

На правах рукописи

ИСУПОВА Залина Юрьевна

**ВОДОРАСТВОРИМЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ АКРИЛАТНЫХ
ПОЛИГУАНИДИНОВ И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.06 – высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук**

Нальчик – 2018

Работа выполнена на кафедре органической химии и высокомолекулярных соединений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

Научный руководитель: **Хаширова Светлана Юрьевна**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зайцев Сергей Дмитриевич**
доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ), заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений и коллоидной химии

Чашин Иван Сергеевич
кандидат физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН), научный сотрудник лаборатории физической химии полимеров

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева)**

Защита диссертации состоится «15» ноября 2018 г. в 13.00 на заседании Диссертационного совета Д 212.076.09 при ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» по адресу: 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173, ауд. № 203 Главного корпуса.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова» по ссылке www.kbsu.ru

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173, КБГУ, ученому секретарю диссертационного совета Д 212.076.09 (e-mail: i_dolbin@mail.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

И.В. Долбин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Одной из приоритетных задач современных направлений развития химии полимеров является направленный синтез функциональных полимерных металлокомплексов с заданными физико-химическими и биологическими свойствами. Интерес к металлополимерным соединениям обусловлен не только развитием новых фундаментальных направлений в химии полимеров и смежных науках, но и возможностью их использования в новейших технологиях. Использование гуанидинсодержащих полимеров и композитов на их основе в качестве матрицы для синтеза металлсодержащих макромолекулярных комплексов вызывает особый интерес, так как их высокая биологическая активность, нетоксичность, водорастворимость, наличие активных функциональных групп открывает большие возможности для получения разнообразных по структурно-функциональной организации полимерных металлокомплексов. Несмотря на имеющийся на сегодняшний день громадный массив научных исследований в области разработки и применения металлокомплексов полимерной природы, исследования полигуанидинов предлагаемой структуры в качестве основы для создания функциональных металлополимеров единичны. Макромолекулярные производные иммобилизуемых объектов - биогенных металлов железа и магния также недостаточно исследованы. Таким образом, синтез и исследование новых полимерных металлокомплексов на основе полигуанидинов и биогенных металлов с высоким уровнем биологической безвредности является актуальной задачей химии высокомолекулярных соединений и смежных с ней областей химической науки.

Цель настоящей работы – синтез, исследование закономерностей образования, структуры и свойств полимерных комплексов акрилатных производных гуанидина и целлюлозных композитов на их основе с ионами железа и магния.

Для достижения поставленной цели решались следующие экспериментальные и теоретические задачи:

- 1) Синтез полимерных металлокомплексов на основе полиакрилата гуанидина, полиметакрилата гуанидина, диальдегидцеллюлозных композитов на их основе с ионами железа и магния в процессе радикальной полимеризации и смешения в водном растворе;
- 2) изучение структурных особенностей и термических свойств разработанных полимерных металлокомплексов;
- 3) поиск и установление условий существования полимерных металлокомплексов в водных растворах;

4) изучение биологически активных свойств и возможности направленного высвобождения биогенных металлов из синтезированных полимерных металлокомплексов.

Научная новизна работы.

Синтезированы новые биологически активные полимерные металлокомплексы на основе полиакрилата гуанидина, полиметакрилата гуанидина и диальдегидцеллюлозных композитов на их основе с ионами железа и магния.

Впервые изучены структура и свойства синтезированных гуанидинсодержащих полимерных металлокомплексов; установлен механизм комплексообразования, найдены оптимальные условия их образования и устойчивости.

Показано, что использование метода радикальной полимеризации позволяет получать полимерные металлокомплексы на основе гуанидинсодержащих полимеров и композитов со структурой «ядро-оболочка», где ядром являются металлические частицы, а оболочка представляет собой полигуанидин или композит на его основе.

Впервые получены наночастицы Fe^{2+} , Mg^{2+} , стабилизированные в матрице полимерного композиционного материала на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина.

Оценена антимикробная активность новых полимерных металлокомплексов в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Выявлена взаимосвязь между структурой полимерных металлокомплексов и пролонгированностью их биологического действия.

Теоретическая и практическая значимость. Установлена возможность регулирования пролонгированности действия синтезированных полимерных металлокомплексов при варьировании их структуры, pH раствора и т.д., что позволит целенаправленно управлять процессом дозирования лекарственного препарата в различных средах организма, повысить эффективность его использования и снизить негативное воздействие на организм. В опытах на клетках грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов показано, что синтезированные полимерные металлокомплексы обладают бактерицидной активностью. Выявлено, что синтезированные металлокомплексы акрилатных полигуанидинов и композитов на их основе с ионами железа обладают высокой биодоступностью (75%), что в перспективе способно расширить терапевтические возможности лечения железодефицитной анемии. Полученные результаты указывают на перспективность использования синтезированных полимерных металлокомплексов в качестве основы для создания лекарственных препаратов нового поколения.

Методология и методы исследования. Методология работы заключается в изучении комплексообразования акрилатных производных полигуанидинов и диальдегидцеллюлозных композитов на их основе с ионами железа (II) и магния, установление влияния природы полимерных прекурсоров и способа получения на структуру макромолекулярных металлокомплексов, размерные характеристики образующихся частиц, бактерицидную активность и биодоступность. Выбранная методология обоснована с использованием научных трудов отечественных и зарубежных авторов в области синтеза, исследования структуры и свойств металло-содержащих полимеров, в том числе биологически активных полигуанидинов. В работе использованы следующие методы исследования: сканирующая (растровая) микроскопия, рентгенофазовый и рентгено-флюоресцентный анализ, ИК-спектроскопия, рентгеновский элементный микроанализ, рентгеновская фото-электронная спектроскопия, термогравиметрия, дифференциально-сканирующая калориметрия, ионометрия, фотоэлектроколориметрия, лазерный анализ размера частиц, микробиологические методы оценки бактерицидной активности.

Положения, выносимые на защиту:

- Использование метода радикальной полимеризации позволяет синтезировать полимерные металлокомплексы на основе гуанидинсодержащих полимеров и композитов со структурой «ядро-оболочка», где ядром являются металлические частицы, а оболочкой полигуанидины или композиты на его основе;
- Использование для получения полимерных металлокомплексов композитов на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина позволяет получать частицы металлов с меньшими размерами и более узким распределением по размерам, чем в случае комплексов с исходными полигуанидинами;
- Соотношение концентрации полимера и ионов металла в водном растворе оказывает существенное влияние на структуру образующегося комплекса, варьированием которого позволяет регулировать растворимость полимерных металлокомплексов в воде;
- Варьирование структуры гуанидинсодержащих макролигандов для связывания ионов металлов позволяет регулировать биологическую активность и пролонгированность действия полимерных металлокомплексов;
- Полимерные металлокомплексы гуанидинсодержащих полимеров и композитов с ионом железа обладают биодоступностью, превышающей в 2 раза известные препараты для лечения анемии, содержащие ионы железа (II).

Достоверность полученных результатов подтверждается надежностью

использованной совокупности физико-химических методов исследования, воспроизводимостью и согласованностью экспериментальных данных.

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе научной литературы по теме диссертации, выполнении экспериментальной части работы и обработке полученных результатов. Выбор стратегии исследований, планирование этапов работы, обсуждение полученных результатов, формулирование выводов выполнены совместно с научным руководителем.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих российских и международных научных конференциях: Международные научные конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспектива-2015», «Перспектива-2016» (Нальчик, 2015, 2016), XII, XIII и XIV Международных научно-практических конференциях «Новые полимерные композиционные материалы» (г. Нальчик, 2016-2018гг.), 7-й Международной научно-методической конференции «Химия: состояние, перспективы развития» (Грозный 2017г.), XXIII-й Международной научно - практической конференции «Наука сегодня: теория, практика, инновации» (Москва, 2017г.), 7-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование» – 2018».

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Структура и объем работы. Диссертация общим объемом 136 страниц состоит из введения, 3-х глав, заключения, списка цитируемой литературы (182 наименования). Диссертация включает 68 рисунков, 10 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность проблемы и выбранного направления исследования, обозначена общая характеристика диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 посвящена обзору известных в литературе полигуанидинов и модифицированных полисахаридов, композиционных материалов на их основе. Особое внимание уделено комплексообразующим свойствам полигуанидинов и целлюлозных композитов с ионами различных металлов, приведены данные о механизме образования полимерных металлокомплексов на основе полиэлектролитов. Рассмотрены перспективы применения полимерных гуанидинсодержащих металлокомплексов для адресной доставки лекарственных веществ. Сделаны выводы, обосновывающие цели и задачи исследований, поставленные в работе.

Глава 2 (Экспериментальная часть) включает основные объекты исследования и их характеристики. Представлены методики получения полимерных и композиционных материалов, их металлокомплексов с ионами железа и магния. Приведены и охарактеризованы методы исследования, использованные в работе для изучения структуры, физико-химических и биологических свойств полученных материалов.

Глава 3 (обсуждение результатов) состоит из семи разделов, в которых изложены результаты проведенных экспериментальных исследований и их обсуждение.

3.1. Синтез полимерных металлокомплексов ионов железа (II) и магния с акрилатными полигуанидинами и целлюлозными композитами на их основе

Синтез полимерных металлокомплексов на основе полиакрилата и полиметакрилата гуанидина и целлюлозных композитов на их основе осуществляли двумя способами: 1) радикальной полимеризацией акрилата гуанидина (АГ) или метакрилата гуанидина (МАГ) в водных растворах солей $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ в присутствии в качестве радикального инициатора персульфата аммония; в случае композитов диальдегидцеллюлозу (ДАЦ) предварительно обрабатывали исходными мономерами и далее аналогично проводили радикальную полимеризацию в указанных водных растворах солей металлов; 2) насыщением предварительно синтезированных полиакрилата (ПАГ) и полиметакрилата гуанидина (ПМАГ) и целлюлозных композитов на их основе ионами железа (II) или магния путем смешения водных растворов полимеров (композитов) и солей $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре.

3.2. Исследование структуры металлокомплексов полиакрилата и полиметакрилата гуанидина с ионами железа (II) и магния

Исследование полимерных металлокомплексов полиакрилата и полиметакрилата гуанидина с ионами железа (II) и магния, полученных радикальной полимеризацией методом ИК-спектроскопии показало, что введение ионов металлов сопровождается значительным изменением спектров исходных акрилатных полигуанидинов. Образование комплекса полиакрилата гуанидина с ионами железа (II) сопровождается расщеплением и расширением $\text{C}=\text{O}$ связей ПАГ в области 1250 см^{-1} , а также перераспределением интенсивностей в области $1260\text{-}1500 \text{ см}^{-1}$, где проявляются деформационные колебания CH- , $\text{CH}_2\text{-}$, что явно указывает на сильное влияние ионов железа на структуру ПАГ и свидетельствует о взаимодействии ионов железа с карбоксильной группой (рис. 1а). Происходит также пере-

распределение интенсивностей маятниковых колебаний связей N – H при 855 см^{-1} и 817 см^{-1} ПАГ, и смещение валентных колебаний NH-групп в области $2800\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ в длинноволновую область, что подтверждает появление аминных групп, участвующих в координационных связях с ионами железа.

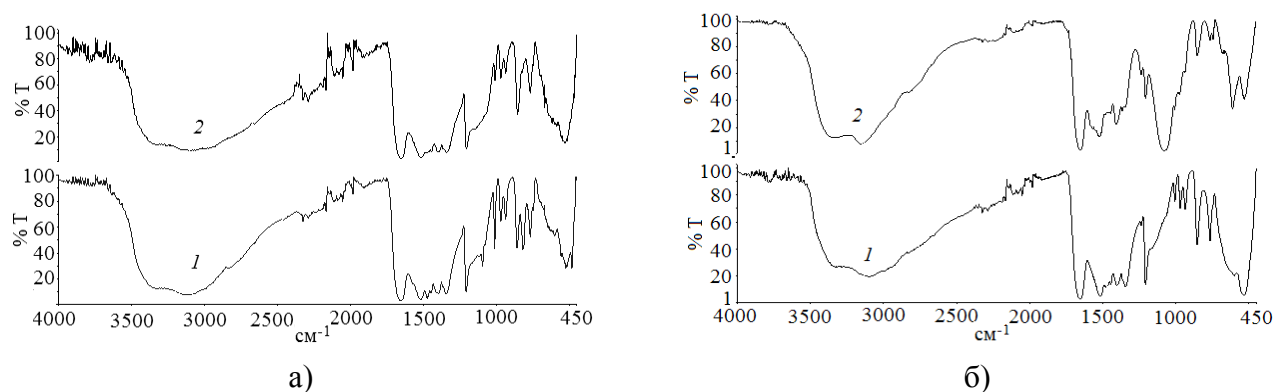


Рисунок 1 – ИК-спектры: а – ПАГ (1); ПАГ/ Fe^{2+} (2) (полимеризация); б - ПМАГ(1) и ПМАГ/ Fe^{2+} (2) (полимеризация)

Анализ ИК-спектров ПАГ и железосодержащего комплекса на его основе показал, что ионы Fe^{2+} активно взаимодействуют как с атомом кислорода карбоксилат-иона, так и с атомом азота аминной группы ПАГ, образуя новое координационное соединение. Подобная картина наблюдается и в случае ПМАГ (рис. 1 б).

Отметим, что, полосы поглощения 1528 см^{-1} (для ПМАГ) или 1523 см^{-1} (для ПАГ), характерные для делокализованного цвиттер-иона и соответствующие координационно-связанному карбоксилу сохраняются в ИК-спектрах металлополимерных комплексов ПАГ и ПМАГ. Это говорит о сохранении биполярного характера исходных акрилатных полигуанидинов. Расщепление полосы ионизированной карбоксильной группы и уменьшение ее интенсивности в комплексах также подтверждает координационное связывание карбоксилат-аниона с ионом металла наряду с катионами гуанидина. Изменения, наблюдаемые в ИК-спектрах полимерных комплексов ПАГ – Fe^{2+} , ПМАГ – Fe^{2+} , характерны и для иона магния, однако по сравнению с ионами железа они проявляют менее выраженное взаимодействие с изученными полигуанидинами.

ИК-спектры полимерных металлокомплексов ПАГ и ПМАГ, полученных при смешении готовых полимеров с солями металлов, также подтвердили образование комплексных соединений (рис. 2).

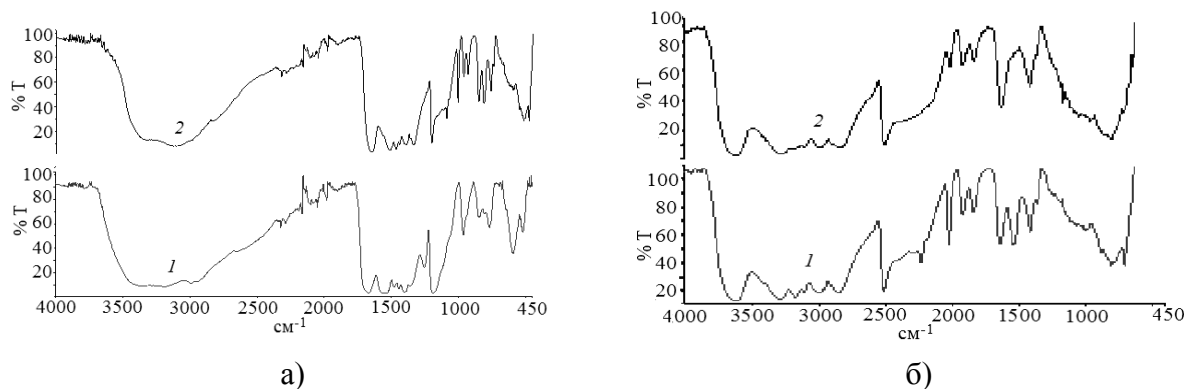


Рисунок 2 – ИК-спектры: а – ПАГ(1); ПАГ/ Fe^{2+} (2) (смешение); б – ПМАГ(1); ПМАГ/ Fe^{2+} (2) (смешение)

Однако, в отличие от ИК-спектров металлополимерных комплексов, полученных методом радикальной полимеризации, ИК-спектры комплексов, полученных методом смешения имеют иную картину. Большинство характеристических полос, присущих ПАГ и ПМАГ, на ИК-спектрах сохраняется, что свидетельствует о меньшей степени внедрения ионов металла в структуру полимера. Увеличение интенсивности полос асимметричных и симметричных валентных колебаний ионизированной карбоксильной группы COO^- в области 1520 см^{-1} и деформационных колебаний $NH-$ групп гуанидинового фрагмента в области $530-600\text{ см}^{-1}$ свидетельствует, что в координацию с катионом металла включены оба активных лиганда ПАГ (карбоксилат-ион и гуанидин). Аналогичные закономерности наблюдаются и для комплекса с ПМАГ.

Рентгенофазовый анализ синтезированных полимерных металлокомплексов подтверждает данные ИК-спектроскопии об образовании новых структур координационных соединений. Как показывают рентгеновские данные, исходный полимер (ПАГ) имеет дифракционную картину кристаллического вещества (1) (рис. 3 а).

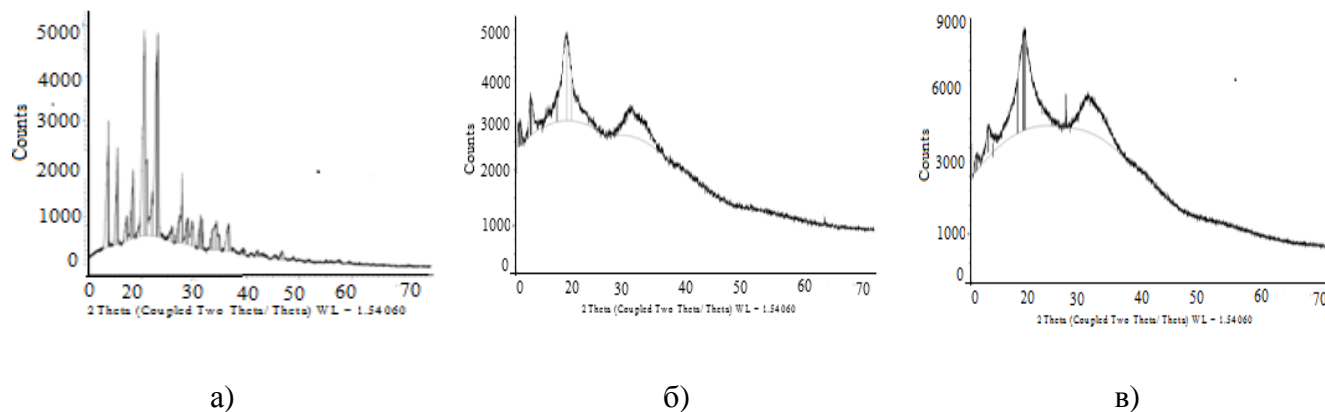


Рисунок 3 - Дифрактограммы ПАГ (а), ПАГ/ Fe^{2+} (б), ПАГ/ Mg^{2+} (в)

На примере ПАГ наглядно можно наблюдать, что внедрение ионов металлов в структуру акрилатных полигуанидинов в процессе радикальной полимеризации сопровождается значительным снижением его степени кристалличности (рис. 3, кривые б, в), что, вероятнее всего, связано со снижением плотности упаковки при образовании объемных боковых заместителей полимерной цепи.

Предполагаемая структура координационного узла полученных комплексов приведена ниже:

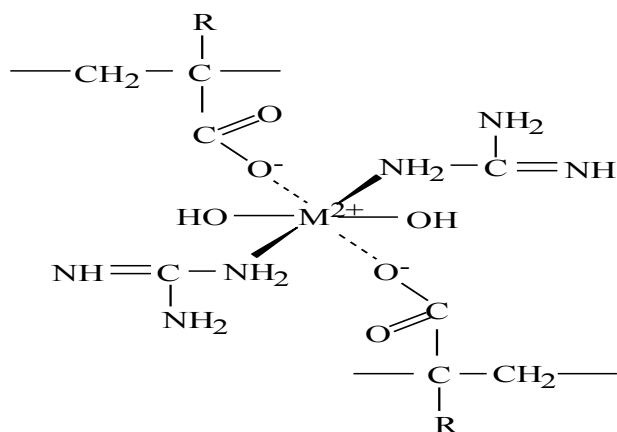


Схема 1. Предполагаемая структура координационного узла полученных полимерных металлокомплексов

Как правило, ионы металлов связываются с макролигандами посредством образования нескольких связей как с одной (внутримолекулярные), так и с несколькими (межмолекулярные комплексы) цепями. Синтезированные полимерные металлокомплексы на основе акрилатных производных гуанидина и ионов железа (II) и магния представляют собой внутримолекулярные комплексы, что подтверждается их хорошей растворимостью в воде.

Увеличение концентрации ионов металла в водном растворе полимера (больше 1 %) приводит сначала к частичной, а затем и полной потере растворимости полимерного металлокомплекса. Это обусловлено усилением межмолекулярного взаимодействия вследствие сшивки макромолекул ионами металлов.

3.3. Исследование структуры полимерных металлокомплексов на основе композита диальдегидцеллюлозы с акрилатными полигуанидинами

Введение ионов металлов в композиционные материалы на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина как в процессе радикальной полимеризации, так и в процессе смешения также сопровождается значительными изменениями их ИК-спектров. В ИК-спектрах исходного композита ДАЦ/ПАГ и полученного нового соединения ДАЦ/ПАГ/ Fe^{2+} наблюдается практически полное перераспределение полос поглощений (рис. 4, а). Взаимодействие с гуанидиновым фрагментом подтверждается значительным расширением полос валентных колебаний NH-связей гуанидинового катиона в области 3385 и 3100 см^{-1} . Усиление

ние и образование новых полос поглощения в области $1800-750\text{ см}^{-1}$ с пиками 1479 см^{-1} , 1444 см^{-1} , 1258 см^{-1} , 847 см^{-1} и 764 см^{-1} свидетельствует о том, что ионы Fe^{2+} входят в структуру композита ДАЦ/ПАГ за счет взаимодействия с атомом кислорода карбоксилат-иона и атомом азота аминной группы акрилата гуанидина. ИК спектры демонстрируют также взаимодействие с целлюлозным фрагментом композита.

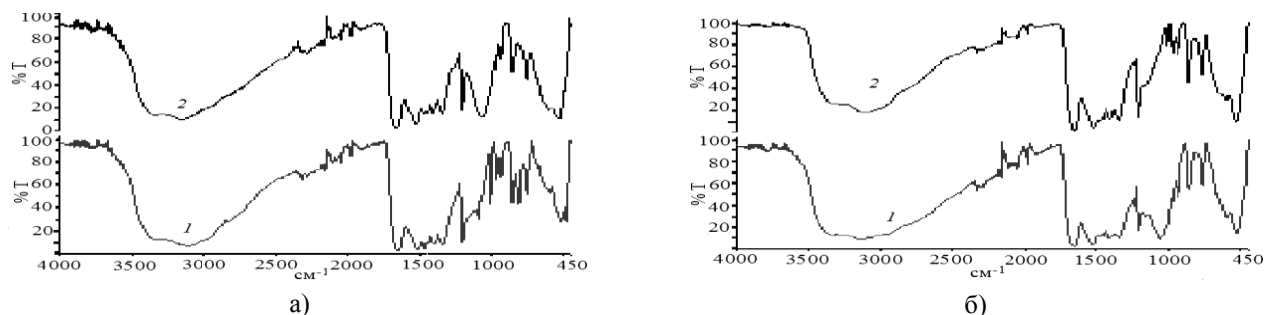


Рисунок 4 – ИК-спектры ПАГ/ДАЦ(1), ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ(2) (полимеризация) (а); ПМАГ/ДАЦ(1); ПМАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ(2) (полимеризация) (б)

Например, в композите ДАЦ/ПАГ/ Fe^{2+} значительно увеличивается интенсивность пиков в области $1100-1160\text{ см}^{-1}$, соответствующих диальдегидцеллюлозе. Появление на ИК-спектре ДАЦ/ПАГ/ Fe^{2+} узкого пика при 670 см^{-1} и нескольких маленьких полос поглощения в области низких частот говорят об образовании связи М – О и также доказывает образование нового координационного соединения.

Аналогичные закономерности наблюдаются и в случае композита ПМАГ/ДАЦ с ионами Fe^{2+} (рис. 4, б).

Сравнительный анализ ИК спектров металлополимерных композитных соединений, полученных методом смешения, показывает, что в отличие от комплексов, полученных методом радикальной полимеризации, наблюдается практически полное перераспределение полос интенсивностей (рис. 5, а и б).

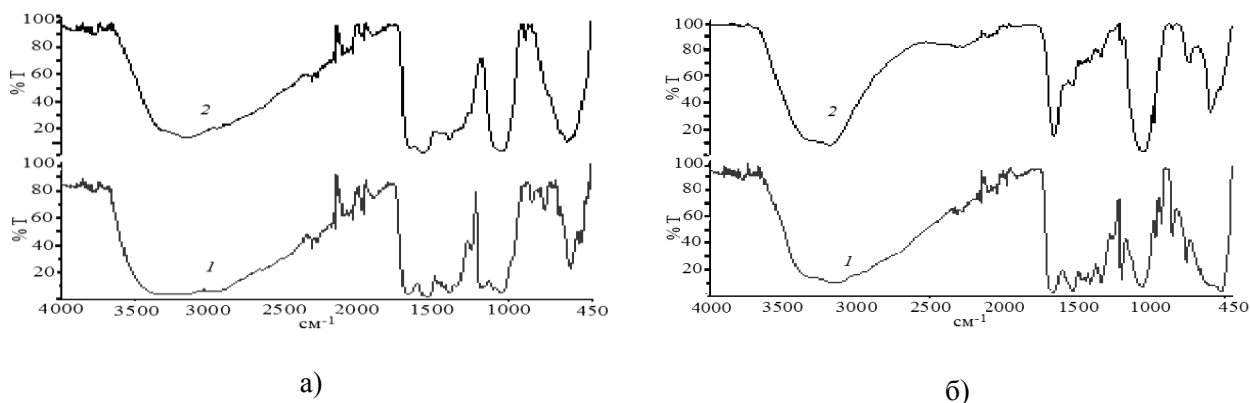


Рисунок 5 – ИК-спектры а) ПАГ/ДАЦ(1); ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ(2) (смешение); б) ПАГ/ДАЦ(1); ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ(2) (смешение)

Так, например, для композита ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ, полученного методом смешения наблюдается усиление пика при 1539 см^{-1} , образование пиков при 1480 см^{-1} , 1444 см^{-1} , 1403 см^{-1} , расщепление пика при 1055 см^{-1} исходного композита с образованием нескольких полос в области $1190\text{-}1057 \text{ см}^{-1}$, соответствующих пикам адсорбированной воды. Помимо этого, происходит образование новых пиков при 847 см^{-1} и 764 см^{-1} , которые отвечают за М–N-связь, также исчезает пик при 614 см^{-1} исходного полимера и появляются пики при $590\text{-}524 \text{ см}^{-1}$ связи М – О. Это позволяет сделать предположение, что образование комплекса композитных целлюлозосодержащих полигуанидинов с ионами железа и магния при их смешении в водном растворе происходит в результате замещения молекул воды в координационной сфере сольватированного иона металла ОН-группами диальдегидцеллюлозы и взаимодействия железа и магния с карбоксилат-ионами и гуанидиновыми группами композита, находящимися на поверхности композита. Гидратированные ионы металлов в растворе из-за больших размеров не могут проникать в узкие межфибриллярные пространства диальдегидцеллюлозы, поэтому их адсорбция происходит преимущественно на поверхности более крупных пор композитного материала.

Как показывают рентгеновские данные, исходный композит ПАГ/ДАЦ имеет преимущественно аморфную структуру. При этом введение в матрицу ПАГ/ДАЦ металлических ионов методом радикальной полимеризации приводит к повышению степени аморфности, о чем можно судить по исчезновению пиков, соответствующих участкам кристалличности (рис. 6, а и б).

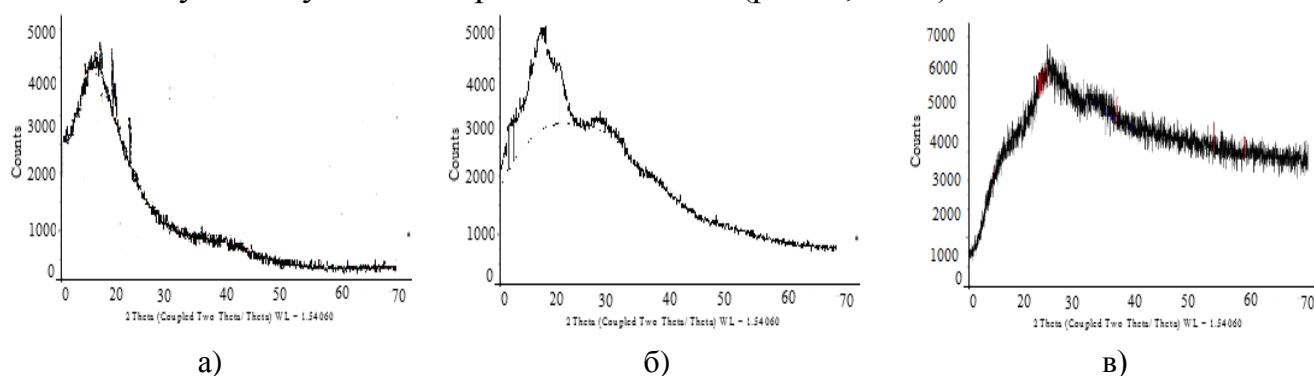


Рисунок 6 – Дифрактограмма ПАГ/ДАЦ (а) (полимеризация); ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (б) (полимеризация); в) ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (смешение)

В случае же получения металлополимерного композита методом смешения наблюдается полная рекристаллизация образца (рис. 6, в). Наблюдаемое изменение надмолекулярной организации композита связано с исчезновением внутренних напряжений в целлюлозе при сорбции воды и гидратированных ионов металлов. Молекулы воды и гидратированные ионы металлов, проникая между макро-

молекулами диальдегидцеллюлозы в менее упорядоченных областях, раздвигают их, приводя к перестройке надмолекулярной структуры.

3.4. Влияние pH на процесс образования полимерных металлокомплексов на основе полиакрилата и полиметакрилата гуанидина и композитов на их основе

Образование комплексных соединений полигуанидинов с ионами железа (II) как в процессе радикальной полимеризации, так и при смешении сопровождается изменением цвета растворов от прозрачного до бледно-коричневого. В фотометрическом спектре раствора полимерных комплексов акрилатных производных гуанидина с ионом железа (II) наблюдается широкая полоса поглощения в области 400-550 нм с максимумом полосы поглощения при 500 нм для ПАГ и 510 нм для ПМАГ (рис. 7)

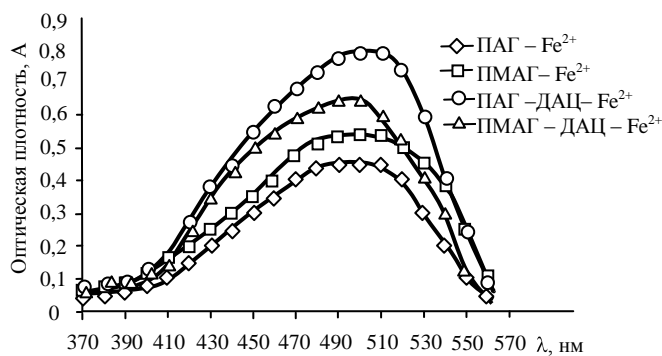


Рисунок 7 – Зависимость оптической плотности растворов комплексов от длины волны λ

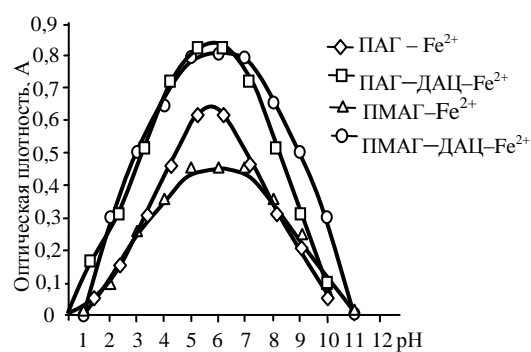


Рисунок 8 – Зависимость оптической плотности растворов комплексов от pH среды

Одним из ключевых факторов, влияющих на связывание ионов металлов с макролигандами, является значение pH раствора. В связи с этим изучено влияние pH реакционной среды на процесс комплексообразования ионов железа (II) и магния с ПАГ и ПМАГ и целлюлозосодержащими композитами на их основе ПАГ/ДАЦ, ПМАГ/ДАЦ (рис. 8).

Как показали проведенные исследования, наиболее устойчивые комплексы образуются в интервале pH = 6-7 водного раствора.

3.5. Содержание и распределение металлов в металлполимерных комплексах на основе полигуанидинов

Исследование состава синтезированных комплексов методом рентгенофлуоресцентного анализа и микроанализа участков образца показало наличие в составе полученных образцов ионов железа (рис. 9).

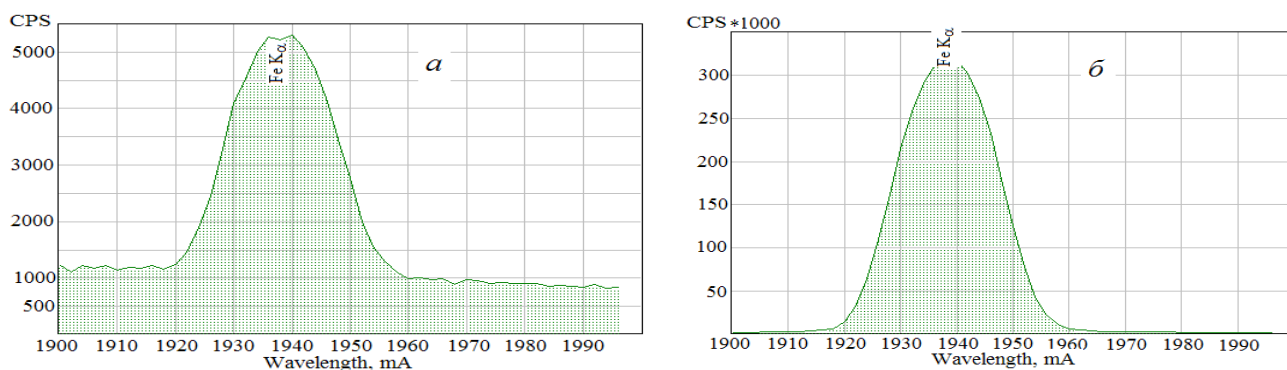


Рисунок 9 – Рентгено-флюоресцентный анализ ПАГ/Fe²⁺(полимеризация) (а), смешение (б)

Электронно-микроскопические исследования металлосодержащих полимеров, полученных методом радикальной полимеризации, показало образование частиц преимущественно сферической формы (рис. 10).

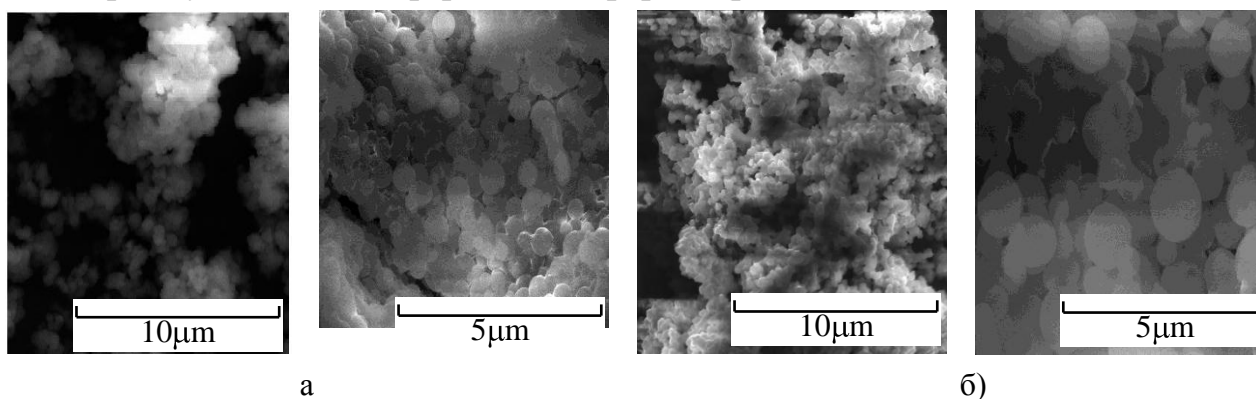


Рисунок 10 – Микрофотографии металлокомплексов, полученных полимеризацией: ПМАГ/Mg²⁺ (а); ПМАГ/Fe²⁺(б)

При получении полимерных металлокомплексов в процессе смешения образование микросфер не обнаружено (рис. 11).

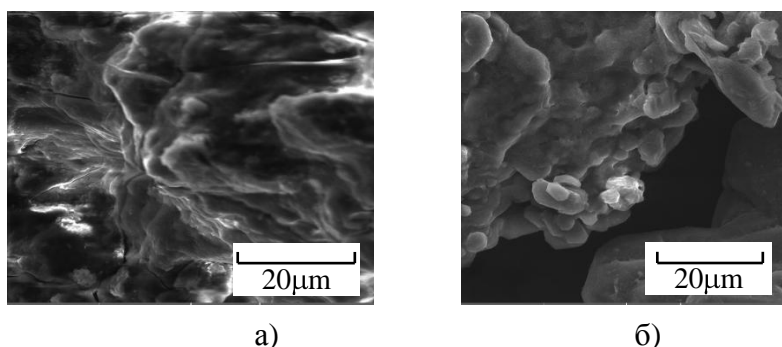


Рисунок 11 – Микрофотографии металлокомплексов, полученных смешением: ПАГ/Fe²⁺(а) ; ПАГ/Mg²⁺ (б)

Таким образом, полимерные металлокомплексы, образующиеся в процессе радикальной полимеризации, имеют характерную структуру «ядро – оболочка», где ядром являются металлические частицы, а оболочка представляет собой полимер. Расположение металла преимущественно внутри полимерных микросфер

подтверждается рентгеновским микроанализом участков микросфер, который показал высокое, до 70 %, содержание металлической фазы в микросферах (рис. 12).

Подобные структуры в последнее время вызывают большой интерес, так как имеют самый широкий спектр применения – от использования в магнитной сепарации различных технических сред до полимерных суспензий биомедицинского назначения. Обнаружено, что в комплексах, полученных смешением, во всех случаях наблюдается большее содержание металлической фазы (рис. 12, б).

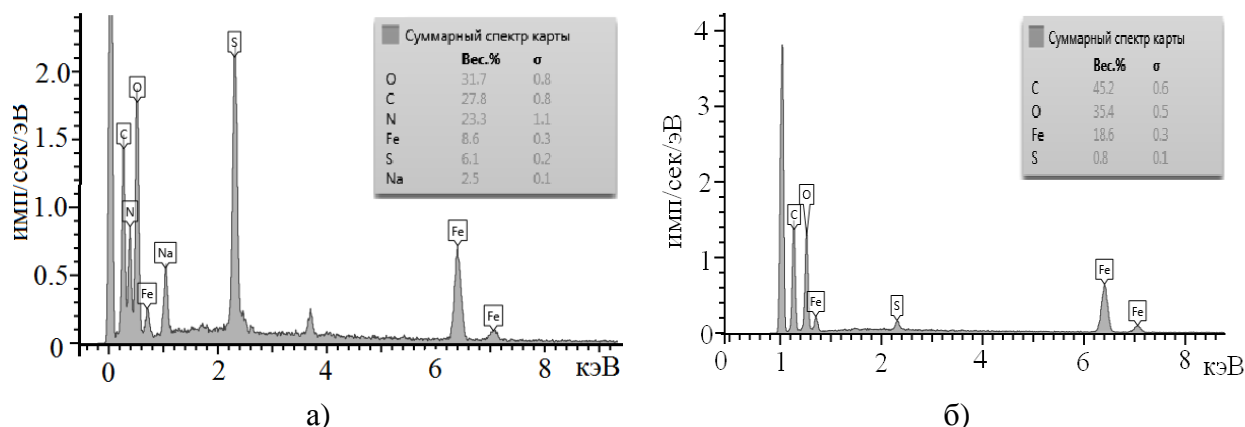


Рисунок 12 – Элементный анализ участков образца ПМАГ/ Fe^{2+} (полимеризация) (а); ПМАГ/ Fe^{2+} (смешение) (б)

Видимо, это связано с тем, что в процессе смешения, наряду с внутримолекулярными комплексами, частично образуются межмолекулярные. Частичная «сшивка» макролигандов через ионы металла подтверждается видимым повышением вязкости реакционного раствора при длительном (более 1 часа) перемешивании.

В случае комплексов с ионами Mg^{2+} как при полимеризации, так и при смешении наблюдается меньшее содержание металла в комплексе по сравнению с железосодержащими полимерами. Повышенную способность полигуанидинов и композитов на их основе к взаимодействию с ионами Fe^{2+} показали и проведенные исследования по определению селективности извлечения ионов металлов полимерными соединениями из водных растворов их солей (рис. 13 а и б).

Обнаружено, что при рН 7 из раствора, содержащего смесь ионов железа и магния в соотношении 1:1, полигуанидины и композиты на их основе преимущественно извлекают ионы железа (рис. 13). Это также подтверждает сделанные при ИК-спектральных исследованиях выводы о более сильном взаимодействии ионов железа с функциональными группами полимеров и композитов.

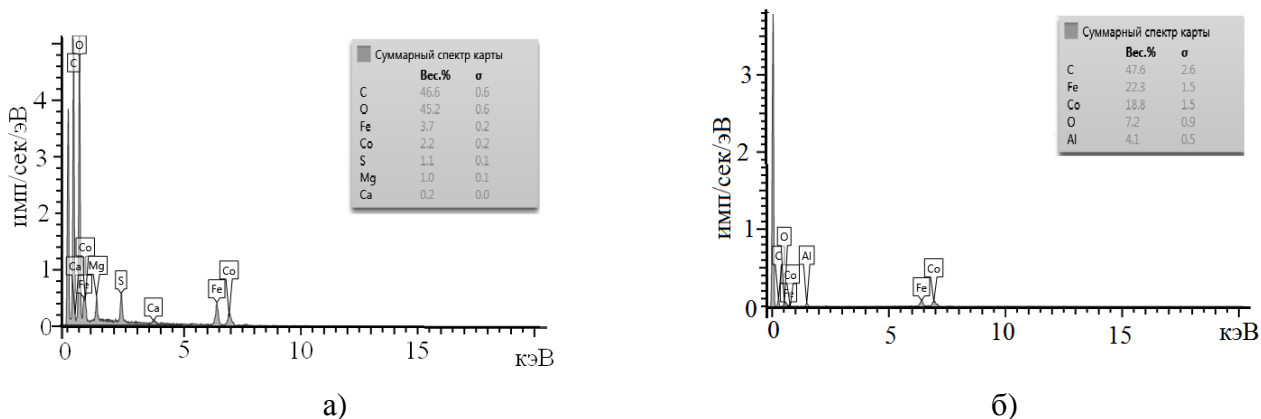


Рисунок 13 – Селективность ПМАГ (а), ПМАГ-ДАЦ (б) по отношению к Fe^{2+} , Co^{2+} и Mg^{2+}

По данным электронной микроскопии и дифракционного анализа размера частиц при формировании полимерных металлокомплексов в зависимости от строения полимерного макролиганда образуются как нано – так и микрочастицы размерами от 10 нм до 100 мкм (рис. 14). Максимальное содержание фракций наночастиц в комплексах составляет до 10 %.

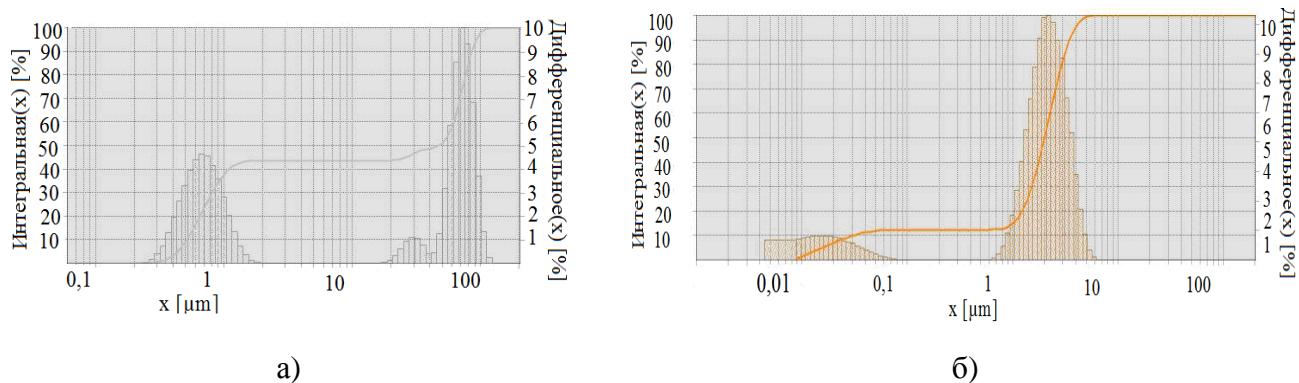


Рисунок 14 – Распределение частиц по размерам в металлокомплексах: ПМАГ/ Fe^{2+} (а); ПМАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (б)

Как видно из рис. 14 во всех случаях при переходе от полимера к композиционному материалу в металлокомплексах появляется фракция с наноразмерными частицами. Отметим также, что в композитах формируются частицы с более узким распределением частиц по размерам, что указывает на то, что за время реакции радикальной полимеризации макромолекулы композита эффективнее успевают стабилизировать растущие частицы, содержащие новую металлическую фазу, пока они еще достаточно малы, образуя на их поверхности своеобразную защитную полимерную оболочку.

Рентгеновский микроанализ участков образцов металлокомплексов на основе композитов показал, что по сравнению с комплексами полимер-металл, целлюлозные композиты сорбируют на себя больше ионов металлов (рис. 15).

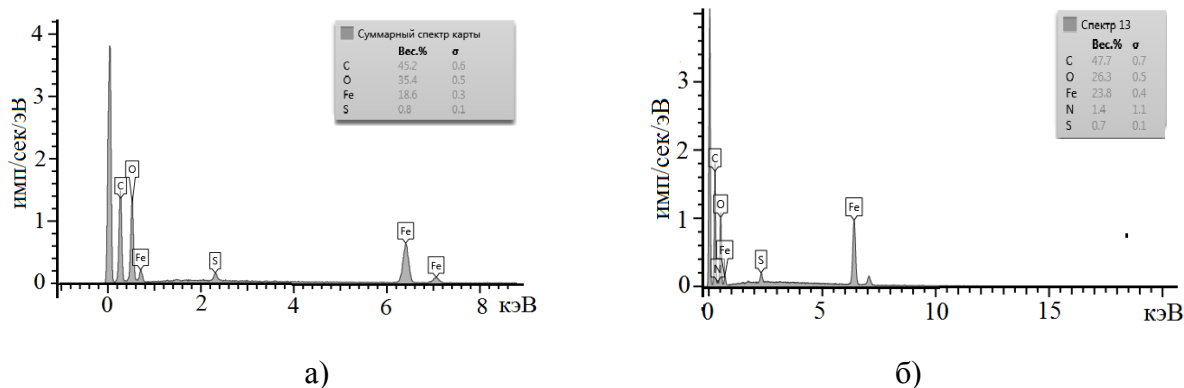


Рисунок 15 – СЭМ ПАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация) (а); ПАГ/Fe²⁺/ДАЦ (смешение) (б)

Как и в случае с исходными полигуанидинами ПАГ и ПМАГ, большее содержание металлической фазы наблюдается в композитах, полученных смешением в водном растворе.

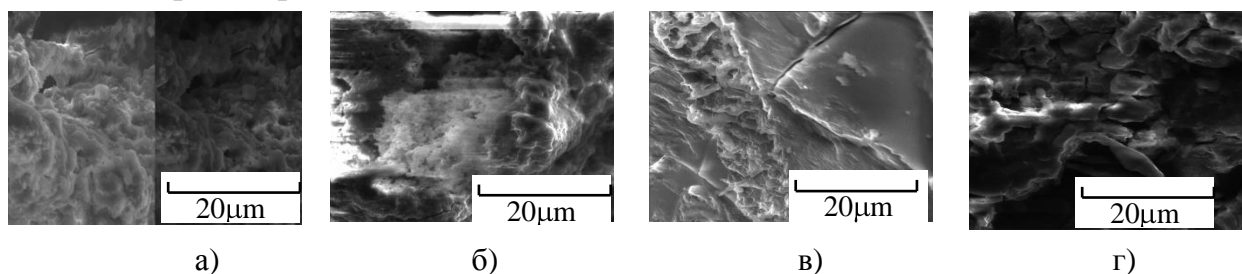


Рисунок 16 – Микрофотографии ПМАГ/Mg²⁺/ДАЦ (смешение) (а); ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (смешение) (б); ПМАГ/Mg²⁺/ДАЦ (полимеризация) (в); ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация) (г)

Металлополимеры на основе ДАЦ имеют рыхлую объемную структуру. Морфология поверхности полимерного композита с ионами металлов в значительной степени меняется по сравнению с исходным композитом: она представляет собой развитую пористую структуру, напоминающую губку со множеством каналов (рис. 16). Это может являться важной характеристикой для обеспечения транспорта реагентов в случае использования композитов в качестве катализаторов различных химических реакций или для направленной доставки лекарственных препаратов.

3.6. Исследование химических состояний атомов железа в синтезированных металлокомплексах

Известно, что двухвалентное железо в присутствии кислорода воздуха легко переходит в трехвалентное. В связи с этим представляло интерес определить химическое состояние ионов железа в синтезированных металлокомплексах методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС).

Анализ состава и химических состояний атомов железа в полимерных металлокомплексах ПМАГ/Fe²⁺ и ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ, синтезированных в процессе

радикальной полимеризации, позволил выявить в исследованных образцах значительное содержание железа в состоянии Fe^{2+} (табл. 1)

Как видно из полученных результатов большая устойчивость двухвалентного железа к окислению наблюдается в металлокомплексах на основе гуанидинсодержащих композитов диальдегидцеллюлозы. Очевидно, это связано с дополнительным влиянием восстановительных свойств альдегидных групп ДАЦ.

Таблица 1 – Соотношение содержания Fe^{2+} и Fe^{3+} в образцах полимерных металлокомплексов

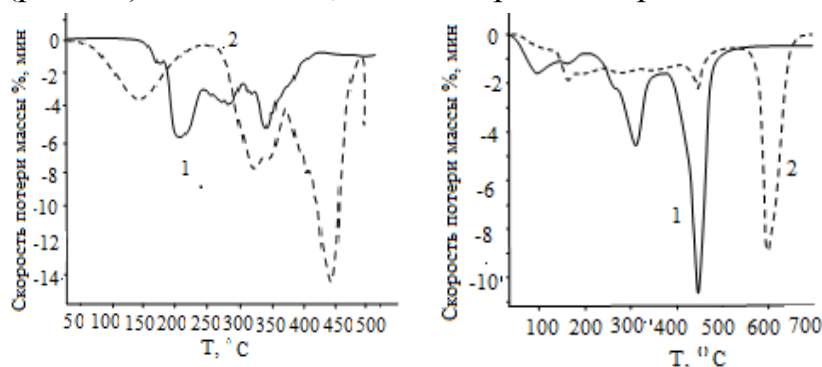
Элемент	Энергия связи, эВ	Относительное содержание, ат. %
ПМАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ		
Fe^{2+}	54.02	93.06
Fe^{3+}	56.74	6.94
ПМАГ/ Fe^{2+}		
Fe^{2+}	52.77	63.6
Fe^{3+}	55.67	36.4

По сравнению с металлокомплексами, полученными в процессе полимеризации, в композитах, полученных смешением в водном растворе содержится большее количество ионов $Fe(III)$, что связано с тем, что в процессе смешения имеется больший доступ кислорода в реакционный сосуд.

Рентгеновские фотоэлектронные спектры металлокомплексов во всех случаях содержат две компоненты - одна соответствует $Fe(III)$, другая - $Fe(II)$. При этом соотношение двухвалентного и трехвалентного железа зависит от структуры комплексообразователя и способа получения металлокомплекса.

3.7. Исследование термических свойств полимерных металлокомплексов

Сравнение термограмм полученных полимерных металлокомплексов (рис. 17) показывает, что их термолитз происходит в 3 стадии.



1 – ПАГ, 2 – ПАГ- Fe^{2+}

1 – ПАГ/ДАЦ, 2 –
ПАГ/ДАЦ- Fe^{2+}

Рисунок 17 – Дериватограммы исходных полимерных материалов и металлокомплексов на их основе

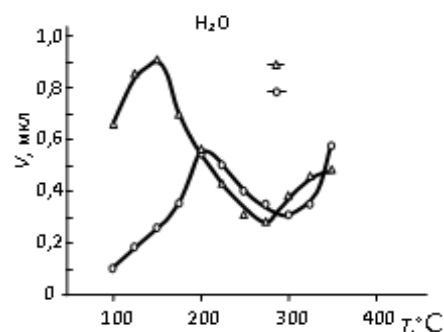


Рисунок 18 – Кинетические кривые выделения воды из образцов металлокомплексов: 1 - ПАГ- Fe^{2+} ; 2- ПАГ/ДАЦ- Fe^{2+}

На первой стадии при температурах 100-150 °С имеются тепловые эффекты, который соответствует процессам дегидратации. Последующие экзотермические термоэффекты, наблюдаемые в области 300–350 °С, связаны, вероятнее всего, с процессами перехода цвиттер-ионной связи в амидную –C(O)–NH–, сопровождающимися межмолекулярной дегидратацией. Это подтверждается данными газовой хроматографии образцов полимерных металлокомплексов.

Как видно из рис. 18, в области 300-350 °С наблюдается выделение межмолекулярной воды. Два эндотермических эффекта в области 300–200 °С и 400–440 °С относятся к разложению полигуанидинового лиганда, обусловленного последовательной деструкцией гуанидинового фрагмента и углеродного скелета. Отметим, что внедрение в структуру исследованных полигуанидинов и композитов на их основе ионов металлов способствует увеличению их термостойкости и еще раз подтверждает образование достаточно стабильных металлполимерных соединений.

3.8. Исследование бактерицидной активности синтезированных металлокомплексов

Исследована антимикробная активность синтезированных соединений по отношению к грамположительным и грамотрицательным тест-штаммам. (табл. 2).

Таблица 2 – Бактерицидные свойства разработанных металлосодержащих композитов и исходных соединений

№ пп	Соединение	E. coli ^a	St. Aureus ^б
1	ПАГ	---	+++
2	ПМАГ	---	+++
4	ДАЦ	---	---
5	ДАЦ/АГ	---	+++
6	ПАГ/Fe ²⁺	++	+++
7	ПАГ/Mg ²⁺	+++	+++
8	ПМАГ/ Fe ²⁺	++	+++
9	ПМАГ/ Mg ²⁺	+++	+++
10	ДАЦ/ПАГ/Fe ²⁺	++	+++
11	ДАЦ/ПАГ/Mg ²⁺	+++	+++
12	ДАЦ/ПМАГ/ Fe ²⁺	+++	+++
13	ДАЦ/ПМАГ/ Mg ²⁺	+++	+++

Примечания - (+++) – сплошной лизис бактериальной клетки, полностью задерживает рост данного штамма, (++) – частичный лизис клетки, наблюдаются зоны подавления роста через 48 часов (++) – частичный лизис клетки, наблюдаются зоны подавления роста через 72 часа, (---) – не активен.

Как видно из таблицы, во всех случаях введение ионов металлов в состав акрилатных полигуанидинов и их композитов на основе диальдегидцеллюлозы усиливает их антимикробную активность и расширяет спектр их действия в отношении изученных тест-штаммов.

3.9. Исследование скорости высвобождения ионов металлов из синтезированных полимерных металлокомплексов

В связи с тем, что железосодержащие полимеры являются перспективными для разработки новых лекарств против железодефицитной анемии, важно было исследовать высвобождение железа из синтезированных комплексов фотометрическим методом (рис. 19).

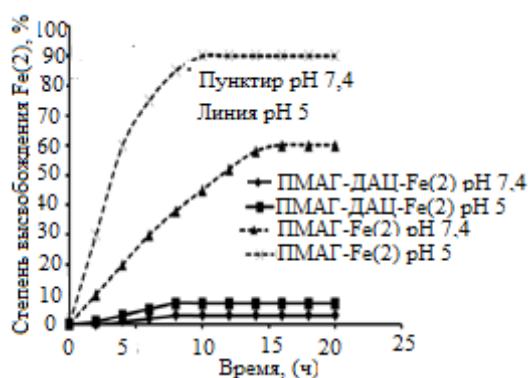


Рисунок 19 – Кинетические кривые pH-высвобождения Fe^{2+} в комплексах ПМАГ- Fe^{2+} и ПМАГ-ДАЦ- Fe^{2+}

Из полученных кинетических кривых видно, что высвобождение железа происходит быстрее в случае комплексов ПМАГ-Fe по сравнению с композитами. Полнота высвобождения биогенного металла из полимерного носителя составила 75 %, что значительно выше, чем у известных препаратов для лечения железодефицитной анемии, биодоступность которых не превышает 40 %.

Заключение

1. Впервые синтезированы полимерные металлокомплексные соединения акрилатных производных гуанидина и целлюлозных композитов на их основе с ионами железа и магния. Физико-химическими исследованиями установлены их структура и строение. Изучены их свойства и показано, что они проявляют пролонгированную биологическую активность.
2. Установлено, что полимерные металлокомплексные соединения, полученные в процессе радикальной полимеризации, образуются за счет внутримолекулярной координации ионов металлов с атомами кислорода карбоксилат-иона, азота амин-

ной группы гуанидинового фрагмента и гидроксильными группами диальдегидцеллюлозы, а в комплексах, полученных при смешении, ионы металлов связываются с макролигандами посредством как внутримолекулярного, так и межмолекулярного взаимодействия.

3. Найдены условия комплексообразования полиакрилата и полиметакрилата гуанидина и композитов на их основе с ионами железа и магния. Выявлено влияние концентрации ионов металлов на растворимость образующихся комплексов. Определена оптимальная концентрация металла для получения полимерных металлокомплексных соединений с хорошей растворимостью в водных растворах.

4. Исследованы термические свойства металлополимерных комплексов и установлено, что введение ионов металлов в структуру гуанидинсодержащих полимеров и композитов способствует увеличению их термостойкости

5. Обнаружено, что в металлополимерных комплексах композитов формируются частицы с более узким распределением частиц по размерам, что связано с тем, что в процессе реакции радикальной полимеризации макромолекулы композита успевают эффективнее стабилизировать растущие частицы, содержащие новую металлическую фазу.

6. Показано, что введение ионов металлов в состав акрилатных полигуанидинов и композитов на их основе усиливает их антимикробную активность и расширяет спектр их бактерицидного действия. Установлена принципиальная возможность и высокая эффективность закрепления на изученных полимерных системах биологически активных соединений. Выявлено, что полнота высвобождения биогенного металла из полимерного носителя при pH 5 составляет 75 %.

Результаты данной работы открывают перспективы для дальнейшего исследования и применения синтезированных соединений для создания новых высокоэффективных макромолекулярных лекарственных препаратов нового поколения.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

Статьи в журналах списка ВАК

1. Исупова, З.Ю. Исследования новых композиционных материалов на основе диальдегида целлюлозы и акрилата гуанидина с ионами кобальта / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова // Известия КБГУ. 2016. Т. 3. № 1. С. 41-44.
2. Исупова, З.Ю. Получение и исследование новых комплексных соединений полиакрилата гуанидина с ионами железа / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова // Известия КБГУ. 2016. Т. 3. № 1. С. 45-49.

3. Исупова, З.Ю. Новые металлосодержащие комплексы на основе гуанидинсодержащей диальдегидцеллюлозы / З.Ю.Исупова, С.Ю.Хаширова, А.А.Жанситов, В.А.Квашин, Э.В.Хакяшева, Ю.И.Мусаев, Ю.А.Малкандуев // Химические волокна 2017. № 6. С. 92-97.
4. Исупова, З.Ю. Исследование комплексных соединений акрилата гуанидина с ионами магния / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова, М.Х.Лигидов, С.И.Пахомов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2017. Т. 60. Вып. 5. С. 63-68.
5. Исупова, З.Ю. Синтез и исследование композитных полимерных металлокомплексов на основе полиметакрилата гуанидина и диальдегида целлюлозы ионами с железа(II) / З.Ю.Исупова // Фундаментальные исследования. 2018. № 9. С. 69-53
6. Исупова З.Ю. Исследование комплексных соединений метакрилата гуанидина с ионами магния / З.Ю.Исупова, С.Ю.Хаширова, А.А.Жанситов, С.А.Эльчепарова, З.Л.Бесланеева, И.В.Долбин // Химические волокна. 2018. № 1. С. 51-53.

Материалы Всероссийских и Международных конференций

7. Исупова, З.Ю. Исследование комплексообразующих свойств полимерного композита на основе диальдегидцеллюлозы и акрилата гуанидина с ионами железа / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова, В.А.Квашин // Материалы XII Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы». Нальчик: Принт-Центр, 2016. С. 154-157.
8. Исупова, З.Ю. Исследование новых металлосодержащих комплексных соединений акрилата гуанидина с ионами магния / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова, С.И.Пахомов, М.Х.Лигидов // Материалы XII Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы». Нальчик. Принт-Центр, 2016. С. 159-162.
9. Исупова, З.Ю. Получение и ИК-спектральное исследование новых металлокомпозитных соединений иона железа (II) с акрилатом гуанидина / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова, А.А.Жанситов // Материалы Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых – Перспектива 2016. Нальчик. 2016. Т. 1. С. 56-59.
10. Исупова З.Ю. Исследование новых комплексных соединений акрилата гуанидина с ионами железа / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова // Материалы XIII Международной научно-практической кон-

- ференции «Новые полимерные композиционные материалы». Нальчик. 2017. С. 88-92.
11. Исупова З.Ю. Исследование новых комплексных соединений метакрилата гуанидина с ионами железа / З.Ю.Исупова, С.А.Эльчепарова А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова //Материалы XIII Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы». Нальчик. 2017. С. 92-96
 12. Исупова З.Ю. Исследования металлокомплексных полимерных соединений на основе полиакрилата гуанидина с ионами железа (II) / З.Ю.Исупова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова // Материалы 7-й международной научно-методической конференции «Химия: состояние, перспективы развития», Грозный. 2017. С.130-134.
 13. Исупова З.Ю. Исследование новых металлокомпозитных комплексных соединений иона железа (II) с акрилатом гуанидина методом ик-спектроскопии / З.Ю.Исупова, А.А.Жанситов, С.Ю.Хаширова // Сборник материалов XXIII Международной научно практической конференции «Наука сегодня: теория, практика, инновации». Москва. 2017. С. 56-59.
 14. Исупова З.Ю. Новые биологические активные композиты на основе акрилатных полигуанидов / З.Ю.Исупова, В.А.Квашин, С.С.Хаширова, С.Ю.Хаширова / Материалы 7-й международной научно-методической конференции «Фармообразование» – 2018». Воронеж. 2018. С. 446-449.

Автор выражает глубокую благодарность всему коллективу Центра прогрессивных материалов и аддитивных технологий КБГУ за всестороннюю поддержку при выполнении работы, автор считает необходимым выразить глубокую признательность и благодарность руководителю ЦКП «Рентгеновская диагностика материалов», зав. кафедрой неорганической и физической химии, д.х.н., профессору Кушхову Х.Б., к.х.н., доценту кафедры неорганической и физической химии Лигидовой М.Н. и старшему преподавателю кафедры неорганической и физической химии, к.х.н. Тленкопачеву М.Р. за участие в проведении рентгеновских и микроскопических исследований.