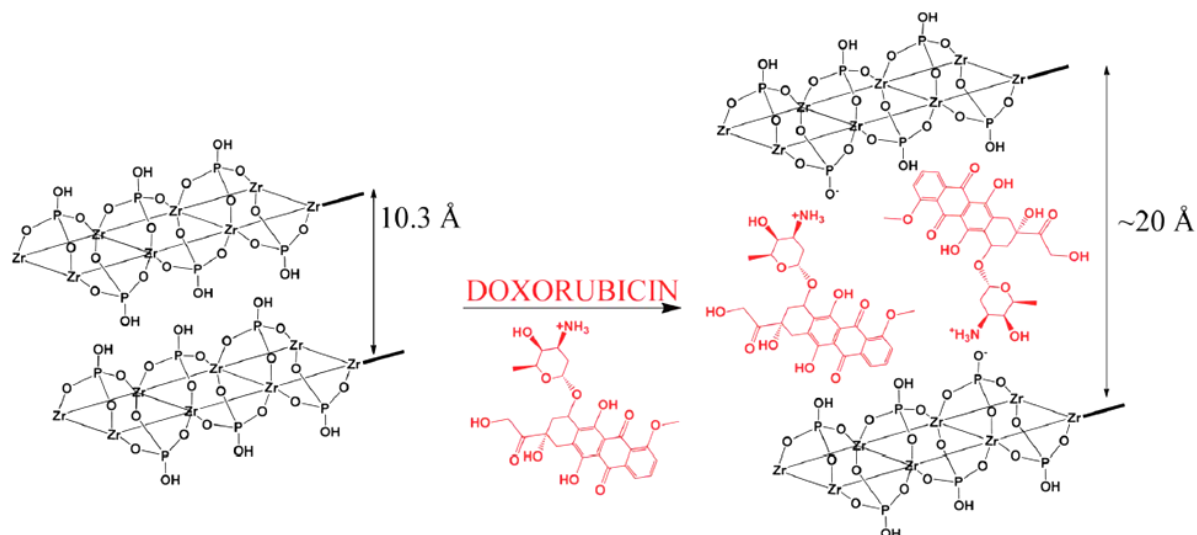


Рисунок 1.10 – Схема процесу інтеркаляції доксорубіцину у міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату [45]

Вивільнення молекул з неорганічних матриць виконується при певних умовах, наприклад зміні рН [53]. Так відбувається вивільнення лікарського препарату при попаданні в кислу мікросередовище ракової клітини. Цирконій гідрогенфосфат стійкий до травних ферментів шлунка, таких як хімотрипсин, що робить цього придатним для захисту чутливих до кислого середовища біомолекул, чим ці наночастки особливо цікавлять науковців сучасності [54].

1.5 Властивості цирконій гідрогенфосфату та механізм інтеркаляції

Історія фосфатів цирконію (ZrP) почалася у 1964 році, коли Клеарфілд і Стейнс спочатку кристалізували його шляхом кип'ятіння аморфного гелю у ортофосфорній кислоті [55,56]. Отримана сполука мала полікристалічну структуру α -типу. Друга кристалічна фаза, γ -фаза, була отримана Клеарфілдом та цього командою в 1968 році [57]. Сполука має шарувату структуру:

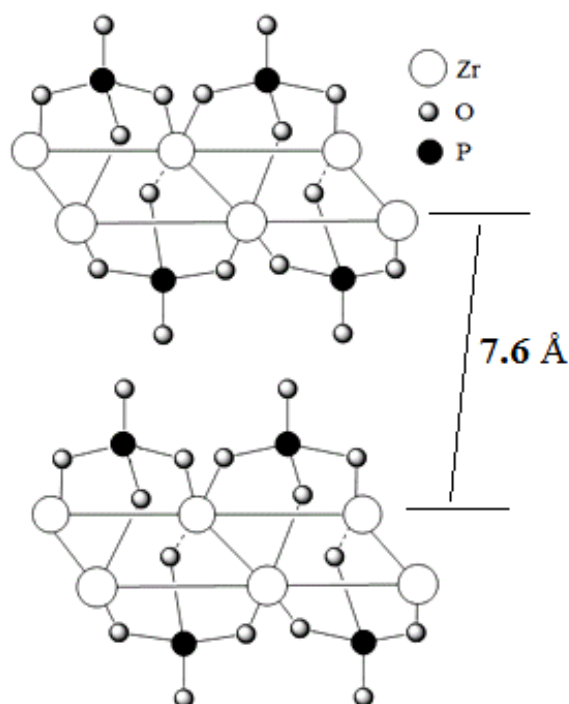


Рисунок 1.11 – Структура $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2$ у α -фазі [58]

Процес інтеркаляції заснований на властивостях цирконій гідрогенфосфату ZrP , який є катіонітом, тобто поглинає катіони [59,60,61]. Крім того, можливий механізм інтеркаляції за рахунок заміщення лігандів інтеркальованої речовини на фосфатну групу. Так фосфатна група заміщає атом хлору при інтеркаляції цис-платину [62].

Отримані наночастинки ZrP аналізують за допомогою рентгенівської порошкової дифракції. Для висушеної α -фази (α - ZrP) міжшарова відстань дорівнює $7.6 \text{ \AA}$, яка збільшується у процесі інтеркаляції [63].

Орієнтація включених молекул у міжшаровий простір залежить від співвідношення речовина/ ZrP і може бути паралельною, діагональною або перпендикулярною щодо шарів матриці. Так само речовина може накопичуватися на поверхні наночастинки.

За літературними даними, успішно до ZrP інтеркалюють такі лікарські препарати, як доксорубіцин, інсулін, різноманітні амінокислоти та комплекси металів, що мають біологічну активність [62]. Цис-платин є одним з таких біологічно активних комплексів, для якого досліджували процес інтеркаляції до ZrP . Для цього готувалися суспензії з співвідношенням Pt/ZrP 5/1, 1/1, 1/5, 1/10

та 1/20 відповідно. Після проведення рентгенівської порошкової дифракції були отримані наступні результати: при малому навантаженні цис-платином(1:20) міжшарова відстань складає 8.3 Å, тобто молекулі достатньо місця щоб розташуватись паралельно шарів ZrP. З іншого боку, якщо концентрація цис-платину збільшується (наприклад у пропорції 1/5, або 20% матеріалу) відстань між шарами збільшується, молекули орієнтуються з поступовим збільшенням кута нахилу по відношенню до шарів, щоб вмістити більше молекул [62].

Максимальний рівень інтеркаляції буде досягнуто, коли всі молекули орієнтовані перпендикулярно ZrP шарів. При інтеркаляції цис-платину найменша міжшарова відстань складає 8.3 Å (співвідношення 1/20), потім 9.3 Å (співвідношення 1/5) і 10.4 Å (співвідношення 1/1) при максимальній інтеркаляції. Але, наприклад, для доксорубіцину максимальна відстань складає 20.3 Å, що вказує на залежність цієї відстані також від розміру молекули. Спостерігається агломерація цис-платину на поверхні наночастинки при збільшенні концентрації (співвідношення 5/1).

Кут нахилу, який складає 45° для співвідношення 1/5 говорить про те, що інтеркаляція є не просто результатом іонного обміну. Дифузійні спектри зразків 1/1 Pt/ZrP показали набагато меншу кількість хлоридного ліганду, ніж очікувалося. Лабільний характер хлоридних лігандів у комплексі цис-платину робить вірогідним те, що на новому етапі багато хлоридних лігандів заміщено фосфатними групами з ZrP. Аналіз структури було проведено з метою з'ясування вмісту фосфатних груп у комплексі платини. Згідно результатів рентгенівської порошкової дифракції передбачено дві типи структур: Pt поєднується з двома фосфатними групами одного шару і Pt поєднується з фосфатними групами у сусідніх шарах. Відстань між двома найближчими гідроксильними групами в ZrP складає близько 4.6 Å. Якщо Pt комплекс координується до двох фосфатних груп в одному шарі(кут O–Pt–O 90°, як кут Cl–Pt–Cl у вільному цис-платині), довжина Pt–O зв'язку буде приблизно до 3.25 Å, занадто довга для цього виду комплексу (експериментально показано, що довжина зв'язку Pt–O в фосфатному комплексі складає 1.96-2.09 Å). Таким

чином зшита структура може бути отримана, якщо комплекс Pt поєднується з фосфатними групами двох паралельних шарів [62].

Залежність практично отриманого рівня навантаженості наночасток ZrP цис-платином від співвідношення вихідних сполук показано у табл. 1.2.

Таблиця 1.2 – Співвідношення Pt/Cl в цис-платині, інтеркальованому в ZrP при різних молярних співвідношеннях, що описано у роботі [62]

Мольне співвідношення	Хімічна формула	Співвідношення Pt/Cl
1/20	$\text{Zr}(\text{H}_{0.9935}\text{PO}_4)_2(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2)_{0.008}\text{Cl}_{0.003} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$	17/1
1/10	$\text{Zr}(\text{H}_{0.9920}\text{PO}_4)_2(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2)_{0.012}\text{Cl}_{0.008} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$	23/1
1/5	$\text{Zr}(\text{H}_{0.8635}\text{PO}_4)_2(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2)_{0.140}\text{Cl}_{0.007} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$	27/1
1/1	$\text{Zr}(\text{H}_{0.6870}\text{PO}_4)_2(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2)_{0.318}\text{Cl}_{0.010} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$	31/1
5/1	$\text{Zr}(\text{H}_{0.7525}\text{PO}_4)_2(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2)_{0.286}\text{Cl}_{0.077} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$	4/1

Оскільки процес інтеркаляції є оборотним через кислотно-основний характер міжшарових фосфатних груп, ZrP мають здатність поглинати і віддавати біологічно активні молекули (наприклад, лікарські препарати, гормони, ферменти) за певних умов [65,66]. Зазвичай вивільнення молекул з матриць здійснюється за допомогою хімічного «перемикача», наприклад, градієнта концентрації або зміни pH [49].

1.6. Висновки до розділу

Аналіз літературних даних дозволяє зробити висновок про унікальність біядерних комплексів диренію(III). Ця унікальність полягає у будові, хімічних властивостях та значній біологічній активності цих сполук, зокрема протипухлинній. Кожен із структурних типів відрізняється особливостями хімічної поведінки та властивостями, що робить цікавим кожен із них у якості об'єкту досліджень. Крім того, варіювання різноманітних лігандів навколо фрагменту Re–Re з почверним зв'язком дає можливість розширити сферу їх

застосування. Однак застосування таких сполук досить обмежене за рахунок поганої розчинності та швидкого гідролізу у воді.

Сучасний фармацевтичний ринок дає можливість використання біологічно активних речовин, що погано розчинні, токсичні та нестабільні навіть при зберіганні. Особливо проблема токсичності актуальна при лікуванні раку, адже крім лікування пацієнт потребує терапії по відновленню після побічних дій багатьох препаратів. Ця проблема вирішується за допомогою використання наночасток, які за рахунок пакування активної речовини знижують її токсичність, збільшують термін зберігання, збільшують проникну здатність до клітини-мішені, дають можливість націленої доставки ліків. Як наслідок, знижується тривалість та вартість лікування. Найбільш поширеними нанорозмірними лікарськими формами є шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату, що здатні інтеркалювати у свій міжшаровий простір навіть великі біологічно активні молекули.

Виходячи із зазначеного вище, у даній роботі було поставлено наступні завдання:

- синтезувати вихідні комплексні сполуки диренію(III) чотирьох структурних типів, а саме: цис-тетрахлороди- μ -карбоксилати, транс-тетрахлороди- μ -карбоксилати, трихлоротри- μ -карбоксилати та дихлоротетра- μ -карбоксилати диренію(III);
- розробити методику синтезу наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою сполука диренію(III) / цис-платин;
- встановити склад та будову отриманих наночасток;
- дослідити фізичні та хімічні властивості отриманих наночасток;
- визначити умови та швидкість вивільнення сполук диренію(III) з наночасток цирконій гідрофосфату;
- дослідити можливості застосування продуктів інтеркаляції як біологічно активних речовин.

РОЗДІЛ 2

ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вихідні сполуки і матеріали

У процесі проведення досліджень було використано наступні сполуки диренію(III): $[N(Bu)_4]_2Re_2Cl_8$, цис- $Re_2(RCOO)_2Cl_4 \cdot 2DMCO$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$), транс- $Re_2(RCOO)_2Cl_4$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$), $Re_2(RCOO)_3Cl_3$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$), $Re_2(RCOO)_4Cl_2$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$).

$[N(Bu)_4]_2Re_2Cl_8$ було синтезовано за методикою [67].

Цис-тетрахлороди-μ-карбоксилати диренію(III) загальною формулою цис- $Re_2(RCOO)_2Cl_4 \cdot 2DMCO$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$) отримували за методикою [13].

Транс-тетрахлороди-μ-карбоксилати диренію(III) загальною формулою транс- $Re_2(RCOO)_2Cl_4$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$) отримували термічним розкладом дихлоротетра-μ-карбоксилатів диренію(III) у потоці газоподібного HCl у діапазоні температур 220-250°C [15].

Трихлоротри-μ-карбоксилати диренію(III) загальною формулою $Re_2(RCOO)_3Cl_3$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$) отримували за вдосконаленою методикою, де через капіляр з тетрахлороди-μ-карбоксилатом диренію(III) пропускали газоподібний HCl при нагріванні у діапазоні температур 150-190°C протягом 30 хвилин. У результаті отримували кристали фіолетового кольору. Вихід продукту $\approx 80\%$. Такий спосіб дає змогу отримувати цільову речовину швидше та з більшим виходом [16,17].

Дихлоротетра-μ-карбоксилати диренію(III) загальною формулою $Re_2(RCOO)_4Cl_2$ (де R – C_2H_5 , i- C_3H_7 , C_3H_7 , $(CH_3)_3C$) отримували кип'ятінням $[N(Bu)_4]_2Re_2Cl_8$ у необхідній кількості відповідної карбонової кислоти [68].

$\theta-Zr(HPO_4)_2$ було отримано за методикою [55].

Газоподібний HCl отримували при взаємодії амоній хлориду з концентрованою сульфатною кислотою [69].

Для синтезів вихідних сполук використовували сульфатну, ортофосфатну, пропіонову, масляну, ізомасляну, півалеву кислоти марки «хч».

ІПС, метанол, ацетонітрил та хлороформ кваліфікації "чда" застосовували після додаткового очищення за відомими методиками [70].

2.2. Методика експерименту

Термічні перетворення сухих продуктів інтеркаляції комплексної сполуки диренію(III) у міжшаровому просторі ZrP проводили за допомогою методу диференційного термічного аналізу та методу ізотермічних витримок. Для цього кварцевий реактор для ізотермічних витримок нагрівали за допомогою електричного термостата у інтервалі температур 40-450°C у струмі N₂, кваліфікації ОСЧ.

Для отримання θ -Zr(HPO₄)₂ розчин H₃PO₄ попередньо нагрівали до температури 94°C у круглодонній колбі об'ємом 500 мл на водяній бані у роторному випарнику. Після цього додавали 200 мл розчину ZrOCl₂·8H₂O (0,05 М). Спостерігали миттєве утворення білого желеподібного осаду θ -Zr(HPO₄)₂. Отриманий розчин перемішували 48 годин за температури 94°C. θ -Zr(HPO₄) зберігали під шаром дистильованої води для запобігання висихання желеподібної сполуки. α -ZrP отримували перекристалізацією θ -Zr(HPO₄)₂ у 6М H₃PO₄.

Синтез наночасток проводили безпосередньою взаємодією комплексної сполуки диренію(III) загальної формули цис-Re₂(RCOO)₂Cl₄·2ДМСО (R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, i-C₃H₇, (CH₃)₃C), транс-Re₂(RCOO)₂Cl₄ (де R – C₂H₅, i-C₃H₇, C₃H₇, (CH₃)₃C), Re₂(RCOO)₃Cl₃ (де R – C₂H₅, i-C₃H₇, C₃H₇, (CH₃)₃C), Re₂(RCOO)₄Cl₂ (де R – C₂H₅, i-C₃H₇, C₃H₇, (CH₃)₃C) та θ -цирконій гідрогенфосфату у середовищі розчинника. При виборі розчинника враховували наступні фактори: 1) комплексна сполука диренію(III) обраного структурного типу повинна бути стійкою у середовищі розчинника; 2) для однорідного розподілу наночасток ZrP у реакційному розчині розчинник не повинен бути гідрофобним, адже θ -ZrP містить 6 молекул H₂O. Для дослідження поведінки системи комплексна сполука

диренію(III)/ZrP були обрані наступні розчинники: ацетон, ацетонітрил, суміш ацетонітрил / вода, метанол, етанол, ІПС, хлороформ. У результаті проведених досліджень у якості розчинника було обрано ізопропиловий спирт для цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMCO}$ та транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$, ацетонітрил для $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ та метанол для $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$.

Для проведення процесу інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату готували розчин комплексної сполуки концентрацією $C=5 \cdot 10^{-4}$ М, після чого додавали θ -ZrP масою, яка відповідає обраному мольному співвідношенню. У ряді досліджень було використано наступні мольні співвідношення речовина/ZrP 1/5 та 1/30, адже саме для таких співвідношень простежувалась залежність відсотку включення комплексної сполуки від рівня завантаженості комплексною сполукою. Отримані гетерогенні системи, у яких проходив процес інтеркаляції перемішували на магнітній мішалці зі швидкістю 100 об/хв. протягом 5 діб. За процесом сліdkували за допомогою електронної спектрофотометрії, для чого кожної доби відбирали аліквоти, центрифугували та знімали ЕСП відцентрифугованих розчинів інтеркаляції, вимірювали рН. Коли картина в ЕСП та значення рН (2.2) залишались незмінними, осад центрифугували, багаторазово промивали дистильованою водою та сушили в муфельній шафі за температури 80°C . Отримані продукти являли собою порошки блакитного кольору, інтенсивність якого зменшувалась із зменшенням рівня навантаженості.

Контроль за швидкістю вивільнення інтеркальованої комплексної сполуки диренію(III) з міжшарового простору наночасток цирконій гідрогенфосфату визначали за допомогою електронної абсорбційної спектроскопії. Однакові за масою наважки продуктів інтеркаляції поміщали у середовище, що імітує плазму крові людини (рН=7.4) [71] та середовище пухлини з рН=4.5 [72]. Отриману суспензію перемішували зі швидкістю 100 об/хв. та при температурі 37°C , що імітує умови живого організму. Через певні інтервали часу відбирали аліквоту 8 мл та центрифугували 1 хвилину. Контроль вивільнення здійснювали

за допомогою спектрофотометричних досліджень в області 25000-8500 cm^{-1} . Відсоток вивільнення було розраховано за формулою:

$$\% = \frac{A_t}{A_{\max}} \times 100\% \quad (2.1),$$

де A_t – інтенсивність характеристичного піку в період часу t , $A_{\max}$ – максимальна інтенсивність цього піку [58,62].

Якісну реакцію на почверний зв'язок Re–Re здійснювали за допомогою нагрівання в концентрованій HCl. Наявність йону $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ визначали спектрофотометрично.

Розміри наночасток визначали за наступною методикою: наважку 5-7 мг продукту інтеркаляції диспергували у 20 мл води і ретельно перемішували протягом 15 хв. Після цього отримані суспензії наночасток обробляли в ультразвуковій бані протягом 10 хвилин. Кожен вимір ζ -потенціалу проводився з повторністю 10-12 разів, після чого були побудовані середні криві розподілу розмірів наночастинок за кількістю та об'ємом.

Для біологічних досліджень було використано нормальні клітини тестикул поросят (normal Swine Testicle cells) та онкологічні клітини передміхурової залози людини (LNCaP). Оцінку життєздатності клітин проводили за допомогою стандартного МТТ-тесту та за допомогою кристалічного фіолетового (Crystal Violet, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{Cl}$) [73]. Для порівняння використовували наночастки, навантажені цис-платином.

Для дослідження проникної здатності наночасток використовували еритроцити донорської крові IV(AB) Rh^+ групи, які відмивали 0,85%-им розчином NaCl шляхом трикратного центрифугування по 5 хвилин при 3000 g кожне. Під час відмивки еритроцитів співвідношення еритроцитарна маса/фізіологічний розчин складало 1/3.

Проникну здатність наночасток до еритроцитів крові людини і миші було досліджено з використанням мікроскопу Granum R40 з люмінесцентною приставкою при збільшенні 400х.

2.3. Методи аналізу та досліджень

Для отримання θ -Zr(HPO₄)₂ використовували роторний випарник Ika RV 8.

Спектроскопічні дослідження процесів інтеркаляції кластерних сполук диренію(III) у міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату проводили на спектрофотометрі “Specord M-40” в області 25000-8500 см⁻¹.

Міжшарова відстань визначалася методом рентгенівської порошкової дифракції з використанням рентгенівського дифрактометра MPD-Empyrean-Arex II (Франція, Інститут молекул і матеріалів Ле-Мана) у монохроматизованому Cu-Co-Cr випроміненні ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

ІЧ-спектри продуктів інтеркаляції реєстрували у діапазоні 4000-400 см⁻¹ на ІЧ-спектрофотометрі FT-IR Spectrum BX, компанії Perkin Elmer у таблетках KBr.

Скануючу електронну мікроскопію (SEM) і якісний елементний аналіз з використанням енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (SEM-EDX) було проведено з використанням скануючого електронного мікроскопу Tescan Mira 3 LMU при прискорюючому напруженні 30 кВ. Зразки готували з використанням Digiprep 251 і MicraCut 151 (Metkon). Швидкість обертання диска – 50-600 об/хв, швидкість обертання зразків 50-150 об/хв. (м. Харків, НТК «Інститут монокристалів» НАН України).

Трансмисійна електронна мікроскопія (TEM) зразків була проведена на електронному мікроскопі S-TWIN 200 kV (Іспанія, Університет Валенсії).

Термічні перетворення продуктів інтеркаляції було досліджено методом ДТА TERMOSCAN-2. Швидкість розгортки 10°/хв., відкрита кварцева кювета, d=5мм. Еталон – Al₂O₃. Термогравіметричні вимірювання проводили на дериватографі Q-1500D в інтервалі температур 20-1000°C зі швидкістю розгортки 10 град / хв. (НПО «Аналітприбор»).

Ізотермічні витримки проводили за допомогою кварцевого реактора:

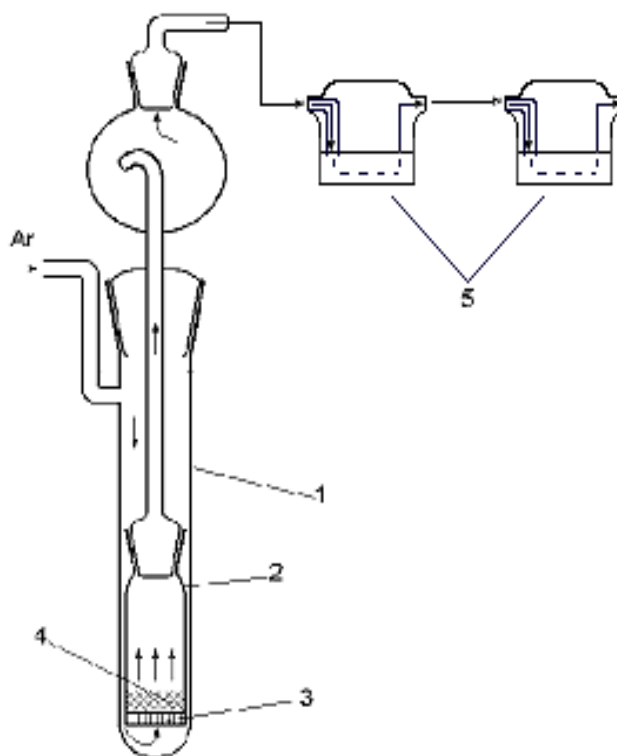


Рисунок 2.1 – Кварцевий реактор для ізотермічних витримок: 1 - корпус із скла “пірекс”; 2 – капсула; 3 – пориста скляна перегородка; 4 – досліджувана речовина; 5 – склянки для улавлювання газоподібних продуктів розкладу.

Нагрівання проводили за допомогою електричного термостата в інтервалі температур 40-450°C у струмі N_2 , кваліфікації ОСЧ.

Контроль за швидкістю вивільнення комплексної сполуки диренію(III) з наночасток визначали за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізатора СПРУТ-2.

Дослідження агрегаційних властивостей та дзета-потенціалу проводили на Master sizer HYDRO 2000MU Malvern Instruments (Malvern Panalytical). Для цього зразки обробляли ультразвуком в ультразвуковій ванні Codyson CD-4800 з частотою 42 кГц.

Для інкубації нормальних та онкологічних клітин використовували термостат ТС-1/80 СПУ. Оптичне поглинання забарвлених розчинів ДМСО для МТТ-тесту вимірювали на планшетному сканері LabSystem Multiscan при довжині хвилі 492 нм та при 540 нм після додавання кристалічного фіолетового.

У експерименті було використано кров мишей лінії ICR (CD-1), на час взяття крові миші були як клінічно здорові, так і з патологією (спонтанна пухлина молочної залози).

2.4. Висновки до розділу

У цьому розділі описано комерційні реактиви, що були використані під час синтезу сполук та їх дослідження. Описано методики синтезу вихідних сполук, що використовувались для отримання досліджуваних речовин. Синтез вихідних сполук було проведено, спираючись на літературні методики. Очищення розчинників, які потребували цього, проводили за стандартними методиками.

Для вивчення складу, будови і властивостей синтезованих наночасток використовували наступні фізичні та хімічні методи аналізу: електронна абсорбційна спектроскопія, порошкова рентгенівська дифракція, ІЧ-спектроскопія, скануюча та трансмісійна електронна мікроскопія, енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія, диференційний термічний аналіз, метод електрофоретичного розсіювання світла. Біологічні дослідження було проведено з використанням МТТ та КФ-тесту.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ДИРЕНІЮ(III)

3.1. Синтез наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III)

Згідно даних попередніх досліджень поведінки вихідних комплексних сполук диренію(III) у розчинах, кожен із структурних типів має свою характеристичну смугу поглинання у видимій області [10,13]. Тому за перетвореннями комплексної сполуки диренію(III), що відбувалися з нею у ході реакції сліdkували за допомогою електронної абсорбційної спектроскопії.

Слід відмітити, що реакційна суспензія, у якій проходив процес інтеркаляції комплексної сполуки у шари цирконій гідрогенфосфату мала кисле середовище з $\text{pH}=2.2$ (див. підрозділ 2.1.), що обумовлене частковою дисоціацією цирконій гідрогенфосфату. Необхідно підкреслити, що комплексні сполуки диренію(III) стійкі у вказаному pH -середовищі. Крім того, у кислому середовищі відбувається стабілізація кластерного фрагменту Re-Re [13], і, навпаки, при переході до лужних значень pH комплексна сполука диренію(III) піддається деструкції [74].

Для виключення впливу розчинника на комплексну сполуку диренію(III) спостерігали за поведінкою сполук кожного структурного типу в обраному середовищі.

Так було досліджено поведінку цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) загальною формулою $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMSO}$ в ІПС (рис. 3.1).

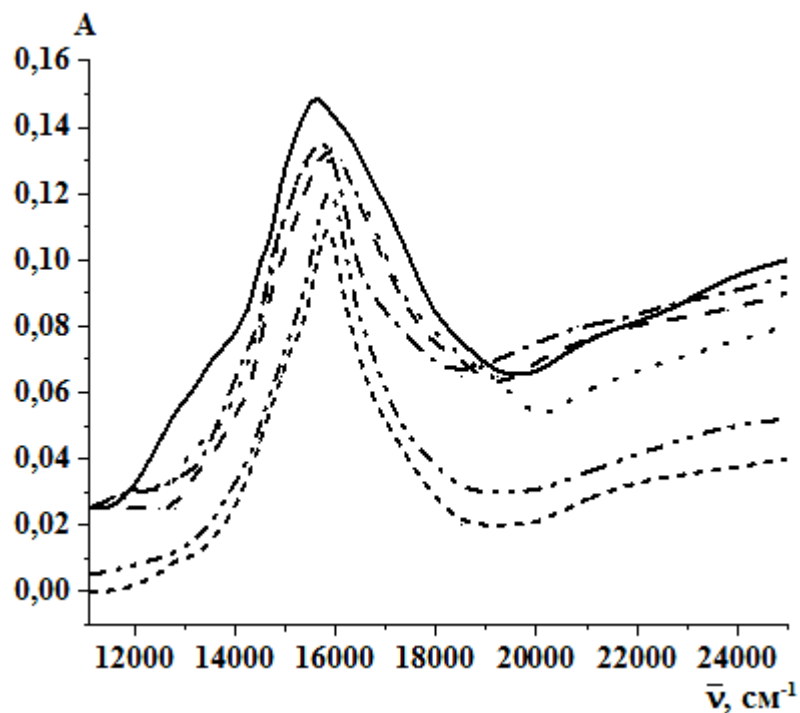


Рисунок 3.1 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М розчину цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ протягом часу: — одразу після розчинення, ----- через 1 годину, через 2 години, -.-.-.- через 3 години, -.-.-.- через 3 доби; через 5 діб. Контроль – ІПС

Характеристична смуга поглинання в області 15625 cm^{-1} , яка відповідає $\delta \rightarrow \delta^*$ переходу $\text{Re}-\text{Re}$ сполук диренію(III) цис-структурного типу [75,16] не змінила своє положення протягом досліджень, а лише незначно знизила свою інтенсивність за п'ять діб. Така поведінка свідчить про те, що комплексна сполука зазнає незначної деструкції у середовищі ІПС, що не вплине на процес інтеркаляції у міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату.

Транс-тетрахлориди- μ -карбоксилати диренію(III) загальною формулою $\text{транс-}\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ у середовищі ІПС також не зазнають значних перетворень. Дублетна картина, характерна для транс-карбоксилатів диренію(III) в області 12600 та 16000 cm^{-1} [15] залишалася незмінною протягом доби, після чого у характеристичної смуги поглинання в області 12600 cm^{-1} інтенсивність значно зменшилась за рахунок взаємодії з розчинником, але не зникла повністю, що свідчить про стійкість комплексу в ІПС.

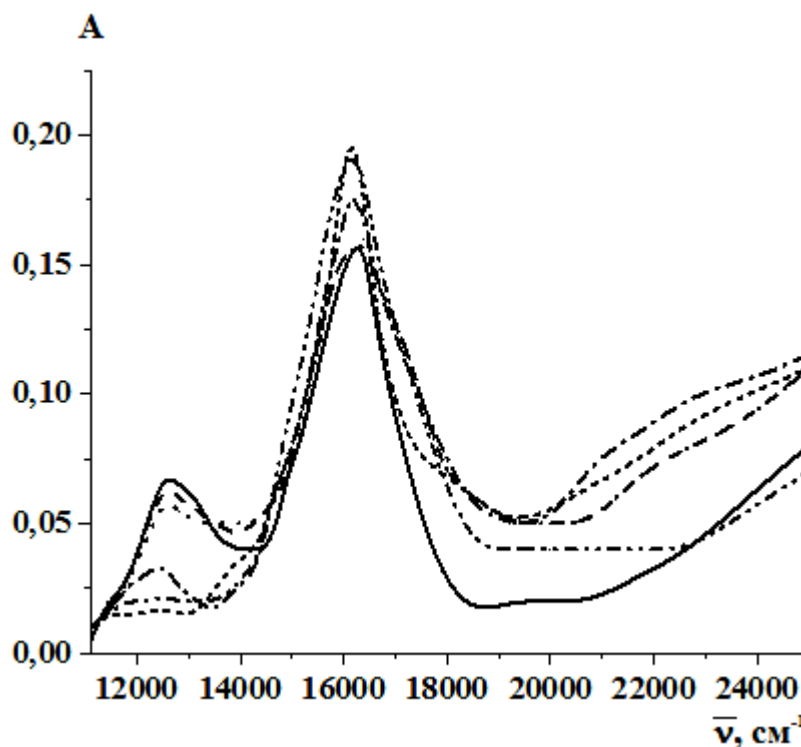


Рисунок 3.2 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4} \text{M}$ розчину транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ протягом часу: — одразу після розчинення, ----- через 1 годину, через 2 години, -·-·-· через 20 годин, -·-·-·- через 2 доби; через 5 діб. Контроль – ІПС

Порівнюючи поведінку вихідної сполуки в інших розчинниках, можна сказати, що найбільш стійким комплекс залишається в ацетонітрилі та ІПС, однак найбільший відсоток включення при інтеркаляції спостерігався саме в ІПС.

Для розчинів $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ спостерігається характеристична смуга поглинання в області 18000 cm^{-1} , яка відноситься до $\delta \rightarrow \delta^*$ переходу почверного зв'язку $\text{Re}-\text{Re}$ [10]. З часом характеристична смуга поглинання 18000 cm^{-1} не змінює своє положення, але спостерігається поява нового піку в області 13500 cm^{-1} , що вказує на початок сольволізу $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_3\text{Cl}_3$ з розривом карбоксилатних місточків [76]. Слід відмітити, що трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) зазнають більших змін у середовищі розчинника, на відміну від сполук цис- та транс-структурного типу.

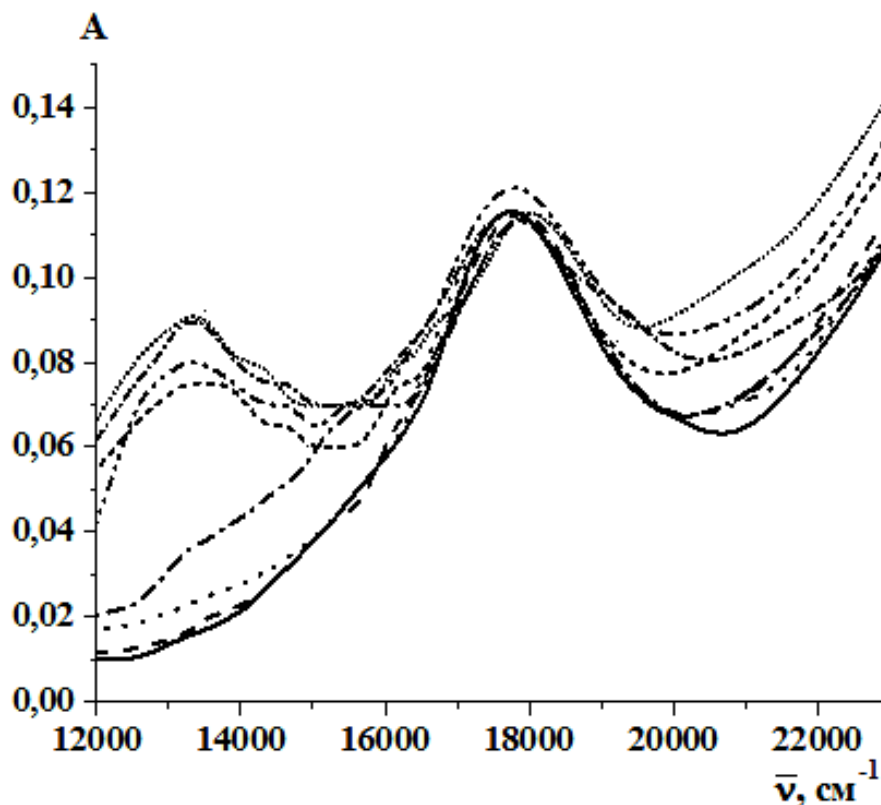


Рисунок 3.3 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М розчину $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ в ацетонітрилі протягом часу: — одразу після розчинення; - - - - через 2 години; · · · · через 5 годин; - · - · - через 17 годин; - - - - - через 1 добу; - - - - - через 2 доби; · · · · · через 3 доби; - - - - - через 5 діб. Контроль – ацетонітрил

Для дихлоротетра-μ-карбоксилатів диренію(III) загальною формулою $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ характеристичними є смуги поглинання в області 20000 та 25000 cm^{-1} [77], які з часом не змінювали своє положення, а інтенсивність піків збільшувалась, що свідчить про поступове заміщення карбоксилатних груп комплексної сполуки на метильні групи.

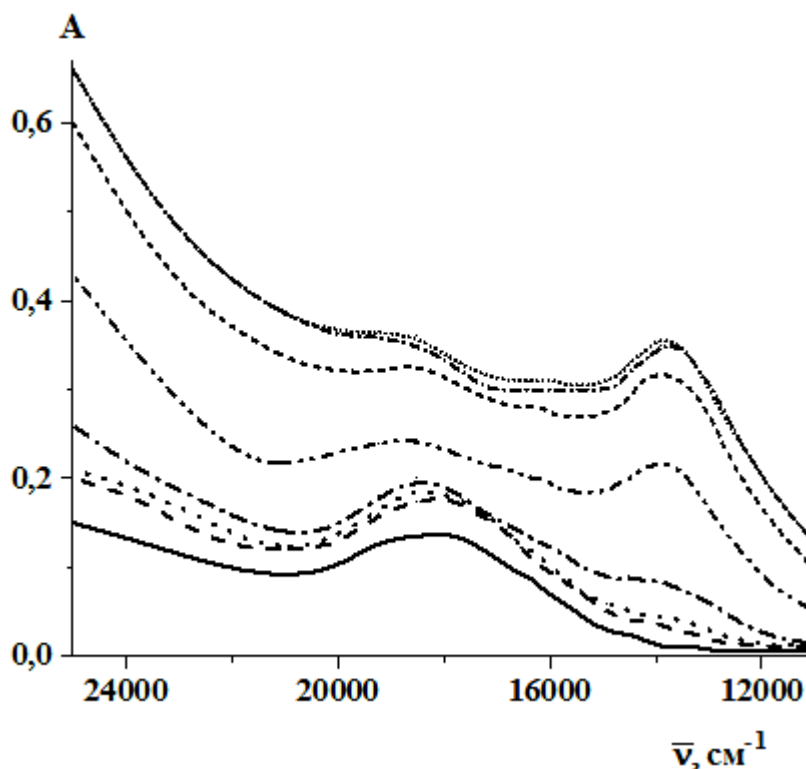


Рисунок 3.4 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4} \text{M}$ розчину $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ протягом часу: — одразу після розчинення, - - - - - 1 година, ····· 6 годин, -·-·- 1 доба, -·-·-· 2 доби; ----- 3 доби; ····· 5 діб. Контроль – метанол

У результаті експерименту було встановлено, що процеси, які проходять у процесі інтеркаляції із впливом розчинника не пов'язані.

3.2. Спектральні характеристики наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III)

$\theta\text{-ZrP}$ не має характеристичних смуг поглинання в усьому діапазоні видимої області, тому UV-vis спектроскопія є зручним методом дослідження процесу інтеркаляції біядерних кластерів диренію(III).

З додаванням ZrP у співвідношенні комплекс диренію(III)/ ZrP 1/5 та 1/30 для цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}$ спостерігалось збільшення інтенсивності характеристичної смуги поглинання, яка з часом змінювала своє положення з

15625 cm^{-1} на 15151 cm^{-1} . Це свідчить про утворення нової сполуки у реакційній суспензії.

У ЕСП суспензії, у якій проходив процес інтеркаляції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ у наночастки ZrP у мольному співвідношенні комплекс диренію(III)/ZrP 1/5 спостерігали зміщення характеристичної смуги поглинання вже через одну добу. З часом інтенсивність максимуму в електронному спектрі зменшувалась, що свідчить про інтеркаляцію новоутвореної сполуки у міжшаровий простір наночасток.

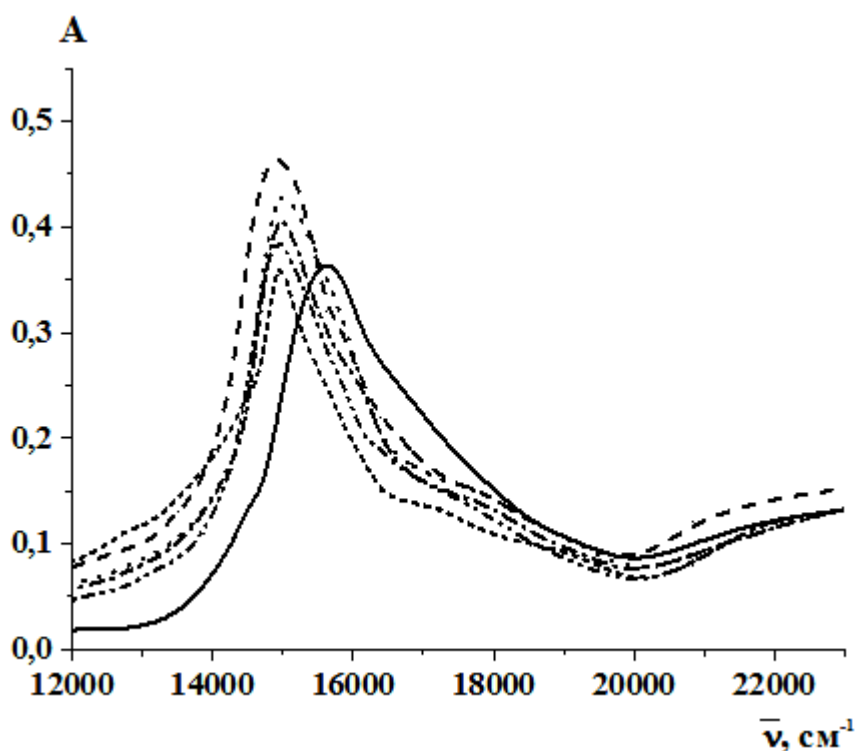


Рисунок 3.5 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/5 протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·- через 4 доби, ----- через 5 діб. Контроль – ІПС

Така спектральна картина пояснюється взаємодією комплексних сполук диренію(III) та цирконій гідрогенфосфату, фосфатні групи якого заміщують аксіальні ліганди вихідної комплексної сполуки. Із зменшенням донорного числа ліганду характеристична смуга поглинання зміщується в область більших

довжин хвиль, що підтверджує можливість заміщення аксіальних ДМСО на фосфатні групи наночастинок [78].

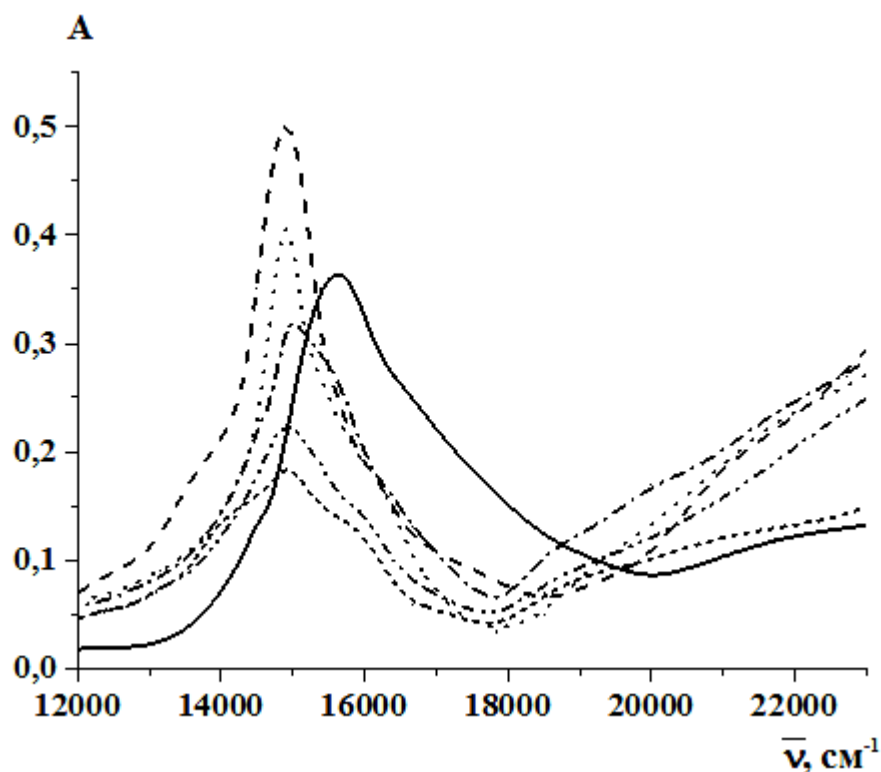


Рисунок 3.6 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/30 протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·-·- через 4 доби, ----- через 5 діб. Контроль – ППС

Розклавши на Гаусові криві ЕСП поглинання розчину, в якому проходив процес інтеркаляції протягом 5 діб, можна побачити наявність піків, що свідчать про три продукти взаємодії комплексної сполуки диренію(III) цис-структурного типу зі складовими матриці наночастинок ZrP.

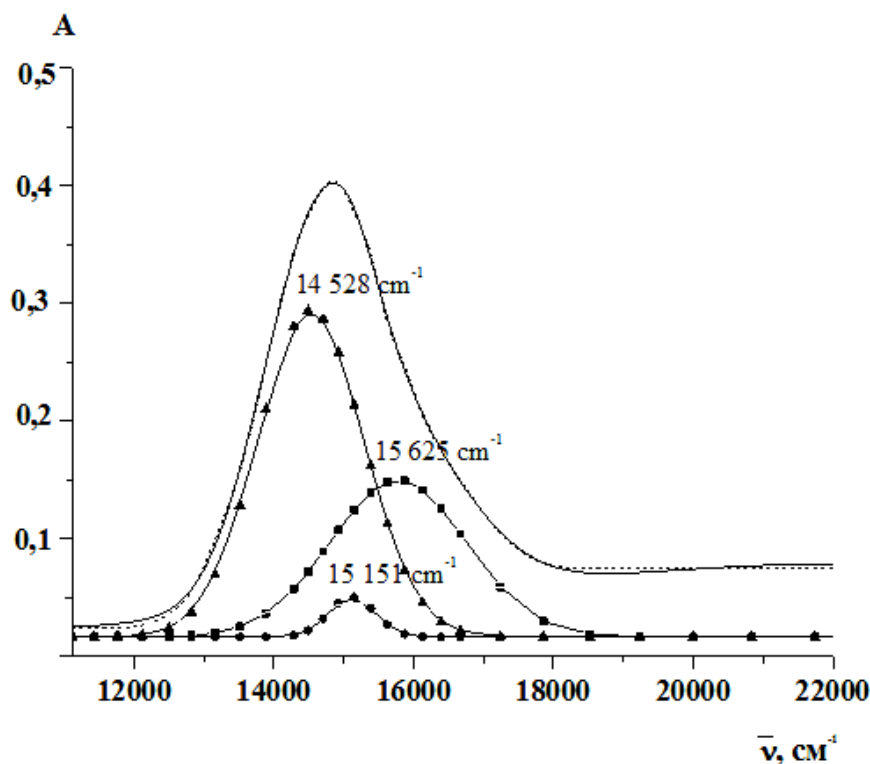


Рисунок 3.7 – Гаусові криві ЕСП системи цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ через 5 діб, де - - - - експериментальний спектр розчину, — сумарний розрахунковий спектр

Максимум поглинання в області 14528 cm^{-1} відповідає продукту інтеркаляції у випадку координації фосфатних груп до кластерного фрагменту Re-Re в обидва аксіальні положення [78]. Смуга поглинання в області 15151 cm^{-1} відповідає заміщенню одного аксіального ліганду комплексу диренію(III) на фосфатну групу (часткова координація комплексної сполуки на поверхні наночасток [14]), а смуга поглинання в області 15625 cm^{-1} відповідає наявності вихідної сполуки цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$, про інтеркаляцію якої у незмінному вигляді свідчить міжшарова відстань 16.7 Å [79].

На відміну від електронного спектру цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$, в електронному спектрі комплексних сполук диренію(III) транс-структурного типу спостерігається дублетна картина у видимій області (≈ 12600 та $\approx 16000 \text{ cm}^{-1}$). Положення цих смуг поглинання стабільне і практично не змінюється для різних галогенідних лігандів [13], але інтенсивність змінюється в залежності від природи карбоксилатних лігандів. Транс транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$

на відміну від інших структурних типів є більш реакційно здатними за рахунок можливої координації донорних лігандів у вільні аксіальні положення з утворенням інших структурних типів, а також за рахунок лабільності хлоридних екваторіальних іонів, що пояснюється транс-впливом карбоксилатних лігандів [80].

На відміну від ЕСП розчину, в якому проходить процес інтеркаляції комплексної сполуки диренію(III) цис-структурного типу, для транс-карбоксилатів спостерігали гіпсохромний зсув характеристичної смуги поглинання з області 16000 см^{-1} в область 15680 см^{-1} , що свідчить про координацію фосфатних груп до кластерного фрагменту Re–Re у аксіальні положення із заміщенням аксіальних лігандів.

Перші зміни в ЕСП розчину системи транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ у мольному співвідношенні 1/5 спостерігали через добу, а саме зникнення максимуму поглинання в області 12600 см^{-1} .

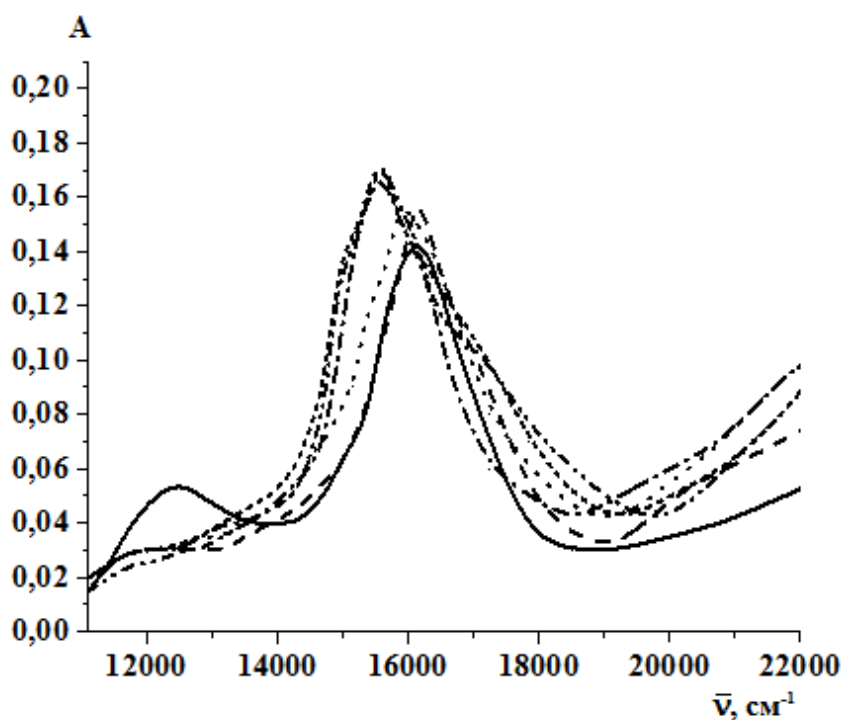


Рисунок 3.8 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/5 протягом часу: — одразу після розчинення, ----- через 1 добу, через 3 доби, -·-·-· через 5 діб. Контроль – ІПС

На другу добу починалося поступове зміщення другої характеристичної смуги поглинання з області 16000 см^{-1} в область 15680 см^{-1} [80].

Зникнення дублетної картини в ЕСП такого розчину та зміщення характеристичної смуги поглинання з області 16000 см^{-1} в область 15680 см^{-1} відбувається вже через одну добу. Однак, на відміну від спектральної картини в розчині системи $\text{цис-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{ZrP}$, значного зменшення концентрації розчину з часом не відбувається, що може свідчити про координацію деякої кількості комплексної сполуки диренію(III) на поверхні наночасток.

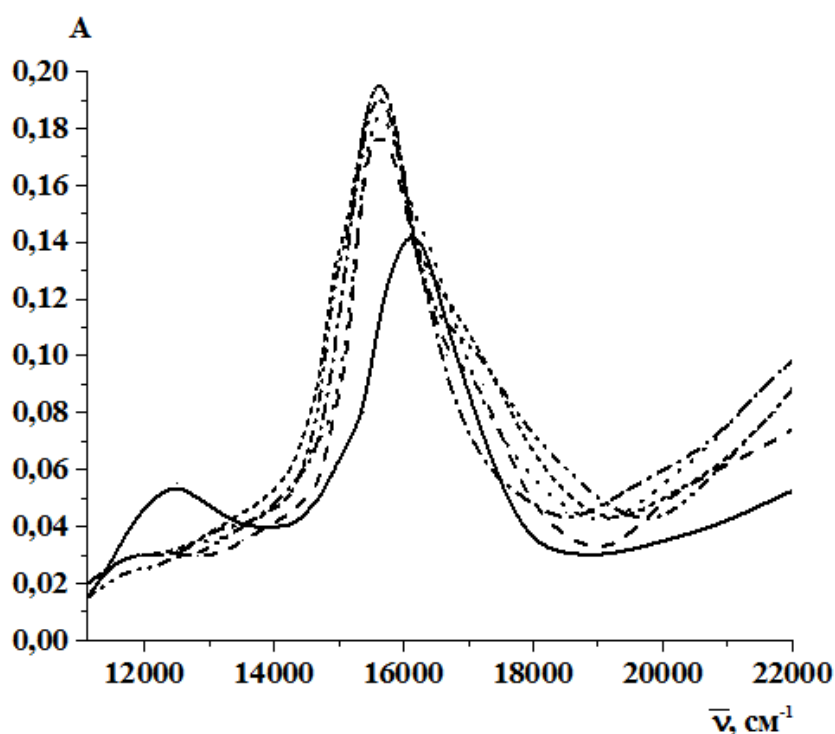


Рисунок 3.9 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{транс-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/30 протягом часу: — одразу після розчинення, ----- через 1 добу, через 3 доби, -·-·-· через 5 діб. Контроль – ІПС

Гаусові криві ЕСП системи $\text{транс-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ через п'ять діб процесу інтеркаляції вказують на наявність двох сполук – продуктів взаємодії $\text{транс-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ з фосфатними групами наночасток.

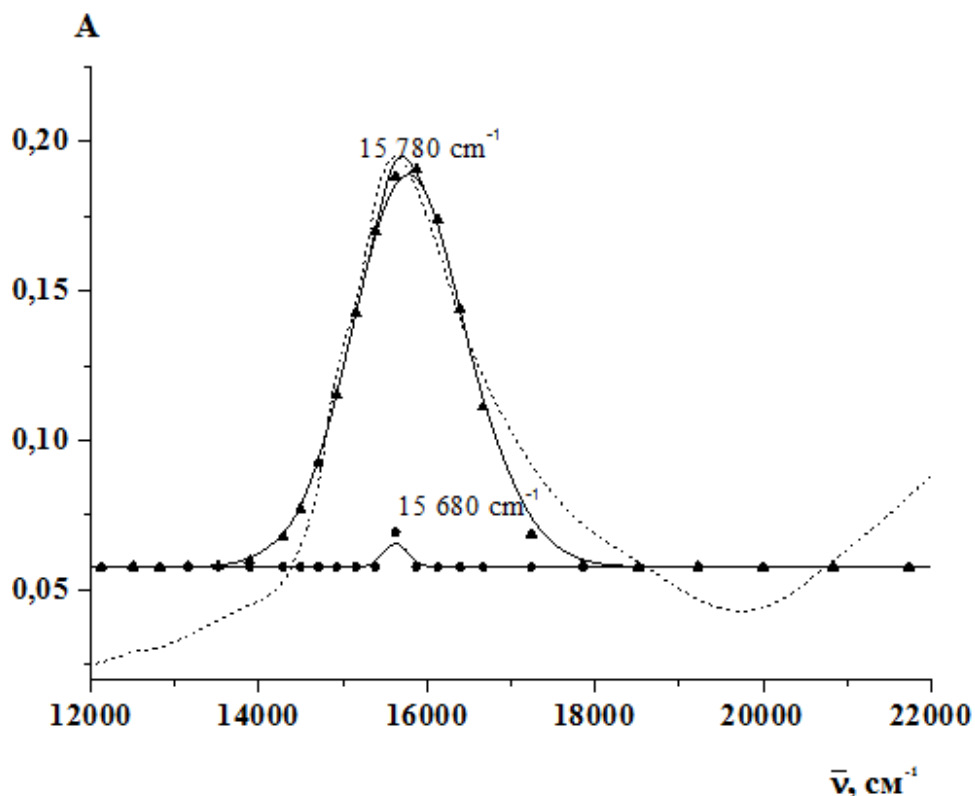


Рисунок 3.10 – Гаусові криві ЕСП системи транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ через 5 діб, де - - - - експериментальний спектр розчину, — сумарний розрахунковий спектр

Отримані результати вказують на наявність двох продуктів взаємодії транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ з фосфатними групами наночасток та узгоджуються з дифрактограмою продукту інтеркаляції. Так, інтенсивна смуга поглинання в області 15780 cm^{-1} вказує на координацію фосфатних груп ZrP в обидва аксіальні положення кластерного фрагменту Re-Re з утворенням сполуки цис-структурного типу. У той же час смуга поглинання в області 15680 cm^{-1} вказує на наявність продукту неповного заміщення аксіальних лігандів комплексної сполуки диренію(III), що свідчить про часткову координацію комплексної сполуки на поверхні наночасток [80-82].

Спектральна картина розчину інтеркаляції трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) для обох мольних співвідношень речовина/ ZrP 1/5 та 1/30 вказує на батохромний зсув характеристичної смуги поглинання з області 18000 cm^{-1} в область 16300 cm^{-1} . Така спектральна картина відрізняється від ЕСП розчину, в

якому проходить процес інтеркаляції цис-структурного типу комплексів диренію(III) та схожа до ЕСП розчину, в якому проходить процес інтеркаляції транс-структурного типу комплексів диренію(III) до шарів цирконій гідрогенфосфату, що свідчить про координацію фосфатних груп ZrP до кластерного фрагменту Re–Re із заміщенням одного карбоксилатного місточка.

У електронному спектрі розчину системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ 1/5 спостерігали поступове зміщення характеристичної смуги поглинання.

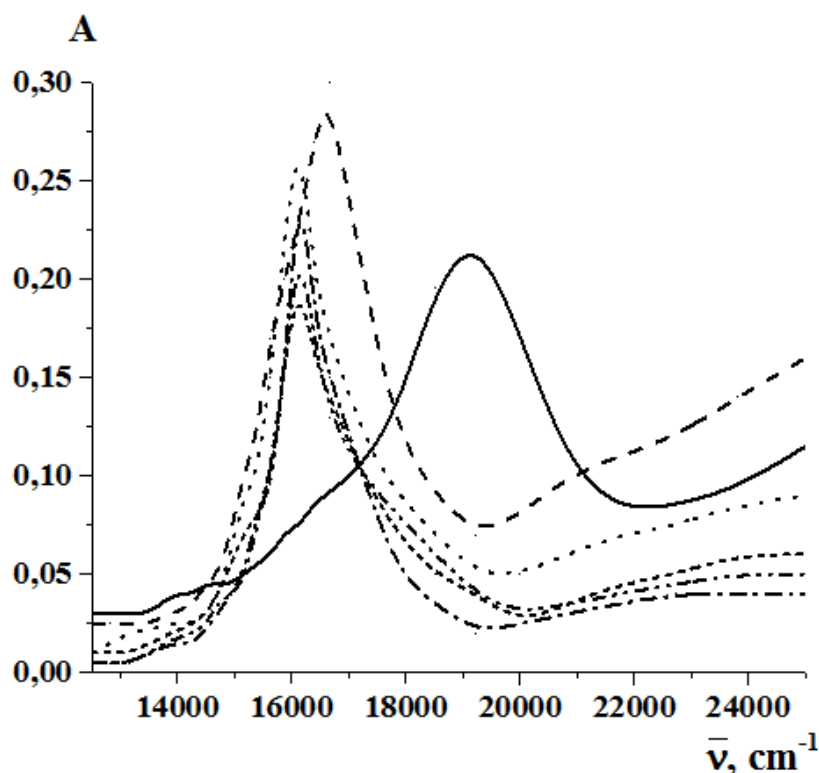


Рисунок 3.11 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/5 протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·- через 4 доби, ----- через 5 діб. Контроль – ацетонітрил

У електронному спектрі розчину системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ 1/30 зміщення характеристичної смуги поглинання з області $18\,000\text{ cm}^{-1}$ в область 16300 cm^{-1} відбувалося вже через одну добу, на відміну від розчину з мольним співвідношенням 1/5.

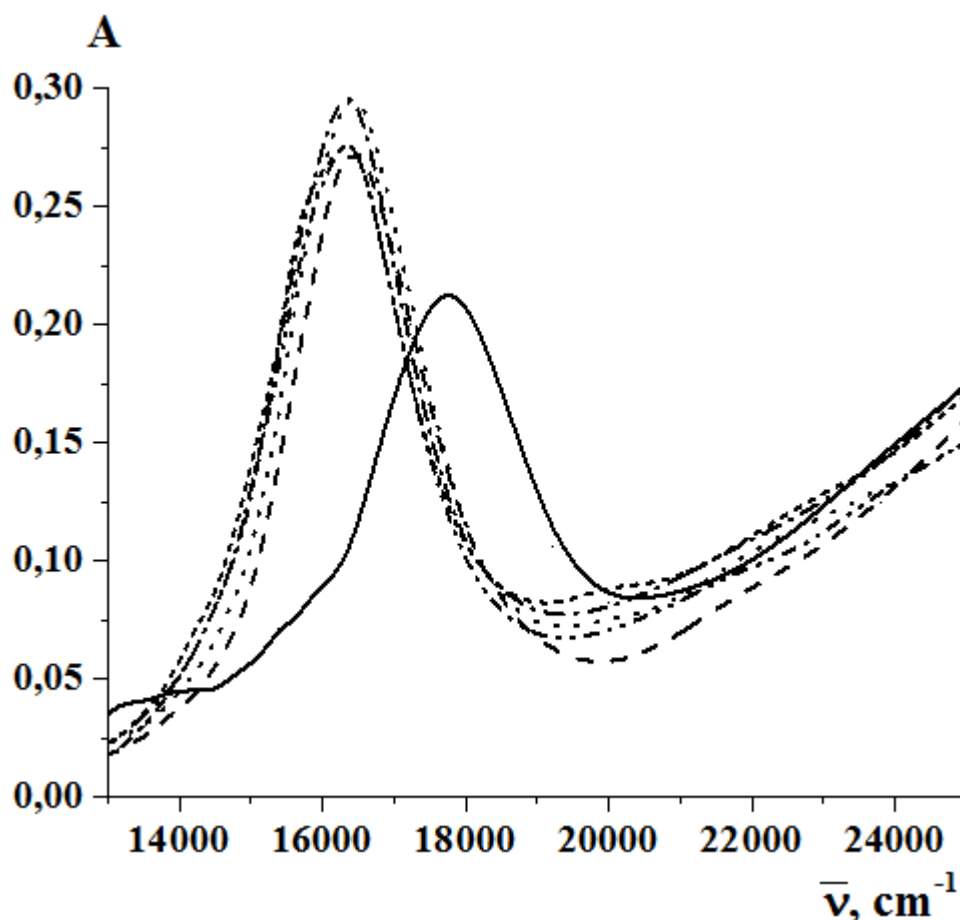


Рисунок 3.12 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}=1/30$ протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·-· через 4 доби, ----- через 5 діб. Контроль – ацетонітрил

Гаусове розподілення свідчить про наявність двох продуктів взаємодії $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ та ZrP : з утворенням цис-структурного типу (16110cm^{-1}) та продукту неповного заміщення лігандів вихідної сполуки на фосфатні групи наночасток (17000 cm^{-1}). Останній свідчить про збереження ланцюжкової будови вихідної сполуки, інтеркаляція якої вдовж шару ZrP збільшує розмір наночасток у порівнянні з продуктами інтеркаляції інших структурних типів комплексів диренію(III) [17].

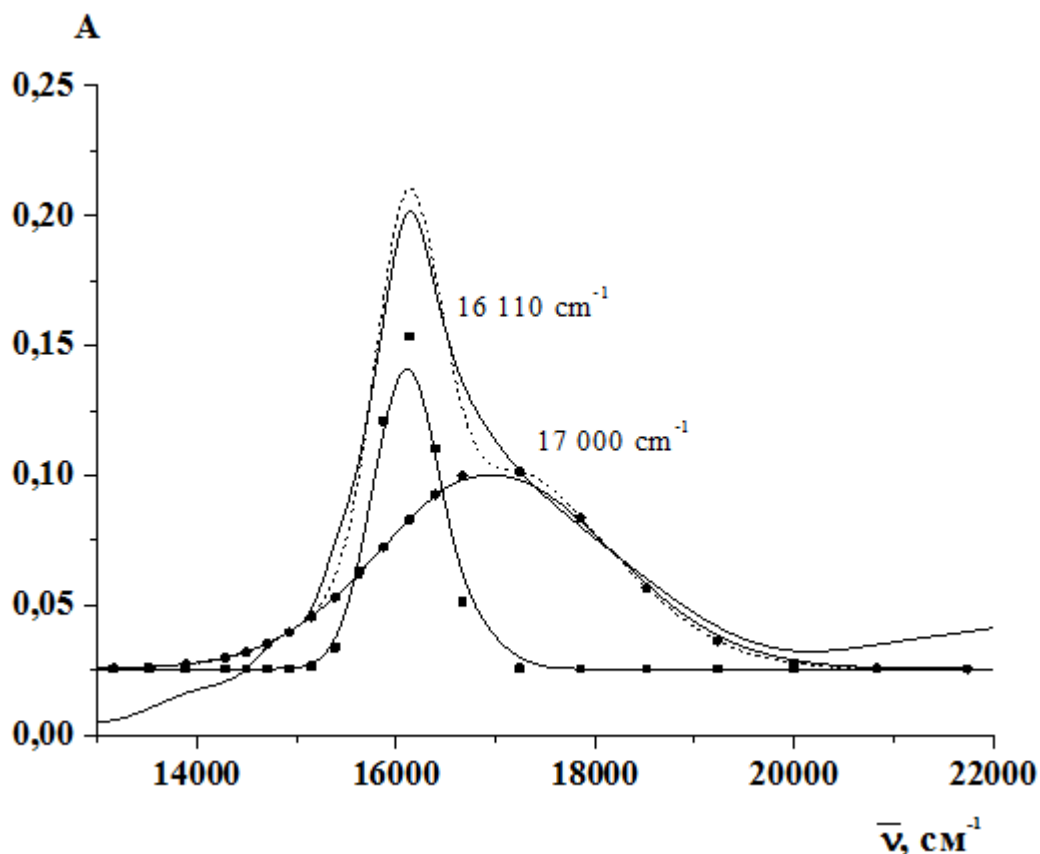


Рисунок 3.13 – Гаусові криві ЕСП системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ через 5 діб, де - - - експериментальний спектр розчину, — сумарний розрахунковий спектр

Для дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III) з додаванням θ -ZrP у мольному співвідношенні 1/5 та 1/30 спостерігався зсув характеристичної смуги поглинання з області 20000 cm^{-1} , що належить $\delta \rightarrow \delta^*$ переходу зв'язку Re–Re [83] до 17900 cm^{-1} та зсув характеристичної смуги поглинання з області 25000 cm^{-1} в область 24000 cm^{-1} .

Для суспензії, у якій проходив процес інтеркаляції з мольним співвідношенням $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5 зміщення характеристичних смуг поглинання в ЕСП відбулися вже через одну добу, після чого концентрація розчину поступово зменшувалась, що свідчить про координацію комплексної сполуки диренію(III) у міжшаровий простір цирконій гідрофосфату.

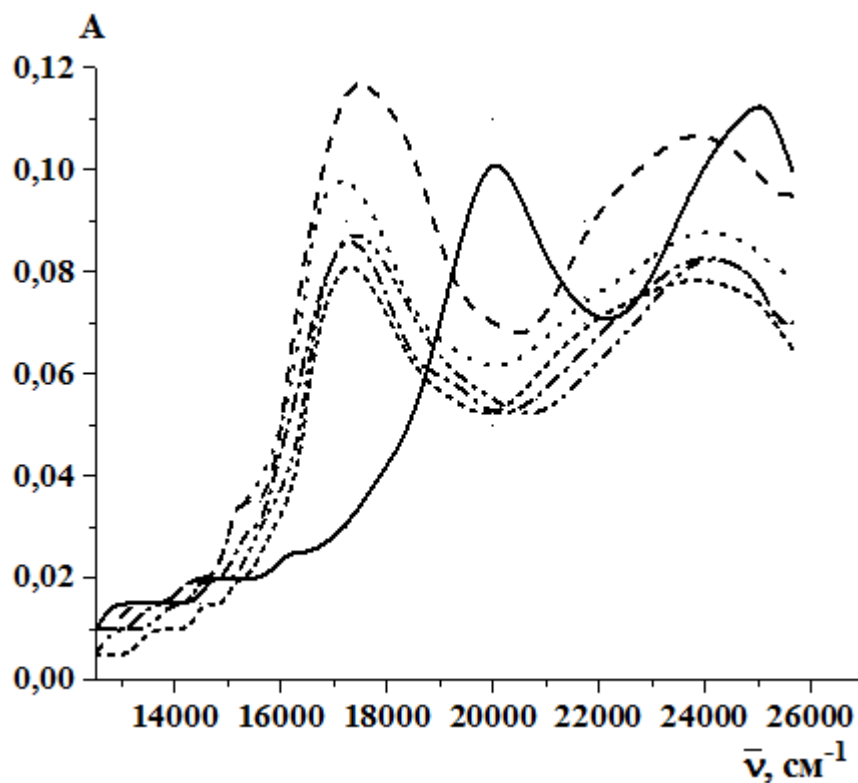


Рисунок 3.14 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/5 протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·- через 4 доби, ----- через 5 діб. Контроль – метанол

У системі $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/30 зменшення концентрації розчину відбувалось швидше, що пояснюється меншою кількістю комплексної сполуки диренію(III).

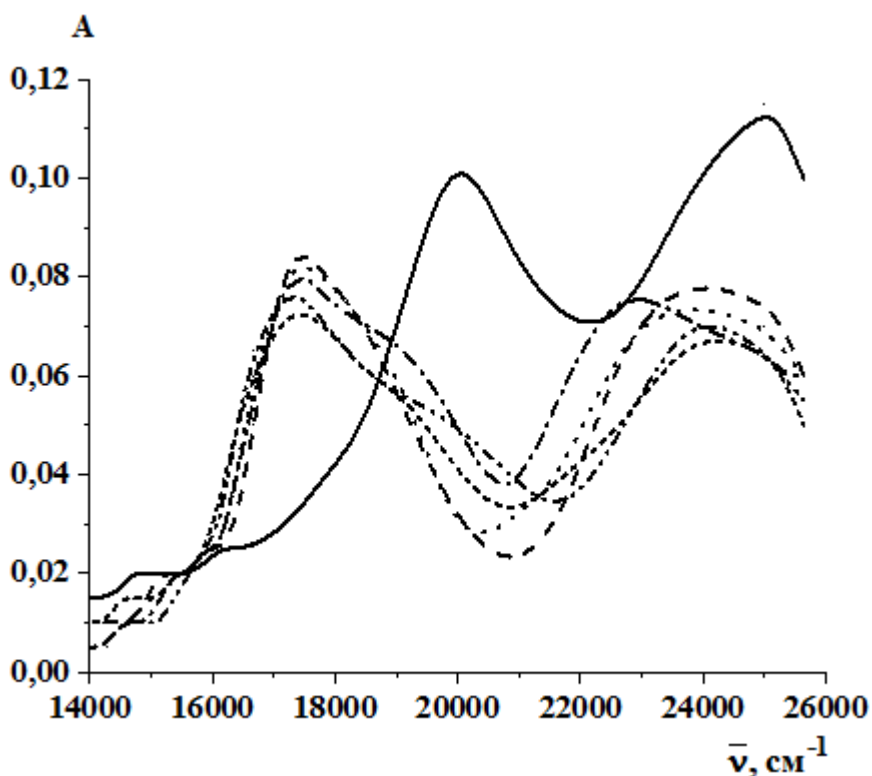


Рисунок 3.15 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/30 протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·-· через 4 доби, -·-·-·-·-·-· через 5 діб. Контроль – метанол

Таку картину в ЕСП розчинів системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ можна пояснити утворенням нової сполуки, а саме тетракарбоксилатного комплексу диренію(III) з фосфатними лігандами в аксіальному положенні [24]. Для інших представників гомологічного ряду тетракарбоксилатів диренію(III) ($\text{Re}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$, $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$) спостерігалася аналогічна картина [83].

Гаусове розподілення ЕСП системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ вказує на наявність лише одного продукту взаємодії тетракарбоксилатів диренію(III) та фосфатних груп ZrP , на відміну від різноманіття продуктів взаємодії інших структурних типів із складовими наночасток.

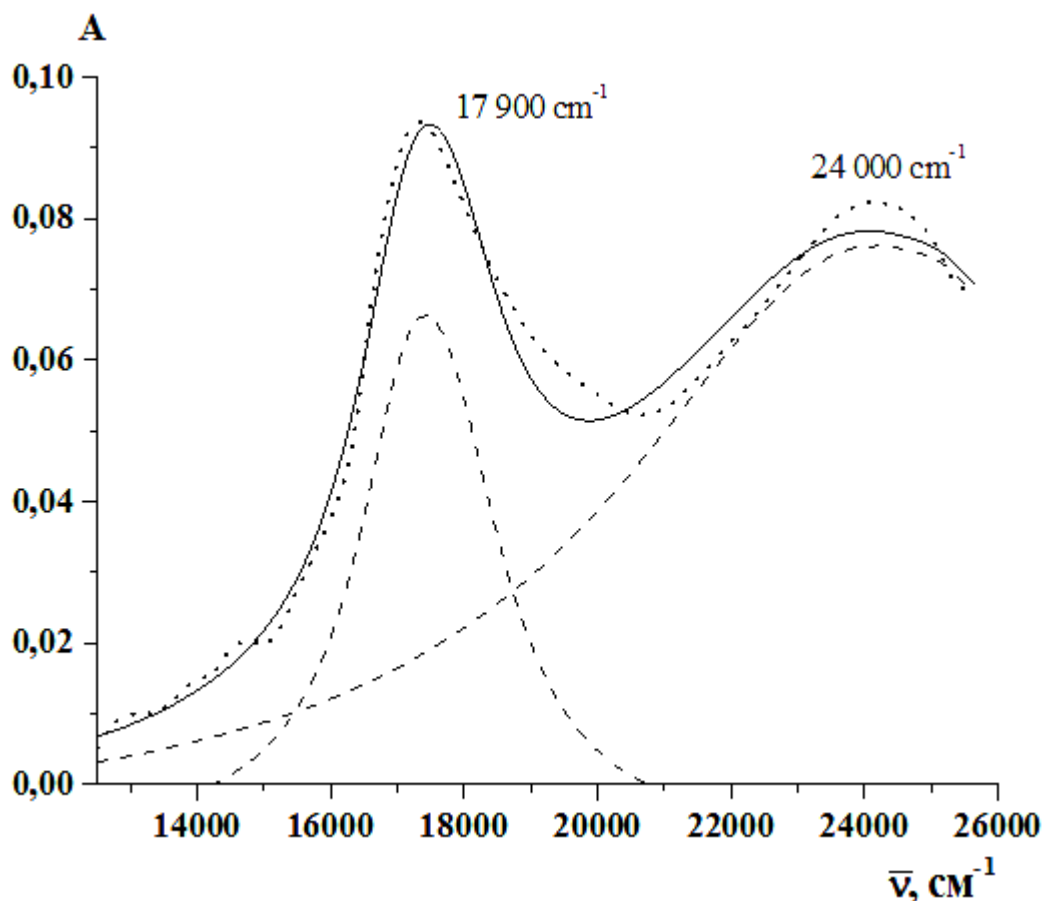


Рисунок 3.16 – Гаусові криві ЕСП системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ через 5 діб, де експериментальний спектр розчину, — сумарний розрахунковий спектр

Слід відмітити, що для кожної із досліджених систем у мольному співвідношенні 1/30 спостерігали більш виражену зміну концентрації комплексної сполуки у розчині інтеркаляції за рахунок більшої кількості цирконій гідрогенфосфату. Тому зменшення концентрації розчину відбувалося у два рази швидше, ніж в розчині з мольним співвідношенням речовина/ZrP 1/5.

Для кожного із структурних типів комплексної сполуки диренію(III) простежувались особливості поведінки у процесі інтеркаляції. Так, для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) у результаті взаємодії із наночастками цирконій гідрогенфосфату відбувалося заміщення аксіальних лігандів ДМСО, однак структурний тип сполуки залишився незмінним. Цей факт пояснює простоту проходження реакції та значне зниження концентрації вихідної сполуки у суспензії з часом, тобто збільшений у порівнянні з іншими структурними типами відсоток інтеркальованої речовини.

Для транс-тетрахлороди- μ -карбоскилатів диренію(III) координація до шарів наночасток обумовлена лабільністю аксіальних лігандів за рахунок транс-впливу вихідної комплексної сполуки. Однак у результаті реакції комплекс диренію(III) зазнає транс-цис-перетворення із розірванням димерного ланцюжка.

Трихлоротри- μ -карбосилати диренію(III) у результаті процесу інтеркаляції також зазнає значних змін. Подібно до транс-тетрахлороди- μ -карбоскилатів диренію(III), трихлоротри- μ -карбосилати також переходять у цис-конфігурацію. Це перетворення супроводжується розривом полімерної будови вихідної комплексної сполуки. Крім того, координація фосфатної групи відбувається у екваторіальне положення відносно фрагменту Re–Re, що робить поведінку цього структурного типу унікальною відносно інших структурних типів.

У результаті процесу інтеркаляції дихлоротетра- μ -карбосилати диренію(III), подібно до цис-тетрахлороди- μ -карбоскилатів, також не змінюють свій структурний тип. Координація фосфатних груп відбувається в аксіальні положення комплексної сполуки.

3.2. Порошкова рентгенівська дифракція

У дифрактограмі монокристалу цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMCO}$ спостерігаються максимуми, починаючи зі значень кутів $2\theta = 8.314^\circ$. Найбільш інтенсивні піки знаходяться у діапазоні області кутів $2\theta = 10-15^\circ$.

У дифрактограмі зразку цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ спостерігається поява нових піків у діапазоні малих кутів 2θ . Згідно з рис. 3.17, ці піки не належать до комплексної сполуки диренію(III).

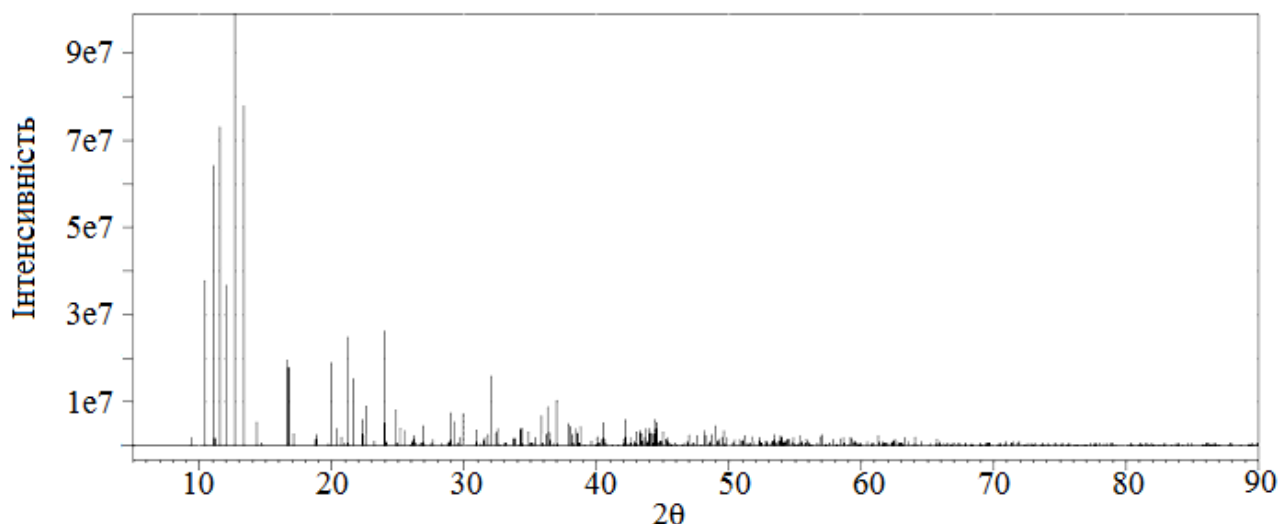


Рисунок 3.17 – Дифрактограма монокристалу $\text{cis-Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMCO}$

За зміни у відстані між шарами, що залежить від інтеркальованої речовини відповідають дифракційні піки у діапазоні малих кутів 2θ [76]. У відсутності інтеркальованої речовини відстань між шарами сухого ZrP відповідає 6.6 Å. У залежності від кількості молекул води в будові ZrP міжшарова відстань може збільшуватись. Так, для α -ZrP з 1 молекулою H_2O відстань між шарами складає 7.6 Å, а для θ -ZrP з шістьма молекулами води – 10.3 Å [14].

Виходячи з даних дифрактограми для інтеркальованого $\text{cis-Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$, $\text{cis-Re}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$, $\text{cis-Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ та $\text{cis-Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ новий пік з'являється при куті $2\theta=6.5^\circ$ з відстанню між шарами 16.7 Å і 12.3 Å. У співвідношенні 1/30 також утворюється нова фаза, що відповідає інтеркаляції комплексу ренію(III) у шари ZrP. Так для інтеркальованого $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ новий пік з'являється при куті $2\theta=6.5^\circ$ з відстанню між шарами 12.3 Å, та при куті $2\theta=5.3^\circ$ з відстанню між шарами 13.6 Å.

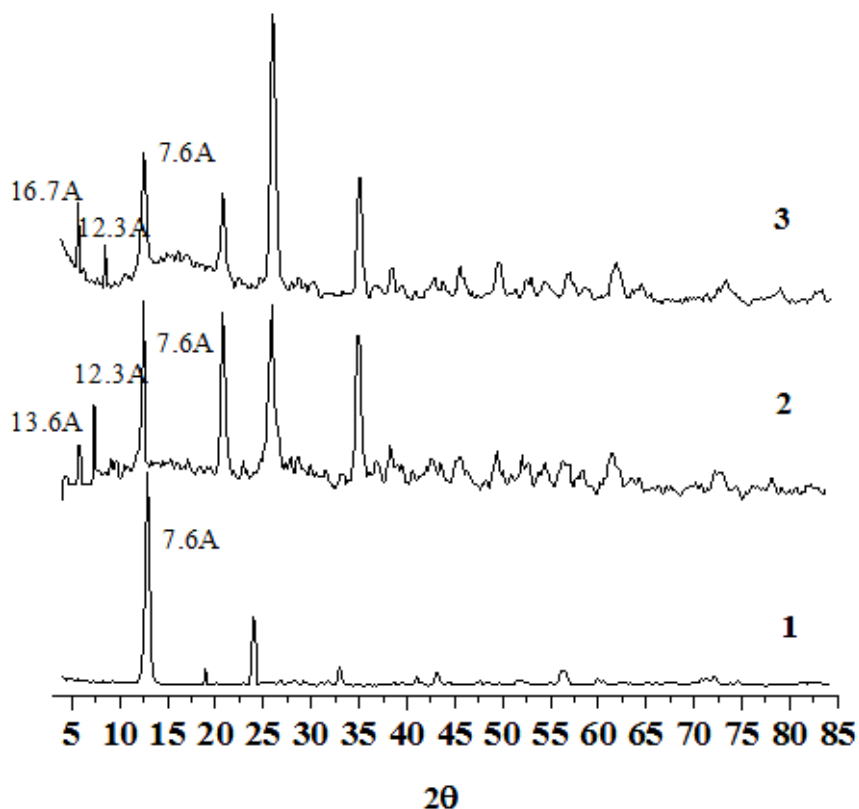


Рисунок 3.18 – Рентгенівська дифрактограма α -ZrP (1), система цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}=1/30$ (2), цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}=1/5$ (3)

Наявність у дифрактограмі піку, характерного для міжшарової відстані α -ZrP (7.6 Å) свідчить про утворення змішаної фази. При переході від мольного співвідношення 1/30 до 1/5 інтенсивність цього піку зменшується, що підтверджує збільшення відсотку включення комплексної сполуки у наночастках. Зі збільшенням відсотку включення також спостерігається збільшення інтенсивності піків в області кутів $2\theta=20^\circ, 24^\circ, 35^\circ$.

Враховуючи рентгеноструктурні дані для представників структурного типу цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) [50,77], мінімальне збільшення відстані між шарами ZrP за рахунок інтеркаляції може складати 6.94 Å (2.237 Å Re-Re + (2.35 Å Re-L)x2), додаючи збільшення за рахунок інтеркаляції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ можна спрогнозувати відстань між шарами, що повинна складати 13.54 Å (6.94 Å + 6.6 Å). Різницю у 0.06 Å між

експериментальними та розрахунковими результатами можна пояснити стисненням шарів ZrP, що призводить до зменшення міжшарової відстані.

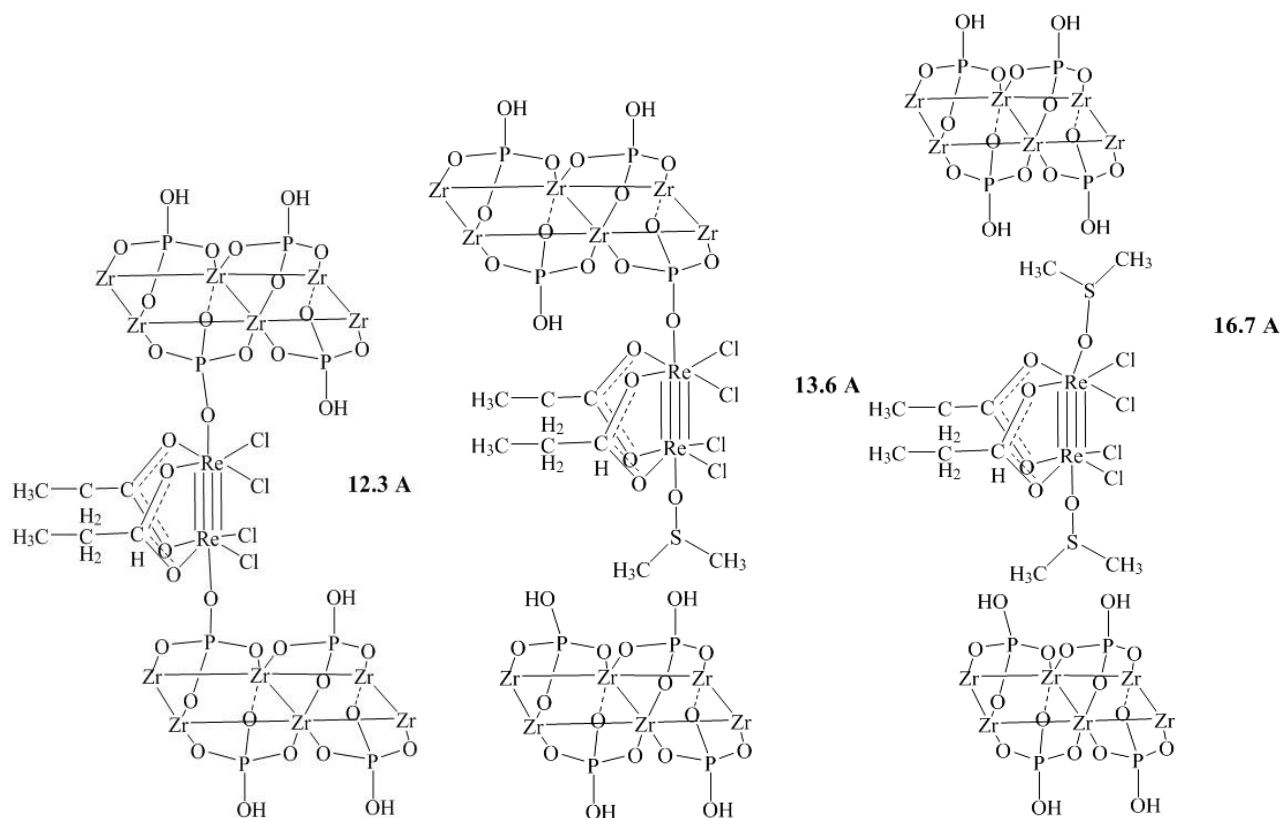


Рисунок 3.19 – Схеми розташування цис-Re₂(RCOO)₂Cl₄·2ДМСО у міжшаровому просторі ZrP

Виходячи з даних дифрактограми та враховуючи будову комплексної сполуки можна спрогнозувати три типи координації Оксигену фосфатної групи з кластерним фрагментом Re₂⁶⁺: дві фосфатні групи суміжних шарів можуть координуватись в аксіальне положення комплексної сполуки диренію(III) (12.3 Å), одна фосфатна група може координуватись в аксіальне положення комплексної сполуки диренію(III) (13.6 Å), а також комплексна сполука може координуватись у міжшаровий простір ZrP без змін, перпендикулярно зв'язком Re–Re відносно шарів (16.7 Å).

Паралельне розташування комплексної сполуки диренію(III) з містковою координацією фосфатних груп до кластерного центру Re₂⁶⁺ є неможливим. Відстань між двома найближчими гідроксогрупами всередині одного шару становить 4.6 Å. Якщо до Re₂⁶⁺ координуються дві фосфатні групи містково, а

кут для O–Re–Re становить $93,3^\circ$ [79], тоді довжина почверного зв'язку Re–Re повинна становити також 4.6 Å, яка є дуже великою, так як експериментально визначена відстань Re–Re для фосфатних комплексів становить 2.22 Å.

Наявність додаткових піків у дифрактограмах зразків обох мольних співвідношень також свідчить про різноманіття утворених продуктів, а також розташування комплексної сполуки під різними кутами відносно шарів ZrP.

Враховуючи те, що за утворення нової фази цирконій гідрогенфосфату відповідає область малих кутів 2θ , яка не відноситься до вихідної комплексної сполуки диренію(III), у подальшому ми розглядали саме цю область.

У дифрактограмах систем транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$, як і для продукту інтеркаляції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$, у мольному співвідношенні 1/5 та 1/30 спостерігається поява двох нових піків в області малих кутів 2θ .

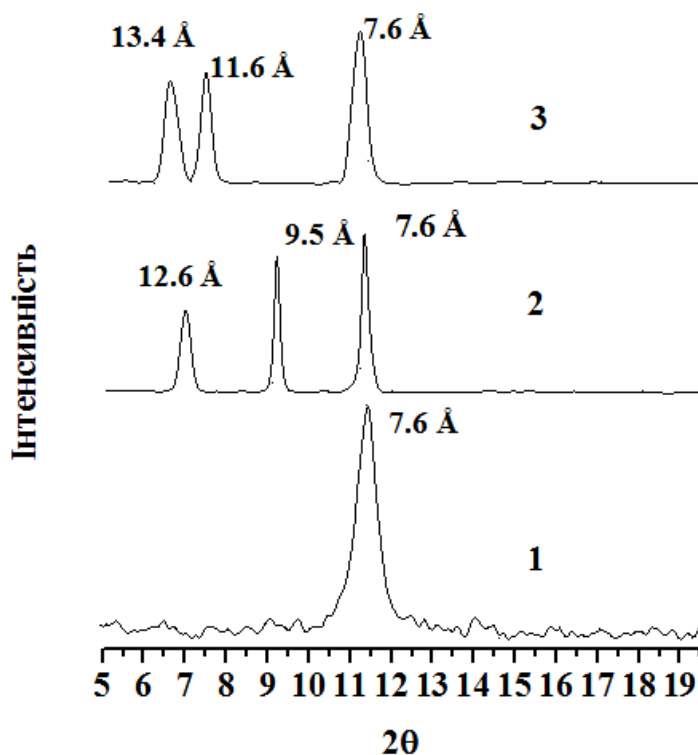


Рисунок 3.20 – Рентгенівська дифрактограма α -ZrP (1), система транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}=1/30$ (2), транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}=1/5$ (3)

Враховує дані рентгеноструктурного аналізу для транс- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4$ [15], мінімальне збільшення в результаті інтеркаляції

становитиме 6.24 Å, тобто міжшарова відстань складатиме 12.6 Å у разі розташування фрагменту Re–Re перпендикулярно відносно шарів цирконій гідрофосфату. Таке збільшення спостерігаємо на одному з піків для мольного співвідношення 1/30 (рис. 3.20). Наявність піку 9.5 Å відповідає розташування сполуки під кутом відносно шарів цирконій гідрофосфату, де за рахунок нахилу відбувається зменшення міжшарової відстані. Крім того, як і в результаті інтеркаляції *цис*-Re₂(RCOO)₂Cl₄·2ДМСО у міжшаровий простір ZrP, можливо декілька варіантів взаємодії комплексної сполуки з наночастками.

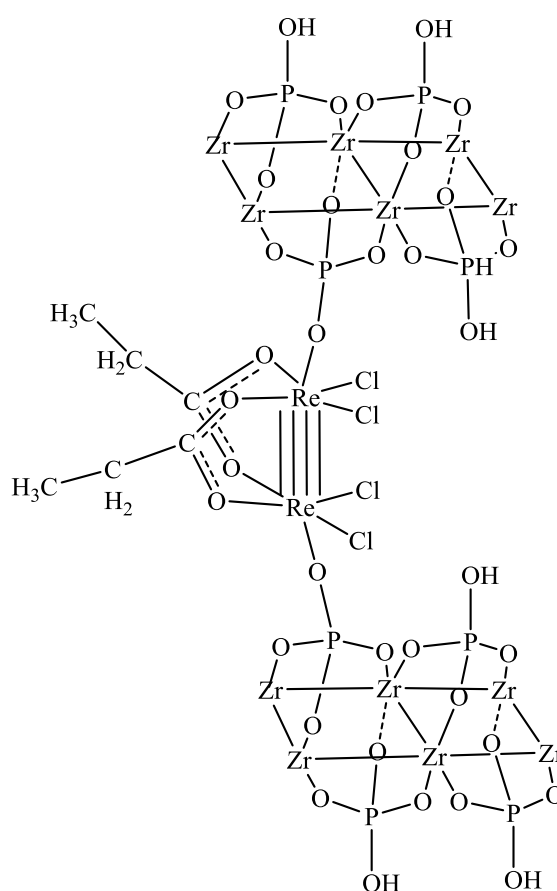


Рисунок 3.21 – Схема розташування *транс*-Re₂(C₂H₅COO)₂Cl₄ у міжшаровому просторі ZrP

У дифрактограмі продуктів інтеркаляції Re₂(RCOO)₃Cl₃/ZrP обох мольних співвідношень речовина/ZrP 1/30, 1/5 спостерігається пік, характерний для *α*-ZrP, що свідчить про утворення змішаної фази. Згідно з розрахунковими даними [18], відстань між шарами при паралельному розташуванні зв'язку Re–

Ре відносно площини цирконій гідрогенфосфату становитиме 6.2 Å, що в сумі дає міжшарову відстань 12.8 Å.

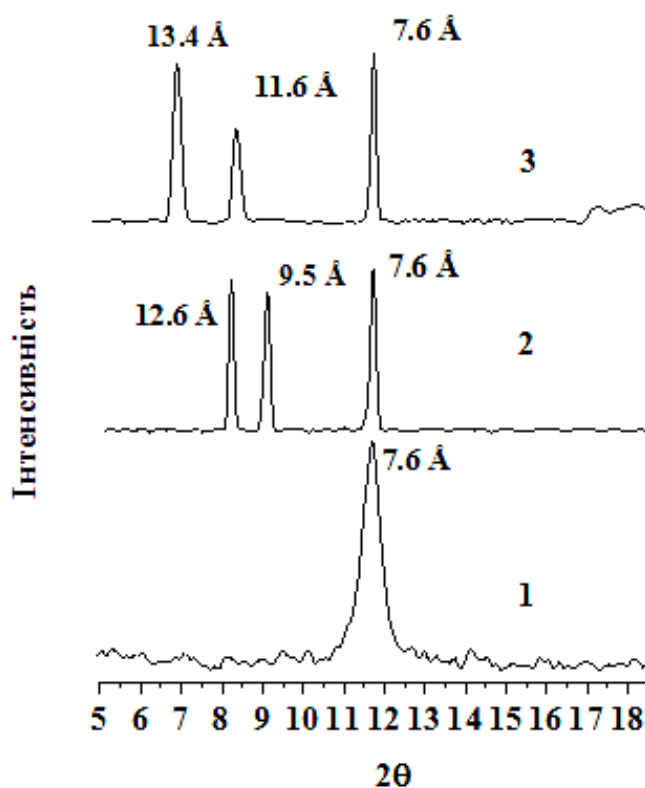


Рисунок 3.22 – Рентгенівська дифрактограма α-ZrP (1), система Re₂(RCOO)₃Cl₃/ZrP=1/30 (2), Re₂(RCOO)₃Cl₃/ZrP=1/5 (3)

На дифрактограмах мольного співвідношення Re₂(RCOO)₃Cl₃/ZrP 1/5 спостерігали міжшарову відстань 12.8 Å, що відповідає розташуванню комплексної сполуки в міжшаровому просторі ZrP під кутом 90°. Другий, менш інтенсивний пік, відповідає міжшаровій відстані 10.5 Å, що вказує на розташування комплексної сполуки під нахилом відносно шарів наночасток.

Для мольного співвідношення Re₂(RCOO)₃Cl₃/ZrP 1/30 спостерігали менші міжшарові відстані у порівнянні із співвідношенням 1/5. Так, два піки 11.4 Å та 9.6 Å свідчать про розташування комплексної сполуки в міжшаровому просторі майже паралельно до шарів ZrP.

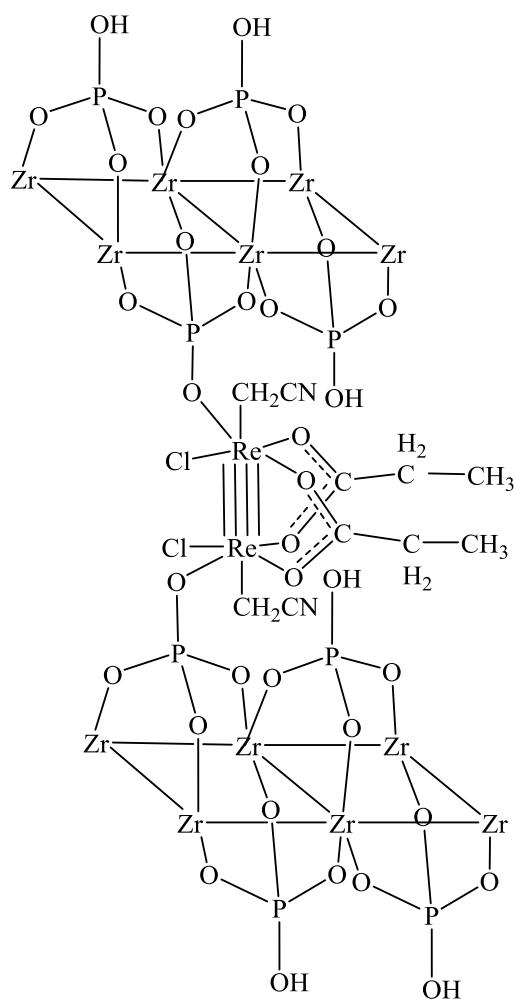


Рисунок 3.23 – Схема розташування $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_3\text{Cl}_3$ у міжшаровому просторі ZrP

Враховуючи дані електронної абсорбційної спектроскопії, у результаті процесу інтеркаляції утворюється сполука цис-структурного типу. За допомогою елементного аналізу було встановлено кількісно 2 іони Cl^- , що, враховуючи всі попередні дослідження, дає змогу зробити висновок про отримання комплексної сполуки диренію(III) цис-структурного типу з двома монодентатно координованими фосфатними групами в екваторіальному положенні у міжшаровому просторі ZrP .

На дифрактограмах зразків продуктів інтеркаляції $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5 та 1/30 спостерігали появу нових піків в області малих кутів 2θ .

Враховуючи розрахункові дані, [75], при розташуванні комплексної сполуки, а саме зв'язку $\text{Re}-\text{Re}$ перпендикулярно до шарів ZrP , міжшарова

відстань становитиме 13.9 Å. Наявність піку 11.8 Å дає змогу припустити розташування зв'язку Re–Re під кутом 45° відносно шарів цирконій гідрогенфосфату.

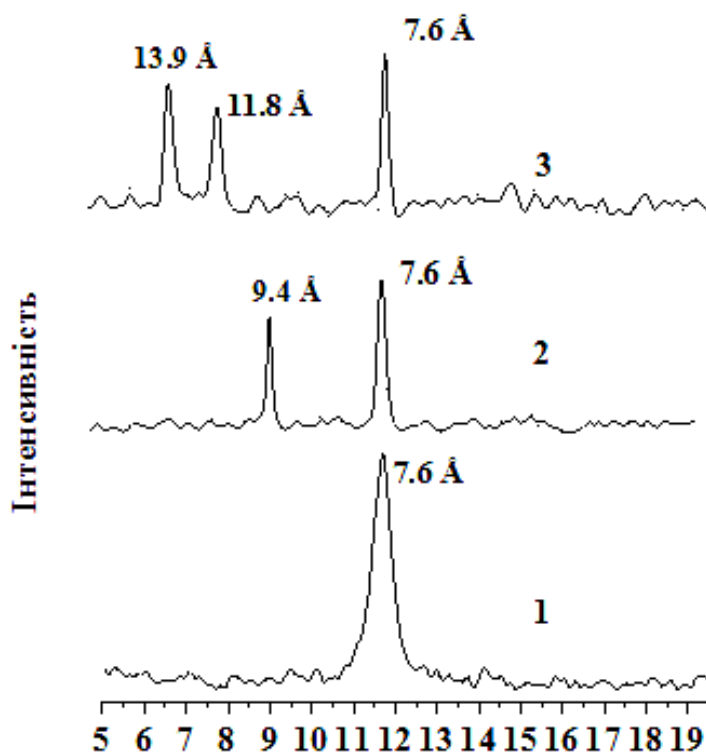


Рисунок 3.24 – Рентгенівська дифрактограма α -ZrP (1), система $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}=1/30$ (2), $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}=1/5$ (3)

Для мольного співвідношення 1/30 спостерігали появу одного додаткового піку, на відміну від інших продуктів інтеркаляції. Знижена у порівнянні із розрахунковою міжшарова відстань свідчить про низький рівень навантаження та розташування комплексної сполуки диренію(III) під кутом 23° до шарів цирконій гідрогенфосфату [83].

Виходячи з отриманих даних, можна припустити наступну схему розташування дихлоротетра- μ -карбоксилати диренію(III) розташовуються в міжшаровому просторі цирконій гідрогенфосфату:

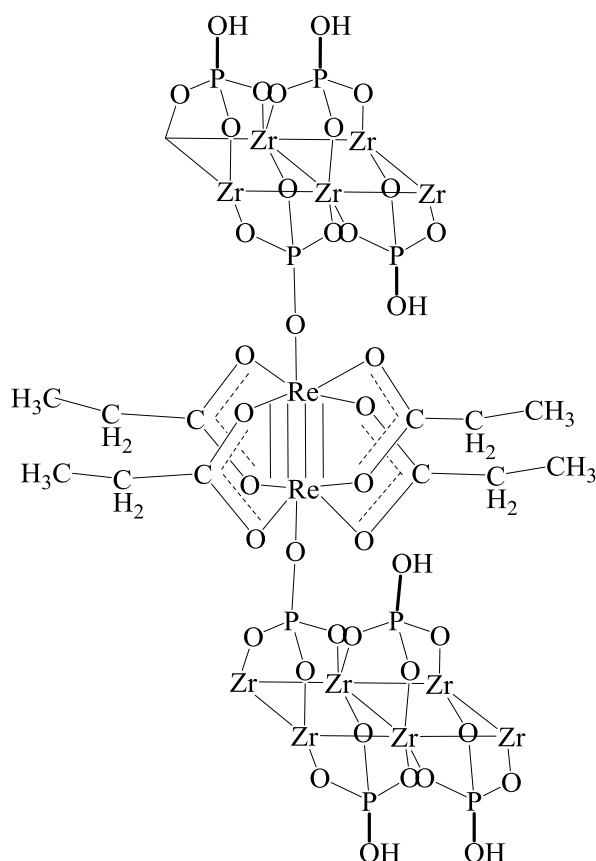


Рисунок 3.25 – Схема розташування $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_4\text{Cl}_2$ у міжшаровому просторі ZrP

Для кожного із продуктів інтеркаляції зі збільшенням рівня навантаження простежується збільшення міжшарової відстані піків, що відповідають утворенню нової фази. Таку картину можна пояснити розташуванням речовини як перпендикулярно, так і під кутом відносно шарів цирконій гідрогенфосфату, а розгалуженість карбоксилатних лігандів сполуки диренію(III) не впливає на збільшення міжшарової відстані у продукті інтеркаляції. Крім того, можливе утворення декількох продуктів взаємодії комплексної сполуки та цирконій гідрогенфосфату за рахунок координації однієї або двох фосфатних груп у аксіальне або екваторіальне положення відносно кластерного фрагменту Re-Re .

3.4. ІЧ-спектроскопія

Для визначення змін, що відбуваються під час інтеркаляції, продукти інтеркаляції аналізували методом ІЧ-спектроскопії. У ІЧ-спектрах усіх отриманих продуктів систем комплексна сполука диренію(III)/ZrP спостерігається згасання характеристичних смуг, які відповідають розщепленню кристалізаційної води при 3592 см^{-1} та 3509 см^{-1} , $\nu_{\text{as}}(\text{OH})$. Так, утворюється широка смуга близько 3500 см^{-1} , що відноситься до асиметричним валентних коливань О–Н молекули води і смуга при 1620 см^{-1} обумовлена деформаційними коливаннями молекули води. Широкий максимум в області $\sim 1000\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ пояснюється накладанням смуг коливання, CH_2 CH_3 -груп інтеркальованої речовини і О–Р–О α -ZrP. Смуга, що спостерігається при 522 см^{-1} відноситься до коливань зв'язку Zr–О. Коливання в області $900\text{--}1050\text{ см}^{-1}$ належать до Р–О симетричних валентних коливань міжшарової PO_4^{3-} [84].

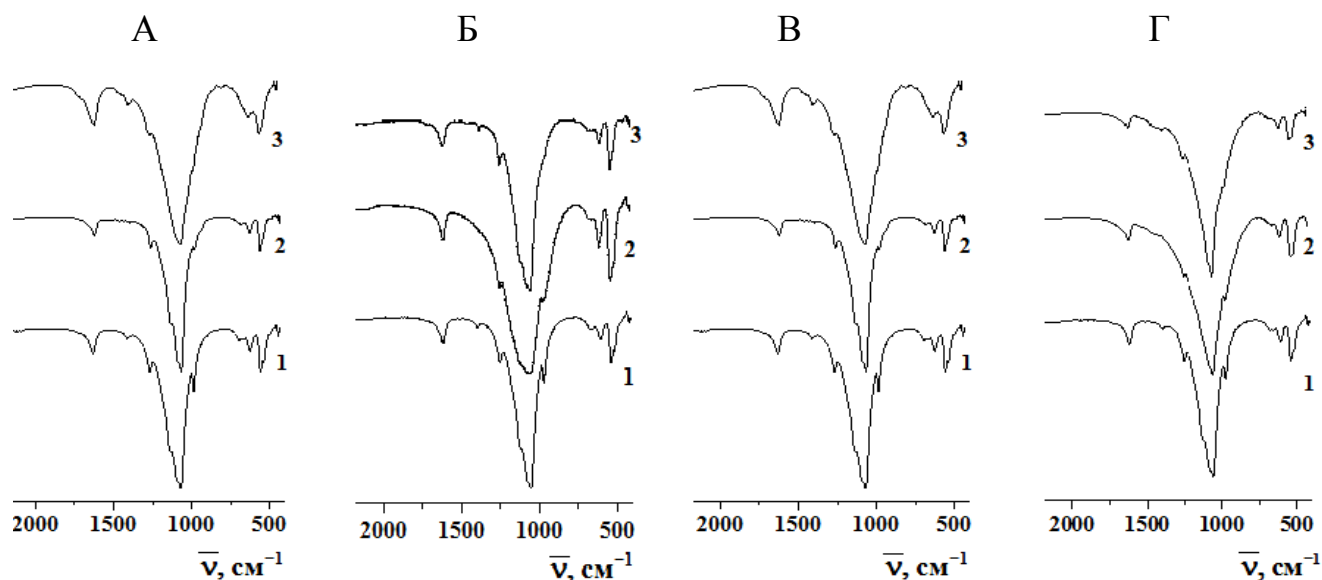


Рисунок 3.26 – ІЧ спектри продуктів інтеркаляції: 1) α -ZrP; 2) речовина/ZrP у мольному співвідношенні 1/30 та 3) речовина/ZrP у співвідношенні 1/5, де:

А) цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$

Б) транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$

В) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$

Г) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$

На ІЧ-спектрах продуктів інтеркаляції спостерігали зникнення смуги поглинання для всіх продуктів інтеркаляції, що належить до коливань ортогональної фосфатної групи при 950 см^{-1} , що свідчить про успішну інтеркаляцію. Крім того, при переході від мольного співвідношення 1/30 до 1/5 ця смуга зменшується поступово, що свідчить про різний рівень навантаження комплексної сполуки диренію(III) у продуктах інтеркаляції [85].

3.5. Скануюча електронна мікроскопія

Скануюча електронна мікроскопія (англ. Scanning Electron Microscopy, SEM) – метод дослідження поверхневої структури мікрооб'єкта шляхом аналізу відбитого «електронного зображення». Висока роздільна здатність СЕМ робить доцільним його використання для дослідження мікроелементів структури: частинок іншої фази, ямок травлення, пор, а також вихідних ознак руйнування матеріалу при корозії, ерозії, зносі та інших наслідках зовнішньої дії. Сучасні СЕМ оснащено програмним забезпеченням, що допускає автоматизовану обробку зображень з оцінкою дисперсності, протяжності меж, форми та інших параметрів структури матеріалів. За допомогою СЕМ успішно вивчають порошки, в яких важливо оцінити морфологію частинок, їх дисперсність й інші параметри, які ґрунтуються на об'ємній інформації. Велика кількість напівтонів на зображеннях, що одержуються в СЕМ, створює враження об'ємності та часто дозволяє правильно уявити просторову конфігурацію елементів структури [86].

Сухі продукти інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) представників усіх структурних типів було досліджено методом скануючої електронної мікроскопії. Отримані дані вказують на те, що процес інтеркаляції впливає на морфологію осаду, розмір наночасток змінюється в залежності від структурного типу комплексної сполуки диренію(III).

Так, наночастки продукту інтеркаляції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ діаметром 64-118 нм та товщиною 14-16 нм, гексагональної форми.

Враховуючи товщину наночасток і данні рентгенівської дифракції для даного структурного типу, можна спрогнозувати кількість шарів однієї наночастки. Так, один шар становить $12.3-16.7 \text{ \AA}$, а товщина наночастки на знімку – $14.95-16.93 \text{ нм}$, тобто $149.5-169.3 \text{ \AA}$. Отже одна наночастка містить в собі 9-10 шарів.

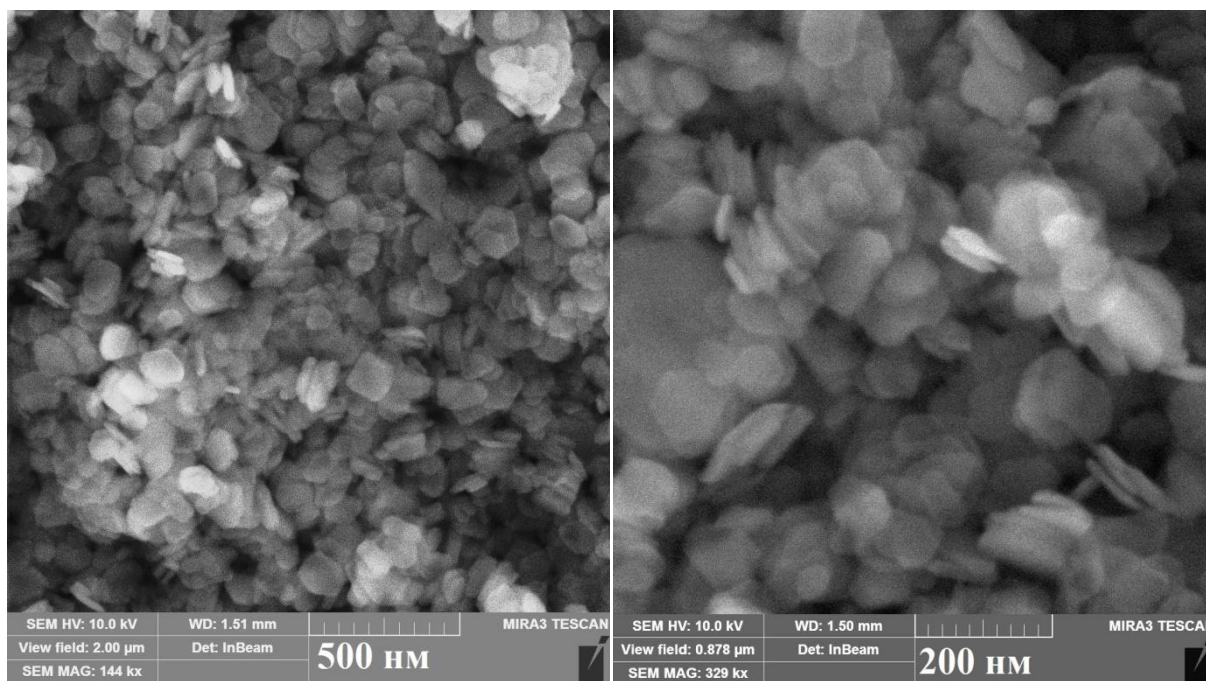


Рисунок 3.27 – СЕМ зображення зразків $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO/ZrP}$

Для транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) на СЕМ зображеннях спостерігали плоскі наночастки, діаметром 100-300 нм та висотою 18-38 нм. На відміну від продукту інтеркаляції з цис-структурним типом карбоксилатів диренію(III), ці наночастки мають трохи більший діаметр. Висота $185.6-385.2 \text{ \AA}$ дає змогу зробити висновок, що отримані наночастки складаються з 13-28 шарів (за даними дифрактограми один шар має товщину $9.5-13.4 \text{ \AA}$).

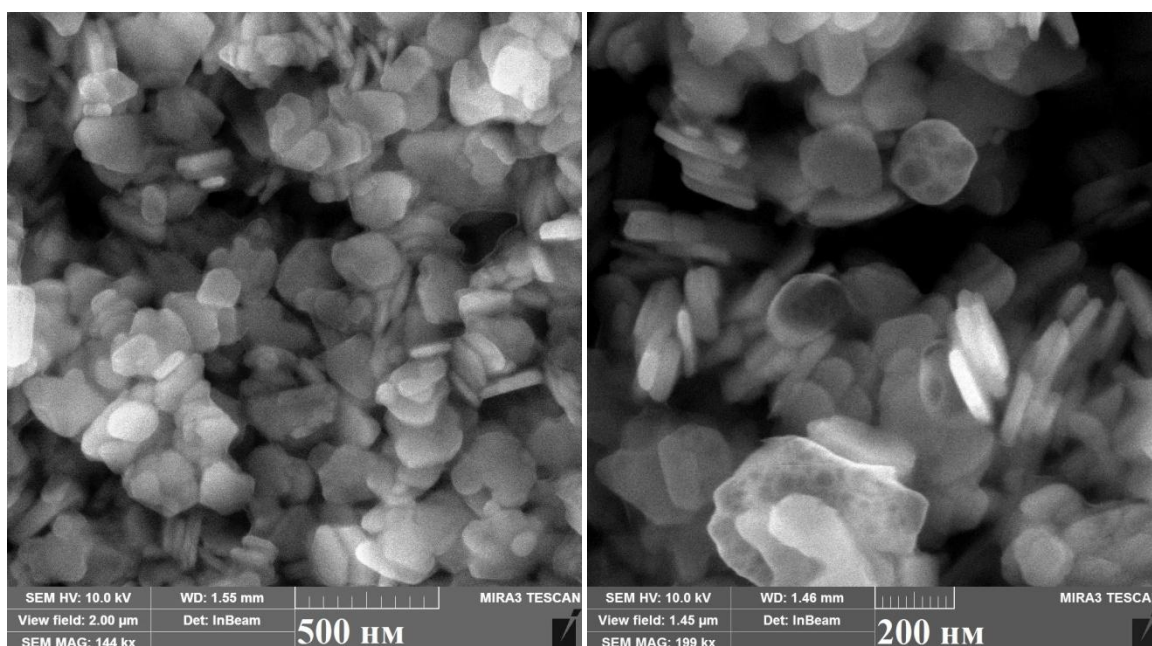


Рисунок 3.28 – СЕМ зображення зразків $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$

Частки композиту трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) в наночастках цирконій гідрогенфосфату мають найбільш чітку гексагональну форму, однак розмір їх значно більший за розмір наночасток, навантажених цис- та транс-карбоксилатами диренію(III). Таку закономірність можна пояснити агрегацією наночасток у більш великі агломерати, що відбувається під час сушки та зберігання продукту [87].

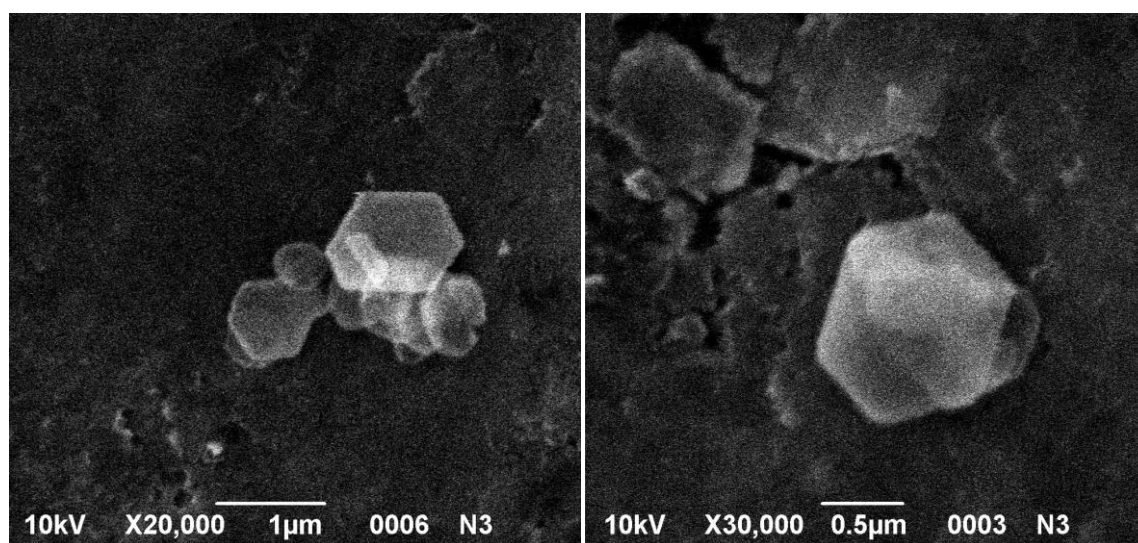


Рисунок 3.29 – СЕМ зображення зразків $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$

Для наночастинок, навантажених транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатами та трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) спостерігали найбільший розмір. Така закономірність свідчить про те, що структура інтеркальованої комплексної сполуки впливає на розмір утворених наночастинок або їх агрегаційні властивості. Так, обидва структурні типи мають ланцюжкову будову [18], тому інтеркаляція цих сполук уздовж моношарів ZrP може збільшити розмір наночастки.

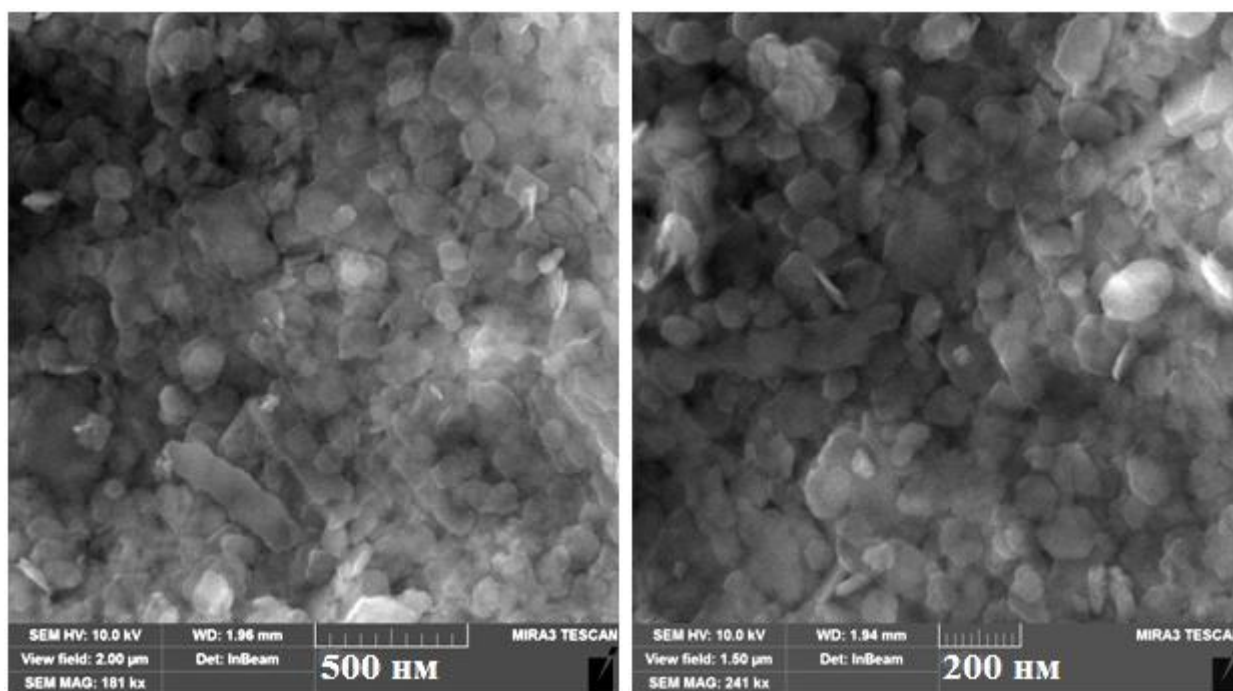


Рисунок 3.30 – СЕМ зображення зразків $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$

Наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені дихлототетра- μ -карбоксилатами диренію(III) за розміром та формою не відрізнялися від наночастинок, навантажених цис-карбоксилатами диренію(III).

Форма та розмір отриманих наночастинок вигідно відрізняє їх від наночастинок сферичної форми, оскільки щоб уникнути ниркової фільтрації і втримати частинки в потоці крові протягом тривалого часу, розмір частинок повинен бути в межах від 20 до 200 нм. Крім того, розміри частинок у діапазоні від 100 до 200 нм необхідні для утримання цільовою раковою тканиною за допомогою розширеної проникаючої і утримуючої здатності цієї тканини [88,89].

3.6. Трансмісійна електронна мікроскопія

Трансмісійний електронний мікроскоп є потужним інструментом для визначення кристалічної структури окремої частки. У більшості випадків на зображенні високого розділення спостерігається періодичний смужчастий контраст, який може дати детальну інформацію про орієнтування кристала. Сучасні мікроскопи, які працюють за прискорюючої напруги 200...400 кВ, мають роздільну здатність 1.5...1.9 Å, що дозволяє спостерігати двомірний контраст нанокристаліту, який знаходиться у відбиваючому положенні. У комбінації з іншими методами, такими, наприклад, як термодинамічні розрахунки, рентгенофазовий аналіз, спектроскопія енергетичних втрат електронів, ТЕМ дозволяє ідентифікувати фазовий склад наноструктурних матеріалів [90].

На зображеннях ТЕМ продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у ZrP спостерігали пошаровану будову наночастинок. Крім того, слід відмітити здатність до злипання, що підкреслюється різним контрастом частинок. Щодо розміру та форми наночастинок, отримані дані узгоджуються з даними СЕМ.

Для наночастинок продукту інтеркаляції системи цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ діаметр склав близько 100 нм.

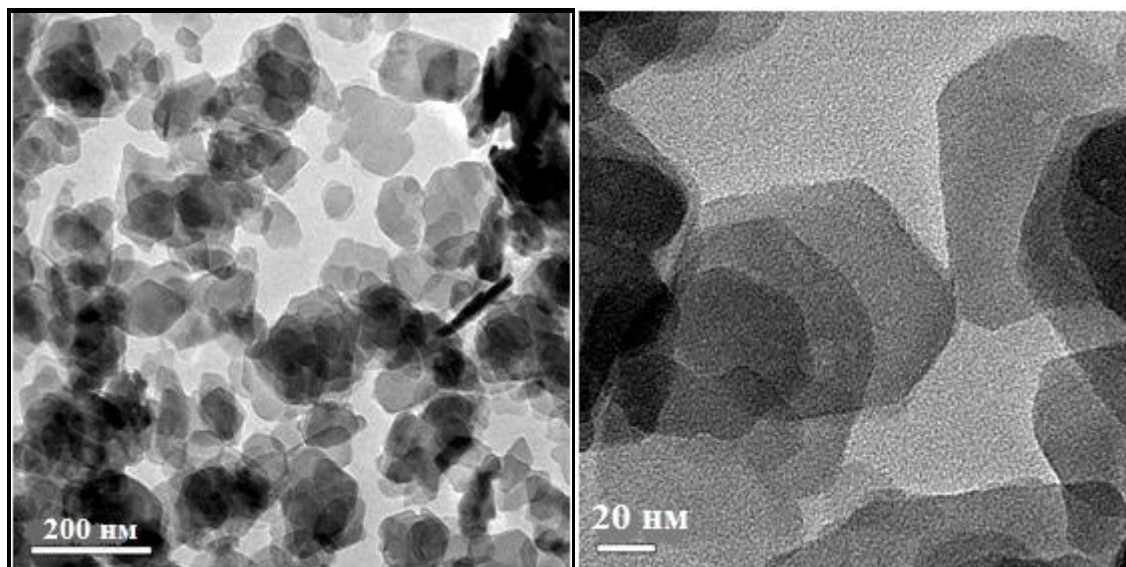


Рисунок 3.31–Зображення ТЕМ цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$

Наночастки продукту інтеркаляції транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ мають дещо більший розмір у порівнянні з наночастками, навантаженими цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$. Таку особливість можна пояснити димерною будовою вихідної сполуки диренію(III) транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ [15].

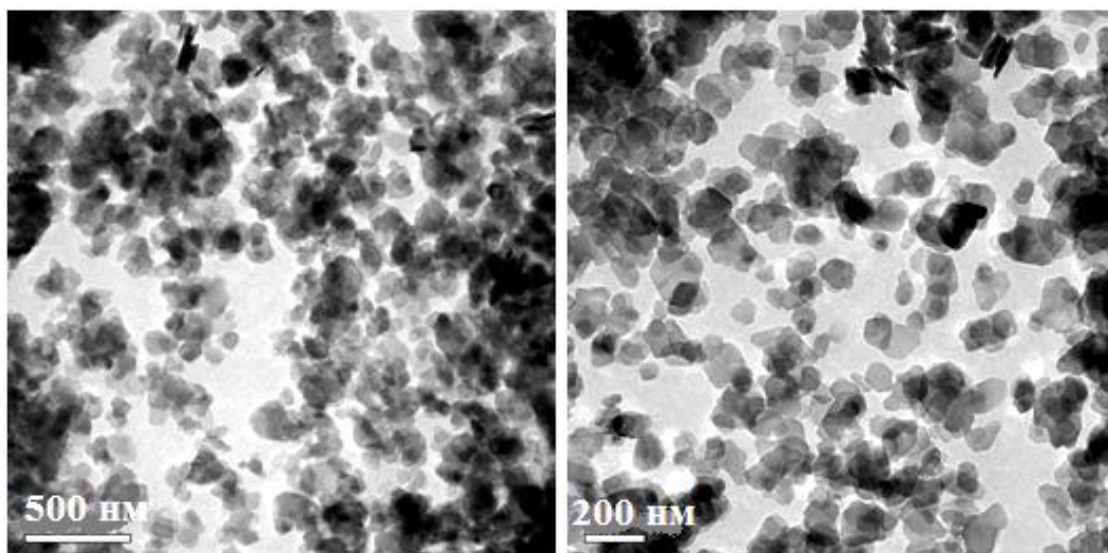


Рисунок 3.32 – ТЕМ зображення зразків транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$

Наночастки – продукти інтеркаляції системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$, як і в попередньому випадку, відрізняються більшим розміром. Така особливість також пояснюється ланцюжковою будовою вихідної сполуки диренію(III) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ [18].

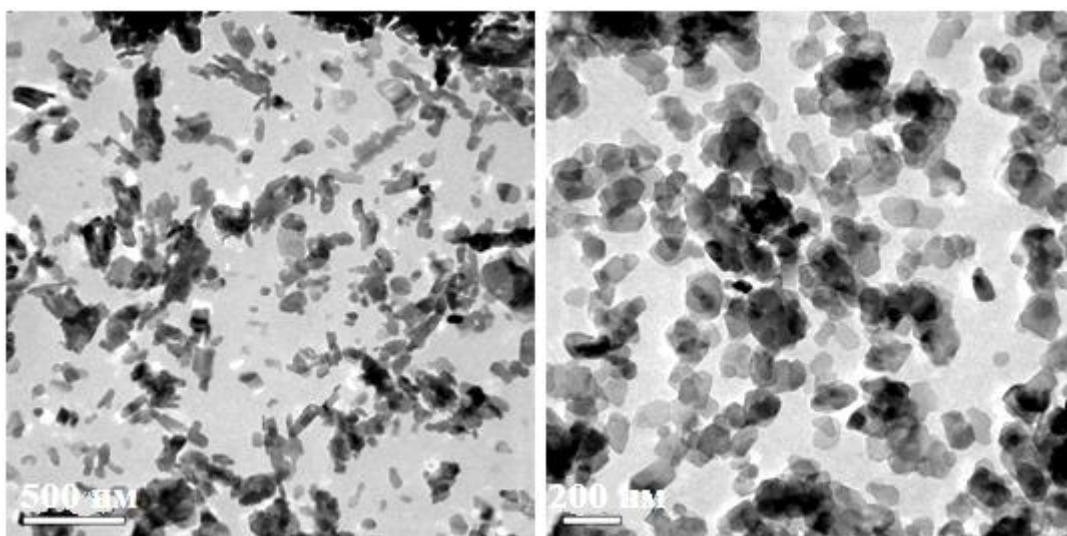


Рисунок 3.33 – ТЕМ зображення зразків $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$

Наночастки, навантажені $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$, мають діаметр, близький до 100 нм, подібно до наночастинок, навантажених $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$.

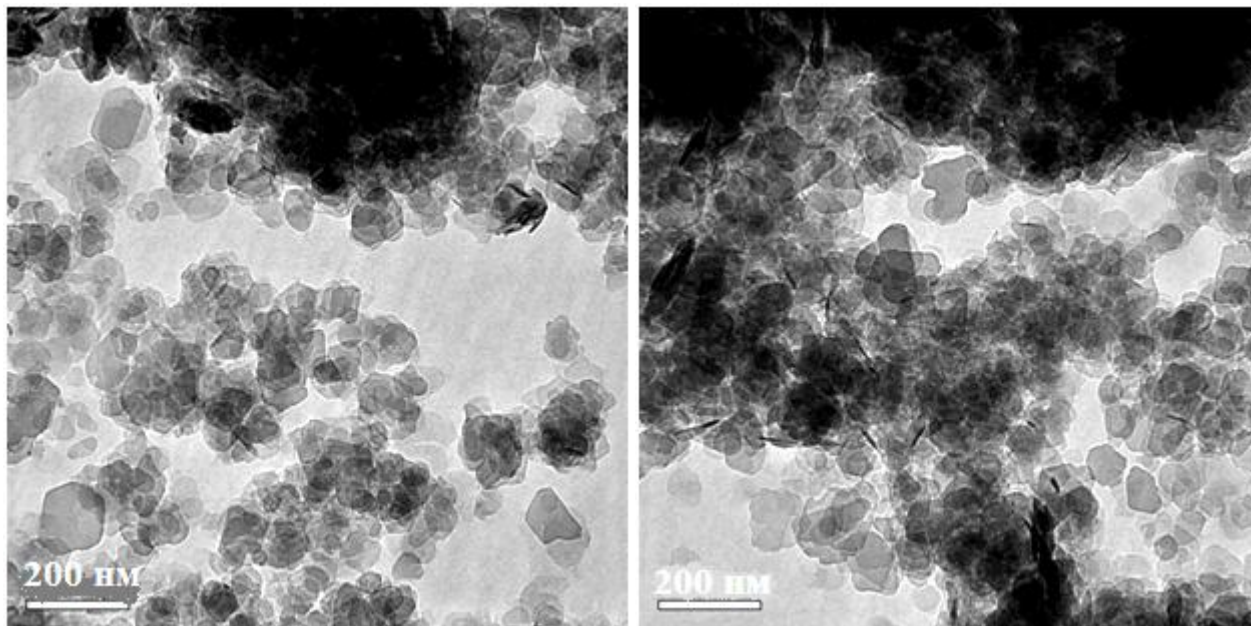


Рисунок 3.34 –ТЕМ зображення зразків $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$

Враховуючи, що розмір наночастинок чистого ZrP становить приблизно 100-200 нм [87], можна свідчити, що інтеркаляція комплексних сполук типу $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ та $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ в шари ZrP не впливає на морфологію утвореного продукту. Однак інтеркаляція $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ та $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ в наночастки ZrP впливає на розмір утвореного продукту, збільшує здатність до агрегації часток, що пов'язано із особливостями будови цих сполук [15,18].

3.7. Визначення розміру наночастинок

Агрегація колоїдних частинок відбувається, коли відбувається короткотривала взаємодія поверхні наночастинок. Для частинок розміром <100 нм, Броунівський диференціал контролює далекі сили між окремими наночастинками, що викликає зіткнення між ними. Коли контакт відбувається, це може привести до прикріплення або відштовхування. Короткотривалі термодинамічні взаємодії спричиняють два типи агрегації: гомоагрегація і гетероагрегація. Гомоагрегація відноситься до агрегації двох однакових

частинок. Гомоагрегація спостерігається в однорідних суспензіях наночастинок. Гетероагрегація відноситься до агрегації різнорідних частинок (наприклад, приєднання частинок глини в природі) [91]. Фізичні розміри сформованих агрегатів, морфологія та структура часто є найбільш впливовими чинниками для контролю площі активної поверхні, реакційної здатності, біодоступності і токсичності наночастинок [92-95]. Тому нами було проведено дослідження агрегаційних властивостей отриманих наночастинок та впливу на ці властивості інтеркальованої сполуки.

Вимірювання розміру наночастинок показало, що найменший розмір мають наночастки, навантажені цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та дихлоротетра- μ -карбоксилатами диренію(III). Найбільший розмір мають наночастки з транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III), що пов'язано з ланцюжковою будовою цих сполук, інтеркаляція котрих подовжує ланцюжки шарів цирконій гідрогенфосфату, тим самим збільшуючи розмір наночастинок.

Таблиця 3.1 – Вимірювання розміру наночастинок

Зразок	PDI	d, nm
цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$	0.223 ± 0.014	94.15 ± 15.11
транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$	0.316 ± 0.037	126.2 ± 30.60
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$	0.282 ± 0.018	147.8 ± 25.97
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$	0.190 ± 0.021	108.8 ± 23.94

PDI – індекс полідисперсності

Дзета потенціал – це різниця потенціалів між поверхнею щільно зв'язаного шару і електро-нейтральної області емульсії. Він має практичне застосування при визначенні стабільності емульсії, оскільки дзета-потенціал

визначає ступінь відштовхування між сусідніми, аналогічно зарядженими, частками. Якщо дзета-потенціал нижче певної величини (яка залежить від конкретної системи), сили притягування перевищують сили відштовхування і відбувається флокуляція часток. В цілому значення дзета-потенціалу ± 30 мВ відповідають досить стійким наноемульсіям [96].

Таблиця 3.2 – Вимірювання дзета-потенціалу наночастинок

Зразок	ζ -потенціал, mV
цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$	-26.4 ± 2.01
транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$	-26.3 ± 0.964
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$	-19.8 ± 0.802
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$	-27.3 ± 0.513

У результаті виконаних досліджень можна стверджувати, що аналізовані наночастки проявляють невелику здатність до агрегації у водному розчині. Однак стабільність суспензій таких наночастинок може бути забезпечена вибором правильного середовища, що є умовою вивільнення активної речовини з міжшарового простору ZrP.

3.7. Термічні дослідження

Дослідження процесів, що відбуваються при нагріванні твердих продуктів інтеркаляції – дуже інформативний метод аналізу. За допомогою методу термічних перетворень можна аналізувати склад зразку.

У дериватограмі ZrP спостерігали два ендотермічні ефекти, перший з яких при 122°C відповідає відщепленню кристалізаційної води. Другий при 618°C відповідає руйнуванню полікристалічної будови ZrP та утворенню пірофосфату цирконію [89]. Загальна втрата маси для ZrP у досліджуваному

інтервалі температур складає 19%, з яких 9.8% – втрата маси, що відповідає відщепленню кристалізаційної води.

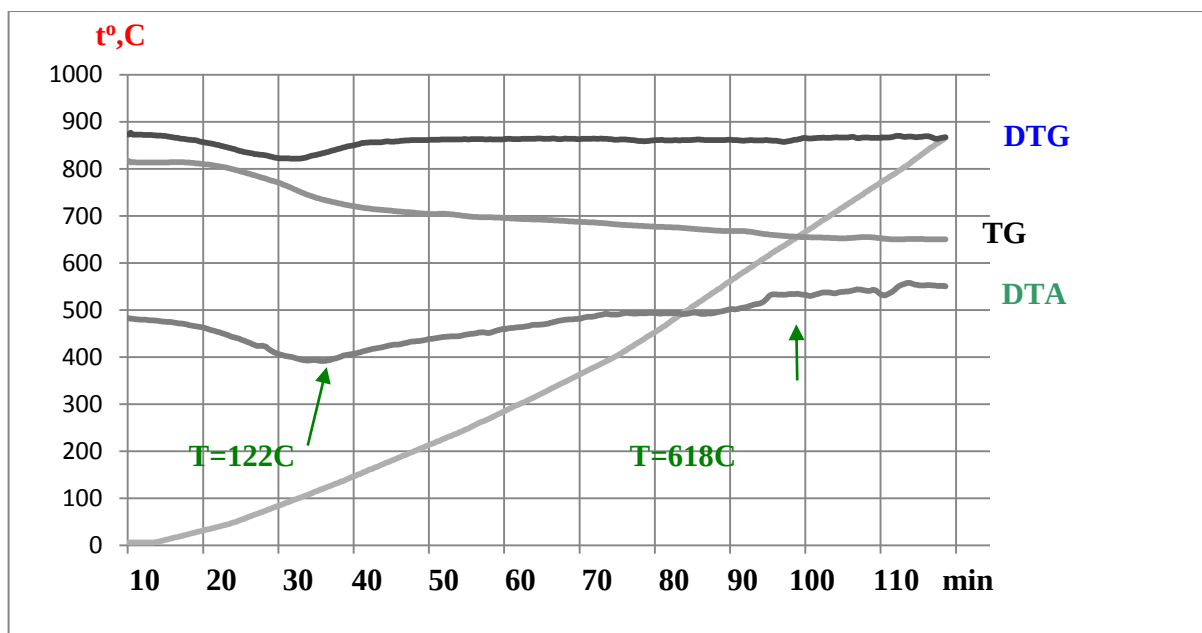


Рисунок 3.35 – Дереватограма ZrP

При термічному розкладі наночасток у діапазоні температур $40\text{--}500^{\circ}\text{C}$ спостерігали два енергетичні ефекти. Перший ендотермічний ефект у діапазоні температур $100\text{--}150^{\circ}\text{C}$ відповідає відщепленню кристалізаційної води ZrP [89]. Другий ендотермічний ефект у діапазоні температур $250\text{--}300^{\circ}\text{C}$ відповідає термічним перетворенням інтеркальованої комплексної сполуки диренію(III), як було показано раніше у роботах [97,98].

Враховуючи те, що термічна деструкція комплексних сполук диренію(III) може супроводжуватись переходом в газову фазу, можна розрахувати втрату маси в діапазоні температур, що відповідають цьому процесу.

Для цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) за результатами ізотермічних витримок втрата маси в діапазоні температур $100\text{--}150^{\circ}\text{C}$ склала 8,7% для продуктів інтеркаляції обох мольних співвідношень.

За допомогою спектроскопічних досліджень показано [79], що продуктом взаємодії цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) з наночастками цирконій гідрогенфосфату є комплексна сполука цис-структурного типу з фосфатними групами в аксіальних положеннях. Тому другий фазовий перехід

відбувається у діапазоні температур 250-280°C за рахунок неповної дегідратації фосфатних груп цирконій гідрогенфосфату, що координуються у аксіальному положенні комплексної сполуки диренію(III) [24] і часткового утворення комплексної сполуки ренію(III) транс-конфігурації [97]. У результаті цього процесу втрата маси склала 29.9% для мольного співвідношення 1/5 та 10.9% для мольного співвідношення 1/30 при ізотермічних витримках зразків. За рахунок неповної дегідратації аксіальних фосфатних груп з утворенням мета фосфатних лігандів утворення легкої форми комплексних сполук диренію(III) відбувається не в повній мірі. Залишок комплексної сполуки диренію(III) зазнає термічної деструкції з утворенням пірофосфату цирконію за більш високих температур [24].

Для зразку з мольним співвідношенням цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}=1/5$ (рис. 3.34 Б) у діапазоні температур 350-400°C спостерігається екзотермічний ефект, що викликаний згоранням залишків комплексної сполуки на поверхні наночасток.

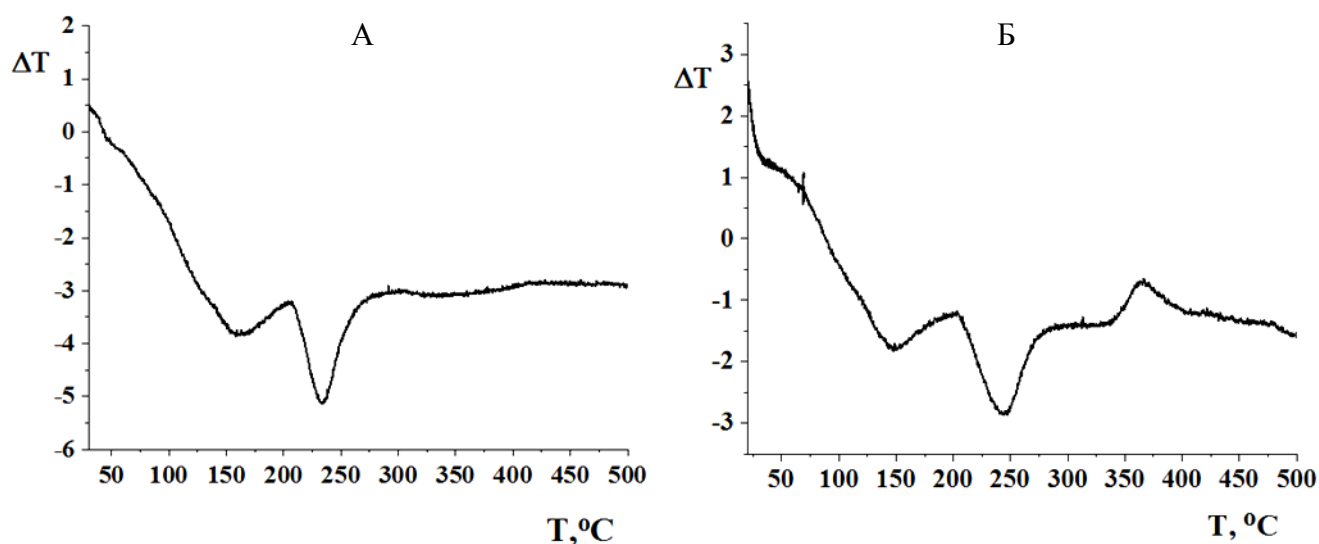


Рисунок 3.36 – Термограми зразків: А) цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}=1/30$; Б) цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}=1/5$

На дериватограмах продукту інтеркаляції спостерігали ендотермічні ефекти, характерні для ZrP , а саме ефект при 122°C, що відповідає відщепленню кристалізаційної води, та ефект при 639°C, що відповідає

утворенню пірофосфату цирконію. Ефект при температурі 316°C відповідає термічній деструкції комплексної сполуки диренію(III), як це описано у роботах [97,98].

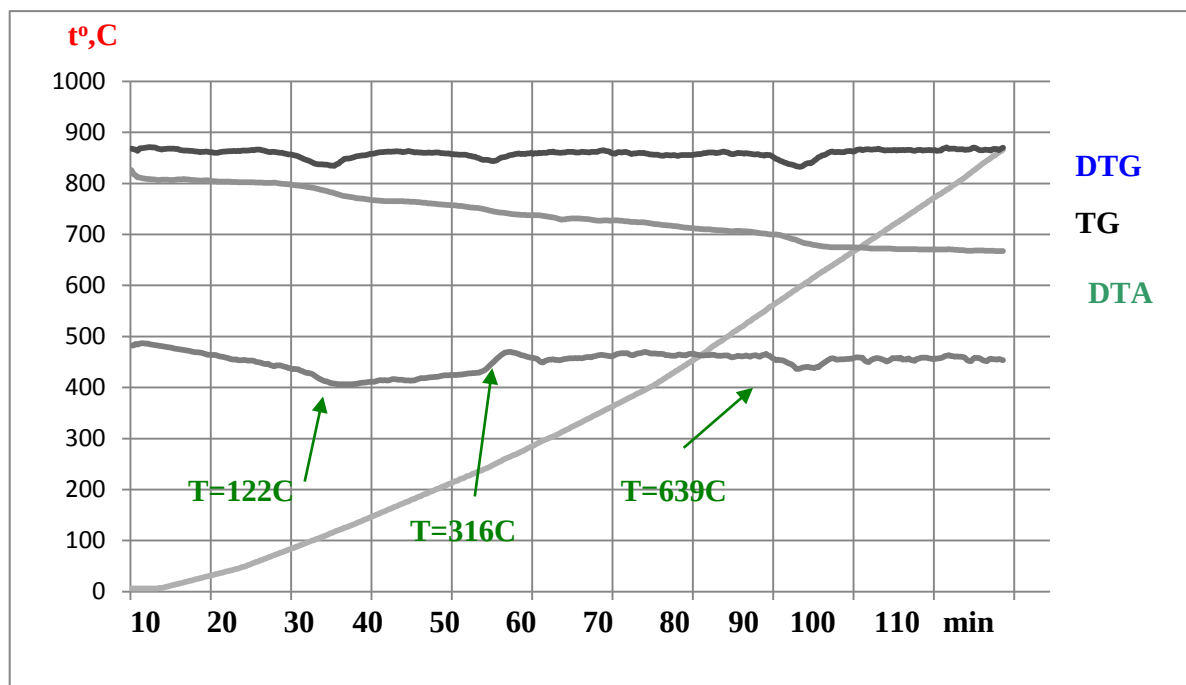


Рисунок 3.37 – Дереватограма зразку $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}=1/5$

У дереватограмах продуктів інтеркаляції інших структурних типів комплексних сполук диренію(III) спостерігали подібні ефекти, описані нижче.

Для продукту інтеркаляції транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) перша втрата маси склала 9.80% для обох мольних співвідношень.

Другий ендотермічний ефект зафіксований при температурі 250-300°C. Подібна картина другого ендоефекту спостерігається і для продуктів інтеркаляції cis -тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III), але з більшою втратою маси, що пояснюється схожістю передбачуваних продуктів інтеркаляції, адже для системи $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ продуктом буде також cis -тетрахлороди- μ -карбоксилат диренію(III) з фосфатними групами у аксіальних положеннях [80]. Тому друга втрата маси для цього зразка також у діапазоні температур 250-280°C. За результатами ізотермічних витримок, ця втрата маси склала 11.11% для мольного співвідношення 1/30 та 15.17% для мольного співвідношення 1/5.

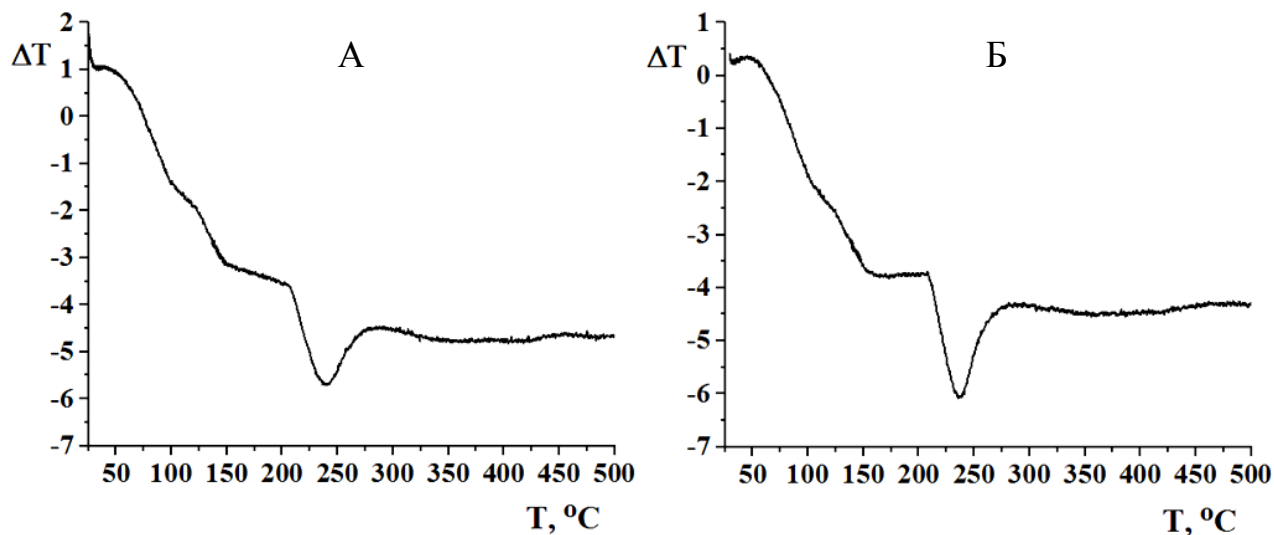


Рисунок 3.38 –Термограми зразків: А) транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}=1/30$; Б) транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}=1/5$

Для продукту інтеркаляції трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) перша втрата склала 9.80% для обох мольних співвідношень. Другий ендотермічний пік у діапазоні температур 200-350°C для цього продукту, на відміну від продуктів інтеркаляції інших структурних типів карбоксилатів диренію(III), малий. Втрата маси склала 6.15% для мольного співвідношення 1/30 та 12.30% для мольного співвідношення 1/5.

Таку малу втрату маси можна пояснити складною димерною будовою комплексної сполуки диренію(III) [18] та тим, що у результаті термічної деструкції трихлоротри- μ -карбоксилати зазнають повільної деструкції з утворенням продуктів окиснення комплексної сполуки диренію(III) нелеткої форми, таких, як ReO_2 .

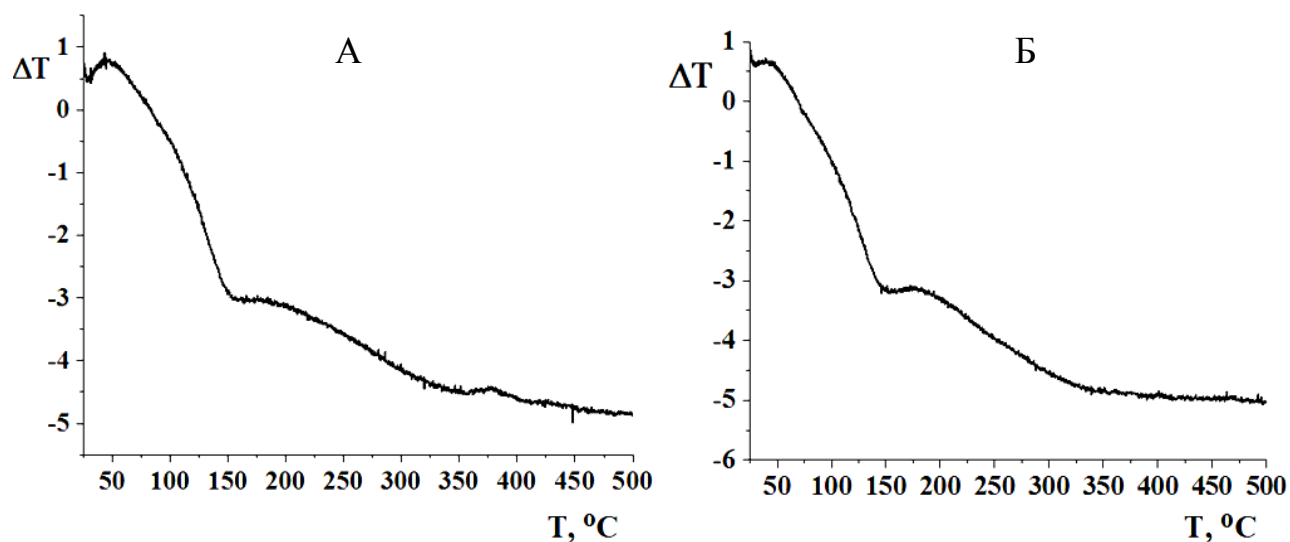


Рисунок 3.39 – Термограми зразків: А) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}=1/30$; Б) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}=1/5$

Для дихлоротетра-μ-карбоксилатів диренію(III) перша втрата маси зразка у діапазоні температур 100-150°C склала 8.7% для продуктів інтеркаляції обох мольних співвідношень.

Другий енергетичний ефект у діапазоні температур 250-300°C відповідає утворенню продукту термічної деструкції сполуки диренію(III) за рахунок неповної дегідратації фосфатних груп цирконій гідрогенфосфату, що координуються до кластерного фрагменту Re–Re [24].

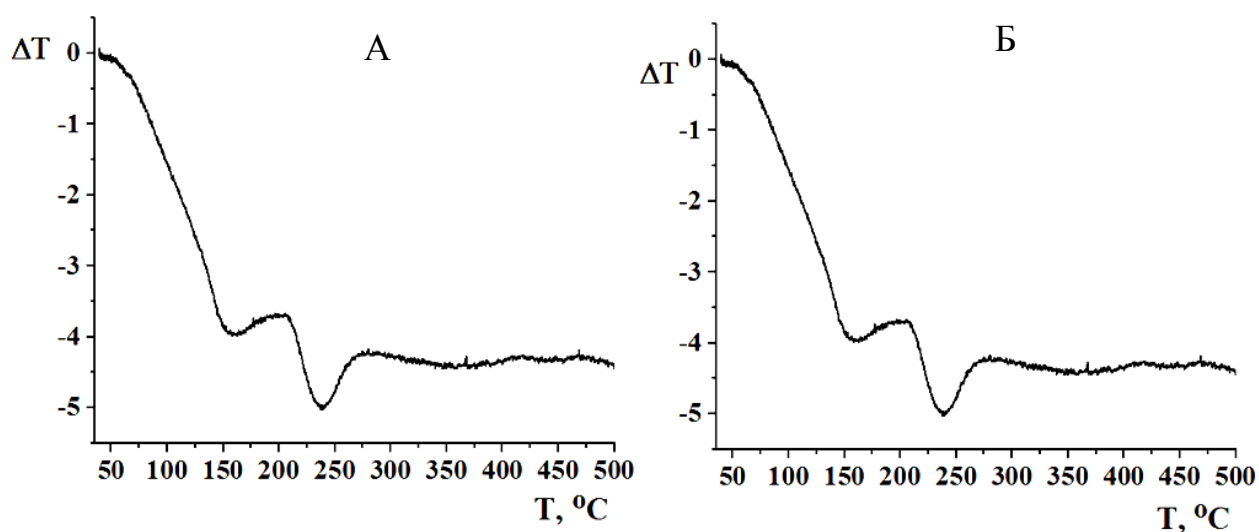


Рисунок 3.40 – Термограми зразків: А) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}=1/30$; Б) $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}=1/5$

Втрата маси тут склала 11.24% для мольного співвідношення 1/30 та 27.3% для мольного співвідношення 1/5.

Утворення пірофосфату цирконію спостерігають при більш високих температурах (550-600°C), що пов'язано із руйнуванням структури ZrP [89].

Виходячи з отриманих даних можна стверджувати, що у результаті термічних перетворень продуктів інтеркаляції комплексні сполуки диренію(III) зазнають термічної деструкції із утворенням нелеткої форми сполуки ренію, такої як ReO_2 . Повній деструкції сполуки перешкоджає розташування її у міжшаровому просторі цирконій гідрогенфосфату, який залишається незмінним у діапазоні температур, у якому було проведено дослідження.

Різниця у поведінці продуктів інтеркаляції із різним мольним співвідношенням речовина/цирконій гідрогенфосфат простежується у відсотках втрати маси, що відбувається у діапазоні температур, характерних для термічної деструкції комплексної сполуки. У продукті інтеркаляції із мольним співвідношенням 1/30 комплексна сполука у більшій мірі координується на поверхні наночасток та зазнає майже повного згорання у вказаному діапазоні температур. У продукті інтеркаляції із мольним співвідношенням 1/5 комплексна сполука у більшій мірі розташована між шарами цирконій гідрогенфосфату, тому термічної деструкції їй зазнавати складніше.

3.8. Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія

Метод енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії — аналітична методика елементного аналізу твердої речовини, що базується на аналізі енергії емісії її рентгенівського спектру [99].

За допомогою пучка електронів певної енергії збуджують атоми досліджуваного зразка, які при цьому випромінюють характерне для кожного хімічного елемента рентгенівське випромінювання (характеристичне рентгенівське випромінювання). Досліджуючи енергетичний спектр такого випромінювання, можна робити висновки про якісний та кількісний склад зразка [100-102].

Враховуючи дані електронної спектроскопії, можна припустити, що комплексні сполуки диренію(III) не лише інтеркалюються в міжшаровому просторі ZrP, але і координуються на поверхні наночасток. Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія – метод аналізу, який дає змогу підтвердити або спростувати ці припущення.

Для продукту інтеркаляції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ 1/5 спостерігали наявність Re на поверхні наночасток, відсоток якого склав 8.1%.

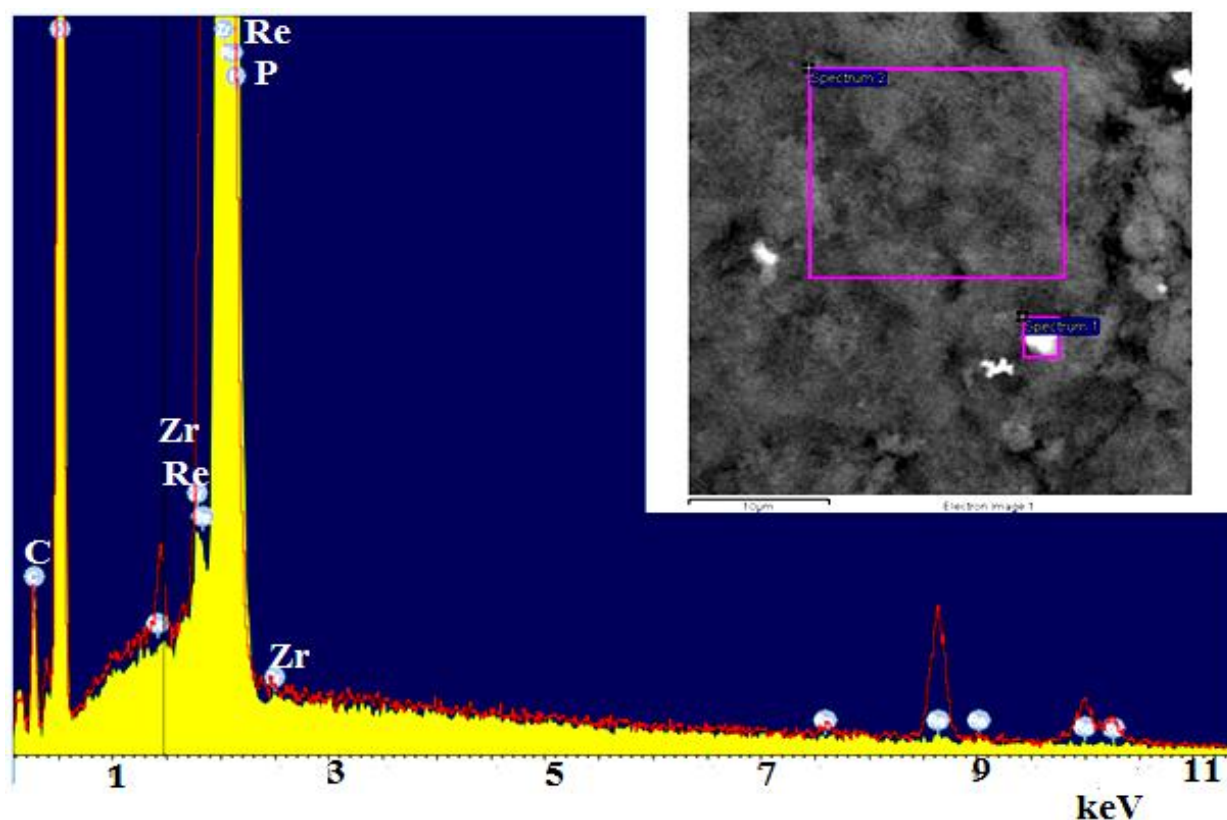


Рисунок 3.41 – Енергодисперсійний рентгенівський спектр та СЕМ зразку цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ 1/5

Для системи транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ 1/5 вміст Re на поверхні зразку найбільший, що узгоджується з нашим припущенням про координацію саме сполуки транс-структурного типу комплексів диренію(III) на поверхні наночасток у розділі про спектральні дослідження розчинів інтеркаляції. Відсоток Re, скоординованого на поверхні наночасток, склав від 5.7 до 14.1%.

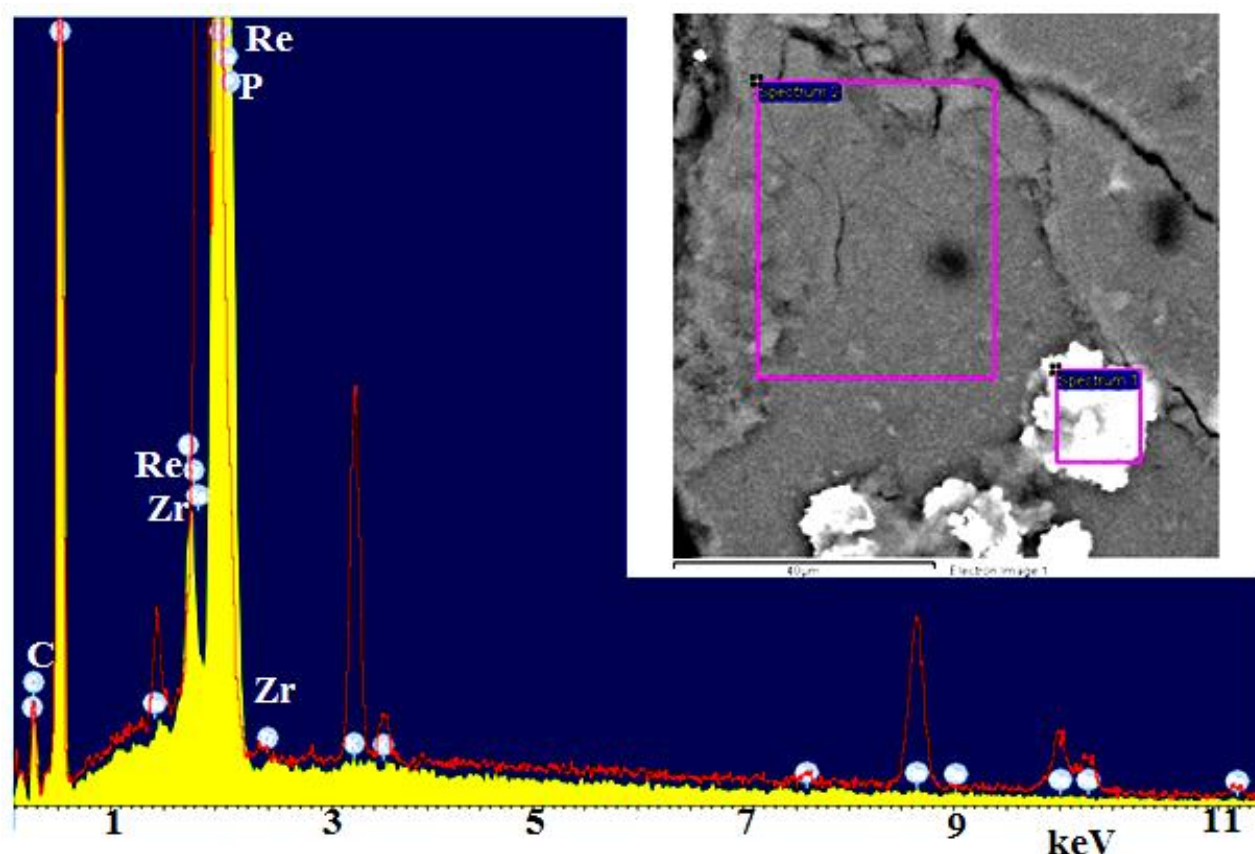


Рисунок 3.42 – Енергодисперсійний рентгенівський спектр та СЕМ зразку транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$ 1/5

Такий відсоток цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ та транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ на поверхні наночастинок також пояснює блакитне забарвлення отриманого продукту інтеркаляції, адже саме такий колір є характерним для фосфатів диренію(III).

Для продуктів інтеркаляції $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ 1/5, відсоток скоординованого Re на поверхні найменший, враховуючи також загальний вміст Re в наночастках. Так, на поверхні зразку було знайдено 4.9% Re.

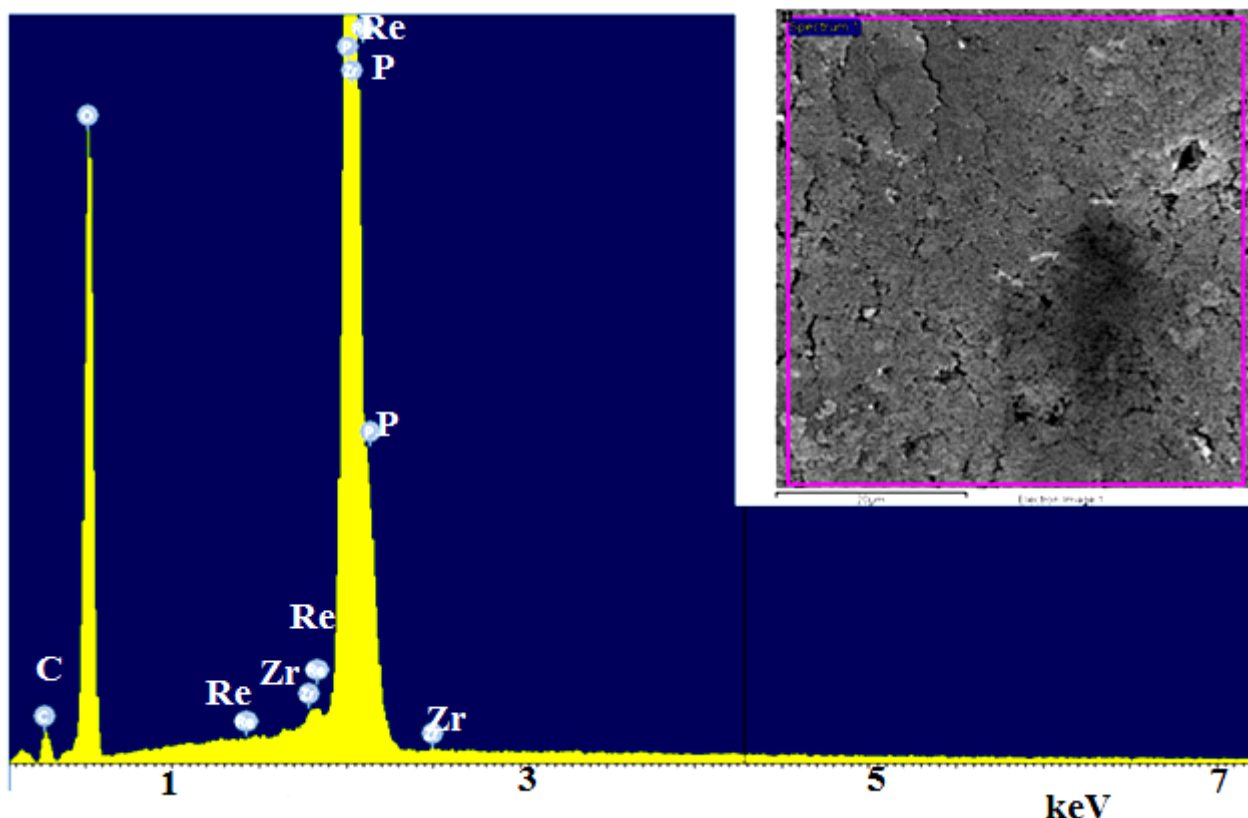


Рисунок 3.43 – Енергодисперсійний рентгенівський спектр та СЕМ зразку $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ 1/5

На поверхні зразку $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5, подібно до попереднього випадку, скоординовано досить малу кількість сполук диренію(III). Вміст Re на поверхні наночасток склав 7.6%.

Отримані данні свідчать про неоднорідність розподілу комплексної сполуки диренію(III) на поверхні композиту. Загалом, для кожного із структурних типів спостерігається координація на поверхні наночасток, що обумовлено особливостями будови цирконій гідрогенфосфату, адже фосфатні групи кожного із шарів направлені по обидва боки від площини шару [14].

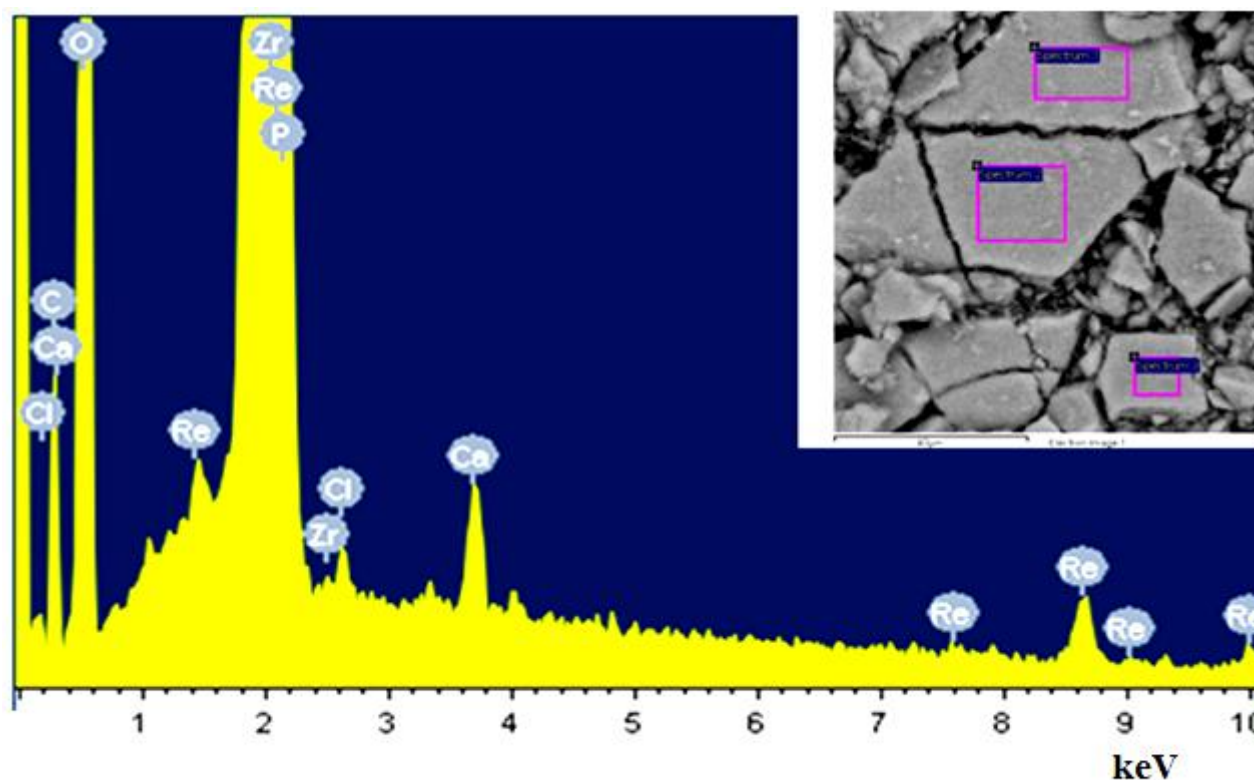


Рисунок 3.44 – Енергодисперсійний рентгенівський спектр та СЕМ зразку $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5

Таблиця 3.3 – Відсоток включення Re на поверхні наночастинок від загальної маси зразка

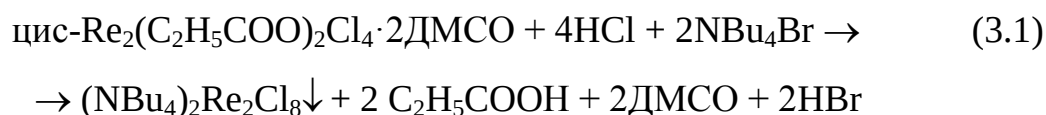
Зразок	% Re
цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO} / \text{ZrP}$	8.1
транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 / \text{ZrP}$	5.7
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3 / \text{ZrP}$	4.9
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2 / \text{ZrP}$	7.6

3.10. Визначення відсотку включення комплексної сполуки диренію(III) у наночастках цирконій гідрогенфосфату

Кількісне визначення інтеркальованої комплексної сполуки диренію(III) ґрунтується на реакції заміщення карбоксилатних груп кластерного фрагменту Re-Re на Cl^- у концентрованій хлоридній кислоті [103]. Кількість утвореного

$\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ фіксували за допомогою електронного спектра, де характерною смугою поглинання є смуга в області $\approx 14700 \text{ см}^{-1}$, відповідна $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу [104]. У результаті реакції спостерігали забарвлення розчину в блакитний колір, що свідчить про утворення $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$.

Схема реакції для цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$:



Концентрацію утвореного іону $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ визначали за градувальним графіком:

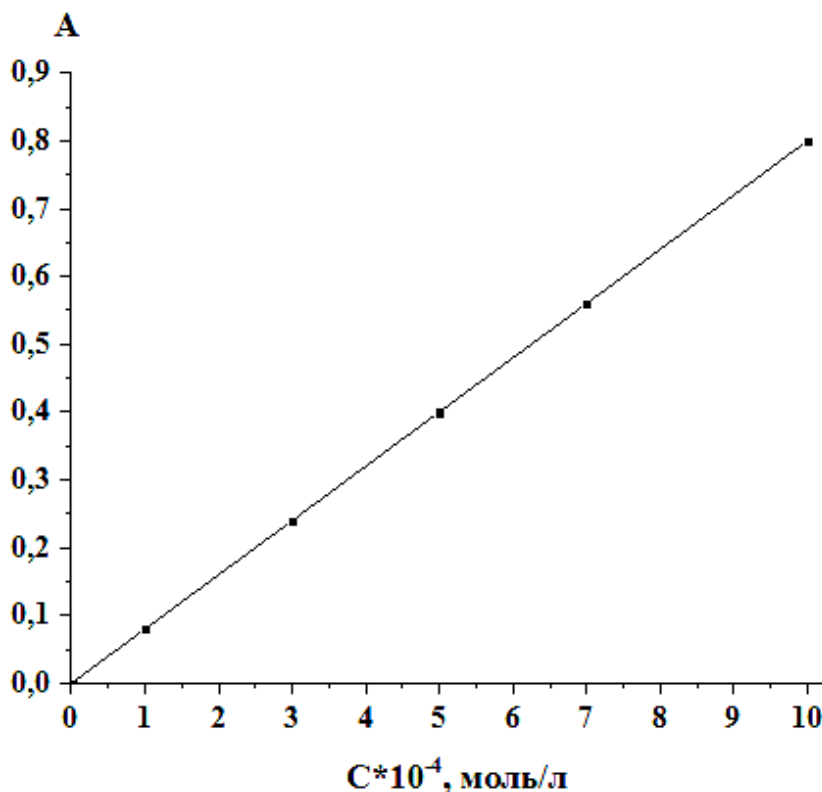


Рисунок 3.45 – Залежність оптичної густини (A) від концентрації розчину $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ в HCl ! (C, моль/л)

Відсотковий вміст розраховували за оптичною густиною розчинів відповідних продуктів інтеркаляції. Вміст комплексу диренію(III) у наночастках цирконій гідрогенфосфату склав 25-39 % для мольного

співвідношення речовина/цирконій гідрогенфосфат 1/5 та 10-12 % для мольного співвідношення 1/30 (табл.3.2).

Таблиця 3.4 – Відсоток включення комплексної сполуки Re(III) в продуктах інтеркаляції

Зразок	1/5	1/30
цис-Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₂ Cl ₄ ·2ДМСО/ZrP	39.0%	10.9%
транс-Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₂ Cl ₄ /ZrP	25.5%	12.1%
Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₃ Cl ₃ /ZrP	29.9%	10.2%
Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₄ Cl ₂ /ZrP	27.3%	11.2%

3.9. Контроль за швидкістю вивільнення комплексних сполук диренію(III) з наночастинок ZrP

Швидкість вивільнення активної речовини з лікарської форми є однією із найбільш важливих характеристик при створенні нових лікарських препаратів. Для рН-націленої доставки ліків слід враховувати можливість вивільнення активної речовини у певному середовищі та кількість вивільненої речовини. Так, у протипухлинній терапії застосовуються нанорозмірні носії, які роблять можливим вихід ліків саме у середовищі клітини пухлини. ZrP – неорганічний шаруватий наноматеріал, який в екстремальних умовах лізосом і пероксисом клітини пухлини дисоціює з утворенням іонів фосфату та нешкідливих солей цирконію, тим самим вивільнюючи інтеркальовану речовину [58,62,105].

Швидкість вивільнення комплексних сполук диренію(III) з наночастинок також було досліджено у фосфатному буфері K₂(HPO₄) з рН=7.4 та у ацетатному буфері із рН=4.5 за допомогою рентгенофлуорисцентної спектроскопії. Вибір буферних розчинів був обумовлений особливостями використовуваного методу. Встановлено, що вивільнення комплексної сполуки

диренію(III) з наночасток у фосфатному буфері не відбувається. Це пояснюється тим, що фосфатні групи буферного розчину перешкоджають дисоціації сполуки з наночасток у розчин.

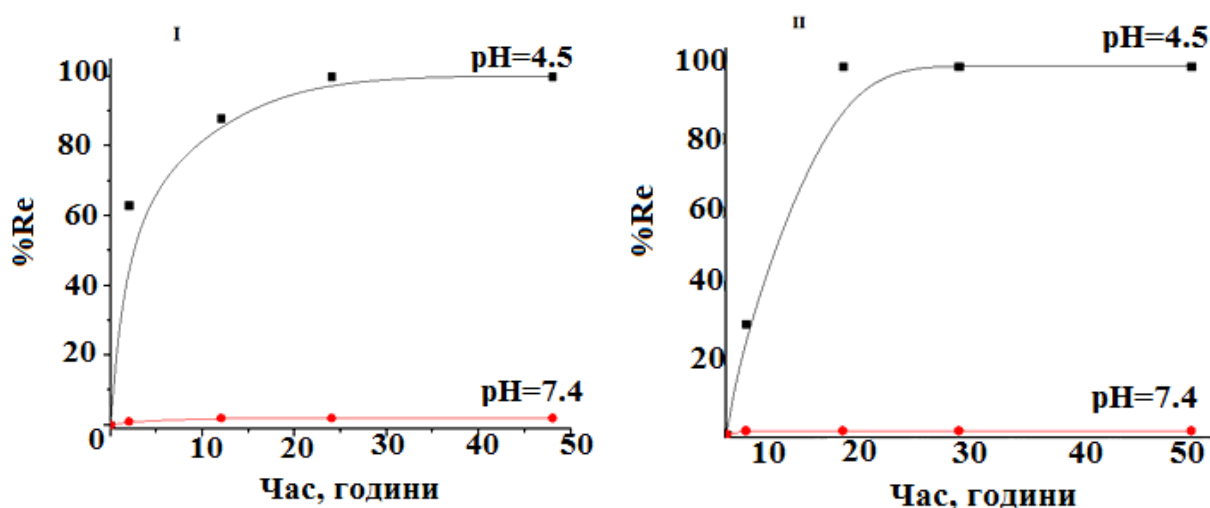


Рисунок 3.46 – Швидкість вивільнення цис-Re₂(RCOO)₂Cl₄·2ДМСО (I) та Re₂(RCOO)₄Cl₂ (II) з наночасток ZrP у фосфатному буфері (pH=7.4) та в ацетатному буфері (pH=4.5)

Також контроль за швидкістю вивільнення комплексних сполук диренію(III) з наночасток ZrP було досліджено менш чутливим методом – електронною спектrophотометрією. Процес проводили у середовищі, що імітує середовище плазми крові людини SBF з pH=7.4 [71] та у середовищі, що імітує середовище клітини пухлини ALF з pH=4.5 [72].

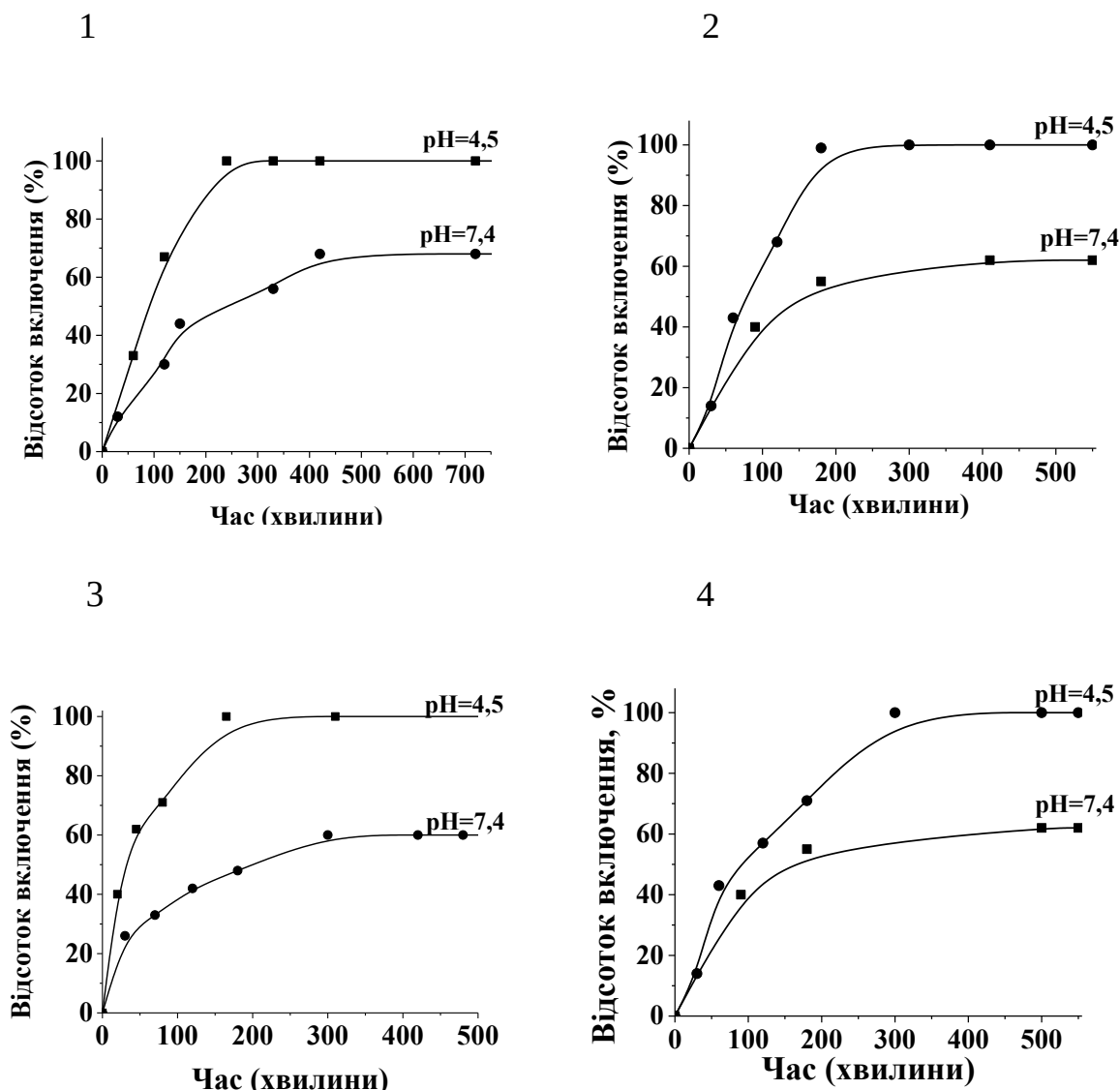


Рисунок 3.47 – Вивільнення комплексної сполуки диренію(III) з шарів ZrP в рідині, що моделює плазму крові людини (pH=7.4) та в рідині, що моделює середовище клітини пухлини (pH=4.5), де 1 – $\text{cis-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}$, 2 – $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$, 3 – $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$, 4 – $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$

Як показано на рис. 3.44, вивільнення інтеркальованої речовини при pH=4.5 проходить швидше і у більш повному обсязі за 3-5 годин для кожного із структурних типів. Так, найшвидше вихід відбувається для представників цис-структурного типу – за 3 години, найповільніше для тетракарбоксилатів – за 5 годин. Таку поведінку можна пояснити тим, що тетракарбоксилати утворюють з РО-групами цирконій гідрогенфосфату більш міцні зв'язки і взагалі є менш реакційно здатними [75].

В той же час при $pH=7.4$ спостерігали вивільнення речовини за 8 годин у обсязі 60-62% для цис-, транс- та трикарбоксилатів диренію(III), а для тетракарбоксилати – за 11.5 годин, що також підтверджує сильніше зв'язування та низьку реакційну здатність утвореного продукту інтеркаляції з дихлоротетра- μ -карбоксилатами диренію(III).

Вивільнення речовини не відбувається і в інших розчинниках: вода, фізіологічний розчин, етанол, метанол, ацетонітрил, ІПС, хлороформ. Це пов'язано з високою агрегаційною здатністю наночасток, що перешкоджає дисоціації цирконій гідрогенфосфату та вивільненню речовини. Схоже, що у кислому середовищі та у таких складних буферних розчинах, як SBF та ALF наночастки більш стабільні, що і призводить до дисоціації.

Виходячи з отриманих даних можна зробити висновок, що біологічна речовина під час доставки до клітини-мішені не буде вивільнюватись у плазмі крові та здорових клітинах, або вивільнення буде незначним. Повний вихід біологічно активної речовини буде відбуватись безпосередньо у клітині пухлини з низьким значенням pH , що робить можливим pH -націлену доставку комплексних сполук диренію(III).

3.11. Синтез та характеристики наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III), синтезованих у хлороформі

Одним із запропонованих методів синтезу наночасток, навантажених комплексними сполуками диренію(III) є метод, який передбачає проведення процесу інтеркаляції у середовищі хлороформу. Цей метод було описано вперше, на відміну від методу, описаного у частині 3.1.

На відміну від ацетонітрилу, метанолу та ІПС, хлороформ не змішується з водою [106]. Тому $\theta\text{-ZrP}$, у будові якого міститься 6 молекул води [107], не розподіляється у об'ємі розчинника у вигляді суспензії, а плаває окремою желеподібною часткою на поверхні. Але важливою перевагою

хлороформу є те, що за рахунок повної відсутності води він перешкоджає гідролізу комплексної сполуки диренію(III).

Наночастки ZrP, навантажені комплексною сполукою диренію(III) було отримано у мольному співвідношенні комплекс диренію(III) / ZrP 1/5. Механізм проходження процесу інтеркаляції дещо відрізнявся від механізму, описаного у стандартній методиці. Зміни, пов'язані із координацією комплексної сполуки диренію(III) до наночасток, відбувалися не у розчині, а безпосередньо на межі розподілу двох фаз – хлороформ:θ-ZrP. Про успішність процесу свідчили зміни самого θ-ZrP: з часом біла желеподібна речовина ставала насиченого блакитного кольору та з поверхні розчину опускалася на дно посуду, у якому проходила реакція. Спектрально фіксували зменшення концентрації розчину без зміщення характеристичних смуг поглинання, що свідчило про поступову абсорбцію сполуки диренію(III) у наночастки.

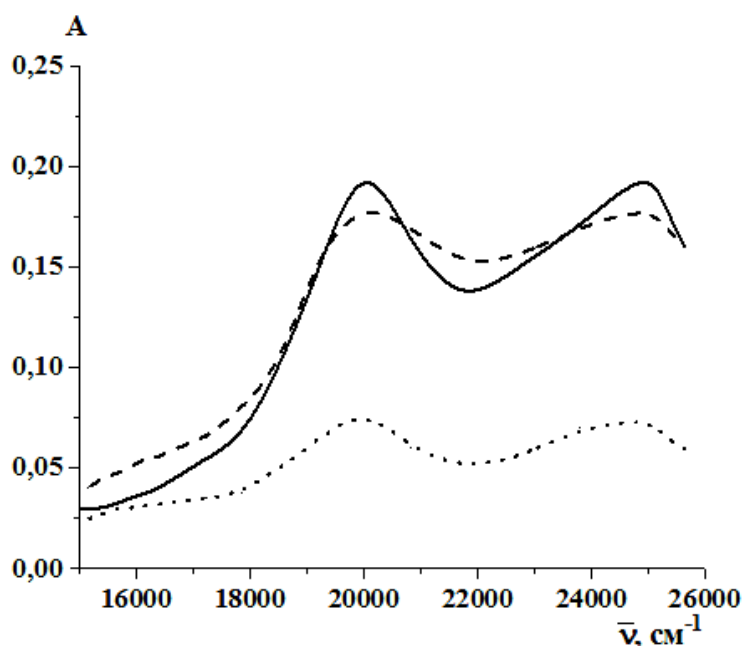


Рисунок 3.48 – ЕСП $1 \cdot 10^{-4}$ М системи $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ у співвідношенні 1/5 протягом часу: — одразу після розчинення, - - - через 1 добу, через 5 діб. Контроль – хлороформ

Дані рентгенівської порошкової дифракції свідчать про те, що координація комплексної сполуки диренію(III) відбувається і у міжшаровому

просторі цирконій гідрогенфосфату. Міжшарові відстані, характерні для продукту інтеркаляції свідчать про розташування $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ у міжшаровому просторі цирконій гідрогенфосфату під різними кутами (9.4 Å та 11.8 Å, див. розділ 3.2). Наявність піку з міжшаровою відстанню 16.8 Å може свідчити про інтеркаляцію сполуки у незмінному вигляді. Слід відмітити, що такої міжшарової відстані не спостерігалось у продукті інтеркаляції, отриманому за стандартною методикою.

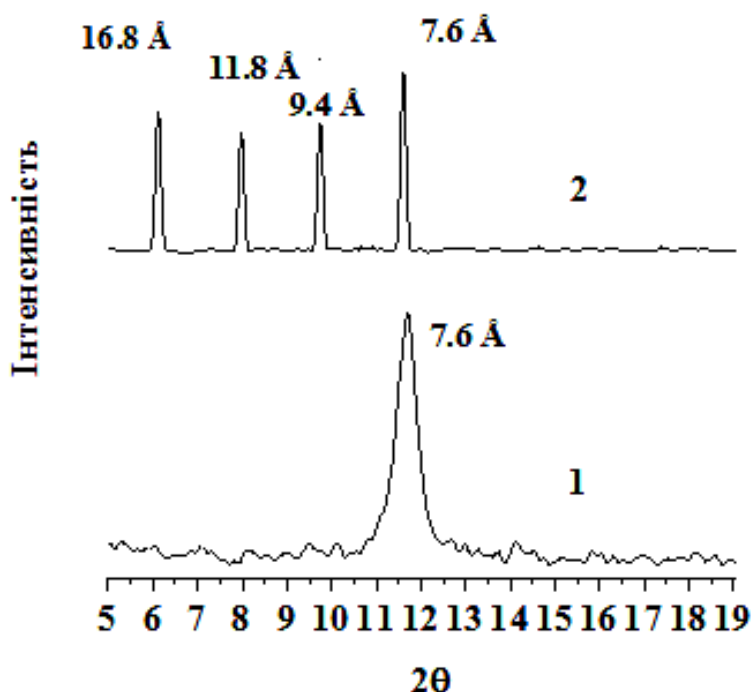


Рисунок 3.49 – Рентгенівська дифрактограма α -ZrP (1), система $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}=1/5$ (2)

При нагріванні продукту інтеркаляції в концентрованій HCl було встановлено відсоток включення комплексної сполуки в утвореному композиті, який склав 41.2%.

Таким чином, запропонований метод дозволяє отримувати продукт інтеркаляції більш економічним способом, адже розчин вихідної сполуки не зазнає перетворень і може бути використаний повторно. Крім того, відсоток

вмісту активної сполуки в отриманому продукті більший, ніж в продукті, отриманому за стандартною методикою.

3.12. Висновки до розділу

У розділі наведено методики синтезу наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) у мольних співвідношеннях речовина/цирконій гідрогенфосфат 1/5 та 1/30. Було модифіковано стандартні та винайдено нову методику отримання навантажених наночасток. Однією із головних переваг методики інтеркаляції в хлороформі є збільшення відсотку включення активної речовини та можливість повторного використання розчинів вихідної сполуки.

За допомогою електронної спектроскопії доведено, що процес інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) відбувається за рахунок координації фосфатних груп наночасток до комплексної сполуки, у результаті чого може утворюватись суміш продуктів. Так, для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) можливо три типи взаємодії з цирконій гідрогенфосфатом, а саме координація фосфатної групи у одне або обидва аксіальні положення комплексної сполуки, а також інтеркаляція без взаємодії з фосфатними групами наночасток. Для транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) продуктом взаємодії із наночастками є комплексна сполука диренію(III) цис-структурного типу з двома фосфатними групами у аксіальних положеннях. Також можлива координація фосфатної групи у одне аксіальне положення комплексної сполуки. У такому випадку димерна будова сполуки зберігається, зшиваючи шар наночастки, збільшуючи її діаметр. Трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) у результаті взаємодії із цирконій гідрогенфосфатом утворює сполуку цис-структурного типу з координацією фосфатних груп як у аксіальне, так і у екваторіальне положення сполуки, та продукт неповного заміщення аксіальних лігандів фосфатними групами. У останньому випадку, як і для транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III),

ланцюжкова будова комплексної сполуки впливає на процес інтеркаляції, збільшуючи діаметр утвореної наночастки. Крім того, за рахунок полімерної будови, трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) інтеркалюються складніше, що обумовлено стеричними факторами. І, нарешті, у результаті взаємодії дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III) з наночастками фосфатні групи цирконій гідрогенфосфату координуються у аксіальне положення комплексної сполуки із збереженням структурного типу. Отже, у процесі інтеркаляції вирішальну роль грає лабільність аксіальних лігандів комплексної сполуки диренію(III), тому розгалуженість карбоксилатних лігандів впливу на процес не має.

Іншими методами встановлено, що координація вихідних сполук проходить у міжшаровому просторі цирконій гідрогенфосфату, а також на його поверхні, що обумовлено особливостями будови шарів наночасток.

Виявлено, що із збільшенням рівня навантаженості наночасток комплексною сполукою зростає відсоток включення її в утвореному композиті. Однак розподіл цих речовин у об'ємі цирконій гідрогенфосфату неоднорідний, що не заважає поставленим цілям і не впливає на морфологію утвореного осаду. Наночастки розміром 80-200 нм, гексагональної форми. Кожна із часток утворена 9-10 окремими шарами.

Результуючими даними є описання швидкості вивільнення комплексної сполуки диренію(III) з наночасток цирконій гідрогенфосфату у буферних розчинах із різним складом та значенням рН.

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ СИСТЕМОЮ Re(III)/цис-Pt У МОЛЬНОМУ СПІВВІДНОШЕННІ 4/1

4.1. Спектральні характеристики наночастинок цирконій гідрофосфату, навантажених системою Re(III)/цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1

Останній час все більшого розвитку в терапії раку набуває комбінована терапія – застосування комбінації ліків, що взаємопідсилюють дію та знижують побічні ефекти одне одного. Необхідність створення таких комбінованих препаратів для лікування раку викликана токсичною дією багатьох речовин, що вже застосовуються на практиці і є досить ефективними. Одним із таких препаратів є цис-платин – цисдіаміндихлороплатина(II), комплексна сполука платини(II). Цис-платин є широко використовуваним хіміотерапевтичним препаратом, що використовується для лікування раку яєчників, сечового міхура, головного мозку та легенів [108]. Основне обмеження в використанні цис-платину - це його тяжка нефротоксичність, яка може виникнути після декількох курсів лікування [109]. Проте в попередніх дослідженнях наукової групи кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «УДХТУ» описана система реній-платина, підтвердили ефективність комбінування цис-платину з комплексними сполуками диренію(III) для лікування щурів з карциномою Герена Т8. Найважливішим залишається той факт, що комплексні сполуки диренію(III) не лише підсилюють протипухлинні властивості цис-платину, а і значно знижують токсичність [110].

Враховуючи перспективність використання системи Re(III)/цис-Pt , було синтезовано наночастки ZrP , навантажені такою системою у мольному співвідношенні $\text{Re(III)/цис-Pt/ZrP}=4/1/20$ [111].

В електронних спектрах поглинання розчинів, в яких проходила інтеркаляція комплексних сполук диренію(III) всіх структурних типів системи

Re-Pt 4/1 в міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату з часом спостерігали зміни, обумовлені інтеркаляцією комплексної сполуки певного структурного типу, тобто координацією фосфатних груп наночасток до кластерного фрагменту Re–Re. Крім того, в кожному із електронних спектрів з'являлась смуга поглинання, не характерна для комплексів ренію(III) в області 14285см^{-1} . Такі перетворення, згідно із попередніх досліджень спектральної поведінки розчинів за формування ліпосомних форм, можуть свідчити про координацію цис-платину в аксіальні положення комплексної сполуки диренію(III) [110].

Так, для цис-структурного типу спостерігали батохромний зсув характеристичної смуги поглинання із області 15625см^{-1} в область 14900см^{-1} , а також появу нового піку в області 14285см^{-1} .

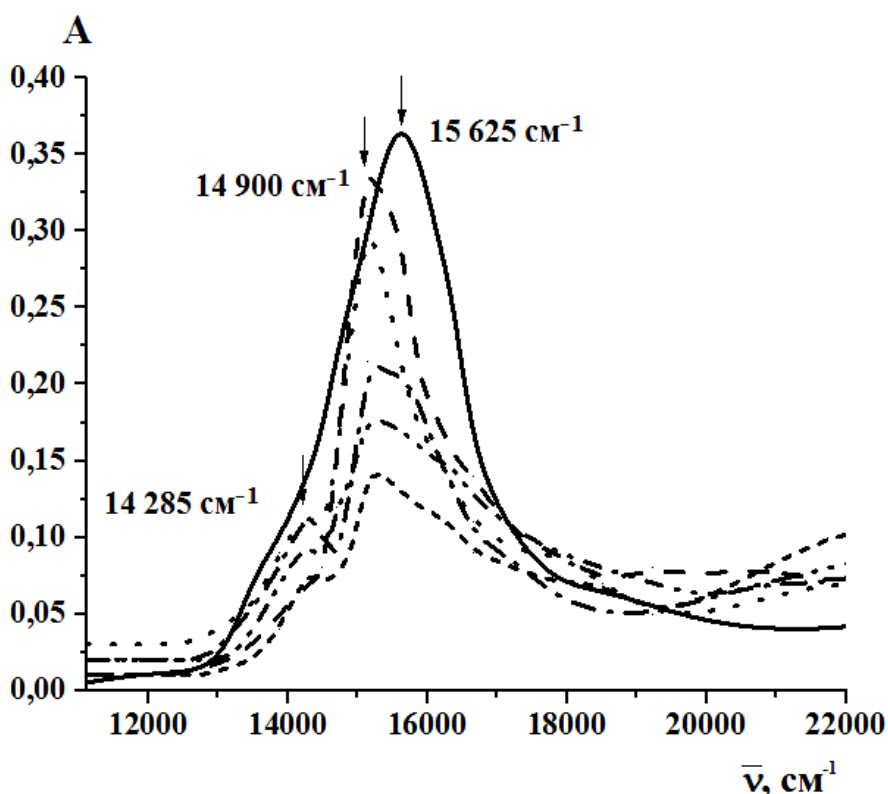


Рисунок 4.1 – ЕСП системи цис- $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ /цис- Pt/ZrP у співвідношенні 4/1/20 протягом часу: — $5 \cdot 10^{-4}\text{М}$ цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH})_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$, ----- 1 доба, ···· 2 доби, -·-·- 3 доби, -·-·-·- 4 доби; ····· 5 діб. Контроль – ІПС

Така поведінка може свідчити про утворення змішаної фази – інтеркальованого цис- $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ та продукту взаємодії цис- $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ з цис-Рт, де цис-Рт заміщує аксіальні ДМСО, що зміщує характеристичну смугу поглинання для цис- $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ в область більших значень довжин хвиль.

Для транс-структурного типу спостерігали поступовий зсув характеристичної смуги поглинання з області 16300 см^{-1} в область 15625 см^{-1} та зникнення смуги в області 12800 см^{-1} . Окрім того, через 1 добу з'являлась нова смуга поглинання в області 14285 см^{-1} .

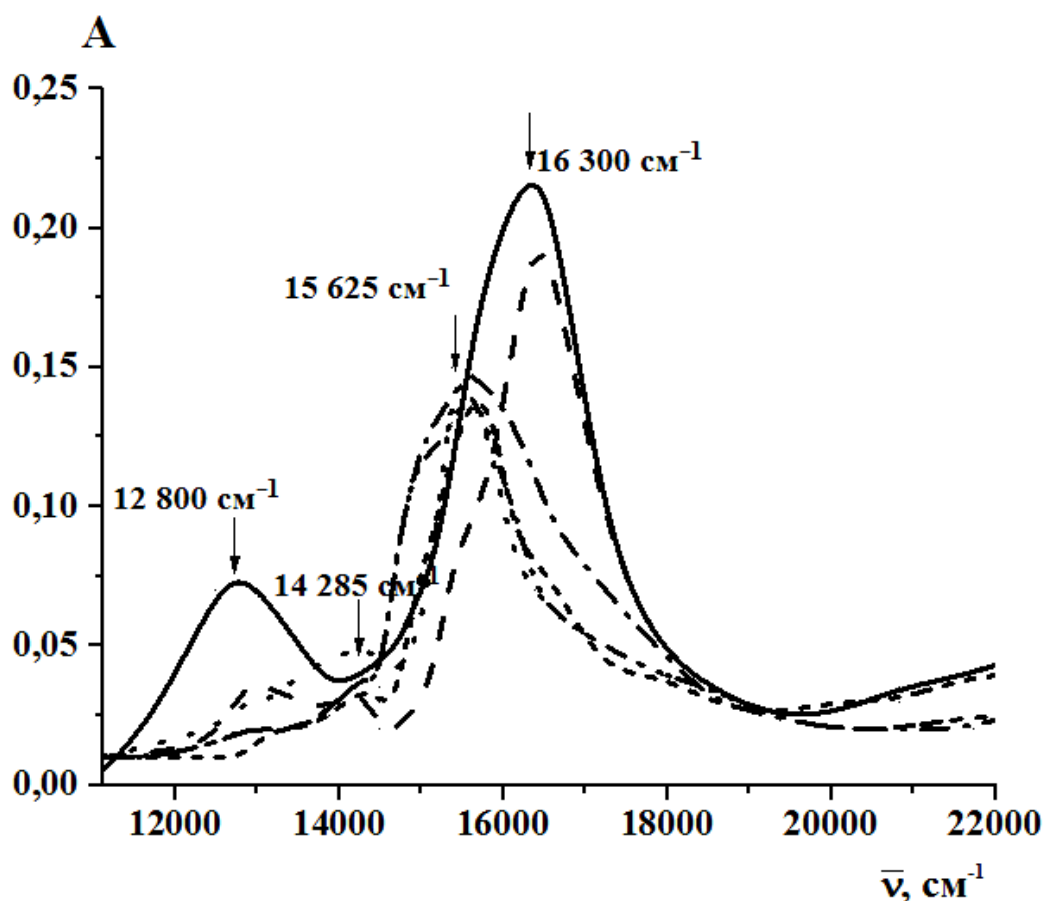


Рисунок 4.2 – ЕСП системи транс- $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис-Рт/ЗрР у співвідношенні 4/1/10 протягом часу: — $5 \cdot 10^{-4}\text{М}$ транс- $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$, ----- 1 доба, ····· 2 доби, -·-·-· 3 доби, -·-·-·-· 4 доби; ····· 5 діб. Контроль – ІПС

Для трикарбоксилатів диренію(III) характеристичною є смуга поглинання в області 17857 см^{-1} , яка в результаті процесу інтеркаляції зсувається в область 16129 см^{-1} . Також спостерігається поява нової смуги в області 14285 см^{-1} .

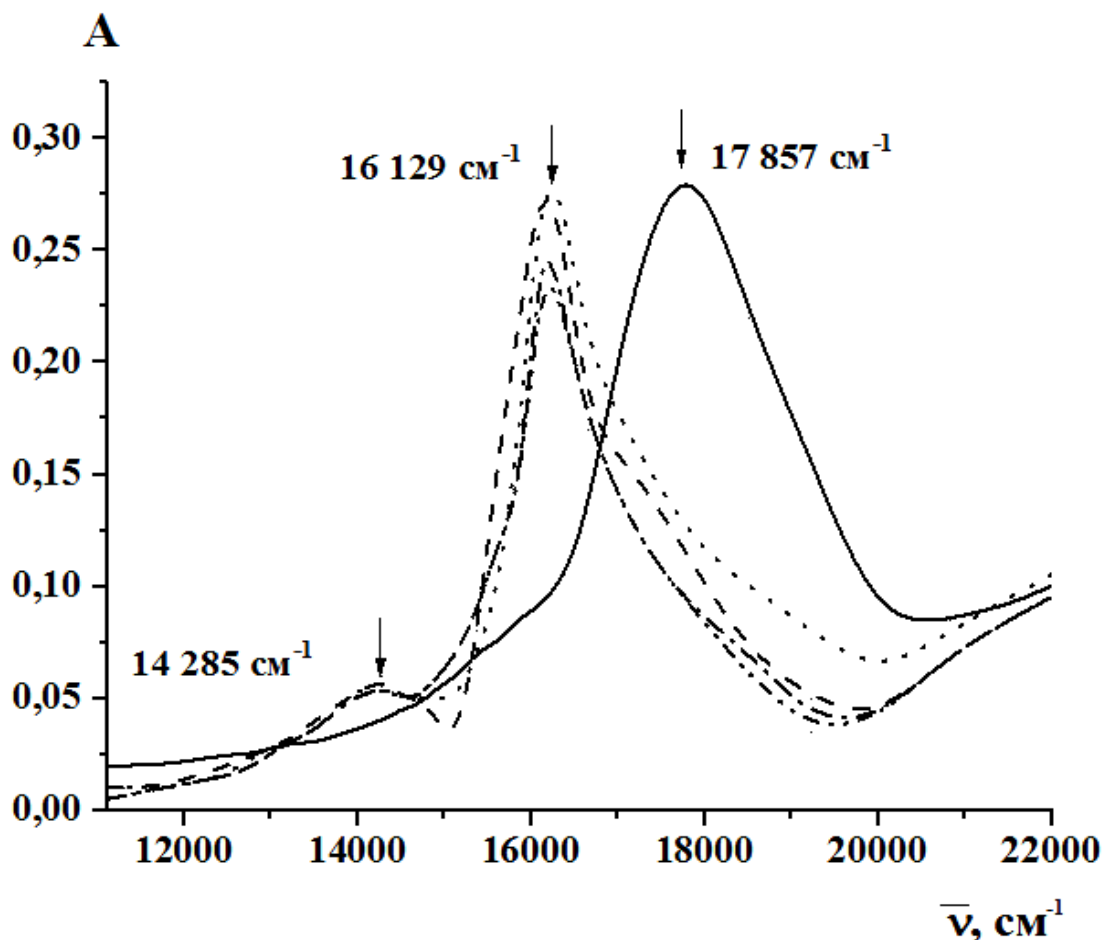


Рисунок 4.3 – ЕСП системи $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{цис-Pt/ZrP}$ у співвідношенні 4/1/10 протягом часу: — $5 \cdot 10^{-4}\text{ М Re}_3((\text{CH})_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$, ----- 1 доба, $\cdots\cdots$ 2 доби, -·-·-· 3 доби, -·-·-·-5 діб. Контроль – ацетонітрил

Тетракарбоксилати диренію(III) мають характеристичні смуги поглинання в області 20000 та 25000 см^{-1} . У результаті інтеркаляції спостерігали зсув характеристичних смуг 20000 та 25000 см^{-1} в область 17900 та 24000 см^{-1} відповідно, а також появу нової смуги в області 14285 см^{-1} .

Для кожної із досліджених систем спостерігали поступове зниження концентрації розчину, що не пов'язано із впливом розчинника. Такі зміни пояснюються поступовою інтеркаляцією речовини, що утворилася, у міжшаровий простір наночасток.

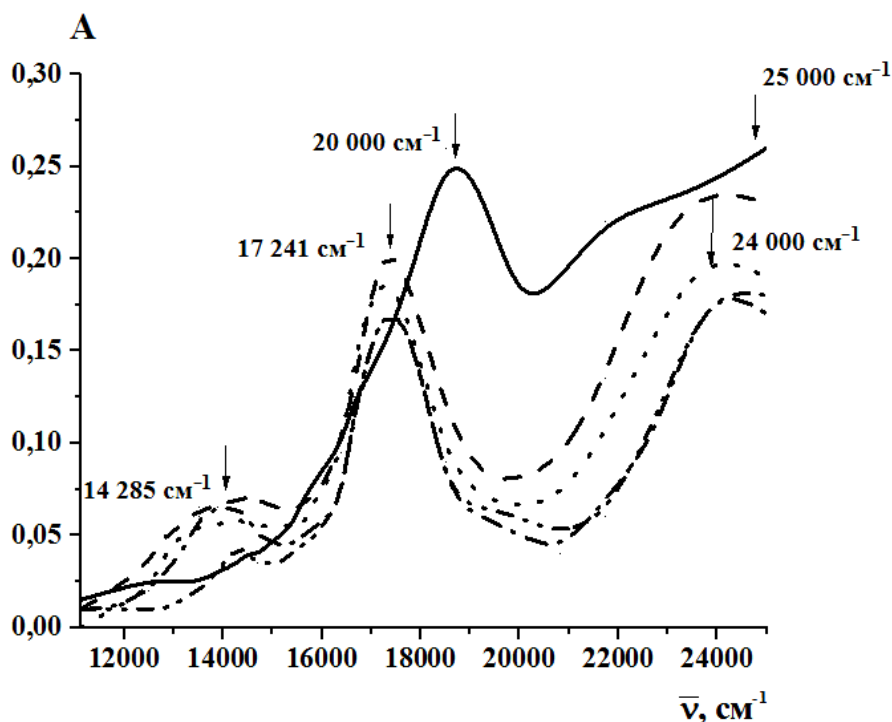


Рисунок 4.4 – ЕСП системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{цис-Pt/ZrP}$ у співвідношенні 4/1/10 протягом часу: — $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$, ----- 1 доба, ····· 2 доби, -·-·-· 3 доби, -·-·-·-5 діб. Контроль – метанол

4.2. Порошкова рентгенівська дифракція наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених системою $\text{Re(III)}/\text{цис-Pt}$ у мольному співвідношенні 4/1

Сухі продукти інтеркаляції аналізували методом рентгенівської порошкової дифракції. На дифрактограмах зразків кожного із продуктів інтеркаляції можна побачити значення міжшарової відстані, що відповідає інтеркальованому цис-Pt – при $2\theta=11.3^\circ$. При орієнтації цис-Pt під кутом 45° відносно шарів ZrP міжшарова відстань становитиме приблизно $9.3 \text{ \AA}$ [62], що спостерігаємо на дифрактограмі системи цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{цис-Pt/ZrP}$ 4/1/20. Міжшарова відстань $12.08 \text{ \AA}$ та $14.87 \text{ \AA}$ відповідає інтеркальованому цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$. Окрім того, наявність піку $7.6 \text{ \AA}$ свідчить про утворення змішаної фази. Цікавим залишається той факт, що у присутності цис-платину на дифрактограмі спостерігаємо появу збільшеної міжшарової відстані, не характерної ані для інтеркальованих

комплексів диренію(III), ані для цис-платину. Можна зробити висновок, що цис-платин виконує роль так званого преінтеркалятора, розширюючи міжшаровий простір ZrP для вільної інтеркаляції комплексу ренію(III). Крім того, враховуючи дані дослідження взаємодії системи Re(III)/цис-Pt з фосфатидилхоліном в наноліпосомах [110], можна спрогнозувати взаємодію комплексу ренію(III) та цис-платину. Враховуючи таке припущення, можна розрахувати міжшарові відстані в продукті інтеркаляції для кожного структурного типу при взаємодії з цис-платином. Так, найменша відстань L–Re–Re–L становить 6.88 Å, тому додаючи 2 молекули цис-платину і 6.6 Å ZrP: $6,88+2,7+2,7+6,6=18.88$ Å. Зменшення цієї відстані може свідчити про стискання утвореної сполуки шарами ZrP. Крім того, розгалужені ліганди здатні ховатись у так званих «гаманцях» ланцюжків ZrP.

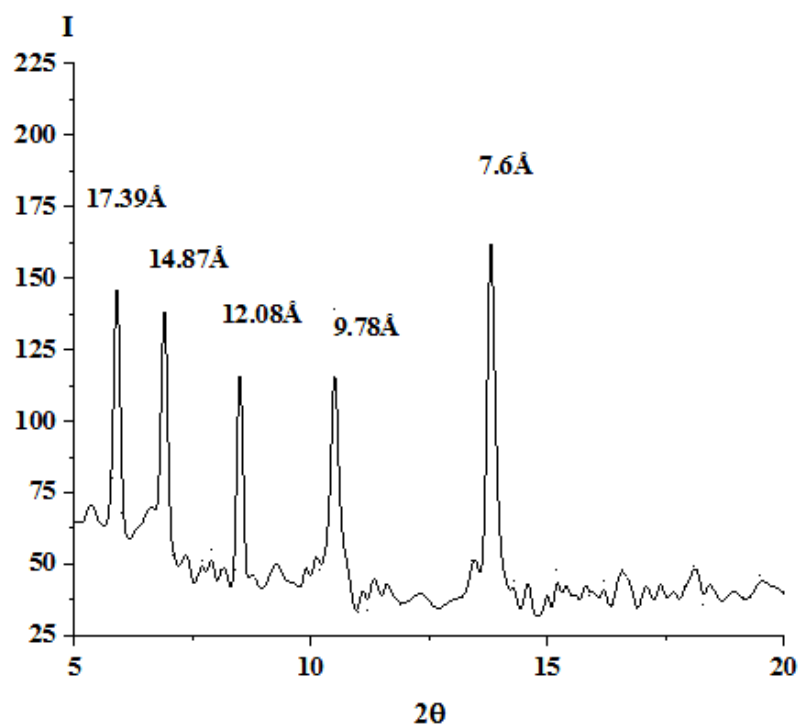


Рисунок 4.5 – Дифрактограма зразка цис-Re₂((CH₃)₃CCOO)₂Cl₄·2ДМСО/цис-Pt/ZrP 4/1/20

На дифрактограмі продукту інтеркаляції транс-Re₂((CH₃)₃CCOO)₂Cl₄/цис-Pt/ZrP міжшарова відстань, що відповідає інтеркальованому цис-платину склала 8.3 Å. Виходячи з розмірів цис-Pt, мінімальна міжшарова відстань для

продукту інтеркаляції цис-Pt/ZrP становить 8.3 Å [62]. Також, аналогічно до картини в дифрактограмі продукту інтеркаляції цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ /цис-Pt/ZrP, спостерігали наявність двох міжшарових відстаней, характерних для інтеркальованого транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$. Наявність піку 18.32 Å свідчить про взаємодію транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ з цис-Pt.

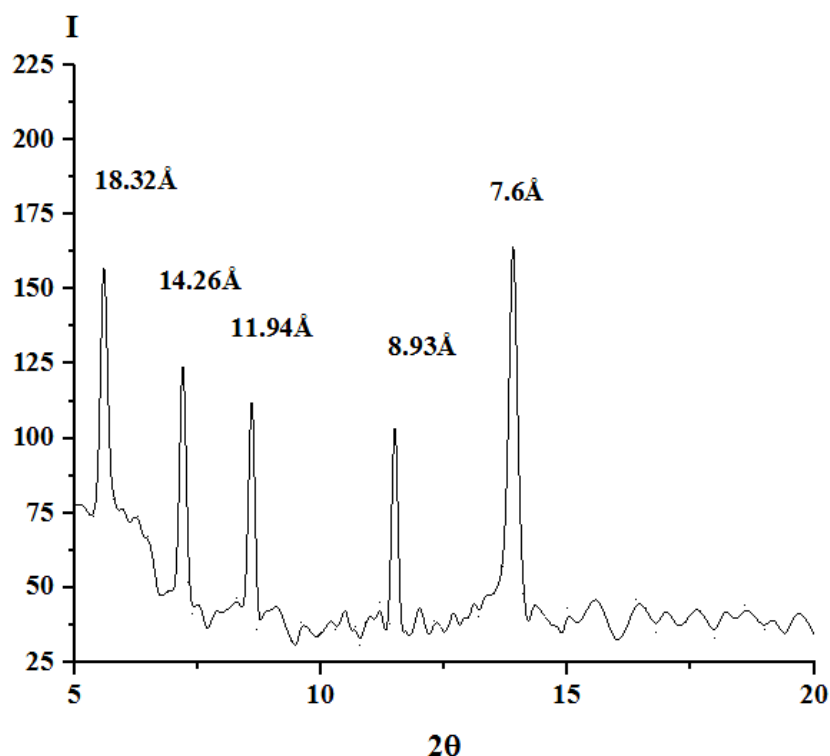


Рисунок 4.6 – Дифрактограма зразка транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис-Pt/ZrP 4/1/20

Міжшарова відстань 11.8 Å спостерігається в разі розташування цис-Pt перпендикулярно до шарів наночасток, як на дифрактограмі продукту інтекаляції $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис-Pt/ZrP. Крім того, як свідчать Diaz, Clearfield and Colon [62], інтеркаляція цис-платину проходить із заміщенням хлоридних лігандів на фосфатні ліганди ZrP через атоми Оксигену. Також на дифрактограмі можна побачити міжшарові відстані, характерні для продуктів інтеркаляції $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ – 14.66 Å та 16.29 Å. Міжшарова відстань

19.00 Å свідчить про унтеркаляцію продукту взаємодії $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ з цис-Pt.

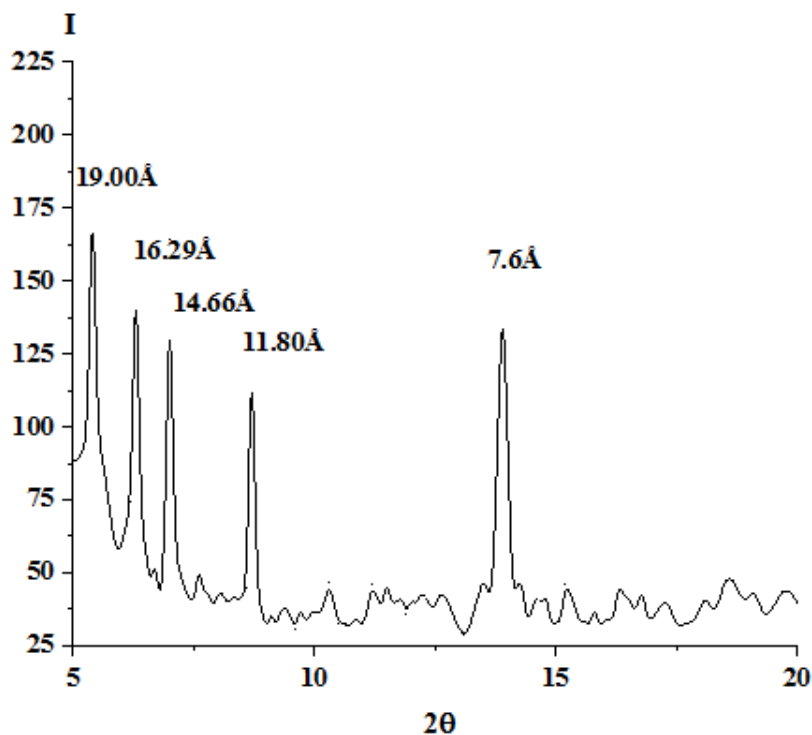


Рисунок 4.7 – Дифрактограма зразка $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис-Pt/ZrP 4/1/20

Винятком залишаються дихлоротетра-μ-карбоксилати диренію(III), для яких збільшеної відстані на дифрактограмі немає. Присутній максимум 9.09 Å вказує на інтеркаляцію цис-Pt, 11.8 Å та 14.66 Å – на наявність в міжшаровому просторі дихлоротетра-μ-карбоксилатів диренію(III). Однак, судячи зі змін в електронних спектрах розчинів, в яких проходив процес інтеркаляції, взаємодія комплексної сполуки диренію(III) з цис-платином все ж відбувається. Така картина дозволяє зробити припущення про те, що продукт взаємодії тетракарбоксилату диренію(III) та цис-платину координується на поверхні наночасток.

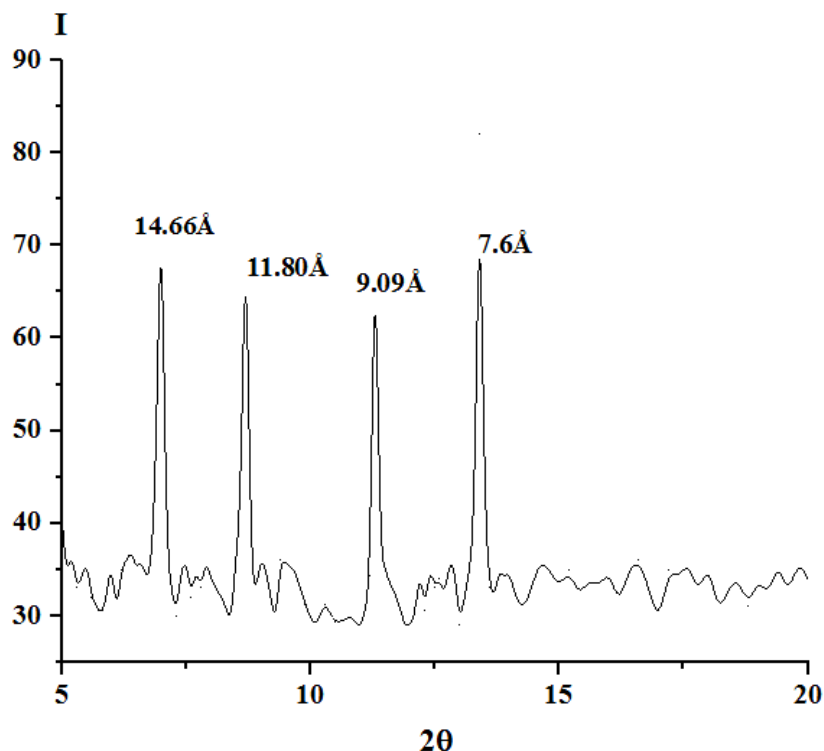


Рисунок 4.8 – Дифрактограма зразка $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP 4/1/20

4.3. Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених системою Re(III) /цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1

ТЕМ-зображення продуктів інтеркаляції системи Re(III) /цис-Pt в наночастках цирконій гідрогенфосфату вказують на те, що обрана система не впливає на морфологію отриманого осаду. Отримані наночастки гексагональної форми, що мають здатність до злипання окремих наночастинок в пошаровані агрегати. Така картина спостерігалась і з наночастками без цис-платину, що вказує те, що виявлені особливості більш притаманні матриці – цирконій гідрогенфосфату. Інтеркальована сполука має невеликий вплив на поведінку отриманих наночастинок.

Наночастки системи цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ /цис-Pt/ZrP (рис.3.51А), транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис-Pt/ZrP (рис.3.51Б) та $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP (рис.3.51Г), за даними ТЕМ, мають розмір 100-

200 нм та гексагональну форму. Однак, як і в випадку з наночастками без цис-платину, інтеркальований трихлоротри- μ -карбоксилат диренію(III) збільшує розмір та здатність до агрегації наночасток, що можна пояснити полімерною будовою вихідної сполуки [18]. Координуючись на поверхні наночастки, трикарбоксилати диренію(III) зшивають ланцюжки цирконій гідрогенфосфату.

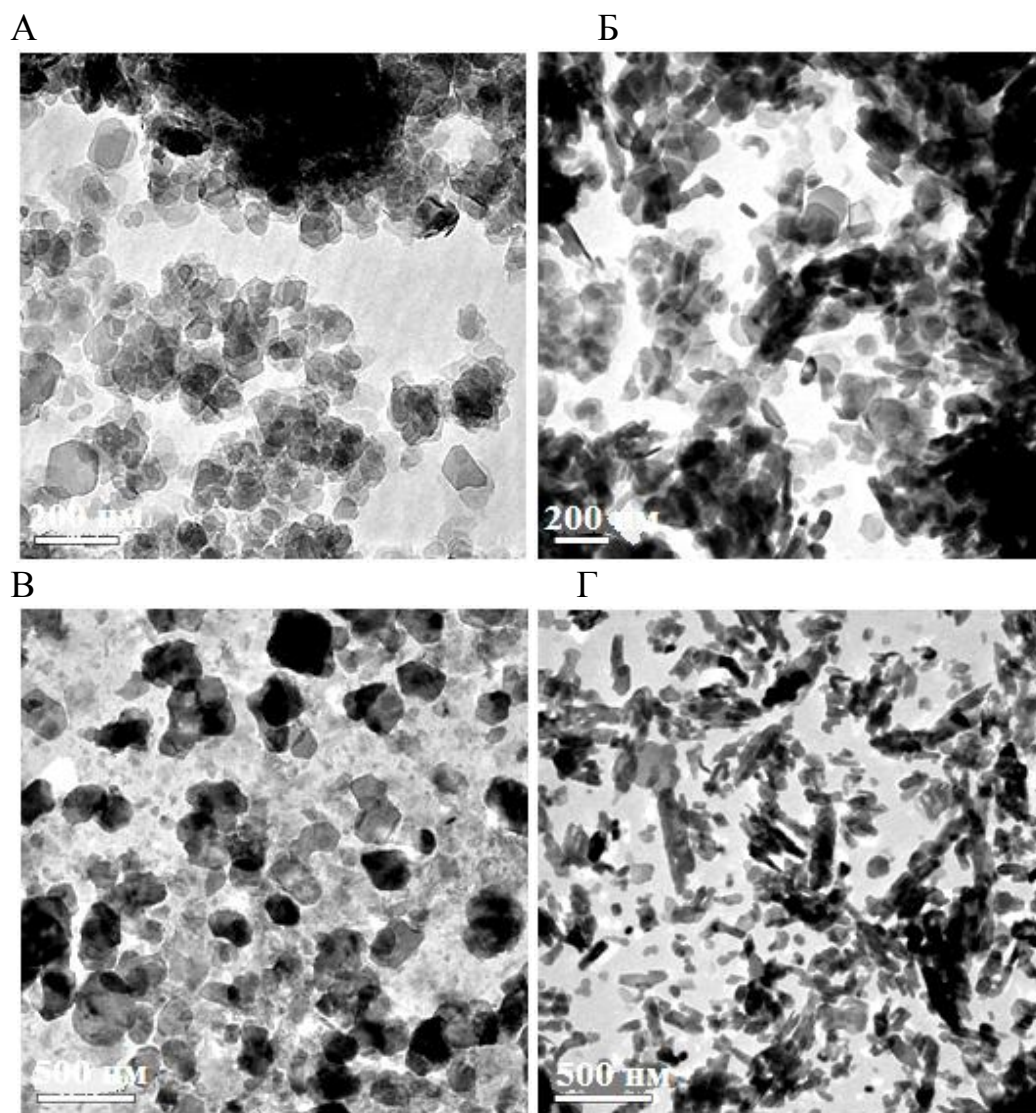


Рисунок 4.9 – ТЕМ зображення продуктів інтеркаляції:

А – цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ /цис- Pt/ZrP 4/1/20;

Б – транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис- Pt/ZrP 4/1/20;

В – $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис- Pt/ZrP 4/1/20;

Г – $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис- Pt/ZrP 4/1/20

За даними енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії кожен із отриманих зразків містив у своєму складі атоми Re та Pt.

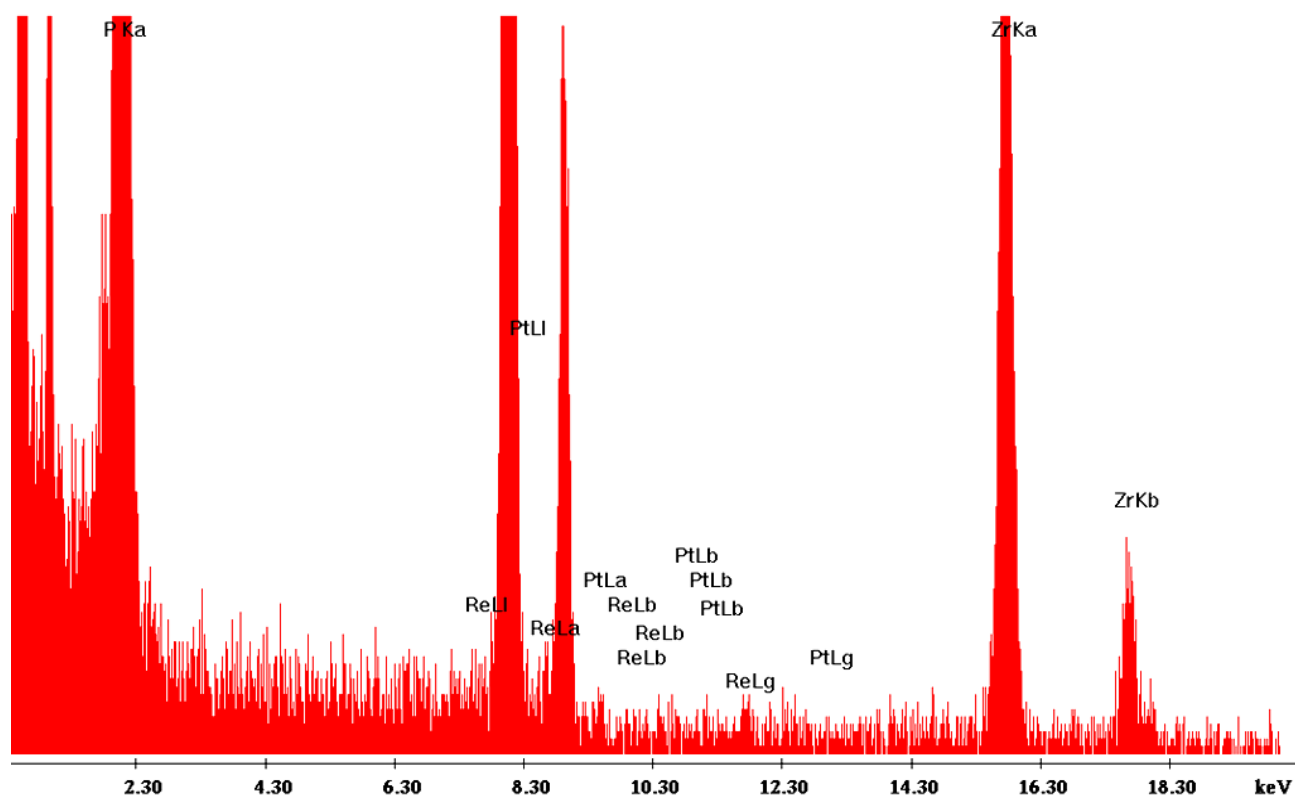


Рисунок 4.10 – Дані енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії зразка $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP 4/1/20

Розподіл соплук ренію(III) та платини на поверхні наночастинок дуже неоднорідний, що підтверджується досить широким діапазоном відсотку масової частки цих атомів у зразку. Крім того, за рахунок такої особливості у деяких аналізованих областях наночастинок мольне співвідношення Re(III)/цис-Pt 4/1 не простежується (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Відсоток включення Re та Pt на поверхні наночастинок від загальної маси зразка

Зразок	% Re	%Pt
цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{цис-Pt/ZrP}$	11.6	4.5
транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4/ \text{цис-Pt/ZrP}$	10.4	2.8
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{цис-Pt/ZrP}$	12.1	3.0
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{цис-Pt/ZrP}$	8.9	4.3

Слід відмітити, що масова частка ренію у цих зразках більша, ніж у зразках без цис-платину. Це підтверджує припущення, що цис-платин виступає як преінтеркалятор, розширюючи міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату. У такому випадку більша частина сполуки диренію(III) координується у міжшаровому просторі, а не на поверхні наночастинок.

4.4. Вимірювання розміру наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою Re/Pt

У результаті досліджень було встановлено, що найменший розмір мають наночастки, навантажені цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та дихлоротетра- μ -карбоксилатами диренію(III) без та з цис-платиною відповідно. Найбільший розмір мають наночастки з транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III), що може бути пов'язано з ланцюжковою будовою сполук, інтеркаляція котрих подовжує ланцюжки шарів цирконій гідрогенфосфату, тим самим збільшуючи розмір наночастинок.

Окрім того, слід відмітити, що наночастки, навантажені системою диреній(III)-цис-платин мають менший розмір, ніж наночастки без цис-платину, крім зразка з транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатами диренію(III).

Таблиця 4.2 – Вимірювання розміру наночасток

Зразок	PDI	d, nm
цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ /цис-Pt/ZrP	0.209 ± 0.012	114.0 ± 8.192
транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ / цис-Pt/ZrP	0.310 ± 0.014	137.1 ± 45.85
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис-Pt/ZrP	0.157 ± 0.030	147.0 ± 5.474
$\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP	0.175 ± 0.006	119.3 ± 8.151

PDI – індекс полідисперсності

Вимірювання ζ -потенціалу показало, що наночастки, навантажені системою диреній(III)-цис-платин мають менший дзета-потенціал, ніж наночастки без цис-платину. Отже наночастки, навантажені комплексними сполуками диренію(III) без цис-платину менш здатні до агрегації. Таке явище можна пояснити тим, що на поверхні наночасток координується не лише комплексна сполука диренію(III), але і цис-платин.

Таблиця 4.3 – Вимірювання дзета-потенціалу наночасток

Зразок	ζ -потенціал, mV
2	-23.1 ± 0.493
4	-19.2 ± 0.907
6	-19.3 ± 1.91
8	-23 ± 1.10

Отримані наночастки, відповідно як і їх аналоги без цис-платину, проявляють деяку схильність до агрегації.

4.5. Висновки до розділу

У розділі описано особливості проведення процесу інтеркаляції системи Re(III)/Pt 4/1 у наночастки цирконій гідрогенфосфату та переваги використання такої системи.

Встановлено, що шарів наночасток інтеркалюється цис-платин, комплекс ренію(III) та продукт їх взаємодії. Крім того, цис-платин виступає як преінтеркалятор, що спрощує продільший процес для більших молекул. Закономірності, які спостерігались для наночасток, що не мають у своєму складі цис-платину, зберігаються. Отримані наночастки гексагональної форми, розміром 114-147 нм. Розподіл активних речовин неоднорідний, як на поверхні, так і в об'ємі наночасток.

Відмінною характеристикою наночасток, навантажених системою Re(III)/Pt 4/1 є більша стабільність у водному розчині, на відміну від наночасток без цис-платину.

РОЗДІЛ 5

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ДИРЕНІЮ(III) ТА СИСТЕМОЮ Re(III)/Pt

5.1. Дослідження проникної здатності продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) до еритроцитів крові людини і миші

Одним із найголовніших аспектів у нанотерапії є біосумісність та проникна здатність наночастинок до клітини-мішені. Однак важливим залишається транспорт лікарської форми в організмі пацієнта. У сучасній терапевтичній практиці із цим завданням справляються еритроцити крові самого пацієнта, які наповнюють лікарською речовиною [112,113]. Тому нами було досліджено проникну здатність наночастинок до еритроцитів крові людини і миші на прикладі продуктів інтеркаляції дихлоротетра- μ -ізобутирату диренію(III)/ZrP [114]. Для цього зразок було пофарбовано родаміном-Б для надання йому люмінесцентних властивостей.

Наважку наночастинок перемішували у 15 мл (3-амінопропил)триетоксисилану (APTES) протягом 6 годин, після чого тричі промивали етиловим спиртом та сушили протягом 4 годин за температури 50°C. Після цього 1 мг родаміну-Б розчиняли у 5 мл дистильованої води з додаванням 250 μ л 0.4 М розчину N-гідроксисуциніміду (NHS) та 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (EDC). Отриманий розчин перемішували на магнітній мішалці зі швидкістю 100 об/хв. протягом 6 годин, після чого додавали наночастки ZrP*APTES [115]. Після цього наночастки багаторазово промивали водою та сушили при 60°C протягом 24 годин.

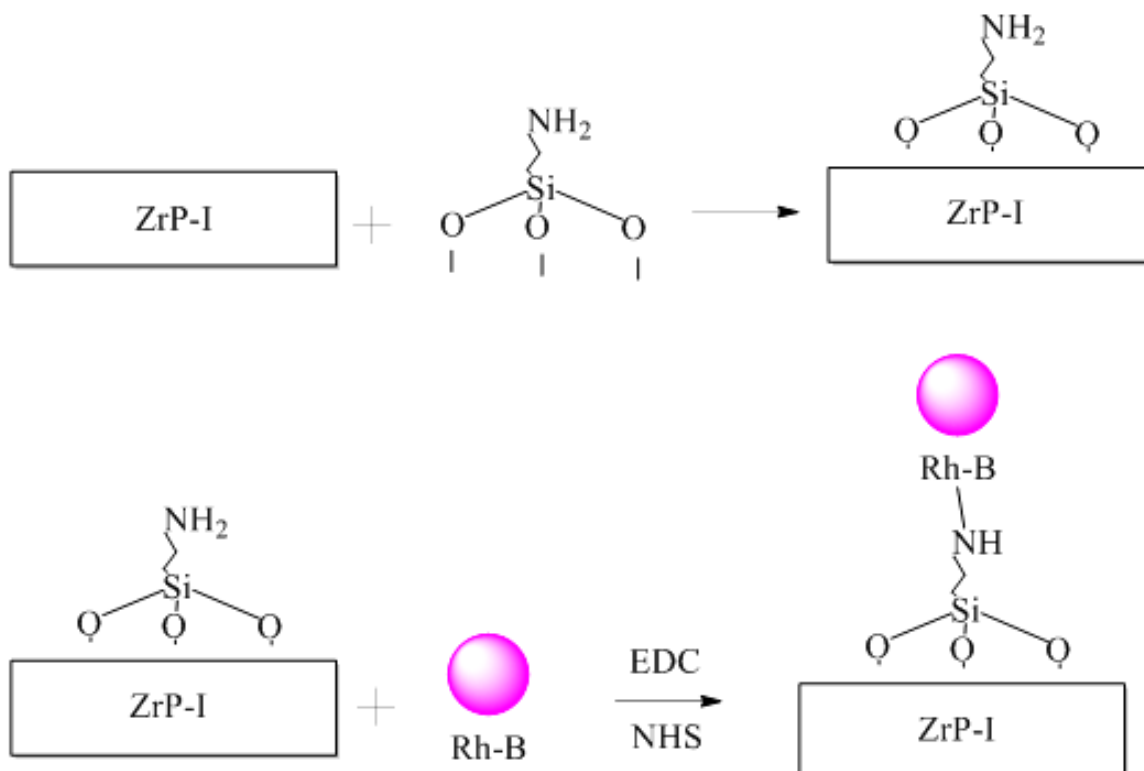


Рисунок 5.1 – Схематичне зображення будови наночастинок композиту $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$

У результаті синтезу $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ наночастинок було отримано агломерати флуоресцентних наночастинок, які при УФ-опроміненні мали яскравий жовто-червоний колір:

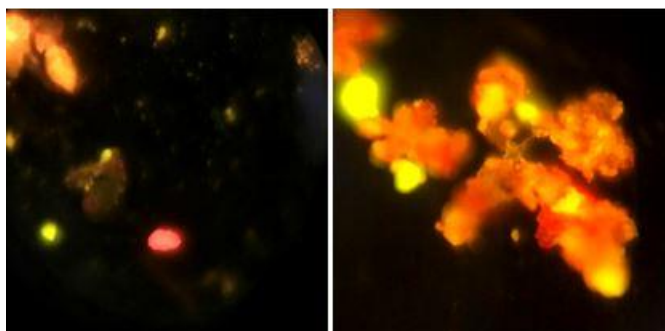


Рисунок 5.2 – Агломерати наночастинок $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ при УФ-випромінюванні зі збільшенням 400х

Еритроцити людини при інкубації $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ наночастками через 5 хвилин після початку експерименту не поглинали флуоресцентні частинки (рис. 5.3 1Б) ні в концентрації наночасток 10^{-6} М, ні 10^{-7} М (рис. 5.3 2Б).

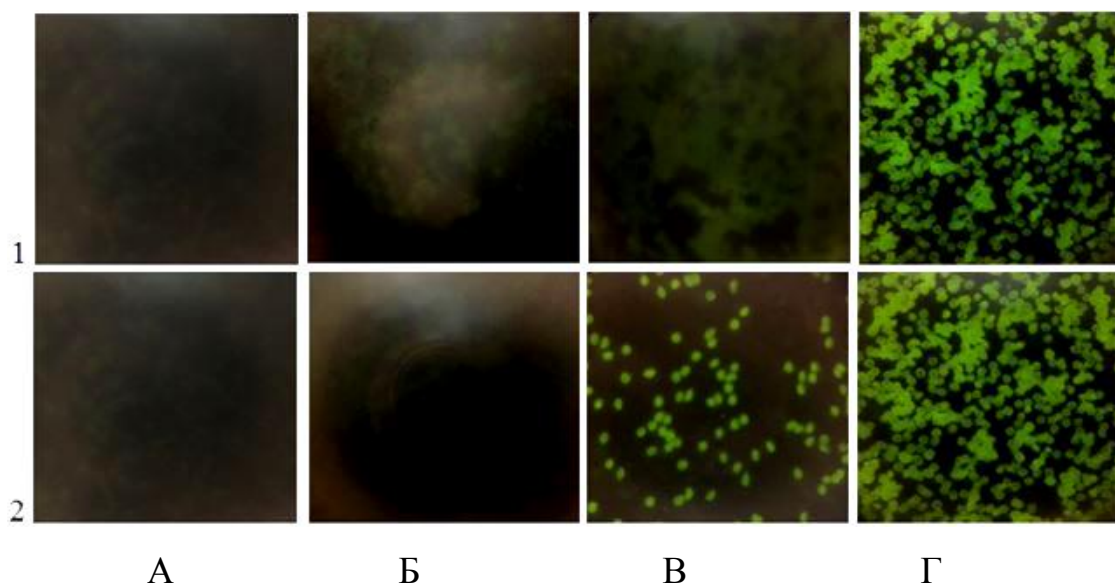


Рисунок 5.3 – Зображення еритроцитів людини в УФ-випромінювання у експерименті з інкубацією з $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ у кінцевих концентраціях наночасток $1 \cdot 10^{-7}$ М (1) та $1 \cdot 10^{-6}$ М (2); 0, 5, 30, 90 хвилин інкубації (відповідно А, Б, В, Г)

Помітне поглинання $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ починалося при концентрації 10^{-6} М через 30 хвилин інкубації (рис. 5.3 1В), а для концентрації 10^{-7} М і 10^{-6} М було виявлено інтенсивне поглинання через 90 хвилин (рис. 5.3 1,2 Г). Отже, для наночасток $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ показано біосумісність з еритроцитами людини і залежність поглинання від концентрації: із збільшенням концентрації наночасток процес накопичення флуоресцентної речовини відбувається більш інтенсивно. Слід відмітити, що морфологічні форми еритроцитів у цьому експерименті практично не змінюються, що свідчить про нетоксичність $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ наночасток [114].

Еритроцити миші вже через 1 хвилину накопичували флуоресцентні частки (рис. 5.4 Б), а через 90 хвилин були яскраво забарвлені (рис. 5.4 Г).

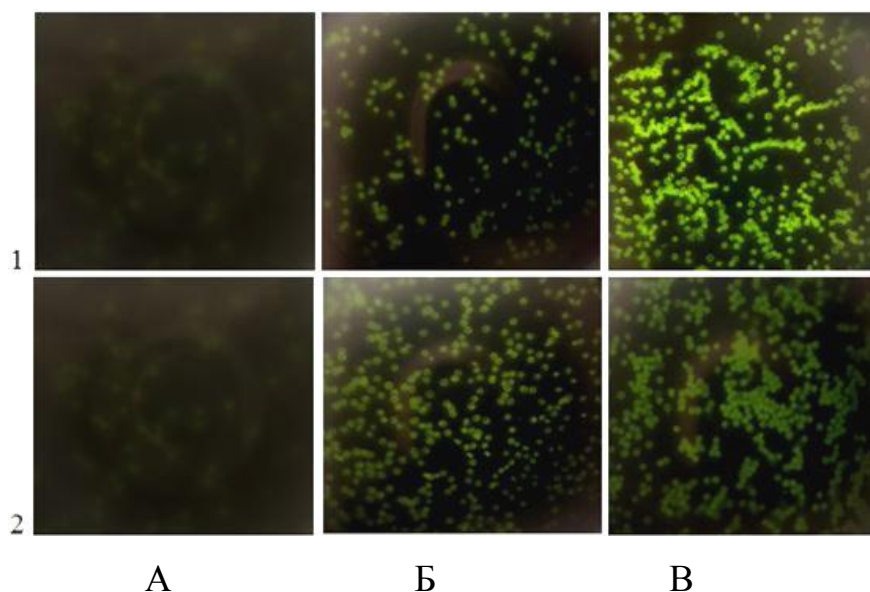


Рисунок 5.4 – Зображення еритроцитів мишей в УФ-випромінювання у експерименті з інкубацією з $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$ (1 – здорової миші; 2 – миші з патологією); 0, 1, 90 хвилин інкубації (відповідно А, Б, В)

У порівнянні з експериментом, представленим на рисунку 5.3, отриманий результат дозволяє зробити наступний висновок: еритроцити миші більш проникнені щодо часток $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}^*\text{APTES}^*\text{Rh-B}$, ніж еритроцити людини, що виявляється у більшій швидкості флуоресцентного забарвлення у процесі інкубації.

Слід особливо відмітити, що зображення еритроцитів миші здорової (рис. 5.4 1) і миші з патологією (рис. 5.4 2) мають відмінності за інтенсивністю забарвлення, що свідчить про залежність швидкості проникнення отриманих нами наночасток від біохімічного складу еритроцитарних мембран. Це спостереження підтверджується відомими фактами про те, що еритроцити людини і миші відрізняються наявністю деяких мембранних білків і про те, що розвиток пухлин призводить до суттєвих змін процесу еритропоезу [112-114].

Отже, вперше було отримано флуоресцентні наночастки, які містять комплексні сполуки та ренію(III). Для твердих наночасток показано біосумісність з еритроцитами і залежність поглинання від концентрації: із

збільшенням концентрації наночастинок процес накопичення флуоресцентної речовини відбувається більш інтенсивно. Було виявлено, що морфологічні форми еритроцитів у цьому експерименті практично не змінюються, що свідчить про не токсичність новосинтезованих наночастинок.

5.2. Дослідження цитотоксичності наночастинок цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою Re/Pt на нормальних та онкологічних клітинах

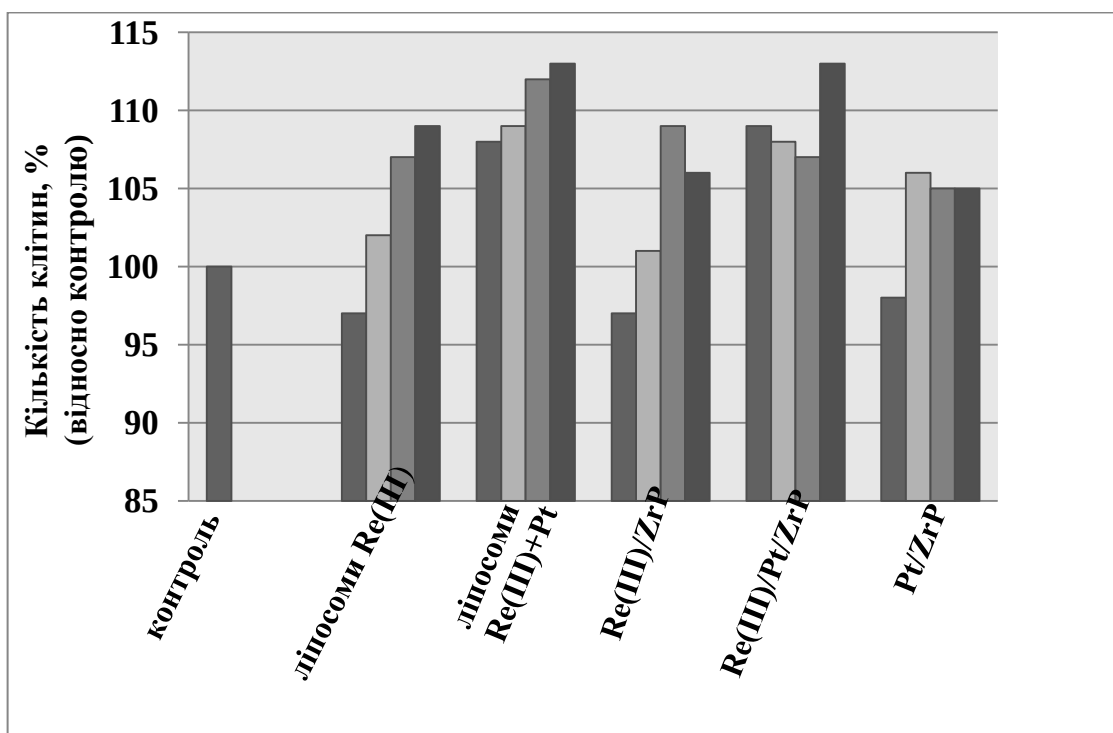
МТТ-тест має ряд переваг при визначенні токсичності. Основними перевагами є швидкість та точність результатів. Окрім того, безсумнівною перевагою є гуманність методу визначення токсичності в порівнянні із дослідженнями, проведеними на живих тваринах [116].

Принцип дії МТТ-тесту базується на здатності життєздатних клітин перетворювати барвник МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразоліум бромід) у нерозчинну речовину – формазан, що має вигляд синіх кристалів. Якщо клітина життєздатна, вона буде пронизана кристалами формазану, натомість, якщо клітина не життєздатна – кристали не утворюються [117].

Враховуючи те, що одним із найбільш розповсюджених видів раку є рак яєчок та передміхурової залози, нами було досліджено отримані наносистеми на предмет цитотоксичної дії на нормальних та онкологічних лініях таких клітин.

На діаграмі 1 приведено результати аналізу цитотоксичності досліджуваних систем на нормальних клітинах тестикул поросят (normal Swine Testicle cells). Враховуючи перспективність використання ліпосомної форми комплексних сполук диренію(III) та цис-платину в наночастках цирконій гідрофосфату, саме ці наносистеми були обрані для порівняння. Як показано на діаграмі, найбільш концентровані розчини викликають незначне зниження кількості клітин зі 100% до 98%, що є незначним показником і свідчить про біосумісність усіх аналізованих систем [118]. Із розбавленням досліджуваних

розчинів життєздатність клітин збільшується, особливо для системи Re(III)/Pt в ліпосомній формі та в наночастках цирконій гідрогенфосфату.



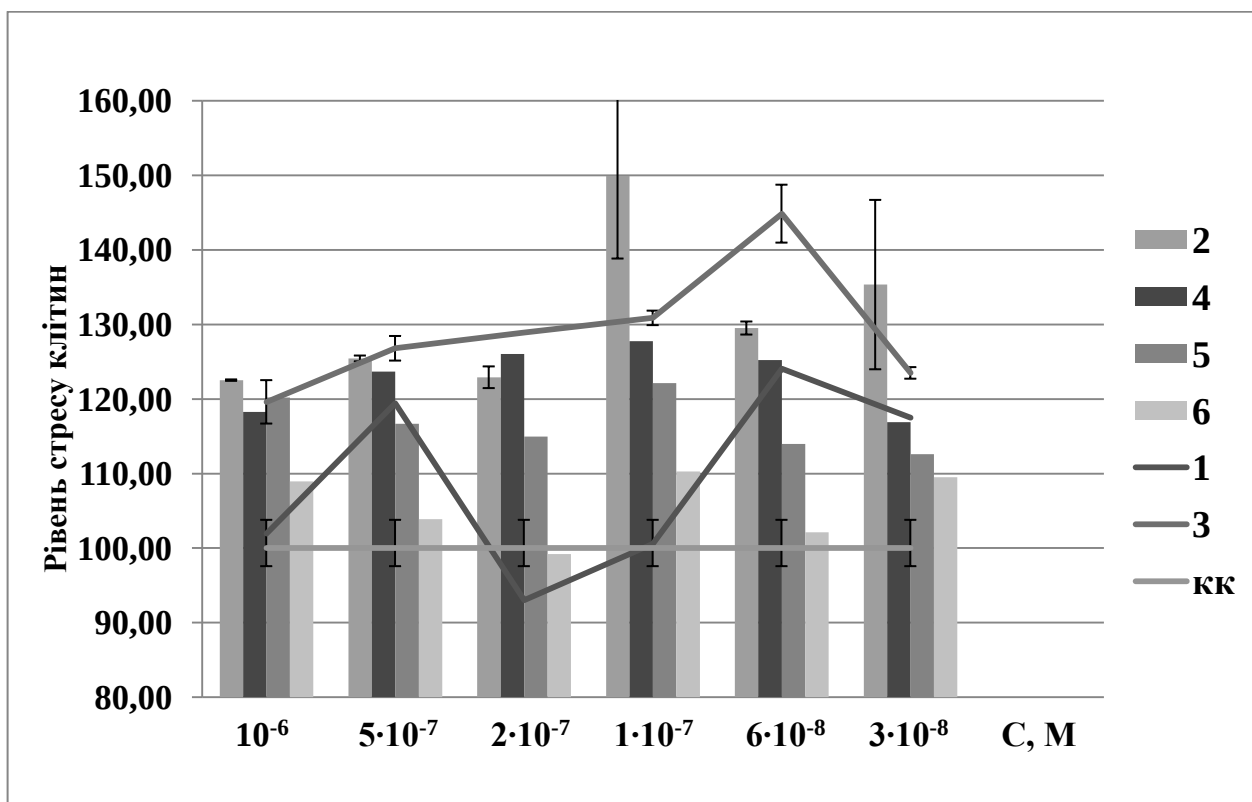
Діаграма 5.5 – Життєздатність нормальних клітин під дією розчинів наночасток різних концентрацій (зниження концентрації зліва на право для кожного із зразків)

Аналіз цитотоксичності наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) проводили також на онкологічних клітинах передміхурової залози людини лінії LNCaP.

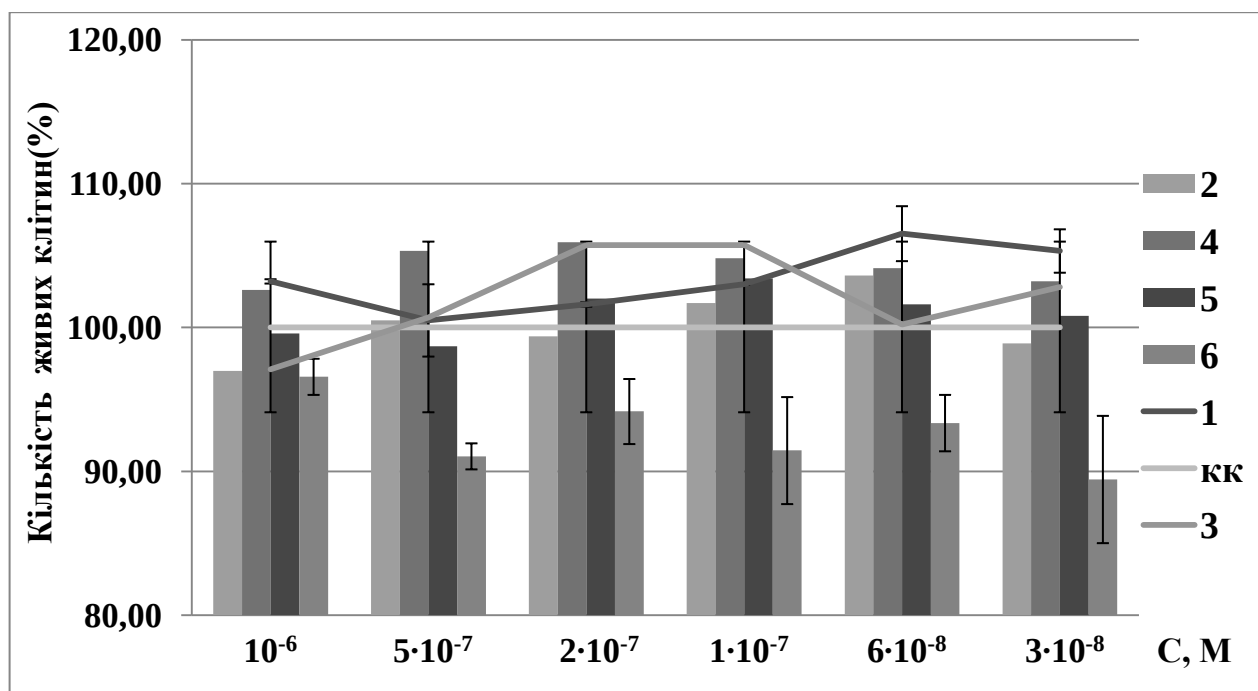
Враховуючи данні попередніх досліджень, найбільшу біологічну активність проявляють цис-тетрахлороди- μ -півалат диренію(III) [109] та дихлоротетра- μ -ізобутират диренію(III) [110]. Тому для подальших біологічних досліджень нами було обрано системи цис-Re₂(C(CH₃)₃COO)₂Cl₄·2DMCO/ZrP та Re₂(i-C₃H₇COO)₄Cl₂/ZrP у мольному співвідношенні 1/5 та 1/30 та системи Re(III)/Pt/ZrP у мольному співвідношенні 4/1/20.

Клітинний стрес – це пошкодження цілісності та життєздатності клітини під дією певних факторів. Як показано на діаграмі, найбільший клітинний стрес

викликають зразок 1 та 2, при чому вплив цих зразків на клітину збільшується зі зменшенням концентрації наночастинок в розчині. Така реакція клітин може в подальшому призводити до повної їх гибелі. Тому наступним кроком в дослідженні був аналіз життєздатності клітин, тобто підрахунок залишку живих клітин після обробки наночастками.



Діаграма 5.6 – Рівень стресу онкологічних клітин передміхурової залози людини (LNCaP) під дією розчинів наночастинок різних концентрацій, де: 1 – цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ 1/5; 2 – цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ 1/30; 3 – цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/$ цис-Pt/ZrP 4/1/20; 4 – $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5; 5 – $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/30; 6 – $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{цис-Pt}/\text{ZrP}$ 4/1/20; кк – контроль клітин



Діаграма 5.7 – Життєздатність клітин передміхурової залози людини (LNCaP) під дією розчинів наночастинок різних концентрацій, де: 1 – цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ 1/5; 2 – цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ 1/30; 3 – цис- $\text{Re}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/$ цис- Pt/ZrP 4/1/20; 4 – $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5; 5 – $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/30; 6 – $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2/\text{цис-Pt}/\text{ZrP}$ 4/1/20; кк – контроль клітин

Виходячи з отриманих даних, найбільшу цитотоксичність проявляє система дихлоротетра- μ -ізобутират диренію(III) у мольних співвідношеннях речовина/ZrP 1/5 та 1/30 та у комбінації із цис-платином (зразки 4, 5, 6), при чому ця дія збільшується при зменшенні концентрації розчину. Щодо зразків 1, 2, 3 можна зробити висновок, що обраного часу інкубації клітин з діючою речовиною для цих зразків було недостатньо для виявлення цитотоксичних властивостей, однак високий рівень стресу клітин вказує на перспективність подальших досліджень з корекцією часу інкубації та робочих концентрацій.

Можна зробити висновок, що кисле внутріклітинне середовище онкологічних клітин провокує вихід діючої речовини з наночастинок, що викликає стрес і навіть загибель онкологічних клітин, на відміну від

середовища здорових клітин, життєздатність яких під дією досліджуваних наночастинок не змінюється.

5.3. Висновки до розділу

Дані, описані у розділі, вказують на успішність процесу інтеркаляції, враховуючи біологічну інертність цирконій гідрогенфосфату. Показано проникну здатність отриманих матеріалів до живої клітини. Крім того, отримані наночастки проявляють активну протипухлинну дію на онкологічних клітинах передміхурової залози людини, одночасно проявляючи біосумісність із здоровими клітинами тестикул поросят. Найбільшу протипухлинну активність проявили наночастки, навантажені цис-тетрахлороди- μ -півалатами та дихлоротетра- μ -ізобутиратами диренію(III) за наявності цис-платину. Важливим є те, що із зменшенням концентрації речовини протипухлинний ефект проявлявся сильніше, що дає змогу стверджувати про можливість використання цих речовин майже в гомеопатичних дозах. Таке припущення вигідно відрізняє отримані наночастки.

ВИСНОВКИ:

1. У ході виконання роботи досліджено особливості процесу інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) загальної формули цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ (де $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$) транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ (де $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$), $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ (де $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$), $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ (де $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$) у θ -цирконій гідрофосфат у співвідношенні комплексна сполука диренію(III)/ZrP 1/5 та 1/30, а також системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин(4/1)/ZrP. Загалом було отримано 32 нових продукти інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/ZrP та 8 продуктів інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/ZrP. Встановлено залежність перебігу процесу інтеркаляції від структурного типу комплексної сполуки диренію(III).
2. За використання методів рентгенівської порошкової дифракції, електронної абсорбційної спектроскопії, ІЧ-спектроскопії, скануючої електронної мікроскопії, трансмісійної електронної мікроскопії, диференційного термічного аналізу, енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії та методу електрофоретичного розсіяння світла була доведена інтеркаляція комплексних сполук диренію(III) у міжшаровий простір наночасток ZrP. Встановлено, що інтеркаляція відбувається за рахунок координації фосфатних груп ZrP до кластерного фрагменту Re-Re з утворенням суміші продуктів цієї реакції. Також було доведено, що координація комплексної сполуки відбувається не лише у міжшаровому просторі ZrP, але й на поверхні наночасток.
3. Показано, що структурний тип комплексної сполуки диренію(III) впливає на розмір наночасток. Так, найбільший розмір мають наночастки, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III), що пов'язано з ланцюжковою будовою інтеркальованої сполуки. Розмір наночасток зменшується у системі комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/ZrP.

4. Встановлено, що відсоток включення комплексної сполуки диренію(III) у шари ZrP складає 10-39% у залежності від структурного типу вихідної сполуки та мольного співвідношення речовина / ZrP.
5. З'ясовано, що основною умовою вивільнення комплексної сполуки з наночасток є значення рН та склад середовища. Контроль за швидкістю вивільнення комплексної сполуки диренію(III) з наночасток ZrP показав, що речовина у повній мірі вивільнюється у середовищі, яке моделює середовище пухлини.
6. Біологічні дослідження отриманих наносистем показали їх біосумісність та проникну здатність до живої клітини, а також нефропротекторну активність. Отримані наночастки проявили токсичність до онкологічних клітин лінії LNCaP. Найбільший протипухлинний ефект було показано для системи дихлоротетра- μ -ізобутирату та цис-тетрахлороди- μ -півалату диренію(III)/цис-платин/ZrP. Цей ефект було виявлено при малих концентраціях, що вказує на можливість застосування біологічно активної речовини в гомеопатичних дозах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pauling, L. The nature of the chemical bond / L. Pauling. – New York: Cornell University Press, 1960. – 403 p.
2. Cotton, F. A. Partly staggered quadruple bond in tetrabromobis(1-diphenylphosphino-2-diphenylarsinoethane)dimolybdenum(II) / F. A. Cotton, P. E. Fanwick, J. W. Fitch [et al] // J. Am. Chem. Soc. – 1979. – Vol. 100. – P. 1752-1757.
3. Collins, D. M. Some reactions of the octahalodirhenate(III) ions. Further study of the tetrakis(pivalato)dirhenium dihalides / D. M. Collins, F. A. Cotton, L. D. Gage // Inorg. Chem. – 1979. – Vol. 18. – P. 1712-1715.
4. Collins, D. M. Bonding implications of resistance of dimolybdenum(II) to attach axial ligands – structures of 2 polypyrazolylborate complexes / D. M. Collins, F. A. Cotton, C. A. Murillo // Inorg. Chem. – 1976. – Vol. 15. – P. 1861-1866.
5. Katovic, V. Exceedingly short quadruple bond involving tungsten and enigma of heteronuclear metal-metal bonds with multiple bond character / V. Katovic, R. E. McCarley // J. Am. Chem. Soc. – 1978. – Vol. 100. – P. 5586-5587.
6. Cotton, F. A. Triad of homologous, air-stable compounds containing short, quadruple bonds between metal atoms of group-6 / F. A. Cotton, P. E. Fanwick, R. H. Niswander, J. C. Sekutowski // J. Am. Chem. Soc. – 1978. – Vol. 100, № 15. – P. 4725-4732.
7. Cotton, F. A. Crystalline chromium carboxylate with a supershort Cr–Cr bond / F. A. Cotton, E. A. Hillard, C. A. Murillo, H. C. Zhou // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 122. – P. 416-417.
8. Dubicki, L. Metal-metal bond in binuclear rhodium(II) acetate monohydrate / L. Dubicki, R. L. Martin // Inorg. Chem. – 1970. – Vol. 9, №3. – P. 673-675.
9. Cotton, F. A. Multiple Chromium(II)–Chromium(II) and Rhodium(II)–Rhodium(II) bonds / F. A. Cotton, B. G. DeBoer, M. D. LaPrade // J. Amer. Chem. Soc. – 1970. – Vol. 92. – P. 2926-2927.

- 10.Штеменко, А. В. Синтез и свойства биядерных галогенокарбоксилатов рения(III) / А. В. Штеменко, А. С. Котельникова, Б. А. Бовыкин, И. Ф. Голованева // Журн. неорган. химии. – 1986. – Т. 31, № 2. – С.399-405.
- 11.Shtemenko, A. V. Chemistry of binuclear Rhenium Clusters / A. V. Shtemenko, B. A. Bovykin // Rhenium and Rhenium Alloys. – Pensilvania : TMS publication, 1997. – P. 189-197.
12. Barder, T. J. Tetrabutylammonium octachlorodirhenate(III) / T. J. Barder, R. A. Walton, F. A. Cotton, G. L. Powell // Inorg. Synth. – 1985. – Vol. 23. – P. 116-118.
- 13.Штеменко, А. В. Димерные глогенидкарбоксилаты со связью металл-металл повышенной кратности / А. В. Штеменко, И. Ф. Голованева, А. С. Котельникова, Т.В. Мисаилова // Жернал неорг.хим. – 1980. – Т. 25, № 5. – С. 1266-1269.
- 14.Yang, C. The preparation and ion-exchange properties of zirconium sulphophosphonates / C. Yang, A. Clearfield // Reactive Polymers, Ion Exchangers, Sorbents. – 1987. – Vol. 5, № 1. – P. 13-21.
- 15.Штеменко, А. В. Тетрагалогенодиацетатные комплексы Re_2^{6+} транс-конфигурации / А. В. Штеменко, Ш. А. Багиров, А. С. Котельникова [и др.] // Жернал неорг.хим. – 1981. – Т. 26, № 1. – С.111-114.
- 16.Cotton, F. A. Some new types of quadruply bonded dirhenium compounds containing bridging carboxylato groups / F. A. Cotton, L. D. Gage, C. E. Rice // Inorganic Chemistry. – 1979. – Vol. 18, № 4. – P. 1138-1142.
- 17.Сліпкань, А. В. Наночастки цирконій гідрофосфату, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) / А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2018. – № 2. – С. 39-45.
18. Козьмин, П. А. Строение кристаллов соединения $\text{Re}_2\text{Cl}_3(\text{HCOO})_3$ / П. А. Козьмин, М. Д. Суражская, Т. Б. Ларина // Координационная химия. – 1980. – Т. 6, № 6. – С. 963-966.

19. Козьмин, П. А. Кристаллическая структура $\text{Re}_2\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{COO}(\text{H}))_2(\text{H}_2\text{O})_2$ с димерным строением комплекса / П. А. Козьмин, М. Д. Суражская, В. Г. Кузнецов // Журн. структ. химии. – 1970. – Т. 11, № 2. – С. 313-317.
20. Козьмин, П. А. Атомное строение кристаллов соединения $\text{Re}_2\text{Br}_4(\text{CH}_3\text{COO})_2$ / П. А. Козьмин, М. Д. Суражская, Т. Б. Ларина // Журнал Неорг. Хим. – 1981. – Т. 26, № 1. – С. 107-110.
21. Козьмин, П. А. Строение кристаллов соединения $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{Cl}_2$ / Козьмин П. А., Суражская М. Д., Ларина Т. Б. [и др.] // Координационная химия. – 1980. – Т. 6, № 8. – С. 1256-1258.
22. Бовыкин, Б. А. Влияние биядерного комплекса рения на проводимость бислойной липидной мембраны для ионов щелочных металлов / Б. А. Бовыкин, А. В. Штеменко, Т. В. Сытник, Э. В. Часова // Укр. Биохим. Журнал. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 107-111.
23. Козьмин П. А. Синтез и атомная структура кристаллов соединения $\text{Cs}_2[\text{Re}_2(\text{HPO}_4)_4](\text{H}_3\text{PO}_4)_2$ / П. А. Козьмин, М. Д. Суражская, Т. Б. Ларина // Физ. химия. – 1984. – № 5. – С. 929-933.
24. Столяренко, В. Г. Дифосфаты дирения(III). Синтез и спектральные характеристики / В. Г. Столяренко, Е. В. Курячая, А. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2004. – № 3. – С. 30-33.
25. Mjos, K. D. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry / K. D. Mjos, C. Orvig // Chemistry Review. – 2014. – Vol. 114, № 8. – P. 4540-4563.
26. Штеменко, Н. И. Изучение влияния комплексов рения с органическими лигандами на кислотную резистентность эритроцитов человека / Н. И. Штеменко, И. В. Пирожкова-Паталах, А. В. Штеменко, А. А. Голиченко // Укр. Биохим. журнал. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 77-81.
27. Pirozhkova-Patalah, I. V. Influence of цис-[$\text{Re}_2\text{GABA}_2\text{Cl}_4$] Cl_2 on the antioxidant defense system parameters of normal human blood / I. V. Pirozhkova-Patalah, N. I. Shtemenko // Biochemistry. – 2001. – Vol. 66, № 7. – P. 721-724.

28. Shtemenko, N. Dichlorotetra- μ -Isobutyratodirhenium (III): enhancement of cisplatin action and RBC-stabilizing properties / N. Shtemenko, P. Collery, A. Shtemenko // *Anticancer Research*. – 2007. – Vol. 27. – P. 2487-2492.
29. Shalimov, S. A. Treatment of belly cavity tumors / S. A. Shalimov, L. V. Keysevich, A. A. Litvinenko. – Kiev: Ukraine Press, 1998. – 256 p.
30. Leus, I. Investigation of antioxidant properties of the cluster rhenium compound in the model of tumor growth / I. Leus, P. Collery, E. Zabitskaya [et al] // *Metal Ions in Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 10. – P. 399-402.
31. Rao, G. C. Advances in nanoparticulate drug delivery systems // G. C. Rao, S. M. Kumar, N. Mathivanan // *Indian Drugs*. – 2004. – Vol. 41. – P. 389-395.
32. Ferrari, M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges / M. Ferrari // *Nat. Rev. Cancer*. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 161-171.
33. Davis, M. E. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer / M. E. Davis, Z. Chen, D. M. Shin // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2008. – Vol. 7. – P. 771-782.
34. Садегифар, Х. Производство наноцеллюлозных носителей лекарственных средств иранскими и американскими исследователями / Х. Садегифар // *BioMacromolecule*. – 2012. – № 12. – С. 575.
35. Lin, W. Nanoparticles in medicine / W. Lin // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115. – P. 10407-10409.
36. Peanparkdee, M. Microencapsulation: a review of applications in the food and pharmaceutical industries / M. Peanparkdee, S. Iwamoto, R. Yamauchi [et al] // *Reviews in Agricultural Science*. – 2016. – Vol. 4. – P. 56-65.
37. Samykutty, A. Isolation, identification, and characterization of novel nanovesicles / A. Samykutty // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 7, № 27. – P. 41346-41362.
38. Пат. на изобретение RU 02/00194 Россия. Композиции полимерных мицелл / Ж. К. Леру, А. С. Бенахмед (Россия); Лабофарм, Инк.- № 2308943; Заявл 28.06.2001; Оpubл. 27.10.2007.-Бюл. № 25.

- 39.Wakaskar, R. Polymeric micelles and their properties / R. Wakaskar // Journal of Nanomedicine & Nanotechnology. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P.349-341.
- 40.Bibi, S. Trigger release liposome systems: local and remote controlled delivery / S. Bibi, E. Lattmann, R. Afzal [et al] // Journal Microencapsulation. – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 262-276.
- 41.Tomaro-Duchesneau, C. Microencapsulation for the therapeutic delivery of drugs, live mammalian and bacterial cells, and other biopharmaceutics: current status and future directions / C. Tomaro-Duchesneau, S. Saha, M. Malhotra [et al] // Journal Pharmaceutics. – 2013. – Vol. 20. – P. 1-19.
- 42.Кобринский, Г. Липосомы в медицине / Г. Кобринский // Наука и жизнь. – 1988. – № 6. – С. 23-30.
- 43.Allen, T. M. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications / T. M. Allen, P. R. Cullis // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2013. – Vol. 65. – P. 36-48.
- 44.Zhihao, H. Cypate-mediated thermosensitive nanoliposome for tumor imaging and photothermal triggered drug release / H. Zhihao, L. Liwei, M. Yi [et al] // J. Biophotonics. – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. 1607-1616.
- 45.Saxena, V. Zirconium phosphate nanoplatelets: a biocompatible nanomaterial for drug delivery to cancer / V. Saxena, A. Diaz, A. Clearfield [et al] // Nanoscale. – 2013. – Vol. 5. – P. 23-28.
- 46.Gan, C. S. Glucose-based novel gemini surfactants: surface activities, aggregation properties and a preliminary study as nanocarrier for resveratrol / C. S. Cai, K. L. Cai, X. L. Qu [et al] // Journal Of Molecular Liquids. – 2019. – Vol. 283. – P. 781-787.
- 47.Liu, X. H. Preparation and evaluation of novel octylmethoxycinnamate-loaded solid lipid nanoparticles // X. H. Liu, X. Z. Liang, X. Fang [et al] // International Journal Of Cosmetic Science. – 2019. – Vol. 97, №4. – P. 446-453.

- 48.Jain, S. New perspectives on herbal nanomedicine / S. Jain, A. Jain, V. Jain [et al] // Polymers for pharmaceutical technologies. – 2015. – Vol. 1. – P. 215-236.
- 49.Han, S. B. Physical characterization and in vitro skin permeation of solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of quercetin // S. B. Han, S. S. Kwon, Y. M. Jeong [et al] // International Journal Of Cosmetic Science. – 2018. – Vol. 36, № 6. – P. 588-597.
- 50.Kozmin, P. A. Crystal structure of $\text{Re}_2\text{Cl}_4[\text{CH}_3\text{COO}(\text{H})]_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ with a dimeric complex ion / P. A. Kozmin, M. D. Surazhskaya, V. G. Kuznetsov // J.Str.Chem. – 1970. – Vol. 11, № 2. – P. 291-294.
- 51.Thatipamula, R. P. Formulation and in vitro characterization of domperidone loaded solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers / R. P. Thatipamula, C. R. Palem, R. Gannu [et al] // Daru-Journal Of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 23-32.
- 52.Koteja, A. The nature of interactions and UV-induced response within – zirconium phosphate intercalation compounds with azobenzenes / A. Koteja, J. Matusik, K. Lubarda-Durnas [et al] // Materials. – 2019. – Vol. 12, № 9. – P. 1436-1441.
- 53.Shimomura, O. Release behavior of benzimidazole-intercalated alpha-zirconium phosphate as a latent thermal initiator in the reaction of epoxy resin / O. Shimomura, S. Sasaki, K. Kume [et al] // Catalysts. – 2019. – Vol. 9, №1. – P. 1-13.
- 54.Ueoka, H. Immobilization of anti-inflammatory drug on exfoliated alpha-zirconium phosphate as a pH-responsive carrier / H. Ueoka, O. Shimomura, M. Pica, A. Donnadio // Colloid and interface science communications. – 2019. – Vol. 28. – P. 29-33.
- 55.Clearfield, A. The preparation of crystalline zirconium phosphate and some observations on its ion exchange behavior / A. Clearfield, J. A. Stynes // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1964. – Vol. 26. – P. 117-129.

- 56.Marti, A. A. Direct ion exchange of tris(2,2'-bipyridine) ruthenium(II) into an α -zirconium phosphate framework / A. A. Marti, J. L. Colon // Inorg. Chem. – 2003. – Vol. 42. – P. 2830-2832.
- 57.Clearfield, A. New crystalline phases of zirconium phosphate possessing ion-exchange properties / A. Clearfield, R. H. Blessing, J. A. Stynes // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1968. – Vol. 30. – P. 2249-2258.
- 58.Diaz, A. Nanoencapsulation of insulin into zirconium phosphate for oral delivery applications / A. Diaz, A. David, R. Perez [et al] // Biomacromolecules. – 2014. – Vol. 11. – P. 2465-2470.
- 59.Sanchez, C. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites / C. Sanchez, B. Julian, P. Belleville, M. Popall. // J. Mater.Chem. – 2005. – Vol. 15. – P. 3559-3566.
- 60.Dzyazko, Y. S. Polymer ion-exchangers modified with zirconium hydrophosphate for removal of Cd^{2+} ions from diluted solutions / Y. S. Dzyazko, L. N. Ponomaryova, Y. M. Volfkovich [et al] // Separation Science and Technology. – 2013. – Vol. 48. – P. 2140-2149.
- 61.Дзязько, Ю. С. Органо-неорганический ионит, содержащий гидрофосфат циркония, для извлечения соединений урана(VI) из водных растворов // Ю. С. Дзязько, Н. А. Перлова, О. В. Перлова и др. // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 119-132.
- 62.Diaz, A. Direct intercalation of cisplatin into zirconium phosphate nanoplatelets for potential cancer nanotherapy / A. Diaz, L. Millie, J. Perez [et al] // Nanoscale. – 2014. – Vol. 12. – P. 65-69.
- 63.Clearfield, A. Organically pillared microporous zirconium phosphonates / A. Clearfield, Z. Wang // J. Chem. Soc. – 2002. – P. 2937-2947.
- 64.Mariano, D. D. investigation on structural, morphological and relaxometric properties of lamellar ZrP modified with long chain amine / D. D. Mariano, D. D. Freitas, L. C. Mendes // American Journal Of Materials. – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 1-8.

65. Altshuler, H. Nicotinic acid in nanocontainers. Encapsulation and release from ion exchangers / H. Altshuler, E. Ostapova, O. Altshuler [et al] // *Admet and dmpk*. – 2019. – Vol. 7, №1. – P. 76-87.
66. Yamamoto, S. Evaluation of the Ca ion release, pH and surface apatite formation of a prototype tricalcium silicate cement / S. Yamamoto, L. Han, Y. Noiri [et al] // *International endodontic journal*. – 2019. – Vol. 50. – P. 73-82.
67. Barder, T. J. Tetrabutylammonium octachlorodirhenate(III) / T. J. Barder, R. A. Walton, F. A. Cotton, G. L. Powell // *Inorg. Synth.* – 1985. – Vol. 23. – P. 116-118.
68. Cotton, F. A. Some reactions of the octachlorodirhenate(III) ions. II. Preparations and properties of tetracarboxylato compounds / F. A. Cotton, C. Oldham, W. R. Robinson // *Inorg. Chem.* – 1966. – Vol. 5, № 10. – P. 1798-1804.
69. Рапопорт, Ф. М. Лабораторные методы получения чистых газов / Ф. М. Рапопорт, А. А. Ильинская. – М.: Госхимиздат, 1963. – 420 с.
70. Вайсбергер, Д. Органические растворители / Д. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Д. Риддик, Э. Тупс. – М.: Изд. ИЛ, 1958. – 518 с.
71. Kokubo, T. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? / T. Kokubo, H. Takadama // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27, № 15. – P. 2907-2915.
72. Prokopowicz, M. Bioactive silica-based drug delivery systems containing doxorubicin hydrochloride: In vitro studies / M. Prokopowicz, J. Zeglinski, A. Gandhi [et al] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2012. – Vol. 93. – P. 249-259.
73. Alessandro, S. Malaria pigment accelerates MTT - formazan exocytosis in human endothelial cells / S. Alessandro, Y. Corbett, S. Parapini [et al] // *Parasitology*. – 2019. – Vol. 146, № 3. – P. 399-406.
74. Егорова, Д. Е. Изучение процессов гидролиза биядерных кластерных соединений рения(III) различных структурных типов. / Д. Е. Егорова,

- О. В. Берзенина, В. Г. Столяренко, А. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2007. – № 1. – С.27-31.
- 75.Shtemenko, A. V. Synthesis and X-ray crystal structure of the dirhenium complex $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)_4\text{Cl}_2$ and its interactions with the DNA purine nucleobases / A. V. Shtemenko, H. T. Chifotides, D. E. Yegorova [et al] // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2015. – Vol. 153. – P. 114-120.
- 76.Backov, R. Assembly of partially oxidized tetrathiafulvalene in layered phosphates. Formation of conducting organic-inorganic hybrids by intercalation / R. Backov, B. Bonnet, D. J. Jones, J. Roziere // Chem. Mater. – 1997. – Vol. 9, № 8. – P. 1812-1818.
- 77.Shtemenko, N. I. Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III) / N. I. Shtemenko, H. T. Chifotides, K. V. Domasevitch // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2013. – Vol. 129. – P. 127-134.
- 78.Штеменко, А. В. Строение и спектральные характеристики соединения $(\text{NH}_4)_2[\text{Re}_2(\text{HPO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ / А. В. Штеменко, В. Г. Столяренко, К. В. Домасевич // Журн.неорг.химии. – 2006. – № 3. – С.1092-1097.
- 79.Сліпкань, А. В. Дослідження процесів інтеркаляції біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) cis-конфігурації у шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату / А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т. 5-6, №109. – С. 20-25.
- 80.Сліпкань, А. В. Шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ / А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т. 3, № 107. – С. 21-25.
- 81.Yu, J. Direct growth of layered intercalation compounds via single step one-pot in situ synthesis / J. Yu, L. Xiang, B. R. Martin [et al] // Chem. Commun. – 2015. – Vol. 51. – P. 11398-11400.

82. Troup, J. M. On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates. 20. Refinement of the crystal structure of α -zirconium phosphate / J. M. Troup, A. Clearfield // *Inorg. Chem.* – 1977. – Vol. 16, № 12. – P. 3311-3314.
83. Сліпкань, А. В. Наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для дигалогенотетра- μ -карбоксилатів диренію(III) / А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // *Український хімічний журнал.* – 2017. – Т. 83, № 7-8. – С. 35-41.
84. Horsley, S. E. The infrared and Raman spectra of azirconium phosphate / S. E. Horsley, D. V. Nowell, D. T. Stewart // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy.* – 1974. – Vol. 30, № 2. – P. 535-541.
85. Casanas-Montes, B. Molybdocene dichloride intercalation into zirconium phosphate nanoparticles / B. Casanas-Montes, A. Diaz, C. Barbosa [et al] // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2015. – Vol. 791. – P. 34-40.
86. Coquelin, L. Towards the use of deep generative models for the characterization in size of aggregated TiO_2 nanoparticles measured by Scanning Electron Microscopy (SEM) / L. Coquelin, N. Fischer, N. Feltin [et al] // *Materials Research Express.* – 2019. – Vol. 6, № 8 – P. 1-10.
87. Slipkan, A. Aggregation properties of some zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes / A. Slipkan, N. Shtemenko, R. Bray [et al] // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii.* – 2018. – № 6. – P. 39-45.
88. Mejia, A. F. Pickering emulsions stabilized by amphiphilic nano-sheets / A. F. Mejia, A. Diaz, S. Pullela [et al] // *Cheng Soft Matter.* – 2012. – Vol. 8, № 40. – P. 10245-10253.
89. Mosby, B. M. Surface functionalization of zirconium phosphate nanoplatelets for the design of polymer fillers // B. M. Mosby, A. Diaz, V. Bakhmutov, A. Clearfield // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2014. – Vol. 6. – P. 585-592.
90. Shtansky, D. V. Characterization of nanostructured multiphase Ti-Al-B-N Thin films with extremely small grain size / D. V. Shtansky, K. Kaneko, Y. Ikuhara, E. Levashov. // *A. Surf. Coat. Technol.* – 2001. – Vol. 148, № 2-3. – P. 148-206.

- 91.Hotze, E. M. Nanoparticle aggregation: challenges to understanding transport and reactivity in the environment / E. M. Hotze, T. Phenrat, G. V. Lowry. // Journal of Environmental Quality. – 2010. – Vol. 39, № 6. – P. 1909-1924.
- 92.Handy, R. D. The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles / R. D. Handy, F. Kammer, J. R. Lead [et al] // Ecotoxicology. – 2008. – Vol. 17. – P. 287-314.
- 93.Lowry, G. V. Environmental occurrences, behavior, fate and ecological effects of nanomaterials / G. V. Lowry, E. M. Hotze, E. S. Bernhardt [et al] // J. Environ. Qual. – 2010. – Vol. 39. – P. 1867-1874.
- 94.Rosicka, D. Changes in the nanoparticle aggregation rate due to the additional effect of electrostatic and magnetic forces on mass transport coefficients / D. Rosicka, J. Sembera // Nanoscale Res Lett. – 2013. – Vol. 1, № 8. – P. 20-29.
- 95.Alzoubi F. Y. Characterization and aggregation of silver nanoparticles dispersed in an aqueous solution / F. Y. Alzoubi, S. A. Abu Bidier // Chinese journal of physics. – 2013. – Vol. 51, № 2. – P. 378-387.
- 96.Prajapati, S. T. Nanoemulsion based intranasal delivery of risperidone for nose to brain targeting / S. T. Prajapati, S. P. Pathak, J. H. Thakkar, C. N. Patel // Bulletin Of Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 6-13.
- 97.Штеменко, А. В. Термическое разложение биядерных галогенокарбоксилатов рения(III) / А. В. Штеменко, Б. А. Бовыкин, В. П. Шрам [и др.] // Журнал неорганической химии. – 1985. – Т. 30, № 12. – С. 3085-3089.
- 98.Сліпкань, А. В. Термічні характеристики наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) / А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Український хімічний журнал. – 2019. – Т 85, № 5. – С. 46-53.
- 99.Goldstein, J. Scanning electron microscopy and X-Ray / J. Goldstein, D. E. Newbury, D. C. Joy [et al]. – Microanalysis: Third Edition: Springer US, 2003 – 689 p.

100. Afsar, J. A novel nano perfluoro ionic liquid as an efficient catalyst in the synthesis of chromenes under mild and solvent-free conditions / J. Afsar, A. Khazaei, M. A. Zolfigol // *Iranian Journal of Catalysis*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 37-49.
101. Fayyaz, F. Preparation, characterization and photo-inactivation of cellulose nanocrystals impregnated with meso-tetrakis(4-nitrophenyl)porphyrin / F. Fayyaz, M. Rabbani, R. Rahimi, M. Rassa // *Iranian Chemical Communication*. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 53-62.
102. Clearfield, A. Nature of hydrous zirconia and sulfated hydrous zirconia / A. Clearfield., G. P. D. Serrette, A. H. Khazi-Syed // *Catalysis Today*. – 1994. – Vol. 20, № 2. – P. 295-312.
103. Штеменко, О. В. Синтез біядерних кластерів ренію(III) з амінокислотами / О. В. Штеменко, Б. О. Бовикін, О. В. Кожура // *Український хімічний журнал*. – 1997. – Т. 63, № 11. – С. 35-38.
104. Poineau, F. Octachloro- and octabromoditechnetate(III) and their rhenium(III) congeners / F. Poineau, A. P. Sattelberger, S. D. Conradson [et al] // *Inorganic Chemistry*. – 2008. – Vol. 47, № 6. – P. 1991-1999.
105. Xia, F. Small molecule-assisted exfoliation of layered zirconium phosphate nanoplatelets by ionic liquids / F. Xia, H. Yong, X. Han [et al] // *Nanoscale Research Letters*. – 2016. – Vol. 11. – P. 348-355.
106. Хлороформ. Технічні умови ДСТУ : 20015-88 – [Чинний від 2016-01-01]. – К. Держпромстандарт України, 2016. – IV, 231 с. – (Національний стандарт України).
107. Diaz, A. Zirconium phosphate nano-platelets: a novel platform for drug delivery in cancer therapy / A. Diaz, V. Saxena, J. Gonzalez [et al] // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48, № 12. – P. 1754-1756.
108. Fong, C. W. Cisplatin cyclodextrin complexes as potential free radical chemoradiosensitizers for enhanced cisplatin treatment of cancers: a quantum mechanical study / C. W. Fong // *Macrocycl Chem Journal of Inclusion*

- Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2017. – Vol.89, № 3-4. – P. 343-351.
109. Adalil, F. The effects of thymoquinone against cisplatin-induced neurotoxic rat model / F. Adalil, Y. GonulII, A. Kocak // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 271-278.
110. Li, Z. Liposomes loaded with a dirhenium compound and cisplatin: preparation, properties and improved in vivo anticancer activity / Z. Li, N. I. Shtemenko, D. Y. Yegorova [et al] // *J. Liposome Res.* – 2015. – Vol. 25, №1. – P. 78–87.
111. Shtemenko, N. I. Liposomal forms of rhenium cluster compounds: enhancement of biological activity / N. I. Shtemenko, E. D. Zabitskaya, O. V. Berzenina [et al] // *Chemistry and Biodiversity*. – 2008. – Vol. 5, № 8. – 1660-1667.
112. Pan, D. C. Nanoparticle properties modulate their attachment and effect on carrier red blood cells / D. C. Pan, J. W. Myerson, J. S. Brenner [et al] // *Scientific Reports*. – 2018. – №8. – P.1615-1627.
113. Treuel, L. New views on cellular uptake and trafficking of manufactured nanoparticles / L. Treuel, X. Jiang, U. G. Nienhaus // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2013. – Vol. 82, № 10. – P.1-14.
114. Сліпкань, А. В. Флуоресцентні наночастки навантажені сполуками ренію та їх біосумісність з еритроцитами / А. В. Сліпкань, М. І. Харлова, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // *Вісник Одеського національного університету*. – 2019. – Т 24. – № 2(70). – С. 29-38.
115. Kalita, H. Sonochemically synthesized biocompatible zirconium phosphate nanoparticles for pH sensitive drug delivery application / H. Kalita, B. N. Kumar, S. Konar [et al] // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – Vol. 60. – P. 84-91.
116. Марченко, М. Л. Порівняльна характеристика цитотоксичного впливу сполук важких металів на клітини людини, культовані in vitro /

М. Л. Марченко, Н. О. Безденежных, Ю. Й. Кудрявец // Український журнал з проблем медицини праці. – 2008. – Т. 3, № 15. – С.19-34.

117. Зайков, В. С. Влияние инкапсуляции в альгинатные микросферы на жизнеспособность мезенхимальных стромальных клеток после экспозиции с проникающими криопротекторами / В. С. Зайков, Д. Н. Тарусин, А. Ю. Петренко // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. – Т. 26, №3. – С. 213-220.
118. Shamelashvili, K. L. Changes in oxidative stress intensity in blood of tumor-bearing rats following different modes of administration of rhenium-platinum system / K. L. Shamelashvili, N. I. Shtemenko, I. V. Leus [et al] // Ukr. Biochem. J. – 2016. – Vol. 88, № 4. – P. 29-39.

ДОДАТОК А

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. ректора ДВНЗ «Український державний

медико-біологічний університет»

проф., д.т.н. О.А. Півоваров



_____ 2019 р.

АКТ

використання результатів дисертаційної роботи
 Сліпкань Анастасії Валеріївни «Синтез та властивості наночасток
 цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III)»
 на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
 за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Розроблені у дисертаційній роботі Сліпкань А.В. моделі нанорозмірних
 форм доставки комплексних сполук диренію(III), які створені шляхом
 інтеркаляції у міжшаровий простір неорганічних наночасток цирконій
 гідрофосфату, використовуються у лекційних курсах «Загальна та неорганічна
 хімія» та «Хімія з основами біогеохімії», які викладаються на кафедрі
 неорганічної хімії ДВНЗ УДХТУ та у проведенні наукових досліджень.

В.о. першого проректора,

к.т.н., доц.

Зав. каф. неорганічної

хімії, д.х.н., проф.

О.П. Рижова

О.В. Штеменко

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Сліпкань, А. В.** Шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для $\text{trans-Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т 3. – № 107. – С. 21-25. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

2. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесів інтеркаляції біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) *cis*-конфігурації у шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т 5-6. – № 109. – С. 20-25. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

3. **Сліпкань, А. В.** Наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для дигалогенотетра- μ -карбоксилатів диренію(III) / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Український хімічний журнал. – 2017. – Т 83. – № 7-8. – С. 35-41. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

4. **Сліпкань, А. В.** Наночастки цирконій гідрофосфату, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2018. – № 2. – С. 39-45. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

5. **Slipkan, A.** Aggregation properties of some zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes / **A. Slipkan**, N. Shtemenko, R. Bray, H. Obarska-Pempkowiak, A. Shtemenko // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. – 2018. – №6. – P. 72-76. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

6. **Сліпкань, А. В.** Флуоресцентні наночастки навантажені сполуками ренію та їх біосумісність з еритроцитами / **А. В. Сліпкань**, М. І. Харлова, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // *Вісник Одеського національного університету*. – 2019. – Т 24. – № 2(70). – С. 29-38. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки диренію(III) чотирьох структурних типів, наночасток цирконій гідрогенфосфату, дослідження синтезованих речовин, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Колесова, А. В.** Интеркаляция комплексных соединений дирения(III) в нанослой цирконий гидрофосфата / **А. В. Колесова***, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко // VII Міжнар. наук. техн. конфер. : тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конфер. студ., аспір. Та молод. вчених «Хімія та сучасні технології (м. Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ. – 2015. – С.82. – *заочна участь*.

8. **Слипкань, А. В.** Слоистые наночастицы цирконий гидрофосфата как форма упаковки для $\text{trans-Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$ / **А. В. Слипкань**, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко // *Хімічні проблеми сьогодення* : тези допов. IX Укр. наук. конфер. студ., аспір. і молод. вчених з міжнар. участю (м. Вінниця, 29-30 березня 2016 р.). – Вінниця. – 2016. – С.88. – *заочна участь*.

9. **Сліпкань, А.** Неорганічні шаруваті наночастки як система доставки для комплексних сполук диренію(III) / **А. Сліпкань**, Д. Китова, О. Штеменко // «Львівські хімічні читання – 2017»: тези допов. XVI наук. конфер. (м. Львів, 28-31 травня 2017 р.). – Львів. – 2017. – С. У9. – *усна доповідь*.

10. **Сліпкань, А. В.** Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату як форма упаковки для комплексних сполук диренію(III) cis-конфігурації / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // «Хімія та сучасні технології»: тези допов. VIII Міжнар. наук.-техніч. конференція (м. Дніпро, 26-28 квітня 2017 р.). – Дніпро. – 2017. – Т.1. – С.68. – *заочна участь*.

11. Kytova, D. Approaches to targeted cluster rhenium(III) compounds delivery to tumor cells / D. Kytova, **A. Slipkan**, A. Shtemenko // IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100Th anniversary of Fedir Babichev: report of theses. IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100Th anniversary of Fedir Babichev (с. Kyiv, 4-9 june 2017). – Kyiv (Ukraine). – 2017. – P.93. – *заочна участь*.

12. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесів інтеркаляції та вивільнення кластерних сполук ренію(III) до та з наночасток цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // XIII всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2-4 травня 2018 р.). – Харків. – 2018. – Т.1. – С.57. – *заочна участь*.

13. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесу інтеркаляції та швидкості вивільнення комплексних сполук диренію(III) з шаруватих наночасток цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // XX Укр. конф. з неорг. хім. : тези допов. XX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.). – Дніпро, 2018. – С. 132. – *усна доповідь*.

Колесова* – дівоче прізвище Сліпкань А. В.

ДОДАТОК В

Дані методу електрофоретичного розсіювання світла

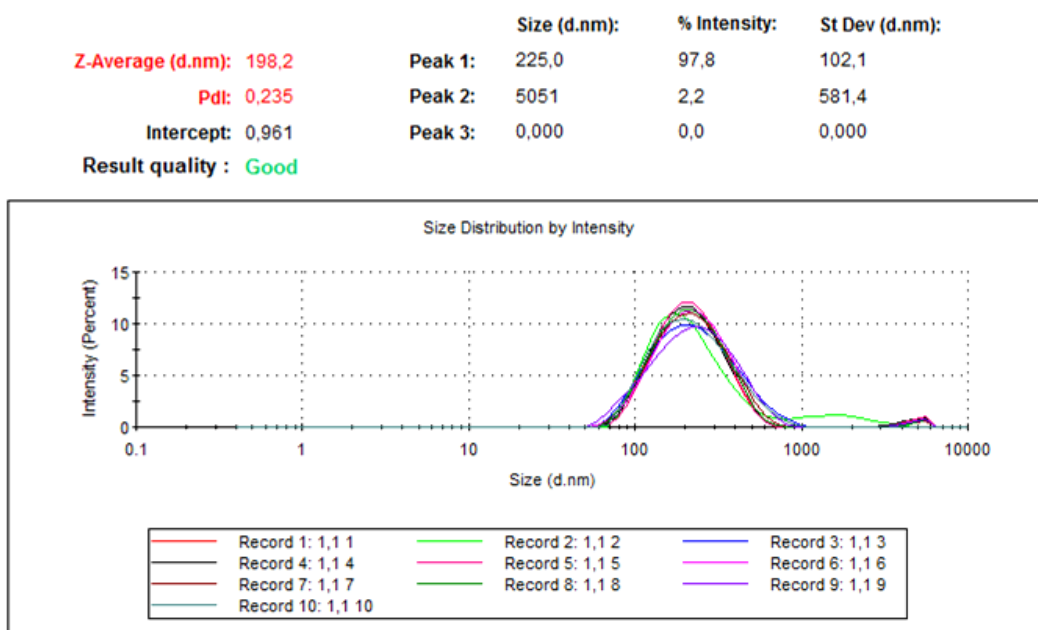


Рис. В. 1 – Спектр розподілення наночасток системи цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO} / \text{ZrP } 1/5$ за розміром

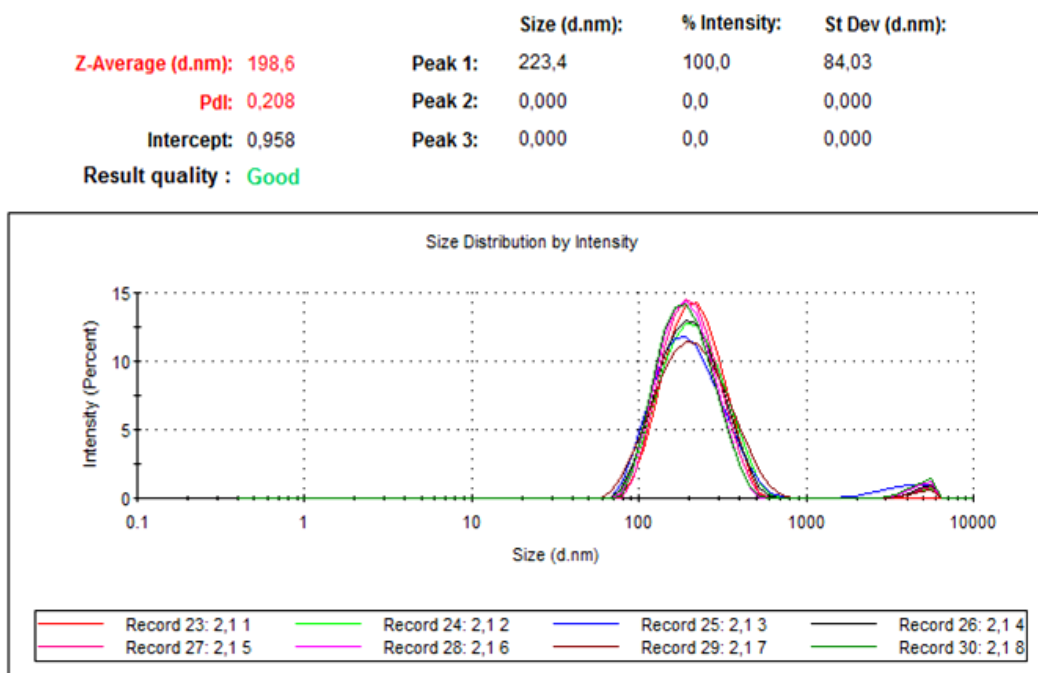


Рис. В. 2 – Спектр розподілення наночасток системи транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 / \text{ZrP } 1/5$ за розміром

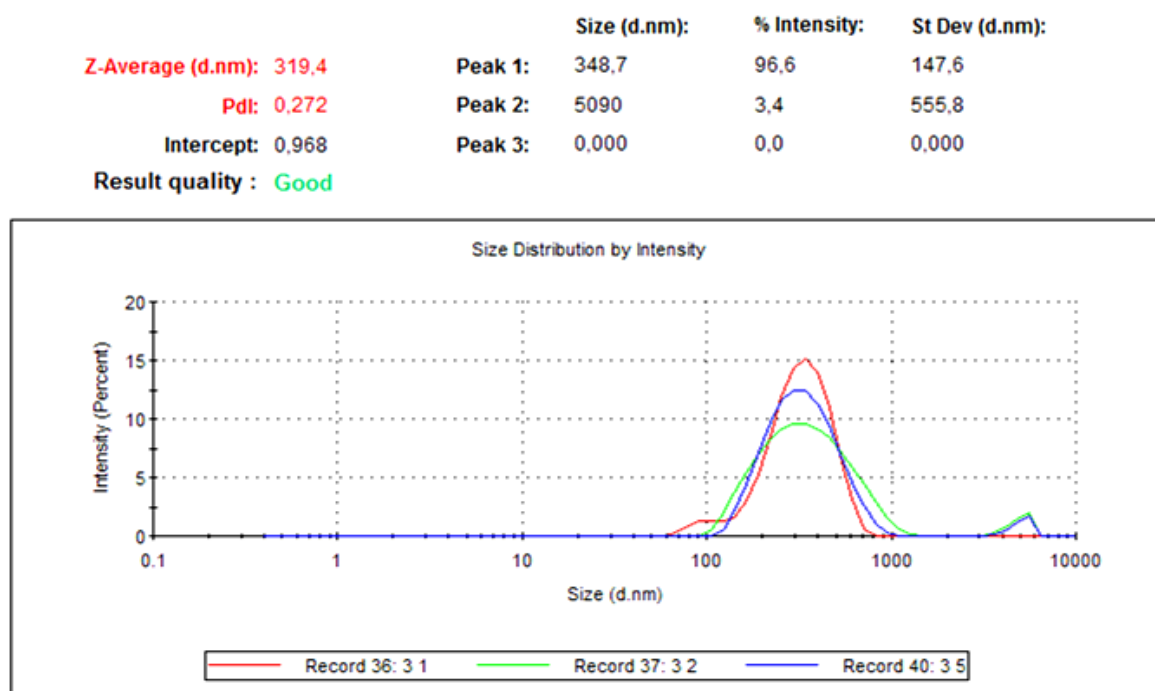


Рис. В. 3 – Спектр розподілення наночасток системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{ZrP}$ 1/5 за розміром

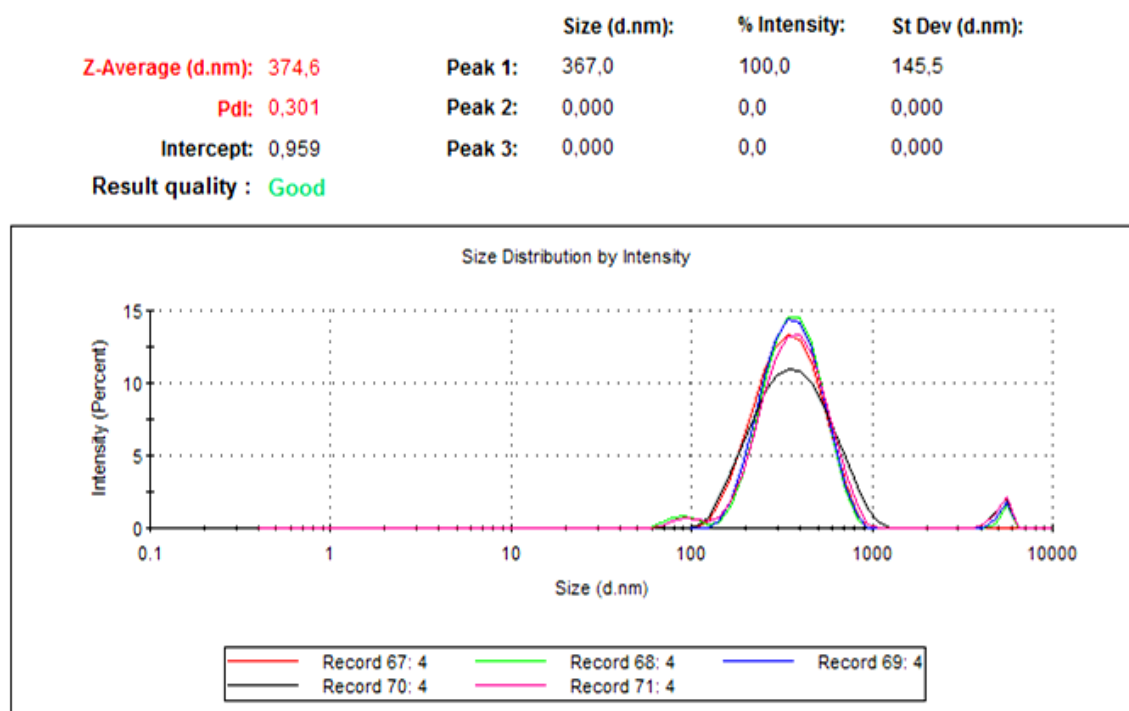


Рис. В. 4 – Спектр розподілення наночасток системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{ZrP}$ 1/5 за розміром

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 342,1	Peak 1: 363,2	98,9	156,7
Pdl: 0,278	Peak 2: 5448	1,1	269,0
Intercept: 0,958	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			

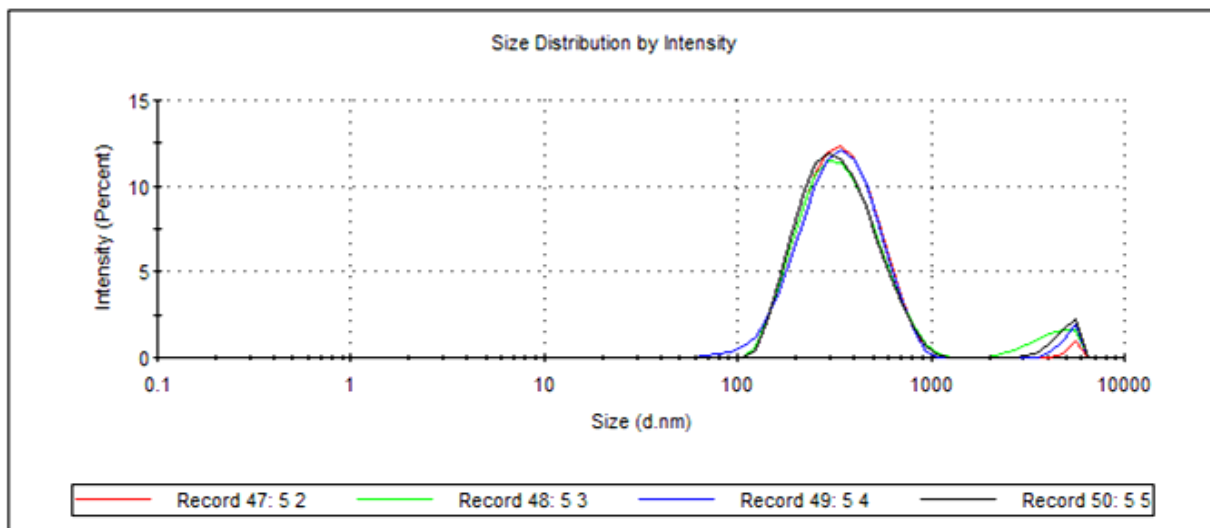


Рис. В. 5 – Спектр розподілення наночастинок системи цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}$ / цис-Pt / ZrP 1/4/20 за розміром

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 249,2	Peak 1: 285,6	100,0	108,5
Pdl: 0,123	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,966	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			

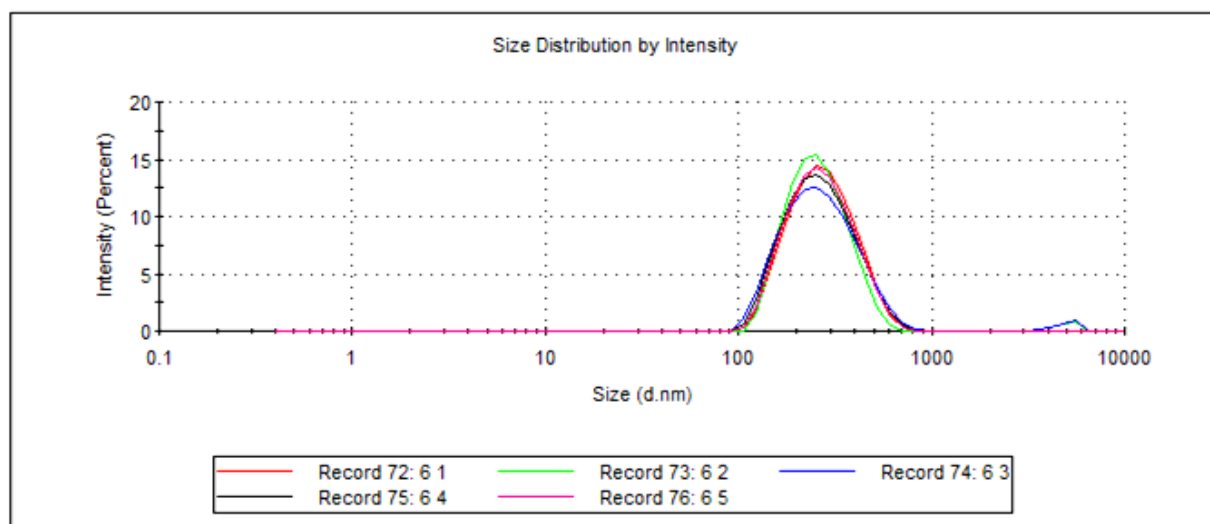


Рис. В. 6 – Спектр розподілення наночастинок системи транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ / цис-Pt / ZrP 1/4/20 за розміром

		Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 378,5	Peak 1:	393,0	94,2	151,0
Pd: 0,315	Peak 2:	5244	3,4	447,6
Intercept: 0,964	Peak 3:	97,13	2,4	15,90
Result quality : Good				

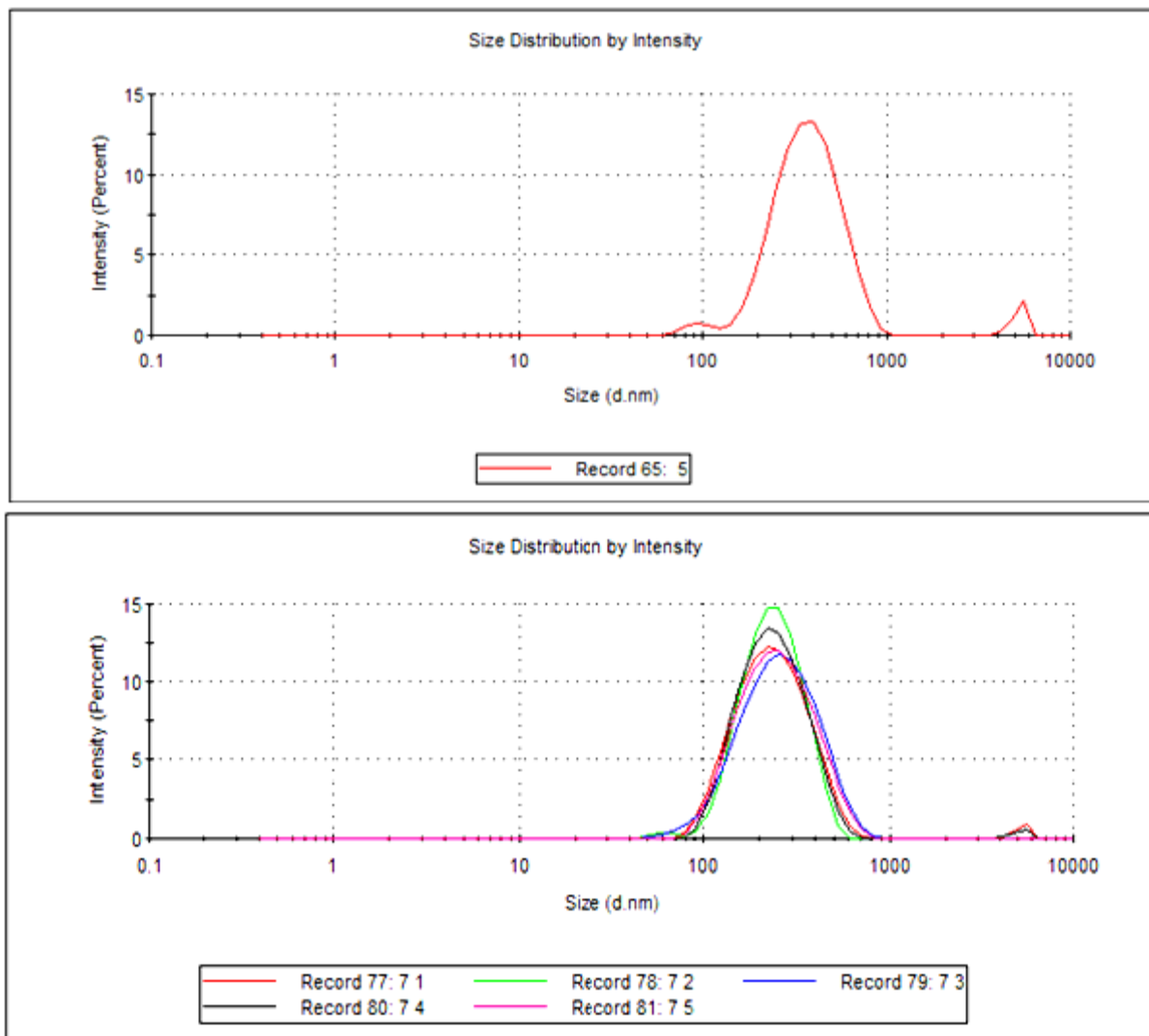


Рис. В. 7 – Спектр розподілення наночасток системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ / цис-Pt / ZrP 1/4/20 за розміром

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 248,0	Peak 1: 281,7	100,0	109,6
Pdl: 0,137	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,963	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			

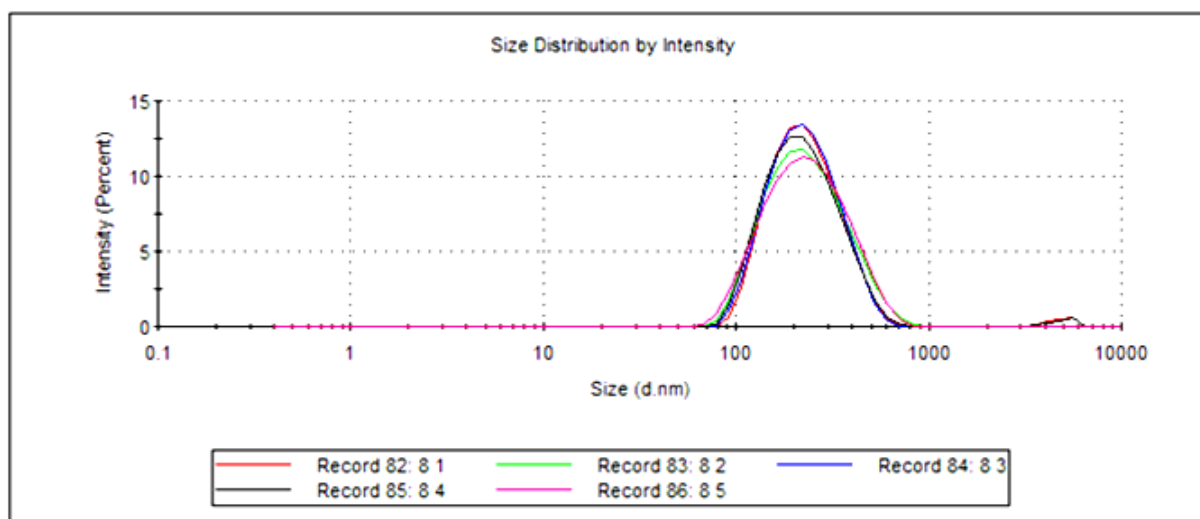
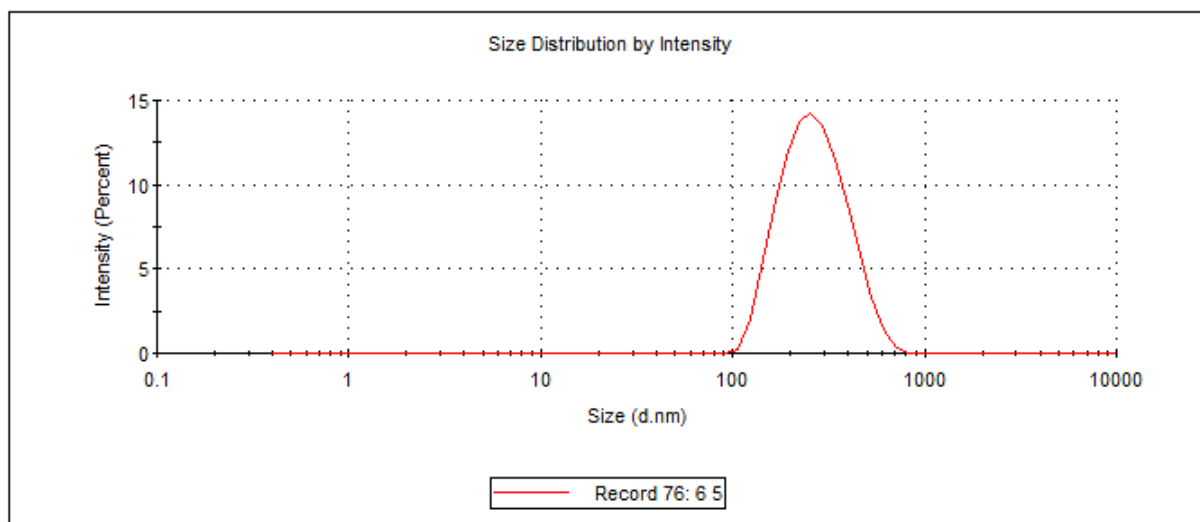


Рис. В. 8 – Спектр розподілення наночасток системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ / цис-Pt / ZrP 1/4/20 за розміром

ДОДАТОК Г

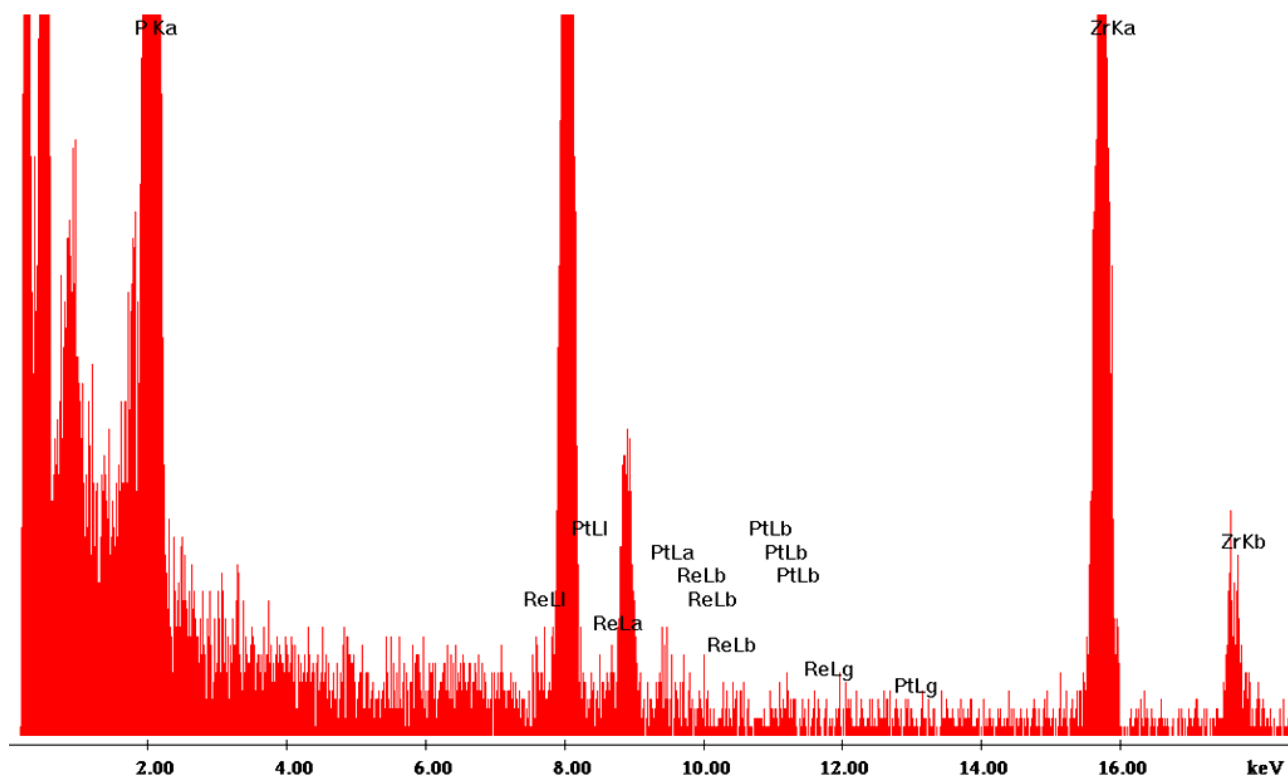
Дані енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії продуктів
інтеркаляції

Рис. Г. 1– Дані енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії зразка
цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ /цис- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20

C:\Users\2019\Salvador Blasco\2019-03-28\Sample7_01.spc

Label A: Chlorite (Nrm.%= 38.86, 20.96, 34.83, 1.14, 3.84, 0.28)

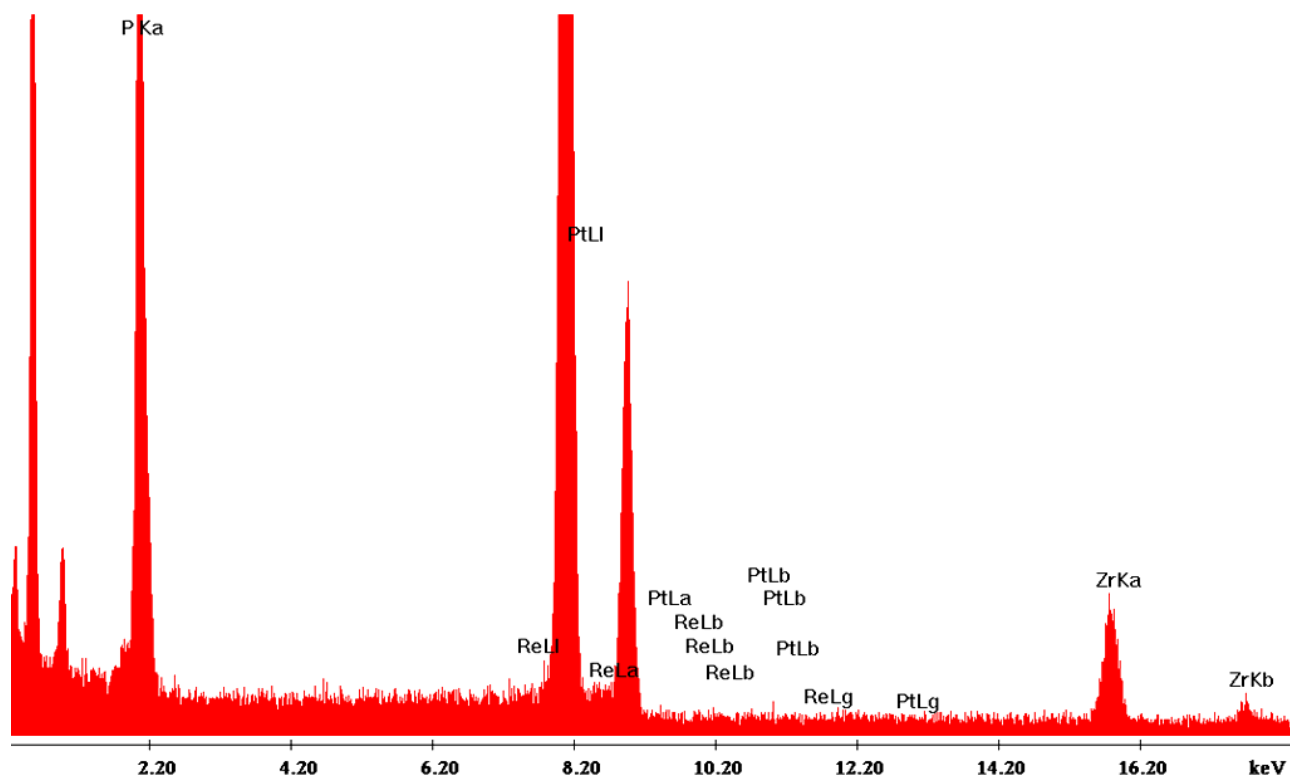


Рис. Г. 2– Дані енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії зразка транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20

C:\Users\2019\Salvador Blasco\2019-03-28\Sample8_01.spc

Label A: Chlorite (Nrm.%= 38.86, 20.96, 34.83, 1.14, 3.84, 0.28)

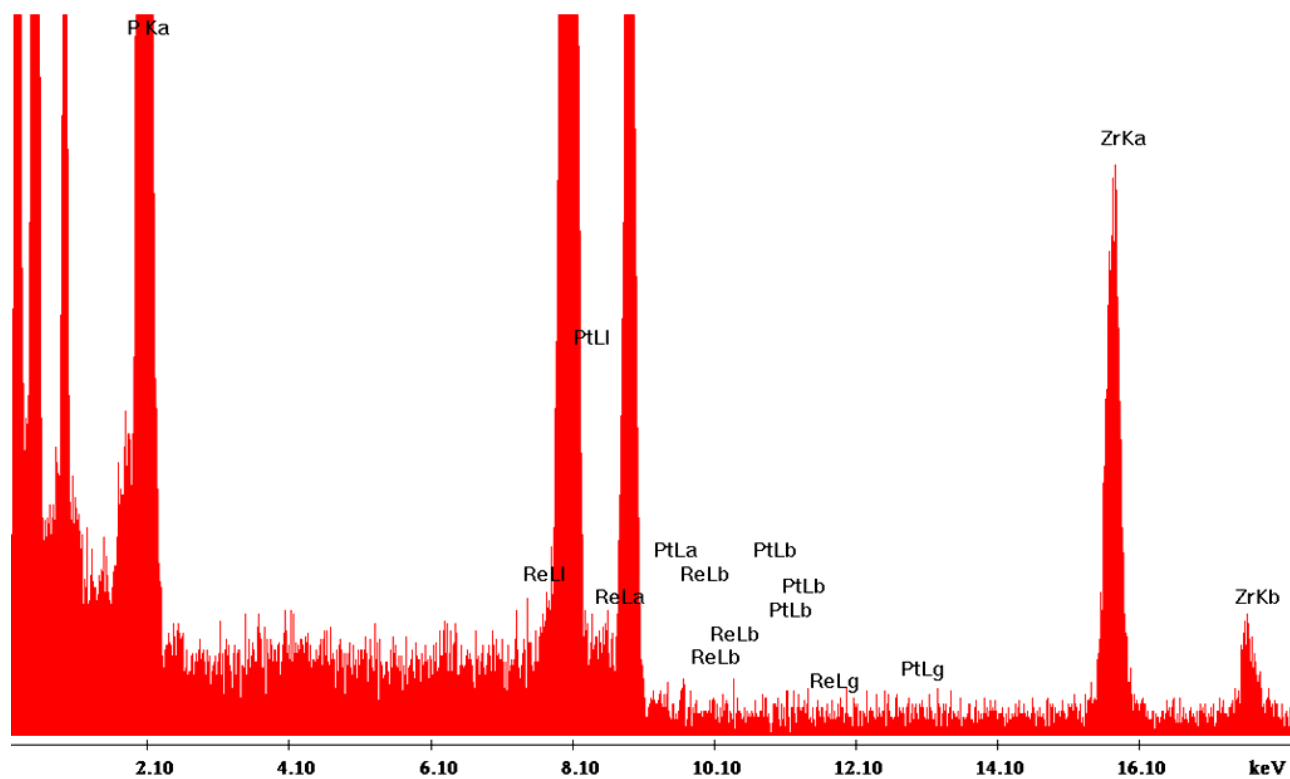


Рис. Г. 3– Дані енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії зразка $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂]/ZrP 4/1/20

ДОДАТОК Д

Дані рентгенівської порошкової дифракції, отримані на базі
Інституту молекул і матеріалів Ле-Мана, Франція

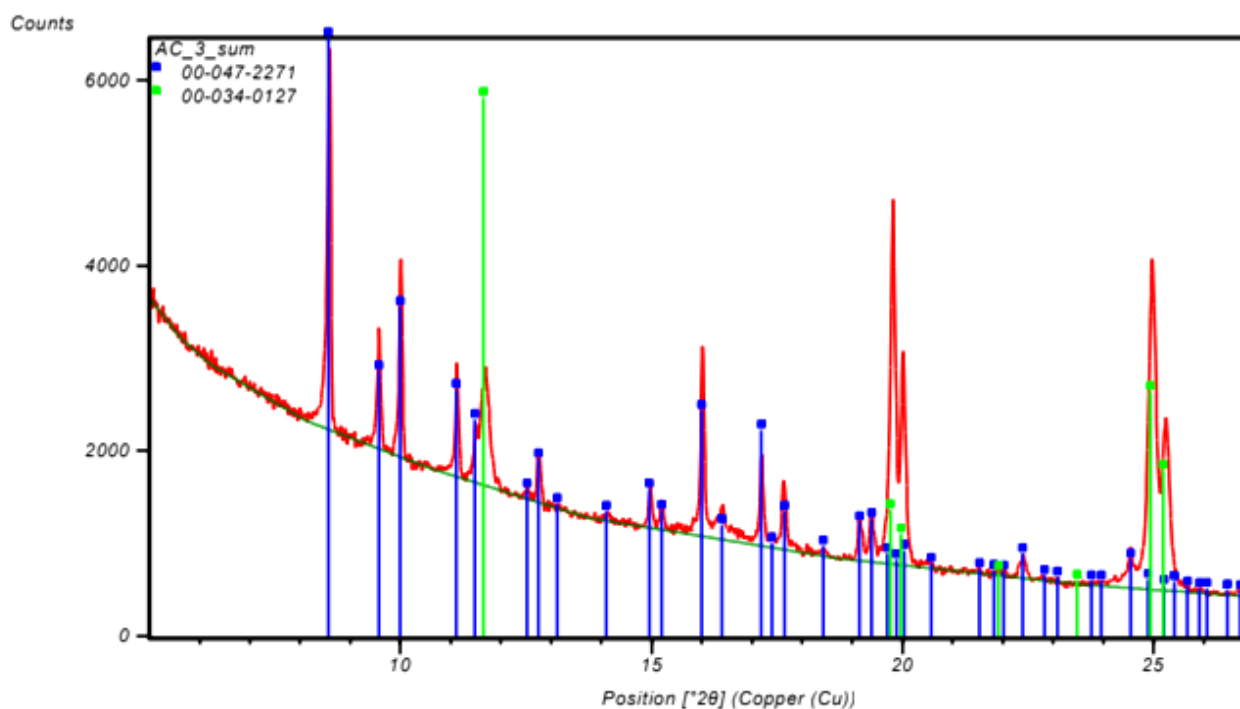


Рис. Д. 1— Дифрактограма зразка $\text{cis-Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO} / \text{ZrP}$