

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 544.774.4+546.655+546.72+547.853.7

Поступила в редакцию 28.04.2017
Received 28.04.2017

А. Н. Еремін, **Ж. В. Игнатович**, **Х. А. Новик**, **Е. В. Логвинович**,
А. В. Абакшонок, **Е. В. Королева**, **В. Е. Агабеков**

Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**АССОЦИАТЫ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА, ОКСИДА ЦЕРИЯ
И КОМПОЗИТА $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ С ХИМЕРНЫМИ АМИДАМИ,
СОДЕРЖАЩИМИ ФРАГМЕНТЫ ИМАТИНИБА И ПЕМЕТРЕКСЕДА**

Аннотация. Получены ассоциаты наночастиц (НЧ) магнетита, церия и их композита – $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ с новыми амидами, содержащими фрагменты ингибиторов протеинкиназ и гистондеацетилаз. Неорганические частицы формировали в присутствии амидов, объединяя в одном процессе получение наноносителя и его функционализацию. Гидродинамический диаметр ассоциатов в 40-кратно разведенном золе увеличивается в ряду $(\text{CeO}_2)\text{C}2 < (\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C}2 < (\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2)\text{C}2$. В водном растворе 0,05 н HCl, 155 мМ NaCl, имитирующем желудочный сок, время полупревращения агломератов магнетита и ассоциата $(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C}2$ составляет 415 и 140 мин соответственно.

Ключевые слова: наночастицы, диоксид церия, магнетит, композит $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$, синтез, производные 2-арил-аминопиримидина

Для цитирования. Ассоциаты наночастиц магнетита, оксида церия и композита $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ с химерными амидами, содержащими фрагменты иматиниба и пеметрекседа / А. Н. Еремін [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 7–15.

A. N. Eryomin, **Zh. V. Ihnatovich**, **Ch. A. Novik**, **E. V. Logvinovich**,
A. V. Abakshonok, **E. V. Koroleva**, **V. E. Agabekov**

Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**ASSOCIATES OF MAGNETITE, CERIA AND $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ NANOPARTICLE COMPOSITE WITH THE
CHIMERIC AMIDES CONTAINING FRAGMENTS OF IMATINIB AND PEMETREXED**

Abstract. Associates of nanoparticles (NP) of magnetite, ceria and their composite – $\text{Fe}_3\text{O}_4 / \text{CeO}_2$ – with new amides containing fragments of inhibitors of protein kinase and histone deacetylases have been obtained. Inorganic particles were formed in the presence of amides, with the one-step preparation of nanocarrier and its functionalization. In the 40-fold dilute sol, the hydrodynamic diameter of the associates increases in the series $(\text{CeO}_2)\text{C}2 < (\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C}2 < (\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2)\text{C}2$. In an aqueous solution of 0.05 N HCl, 155 mM NaCl, simulating gastric juice, the half-time of the agglomeration of magnetite and associate of $(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C}2$ is 415 and 140 minutes, respectively.

Keywords: nanoparticles, cerium dioxide, magnetite, synthesis, composite $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$, derivatives of 2-arylaminoypyrimidines

For citation. Eryomin A. N., Ihnatovich Zh. V., Novik Ch. A., Logvinovich E. V., Abakshonok A. V., Koroleva E. V., Agabekov V. E. Associates of magnetite, ceria and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ nanoparticle composite with the chimeric amides containing fragments of imatinib and pemetrexed. *Vesti Natsyional'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 7–15 (In Russian).

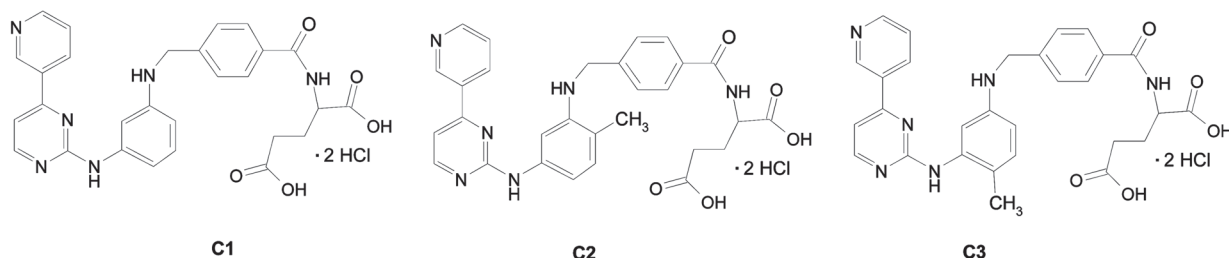
Введение. Успехи химиотерапии онкологических заболеваний последних десятилетий связаны с использованием низкомолекулярных органических соединений в качестве ингибиторов ферментов неконтролируемого опухолевого роста [1]. Современная концепция разработки соединений, воздействующих на участвующие в канцерогенезе ферменты, заключается в синтезе химерных молекул, включающих фрагменты с разной фармакологической активностью.

Однако серьезным препятствием для эффективной химиотерапии остается высокая токсичность противоопухолевых веществ, поэтому разработка новых методов их доставки в клетки-мишени является актуальной задачей. Один из интенсивно развивающихся методов доставки лекарств в клетки-мишени – это использование малотоксичных наночастиц (НЧ), способных связывать биоактивные вещества, защитить их от энзиматической и иммунной деградации на пути к мишени, тем самым повышая их терапевтическую эффективность. Кроме того, наночастица обеспечивает постепенное высвобождение и более продолжительное действие лекарственного вещества, увеличение его биодоступности и стабильности в водной среде, уменьшение токсичности, что позволяет снизить дозу препарата и неспецифическое негативное воздействие на организм [2–4].

Цель исследования – получение ассоциатов частиц церия магнетита и их композита $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ с химерными амидами и характеристика их гидродинамических свойств.

Наночастицы оксидов железа и церия являются перспективными наночастицами биоактивных соединений. НЧ железа подавляют рост опухолей, активируя макрофаги, которые атакуют и уничтожают опухолевые клетки; применение цериевых частиц определяется их участием в инактивации активных форм кислорода [5, 6]. Оксидные НЧ имеют гидроксил-насыщенную поверхность, обеспечивающую эффективную хемосорбцию органических соединений [7]. Преимуществом магнитных НЧ и их композитов является способность при магнитном воздействии перемещать и накапливать в целевом органе лекарственные препараты, иммобилизованные на их поверхности [2].

Нами синтезированы новые амиды 2-ариламинопиримидина, содержащие фармакофорные фрагменты ингибитора BCR-ABL тирозинкиназы (иматиниба) и фолатзависимых ферментов биосинтеза нуклеотидов (пеметрекседа): дигидрохлориды 2-{4-[(3-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино)фениламино)-метил]бензамидо}пентандиовой кислоты (**C1**), 2-{4-[(2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино)фениламино)метил]бензамидо}пентандиовой кислоты (**C2**), 2-{4-[(4-метил-3-(4-(пиридин-3-ил)-пиридин-2-иламино)фениламино)метил]бензамидо}пентандиовой кислоты (**C3**) [8]:



Материалы и методы исследования. Синтез производных 2-ариламинопиримидина описан нами ранее [8]. Спектры поглощения регистрировали на спектрофлуориметре CM 2203 («SOLAR», Беларусь). Z-потенциал и гидродинамический диаметр частиц определяли с помощью анализатора Zetasizer Nano ZS («Malvern Instruments», Великобритания). Размер и форму частиц оценивали методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) («JEM/100SX», Япония).

Ассоциаты цериевых частиц с соединениями C1–C3. При перемешивании на магнитной мешалке и охлаждении в ледяной бане смешивали 199,3 мкл диметилсульфоксида (ДМСО; «Реахим», Россия), 30,7 мкл 30 мМ производного 2-ариламинопиримидина **C1–C3**, 1,49 мл дистиллированной воды, 230 мкл 150 мМ $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ («Fluka», Франция). В полученный раствор вносили 344 мкл 25 %-ного аммиака, золь выдерживали 5 мин и обрабатывали ультразвуком (УЗ) (Elmasonic S 30 H, Германия) в течение 3 ч в условиях увеличения температуры среды от 25 до 65 °С. Затем золь центрифугировали 10 мин при 10000 об/мин (Allegra 64R, США), супернатант удаляли, а осадок промывали этанолом, дистиллированной водой и диспергировали в последней. Полученные золи хранили при ~ 6 °С.

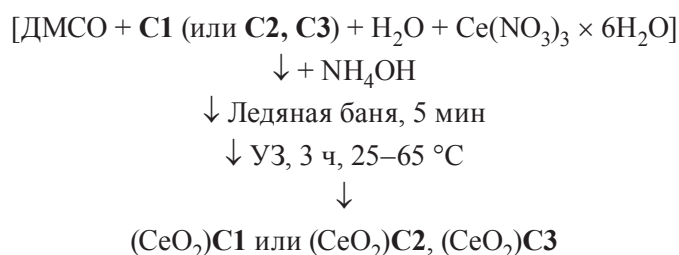
Ассоциат НЧ магнетита с соединением C2. Готовили два охлажденных раствора: первый содержал 0,04 Н НСl, 150 мМ $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ («Реахим», Россия) и 300 мМ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ («Alfa Aesar», Германия), а второй – 11,1 об. % ДМСО, 0,44 мМ **C2** в ДМСО и 2,22 М NH_4OH . К 2,25 мл рас-

твору 2 добавляли 0,25 мл раствора 1 и полученный золь обрабатывали УЗ в течение 3 ч при повышении температуры среды от 10 до 61 °С. Золь центрифугировали 10 мин при 5000 об/мин, осадок промывали 2 раза этанолом и диспергировали в дистиллированной воде. Золь хранили при ~ 6 °С.

Ассоциат соединения C2 с композитом Fe_3O_4/CeO_2 . Готовили три охлажденных раствора. Первый содержал 1,20 мл 0,1 н HCl, 0,90 мл 0,5 М $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ и 0,90 мл 1,0 М $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, второй – 66,6 мкл дистиллированной воды и 58,4 мкл 150 мМ $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, третий – 0,26 мл ДМСО, 40 мкл 30 мМ соединения C2 в ДМСО, 449 мкл 25 %-ного аммиака и 1,50 мл дистиллированной воды. К 125 мкл раствора 2 добавляли 250 мкл раствора 1 и 1,87 мл раствора 3 и интенсивно перемешали. Полученный золь обрабатывали УЗ 3 ч при постепенном росте температуры от 5 до 63 °С. Концентрации компонентов составили 0,004 н HCl, 15,0 мМ $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, 30,0 мМ $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, 3,5 мМ $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, 10 об. % ДМСО, 0,4 мМ C2, 2,0 М NH_4OH .

«Каталазную» активность частиц определяли в водном растворе 1,0 мМ H_2O_2 . За расходом H_2O_2 следили по изменению интенсивности полосы поглощения при длине волны 240 нм.

Результаты и их обсуждение. Ассоциаты цериевых частиц с соединениями C1, C2 и C3 получены по схеме:



Известно, что при осаждении аммиаком получают сферические нанокристаллы размером 4–5 нм преимущественно четырехвалентного оксида церия, содержащего также Ce_2O_3 и кислородные вакансии [9]. В случае синтеза по схеме, приведенной выше, в отсутствие производных 2-ариламинопиримидина образуются вытянутые цериевые частицы размером 5–6 нм (рис. 1, а), которые на подложке склонны к латеральному взаимодействию, а в водном растворе формируют агрегаты. Образование цериевых частиц в присутствии производного 2-ариламинопиримидина позволяет одновременно получать наноноситель и функционализировать его низкомолекулярным органическим соединением. По-видимому, молекулы соединений C1, C2 и C3 связываются с зародышевыми частицами уже на стадии нуклеации и в последующем эффективно влияют как на рост зародышей новой фазы, так и их агрегацию в водном микроокружении. Метод динамического рассеяния света является наиболее подходящим для характеристики образующихся частиц, так как при использовании анализатора Zetasizer Nano ZS можно определять эффективный гидродинамический радиус частиц в жидких средах в диапазоне от 0,3 нм до 10 мкм не только в разбавленных, но и в концентрированных (до 40 об./мас.%) золях.

В водной среде все образцы золь полидисперсны и содержат от одной до трех фракций частиц, отличающихся максимумом динамического светорассеяния. В 40-кратно разведенном золе максимально рассеивают свет цериевые частицы диаметром 760 нм, а в случае ассоциатов: $(CeO_2)C1$ – 670 нм, $(CeO_2)C2$ – 900 нм и $(CeO_2)C3$ – 720 нм. При 100-кратном разведении агрегаты цериевых частиц и ассоциата $(CeO_2)C1$ практически не разрушаются (630 и 650 нм соответственно). В этих условиях только у $(CeO_2)C2$ диаметр агрегатов уменьшается в 1,9 раза и максимальное рассеяние света характерно для частиц размером 480 нм (табл. 1). Следует отметить, что ζ -потенциал цериевых частиц больше, чем их ассоциатов в 3,6–5,0 раза. Кроме того, при разведении золя цериевые частицы теряют потенциалопределяющие ионы, в то время как для ассоциатов это не характерно, так как их ζ -потенциал увеличивается (табл. 1).

Исходный цериевый золь содержит максимальное количество частиц с наименьшим гидродинамическим диаметром (рис. 2) – 90 нм (17,2 %), но имеется некоторое количество частиц большего размера – 220 нм (5,3 %). В золях ассоциатов в наибольшем количестве представлены частицы с диаметром 120 нм (17,2–19,1 %). Разведение всех золь сопровождается ростом степени

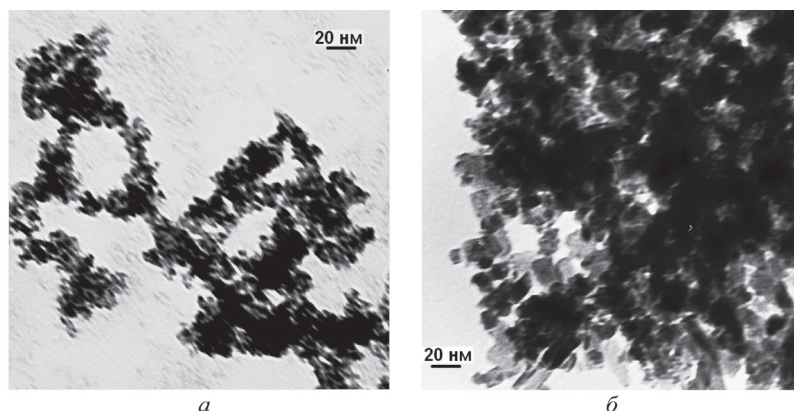


Рис. 1. ПЭМ изображения частиц диоксида церия (а) и НЧ магнетита (б); $\times 100000$ раз; окно сканирования 264×264 нм
 Fig. 1. TEM images of ceria particles (a) and magnetite NPs (b). The magnification: 100,000 times. Scan window: 264×264 nm

агломерации частиц. При 40-кратном разведении в максимальном количестве содержатся ассоциаты $(\text{CeO}_2)\text{C3}$ и $(\text{CeO}_2)\text{C1}$ с диаметром 615 нм (27,5 и 27,1 % соответственно), в случае немодифицированных цериевых частиц – частицы с диаметром 710 нм (26,2 %) и в случае $(\text{CeO}_2)\text{C2}$ – частицы с диаметром 825 нм (29,2 %) (рис. 2). Однако при большем разведении золь (в 100 раз) наблюдается разрушение агломератов цериевых частиц (рис. 2, а, кривая 3), $(\text{CeO}_2)\text{C2}$ (рис. 2, в, кривая 3) и $(\text{CeO}_2)\text{C3}$ (рис. 2, з, кривая 3). Практически не разрушаются ассоциаты $(\text{CeO}_2)\text{C1}$ (рис. 2, б, кривая 3).

Таблица 1. Гидродинамические характеристики образцов в золе, разведенном дистиллированной водой
 Table 1. Hydrodynamic characteristics of the samples in the sol, diluted in distilled water

Образец	Разведение	Диаметр частиц, нм	Индекс Pdl	ζ -потенциал, мВ
CeO_2	40	750	0,23	27,6
	100	630	0,28	14,4
$(\text{CeO}_2)\text{C1}$	40	660	0,24	5,5
	100	650	0,22	8,3
$(\text{CeO}_2)\text{C2}$	40	900	0,23	7,7
	100	480	0,33	9,1
$(\text{CeO}_2)\text{C3}$	40	720	0,27	5,8
	100	550	0,30	11,6
Fe_3O_4	40	1420	0,06	4,9
	100	620		-7,7
$(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C2}$	40	1580	0,24	-0,1
	100	1220	0,28	-4,1
* $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$	40	1820	0,19	-9,8
	100	1340	0,07	-9,1
* $(\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2)\text{C2}$	40	2110	0,30	-15,8
	100	1320	0,20	-17,1

* Золь частиц в среде их формирования.

Таким образом, в ходе синтеза цериевые частицы связывают соединения **C1**, **C2** и **C3**, что сопровождается увеличением в 1,3 раза гидродинамического диаметра их агломератов. Имобилизация соединений **C1–C3** на цериевых частицах приводит к существенному уменьшению ζ -потенциала. При разведении золя в 40 раз увеличивается степень агломерации как нефункционализированных цериевых частиц, так и их ассоциатов, среди которых наибольший гидродинамический диаметр имеет $(\text{CeO}_2)\text{C2}$. В дальнейших экспериментах для получения ассоциатов с НЧ магнетита и композита, включающего цериевую и магнетитовую компоненты, использовали соединение **C2**.

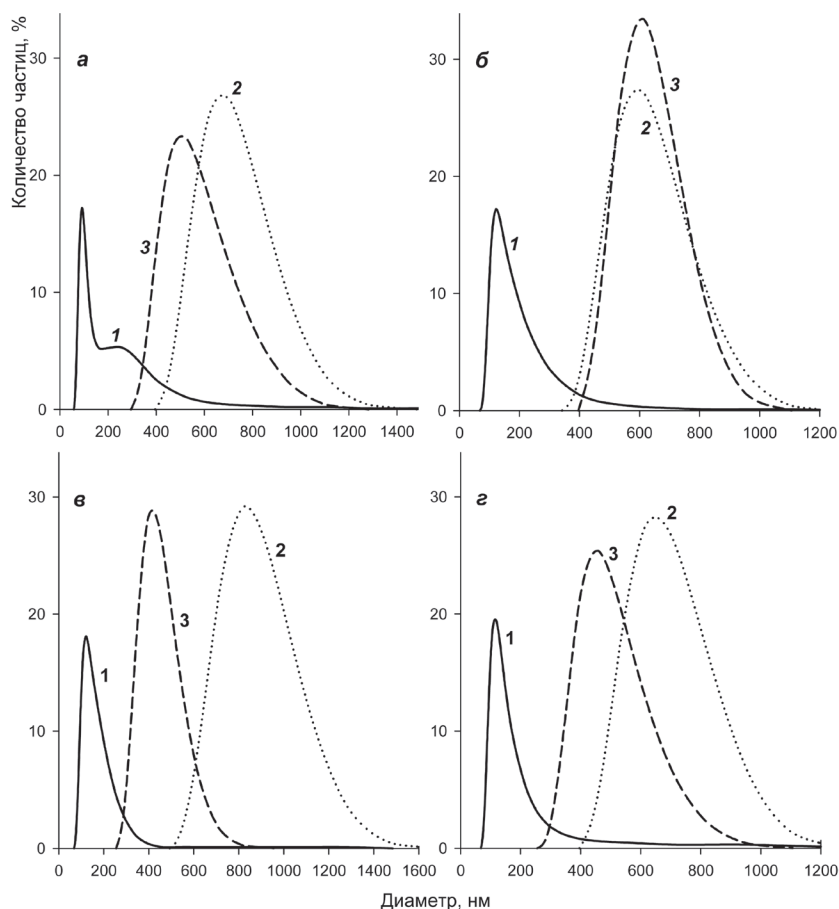
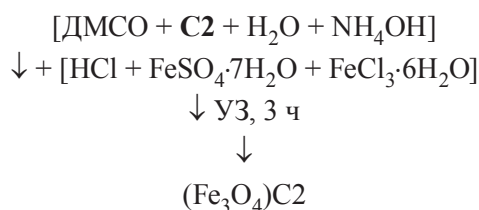


Рис. 2. Зависимость количества частиц CeO_2 (а), $(\text{CeO}_2)\text{C1}$ (б), $(\text{CeO}_2)\text{C2}$ (в) и $(\text{CeO}_2)\text{C3}$ (г) от их гидродинамического диаметра в концентрированном золе (1) и разведенном дистиллированной водой в 40 (2) и 100 (3) раз

Fig. 2. Size distribution of CeO_2 (a), $(\text{CeO}_2)\text{C1}$ (б), $(\text{CeO}_2)\text{C2}$ (в) and $(\text{CeO}_2)\text{C3}$ (г) particles by their hydrodynamic diameter in the initial sol (1) and in a sol, diluted with distilled water in 40 (2) and 100 (3) times

Ассоциат НЧ магнетита с соединением **C2** получали по схеме:



Золь магнетита, полученный в отсутствие соединения **C2**, содержит частицы размером 7–8 нм (рис. 1, б). Ассоциат $(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C2}$ осаждается в поле постоянного магнита (~85 мТл) в 1,3 раза быстрее, чем частицы магнетита, что указывает на их большую агломерацию. После очистки как магнетит, так и ассоциат $(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C2}$ осаждаются быстрее, чем в среде их получения. Следовательно, в ходе очистки увеличивается степень агломерации частиц.

Золи как магнетита, так и $(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C2}$ являются полидисперсными (рис. 3, а, б, кривая 1). Степень полидисперсности существенно уменьшается при разведении золя. В 40-кратно разведенном золе магнетита частицы с гидродинамическим диаметром 1420 нм отличаются максимальным динамическим рассеянием света, а в случае ассоциата – 1580 нм (рис. 3, а, б, кривая 2). При 100-кратном разведении агломераты магнетита разрушаются и образуется практически монодисперсный золь, в котором максимальное рассеяние характерно для частиц с диаметром 620 нм (рис. 3, а, кривая 3). В то же время для агломератов ассоциата $(\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C2}$ не наблюдается выраженной зависимости динамического светорассеяния от степени разведения золя, и их максимальное рассеяние остается таким же, как и при 40-кратном разведении (рис. 3, б, кривая 3).

В исходном золе магнетита преобладает фракция, содержащая частицы диаметром 290 нм (23,0 %) (рис. 3 в, кривая 1), а в золе ассоциата (Fe_3O_4)C2 – диаметром 190 нм (12,8 %) (рис. 3, з, кривая 1). При 40-кратном разведении золь магнетита содержит наибольшее количество частиц с диаметром 1280 нм (29,6 %) (рис. 3, в, кривая 2), а (Fe_3O_4)C2 – 1100 нм (13,1 %) (рис. 3, з, кривая 2). При еще большем разведении агломераты магнетита разрушаются, и его золь становится практически монодисперсным с максимальным количеством частиц диаметром 615 нм (31,9 %) (рис. 3, в, кривая 3). Степень полидисперсности (Fe_3O_4)C2 также уменьшается, однако частицы, составляющие максимальную долю (25,4 %), имеют такой же размер (1100 нм), что и при 40-кратном разведении (рис. 3, з, кривая 3). Следовательно, агломераты магнетита более чувствительны к изменению концентрации золя, чем ассоциат (Fe_3O_4)C2.

Согласно биполярной хелатирующей модели, предложенной для связывания замещенной бензиламинофенилсульфоновой кислоты с магнетитом, ассоциация осуществляется путем образования водородных связей за счет SO_3H группы и атомов водорода гетероциклического заместителя, при этом связанные с магнетитом молекулы теряют свободу вращения и связаны с поверхностью частиц [10]. По-видимому, соединение C2 связывается с НЧ магнетита также путем образования водородных связей с карбокси- и аминогруппами.

Установлено, что водный раствор 0,05 н HCl, 155 мМ NaCl, имитирующий желудочный сок, разрушает агломераты как магнетита, так и ассоциата (Fe_3O_4)C2 (табл. 2). Вначале скорость процесса на порядок выше, чем в последующее время. Однако продолжительность начального периода не превышает 5 мин. Далее ассоциат разрушается в ~3 раза быстрее, чем агломераты НЧ магнетита. Время полупревращения агломератов магнетита составляет 415 мин, а ассоциата – 140 мин.

Таблица 2. Кинетические характеристики действия кислого солевого раствора на магнетит и ассоциат $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{C}_2$ и разложение H_2O_2 в их присутствии

Table 2. Kinetic characteristics of the acidic saline solution effect on magnetite and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{C}_2$ associate, as well as on the decomposition of H_2O_2 in their presence

Образец	0,05 н HCl + 155 мМ NaCl		1,0 мМ H_2O_2	
	$k_{\text{зф}}^1 \times 10^2, \text{мин}^{-1}$	$k_{\text{зф}}^2 \times 10^3, \text{мин}^{-1}$	$v^1 \times 10^4, \text{моль/л мин}$	$v^2 \times 10^5, \text{моль/л мин}$
Fe_3O_4	1,06	1,67	2,76	4,36
(Fe_3O_4)C2	4,80	4,96	1,74	2,47

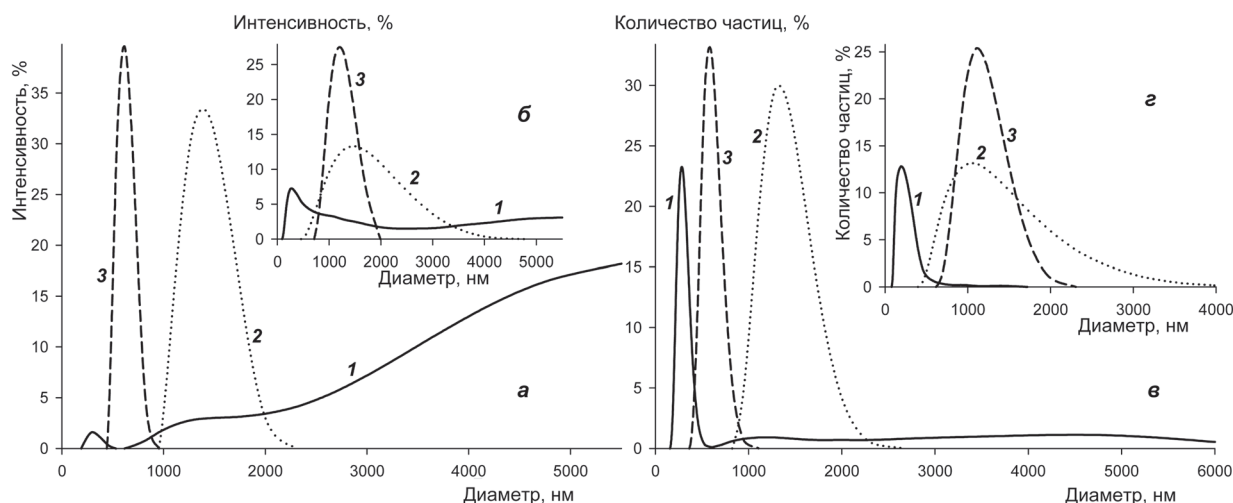
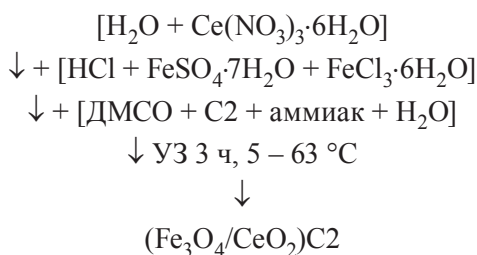


Рис. 3. Зависимость интенсивности рассеяния (а, б) и количества частиц (в, г) Fe_3O_4 (а, в) и $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{C}_2$ (б, г) от их гидродинамического диаметра в концентрированном золе (1) и разведенном дистиллированной водой в 40 (2) и 100 (3) раз

Fig. 3. Dependence of the dynamic scattering intensity (а, б) and the distribution of particles (в, г) of Fe_3O_4 (а, в) and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{C}_2$ (б, г) on their hydrodynamic diameter in the initial sol (1) and in a sol, diluted with distilled water in 40 (2) and 100 (3) times

Известно, что в среде, содержащей H_2O_2 и НЧ магнетита, образуются сильные окислители ($\cdot OH$, $HO_2\cdot$, $Fe(IV)$) как при щелочном, так и нейтральном pH [11–13]. После внесения $(Fe_3O_4)C2$ в водный раствор 1,0 мМ H_2O_2 сначала наблюдается увеличение интенсивности поглощения при 240 нм, отражающее сольбилизационную активность H_2O_2 , затем преобладает разложение H_2O_2 , о чем свидетельствует уменьшение интенсивности поглощения при 240 нм. Агломераты НЧ магнетита разлагают H_2O_2 в 1,6–1,8 раз быстрее, чем ассоциат $(Fe_3O_4)C2$ (табл. 2).

Сравнение скоростей разложения 1,0 мМ H_2O_2 в присутствии магнетита и композита Fe_3O_4/CeO_2 , полученного при разных концентрациях $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, показало, что процесс разложения практически полностью ингибируется, если композит формировать в среде, содержащей 3,5 мМ $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. Поэтому для образования композита и последующего одновременного получения из него ассоциата с соединением **C2** использовался $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ в этой концентрации:



Полидисперсность ассоциата $(Fe_3O_4/CeO_2)C2$ выше, чем композита (рис. 4, а, зависимости 3, 4 и 1, 2). В золе Fe_3O_4/CeO_2 при 40-кратном разведении максимумом рассеяния света обладают частицы с гидродинамическим диаметром 1820 нм, а в случае ассоциата $(Fe_3O_4/CeO_2)C2$ – частицы с гидродинамическим диаметром 2110 и >5560 нм. При 100-кратном разведении двух образцов максимально рассеивают свет частицы близкого диаметра – 1340 и 1320 нм соответственно, но индекс их полидисперсности существенно различается: Fe_3O_4/CeO_2 – 0,07, а $(Fe_3O_4/CeO_2)C2$ – 0,20.

В золях композита и ассоциата, разведенных в 40 раз, в наибольшем количестве представлены агломераты с диаметром соответственно 1720 (27,8 %) и 1990 (23,8 %) нм. При большем разведении этих зольев диаметр агломератов уменьшается (рис. 4, б, кривая 2 и 4).

Можно предположить, что производные 2-ариламинопиримидина, находясь в среде соосаждения солей церия и железа, участвуют в процессе образования цериевых частиц, магнетита и их композита Fe_3O_4/CeO_2 . Согласно модели Ла Мера, процесс формирования нанокристаллов включает две основные стадии: образование зародышей и их диффузионный рост [14]. В водной среде, содержащей соли церия и железа, производные 2-ариламинопиримидина плохо растворимы и, скорее

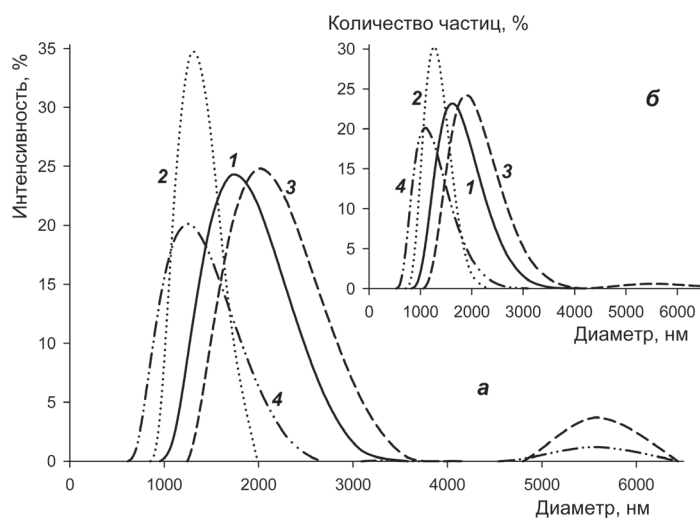


Рис. 4. Зависимость интенсивности рассеяния света (а) и количества частиц (б) Fe_3O_4/CeO_2 (1, 2) и $(Fe_3O_4/CeO_2)C2$ (3, 4) от их гидродинамического диаметра в золе, разведенном дистиллированной водой в 40 (а) и 100 (б) раз

Fig. 4. Dependence of the dynamic light scattering intensity (a) and the distribution of particles (b) of Fe_3O_4/CeO_2 (1, 2) and $(Fe_3O_4/CeO_2)C2$ (3, 4) on their hydrodynamic diameter in the sol diluted in distilled water to 40 (a) and 100 (b) times

всего, находятся в виде агломератов. По-видимому, эти агломераты обуславливают гетерогенную нуклеацию в первой стадии фазового перехода и являются основой для образования зародышей неорганических частиц. Вследствие диффузии прекурсоров к поверхности первичных зародышей частиц обеспечивается их рост, который зависит от наличия связанных с поверхностью частиц производных 2-ариламинопиримидина. В водном окружении растущие зародыши объединяются в агломераты большего диаметра, которые содержат молекулы производных 2-ариламинопиримидина как внутри агломератов, так и на их поверхности. В водной среде агломерируют как свободные наночастицы, так и их ассоциаты с соединениями С1–С3. Ассоциация соединения С2 с частицами сопровождается сдвигом максимума рассеяния света в сторону агломератов большего гидродинамического диаметра: $\text{CeO}_2 < (\text{CeO}_2)\text{C2} < \text{Fe}_3\text{O}_4 < (\text{Fe}_3\text{O}_4)\text{C2} < \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2 < (\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2)\text{C2}$. Агломераты магнетита в 1,6–1,8 раза быстрее разлагают H_2O_2 и в 3 раза более устойчивы к разрушению в кислом солевом растворе, имитирующем желудочный сок, чем частицы ассоциата. В то же время НЧ магнетита, модифицированные церием, неактивны в реакции Фентона.

Закключение. Таким образом, церий- и магнетитсодержащие частицы можно формировать в присутствии производных 2-ариламинопиримидина, объединяя в одном процессе получение наночастицы и его функционализацию. В водной среде модифицированные частицы агломерируют, а в кислом растворе агломераты постепенно разрушаются, при этом производные 2-ариламинопиримидина, скорее всего, остаются связанными с частицами, так как отличаются низкой растворимостью в водной среде и имеют большее сродство к лиофобному наночастице, чем к водному окружению.

Список использованных источников

1. Производные 2-аминопиримидина как ингибиторы киназ. Молекулярный дизайн, синтез и биологическая активность / Е. В. Королева [и др.] // Журн. орган. химии. – 2016. – Vol. 52, № 2. – С. 159–196.
2. Першина, А. Г. Использование магнитных наночастиц в биомедицине / А. Г. Першина, А. Э. Сазонов, И. В. Мильто // Бюллетень сибир. медицины. – 2008. – № 2. – С. 70–77.
3. Xie, J. Nanoparticle-based theranostic agents / J. Xie, S. Lee, X. Chen // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2010. – Vol. 62. – P. 1064–1079.
4. Nanoparticle Drug Delivery Systems: Recent Patents and Applications in Nanomedicine / P. Martins [et al.] // *Recent Patents on Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 1–14.
5. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues / S. Zanganeh [et al.] // *Nature nanotechnology*. – 2016. – Vol. 11. – P. 986–994.
6. Наноматериалы на основе диоксида церия: свойства и перспективы использования в биологии и медицине / А. Б. Щербаков [и др.] // *Биотехнология*. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 9–28.
7. Pang, S. C. Redox equilibria of iron oxides in aqueous-based magnetite dispersions: Effect of pH and redox potential / S. C. Pang, S.F. Chin, M. A. Anderson // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2007. – Vol. 311, N 1. – P. 94–101.
8. Игнатович, Ж. В. Синтез функционализированных амидов 2-ариламинопиримидинового ряда / Ж. В. Игнатович, Е. В. Королева // Журн. орган. химии. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 255–260.
9. Renuka, N. K. Structural characteristics of quantum-size ceria nano particles synthesized via simple ammonia precipitation / N. K. Renuka // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2012. – Vol. 513. – P. 230–235.
10. Resolving the Structure of Ligands Bound to the Surface of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles by High-Resolution Magic-Angle Spinning NMR Spectroscopy / L. Polito [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, N 38. – P. 12712–12724. doi: 10.1021/ja802479n.
11. A Silica-Supported Iron Oxide Catalyst Capable of Activating Hydrogen Peroxide at Neutral pH Values / A. L.-T. Pham [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2009. – Vol. 43, N. 23. – P. 8930–8935.
12. Xu, L. Fenton-like degradation of 2,4-dichlorophenol using Fe_3O_4 magnetic nanoparticles / L. Xu, J. Wang // *Applied Catalysis B: Environmental*. – 2012. – Vol. 123–124. – P. 117–126.
13. Xu, L. Magnetic Nanoscaled $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CeO}_2$ Composite as an Efficient Fenton-Like Heterogeneous Catalyst for Degradation of 4-chlorophenol / L. Xu, J. Wang // *Environ. Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 46, N. 18. – P. 10145–10153.
14. La Mer, V. K. Nucleation in phase transitions / V. K. Lamer // *Ind. Eng. Chem.* – 1952. – Vol. 44, N. 6. – P. 1270–1277.

References

1. Koroleva E. V., Ignatovich Zh. I., Sinyutich Yu. V., Gusak K. N. Aminopyrimidine derivatives as protein kinases inhibitors. Molecular design, synthesis, and biologic activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2016, Vol. 52, no. 2, pp. 139–177. Doi: 10.1134/s1070428016020019
2. Pershina A. G., Sazonov A. E., Milto I. V. The use of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Bulleten Sibirskoi mediciny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, no. 2, pp. 70–77 (in Russian).

3. Xie J., Lee S., Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, vol. 62, pp. 1064–1079. Doi: 10.1016/j.addr.2010.07.009

4. Martins P., Rosa D., Fernandes A. R., Baptista P. V. Nanoparticle Drug Delivery Systems: Recent Patents and Applications in Nanomedicine. *Recent Patents on Nanomedicine*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 1–14. Doi: 10.2174/1877912304666140304000133

5. Zanganeh S., Hutter G., Spitler R., Lenkov O., Mahmoudi M., Shaw A., Pajarinen J. S., Nejadnik H., Goodman S., Moseley M., Coussens L. M., Daldrop-Link H. E. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nature nanotechnology*, 2016, vol. 11, pp. 986–994. Doi: 10.1038/nano.2016.168

6. Shcherbakov A. B., Zhlobak N. M., Ivanov V. K., Tretyakov Yu. D., Spivak N. Ya. Nanomaterials based on cerium dioxide: properties and prospects of use in biology and medicine. *Biotehnologia=Biotechnology*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 9–28 (in Russian).

7. Pang S. C., Chin S. F., Anderson M. A. Redox equilibria of iron oxides in aqueous-based magnetite dispersions: Effect of pH and redox potential. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2007, vol. 311, no. 1, pp. 94–101. Doi: 10.1016/j.jcis.2007.02.058

8. Ignatovich Zh. I., Koroleva E. V. Synthesis of Functionalized Amides of 2-(Arylamino)pyrimidine Series. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 255–257. Doi: 10.1134/s1070428017020191

9. Renuka N. K. Structural characteristics of quantum-size ceria nano particles synthesized via simple ammonia precipitation. *Journal of Alloys and Compounds*, 2012, vol. 513, pp. 230–235. Doi: 10.1016/j.jallcom.2011.10.027

10. Polito L., Colombo M., Monti D., Melato S., Caneva E., Prosperi D. Resolving the Structure of Ligands Bound to the Surface of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles by High-Resolution Magic-Angle Spinning NMR Spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, vol. 130, no. 38, pp. 12712–12724. Doi: 10.1021/ja802479n

11. Pham A. L.-T., Lee C., Doyle F. M., Sedlak D. L. A Silica-Supported Iron Oxide Catalyst Capable of Activating Hydrogen Peroxide at Neutral pH Values. *Environmental Science & Technology*, 2009, vol. 43, no. 23, pp. 8930–8935. Doi: 10.1021/es902296k

12. Xu L., Wang J. Fenton-like degradation of 2,4-dichlorophenol using Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2012, vol. 123–124, pp. 117–126. Doi: 10.1016/j.apcatb.2012.04.028

13. Xu L., Wang J. Magnetic Nanoscaled Fe₃O₄/CeO₂ Composite as an Efficient Fenton-Like Heterogeneous Catalyst for Degradation of 4-chlorophenol. *Environmental Science & Technology*, 2012, vol. 46, no. 18, pp. 10145–10153. Doi: 10.1021/es300303f

14. La Mer V. K. Nucleation in phase transitions. *Industrial & Engineering Chemistry*, 1952, vol. 44, no. 6, pp. 1270–1277. Doi: 10.1021/ie50510a027

Информация об авторах

Еремин Александр Николаевич – д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yan47@mail.ru

Игнатович Жанна Владимировна – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ignatovichz@inbox.ru

Новик Христина Андреевна – мл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: novik.xristina@mail.ru

Логвинович Екатерина Викторовна – мл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: katushkamail@mail.ru

Абакшинок Анна Владимировна – магистр биол. наук, мл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nura2007@tut.by

Королёва Елена Вадимовна – д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: evk@ichnm.basnet.by

Агабеков Владимир Енокович – академик, д-р хим. наук, профессор, директор института, Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ichnm@ichnm.basnet.by

Information about the authors

Alexander N. Eryomin – D. Sc. (Chemistry), Chief researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yan47@mail.ru

Zhanna V. Ignatovich – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ignatovichz@inbox.ru

Khristina A. Novik – Junior researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: novik.xristina@mail.ru

Ekaterina V. Logvinovich – Junior researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: katushkamail@mail.ru

Anna V. Abakshonok – M. Sc. (Biological), Junior researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nura2007@tut.by

Elena V. Koroleva – D. Sc. (Chemistry), Chief researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: evk@ichnm.basnet.by

Vladimir E. Agabekov – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director of the Institute, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ichnm@ichnm.basnet.by