Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Южный федеральный университет»

На правах рукописи

БУРАЧЕВСКАЯ ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА СОРБЦИОННЫЕ И КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КООРДИНАЦИОННЫХ ПОЛИМЕРОВ СЕМЕЙСТВА UIO-66

2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук, профессор

Солдатов Александр Владимирович

Ростов-на-Дону

2026

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕКСТЕ 4

ВВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМАТИКЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 18

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 37

2.1 Используемые материалы 37

2.2 Получение исходных наноматериалов на основе UiO-66 38

2.3 Используемое оборудование и методы 39

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ И МОДИФИКАЦИЯ UIO-66 ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ И ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ ... 46

3.1 Получение UiO-66 в форме наночастиц с различной степенью дефектности 46

3.2 Замена линкеров для регулирования структуры и химических свойств 50

3.3 Постсинтетические методы модификации UiO-66: внедрение функциональных групп, обмен лигандов 65

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ UIO-66 ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКИМИ И ФИЗИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ 91

4.1 Введение фотоактивных фрагментов (спиропиран) для придания фотохромных свойств 91

4.2 Исследование фотопереключаемых UiO-66 для хранения водорода 94

4.3 Инкорпорация наночастиц палладия: синтез и мониторинг функциональности с помощью FTIR 101

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ UIO-66 КАК ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ВЕЩЕСТВ 113

5.1 Модификация поверхности UiO-66 биосовместимым полимером (полиэтиленгликолем) 113

5.2 Оптимизация загрузки модельных молекул (аминокислот) в UiO-66 и UiO-66-NH_2 121

5.3 Применение UiO-66 для таргетной доставки противоопухолевых препаратов (на примере доксорубицина) 140

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ 165

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 166

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 170

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 172

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕКСТЕ

МОКП – металл-органический координационный полимер (*англ.* MOF, Metal-Organic Framework)

НЧ – наночастицы

Эквивалент (экв.) – молярное соотношение компонентов

BA – бензойная кислота (*англ.* benzoic acid)

BA-NH_2 – 4-аминобензойная кислота (*англ.* 4-aminobenzoic acid)

BDC – 1,4-бензолдикарбоновая (терефталевая) кислота (*англ.* 1,4-benzenedicarboxylic acid);

BDC-NH_2 – аминотерефталевая кислота (*англ.* aminoterephthalic acid);

NDC – 1,4-нафталиндикарбоновая кислота (*англ.* 1,4-naphthalenedicarboxylic acid);

DI – деионизированная вода (*англ.* deionized water)

DMF – N,N-диметилформамид (*англ.* N,N-dimethylformamide)

D,L-Leu – D,L-лейцин (*англ.* leucine)

TEOS – тетраэтоксисилан (*англ.* tetraethoxysilane)

PVP – поливинилпирролидон (*англ.* polyvinylpyrrolidone)

PEG – полиэтиленгликоль (*англ.* polyethylene glycol)

iPA – изопропиловый спирт (*англ.* isopropyl alcohol)

DOX – доксорубицин (*англ.* doxorubicin)

DAE – диарилэтен (*англ.* diarylethene)

SP – спиропиран (*англ.* spiropyran)

PhPA – 3-фосфонопропионовая кислота (*англ.* phosphonopropionic acid)

BET – определение удельной площади поверхности методом БЭТ (Брунауэра-Эммета-Теллера) (*англ.* Brunauer-Emmett-Teller)

SSA – удельная площадь поверхности (*англ.* specific surface area)

TEM – просвечивающая электронная микроскопия (*англ.* transmission electron microscopy)

HR TEM – просвечивающая электронная микроскопия высокого разрешения (*англ.* high-resolution transmission electron microscopy)

STEM – сканирующая просвечивающая электронная микроскопия (*англ.* scanning transmission electron microscopy)

EDX – энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия (*англ.* Energy dispersive X-ray spectroscopy)

XRD – рентгеновская дифракция (*англ.* X-ray diffraction)

PXRD – порошковая рентгеновская дифракция (*англ.* powder X-ray diffraction)

XRF – рентгенофлуоресцентная спектроскопия (*англ.* X-ray fluorescence spectroscopy)

FTIR – инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием (*англ.* Fourier-transform infrared spectroscopy)

TGA/DSC – термогравиметрический анализ в сочетании с дифференциальной сканирующей калориметрией (*англ.* thermogravimetric analysis combined with differential scanning calorimetry);

TGA – термогравиметрический анализ (*англ.* thermogravimetric analys)

DSC – дифференциальная сканирующая калориметрия (*англ.* differential scanning calorimetry);

XAS – рентгеновская абсорбционная спектроскопия (*англ.* X-ray absorption spectroscopy)

EXAFS – расширенная тонкая структура поглощения рентгеновских лучей (*англ.* extended fine X-ray absorption structure)

UV–Vis – УФ-видимая спектроскопия (*англ.* Ultraviolet–visible spectrophotometry)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Одним из новых и перспективных классов наноматериалов являются металл-органические координационные полимеры (МОКП), отличающиеся высокой пористостью и большой удельной площадью поверхности. Спектр потенциальных применений МОКП включает в себя задачи селективного поглощения и хранения газов, каталитические процессы, биомедицинские технологии и другие. Семейство МОКП на основе циркония UiO-66,67,68 (UiO – сокращение от Университета Осло) было впервые описано в 20008 году – для этих соединений характерна беспрецедентная термическая, химическая и механическая стабильность, не имеющая аналогов в классе наноматериалов данного типа. Такие свойства делают наноматериалы семейства UiO-66 крайне популярными в последнее время.

Циркониевые МОКП активно изучаются в таких областях, как химия, химическая инженерия и материаловедение. Однако, не меньший интерес представляют исследования в энергетике, инженерии и биохимии. Таким образом, тематика данного диссертационного исследования является актуальной и активно исследуемой в различных областях науки.

Металл-органические координационные полимеры являются перспективными наноматериалами для применений в различных областях. Так, актуальной проблемой высокотехнологичного здравоохранения и персонализированной медицины является создание универсальных наноразмерных контейнеров для хранения, адресной доставки и контролируемой дозировки препаратов, в том числе антибиотиков и гормонов. Поэтому создание нетоксичных наноконтейнеров, которые способны осуществлять хранение и адресную доставку, а также персонализировать дозировку различных препаратов в организм человека, на основе циркониевых МОКП семейства UiO-66 являются важным шагом к персонализированной медицине.

Кроме того, контролируемое введение дефектов и функциональных групп в структуру МОКП позволяет использовать наноматериалы на основе UiO-66 для катализа. Актуальным направлением в этой области является разработка катализаторов, позволяющих получать водород из удобного и доступного сырья. В настоящее время основная форма хранения водорода – газ под высоким давлением или сжиженный водород в криогенных установках. Обе формы имеют существенные недостатки [1-3]. Для решения данной задачи разрабатываются новые пористые наноматериалы на основе металл-органических координационных полимеров, в том числе и на основе МОКП семейства UiO-66.

Популярность МОКП в качестве пористой подложки обусловлена не только высокой пористостью, но и возможностью модулирования свойств. Так, контролируемое введение дефектов – «defect engineering» – крайне востребовано, так как позволяет значительно модифицировать свойства известных наноматериалов подстраивая их под конкретные применения. Предложенная в 2009 году концепция «координационных модуляторов» основана на включении одноосновных карбоновых кислот в процесс синтеза МОКП, что обеспечивает возможность управления кинетикой роста и морфологичсекими свойствами формирующихся кристаллических наноструктур [4]. Концепция предполагает конкуренцию модулятора и линкеров за связывание ионов металла в процессе синтеза, что приводит к снижению плотности зародышеобразования и замедлению кинетики роста кристаллических наноструктур. Реализация этой концепции для МОКП типа UiO-66 обеспечила улучшение ключевых характеристик наноматериала: увеличение как размеров кристаллитов, так и удельной площади поверхности, и повышение каталитической эффективности [5, 6]. В рамках исследований по синтезу UiO-66 в качестве модуляторов были использованы разнообразные кислоты – органические и неорганические [7-10], при этом наиболее востребованными остаются бензойная и уксусная кислоты.

Так, авторы статьи [11] показали, что добавление в ходе синтеза избытка бензойной кислоты (BA) в качестве модулятора является надёжным методом получения образцов с очень высокой концентрацией дефектов с отсутствующими кластерами. Такой подход позволяет регулировать определённые свойства (например, площадь поверхности и размер пор). Наличие дефектов было подтверждено сочетанием экспериментальных и вычислительных методов (порошковая рентгеновская дифракция, сорбция N_2, ИК-Фурье спектроскопия и др.).

Однако, введение модулятора так же снижает термическую стабильность из-за внедрения дефектов: недостающих линкеров и циркониевых кластеров [12]. Авторами был получен МОКП с топологией UiO-66 с использованием 1,4-нафталиндикарбоновой кислоты (линкер, BDC). Для настройки структурных свойств конечного продукта использовались различные соотношения модулятора (бензойная кислота) и линкера. Было показано, что плотность дефектов можно регулировать почти до 50%. Исследования полученных наноматериалов показали, что даже самый дефектный продукт являлся стабильным после термической активации при 200°C, что открывает возможности для применения в катализе и адсорбции молекул.

В работе [13] представлено исследование гидротермальной и химической стабильности МОКП по отношению к кислотам, основаниям, воздуху, воде и пероксидам. Для изучения стабильности наноматериалов кристалличность и пористость измерялись до и после обработки. Было показано, что МОКП семейства UiO-66 обладают хорошей гидротермальной стабильностью, химически устойчивы к кислотам, основаниям и пероксиду водорода.

В данном диссертационном исследовании была проведена модификация МОКП семейства UiO-66 путём введения функциональных групп и стимулирования образования дефектов в кристаллической решётке. Кроме того, данные наноматериалы были использованы в качестве матрицы при

синтезе наночастиц (НЧ) благородных металлов и разработке наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных средств. В результате были подобраны оптимальные наноматериалы для таких применений как хранение водорода, его получение каталитическим дегидрированием промежуточных соединений и разработка нетоксичных наноконтейнеров для биомедицинского применения.

Объектом исследования в данной диссертационной работе являются циркониевые металл-органические координационные полимеры семейства UiO-66. **Предметом** данной работы является исследование влияния активных центров и функциональных групп на сорбционные и каталитические свойства МОКП семейства UiO-66.

Исследуемыми наноматериалами являлись:

- Наночастицы металл-органических координационных полимеров семейства UiO-66 с разной степенью дефектности: UiO-66 0BA, UiO-66 10BA и UiO-66 60BA, которые были исследованы различными методами для подтверждения структуры, пористости, формы наночастиц и сорбционных свойств.
- Наночастицы МОКП со смешанными линкерами BDC (1,4-бензолдикарбоновая (терефталевая) кислота) и NDC (1,4-нафталиндикарбоновая кислота) и разным содержанием модулятора и с заменённым линкером ($BDC\text{-}NH_2$): UiO-66-0, UiO-66-10, UiO-66-60, 25NDC-0, 25NDC-10, 25NDC-60, 50NDC-0, 50NDC-10, 50NDC-60, 100NDC-0, 100NDC-10, 100NDC-60 и $UiO\text{-}NH_2$ 10BA, также исследованы различными методами для подтверждения структуры, пористости, формы наночастиц и сорбционных свойств.
- Наночастицы МОКП, полученные постсинтетической модификацией с молекулами 3-фосфонопропионовой кислоты, аминобензойной кислоты и спиропиранов. Для этого в исходном материале функционализировали дефектные поры. Полученные наноматериалы были охарактеризованы

различными методами для подтверждения структуры, пористости, формы наночастиц, сорбционных свойств и фотоотклика.

- Нанокомпозиты на основе UiO-66 и UiO-BA-NH_2, полученные пропиткой Pd, для исследования каталитических свойств.
- Нанокомпозиты UiO@PEG200/600/1500 для исследования их свойств для применения в биомедицине.
- Наночастицы на основе UiO-66 и UiO-NH_2 для исследования возможности загрузки аминокислот и их высвобождения в биомединских применениях.
- Нанокомпозиты UiO-66@SiO2/F127-FA в качестве носителя для доставки лекарственных средств (доксорубицина), содержащие ядро и оболочку. Эти нанокомпозиты были исследованы на цитотоксичность и коллоидную стабильность в клеточных средах.

Целью диссертационного исследования является модификация МОКП семейства UiO-66 путём введения функциональных групп или стимулирования образования дефектов в кристаллической решётке и изучение полученных наноматериалов для дальнейшего применения в биомедицине и катализе.

Диссертационное исследование направлено на получение и исследование новых наноматериалов для биомедицинского применения, хранения и получения водорода каталитическим разложением промежуточных веществ. Поиск данных наноматериалов был проведён среди МОКП семейства UiO-66, а также композитов на основе МОКП и металлических наночастиц.

Для достижения этой цели были решены следующие **задачи**:

1. Разработан метод получения наночастиц МОКП семейства UiO-66 с частичным и полным замещением линкера – терефталевой кислоты – на линкеры с функциональными группами.

2. Разработаны методики контролируемого введения дефектов в кристаллическую структуру полученных наночастиц МОКП.
3. Изучены процессы сорбции водорода и других газов. Выполнен подбор наноматериалов с максимальной ёмкостью по водороду.
4. Проведена пост-синтетическая функционализация дефектных полостей наночастиц МОКП семейства UiO-66, в том числе фоточувствительными молекулами спиропирана.
5. Получены композитные наноматериалы на основе МОКП с биосовместимой полимерной оболочкой для адресной доставки лекарств.
6. Получены гибридные наноматериалы на основе пористых подложек и наночастиц благородных металлов. Разработана методика, позволяющая локализовать металлические наночастицы в дефектных порах МОКП за счёт взаимодействия с введёнными функциональными группами.

МОКП семейства UiO-66 были получены методом сольвотермального синтеза. Таким образом были синтезированы и наноматериалы со смесью двух линкеров в одной структуре. Методом введения модулятора были получены МОКП с различными функциональными группами линкеров, а также с различной степенью дефектности. Введение биосовместимых полимеров в ходе сольвотермального синтеза позволило получить наноструктуры для биомедицинского применения. Эти наноматериалы были использованы для дальнейшей постсинтетической модификации для введения биосовместимых молекул.

Также было изучено влияние природы линкера и наличия дефектов в структуре на свойства гибридных наноматериалов с металлическими наночастицами. Гибридные наноматериалы с металлическими наночастицами были получены с использованием синтеза наночастиц в порах каркаса. В качестве каталитически активных наночастиц были использованы частицы палладия.

Для подтверждения сохранения структуры матрицы наночастиц МОКП после введения биосовместимых молекул были применены методы порошковой рентгеновской дифракции (XRD) и ИК-спектроскопии. Методом рентгенофлуоресцентного анализа (XRF) были получены данные о количественном содержании наночастиц металла. Расположение и размер данных частиц были определены методом просвечивающей электронной микроскопии (TEM). Для определения доли объёма пор, занятого наночастицами, были измерены изотермы адсорбции азота. Данный метод также позволяет определить степень дефектности образца. Для определения доли органических компонентов был применён термогравиметрический анализ (TGA). Для измерения ёмкости полученных гибридных материалов были измерены изотермы адсорбции водорода при температуре 77 К. Изменение параметров элементарной ячейки наноматериалов при функционализации было определено методом Ритвельда в программе JANA 2006 путём анализа профилей рентгеновской порошковой дифракции. Каталитическая активность полученных наноматериалов была исследована с использованием масс-спектрометра.

Научная новизна. Отличительной особенностью диссертационного исследования является создание нанокомпозита для адресной доставки препаратов на базе конкретных биосовместных наноразмерных объектов – наночастиц МОКП семейства UiO-66, полимерных оболочек и фолиевой кислоты. Пористость структуры МОКП обеспечила высокую эффективность загрузки препаратов. Полимерные оболочки улучшили биосовместимость нанокомпозита. Фолиевая кислота обеспечила адресность доставки.

В ходе выполнения диссертационного исследования был проведён синтез и изучение свойств ряда функциональных МОКП семейства UiO-66 и гибридных материалов, представляющих собой сочетание матрицы МОКП с металлическими наночастицами. Данные материалы зарекомендовали себя как перспективные матрицы для последующей функционализации [14-18]. Для повышения селективности катализа и предотвращения агрегации

каталитически-активных наночастиц, последние должны располагаться внутри полостей каркаса, а не на поверхности кристаллов. Такое строение, в сочетании с высокой стабильностью матриц семейства UiO-66 и электронно-донорными свойствами функциональных групп, может увеличить эффективность и долговечность получаемых гибридных катализаторов.

Наноразмерные металл-органические координационные полимеры имеют большие перспективы в качестве носителей большой ёмкости для различных применений. Для биомедицины было предложено множество наноразмерных МОКП, которые могут транспортировать практически любое молекулярное лекарственное средство и тонко настраивать профиль высвобождения полезной нагрузки и т. д. В ходе диссертационного исследования были получены ценные данные о том, как нанокомпозитные контейнеры на основе МОКП влияют на работу мультифункциональных сигнальных каскадов и каскадов, определяющих развитие лекарственной резистентности. Кроме того, синтезированные наноконтейнеры обеспечили пролонгированный релиз загруженных веществ.

В данном диссертационном исследовании были получены новые функциональные наноматериалы на основе металл-органических координационных полимеров, функционализированные металлическими наночастицами и фоточувствительными молекулами спиропиранов, для применения в сфере водородной энергетики. При этом основное направление применения данных наноматериалов – хранение и получение водорода каталитическим разложением веществ, выступающих в роли промежуточных материалов для его хранения. Создание новых эффективных катализаторов, позволяющих получить водород из удобного и безопасного сырья – является значимой задачей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Бензойная кислота в реакционной смеси со смешанными линкерами при сольвотермальном методе синтеза МОКП семейства UiO-66 замедляет рост кристаллов, позволяя получить наноразмерные монодисперсные

частицы с высокой пористостью, и приводит к формированию дефектных пор, что открывает возможности для дальнейшей адресной функционализации.

2. Модификация наночастиц МОКП семейства UiO-66 фотохромными молекулами (спиропиранами и диарилэтенами) позволяет управлять структурными и адсорбционными свойствами наноматериалов посредством светового воздействия. Это подтверждается изменениями в ИК-спектрах и значениями ёмкости по водороду.
3. Разработанная методика контроля размера наночастиц и пористости МОКП позволяет использовать полученные наночастицы UiO-66 и UiO-66-NH_2 для создания нанокомпозитов для адресной доставки лекарств. Методики модификации поверхности наночастиц биосовместимыми полимерами, векторными молекулами и пористой оболочкой SiO_2 позволяют управлять их структурными и функциональными характеристиками для улучшения биосовместимости.

Практическое значение результатов. И персонализированная медицина, и энергетика входят в перечень больших вызовов и приоритетов научно-технологического развития Российской Федерации. Разработанные методики и полученные наноматериалы данного исследования могут быть использованы для решения задач, определённых в данных проектах. В рамках развития персонализированной медицины актуальной задачей остаётся разработка принципов рационального использования лекарственных препаратов, среди которых особое значение придаётся антибактериальным.

В современной энергетике одной из приоритетных задач выступает разработка инновационных источников энергии, а также эффективных методов её транспортировки и хранения. В рамках данного диссертационного исследования получены и охарактеризованы новые функциональные наноматериалы, основанные на циркониевых МОКП. Полученные наноматериалы перспективны для внедрения в сфере водородной энергетики

благодаря функционализации наночастицами металла и органическими фоточувствительными молекулами.

Личное участие автора в получении результатов. Автором данного диссертационного исследования самостоятельно получены наноматериалы на основе циркониевых металл-органических координационных полимеров ряда UiO различными методами, такими как сольвотермальный метод синтеза, постсинтетическая модификация, введение функциональных групп, входящих в состав линкеров, покрытие поверхности МОКП биосовместимыми полимерами и импрегнацией наночастиц палладия. Проведён комплекс исследований, включающий сорбционные исследования, структурный и морфологический анализы с последующей статистической обработкой и интерпретацией экспериментальных данных.

Достоверность и валидность выводов диссертационного исследования подтверждается их публикацией в рецензируемых научных журналах (квартили Q1 и Q2), индексируемых международными базами цитирования Scopus и Web of Science. Сформулированные выводы и положения находятся в полном соответствии с актуальными научными концепциями естественно-научных дисциплин и не имеют противоречий. Экспериментальные исследования проведены на базе новейшего аналитического оборудования с применением сертифицированного программного обеспечения, а обработка данных осуществлена с использованием методов, отвечающих актуальным требованиям научной методологии.

Апробация. Результаты диссертационного исследования прошли апробацию в рамках выступлений автора на всероссийских и международных научных мероприятиях, в том числе на профильных научных школах и конференциях. Представленные доклады содержали основные положения исследования:

1. Вторая Летняя международная молодежная школа «Аэрогели: от Лаборатории в промышленность», г. Москва, Российско-Швейцарский

учебно-научный центр трансфера фармацевтики и биотехнологий, 21–24 августа 2019 года.

2. CATALYSIS: FROM SCIENCE TO INDUSTRY The 6 th International Scientific School-Conference for Young Scientists, г. Томск, Томский государственный университет, 6-10 октября 2020 года.
3. XXVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», г. Москва, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, 12–23 апреля 2021 года.
4. 59-я Международная научная студенческая конференция МНСК-2021, г. Новосибирск, Новосибирский государственный университет, 12–23 апреля 2021 года.
5. International Workshop on Synchrotron and Neutron Radiation IWSN2021, г. Ростов-на-Дону, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, 6-7 декабря 2021 года.
6. 74-я студенческая научная конференция физического факультета, г. Ростов-на-Дону, Физический Факультет Южного Федерального Университета, 25–29 апреля 2022 года.
7. The International school for young researchers Synchrotron Radiation and Smart Nanomaterials IWSN2022, г. Ростов-на-Дону, Южный Федеральный Университет, 20-21 октября 2022 года.
8. The International school for young researchers Synchrotron Radiation and Smart Nanomaterials IWSN2023, г. Ростов-на-Дону, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, 14-16 сентября 2023 года.
9. XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists Mendeleev 2024, г. Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский государственный университет, 2-6 сентября 2024 года.

Публикации. По теме диссертационного исследования автором подготовлено и опубликовано **7 статей** в ведущих международных научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Соответствие специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы. Диссертационное исследование соответствует требованиям п.п. 2.1 – 2.10 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южный федеральный университет» и паспорту специальности 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» (п.1 Методы получения наноматериалов, композитных структур, структур пониженной размерности, приборов и интегральных устройств на их основе, п.2 Структурные, морфологические и механические свойства наноматериалов и композитных структур на их основе, п.9 Моделирование свойств, физических явлений и технологических процессов в наноматериалах и композитных структурах, п. 11 Диагностика наноматериалов и наноструктур).

Объём и структура работы. Диссертация состоит из следующих частей: введения; списка принятых сокращений, используемых в тексте; 5 глав; заключения; основных публикаций автора по теме исследования и списка литературы из 230 наименований. Публикации автора насчитывает 7 наименований, снабженных литерой А. Общий объём диссертации составляет 200 страниц, включая: 80 рисунков и 17 таблиц.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМАТИКЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Металл-органические координационные полимеры (МОКП) относятся к классу пористых соединений, которые в последние годы вызывают повышенный научный и практический интерес благодаря обширному потенциалу их применения [19-25]. Успешное использование МОКП в различных областях обусловлено рядом ключевых характеристик, среди которых: высокая удельная площадь поверхности, структурная гибкость и возможность настройки функциональных свойств. Отличительная особенность МОКП — модульная структура, объединяющая органические и неорганические части каркаса [26-28]. В составе неорганического компонента содержатся кластеры ионов металлов, координированные атомами кислорода или азота. Такие кластеры называются вторичные структурные единицы (англ. secondary building units, SBU). Органическая составляющая представлена молекулами (линкеры), которые связываются с SBU, формируя трёхмерную каркасную структуру (рисунок 1).

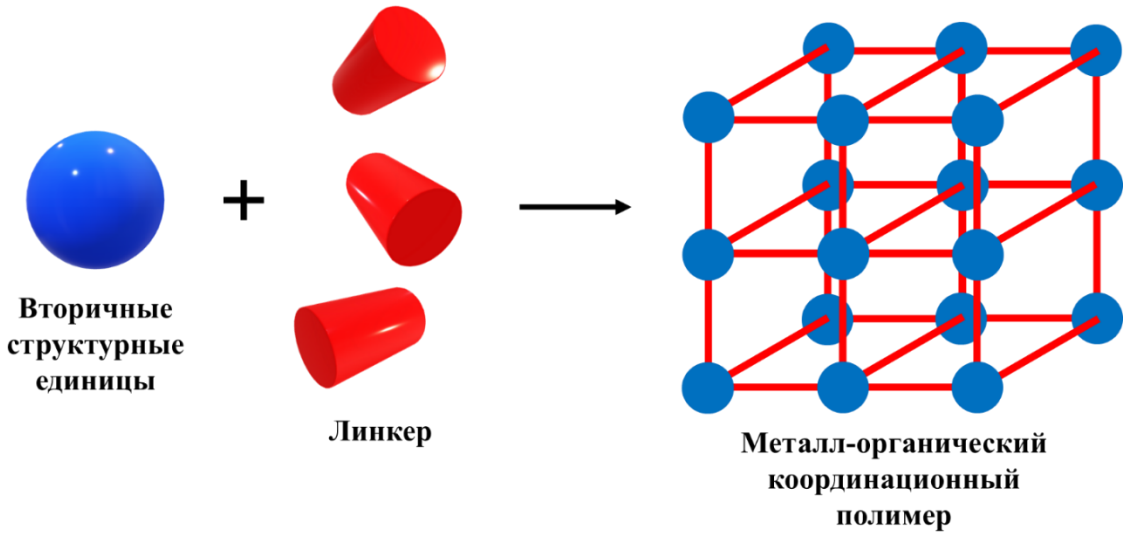


Рисунок 1 – Графическое представление модульной структуры МОКП

Таким образом, разнообразие структур МОКП, отличающихся размерами пор, геометрией и функциональными свойствами, достигается за

счёт комбинаторного сочетания структурных элементов. Значимым достижением в этой области стало открытие в 2008 году семейства UiO (Лиллеруд и др.), характеризующегося выдающейся термической и химической стабильностью[29]. Структурная организация UiO основана на вторичных структурных единицах, содержащих шесть атомов циркония каждая (Zr^{4+}). Каждый атом циркония в SBU координирован восемью атомами кислорода:

- четырьмя атомами от карбоксильных групп органического линкера;

- четырьмя мостиковыми атомами кислорода, обеспечивающими связь с соседними атомами Zr^{4+}.

В каркасе каждая вторичная структурная единица связана двенадцатью молекулами линкера [30]. Такая архитектура, сочетающая в себе прочные связи Zr-O и стабильные шестиядерные кластеры, обеспечивает высокую устойчивость UiO-МОКП к воздействию растворителей, влаги и повышенных температур [29, 31, 32].

Структура UiO-66 – первого представителя семейства цирконгиевых МОКП – формируется с участием 1,4-бензолдикарбоксилата (BDC) в качестве органического линкера (рисунок 2). Материал проявляет высокую термическую устойчивость (до 500°C) и сохраняет структурную целостность в условиях воздействия агрессивных растворителей и повышенных механических нагрузок (высоких давлений) [33, 34]. Модификация МОКП путём включения в структуру функциональных групп открывает возможности для тонкой настройки их физико-химических свойств [35, 36]. В одной из работ был успешно получен нафталиндикарбоксилат циркония (UiO-66-NDC), в котором использовали 1,4-нафталиндикарбоксилат (NDC) в роли линкера. Кроме того, была получена серия МОКП, содержащих в рамках одной кристаллической фазы смесь двух линкеров: NDC и BDC [37, 38]. Это позволило настроить свойства адсорбции водорода.

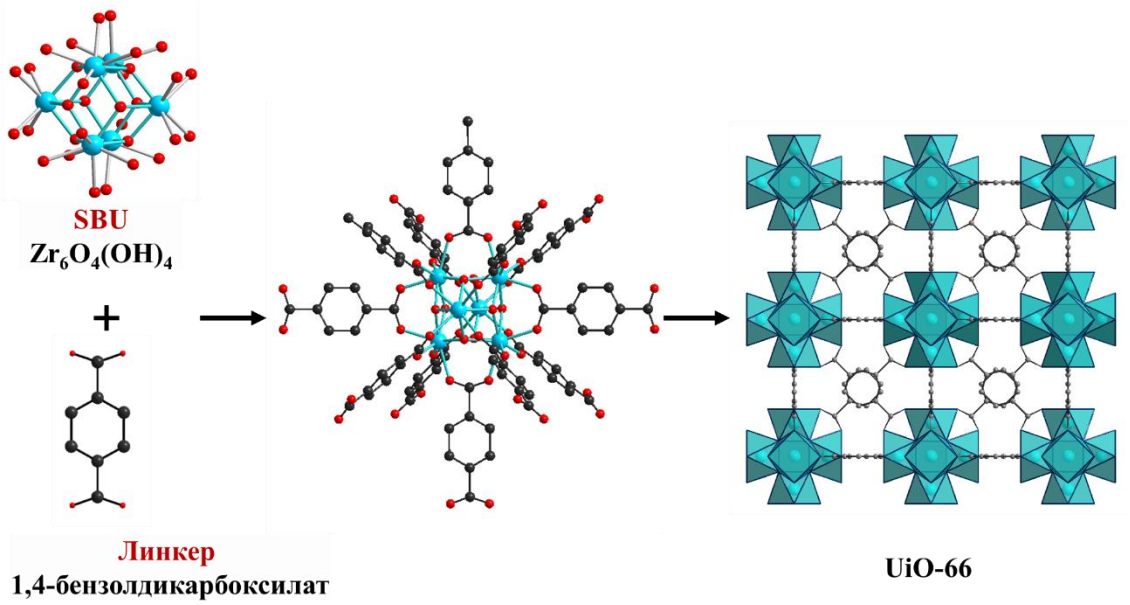


Рисунок 2 – Схематическое изображение структуры UiO-66

Другим вариантом настройки свойств МОКП является «defect engineering» – практика настройки дефектов с помощью синтеза с контролем исходных реагентов. Для UiO-66 было зарегистрировано два типа дефектов: дефект отсутствующего линкера и дефект отсутствующего кластера [9-11] (рисунок 3). Дефект, обусловленный отсутствием линкера, формируется в результате его элиминирования из структурной матрицы МОКП. Данный процесс инициирует образование координационных вакансий на двух соседних вторичных структурных единицах. С увеличением концентрации отсутствующих линкеров наблюдается их пространственная локализация в пределах одной области кристаллической решётки. Это приводит к формированию более масштабного дефекта – отсутствующего кластера, который характеризуется удалением целой SBU вместе с 12 связанными с ней линкерами. Следствием такого процесса становится возникновение одной координационной вакансии в каждой из соседних SBU. Образовавшиеся вакансии, вызванные как дефектами отсутствующего линкера, так и дефектами отсутствующих кластеров, могут временно заполняться молекулами воды, хлорид- или гидроксид-ионами и другими соединениями [39]. Подобные структурные нарушения влияют на функциональные свойства

наноматериалов – каталитическую активность, сорбцию газов и разделительные характеристики [9, 10, 40].

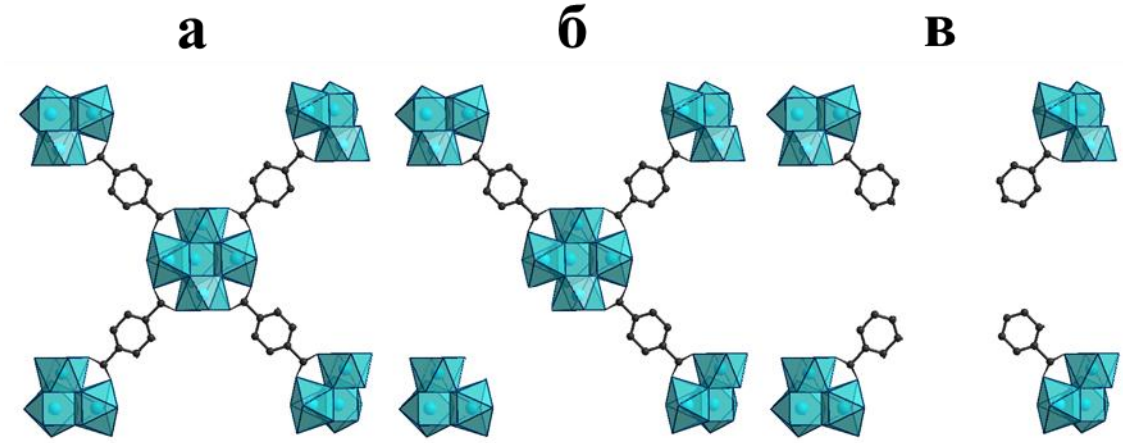


Рисунок 3 – Виды дефектов в МОКП: а) структура без дефектов, б) структура с локальным дефектом – отсутствующим линкером, в) структура с масштабным дефектом – отсутствующим кластером

Метод координационных модуляторов является наиболее широко применяемым подходом для контролируемого введения структурных дефектов в МОКП семейства UiO. Суть метода заключается во введении в реакционную смесь в процессе синтеза монокарбоновых или неорганических кислот, выполняющих роль координационных модуляторов. Механизм влияния модулятора на процесс роста нанокристаллов можно разделить на два последовательных этапа:

1. молекулы модулятора вступают в координационное взаимодействие с ионами циркония ($Zr4^{+}$), блокируя их активные центры и препятствуя прямому связыванию с молекулами линкера;
2. постепенное замещение молекул модулятора молекулами линкера в координационной сфере ионов $Zr4^{+}$.

Данный процесс приводит к замедлению стадии зарождения кристаллов и снижению скорости их роста. В результате применения этого метода удаётся получить крупные нанокристаллы с улучшенными морфологическими

характеристиками. При повышении концентрации модулятора степень ингибирования взаимодействия между линкерами и ионами $Zr4^{+}$ возрастает. Таким образом, часть незамещенных молекул модулятора координирует ионы циркония даже после образования нанокристалла. Поскольку модулятор имеет только одну карбоксильную группу, он может координировать только одну SBU. Это приводит к образованию дефектов в структуре [11, 38, 41, 42]. Таким образом, варьируя концентрацию модулятора, можно регулировать размер и морфологию наночастиц, концентрацию дефектов, доступный объём пор в получаемых наноматериалах. Как отмечено в ряде исследований [35, 43-46], перспективным подходом является постсинтетическая функционализация структурных дефектов. Реализация данного метода открывает возможность для целенаправленного введения в кристаллическую решётку UiO функциональных групп, химическая природа которых не позволяет использовать их непосредственно в процессе синтеза МОКП. В последнее время модификация МОКП фосфоновыми кислотами стала очень перспективной [47, 48]. Гибридные наноматериалы с модифицированной поверхностью нашли применение в биологических микрочипах, системах доставки лекарств, иммобилизованных гомогенных катализаторах и оптоэлектронике [49].

Современные устройства требуют возможности управления характеристиками наноматериалов посредством различных внешних факторов. Наиболее целесообразным внешним фактором является свет, так как его легко контролировать как по длине волны, так и по длительности воздействия [50]. Фоточувствительность компонентов металл-органических координационных полимеров обеспечивает возможность изменения их базовых свойств. Для разработки последующих поколений фотоуправляемых МОКП было использовано множество подходов. Одним из них стало внедрение фотохромных молекул различного типа [51], среди которых особо выделяются диарилэтены (DAE), считающиеся одними из лучших кандидатов [52]. Под действием ультрафиолета эти соединения переходят из прозрачной

открытой формы в окрашенный закрытый изомер путём образования связей между двумя гетероциклами тиофена. Воздействие видимого света запускает обратное преобразование [53]. Обычно молекулы DAE интегрируются в структуру МОКП либо путём включения в состав линкерных звеньев [54-56], либо в качестве молекул-гостей в порах [57, 58].

Процесс фотохромизма в молекулах DAE оказывает влияние на объём свободных пор, благодаря чему ранее этот эффект использовали для регулирования процессов адсорбции и десорбции углекислого газа [59-62], а также для сепарации газовых смесей [63-65]. Введение молекул DAE в структуру металл-органических координационных полимеров позволило осуществлять контроль над передачей энергии. Так, Шустова с коллегами представили Zn-МОКП, содержащий DAE и порфирины [66]. В данном материале молекула DAE регулировала флуоресцентные свойства порфиринов. Впоследствии группа учёных под руководством Чжоу разработала схожий материал, предназначенный для управляемого синтеза синглетного кислорода [67]. Для введения функциональных групп применяют широкий спектр различных МОКП. Одним из наиболее востребованных представителей среди них является UiO-66 и его аналоги.

К числу перспективных фотоактивных молекул относятся и спиропираны (SP), которые могут обратимо изменять свою конформацию под воздействием внешних световых раздражителей [68-70]. Ультрафиолетовое облучение обычно вызывает образование окрашенного мероцианина, в то время как воздействие видимого света приводит к превращению этой формы в бесцветный спиропиран. Растворитель может влиять на цвет мероцианиновой формы − явление, известное как сольватохромизм [71, 72]. Это позволяет предположить, что соседние атомы в сольватных оболочках потенциально могут быть использованы для настройки свойств SP. Включение SP в каркас МОКП особенно интересно [73]. С одной стороны, SP-фрагменты создают пористый каркас с фотохромными свойствами. С другой стороны,

поверхность поры может изменять свойства SP с помощью функциональных групп и пространственных особенностей [74].

Одним из вариантов является введение молекул спиропирана в поры МОКП без образования ковалентных связей. Метод пропитки был использован в одной из новаторских работ, направленной на создание гибридных фотохромных наноматериалов на основе SP и МОКП [75]. MOF-74 на основе цинка был пропитан раствором SP. Авторы наблюдали, что молекулы SP превращались из красной мероцианиновой формы в жёлтую спиро-форму под воздействием ультрафиолетового излучения, проявляя поведение, противоположное тому, которое наблюдалось в растворе. Это явление, известное как негативный фотохромизм, было объяснено локализацией молекул SP в каналах, богатых Zn. Шубхэм Гарг и соавторы сообщили о фотопереключаемых проводящих плёнках на основе UiO-67 с SP [76]. Они вырастили тонкую плёнку UiO-67 на подложке из золота, а затем пропитали её раствором SP, что привело к обратимому увеличению силы тока в десять раз. В недавнем исследовании авторы погрузили микрокристаллы ZJU-128 в раствор SP, что позволило получить материал с люминесцентными свойствами, реагирующими на фотовоздействие [77]. Введение сульфированного SP в МОКП-плёнку с помощью пропитки использовалось для контроля протонной проводимости плёнки [78]. Модифицированный метод пропитки включает пост-синтетическую функционализацию МОКП-плёнки газообразным спиропираном, что устраняет необходимость в растворителе. Несколько МОКП, включая MOF-5, MIL-68 (In) и MIL-68 (Ga), были модифицированы с использованием этого подхода [79]. Кроме того, Фэн Чжан и соавторы включили SP в реакционную смесь во время синтеза In-JUC-120. Это привело к захвату фотоактивных молекул внутри пор в процессе роста кристаллов [80]. Альтернативный метод введения SP-фрагментов заключается в использовании их производных в качестве линкеров для образования МОКП. В недавней статье авторы синтезировали МОКП на основе Cu_2I_2 с фоточувствительными SP-группами, упорядоченно

расположенными на его каркасе [81]. Присутствие примесей CH_3CN блокировало структурную изомеризацию SP, тем самым предотвращая любое изменение цвета под воздействием ультрафиолетового излучения. Однако при удалении примесей CH_3CN материал под воздействием ультрафиолетового излучения приобретал окрашенную структуру. Недавно группа австрийских ученых описала ещё один интересный метод получения систем МОКП-спиропиран, основанный на механохимии. Он заключался в измельчении активированного МОКП с индолиновыми спиропиранами различной структуры в атмосфере аргона в течение не менее 10 минут [82].

Другой вариант получения композита включает введение SP-фрагментов в МОКП-матрицы путём модификации линкеров или металлических центров. Для введения SP-фрагментов в MOF-808 был применён метод постсинтетической модификации [83]. Пористый материал-носитель был пропитан прекурсором спиропирана, а затем в порах МОКП была синтезирована готовая фотоактивная молекула. В другом исследовании молекулы SP были закреплены в порах плёнки Cu_2(e-BPDC)$_2$(DABCO) с использованием «клик-реакции» этинилазида [84]. Этот метод позволил авторам контролировать протонную проводимость материала. Другой светочувствительный МОКП был получен путём ковалентной иммобилизации молекул SP на основе хрома (III) с аминомеченным каркасом MIL-101 посредством амидных связей [85]. Фотоизомеризация SP-фрагментов наделяет эти наноматериалы уникальной способностью обратимо связываться с ионами металлов. Важно отметить, что в большинстве исследований по созданию систем МОКП-спиропиран использовались незамещённые и 6-нитрозамещённые спироиндолинобензопираны [73, 76, 83, 85-87]. В связи с этим особый интерес представляет изучение влияния других реакционноспособных заместителей в структуре спиропирана на свойства таких систем.

Современная энергетическая отрасль стремится повысить эффективность и экологичность производственных процессов, развивая новые

каталитические технологии, среди которых особую роль играют наночастицы палладия (Pd NP). Известно, что наночастицы Pd эффективно ускоряют реакции гидрирования и окисления [88, 89]. Применение специальных подложек повышает стабильность частиц, предотвращает их агрегацию, улучшает избирательность и вводит активные центры для последовательных реакций. Металл-органические координационные полимеры выступают новым типом подложек для нанесения наночастиц [90-96]. Благодаря высокой пористости, большой площади поверхности, регулируемой структуре и равномерному распределению структурных элементов, такие наноматериалы позволяют создавать высокоэффективные катализаторы, значительно превосходящие традиционные системы на основе активированного угля или оксида алюминия [94, 97-102].

Каталитические процессы промышленного масштаба нуждаются в материалах-носителях с повышенной устойчивостью и развитой пористой структурой. Семейство МОКП UiO отличается прочностью за счёт крепких ковалентных связей Zr-O и наличием плотно упакованных кластеров, что придаёт материалам высокую стойкость [29, 37, 103]. Использовались разные подходы к функционализации каркаса, демонстрируя значимость правильного размещения наночастиц внутри структуры МОКП для улучшения каталитической активности [104, 105]. Активные восстановительные вещества, такие как тетраборат натрия, зачастую вызывают формирование наночастиц палладия именно на поверхности наночастиц UiO-66[106]. Контролируемое снижение скорости подачи водорода является эффективным методом получения наночастиц Pd размером 2-3 нм *in situ* – непосредственно в порах UiO-66 [107]. Несмотря на это, на поверхности каркаса могут формироваться крупные агломераты частиц. Модификация дефектов МОКП способствует улучшению селективности реакции гидрирования фурфурола до тетрагидрофурфурилового спирта. В случае UiO-67 аналогичный каталитический эффект выявлен для реакции окисления циннамилового спирта [108]. Простая пропитка МОКП раствором прекурсора Pd обеспечивает

лишь 5% конверсии, тогда как интеграция комплекса прекурсоров с линкерами и их гомогенное распределение в структуре UiO-67 повышает конверсию до 83%, подчёркивая значимость равномерного размещения активного компонента для оптимизации каталитических свойств.

Наличие заряженных функциональных групп в линкерах обеспечивает эффективное притяжение ионов палладия, что в значительной степени способствует интенсификации каталитических процессов. В исследовании, проведённом под руководством Чена [109], были систематизированы подходы к модификации структуры UiO-66 путём введения различных функциональных групп, выполняющих роль матриц для контролируемого формирования наночастиц палладия. Экспериментально подтверждено, что присутствие гидроксильных групп (-OH) в составе линкерных молекул усиливает каталитическую активность материала в реакции восстановления бензойной кислоты. Данный эффект обусловлен зарядовым взаимодействием между ионами палладия и функционализированными линкерами, что способствует более эффективному протеканию каталитического процесса. Особый акцент сделан на важности наличия свободных аминогрупп в структуре UiO-66-NH_2 для создания небольших и равномерно распределённых наночастиц палладия [14, 110-112]. В работе группы Сана [113] реализована методика внедрения ионов палладия методом двойной солюбилизации в структуру UiO-66-NH_2 (в качестве линкера выступал BDC-NH_2). Метод включал несколько этапов:

- диспергирование порошкообразного МОКП в органическом растворителе;
- постепенное введение (по каплям) водного раствора, содержащего прекурсор палладия;
- восстановление ионов палладия под воздействием этиленгликоля с формированием ультрамалых наночастиц палладия.

Группой Чжана [110] был разработан метод синтеза наночастиц палладия диаметром 1,5-2 нм на матрице из UiO-66-NH_2. Технология базировалась на последовательном пропитывании материала раствором прекурсора и восстановлении в потоке водорода. Экспериментально было установлено, что синтезированный катализатор демонстрирует исключительно высокую каталитическую активность в реакции дигидроксигенизации ванилина. В соответствии с описанной ранее схемой была проведена функционализация UiO-66-NH_2 ионами палладия, что позволило организовать проведение сопряжённых реакций окисления и ацетализации в едином реакционном объёме [112]. Особого внимания заслуживают результаты применения катализатора UiO-66-NH_2@Pd в реакции восстановления нитробензола до анилина в водной среде. Процесс сопровождался генерацией водорода *in situ* из муравьиной кислоты. Экспериментально установлено, что конверсия нитробензола достигала 98%, а селективность по целевому продукту (анилину) составляла 99% [114]. Отличные каталитические характеристики палладия в комбинации с UiO-66-NH_2 объясняются синергетическим эффектом малых размеров наночастиц палладия и стабилизации, обеспеченной материалом-носителем UiO-66-NH_2. Обобщив представленные выше результаты исследований, можно заключить, что модифицированная аминогруппами структура UiO-66 способна стабильно поддерживать активный катализатор.

Наличие структурных дефектов в каркасе МОКП создаёт потенциал для направленной функционализации и открывает пути для их дальнейшей синтетической модификации методами «defect engineering» [9, 34, 115-117]. Исключительная устойчивость каркаса к высокой концентрации дефектов (например, отсутствующих линкеров) [11, 12] обеспечивается высокой степенью связности циркониевых кластеров.

Хотя микропористая природа МОКП обычно обеспечивает высокую каталитическую селективность, она также снижает эффективность процесса из-за ограничения массопереноса реагентов, что делает многие активные

центры наночастиц недоступными. Для повышения каталитической активности композитных наноматериалов применяются иерархические подложки, содержащие как пустые поры, так и поры с наночастицами. В качестве примера пористый наноматериал UiO-66-NH_2@Pt был синтезирован путём использования термической нестабильности дефектов вблизи наночастиц внутри каркаса. Этот композит показал увеличенную каталитическую производительность с высокой скоростью реакции и селективностью в процессе селективного гидрирования олефинов [118]. Аналогичный эффект был зафиксирован для MIL-53 (Al) с наночастицами сплава PtPd. Согласно сообщениям авторов, наночастицы локализуются преимущественно в мезопорах, тогда как микропоры остаются свободными, обеспечивая высокую пористость. Такая комбинация способствует улучшению каталитического дегидрирования спиртов в отсутствие окислителей [119].

Подбор физико-химических свойств наноматериала должен осуществляться целенаправленно, с учётом специфики решаемой практической задачи. В последние годы наблюдается значительный прогресс в применении металл-органических координационных полимеров для решения ряда биомедицинских задач, в частности – для разработки систем адресной доставки лекарственных средств. В данном контексте определяющими характеристиками МОКП выступают:

- наноразмерность структуры, обеспечивающая эффективное проникновение в биологические ткани и клеточные системы;
- стабильность материала в физиологических условиях;
- низкая токсичность, гарантирующая биосовместимость и безопасность применения *in vivo*.

К числу МОКП, соответствующих обозначенным требованиям, относится UiO-66. Структурная организация данного материала характеризуется наличием двух типов пор – тетраэдрических и

октаэдрических – и отличается высоким значением удельной площади поверхности, составляющей 1125 $м^2/г$ [120]. Для получения UiO-66 в наноразмерной форме наиболее распространённым подходом является применение метода координационных модуляторов. Суть метода заключается во введении в реакционную среду монокарбоновых или неорганических кислот, выполняющих функцию координационных модуляторов [11, 12, 121]. Это позволяет контролировать процесс формирования наночастиц и регулировать их размерные характеристики. В роли модуляторов наиболее часто применяются такие кислоты, как бензойная, соляная или уксусная. В работе [122] для получения UiO-66 в виде наночастиц использовалась уксусная кислота. На следующем этапе наночастицы подвергли модификации поливинилпирролидоном, что обеспечило возможность из самоорганизации в двумерные слоистые структуры. Параллельно с этим, используя уксусную кислоту в качестве координационного модулятора, было получено функционализированное производное UiO-66, содержащее азидный фрагмент [123]. Для повышения устойчивости в физиологических средах поверхность сформированного наноматериала функционализировали молекулами ДНК. Данный подход не только обеспечил устойчивость дисперсии, но и способствовал значительному увеличению клеточной усвояемости по сравнению с исходными немодифицированными наночастицами. В исследовании [124] предложена методика получения наночастиц UiO-66 с комбинированным использованием бензойной и соляной кислот в качестве модуляторов. Далее была проведена постсинтетическая замена линкеров на молекулы фотосенсибилизатора, что позволило применять новый наноматериал в фотодинамической терапии. Последующая оптимизация функциональных свойств достигалась путём нанесения на поверхность нанокристаллов МОКП покрытий из биосовместимых полимеров. В частности, для реализации контролируемого высвобождения модельного флуоресцентного красителя применяли покрытие полиэтиленгликолем (PEG), обеспечивающее регулируемую диффузию активного вещества.

Когда pH среды находится в пределах 7,4 происходит блокирование среды с поверхностью наночастиц благодаря цепочкам PEG. При изменении кислотности среды, равном pH 5,5, происходит высвобождение молекул. Чтобы увеличить поглощение наноматериала клетками также применяли покрытие полиэтиленгликолем [125]. В публикации [126] представлен радиоактивный аналог материала UiO-66, содержащий изотоп циркония ^{89}Zr, испускающий позитроны. На завершающем этапе функционализации наночастицы были модифицированы путём обработки полиэтиленгликолем с пиреновой группой с последующей конъюгацией пептидного лиганда. Данный лиганд обеспечивает селективное накопление фармацевтической композиции в тканях опухоли молочной железы. Одновременно осуществлялось насыщение пор каркаса UiO-66 доксорубицином. В данной системе доксорубицин выполняет бифункциональную роль:

- выступает в качестве активного терапевтического агента, оказывающего цитотоксическое действие на опухолевые клетки;
- служит флуоресцентным маркером, позволяющим визуализировать распределение нанокомпозитов в биологических тканях.

МОКП были исследованы в качестве платформ для доставки различных лекарственных препаратов (ибупрофен, бусульфан, цидофовир, NO) и специфической противораковой терапии [127-130]. Распространённым методом является загрузка в предварительно синтезированный каркас, как показано для UiO-66, трамадола [131], алендроната [132], и ципрофлоксацина [133]. Введение функциональных групп таких как NH_2 NO_2 в линкеры МОКП повышает загрузку лекарств и позволяет контролировать их высвобождение за счёт специфических взаимодействий – в том числе за счёт водородных связей (например, между карбоксильными группами кетопрофена [134], ибупрофена [135] и линкером BDC-NH_2). Для доставки цисплатина использовали МОКП UiO на основе аминотрифенилкарбоксилатных линкеров [136], при этом усиление лечебного эффекта достигали путём сочетания

препарата с siRNA. Другой метод – включение терапевтического вещества в синтез МОКП в качестве модулятора. В результате в готовом материале лекарственный препарат связан с атомами циркония своей карбоксильной группой, а свободный конец располагается в дефектном пространстве. Такой метод был реализован для внедрения в структуру UiO-66 препаратов дихлорацетата, α-циано-4-гидроксицинаминовой кислоты, ибупрофена и алендроната [137]. Был разработан метод «клик-модуляции», позволяющий вводить препараты в структуру МОКП. Суть метода состоит в том, что модулятор, провоцирующий дефекты, имеет функциональную группу, предназначенную для взаимодействия с заданным препаратом. Применяя данную технику, удалось встроить в каркас UiO-66 препараты цисплатин [138] и дихлорацетат [137]. Аналогичные методики использовались для интеграции аминокислот в структуру МОКП UiO. Такие аминокислоты, как β-аланин, L-пролин, глицин, L-фенилаланин и триптофан, выступали в роли модуляторов при синтезе UiO-66 [41, 129, 139]. Недавнее исследование рассматривало взаимодействие β-аланина с матрицами UiO-66 и его производными, содержащими гидроксильные группы [129]. Ключевое значение имеет понимание механизма взаимодействия между биологической молекулой и пористым субстратом.

Высокая пористость и особые функциональные особенности металл-органических координационных полимеров, включая наличие льюисовских кислотных центров и способность регулировать положение и химическую природу органических фрагментов, в сочетании с уникальными качествами иных наноматериалов, могут усилить характеристики наночастиц, используемых в биологии. Создание многофункциональных композитов на основе МОКП возможно посредством роста покрытий на каркасах или смешиванием МОКП с другими наноматериалами. Кроме того, исследуются разнообразные композиции, такие как МОКП@металл/оксид металла, МОКП@квантовые точки, МОКП@silica (диоксид кремния), МОКП@углерод и МОКП@ферменты [140-142]. Покрытие поверхности МОКП слоем

диоксида кремния обладает рядом достоинств: увеличивает их устойчивость в растворе, облегчает адресную доставку к определённым клеткам или тканям организма; замедляет разрушение МОКП в биологических средах, препятствуя преждевременному высосвобождению инкапсулированного препарата [127]. Создание композита МОКП@silica объединяет упорядоченность мезопор SiO_2 и микроструктуру пор МОКП в формате «ядро-оболочка». Дополнительная функционализация МОКП@SiO_2 возможна с использованием уникальных функциональных групп, таких как флуорофор и конкретный пептид, ориентированный на определённые клетки, что позволяет применять такую композицию для адресной доставки к опухолевым клеткам и визуализации посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) [143]. Поверхность композита МОКП@silica имеет силанольные группы, доступные для дальнейшего присоединения молекул с силоксильными фрагментами, что улучшает взаимодействие с определёнными клеточными типами. Далее, короткий пептидный участок с высоким уровнем связывающей способности относительно раковых клеток был присоединён к данному композиту. Экспериментально доказано, что доставка противоракового препарата платины с помощью такого усовершенствованного композита МОКП@silica@пептид оказалась примерно вдвое эффективнее в клетках колоректального рака *in vitro* по сравнению с исходным составом МОКП@silica [144, 145].

Композиционные материалы типа МОКП@полимер широко применяются, так как покрытие полимером добавляет дополнительные полезные качества, особенно влияя на взаимодействие с клетками (например, посредством пегилирования) [125]. Примером служит включение агента Pluronic F127, который помогает предотвратить образование плотного твёрдого поверхностного слоя, улучшать коллоидную стабильность лекарственных систем доставки в организме и обеспечивать длительное циркулирование [146-148]. Дж. Винарта и его коллеги подготовили подробный обзор ключевых характеристик и сфер применения наночастиц

UiO-66, включая модифицированную версию UiO-66 [149]. Наноматериал UiO-66 может использоваться без дополнительной химической обработки, например, для закрепления ферментов с целью увеличения их устойчивости и каталитической производительности [150]. Цирконий, входящий в состав UiO-66, демонстрирует хорошую биосовместимость, учитывая, что его суточное потребление человеком составляет около 3,5 мг. Токсикологические исследования наноразмерных МОКП, включая UiO-66 и UiO-66-NH_2, проводились *in vivo* [141]. Показано, что цитотоксичность большинства металл-органических координационных полимеров зависит от типа клеток и используемой концентрации. Любопытно, что некоторые виды МОКП, включая UiO-66, практически не обладали цитотоксичностью даже при максимальной дозировке в 200 мкм [141]. Единственным представителем семейства UiO, показавшим некоторую цитотоксичность, стал UiO-66-NH_2 – при концентрации 200 мкм и экспозиции продолжительностью 24 часа наблюдалось умеренное повреждение клеток линии HepG2. Хорошая биологическая совместимость металл-органических координационных полимеров семейства UiO была зафиксирована в ряде работ [151-153].

Наночастицы можно модифицировать для расширения функционала нанокомпозитов на основе МОКП. Сохранение изначальной структуры и размеров наночастиц обеспечивается посредством постсинтетической модификации. Команда учёных под руководством С. Нагаркара модифицировала наночастицы UiO-66-NH_2, введя азидные группы, и впервые показала быстрое и высокоспецифичное возбуждение флуоресценции в ответ на присутствие H_2S в условиях, близких к физиологическим [154]. Незначительная цитотоксичность и способность выявлять H_2S в живых клетках, несмотря на наличие прочих биоактивных молекул, подтверждают перспективность МОКП для мониторинга сероводорода в биологических объектах. Повышенная гидрофобность наночастиц UiO-66-NH_2 достигается за счёт покрытия микропористыми органическими сетчатыми структурами [155].

Подобные структуры типа «ядро-оболочка» показывают высокие сорбционные характеристики в водных растворах модельного органического загрязнителя – толуола, что открывает возможности для применения в процессах детоксикации.

Помимо прочего, UiO-66 выделяется замечательной способностью накапливать большое количество разнообразных соединений. Благодаря этому использование UiO-66 в доставке лекарственных препаратов становится весьма привлекательным направлением. Установлено, что насыщение UiO-66-NH_2 кофеином достигает уровня 22,4 мас.% и зависит от выбора растворителя, соотношения лекарственного средства к материалу и функционализации линкера [156]. UiO-66 способен эффективно вмещать вещества разной молекулярной массы. Например, содержание алендроната, 5-фторурацила, кальцеина, ципрофлоксацина и цисплатина составляло 51, 27, 17, 84 и 12 мас.% соответственно [125, 132, 133, 136, 157].

Ранее металл-органические координационные полимеры чаще всего позиционировались как носители антираковых препаратов. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* главным образом демонстрировали цитотоксическое действие в культурах раковых клеток и модели подкожно трансплантированных опухолей. Эффективность фотодинамического лечения опухолей, имплантированных мышам, была проверена с использованием наночастиц UiO-66, загруженных фотосенсибилизатором, которые инъецировались непосредственно в опухоль [158]. Х. Гао с командой показали специфическое действие комплекса UiO-66-NH_2, загруженного 5-фторурацилом и функционализированного фолиевой кислотой, на мышиные опухоли [159]. Важным аспектом успешного таргетного лечения рака является медленное контролируемое выделение 5-фторурацила из состава UiO-66-NH_2-фолиевая кислота-5-фторурацил. Лечение такими композитными наночастицами приводило к выраженному торможению роста опухоли по сравнению с контрольной группой. Совсем недавно UiO-66 был испытан как

новая форма доставки препаратов в дыхательную систему, с изучением его аэродинамических качеств при распылении и разложения в экстрацеллюлярных и интрацеллюлярных имитируемых средах [160]. Исследование подтвердило отличную биосовместимость и низкую цитотоксичность UiO-66 *in vitro*, а также хорошее восприятие *in vivo* организмом при ингаляционном введении животным. Попадая в лёгкие, частицы оставались интактными и находились там до естественного удаления из организма в течение семи суток.

Показано, что, подобно железосодержащим металл-органическим координационным полимерам, UiO-66 быстро подвергается разрушению при нейтральном pH (PBS 7,4) [156]. Отмечено, что высокая устойчивость UiO-66 к воздействию воды резко снижается в фосфатно-солевом буфере (PBS), предположительно вследствие сильного притяжения атомов циркония к фосфатным группам или формирования оксида циркония. Органический спейсер и число координирующих групп на нём оказывают существенное влияние на стабильность металл-органических координационных полимеров в биологических жидкостях. Последующие эксперименты по изучению поведения UiO-66 в разных буферных растворах подтвердили, что химический состав среды играет ключевую роль в сохранении целостности наноматериала, причём наибольший уровень вымывания наблюдается в солевых вариантах этих буферов [161]. Буфер HEPES признан наименее опасным, тогда как среды MEM и PBS противопоказаны в любом виде, так как они быстро дестабилизируют структуру UiO-66. Также могут применяться и буферы с небольшой концентрацией TRIS, хотя они характеризуются ограниченной способностью удерживать постоянный pH. Вместе с тем имеются свидетельства того, что UiO-66 сохраняет стабильность в питательных средах для культур клеток RPMI 1640 и DMEM минимум в течение 12 часов [158, 162]. Несмотря на накопленную информацию, её пока недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования. Разложение и агрегация наночастиц в результате структурных перестроек в биологических средах радикальным

образом повлияют на их поведение в лабораторных экспериментах *in vitro* (уровень поглощения клетками, цитотоксичность), а также в живом организме *in vivo* (распределение, фармакокинетика, токсичность) [163]. Учитывая положительные результаты предварительных экспериментов *in vivo*, подтверждающих противоопухолевый потенциал металл-органических координационных полимеров, необходимо уделить больше внимания улучшению их устойчивости в естественных биологических условиях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Используемые материалы

Хлорид циркония (IV) безводный, N,N-диметилформамид (DMF), метанол, 1,4-бензолдикарбоновая кислота (BDC), 2-аминотерефталевая кислота (BDC-NH_2), 1,4-нафталиндикарбоновая кислота (NDC), бензойная кислота (BA), 3-фосфонопропионовая кислота (PhPA), аминобензойная кислота (BA-NH_2), тетрахлорпалладат (II) калия, L-лейцин (Leu), полиэтиленгликоль (PEG) 200, 600 и 1500, поливинилпирролидон (PVP, 10 кДа), 2-пропанол, гидроксид аммония ($NH_3 \cdot H_2O$, 28 мас. %), тетраэтоксисилан (TEOS, 98%) и хлорид циркония ($ZrCl_4$) производства Alfa Aesar применяли в исходном виде (без доочистки). Деионизированную воду (DI) (удельное сопротивление – 18 МОом/см^3) получали из дистиллированной воды с использованием системы Simplicity UV.

Поли(окись этилена)-блок-поли(окись пропилена)-блок-поли (окись этилена) (pluronic F127), фолиевая кислота (FA), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), диметиламинопиридин (DMAP), диметилсульфоксид (DMSO), Hoechst 33258, Кальцеин AM, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид (MTT), дихлорметан, доксорубицина гидрохлорид были приобретены в компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США) и использовались без дополнительной очистки.

Раствор трипсина-ЭДТА (0,25% по объёму), физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS, pH 7,4), раствор Версена, модифицированная среда Игла Дульбекко с феноловым красным (DMEM), среда Мемориального института Розуэлл Парк-1640 (RPMI1640), фетальная бычья сыворотка (FBS) и МТТ (тиазолиловый синий тетразолийбромид, 98%) были приобретены в компании PAN-Biotech (Айденбах, Германия). В экспериментах использовалась деионизированная вода из трехступенчатой системы очистки Milli-Q Plus.

2.2 Получение исходных наноматериалов на основе UiO-66

Получение наноматериалов на основе МОКП семейства UiO проводили стандартным сольвотермальным методом [29]. Раствор для получения наночастиц UiO готовили следующим образом: в бюкс с диметилформамидом (DMF) вносили хлорид циркония при перемешивании до полного растворения, после чего в реакционную смесь вводили деионизированную воду. В качестве модулятора добавляли бензойную кислоту в мольных соотношениях 0, 10 или 60. Затем в систему вводили органический линкер – 1,4-бензолдикарбоновую кислоту (BDC), либо 1,4-нафталиндикарбоновую кислоту (NDC), либо смесь NDC и BDC, либо линкер BDC-NH_2 (с функциональной группой) – до полного растворения компонентов. Реакционную смесь в закрытом бюксе помещали в предварительно разогретый до 120°C лабораторный шкаф на 24 часа. Полученный осадок с надосадочной жидкостью охлаждали до комнатной температуры. Далее проводили отделение осадка центрифугированием с последующей промывкой свежим диметилформамидом: осадок заливали DMF и выдерживали при перемешивании на магнитной мешалке в течение 24 ч, затем вновь центрифугировали. Повторили процедуру промывки ещё раз методом центрифугирования. На следующем этапе полученный образец заливали метанолом и оставляли перемешиваться на магнитной мешалке ещё на 24 ч. Далее осадок разделили центрифугированием, перенесли в круглодонную колбу, залили метанолом и подвергли кипячению в течение 5 ч

для удаления непрореагировавших компонентов. По окончании процесса осадок с жидкостью охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли центрифугированием и сушили в сушильном шкафу при 60°Св течение 24 ч.

2.3 Используемое оборудование и методы

Для сольвотермальных методов синтеза использовались: лабораторная печь SNOL 58-350, цифровая магнитная мешалка IKA RT 5 и система очистки воды Simplicity с УФ-лампой. Для удаления непрореагировавших реагентов использовались: мешалка магнитная IKA RH digital с подогревом и центрифуга лабораторная Sigma 3-30KS. Активирование полученных наноматериалов осуществлялось с помощью вакуумного сушильного шкафа J.P.SELECTA VACIOTEM-TV. Для постсинтетического обмена использовались: мешалка магнитная IKA RH digital с подогревом, цифровой ротатор IKA и центрифуга лабораторная Sigma 3-30KS.

Профили порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) были получены на рентгеновском дифрактометре Bruker D2 Phaser (CuKa, $\lambda = 1{,}5417$ Å) со скоростью сканирования 0,2 с/шаг и шагом 0,01°. Анализ профиля был выполнен в программе Jana2006 [164].

Для рентгенофлуоресцентного анализа (XRF) был использован Bruker M4 Tornado (Bruker, Биллерика, Массачусетс, США), оснащённый родиевым (Rh) анодом при 50 кВ/600 мА (30 Вт) и детектором XFlash 430 SDD 5030. Зонд Rh оснащён поликапиллярной линзой с размером пятна до 25 мкм. Автоматическая трёхосная подставка позволяет точно позиционировать образец. Сигнал флуоресценции регистрировали в вакууме (20 мбар) в диапазоне от 1 до 26 кэВ на нескольких миллиграммах образцов порошка, помещённых под давлением 3,9 тонны в лунки таблетки, изготовленной из борной кислоты (H_3BO_3), которые не влияют на конечный спектр. Для измерения были выбраны десять различных точек на поверхности образца со временем сбора данных 10 с и усреднены.

Термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) были выполнены с использованием STA 449 F5 Jupiter в режиме воздушного потока при нагреве до 800°C.

Для визуализации морфологии образцов применяли сканирующую просвечивающую электронную микроскопию (STEM). Исследования проводили на микроскопе с детектором HAADF Fischione, обеспечивающим пространственное разрешение 0,2 нм. Элементное картирование распределения палладия, циркония и азота выполняли методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) с использованием спектрометра EDAX Ametek. Расчёт среднего размера частиц осуществляли на основании анализа 500 наночастиц для каждого материала по данным просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения (HRTEM) с применением программного обеспечения ImageJ [165].

Для топологического контроля образцов использовали сканирующий электронный микроскоп Nova Nanolab 600 (SEM) (FEI, Нидерланды). Элементный состав материалов анализировали методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) с применением спектрометра Genesis SPECTRUM (EDAX AMETEK, США). Регистрацию EDX-спектров проводили при следующих условиях: ускоряющее напряжение – 15 кВ, ток электронного пучка – 8,4 нА, время накопления сигнала – 100 с.

Изотермы адсорбции-десорбции N_2 и H_2 были получены с использованием ускоренного анализатора площади поверхности и порометрии ASAP 2020 (Micromeritics) при температуре -196°C. Предварительная подготовка образцов включала их активацию в динамическом вакууме при температуре 90°C в течение 12 ч. Удельную площадь поверхности рассчитывали на основании данных низкотемпературной адсорбции азота с применением модели Брунауэра-Эммета-Теллера (BET) [166]. В рамках теории нелокального функционала плотности определяли распределение пор по размерам.

Для проведения экспериментов со световым облучением применяли два типа лазерных источников: зелёный лазер (длина волны 520 нм) для исследования эффектов воздействия видимого света и УФ-лазер (длина волны 450 нм) для оценки влияния УФ-излучения. Облучение материала, помещённого в стеклянный сосуд, с помощью зелёного лазера в течение 10 мин осуществляли через стекло; при этом положение точки лазерного излучения периодически изменяли во избежание локального перегрева и перегрева материала. Для воздействия УФ-излучением сосуд открывали и проводили непоср.едственное облучение материала УФ-светом в течение 10 мин. По окончании облучения материал герметизировали и подвергали дегазации в динамическом вакууме при температуре 50°C в течение 2 ч.

Регистрацию ИК-спектров осуществляли на спектрометре Bruker Vertex 70 в геометрии диффузного отражения (DRIFTS) с применением MCT-детектора и низкотемпературной реакционной камеры Praying Mantis (Harrick). Спектры снимали в диапазоне 5000-500 $см^{-1}$ с разрешением 1 $см^{-1}$; на получение одного спектра отводилось 1 мин. В качестве контрольного образца использовали порошок KBr. Активацию образцов проводили путём дегазации при 90°C в течение 30 мин, после чего образец охлаждали до комнатной температуры с последующим дополнительным дегазированием. Для проведения экспериментов с облучением активированные материалы, для которых были записаны исходные спектры, подвергали воздействию зелёного лазера (λ = 520 нм) в течение 2 минут с последующей регистрацией спектров в условиях продолжающегося облучения.

Регистрацию спектров UV-Vis осуществляли на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu), оснащённом интегрирующей сферой. Для подготовки образцов навеску исследуемого материала массой 14 мг смешивали с 300 мг сульфата бария, после чего смесь подвергали измельчению, тщательному перемешиванию и прессованию в ёмкости для субстрата. Сначала регистрировали исходные спектры образцов, затем проводили их облучение с использованием лампы Newport мощностью 500 Вт, снабжённой фильтром,

пропускающим излучение с длиной волны 436 нм; длительность облучения составляла 10 мин. После завершения световой обработки выполняли повторную запись спектров для облучённых образцов.

Экспериментальные данные XAS по К-краю Pd были зарегистрированы на экспериментальной станции STM beamline НИЦ «Курчатовский институт», что обеспечивало необходимый уровень энергетического разрешения и стабильности пучка для корректного определения локальной атомной структуры. Исследования гранулированных образцов проводили в режиме пропускания, используя монохроматор Si (111); энергетический диапазон сканирования составлял 24,0-25,4 кэВ. С целью минимизации случайных погрешностей для каждого образца проводили серию из четырёх сканирований с последующим статистическим усреднением результатов. Для сравнительного анализа в идентичных условиях измеряли спектры XAS эталонных образцов: K_2PdCl_4, $PdCl_2$, тримера $Pd(OAc)_2$ и металлической фольги Pd^0. Предварительную обработку экспериментальных спектров – включая вычитание фонового сигнала, нормализацию, калибровку по энергии и процедуру линейного комбинирования – выполняли в программном пакете Demeter [167]. Количественный EXAFS-анализ проводили в программе Artemis. В качестве опорных структурных параметров использовали данные по межатомным расстояниям и силам связи для типичных координационных окружений палладия: Pd−O, Pd−Cl и Pd−Pd. Финальную подгонку теоретических и экспериментальных данных осуществляли в *R*-пространстве (1,0–3,0 Å) на основе спектров, взвешенных по k^2, в интервале волновых чисел Δk = 4,0–12,0 $Å^{-1}$, что обеспечивало оптимальное соотношение между разрешением по расстоянию и чувствительностью к локальному окружению атома Pd.

Для оценки стабильности коллоидных суспензий определяли значения ζ-потенциала и pH с применением анализатора Stabino-potential (титратор заряда частиц). Суспензии готовили путём внесения навески порошкообразного образца массой 0,02 г в 10 мл деионизированной воды либо

физраствора с последующей гомогенизацией в ультразвуковой ванне в течение 30 мин. Далее, на анализаторе NANO-flex, работающем на основе метода динамического светорассеяния (DLS), определяли размер частиц в полученных суспензиях.

Структурно-морфологические характеристики образцов с архитектурой «оболочка-ядро» изучали с использованием мультиметодного подхода на базе просвечивающей электронной микроскопии. В рамках исследования выполняли съёмку в режиме яркого поля (BF-TEM) для визуализации общей морфологии, HAADF-STEM-визуализацию для контрастирования по атомному номеру и локальный элементный анализ методом энергодисперсионной микроскопии. Все измерения осуществляли на приборе Tecnai Osiris (FEI) с фиксированным ускоряющим напряжением 200 кВ, что обеспечивало сопоставимость данных и достаточную разрешающую способность для детального анализа наноструктур.

Клетки MCF-7 аденокарциномы молочной железы человека и мышиные макрофаги RAW 264.7 были приобретены в ATCC. Для поддержания жизнеспособности и пролиферации клеточных линий применяли стандартизированные протоколы культивирования. Клетки MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека) выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS, 2 μM L-глютамина, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 Ед/мл пенициллина. Культивирование проводили в CO_2-инкубаторе при 37°C и влажности, достаточной для предотвращения высыхания культуральной среды; концентрация CO_2 поддерживалась на уровне 5%. Линию макрофагов RAW 264.7 поддерживали в среде RPMI 1640 с 10% FBS и 1% антибиотико-аминокислотной смеси, включавшей 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина сульфата и 0,25 ед/мл L-глютамина. Инкубационные условия соответствовали таковым для линии MCF-7: 37°C, атмосфера с 5% CO_2, контролируемая влажность. Клетки отделяли после обработки раствором трипсин–ЭДТА (0,25% в/в), а культуральную среду заменяли каждые 3–4 дня.

Для анализа методом проточной цитометрии использовали флуоресцентно-активируемый проточный цитометр BD FACSCalibur и программное обеспечение BD CellQuest. Клетки высевали в 24-луночный планшет (50 000 клеток на лунку) с последующей инкубацией в течение ночи. После удаления культуральной среды в лунки вносили либо свободный доксорубицин (DOX), либо МОКП, обогащённые DOX (конечная концентрация DOX – 50 μM). Далее планшеты инкубировали в CO_2-инкубаторе при 37°C, либо в холодильнике при 4°C в течение 0,5 и 2 ч. По завершении инкубации для удаления МОКП нестандартного размера планшеты трижды промывали фосфатно-солевым буфером (PBS, pH 7,4). Клетки собирали с помощью раствора трипсин–Версена (этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА)), осаждали центрифугированием при 300 g в течение 5 мин, ресуспендировали в 200 мкл PBS (pH 7,4) и анализировали методом проточной цитометрии, при этом в каждом образце измеряли по меньшей мере 10000 клеток. Данные выражены в виде медианной интенсивности флуоресценции ± SD, делённой на фоновую интенсивность контроля (необработанные клетки).

Клетки культивировали на покровных стёклах из расчёта 150000 клеток на стекло, инкубировали в течение ночи. Далее проводили инкубацию клеток с МОКП, содержащими доксорубицин (композит UiO 66@SiO_2@F127-FA-DOX), предварительно ресуспендированными в культуральной среде до конечной концентрации DOX 50 μM. Инкубацию осуществляли при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 и контролируемой влажностью. Визуализацию внутриклеточных структур осуществляли путём применения двойного окрашивания: ядра – раствором Hoechst 33258 (50 μM, экспозиция 10 мин), цитоплазмы – раствором кальцеина AM (25 μM, экспозиция 15 мин). Чтобы удалить неинтернированные капсулы и несвязанные частицы, планшеты подвергали трёхкратной промывке фосфатно-солевым буфером (PBS, pH 7,4). После промывки клетки заключали в защитную среду на основе флуорофора CC/Mount и исследовали с помощью конфокального лазерного сканирующего

микроскопа ZEISS LSM 880 Airyscan (Германия). Возбуждение флуоресценции проводили на длинах волн 360 нм (Hoechst 33258), 488 нм (кальцеин АМ) и 543 нм (DOX); регистрацию эмиссионных сигналов выполняли в диапазонах 380-460 нм, 500-530 нм и 560-650 нм соответственно. Полученные изображения обрабатывали в программном обеспечении ZEN 2.3 pro blue edition (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия).

Цитотоксичность МОКП изучали с помощью МТТ-анализа. Клетки высевали в 96-луночный планшет (7500 клеток на лунку) с последующей инкубацией в течение ночи в CO_2-инкубаторе. В каждую лунку добавляли свободный DOX или загруженные DOX МОКП в различных разведениях (0,5, 5 и 50 μM DOX) и пустые МОКП (количество, равное количеству загруженного DOX), и клетки переносили в CO_2-инкубатор на 24 и 72 часа. В качестве контроля (100%) была взята монослойная культура (необработанные клетки). После обработки среду заменили раствором МТТ в культуральной среде (0,5 мг/мл) на 3 часа. После завершения инкубации культуральную среду заменяли на диметилсульфоксид (DMSO) в объёме 100 мкл на лунку. Оптическую плотность регистрировали с использованием планшетного считывателя Tecan Infinite® 200 PRO при длине волны 570 нм после полного растворения формазана. Значение полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) определяли как концентрацию исследуемого лекарственного средства, обеспечивающую 50% ингибирование роста клеточной популяции.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Все эксперименты проводили в не менее чем трёх повторениях для обеспечения надёжности и воспроизводимости результатов.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ И МОДИФИКАЦИЯ UIO-66 ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ И ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ

3.1 Получение UiO-66 в форме наночастиц с различной степенью дефектности

В данном разделе представлено исследование влияния бензойной кислоты в качестве модулятора на структурные, морфологические и сорбционные свойства МОКП типа UiO-66. Материалы с разной степенью дефектности были получены стандартным сольвотермальным методом путём введения в ходе синтеза определённого количества бензойной кислоты в качестве модулятора (0, 10 и 60 экв.). Соотношение исходных реагентов и обозначение полученных материалов представлены в таблице 1Таблица *1*.

Таблица 1 – Обозначение образцов и соотношение реагентов

Образец	Соотношение, экв.				
	DMF	BDC	H_2O	$ZrCl_4$	BA
UiO-66 0BA	300	1	3	1	0
UiO-66 10BA					10
UiO-66 60BA					60

Согласно результатам порошковой рентгеновской дифракции (рисунок 4), все представленные образцы характеризуются кристаллической структурой, соответствующей каркасу UiO-66. Для сопоставимости кривых потери массы для разных образцов данные термогравиметрического анализа были нормированы по остаточной массе чистой фазы оксида циркония (IV), принятой за 100% в конце термического разложения. Первая потеря веса при температуре меньше 90°C связана с десорбцией воды. Следующая стадия от 100°C и до 290°C связана с удалением растворителя (диметилформамида) из пор. Температура разложения линкера и каркаса составляет около 500°C. Кривые DSC, измеренные в потоке воздуха для всех образцов, имеют пик,

расположенный примерно при 550°C, что соответствует экзотермическому процессу разложения каркаса.

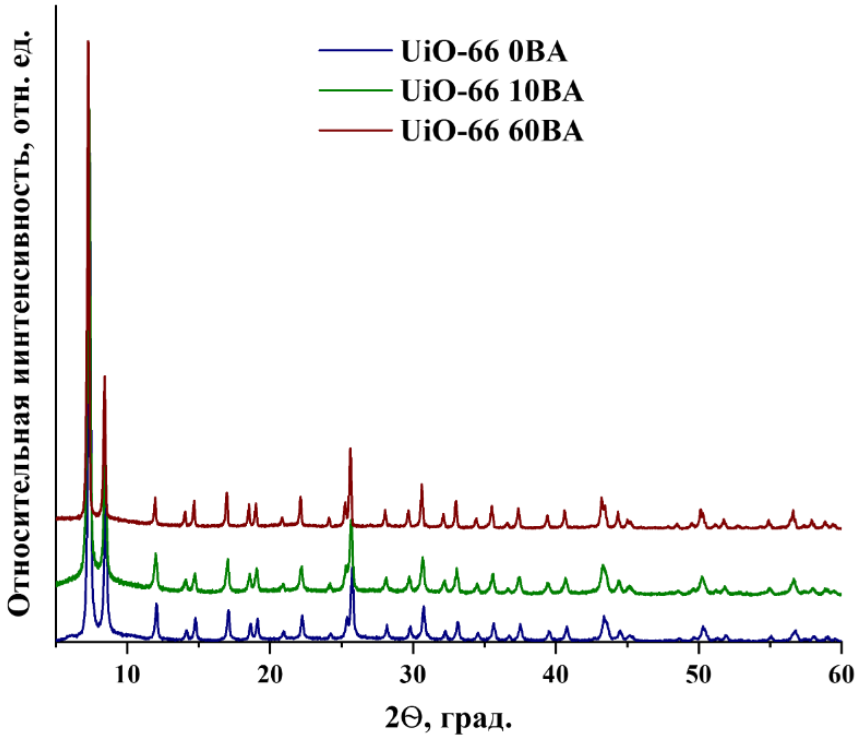


Рисунок 4 – Дифракционные профили образцов UiO-66, полученных с использованием бензойной кислоты в количестве 0, 10 и 60 экв.

Анализ изотерм адсорбции/десорбции азота, полученных для всех исследуемых образцов (рисунок 6), показал их принадлежность к типу I согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК). Данный тип изотерм типичен для микропористых наноматериалов. Установлена прямая корреляция между величиной удельной площади поверхности (SSA) и количеством бензойной кислоты, введённой в процессе синтеза. Образец без добавления бензойной кислоты демонстрирует наименьшую удельную площадь поверхности. Для образцов с 10 и 60 экв. BA удельная площадь поверхности выше. Образец, полученный с использованием 10 экв. бензойной кислоты, характеризуется наличием петли гистерезиса в области в области относительного давления $P/P_0 = 1$. Подобная петля на изотермах адсорбции-десорбции азота для микропористых наноматериалов обычно свидетельствует об адсорбции в межкристаллитных полостях.

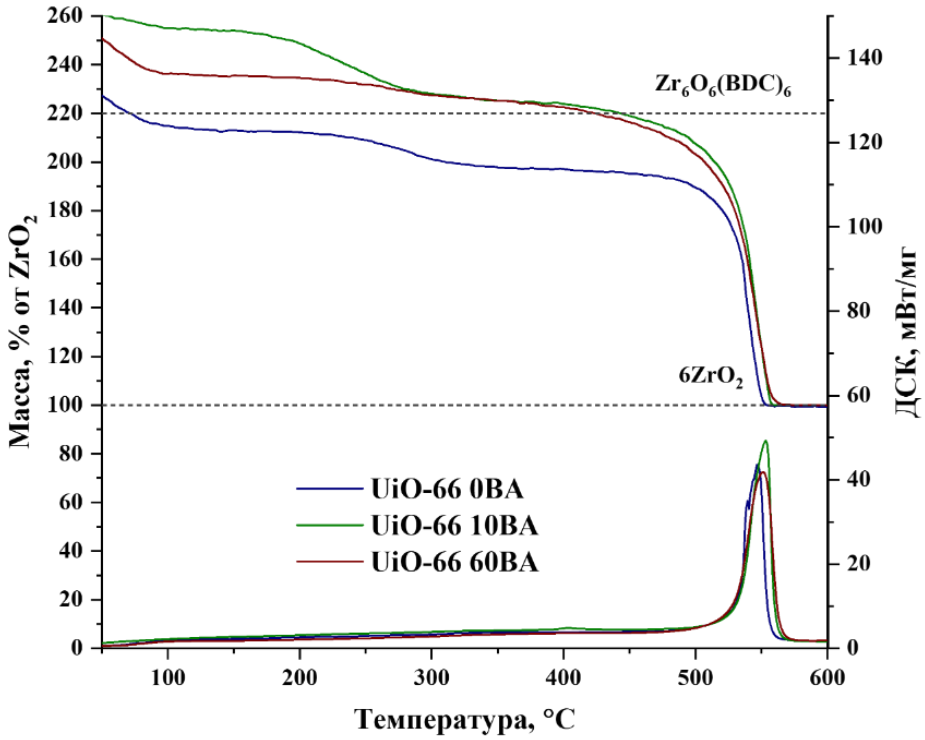


Рисунок 5 – Результаты термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии для материалов UiO-66 с 0, 10 и 60 экв. бензойной кислоты

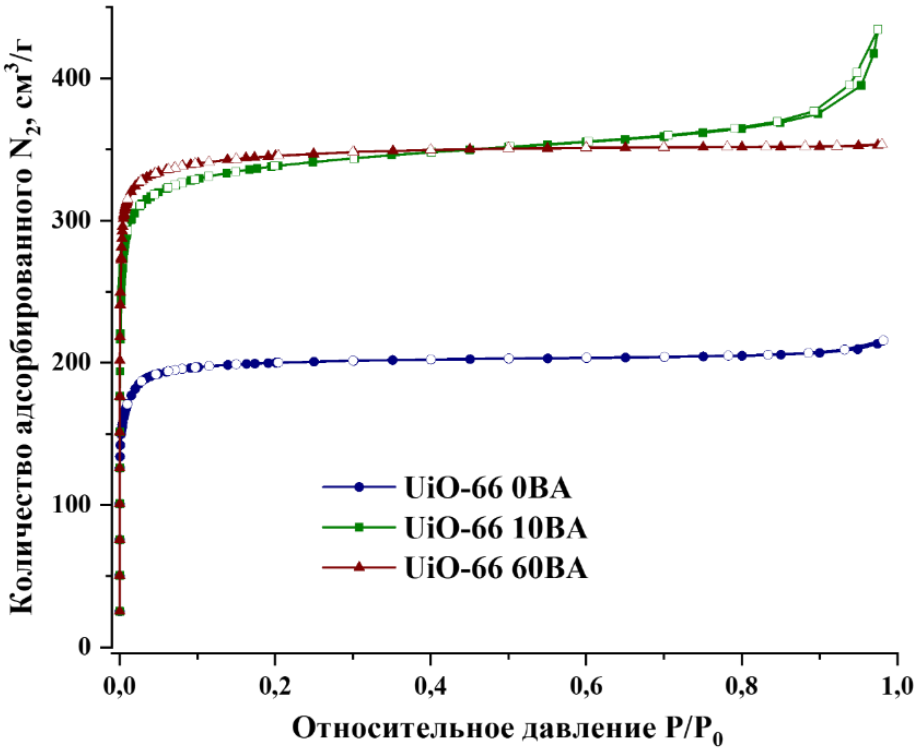


Рисунок 6 – Изотермы адсорбции и десорбции азота образцов UiO-66 с 0, 10 и 60 экв. BA

Как видно из данных ТЕМ (рисунок 7) все образцы обладают хорошо сформированными кристаллитами. Для образца без добавки ВА наблюдается тенденция к агрегации частиц разного размера (100–150 нм). Для образца с 10 экв. ВА размер частиц составил порядка 100 нм. Кристаллическая фаза образца UiO-66 60ВА представлена частицами размером 500-700 нм, которые склонны к объединению в агломераты – это отображает особенности процесса кристаллизации при высоком содержании бензойной кислоты.

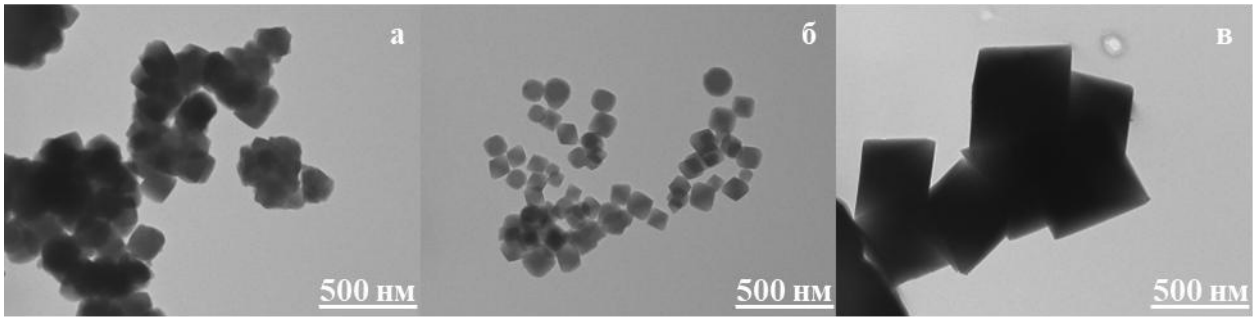


Рисунок 7 – ТЕМ-изображения образцов: а) UiO-66 0ВА, б) UiO-66 10ВА и в) UiO-66 60ВА

На рисунке 8 представлены ИК-спектры синтезированных наноматериалов. Во всех исследованных образцах зафиксированы характерные полосы поглощения при 551, 746, 1392 и 1506 $см^{-1}$. Поглощение при 746 $см^{-1}$ относится к плоскостным колебаниям связи С-Н в линкере BDC. Поглощение при 1392 $см^{-1}$ обусловлено симметричным колебанием растяжения О-С-О фрагмента карбоксильной группы линкера. Серия полос поглощения в регионе 1435-1655 $см^{-1}$ (при 1435, 1506, 1580, 1590 и 1655 $см^{-1}$) соответствует различным типам колебаний ароматического (бензольного) кольца. В спектрах образцов, содержащих 10 и 60 экв. ВА, дополнительно регистрируется пик при 721 $см^{-1}$, указывающий на координацию молекул модулятора ионами циркония (IV) в дефектных участках наноматериала.

Таким образом, добавление 10 экв. бензойной кислоты в качестве модулятора приводит к увеличению площади поверхности полученного материала и равномерному распределению частиц размером до 100 нм.

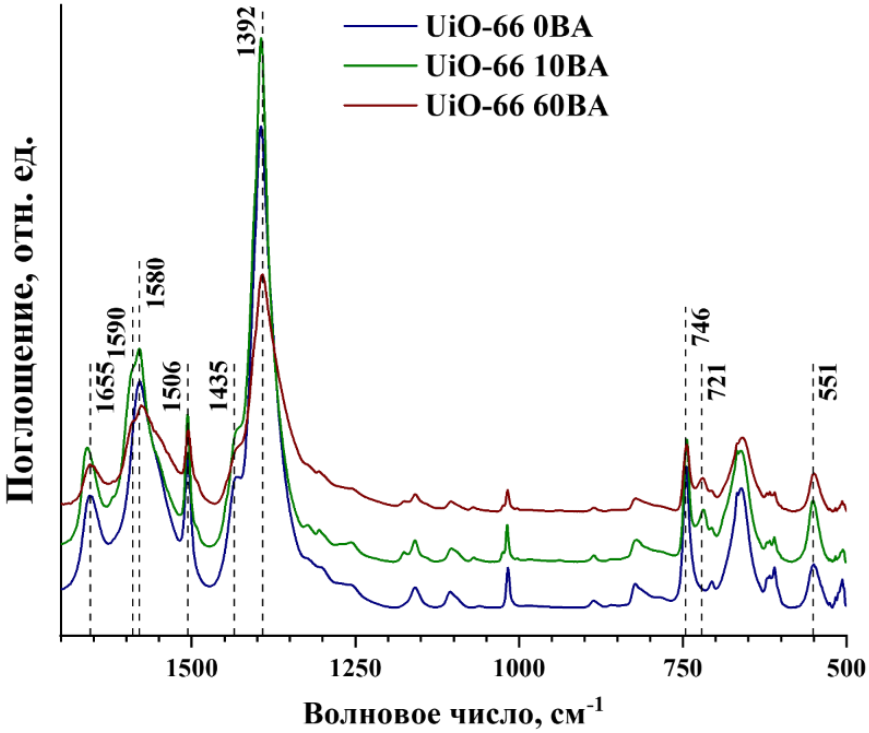


Рисунок 8 – ИК-спектры для образцов UiO-66 с 0, 10 и 60 экв. бензойной кислоты

3.2 Замена линкеров для регулирования структуры и химических свойств

В данном разделе представлено подробное исследование влияния замены линкера BDC на линкер BDC-NH_2, бензойной кислоты в качестве модулятора на свойства МОКП типа UiO-66 с двумя линкерами 1,4-бензолдикарбоксилатом (BDC) и 1,4-нафталиндикарбоксилатом (NDC). Влияние бензойной кислоты, используемой в качестве модулятора, было изучено на серии из четырёх композиций МОКП, отличающихся молярным соотношением BDC/NDC (100/0, 75/25, 50/50 и 0/100). Для каждого состава проведено комплексное исследование воздействия добавки BA на морфологию кристаллитов (размер и форма), а также на структурные и объёмные свойства. Экспериментальные данные показали, что введение 10 экв. BA приводит к значительному увеличению пористости получаемых наноматериалов и формированию наночастиц правильной геометрической формы. Было также установлено, что повышенная концентрация BA

оказывает влияние на итоговое соотношение BDC/NDC в конечной структуре МОКП.

Для получения материалов с аминогруппой в составе линкера использовали стандартный сольвотермальный метод синтеза с добавлением в качестве линкера аминотерефталевой кислоты и 10 экв. бензойной кислоты в качестве модулятора. Соотношение исходных реагентов и обозначение полученных материалов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Обозначение полученных наноматериалов и соотношение исходных реагентов

Образец	Соотношение, экв.					
	DMF	BDC	BDC-NH_2	H_2O	$ZrCl_4$	BA
UiO-66 10BA	300	1	-	3	1	10
UiO-NH_2 10BA		-	1			

На основании данных порошковой рентгеновской дифракции (рисунок 9) установлено, что оба наноматериала характеризуются идентичным типом кристаллической структуры, соответствующей UiO-66.

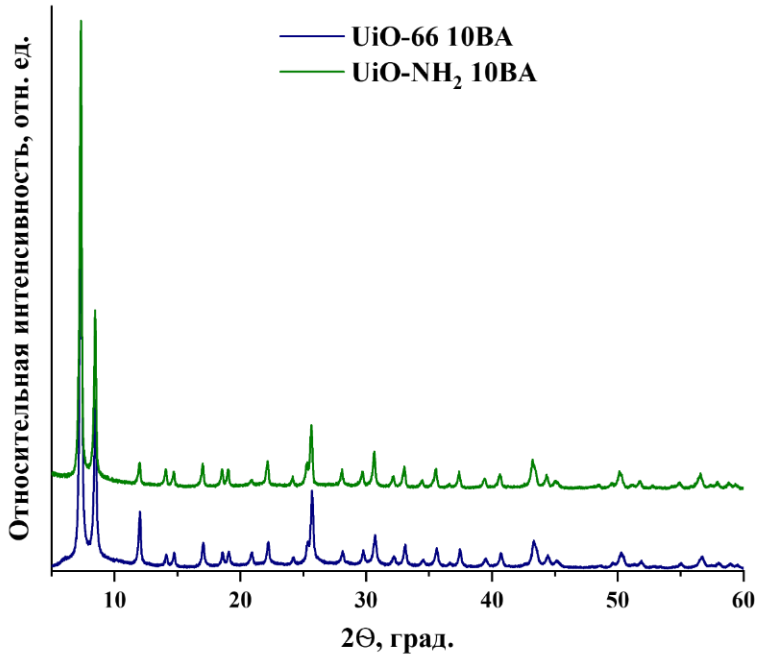


Рисунок 9 – Данные порошковой рентгеновской дифракции образцов UiO-66 10BA и UiO-NH_2 10BA

По результатам термогравиметрического анализа (рисунок 10) видно, что при температуре меньше 200°C происходит потеря веса, связанная с десорбцией воды. При температуре от 200°C до 290°C происходит удаление растворителя из пор. Разложение каркаса для образца UiO-66 10BA происходит при 550°C, для образца UiO-NH_2 10BA этот процесс наблюдается при 500°C.

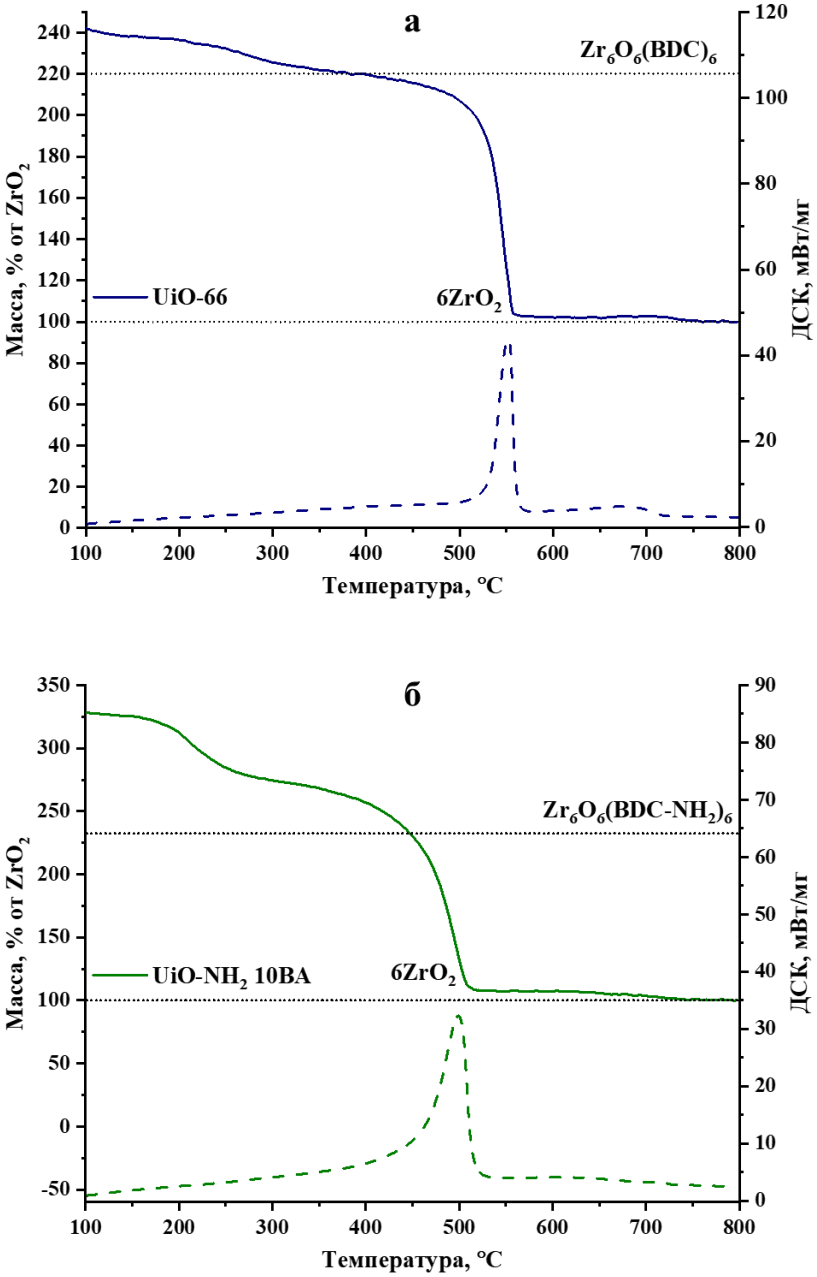


Рисунок 10 – Кривые TGA и DSC полученных образцов а) UiO-66 10BA и б) UiO-NH_2 10BA

Для обоих образцов данные DSC показывают пики, характерные для экзотермического разложения каркаса. Данные TGA получены путём пересчёта веса относительно чистой фазы ZrO_2 в конце процесса, принятым за 100%.

Сравнительный анализ изотерм адсорбции-десорбции N_2 (рисунок 11) показал, что оба наноматериала обладают схожими свойствами – кривые можно отнести к I типу в соответствии с классификацией ИЮПАК, что типично для микропористых структур. При этом в области высокого относительного давления $P/P_0 = 1$ у обоих образцов наблюдается петля гистерезиса, указывающая на общие особенности формирования пор и механизмов заполнения адсорбционного пространства. Для образца UiO-NH_2 10BA наблюдается уменьшение удельной площади поверхности по сравнению с UiO-66 10BA. Это можно объяснить уменьшением доступного объёма пор за счёт аминогрупп в составе линкера.

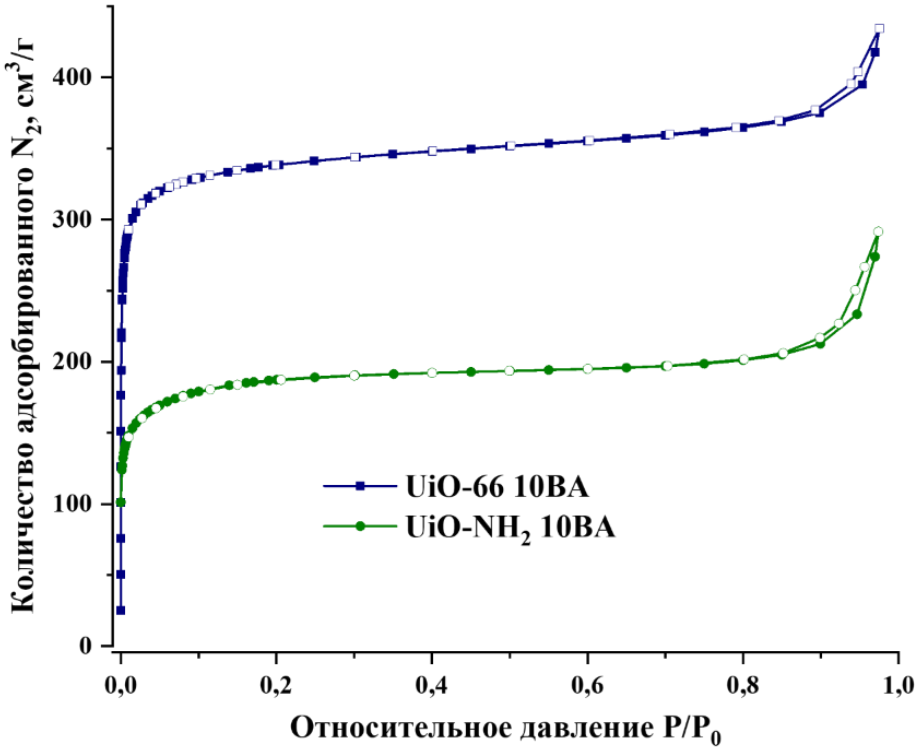


Рисунок 11 – Изотермы адсорбции/десорбции N_2 для образцов UiO-66 10BA и UiO-NH_2 10BA

По изображениям просвечивающей электронной микроскопии (рисунок 12) видно, что оба образца имеют сформированные кристаллиты с хорошим распределением частиц. Размер частиц для UiO-66 10BA составил 50-100 нм, а для UiO-NH_2 10BA – 30-80 нм.

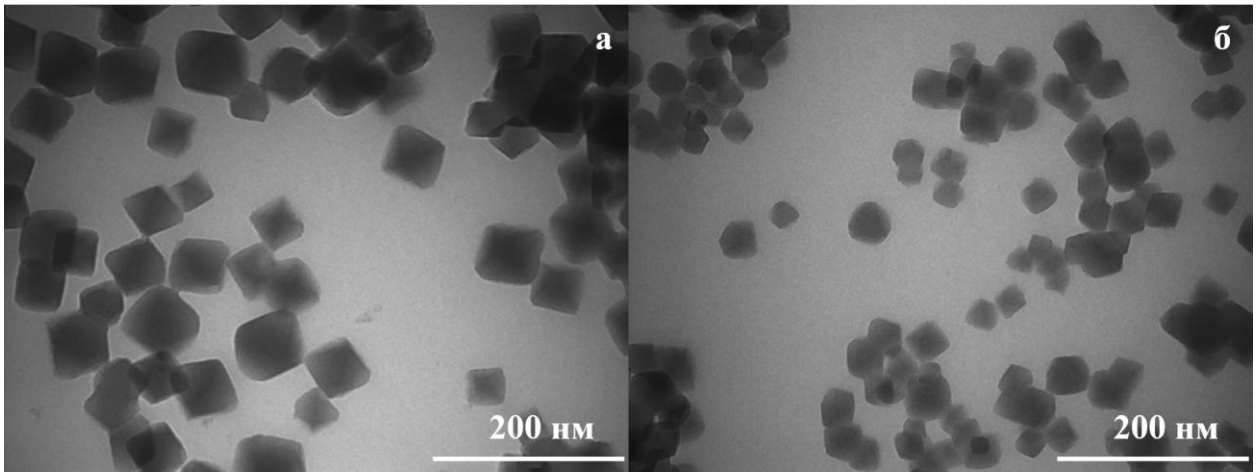


Рисунок 12 – Изображения TEM для образцов: а) UiO-66 10BA и б) UiO-NH_2 10BA

На ИК-спектрах, представленных на рисунке 13, оба наноматериала демонстрируют пики, характерные для каркаса UiO-66 и для BA. Однако, для образца UiO-NH_2 10BA наблюдаются новые пики при 3362 и 3466 $см^{-1}$. Эти пики можно отнести к валентным колебаниям аминогруппы в составе линкера.

Замещение линкера BDC на линкер с амино-группой привело к уменьшению размеров кристаллитов, снижению удельной площади поверхности и объёма пор, что можно объяснить влиянием аминогрупп. По данным TGA было видно, что разрушение каркаса UiO-66 происходит при более высокой температуре, нежели для UiO-NH_2. Это говорит о большей термической стойкости наноматериала UiO-66.

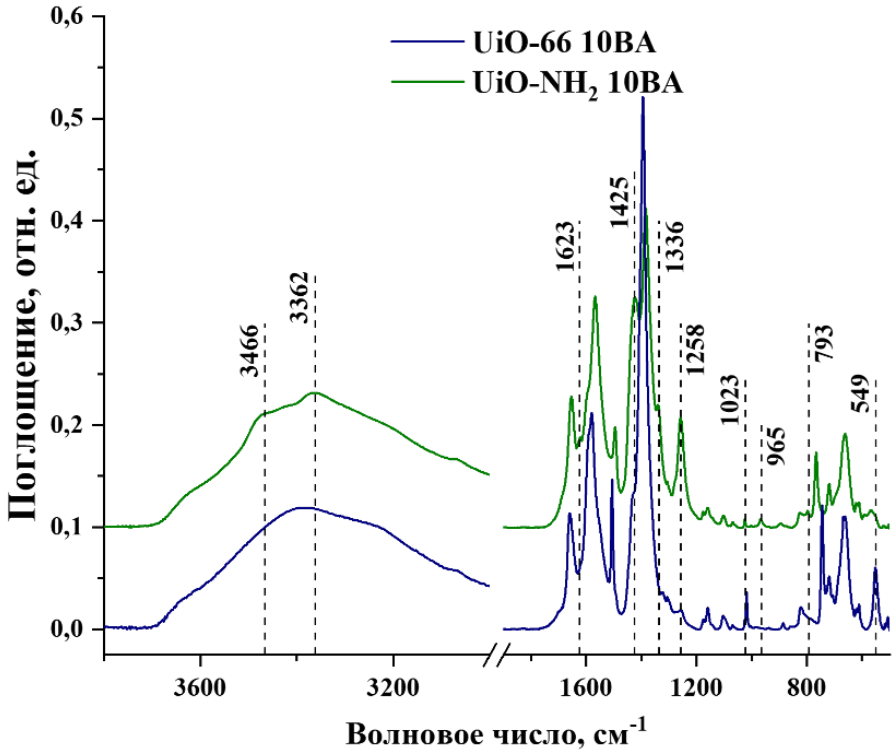


Рисунок 13 – Данные ИК-спектроскопии образцов UiO-66 10BA и UiO-NH_2 10BA

Для получения наноматериалов со смешанными линкерами в одной структуре использовали стандартный сольвотермальный метод синтеза с добавлением соответствующего количества BA и, после полного растворения, необходимого количества NDC и BDC. Полученные материалы были обозначены согласно таблице 3.

Таблица 3 – Обозначение образцов и соотношение реагентов

Образец	Соотношение, экв.			Образец	Соотношение, экв.		
	BDC	NDC	BA		BDC	NDC	BA
UiO-66-0	100	-	0	50NDC-0	50	50	0
UiO-66-10			10	50NDC-10			10
UiO-66-60			60	50NDC-60			60
25NDC-0	75	25	0	100NDC-0	-	100	0
25NDC-10			10	100NDC-10			10
25NDC-60			60	100NDC-60			60

Все полученные образцы имели тип структуры UiO-66 в соответствии с данными порошковой рентгеновской дифракции (рисунок 14). Анализ параметров кристаллической решётки образцов, содержащих смешанные линкеры, показал систематическую зависимость: при неизменной концентрации BA рост содержания NDC сопровождается увеличением констант решётки (таблица 4). Такую тенденцию можно объяснить формированием структурного напряжения, вызванного стерическими эффектами линкера NDC (за счёт дополнительных бензольных колец по сравнению с BDC). Наблюдаемая тенденция хорошо согласуется с данными, опубликованными ранее [97]. Добавление 60 экв. BA снизило выход реакции почти в два раза, в то время как 10 экв. BA не влияло на количество продукта и через 24 ч выход составил около 100%.

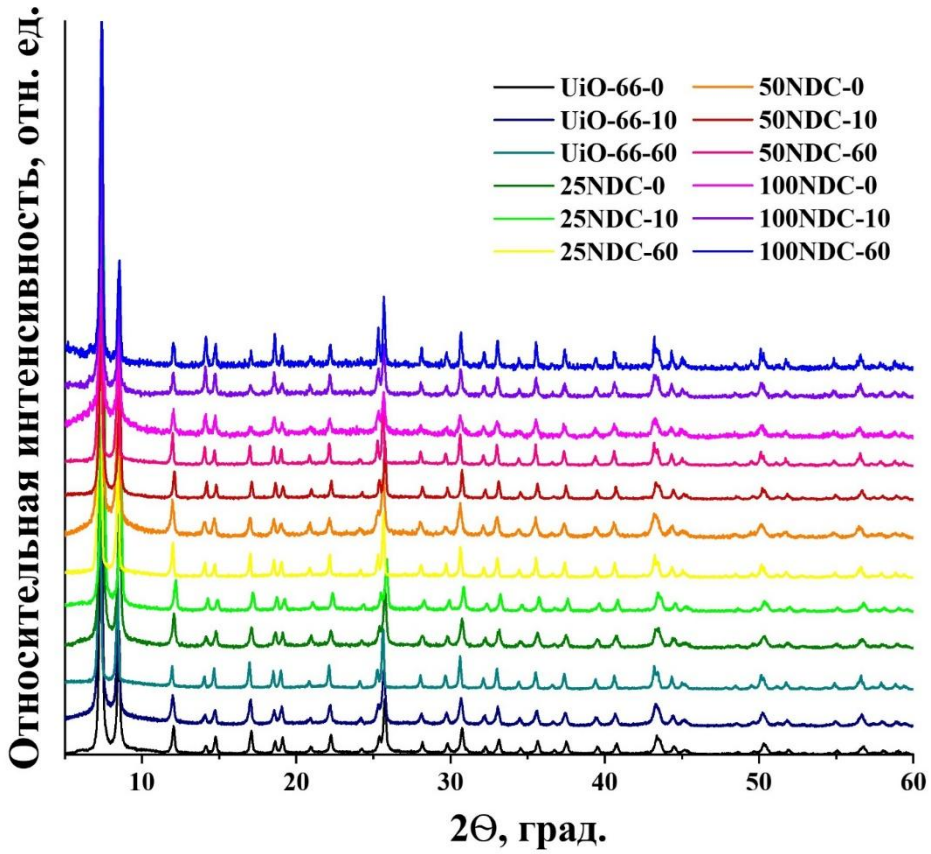


Рисунок 14 – Профили порошковой рентгеновской дифракции для образцов: UiO-66 (с 0, 10 и 60 экв. BA), 25NDC (с 0, 10 и 60 экв. BA), 50NDC (с 0, 10 и 60 экв. BA) и 100NDC (с 0, 10 и 60 экв. BA)

Таблица 4 – Основные свойства полученных образцов

Обозначение образца	a, Å	Удельная площадь поверхности (BET), $м^2/г$	Объем пор, $м^3/г$	ТГА		
				Молярный вес, г/моль		Отсутствующие линкеры, %
				теоретический	экспериментальный	
25NDC-0	20,7550(14)	1029	0,41	1703,2	1664,1	4,1
25NDC-10	20,7677(8)	1272	0,61	1703,2	1700,2	0,3
25NDC-60	20,7613(10)	1319	0,52	1703,2	1581,9	12,6
50NDC-0	20,7680(13)	787	0,34	1778,3	1685,4	8,9
50NDC-10	20,7758(11)	948	0,43	1778,3	1729,7	0,4
50NDC-60	20,7870(9)	1195	0,48	1778,3	1707,6	6,8
UiO-66	20,7330(10)	1061	0,47	1628,1	1508,3	7,4
100NDC	20,8279(16)	488	0,26	1928,4	1877,9	2,6

На рисунке 15 представлены кривые TGA путём пересчёта веса относительно чистой фазы ZrO_2 в конце процесса, принятым за 100%. Теоретическое плато было рассчитано по молярной массе идеальных бездефектных образцов 25NDC и 50NDC. Первая потеря веса при температуре меньше 90° C связана с десорбцией воды, а следующая этап при 290° C может быть связан с удалением DMF из пор. Температура разложения линкера и разрушения структуры составляет около 450° C. Кривые DSC, измеренные в потоке воздуха, показывают пик, расположенный примерно при 500° C, который соответствует экзотермическому процессу разложения каркаса. Экспериментальные потери веса всех образцов ниже, чем теоретически рассчитанные в соответствии с идеальной структурой. МОКП типа UiO-66 невероятно устойчивы к высокой концентрации дефектов.

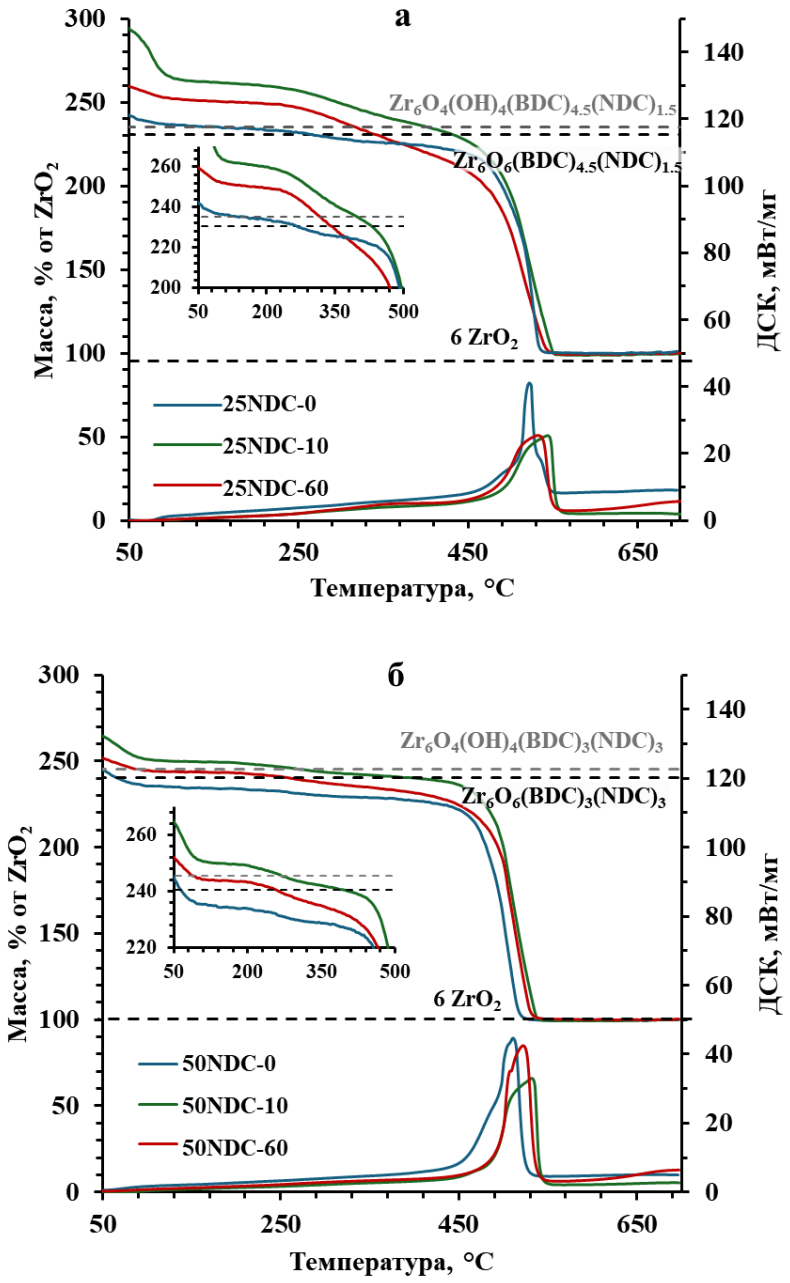


Рисунок 15 – Кривые TGA и DSC синтезированных образцов: а) 25NDC-0, 25NDC-10 и 25NDC-60 и б) 50NDC-0, 50NDC-10 и 50NDC-60. Серые пунктирные линии обозначают нормированный вес гидратированного образца, а чёрные линии – дегидратированный

Кроме того, сообщалось, что добавление бензойной кислоты в качестве модулятора инициирует образование дефектов в структурах UiO-66 и UiO-66-NDC [5, 9, 11, 12]. Таким образом, наличие дефектов в полученных

наноматериалах было ожидаемым результатом. Однако количественная оценка этого эффекта не была простой.

Согласно предыдущим работам, увеличение концентрации BA в реакционной смеси приводит к появлению большего количества дефектов в структурах UiO-66 и UiO-66-NDC [11, 12]. Введение в реакционную систему одновременно двух типов линкеров и модулятора приводит к усложнению закономерностей формирования кристаллической структуры. Было установлено, что оптимальная организация каркаса достигается при концентрации модулятора 10 экв. BA – данная закономерность подтверждена для образцов 25NDC-10 и 50NDC-10. При этом образцы, полученные без модулятора или с повышенной концентрацией BA (60 экв.), демонстрируют сниженную потерю массы, что может свидетельствовать об отличиях в термической стабильности или дефектности структуры.

По методу, предложенному Валенцано и соавторами в 2011 году, величина шага потери веса при разложении может указывать на количество отсутствующих линкеров [30]. Таким образом, образцы 25NDC-0 и 50NDC-0 имеют потери массы при сгорании, которые соответствуют 4,1% и 8,9% отсутствующих линкеров, соответственно. В случае образцов 25NDC-60 и 50NDC-60 процесс кристаллизации осложняется конкурентной координацией лигандов и модулятора (BDC, NDC, BA) по отношению к ионам Zr^{4+}. Данный процесс обусловливает отклонение реального соотношения линкеров от стехиометрического значения в конечном наноматериале. Установлено, что увеличение доли линкера NDC позволяет частично компенсировать снижение термической устойчивости, связанное с наличием структурных дефектов, что проявляется в характере потери массы. Таким образом, сложно сделать выводы о концентрации дефектов основываясь только на данные TGA.

Анализ изотерм адсорбции-десорбции азота (рисунок 16) подтверждает микропористый характер всех исследованных образцов (тип I по ИЮПАК). Выявлена закономерность: параметры адсорбционного плато и значения удельной площади поверхности систематически изменяются в зависимости от

состава каркаса и условий получения – в частности, от соотношения BDC/NDC и количества введённой BA. Причиной снижения удельной площади поверхности при повышенном содержании NDC является увеличение объёмной доли органического линкера за счёт дополнительных бензольных колец, что приводит к уменьшению эффективного объёма пор.

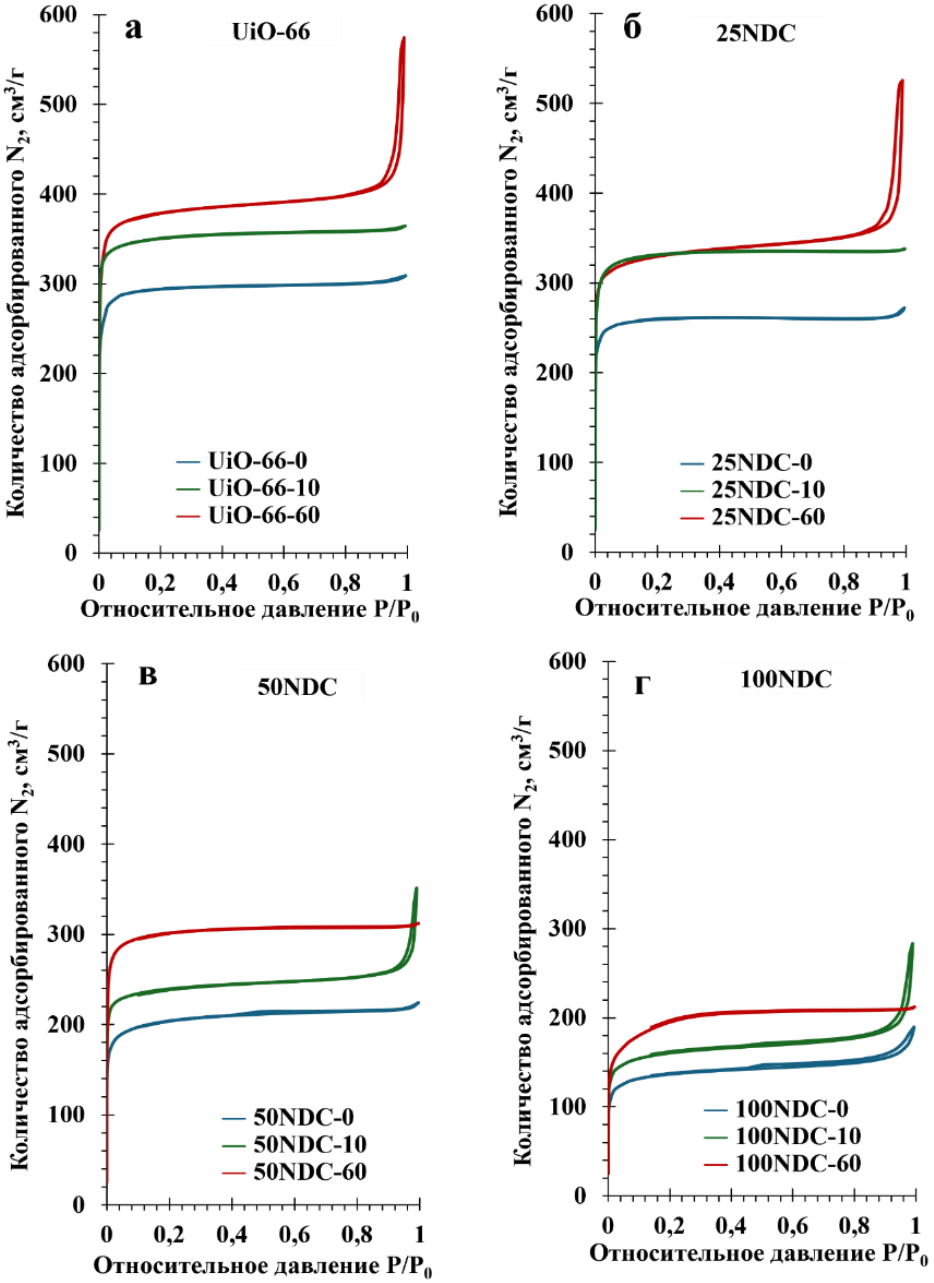


Рисунок 16 – Изотермы адсорбции/десорбции N_2 для образцов: а) UiO-66 с 0, 10 и 60 экв. BA; б) 25NDC с 0, 10 и 60 экв. BA, в) 50NDC с 0, 10 и 60 экв. BA и г) 100NDC с 0, 10 и 60 экв. BA

Анализ значений удельной площади поверхности демонстрирует постепенный рост SSA с повышением концентрации модулятора для образцов с соотношением NDC/BDC 50/50 (серии 50NDC-0, 50NDC-10 и 50NDC-60) и 100/0 (серии 100NDC-0, 100NDC-10 и 100NDC-60). Полученная зависимость находится в хорошем соответствии с литературными данными [11, 12]. Для образцов, полученных с 10 экв. BA – UiO-66-10, 25NDC-10, 50NDC-10 и 100NDC-10 – выявлены нетривиальные закономерности: формирование петли гистерезиса при $P/P_0 = 1$ и превышение экспериментальных значений SSA над прогнозируемыми. При замене линкера BDC на NDC указанный эффект в значениях SSA в определённой степени нивелируется, тогда как петля гистерезиса фиксируется независимо от состава образцов. Петлю гистерезиса на изотермах адсорбции/десорбции N_2 микропористых материалов можно отнести к адсорбции в полостях между кристаллитами материала.

Полученные результаты согласуются с данными TEM (рисунок 17). Образцы 25NDC-10 и 50NDC-10 характеризуются однородной морфологией: преобладают кубические наночастицы размером порядка 100 нм, способные образовывать стабильный коллоидный раствор в изопропаноле.

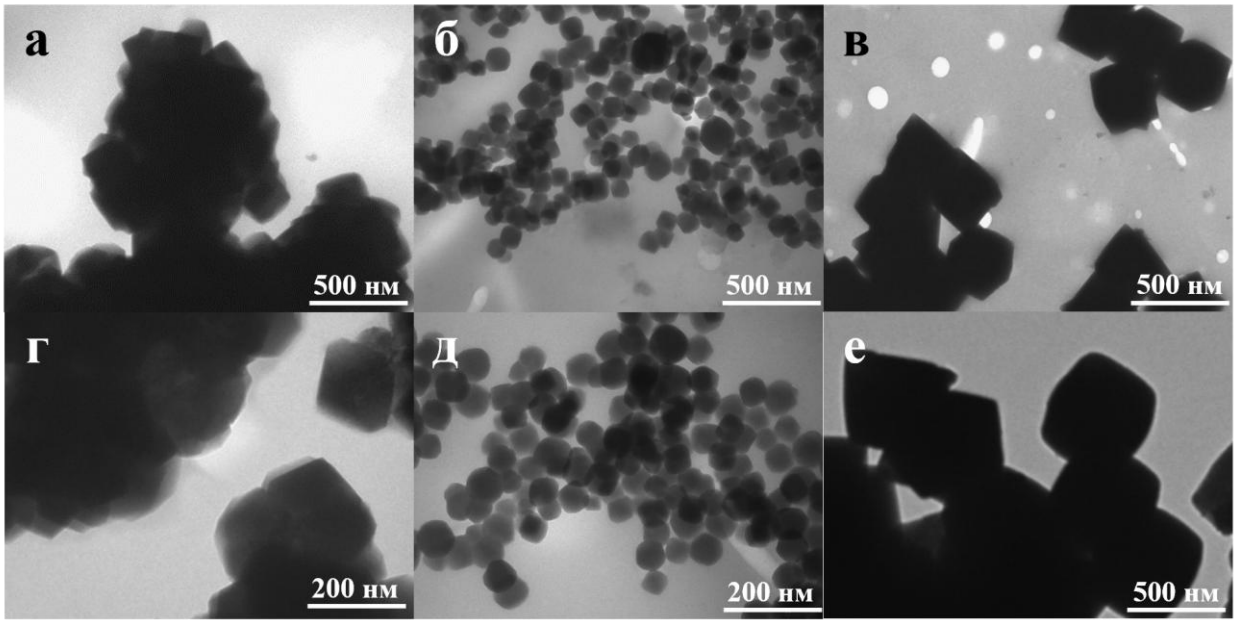


Рисунок 17 – TEM-изображения образцов: а) 25NDC-0, б) 25NDC-10, в) 25NDC-60, г) 50NDC-0, д) 50NDC-10 и е) 50NDC-60

Образцы 25NDC-0 и 50NDC-0 (без BA) отличаются формированием агрегатов из плотно расположенных мелких кристаллитов, отличающихся по форме и размеру, что существенно снижает объём межкристаллитного пространства. Для образцов 25NDC-60 и 50NDC-60 характерно присутствие более крупных кристаллов – их размер достигает 700-800 нм.

ИК-спектры синтезированных образцов представлены на рисунке 18. Молекулы линкера во всех образцах содержат одинаковые функциональные группы, что приводит к очень похожим ИК-спектрам. Однако для идентификации линкеров BDC или NDC можно использовать набор пиков. Образцы UiO-66-0, UiO-66-10 и UiO-66-60 с одним типом линкера (BDC) содержат характерные линии при 550, 740, 1390 и 1505 $см^{-1}$. Наноматериалы только с линкером NDC - 100NDC-0, 100NDC-10 и 100NDC-60 - показывают следующие специфические колебания: 675, 790, 1210, 1265, 1365, 1410 и 1460 $см^{-1}$. Полоса поглощения при 740 $см^{-1}$ соответствует плоскостным колебаниям связи C-H в линкере BDC; присутствие нафталинового кольца в линкере NDC обусловливает смещение данной полосы до 790 $см^{-1}$. Колебания при 1390 $см^{-1}$ относятся к симметричному растяжению фрагмента O-C-O карбоксильной группы линкера BDC, тогда как для аналогичного фрагмента в линкере NDC наблюдается сдвиг пика до 1410 $см^{-1}$. Дополнительно в спектре фиксируются две полосы при 1365 и 1460 $см^{-1}$, которые можно интерпретировать как колебания растяжения C-C и колебания C-H в линкере NDC. Образцы 50NDC и 25NDC со смешанными линкерами содержат пики, характерные как для молекул NDC, так и для BDC.

Добавление BA не меняло спектры значительно, однако некоторые изменения наблюдались. При 717, 938 и 1025 $см^{-1}$ появляются новые пики, связанные с BA. Эти полосы соответствуют молекулам бензойной кислоты, координированным ионами циркония в дефектных участках каркаса. Увеличение концентрации BA при синтезе приводит к закономерному росту относительной интенсивности этих пиков.

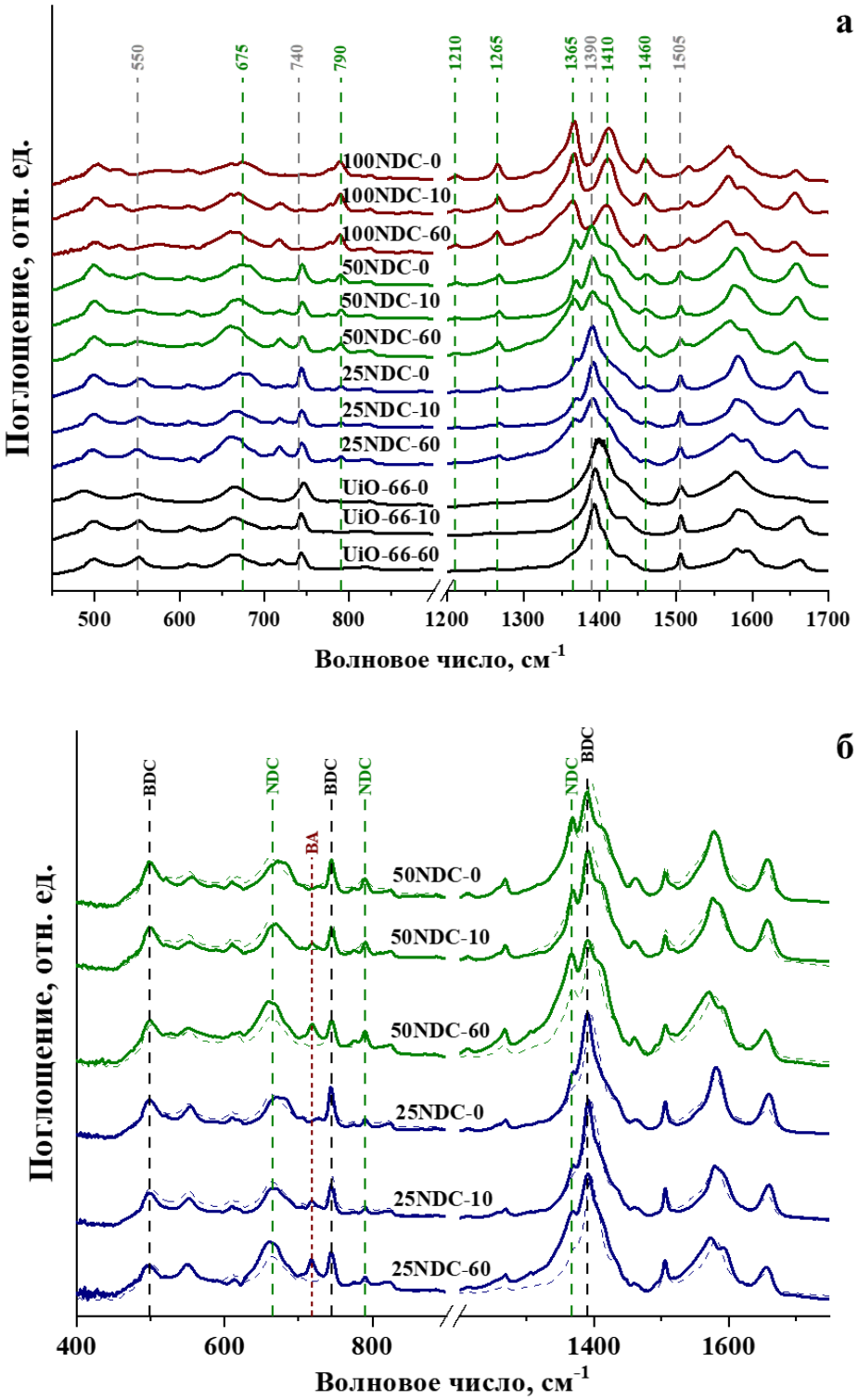


Рисунок 18 – Результаты ИК-спектроскопии: а) всех образцов; б) детализированные области 400-900 $см^{-1}$ и 1200-1750 $см^{-1}$ для образцов 25NDC-0, 25NDC-10, 25NDC-60, 50NDC-0, 50NDC-10 и 50NDC-60. Для сравнения в части б) приведены спектры механических смесей UiO-66 с 100NDC (соотношение 75:25 – синие линии и 50:50 –зелёные линии)

Для оценки характера встраивания линкера в каркас выполнено сравнение ИК-спектров образцов 25NDC и 50NDC со спектрами механических смесей UiO-66-0 и 100NDC-0 в мольных соотношениях 75:25 и 50:50. Спектры образцов 5NDC-0, 25NDC-10, 50NDC-0 и 50NDC-10 демонстрируют высокую степень совпадения с соответствующими механическими смесями, что указывает на близкое к ожидаемому распределение линкеров при умеренных концентрациях модулятора. Увеличение концентрации BA сопровождается возрастанием относительной интенсивности полос, относящихся к NDC (рисунок 18б). Данная закономерность позволяет предположить, что реальное соотношение NDC/BDC в наноматериале несколько отличается от теоретически заданного исходя из исходных масс реагентов. Подтверждением этого служит снижение содержания BDC в образцах 25NDC-60 и 50NDC-60 по сравнению с их аналогами, полученными без модулятора (25NDC-0 и 50NDC-0).

Таким образом, был получен набор композиций МОКП типа UiO-66 с двумя линкерами - NDC и BDC - в различных соотношениях; было также исследовано влияние добавок BA (в количестве 10 и 60 экв.) на свойства получаемых наноматериалов. Всесторонняя характеризация полученных образцов позволила сделать следующие выводы. Добавление модулятора в систему со смешанными линкерами приводит к нелинейным изменениям свойств наноматериалов в результате нескольких перекрывающихся тенденций. Во-первых, введение 10 экв BA во время синтеза значительно увеличивает пористость получаемых наноматериалов и приводит к образованию разделённых наночастиц правильной формы вместо агломератов или крупных кристаллов размером в микрометр (с содержанием BA 60 экв). Во-вторых, при высокой концентрации BA в формирующемся МОКП наблюдается изменение соотношения линкеров NDC/BDC: фактическая доля NDC превышает расчётное значение.

3.3 Постсинтетические методы модификации UiO-66: внедрение функциональных групп, обмен лигандов

В данном разделе представлено исследование влияния пост-синтетического обмена с молекулами 3-фосфонопропионовой кислоты, аминобензойной кислоты и спиропиранов на свойства МОКП типа UiO-66. Для этого в исходном МОКП модифицировали дефектные поры.

Ранее полученные наноматериалы с 0, 25, 50 и 100 экв. NDC с 0, 10 и 60 экв. бензойной кислоты были подвергнуты постситнтетической обработке. Для проведения экспериментов по замене модулятора использовали следующую методику: навеску МОКП массой 0,05 г активировали в вакууме при 100°C в течение 2 часов. Затем к активированному и охлаждённому порошку приливали 5 мл раствора 3-фосфонопропионовой кислоты (концентрация 0,1 моль/л) и выдерживали систему при перемешивании на магнитной мешалке 72 часа. Далее, материалы отделяли центрифугированием и очищали двукратной промывкой метанолом. Все полученные модифицированные наноматериалы были промаркированы дополнительной буквой «P» (таблица 5). В частности, образец, полученный из 25NDC-0 путём обработки PhPA, был обозначен как 25NDC-0-P.

Таблица 5 – Обозначение наноматериалов после обработки 3-фосфонопропионовой кислотой

Образец	Соотношение, экв.			Образец	Соотношение, экв.		
	BDC	NDC	BA		BDC	NDC	BA
UiO-66-0-P	100	-	0	50NDC-0-P	50	50	0
UiO-66-10-P			10	50NDC-10-P			10
UiO-66-60-P			60	50NDC-60-P			60
25NDC-0-P	75	25	0	100NDC-0-P	-	100	0
25NDC-10-P			10	100NDC-10-P			10
25NDC-60-P			60	100NDC-60-P			60

После постсинтетического обмена все образцы сохранили высокую кристалличность в соответствии с данными порошковой рентгеновской дифракции (рисунок 19).

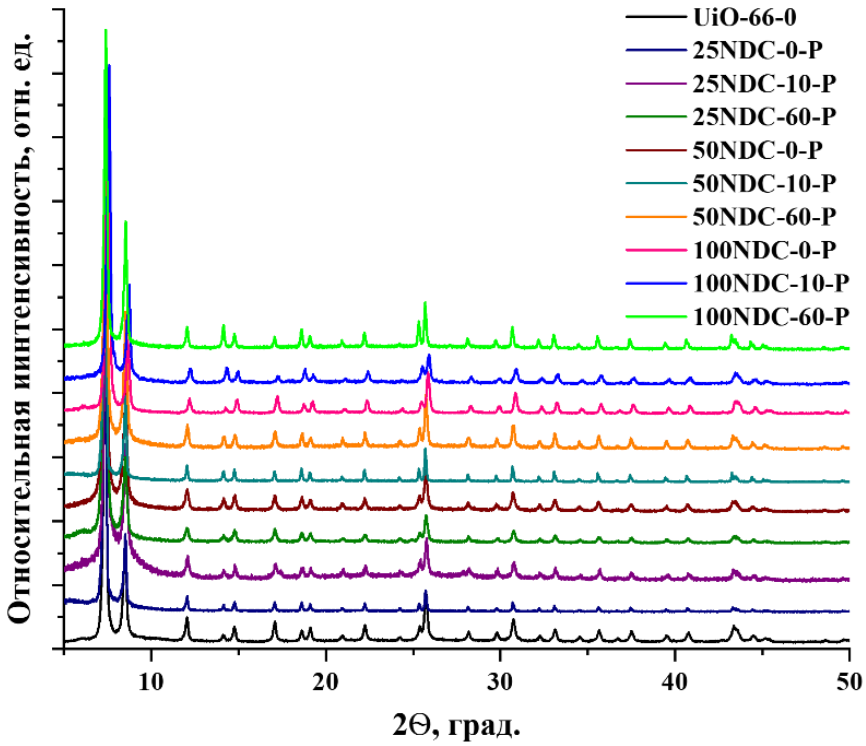


Рисунок 19 – Профили PXRD образцов UiO-66, (25,50,100)NDC с 0, 10 и 60 экв. BA после обработки 3-фосфонопропионовой кислотой

Концентрацию фосфора в образцах, функционализированных молекулами PhPA, определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа (рисунок 20). Было обнаружено, что как соотношение BDC/NDC, так и концентрация BA влияют на содержание фосфора в МОКП. Образцы, полученные без добавки BA, не содержали значительного количества фосфора. Содержание P в образцах 25NDC, 50NDC и UiO-66 хорошо согласуется со значениями удельной площади поверхности (SSA). Анализ данных показал корреляцию между удельной площадью поверхности и содержанием фосфора в модифицированных образцах. Так, более высокие значения SSA, зафиксированные для 25NDC-10 и UiO-66-10 (по сравнению с 25NDC-60 и UiO-66-60), обусловливают наибольшую концентрацию фосфора в этих материалах. Обратной закономерностью характеризуется серия NDC:

образец 50NDC-60 имеет более высокую SSA и, соответственно, более высокое содержание фосфора по сравнению с 50NDC-10. Другой значимый эффект – ингибирование постсинтетического обмена при замещении BDC на NDC. Увеличение доли NDC приводит к закономерному снижению содержания фосфора, что, по-видимому, обусловлено стерическими ограничениями: дополнительные ароматические кольца в составе NDC уменьшают объём и доступность пор, снижая эффективность взаимодействия каркаса с молекулами 3-фосфонопропионовой кислоты.

Для образцов 25NDC-0-P, 25NDC-10-P и 25NDC-60-P (рисунок 21) были получены изотермы адсорбции азота и рассчитаны значения удельной площади поверхности по методу BET. Установлено, что для образца 25NDC-0 взаимодействие с PhPA практически не привело к снижению SSA (исходное значение – 1029 м²/г, после модификации – 1015 м²/г). Эта закономерность согласуется с результатами рентгенофлуоресцентного анализа, согласно которым в образце 25NDC-0-P не зафиксировано содержание фосфора. В случае образца 25NDC-10-P величина SSA оказалась в 1,7 раза ниже по сравнению с исходным 25NDC-10 (755 м²/г), тогда как для 25NDC-60-P наблюдалось снижение SSA в 1,3 раза (исходное значение – 1011 м²/г; таблица 4).

Результаты ИК-спектроскопии коррелируют с данными элементного анализа. XRF-анализ показал отсутствие существенного содержания фосфора в образцах 100NDC-10 и 100NDC-60 после постсинтетической обработки. Данная закономерность наблюдается и в ИК-спектрах образцов 100NDC-10-P и 100NDC-60-P – в них не выявлены полосы поглощения, соответствующие PO_4-группам (рисунок 22). Напротив, в спектрах серий 50NDC-10/60-P, 25NDC-10/60-P и UiO-66-10/60-P зафиксированы дополнительные широкие полосы при 1035, 645 и 530 $см^{-1}$, интерпретируемые как колебания связи P-O в тетраэдрических фосфорсодержащих фрагментах [168, 169]. Повышенная интенсивность указанных полос в образцах 25NDC-10/60-P и UiO-66-10/60-P

относительно 50NDC-10/60-P согласуется с результатами XRF-анализа, демонстрирующего более высокую концентрацию фосфора в этих материалах.

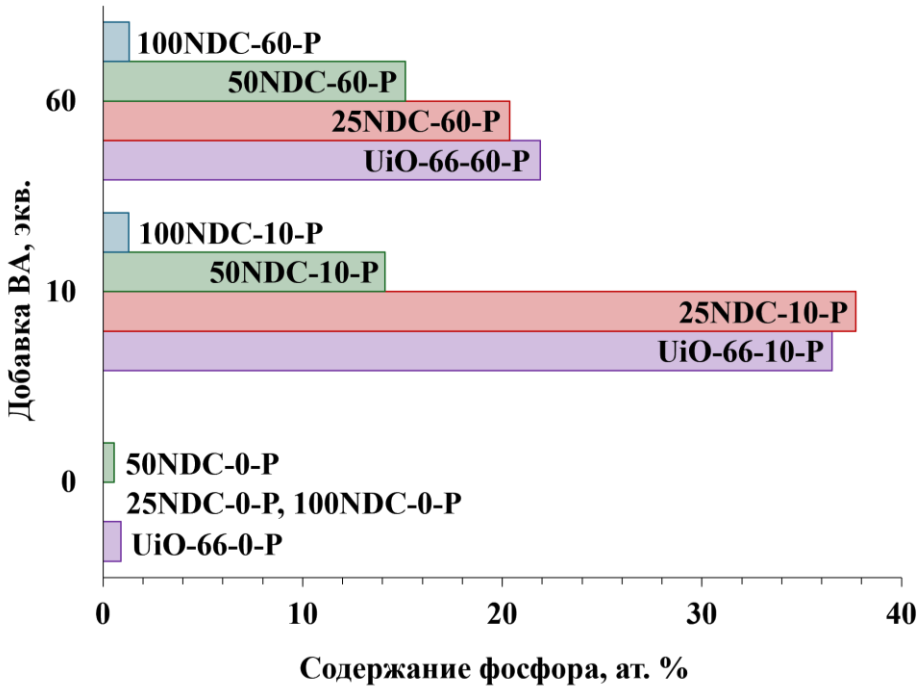


Рисунок 20 – Данные XRF, отображающие содержание фосфора в образцах UiO-66, (25,50,100)NDC с 0, 10 и 60 экв. BA после постсинтетической обработки

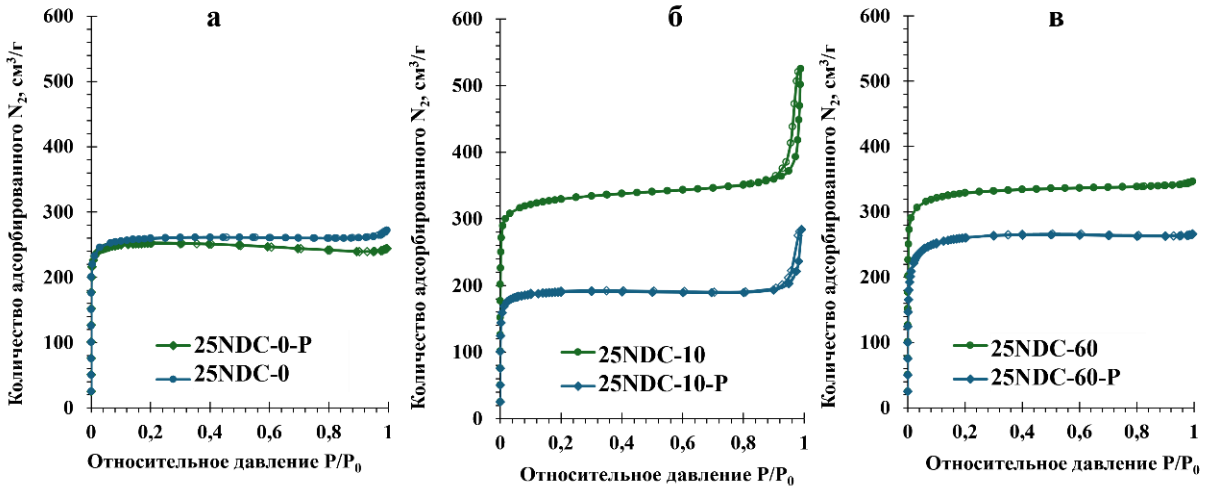


Рисунок 21 – Изотермы адсорбции/десорбции азота образцов: а) 25NDC-0 и 25NDC-0-P; б) 25NDC-10 и 25NDC-10-P и в) 25NDC-60 и 25NDC-60-P

Согласно литературным данным, ионы Zr^{4+} характеризуются выраженной склонностью к образованию прочных координационных

взаимодействий с фосфатными группами [49, 170]. С учётом этой особенности наиболее вероятным представляется механизм связывания 3-фосфонопропионовой кислоты с металлическим центром в дефектной поре посредством PO_4-фрагмента, а не карбоксильной группы (COOH) [138, 171]. Эта гипотеза хорошо согласуется с изменениями в спектрах образцов после замены модулятора. Прежде всего, в спектрах всех образцов, кроме образцов с линкером NDC (100NDC-10 и 100NDC-60), исчезли пики, присущие колебаниям BA. Полученные данные свидетельствуют о замещении модулятора BA молекулами PhPA. Дополнительно в ИК-спектрах зафиксированы новые полосы при 1690 и 1295 $см^{-1}$. Установлена обратная зависимость интенсивности этих пиков от содержания NDC: максимальная выраженность полос наблюдается в спектрах образцов UiO-66-10-P и UiO-66-60-P; в спектрах 25NDC-10-P и 25NDC-60-P аналогичные пики присутствуют, но с пониженной интенсивностью; для образцов 50NDC-10-P и 50NDC-60-P указанные полосы различимы, тогда как в спектрах 100NDC-10-P и 100NDC-60-P они отсутствуют. Колебания при 1690 $см^{-1}$ соответствуют карбонильному растяжению (νC=O) протонированной карбоксильной группы, в то время как для депротонированной карбоксильной группы происходит смещение пика сторону снижения энергии при 1660 $см^{-1}$. Пик при 1295 $см^{-1}$ обусловлен колебаниями связи C-OH (νC-OH). Депротонирование данной группы приводит к смещению полосы в высокоэнергетическую область до 1398 $см^{-1}$ для линкера BDC и до 1415 $см^{-1}$ для NDC [30, 97, 172, 173]. Депротонированные карбоксильные группы входят во все полученные МОКП в составе линкеров, тогда как протонированные можно отнести только к молекулам PhPA, связанным с Zr^{4+} с помощью PO_4-группы.

Было установлено, что образцы, полученные без модулятора, не содержат молекул 3-фосфонопропионовой кислоты после проведения постсинтетического обмена. Это свидетельствует о том, что внедрение PhPA происходит за счёт замещения молекул BA в дефектных порах каркаса. Стерические особенности более объёмного линкера NDC ограничивают

доступ к поровому пространству и тем самым снижают эффективность обмена с молекулами BA. При этом выявлена положительная корреляция между величиной удельной площади поверхности и эффективностью замещения: рост SSA способствует более полному протеканию обменного процесса. Анализ ИК-спектров подтвердил, что связывание молекул PhPA с ионами Zr^{4+} реализуется посредством фосфорных, а не карбоксильных групп.

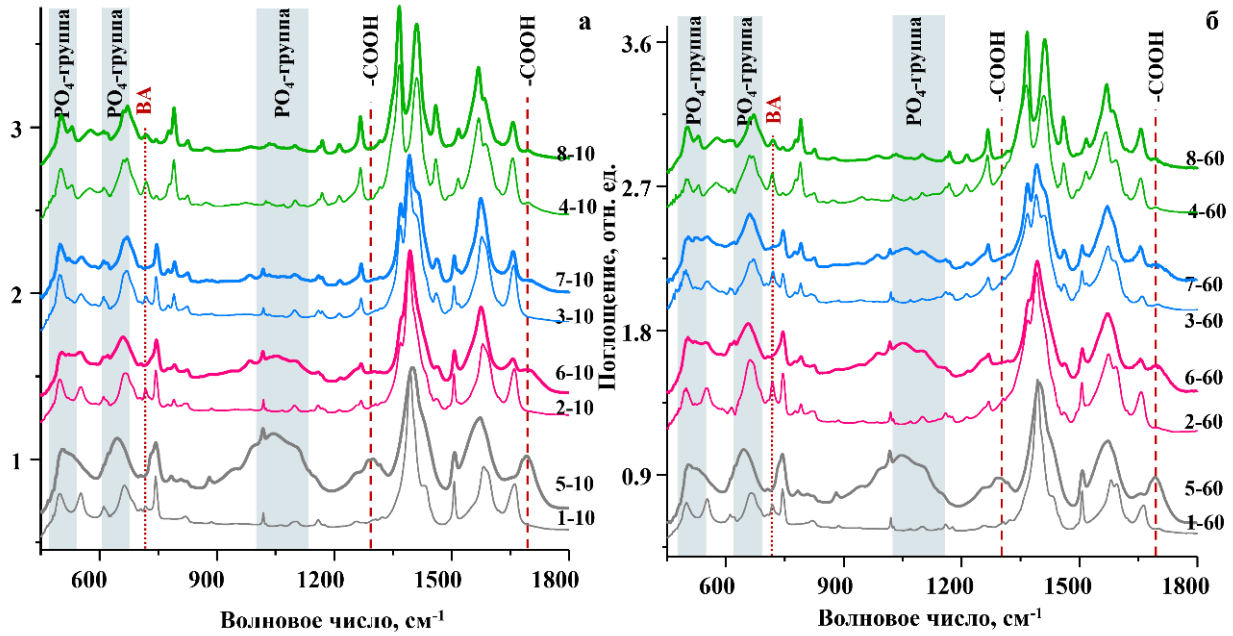


Рисунок 22 – ИК-спектры образцов до обработки PhPA (тонкие линии) и после неё (жирные линии). Часть а) демонстрирует спектры образцов с 10 экв. BA: 1-10 – UiO-66-10, 2-10 – 25NDC-10, 3-10 – 50NDC-10, 4-10 – 100NDC-10; 5-10 – UiO-66-10-P, 6-10 – 25NDC-10-P, 7-10 – 50NDC-10-P, 8-10 – 100NDC-10-P. В части б) показаны спектры образцов с 60 экв. BA: 1-60 – UiO-66-60, 2-60 – 25NDC-60, 3-60 – 50NDC-60, 4-60 – 100NDC-60; 5-60-UiO-66-60- P, 6-60 – 25NDC-60-P, 7-60 – 50NDC-60-P, 8-60 – 100NDC-60-P

В данном исследовании также были применены преимущества линкеров с аминогруппами для функционализации дефектов. Для локализации наночастиц Pd преимущественно внутри каркаса МОКП использовалась методика модификации дефектов с помощью аминогрупп в две стадии. На первом этапе дефекты в структуре UiO-66 были получены методом

модуляторов с использованием бензойной кислоты. Модуляторы постсинтетически можно заменить на функциональные лиганды [6, 117]. На втором этапе BA была заменена на BA-NH_2. Такой подход обеспечил локализацию как аминогрупп, так и восстановленных наночастиц палладия исключительно в дефектных порах.

Постсинтетическую модификацию проводили следующим образом. В герметичную ёмкость при перемешивании последовательно вносили 200 мл диметилформамида, 2 г UiO-66 10BA и 16,54 г BA-NH_2. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок отделяли и промывали дважды с использованием DMF и изопропилового спирта с применением центрифугирования. Заключительным этапом являлась сушка материала при 60°C в течение 24 ч.

Затем полученный образец был обработан раствором тетрахлорпалладата (II) калия методом пропитки. Для этого в стакан с 35 мл дистиллированной воды последовательно добавляли 0,7 г UiO-BA-NH_2 и 0,756 г тетрахлоропалладата (II) калия при перемешивании. Смесь оставляли в течение двух часов при перемешивании. Полученный осадок был промыт дистиллированной водой шесть раз с применением центрифугирования. Таким же методом был пропитан палладием и UiO-66 10BA. Полученные наноматериалы были обозначены согласно таблице 6.

Таблица 6 – Обозначение полученных образцов

Образец	BA	BA-NH_2	Pd
UiO-BA	+	-	-
UiO-BA-NH_2	-	+	-
UiO-BA@Pd^{2+}	+	-	+
UiO-BA-NH_2@Pd^{2+}	-	+	+

Анализ результатов порошковой рентгеновской дифракции показывает, что постсинтетическая модификация, включающая обмен и пропитку тетрахлоропалладатом (II) калия, не приводит к потере кристалличности

наноматериалов. Дифракционные профили обработанных образцов остаются сопоставимыми с профилем исходного образца UiO-BA, что свидетельствует о сохранении каркасной структуры (рисунок 23).

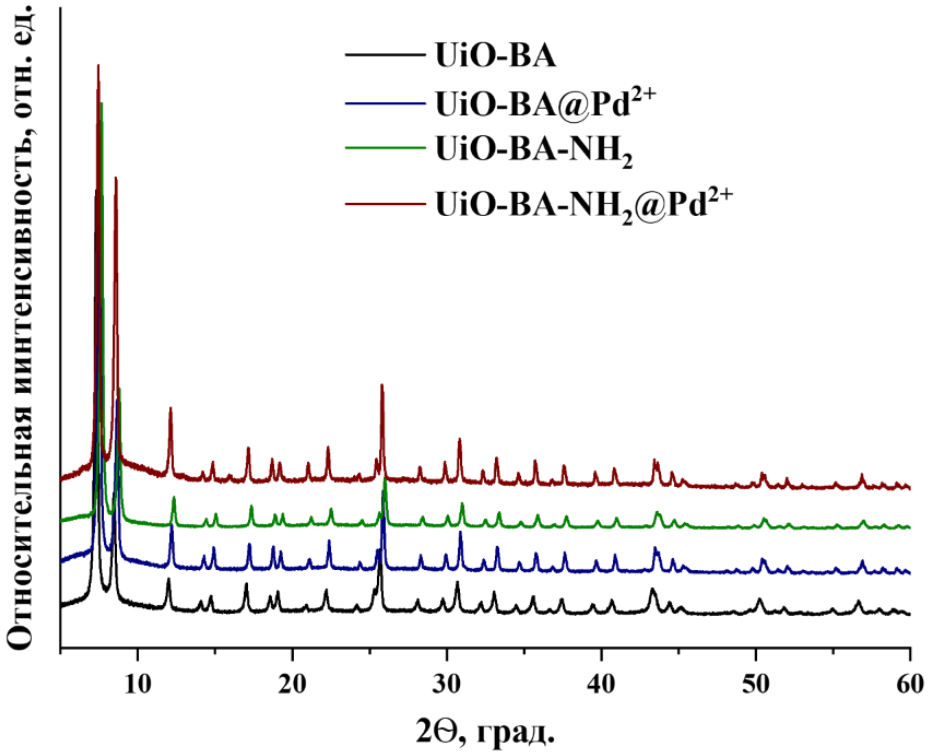


Рисунок 23 – Данные PXRD материалов UiO-BA, UiO-BA-NH_2, UiO-BA@Pd^{2+} и UiO-BA-NH_2@Pd^{2+}

На рисунке 24 представлены кривые TGA, полученные путём пересчёта веса относительно чистой фазы ZrO_2 в конце процесса, принятым за 100%, и кривые DSC. Согласно этим данным, при температуре меньше 100°C потеря веса связана с десорбцией воды. В интервале от 100°C до 200°C происходит удаление из пор растворителя. При температуре 550°C наблюдается разложение каркаса для образца UiO-BA. Для UiO-BA-NH_2 эта температура составила 540°C. Пики на кривых DSC соответствуют экзотермическому разложению каркаса обоих наноматериалов.

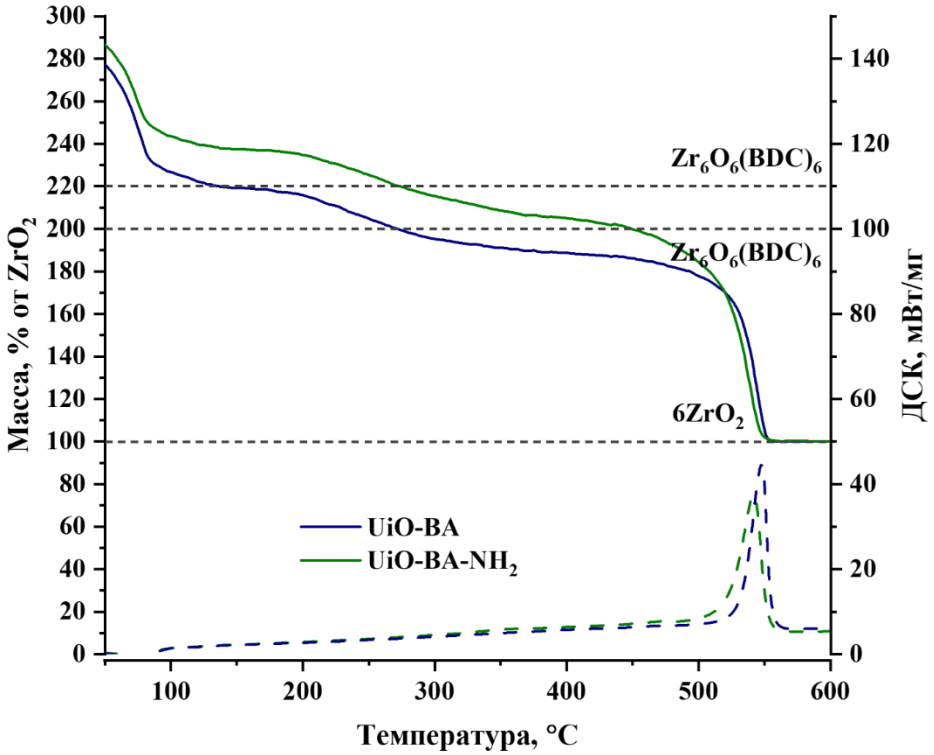


Рисунок 24 – Кривые термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии материалов UiO-BA и UiO-BA-NH_2

Анализ изотерм адсорбции-десорбции азота (рисунок 25) образцов UiO-BA и UiO-BA-NH_2 позволяет отнести обе кривые к I типу по номенклатуре ИЮПАК – данная форма изотерм характерна для материалов с развитой микропористостью. Наличие петли гистерезиса при $P/P_0 = 1$ свидетельствует о протекании адсорбционных процессов в полостях между кристаллитами. Установлено, что образец UiO-BA обладает более высоким значением удельной площади поверхности по сравнению с UiO-BA-NH_2. Наблюдаемое снижение SSA в модифицированном наноматериале может быть обусловлено стерическим вкладом аминогрупп, приводящим к уменьшению эффективного объёма пор.

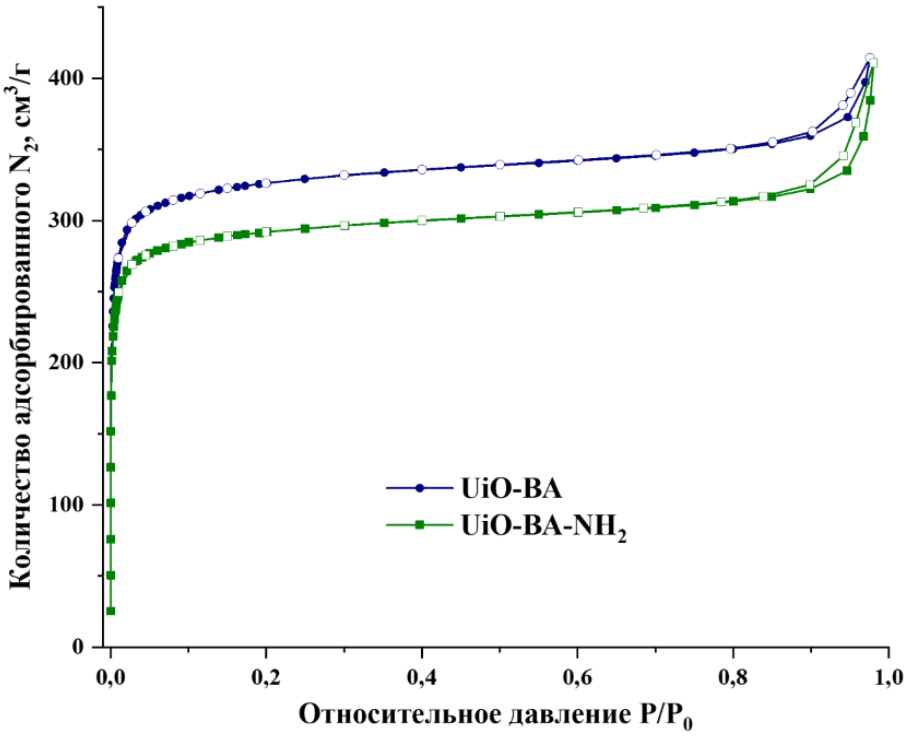


Рисунок 25 – Изотермы адсорбции/десорбции азота материалов UiO-BA и UiO-BA-NH_2

На рисунке 26 представлены ИК-спектры полученных наноматериалов до и после постсинтетической обработки, а так же тетрахлоропалладата (II) калия. Все образцы имеют схожие спектры. Однако, для материалов с палладием наблюдается дополнительный пик в районе 331 $см^{-1}$, характерный для K_2PdCl_4.

В таблице 7 представлены данные рентгенофлуоресцентного анализа для наноматериалов после пропитки тетрахлоропалладатом (II) калия. Для образца с аминогруппой после постсинтетического обмена содержание палладия составило 15,55 ат. %. Это значение выше, чем для образца UiO-BA@Pd^{2+} (13,23 ат. %).

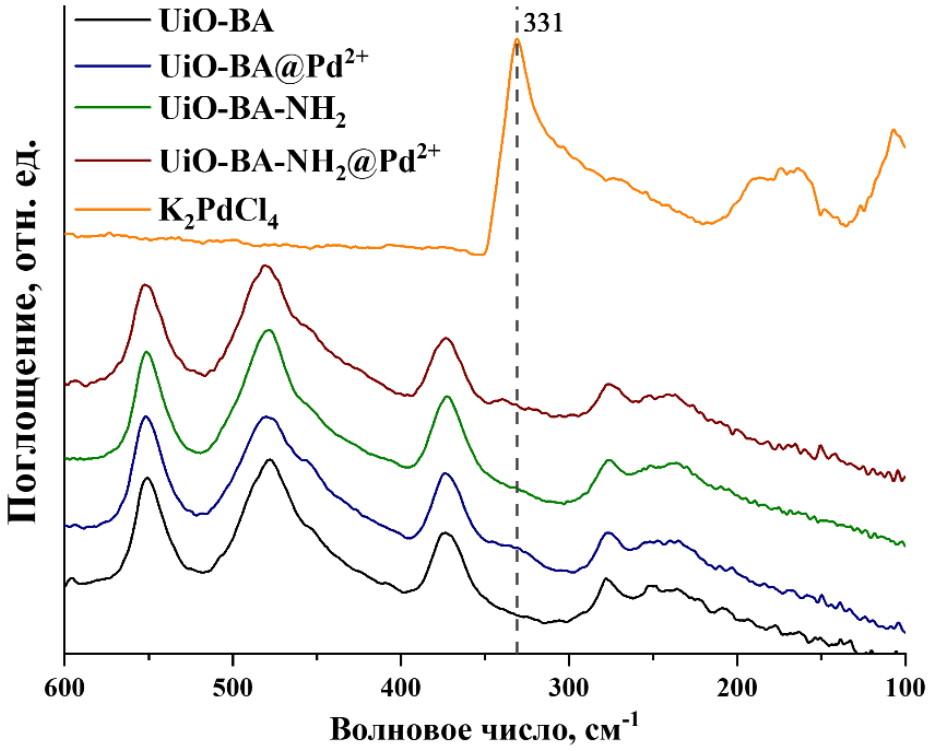


Рисунок 26 – ИК-спектры серии образцов, отражающие поэтапную функционализацию каркаса: исходный – UiO-BA, после введения аминогрупп – UiO-BA-NH_2 и после пропитки ионами Pd^{2+} – UiO-BA@Pd^{2+} и UiO-BA-NH_2@Pd^{2+}

Таблица 7 – Данные XRF-анализа

Образец	Содержание элемента			
	ат. %		вес. %	
	Zr	Pd	Zr	Pd
UiO-BA@Pd^{2+}	49,74	13,23	62,44	19,41
UiO-BA-NH_2@Pd^{2+}	37,73	15,55	50,89	24,50

Таким образом, был представлен инновационный способ функционализации каркаса UiO-66 методом включения наночастиц палладия внутрь дефектных пор каркаса МОКП. Данный результат был получен с использованием постсинтетической модификации исходного наноматериала молекулами BA-NH_2.

В исследовании по введению фоточувствительных молекул использовался каркас UiO-NH_2 и два типа спиропиранов (SP): один с альдегидной группой, а другой - как с альдегидной, так и с карбоксильной группами. Эти функциональные группы были выбраны стратегически для установления связей с каркасом МОКП. Следовательно, предполагается, что молекулы SP в каркасе МОКП будут ковалентно связаны с использованием метода «клик»-химии.

Исходный материал с аминогруппой в составе линкера (UiO-NH_2) был получен сольвотермальным методом, описанным ранее. Спиропиран SP-319 (1,3,3,8'-тетраметил-6'-формилспиро[индолин-2,2'-2H-хромен]) был синтезирован в соответствии с методом, ранее описанным в статье [174]. Схема получения представлена на рисунке 27а. Спиропиран SP-364 (8'-формил-1,3,3,6'-тетраметилспиро[индолин-2,2'-2H-хромен]-5-карбоновая кислота) был получен по методике [70] (рисунок 27б).

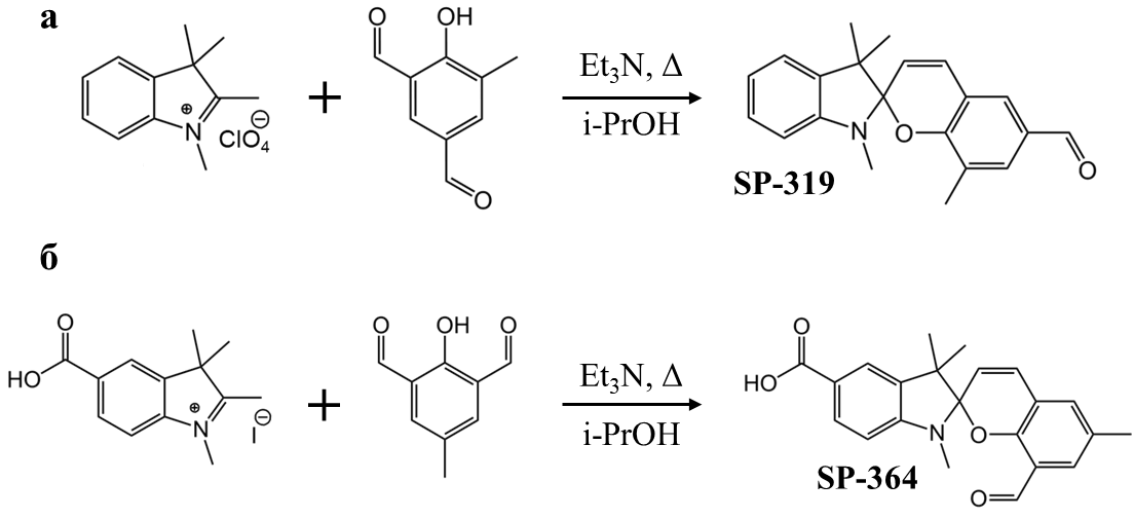


Рисунок 27 – Схема синтеза спиропиранов: а) SP-319 и б) SP-364

Для получения наноматериалов на основе каркаса UiO с фотохромными свойствами использовали постсинтетическую обработку. Методика включала следующие этапы: навеску SP (SP-364 или SP-319) массой 0,0035 г растворяли в 5 мл метанола в стеклянной колбе под перемешиванием до достижения полного растворения. Далее в систему вносили 0,1 г UiO-NH_2. Реакцию

проводили в условиях кипячения с обратным холодильником при 65°C в течение 5 ч при непрерывном перемешивании. Затем осадок отделяли и промывали метанолом до тех пор, пока растворитель, используемый для промывки, не переставал менять цвет. Полученный осадок высушивали при температуре 60°C. Образец, полученный с использованием SP-364, был обозначен как SP03, а с использованием SP-319 - как SP06 (Рисунок 28).

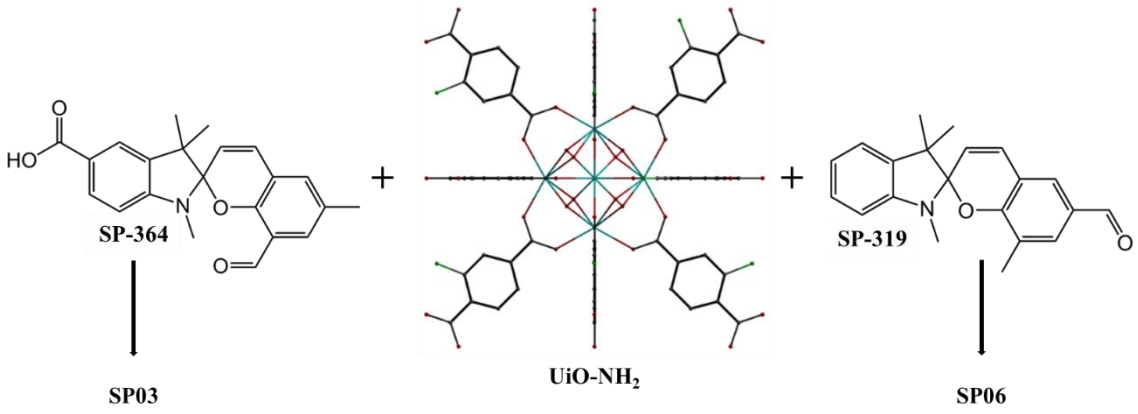


Рисунок 28 – Схема модификации UiO-NH_2 молекулами спиропиранов

На рисунке 29 представлены рентгенограммы полученных наноматериалов. Данные порошковой рентгеновской дифракции показали, что образец UiO-66-NH_2 обладает кубической симметрией с пространственной группой Fm-3m, что согласуется с ранее опубликованными результатами [175]. После модификации образцы SP03 и SP06 сохранили свою кристаллическую структуру, демонстрируя изоструктурные характеристики каркаса UiO-66. Анализ профилей порошковой рентгеновской дифракции выявил незначительные изменения в постоянной кристаллической решётки (таблица 8). Для образца SP03 модификация молекулами спиропирана SP-364 увеличила постоянные кристаллической решётки, в то время как в образце SP06 наблюдалось небольшое сокращение элементарной ячейки. Присутствие крупных молекул в порах могло вызывать структурные напряжения и способствовать увеличению параметров элементарной ячейки [97].

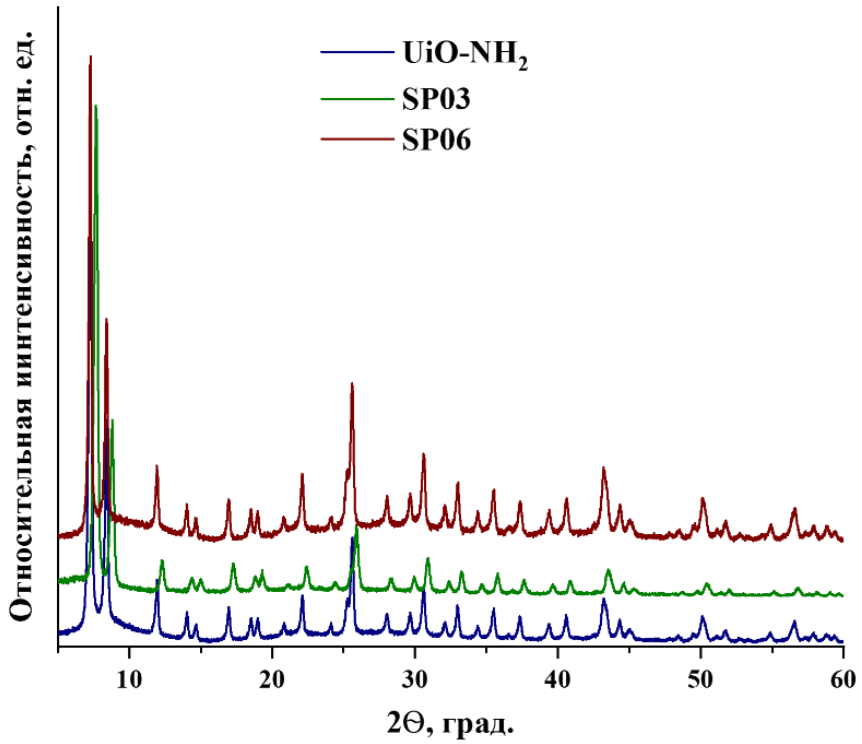


Рисунок 29 – Профили порошковой рентгеновской дифракции для образцов UiO-NH_2, SP03 и SP06

Таблица 8 – Некоторые свойства синтезированных образцов. SSA представляет собой удельную площадь поверхности, рассчитанную в соответствии с моделью BET. Объем пор был определен при $P/P_0 = 0,97$

Образец	Элементарная ячейка		SSA, $м^2/г$	Объем пор, $см^3/г$
	a = b = c, Å	V, $Å^3$		
UiO-NH_2	20,7847 (5)	8979,1 (4)	1112	0,65
SP03	20,7933 (8)	8990,2 (6)	867	0,54
SP06	20,7739 (6)	8965,1 (4)	1086	0,53

На рисунке 30 показана потеря массы для полученных образцов, подвергнутых нагреву в среде с воздушным потоком. Кривые ТГА были нормализованы в соответствии с описанным методом [30, 175]. Отжиг образцов в воздушном потоке привёл к образованию 6 единиц ZrO_2 на формульную единицу UiO-NH_2. Полученное количество ZrO_2 считалось

равным 100%, и все остальные значения были пересчитаны соответствующим образом.

Все кривые ТГА демонстрируют сходные переходы вплоть до 700°C. Первоначальная потеря массы, наблюдаемая в диапазоне 25-150°C, соответствует удалению молекул воды из пористого МОКП, что приводит к отрицательному тепловому эффекту на кривой DSC. Последующая потеря массы при температуре от 320°C до 520°C объясняется разрушением каркаса и разложением линкеров. Процесс носит экзотермический характер, что подтверждается наличием отчётливых пиков на кривых дифференциальной сканирующей калориметрии в соответствующем температурном диапазоне. По данным термогравиметрического анализа, для образца UiO-NH_2 после 520°C наблюдается выход кривой на плато, тогда как для образцов SP03 и SP06 фиксируется дополнительный переход, проявляющийся при 650°C. Эта особенность может быть объяснена ковалентной связью с аминогруппами линкера, которая была реализована в обоих нанокомпозитах – SP03 и SP06.

Теоретическая потеря массы для UiO-NH_2 с формульной единицей $Zr_6O_6(BDC\text{-}NH_2)_6$ составляет 57%. Однако экспериментальная потеря массы образца UiO-NH_2 составила 51%. Это указывает на наличие дефектных пор. Потеря массы образца SP06 была очень близка к потере массы UiO-NH_2 и, по оценкам, составила 52%. Образец SP03 продемонстрировал более значительную потерю веса - на 60%. Исходя из молекулярной массы использованных SP-молекул, соотношение Zr и SP-фрагментов в образце SP06 было оценено как 6:0,07, в то время как для образца SP03 оно было оценено как 6:1.

Анализ изотерм адсорбции-десорбции азота (рисунок 31а) для образца UiO-NH_2 до и после модификации молекулами SP показал, что все кривые соответствуют типу I по номенклатуре ИЮПАК. Данная форма изотерм характерна для микропористых материалов, что подтверждает сохранение микропористой структуры каркаса как в исходном состоянии, так и после модификации [176].

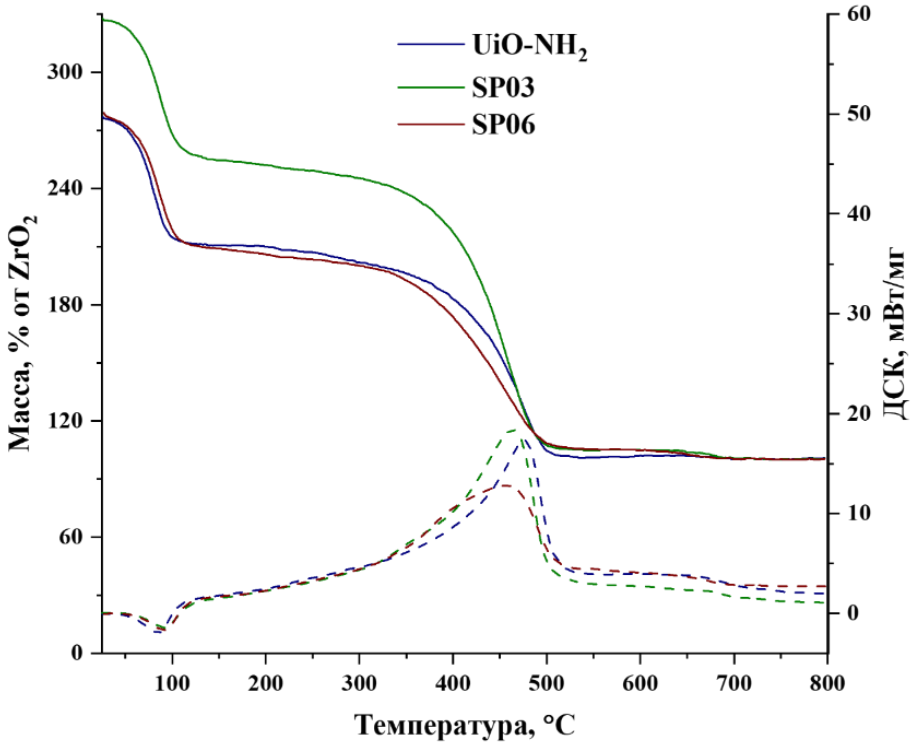


Рисунок 30 – Кривые TGA и DSC полученных образцов UiO-NH_2, SP03 и SP06

В области P/P_0, равной 0,8-1,0, на всех изотермах наблюдались петли гистерезиса, связанные с капиллярной конденсацией азота в мезопорах. Форма петель гистерезиса указывает на щелевидные поры, вероятно, образующиеся между монодисперсными наночастицами в агломератах [117, 175]. Согласно полученным данным, удельная площадь поверхности образца UiO-NH_2 составила 1122 $м^2/г$, после модификации наблюдалось снижение данного показателя (таблица 8). При этом степень уменьшения пористости оказалась более выраженной для образца SP03 относительно SP06. Результаты распределения пор по размерам свидетельствуют о значительной потере доступного объёма пор в образце SP03; в то же время SP06 демонстрирует структурную близость к исходному UiO-NH_2 (рисунок 31б), что указывает на менее выраженное влияние модификации на его пористую структуру.

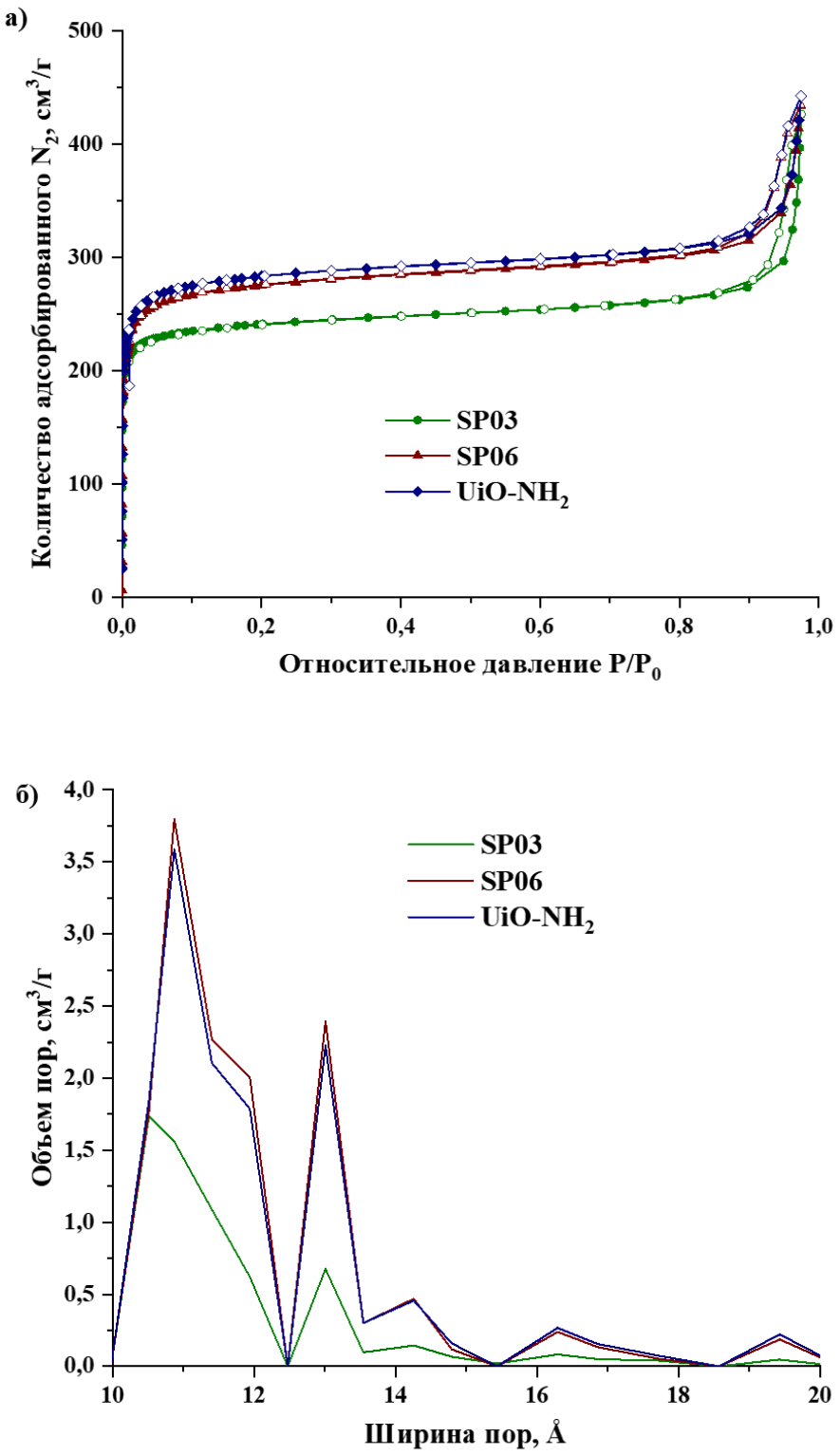


Рисунок 31 – а) Изотермы сорбции N_2 для образцов: UiO-NH_2 (чёрная кривая), SP03 (красная кривая), SP06 (синяя кривая). Заполненные маркеры соответствуют ветвям адсорбции, пустые - ветвям десорбции. б) Распределение пор по размерам, полученное расчётным путём на базе данных ветвей адсорбции изотерм для указанных образцов

Согласно данным просвечивающей электронной микроскопии, образец UiO-NH_2 состоит из октаэдрических наночастиц размером приблизительно 70 нм. Анализ морфологических характеристик показал, что форма и размер кристаллов в образцах SP03 и SP06 остались неизменными – структура представлена чётко выраженными октаэдрическими кристаллами (рисунок 32). Полученные данные позволяют заключить, что постсинтетическая модификация не оказала влияния на структуру исходного каркаса, а привела преимущественно к изменению химического состава наноматериала.

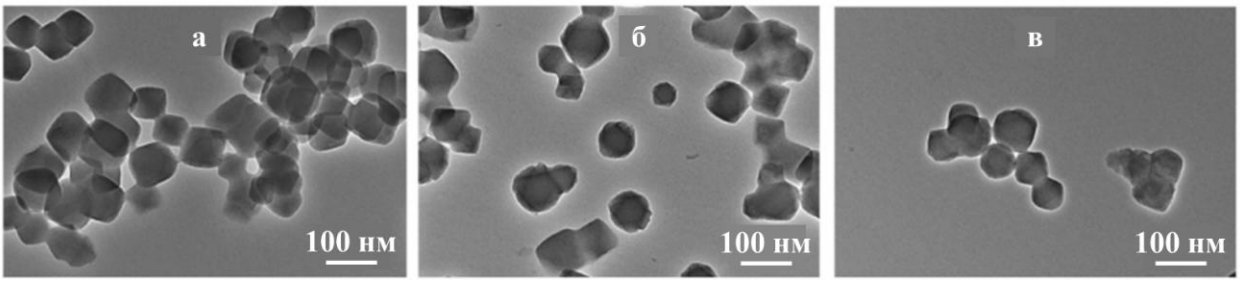


Рисунок 32 – Данные просвечивающей электронной микроскопии для исследуемых образцов: а) UiO-66-NH_2, б) SP03, в) SP06

Для отслеживания изменений в составе наноматериалов был использован метод энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) (рисунок 33). Таким образом, функционализация привела к увеличению содержания N, O и C, в то время как содержание Cl было снижено. Более значительные изменения наблюдались в образце SP03, что указывает на более высокую концентрацию SP-фрагмента в этом образце.

На рисунке 34 показаны ИК-спектры образцов UiO-NH_2, SP03 и SP06. Включение молекул спиропирана не вызвало каких-либо существенных изменений в ИК-спектрах. В регионе «отпечатков пальцев» не содержалось никаких дополнительных пиков после введения SP. Это может быть объяснено высокой интенсивностью пиков, связанных с колебаниями линкеров BDC-NH_2 из-за их высокой концентрации.

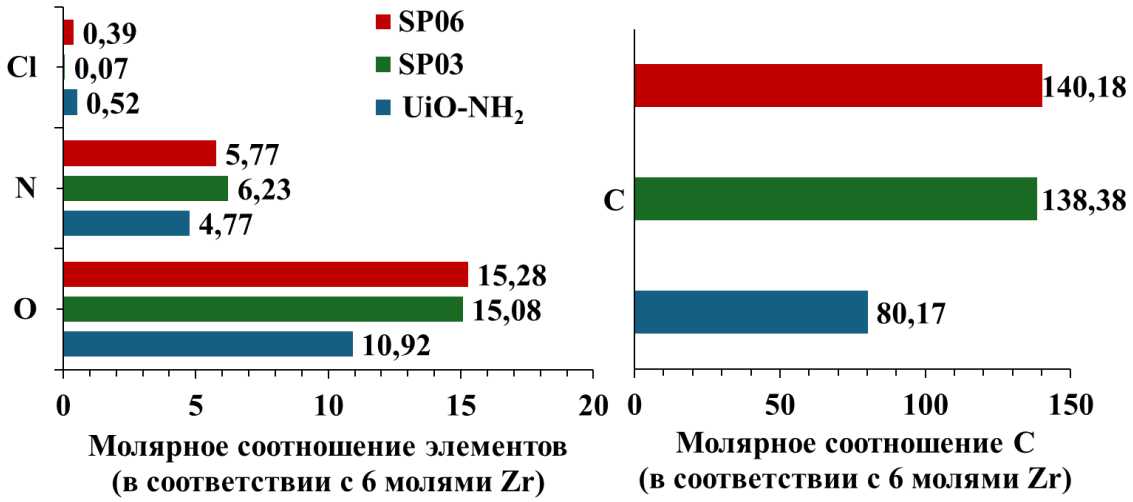


Рисунок 33 – Данные EDX, рассчитанные для отображения содержания соответствующего элемента в образце

Дальнейший сравнительный анализ спектров позволил выявить ряд изменений. Спектр образца UiO-NH_2 демонстрирует набор пиков при 720, 937, 1025, 1069, 1139 и 1177 $см^{-1}$, которые могут быть отнесены к колебаниям бензоат-ионов. Такая картина является типичной для UiO-66, полученного с применением бензойной кислоты как координационного модулятора, что согласуется с литературными данными [11, 177]. Он координирует ионы Zr в дефектных порах и эти связанные остатки бензоата невозможно удалить с помощью стандартных методов отмывки. Спектр образца SP06 содержал те же пики, что и у других образцов. Это указывает на то, что ионы бензоата заняли дефектные поры после модификации. Однако спектр образца SP03 показал отсутствие указанных пиков. Поскольку молекулы SP-364 содержат карбоксильные группы, они способны замещать бензоат-ионы в дефектных порах. Ранее сообщалось о примерах замены модуляторов другими карбоновыми кислотами [8, 117]. Таким образом, можно предположить, что образец SP03 содержит фрагмент спиропирана, связанный с ионами Zr в дефектных порах через карбоксильные группы. Это не исключает возможности связывания альдегидных групп SP-364 через аминогруппы линкера.

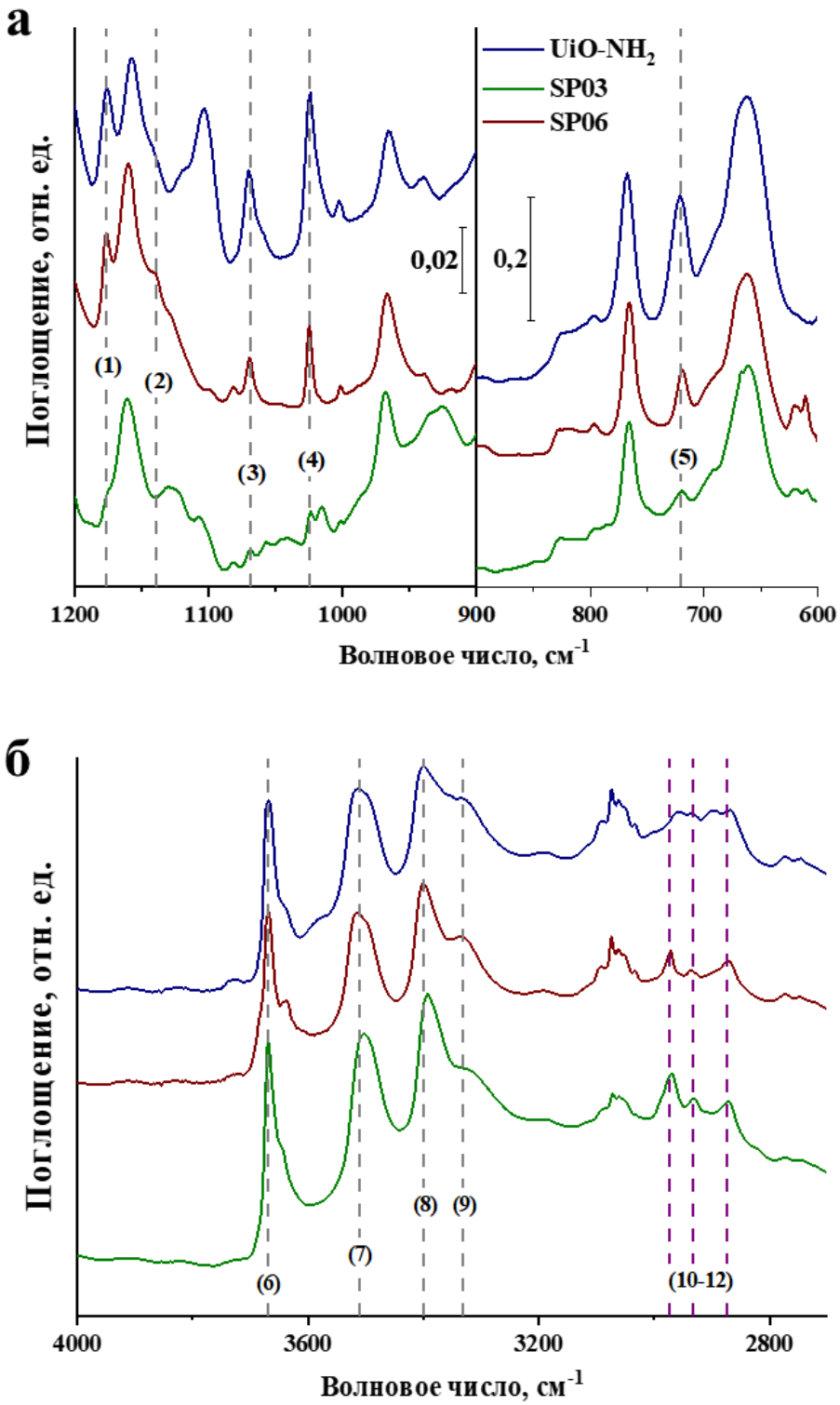


Рисунок 34 – Инфракрасные спектры образцов UiO-66-NH_2 (чёрная кривая), SP03 (красная кривая) и SP06 (синяя кривая) в регионах а) 600-1200 $см^{-1}$ и б) 2500-4000 $см^{-1}$

Перед записью ИК-спектров была проведена дегазация образца и удаление физически сорбированной воды, что позволило корректно

исследовать необходимую спектральную область. Результаты спектральных измерений приведены на рисунке 34б. Анализ диапазона 3200-4000 $см^{-1}$ не выявил значимых изменений. Положение полосы (6) при 3670 $см^{-1}$, соответствующей колебаниям μ_3-OH групп, осталось неизменным после проведения модификации. В спектре также зафиксированы пики (7) при 3510 $см^{-1}$ и (8) при 3400 $см^{-1}$, которые обусловлены присутствием аминогрупп в структуре линкеров. Полосы (7) и (8) в спектре образца SP03 слегка смещены, что указывает на их участие в образовании связей. Колебания молекул, связанных с водородом (9), также смещаются. Спектр полосы UiO-NH_2 (9) соответствует молекулам воды. Его сдвиг в образцах SP03 и SP06 может указывать на замену H_2O какими-либо более электроотрицательными веществами. Было предположено, что это межмолекулярное взаимодействие между UiO-NH_2-хозяином и электроотрицательными частями молекул спиропирана, такими как карбоксильные группы. Также наблюдался ряд новых пиков (10–12) в области 2800–3000 $см^{-1}$. Эти колебания C–H связей соответствуют включённым фрагментам спиропирана. Согласно анализу ИК и предыдущим экспериментам, можно сделать вывод, что SP-319 внедрился в основной материал UiO-NH_2 в меньшем количестве, чем SP-364.

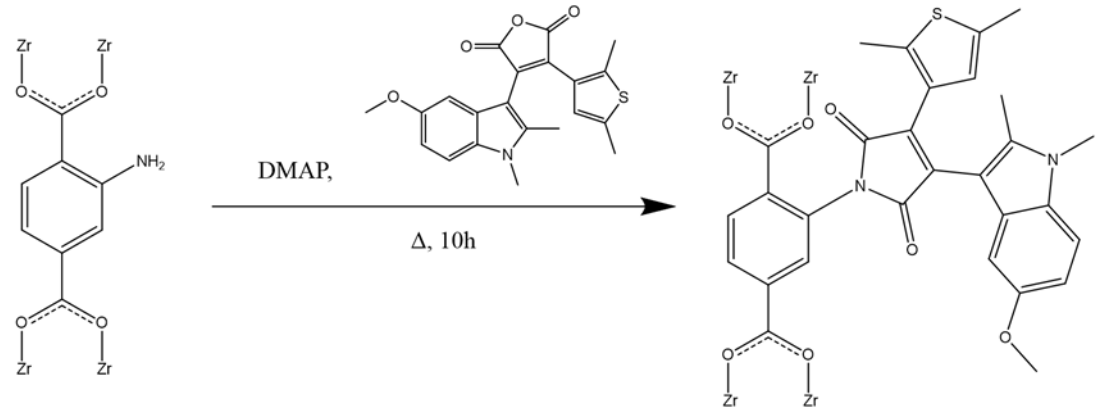
Таким образом, было включено два типа фрагментов спиропирана в каркас UiO-NH_2 и эти образцы были всесторонне охарактеризованы. Полученные данные показывают, что структура каркаса UiO-NH_2 осталась неизменной после модификации. Однако включение SP-364 привело к более значительным изменениям свойств каркаса, чем SP-319. Таким образом, первый вывод заключается в том, что SP-модифицированный UiO-NH_2 сохранил свою первоначальную структуру, а SP-364 более эффективен в индуцировании изменений из-за его более высокого содержания.

Далее описан новый светочувствительный наноматериал на основе МОКП UiO-NH_2 и молекул диарилэтена (DAE, 4-(5-метокси-1,2-диметил-1H-индол-3-ил)-3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-фуран-2,5-дион). Данный наноматериал обладает высокой пористостью и кристалличностью.

UiO-NH_2 для дальнейшей модификации был получен согласно ранее опубликованной методике [175]. Соотношение молярных количеств исходных реактивов $ZrCl_4$:BDC-NH_2:H_2O:BA:DMF равнялось 1:1:3:10:300 соответственно. Метод получения наноматериала включал в себя следующие этапы: растворение в N.N-диметилфорамиде $ZrCl_4$ и BDC-NH_2, добавление дистиллированной воды и затем модулятра – бензойной кислоты. Раствор в бюксе помещали в предварительно нагретую печь и подвергали термическому воздействию при 120°C на протяжении 24 ч. После завершения нагрева готовый наноматериал отделяли методом центрифугирования, проводили двукратную промывку смесью DMF и изопропанола. Заключительной стадией являлась сушка материала при 60°C в течение 12 ч.

Также, в соответствии с ранее опубликованной методикой был получен 4-(5-метокси-1,2-диметил-1H-индол-3-ил)-3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-фуран-2,5-дион (DAE) [178].

На рисунке 35 представлена схема модификации UiO-NH_2.



UiO-NH_2 DAE-UiO

Рисунок 35 – Схема модификации UiO-NH_2

Функционализация проводилась следующим образом. В раствор с 0,36 ммоль DAE в изопропиловом спирте (30 мл) вносили 0,06 ммоль UiO-NH_2 и добавляли 1 мг 4-диметиламинопиридина (DMAP). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч, затем охлаждали и отгоняли растворитель. Осадок промывали хлористым метиленом (CH_2Cl_2)) до

полного исчезновения окраски. Полученный образец промаркировали как DAE-UiO.

Данные порошковой рентгеновской дифракции указывают на сохранение кристаллической структуры образца UiO-NH_2 после функционализации (рисунок 36а). Оба образца - UiO-NH_2 и DAE-UiO - соответствуют кубическому типу симметрии с пространственной группой Fm-3m (номер 225).

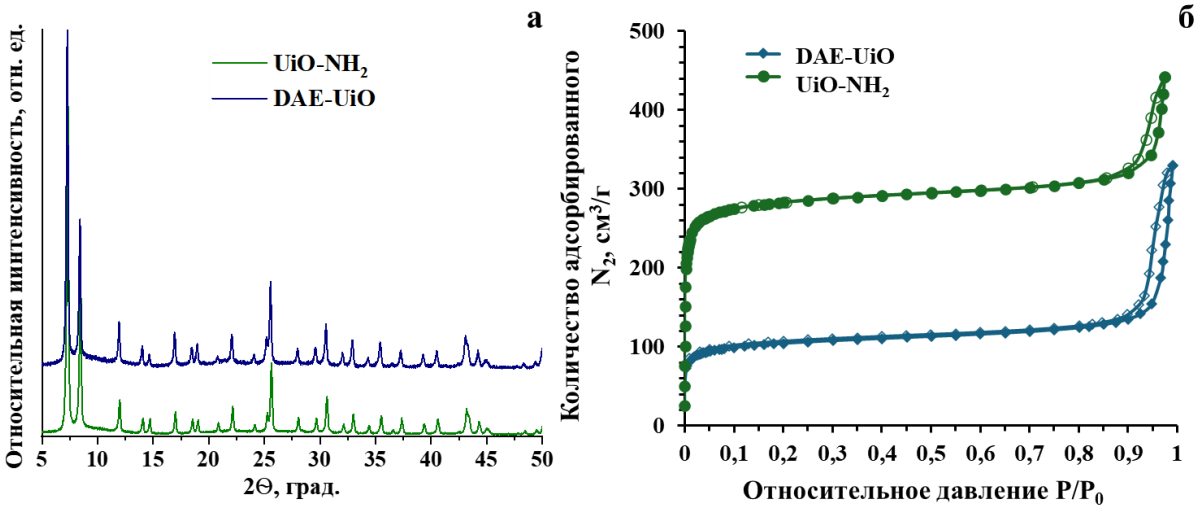


Рисунок 36 – а) Профили PXRD образцов UiO-NH_2 (зелёный) и DAE-UiO (синий). Значения интенсивности нормализованы и сдвинуты вдоль оси *y* для лучшего представления. б) Изотермы адсорбции-десорбции азота для образцов UiO-NH_2 (зелёный) и DAE-UiO (синий). Заполненные маркеры обозначают изотермы адсорбции; пустые маркеры обозначают десорбцию

Анализ профилей порошковой рентгеновской дифракции показал рост параметра элементарной ячейки с 20,794 Å (UiO-NH_2) до 20,836 Å (для DAE-UiO) (рисунок 37). Такое изменение может указывать на возникновение напряжённости в структуре DAE-UiO, вызванной заполнением пор большими фотохромными молекулами. Данное наблюдение хорошо согласуется с уменьшением пористости образца DAE-UiO по сравнению с исходным (таблица 9).

На рисунке 36б приведены изотермы сорбции азота для образцов UiO-NH_2 и DAE-UiO. Характер обеих изотерм соответствует микропористым материалам и относится к первому типу по номенклатуре ИЮПАК. Изотермы имеют резкий подъём при низких давлениях и плато, связанное с образованием монослоя азота в микропорах. При относительном давлении свыше 0,8 появляется петля гистерезиса первого типа (H1), характерная для капиллярной конденсации азота в цилиндрических мезопорах.

Таблица 9 – Некоторые свойства полученных образцов UiO-NH_2 и DAE-UiO. SSA - удельная площадь поверхности; объём пор был измерен при относительном давлении 0,97

Обозначение образцов	Параметры элементарной ячейки		Адсорбция азота		Предполагаемая формульная единица
	a, Å	V, Å^3	SSA, м^2/г	Объём пор, см^3/г	
UiO-66-NH_2	20,794(5)	8991(4)	1111	0,65	$Zr_6O_4(OH)_4(BDC\text{-}NH_2)_3(BDC\text{-}NH_3Cl)_3$
DAE-UiO	20,836(6)	9046(5)	398	0,32	$Zr_6O_4(OH)_4(BDC\text{-}NH_2)_{5.2}(BDC\text{-}NH_3Cl)_{0.3}(BDC\text{-}DAE)_{0.5}$

Структура кристаллов UiO-NH_2 включает две разновидности пор: тетраэдрические и октаэдрические. Данные распределения пор по размеру для образцов UiO-NH_2 и DAE-UiO были получены путём расчёта методом теории функционала плотности (DFT) с учётом модели цилиндрических пор (рисунок 38). Анализ показывает, что маленькие тетраэдрические поры в образце DAE-UiO сохранили прежний размер, но их общий объём заметно сократился. Октаэдрические поры также присутствуют в образце DAE-UiO, но их диаметр уменьшается. Вероятно, это обусловлено расположением фотохромных молекул именно в октаэдрических порах, что уменьшает их размер.

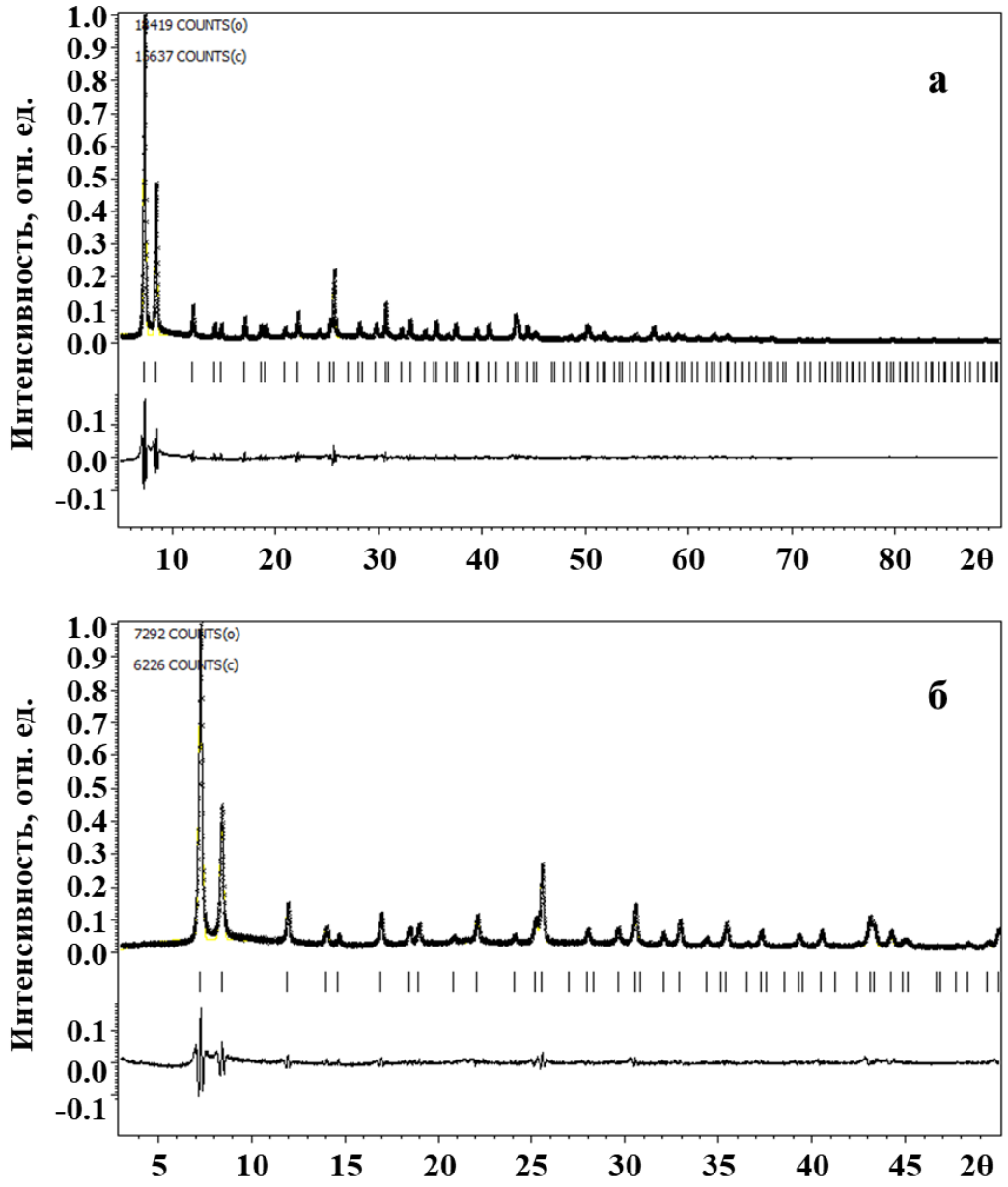


Рисунок 37 – Экспериментальный (чёрный) и расчётный (жёлтый) профили синтезированных образцов: а) UiO-NH_2 и б) DAE-UiO, полученных в результате подгонки в Jana2006. Вертикальные линии указывают расчётные позиции пиков. Графики различий приведены в нижней части каждого изображения

Тетраэдрические поры слишком малы для фотохромных молекул и остаются незаполненными, однако большая часть из них блокируется фотохромными молекулами, находящимися в ближайших октаэдрических порах.

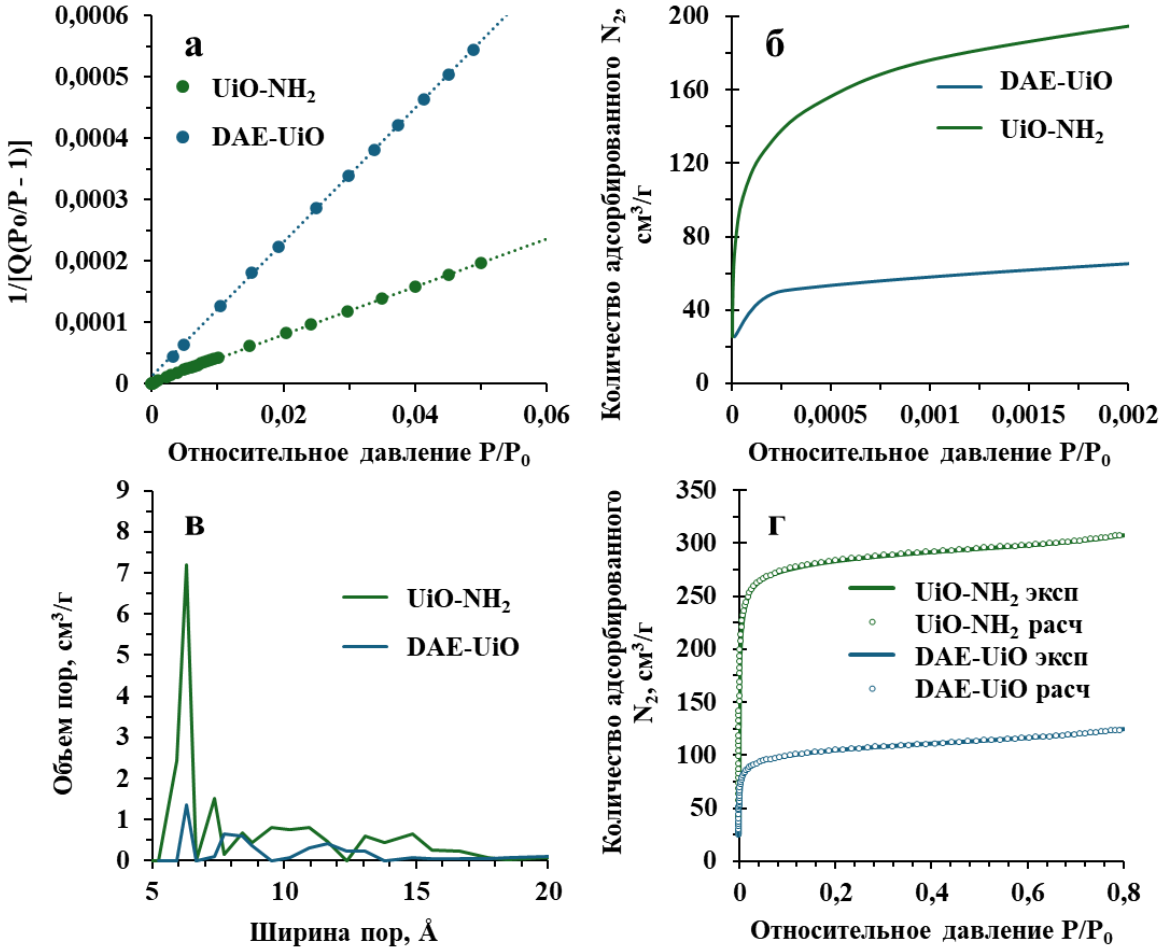


Рисунок 38 – а) площадь поверхности по BET; б) изотермы адсорбции N_2 при низком давлении; в) распределение пор по размерам; г) экспериментальные изотермы и соответствие расчётной модели (для расчёта распределения пор по размерам)

Содержание молекул DAE в образце DAE-UiO определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа. В немодифицированном образце UiO-NH_2 зафиксировано молярное соотношение элементов Zr и Cl, равное 6:3. Согласно литературным данным [179], в условиях высокой кислотности реакционной среды часть аминогрупп способна вступать во взаимодействие с ионами хлора в ходе синтеза. Данные XRF позволили представить формульную единицу UiO-NH_2 следующим образом: $Zr_6O_4(OH)_4(CO_2\text{-}C_6H_3\text{-}NH_2)_3(CO_2\text{-}C_6H_3\text{-}NH_3Cl)_3$. Образец DAE-UiO содержит Zr, Cl и S в молярном соотношении 6:0,3:0,5, следовательно, его формульная единица выглядит так:

$Zr_6O_4(OH)_4(CO_2\text{-}C_6H_3\text{-}NH_2)_{5,2}(CO_2\text{-}C_6H_3\text{-}NH_3Cl)_{0,3}(CO_2\text{-}C_6H_3\text{-}DAE)_{0,5}$. Каждая октаэдрическая пора формируется двенадцатью линкерными молекулами, в составе которых находятся двенадцать аминогрупп. По результатам анализа XRF, каждая октаэдрическая пора содержит одну молекулу DAE. Дополнительно обнаружено уменьшение количества фрагмента $-NH_3Cl$ в образце DAE-UiO, что свидетельствует о возможном образовании межмолекулярных связей между молекулами DAE и ближайшими аминогруппами.

Таким образом, $UiO\text{-}NH_2$ был модифицирован фотоактивной молекулой DAE - 4-(5-метокси-1,2-диметил-1H-индол-3-ил)-3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-фуран-2,5-дионом. Эта разновидность молекул DAE использовалась впервые для функционализации металл-органических координационных полимеров. Помимо этого, фрагменты DAE интегрировались в линкер стандартного МОКП - $UiO\text{-}NH_2$. Модифицированный наноматериал характеризовался высокой степенью кристалличности и имел одинаковую структуру с исходным каркасом $UiO\text{-}NH_2$. Наблюдалось незначительное расширение параметров кристаллической решётки, вызванное внутренним напряжением от присутствия молекул в порах. Тем не менее, синтезированный наноматериал DAE-UiO сохранил пористую структуру, а величина удельной площади поверхности осталась значительной - порядка 400 $м^2/г$.

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ UIO-66 ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКИМИ И ФИЗИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

4.1 Введение фотоактивных фрагментов (спиропиран) для придания фотохромных свойств

В данном разделе исследуются светочувствительные свойства модифицированного молекулами спиропиранов каркаса $UiO\text{-}NH_2$. При этом наблюдались различные реакции. В то время как SP-319 демонстрировал полностью обратимое поведение, реакция SP-364 была частично необратимой.

Для оценки фоточувствительности образцов SP03 и SP06 критически важным этапом являлось устранение факторов, способных исказить спектральную картину. С этой целью наноматериалы выдерживали в вакууме при комнатной температуре для удаления адсорбированной воды – её присутствие могло затемнить область спектра за пределами 2500 $см^{-1}$ и затруднить интерпретацию результатов. После подтверждения готовности образцов (на основании первичных ИК-спектров) проводили облучение зелёным лазером (520 нм, 2 мин) с непрерывной регистрацией спектральных изменений. Записанные спектры представлены на рисунке 39. Полоса при 3665 $см^{-1}$ отнесена к валентным колебаниям μ_3-OH-групп кластера $Zr_6O_4(OH)_4$. В спектрах модифицированных образцов SP03 и SP06 также присутствовали сигналы, подтверждающие сохранение указанных структурных фрагментов. Воздействие света привело к резкому уменьшению интенсивности этого пика, что может свидетельствовать об изменении состояния гидроксильных групп либо их локальной координации.

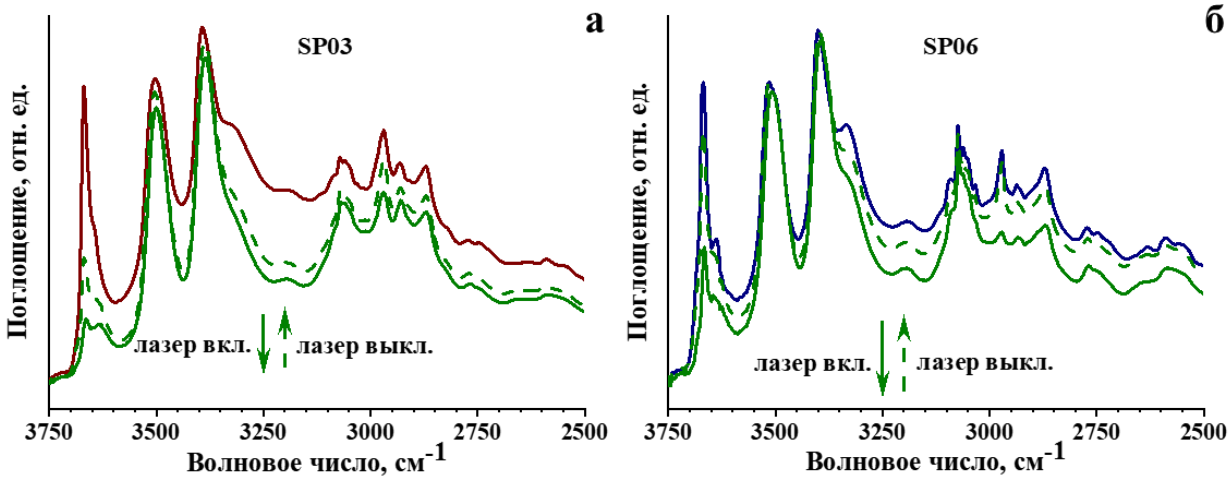


Рисунок 39 – ИК–спектры образцов в области 2500–3750: а) SP03 и б) SP06 $см^{-1}$. Для SP03 спектр активированного образца обозначен красным цветом, для SP06 – синим. Спектры облученных зелёным лазером материалов (в течение 10 минут) обозначены сплошной зелёной линией. Спектры материалов после облучения обозначены пунктирной зелёной линией

Примечательно, что спектр UiO-NH_2 не проявлял подобной реакции на свет, что указывает на то, что, хотя OH-группы принадлежат каркасу МОКП, именно фрагменты спиропирана делают их чувствительными к световому облучению (рисунок 40). После выключения лазера интенсивность пика μ_3-OH для образца SP06 была полностью восстановлена, тогда как в спектрах SP03 она восстановилась лишь частично.

При тестировании фотоотклика было отмечено, что образец SP03 демонстрировал частично необратимые преобразования, в то время как образец SP06 демонстрировал полную обратимость. Это привело к предположению, что SP-319 может модифицировать поверхность кристаллов UiO-NH_2, образуя связи с доступными аминогруппами. Следовательно, было определено два основных способа включения спиропирана в скелетную структуру МОКП: путём модификации дефектных пор или взаимодействия с аминогруппами линкеров.

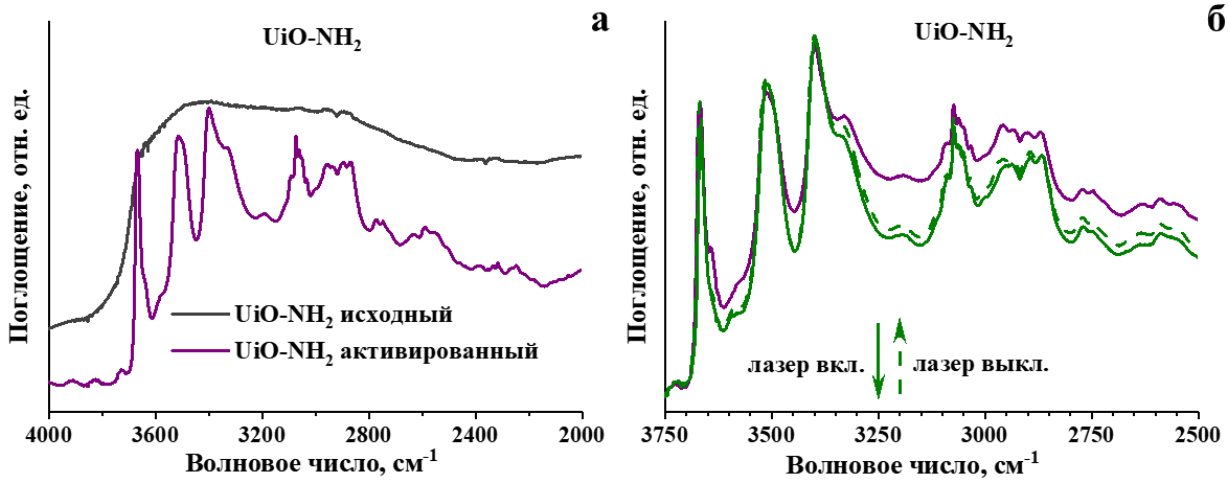


Рисунок 40 – а) ИК-спектры образца UiO-NH_2 до и после активации. б) ИК-спектры образца UiO-NH_2 в области 2500-3750 $см^{-1}$: спектр активированного образца (чёрная кривая), спектр образца после 10-минутного облучения зелёным лазером (зелёная сплошная линия) и спектр образца после выключения лазера (зелёная пунктирная линия)

При тестировании фотоотклика было отмечено, что образец SP03 демонстрировал частично необратимые преобразования, в то время как образец SP06 демонстрировал полную обратимость. Это привело к предположению, что SP-319 может модифицировать поверхность кристаллов UiO-NH_2, образуя связи с доступными аминогруппами. Следовательно, было определено два основных способа включения спиропирана в скелетную структуру МОКП: путём модификации дефектных пор или взаимодействия с аминогруппами линкеров. Первый метод может привести к частичной необратимости фотоиндуцированных превращений, тогда как второй эффективен для поверхности кристалла из-за пространственных помех. В целом, эти результаты проливают свет на различные пути и механизмы, лежащие в основе включения фрагментов спиропирана в каркасы МОКП, и дают ценную информацию для разработки передовых функциональных материалов. Более того, изучение механизмов внедрения может расширить возможности применения спиропирана в динамических материалах и чувствительных устройствах. Синергетический эффект от включения компонентов спиропирана в структуру МОКП может привести к повышению производительности в различных областях применения, таких как сенсорика, катализ и доставка лекарств. Наконец, эти результаты могут послужить основой для дальнейших исследований, направленных на решение проблем, связанных с масштабируемостью и воспроизводимостью композитов спиропиран-МОКП для потенциальных промышленных применений, включая методы крупномасштабного производства и совместимость с существующими производственными процессами.

4.2 Исследование фотопереключаемых UiO-66 для хранения водорода

В данном разделе исследован фотоотклик модифицированного МОКП, который наблюдали с помощью УФ- и ИК-спектроскопии. В полученном материале большинство молекул DAE, локализованных в порах UiO-66, находилось в открытой конформации. Дополнительное воздействие видимым

светом с длиной волны 520 нм способствовало дальнейшему смещению равновесия в сторону открытой формы. В то же время облучение ультрафиолетовым светом с длиной волны 450 нм инициировало переход фоточувствительных фрагментов в порах в закрытую конформацию.

С целью оценки отклика ранее полученных наноматериалов (UiO-NH_2 и DAE-UiO) на световое воздействие проводили ИК-спектроскопическое исследование при облучении зелёным лазером с длиной волны 520 нм (рисунок 42). Спектральный анализ в области «отпечатков пальцев» подтвердил наличие типичных для UiO-NH_2 полос. При этом в спектре образца DAE-UiO выявлен дополнительный пик при 1000 $см^{-1}$, который отнесён с колебаниями двойной связи C=C, что согласуется с литературными данными [180]. Исследуемые образцы изначально содержат значительные объёмы адсорбированной влаги, усложняющей трактовку дальнего инфракрасного диапазона. Перед проведением измерений эта влага была устранена вакуумированием (рисунок 41).

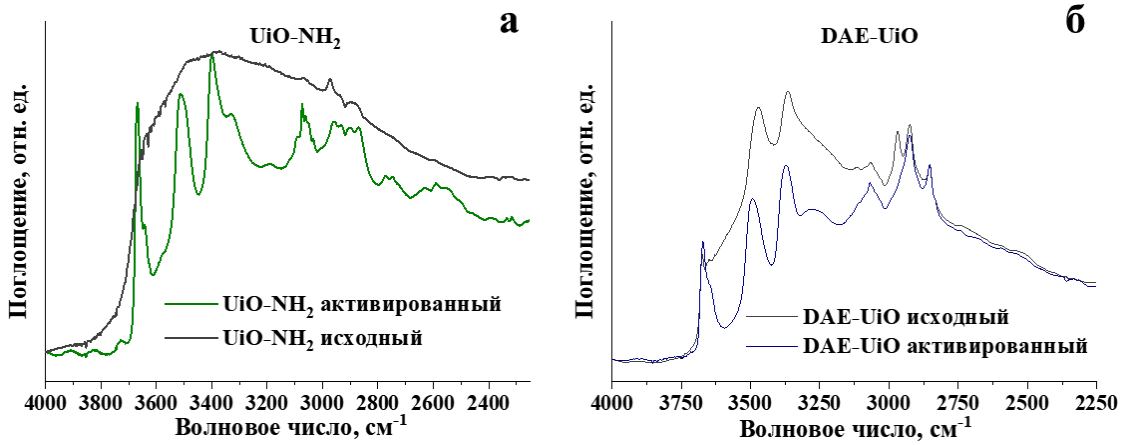


Рисунок 41 – ИК-спектры синтезированных образцов и образцов после активации: а) UiO-NH_2 и б) DAE-UiO

У образца DAE-UiO наблюдаются три особых пика (рисунок 42): при 3065, 2925 и 2853 $см^{-1}$, помеченные номерами (7), (8) и (9) на рисунке 42б. Они отражают колебания C-H связей. Спектр UiO-NH_2 также содержит серию полос в данной области, связанных с колебаниями C-H групп в линкерах [175].

Полосы, соответствующие колебаниям аминогрупп, также появляются при 3510 и 3400 см$^{-1}$ (линии (2) и (3) на рисунке 42б) в спектре UiO-NH_2 [175, 181]. В модифицированном образце эти пики смещаются до значений 3490 и 3370 см$^{-1}$ соответственно, что, вероятно, связано с вовлечением NH_2-групп в формирование связей при модификации. Чтобы оценить влияние модификации на фотоотклик, изучалась реакция активированных образцов на облучение лазером.

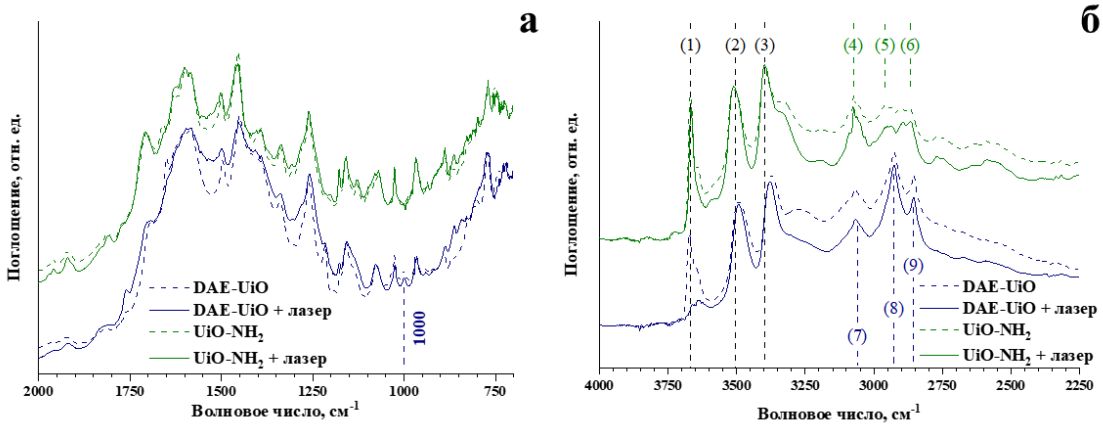


Рисунок 42 – ИК-спектры образцов UiO-NH_2 (зелёная линия) и DAE-UiO (синяя линия) в диапазонах: а) 700–2000 см$^{-1}$ и б) 2250-4000 см$^{-1}$. Пунктирные линии соответствуют спектрам образцов до облучения лазером, сплошные – после 10-минутного облучения (длина волны 520 нм)

Образец UiO-NH_2 практически не реагировал на воздействие лазера, тогда как спектр DAE-UiO претерпевает заметные изменения после облучения. Наиболее ярко выраженная особенность - практически полное исчезновение пика при 3670 см$^{-1}$ (обозначен как (1) на рисунке 42б), соответствующего колебаниям μ_3-OH-групп в структуре UiO-66. Потеря протонов этими группами ведёт к ослаблению сигнала μ_3-OH-групп [181, 182]. Пик при 3330 см$^{-1}$ в спектре UiO-NH_2 до облучения связан с молекулами воды, объединёнными водородными связями [181, 182]. После функционализации спектр DAE-UiO демонстрирует сдвиг в сторону меньших частот (до 3280 см$^{-1}$) из-за появления водородных связей с большей электроотрицательностью

[181]. В модифицированном образце предполагается формирование связей за счёт кислородсодержащих групп O=C. Под действием лазерного облучения протекает фотохромный процесс: он приводит к изменению ориентации молекул и разрыву водородных связей. В результате в ИК-спектре облучённого образца DAE-UiO соответствующая спектральная полоса исчезает.

На рисунке 43а представлены спектры образцов UiO-NH_2 и DAE-UiO в диапазоне UV-Vis. Спектр UiO-NH_2 после модификации молекулами DAE содержит свои первоначальные максимумы при длинах волн 240, 265 и 375 нм. Внедрение молекул DAE сопровождается появлением трёх новых максимумов при 220, 295 и 450 нм, что подтверждает встраивание молекул DAE в структуру UiO-NH_2 в открытой конформации [67]. Облучение образца DAE-UiO ультрафиолетом вызвало возникновение дополнительного пика при длине волны 545 нм (рисунок 43б), что согласуется с переходом молекул DAE в закрытую форму.

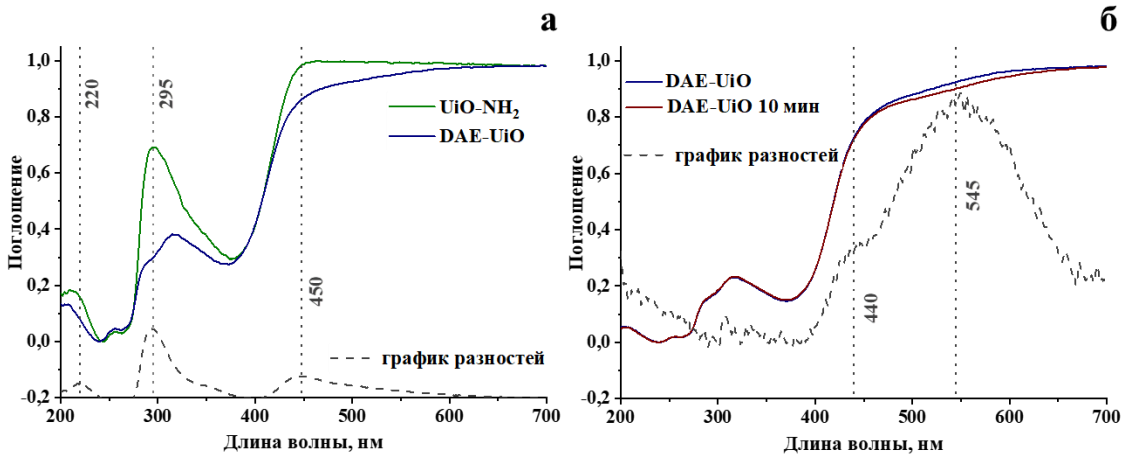


Рисунок 43 – а) УФ-спектры наноматериалов: UiO-NH_2 – зелёная кривая, DAE-UiO – синяя кривая. б) Спектральные характеристики образца DAE-UiO в ультрафиолетовой и видимой областях спектра; сплошная линия соответствует спектру после 10-минутного облучения светом (λ = 436 нм). Графики разностей представлены в виде пунктирных серых линий в нижней части обеих частей

Последовательное фотовоздействие на образец DAE-UiO (сначала видимый свет, затем ультрафиолет) позволило проследить динамику водородной ёмкости материала. Как видно из изотерм (рисунок 44а), облучение видимым светом (λ = 520 нм) способствовало увеличению адсорбции водорода до 0,58 мас. % при 77K – это на 0,03 мас. % выше показателя исходного образца.

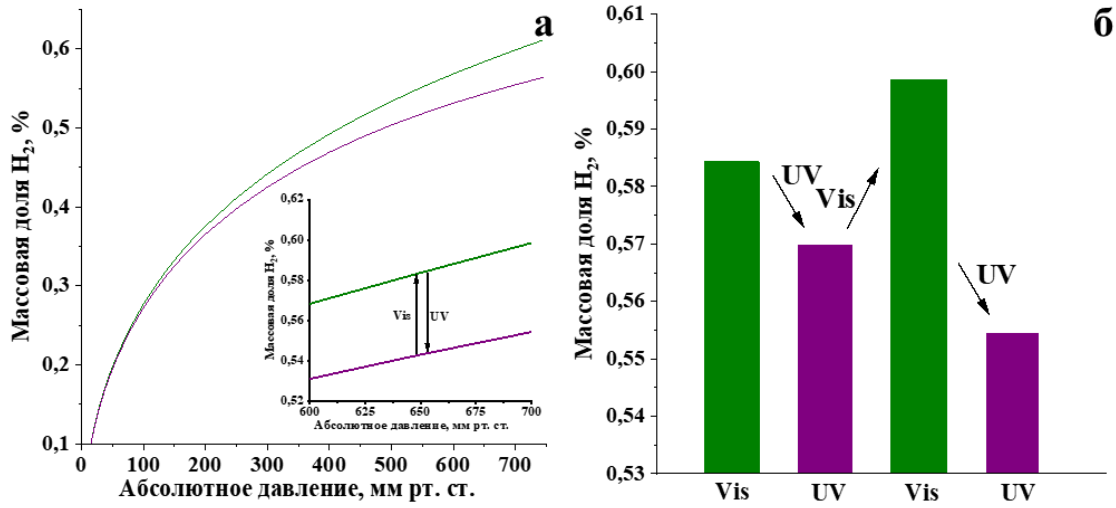


Рисунок 44 – Характеристика адсорбционных свойств DAE-UiO под действием селективного фотовоздействия: а) изотермы адсорбции H_2 при 77 К, отражающие различия в ёмкости наноматериала после воздействия двумя типами излучения: зелёная линия – видимый свет (520 нм), фиолетовая – УФ-свет (450 нм); б) гистограмма, иллюстрирующая обратимое изменение водородной ёмкости при циклической смене светового воздействия: зелёные столбцы отражают ёмкость после воздействия видимого света, фиолетовые – после УФ-облучения

В свою очередь, ультрафиолетовое облучение вызывало снижение водородной ёмкости, что указывает на фотоиндуцированную трансформацию адсорбционных центров. Обратимый характер этих изменений доказан при циклическом чередовании световых воздействий: тенденция изменения ёмкости воспроизводилась многократно (рисунок 44б), что свидетельствует о стабильном фотопереключаемом поведении материала. Основываясь на

представленных результатах, можно предположить, что замкнутая конформация молекул DAE сокращает доступный объём пор по сравнению с открытой формой. Подобная зависимость ранее была установлена как для процессов адсорбции CO_2 [183], так и для разделения C_2H_2/C_2H_4 [64].

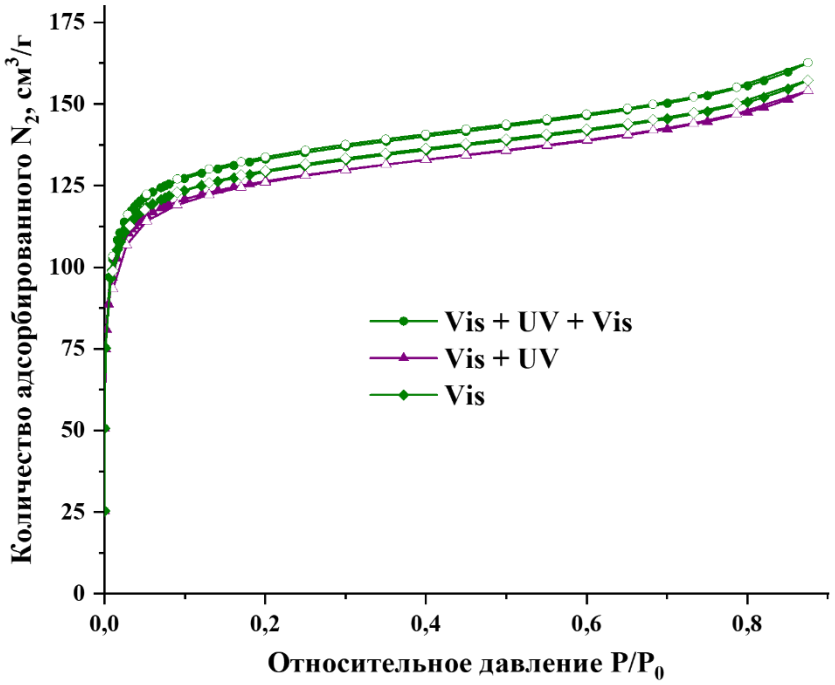


Рисунок 45 – Изотермы адсорбции-десорбции N_2 образца DAE-UiO в ходе последовательного облучения: зелёные участки соответствуют воздействию видимого света (520 нм), фиолетовые – ультрафиолетового света (450 нм). Ветви адсорбции представлены заполненными маркерами, ветви десорбции – пустыми маркерами

На основании экспериментальных данных предложена схема трансформации молекул DAE в порах наноматериала (рисунок 46). Непосредственно после синтеза преобладающей является «открытая» конфигурация молекул DAE – это подтверждено данными UV-Vis-спектроскопии. Облучение видимым светом (520 нм) приводит к значительному смещению равновесия в сторону открытой формы. Данный процесс сопровождается ростом водородной ёмкости и характерными изменениями в ИК-спектре. Установлено, что под действием видимого света

происходит перенос протона от группы μ_3-OH во вторичной структурной единице кластера UiO к молекуле в составе DAE-UiO. Указанное явление наблюдается исключительно в функционализированном образце: в исходном UiO-NH_2 аналогичный эффект отсутствует. С учётом известной способности молекул DAE к протонированию в кислой среде [184, 185], можно предположить, что группы C=O в составе DAE выступают в роли координационных центров для ионов H^+. Открытая конформация облегчает взаимодействие, обеспечивая пространственное сближение μ_3-OH групп в SBU и C=O-групп в составе молекул DAE. В свою очередь, воздействие ультрафиолетового излучения, согласно UV-спектроскопическим данным, индуцирует формирование «закрытой» формы DAE, что коррелирует со снижением водородной ёмкости образца DAE-UiO.

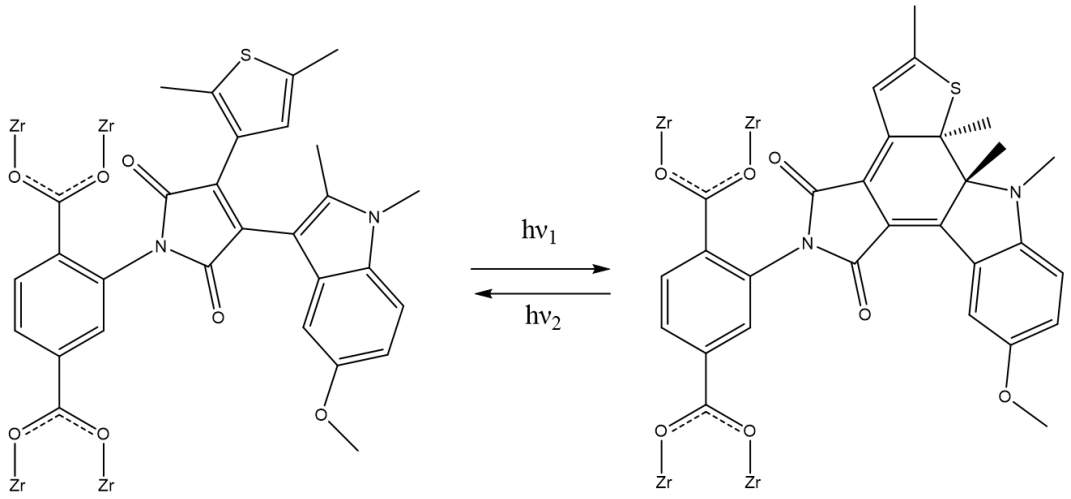


Рисунок 46 – Схематичное изображение превращений DAE в составе каркаса DAE-UiO при воздействии УФ-излучения ($h\nu_1$) и видимого света ($h\nu_2$)

Совокупность результатов, полученных методами ИК-спектроскопии, УФ-спектроскопии и адсорбционных измерений (изотермы адсорбции водорода), позволила достоверно зафиксировать наличие в модифицированном наноматериале двух сосуществующих конформаций молекул DAE: «открытой» и «закрытой». Изначально преобладающей

являлась открытая форма. После облучения образца DAE-UiO видимым светом произошли существенные изменения, связанные с переходом молекул DAE, расположенных в порах, в открытое состояние. Во-первых, это выразилось в увеличении водородной ёмкости. Во-вторых, произошло перемещение протонов от групп μ_3-OH в SBU UiO к группам C=O молекул DAE. Данное явление фиксировалось исключительно после предварительной активации МОКП и в безводной атмосфере. Трансформации молекул DAE из одного состояния в другое были дополнительно подтверждены УФ-спектроскопией. Водородная ёмкость также исследовалась при воздействии ультрафиолетового излучения, при этом наблюдалось, что происходящий процесс обратим и контролируется видом светового воздействия: видимый свет стимулирует повышение водородной ёмкости, а ультрафиолетовое излучение - её снижает. Полученные результаты являются значительным достижением на пути к интеллектуальному хранению водорода с безопасным выделением H_2 под действием света.

4.3 Инкорпорация наночастиц палладия: синтез и мониторинг функциональности с помощью FTIR

В данном разделе подробно исследуется процесс роста наночастиц внутри пор методом отслеживания in situ с помощью ИК-спектроскопии.

Ранее полученные материалы с палладием разделили на две группы. Процедура термообработки первой группы образцов включала размещение в реакторе с продувкой аргоном (расход – 50 мл/мин) с последующим линейным повышением температуры от комнатной до 200°C при скорости нагрева 5°C/мин (рисунок 47, интервал А-В). Этап активации реализовывали путём изотермической выдержки при 200°C в течение 60 мин (рисунок 47, участок В-Г). Восстановление проводили в смеси H_2/Ar (потоки – 2,5 и 47,5 мл/мин) при 200°C в течение часа (рисунок 47, участок Г-Д). Завершающим этапом являлась контролируемая стадия охлаждения в потоке аргона (рисунок 47, точки Д-Е). Для второй группы образцов применяли идентичную

температурно-временную программу, модифицируя состав газовой среды: использовали смесь $H_2/CO_2/Ar$ с расходами 2,5, 0,25 и 47,5 мл/мин соответственно. Все полученные наноматериалы были промаркированы (таблица 10).

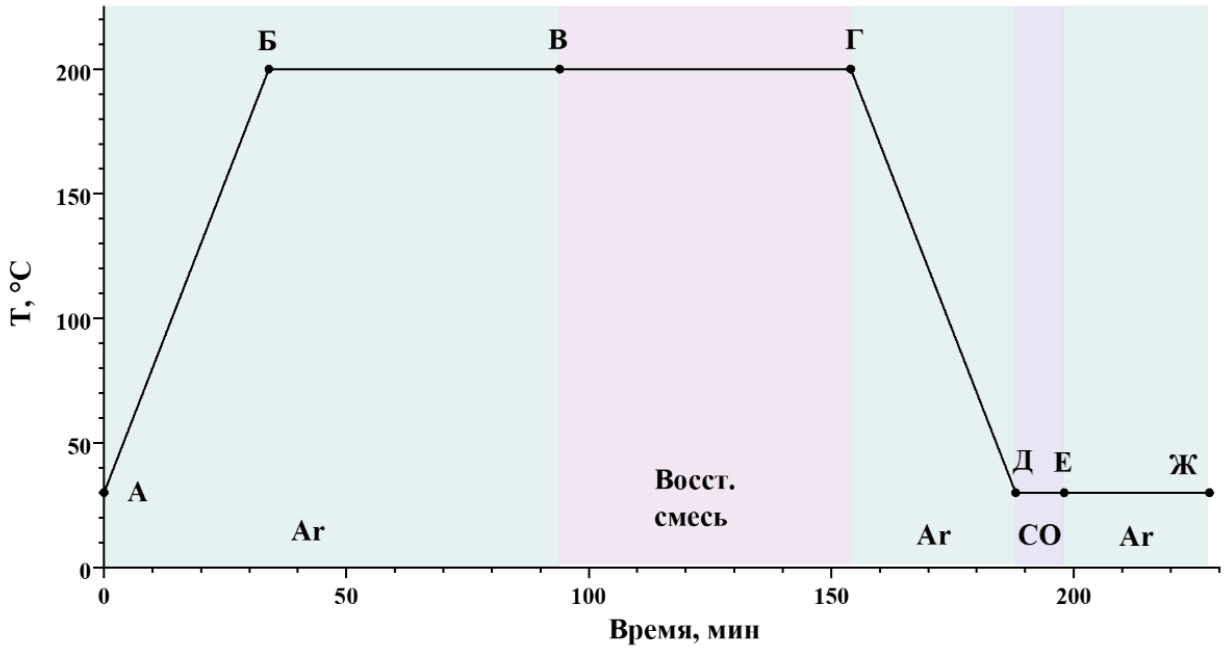


Рисунок 47 – Схема синтеза и зондирования молекулами CO. Восстановительная среда состояла из H_2/Ar (2,5 и 47,5 мл/мин) или $H_2/CO/Ar$ (2,5, 0,25 и 47,5 мл/мин соответственно)

Чтобы определить расположение наночастиц палладия в каркасе UiO-66 применили метод электронной микроскопии высокого разрешения (HRTEM) и XRF. Анализ изображений HRTEM выявил равномерное распределение наночастиц палладия на поверхности нанокристаллов UiO-66 (рисунок 48а, б). Для образцов с аминогруппой средний размер наночастиц палладия равен 3,3 ± 0,7 нм. Образец Pd@UiO-BA демонстрирует более широкое распределение частиц палладия по размерам - 4,5 ± 2,3 нм (рисунок 48в). Согласно данным STEM с EDX-картированием, для наноматериала Pd@UiO-BA-NH_2 наблюдалось равномерное распределение наночастиц палладия в объёме каркаса (рисунок 48г). Кроме того, EDX-картирование показало наличие азота в структуре Pd@UiO-BA-NH_2. Для образца Pd@UiO-BA на поверхности

нанокристалла наблюдались агрегированные наночастицы палладия (рисунок 48д). Для обоих наноматериалов наблюдаемые наночастицы палладия превышают размеры пор каркаса [29, 97]. Однако, для наноматериала с аминогруппой рост наночастиц палладия ограничен размером дефектных пор, в отличие от Pd@UiO-BA, для которого наблюдается неограниченный рост наночастиц Pd на поверхности нанокристалла.

Таблица 10 – Обозначение полученных материалов

Образей	Расшифровка
Подложка	
UiO-BA	UiO-66 с дефектными порами, содержащими молекулы бензойной кислоты
UiO-BA-NH_2	UiO-66 с дефектными порами, содержащими молекулы 4-аминобензойной кислоты
Пропитка	
Pd^{2+}@UiO-BA	UiO-BA пропитанный Pd
Pd^{2+}@UiO-BA-NH_2	UiO-BA-NH_2 пропитанный Pd
Восстановление	
Pd@UiO-BA	Pd^{2+}@UiO-BA восстановленный в смеси H_2/Ar
Pd@UiO-BA-NH_2	Pd^{2+}@UiO-BA-NH_2 восстановленный в смеси H_2/Ar

Сочетание методов XRF и HRTEM позволяет получить дополнительные данные о сверхмалых наночастицах, которые почти неотличимы от каркаса МОКП вследствие низкого контраста рассеяния. Благодаря сильному взаимодействию аминогрупп с палладием XRF-анализ выявил повышенное содержание палладия в наноматериале Pd@UiO-BA-NH_2 в сраавнении с Pd@UiO-BA (14 мас. % и 9 мас. % соответственно) [114]. Содержание палладия оценивали путём расчёта объёмного соотношения Pd/UiO на основании изображений, полученных методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения (HRTEM). Выявленное расхождение между массовыми долями Pd, определёнными методами HRTEM и XRF,

превышает двукратный уровень. Причиной этого может служить различие в принципах работы методов: рентгенофлуоресцентный анализ регистрирует все атомы палладия в образце, тогда как на HRTEM-изображениях наночастицы Pd размером менее 1,5 нм сложно дифференцировать от каркаса МОКП (рисунок 48). Таким образом, можно предположить, что для наноматериала с аминогруппой характерны как ультрамелкие наночастицы палладия равномерно распределённые внутри каркаса (более 70%), так и более крупные, локализованные в дефектных порах. Исследование формирования наночастиц палладия на различных стадиях проводилось методом *in situ* FTIR.

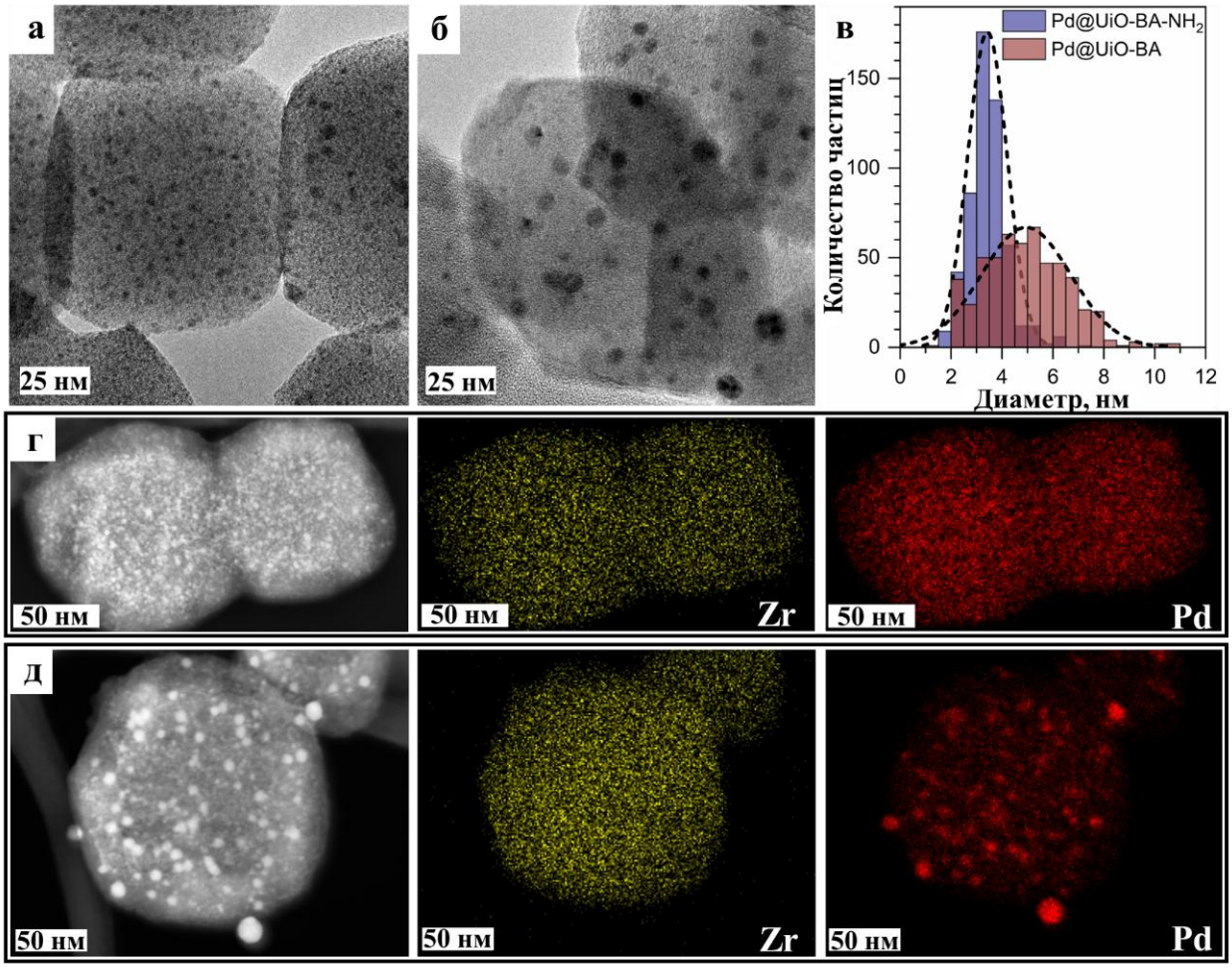


Рисунок 48 – Изображения HRTEM образцов Pd@UiO-BA-NH_2 (а), Pd@UiO-BA (б) и распределение частиц по размерам (в). Изображения STEM образцов Pd@UiO-BA-NH_2 (г) и Pd@UiO-BA (д) с сопутствующим EDX-картированием

В отличие от моделей, рассматривающих только Cl-координацию прекурсора палладия в порах МОКП [167], анализ EXAFS сигнала с преобразованием Фурье показал значительный вклад атомов кислорода в первой координационной сфере палладия (рисунок 49). Результаты позволяют заключить, что в процессе гидролиза происходит замещение части хлорид-лигандов гидроксильными группами [186], что приводит к формированию анионного комплекса $PdCl_{4-x}(OH)_x^{2-}$. Количественная оценка степени замещения показывает, что для образца Pd^{2+}@UiO-BA параметр x близок к 1, тогда как для Pd^{2+}@UiO-BA-NH_2 он достигает значения порядка 2, что отражает различия в условиях или кинетике протекания гидролитических превращений в данных системах. Наблюдаемые координационные числа Pd-O/N ($\approx$ 2) аналогичны значениям Pt-Cl, описанным ранее для UiO-66-NH_2 [187], что служит дополнительным подтверждением модели.

Поскольку UiO−BA обладает кислотными свойствами (pH = 3,59), было предположено, что для Pd^{2+}@UiO-BA гидролиз ограничен одностадийным процессом до $[PdCl_3OH]^{2-}$ (уравнение 1). В образце Pd^{2+}@UiO-BA-NH_2 присутствие аминогрупп обусловливает снижение кислотности среды (pH = 3,69), что создаёт благоприятные условия для реализации второй стадии гидролиза, протекающему согласно уравнению 2:

$$PdCl_4^{2-} + H_2O \leftrightarrows [PdCl_3OH]^{2-} + HCl \qquad (1)$$

$$[PdCl_3OH]^{2-} + H_2O \leftrightarrows [PdCl_2OH_2]^{2-} + HCl \qquad (2)$$

Слабокислотный характер МОКП UiO-66 (pKa ≈ 3,4-3,5) объясняется депротонированием μ_3-OH групп, локализованных в структуре каркаса [188, 189]. Это указывает на наличие в наноматериале кислотных центров, способных к отдаче протона в соответствующих условиях, что важно для понимания его реакционной способности и каталитических свойств. Введение аминогрупп снижает кислотность амино-производных UiO-66 [175] благодаря образованию связей между протоном и электронной парой аминогруппы. Этот эффект наиболее выражен при введении аминогрупп в составе линкера в ходе

синтеза, чем при постсинтетическом обмене. В последнем случае концентрация аминогрупп значительно ниже. Тем не менее, тенденция сохраняется. Подтверждением изменения поверхностных свойств полученных наноматериалов методом постсинтетического обмена может служить уменьшение ζ-потенциала для аминомодифицированного образца (28,27 ± 0,39 мВ) по сравнению с немодифицированным образцом (32,85 ± 0,29 мВ).

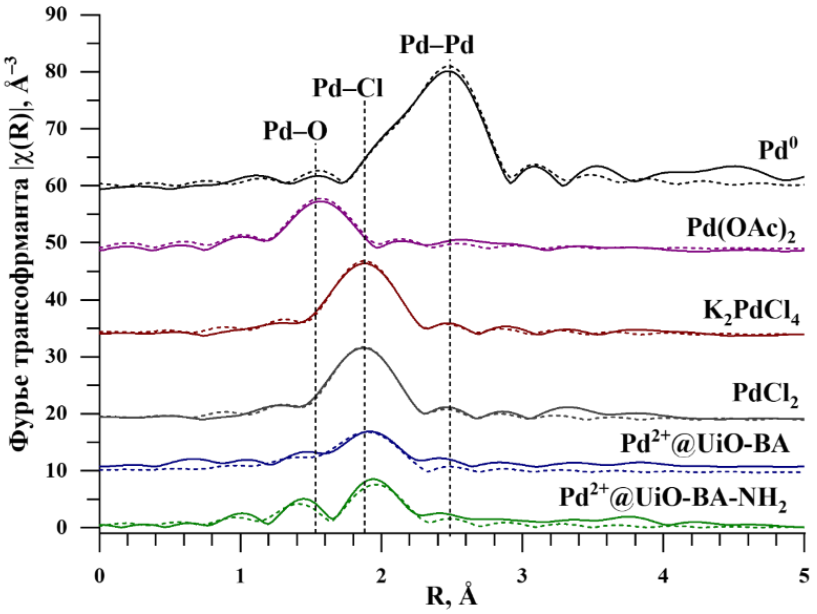


Рисунок 49 – EXAFS спектры с Фурье-преобразованием: сплошные линии – экспериментальные данные для эталонных и исследуемых образцов; пунктирные линии – результаты аппроксимации спектров. Пунктирные кривые отражают вклад отдельных координационных сфер в общий спектральный сигнал

В ИК-спектрах наноматериала с аминогруппами наблюдались изменения в процессе восстановления (рисунок 50а). Анализ ИК-спектров выявил динамику изменения полос поглощения в области валентных колебаний аминогрупп для образца UiO-BA-NH_2. До стадии пропитки палладием регистрировались пики при 3400 и 3480 $см^{-1}$; после обработки прекурсором палладия эти сигналы не наблюдались. На этапе восстановления происходило повторное появление полос при 3407 и 3500 см $см^{-1}$ (отмечены

жирными сплошными линиями на рисунке 50а), отнесённых к асимметричным и симметричным растягивающим колебаниям NH_2-групп [190]. Сопоставление с литературными данными по UiO-66-BDC-NH_2 подтверждает воспроизводимость указанных спектральных характеристик: в разных исследованиях соответствующие пики фиксировались при 3390 и 3515 $см^{-1}$ [35, 181], а также при 3368 и 3489 $см^{-1}$ [191]. Дополнительно полоса при 1630 $см^{-1}$ идентифицирована как проявление ножничных колебаний аминогрупп [181, 190-192].

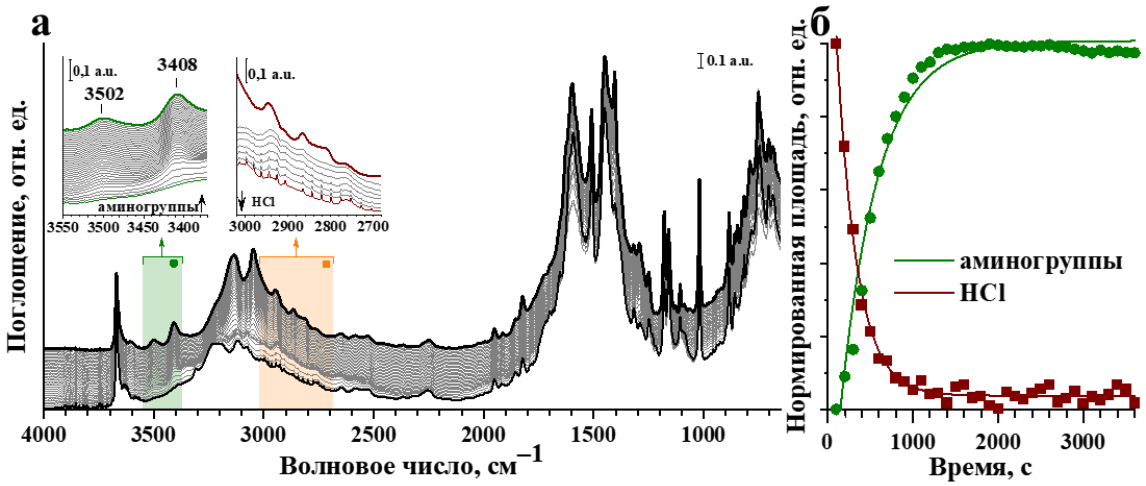


Рисунок 50 – а) Серия DRIFT-спектров, зарегистрированных в ходе восстановления Pd^{2+}@UiO-BA-NH_2 до Pd@UiO-BA-NH_2 в атмосфере водород/аргон тонкая сплошная линия соответствует начальному спектру, жирная сплошная – конечному; промежуточные спектры представлены тонкими линиями серого цвета. На вставках со смещением показаны пики, относящиеся к колебаниям амино-групп, HCl и карбонильных соединений. б) Динамика изменения площадей под спектральными пиками при снижении интенсивности сигналов; цвет кривых согласуется с цветом исходного и конечного спектров на вставках в части а. Экспериментальные точки аппроксимированы экспоненциальной функцией (сплошная линия)

При загрузке платины интенсивное взаимодействие аминогрупп с ионами платины в составе тетрахлорплатината (II) калия приводит к

снижению интенсивности соответствующих пиков и их смещению: с 3405 и 3521 $см^{-1}$ до диапазонов 3396-3404 $см^{-1}$ и 3512-3518 $см^{-1}$ соответственно [193]. Аналогичная картина была ранее описана в работе Сяо и др. [187]. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о выраженном взаимодействии анионов палладия с аминогруппами, что фиксируется в ИК-спектрах. В кислой среде происходит протонирование аминогрупп до формы NH^{3+}, обусловливающее сильное электростатическое притяжение к анионам $PdCl_2(OH)_2^{2-}$. При последующем восстановлении этих анионов до металлического палладия взаимодействие ослабевает, вследствие чего в ИК-спектрах вновь проявляются полосы, характерные для аминогрупп.

На вставке на рисунке 50а показан диапазон от 3100 до 2700 $см^{-1}$, на котором наблюдается несколько пиков, относящихся к образованию газообразного хлороводорода [194, 195] согласно уравнению 3:

$$[PdCl_2(OH)_2]^{2-} + H_2 + 2H^+ \rightarrow Pd^0 + 2HCl + 2H_2O \qquad (3).$$

Кинетические данные, полученные в ходе восстановления, демонстрируют уменьшение концентрации HCl, исходно характеризующейся высоким уровнем, - соответствующее изменение фиксируется на начальном спектральном измерении (рисунок 50б). Образование хлороводорода обусловлено дехлорированием анионов $PdCl_2(OH)_2^{2-}$. Анализ совмещённой кинетики сигнала HCl и интенсивности полосы аминогрупп показывает, что к 1000 с достигается практически полная диссоциация палладийсодержащих прекурсоров от аминогрупп. Увеличение оптической плотности в области 3000-3400 $см^{-1}$ интерпретируется как проявление колебаний ОН-групп и связано с конденсацией паров воды на оптических окнах реактора. На основании моделей, представленных в работах [196, 197], предполагается, что нуклеация наночастиц Pd инициируется образованием малоразмерных кластеров из продуктов частичного разрушения прекурсорных ионов.

Остаточный хлор, включая его присутствие на поверхности наночастиц палладия, был зафиксирован методом XRF, картированием STEM-EDX и анализом EXAFS. При этом ИК-спектры адсорбированного монооксида

углерода (при комнатной температуре) не выявили характерных для ионов и кластеров палладия сигналов выше 2100 $см^{-1}$ [198].

Для мониторинга образования протяжённых Pd-поверхностей *in situ* в Pd@UiO-BA-NH_2 в смесь для восстановления добавляли небольшое количество монооксида углерода. Рисунок 51а демонстрирует постепенный рост карбонильных полос (2100-1750 $см^{-1}$). Для наноматериала с аминогруппой наблюдался пик при 1980-2080 $см^{-1}$, что можно объяснить линейной связью монооксида углерода с отдельными участками палладия и атомами палладия с низкой координацией [199, 200]. Интенсивный рост сигнала мостикового карбонила (1980-1750 $см^{-1}$) при 2-х и 3-кратной адсорбции практически не достиг насыщения к 3600 с в процессе восстановления (рисунок 51б).

Для математического описания кинетики спектральных полос во FTIR-спектрах применяли экспоненциальную аппроксимацию; соответствующие расчётные параметры представлены в уравнении 4 и систематизированы в таблице 11:

$$y = y_0 + Ae^{-(t-t_0)/\tau} \qquad (4).$$

Для описания кинетики процесса в модели задействованы следующие параметры: y_0 отражает смещение сигнала относительно нулевой отметки; A определяет предельное (насыщающее) значение наблюдаемой величины; t обозначает текущее время; t_0 задаёт точку начала временного отсчёта; τ выступает в роли постоянной времени – она количественно описывает темп изменения сигнала и позволяет сопоставлять кинетику различных процессов.

Анализ кинетических зависимостей для образца Pd@UiO-BA-NH_2 позволил установить трёхстадийный характер процесса, каждая из стадий которого характеризуется собственной временной константой. Регистрация газообразного HCl начиналась сразу после введения восстановительной газовой смеси; убыль его концентрации подчинялась экспоненциальной зависимости с $\tau = 242$ с.

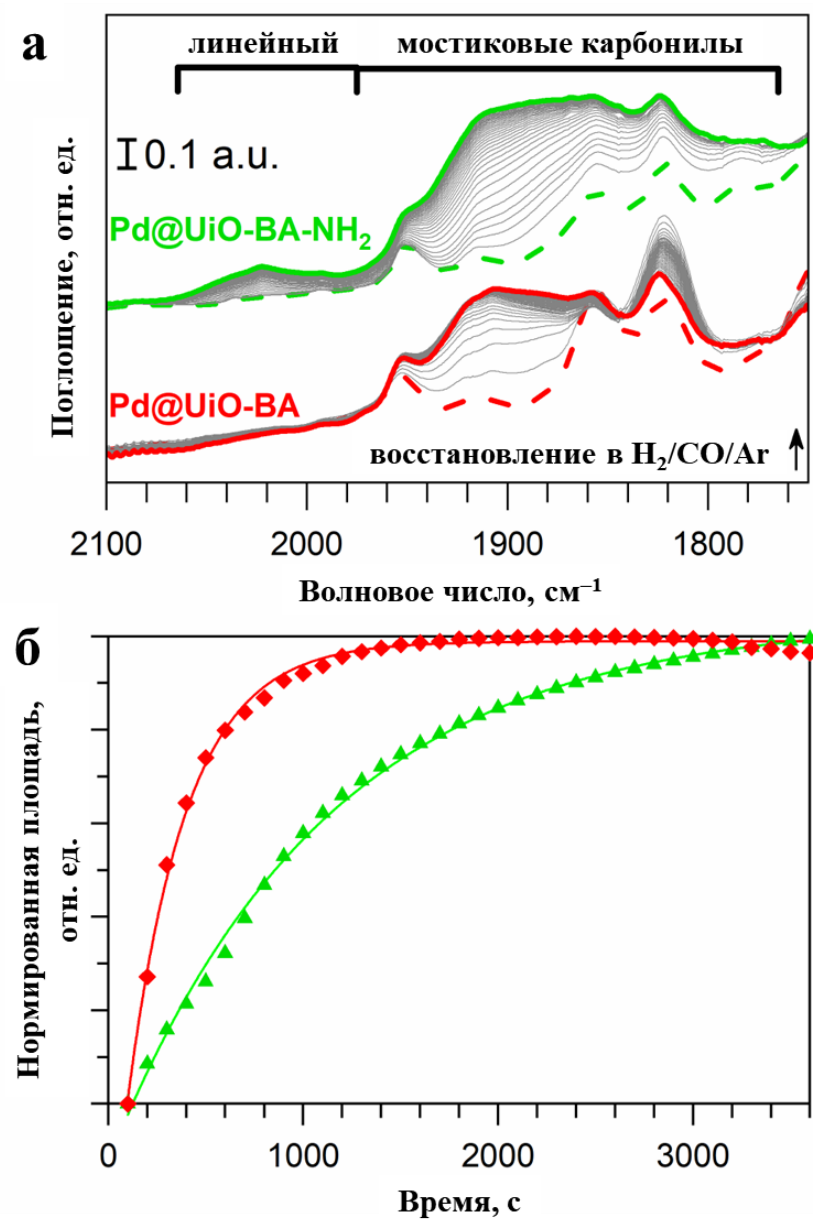


Рисунок 51 – Спектральная динамика при формировании наночастиц Pd (200°C): а) DRIFT-спектры, фиксирующие трансформацию функциональных групп в ходе восстановления; пунктир – исходное состояние, жирная сплошная линия – конечное, серые тонкие линии – промежуточные этапы. б) Кинетика изменения содержания карбонильных фрагментов, выраженная через площади под соответствующими пиками. Экспоненциальная аппроксимация (сплошная линия) отражает характер кинетики превращения карбонильных соединений в условиях восстановления

Таблица 11 – Кинетические константы экспоненциального спада амплитуд полос во FTIR-спектрах, характеризующие динамику изменения сигналов для NH_2-групп, газообразного HCl и карбонильных соединений.

Образец	Постоянная времени τ, с			
	Рост NH_2	Рост HCl	Спад HCl	Рост карбонилов
Pd@UiO-BA		<30	162 ± 7	302 ± 7
Pd@UiO-BA-NH_2	444 ± 26	<30	242 ± 8	1111 ± 25

Одновременно проводился спектральный контроль состояния NH_2-групп посредством ИК-спектроскопии (полосы 3400-3500 и 3100 $см^{-1}$), ранее подавленных вследствие взаимодействия с прекурсором. Совокупность экспериментальных данных даёт основание выделить следующие последовательные стадии реакции:

1. десорбция лигандов (Cl^-, OH^-) из состава прекурсора палладия, инициированная воздействием водорода;
2. отрыв палладиевых нанокластеров от аминогрупп и их миграция в каркасе;
3. последующий рост наночастиц, лимитируемый диффузионными процессами.

В целях сопоставления кинетики формирования Pd-активной поверхности в модифицированных и немодифицированных каркасах использовали CO в качестве адсорбционного зонда (рисунок 51б). Экспериментально определено, что время насыщения мостикового карбонила в UiO-BA составляет порядка 1500 с, что втрое превышает скорость данного процесса в образце с аминогруппами. Наблюдаемое замедление в аминосодержащей системе объясняется повышенной величиной диффузионных барьеров, ограничивающих транспорт ионов палладия внутри каналов каркаса. Для Pd@UiO-BA характерна преимущественно поверхностная миграция, обеспечивающая более эффективное формирование активных центров.

Анализ ИК--спектров выявил в образце Pd@UiO-BA-NH_2 отчётливый пик в диапазоне 2020-2030 $см^{-1}$ (рисунок 51а, зелёная линия), отнесённый к колебаниям адсорбированных молекул CO. Регистрация указанного сигнала позволяет заключить, что в структуре наноматериала присутствуют изолированные участки и дефектные центры (включая краевые и угловые позиции частиц), способные формировать линейные карбонильные комплексы даже в условиях повышенной температуры. Для образца без аминогрупп соответствующая полоса не наблюдается (рисунок 51а, красная линия), что указывает на различия в характере адсорбционных центров и топологии активных участков поверхности.

Для образца Pd@UiO-BA после завершения стадии восстановления наблюдалось небольшое уменьшение площади мостиковых карбонилов. Подобный эффект отсутствовал у Pd@UiO-BA-NH_2, в котором размер наночастиц палладия лимитирован размерами пор каркаса МОКП (рисунок 51б). Отсутствие ограничений для роста наночастиц Pd на поверхности Pd@UiO-BA приводит к их созреванию по Оствальду. Следствием этого эффекта является снижение дисперсии, уменьшение общей площади поверхности и, следовательно, 2-3-кратное сокращение числа центров адсорбции CO.

Мониторинг с помощью ИК-спектроскопии обеспечил возможность проследить изменение размеров наночастиц Pd внутри пористой структуры МОКП. Спектральные полосы при 3400 и 3500 $см^{-1}$, связанные с колебаниями растяжения аминогрупп, участвующими в сильном взаимодействии с прекурсорными ионами $PdCl_{4-x}(OH)_x^{2-}$, подавлялись на стадии пропитки раствором палладия и восстанавливались в ходе последующего восстановления в течение примерно 1200 с. Выделение HCl фиксировалось на начальном этапе восстановления; полное удаление хлороводорода достигалось спустя приблизительно 1000 с. Экспериментальное введение CO (поток 0,25 мл/мин) в восстановительную смесь H_2/Ar (2,5/47,5 мл/мин) не оказывало влияния на морфологические характеристики наночастиц палладия

(размеры и распределение частиц), однако служило эффективным инструментом для оценки динамики увеличения площади поверхности этих наночастиц в ходе их роста. Для образца с аминогруппами (Pd@UiO-BA-NH_2) скорость зарождения и роста наночастиц палладия была втрое меньше по сравнению с немодифицировнным наноматериалом (Pd@UiO-BA).

Предложенная модификация классического метода Pd@МОКП открывает пути к более рациональному получению новых катализаторов. Применение ИК-спектроскопии для диагностики роста наночастиц представляет собой эффективную альтернативу методам, использующим синхротронное излучение.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ UIO-66 КАК ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ВЕЩЕСТВ

5.1 Модификация поверхности UiO-66 биосовместимым полимером (полиэтиленгликолем)

В данном разделе представлена методика, позволяющая получать UiO-66 в виде наночастиц, поверхность которых модифицирована PEG в ходе синтеза.

Исходные наноматериалы были получены сольвотермальным методом с добавлением полиэтиленгликоля (PEG) с разной длиной молекулярной цепи в ходе синтеза. На первой стадии хлорид циркония (IV) растворяли в DMF с последующим добавлением деионизированной воды. Далее в реакционную систему вводили бензойную кислоту и перемешивали на магнитной мешалке до полного растворения. В образовавшийся прозрачный раствор дозировали соответствующий PEG (параметры указаны в таблице 12). Завершающим этапом служило введение терефталевой кислоты с последующим перемешиванием до полного растворения; затем реакционную смесь переносили в печь, предварительно прогретую до 120°C, и выдерживали в течение 24 часов.

Таблица 12 – Обозначение полученных материалов и молярное соотношение исходных реагентов

Обозначение образца	Соотношение, экв.							
	$ZrCl_4$	BDC	H_2O	DMF	BA	PEG200	PEG600	PEG1500
UiO-66	1	1	3	300	10	-	-	-
UiO-200						5	-	-
UiO-600						-	5	-
UiO-1500						-	-	5

Данные порошковой рентгеновской дифракции, представленные на рисунке 52, позволяют оценить влияние введения PEG на структурные характеристики полученных наноматериалов. Установлено, что присутствие PEG в процессе формирования каркаса МОКП не приводит к значимым трансформациям фазового состава или снижению кристалличности образцов. Дифракционные картины всех исследованных материалов согласуются с кубической структурой, описываемой пространственной группой № 225. Количественный анализ параметров элементарных ячеек демонстрирует их сопоставимость: для образцов UiO-66, 200, 600 и 1500 значения равны 20,7589(4), 20,7140(16), 20,7700(6) и 20,7659(7)Å, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния добавки на геометрию кристаллической решётки.

Данные ТЕМ (рисунок 53) позволяют оценить влияние типа PEG на морфологию полученных наноматериалов. Установлено, что тип вводимого PEG не приводит к изменению общей формы частиц – доминирующей морфологией являются октаэдрические кристаллы. Для образцов UiO-200 и UiO-600 зафиксировано сглаживание кристаллических граней, что может свидетельствовать о формировании на поверхности частиц аморфного покрытия, обусловленного присутствием PEG. Анализ степени агрегации выявил различия между сериями образцов: образцы UiO-66, UiO-200 и UiO-

600 характеризуются низкой склонностью к агрегации, в то время как для UiO-1500 отмечено формирование крупных агрегатов.

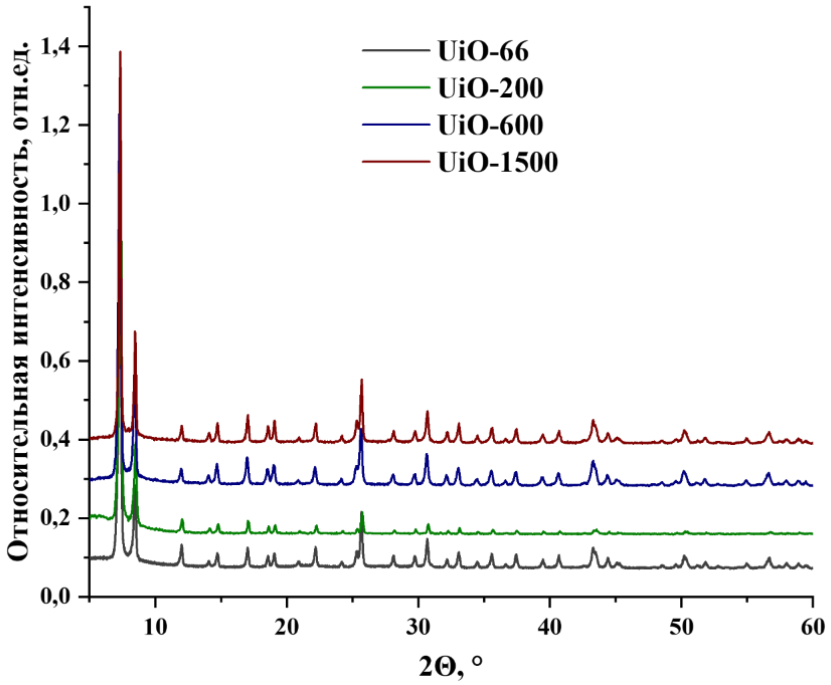


Рисунок 52 – Данные порошковой рентгеновской дифракции материалов UiO-66, UiO-200, UiO-600 и UiO-1500

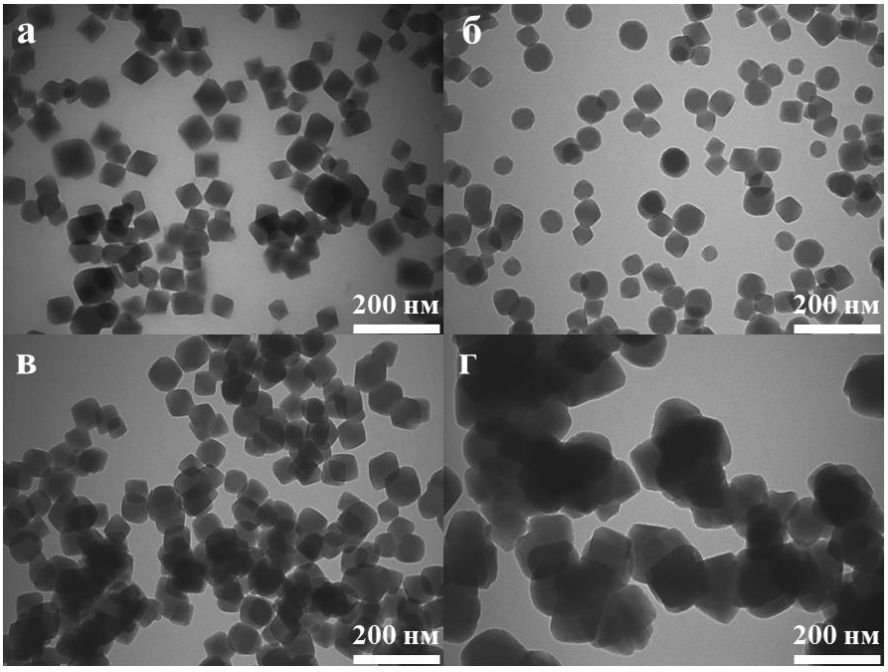


Рисунок 53 – ТЕМ-изображения образцов: UiO-66 (а), UiO-200 (б), UiO-600 (в) и UiO-1500 (г)

Анализ влияния введения PEG на морфологические параметры полученных наноматериалов показал изменение среднего размера частиц в зависимости от типа используемого полимера. Согласно данным просвечивающей электронной микроскопии (рисунок 54), средний размер частиц образца UiO-66 составил 66 нм. Для образцов UiO-200 и UiO-600 эти значения составили 78 и 91 нм соответственно; при этом указанные серии сохраняют монодисперсный характер распределения частиц. Выявленная зависимость среднего размера частиц от длины углеродной цепи молекул PEG свидетельствует о роли полимерной добавки в контроле роста кристаллитов. В образце UiO-1500 (синтезированном с PEG1500) отмечено не только увеличение среднего размера частиц, но и существенное расширение диапазона их размеров по сравнению с образцами UiO0200 и UiO-600. Среднее значение размера частиц UiO-1500 составило 117 нм.

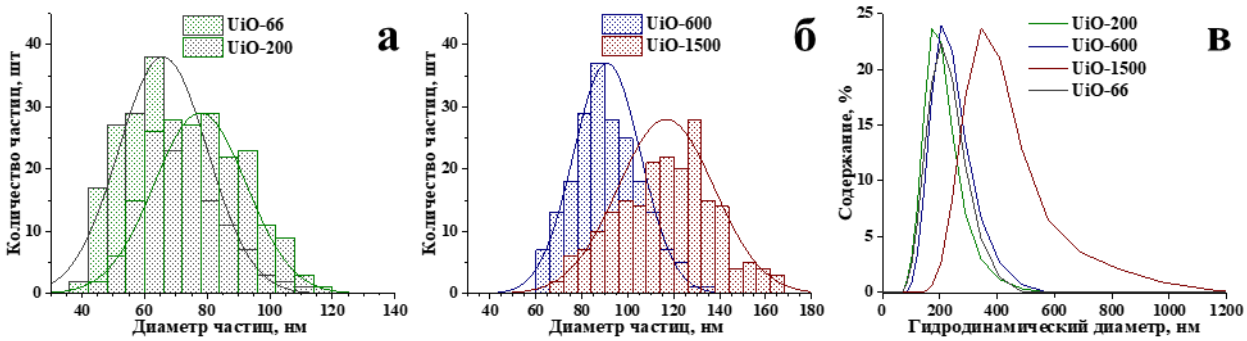


Рисунок 54 – Гистограммы распределения частиц по размерам: на основании анализа TEM-изображений (по 200 частиц для каждого образца) для серий а) UiO-66 и UiO-200 и б) UiO-600 и UiO-1500; в) методом DLS, выполненным в водной суспензии, для совокупности образцов UiO-66, UiO-200, UiO-600 и UiO-1500

Сопоставление данных по размерам частиц, полученных методами DLS и TEM, выявило систематическое расхождение: значения DLS оказываются выше (рисунок 54в). Данная особенность объясняется физико-химической природой метода – DLS регистрирует гидродинамический радиус, чувствительный к образованию агломератов и формированию

сольватационных оболочек. Несмотря на различие абсолютных величин, оба метода подтверждают единую закономерность: увеличение молекулярной массы PEG коррелирует с ростом размера частиц. Количественные результаты DLS для водных суспензий следующие: UiO-200 – 180 нм, UiO-600 – 210 нм, UiO-1500 – 355 нм; исходный образец UiO-66 характеризуется средним размером 200 нм. Вероятно, PEG на поверхности частиц приводит к формированию защитного слоя, снижающего склонность к агрегации и модулирующего толщину сольватной оболочки.

Для определения кислотности и ζ-потенциала готовили суспензии образцов в водной среде и физиологическом растворе. Экспериментальные данные показали, что pH образцов остаётся практически неизменным при смене растворителя, тогда как ζ-потенциал демонстрирует выраженную зависимость от состава среды. Высокая кислотность суспензии UiO-66 объясняется структурными особенностями циркониево-кислородного каркаса МОКП: мостиковые μ_3-OH-группы, координирующие ионы Zr, придают материалу кислотные характеристики (pKa = 3,52) [201, 202]. При введении PEG в структуру МОКП наблюдается сдвиг pH в щелочную область. Так, исходное значение pH для UiO-66 (≈3) увеличивается до 4,5-5,5 в случае образцов UiO-200, UiO-600 и UiO-1500, что свидетельствует о влиянии полимерной модификации на поверхностные свойства наноматериала. Сам по себе PEG проявляет слабые кислотные свойства и слабо влияет на общую кислотность раствора, следовательно, изменение pH обусловлено именно изменением поверхностных свойств МОКП вследствие покрытия наночастиц молекулами полимера. Полимерные молекулы частично экранируют μ_3-OH-группы, снижая кислотные свойства наноматериала.

Данные по ζ-потенциалу служат дополнительным доказательством формирования полимерного покрытия из PEG на поверхности МОКП (рисунок 55). Количественный анализ показывает, что функционализация поверхности сопровождается закономерным снижением ζ-потенциала. В водной среде значение потенциала уменьшается от 41 мВ (UiO-66) до 21 мВ

(UiO-200), 26 мВ (UiO-600) и 27 мВ (UiO-1500). Для физиологического раствора характерна схожая динамика: потенциал снижается с 3 мВ (UiO-66) до ~ 2 мВ в случае PEG-модифицированных образцов. Повышенное значение ζ-потенциала для немодифицированного UiO-66 объясняется депротонированием циркониевых кластеров [201]. Формирование двойного электрического слоя на поверхности наночастиц обусловлено диссоциацией μ_3-OH групп с образованием протонов, что коррелирует с низким значением pH суспензии. Наблюдаемое уменьшение ζ-потенциала после модификации PEG соответствует снижению доступности μ_3-OH групп. Высокий положительный ζ-потенциал в воде свидетельствует о значительной электростатической стабилизации коллоидной системы. В физиологическом растворе снижение ζ-потенциала при сохранении pH может быть обусловлено экранирующим действием ионов Na^+ и Cl^-, изменяющих структуру диффузного слоя [203].

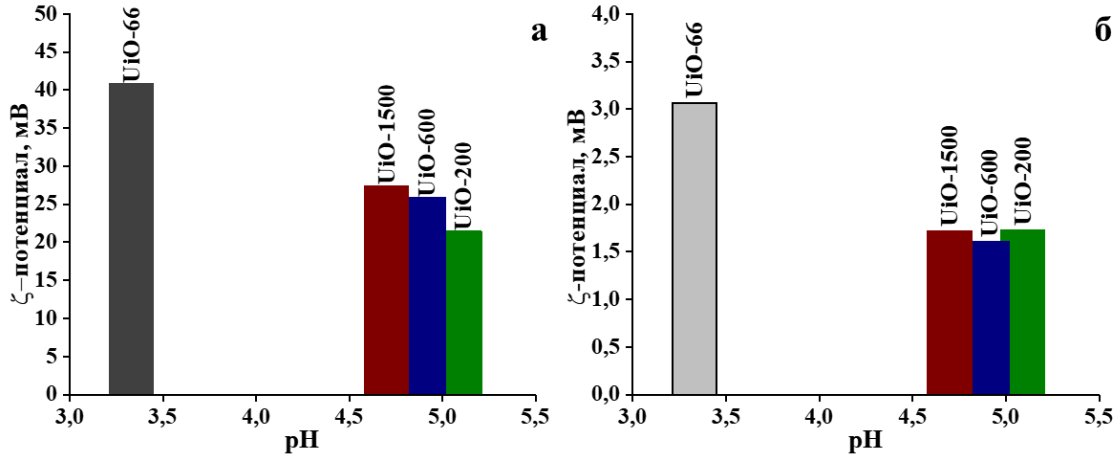


Рисунок 55 – Гистограммы, отображающие изменение pH и ζ-потенциала суспензий полученных материалов UiO-66, UiO-200, UiO-600 и UiO-1500 в а) для водной среды и б) для физиологического раствора

На рисунке 56 представлены ИК-спектры полученных наноматериалов, позволяющие провести структурную идентификацию ключевых фрагментов каркаса и поверхностных функциональных групп. Идентичность спектральных профилей в области «отпечатков пальцев» подтверждает

сохранение основной топологии каркаса UiO-66 во всех образцах. Наблюдаемые полосы при 505 и 550 $см^{-1}$ отнесены к колебаниям связей Zr с карбоксильными группами линкера [204]; пик при 613 $см^{-1}$ – к деформационным колебаниям бензольных колец, а сигнал при 740 $см^{-1}$ – к колебаниям C-H и O-H фрагментов [205]. Симметричные и асимметричные колебания карбоксильных групп проявляются в виде интенсивных пиков при 1390 $см^{-1}$ и 1585-1660 $см^{-1}$ соответственно [97]. Наличие бензойной кислоты (использованной в качестве модулятора) подтверждается полосами при 720 и 1020 $см^{-1}$ [117]. Наиболее выраженные отличия между спектрами исходного и PEG-модифицированных образцов локализованы в области 2500-3900 $см^{-1}$. Широкая полоса 3000-3600 $см^{-1}$ обусловлена присутствием адсорбированных молекул воды. Общий для всех образцов пик при 3675 $см^{-1}$ интерпретирован как колебание свободных мостиковых μ_3-OH групп циркониевого кластера [97, 181], а пики при 3065 и 2935 $см^{-1}$ – как колебания C-H связей [181]. Дополнительные сигналы в спектрах PEG-содержащих образцов свидетельствуют о формировании полимерного покрытия: полосы при 3650 и 2955 $см^{-1}$ соответствуют OH-группам, соединённым водородными связями, а пики при 2930 и 2850 $см^{-1}$ – колебаниям CH_2-групп полиэтиленгликоля [206].

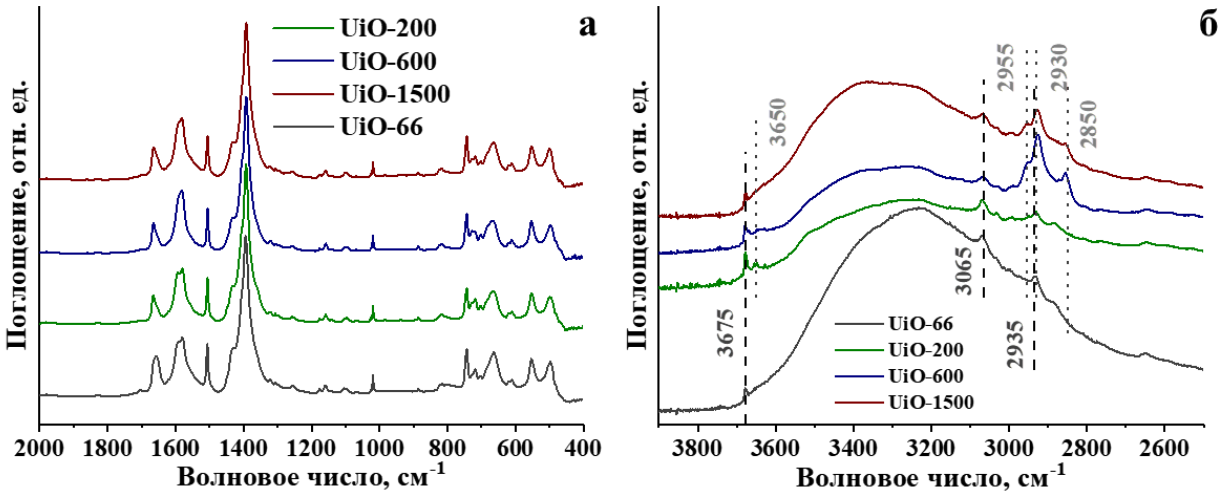


Рисунок 56 – ИК-спектры в диапазонах 400-2000 (а) и 2500-3900 $см^{-1}$ (б) материалов UiO-66, UiO-200, UiO-600 и UiO-1500

Для характеристики пористости материалов, потенциально пригодных для биомедицинского применения, ключевым критерием выступает доступность пор для гостевых молекул. Для оценки пористости и удельной площади поверхности материалов были измерены изотермы адсорбции-десорбции азота (рисунок 57). Изотермы демонстрируют схожую морфологию и классифицируются как тип I по номенклатуре ИЮПАК. Количественные значения удельной площади поверхности составили: 1355 $м^2/г$ (UiO-66), 1295 $м^2/г$ (UiO-200), 1285 $м^2/г$ (UiO-600) и 880 $м^2/г$ (UiO-1500). Относительно исходного UiO-66 наблюдается умеренное снижение пористости для UiO-200 и UiO-600, в то время как образец UiO-1500 характеризуется существенным уменьшением SSA – на 35 %. Данные по распределению пор по размерам (рисунок 57б) свидетельствуют о меньшем диаметре пор в UiO-200 по сравнению с UiO-600 и UiO-1500. Это может быть связано с локализацией молекул PEG на поверхности пор, приводящей к частичному уменьшению их эффективного диаметра.

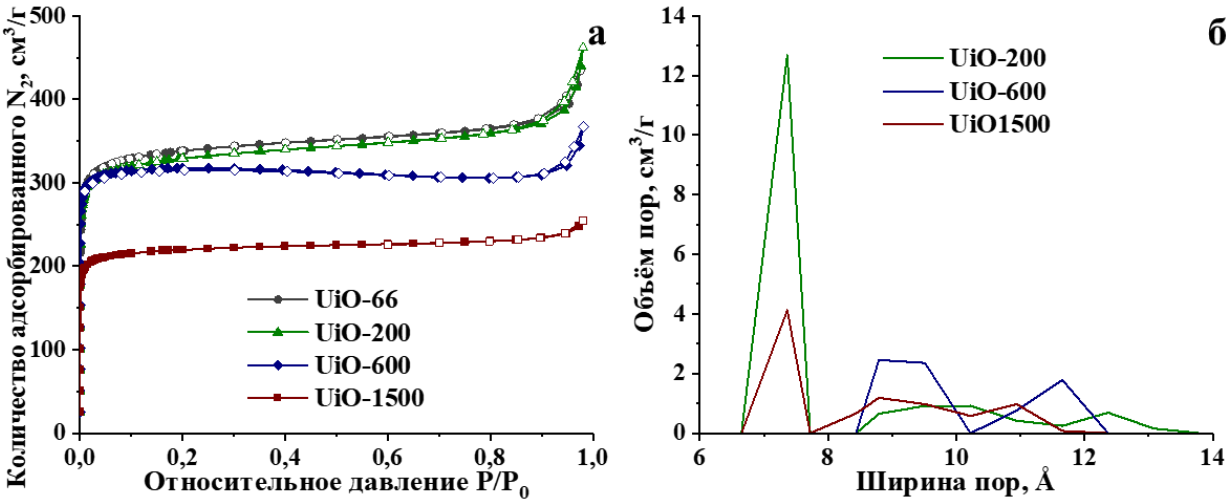


Рисунок 57 – а) Изотермы адсорбции-десорбции N_2 образцов UiO-66, UiO-200, UiO-600 и UiO-1500 (заполненные маркеры – адсорбция, пустые – десорбция). б) Распределение пор по размерам (теория функционала плотности, модель цилиндрических пор) образцов UiO-200, UiO-600 и UiO-1500

Предложенная методика позволяет эффективно получать наночастицы UiO-66 с целенаправленно модифицированной поверхностью за счёт варьирования молекулярной массы полиэтиленгликоля (200, 600, 1500). Сохранение фазового состава и высокой степени кристалличности при введении PEG свидетельствует о селективности модификации: полимерные молекулы воздействуют преимущественно на поверхностные характеристики материала, не нарушая упорядоченности кристаллической решётки. Это подтверждает возможность тонкой настройки поверхностных свойств МОКП без потери их структурной целостности. Варьированием длины полимерной цепи PEG, удалось регулировать средний размер частиц, увеличивая его от 80 до 120 нм по мере увеличения молекулярной массы PEG. ИК-спектроскопия доказала наличие молекул полиэтиленгликоля в составе модифицированных образцов (UiO-66-200/600/1500). Экспериментально установлено, что присутствие PEG приводит к экранированию μ_3-OH-групп в циркониевом каркасе UiO-66, что коррелирует со снижением концентрации свободных протонов в растворе и соответствующим уменьшением ζ-потенциала. Важно, что уровень ζ-потенциала остаётся достаточным для обеспечения электростатической стабилизации коллоидной системы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработанного подхода для получения модифицированных наночастиц UiO-66 в качестве основы для биокомпозитов и наноносителей в фармацевтике.

5.2 Оптимизация загрузки модельных молекул (аминокислот) в UiO-66 и UiO-66-NH_2

В данном разделе рассматривается механизм взаимодействия между биологически активной молекулой и пористым носителем. Для этого использовали аминокислоту лейцин и два МОКП − UiO-66 и UiO-66-NH_2. В качестве потенциальных центров взаимодействия с каркасом МОКП в молекуле лейцина выступают три функциональные группы: NH_2, −COOH и −CH_3. Проведён систематический анализ влияния ключевых технологических

параметров (состава линкера, остаточного количества растворителя в материале и длительности обработки) на процесс загрузки аминокислоты в пористую матрицу.

Образцы UiO-66 и UiO-66-NH_2 получали сольвотермальным методом с использованием бензойной кислоты как модулятора [12, 117]. На первой стадии $ZrCl_4$ растворяли в DMF перемешивании; далее последовательно вводили воду и бензойную кислоту. При достижении полной гомогенизации смеси добавляли необходимый линкер (BDC или BDC-NH_2), продолжая перемешивание до получения прозрачного раствора. Готовый раствор в реакционном сосуде подвергали термической обработке в предварительно нагретой печи при 120°C в течение 24 ч. По окончании процесса осадки выделяли центрифугированием и проводили последовательную промывку: дважды DMF и один раз изопропиловым спиртом – для удаления непрореагировавших компонентов и остаточного растворителя. Образец, полученный с использованием BDC, обозначен как UiO-66, а образц с использованием BDC-NH_2 – UiO-66-NH_2.

Загрузка лейцина осуществлялась постсинтетическим методом. Для этого сначала готовили смесь DMF с водой в объёмном соотношении 1:1 и нагревали её до 60°C в колбе. Затем растворяли лейцин в горячем растворителе при магнитном перемешивании, чтобы получить 0,03 М раствор. Наконец, 0,05 г соответствующего МОКП вводили в 5 мл раствора лейцина, и полученные суспензии выдерживали при 60°C при постоянном перемешивании в течение 16-73 ч (таблица 13). Дополнительно были выполнены два контрольных эксперимента. В их рамках каждый образец МОКП подвергали перемешиванию на магнитной мешалке в смеси воды и DMF (в отсутствие лейцина) при температуре 60°C в течение 73 ч. Осадки отделяли центрифугированием, затем проводили двукратную тщательную промывку DMF и двукратную – деионизированной водой. Завершающей стадией являлась сушка образцов на воздухе при 60°C в течение 24 ч.

Таблица 13 – Обозначение полученных образцов с лейцином

Обозначение образца	Реакционная смесь	Продолжительность процесса, ч
UiO-66-NH_2@L-16	лейцин + вода/DMF + UiO-66-NH_2	16
UiO-66-NH_2@L-20		20
UiO-66-NH_2@L-25		25
UiO-66-NH_2@L-49		49
UiO-66-NH_2@L-73		73
UiO-66-NH_2-73	вода/DMF + UiO-66-NH_2	73
UiO-66@L-16	лейцин + вода/DMF + UiO-66	16
UiO-66@L-20		20
UiO-66@L-25		25
UiO-66@L-49		49
UiO-66@L-73		73
UiO-66-73	вода/DMF + UiO-66	73

Высвобождение лейцина было исследовано в водных суспензиях (таблица 14). Для этого использовали воду с pH = 7 и раствор HCl с pH = 5,4, чтобы проследить влияние pH на процесс. Для эксперимента использовали два образца, UiO-66@L-49 и UiO-66-NH_2@L-49. Порошок МОКП (0,05 г) смешивали с водой или кислым раствором на магнитной мешалке в течение 3 ч при температуре 37°C. Затем осадки отделяли центрифугированием. Жидкую часть собирали и выпаривали, а твёрдый остаток использовали для исследования с помощью ИК-спектроскопии. В то же время было проведено два контрольных эксперимента с образцами UiO-66 и UiO-66-NH_2, которые были обработаны аналогичным образом.

Исходные образцы МОКП были всесторонне охарактеризованы. Оба образца имеют структуру типа UiO-66 (рисунок 58а). Все наблюдаемые дифракционные пики соответствуют кубической симметрии и могут быть отнесены к пространственной группе Fm3m (№225). По результатам профильного анализа параметр элементарной ячейки *a* для образца UiO-66-

NH_2 составил 20,7843 (4) Å. Это значение немного превышает параметр для образца UiO-66 (20,7589 (4) Å). Данное наблюдение связано с напряжением в структуре из-за дополнительных аминогрупп в линкерах BDC-NH_2, что приводит к расширению каркаса.

Таблица 14 – Обозначение образцов, полученных в эксперименте с высвобождением лейцина

Обозначение образца	Образец с высвобождением	pH
UiO-66-n	UiO-66	7,0
UiO-66-a		5,4
UiO-66@L-n	UiO-66@L-49	7,0
UiO-66@L-a		5,4
UiO-66-NH2-n	UiO-66-NH2	7,0
UiO-66-NH2-a		5,4
UiO-66-NH2@L-n	UiO-66-NH2@L-49	7,0
UiO-66-NH2@L-a		5,4

Сравнительный анализ ИК-спектров образцов UiO-66-NH_2 и UiO-66 выявил наличие ряда идентичных полос поглощения (рисунок 58б), что свидетельствует о сохранении ключевых структурных фрагментов каркаса при функционализации. В то же время присутствие аминогрупп обусловливает смещение ряда характеристических пиков по сравнению со спектром немодифицированного UiO-66. Установлено, что полосы при 495 и 550 $см^{-1}$ соответствуют связям Zr-O-C, а сигнал при 665 $см^{-1}$ – колебаниям кластера $Zr_6(OH)_4O_4$; при этом положение данных пиков остаётся практически неизменным [207], что подтверждает стабильность указанных структурных единиц при введении амино-групп. Напротив, пики, приписываемые колебаниям молекул линкера, отличаются для образцов UiO-66-NH_2 и UiO-66. Линия, связанная с колебаниями С−Н связей терефталата, смещена от 745 $см^{-1}$ (образец UiO-66) до 765 $см^{-1}$ (образец UiO-66-NH_2). Колебания карбоксильных групп приводят к появлению пиков в области 1300-1700 $см^{-1}$. Они также

немного смещены из-за введения аминогрупп в бензольные кольца линкеров в образце UiO-66-NH_2. Три новых пика появляются из-за присутствия аминогрупп в спектре UiO-66-NH_2: при 1260, 1420 и 1625 $см^{-1}$ (обозначены зелёными пунктирными линиями на рисунке 58б). Три линии в обоих спектрах связаны с бензойной кислотой, которая использовалась в качестве модулятора: при 715, 1175 и 1695 $см^{-1}$ (обозначены чёрными пунктирными линиями на рисунке 58б).

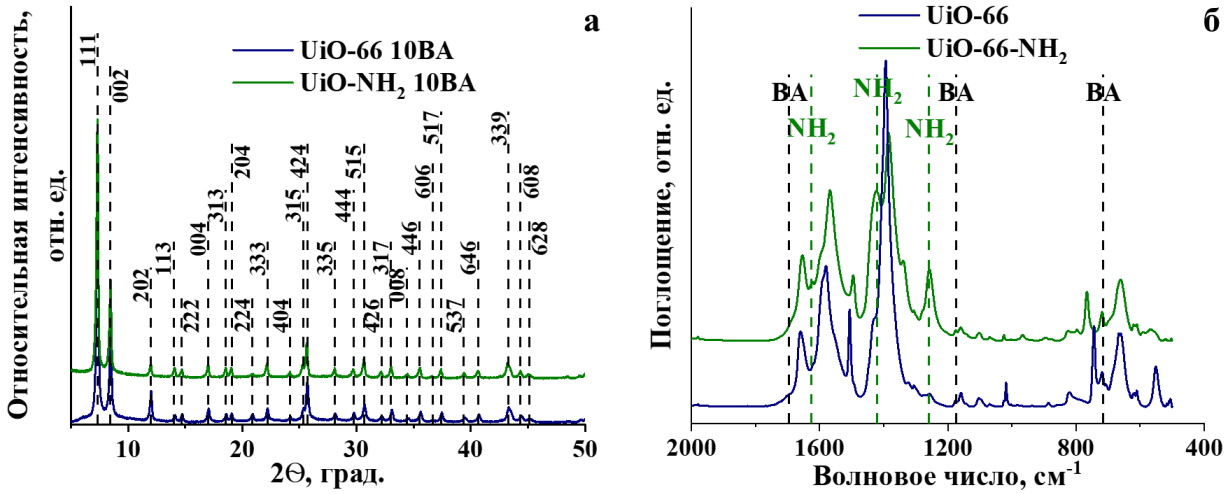


Рисунок 58 – а) Профили PXRD и б) ИК-спектры синтезированных образцов UiO-66 и UiO-66-NH_2. Зелёные кривые в обеих частях представляют данные для образца UiO-66-NH_2; синие кривые соответствуют образцу UiO-66. В части а) пунктирные линии указывают расчётные положения отражений, а цифры обозначают индексы Миллера. В части б) показаны пики, относящиеся к BA (чёрные пунктирные линии); пики, относящиеся к группе NH_2, отмечены зелёными пунктирными линиями

Изображения TEM представлены на рисунке 59. Как видно, оба образца имеют октаэдрические кристаллы правильной формы без существенной агрегации. Как следует из рисунка 59в, функционализация каркаса аминогруппами сопровождается уменьшением среднего размера частиц: с 65 нм в случае UiO-66 до 30 нм в образце UiO-66-NH_2. При этом оба материала сохраняют высокую степень однородности наночастиц – этот фактор имеет

определяющее значение для биомедицинского применения, поскольку обеспечивает предсказуемость биораспределения, кинетики высвобождения лекарственных агентов и общей биосовместимости системы.

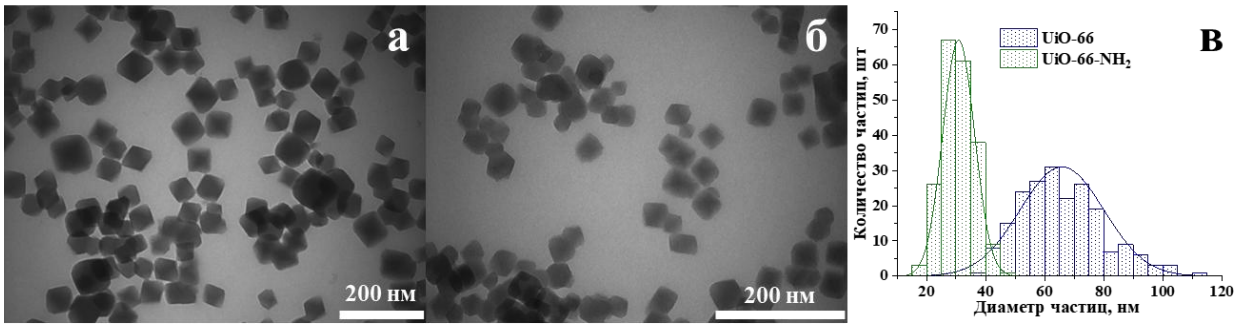


Рисунок 59 – ТЕМ-изображения материалов: а) UiO-66 и б) UiO-66-NH_2. в) Распределение частиц по размерам, построенное по данным анализа ТЕМ-изображений (по 200 частиц для каждого образца)

Сообщалось, что UiO-66 обладает кислотными свойствами [181, 202]. В различных работах его постоянная кислотности оценивалась как pKa = 3,4–3,5 [189, 202]. Это может быть связано с диссоциацией мостиковых μ_3-OH-групп SBU UiO-66, $Zr_6O_4(OH)_4$. Водные суспензии образцов UiO-66 и UiO-66-NH_2 имели кислую среду. Значения pH для UiO-66 и UiO-66-NH_2 были оценены как 2,7 и 3,6 соответственно. Аминогруппа притягивает ионы H^+ за счёт образования ковалентных связей между электронной парой азота и вакантной орбиталью ионов водорода. Это приводит к снижению концентрации H^+ и повышению значения pH водной суспензии UiO-66-NH_2. Суспензии UiO-66 и UiO-66-NH_2 в физиологическом растворе продемонстрировали ту же тенденцию. Аминогруппы увеличили значения pH с 3,3 (UiO-66) до 4,0 (UiO-66-NH_2). Как можно заметить, физиологический раствор увеличил значения pH для обоих образцов по сравнению с водой. Это связано с действием NaCl. Силы межионного взаимодействия существенно влияют на свойства растворов прочных электролитов даже при низких концентрациях электролита. Ионы в таких системах не полностью свободны в своём движении. В результате все свойства, которые зависят от количества ионов,

будут менее выражены. В данном случае движению ионов H^+ препятствует NaCl, сильный электролит, и его эффективная концентрация (или активность) ниже, чем в чистой воде. Очевидно, что это приводит к более высоким значениям pH солевых суспензий UiO-66 и UiO-66-NH_2 по сравнению с водой.

Образование стабильных суспензий имеет решающее значение для биомедицинских применений. Высокое значение ζ-потенциала указывает на высокий заряд на поверхности частиц и, следовательно, на их отталкивание. Если ζ-потенциал превышает 30 мВ, то с высокой вероятностью можно получить стабильный коллоид [189]. Были измерены значения ζ-потенциала для суспензий UiO-66 и UiO-66-NH_2 в воде. Его значения были оценены как 41 и 42 мВ для водной суспензии UiO-66 и UiO-66-NH_2 соответственно. Такие высокие значения связаны с тем же процессом диссоциации мостиковых μ_3-OH-групп. Миграция протонов в раствор сопровождается образованием на поверхности частицы положительного поверхностного заряда, формирующего соответствующий электрический слой.

Значения удельной площади поверхности были определены по модели BET на основании изотерм адсорбции азота (рисунок 60а, б). Для образцов UiO-66 и UiO-66-NH_2 значения SSA составили 1354 и 807 $м^2/г$ соответственно. Снижение площади поверхности в модифицированном образце обусловлено локализацией аминогрупп, входящих в состав линкера BDC-NH_2, внутри пор, что приводит к уменьшению их доступного объёма. Согласно данным распределения пор по размерам (рисунок 60в), поры в UiO-66-NH_2 имеют меньшие размеры по сравнению с UiO-66. Следовательно, уменьшение пористости UiO-66-NH_2 по сравнению с образцом UiO-66 является ожидаемым результатом. Также на диаграмме распределения пор наблюдаются слабые широкие пики по размерам, которые соответствуют порам большего размера. Это может быть связано с образованием незначительного количества дефектных пор наряду с обычными. Тип изотерм адсорбции может быть отнесен к типу I в соответствии с классификацией ИЮПАК. Это указывает на микропористый характер образцов. Оба образца

демонстрируют петлю гистерезиса на изотермах адсорбции-десорбции азота, обусловленную эффектом капиллярной конденсации азота в пространстве между однородными наночастицами в агломератах.

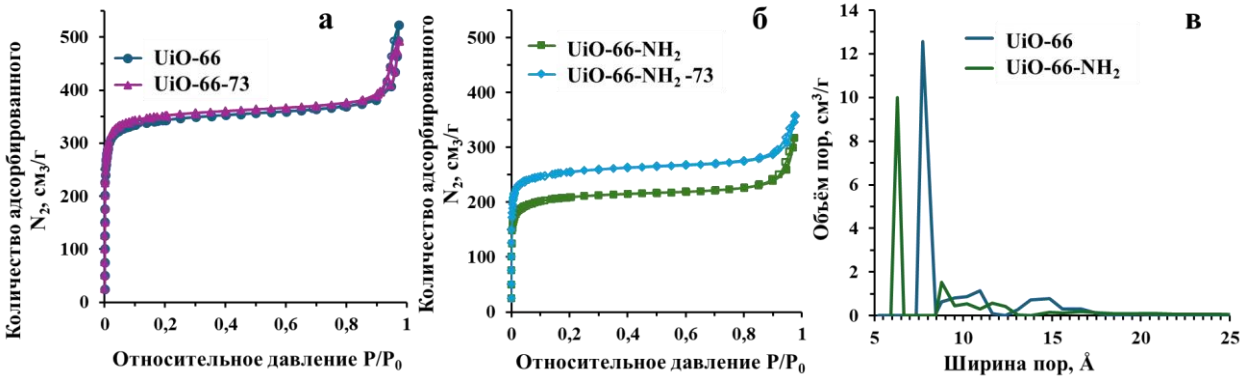


Рисунок 60 – Изотермы адсорбции-десорбции N_2 для образцов а) UiO-66 и UiO-66-73 и б) UiO-66-NH_2 и UiO-66-NH_2-73. Заполненные маркеры соответствуют ветвям адсорбции, пустые – ветвям десорбции. в) Распределение пор по размерам, рассчитанное по данным изотерм адсорбции: чёрная линия – UiO-66, зелёная линия – UiO-66-NH_2. Расчёт выполнен с применением модели Tarazona NLDFT для цилиндрических пор

Для сравнения образцов до и после пропитки лейцином (UiO-66 и UiO-66-73, UiO-66-NH_2 и UiO-66-NH_2-73) были также измерены изотермы адсорбции азота (рисунок 60а, б). Для UiO-66 не наблюдалось каких-либо существенных отклонений между исходным образцом и UiO-66-73. Удельная площадь поверхности образца UiO-66-73 незначительно увеличилась до 1395 $м^2/г$. Для образца UiO-66-NH_2 наблюдался гораздо более выраженный эффект после пропитки лейцином. Удельная площадь поверхности образца UiO-66-NH_2-73 выше на 24% и была оценена как 1000 $м^2/г$. Это можно объяснить действием аминогрупп, которые могут притягивать непрореагировавшие линкеры и молекулы бензойной кислоты, а также растворитель. В результате после синтеза остаточные молекулы задерживаются в порах и не могут быть удалены с помощью обычных методов отмывки.

Данные TGA для образцов UiO-66 и UiO-66-73 представлены на рисунке 61а. Обе кривые TGA были нормированы в соответствии с процессом

разложения UiO-66 в воздушном потоке: $Zr_6O_6(C_6H_4C_2O_4)_6 + 45O_2 = 6ZrO_2 + 48CO_2 + 12H_2O$ [30]. Таким образом, из одной формульной единицы UiO-66 после разложения на воздухе образуется шесть формульных единиц оксида циркония. Все остальные продукты являются газообразными, и их количество будет определять показатели потери веса. Теоретическая потеря массы UiO-66 в соответствии с формулой $Zr_6O_6(BDC)_6$ составляет 55%. Экспериментальная потеря массы образца UiO-66 была оценена как 53%, что близко к теоретическому значению и ранее представленным данным [30]. Образец UiO-66-73 характеризуется несколько меньшей потерей веса (52%). Однако как потери массы, так и пики DSC образцов UiO-66 и UiO-66-73 близки друг к другу. Это указывает на то, что пропитка лейцином не привела к каким-либо существенным изменениям, что хорошо согласуется с данными по адсорбции азота. Меньшая потеря массы образца UiO-66-73 по сравнению с теоретическим показателем указывает на образование незначительного количества дефектов, связанных с отсутствием линкера. Эти результаты хорошо согласуются с распределением пор по размерам (рисунок 60в).

Для образцов UiO-66-NH_2 и UiO-66-NH_2-73 данные TGA представлены на рисунке 61б. Разложение UiO-66-NH_2 в воздушном потоке было отнесено к следующему процессу: $Zr_6O_6(C_6H_4C_2O_4NH_2)_6 + 54O_2 = 6ZrO_2 + 48CO_2 + 18H_2O + 6NO_2$. Подобно UiO-66, единственным твёрдым продуктом после разложения одной формульной единицы $Zr_6O_6(BDC\text{-}NH_2)_6$ является шесть молей ZrO_2. Таким образом, все кривые TGA были нормализованы таким же образом, как и для UiO-66. Образец UiO-66-NH_2 показал двухступенчатую кривую TGA. Первая потеря массы наблюдается при температуре 200-250°C. Это связано с удалением молекул DMF. Вторая потеря массы происходит при температуре около 450-500°C, и это связано с процессом разложения, согласно выше представленной реакции. Количество DMF в образце UiO-66-NH_2 значительно выше, чем в образце UiO-66. Более того, даже после пропитки лейцином образец UiO-66-NH_2-73 по-прежнему сохраняет молекулы DMF в структуре. Это явление может быть объяснено возможным взаимодействием

аминогрупп линкеров с молекулами DMF. Ранее сообщалось о подобных реакциях [208, 209].

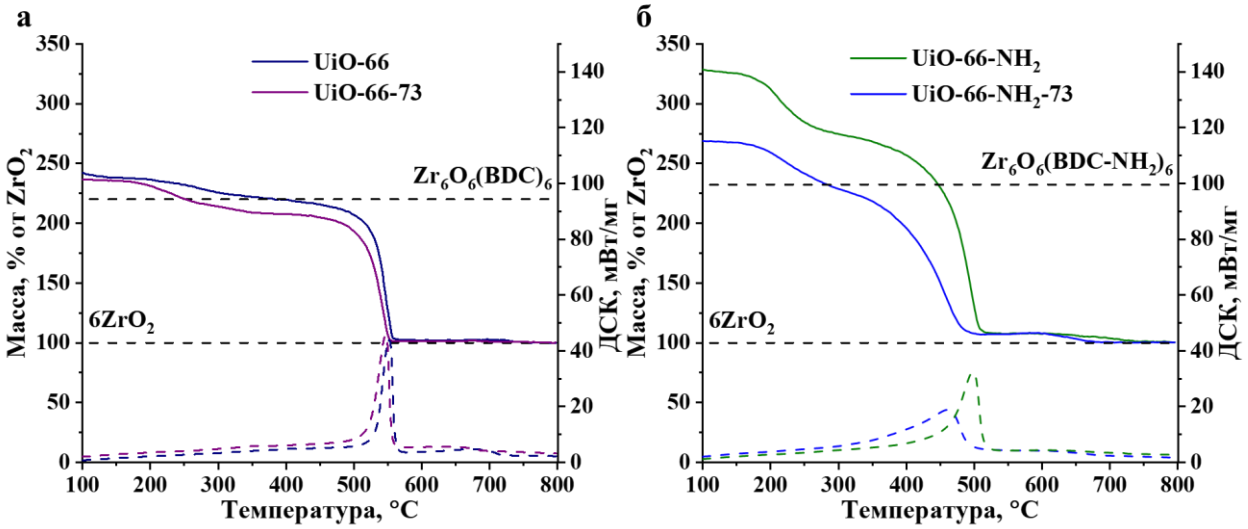


Рисунок 61 – Кривые TGA/DSC образцов а) UiO-66 и UiO-66-73 и б) UiO-66-NH_2 и UiO-66-NH_2-73. Кривые TGA нормированы по остаточной массе ZrO_2

Термические потери массы в диапазоне 200-300°C для образцов UiO-66-NH_2 и UiO-66-NH_2-73 демонстрируют близкую величину, количественно согласующуюся с десорбцией четырёх молекул DMF на формульную единицу каркаса. Теоретическая потеря массы после разложения UiO-66-NH_2 была оценена в 57%. Однако, полученный наноматериал UiO-66-NH_2 имеет более высокую потерю массы, около 63%. После пропитки лейцином он снизился почти до теоретического значения, а для образца UiO-66-NH_2-73 он был оценен как 56%. Это подтверждает предположение об остаточных молекулах, которые задерживаются внутри пор UiO-66-NH_2. Эти данные хорошо согласуются с данными, представленными ранее [210].

Термическая стабильность образца UiO-66-NH_2-73 несколько ниже, чем у UiO-66-NH_2. Это можно объяснить стабилизацией пористой структуры с заполненными порами. Кроме того, эффект экзотермического разложения образца UiO-66-NH_2 выше, чем у образца UiO-66-NH_2-73. Можно

предположить, что это сумма теплоты, возникающей в результате разложения структуры МОКП и органических молекул, попавших в поры.

Согласно данным порошковой рентгеновской дифракции, после добавления лейцина в образцах не наблюдалось никакой аморфизации или фазовых переходов (рисунок 62). Параметры кубической элементарной ячейки показали небольшое снижение после дополнительной обработки смесью воды и DMF, что хорошо согласуется с предполагаемым удалением гостевых молекул из пор. Введение лейцина не привело к каким-либо существенным изменениям постоянных кристаллической решётки по сравнению с контрольным экспериментом.

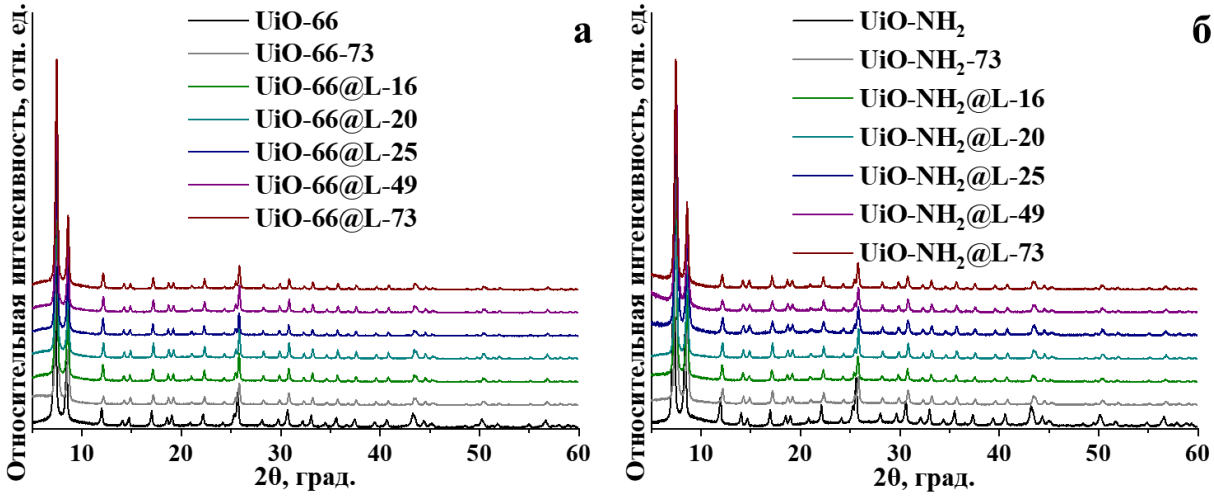


Рисунок 62 – Профили PXRD а) UiO-66 и б) UiO-66-NH_2 после введения лейцина

Кривые TGA и DSC для образца UiO-66 до и после введения лейцина представлены на рисунке 63а. Все данные TGA были нормированы таким же образом, как и на рисунке 61. Дополнительные молекулы лейцина в порах МОКП разлагаются в воздушном потоке по следующей схеме: $C_6H_{13}NO_2 + 9{,}25\ O_2 = 6CO_2 + 6{,}5H_2O + NO_2$. Таким образом, все продукты этой реакции являются газами. Они должны увеличить потерю массы образцов после добавления лейцина. Было отмечено, что содержание лейцина через 20 ч составляло 4 мас. %; затем, через 25 ч, оно достигло максимального значения

в 8 мас. %, а через 49 ч снизилось до 5%. Это может быть связано с тем, что в реакционной смеси одновременно протекают два процесса: поступление лейцина из раствора в поры UiO-66 и выделение лейцина из пористой матрицы в раствор. UiO-66 не содержит функциональных групп, которые привлекали бы молекулы лейцина внутрь пор, и поэтому через 25 часов баланс смещается в сторону процесса высвобождения. После загрузки лейцина все образцы были тщательно промыты.

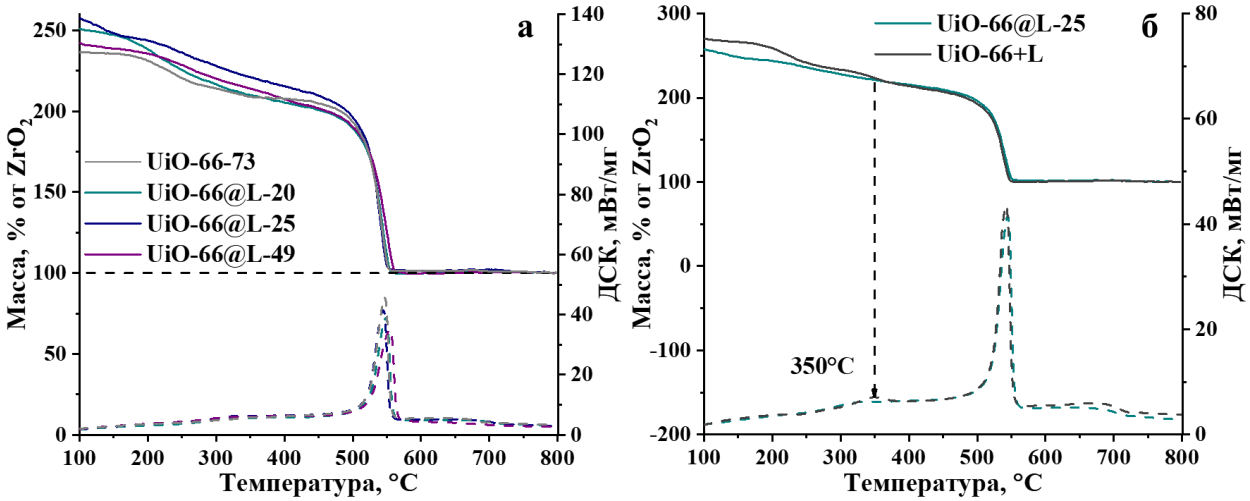


Рисунок 63 – а) кривые TGA и DSC для образцов UiO-66-73, UiO-66@L-20, UiO-66@L-25 и UiO-66@L-49. б) Сравнение кривых TGA и DSC для образца UiO-66@L-25 и механической смеси образца UiO-66 с лейцином. Все кривые TGA были нормированы по массе остаточного диоксида циркония

Был проведён дополнительный эксперимент, чтобы доказать локализацию молекул лейцина внутри пор UiO-66. Для этого сравнили образец UiO-66@L-25 с механической смесью образцов UiO-66 и 10 мас. % лейцина (UiO-66+L) (рисунок 63б). Можно было заметить, что кривые TGA очень близки для обоих образцов, что подтверждает расчёты содержания лейцина по данным TGA. Однако кривая DSC образца UiO-66+L содержит дополнительный пик при температуре 350°C, в то время как образец UiO-66@25-L демонстрирует только один пик на кривой DSC. Это можно

объяснить тем, что в механической смеси разложение лейцина и UiO-66 происходит как два независимых экзотермических процесса. На первом этапе лейцин взаимодействовал с кислородом при температуре от 250°C до максимальной 350°C. Затем структура UiO-66 разрушалась при температуре от 475°C до максимальной 550°C. И наоборот, образец UiO-66@25-L разлагается в одну стадию, что свидетельствует об образовании композита.

Кривые TGA и DSC для образцов, полученных с UiO-66-NH_2, представлены на рисунке 64а. Все кривые TGA были нормированы таким же образом, как и для UiO-66.

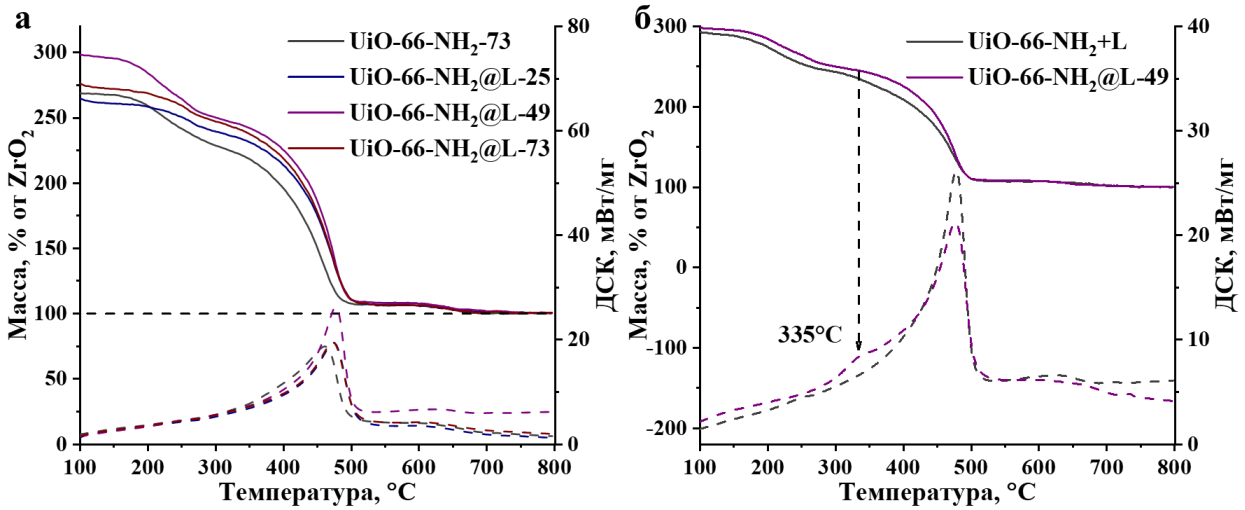


Рисунок 64 – а) кривые TGA и DSC для образцов UiO-66-NH_2-73, UiO-66-NH_2@L-25, UiO-66-NH_2@L-49 и UiO-66-NH_2@L-73. б) Сопоставление кривых TGA и DSC для образца UiO-66-NH_2@L-49 и механической смеси UiO-66-NH_2 с лейцином. Все TGA-кривые нормированы по массе остаточного диоксида циркония

Наибольшая концентрация лейцина наблюдалась после 49 часов процесса. Образец UiO-66-NH_2@L-49 содержит 11 мас. % лейцина. Это означает, что высвобождение лейцина в UiO-66-NH_2 происходит медленнее, чем в образце UiO-66. Это может быть связано с положительно заряженными аминогруппами, которые находятся на поверхности пор UiO-66-NH_2. Они притягивают отрицательно заряженные карбоксильные группы лейцина. Были

также сравнены данные для образца UiO-66-NH_2@L-49 с механической смесью UiO-66-NH_2 с 10 мас. % лейцина (рисунок 64б). Можно заметить, что кривые TGA очень близки. Это указывает на то, что содержание лейцина было рассчитано правильно. Кривая DSC для механической смеси также содержала два пика, которые были отнесены к раздельному окислению лейцина и МОКП. И наоборот, образец UiO-66-NH_2@L-49 обладает только одним экзотермическим пиком, что свидетельствует об успешном внедрении молекул лейцина в матрицу МОКП.

ИК-спектры образцов UiO-66 после введения лейцина представлены на рисунке 65. В области «отпечатков пальцев» не наблюдалось каких-либо существенных изменений. Однако пики, связанные с колебаниями бензойной кислоты, не исчезли после введения лейцина. Это указывает на то, что лейцин не замещал бензойную кислоту в дефектных порах.

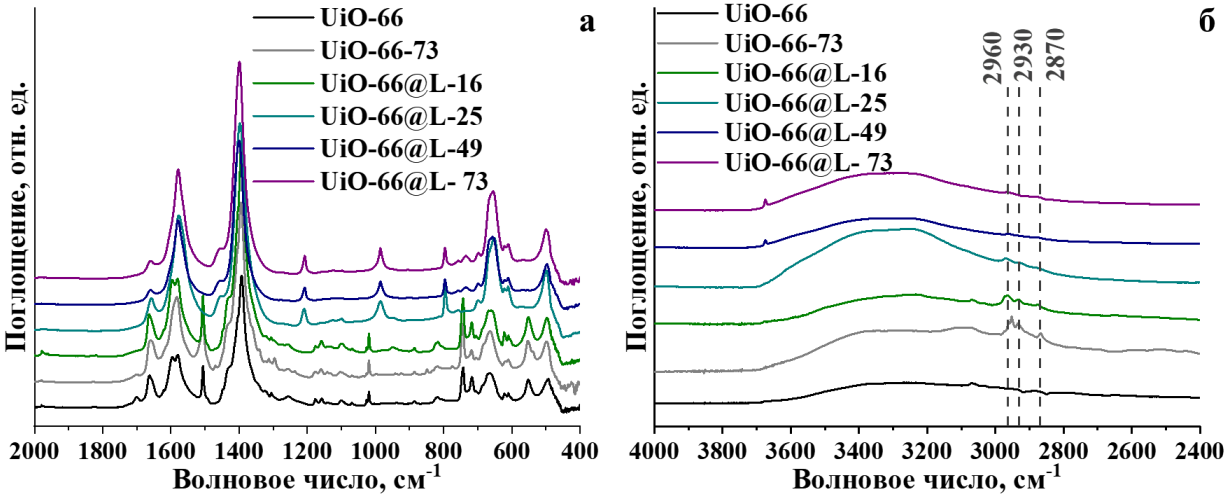


Рисунок 65 – ИК-спектры образцов UiO-66, UiO-66-73, UiO-66@L-16, UiO-66@L-25, UiO-66@L-49 и UiO-66@L-73. Часть а) представляет диапазон 2000–400 $см^{-1}$, а часть б) представляет диапазон 4000–2400 $см^{-1}$

Также наблюдался пик при 1665 $см^{-1}$, связанный с такими остатками, как непрореагировавшие молекулы линкера и DMF [181]. Этот пик не исчез после добавления лейцина. Переходя к области 4000-2500 $см^{-1}$, можно наблюдать три пика при 2960, 2930 и 2870 $см^{-1}$. Все они могут быть связаны с C–H

связями в молекулах лейцина. Однако в контрольном образце UiO-66-73 также наблюдались пики в этой области, которые относятся к колебаниям CH_3-групп DMF. Наибольшая интенсивность пиков соответствует образцу UiO-66@L-25, что хорошо согласуется с данными TGA. Этот образец был выбран для более углубленного исследования.

ИК-спектры образцов UiO-66-NH_2 после загрузки лейцином представлены на рисунке 66. Аналогично с образцами UiO-66, не наблюдалось каких-либо существенных изменений в области «отпечатков пальцев». Структура UiO-66-NH_2 также сохранила молекулы бензойной кислоты после загрузки лейцином. Также наблюдался пик, связанный с сохранением DMF, при 1665 $см^{-1}$ [181]. В области 4000–2500 $см^{-1}$ наблюдалось три пика при 2970, 2930 и 2870 $см^{-1}$, которые могут быть отнесены к C–H связям лейцина.

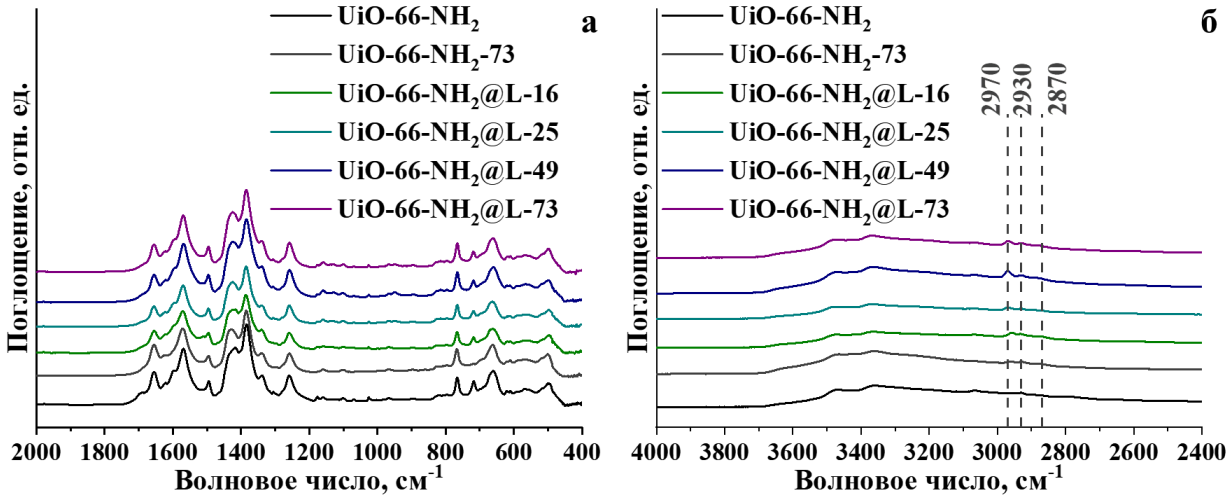


Рисунок 66 – ИК-спектры образцов UiO-66-NH_2, UiO-66-NH_2-73, UiO-66-NH_2@L-16, UiO-66-NH_2@L-25, UiO-66-NH_2@L-49 и UiO-NH_2-66@L-73. Часть а) представляет диапазон 2000–400 $см^{-1}$, а часть б) представляет диапазон 4000–2400 $см^{-1}$

Анализ ИК-спектра контрольного образца UiO-66-NH_2-73 выявил наличие слабых сигналов в рассматриваемой области, соответствующих колебаниям CH_3-фрагментов остаточного DMF. Отмечено, что интенсивность этих полос выше по сравнению с образцом UiO-66-73 – данная закономерность

находится в хорошем соответствии с данными TGA. Пики при 3480 $см^{-1}$ и 3370 $см^{-1}$ идентифицированы как симметричные и асимметричные валентные колебания аминогруппы соответственно. Смещение этих пиков указывает на удаление DMF и свободные колебания аминогрупп [181]. Однако, такого смещения не наблюдалось, что означает, что молекулы DMF сохраняются в структуре, координированной с NH_2-группами. Наибольшая интенсивность пиков лейцина соответствует образцу UiO-66@L-49, что хорошо согласуется с расчётной концентрацией лейцина. Этот образец был выбран для дальнейшего исследования.

На рисунке 67 представлена область ИК-спектров, на которую повлияла загрузка лейцина. Для определения пиков (1), (2) и (3) в спектре лейцина использовались расчёты методом DFT и было обнаружено, что они связаны с колебаниями метильных групп. Однако, как было показано ранее, как исходные образцы (UiO-66 и UiO-66-NH_2), так и контрольные образцы (UiO-66-73 и UiO-66-NH_2-73) содержали молекулы DMF в порах. Молекула DMF также содержит две группы CH_3, которые приводят к появлению пиков при 2950, 2930 и 2860 $см^{-1}$ [211]. Эти пики наблюдались на всех спектрах и связаны с колебаниями адсорбированных молекул DMF. После введения лейцина эти пики сохранялись без какого-либо сдвига, но появлялись новые. Новые пики при 2970, 2930 и 2870 $см^{-1}$ могут быть связаны со смещёнными пиками метильных групп лейцина. Ранее сообщалось, что образование водородной связи может привести к сдвигу колебаний лейцина [212]. Более того, образование водородных связей между CH_3-группами лейцин-бензольного кольца было предсказано в соответствии с расчётами DFT, а затем экспериментально обнаружено с помощью ЯМР-спектроскопии в соответствии с ранее представленными данными [213]. Таким образом, можно заключить, что молекулы лейцина взаимодействуют с линкерами через метильные группы, в то время как в молекулах DMF эти группы не участвуют в образовании связей. И наоборот, молекулы DMF связаны с NH_2-группами UiO-66-NH_2. Были дополнительно измерены ИК-спектры механических

смесей UiO-66/UiO-66-NH_2 с лейцином. Пики в смеси не смещены и могут быть хорошо согласованы с экспериментальным спектром лейцина (рисунок 67). С другой стороны, пики в спектрах образцов UiO-66@L-25 и UiO-66-NH_2@L-49 смещены, что указывает на образование химической связи.

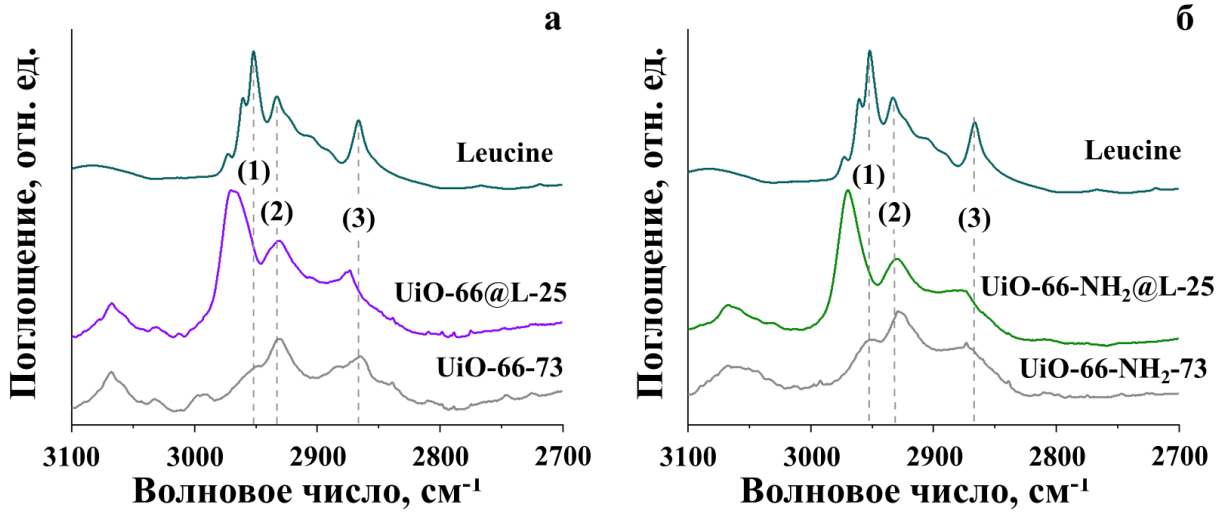


Рисунок 67 – ИК-спектры образцов а) UiO-66-73, UiO-66@L-25 и лейцина и б) UiO-66-NH_2-73, UiO-66-NH_2@L-49 и лейцина в диапазоне 3100-2700 $см^{-1}$. Для лучшего представления фон был представлен в виде прямой линии и вычтен

Высвобождение лейцина имеет решающее значение для биомедицинских применений. ИК-спектры испарённой жидкости после высвобождения лейцина представлены на рисунке 68. Для образцов UiO-66 в контрольных экспериментах в жидкости после смешивания с порошком МОКП наблюдалось содержание остатков исходного образца как для нейтральной, так и для кислой среды. Это может быть связано с присутствием в образце UiO-66 мелких наночастиц, которые невозможно было отделить центрифугированием. С другой стороны, образцы UiO-66@L-a и UiO-66@L-n были идентифицированы как лейцин. Те же результаты были получены и для образцов UiO-66-NH_2. В ходе контрольных экспериментов установлено, что образцы исходных МОКП содержат примесь DMF. Материалы UiO-66-NH_2@L-n и UiO-66-NH_2@L-a, напротив, были отнесены к фазе лейцина.

Для оценки биологического потенциала наноматериалов были реализованы тесты на цитотоксичность, позволившие сопоставить токсикологические характеристики образцов до и после загрузки лейцина. Сравнение с контрольной группой обеспечило объективную интерпретацию влияния как самого каркаса МОКП, так и иммобилизованной аминокислоты на жизнеспособность клеток. Результаты экспериментальной серии отражены в таблице 15. Как видно из результатов теста, клетки сохраняли высокую жизнеспособность после введения образцов (нормальная жизнеспособность колеблется от 80 до 100%), включая экземпляры с незагруженными и загруженными МОКП. Ни один из образцов МОКП не вызывал какой-либо значительной цитотоксичности по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные наноматериалы пригодны для дальнейших биомедицинских исследований, включая профилирование сигнальных эффектов ненагруженных и обогащенных лейцином МОКП.

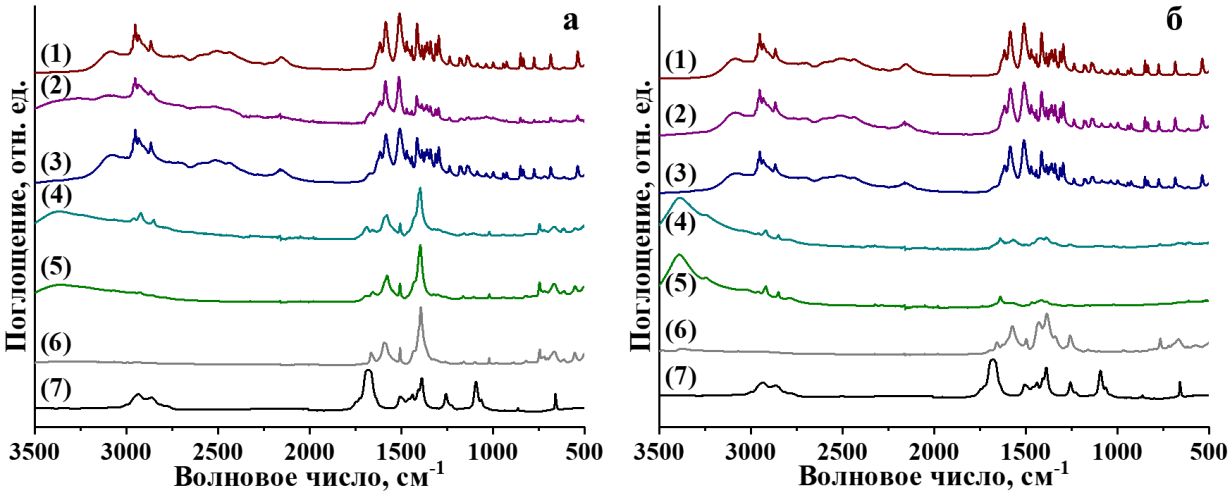


Рисунок 68 – Часть а) представляет ИК-спектры лейцина (1), UiO-66@L-a (2), UiO-66@L-n (3), UiO-66-a (4), UiO-66-n (5), UiO-66 (6), и DMF (7). В части б) показаны ИК-спектры лейцина (1), UiO-66-NH_2@L-a (2), UiO-66-NH_2@L-n (3), UiO-66-NH_2-a (4), UiO-66-NH_2-n (5), UiO-66-NH_2 (6) и DMF (7)

Таблица 15 – Результаты тестов на цитотоксичность

Группа	Жизнеспособность, %		
	медиана [25-75−й процентили]	среднее значение ± стандартное отклонение	pMW против контроля[a]
контроль	94.7 [91.5−99.0]	94.7 ± 4.21	
UiO-66	94.0 [93.0−99.0]	94.9 ± 3.98	0.825
UiO-66@L-49	91.5 [87.0−99.0]	92.6 ± 5.40	0.230
UiO-66-NH_2	91.0 [89.0−100.0]	93.3 ± 5.42	0.563
UiO-66-NH_2@L-49	93.0 [89.5−99.5]	93.7 ± 4.88	0.757

[a]показатель pMW по сравнению с контрольной группой соответствует p−уровню Манна-Уитни по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, были исследованы два МОКП, UiO-66 и UiO-66-NH_2, в качестве потенциальных контейнеров для биологически активных веществ. Полученные наноматериалы подходят для биомедицинских применений, поскольку они состоят из наночастиц с высоким ζ-потенциалом и удельной поверхностью. В качестве модельного соединения для загрузки был выбран лейцин, поскольку он содержит несколько функциональных групп: метильную, амино- и карбоксильную. Было рассмотрено четыре возможных способа взаимодействия лейцина с МОКП-матрицей. Первый из них - физическая адсорбция без химических взаимодействий. Этот вариант был отвергнут, поскольку даже после тщательной промывки в структуре оставалось около 10 мас. % лейцина. Более того, наблюдался сдвиг пиков лейцина на ИК-спектрах. Вторым возможным вариантом является замена остатков бензойной кислоты на лейцин в дефектных порах. О таких обменных процессах сообщалось ранее [35, 43, 44, 117]. Лейцин растворим в воде, в то время как бензойная кислота растворима в DMF. Поэтому была использована смесь DMF и воды для облегчения процесса обмена. Однако бензойная кислота была обнаружена в обоих МОКП через 73 часа после процесса обмена вместе с лейцином. Третий возможный путь - взаимодействие карбоксильных

групп молекул лейцина с аминогруппами UiO-66-NH_2. Однако как в UiO-66, так и в UiO-66-NH_2 пики лейцина в ИК-спектрах FTIR смещены одинаково. Более того, молекулы DMF взаимодействовали с аминогруппами UiO-66-NH_2 во время синтеза и удерживались внутри пор после загрузки лейцином. Итак, можно предположить, что этот способ возможен только после удаления молекул DMF при температуре около 300°C. В противном случае, после синтеза и длительных процедур отмывки, молекулы DMF все ещё координируются с аминогруппами. В данном случае аминогруппы UiO-66-NH_2 были заняты остатками DMF, и оба МОКП UiO-66 и UiO-66-NH_2 взаимодействовали с лейцином одинаковым образом. Предположительно, метильные группы лейцина координируются с бензольными кольцами линкеров посредством CH_3–π взаимодействия. Синтезированные и загруженные лейцином МОКП не проявляли цитотоксичности в тестируемой концентрации в течение одного клеточного цикла в клетках HeLa. Следовательно, МОКП будут использованы в дальнейших биомедицинских исследованиях, посвященных, в частности, эффективности доставки лейцина и общим метаболическим эффектам.

5.3 Применение UiO-66 для таргетной доставки противоопухолевых препаратов (на примере доксорубицина)

Заключительный раздел посвящён разработке композитной системы доставки лекарств, сочетающей наночастицы МОКП и диоксид кремния. Выбор компонентов обусловлен их взаимодополняющими свойствами: наночастицы UiO-66 обеспечивают высокую ёмкость загрузки и биосовместимость, мезопористый SiO_2 – дополнительный объём пор и контролируемое высвобождение, а конъюгат плюроника F127 с фолатом – способность к таргетированной доставке за счёт взаимодействия с фолат-рецепторами. На этой основе был сконструирован наноноситель UiO-66@SiO_2/F127-FA со структурой «ядро-оболочка».

Получение исходных образцов UiO-66 и UiO-66-NH_2 осуществляли по ранее описанной методике [117, 175]. $ZrCl_4$ растворяли в DMF, после чего добавляли воду для инициирования образования зародышей UiO-66. Далее вводили бензойную кислоту и линкер (терефталевую или аминотерефталевую кислоту) в мольном соотношении реагентов $ZrCl_4$:H_2O:BA:BDC/BDC-NH_2:DMF равном 1:3:10:1:300. Прозрачную реакционную смесь подвергали термической обработке при 120°C в течение 24 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Осадок отделяли центрифугированием, затем проводили последовательную промывку: дважды диметилформамидом и один раз изопропанолом. Финальную сушку образцов осуществляли при 60°C на протяжении 12 ч.

Модификация плюроника F127 фолиевой кислотой (FA) была реализована посредством реакции этерификации, в ходе которой карбоксильные группы FA взаимодействовали с гидроксильными группами полимера. Конъюгат F127-FA получали карбодиимидным методом в среде DMSO при температуре 4°C на протяжении 48 ч; в качестве конденсирующего агента применяли DCC, катализатором служил DMAP (в каталитическом количестве). Протокол метода получения предусматривал приготовление трёх отдельных растворов с последующим их объединением: раствор 1 – F127 (1,5 г, 10 мл DMSO); раствор 2 – смесь FA (0,039 г) и DMAP (0,011 г) в 10 мл DMSO; раствор 3 – DCC (0,018 г) в 20 мл DMSO. Такая схема дозирования и разделения компонентов обеспечивала контролируемое протекание реакции и воспроизводимость результатов. После этого избыток FA удаляли двойной промывкой 5%-ным раствором бикарбоната натрия. Конъюгат помещали в гексан, фильтровали и сушили. Очистку от остаточных реагентов (FA, DCC, DMAP, бикарбонат) завершали диализом (диализная трубка Servapor, MWCO 10000) в смеси хлороформ-этанол (1:9) и вода в течение 48 часов. Очищенный диализат подвергали сублимационной сушке в течение 48 часов.

Композиционные наноматериалы типа МОКП@SiO_2 традиционно получают путём предварительной модификации наночастиц металл-

органического каркаса полимерами для улучшения их дисперсности с последующим нанесением покрытия кремнийсодержащим агентом в растворе. Навеску UiO-66 массой 140 мг диспергировали в 7 мл раствора PVP (концентрация – 1 мг/мл) посредством ультразвуковой обработки. Далее суспензию инкубировали в шейкере при комнатной температуре на протяжении ночи. После отделения осадка центрифугированием и последующей очистки этанолом частицы UiO-66, обработанные PVP, снова диспергировали в 50 мл этанола. К этому раствору постепенно добавляли водный раствор аммиака объёмом 2 мл (массовая доля 28%) при интенсивном перемешивании. Затем немедленно добавили тетраэтоксисилан (TEOS) в количестве 0,45 мл, продолжая перемешивание в течение различных интервалов времени: 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч и 24 ч соответственно. Полученные частицы нанокомпозита UiO-66@SiO_2 были отделены центрифугированием, многократно промыты дистиллированной водой и высушены в сушильном шкафу. Тот же метод был использован для синтеза аналогичной композиции на основе образца с аминогруппой UiO-66-NH_2, в результате чего был получен нанокомпозит UiO-66-NH_2@SiO_2.

Процедура инкапсуляции доксорубицина (DOX) в матрицы UiO-66 и UiO-66@SiO_2 включала смешивание навески МОКП (16 мг) с раствором DOX (1 мл, 1 мг/мл) и последующую 6-часовую инкубацию на шейкере в светоизолированных условиях. Для удаления непрореагировавшего (несвязанного) DOX применяли центрифугирование с двукратной промывкой деионизированной водой – эта стадия обеспечивала очистку образцов от свободного лекарственного средства. Образцы МОКП с иммобилизованным DOX хранили при температуре 4°C в защищённом от света месте для предотвращения деградации препарата. Содержание DOX, оставшегося в надосадочной жидкости после центрифугирования и в промывных водах, определяли спектрофотометрически при длине волны 481 нм с использованием линейной калибровочной кривой. Загрузочную способность

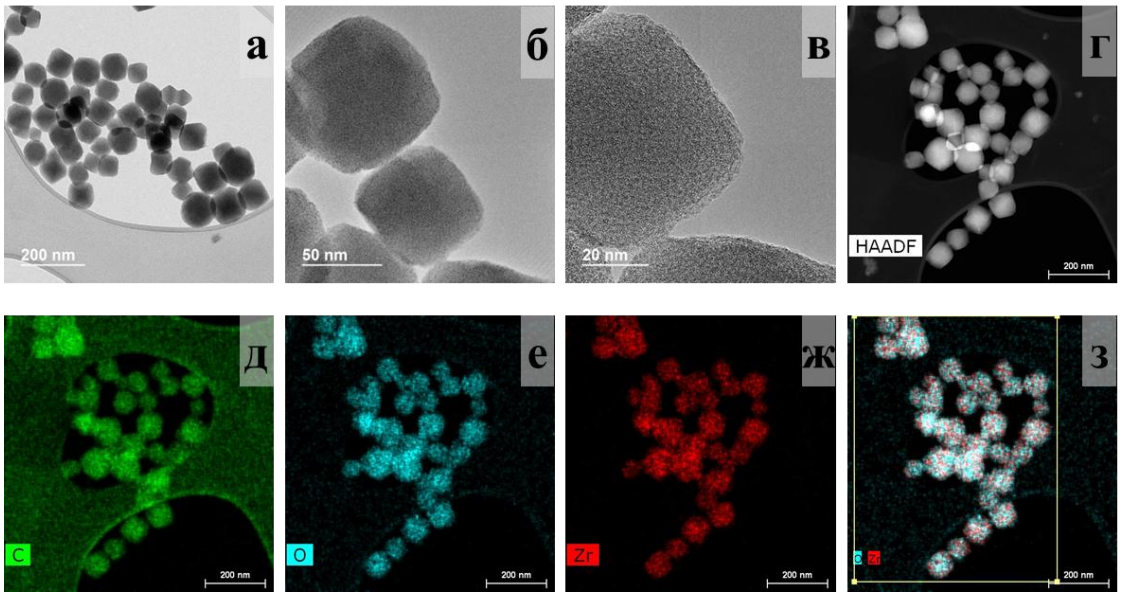
лекарственного средства (LC, масс. %) рассчитывали по формуле: LC = (масса загруженного DOX/ масса носителя (UiO-66 или UiO-66@SiO_2)) × 100%.

Поверхность наночастиц на основе UiO-66 и UiO-66@SiO_2 (как чистые, так и с добавлением DOX) подвергали модификации с помощью конъюгата F127-FA. Для этого их смешивали с раствором конъюгата (0,5 мг/мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

Образцы синтезированных соединений UiO-66 и UiO-66-NH_2 были подробно изучены [175]. Они обладали структурой UiO-66 с кубическим типом симметрии и пространственной группой Fm-3m. Анализ формы нанокристаллов выполнен с использованием просвечивающей электронной микроскопии. Данные микроскопии свидетельствуют о том, что частицы обоих образцов характеризуются октаэдрической морфологией; уровень агломерации при этом не достигает значимых величин. Количественная оценка размеров показала, что средний диаметр наночастиц равен 50-80 нм в случае UiO-66 и 20-40 нм для UiO-66-NH_2.

Анализ элементного состава показал однородное распределение углерода, циркония и кислорода в частицах UiO-66 (рисунок 69а-з). Равное распределение элементов, включая азот, также наблюдалось для материала UiO-66-NH_2. UiO-66 легко распределялся в водной среде, образуя стабильную коллоидную систему с диаметром наночастиц около 163±53 нм (коэффициент полидисперсности PDI = 0,127) (рисунок 70и). Частицы были распределены в основном по размеру 113±38 нм (рисунок 70к). Гидродинамические размеры, полученные методом динамического рассеяния света (DLS), оказались несколько больше значений, полученных методом TEM, поскольку действие стабилизирующего агента увеличивало эффективный диаметр наночастиц и способствовало некоторой степени агрегации. Несмотря на небольшие различия между результатами методов DLS и этими, средние размеры довольно хорошо совпадали, хотя величина интенсивности сигнала DLS заметно отличалась. Широкий диапазон распределения наночастиц по размерам может привести к увеличению рассеяния света крупными

наночастицами, что объясняет наблюдаемое увеличение среднего размера наночастиц в методе DLS.



к

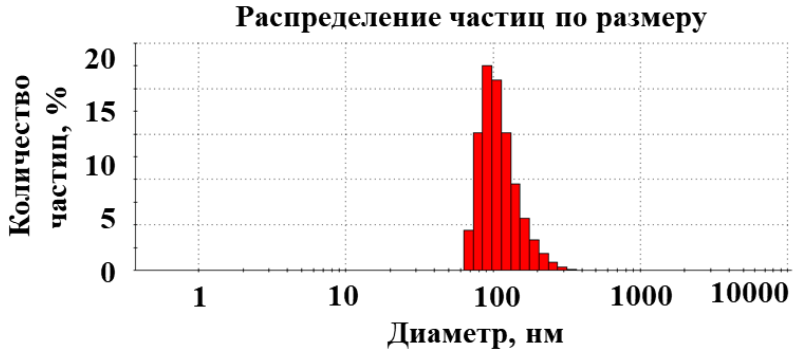


Рисунок 69 – а-з) TEM/STEM-изображения исходного UiO-66 и элементное картирование, и) распределение частиц по интенсивности (DLS) и к) распределение частиц по размеру (DLS)

Величина ζ-потенциала металл-органического каркаса UiO-66 в водном растворе составила +40±1 мВ. Учитывая предполагаемое биологическое

применение наночастиц, важно обеспечить их стабильность при моделировании биологических сред, таких как растворы солей и фосфатно-солевые буферы (PBS). После внесения наночастиц UiO-66 в искусственно созданные условия для роста клеток (0,9% раствор хлорида натрия NaCl, MEM, DMEM и RPMI) соответствующие значения ζ-потенциала составили -5±3, -15±1, -10±1 и -21±1 мВ соответственно. Переход от положительной поляризации к отрицательной указывает на способность наночастиц улавливать элементы окружающей среды, такие как анионы, аминокислоты, красители и другие молекулы. Такое изменение приводит к снижению стабильности системы и вызывает процесс агрегации, который приводит к значительному увеличению среднего диаметра частиц более чем на 1 микрометр во всех тестируемых питательных средах. Стоит отметить исключение, касающееся лишь небольшого числа (~7%) наночастиц, которые сохранили свой первоначальный размер в среде RPMI. Аналогичная картина наблюдалась также для другого типа наночастиц, UiO-66-NH_2, потенциал которых снизился с исходного значения +23 ±2 мВ в воде до +2 ± 1, -6 ± 1, -5 ± 1 и 0 ± 2 мВ в 0,9% растворе NaCl, MEM, DMEM, и RPMI, соответственно. Для повышения стабильности наночастиц UiO-66 и UiO-66-NH_2 в биологически значимых условиях на их поверхность было нанесено покрытие из пористого диоксида кремния.

Для оценки влияния продолжительности стадии силанизации был получен ряд наноматериалов типа «ядро-оболочка». Для этой цели наночастицы МОКП, предварительно модифицированные PVP, подвергали воздействию TEOS с интервалом времени от 0,5 до 24 часов. Результаты показали, что образование оболочки из диоксида кремния происходило даже при минимальной (0,5 ч) экспозиции в TEOS (рисунок 70а-к).

Анализ изображений HAADF-STEM и элементного картирования (рисунок 70) показывает необычную картину образования оболочки из диоксида кремния. Увеличение периода выдержки в растворе TEOS не привело к пропорциональному увеличению толщины покрытия. Было

обнаружено, что слой SiO_2 на частицах UiO-66@SiO_2, которые были обработаны в TEOS в течение 2 и 4 часов (рисунок 70в, з, г, и), оказался слабо выраженным и визуально неразличимым. Результаты картирования по элементам демонстрируют одинаковое распределение атомов циркония и кремния в образцах, подвергнутых воздействию TEOS в течение 2 и 4 часов.

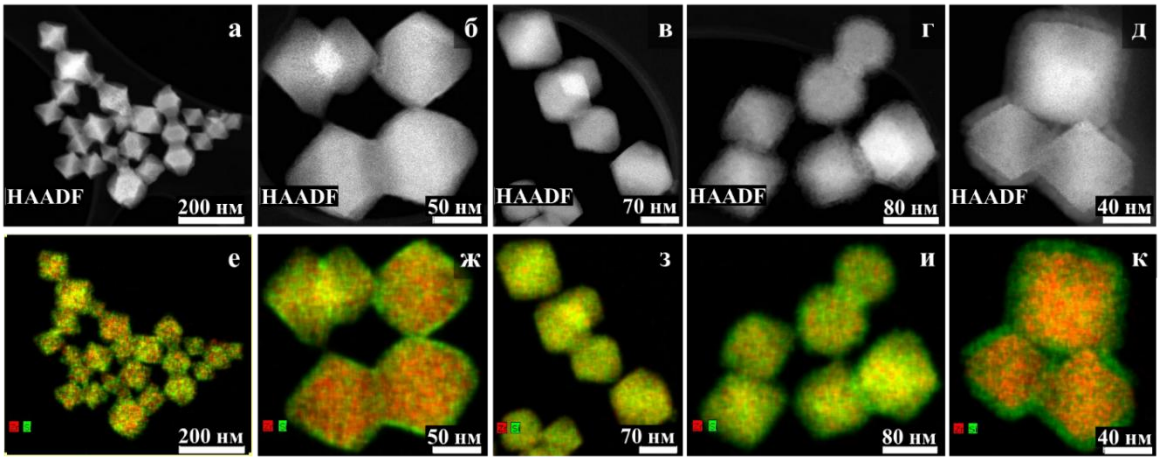


Рисунок 70 – Изображения HAADF-STEM и соответствующее картирование по элементам Zr-Si для образцов UiO-66@SiO_2, полученные путем выдержки покрытых PVP образцов МОКП в TEOS в течение 0,5 (а, е); 1 (б, ж); 2 (в, з); 4 (г, и); 24 часа (д, к)

Аналогичный эффект наблюдается для наночастиц UiO-66-NH_2, покрытых диоксидом кремния (рисунок 71е-п). Точная толщина слоёв SiO_2 была определена на основе анализа изображений HAADF-STEM (таблица 16).

Таблица 16 – Толщина оболочек для UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2 в зависимости от длительности воздействия TEOS. n.a. – недоступно

Обозначение образца	Толщина оболочки SiO_2 в зависимости от продолжительности выдержки в TEOS				
	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч
UiO-66@SiO_2	8,5 ± 1,6	4,5 ± 0,9	n.a.	n.a.	9,9 ± 1,2
UiO-66-NH_2@SiO_2	4,5 ± 1,1	4,8 ± 1,1	n.a.	n.a.	9,9 ± 1,9

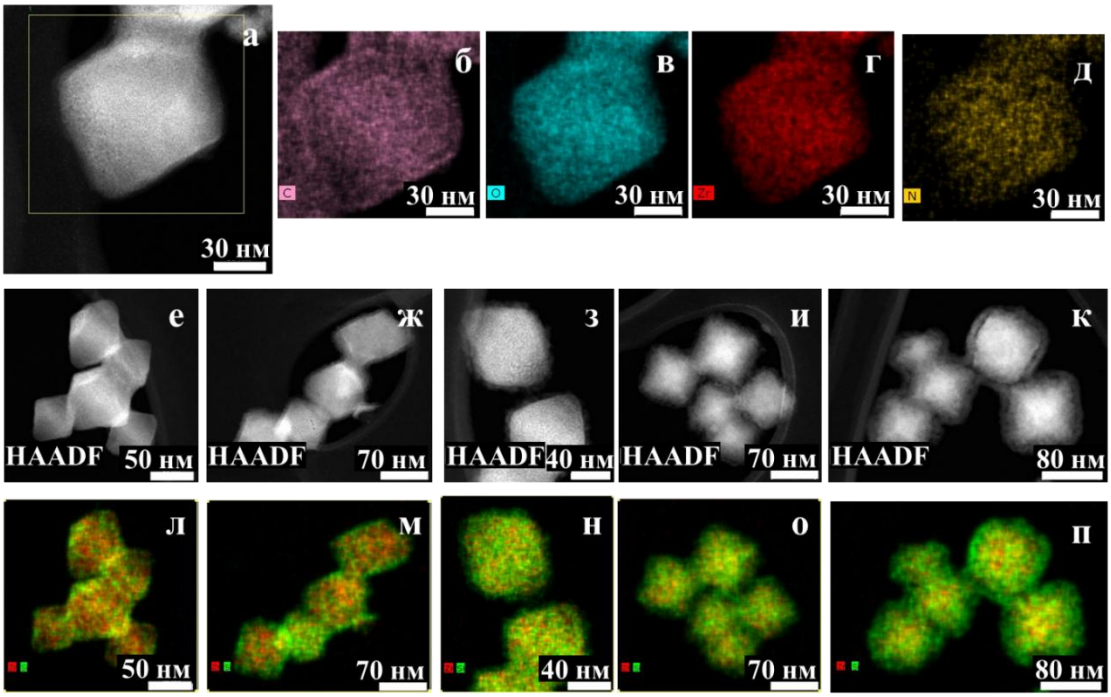


Рисунок 71 – ТЕМ-изображения МОКП UiO-66-NH_2 с картированием по элементам C, O, Zr и N (а-д). Изображения HAADF и соответствующее картирование по элементам Zr-Si для образцов UiO-66-NH_2@SiO_2, полученные путем выдержки наночастиц МОКП в TEOS в течение 0,5 ч (е, л), 1 ч (ж, м), 2 ч (з, н), 4 ч (и, о), 24 ч (к, п)

При этом результаты энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, проведённой в ходе трансмиссионной электронной микроскопии (рисунок 72), указывают на постепенное возрастание концентрации кремния параллельно росту продолжительности процедуры обработки. Данный факт позволяет предположить, что при кратковременном воздействии (до 0,5-1 часа) кремний способен быстро формировать поверхностный слой SiO_2 на частицах, тогда как дальнейшее удлинение реакции (более 2-4 часов) сопровождается проникновением кремния внутрь высокоразвитых пористых структур МОКП, заполняя их объём. Именно этот механизм объясняет невозможность чёткого визуального выделения границы раздела ядра и внешней оболочки на изображениях, полученных методом ТЕМ. Ранее подобный процесс проникновения кремния в каналы МОКП уже был отмечен в литературе [214, 215]. Продление срока экспозиции TEOS до 24

часов, однако, вновь инициирует образование внешнего кремниевого слоя поверх уже покрытых МОКП.

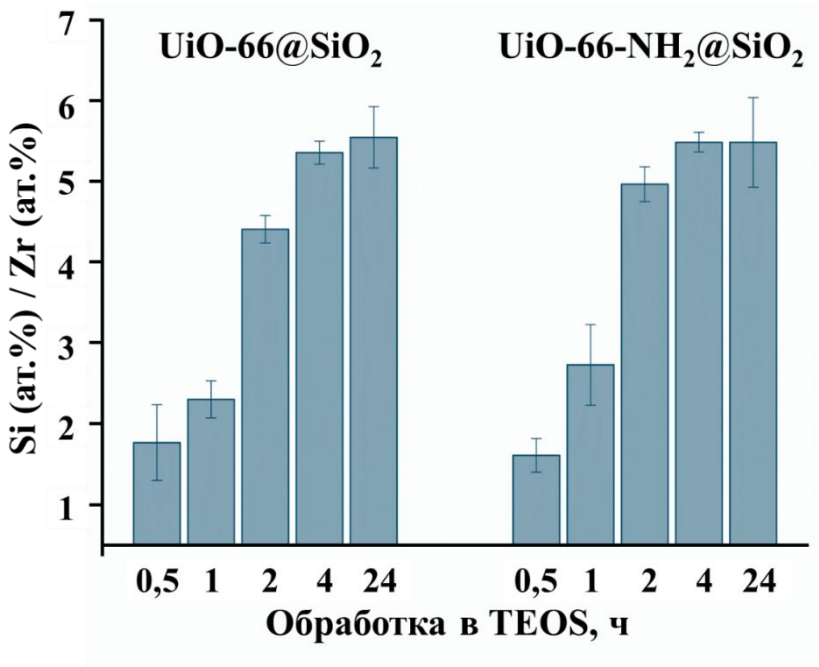


Рисунок 72 – Соотношение Si/Zr в UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2, обработанных TEOS в течение 0,5, 1, 2, 4 и 24 ч

Результаты порошковой рентгеновской дифракции, приведённые на рисунке 73, охватывают следующие объекты исследования: исходный образец UiO-66; наночастицы SiO_2 (Sigma-Aldrich) с регламентированными характеристиками (сферическая морфология, пористая текстура, размер частиц 5-15 нм, чистота 99,5 %); а также нанокомпозиты UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2, подвергнутые модификации с использованием TEOS при двух временных интервалах выдержки – 1 и 4 ч. Отсутствие отчётливого пика, присущего структуре UiO-66 в регионе около 12°, подтверждает заметное снижение кристалличности образцов UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2 (аналогичный эффект потери кристаллических свойств из-за химической модификации ранее наблюдался для других МОКП [216]). Тем не менее, наличие первых двух отражений под углами 7,4° (пик 111) и 8,6° (пик 002) даёт полезную информацию о структурных изменениях. Сдвиг этих пиков в область больших углов отражает уменьшение параметров элементарной

ячейки наночастиц, имеющих оболочку из диоксида кремния. Анализ дифракционных данных позволяет заключить, что повышенная интенсивность соответствующих рефлексов для образца UiO-66-NH_2@SiO_2 отражает более высокую степень кристалличности по сравнению с образцом UiO-66@SiO_2.

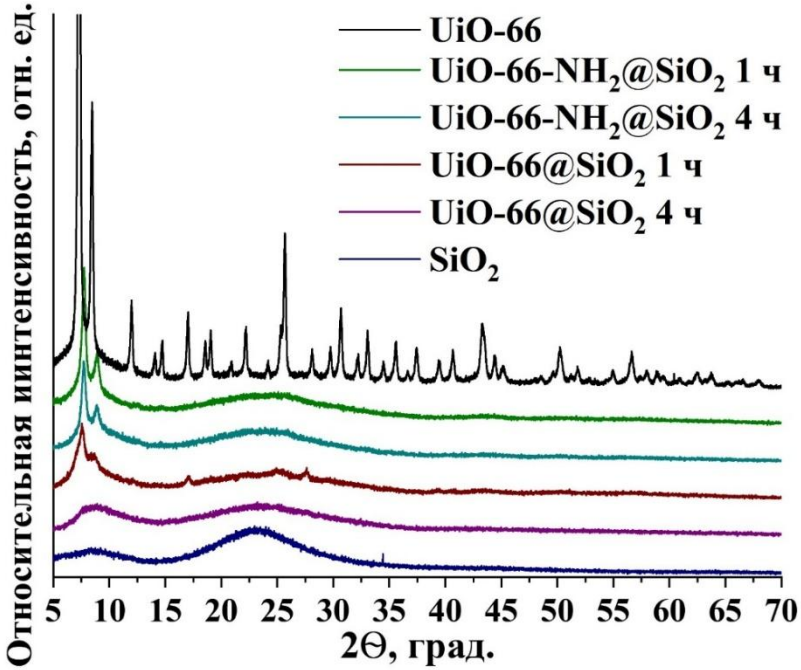


Рисунок 73 – Данные PXRD для наночастиц SiO_2, образца UiO-66 и обработанных TEOS UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2 (1 и 4 ч)

В рамках исследования были зарегистрированы изотермы адсорбции азота для образцов в двух состояниях – до и после формирования покрытия (рисунок 74). Анализ данных показал, что снижение показателя микропористости фиксируется уже спустя 1 ч с начала обработки. Количественная оценка удельной площади поверхности проведена на основании расчётов по модели BET. Таким образом, удельная площадь поверхности образцов UiO-66 и UiO-66-NH_2 составляет 1354 и 1000 $м^2/г$ соответственно. Незначительная степень пористости образца UiO-66-NH_2 объясняется наличием аминогрупп, расположенных внутри пор, частично занимающих полезный объём.

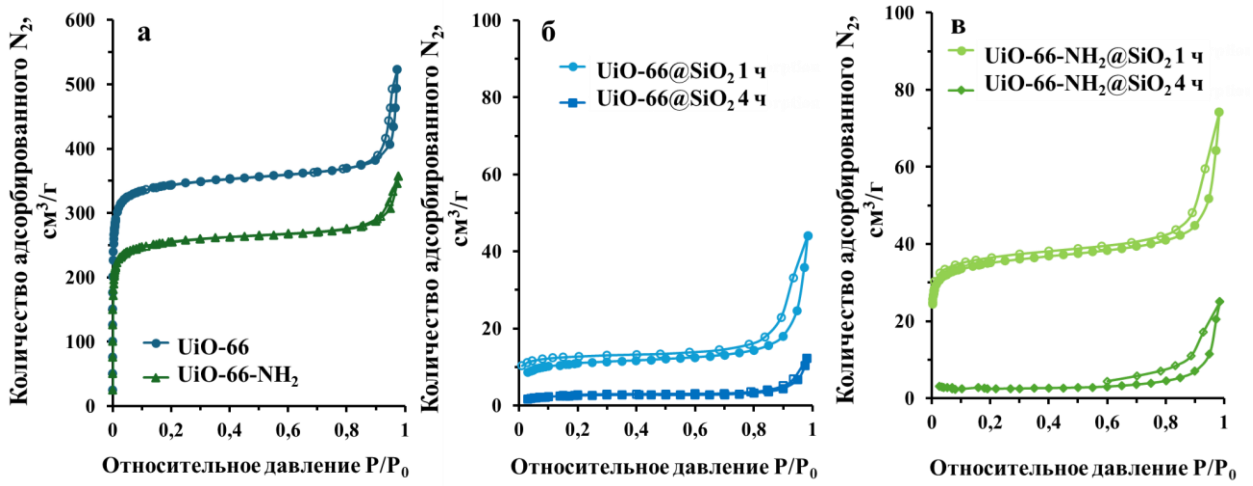


Рисунок 74 – Изотермы адсорбции-десорбции N_2 для образцов: а) UiO-66 и UiO-66-NH_2, б) UiO-66@SiO_2 1 ч и UiO-66@SiO_2 4 ч и в) UiO-66-NH_2@SiO_2 1 ч и UiO-66-NH_2@SiO_2 4 ч. Заполненные маркеры обозначают ветви изотерм адсорбции, пустые маркеры обозначают ветви десорбции

После завершения стадии нанесения покрытия, которая длилась один час, удельная площадь поверхности снизилась до 40 и 133 $м^2/г$ для образцов UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2 соответственно. Таким образом, образец с присутствующими аминогруппами демонстрирует большую доступность внутренних микропор по сравнению с обычным UiO-66. Вероятно, это связано с особенностями процесса нанесения покрытия, которые могут привести к закупорке пор молекулами диоксида кремния или образованию дополнительного слоя на поверхности кристалла. В первом случае уменьшается микропористость, во втором, наоборот, создаются мезопоры в изначально микропористом материале. По-видимому, UiO-66 обеспечивает проникновение молекул TEOS в поры, тогда как UiO-66-NH_2, благодаря наличию аминогрупп, препятствует этому процессу. Соответственно, образец UiO-66-NH_2@SiO_2, выдержанный в TEOS в течение одного часа, имеет большое количество открытых микропор. Общий объём пор при относительном давлении P/P_0 = 0,97 для образца UiO-66@SiO_2 (1 ч в TEOS) составляет 55,5 $мм^3/г$, а объём микропор, определённый методом t-plot, составляет 9,0 $мм^3/г$. Доля микропор в общем объёме пор составляет всего

16%. Расчёты для образца UiO-66-NH_2@SiO_2 (1 час в TEOS) показали, что доля микропор составляет 39%. Распределение пор было классифицировано по размеру с использованием моделей BJH (рисунок 75а) и DFT (рисунок 75б). Максимальные значения около 12Å характерны для октаэдрических пор, соответствующих структуре UiO-66. В образце UiO-66-NH_2@SiO_2 (1 ч в TEOS) было зафиксировано небольшое смещение основного пика в сторону меньшего размера пор из-за присутствия аминогрупп в октаэдрических каналах. Однако общий объём микропор в этом образце был выше. Наноматериал UiO-66-NH_2@SiO_2 (1 ч) характеризуется мезопорами размером 10-18 нм, в то время как образец UiO-66@SiO_2 (1 ч) имеет мезопоры размером 5-20 нм, образованные слоем диоксида кремния. Общий объём мезопор образца UiO-66@SiO_2 (1 ч) превышает объём мезопор образца UiO-66-NH_2@SiO_2.

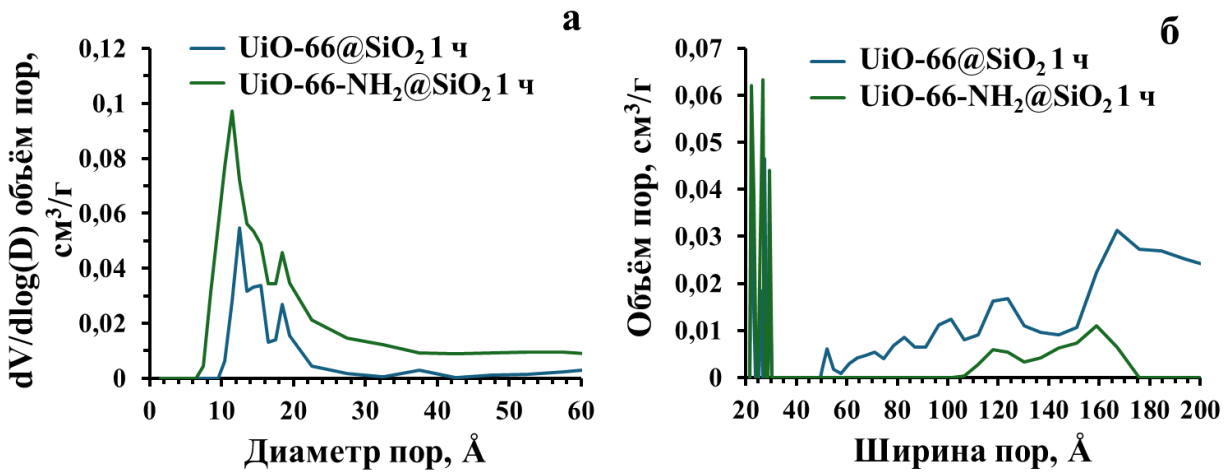


Рисунок 75 – а) Распределение пор по по размерам в соответствии с ветвями изотерм адсорбции (модель BJH). б) Распределение пор по размерам методом NLDFT в соответствии с моделью цилиндрических пор на поверхности оксида

Петля гистерезиса, характерная для исходных, немодифицированных образцов UiO-66 и UiO-66-NH_2, соответствует типу H1 по классификации ИЮПАК. Такая петлевидная форма связана с эффектом капиллярной конденсации азота в пространствах между равномерно сформированными

сферическими наночастицами. Данные просвечивающей электронной микроскопии подтверждают наличие октаэдрических наночастиц с узким диапазоном размеров, а их агрегаты способны образовывать аналогичные пустоты между частицами. Однако после четырёх часов контакта с реагентом TEOS формы обеих изотерм претерпели изменения: исчезли ступени, характерные для областей с низкой пористостью, что указывает на закрытие микропор для проникновения молекул азота. Важно подчеркнуть, что все приведённые выше изотермы демонстрируют петлю гистерезиса в диапазоне относительных давлений 0,8-1. Изотермы адсорбции азота для образцов, покрытых диоксидом кремния, характеризовались петлями гистерезиса типа H3, что указывает на наличие щелевых мезопор [217]. Это явление объясняется образованием мезопористого слоя диоксида кремния на поверхности изначально микропористых кристаллов.

На рисунке 76 показаны ИК-спектры с преобразованием Фурье (FTIR-ATR) для исходных наночастиц UiO-66, UiO-66-NH_2 и их производных, покрытых кремнием. Полученные спектральные данные для исходных образцов демонстрируют хорошее соответствие опубликованным результатам. В ИК-спектре отчётливо проявляется интенсивная полоса поглощения в диапазоне 1700-1200 $см^{-1}$, которая соответствует колебаниям карбоксильных групп и деформационным колебаниям фенольных колец. Для модифицированных образцов характерно появление дополнительной полосы в области 1050 $см^{-1}$ – она обусловлена асимметричными валентными колебаниями фрагментов Si-O-Si. Сигнал при 800 $см^{-1}$ идентифицирован как соответствующий симметричным колебаниям структурных единиц SiO_4 в тетраэдрической координации.

Процесс силанизации поверхности наноматериалов UiO-66 и его аналогов может представлять значительную сложность, поскольку при золь-гель методе синтеза диоксид кремния может либо проникать в поры, либо образовывать внешнюю оболочку. Когда исследователи публикуют статьи о композиционных наноматериалах на основе МОКП и диоксида кремния, они

часто выбирают произвольные параметры, такие как концентрация TEOS и продолжительность процесса силанизации, обычно устанавливая их на уровне 2-3 часов, пренебрегая тщательным изучением условий процесса, влияющих на формирование оболочки [143-145, 218, 219].

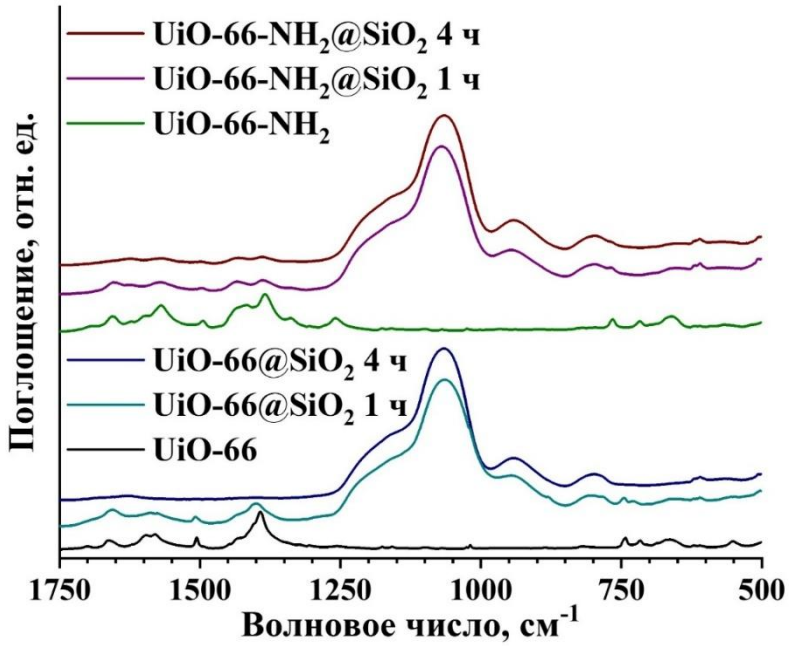


Рисунок 76 – Спектры ATR-FTIR для исходных наночастиц UiO-66 и UiO-66-NH_2 в сравнении с наночастицами UiO-66@SiO_2 и UiO-66-NH_2@SiO_2, обработанными TEOS в течение 1 и 4 ч

Параметры формирования оболочки существенно определяли морфологические характеристики защитного слоя SiO_2 (его однородность и толщину) в различных нанокомпозиционных системах, включающих наночастицы и диоксид кремния. Установлена чёткая корреляция между длительностью силанизации и толщиной SiO_2-покрытия в нанокомпозитах с квантовыми точками – вероятно, обусловленная низкой пористостью самих квантовых точек [220]. Количественные данные демонстрируют вариацию толщины оболочки от 1 до 25 нм в соответствии с начальным размером квантовой точки [221]. Согласно литературным данным, минимальная продолжительность процесса, обеспечивающая надёжное формирование SiO_2-

оболочки, составляет 20-24 часа [220, 222, 223]. Между тем, в случае высокопористых наночастиц эта зависимость становится нелинейной.

Согласно результатам исследований EDX, соотношение содержания кремния и циркония оставалось неизменным в пределах допустимых погрешностей при увеличении времени силанизации с 4 до 24 часов как для наночастиц UiO-66@SiO_2, так и для наночастиц UiO-66-NH_2@SiO_2 (рисунок 72). Кроме того, как показывает анализ изображений TEM, после 24 часов обработки появляется чётко выраженная структура типа «ядро-оболочка». Чтобы воспользоваться всеми преимуществами воспроизводимости покрытия из диоксида кремния, такими как повышение стабильности суспензии, способность закреплять функциональные молекулы на поверхности и предотвращать нежелательное высвобождение активных веществ из пор, последующие эксперименты проводились исключительно с наноматериалами, выдержанными в процессе силанизации в течение 24 часов.

Предварительная обработка исходных образцов МОКП UiO-66 поливинилпирролидоном вызвала переход значений ζ-потенциала от положительных величин (+39,7 ± 0,8 мВ) к отрицательным (-14,9 ± 0,9 мВ), что подтвердило успешную модификацию поверхности с участием PVP (таблица 17). Однако невысокое абсолютное значение ζ-потенциала послужило причиной возникновения агрегатных образований: распределение наночастиц, зафиксированное методом DLS, стало бимодальным, а коэффициент полидисперсности (PDI) вырос с 0,127 до 0,496. Последующая процедура силанизации повысила величину ζ-потенциала в водных растворах до -33,3 ± 0,4 мВ, что свидетельствует о возрастающей устойчивости дисперсии. Одномодальный характер распределения частиц UiO-66@SiO_2 по размерам, установленный методом DLS, свидетельствует о контролируемости процесса модификации. Максимальная численная плотность распределения зафиксирована на уровне 247 ± 84 нм; значение коэффициента полидисперсности (0,172) указывает на относительно узкое распределение частиц по размерам. Анализ смещения пика в область увеличенных размеров

позволяет заключить, что оно связано не столько с образованием новой оболочки, сколько с трансформацией поверхностного слоя – в первую очередь, с утолщением адсорбированного слоя ионов, обусловленным изменением химического состава поверхности.

Таблица 17 – ζ-потенциал UiO-66, UiO-66/PVP и UiO-66@SiO_2 в модельных средах

Образец	ζ-потенциал наночастиц в различных средах, мВ				
	DI H_2O	Физраствор	MEM	DMEM	RPMI
UiO-66	3,7 ± 0,8	−5,3 ± 3,1	−15,3 ± 0,9	−10,2 ± 0,6	−21,4 ± 0,9
UiO-66/PVP	−14,9 ± 0,9	−12,2 ± 1,3	−9,2 ± 0,3	−10,1 ± 0,7	−17,8 ± 0,9
UiO-66@SiO_2	−33,3 ± 0,4	+19,1 ± 1,2	−18,0 ± 0,5	−17,1 ± 0,9	−21,0 ± 1,5

При помещении наночастиц в культуральную среду абсолютная величина ζ-потенциала уменьшается, но не столь существенно, как у непокрытых наночастиц UiO-66. Наибольшее абсолютное значение ζ-потенциала среди всех испытанных сред зарегистрировано у наночастиц UiO-66@SiO_2 в среде RPMI, что сопоставимо с результатами для непокрытых наночастиц UiO-66. Хотя значения ζ-потенциала для наночастиц UiO-66 и UiO-66@SiO_2, находящихся в среде RPMI, похожи, гистограмма распределения интенсивности DLS демонстрирует значительные отличия: лишь наночастицы UiO-66@SiO_2 обладают пиком в нанодиапазоне, подчёркивая важность комплексного учёта как ζ-потенциала, так и распределения по размерам. Результаты измерений DLS демонстрируют высокую коллоидную стабильность нанокомпозитов UiO-66@SiO_2 в культуральных средах: в суспензиях, приготовленных в MEM, DMEM и RPMI, не зафиксировано значимого образования агрегатов. Для сравнения, свободные наночастицы UiO-66 в тех же условиях проявляли склонность к формированию крупных ассоциатов. Количественная оценка однородности распределения частиц по размерам показала, что коэффициенты полидисперсности для UiO-66@SiO_2 составили 0,23 (DMEM) и 0,17 (RPMI),

что укладывается в диапазон умеренной полидисперсности по стандартам ISO 13321:1996 и ISO 22412:2008. Гидродинамический диаметр основной фракции частиц UiO-66@SiO_2 находился в интервале 310-330 нм во всех исследованных средах, при этом верхняя граница распределения не превышала 1 мкм. В то же время для немодифицированных наночастиц UiO-66 максимумы распределения располагались в микронном диапазоне, что подтверждает стабилизирующий эффект оболочки из диоксида кремния. Рост и смещение пика распределения наночастиц UiO-66@SiO_2 в клетках при культивировании объясняются формированием белковой короны. Особый интерес вызывают результаты экспериментов с дисперсиями наночастиц в средах DMEM и RPMI, поскольку в них выращиваются раковые клетки и макрофаги для последующих тестов поглощения и оценки цитотоксичности. Метод DLS подтвердил отличную коллоидную стабильность наночастиц UiO-66@SiO_2 в клеточных культуральных средах.

Чтобы оценить эффективность включения доксорубицина в композиты UiO-66 и UiO-66@SiO_2, были подготовлены две серии МОКП, насыщенных DOX. Количественное содержание DOX определялось спектроскопическим методом поглощения с использованием заранее построенной калибровочной кривой (рисунок 77). Инкорпорация DOX происходила путём инкубации наночастиц в растворе доксорубицина в течение одного часа. Выявлено, что массовая доля DOX в композитах UiO-66 и UiO-66@SiO_2 составляла 1,7% и 2,0% соответственно. Повышение времени инкубации до 6 часов позволило достичь более эффективного накопления: 6,2 мас. % и 5,8 мас. % для UiO-66 и UiO-66@SiO_2 соответственно. Высокие возможности композитов UiO-66 и UiO-66@SiO_2 удерживать медикаменты, вероятно, обусловлены значительной площадью поверхности и развитой пористостью UiO-66 и оболочкой из SiO_2. После процедуры загрузки наночастицы трижды очищались деионизованной водой для устранения избыточного количества препарата. Итоговая загрузка лекарственного средства составила 5,6 мас. % как для наночастиц без покрытия, так и для покрытых наночастиц. Первоначально свободные от

покрытия наночастицы лучше абсорбировали препарат, однако он легче выводился при последующей очистке, что совпадает с повышенной пористостью этих наночастиц. Возможно, покрытие из диоксида кремния предотвращает потерю уже захваченного доксорубицина.

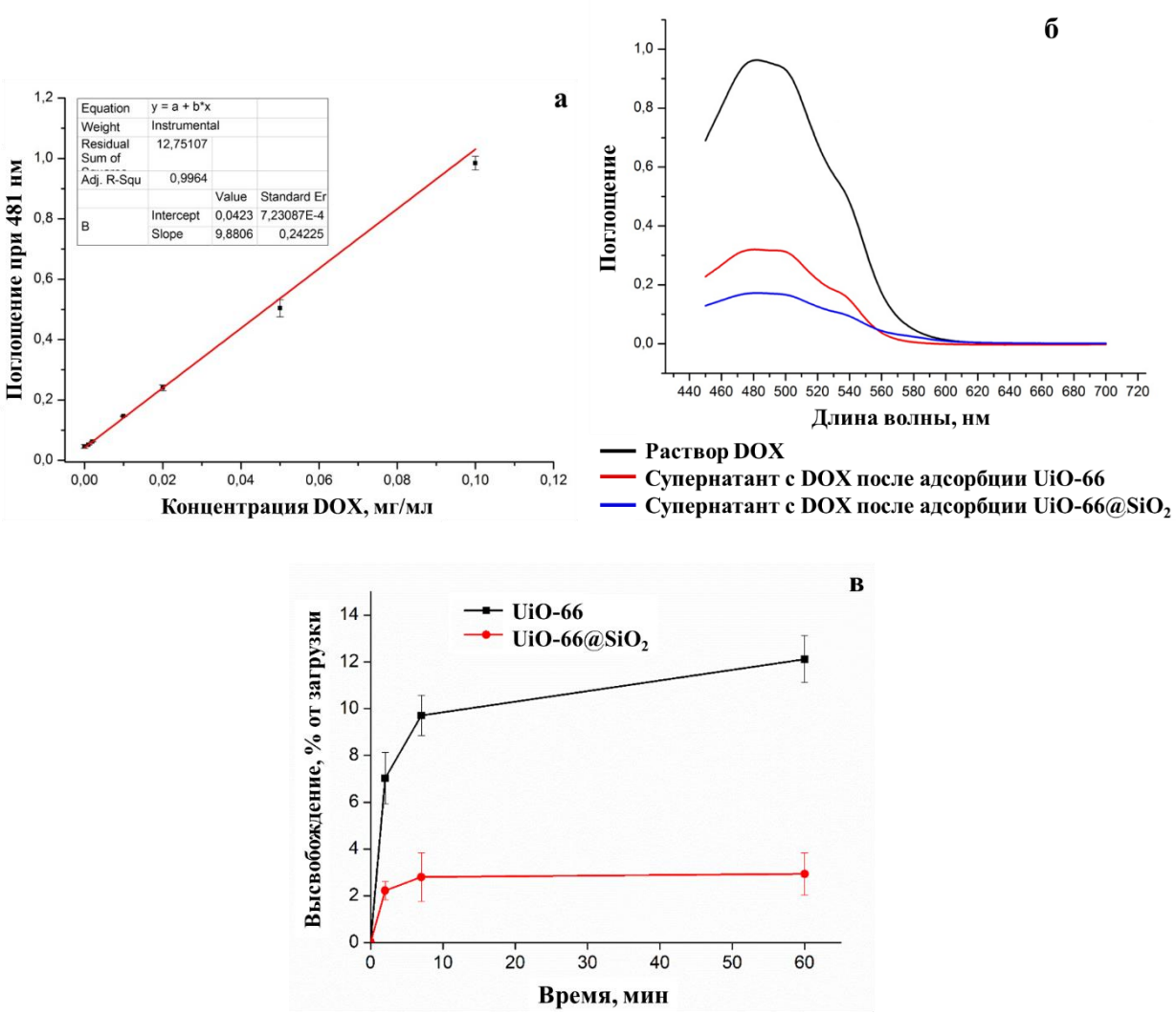


Рисунок 77 – а) Калибровочная кривая для DOX, б) спектр поглощения раствора DOX и DOX в супернатантах после загрузки в МОКП и в) профили высвобождения DOX из UiO-66 и UiO-66@SiO_2

Процесс модификации с помощью конъюгата F127-FA (1 ч) сопровождался высвобождением 3% и 12% инкапсулированного DOX для UiO-66 и UiO-66@SiO_2 соответственно. Значительное ингибирование высвобождения наночастицами, покрытыми SiO_2, согласуется с данными для

MIL [144] и Tb МОКП [145]. Загрузка DOX не оказала влияния на распределение наночастиц по размерам. После функционализации F127-FA значения ζ-потенциала составили -8 ± 1 мВ (вода), -11 ± 1 мВ (MEM), -10 ± 1 мВ (DMEM), -17 ± 1 мВ (RPMI). Распределение по размерам (DLS) для UiO-66@F127-FA/DOX: в MEM и DMEM 80% наночастиц имеют диаметры 199 ± 45 нм и 172 ± 31 нм соответственно, + 20% агрегатов; в RPMI – 152 нм ± 100 нм. Наблюдаемая корреляция распределения DLS в модельных средах с распределением в воде указывает на способность фрагментов F127 PEO обеспечивать коллоидную стабильность за счёт пространственного отталкивания и ингибирования адсорбции белка [146].

Модификация поверхности позволила решить две проблемы. Во-первых, сополимерный блок F127 предназначался для повышения биосовместимости, увеличения периода циркуляции в кровотоке и сенсибилизации устойчивых к лекарственным средствам раковых клеток путём усиления трансцитоза лекарственных средств [224, 225]. Во-вторых, фолиевая кислота служила для нацеливания инкапсулированного препарата на опухолевые клетки, экспрессирующие фолатные рецепторы, в исследованиях *in vitro*.

Рецептор фолиевой кислоты (FR) сверхэкспрессирован в ряде типов злокачественных клеток, в то время как в здоровых тканях его выработка минимальна. Исходя из этого, были отобраны клетки с активным FR для тестирования синтетического блок-сополимера F127, конъюгированного с фолиевой кислотой, и подтверждения его роли в целенаправленном взаимодействии с клеточными мембранами. Культуру клеток MCF-7, характеризующуюся повышенной экспрессией FR на поверхности [226] инкубировали вместе с препаратами наночастиц в стандартных условиях инкубатора при температурах 37°C и 4°C. Уровень захвата оценивали путём определения интенсивности свечения доксорубицина, содержащегося в МОКП. При низких температурах, когда деление клеток прекращается, эндоцитоз возможен только благодаря механизмам, связанным с

взаимодействием рецепторов. Наблюдаемый низкий уровень флуоресценции в клетках MCF-7 после совместной инкубации с МОКП, насыщенными DOX (UiO-66 и UiO-66-NH_2), и чистым доксорубицином при температуре 4°C иллюстрирует это утверждение (рисунок 78а). Увеличение интенсивности флуоресценции в клетках, контактирующих с МОКП, модифицированными F127-FA, ясно демонстрирует активацию пути интернализации рецептора-медиатора. Интересно, что аналогичные уровни флуоресценции были зафиксированы через полчаса и два часа наблюдения, что свидетельствует о быстрой кинетике этого процесса [227]. Напротив, при температуре 37°C интернализация возможна независимо от участия специфических рецепторов (часто называемых неспецифическими связыванием и поглощением) и, по-видимому, инициируется самими нанообъектами, как показано на рисунке 78б. Тенденция к увеличению уровня поглощения с течением времени является классическим признаком неспецифического процесса. Для дополнительного тестирования специфичности поглощения МОКП, насыщенных доксорубицином, были использованы макрофаги RAW 264.7 с низкой плотностью фолатных рецепторов. Результаты экспериментов по инкубации (рисунок 78г) подтвердили, что поглощение наночастиц макрофагами происходило примерно одинаково для всех представленных образцов, в то время как при охлаждении (4°C) процессы поглощения были практически незаметны (рисунок 78в).

Оценка процессов внутриклеточного захвата клеток, экспрессирующих и неэкспрессирующих фолатные рецепторы, убедительно демонстрирует ключевую роль соединения фолиевой кислоты в механизме взаимодействия клеток с наночастицами.

По сравнению с UiO-66@SiO_2, наноконтейнеры UiO-66 без покрытия показали значительную потерю DOX. Вероятно, именно присутствием высвобожденного DOX в среде (рисунок 78б, г) в сочетании с рецептор-опосредованным эндоцитозом объясняется максимальная интенсивность

флуоресценции во время интернализации частиц UiO-66@F127-FA в обеих клеточных линиях.

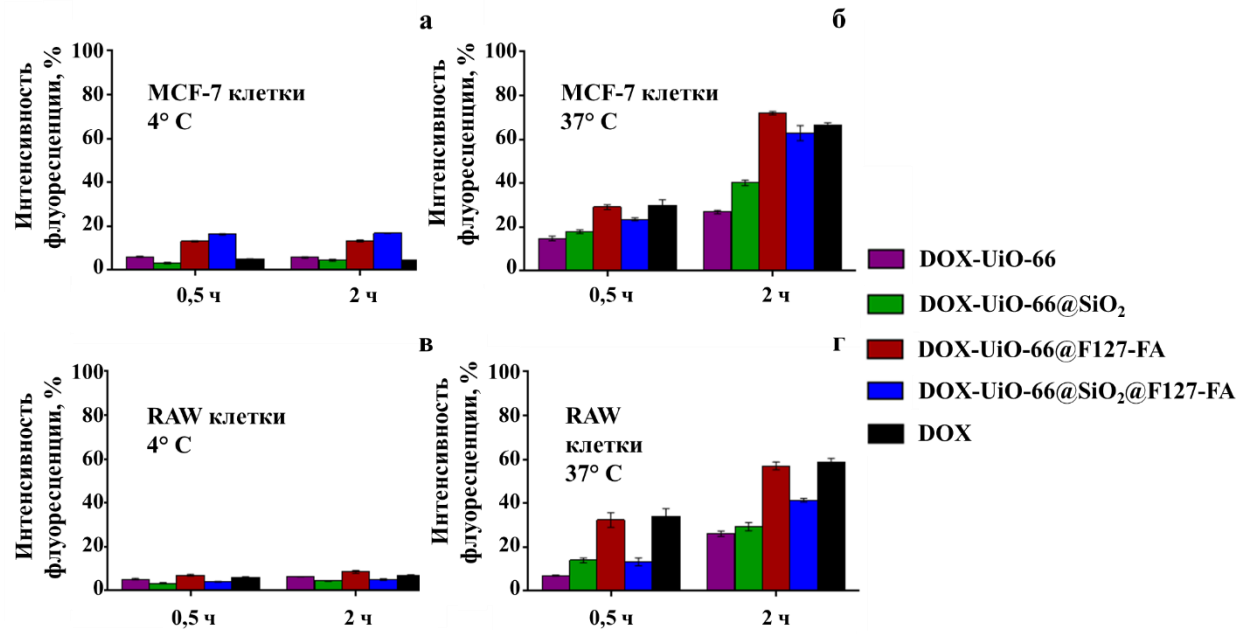


Рисунок 78 – Поглощение доксорубицина клетками MCF-7: а) для МОКП, обогащённых DOX, и б) для свободного DOX – при температурах 4°C и 37°C. Для необработанных клеток RAW 264.7: в) при 4°C и г) при 37°C. Данные представлены после инкубации в течение 0,5 и 2 ч

С помощью конфокальной микроскопии было исследовано накопление и локализация доксорубицина, доставляемого наночастицами UiO-66@F127-FA в клетки (рисунок 79). Судя по представленным данным, для проникновения загруженных DOX наночастиц UiO-66@F127-FA через цитоплазму и частичного скопления в ядрах клеток RAW 264,7 понадобилось около двух часов (рисунок 79). Некоторые наночастицы, содержащие DOX, оставались локализованными в цитоплазматическом пространстве, что свидетельствует о высвобождении препарата непосредственно внутри клеток. В случае адресной доставки флуоресценция наночастиц UiO-66@F127-FA, наполненных DOX, интенсивно накапливалась в ядрах клеток MCF-7. Эти различия могут быть обусловлены разной скоростью аккумуляции наночастиц, загруженных доксорубицином.

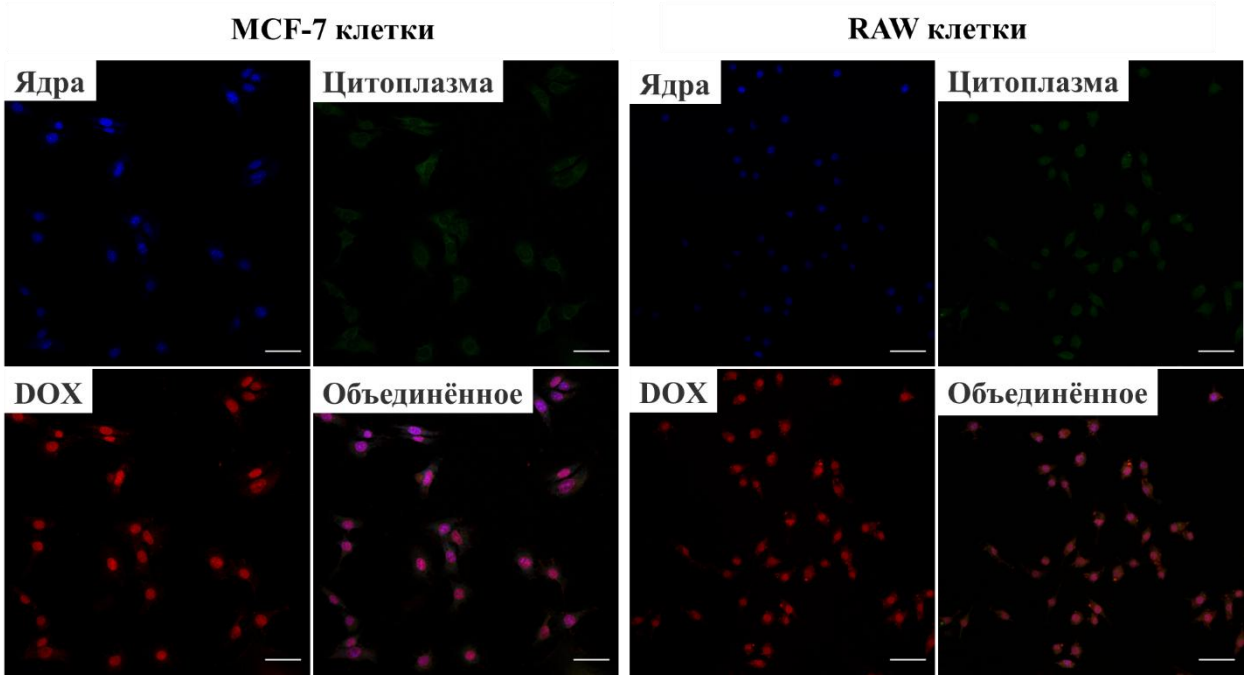


Рисунок 79 – Внутриклеточное распределение МОКП, нагруженных доксорубицином, в клетках линий MCF-7 и RAW 264.7 спустя 2 ч инкубации. Локализация структур: ядра клеток – синее окрашивание (Hoechst 33258), цитоплазма – зелёное (Calcein AM), МОКП/DOX – красная флуоресценция (по сигналу DOX). Масштабная шкала – 50 мкм

Стерическая стабилизация, обеспечиваемая длинными PEO-цепями Pluronic F127, эффективно подавляет адсорбцию белков на поверхности частиц. Это приводит к уменьшению распознавания частиц клетками иммунной системы (макрофагами) и снижению их взаимодействия с опухолевыми клетками, что подтверждается литературными данными [146]. Однако, наночастицы МОКП, содержащие DOX, эффективно ингибируют клеточную пролиферацию. Оценка цитотоксичности методом МТТ выявила отсутствие значимого эффекта для незагруженных МОКП через 24 ч и слабый эффект через 72 ч (рисунок 80). Цитотоксичность DOX@UiO-66 была выше, чем у DOX@UiO-66@SiO_2 на 24 и 72 ч, что объясняется пролонгированным высвобождением DOX из частиц с покрытием. Предположительно, высвобождение DOX из UiO-66 внутри клеток происходит посредством

протон-зависимого разрыва координационных связей в лизосомах, по аналогии с МОКП на основе цинка [219].

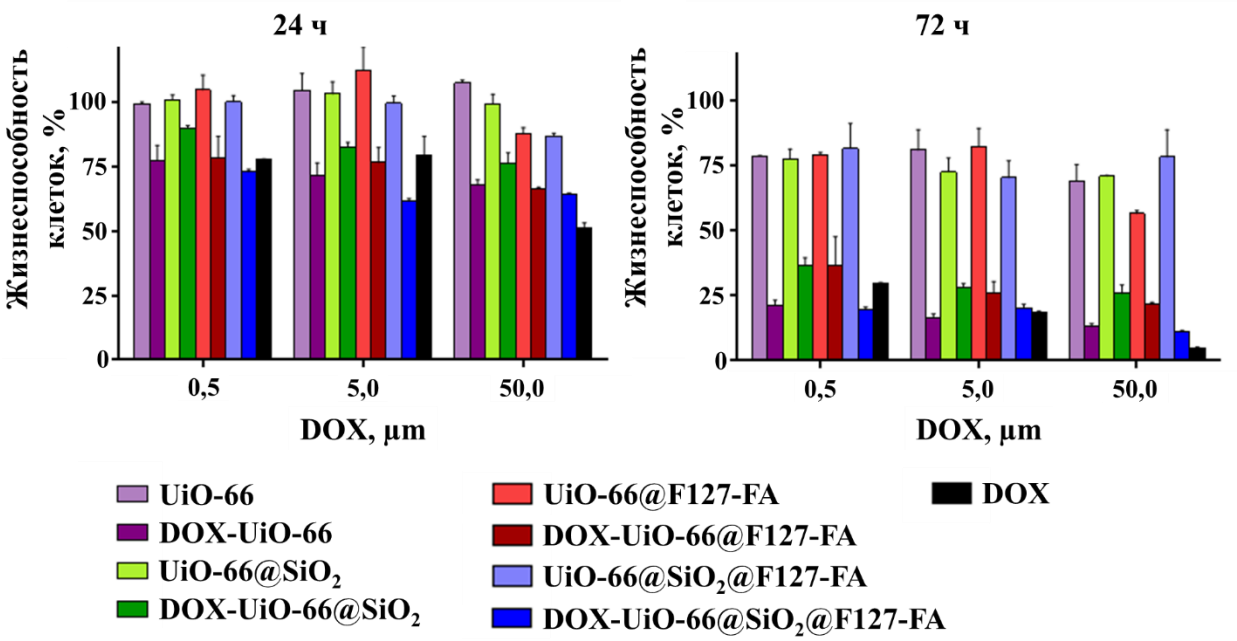


Рисунок 80 – Цитотоксичность чистых МОКП, МОКП с DOX, и свободный DOX для клеток MCF-7 через 24 и 72 ч с помощью МТТ-тестов. В качестве контроля (100%) использовали монослойную культуру (необработанные клетки)

Анализ цитотоксичности выявил значимо более высокую эффективность наночастиц UiO-66@SiO_2@F127-FA (модифицированных как SiO_2, так и F127-FA) по сравнению с UiO-66@SiO_2 (только SiO_2) во всём диапазоне концентраций DOX через 24 и 72 часа. Усиление токсического действия объясняется улучшенным рецептор-зависимым (фолатным) поглощением. Максимальная цитотоксичность, зарегистрированная для UiO-66@SiO_2@F127-FA, согласуется с данными по их внутриклеточному накоплению (рисунок 78). Следовательно, цитотоксичность определяется составом МОКП, эффективностью их клеточной интернализации и кинетикой высвобождения инкапсулированного DOX.

Проведённое исследование свидетельствуют о том, что максимальная селективность в отношении мишеней была достигнута при применении

разработанного блок-сополимера F127, функционально объединённого с фолиевой кислотой. Такой эффект особенно ярко проявляется в отношении раковых клеток с повышенным уровнем фолатных рецепторов (например, MCF-7), в сравнении с клетками, имеющими низкую плотность фолатных рецепторов (макрофаги RAW 264,7), несмотря на основную функцию последних, заключающуюся в поглощении посторонних объектов, включая различные типы наночастиц. Обычно фолатные рецепторы умеренно представлены на большинстве клеток. Однако потребность в фолиевой кислоте резко увеличивается при активации и делении клеток. При развитии онкологических заболеваний на поверхности раковых клеток фиксируется существенно большая концентрация фолатных рецепторов, нежели на здоровых клетках [228]. Благодаря этому феномену фолат-модифицированные системы доставки получили широкое распространение в диагностике и терапии опухолей, а также в ранней идентификации онкопатологий [229, 230].

Представленные результаты указывают на специфику силанизации высокопористых МОКП по сравнению с наноматериалами низкой пористости. Ключевыми факторами процесса являются концентрация реагентов и время экспозиции. Например, при проведении силанизации наночастиц UiO-66 в течение короткого промежутка времени (0,5 ч) образуется более толстый слой диоксида кремния (~9 нм) по сравнению с наночастицами UiO-66-NH_2 (~5 нм). При увеличении времени силанизации (1 и 24 ч) разница в толщине слоя становится минимальной (~5 и ~10 нм соответственно). Покрытие SiO_2 вызвало резкое падение удельной площади поверхности UiO-66 (с 1354 до 40 $м^2/г$), в то время как UiO-66-NH_2 показал умеренное снижение (с 1000 до 133 $м^2/г$). Наночастицы UiO-66@SiO_2 демонстрируют высокую коллоидную стабильность в различных средах благодаря SiO_2-покрытию: значения ζ-потенциала составили 19 мВ в физиологической среде, 18 мВ – в MEM, −17 мВ – в DMEM и около −21 мВ – в RPMI. Такая стабильность является критически важной для биомедицинского применения наноматериала. Дополнительное покрытие SiO_2 способствует контролируемому

высвобождению инкапсулированного доксорубицина (низкомолекулярного противоопухолевого препарата). Для достижения оптимальной биосовместимости и терапевтической активности наночастицы были дополнительно покрыты конъюгатом F127-FA. Были исследованы свойства наночастиц UiO-66@SiO_2/F127-FA, насыщенных доксорубицином (эффективность загрузки - 5,6 мас. % *in vitro*), с использованием клеток рака груди MCF-7 с высокой экспрессией фолатов и макрофагов 264,7 без избыточной экспрессии фолатных рецепторов. Исследования процессов интернализации продемонстрировали, что частицы, покрытые фолиевой кислотой, избирательно проникают в клетки посредством рецепторно-опосредованного захвата. Таким образом, соединение F127-FA способно оказывать целенаправленное воздействие на фолатные рецепторы, обладающие гиперактивностью в различных видах опухолей. Тесты МТТ показали, что включение доксорубицина в состав наночастиц обеспечивает постепенное проявление токсического эффекта на клетки MCF-7. Комбинация оболочки из SiO_2 и конъюгата F127-FA позволила значительно усилить ингибиторный эффект доксорубицина на рост раковых клеток. Следовательно, разработанная система с наночастицами UiO-66@SiO_2@F127-FA («ядро-оболока») перспективна для таргетной доставки лекарственных препаратов.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

Положение №1

Бензойная кислота в реакционной смеси со смешанными линкерами при сольвотермальном методе синтеза МОКП семейства UiO-66 замедляет рост кристаллов, позволяя получить наноразмерные монодисперсные частицы с высокой пористостью, и приводит к формированию дефектных пор, что открывает возможности для дальнейшей адресной функционализации.

Положение №2

Модификация наночастиц МОКП семейства UiO-66 фотохромными молекулами (спиропиранами и диарилэтенами) позволяет управлять структурными и адсорбционными свойствами материалов посредством светового воздействия. Это подтверждается изменениями в ИК-спектрах и значениями ёмкости по водороду.

Положение №3

Разработанная методика контроля размера частиц и пористости МОКП позволяет использовать полученные наночастицы UiO-66 и UiO-66-NH_2 для создания нанокомпозитов для адресной доставки лекарств. Методики модификации поверхности наночастиц биосовместимыми полимерами, векторными молекулами и пористой оболочкой SiO2 позволяют управлять их структурными и функциональными характеристиками для улучшения биосовместимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В **заключении** представлены **результаты** и сформулированы основные **выводы** проведённого исследования.

Диссертационное исследование было направлено на получение металл-органических координационных полимеров группы UiO, а также на создание функциональных наноматериалов на их основе посредством двух подходов: введения функциональных групп и индуцирования дефектов в кристаллической решётке. Проведено детальное исследование структурных характеристик, сорбционных свойств, каталитической активности и биологической совместимости полученных наноматериалов с целью их дальнейшего применения в биомедицинских технологиях и процессах катализа.

Основные результаты работы:

1. Исследованы следующие свойства полученных МОКП ряда UiO (UiO-66, UiO-66-NH2 и UiO-NDC/BDC): сорбционные, морфологические и структурные.
2. Выполнено исследование влияния добавки модулятора на структурные и сорбционные свойства наноматериалов со смешанными линкерами, в том числе и для дальнейшей постсинтетической модификации дефектов 3-фосфонопропионовой кислотой.
3. Исследовано влияние облучения при длине волны 520 нм наночастиц UiO-66-NH_2 со светочувствительными молекулами спиропиранов SP-319 и SP-364 на обратимость реакции.
4. Исследовано влияние облучения видимым (длина волны 520 нм) и ультрафиолетовым (длина волны 450 нм) светом на водородную ёмкость модифицированного каркаса UiO-66-NH_2 молекулами диарилэтена (DAE, 4-(5-метокси-1,2-диметил-1H-индол-3-ил)-3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-фуран-2,5-диона).

5. Изучено влияние введения добавки BA-NH_2 постсинтетическим методом на распределение наночастиц Pd в каркасе МОКП, а так же на их размер и формирование протяженных Pd-поверхностей в нанокомпозите Pd@UiO-BA-NH_2.
6. Исследовано влияние добавки биосовместимого полимера полиэтиленгликоля с разной степенью полимеризации на морфологию, структурные и сорбционные свойства МОКП UiO-66.
7. Исследован механизм загрузки модельной молекулы D,L-лейцина в пористые подложки из наночастиц МОКП UiO-66 и UiO-66-NH_2.
8. Исследован нанокомпозит со структурой «ядро-оболочка» UiO–66@SiO_2@F127-FA при инкапсуляции доксорубицина. Изучено влияние продолжительности силанизации наночастиц UiO-66 и UiO-66-NH_2 на формирование толщины оболочки SiO_2.

Основные выводы:

1. Добавление 10 эквивалентов модулятора бензойной кислоты в реакционную смесь со смешанными линкерами при сольвотермальном методе синтеза приводит к значительному увеличению пористости получаемых наноматериалов до 1272 $см^2/г$ и образованию отдельных наночастиц правильной формы размером до 100 нм вместо агломератов. Максимальное содержание фосфора после постсинтетического обмена с 3-фософонопропионовой кислотой (PhPA) наблюдалось для наноматериалов с 10 эквивалентами BA и составило 36 и 38 ат. % для 25NDC-10-P и UiO-66-10-P соответственно. Анализ ИК-спектров показал, что молекулы PhPA связываются с ионами Zr^{4+} с помощью PO_4-групп, а не COOH-групп.
2. Модификация каркаса UiO-66-NH_2 фотохромными молекулами (спиропираном и диарилэтеном) позволяет управлять структурными и адсорбционными свойствами наноматериала посредством светового воздействия. В случае модификации молекулами спиропиранов облучение зелёным лазером (520 нм) вызывает полное восстановление

пика μ_3-OH для образца SP-319 (с альдегидной группой), тогда как для SP-364 (с карбоксильной группой) реакция частично обратима. Таким образом, выявлено два основных способа включения спиропирана в скелетную структуру UiO-66-NH_2: путём модификации дефектных пор или взаимодействия с аминогруппами линкеров. При модификации молекулами диарилэтена (DAE, 4-(5-метокси-1,2-диметил-1H-индол-3-ил)-3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-фуран-2,5-дион) каркас UiO-66-NH_2 демонстрирует светозависимую адсорбцию водорода: облучение видимым светом (520 нм) повышает ёмкость до 0,58 масс. % (против 0,55 масс. % для исходного образца) при 77 K, а УФ-свет (450 нм) снижает её.

3. В полученном постсинтетическим методом нанокомпозите Pd@UiO-BA-NH_2 размер наночастиц палладия (Pd) составил около 3,3 нм. Взаимодействие аминогрупп в дефектных порах с прекурсором Pd и последующий рост наночастиц сопровождаются выделением газообразного HCl, реактивацией NH_2-групп и формированием протяженных Pd-поверхностей, что подтверждено *in situ* ИК-спектроскопией.
4. Экспериментально продемонстрирована возможность управления структурными и функциональными параметрами наночастиц UiO-66 и UiO-66-NH_2 за счёт модификации их поверхности: применение силанизации (формирование SiO_2-слоя) и функционализация биосовместимыми полимерами (PEG) позволяют варьировать ключевые характеристики наноматериала. Полученные результаты подтверждают перспективность указанных подходов для разработки оптимизированных систем доставки лекарств. При функционализации молекулами PEG фазовый состав и кристалличность наноматериала сохраняются, однако увеличение молекулярной массы полимера приводит к росту размера наночастиц с 80 до 120 нм и снижению удельной площади поверхности с 1355 до 880 м²/г. Введение модельной

молекулы D,L-лейцина позволило проследить механизм процесса загрузки в пористые подложки из наночастиц МОКП UiO-66 и UiO-66-NH_2. Связь между CH_3−группами лейцина и бензольными кольцами линкеров обусловлена CH-π-взаимодействием. Формирование нанокомпозита «ядро-оболочка» UiO-66@SiO_2@F127-FA обеспечило значительное ингибирующее действие доксорубицина на раковые клетки с эффективностью 5,6 мас. % *in vitro*. Варьирование продолжительности силанизации наночастиц UiO-66 и UiO-66-NH_2 позволило регулировать толщину SiO_2-оболочки. Установлена нелинейная зависимость этого параметра от времени обработки, что связано с диффузией и проникновением кремнийсодержащих компонентов в пористую матрицу МОКП.

Таким образом, полученные наноматериалы на основе МОКП семейства UiO-66 могут найти дальнейшее практическое применение в качестве пористой подложки для наночастиц благородных металлов, применяемых в катализе, как нанокомпозиты для адресной доставки лекарственных препаратов и для хранения и высвобождения водорода при облучении видимым и ультрафиолетовым светом.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статьи в научных изданиях, входящих в Перечень ВАК

A1. Синтез металл-органического координационного полимера UiO-66 в виде наночастиц с модифицированной поверхностью / В. В. Бутова, **О. А. Бурачевская**, П. В. Медведев [и др.] // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2021. – № 9. – С. 32-39. – DOI 10.31857/S102809602109003X. – EDN VVGGWK. [*Переводная версия:* Synthesis of the Metal-Organic Framework UiO-66 in the Form of Nanoparticles with a Modified Surface / V. V. Butova, **O. A. Burachevskaya**, P. V. Medvedev [et al.] // Journal of Surface Investigation: X-Ray, Synchrotron and Neutron Techniques. – 2021. – Vol. 15, No. 5. – P. 920-926. – DOI 10.1134/S1027451021050037. – EDN NJPBYO.]. К2.

Статьи в научных изданиях, входящих в Scopus, Web of Science, RSCI

A2. UiO-66 type MOFs with mixed-linkers - 1,4-Benzenedicarboxylate and 1,4-naphthalenedicarboxylate: Effect of the modulator and post-synthetic exchange / V. V. Butova, **O. A. Burachevskaya**, I. V. Ozhogin [et al.] // Microporous and Mesoporous Materials. – 2020. – Vol. 305. – P. 110324. – DOI 10.1016/j.micromeso.2020.110324. – EDN PNXCVA. К3

A3. Introduction of photochromic properties to UiO-66-NH2 via “click”-modification by spiropyran molecule / V. V. Butova, **O. A. Burachevskaia**, I. V. Ozhogin [et al.] // Microporous and Mesoporous Materials. – 2024. – Vol. 374. – P. 113151. – DOI 10.1016/j.micromeso.2024.113151. – EDN CAVTNK. К3.

A4. Photoswitchable zirconium mof for light-driven hydrogen storage / V. V. Butova, **O. A. Burachevskaya**, V. A. Podshibyakin [et al.] // Polymers. – 2021. – Vol. 13, No. 22. – DOI 10.3390/polym13224052. – EDN ZUTQZA. К1.

Статьи в журналах, индексированных в РИНЦ

A5. Rational Functionalization of UiO-66 with Pd Nanoparticles: Synthesis and in Situ Fourier-Transform Infrared Monitoring / A. A. Tereshchenko, V. V. Butova, A.

A. Guda [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2022. – Vol. 61, No. 9. – P. 3875-3885. – DOI 10.1021/acs.inorgchem.1c03340. – EDN PAUZIN. K1.

A6. Loading of the Model Amino Acid Leucine in UiO-66 and UiO-66-NH2: Optimization of Metal-Organic Framework Carriers and Evaluation of Host-Guest Interactions / V. V. Butova, **O. A. Burachevskaya**, M. A. Muratidi [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2021. – Vol. 60, No. 8. – P. 5694-5703. – DOI 10.1021/acs.inorgchem.0c03751. – EDN QAJGJA. K1.

A7. Doxorubicin-Loaded Core–Shell UiO-66@SiO2 Metal–Organic Frameworks for Targeted Cellular Uptake and Cancer Treatment / D. B. Trushina, A. Y. Sapach, **O. A. Burachevskaia** [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14, No. 7. – DOI 10.3390/pharmaceutics14071325. – EDN TBLQDM. K1.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irani R. S. Hydrogen Storage: High-Pressure Gas Containment // MRS Bulletin. – 2002. – Т. 27. – С. 680-682.

2. Wolf J. Liquid-hydrogen technology for vehicles // MRS Bulletin. – 2002. – Т. 27. – С. 684-687.

3. Suh M. P., Park H. J., Prasad T. K., Lim D.-W. Hydrogen Storage in Metal–Organic Frameworks // Chemical Reviews. – 2012. – Т. 112, № 2. – С. 782-835.

4. Tsuruoka T., Furukawa S., Takashima Y., Yoshida K., Isoda S., Kitagawa S. Nanoporous Nanorods Fabricated by Coordination Modulation and Oriented Attachment Growth // Angewandte Chemie-International Edition. – 2009. – Т. 48, № 26. – С. 4739-4743.

5. Wu H., Chua Y. S., Krungleviciute V., Tyagi M., Chen P., Yildirim T., Zhou W. Unusual and Highly Tunable Missing-Linker Defects in Zirconium Metal-Organic Framework UiO-66 and Their Important Effects on Gas Adsorption // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – Т. 135, № 28. – С. 10525-10532.

6. Vermoortele F., Bueken B., Le Bars G., Van de Voorde B., Vandichel M., Houthoofd K., Vimont A., Daturi M., Waroquier M., Van Speybroeck V., Kirschhock C., De Vos D. E. Synthesis Modulation as a Tool To Increase the Catalytic Activity of Metal-Organic Frameworks: The Unique Case of UiO-66(Zr) // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – Т. 135, № 31. – С. 11465-11468.

7. Butova V. V., Budnyk A. P., Guda A. A., Lomachenko K. A., Bugaev A. L., Soldatov A. V., Chavan S. M., Oien-Odegaard S., Olsbye U., Lillerud K. P., Atzori C., Bordiga S., Lamberti C. Modulator Effect in UiO-66-NDC (1,4-Naphthalenedicarboxylic Acid) Synthesis and Comparison with UiO-67-NDC Isoreticular Metal-Organic Frameworks // Crystal Growth & Design. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 5422-5431.

8. Shearer G. C., Vitillo J. G., Bordiga S., Svelle S., Olsbye U., Lillerud K. P. Functionalizing the Defects: Postsynthetic Ligand Exchange in the Metal Organic

Framework UiO-66 // Chemistry of Materials. – 2016. – Т. 28, № 20. – С. 7190-7193.

9. Shearer G. C., Chavan S., Bordiga S., Svelle S., Olsbye U., Lillerud K. P. Defect Engineering: Tuning the Porosity and Composition of the Metal-Organic Framework UiO-66 // Chemistry of Materials. – 2016. – Т. 28. – С. 3749-3761.

10. Liang W. B., Coghlan C. J., Ragon F., Rubio-Martinez M., D'Alessandro D. M., Babarao R. Defect engineering of UiO-66 for CO_2 and H_2O uptake - a combined experimental and simulation study // Dalton Transactions. – 2016. – Т. 45, № 11. – С. 4496-4500.

11. Atzori C., Shearer G. C., Maschio L., Civalleri B., Bonino F., Lamberti C., Svelle S., Lillerud K. P., Bordiga S. Effect of Benzoic Acid as a Modulator in the Structure of UiO-66: An Experimental and Computational Study // Journal of Physical Chemistry C. – 2017. – Т. 121, № 17. – С. 9312-9324.

12. Butova V. V., Budnyk A. P., Guda A. A., Lomachenko K. A., Bugaev A. L., Soldatov A. V., Chavan S. M., Øien-ØDegaard S., Olsbye U., Lillerud K. P., Atzori C., Bordiga S., Lamberti C. Modulator effect in UiO-66-NDC (1, 4-naphthalenedicarboxylic acid) synthesis and comparison with UiO-67-NDC isoreticular metal-organic frameworks // Crystal Growth and Design. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 5422–5431.

13. Leus K., Bogaerts T., De Decker J., Depauw H., Hendrickx K., Vrielinck H., Van Speybroeck V., Van Der Voort P. Systematic study of the chemical and hydrothermal stability of selected "stable" Metal Organic Frameworks // Microporous and Mesoporous Materials. – 2016. – Т. 226. – С. 110-116.

14. Shen L., Wu W., Liang R., Lin R., Wu L. Highly dispersed palladium nanoparticles anchored on UiO-66(NH2) metal-organic framework as a reusable and dual functional visible-light-driven photocatalyst // Nanoscale. – 2013. – Т. 5, № 19. – С. 9374-9382.

15. Wu R., Qian X., Zhou K., Liu H., Yadian B., Wei J., Zhu H., Huang Y. Highly dispersed Au nanoparticles immobilized on Zr-based metal-organic frameworks as

heterostructured catalyst for CO oxidation // Journal of Materials Chemistry A. – 2013. – Т. 1, № 45. – С. 14294-14299.

16. Gao S. T., Liu W. H., Feng C., Shang N. Z., Wang C. A Ag-Pd alloy supported on an amine-functionalized UiO-66 as an efficient synergetic catalyst for the dehydrogenation of formic acid at room temperature // Catalysis Science & Technology. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 869-874.

17. Lu G., Li S., Guo Z., Farha O. K., Hauser B. G., Qi X., Wang Y., Wang X., Han S., Liu X., Duchene J. S., Zhang H., Zhang Q., Chen X., Ma J., Loo S. C. J., Wei W. D., Yang Y., Hupp J. T., Huo F. Imparting functionality to a metal-organic framework material by controlled nanoparticle encapsulation // Nature Chemistry. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 310-316.

18. Li G., Kobayashi H., Taylor J. M., Ikeda R., Kubota Y., Kato K., Takata M., Yamamoto T., Toh S., Matsumura S., Kitagawa H. Hydrogen storage in Pd nanocrystals covered with a metal-organic framework // Nature Materials. – 2014. – Т. 13, № 8. – С. 802-806.

19. Furukawa H., Yaghi O. M. Storage of Hydrogen, Methane, and Carbon Dioxide in Highly Porous Covalent Organic Frameworks for Clean Energy Applications // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Т. 131, № 25. – С. 8875-8883.

20. Kleist W., Jutz F., Maciejewski M., Baiker A. Mixed-Linker Metal-Organic Frameworks as Catalysts for the Synthesis of Propylene Carbonate from Propylene Oxide and CO2 // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2009.10.1002/ejic.200900509 № 24. – С. 3552-3561.

21. Murray L. J., Dinca M., Long J. R. Hydrogen storage in metal-organic frameworks // Chemical Society Reviews. – 2009. – Т. 38, № 5. – С. 1294-1314.

22. Corma A., Garcia H., Xamena F. Engineering Metal Organic Frameworks for Heterogeneous Catalysis // Chemical Reviews. – 2010. – Т. 110, № 8. – С. 4606-4655.

23. Butova V. V., Soldatov M. A., Guda A. A., Lomachenko K. A., Lamberti C. Metal-Organic Frameworks: Structure, Properties, Synthesis, and Characterization // Russ. Chem. Rev. – 2016. – Т. 85, № 3. – С. 280-307.

24. Butova V. V., Kirichkov M. V., Budnyk A. P., Guda A. A., Soldatov M. A., Lamberti C., Soldatov A. V. A room-temperature growth of gold nanoparticles on MOF-199 and its transformation into the [Cu2(OH)(BTC)(H2O)]n phase // Polyhedron. – 2018. – Т. 154. – С. 357-363.

25. Butova V. V., Polyakov V. A., Budnyk A. P., Aboraia A. M., Bulanova E. A., Guda A. A., Reshetnikova E. A., Podkovyrina Y. S., Lamberti C., Soldatov A. V. Zn/Co ZIF family: MW synthesis, characterization and stability upon halogen sorption // Polyhedron. – 2018. – Т. 154. – С. 457-464.

26. Eddaoudi M., Moler D. B., Li H. L., Chen B. L., Reineke T. M., O'Keeffe M., Yaghi O. M. Modular chemistry: Secondary building units as a basis for the design of highly porous and robust metal-organic carboxylate frameworks // Accounts of Chemical Research. – 2001. – Т. 34, № 4. – С. 319-330.

27. Yaghi O. M., O'Keeffe M., Ockwig N. W., Chae H. K., Eddaoudi M., Kim J. Reticular synthesis and the design of new materials // Nature. – 2003. – Т. 423, № 6941. – С. 705-714.

28. Tranchemontagne D. J., Mendoza-Cortes J. L., O'Keeffe M., Yaghi O. M. Secondary building units, nets and bonding in the chemistry of metal-organic frameworks // Chem. Soc. Rev. – 2009. – Т. 38, № 5. – С. 1257-1283.

29. Cavka J. H., Jakobsen S., Olsbye U., Guillou N., Lamberti C., Bordiga S., Lillerud K. P. A new zirconium inorganic building brick forming metal organic frameworks with exceptional stability // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Т. 130, № 42. – С. 13850-13851.

30. Valenzano L., Civalleri B., Chavan S., Bordiga S., Nilsen M. H., Jakobsen S., Lillerud K. P., Lamberti C. Disclosing the Complex Structure of UiO-66 Metal Organic Framework: A Synergic Combination of Experiment and Theory // Chemistry of Materials. – 2011. – Т. 23, № 7. – С. 1700-1718.

31. Huang Y. T., Qin W. P., Li Z., Li Y. W. Enhanced stability and CO2 affinity of a UiO-66 type metal-organic framework decorated with dimethyl groups // Dalton Transactions. – 2012. – Т. 41, № 31. – С. 9283-9285.

32. Chen Z., Hanna S. L., Redfern L. R., Alezi D., Islamoglu T., Farha O. K. Reticular chemistry in the rational synthesis of functional zirconium cluster-based MOFs // Coordination Chemistry Reviews. – 2019. – T. 386. – C. 32-49.

33. Kandiah M., Nilsen M. H., Usseglio S., Jakobsen S., Olsbye U., Tilset M., Larabi C., Quadrelli E. A., Bonino F., Lillerud K. P. Synthesis and Stability of Tagged UiO-66 Zr-MOFs // Chemistry of Materials. – 2010. – T. 22, № 24. – C. 6632-6640.

34. Dissegna S., Vervoorts P., Hobday C. L., Duren T., Daisenberger D., Smith A. J., Fischer R. A., Kieslich G. Tuning the Mechanical Response of Metal-Organic Frameworks by Defect Engineering // Journal of the American Chemical Society. – 2018. – T. 140, № 37. – C. 11581-11584.

35. Kandiah M., Usseglio S., Svelle S., Olsbye U., Lillerud K. P., Tilset M. Post-synthetic modification of the metal-organic framework compound UiO-66 // Journal of Materials Chemistry. – 2010. – T. 20, № 44. – C. 9848-9851.

36. Katz M. J., Brown Z. J., Colon Y. J., Siu P. W., Scheidt K. A., Snurr R. Q., Hupp J. T., Farha O. K. A facile synthesis of UiO-66, UiO-67 and their derivatives // Chemical Communications. – 2013. – T. 49, № 82. – C. 9449-9451.

37. Butova V. V., Budnyk A. P., Charykov K. M., Vetlitsyna-Novikova K. S., Bugaev A. L., Guda A. A., Damin A., Chavan S. M., Øien-ØDegaard S., Lillerud K. P., Soldatov A. V., Lamberti C. Partial and Complete Substitution of the 1,4-Benzenedicarboxylate Linker in UiO-66 with 1,4-Naphthalenedicarboxylate: Synthesis, Characterization, and H2-Adsorption Properties // Inorganic Chemistry. – 2019. – T. 58, № 2. – C. 1607-1620.

38. Butova V. V., Budnyk A. P., Guda A. A., Lomachenko K. A., Bugaev A. L., Soldatov A. V., Chavan S. M., Øien-ØDegaard S., Olsbye U., Lillerud K. P., Atzori C., Bordiga S., Lamberti C. Modulator effect in UiO-66-NDC (1, 4-naphthalenedicarboxylic acid) synthesis and comparison with UiO-67-NDC isoreticular metal-organic frameworks // Crystal Growth and Design. – 2017. – T. 17, № 10.

39. Taddei M. When defects turn into virtues: The curious case of zirconium-based metal-organic frameworks // Coordination Chemistry Reviews. – 2017. – T. 343. – C. 1-24.

40. Gutov O. V., Hevia M. G., Escudero-Adan E. C., Shafir A. Metal-Organic Framework (MOF) Defects under Control: Insights into the Missing Linker Sites and Their Implication in the Reactivity of Zirconium-Based Frameworks // Inorganic Chemistry. – 2015. – T. 54, № 17. – C. 8396-8400.

41. Gutov O. V., Molina S., Escudero-Adan E. C., Shafir A. Modulation by Amino Acids: Toward Superior Control in the Synthesis of Zirconium Metal-Organic Frameworks // Chemistry-a European Journal. – 2016. – T. 22, № 38. – C. 13582-13587.

42. Cai G. R., Jiang H. L. A Modulator-Induced Defect-Formation Strategy to Hierarchically Porous Metal-Organic Frameworks with High Stability // Angewandte Chemie-International Edition. – 2017. – T. 56, № 2. – C. 563-567.

43. Taddei M., Wakeham R. J., Koutsianos A., Andreoli E., Barron A. R. Post-Synthetic Ligand Exchange in Zirconium-Based Metal-Organic Frameworks: Beware of The Defects! // Angewandte Chemie-International Edition. – 2018. – T. 57, № 36. – C. 11706-11710.

44. Cui P. P., Wang P., Zhao Y., Sun W. Y. Fabrication of Desired Metal-Organic Frameworks via Postsynthetic Exchange and Sequential Linker Installation // Crystal Growth & Design. – 2019. – T. 19, № 2. – C. 1454-1470.

45. Koutsianos A., Kazimierska E., Barron A. R., Taddei M., Andreoli E. A new approach to enhancing the CO2 capture performance of defective UiO-66 via post-synthetic defect exchange // Dalton Transactions. – 2019. – T. 48, № 10. – C. 3349-3359.

46. Yin Z., Wan S., Yang J., Kurmoo M., Zeng M. H. Recent advances in post-synthetic modification of metal-organic frameworks: New types and tandem reactions // Coordination Chemistry Reviews. – 2019. – T. 378. – C. 500-512.

47. Taylor J. M., Dawson K. W., Shimizu G. K. H. A Water-Stable Metal-Organic Framework with Highly Acidic Pores for Proton-Conducting Applications // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – Т. 135, № 4. – С. 1193-1196.
48. Guerrero G., Alauzun J. G., Granier M., Laurencin D., Mutin P. H. Phosphonate coupling molecules for the control of surface/interface properties and the synthesis of nanomaterials // Dalton Transactions. – 2013. – Т. 42, № 35. – С. 12569-12585.
49. Queffelec C., Petit M., Janvier P., Knight D. A., Bujoli B. Surface Modification Using Phosphonic Acids and Esters // Chemical Reviews. – 2012. – Т. 112, № 7. – С. 3777-3807.
50. Gui B., Meng Y., Xie Y., Du K., Sue A. C. H., Wang C. Immobilizing Organic-Based Molecular Switches into Metal-Organic Frameworks: A Promising Strategy for Switching in Solid State // Macromolecular Rapid Communications. – 2018. – Т. 39, № 1.
51. Castellanos S., Kapteijn F., Gascon J. Photoswitchable metal organic frameworks: turn on the lights and close the windows // Crystengcomm. – 2016. – Т. 18, № 22. – С. 4006-4012.
52. Huang S. L., Hor T. S. A., Jin G. X. Photodriven single-crystal-to-single-crystal transformation // Coordination Chemistry Reviews. – 2017. – Т. 346. – С. 112-122.
53. Rice A. M., Martin C. R., Galitskiy V. A., Berseneva A. A., Leith G. A., Shustova N. B. Photophysics Modulation in Photoswitchable Metal-Organic Frameworks // Chemical Reviews. – 2020. – Т. 120, № 16. – С. 8790-8813.
54. Fan C. B., Liu Z. Q., Gong L. L., Zheng A. M., Zhang L., Yan C. S., Wu H. Q., Feng X. F., Luo F. Photoswitching adsorption selectivity in a diarylethene-azobenzene MOF // Chemical Communications. – 2017. – Т. 53, № 4. – С. 763-766.
55. Hu X. G., Li X. L., Yang S. I. Novel photochromic infinite coordination polymer particles derived from a diarylethene photoswitch // Chemical Communications. – 2015. – Т. 51, № 53. – С. 10636-10639.
56. Walton I. M., Cox J. M., Benson C. A., Patel D. G., Chen Y. S., Benedict J. B. The role of atropisomers on the photo-reactivity and fatigue of diarylethene-based

metal-organic frameworks // New Journal of Chemistry. – 2016. – T. 40, № 1. – C. 101-106.

57. Li Z. Q., Wang G. N., Ye Y. X., Li B., Li H. R., Chen B. L. Loading Photochromic Molecules into a Luminescent Metal-Organic Framework for Information Anticounterfeiting // Angewandte Chemie-International Edition. – 2019. – T. 58, № 50. – C. 18025-18031.

58. Schwartz H. A., Schaniel D., Ruschewitz U. Tracking the light-induced isomerization processes and the photostability of spiropyrans embedded in the pores of crystalline nanoporous MOFs: Via IR spectroscopy // Photochemical and Photobiological Sciences. – 2020. – T. 19, № 10. – C. 1433-1441.

59. Luo F., Fan C. B., Luo M. B., Wu X. L., Zhu Y., Pu S. Z., Xu W. Y., Guo G. C. Photoswitching CO2 Capture and Release in a Photochromic Diarylethene Metal-Organic Framework // Angewandte Chemie-International Edition. – 2014. – T. 53, № 35. – C. 9298-9301.

60. Gong L. L., Feng X. F., Luo F. Novel azo-Metal-Organic Framework Showing a 10-Connected bct Net, Breathing Behavior, and Unique Photoswitching Behavior toward CO2 // Inorganic Chemistry. – 2015. – T. 54, № 24. – C. 11587-11589.

61. Lyndon R., Konstas K., Evans R. A., Keddie D. J., Hill M. R., Ladewig B. P. Tunable Photodynamic Switching of DArE@PAF-1 for Carbon Capture // Advanced Functional Materials. – 2015. – T. 25, № 28. – C. 4405-4411.

62. Huang R. H., Hill M. R., Babarao R., Medhekar N. V. CO2 Adsorption in Azobenzene Functionalized Stimuli Responsive Metal-Organic Frameworks // Journal of Physical Chemistry C. – 2016. – T. 120, № 30. – C. 16658-16667.

63. Cox J. M., Walton I. M., Benedict J. B. On the design of atropisomer-separable photochromic diarylethene-based metal-organic framework linkers // Journal of Materials Chemistry C. – 2016. – T. 4, № 18. – C. 4028-4033.

64. Fan C. B., Gong L. L., Huang L., Luo F., Krishna R., Yi X. F., Zheng A. M., Zhang L., Pu S. Z., Feng X. F., Luo M. B., Guo G. C. Significant Enhancement of C2H2/C2H4 Separation by a Photochromic Diarylethene Unit: A Temperature- and

Light-Responsive Separation Switch // Angewandte Chemie-International Edition. – 2017. – Т. 56, № 27. – С. 7900-7906.

65. Furlong B. J., Katz M. J. Bistable Dithienylethene-Based Metal-Organic Framework Illustrating Optically Induced Changes in Chemical Separations // Journal of the American Chemical Society. – 2017. – Т. 139, № 38. – С. 13280-13283.

66. Williams D. E., Rietman J. A., Maier J. M., Tan R., Greytak A. B., Smith M. D., Krause J. A., Shustova N. B. Energy Transfer on Demand: Photoswitch-Directed Behavior of Metal-Porphyrin Frameworks // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Т. 136, № 34. – С. 11886-11889.

67. Park J., Feng D. W., Yuan S., Zhou H. C. Photochromic Metal-Organic Frameworks: Reversible Control of Singlet Oxygen Generation // Angewandte Chemie-International Edition. – 2015. – Т. 54, № 2. – С. 430-+.

68. Klajn R. Spiropyran-based dynamic materials // Chemical Society Reviews. – 2014. – Т. 43, № 1. – С. 148-184.

69. Kozlenko A. S., Ozhogin I. V., Pugachev A. D., Lukyanova M. B., El-Sewify I. M., Lukyanov B. S. A Modern Look at Spiropyrans: From Single Molecules to Smart Materials // Topics in Current Chemistry. – 2023. – Т. 381, № 1. – С. 8.

70. Ozhogin I. V., Chernyavina V. V., Lukyanov B. S., Malay V. I., Rostovtseva I. A., Makarova N. I., Tkachev V. V., Lukyanova M. B., Metelitsa A. V., Aldoshin S. M. Synthesis and study of new photochromic spiropyrans modified with carboxylic and aldehyde substituents // Journal of Molecular Structure. – 2019. – Т. 1196. – С. 409-416.

71. Chen S., Liu H., Cui H., Hu J., Cai H. Synthesis of spiropyran-containing random copolymer by atom transfer radical polymerization and its complexation with metal ions // Designed Monomers and Polymers. – 2015. – Т. 18. – С. 1-9.

72. Tian W., Tian J. An insight into the solvent effect on photo-, solvato-chromism of spiropyran through the perspective of intermolecular interactions // Dyes and Pigments. – 2014. – Т. 105. – С. 66-74.

73. Schwartz H. A., Ruschewitz U., Heinke L. Smart nanoporous metal–organic frameworks by embedding photochromic molecules—state of the art and future perspectives // Photochemical & Photobiological Sciences. – 2018. – Т. 17, № 7. – С. 864-873.

74. Schwartz H., Ruschewitz U. Photoactive Molecules within MOFs, 2020.

75. Lakmali U. G. R., Hettiarachchi C. V. Pseudo crystalline state thermochromic and reverse-photochromic reactivity of spiroindolinobenzopyran upon encapsulation into Zn-MOF-74 // CrystEngComm. – 2015. – Т. 17, № 45. – С. 8607-8611.

76. Garg S., Schwartz H., Kozlowska M., Kanj A. B., Müller K., Wenzel W., Ruschewitz U., Heinke L. Conductance Photoswitching of Metal–Organic Frameworks with Embedded Spiropyran // Angewandte Chemie - International Edition. – 2019. – Т. 58, № 4. – С. 1193-1197.

77. Zheng H.-Q., Yang Y., Wang Z., Yang D., Qian G., Cui Y. Photo-Stimuli-Responsive Dual-Emitting Luminescence of Spiropyran-Encapsulated Metal-Organic Framework for Dynamic Information Encryption // Advanced Materials. – 2023. – Т. 35. – С. 2300177.

78. Xue K., Hussain S., Fan S., Peng X. Proton conducting metal–organic frameworks with light response for multistate logic gates // RSC Advances. – 2023. – Т. 13, № 19. – С. 12646-12653.

79. Schwartz H. A., Olthof S., Schaniel D., Meerholz K., Ruschewitz U. Solution-Like Behavior of Photoswitchable Spiropyrans Embedded in Metal–Organic Frameworks // Inorganic Chemistry. – 2017. – Т. 56, № 21. – С. 13100-13110.

80. Zhang F., Zou X., Feng W., Zhao X., Jing X., Sun F., Ren H., Zhu G. Microwave-assisted crystallization inclusion of spiropyran molecules in indium trimesate films with antidromic reversible photochromism // Journal of Materials Chemistry. – 2012. – Т. 22, № 48. – С. 25019-25026.

81. Wang M.-J., Li B., Wei Y.-L., Zhao S.-N., Zang S.-Q. The guest CH3CN molecule triggers solid-state photochromism in a Cu2I2-based MOF for advanced

time-dependent encryption and inkless erasable printing // Chinese Chemical Letters. – 2024. – Т. 35, № 3. – С. 108491.

82. Greussing V., Kremer S., Ober I., Küssner K., Rödl M., Huppertz H., Schwartz H. A. Mechanochemical Loading: An Alternative Route to form Spiropyran@MOF Composite Materials // Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie. – 2023. – Т. 649, № 8. – С. e202200273.

83. Healey K., Liang W., Southon P. D., Church T. L., D'Alessandro D. M. Photoresponsive spiropyran-functionalised MOF-808: postsynthetic incorporation and light dependent gas adsorption properties // Journal of Materials Chemistry A. – 2016. – Т. 4, № 28. – С. 10816-10819.

84. Kanj A. B., Chandresh A., Gerwien A., Grosjean S., Bräse S., Wang Y., Dube H., Heinke L. Proton-conduction photomodulation in spiropyran-functionalized MOFs with large on–off ratio // Chemical Science. – 2020. – Т. 11, № 5. – С. 1404-1410.

85. Liu Y., Zhao Y., Jiang L. Spiropyran-Decorated Nanoporous Metal–Organic Frameworks for Reversible Light-Controlled Adsorption of Multiple Salts from Water: Implications for Water Purification // ACS Applied Nano Materials. – 2023. – Т. 6, № 19. – С. 17996-18004.

86. Greussing V., Gallmetzer J. M., Huppertz H., Hofer T. S., Schwartz H. A. Optical Characteristics of Spiropyran@MOF Composites as a Function of the Metal–Organic Framework Linker Substitution // The Journal of Physical Chemistry C. – 2022. – Т. 126, № 26. – С. 10923-10931.

87. Yang Y., Li Y., Chen Y., Wang Z., He Z., he J., Zhao H. Dynamic Anticounterfeiting Through Novel Photochromic Spiropyran-Based Switch@Ln-MOF Composites // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2022. – Т. 14, № 18. – С. 21330-21339.

88. Ge Y. Y., Huang Z. Q., Ling C. Y., Chen B., Liu G. G., Zhou M., Liu J. W., Zhang X., Cheng H. F., Liu G. H., Du Y. H., Sun C. J., Tan C. L., Huang J. T., Yin P. F., Fan Z. X., Chen Y., Yang N. L., Zhang H. Phase-Selective Epitaxial Growth

of Heterophase Nanostructures on Unconventional 2H-Pd Nanoparticles // Journal of the American Chemical Society. – 2020. – Т. 142, № 44. – С. 18971-18980.

89. Scheuermann G. M., Rumi L., Steurer P., Bannwarth W., Mulhaupt R. Palladium Nanoparticles on Graphite Oxide and Its Functionalized Graphene Derivatives as Highly Active Catalysts for the Suzuki-Miyaura Coupling Reaction // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Т. 131, № 23. – С. 8262-8270.

90. Zhu Q. L., Li J., Xu Q. Immobilizing Metal Nanoparticles to Metal-Organic Frameworks with Size and Location Control for Optimizing Catalytic Performance // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – Т. 135, № 28. – С. 10210-10213.

91. Yang Q., Xu Q., Yu S.-H., Jiang H.-L. Pd Nanocubes@ZIF-8: Integration of Plasmon-Driven Photothermal Conversion with a Metal–Organic Framework for Efficient and Selective Catalysis // Angewandte Chemie International Edition. – 2016. – Т. 55, № 11. – С. 3685-3689.

92. Yuan N., Pascanu V., Huang Z. H., Valiente A., Heidenreich N., Leubner S., Inge A. K., Gaar J., Stock N., Persson I., Martin-Matute B., Zou X. D. Probing the Evolution of Palladium Species in Pd@MOF Catalysts during the Heck Coupling Reaction: An Operando X-ray Absorption Spectroscopy Study // Journal of the American Chemical Society. – 2018. – Т. 140, № 26. – С. 8206-8217.

93. Yang Q., Xu Q., Jiang H.-L. Metal–organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis // Chemical Society Reviews. – 2017. – Т. 46, № 15. – С. 4774-4808.

94. Song Y., Feng X. Y., Chen J. S., Brzezinski C., Xu Z. W., Lin W. B. Multistep Engineering of Synergistic Catalysts in a Metal-Organic Framework for Tandem C-O Bond Cleavage // Journal of the American Chemical Society. – 2020. – Т. 142, № 10. – С. 4872-4882.

95. Pan Y., Yunyang Q., Zheng X., Chu S.-Q., Yang Y., Ding C., Wang X., Yu S.-H., Jiang H.-L. Precise fabrication of single-atom alloy co-catalyst with optimal charge state for enhanced photocatalysis // National Science Review. – 2020. – Т. 8.

96. Li C. Y., Liu J. M., Wang Z. H., Lv S. W., Zhao N., Wang S. Integration of Fe3O4@UiO-66-NH2@MON core-shell structured adsorbents for specific preconcentration and sensitive determination of aflatoxins against complex sample matrix // Journal of Hazardous Materials. – 2020. – T. 384.

97. Butova V. V., Budnyk A. P., Charykov K. M., Vetlitsyna-Novikova K. S., Bugaev A. L., Guda A. A., Damin A., Chavan S. M., Øien-ØDegaard S., Lillerud K. P., Soldatov A. V., Lamberti C. Partial and Complete Substitution of the 1,4-Benzenedicarboxylate Linker in UiO-66 with 1,4-Naphthalenedicarboxylate: Synthesis, Characterization, and H 2 -Adsorption Properties // Inorganic Chemistry. – 2019. – T. 58, № 2. – C. 1607-1620.

98. Furukawa H., Cordova K. E., O'Keeffe M., Yaghi O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks // Science. – 2013. – T. 341, № 6149. – C. Art. n. 1230444.

99. Butova V. V., Soldatov M. A., Guda A. A., Lomachenko K. A., Lamberti C. Metal-organic frameworks: Structure, properties, methods of synthesis and characterization // Russian Chemical Reviews. – 2016. – T. 85, № 3. – C. 280-307.

100. Ji Z., Wang H. Z., Canossa S., Wuttke S., Yaghi O. M. Pore Chemistry of Metal-Organic Frameworks // Advanced Functional Materials. – 2020. – T. 30, № 41. – C. 24.

101. Yuan B., Pan Y., Li Y., Yin B., Jiang H. A highly active heterogeneous palladium catalyst for the Suzuki–Miyaura and Ullmann coupling reactions of aryl chlorides in aqueous media // Angewandte Chemie International Edition. – 2010. – T. 49, № 24. – C. 4054-4058.

102. Gu X. J., Lu Z. H., Jiang H. L., Akita T., Xu Q. Synergistic Catalysis of Metal-Organic Framework-Immobilized Au-Pd Nanoparticles in Dehydrogenation of Formic Acid for Chemical Hydrogen Storage // Journal of the American Chemical Society. – 2011. – T. 133, № 31. – C. 11822-11825.

103. Bi F. K., Zhang X. D., Chen J. F., Yang Y., Wang Y. X. Excellent catalytic activity and water resistance of UiO-66-supported highly dispersed Pd nanoparticles

for toluene catalytic oxidation // Applied Catalysis B-Environmental. – 2020. – T. 269.

104. Cheng L., Zhao K. Y., Zhang Q. S., Li Y. M., Zhai Q. C., Chen J. X., Lou Y. B. Chiral Proline-Decorated Bifunctional Pd@NH2-UiO-66 Catalysts for Efficient Sequential Suzuki Coupling/Asymmetric Aldol Reactions // Inorganic Chemistry. – 2020. – T. 59, № 12. – C. 7991-8001.

105. Luz I., Rösler C., Epp K., Llabrés i Xamena F. X., Fischer R. A. Pd@UiO-66-Type MOFs Prepared by Chemical Vapor Infiltration as Shape-Selective Hydrogenation Catalysts // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2015. – T. 2015, № 23. – C. 3904-3912.

106. Dong W., Feng C., Zhang L., Shang N., Gao S., Wang C., Wang Z. Pd@UiO-66: An Efficient Catalyst for Suzuki–Miyaura Coupling Reaction at Mild Condition // Catalysis Letters. – 2016. – T. 146, № 1. – C. 117-125.

107. Wang C. H., Wang A. J., Yu Z. Q., Wang Y., Sun Z. C., Kogan V. M., Liu Y. Y. Aqueous phase hydrogenation of furfural to tetrahydrofurfuryl alcohol over Pd/UiO-66 // Catalysis Communications. – 2021. – T. 148.

108. Chen L., Chen H., Luque R., Li Y. Metal− organic framework encapsulated Pd nanoparticles: towards advanced heterogeneous catalysts // Chemical Science. – 2014. – T. 5, № 10. – C. 3708-3714.

109. Chen D. X., Yang W. J., Jiao L., Li L. Y., Yu S. H., Jiang H. L. Boosting Catalysis of Pd Nanoparticles in MOFs by Pore Wall Engineering: The Roles of Electron Transfer and Adsorption Energy // Advanced Materials. – 2020. – T. 32, № 30.

110. Zhang F., Zheng S., Xiao Q., Zhong Y., Zhu W., Lin A., Samy El-Shall M. Synergetic catalysis of palladium nanoparticles encaged within amine-functionalized UiO-66 in the hydrodeoxygenation of vanillin in water // Green Chemistry. – 2016. – T. 18, № 9. – C. 2900-2908.

111. Kardanpour R., Tangestaninejad S., Mirkhani V., Moghadam M., Mohammadpoor-Baltork I., Khosropour A. R., Zadehahmadi F. Highly dispersed palladium nanoparticles supported on amino functionalized metal-organic

frameworks as an efficient and reusable catalyst for Suzuki cross-coupling reaction // Journal of Organometallic Chemistry. – 2014. – T. 761. – C. 127-133.

112. Li X., Guo Z., Xiao C., Goh T. W., Tesfagaber D., Huang W. Tandem Catalysis by Palladium Nanoclusters Encapsulated in Metal–Organic Frameworks // ACS Catalysis. – 2014. – T. 4, № 10. – C. 3490-3497.

113. Sun D., Li Z. Double-Solvent Method to Pd Nanoclusters Encapsulated inside the Cavity of NH2–Uio-66(Zr) for Efficient Visible-Light-Promoted Suzuki Coupling Reaction // The Journal of Physical Chemistry C. – 2016. – T. 120, № 35. – C. 19744-19750.

114. Neeli C. K. P., Puthiaraj P., Lee Y.-R., Chung Y.-M., Baeck S.-H., Ahn W.-S. Transfer hydrogenation of nitrobenzene to aniline in water using Pd nanoparticles immobilized on amine-functionalized UiO-66 // Catalysis Today. – 2018. – T. 303. – C. 227-234.

115. Trickett C. A., Gagnon K. J., Lee S., Gandara F., Burgi H. B., Yaghi O. M. Definitive Molecular Level Characterization of Defects in UiO-66 Crystals // Angewandte Chemie-International Edition. – 2015. – T. 54, № 38. – C. 11162-11167.

116. Feng X., Hajek J., Jena H. S., Wang G. B., Veerapandian S. K. P., Morent R., De Geyter N., Leyssens K., Hoffman A. E. J., Meynen V., Marquez C., De Vos D. E., Van Speybroeck V., Leus K., Van Der Voort P. Engineering a Highly Defective Stable UiO-66 with Tunable Lewis-Bronsted Acidity: The Role of the Hemilabile Linker // Journal of the American Chemical Society. – 2020. – T. 142, № 6. – C. 3174-3183.

117. Butova V. V., Burachevskaya O. A., Ozhogin I. V., Borodkin G. S., Starikov A. G., Bordiga S., Damin A., Lillerud K. P., Soldatov A. V. UiO-66 type MOFs with mixed-linkers - 1,4-Benzenedicarboxylate and 1,4-naphthalenedicarboxylate: Effect of the modulator and post-synthetic exchange // Microporous and Mesoporous Materials. – 2020. – T. 305.

118. Meng F., Zhang S., Ma L., Zhang W., Li M., Wu T., Li H., Zhang T., Lu X., Huo F., Lu J. Construction of Hierarchically Porous Nanoparticles@Metal-Organic

Frameworks Composites by Inherent Defects for the Enhancement of Catalytic Efficiency // Advanced Materials. – 2018. – Т. 30. – С. 1803263.

119. Huang Y.-B., Shen M., Wang X., Shi P.-C., Li H., Cao R. Hierarchically micro- and mesoporous metal–organic framework-supported alloy nanocrystals as bifunctional catalysts: Toward cooperative catalysis // Journal of Catalysis. – 2015. – Т. 330. – С. 452-457.

120. Butova V. V., Vetlitsyna-Novikova K. S., Pankin I. A., Charykov K. M., Trigub A. L., Soldatov A. V. Microwave synthesis and phase transition in UiO-66/MIL-140A system // Microporous and Mesoporous Materials. – 2020. – Т. 296.

121. Schaate A., Roy P., Godt A., Lippke J., Waltz F., Wiebcke M., Behrens P. Modulated synthesis of Zr-based metal-organic frameworks: From nano to single crystals // Chemistry - A European Journal. – 2011. – Т. 17, № 24. – С. 6643-6651.

122. Lu G., Cui C., Zhang W., Liu Y., Huo F. Synthesis and Self-Assembly of Monodispersed Metal-Organic Framework Microcrystals // Chemistry – An Asian Journal. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 69-72.

123. Morris W., Briley W. E., Auyeung E., Cabezas M. D., Mirkin C. A. Nucleic acid-metal organic framework (MOF) nanoparticle conjugates // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Т. 136, № 20. – С. 7261-7264.

124. Wang W., Wang L., Li Z., Xie Z. BODIPY-containing nanoscale metal-organic frameworks for photodynamic therapy // Chemical Communications. – 2016. – Т. 52, № 31. – С. 5402-5405.

125. Abánades Lázaro I., Haddad S., Sacca S., Orellana-Tavra C., Fairen-Jimenez D., Forgan R. S. Selective Surface PEGylation of UiO-66 Nanoparticles for Enhanced Stability, Cell Uptake, and pH-Responsive Drug Delivery // Chem. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 561-578.

126. Chen D., Yang D., Dougherty C. A., Lu W., Wu H., He X., Cai T., Van Dort M. E., Ross B. D., Hong H. In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal-Organic Frameworks Nanomaterials // ACS Nano. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 4315-4327.

127. Della Rocca J., Liu D., Lin W. Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Biomedical Imaging and Drug Delivery // Accounts of Chemical Research. – 2011. – Т. 44, № 10. – С. 957-968.

128. Bai Y., Dou Y. B., Xie L. H., Rutledge W., Li J. R., Zhou H. C. Zr-based metal-organic frameworks: design, synthesis, structure, and applications // Chemical Society Reviews. – 2016. – Т. 45, № 8. – С. 2327-2367.

129. Muguruza A. R., de Luis R. F., Iglesias N., Bazán B., Urtiaga M. K., Larrea E. S., Fidalgo-Marijuan A., Barandika G. Encapsulation of β-alanine model amino-acid in zirconium(IV) metal organic frameworks: Defect engineering to improve host guest interactions // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2020. – Т. 205.

130. Fateminia Z., Chiniforoshan H. Optimization and Synthesis of a La-TMA MOF with Some Improvements in Its Properties // ACS Omega. – 2022. – Т. 8.

131. Javanbakht S., Shadi M., Mohammadian R., Shaabani A., Amini M. M., Pooresmaeil M., Salehi R. Facile preparation of pH-responsive k-Carrageenan/tramadol loaded UiO-66 bio-nanocomposite hydrogel beads as a nontoxic oral delivery vehicle // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2019. – Т. 54. – С. 101311.

132. Zhu X., Gu J., Wang Y., Li B., Li Y., Zhao W., Shi J. Inherent anchorages in UiO-66 nanoparticles for efficient capture of alendronate and its mediated release // Chemical Communications. – 2014. – Т. 50, № 63. – С. 8779-8782.

133. Nasrabadi M., Ghasemzadeh M. A., Zand Monfared M. R. The preparation and characterization of UiO-66 metal–organic frameworks for the delivery of the drug ciprofloxacin and an evaluation of their antibacterial activities // New Journal of Chemistry. – 2019. – Т. 43, № 40. – С. 16033-16040.

134. Li Z., Zhao S., Wang H., Peng Y., Tan Z.-J., Tang B. Functional groups influence and mechanism research of UiO-66-type metal-organic frameworks for ketoprofen delivery // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2019. – Т. 178.

135. Wang H.-L., Yeh H., Li B.-H., Lin C.-H., Hsiao T.-C., Tsai D.-H. Zr-Based Metal-Organic Framework Nanocarrier for the Controlled Release of Ibuprofen // ACS Applied Nano Materials. – 2019. – Т. 2.

136. He C., Lu K., Liu D., Lin W. Nanoscale Metal–Organic Frameworks for the Co-Delivery of Cisplatin and Pooled siRNAs to Enhance Therapeutic Efficacy in Drug-Resistant Ovarian Cancer Cells // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Т. 136, № 14. – С. 5181-5184.

137. Abánades Lázaro I., Haddad S., Rodrigo-Muñoz J. M., Orellana-Tavra C., Del Pozo V., Fairen-Jimenez D., Forgan R. S. Mechanistic Investigation into the Selective Anticancer Cytotoxicity and Immune System Response of Surface-Functionalized, Dichloroacetate-Loaded, UiO-66 Nanoparticles // ACS Appl Mater Interfaces. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 5255-5268.

138. Lin S. X., Pan W. L., Niu R. J., Liu Y., Chen J. X., Zhang W. H., Lang J. P., Young D. J. Effective loading of cisplatin into a nanoscale UiO-66 metal-organic framework with preformed defects // Dalton Transactions. – 2019. – Т. 48, № 16. – С. 5308-5314.

139. Liu L., Qiao Z., Cui X., Pang C., Liang H., Xie P., Luo X., Huang Z., Zhang Y., Zhao Z. Amino Acid Imprinted UiO-66s for Highly Recognized Adsorption of Small Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitory Peptides // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2019. – Т. 11, № 26. – С. 23039-23049.

140. Simon-Yarza T., Rojas S., Horcajada P., Serre C. The Situation of Metal-Organic Frameworks in Biomedicine, 2017.

141. Ruyra À., Yazdi A., Espín J., Carné-Sánchez A., Roher N., Lorenzo J., Imaz I., Maspoch D. Synthesis, Culture Medium Stability, and In Vitro and In Vivo Zebrafish Embryo Toxicity of Metal–Organic Framework Nanoparticles // Chemistry – A European Journal. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 2508-2518.

142. Zhao H.-X., Zou Q., Sun S.-K., Yu C., Zhang X., Li R.-J., Fu Y.-Y. Theranostic metal–organic framework core–shell composites for magnetic resonance imaging and drug delivery // Chemical Science. – 2016. – Т. 7, № 8. – С. 5294-5301.

143. Taylor K. M. L., Rieter W. J., Lin W. Manganese-Based Nanoscale Metal−Organic Frameworks for Magnetic Resonance Imaging // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Т. 130, № 44. – С. 14358-14359.

144. Taylor-Pashow K. M. L., Della Rocca J., Xie Z., Tran S., Lin W. Postsynthetic Modifications of Iron-Carboxylate Nanoscale Metal−Organic Frameworks for Imaging and Drug Delivery // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Т. 131, № 40. – С. 14261-14263.

145. Rieter W. J., Pott K. M., Taylor K. M. L., Lin W. Nanoscale Coordination Polymers for Platinum-Based Anticancer Drug Delivery // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Т. 130, № 35. – С. 11584-11585.

146. Sánchez-Moreno P., Buzón P., Boulaiz H., Peula-García J. M., Ortega-Vinuesa J. L., Luque I., Salvati A., Marchal J. A. Balancing the effect of corona on therapeutic efficacy and macrophage uptake of lipid nanocapsules // Biomaterials. – 2015. – Т. 61. – С. 266-278.

147. Besheer A., Vogel J., Glanz D., Kressler J., Groth T., Mäder K. Characterization of PLGA Nanospheres Stabilized with Amphiphilic Polymers: Hydrophobically Modified Hydroxyethyl Starch vs Pluronics // Molecular Pharmaceutics. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 407-415.

148. Tilley A. J., Drummond C. J., Boyd B. J. Disposition and association of the steric stabilizer Pluronic® F127 in lyotropic liquid crystalline nanostructured particle dispersions // Journal of Colloid and Interface Science. – 2013. – Т. 392. – С. 288-296.

149. Winarta J., Shan B., McIntyre S. M., Ye L., Wang C., Liu J., Mu B. A Decade of UiO-66 Research: A Historic Review of Dynamic Structure, Synthesis Mechanisms, and Characterization Techniques of an Archetypal Metal–Organic Framework // Crystal Growth & Design. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 1347-1362.

150. Liang S., Wu X.-L., Xiong J., Zong M.-H., Lou W.-Y. Metal-organic frameworks as novel matrices for efficient enzyme immobilization: An update review // Coordination Chemistry Reviews. – 2020. – Т. 406. – С. 213149.

151. Wang Y., Lin W., Yu S., Huang X., Lang X., He Q., Gao L., Zhu H., Chen J. A biocompatible Zr-based metal-organic framework UiO-66-PDC as an oral drug carrier for pH-response release // Journal of Solid State Chemistry. – 2021. – Т. 293. – С. 121805.

152. Arcuri C., Monarca L., Ragonese F., Mecca C., Bruscoli S., Giovagnoli S., Donato R., Bereshchenko O., Fioretti B., Costantino F. Probing internalization effects and biocompatibility of ultrasmall zirconium metal-organic frameworks UiO-66 NP in U251 glioblastoma cancer cells // Nanomaterials. – 2018. – Т. 8, № 11.

153. Xie C., Guo B., You H., Wang Z., Leng Q., Ding L., Wang Q. Retracted: Synthesis and surface modification of mesoporous metal-organic framework (UiO-66) for efficient pH-responsive drug delivery and lung cancer treatment // Nanotechnology. – 2021. – Т. 32, № 29. – С. 295704.

154. Nagarkar S. S., Saha T., Desai A. V., Talukdar P., Ghosh S. K. Metal-organic framework based highly selective fluorescence turn-on probe for hydrogen sulphide // Scientific Reports. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 7053.

155. Chun J., Kang S., Park N., Park E. J., Jin X., Kim K.-D., Seo H. O., Lee S. M., Kim H. J., Kwon W. H., Park Y.-K., Kim J. M., Kim Y. D., Son S. U. Metal–Organic Framework@Microporous Organic Network: Hydrophobic Adsorbents with a Crystalline Inner Porosity // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Т. 136, № 19. – С. 6786-6789.

156. Cunha D., Ben Yahia M., Hall S., Miller S. R., Chevreau H., Elkaïm E., Maurin G., Horcajada P., Serre C. Rationale of Drug Encapsulation and Release from Biocompatible Porous Metal–Organic Frameworks // Chemistry of Materials. – 2013. – Т. 25, № 14. – С. 2767-2776.

157. Tai S., Zhang W., Zhang J., Luo G., Jia Y., Deng M., Ling Y. Facile preparation of UiO-66 nanoparticles with tunable sizes in a continuous flow microreactor and its application in drug delivery // Microporous and Mesoporous Materials. – 2016. – Т. 220. – С. 148-154.

158. Lu K., He C., Lin W. Nanoscale Metal–Organic Framework for Highly Effective Photodynamic Therapy of Resistant Head and Neck Cancer // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Т. 136, № 48. – С. 16712-16715.

159. Gao X., Cui R., Ji G., Liu Z. Size and surface controllable metal–organic frameworks (MOFs) for fluorescence imaging and cancer therapy // Nanoscale. – 2018. – T. 10, № 13. – C. 6205-6211.

160. Jarai B. M., Stillman Z., Attia L., Decker G. E., Bloch E. D., Fromen C. A. Evaluating UiO-66 Metal–Organic Framework Nanoparticles as Acid-Sensitive Carriers for Pulmonary Drug Delivery Applications // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2020. – T. 12, № 35. – C. 38989-39004.

161. Bůžek D., Adamec S., Lang K., Demel J. Metal–organic frameworks vs. buffers: case study of UiO-66 stability // Inorganic Chemistry Frontiers. – 2021. – T. 8, № 3. – C. 720-734.

162. Ruyra A., Yazdi A., Espín J., Carné-Sánchez A., Roher N., Lorenzo J., Imaz I., Maspoch D. Synthesis, culture medium stability, and in vitro and in vivo zebrafish embryo toxicity of metal-organic framework nanoparticles // Chemistry - A European Journal. – 2015. – T. 21, № 6. – C. 2508-2518.

163. Moore T. L., Rodriguez-Lorenzo L., Hirsch V., Balog S., Urban D., Jud C., Rothen-Rutishauser B., Lattuada M., Petri-Fink A. Nanoparticle colloidal stability in cell culture media and impact on cellular interactions // Chemical Society Reviews. – 2015. – T. 44, № 17. – C. 6287-6305.

164. Petrícek V., Dušek M., Palatinus L. Crystallographic computing system JANA2006: General features // Zeitschrift fur Kristallographie. – 2014. – T. 229, № 5. – C. 345-352.

165. Schneider C. A., Rasband W. S., Eliceiri K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // Nature methods. – 2012. – T. 9, № 7. – C. 671-675.

166. Brunauer S., Emmett P. H., Teller E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers // Journal of the American Chemical Society. – 1938. – T. 60, № 2. – C. 309-319.

167. Ravel B., Newville M. ATHENA, ARTEMIS, HEPHAESTUS: data analysis for X-ray absorption spectroscopy using IFEFFIT // J. Synchrot. Radiat. – 2005. – T. 12. – C. 537-541.

168. Orlova A. I., Samoilov S. G., Kazantsev G. N., Volgutov V. Y., Bykov D. M., Golubev A. V., Borovikova E. Y. Investigation of Zirconium Phosphate Zr-3(PO4)(4) during Heating // Crystallography Reports. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 431-438.

169. Shkuropatenko V. A. Sol-gel synthesis of NZP phosphates // Functional Materials. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 92-97.

170. Liu G. D., Lin Y. H. Electrochemical sensor for organophosphate pesticides and nerve agents using zirconia nanoparticles as selective sorbents // Analytical Chemistry. – 2005. – Т. 77, № 18. – С. 5894-5901.

171. Wang S. Z., Morris W., Liu Y. Y., McGuirk C. M., Zhou Y., Hupp J. T., Farha O. K., Mirkin C. A. Surface-Specific Functionalization of Nanoscale Metal-Organic Frameworks // Angewandte Chemie-International Edition. – 2015. – Т. 54, № 49. – С. 14738-14742.

172. Hay M. B., Myneni S. C. B. Structural environments of carboxyl groups in natural organic molecules from terrestrial systems. Part 1: Infrared spectroscopy // Geochimica Et Cosmochimica Acta. – 2007. – Т. 71, № 14. – С. 3518-3532.

173. Cabaniss S. E., McVey I. F. Aqueous infrared carboxylate absorbances: Aliphatic monocarboxylates // Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 1995. – Т. 51, № 13. – С. 2385-2395.

174. Pugachev A. D., Ozhogin I. V., Lukyanova M. B., Lukyanov B. S., Kozlenko A. S., Rostovtseva I. A., Makarova N. I., Tkachev V. V., Aldoshin S. M., Metelitsa A. V. Synthesis, structure and photochromic properties of indoline spiropyrans with electron-withdrawing substituents // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Т. 1229. – С. 129615.

175. Butova V. V., Burachevskaya O. A., Muratidi M. A., Surzhikova I. I., Zolotukhin P. V., Medvedev P. V., Gorban I. E., Kuzharov A. A., Soldatov M. A. Loading of the Model Amino Acid Leucine in UiO-66 and UiO-66-NH2: Optimization of Metal-Organic Framework Carriers and Evaluation of Host-Guest Interactions // Inorganic Chemistry. – 2021. – Т. 60, № 8. – С. 5694-5703.

176. Sing K. S. W., Everett D. H., Haul R. A. W., Moscou L., Pierotti R. A., Rouquerol J., Siemieniewska T. REPORTING PHYSISORPTION DATA FOR GAS SOLID SYSTEMS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE DETERMINATION OF SURFACE-AREA AND POROSITY (RECOMMENDATIONS 1984) // Pure and Applied Chemistry. – 1985. – Т. 57, № 4. – С. 603-619.

177. Butova V. V., Zdravkova V. R., Burachevskaia O. A., Tereshchenko A. A., Shestakova P. S., Hadjiivanov K. I. In Situ FTIR Spectroscopy for Scanning Accessible Active Sites in Defect-Engineered UiO-66 // Nanomaterials. – 2023.

178. Shepelenko E. N., Makarova N. I., Karamov O. G., Dubonosov A. D., Podshibakin V. A., Metelitsa A. V., Bren' V. A., Minkin V. I. Synthesis and Photochromic Properties of Asymmetric Dihetarylethenes Based on 5-methoxy-1,2-dimethylindole and 5-(4-bromophenyl)-2-methylthiophene // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Т. 50, № 7. – С. 932-940.

179. Morris W., Doonan C. J., Yaghi O. M. Postsynthetic Modification of a Metal–Organic Framework for Stabilization of a Hemiaminal and Ammonia Uptake // Inorganic Chemistry. – 2011. – Т. 50, № 15. – С. 6853-6855.

180. de Jong J. J. D., Browne W. R., Walko M., Lucas L. N., Barrett L. J., McGarvey J. J., van Esch J. H., Feringa B. L. Raman scattering and FT-IR spectroscopic studies on dithienylethene switches—towards non-destructive optical readout // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2006. – Т. 4, № 12. – С. 2387-2392.

181. Chakarova K., Strauss I., Mihaylov M., Drenchev N., Hadjiivanov K. Evolution of acid and basic sites in UiO-66 and UiO-66-NH2 metal-organic frameworks: FTIR study by probe molecules // Microporous and Mesoporous Materials. – 2019. – Т. 281. – С. 110-122.

182. Strauss I., Chakarova K., Mundstock A., Mihaylov M., Hadjiivanov K., Guschanski N., Caro J. UiO-66 and UiO-66-NH2 based sensors: Dielectric and FTIR investigations on the effect of CO2 adsorption // Microporous and Mesoporous Materials. – 2020. – Т. 302. – С. 110227.

183. Zheng Y. T., Sato H., Wu P. Y., Jeon H. J., Matsuda R., Kitagawa S. Flexible interlocked porous frameworks allow quantitative photoisomerization in a crystalline solid // Nature Communications. – 2017. – T. 8.

184. Hou I. C.-Y., Berger F., Narita A., Müllen K., Hecht S. Proton-Gated Ring-Closure of a Negative Photochromic Azulene-Based Diarylethene // Angewandte Chemie International Edition. – 2020. – T. 59, № 42. – C. 18532-18536.

185. Kobatake S., Terakawa Y. Acid-induced photochromic system switching of diarylethene derivatives between P- and T-types // Chemical Communications. – 2007.10.1039/B700177K № 17. – C. 1698-1700.

186. Kettemann F., Wuithschick M., Caputo G., Kraehnert R., Pinna N., Rademann K., Polte J. Reliable palladium nanoparticle syntheses in aqueous solution: the importance of understanding precursor chemistry and growth mechanism // Crystengcomm. – 2015. – T. 17, № 8. – C. 1865-1870.

187. Xiao C., Goh T. W., Brashler K., Pei Y., Guo Z., Huang W. In Situ X-ray Absorption Spectroscopy Studies of Kinetic Interaction between Platinum(II) Ions and UiO-66 Series Metal–Organic Frameworks // The Journal of Physical Chemistry B. – 2014. – T. 118, № 49. – C. 14168-14176.

188. Klet R. C., Liu Y., Wang T. C., Hupp J. T., Farha O. K. Evaluation of Brønsted acidity and proton topology in Zr-and Hf-based metal–organic frameworks using potentiometric acid–base titration // Journal of Materials Chemistry A. – 2016. – T. 4, № 4. – C. 1479-1485.

189. Ibrahim A. H., El-Mehalmey W. A., Haikal R. R., Safy M. E. A., Amin M., Shatla H. R., Karakalos S. G., Alkordi M. H. Tuning the Chemical Environment within the UiO-66-NH2 Nanocages for Charge-Dependent Contaminant Uptake and Selectivity // Inorganic Chemistry. – 2019.10.1021/acs.inorgchem.9b01611.

190. Samsonowicz M., Hrynaszkiewicz T., Świsłocka R., Regulska E., Lewandowski W. Experimental and theoretical IR, Raman, NMR spectra of 2-, 3- and 4-aminobenzoic acids // Journal of Molecular Structure. – 2005. – T. 744. – C. 345-352.

191. Yin D., Li C., Ren H., Liu J., Liang C. Gold-Palladium-Alloy-Catalyst Loaded UiO-66-NH2 for Reductive Amination with Nitroarenes Exhibiting High Selectivity // ChemistrySelect. – 2018. – Т. 3, № 18. – С. 5092-5097.

192. Lin S., Reddy D. H. K., Bediako J. K., Song M.-H., Wei W., Kim J.-A., Yun Y.-S. Effective adsorption of Pd (ii), Pt (iv) and Au (iii) by Zr (iv)-based metal–organic frameworks from strongly acidic solutions // Journal of Materials Chemistry A. – 2017. – Т. 5, № 26. – С. 13557-13564.

193. Guo Z., Xiao C., Maligal-Ganesh R. V., Zhou L., Goh T. W., Li X., Tesfagaber D., Thiel A., Huang W. Pt nanoclusters confined within metal–organic framework cavities for chemoselective cinnamaldehyde hydrogenation // ACS Catalysis. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 1340-1348.

194. Bruker Optics, Analyzing the Gas Phase Spectrum of Hydrogen Chloride with FT-IR. – 2019. – URL: https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=15226 (дата обращения: April 27, 2021.

195. SpectraBase Compound ID=CbH6C6DU93b SpectraBase Spectrum ID=7sBDgEUj3s. – 2020. – URL: https://spectrabase.com/spectrum/7sBDgEUj3s (дата обращения: April 27, 2021.

196. Yao T., Sun Z., Li Y., Pan Z., Wei H., Xie Y., Nomura M., Niwa Y., Yan W., Wu Z. Insights into initial kinetic nucleation of gold nanocrystals // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – Т. 132, № 22. – С. 7696-7701.

197. Ma J., Zou Y., Jiang Z., Huang W., Li J., Wu G., Huang Y., Xu H. An in situ XAFS study—the formation mechanism of gold nanoparticles from X-ray-irradiated ionic liquid // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2013. – Т. 15, № 28. – С. 11904-11908.

198. Craciun R., Daniell W., Knözinger H. The effect of CeO2 structure on the activity of supported Pd catalysts used for methane steam reforming // Applied Catalysis A: General. – 2002. – Т. 230, № 1-2. – С. 153-168.

199. Padilla J. M., Del Angel G., Navarrete J. Improved Pd/γ-Al2O3–Ce catalysts for benzene combustion // Catalysis Today. – 2008. – Т. 133-135. – С. 541-547.

200. Yudanov I. V., Sahnoun R., Neyman K. M., Rösch N., Hoffmann J., Schauermann S., Johanek V., Unterhalt H., Rupprechter G., Libuda J. CO adsorption on Pd nanoparticles: Density functional and vibrational spectroscopy studies // The Journal of Physical Chemistry B. – 2003. – Т. 107, № 1. – С. 255-264.

201. Ibrahim A. H., El-Mehalmey W. A., Haikal R. R., Safy M. E. A., Amin M., Shatla H. R., Karakalos S. G., Alkordi M. H. Tuning the Chemical Environment within the UiO-66-NH2 Nanocages for Charge-Dependent Contaminant Uptake and Selectivity // Inorganic Chemistry. – 2019. – Т. 58, № 22. – С. 15078-15087.

202. Klet R. C., Liu Y., Wang T. C., Hupp J. T., Farha O. K. Evaluation of Brønsted acidity and proton topology in Zr- and Hf-based metal-organic frameworks using potentiometric acid-base titration // Journal of Materials Chemistry A. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 1479-1485.

203. Lowry G. V., Hill R. J., Harper S., Rawle A. F., Hendren C. O., Klaessig F., Nobbmann U., Sayre P., Rumble J. Guidance to improve the scientific value of zeta-potential measurements in nanoEHS // Environmental Science: Nano. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 953-965.

204. Butova V. V., Vetlitsyna-Novikova K. S., Pankin I. A., Charykov K. M., Trigub A. L., Soldatov A. V. Microwave synthesis and phase transition in UiO-66/MIL-140A system // Microporous and Mesoporous Materials. – 2020. – Т. 296. – С. 109998.

205. Butova V. V., Burachevskaya O. A., Ozhogin I. V., Borodkin G. S., Starikov A. G., Bordiga S., Damin A., Lillerud K. P., Soldatov A. V. UiO-66 type MOFs with mixed-linkers - 1,4-Benzenedicarboxylate and 1,4-naphthalenedicarboxylate: Effect of the modulator and post-synthetic exchange // Microporous and Mesoporous Materials. – 2020. – Т. 305. – С. 110324.

206. Xu R., Wang Z., Wang M., Qiao Z., Wang J. High nanoparticles loadings mixed matrix membranes via chemical bridging-crosslinking for CO2 separation // Journal of Membrane Science. – 2019. – Т. 573. – С. 455-464.

207. Butova V. V., Bulanova E. A., Polyakov V. A., Guda A. A., Aboraia A. M., Shapovalov V. V., Zahran H. Y., Yahia I. S., Soldatov A. V. The effect of cobalt

content in Zn/Co-ZIF-8 on iodine capping properties // Inorganica Chimica Acta. – 2019. – T. 492. – C. 18-22.

208. Heravi Majid M., Ghavidel M., Mohammadkhani L. Beyond a solvent: triple roles of dimethylformamide in organic chemistry // RSC Advances. – 2018. – T. 8, № 49. – C. 27832-27862.

209. Wang Y., Wang F., Zhang C., Zhang J., Li M., Xu J. Transformylating amine with DMF to formamide over CeO2 catalyst // Chemical Communications. – 2014. – T. 50, № 19. – C. 2438-2441.

210. Chavan S. M., Shearer G. C., Svelle S., Olsbye U., Bonino F., Ethiraj J., Lillerud K. P., Bordiga S. Synthesis and Characterization of Amine-Functionalized Mixed-Ligand Metal-Organic Frameworks of UiO-66 Topology // Inorganic Chemistry. – 2014. – T. 53, № 18. – C. 9509-9515.

211. Shastri A., Das A. K., Krishnakumar S., Singh P. J., Raja Sekhar B. N. Spectroscopy of N,N-dimethylformamide in the VUV and IR regions: Experimental and computational studies // The Journal of Chemical Physics. – 2017. – T. 147, № 22.

212. Takamuku T., Hatomoto Y., Tonegawa J., Tsutsumi Y., Umecky T. A Study of the Solvation Structure of l-Leucine in Alcohol–Water Binary Solvents through Molecular Dynamics Simulations and FTIR and NMR Spectroscopy // ChemPhysChem. – 2015. – T. 16, № 15. – C. 3190-3199.

213. Plevin M. J., Bryce D. L., Boisbouvier J. Direct detection of CH/π interactions in proteins // Nature Chemistry. – 2010. – T. 2, № 6. – C. 466-471.

214. Uemura T., Hiramatsu D., Yoshida K., Isoda S., Kitagawa S. Sol−Gel Synthesis of Low-Dimensional Silica within Coordination Nanochannels // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – T. 130, № 29. – C. 9216-9217.

215. Uemura T., Kadowaki Y., Kim C. R., Fukushima T., Hiramatsu D., Kitagawa S. Incarceration of Nanosized Silica into Porous Coordination Polymers: Preparation, Characterization, and Adsorption Property // Chemistry of Materials. – 2011. – T. 23, № 7. – C. 1736-1741.

216. Xie R., Yang P., Peng S., Cao Y., Yao X., Guo S., Yang W. A phosphorylcholine-based zwitterionic copolymer coated ZIF-8 nanodrug with a long circulation time and charged conversion for enhanced chemotherapy // Journal of Materials Chemistry B. – 2020. – Т. 8, № 28. – С. 6128-6138.

217. Thommes M. Physical Adsorption Characterization of Nanoporous Materials // Chemie Ingenieur Technik. – 2010. – Т. 82, № 7. – С. 1059-1073.

218. Sorribas S., Zornoza B., Téllez C., Coronas J. Ordered mesoporous silica–(ZIF-8) core–shell spheres // Chemical Communications. – 2012. – Т. 48, № 75. – С. 9388-9390.

219. Xing L., Zheng H., Cao Y., Che S. Coordination Polymer Coated Mesoporous Silica Nanoparticles for pH-Responsive Drug Release // Advanced Materials. – 2012. – Т. 24, № 48. – С. 6433-6437.

220. Tang X., Kröger E., Nielsen A., Strelow C., Mews A., Kipp T. Ultrathin and Highly Passivating Silica Shells for Luminescent and Water-Soluble CdSe/CdS Nanorods // Langmuir. – 2017. – Т. 33, № 21. – С. 5253-5260.

221. Yang P., Ando M., Murase N. Highly Luminescent CdSe/CdxZn1–xS Quantum Dots Coated with Thickness-Controlled SiO2 Shell through Silanization // Langmuir. – 2011. – Т. 27, № 15. – С. 9535-9540.

222. Du Y., Yang P., Matras-Postolek K., Wang J., Che Q., Cao Y., Ma Q. Low toxic and highly luminescent CdSe/CdxZn1−xS quantum dots with thin organic SiO2 coating for application in cell imaging // Journal of Nanoparticle Research. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 37.

223. Ovchinnikov O., Aslanov S., Smirnov M., Perepelitsa A., Kondratenko T., Selyukov A., Grevtseva I. Colloidal Ag2S/SiO2 core/shell quantum dots with IR luminescence // Optical Materials Express. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 89-104.

224. Cagel M., Grotz E., Bernabeu E., Moretton M. A., Chiappetta D. A. Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside // Drug Discovery Today. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 270-281.

225. Batrakova E. V., Kabanov A. V. Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers // Journal of Controlled Release. – 2008. – Т. 130, № 2. – С. 98-106.

226. Sonvico F., Dubernet C., Marsaud V., Appel M., Chacun H., Stella B., Renoir M., Colombo P., Couvreur P. Establishment of an in vitro model expressing the folate receptor for the investigation of targeted delivery systems // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2005. – Т. 15, № 6. – С. 407-410.

227. Sousa de Almeida M., Susnik E., Drasler B., Taladriz-Blanco P., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine // Chemical Society Reviews. – 2021. – Т. 50, № 9. – С. 5397-5434.

228. Chen C., Ke J., Zhou X. E., Yi W., Brunzelle J. S., Li J., Yong E.-L., Xu H. E., Melcher K. Structural basis for molecular recognition of folic acid by folate receptors // Nature. – 2013. – Т. 500, № 7463. – С. 486-489.

229. Tsyupka D. V., Mordovina E. A., Sindeeva O. A., Sapelkin A. V., Sukhorukov G. B., Goryacheva I. Y. High-fluorescent product of folic acid photodegradation: Optical properties and cell effect // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2021. – Т. 407. – С. 113045.

230. Low P. S., Henne W. A., Doorneweerd D. D. Discovery and Development of Folic-Acid-Based Receptor Targeting for Imaging and Therapy of Cancer and Inflammatory Diseases // Accounts of Chemical Research. – 2008. – Т. 41, № 1. – С. 120-129.